

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Nuevos derivados de aductos diazaquinónicos : difusión de
su estereoquímica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Gómez Contreras

DIRECTORES:

Pilar Navarro Torres
Manuel Lora Tamayo

Madrid, 2015

GOM

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322355713

NUEVOS DERIVADOS DE ADUCTOS DIAZAQUINONICOS.

DISCUSION DE SU ESTEREOQUIMICA.

616384817

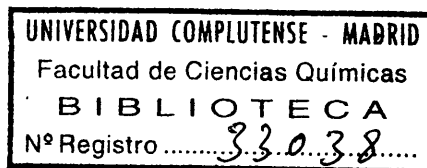
C35051061

MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

FERNANDO GOMEZ CONTRERAS



Madrid, 1976

La parte experimental de esta Memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de - Química de la Universidad Complutense de Madrid y en la Sección de Quimioterapia Anticancerosa del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Manuel Lora-Tamayo y a la Dra. Da. Pilar Navarro Torres, que han llevado a cabo la dirección de este trabajo, por su - constante interés y apoyo.

Así mismo, mi reconocimiento al Prof. de Investigación Dr. D. Guillermo García Muñoz, recientemente fallecido, y a los Prof. Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y Dr. D. José Luis Soto Cámara, por la acogida encontrada en sus respectivos Departamentos. Y a todos aquellos que con su ayuda han contribuido a hacer posible la Memoria adjunta.

Madrid, Septiembre 1976.

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION	1
2. ADUCTOS DE DIAZAQUINONAS	7
2.1. Preparación de la hidrazida 2, 3-naf- talendicarboxílica	11
2.2. Ensayos de cicloadición	17
3. REACCIONES CON N-BROMOSUCCINIMIDA	28
3.1. Antecedentes bibliográficos	30
3.2. Reacciones de los aductos en medio - acuoso	42
3.3. Reacciones de los aductos en disolu- ción de benceno	48
3.4. Reacciones de los aductos en disolu- ción de cloroformo: estudio conforma- cional	53
4. SINTESIS Y APERTURA DE EPOXIDOS ..	74
4.1. Antecedentes bibliográficos	76
4.2. Reacciones de epoxidación	92
4.3. Reacciones de apertura del ciclo oxi- ránico	102

	<u>Página</u>
4.4. - Acetilación de los productos de apertura	111
5. ESTUDIO ESTEREOQUIMICO POR RE- SONANCIA MAGNETICA NUCLEAR ..	116
5.1. Derivados de aductos de 2,3-dime- tilbutadieno	122
5.2. Derivados de aductos de isopreno	139
5.3. Derivados de aductos de butadieno	149
6. PARTE EXPERIMENTAL	164
6.1. Aductos de diazaquinonas	165
6.1.1. Preparación de hidrazi- das, dienos y oxidantes .	165
6.1.2. Síntesis de aductos	170
6.2. Transformaciones en los aductos	180
6.2.1. Reacciones con N-bromo- succinimida y bromo ...	180
6.2.2. Epoxidación con ácido - m-cloroperbenzoico ...	191
6.3. Apertura de epóxidos	195
6.4. Otras reacciones	205

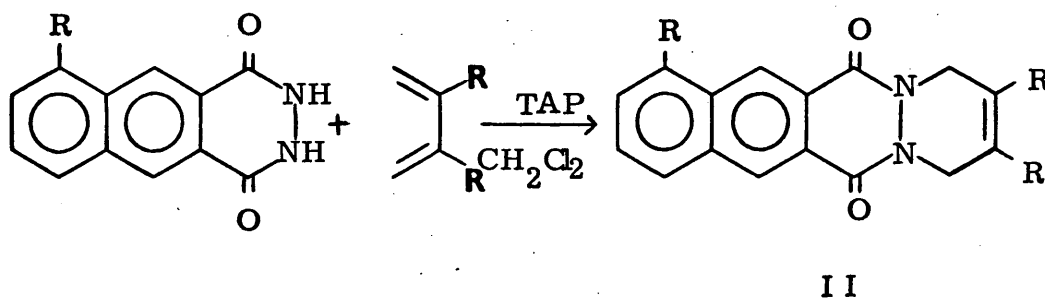
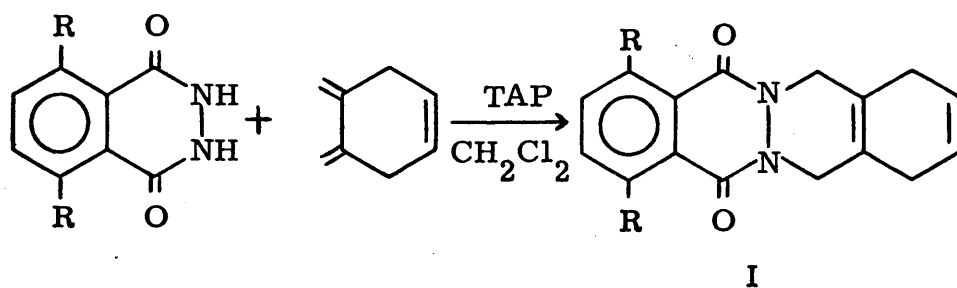
	<u>Página</u>
6.4.1. Acetilaciones	205
6.4.2. Bromhidrinas en presencia - de ion cianuro	212
6.4.3. Deshidrobromación de brom- hidrinas	216
7. COLECCION DE ESPECTROS	218
8. CONCLUSIONES	244
9. BIBLIOGRAFIA	256

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

Dentro del amplio estudio sobre la reactividad de compues-
tos diazaquinónicos como filodienos que, desde hace varios años,
viene realizando el equipo que dirige el Profesor Lora-Tamayo -
(1-4), se ha planteado la posible aplicación de los mismos a la -
síntesis de sistemas diazatetracíclicos referibles a productos de
tan elevada actividad biológica como son las tetraciclinas natura-
les.

La preparación de estos compuestos se ha abordado a tra-
vés de las reacciones de cicloadición de 1,4-ftalacindionas y --
benzo(g)-ftalacindionas diversamente sustituidas, con dienos de-
rivados, respectivamente, de 4,5 -dimetilenciclohexeno y buta-
dieno, según los dos esquemas siguientes:

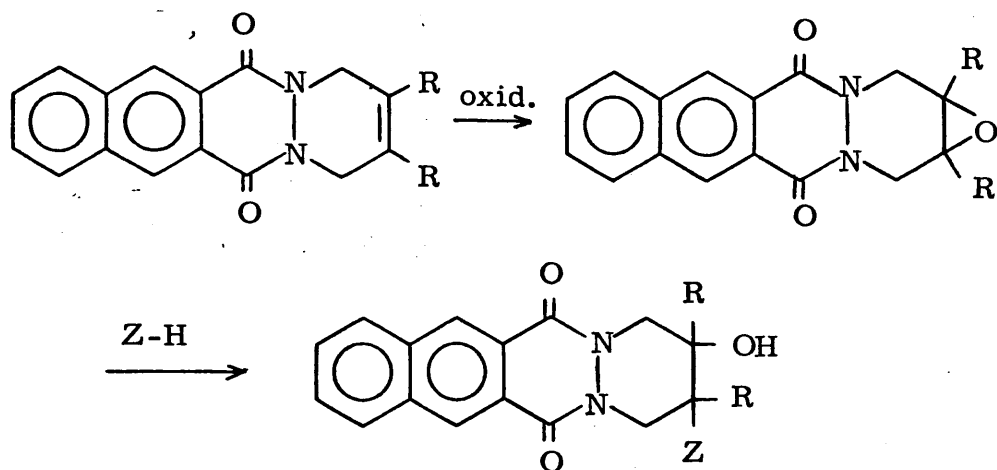


donde las diazaquinonas, muy inestables, se forman "in situ" - por oxidación de las hidrazidas correspondientes con tetraacetato de plomo.

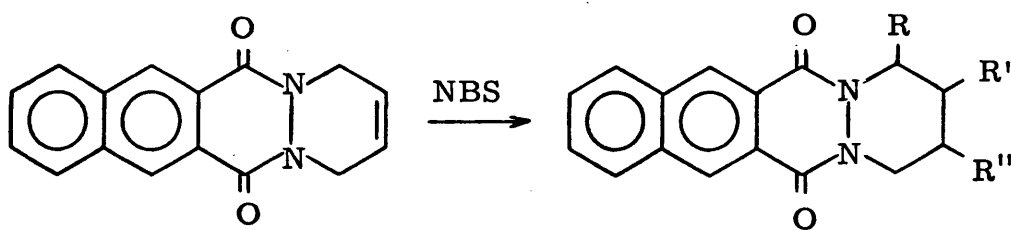
Mientras que la síntesis de diazatetraciclos del tipo I, -- con los dos nitrógenos puente situados entre los anillos B y C, ha constituido el tema de otra Tesis Doctoral de este grupo de trabajo (5), la que ahora presentamos se refiere a estructuras tales como II, con ambos nitrógenos entre los ciclos C y D.

Aunque, en un principio, se pensó en realizar la reacción de cicloadición con dienos sustituidos por grupos similares a los que existen en las tetraciclinas, la gran reactividad de estos sustituyentes frente a los oxidantes empleados en la transformación de las hidracidas en diazaquinonas hace que no tenga lugar la cicloadición, por lo que se ha seguido el procedimiento indirecto de utilizar dienos sencillos y llevar a cabo, posteriormente, diversas modificaciones en el nuevo ciclo, D, aprovechando la reactividad del doble enlace para introducir distintos grupos sustituyentes capaces de modificar las características de los aductos de partida.

Uno de los caminos utilizados para llegar a este resultado ha consistido en la epoxidación del doble enlace, y posterior apertura del ciclo oxiránico por diversos procedimientos:



Por otra vía, se han llevado a efecto reacciones de adición y sustitución en el ciclo D mediante el empleo de N-bromo succinimida en presencia de distintos reactivos y disolventes, basándose en el extenso campo de reactividad que presenta este compuesto, lo que ha permitido obtener diversas clases de derivados bromados:



Un primer objetivo de este trabajo lo constituye, por tan to, la síntesis y estudio de la reactividad de estos derivados -- diazatetracíclicos. De forma simultánea, se ha realizado un estudio estereoquímico de los mismos. La presencia de un ciclo de piperidazina en la estructura II, muy diferentemente sus tituído según los distintos derivados, lleva consigo el plantea-

miento de una serie de cuestiones, tales como la estereoquímica que siguen en este caso las reacciones de adición al doble en lace, la forma en que se produce la apertura del grupo epóxido, la existencia de conformaciones especialmente estables en función de los sustituyentes presentes en el ciclo, o la posibilidad de inversión de nitrógeno en determinados casos, cuya resolución presenta un gran interés.

Con la idea de aportar datos que contribuyan a esclarecer algunos de estos aspectos, y de acuerdo con la cada vez mayor importancia de las técnicas de RMN en la resolución de problemas estereo-químicos, se hace un análisis de las conformaciones de los productos sintetizados a través de las dos vías anteriormente citadas, tomando como base las medidas obtenidas a partir de sus espectros de resonancia magnética nuclear y comparando los resultados encontrados al emplear distintos disolventes y condiciones de medida.

Los razonamientos elaborados sobre estas observaciones, que han permitido resolver algunos de los interrogantes planteados más arriba, se incluyen a continuación de la exposición de su síntesis en aquellos compuestos en los que se han realizado aisladamente, mientras que todos los casos en que se hace necesario un análisis comparativo se han agrupado en un apartado independiente al final de la discusión de resultados.

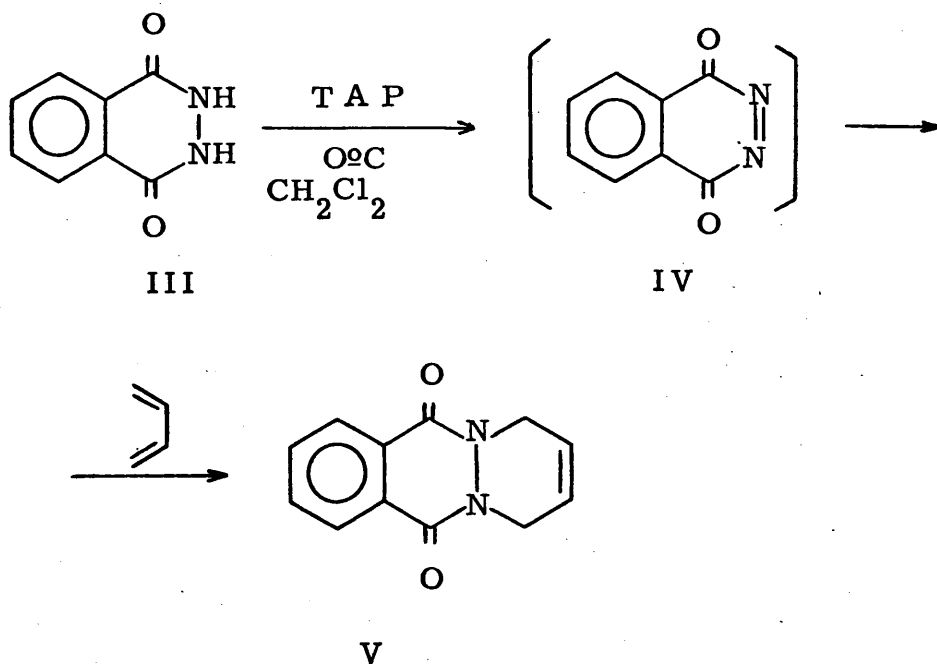
Lo que antecede sirve de justificación al siguiente orden expositivo:

- Aductos de diazaquinonas.
- Reacciones con N-bromosuccinimida: antecedentes, resultados y estereoquímica.
- Reacciones de epoxidación: antecedentes, resultados y estereoquímica.
- Apertura de epóxidos; antecedentes y resultados.
- Estudio estereoquímico por RMN de derivados de aductos diazaquinónicos.

ADUCTOS DE DIAZAQUINONAS

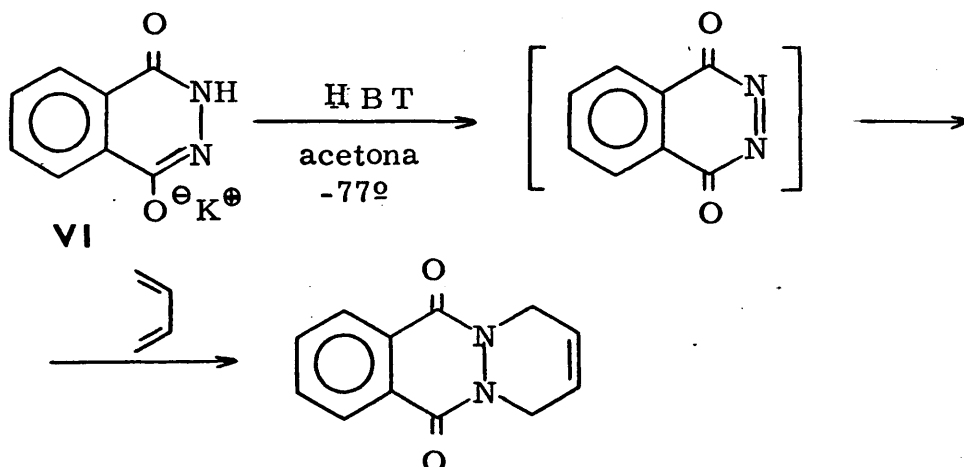
2. ADUCTOS DE DIAZAQUINONAS

Es en el año 1960 cuando Clement (6) consigue, por primera vez, la oxidación de la hidrazida ftálica (III) en presencia de tetraacetato de plomo (TAP), para dar lugar a la formación de una diazaquinona inestable, IV, que se descompone rápidamente a temperatura ambiente, polimerizándose. Posteriormente, y ante la imposibilidad de aislar IV, Clement lleva a cabo la reacción de oxidación de la hidrazida ftálica en presencia de 1,3-butadieno, obteniendo el aducto de cicloadición Diels-Alder correspondiente, V, con excelente rendimiento. Así, se estableció el carácter fuertemente filodiénico de la diazaquinona IV.



Dos años más tarde, se descubre un nuevo método de oxidación, consistente en el tratamiento de la sal monopotásica de la hidrazida, VI, con hipoclorito de butilo terciario (HBT) en -

disolución de acetona y a temperaturas inferiores a los 60° bajo cero (7):



Ambos procedimientos se han generalizado posteriormente y empleado en la preparación de innumerables diazaquinonas, la gran mayoría de las cuales han demostrado poseer propiedades filodiénicas muy acusadas.

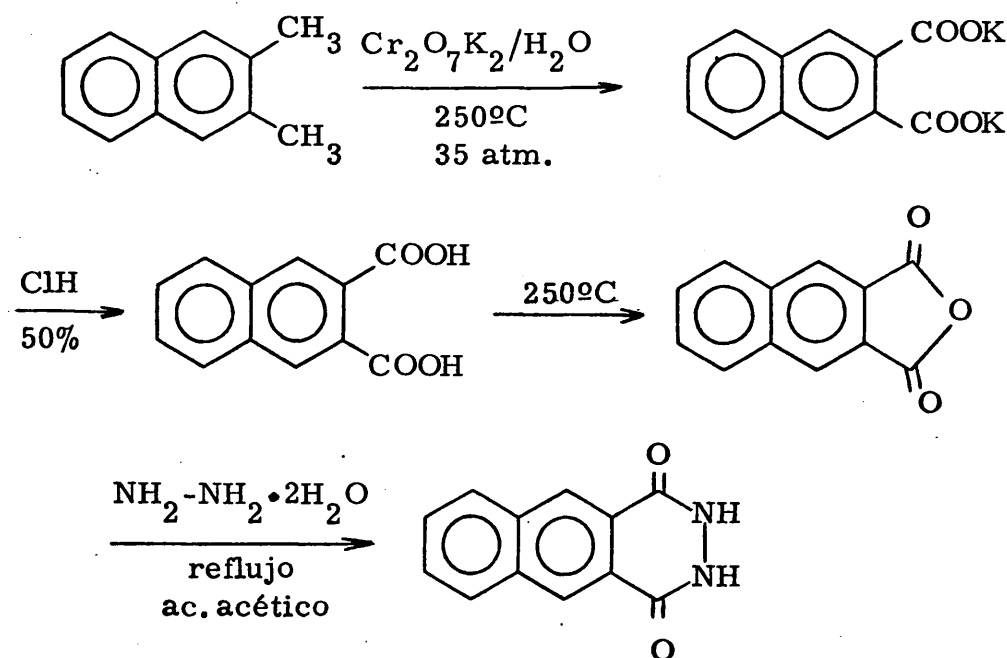
Desde 1969, nuestro grupo de trabajo viene estudiando la reactividad filodiénica de estos compuestos diazaquinónicos, lo que ha abierto el camino para la preparación de muy diversos sistemas diazapolícíclicos a través de reacciones de cicloadición con diferentes dienos. Para una exposición detallada de la labor realizada a este respecto, así como para la reseña de la llevada a cabo por otros autores, nos remitimos a las diversas publicaciones que se indican en la bibliografía (1-5, 8, 9), no estimando preciso, por ello, extendernos más aquí sobre dicho punto.

En la idea, ya señalada, de preparar compuestos diazate
tracíclicos de estructura referible a las tetraciclinas naturales,
se hace necesario, en primer lugar, sintetizar las estructuras
del tipo II, que sirvan como punto de partida para realizar pos-
teriormente diversas transformaciones sobre las mismas. La -
vía que aparece como más sencilla para la consecución de este
propósito, consiste en efectuar la reacción de cicloadición en-
tre la hidrazida del ácido 2, 3-naftalendicarboxílico y 1, 3-buta
dieno o dienos derivados del mismo, tal como se señala en el
esquema II de la página 2.

En este apartado nos referiremos a la preparación de la
hidrazida y a los ensayos de cicloadición de la misma con diversos
dienes para dar lugar a compuestos tales como II.

2.1. PREPARACION DE LA HIDRAZIDA 2,3-NAFTALENDI-CARBOXILICA

La síntesis de la hidrazida 2,3-naftalendicarboxílica -- (VII) se ha llevado a cabo mediante una modificación del método empleado por Drew y Garwood (10, 11), consistente en la oxidación de 2,3-dimetilnaftaleno a ácido 2,3-naftalendicarboxílico con dicromato potásico acuoso a presión y temperatura elevadas (35 atmósferas y 250°, respectivamente), seguida de ciclación del ácido al anhídrido correspondiente y posterior reacción de este último con hidrato de hidrazina en disolución de ácido acético:

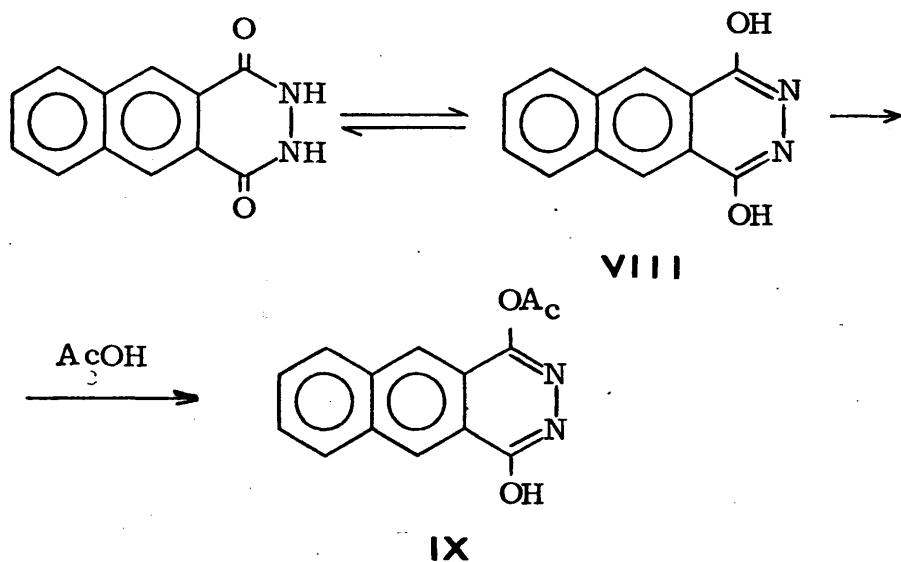


VII

La reacción directa del ácido con hidrato de hidrazina no es aconsejable, ya que el rendimiento de hidrazida disminuye -

considerablemente.

En el proceso de obtención de VII se aisla otro compuesto minoritario, al que se ha asignado la estructura IX, no descrita hasta la fecha, y que parece proceder de una monoacetilación de la forma lactámica de la hidrazida, VIII.

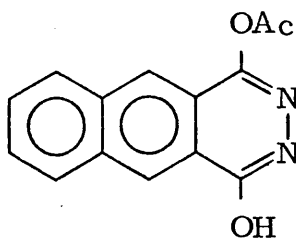


El espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto, realizado en disolución de sulfóxido de dimetilo, presenta una parte aromática idéntica a la que se observa en el espectro correspondiente a la hidrazida, consistente en un singlete -- formado por los dos protones aromáticos aislados del ciclo B, -- que aparece con un desplazamiento químico de 8,60 ppm, y dos multipletes (centrados a $\sigma = 7,85$ y 8,35 ppm) asignables a los cuatro protones aromáticos del ciclo A. Esto indica que la acetilación se ha producido en el tercer ciclo, C.

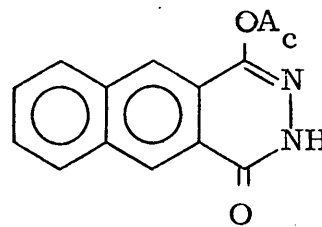
Por otra parte, desaparece la banda ancha presente entre 7 y 9,5 ppm en el espectro de VII, que corresponde a los dos pro-

tones unidos a nitrógenos; y en su lugar, además del singlete - referible a los tres protones del grupo acetoxilo, se observa la aparición de un nuevo singlete a campo negativo, muy agudo, cuya integral indica la presencia de un solo protón, que sufre intercambio en presencia de agua deuterada. Tanto el elevado valor de desplazamiento químico (10,8 ppm), como la forma de -- singlete agudo son acordes con el carácter lactímico del grupo -OH de IX, y se oponen a la posibilidad teórica de que la señal pudiera corresponder a un grupo -NH-.

El espectro infrarrojo, realizado en pastilla de bromuro potásico, es mucho más complejo y parece indicar la existencia de dos formas tautómeras:



IX



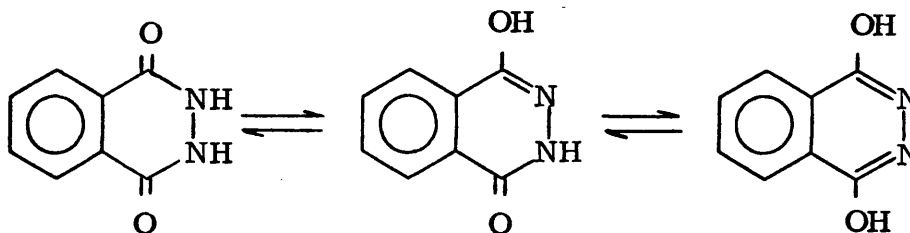
X

En efecto, la presencia de un -OH lactímico se confirma por la aparición de bandas de vibración de tensión de -OH asociado a 3520 cm^{-1} y de C-O a 1140 cm^{-1} . Pero, por otra parte, se observan bandas anchas de vibración de N-H asocia-

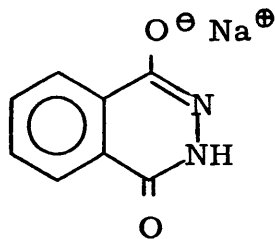
do a $3400-3200\text{ cm}^{-1}$, y una señal de C=O amídico a 1690 cm^{-1} , que señalan la existencia de un cierto porcentaje de la forma X. Además, aparecen dos señales de tensión de grupo C=O a 1790 y 1740 cm^{-1} , que sugieren dos grupos acetoxilo diferentes; obsérvese que el correspondiente a la forma IX, unido a un anillo de carácter aromático, debe encontrarse a un mayor número de onda que el de X.

Parece, por tanto, que en forma sólida el producto de acetilación puede describirse mediante una participación de las estructuras IX y X, mientras que en disolución de sulfóxido de dimetilo predomina IX, probablemente, debido a que la gran tendencia del dimetilsulfóxido a formar enlace de puente de hidrógeno con los grupos -OH, favorece el desplazamiento del equilibrio hacia esta forma, muy estabilizada, además, por la fuerte conjugación que corresponde a la presencia de tres núcleos aromáticos condensados.

Estos resultados son acordes con los descritos por diversos autores para el caso de la hidrazida ftálica. Rowe y Peters (12) consideran que ésta se encuentra en equilibrio con las formas mono y dilactámicas, predominando la primera en medio ácido o neutro, y la segunda en medio alcalino:

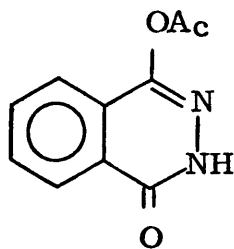


La forma más reactiva es la monolactámica, ya que en presencia de hidróxido sódico acuoso da lugar a la sal monosódica correspondiente, XI:

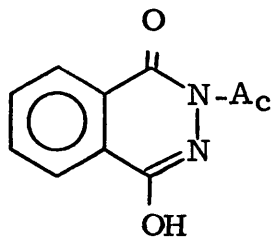


XI

Por tratamiento con ácido acético/anhídrido acético, Drew y Hatt (13), han preparado el derivado monoacetilado, aunque no han podido identificar, por carecer de datos espectroscópicos, - si se trata del O-acetilado, XII, o del N-acetilado, XIII:

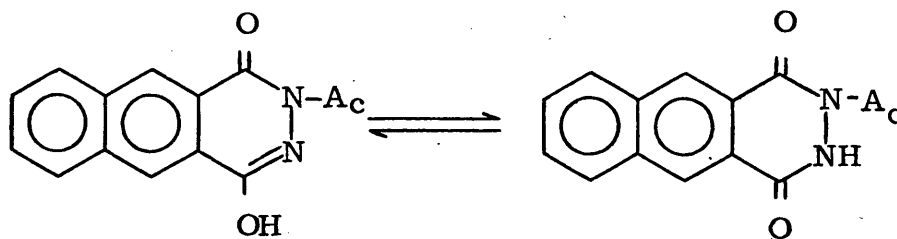


XII



XIII

En nuestro caso, sin embargo, parece descartada la posibilidad de N-acetilación, ya que el espectro IR señalaría la presencia de los tres grupos carbonilo diferentes que existen en el equilibrio correspondiente, en contra de lo que se observa en la práctica:

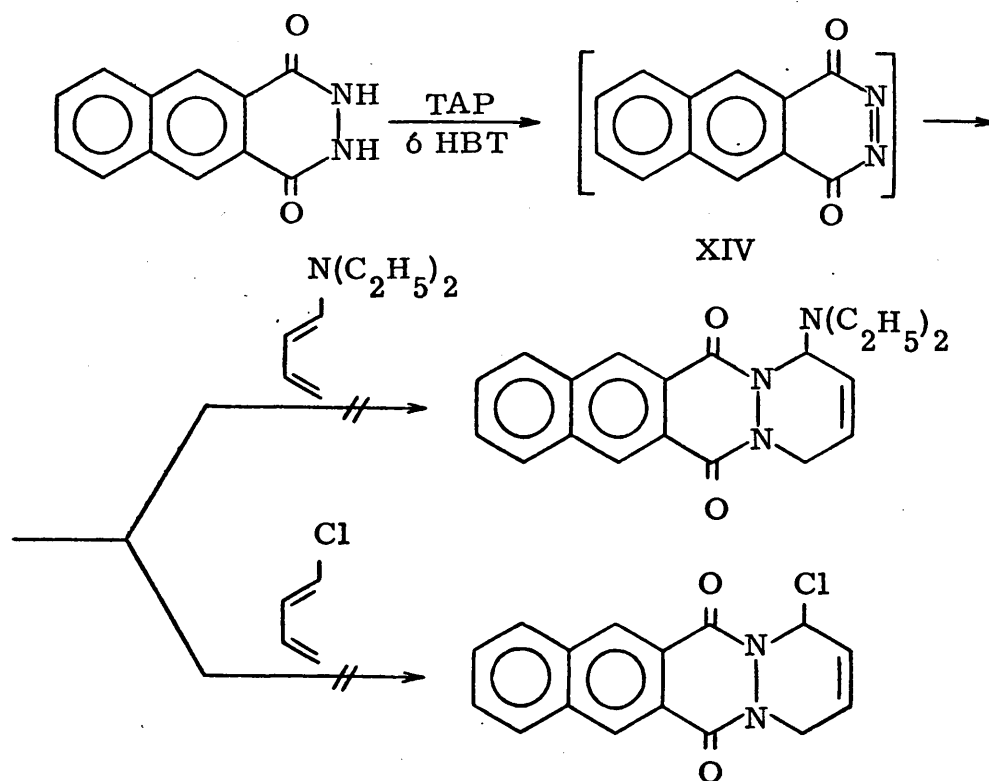


Además, la N-acetilación no sería compatible con las bandas de vibración de tensión C-O que se observan a 1140 cm^{-1} , ni con el elevado desplazamiento de las de vibración de tensión de C=O a 1740 y 1790 cm^{-1} .

2.2. ENSAYOS DE CICLOADICION

En el proceso de obtención de estructuras referibles a las tetraciclinas naturales, parece lógico que las reacciones de cicloadición se lleven a efecto con dienos capaces de aportar grupos sustituyentes similares a los que presentan dichas tetraciclinas.

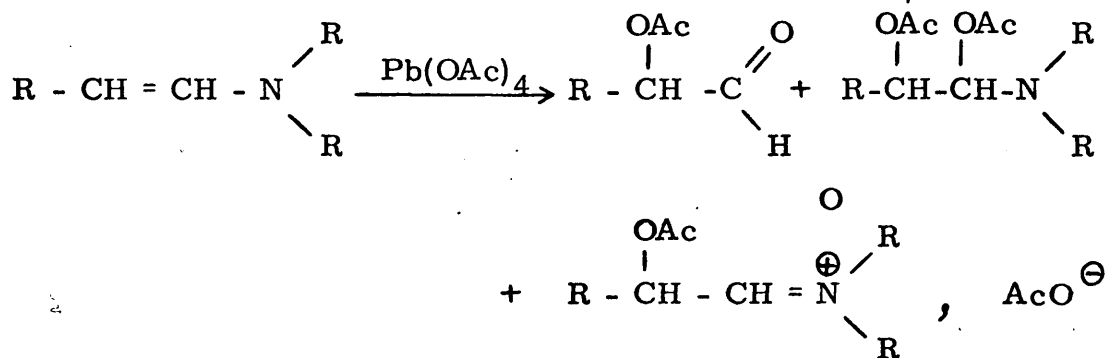
Con este propósito, se realizó la oxidación de la hidrazida VIIa la diazaquinona correspondiente, XIV, en presencia de dienos tales como 1-dietilamino-1,3-butadieno y 1-cloro-1,3-butadieno -el primero de los cuales se sintetizó por procedimientos conocidos (14)- con el fin de introducir los grupos amino o cloro en posición contigua a un nitrógeno amídico:



Sin embargo, por ninguno de los dos métodos de oxidación anteriormente citados se identifica el producto de cicloadición, obteniéndose, en su lugar, como únicos productos de reacción, hidrazida polimerizada y diversos compuestos procedentes de la descomposición de los dienos de partida. Parece ser que los oxidantes empleados para la transformación de la hidrazida en diazaquinona, atacan a los dienos antes de que éstos puedan adicionarse al doble enlace $-N=N-$.

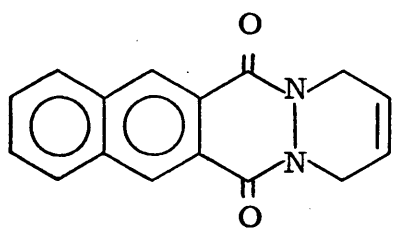
Según hemos podido comprobar, el ataque previo al dieno se produce tanto cuando se emplea tetraacetato de plomo como oxidante, siguiendo el método de Clement, como cuando se utiliza hipoclorito de butilo terciario, a pesar de que este último procedimiento se lleva a cabo a temperaturas muy bajas.

Tales resultados no son de extrañar, ya que ambos dienos son muy sensibles a la oxidación, debido a la reactividad de los sustituyentes unidos al doble enlace. Así, las enaminas se descomponen con facilidad en presencia de tetraacetato de plomo, acetato de talio y otros oxidantes, para dar lugar a múltiples productos de oxidación (15), en todos los cuales desaparece el doble enlace en posición α respecto del átomo de nitrógeno:

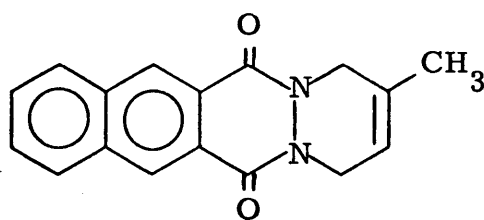


Ante la imposibilidad de realizar reacciones de cicloadición de la diazaquinona XIII con dienos sustituidos por grupos reactivos frente a los oxidantes empleados, se decidió efectuar la reacción con otros dienos más sencillos y no susceptibles de oxidación, tales como: 1,3-butadieno, 2-metil-1,3-butadieno y 2,3-dimetil-1,3-butadieno, que permitieran obtener el esqueleto diazatetracíclico deseado.

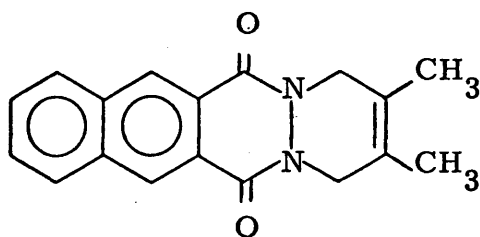
De esta forma, y empleando tetraacetato de plomo para la oxidación de la hidrazida VII, en disolución de cloruro de metileno, se han preparado con rendimientos que oscilan entre 50 y 75%, los aductos XV, XVI y XVII.



XV



XVI



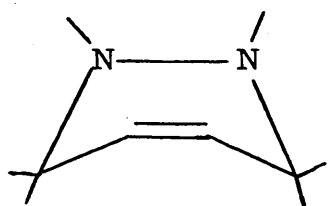
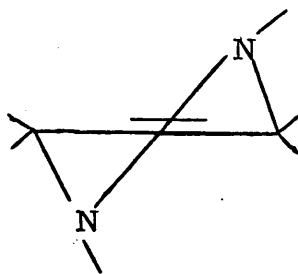
XVII

Los espectros infrarrojos de los tres aductos presentan características muy similares, diferenciándose fundamentalmente en la presencia de bandas correspondientes a vibración de deformación de grupo metilo en los compuestos XVI y XVII a 1380 y 1385 cm^{-1} , y en la aparición de la señal de vibración de deformación de C-H fuera del plano para doble enlace Cis-disustituido en XV a 685 cm^{-1} .

Entre las bandas comunes, las dos de mayor intensidad se observan a 1650-60 y a 1630 cm^{-1} . De ellas, la de mayor número de onda es asignable a vibración de tensión de los grupos C=O amídicos, mientras que la de 1630 cm^{-1} se atribuye a la vibración de doble enlace C=C, suponiéndose que incluye las señales del doble enlace formado en la cicloadición y de los aromáticos. La señal de C=O amídico suele aparecer desdoblada en dos bandas distanciadas entre 5 y 10 cm^{-1} , tanto en los aductos, como en los derivados sintetizados a partir de ellos. La gran intensidad de la banda a 1630 cm^{-1} se justifica por la presencia de dos núcleos aromáticos conjugados. Ambas señales son características de los aductos, así como de cualquiera de sus derivados.

En la zona correspondiente a las vibraciones de esqueleto aparecen bandas representativas a 1455 (flexión de $-\text{CH}_2-$), 1360 (flexión de $=\text{CH}-$ en el plano), 1215 (vibración de tensión C-C), 915 y 720 (flexión de $-\text{CH}-$) cm^{-1} , que son comunes a todos los aductos. De especial intensidad es la banda de flexión de C-H aromático fuera del plano para compuestos orto-disustituídos, que se observa a 765 cm^{-1} .

Al abordar la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de estos compuestos, se presenta el problema, ya señalado anteriormente por otros autores (4, 19, 17), de establecer la geometría de los dos átomos de nitrógeno hidrazínicos. Si se supone que éstos se encuentran en una hibridación sp^2 , de carácter plano, el ciclo de tetrahidropiridazina debe -- adoptar una conformación de bote, mientras que la existencia de hibridación sp^3 en los átomos de nitrógeno, confiere a dicho ciclo un carácter de semisilla:

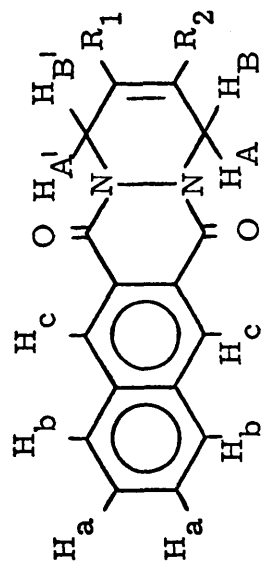
Hibridación sp^2 Hibridación sp^3

De acuerdo con los razonamientos que se indican en el estudio espectroscópico de los derivados de estos aductos, consideramos como más probable la existencia de hibridación sp^3 , -- aunque, de hecho, en la estructura real de los aductos es de suponer que se dé, en menor grado, una cierta contribución de hibridación sp^2 . Esto supone un predominio de la forma de semisilla, en la que los protones metilénicos, sin ser claramente -- ecuatoriales ni axiales, tampoco adoptan una posición de equiva

lencia. Para la discusión de los motivos por los que se ha dado preferencia a la hibridación sp^3 al plantear la estructura de estos compuestos, remitimos al lector al apartado 5 de este trabajo.

En la tabla I se resumen los datos espectroscópicos correspondientes a estos tres aductos. A pesar de que, en un principio, cabría esperar la diferenciación de los protones metilénicos en -axiales y ecuatoriales, (sobre todo, teniendo en cuenta el gran efecto de desapantallamiento que el grupo carbonilo ejerce sobre el protón ecuatorial metilénico próximo, como se comprueba en los derivados de aductos), esta distinción no se advierte en el espectro de resonancia magnética nuclear. En todos los casos, los cuatro protones metilénicos contiguos a nitrógeno aparecen juntos en una única señal correspondiente a un singlete ancho, comportándose como equivalentes, excepto en el aducto de isopreno, XVI, donde la diferencia no es entre protones axiales y ecuatoriales, sino entre protones contiguos (A, B) o no (A', B') al grupo metilo. Puede observarse en la tabla que la presencia de dicho grupo da lugar a un apantallamiento de aproximadamente -0,1 ppm, debido a su efecto inductivo sobre los protones vecinos.

TABLA I



XV $R_1 = R_2 = H_C$

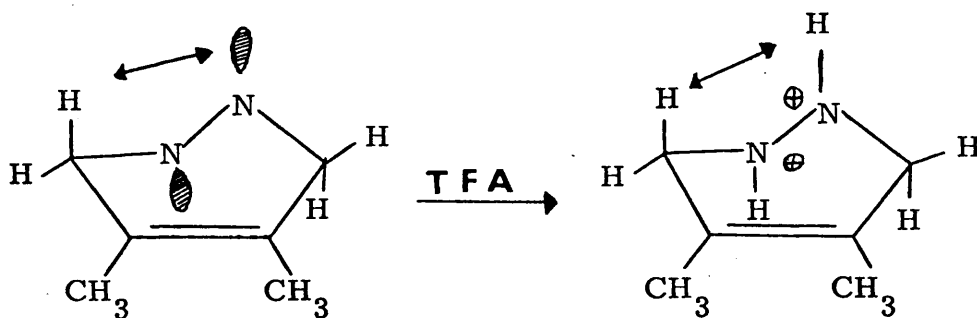
XVI $R_1 = CH_3, R_2 = H_C$

XVII $R_1 = R_2 = CH_3$

Compuesto	H _A , H _B	H _{A'} , H _{B'}	H _C	CH ₃	H _a	H _b	H _c
XV (CCl ₃ D)	4,65	4,65	6,05	-	7,70	8,05	8,80
XVI (CCl ₃ D)	4,50	4,60	5,80	1,95	7,75	8,15	8,90
XVII (CCl ₃ D)	4,55	4,55	-	1,85	7,75	8,15	8,90
XVIII (TFA) ^(x)	4,92	4,92	-	2,01	7,91	8,22	9,04

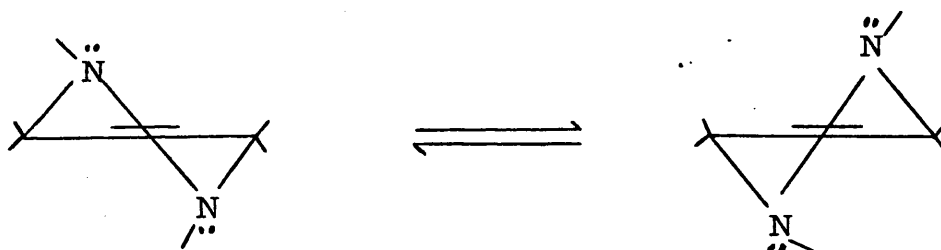
(x) TFA = Acido trifluoroacético.

Por otra parte, al variar de disolvente en la realización del espectro correspondiente a XVII, pasando de cloroformo a ácido trifluoroacético, tiene lugar una protonación de los nitrógenos que disminuye su densidad electrónica, con lo que los cuatro protones metilénicos aparecen a campo más bajo, pasando de 4,65 a 4,92 ppm y subsistiendo la forma de singlete ancho de la señal correspondiente a los mismos:

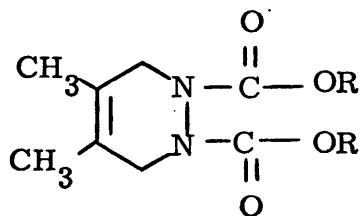


Sin embargo, la sustitución del orbital del átomo de nitrógeno, en posición axial, por un hidrógeno, debe modificar especialmente la posición en el espectro de los protones metilénicos pseudo-axiales, desplazándolos todavía más de su posición anterior que a los ecuatoriales, por interacción estérica, tal y como se ha comprobado que sucede en los derivados de los aductos - (véase más adelante). Así, al realizar el espectro en ácido trifluoroacético, debería aparecer una diferenciación entre protones axiales y ecuatoriales. El hecho de que siga observándose la aparente equivalencia de los mismos sólo es explicable suponiendo la existencia de un equilibrio conformacional en el que los protones pseudo-axiales en una conformación son pseudoecuatoriales

riales en la otra, en cuyo caso, la señal que se obtiene en el espectro es un promedio entre las que corresponderían a cada protón por separado, al ser la velocidad de interconversión entre ambas conformaciones inferior a la de registro del aparato, fenómeno por otra parte muy frecuente en compuestos ciclohexánicos (16, 17 y 18):



Estas deducciones son acordes con lo señalado por Anderson y Lehn (19), que en el estudio de la conformación del compuesto XVIII, de estructura muy similar a la existente en el anillo D de XVII, obtienen la misma equivalencia aparente para los protones metilénicos, que desaparece al realizar los espectros a baja temperatura, observándose entonces la transformación de los singletes en sistemas AB. La explicación dada por ellos es concordante con la nuestra, y hay que señalar que a partir de los valores de las constantes de acoplamiento a baja temperatura deducen que el compuesto XVIII se encuentra en conformación de semisilla.



XVIII

Los protones etilénicos, H_C , aparecen como multipletes - muy estrechos en los espectros correspondientes a los aductos XV y XVI, realizados en disolución de cloroformo, a valores de δ de, respectivamente, 6,05 y 5,80 ppm; no observándose la existencia de acoplamiento apreciable con los metilénicos contiguos. Sin embargo, se han realizado ampliaciones a 100 y 250 megaciclos del espectro correspondiente al aducto de isopreno, y en ellas las señales de los protones metilénicos y del etilénico se transforman en multipletes muy complejos que corresponden a la presencia de acoplamientos vecinales, alfilicos y a larga distancia, a través del doble enlace.

La pequeña magnitud de estos acoplamientos entre los protones etilénicos y metilénicos contiguos no resulta sorprendente, ya que, según la modificación de la ecuación de Karplus para ciclohexenos sustituidos (19):

$$J_{\text{vec}} = 6,6 \cos^2 \alpha + 2,6 \sin^2 \alpha$$

la constante de acoplamiento debe oscilar entre 2,6 y 6,6 Hz, en función del ángulo diedro $H_{\text{met}}-C-C-H_{\text{et}}$, valores acordes con los multipletes observados. Así, se obtiene en el aducto XV una anchura media de aproximadamente 6Hz para el protón etilénico H_C .

La parte aromática de los espectros presenta un multiplete centrado a $\delta = 7,70-5$ ppm, correspondiente a los dos pro

tones en posición meta respecto del anillo B, otro, a $\delta = 8,05-15$ ppm, referible a los dos hidrógenos contiguos al anillo B, más desapantallados por este último, y un singlete a 8,85-95 ppm de los dos protones aromáticos aislados del ciclo B, fuertemente -- desapantallados por el efecto anisotrópico de los grupos carbonilo próximos.

Esta parte aromática es idéntica para todos los derivados de aductos que se estudian en este trabajo, por lo que en la descripción de los espectros RMN de los mismos prescindiremos de ella, pudiendo encontrarse los valores de los desplazamientos químicos de estos protones aromáticos en la parte experimental.

3. REACCIONES CON N-BROMOSUCCINIMIDA

3. REACCIONES CON N-BROMOSUCCINIMIDA

El tratamiento de los aductos XV, XVI y XVII con N-bromosuccinimida en distintas condiciones de reacción conduce a diferentes tipos de derivados bromados. El elemento fundamental en la variación de reactividad es el tipo de disolvente empleado en la reacción. En medio acuoso, y en un disolvente apolar, como el benceno, predominan las reacciones de adición al doble enlace, si bien con diversas variantes. En cambio, en un disolvente orgánico más polar, como es el caso de la mezcla cloroformo-etanol, la reacción parece transcurrir a través de una sustitución alílica, seguida de adición a un doble enlace isomerizado.

Comenzaremos este apartado haciendo una breve reseña de las distintas reacciones que pueden producirse al emplear N-bromosuccinimida como reactivo, y a continuación exponemos los resultados obtenidos según las diferentes condiciones de reacción utilizadas.

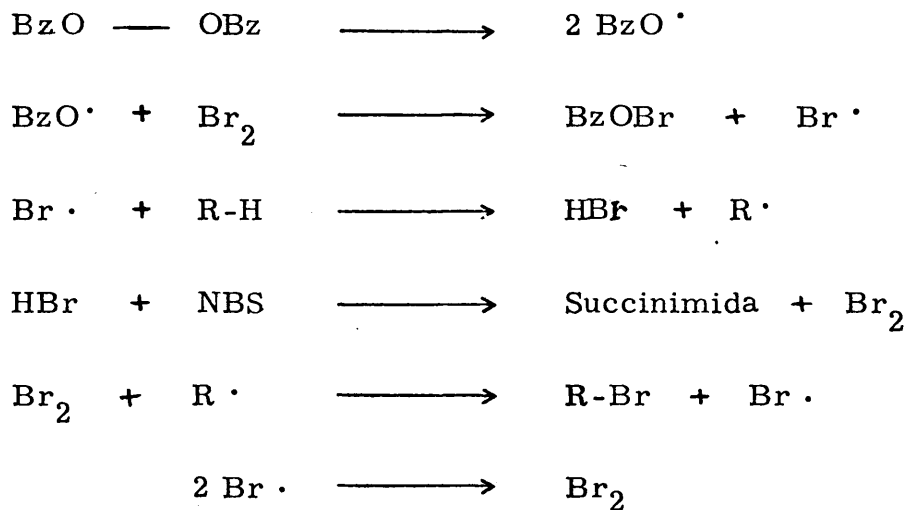
3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Introducida originalmente por Ziegler y colaboradores - (21) como agente halogenante en posición contigua a dobles enlaces, la N-bromosuccinimida (NBS), se ha utilizado posteriormente para la realización de muy diversos tipos de reacciones de bromación y oxidación, que transcurren, según los casos, - por mecanismos de tipo iónico o radical.

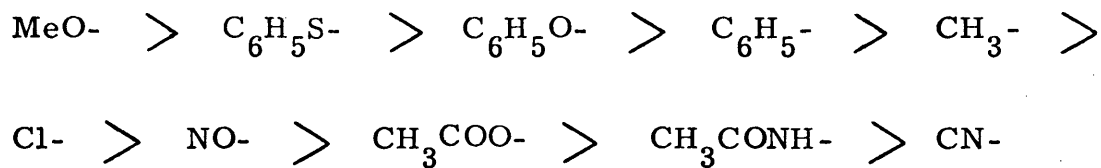
Reacciones de sustitución :

La excepcional capacidad que presenta la NBS para introducir un átomo de bromo en posición alílica se supone que es debida a la escasa polaridad del enlace N-Br, que favorece la ruptura homolítica del mismo. Es generalmente aceptado que esta - halogenación alílica transcurre a través de radicales libres y, - de hecho, la reacción se favorece extraordinariamente cuando - se lleva a cabo en presencia de peróxido de benzofl u otra fuente similar de radicales.

Aunque inicialmente se supuso que la bromación tenía lugar por ataque de un radical succinimido al carbono alílico, los estudios más recientes (22, 23), consideran que es una molécula de bromo formada a partir de la NBS la que realiza dicho ataque, pudiendo esquematizarse el proceso del modo siguiente:



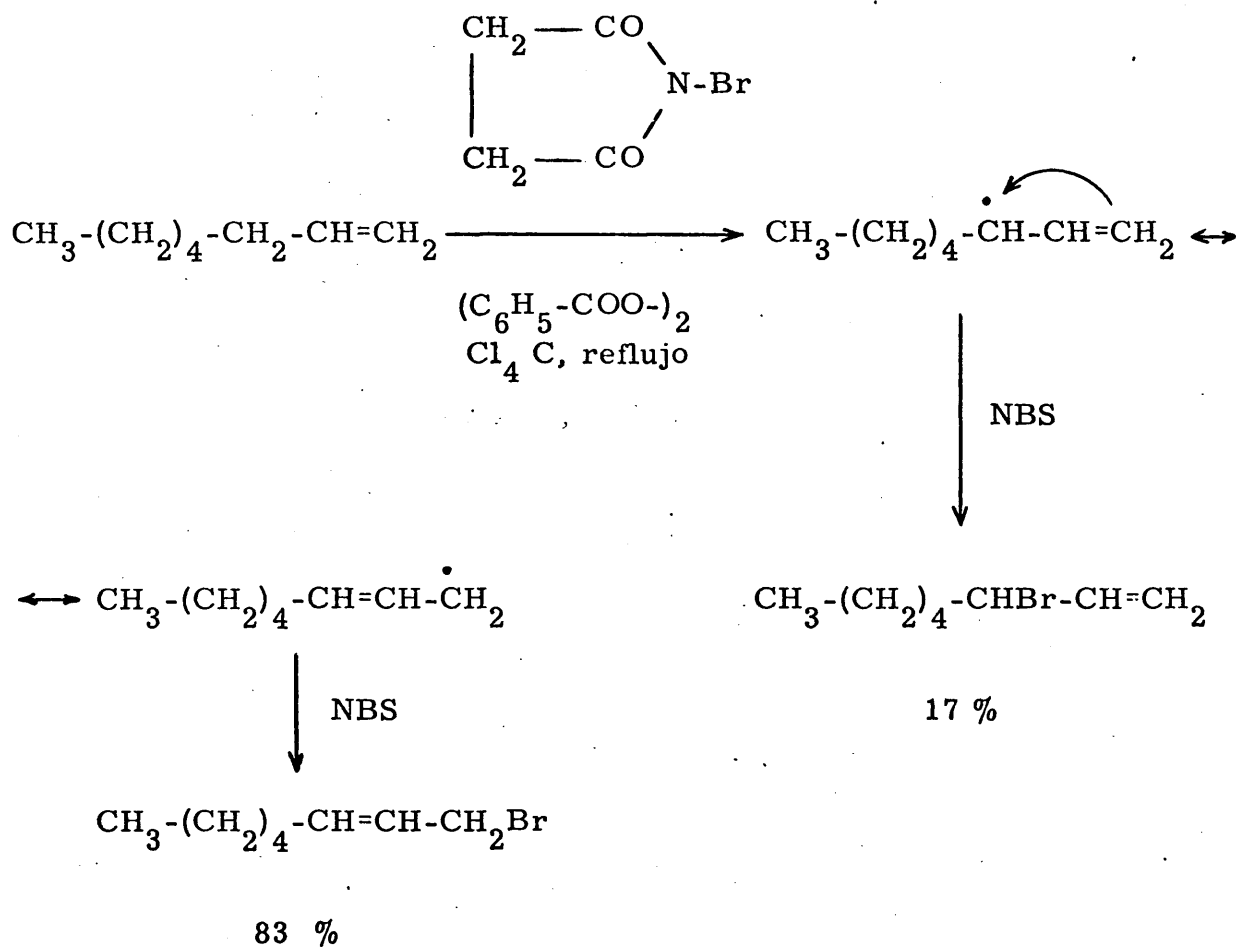
La presencia de grupos que atraen electrones en la molécula reaccionante disminuye fuertemente la velocidad de la -- bromación alílica, mientras que los grupos activantes favorecen la reacción, pudiendo establecerse el siguiente orden:



Este efecto de los sustituyentes se explica en función de su mayor o menor capacidad para contribuir a la estabilización del radical libre R (24).

La acción de la NBS dá lugar con frecuencia a la obtención de derivados bromados isómeros del esperado, en aquellos ca-

sos en que el radical alilo intermedio puede isomerizarse a otro más estable. Esto puede comprobarse en el ejemplo siguiente (25) :

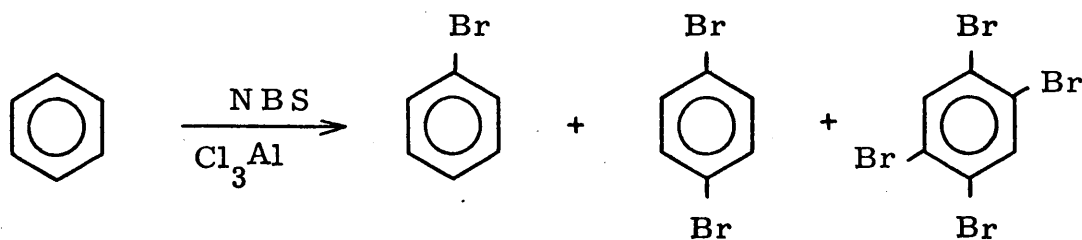


La isomerización se favorece cuando hay posibilidad de que en la nueva posición el doble enlace esté conjugado con dobles enlaces vecinos.

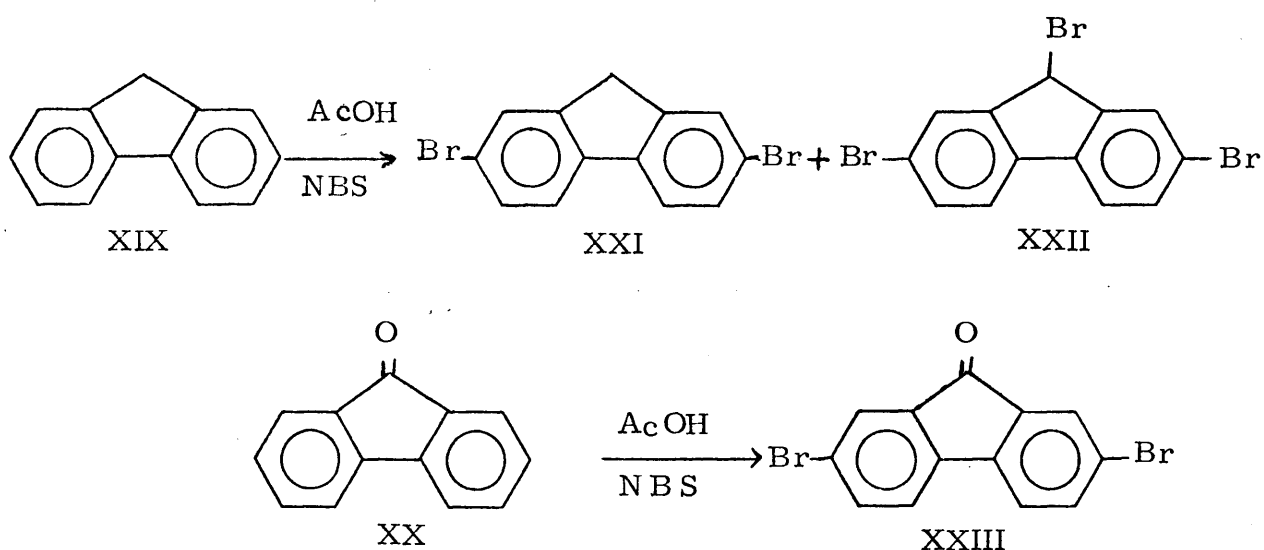
Parece ser, por otra parte, que el tipo de disolvente empleado ejerce también una gran influencia sobre la reacción. Así, disolventes tales como acetonitrilo o piridina desfavorecen fuertemente la halogenación alílica, mientras que tetracloruro de carbono y benceno han demostrado ser los más adecuados para esta reacción, tanto por su carácter apolar como por la escasa solubilidad de la N-bromosuccinimida en los mismos, que hace que la concentración de bromo en disolución sea siempre muy baja.

Otra reacción de sustitución característica de la NBS es - la bromación nuclear en compuestos aromáticos. Al contrario - de lo que sucede en la bromación alílica, la reacción sigue habitualmente un mecanismo iónico, en el que la N-bromosuccinimida pierde heterolíticamente, en presencia de un catalizador, Br^{\oplus} , que se adiciona al núcleo según el mecanismo de una sustitución electrófila.

Al principio, se consideró que la reacción solamente tenía lugar sobre compuestos muy activados, como fenol o anisol, que se bromaban en posición "para" con NBS en presencia de eter, - acetona o tetracloruro de carbono. Pero, posteriormente, Schmid y colaboradores consiguieron bromar el benceno y diversos derivados con grupos desactivantes en presencia de catalizadores, obteniendo mezcla de derivados mono y polibromados (27):

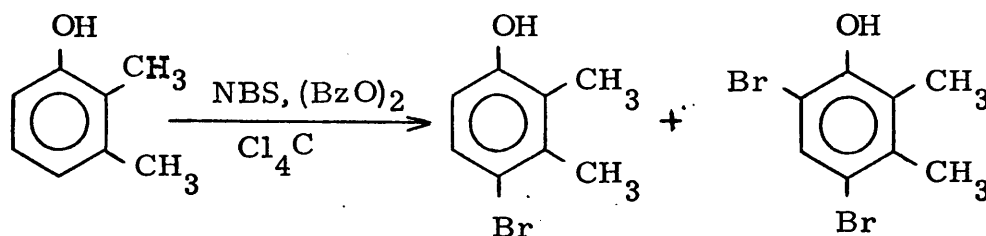


En esta reacción, los catalizadores empleados suelen ser del tipo ácido-base, debido a su carácter iónico. Pero no es imprescindible la presencia de catalizadores. Dewhurst y Shah -- (28) han conseguido halogenar directamente con NBS en disolventes polares, tales como el ácido acético, el fluoreno (XIX) y la fluorenona (XX) a una mezcla de los 2,7-dibromo y 2,7,9-tribromoderivados correspondientes:



Por otra parte, se ha comprobado recientemente que también la presencia de peróxido de benzoílo en el medio de reacción puede dar lugar a halogenación con NBS en el anillo aromático -- (29). Así, Kleinschmidt y Braenniger obtienen con NBS en tetracloruro de carbono y en presencia de peróxido de benzoílo, 2,3-dimetil-4-bromofenol y 2,3-dimetil-4,6-dibromofenol a partir

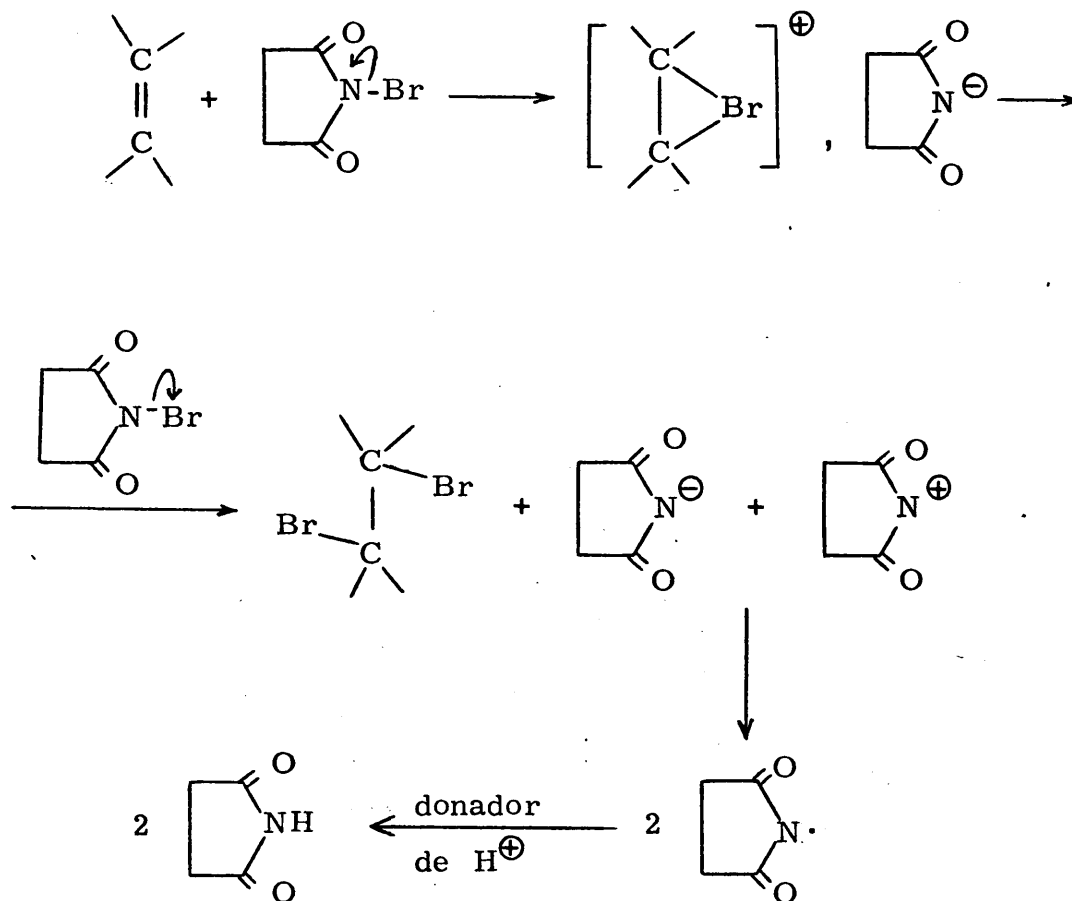
de 2,3-dimetilfenol. Estos mismos autores señalan que con este catalizador no hay ninguna regla que permita predecir la posición del bromo entrante en el anillo aromático, ya que las orientaciones habituales en la sustitución aromática electrófila no se cumplen en muchas ocasiones.



Reacciones de adición :

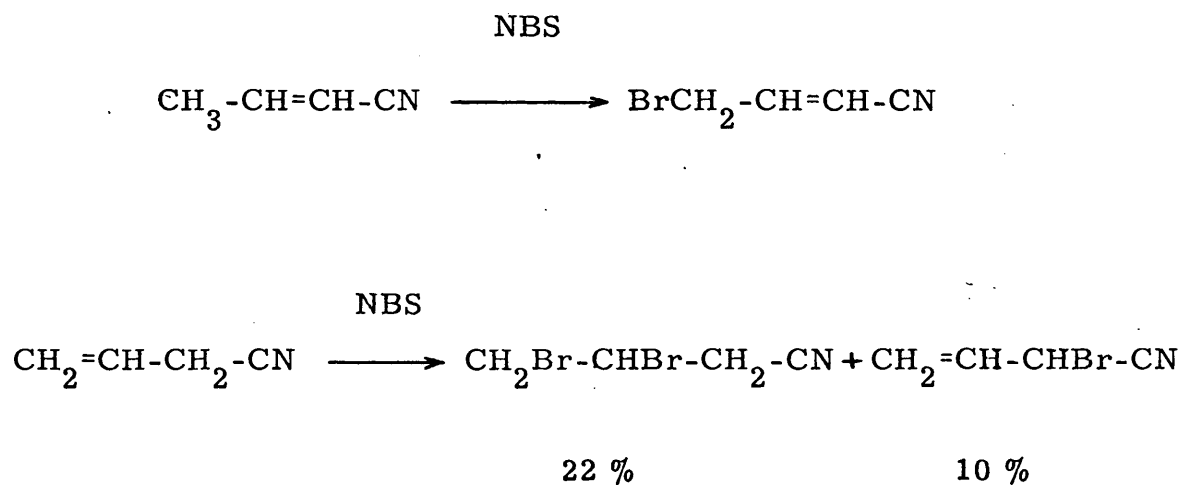
La N-bromosuccinimida reacciona también con compuestos con dobles enlaces para dar lugar a la adición de una molécula de bromo y formación de los derivados dibromados vecinales correspondientes.

El mecanismo más habitualmente aceptado para esta reacción es el propuesto por Brande y Waight (30) :

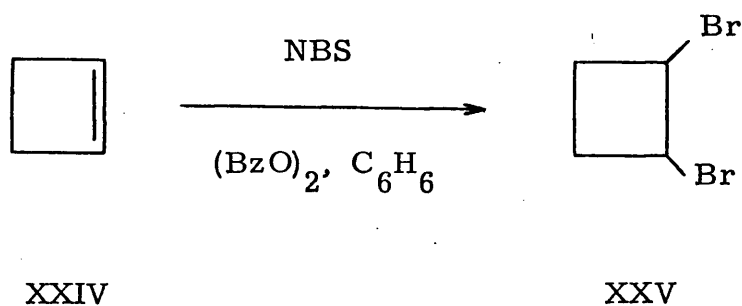


Es muy frecuente que la sustitución alílica y la adición al doble enlace se presenten como reacciones competitivas. En general, la adición predomina en disolventes polares, como ácido acético, cloroformo o piridina, mientras que la sustitución alílica tiene lugar preferentemente en disolventes apolares, como tetracloruro de carbono, aunque ésto no puede considerarse como una regla, ya que hay otros factores que influyen para que se produzca una u otra reacción.

La presencia de grupos desactivantes unidos al carbono - contiguo al doble enlace inhibe grandemente la sustitución alílica y favorece en la misma medida la adición. Así, el crotonitrilo dá lugar solamente al producto de sustitución, mientras que en el vinilacetonitrilo predomina el de adición (31) :

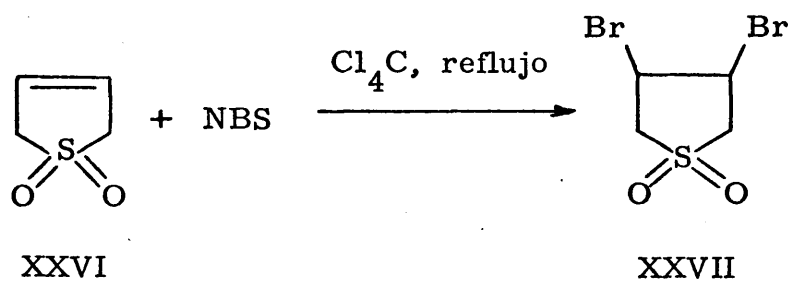


A pesar del carácter preferentemente iónico de la reacción, ésta se produce también en presencia de peróxido de benzoílo, incluso con excelentes rendimientos. La bromación de ciclobuteno - con NBS en disolución de benceno y en presencia de peróxido de benzoílo dá lugar en mucha mayor proporción al producto de adición que a los de sustitución alílica (33) :

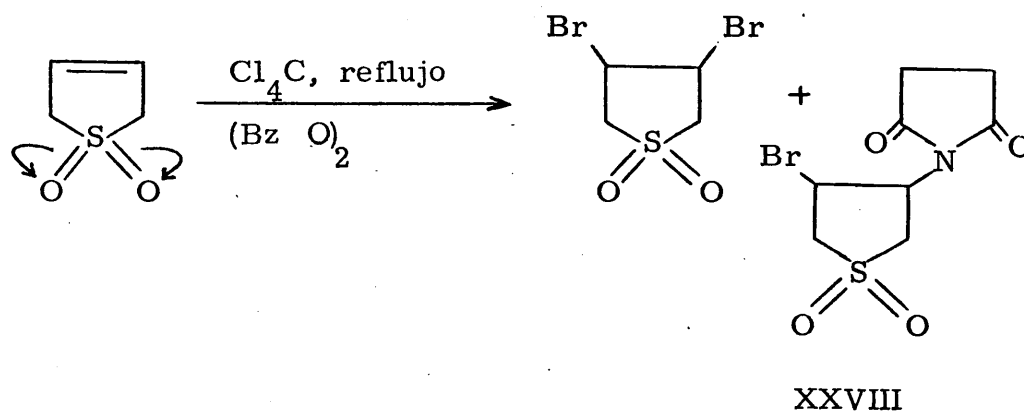


En muchas ocasiones, la adición de bromo al doble enlace va acompañada de otro tipo de adición, en la que se introducen un átomo de bromo y un grupo succinimido en la molécula. Esta reacción secundaria se favorece en presencia de peróxido de benzoílo, y parece transcurrir preferentemente a través de radicales libres.

Un ejemplo representativo lo constituye la reacción de 3-sulfoleno, XXVI, con NBS. La presencia del grupo sulfona, desactivante, impide que tenga lugar la halogenación alílica al desestabilizar fuertemente el radical alilo. En ausencia de peróxido de benzoílo solamente se forma el derivado dibromado XXVII :

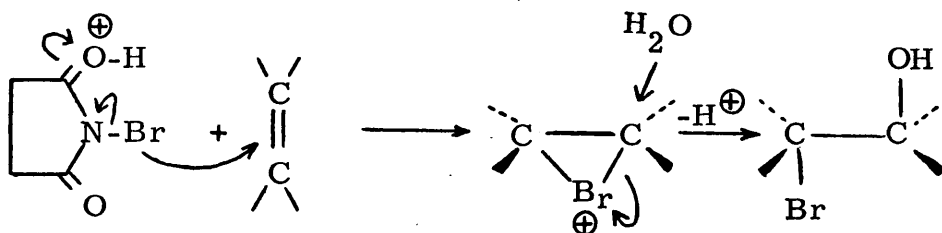


En presencia de dicho catalizador se observa la aparición de ambos productos de adición, sin que tampoco llegue a darse la sustitución (34, 35) :



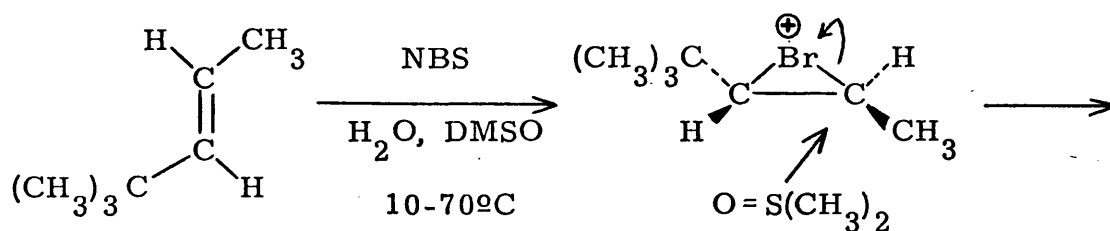
Hay que señalar que, tanto uno como otro tipo de adición tiene lugar normalmente de forma trans-diaxial, obteniéndose estereoespecíficamente el producto de adición trans, con independencia de que el mecanismo de reacción sea iónico o radical.

Por tratamiento de alquenos con N-bromosuccinimida en presencia de un exceso de agua se obtienen las correspondientes bromhidrinas con excelentes rendimientos. Esta adición tiene lugar mediante un ataque electrófilo de la NBS protonada sobre la olefina, para formar un ión bromonio, que es posteriormente atacado por el reactivo nucleófilo:

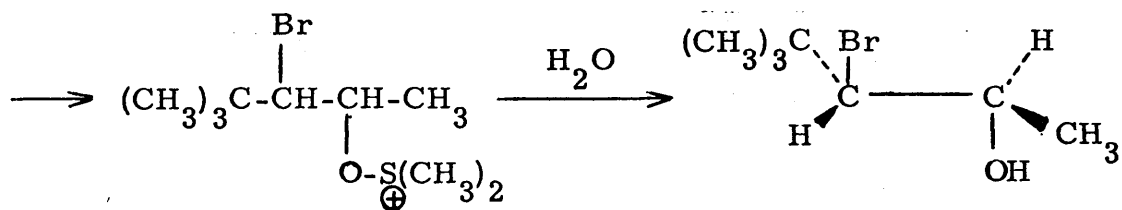


Como se observa en el mecanismo anterior, la apertura del ión bromonio intermedio dá lugar al producto de adición -trans-diaxial.

Suele resultar muy ventajoso el empleo de codisolventes tales como dimetilsulfóxido o dimetilformamida en la preparación de las bromhidrinas, ya que el disolvente actúa como nucleófilo, favoreciendo la apertura del ión bromonio (36) :

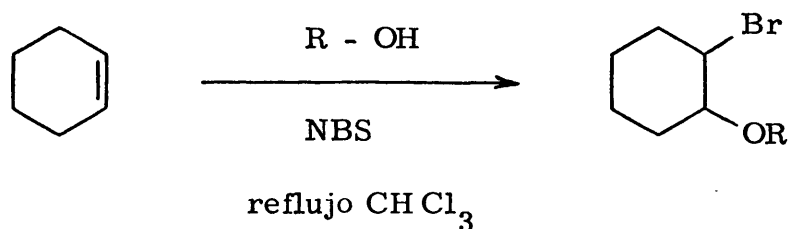


XXIX

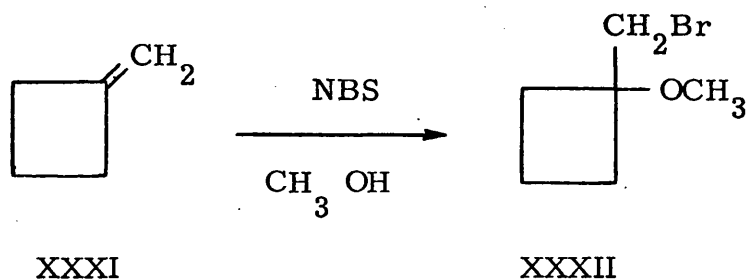


XXX

Finalmente, cabe señalar que en los últimos años se han realizado diversas variantes de la formación de bromhidrinas, sustituyendo el agua por otros reactivos nucleófilos, y empleando disolventes rigurosamente anhidros. Grady y Chokshi han -- conseguido recientemente la bromoalcoxilación del ciclohexeno con NBS en presencia de diversos alcoholes (37) :

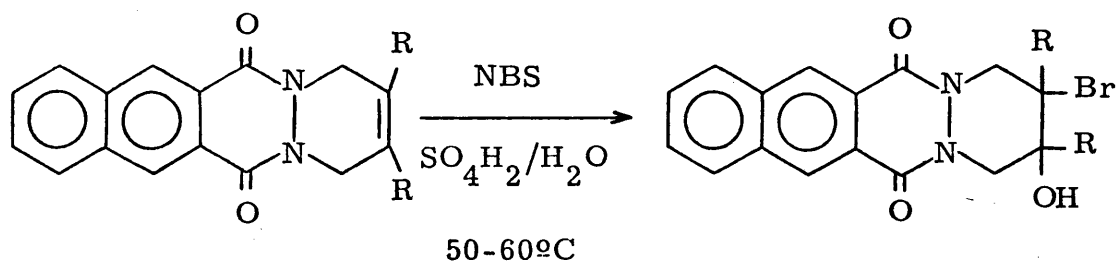


y análogos resultados señalan Erickson y Kim por tratamiento - del metilenciclobutano, XXXI con NBS en disolución de metanol (38) para dar lugar al derivado alcoxibromado XXXII.

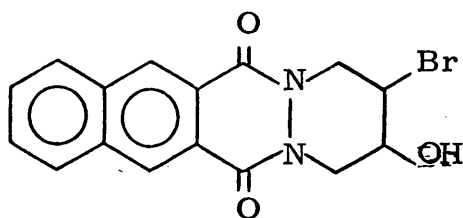


3.2. REACCIONES DE LOS ADUCTOS EN MEDIO ACUOSO

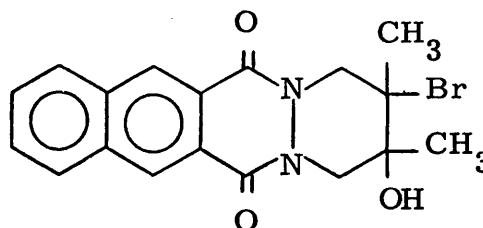
El tratamiento de los aductos XV, XVI y XVII con N-bromo succinimida en suspensión acuosa y en presencia de ácido sulfúrico como catalizador, conduce, como era de esperar, a la formación de las halohidrinas correspondientes:



De esta forma se han preparado las bromhidrinas XXXIII y XXXIV:



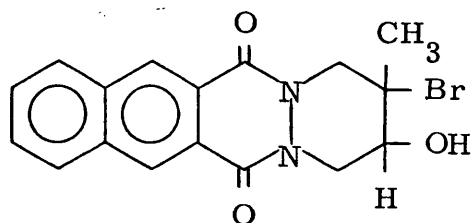
XXXIII



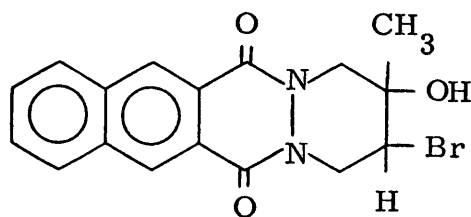
XXXIV

En la reacción del aducto XVI, que presenta un doble enlace asimétricamente sustituido, con NBS acuosa, se obtiene la -

mezcla de las dos bromhidrinas isómeras XXXV y XXXVI :



XXXV



XXXVI

Es interesante señalar que, si bien la bromhidrina XXXIII se obtiene a partir del aducto de butadieno con excelente rendimiento (91%), la presencia de sustituyentes en el doble enlace - del aducto disminuye fuertemente el rendimiento de la reacción (que nunca es superior en estos casos al 40%), y hace que este método no sea aconsejable para la preparación de XXXIV y de - la pareja de isómeros XXXV y XXXVI, que se sintetizan con rendimientos más elevados por vía indirecta a través de los epóxidos, como se verá en el apartado correspondiente.

Esta variación de reactividad no parece lógica si suponemos que la reacción transcurre por un mecanismo de tipo iónico, ya que la presencia de grupos metilo unidos al doble enlace aumenta la densidad electrónica de éste, favoreciendo el ataque del bromo positivo suministrado por la NBS, con lo que el rendimiento de la reacción en los aductos sustituido en el doble en-

lace debería ser aún mayor que en el de butadieno. Cabe la posibilidad de que como se ha señalado por varios autores (31-33), el mecanismo de la adición de NBS al doble enlace no sea totalmente iónico.

Otro inconveniente que presenta la preparación de las bromhidrinas por reacción de los aductos con NBS es que se forma siempre como subproducto algo del derivado dibromado correspondiente, por reacción de adición de la N-bromosuccinimida al doble enlace. Aunque el porcentaje de derivado dibromado es muy pequeño frente al de bromhidrina, la separación de ambos compuestos no es sencilla, y debe hacerse por cromatografía. Esta es otra razón que desaconseja el empleo de este procedimiento en la síntesis de las bromhidrinas y hace preferible la obtención de las mismas vía epoxidación previa.

Los espectros IR de estos compuestos presentan, además de las bandas características del sistema diazatetracíclico ya señaladas para el caso de los aductos, una señal entre 3100-3600 cm^{-1} atribuible a la vibración de tensión de -OH asociado intermolecularmente. La banda de vibración de tensión de enlace C-O se observa a 1040 cm^{-1} para los grupos hidroxilo secundarios y a 1060 cm^{-1} para los terciarios, que aparecen a mayor número de onda, según lo previsto, aunque hay que indicar que ambos valores son bajos respecto del intervalo habitual para las señales citadas.

La desaparición del doble enlace origina nuevas bandas de flexión de enlace C-H en la zona comprendida entre 1000 y 700 cm^{-1} ,

entre las cuales debe encontrarse la correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-Br.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de estos compuestos se estudian con detalle en el apartado 5 de este trabajo, comparándolos con los obtenidos para otros derivados de aductos semejantes a ellos, por lo que aquí nos limitaremos a describirlos someramente. Los datos están resumidos en las tablas IV, V y VI (apartado 5).

En el espectro correspondiente a la bromhidrina XXXIII, realizado en disolución de dimetilsulfóxido, el protón hidroxílico se encuentra a un desplazamiento químico de 4,35 ppm, observándose su desaparición al realizar el espectro en presencia de agua deuterada. Los dos protones metínicos aparecen como singletes anchos (al presentar un acoplamiento muy pequeño entre sí y con los metilénicos contiguos), a valores de $\delta = 4,35$ ppm para el contiguo a -OH y $\delta = 4,38$ ppm para el contiguo a -Br (más desapantallado por el efecto inductivo de éste). Los cuatro protones metilénicos se observan en la práctica como -- sistemas AB superpuestos, ya que el único acoplamiento de una cierta magnitud es el geminal, centrados a $\delta = 4,42$ y $4,55$ ppm los ecuatoriales y a $\delta = 4,05$ y $4,35$ ppm los axiales.

Por lo que se refiere al compuesto XXXIV, se observa el protón hidroxílico como una banda ancha entre 3,6 y 4,2 ppm. Los cuatro protones metilénicos forman dos sistemas AB diferentes. Entre ellos, los dos protones ecuatoriales, a campo --

más bajo, forman un triplete al coincidir la señal inferior de un doblete con la superior de otro, centrándose ambos protones a $\delta = 4,85$ ppm (para el contiguo a bromo) y $\delta = 4,62$ ppm (para el contiguo a -OH). Los respectivos protones axiales se encuentran centrados a desplazamientos químicos de 3,95 y 3,85 ppm. Los dos grupos metilo dan lugar a singletes muy diferenciados uno respecto del otro, donde el que aparece a campo más bajo ($\delta = 1,88$ ppm) se asigna como contiguo a bromo, mientras que el que se observa a $\delta = 1,48$ ppm se considera contiguo a -OH.

En el espectro correspondiente a la mezcla de los isómeros XXXV y XXXVI, la diferenciación entre ambos se realiza a partir de las señales de los protones hidroxílicos y de los grupos metilo. Uno de los protones hidroxílicos aparece como un singlete a $\delta = 5,85$ ppm y, por lo tanto, no está acoplado con protones contiguos, por lo que debe corresponder al isómero XXXVI; en cambio, el otro se muestra como un doblete de constante de acoplamiento $J = 4$ Hz a $\delta = 6,20$ ppm, lo que indica que sí está acoplado con un protón contiguo y permite asignarlo como perteneciente al isómero XXXV. Si bien este tipo de acoplamientos CH-OH no se registran en la mayoría de los disolventes, es frecuente su aparición cuando el espectro se realiza en disolución de dimetilsulfóxido (39), como sucede en nuestro caso, ya que este disolvente impide que haya un rápido intercambio químico intermolecular de los protones hidroxílicos.

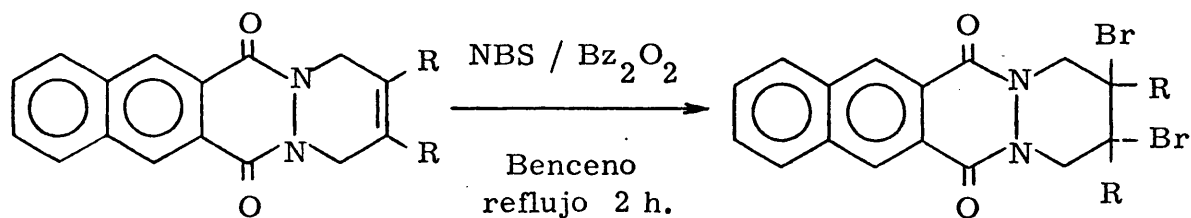
Por lo que a los grupos metilo se refiere, la señal corres

pondiente a $-\text{CH}_3$ del isómero XXXV aparece a campo mucho - más bajo ($\sigma = 1,92$ ppm), que en el XXXVI ($\sigma = 1,52$ ppm), al ser, en el primer caso, geminal respecto del átomo de bromo, y desplazarse a campo más bajo por el gran efecto inductivo $-I$ de ese sustituyente.

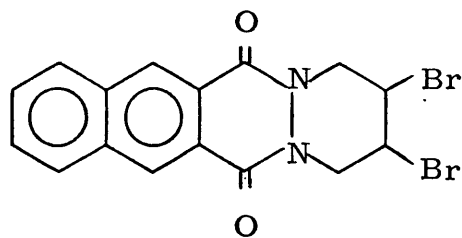
A partir de las áreas medidas para las señales correspondientes a los dos isómeros se calcula el porcentaje de ambos en la mezcla, que corresponde a un 60% de XXXV y 40% de XXXVI.

3.3. REACCIONES DE LOS ADUCTOS EN DISOLUCION DE BENCENO

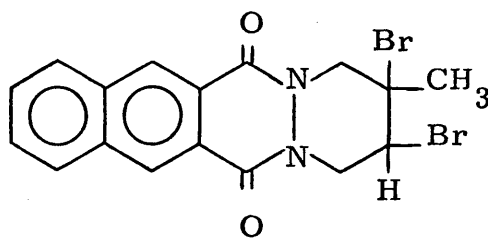
Cuando los aductos XV, XVI y XVII se hacen reaccionar con una suspensión de N-bromosuccinimida en benceno, en presencia de peróxido de benzoflona como catalizador y a reflujo durante dos horas, tiene lugar una adición de bromo al doble enlace, para dar lugar a los derivados dibromados correspondientes:



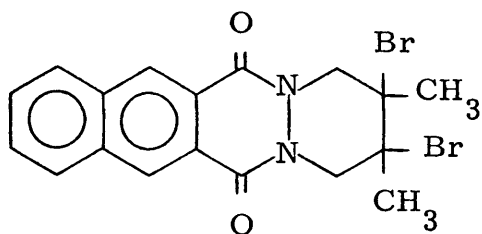
Así se han preparado los compuestos XXXVII, XXXVIII y XXXIX :



XXXVII

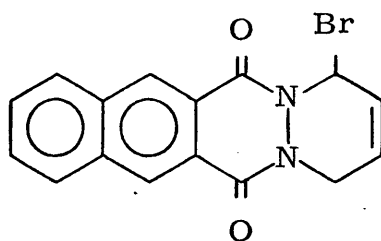


XXXVIII



XXXIX

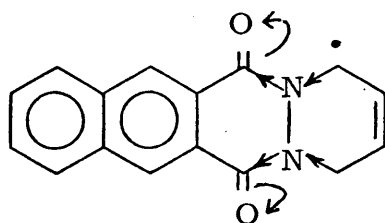
Estos productos de adición son los únicos que se identifican en la reacción. En ningún momento llega a formarse el producto de sustitución alílica, XL, que cabía esperar, teniendo en cuenta que las condiciones de reacción (mecanismo de radicales libres inducido por el peróxido de benzoilo y empleo de un disolvente apolar) favorecen teóricamente la sustitución frente a la adición.



XL

Sin embargo, es indudable que la presencia de los dos gru-

pos carbonilo atrayendo electrones del ciclo de tetrahidropiridina debe desestabilizar fuertemente el radical libre alílico XLI, disminuyendo la posibilidad de que llegue a formarse y favoreciendo la adición al doble enlace, menos afectado por el efecto mesómero de los grupos carbonilo, al encontrarse más alejado de éstos.



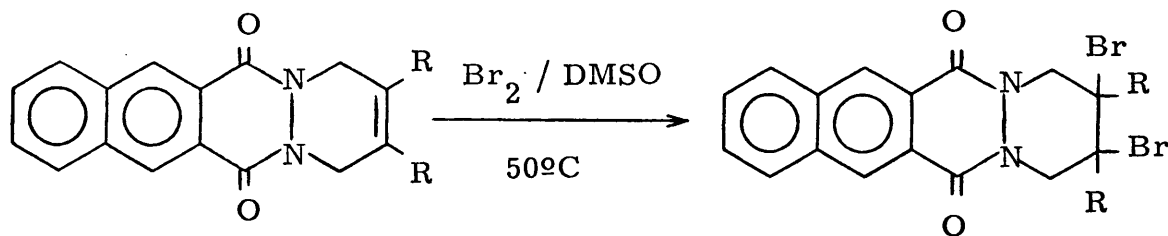
X L I

Esta tendencia a favorecerse la adición frente a la sustitución alílica en presencia de grupos atractores de electrones ha sido comprobada en numerosos casos (23, 31, 34, 35) y ya ha sido discutida en el apartado 3.1. Como ejemplo recordemos el caso del 3-sulfoleno (XXVI) en donde la proximidad del grupo sulfona hace que no tenga lugar la sustitución alílica y sí la adición de bromo al doble enlace con buen rendimiento.

Por otra parte, aunque la catálisis por peróxido de benzóilo dá lugar preferentemente a la reacción de sustitución, éste no es un caso general y hay ejemplos en la literatura en que la adición

se favorece en presencia de dicha fuente de radicales libres, como es el caso de la reacción de ciclobuteno con NBS, ya citada (33).

Los rendimientos en derivado dibromado no son muy altos en esta reacción (del orden de un 40%) por lo que cuando se ha necesitado preparar mayor cantidad de estos compuestos se ha recurrido a la bromación directa de los aductos de partida con bromo en disolución de dimetilsulfóxido, lo que permite obtener los derivados XXXVII, XXXVIII y XXXIX con rendimientos próximos al 100 %.



Los espectros IR de estos derivados presentan unas características muy similares a las señaladas para los aductos correspondientes. Las únicas diferencias estriban en la aparición a $2990-5\text{ cm}^{-1}$ de una pequeña banda atribuible a vibración de tensión Br-C-H, y de una serie de señales entre 1000 y 800 cm^{-1} , debidas a flexión de -CH, y entre $750-650\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a vibración de tensión C-Br.

Para el análisis de los espectros de RMN, volvemos a remitirnos al apartado 5, donde se estudian las conformaciones preferentes para cada uno de estos compuestos y se incluyen sus tablas de desplazamientos químicos. Señalaremos únicamente que los cuatro protones metilénicos de XXXIX forman un único sistema AB, de lo que se deduce que los dos protones axiales (centrados a $\delta = 4,33$ ppm) se comportan como equivalentes, por simetría, y lo mismo sucede para los dos ecuatoriales, centrados a $\delta = 5,38$ ppm. Los dos metilos aparecen como un único --singlete a $\delta = 2,22$ ppm.

En el compuesto XXXVIII se comprueba la presencia de un sistema AB para los dos protones metilénicos aislados ($\delta = 4,22$ ppm el axial y $\delta = 5,32$ ppm el ecuatorial) y otro ABX para el conjunto formado por el protón metínico (multiplete a $\delta = 4,80$ ppm) y los dos metilénicos contiguos, (cuadrupletes a $\delta = 4,78$ y $5,22$ ppm).

En cambio, XXXVII presenta solamente un singlete ancho a $\delta = 4,65$ ppm en el que se engloban los seis protones del ciclo de piperidazina, cuando el espectro se realiza en disolución de cloroformo, observándose variaciones considerables al emplear otros disolventes. Los datos señalados para los otros dos derivados dibromados se refieren a los espectros realizados en disolución de ácido trifluoroacético.

3.4. REACCIONES DE LOS ADUCTOS EN DISOLUCION DE CLOROFORMO: ESTUDIO CONFORMACIONAL

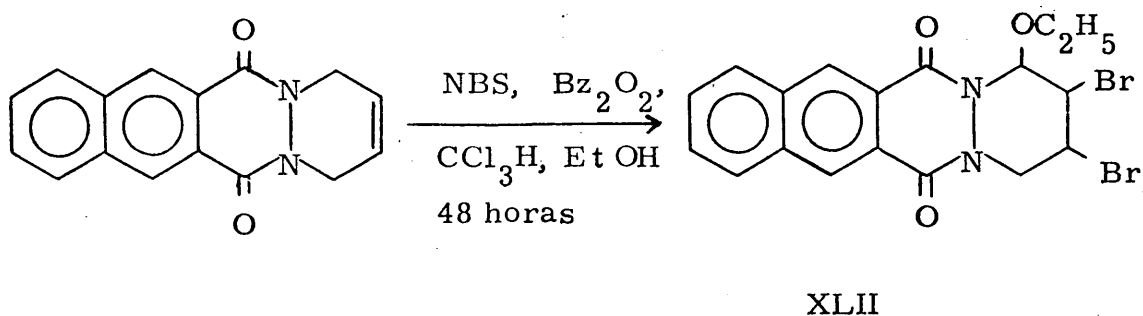
Al comprobar que el tratamiento de los aductos con - - N-bromosuccinimida en disolución de benceno dá lugar exclusivamente a productos de adición, y no a los de sustitución alílica, que permitirían introducir un sustituyente en posición contigua a nitrógeno en el ciclo de tetrahidropiridazina, se decidió cambiar el disolvente de la reacción, teniendo en cuenta que el tipo de disolvente empleado es un factor importante para que la NBS de lugar a unos u otros productos de reacción.

Tras la utilización de un compuesto apolar, como el benceno, se pensó en emplear otro de carácter polar, eligiéndose el cloroformo que, debido a la escasa solubilidad de la NBS en dicho medio, permite que la concentración de bromo en disolución sea muy baja en cada momento de la reacción. El cloroformo comercial utilizado como disolvente contiene un 1 % de etanol, lo que hace previsible la posibilidad de que este último intervenga en el proceso, adicionando un grupo etoxilo y un átomo de bromo al doble enlace, en una reacción similar a la observada en el tratamiento de ciclohexeno con NBS en presencia de diversos alcoholes (37).

En los primeros ensayos, realizados sobre el aducto de 1,3-butadieno y benzo(g)ftalacindiona, XV, en condiciones análogas a las utilizadas en disolución de benceno (2 horas a 60°), se recuperó el producto de partida inalterado de forma cuanti-

tativa. Sin embargo, al aumentar el tiempo de reacción a 48 horas se aísla, con un 41 % de rendimiento, un sólido de fórmula empírica $C_{18}H_{16}N_2O_3Br_2$, que representa un aumento de $C_2H_4OBr_2$ sobre la correspondiente a XV e indica la introducción en la molécula de dos átomos de bromo y un agrupamiento C_2H_4O , lo que se vé confirmado por el pico molecular obtenido en el espectro de masas, que señala un peso molecular de 468, acorde con la fórmula supuesta.

Tomando como base los espectros IR, RMN y de masas de este nuevo compuesto, se le ha asignado la estructura XLII, en la que se introduce, por primera vez, un sustituyente en posición contigua al átomo de nitrógeno.



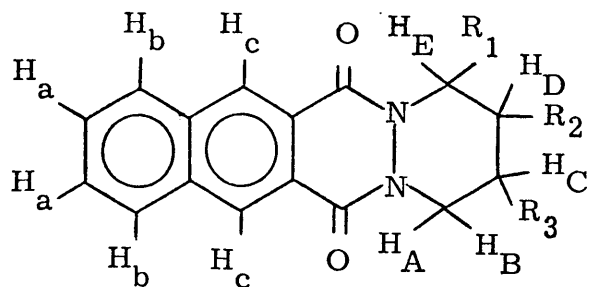
El espectro infrarrojo de XLII presenta, además de las señales habituales de C=O amídico a 1660 cm^{-1} y de C=C aromático a 1630 cm^{-1} , una banda ancha a 1070 cm^{-1} , asignable a la --

vibración de tensión asimétrica C-O-C de un grupo eter. No se observa la existencia de otras señales que pudieran indicar la presencia de nuevos grupos funcionales en la molécula.

El estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear y masas de este compuesto ha permitido identificar, no solamente la posición y carácter de los tres nuevos sustituyentes, sino también la estereoquímica de los mismos, tal y como se detalla a continuación. Los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de RMN se resumen en la tabla II.

Una primera observación del espectro de RMN, realizado en disolución de cloroformo, confirma la presencia de un grupo etoxilo, al aparecer a $\delta = 1,28$ ppm un grupo metilo en forma de triplete y a $\delta = 3,75$ ppm, un metileno como cuadruplete.

La posición de todos los protones del ciclo se ha identificado por ensayos de doble resonancia. La presencia de un protón (H_E), con un desplazamiento químico de $\delta = 6,58$ ppm, sólo es explicable si se supone que es ecuatorial contiguo a nitrógeno (dentro del plano de desapantallamiento del grupo carbonilo amídico) y a un sustituyente electronegativo. Como este protón aparece en forma de doblete, en el carbono contiguo hay un solo protón, H_D , cuya posición se descubre irradiando H_E y observando que un multiplete centrado a $\delta = 4,75$ ppm se transforma en un doblete, con lo que, a su vez, solamente puede haber en el carbono siguiente un protón, H_C , que tiene que aparecer en forma de multiplete (al estar desdoblado por otros



XLII: $R_1 = \text{OEt}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{Br}$

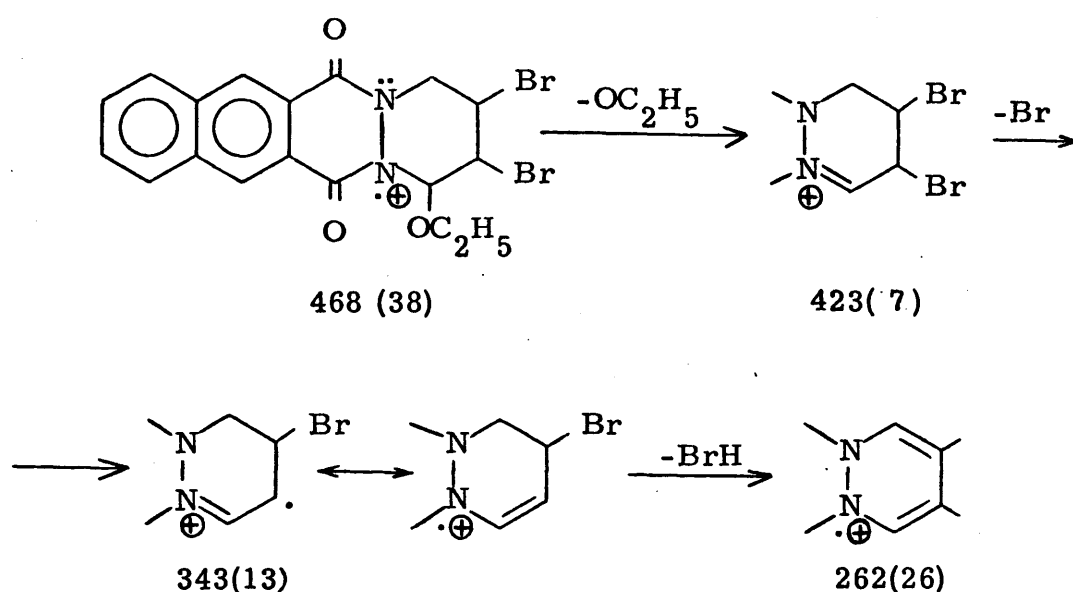
XLIII: $R_1 = \text{OEt}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{OEt}$

XLIV: $R_1 = \text{OEt}$, $R_2 = \text{OBzBr}_2$, $R_3 = \text{OEt}$

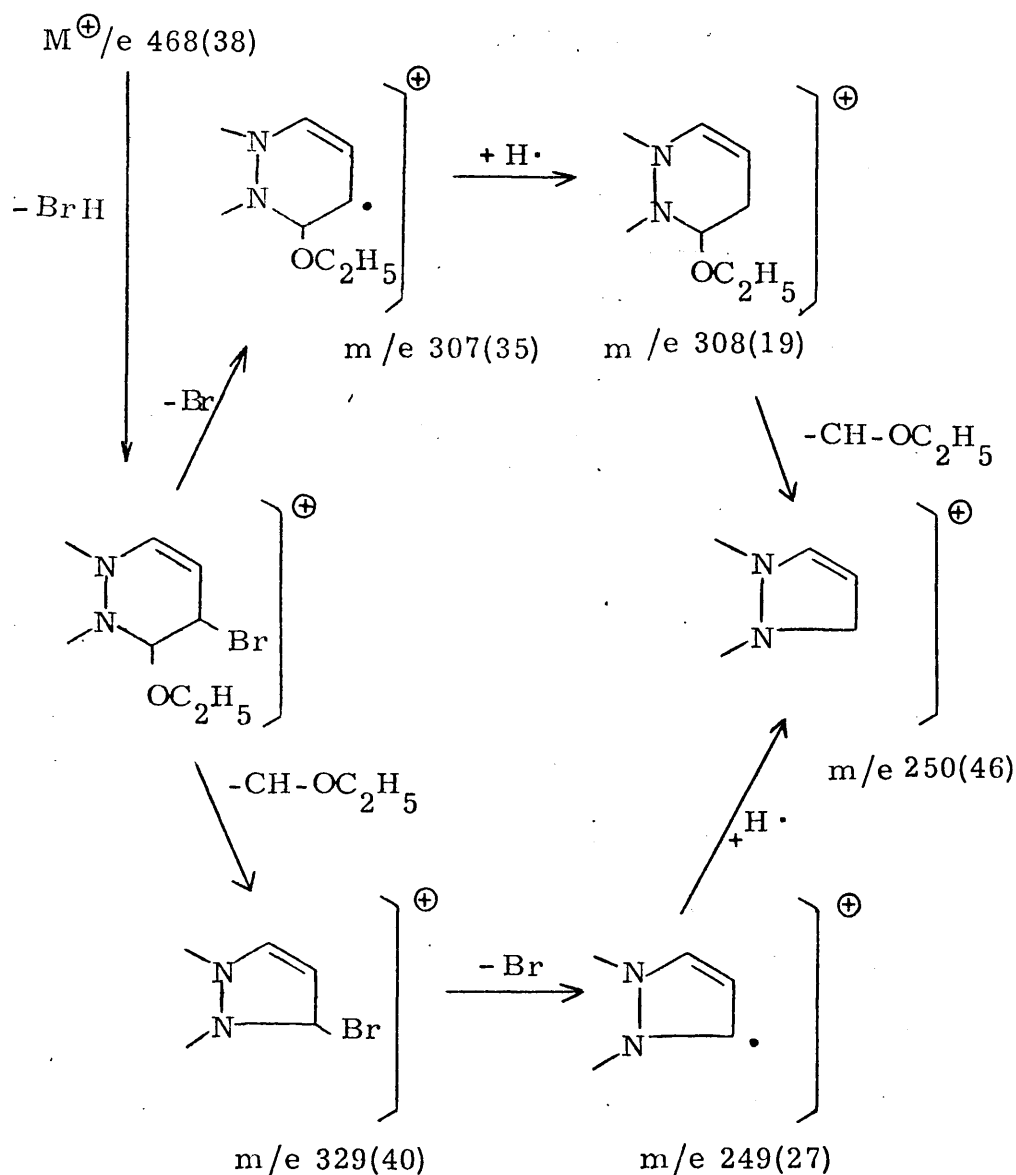
T A B L A II

Compuesto	XLII	XLIII	XLIV
Desplazamientos químicos (δ) (CCl_3D)	$H_A = 5,20$ (c) $H_B = 4,32$ (c) $H_C = 4,50$ (m) $H_D = 4,75$ (m) $H_E = 6,58$ (d) $\text{CH}_3 = 1,28$ (t) $\text{CH}_2 = 3,75$ (c) $\text{Ha} = 7,80$ (m) $\text{Hb} = 8,15$ (m) $\text{Hc} = 8,85$ (s)	$H_A = 5,28$ (c) $H_B = 4,50$ (c) $H_C = 4,15$ (m) $H_D = 3,2-3,9$ $H_E = 6,58$ (d) $\text{CH}_3 = 1,08$ (t) $\text{CH}_3 = 1,30$ (t) $\text{CH}_2 = 3,2-3,9$ $\text{Ha} = 7,78$ (m) $\text{Hb} = 8,17$ (m) $\text{Hc} = 8,93$ (s)	$H_A = 5,26$ (c) $H_B, H_C, H_D = 3,6-5,0$ $H_E = 6,38$ (d) $\text{CH}_3 = 1,12$ (t) $\text{CH}_3 = 1,40$ (t) $\text{CH}_2 = 3,60$ (c) $\text{CH}_2 = 4,45$ (c) $\text{Ha} = 7,92$ (m) $\text{Hb} = 8,10$ (m) $\text{Hc} = 8,28$ (s)
Constantes de acoplamiento. (Hz)	$J_{H_A H_B} = 12,0$ $J_{H_A H_C} = 4$ $J_{H_B H_C} = 11$ $J_{H_C H_D} = 3$ $J_{H_D H_E} = 2$	$J_{H_A H_B} = 18$ $J_{H_A H_C} = 2$ $J_{H_B H_C} = 1$ $J_{H_C H_D} = 6$ $J_{H_D H_E} = 3,5$	$J_{H_A H_B} = 14$ $J_{H_A H_C} = 5$ $J_{H_D H_E} = 3$

La pérdida directa del grupo etoxilo es poco probable, y conduce al ión de relación $m/e = 423$ y abundancia del 7 %, fácilmente identificado como un fragmento dibromado por la secuencia de su picos $P + 2$ y $P - 2$. La formación de este pico, así como la de los de relación m/e de 343 y 262 puede interpretarse según el siguiente esquema:

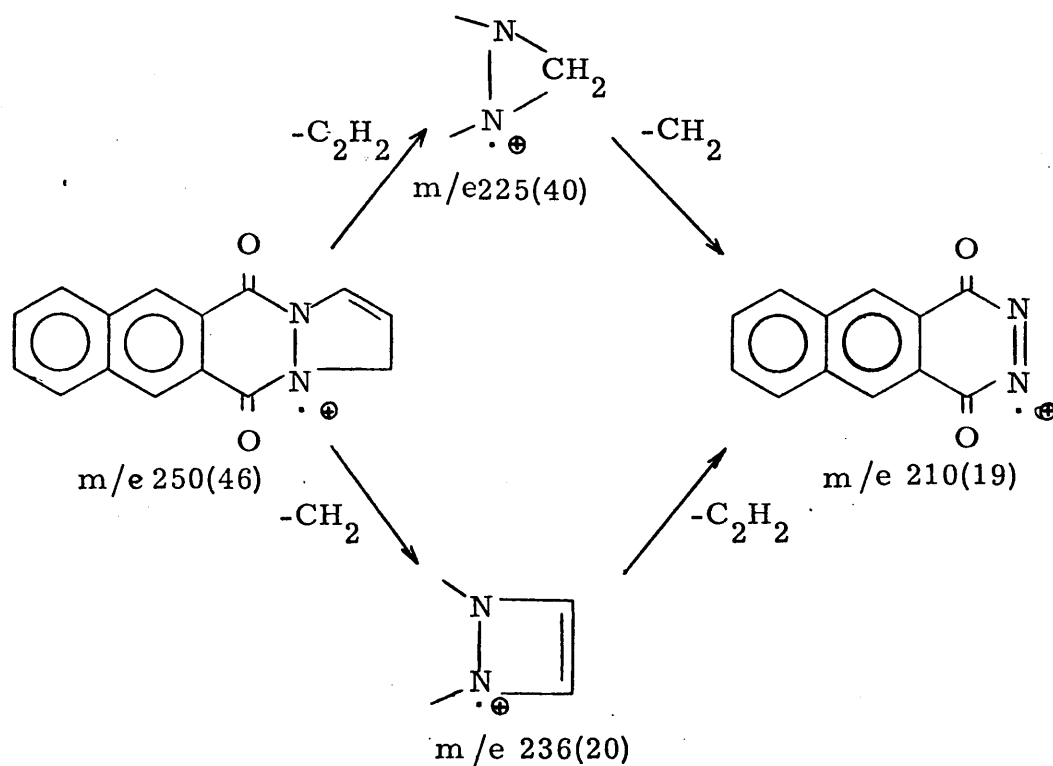


Sin embargo, la fragmentación más importante a partir del ión molecular corresponde a un mol de hidrácido, que conduce inequívocamente al ión monobromado de $m/e = 387$ (identificable como tal debido a la presencia del pico gemelo $P + 2$) con abundancia relativa del 42 %. Después, por pérdida del fragmento $-CH-OC_2H_5$, seguida de bromo, o bien, de bromo en primer lugar, seguida de $-CH-OC_2H_5$, se llega al pico de $m/e = 250$ y abundancia relativa del 46 %. Ambos procesos se interpretan según el siguiente esquema:



La pérdida directa del ión $-CH-OC_2H_5$ sólo es posible si suponemos que el grupo etoxilo está unido a un carbono contiguo al nitrógeno, como demuestran la serie de fragmentaciones señaladas. A partir de este fragmento tiene lugar la formación del ión $C_2H_5-CH=OH^{\oplus}$, atribuible al pico de relación $m/e = 59$ que aparece en el espectro con una abundancia del 19 %.

La asignación del pico $m/e = 250$ se fundamenta en la presencia de los intermedios de $m/e = 225$ (40%) y 236 (20%), que por pérdidas de $-CH_2$ y $-C_2H_2$ conducen a un de $m/e = 210$ (19%), según las transformaciones:

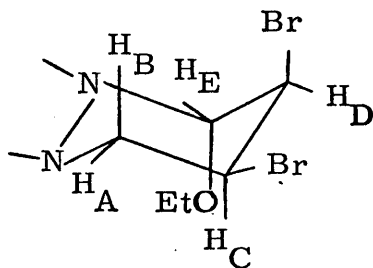


El pico base corresponde al fragmento aromático de $m/e = 126$. Toda esta última serie de fragmentaciones señaladas más arriba es conocida, ya que se produce siempre en la degradación de compuestos de este tipo, como puede comprobarse, por ejemplo, a partir del espectro de masas del aducto de isopreno, XVI, que presenta la misma secuencia a partir del pico de $m/e = 250$.

Procedamos, ahora, a fijar la estereoquímica de los sustituyentes. El elevado desplazamiento químico del protón H_E , de casi una unidad por encima del otro protón ecuatorial contiguo a nitrógeno, H_A , indica sin lugar a dudas que se encuentra en posición ecuatorial. Por otra parte, al medir las constantes de acoplamiento del sistema ABX formado por los dos protones metilénicos H_A y H_B y el metínico contiguo, H_C , se obtienen valores de $J_{H_A H_C} = 4,0 \text{ Hz}$ y $J_{H_B H_C} = 11,0 \text{ Hz}$. El elevado valor de $J_{H_B H_C}$ indica que corresponde a un acoplamiento axial-axial, y que por lo tanto el protón H_C ocupa una posición axial.

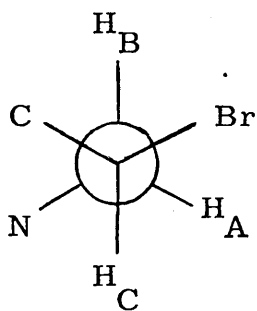
Por último, el acoplamiento entre H_C y H_D es de $J_{H_C H_D} = 3 \text{ Hz}$, lo que excluye una relación trans-diaxial entre ambos protones y señala una situación ecuatorial para H_D . El bajo valor de $J_{H_D H_E}$ (2Hz) justifica que ambos protones sean ecuatoriales, - con un ángulo diedro $H_D - C - C - H_E$ muy pequeño.

Según los anteriores razonamientos, la molécula adopta la siguiente configuración, en la que el etoxilo y bromo contiguo están en posición trans-diaxial y el segundo bromo en posición ecuatorial:

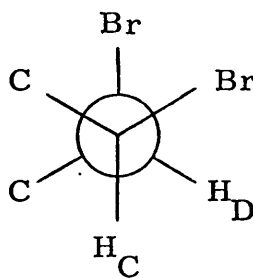


XLII

La comparación de los valores relativos de las constantes de acoplamiento dá resultados acordes con la estructura propuesta. En efecto, entre los dos acoplamientos axial-ecuatorial - - $J_{H_A H_C} = 4 \text{ Hz}$ y $J_{H_C H_D} = 3 \text{ Hz}$, el valor más bajo encontrado para el segundo se explica en función de la posición trans-coplanar de H_C respecto de un sustituyente electronegativo (Br), que no existe en el acoplamiento $H_A - H_C$ (ver figura).



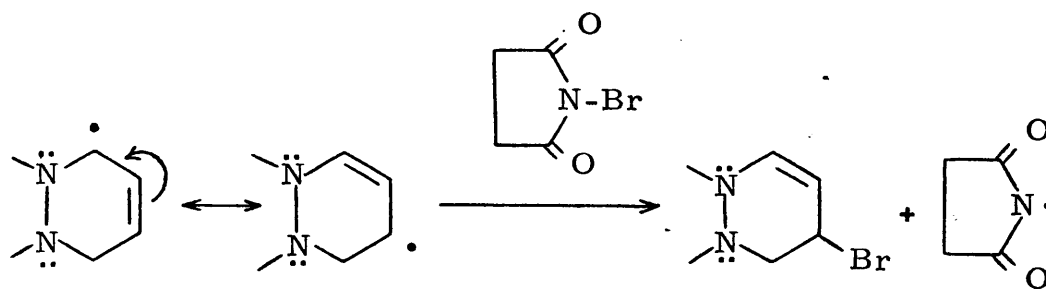
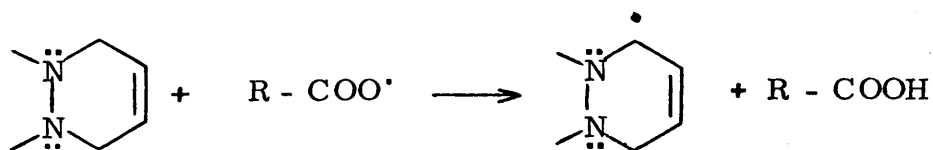
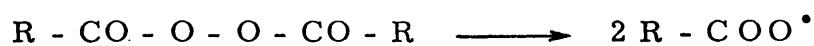
$$J_{H_A H_C} = 4 \text{ Hz.}$$



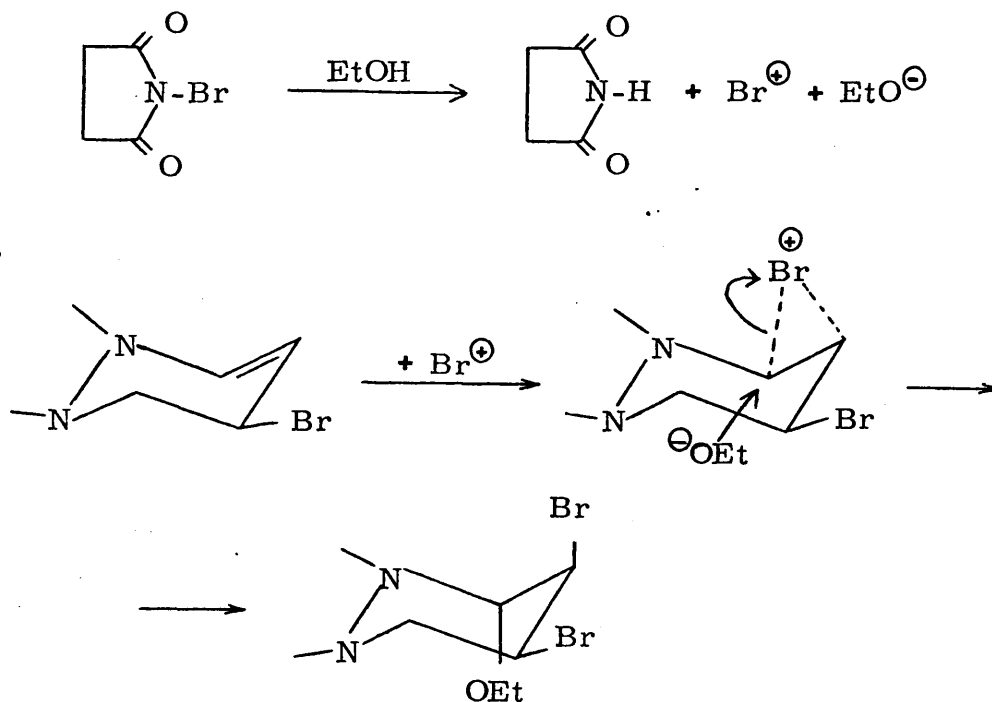
$$J_{H_C H_D} = 3 \text{ Hz}$$

Esta disminución de la constante de acoplamiento vecinal cuando los protones que se acoplan están en posición transcoplanar respecto de sustituyentes electronegativos ha sido establecida por Booth y colaboradores (40), y es un fenómeno ampliamente utilizado en estudios de asignación configuracional.

La observación de que los grupos contiguos bromo y etoxilo se encuentran en una relación trans-diaxial parece justificar el siguiente mecanismo para la obtención de este compuesto: el peróxido de benzoílo empleado como fuente de radicales libres ataca en posición alílica al aducto, dando lugar a un radical libre que se isomeriza a otro más estable, debido a la conjugación del doble enlace con el par electrónico libre del átomo de nitrógeno, y reacciona a su vez con N-bromosuccinimida para dar el derivado monobromado, que tendrá el halógeno en posición ecuatorial, ya que es mucho más fácil arrancar un protón ecuatorial que otro axial, por impedimento estérico. Estas isomerizaciones de los radicales libres intermedios a otros más estables durante la halogenuación alílica son muy frecuentes, como ya se ha señalado anteriormente (25) :



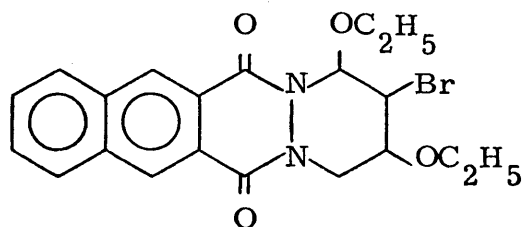
Después, tiene lugar una adición al doble enlace según el mecanismo habitual, en el que los dos grupos entrantes lo hacen en posición trans-diaxial :



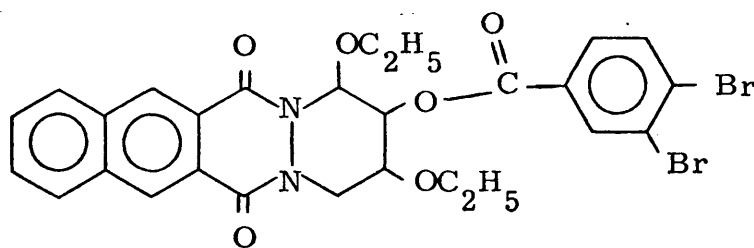
XLII

Este mecanismo es acorde con lo señalado por diversos autores tanto para la halogenación alílica (23), como para la adición de N-bromosuccinimida y etanol al doble enlace (37), - por separado. No hemos encontrado referencias bibliográficas en las que ambos procesos tengan lugar simultáneamente, como sucede en nuestro caso.

La repetición de la reacción en disolución de cloroformo - en las mismas condiciones, pero aumentando a siete días el tiempo de reacción, ha conducido, tras una laboriosa separación cromatográfica, al aislamiento de tres productos diferentes de reacción. Uno de ellos, que se obtiene con un 32 % de rendimiento, se identifica como el mismo compuesto XLII que se forma en el ensayo anterior. A los otros dos se les han asignado las estructuras XLIII y XLIV y se aíslan con rendimientos respectivos - de 20 % y 5% .



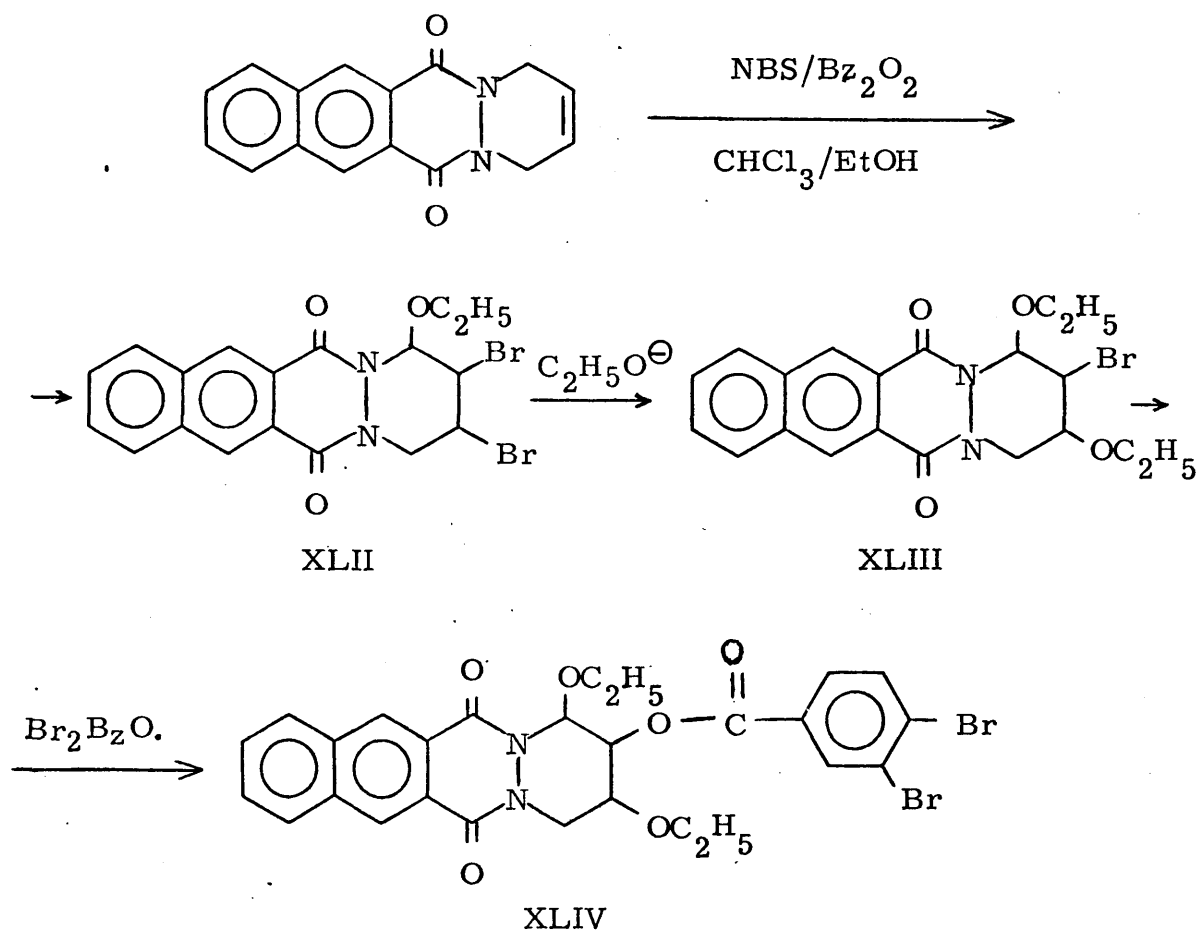
XLIII



XLIV

El hecho de que ambos compuestos aparezcan, junto con XLII, cuando se aumenta el tiempo de reacción en la obtención de este último, parece favorecer la idea de que provienen de la evolución posterior de XLII en el mismo medio de reacción. - Así, la sustitución de un átomo de bromo por un grupo etoxilo daría lugar a XLIII, mientras que el segundo bromo puede, a -

su vez, ser sustituido por un radical libre benzóilo proveniente del peróxido empleado como catalizador de la reacción, lo que está de acuerdo con el bajo porcentaje en que se obtiene el compuesto XLIV. La bromación del anillo aromático del grupo benzoato no resulta ilógica, debido al carácter de agente halogenante de nucleos aromáticos que posee la NBS.



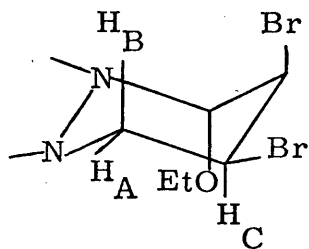
A continuación, razonaremos las estructuras asignadas a estos dos nuevos compuestos en función de sus espectros IR y RMN.

La fórmula empírica obtenida para XLIII corresponde a la sustitución de un bromo del compuesto XLII por un grupo etoxilo. El espectro IR es muy similar al descrito para XLII. No aparece otra banda característica de grupo funcional que la ya señalada en XLII de vibración de tensión C-O de grupo eter a 1070 cm^{-1} , aparte de las correspondientes al esqueleto diazatetracíclico, comunes a todos los derivados de aductos.

En la tabla II se resumen los datos referentes al espectro de resonancia magnética nuclear de este compuesto realizado en disolución de cloroformo. Comparando los desplazamientos químicos con los obtenidos para XLII, se deduce que la posición de los sustituyentes debe ser análoga. Así, aparece un protón a campo muy bajo ($\delta = 6,58 \text{ ppm}$), en forma de doblete, que debe estar en posición ecuatorial, contíguo a nitrógeno y a otro sustituyente, y un sistema ABX formado por dos cuartetos (correspondientes a los protones metilénicos H_A y H_B) y un multiplete (correspondiente a H_C). El protón H_D no se observa, al caer dentro de la zona de los metilenos pertenecientes a los grupos etoxilo.

Hay que señalar que el protón H_E tiene exactamente el mismo desplazamiento químico que en XLII, mientras que los protones ciclohexánicos H_A , H_B , y H_C varían apreciablemente de posición en el espectro, lo que indica que el bromo sustituido por etoxilo es el contiguo a H_C .

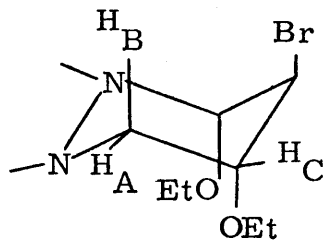
Por otra parte, si comparamos los acoplamientos del sistema ABX con los obtenidos para el mismo sistema en XLII :



XLII

$$J_{H_A H_C} = 4 \text{ Hz}$$

$$J_{H_B H_C} = 11 \text{ Hz}$$



XLIII

$$J_{H_A H_C} = 2 \text{ Hz}$$

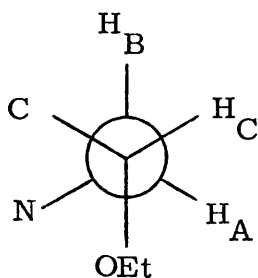
$$J_{H_B H_C} = 1,5 \text{ Hz}$$

se advierte que en XLIII no existe acoplamiento axial-axial entre H_B y H_C , por lo que el nuevo sustituyente debe estar en posición axial. Esta diferencia justifica una vez más la presencia del nuevo grupo etoxilo en posición geminal a H_C y define la estereoquímica de dicho sustituyente.

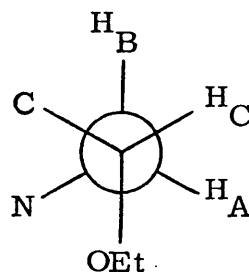
La comparación de las constantes de acoplamiento proporcionan nuevos argumentos en favor de la estructura supuesta:

- El acoplamiento axial-ecuatorial $J_{H_B H_C} = 1,5 \text{ Hz}$, es menor que el ecuatorial-ecuatorial $J_{H_A H_C} = 2 \text{ Hz}$, ya que $J_{H_B H_C}$ está rebajada al ser los dos protones que se acoplan transcopla_{nares} respecto de sustituyentes electronegativos (nitrógeno y -

oxígeno del etoxilo), con lo que este efecto predomina sobre el debido al ángulo diedro entre los distintos protones, como es habitual en estos casos.



$$J_{H_B H_C} = 1,5 \text{ Hz}$$



$$J_{H_A H_C} = 2,0 \text{ Hz}$$

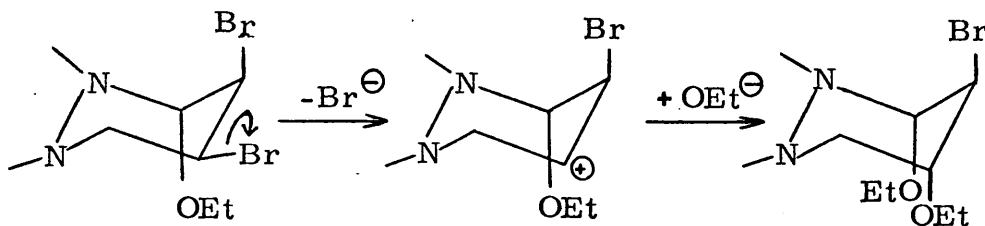
- La disminución del acoplamiento vecinal $J_{H_A H_C}$ respecto del valor obtenido para dicho acoplamiento en XLII (4 a 2 Hz), puede deberse a que el ángulo diedro $H_A-C-C-H_C$ se hace más pequeño al pasar de una relación axial-ecuatorial a otra diecuatorial entre ambos protones, con lo que, según la ecuación de Karplus, el acoplamiento también debe disminuir.

- El aumento observado en el valor del acoplamiento geminal $J_{H_A H_B}$, respecto del correspondiente a XLII se justifica al cambiar de sustituyente, ya que, según Abraham y Bachler (41),

el aumento de J gem por efecto de un grupo $-OR$ vecino es superior al producido por un bromo.

Uno de los dos metilos de los grupos etoxilo tiene el mismo desplazamiento químico que el del compuesto XLII (1,30 ppm), - mientras que el otro aparece a campo más alto (1,08 ppm). Este valor experimental concuerda con la posición supuesta para dicho grupo, más alejado del nitrógeno heterocíclico, con lo que el -- efecto de desapantallamiento del mismo es menor.

La situación del nuevo sustituyente en posición axial en vez de la ecuatorial que ocupa el átomo de bromo en XLII, se explica fácilmente si se admite que XLIII se obtiene por sustitución de - XLII, considerando que dicha sustitución debe tener lugar con inversión de la configuración, ya que el catión carbonio intermedio es muy poco estable, debido a los efectos inductivos $-I$ de los sustituyentes contiguos, que tienden a aumentar su carga positiva, - con lo que el grupo etoxilo debe atacar antes de la marcha del -- bromo saliente y, por lo tanto, entrar por el lado opuesto por impedimento estérico.



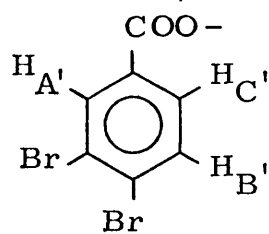
El compuesto XLIV posee una fórmula empírica - $C_{27}H_{24}N_2O_6Br_2$, acorde con la presencia de dos bromos, dos etoxilos y un grupo benzoato unidos al resto tetracíclico. El espectro de RMN presenta las señales correspondientes a dos grupos $-O-CH_2-CH_3$ muy diferenciados, y tres nuevos protones aromáticos, lo que indica que dos de los sustituyentes están unidos al anillo aromático del grupo benzoato, que aparece confirmado en el espectro infrarrojo por la presencia de una banda de ester a 1700 cm^{-1} .

Se plantea, a continuación, el problema de saber cuales son los sustituyentes directamente unidos al ciclo de piperidazina y cuales los que pertenecen al grupo benzoato. De los tres nuevos protones aromáticos que aparecen en el espectro RMN, uno de ellos presenta un desplazamiento químico de $\delta = 8,28$ ppm, lo que parece indicar que ocupa la posición orto respecto al grupo carboxilo, de gran efecto desapantallante. Este protón aparece como un doblete con una constante de acoplamiento muy pequeña (2 Hz) por lo que se deduce que, al no existir acoplamiento orto, uno de los dos sustituyentes restantes ocupa la posición contigua. Los otros dos protones aparecen con desplazamientos químicos de 7,02 y 7,60 ppm, no pudiendo apreciarse el tipo de desdoblamiento que poseen al estar unidos a los aromáticos de la parte naftalénica del diazatetraciclo. Si se considera el efecto fuertemente apantallante que ejerce un grupo etoxilo sobre los protones aromáticos, tan elevados desplazamientos químicos solo son justificables suponiendo que los sustituyentes del anillo son dos bromos.

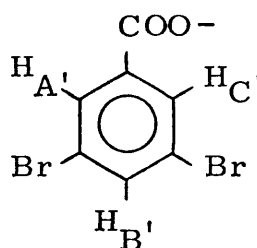
Para mayor confirmación se han realizado cálculos teóricos de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos por aplicación de las reglas de Dailey, suponiendo como sustituyentes un bromo y un etoxilo, y en todos los casos se han encontrado valores muy por debajo de los experimentales.

Admitidas todas estas consideraciones, caben tres posibilidades para la estructura del grupo dibromobenzoato:

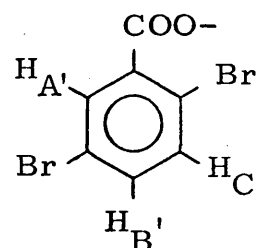
Experimental



XLV



XLVI



XLVII

$$H_{A'} = 8,28$$

$$H_{A'} = 8,10$$

$$H_{A'} = 8,19$$

$$H_{A'} = 8,10$$

$$H_{B'} = 7,60$$

$$H_{B'} = 7,43$$

$$H_{B'} = 7,73$$

$$H_{B'} = 7,38$$

$$H_{C'} = 7,92$$

$$H_{C'} = 7,84$$

$$H_{C'} = 8,19$$

$$H_{C'} = 7,43$$

Los desplazamientos químicos teóricos para estas tres estructuras posibles se han calculado empleando las tablas de Zanger, recopiladas en 1972 (42). De los resultados obtenidos se de

duce que la forma XLVI no es posible, ya que aparecerían dos protones juntos, y entre XLV y XLVII, los valores experimentales son más concordantes con la forma XLV.

El tipo de sustitución del ciclo de piperidazina se ha establecido teniendo en cuenta la similitud que presenta el espectro RMN de este compuesto con los correspondientes a XLII y XLIII. Se observa, también, un protón fuertemente desapantallado y en forma de doblete a $\delta = 6,38$ ppm, lo que indica un -CH metínico en posición contigua a nitrógeno y a un carbono monosustituido. Igualmente, se comprueba la existencia de un sistema ABX que corresponde a un grupo metileno contiguo a nitrógeno y acoplado a un tercer protón metínico geminal al otro grupo etoxilo. Todo esto indica que los tres sustituyentes ocupan posiciones consecutivas, igual que en los dos compuestos anteriormente estudiados. Los valores de los desplazamientos químicos de los protones H_A y H_E justifican la idea de que el grupo dibromobenzoato se encuentra en posición geminal a H_D .

En este caso no se dispone de datos suficientes para establecer la estereoquímica de los sustituyentes, debido a que tres de los protones del ciclo de piperidazina aparecen en el espectro en la misma zona que los protones metilénicos de los grupos etoxilo, por lo que no ha podido obtenerse el valor de sus constantes de acoplamiento. El pequeño porcentaje en que se obtiene este producto en la reacción con N-bromosuccinimida no permite por otra parte, llevar a cabo otras averiguaciones.

SINTESIS Y APERTURA DE EPOXIDOS

4. SINTESIS Y APERTURA DE EPOXIDOS

La elevada reactividad del grupo epóxido frente a diversos tipos de compuestos, así como su fácil formación por oxidación de dobles enlaces, nos hizo suponer que la preparación de deriva
dos sustituidos en el ciclo D de los diazatetraciclos podría lograr
se mediante la epoxidación de los dobles enlaces de los aductos, seguida de apertura del ciclo oxiránico en presencia de diferentes reactivos, para dar lugar a los correspondientes productos - de adición electrófila.

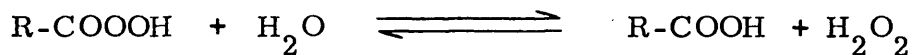
La formación de los epóxidos se ha realizado por oxidación directa del doble enlace del ciclo D, o bien, cuando ésta no tiene lugar, por deshidrobromación de la bromhidrina correspondiente.

Se han llevado a cabo ensayos de adición al ciclo oxiránico con distintos reactivos, que han permitido estudiar la reactividad de los epóxidos formados y preparar nuevos derivados diazatetra
cíclicos, cuya estereoquímica se analiza en otro apartado posterior.

A continuación se discuten los resultados obtenidos a este respecto, precedidos de una introducción bibliográfica sobre el tema.

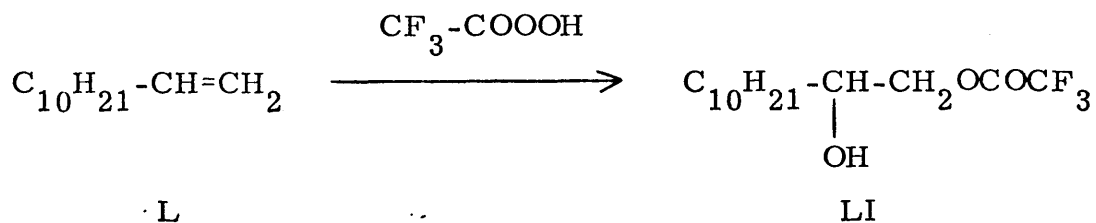
que hacen preferible su empleo como agente epoxidante frente a otros perácidos son las siguientes (44) :

- Sus disoluciones son estables durante largos períodos de -- tiempo, característica que no se presenta en la mayoría de los perácidos, en los que tiene lugar la progresiva transfor mación en el ácido correspondiente con pérdida de oxígeno, o bien, el desplazamiento del equilibrio:



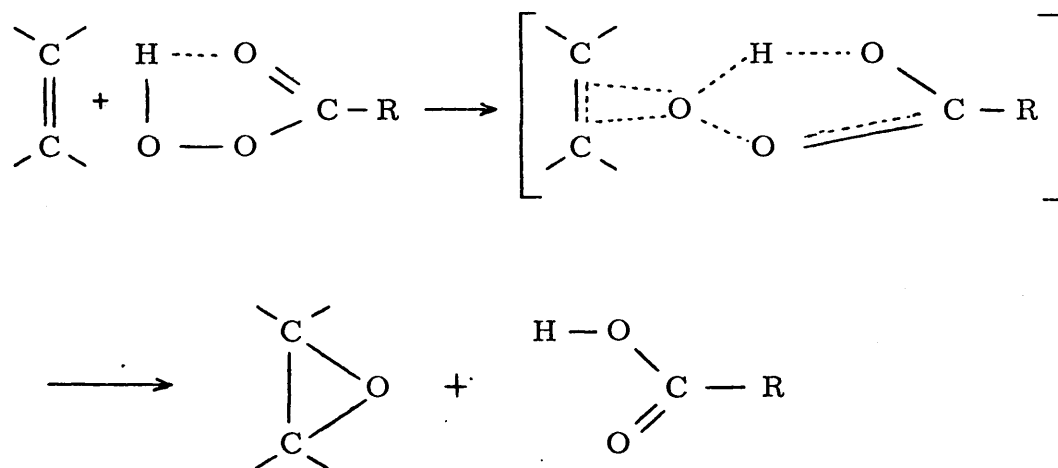
en presencia de trazas de agua.

- Su eficacia como oxidante es superior a la que presentan - otros perácidos aromáticos comúnmente utilizados, debido al efecto desactivante del halógeno unido al anillo aromáti- co.
- La mayoría de las reacciones de epoxidación de doble en- lace tienen como reacción secundaria el ataque del ácido al epóxido para dar lugar a monoésteres de glicoles (35) :



Este proceso se dá frecuentemente en las epoxidaciones - llevadas a cabo con ácidos perfórmico, trifluoroperacético o permaleico, y se minimiza extraordinariamente en presencia de - ácidos perfáltico o m-cloroperbenzoico.

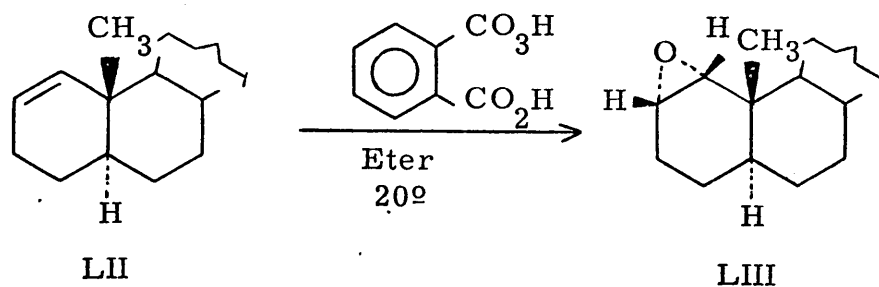
Por lo que se refiere a la elección del disolvente, Schwartz y Blumberg (46) señalan que la velocidad de epoxidación en disolventes que no puedan establecer con el perácido enlaces por puente de hidrógeno se mantiene prácticamente constante, como sucede en aquellas reacciones entre moléculas no ionizadas cuyo estado de transición es más polar que los reactivos. A partir de estas observaciones, el mecanismo de la epoxidación se formula como un ataque electrófilo a la olefina de la forma siguiente (47):



Así, los disolventes que pueden formar enlace de puente de hidrógeno con el perácido reducen la concentración efectiva de éste, por lo que no favorecen la reacción.

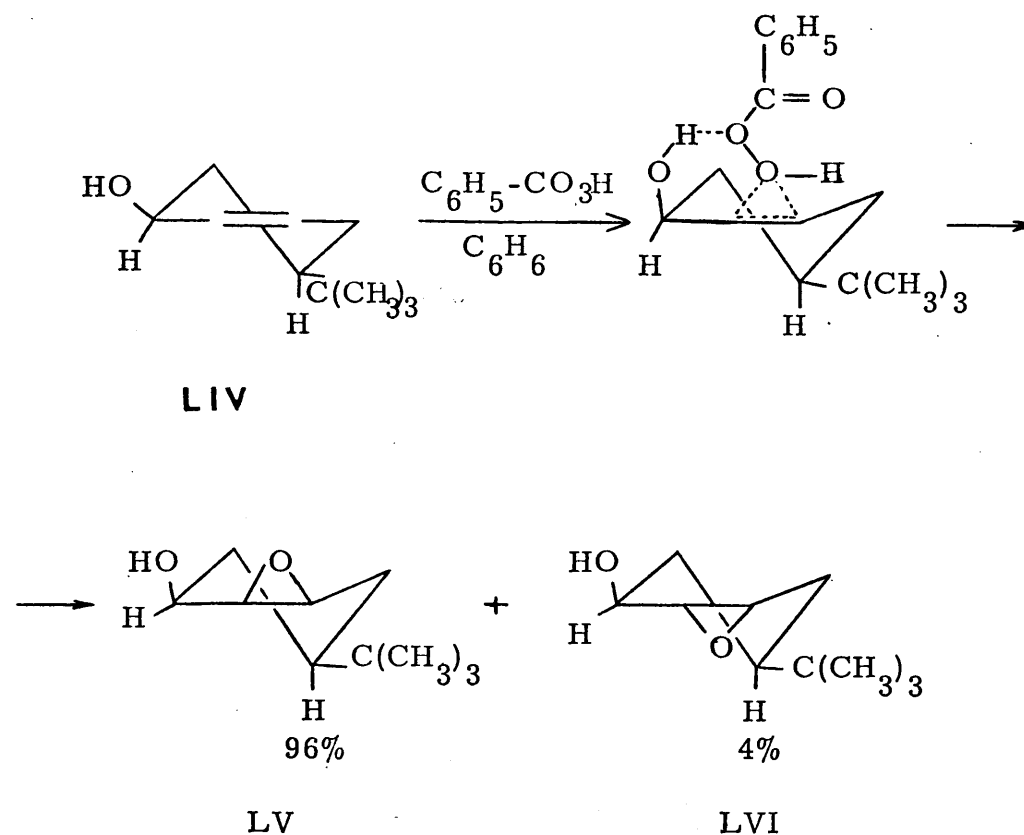
Según esto, no son disolventes adecuados los que tienen grupos C=O ó átomos electronegativos que favorezcan el enlace de hidrógeno. Sí lo son, en cambio, compuestos tales como benceno, cloroformo o cloruro de metileno, que son los habitualmente empleados para estas reacciones.

La reacción de epoxidación es estereoespecífica y conduce a una adición "cis" del átomo de oxígeno al doble enlace. De acuerdo con el mecanismo señalado anteriormente, el perácido ataca a la olefina por el lado menos impedido de la misma, para dar como producto principal el epóxido que presenta menor impedimento estérico. Así, se observa en el compuesto LII (48) donde el oxígeno entra en posición "trans", respecto del sustituyente (metilo):



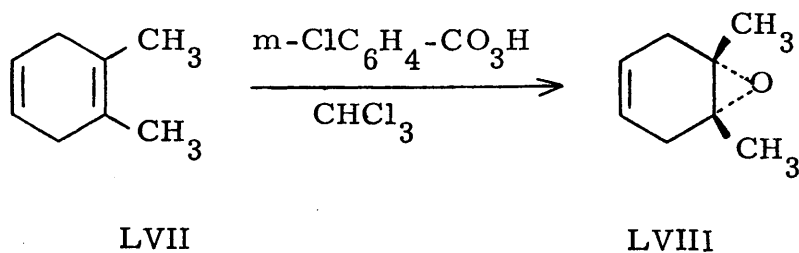
La estereoespecificidad de la epoxidación está influenciada por el tipo de disolvente empleado, siendo el efecto de impedimento estérico mucho más acusado cuando se emplean disol-

ventes polares como cloruro de metileno o cloroformo (49). Sin embargo, la dirección de ataque depende, también, de la presencia de sustituyentes polares en posiciones próximas, que puedan formar enlace de puente de hidrógeno con el perácido, favoreciéndose, en estos casos, la entrada del oxígeno en posición "cis" - respecto de dicho sustituyente en contra de lo señalado anteriormente, como se observa en la reacción de LIV con ácido perbenzoico:

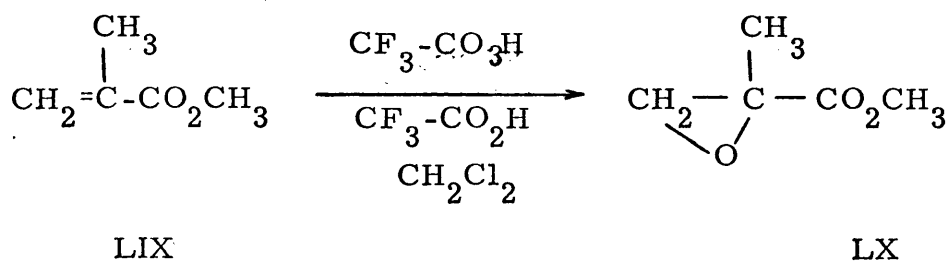


La reacción de epoxidación se favorece extraordinariamente en presencia de grupos desactivantes en el perácido (de ahí -

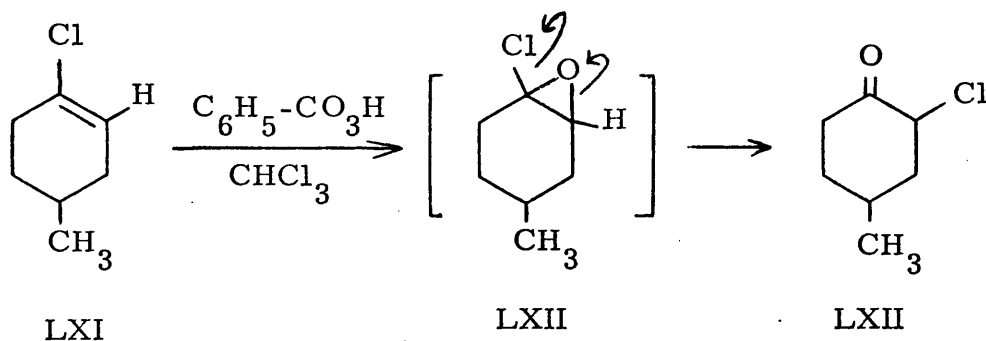
la ventaja del ácido m-cloroperbenzoico sobre otros perácidos - aromáticos) o de grupos activantes en el alqueno (44). Así, olefinas activadas por varios grupos alquilo sustituyentes se epoxidan con rapidez, mientras que las olefinas terminales reaccionan mucho más lentamente o no reaccionan. Este efecto se observa muy claramente en la epoxidación de LVII, donde se obtiene selectivamente el epóxido correspondiente al doble enlace más activado LVIII (50) :



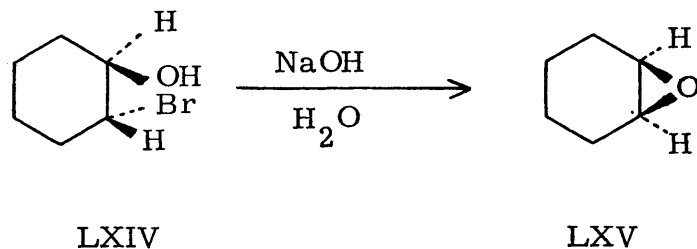
Análogamente, la presencia de grupos desactivantes dificulta en gran medida la formación del epóxido. Es difícil realizar la epoxidación de esteres α , β -no saturados, que solo se consigue con perácidos muy reactivos, como el ácido trifluoroperacético (51) :



En cambio, las olefinas con sustituyentes tales como halógenos o alcoilos se epoxidan con gran facilidad. Los productos - de estas reacciones suelen ser inestables y frecuentemente sufren transformaciones en el propio medio de reacción. Es ilustrativo el siguiente ejemplo, en el que puede observarse que el cloroalqueno LXI dá lugar a una clorocetona (52):

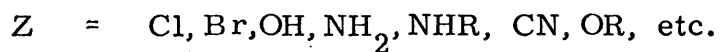
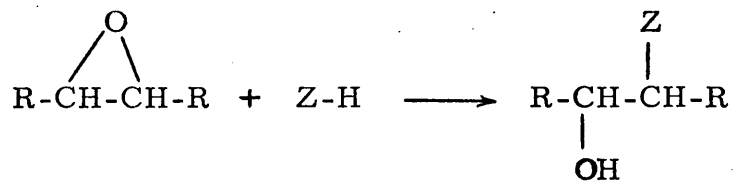


Otro método habitualmente empleado para la preparación de epóxidos consiste en la reacción de bromhidrinas con un ligero exceso de hidróxido sódico, que transcurre con pérdida de $-BrH$ (53):

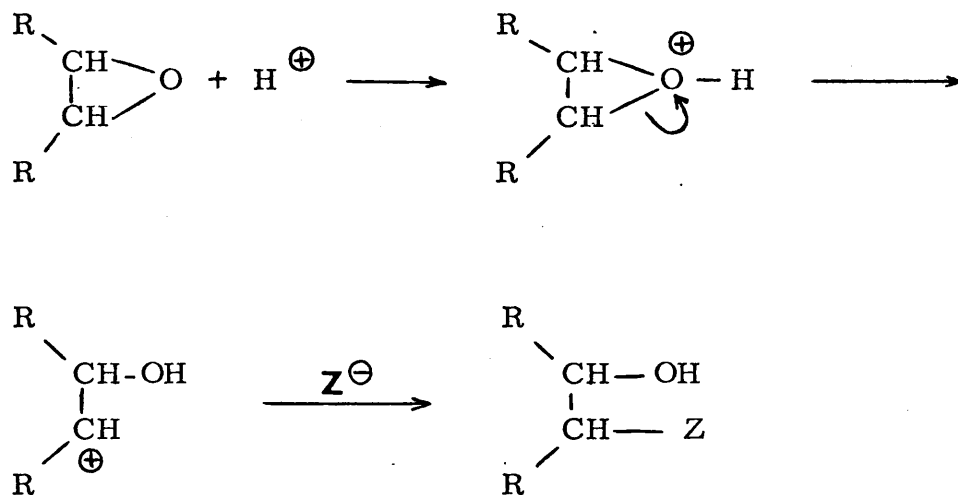


Este procedimiento suele dar lugar a productos mucho más puros que la epoxidación con perácidos, en la que se obtienen con frecuencia cetonas isómeras, y permite obtener epóxidos que no se forman por oxidación directa del doble enlace.

El ciclo oxiránico se abre frente a una gran variedad de reactivos nucleófilos, tales como: haluros de hidrógeno, ácidos acuosos, hidruros metálicos, iones enolato o aminas, para dar lugar a los productos de adición correspondientes, pudiendo se representar la reacción, en general como:

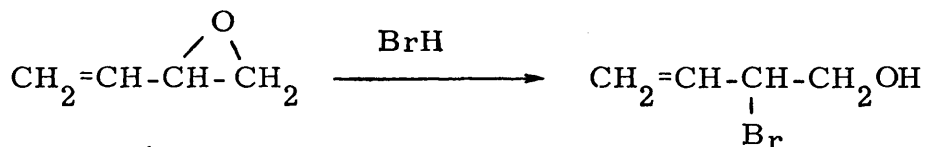
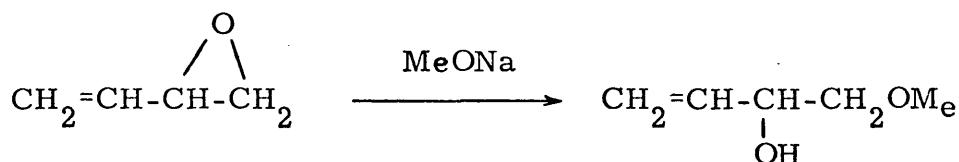


Cuando la apertura del ciclo se lleva a cabo en medio neutro o básico, la reacción transcurre a través de un mecanismo bimolecular. En cambio, en medio ácido, tiene lugar la protonación del oxígeno oxiránico, seguida de la formación del cation carbonio, que es atacado por la parte nucleófila del reactivo:

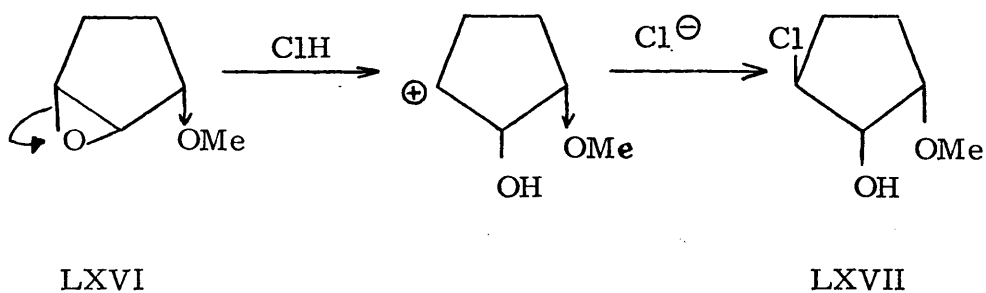


En aquellos casos en que la reacción se verifica sobre un epóxido asimétricamente sustituido, la dirección de la apertura del ciclo depende de las condiciones de reacción. Cuando esta se realiza en medio básico, se forma preferentemente el isómero correspondiente a la entrada del reactivo en la posición que presente menor impedimento estérico. En medio ácido, la importancia del factor estérico disminuye considerablemente, y se forma, de preferencia, el producto de reacción que provenga de un cation carbonio más estable (55). Ambos tipos de reacción se observan en el tratamiento del monóxido de butadieno -

con metóxido sódico o con ácido bromhídrico, donde uno de los cationes carbonio posibles está estabilizado por resonancia con el doble enlace:

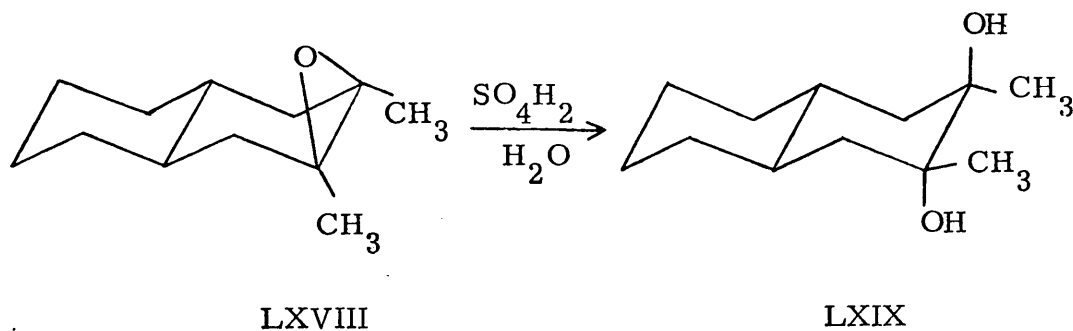


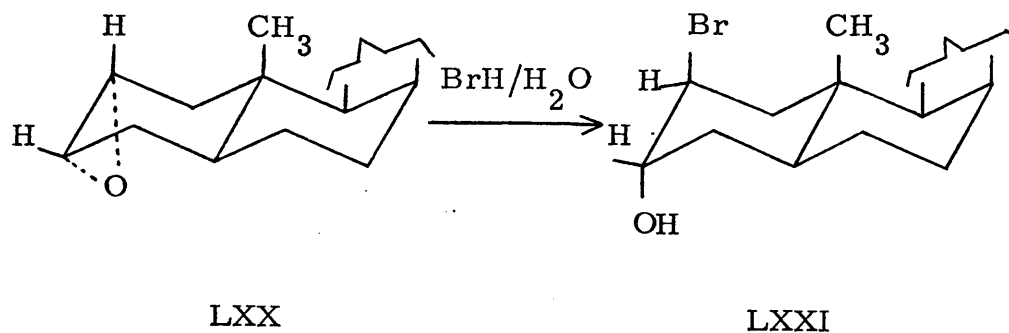
La presencia de grupos desactivantes, que desestabilizan el catión carbonio intermedio, también condiciona la orientación de la apertura del ciclo. Así, en el epoxieter LXVI, el efecto -I del grupo metoxilo hace que se forme preferentemente el catión carbonilo en el que la carga positiva se encuentre lo más lejos posible de dicho grupo (56):



La estereoquímica de la apertura de epóxidos depende de muy diversos factores, tales como la configuración del epóxido de partida, el disolvente empleado o el tipo de reactivo. En medio básico, la reacción transcurre siempre con inversión de la configuración en el átomo de carbono atacado por el reactivo, -- mientras que en medio ácido se han obtenido toda clase de resultados, desde retención a inversión, aunque en la mayoría de los casos hay un fuerte predominio de la inversión, teniendo lugar -- así una adición "trans" respecto del doble enlace original (57).

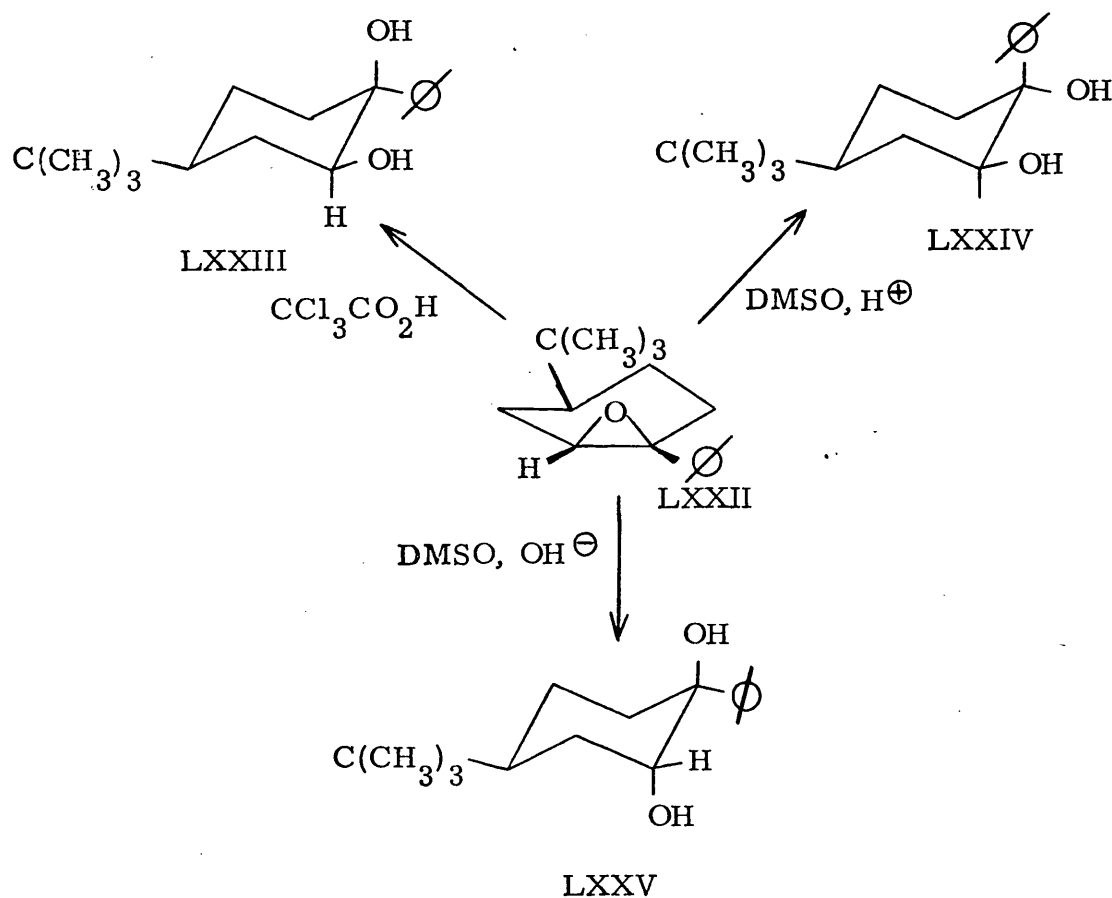
Los dos ejemplos señalados a continuación, correspondientes a la apertura de los epóxidos LXVIII y LXX con ácido sulfúrico acuoso y ácido bromhídrico, ilustran la regla general de que un epóxido de ciclohexeno se abre de tal forma que los dos nuevos sustituyentes entran preferentemente en posición trans-diaxial y no trans-diecuatorial (58):





Esta preferencia por la apertura trans-diaxial se conoce como regla de Furst-Plattner, y fué establecida por ambos autores en 1951 (59) al estudiar las reacciones de adición de los epóxidos de diversos estereoides, observándose posteriormente su generalización a muchos otros compuestos ciclohexánicos. Una condición necesaria para que se observe el cumplimiento de la regla de Furst-Plattner es que el producto de adición constituya un sistema lo suficientemente rígido como para que no pueda darse la interconversión entre conformeros, ya que en este caso el producto final sería, normalmente, el trans-diecuatorial, más estable.

Cuando el catión carbonio intermedio puede estabilizarse por conjugación, la estereoquímica de la reacción depende de las condiciones en que ésta se realice, pudiendo obtenerse diversos estereoisómeros del producto de apertura, en contra de lo señalado por la regla de Furst-Plattner. Es el caso del óxido de 1-fenil-4-tercbutilciclohexeno, LXXH, a partir del cual se pueden preparar de forma estereoespecífica tres de los cuatro posibles glicoles isómeros (60):

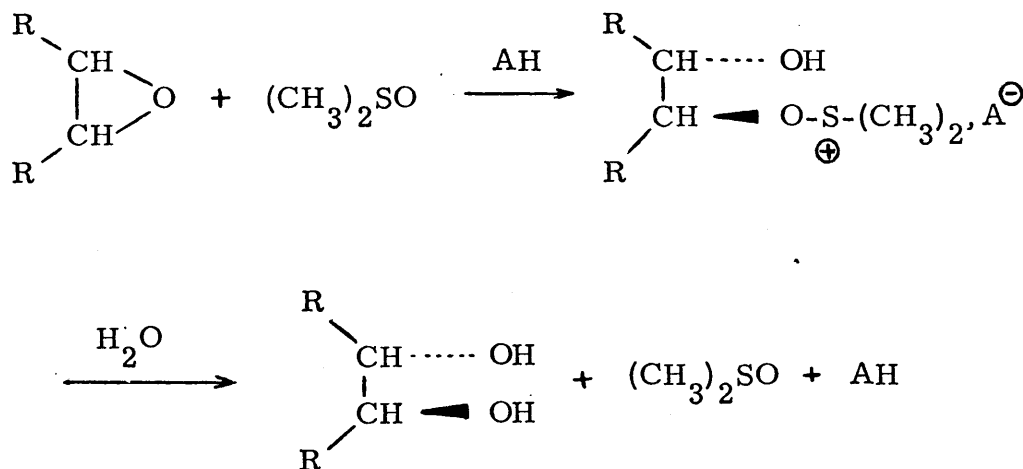


En presencia de dimetilsufóxido tiene lugar una apertura - "trans," que es diaxial o diecuatorial en función del medio ácido o básico empleados, mientras que con ácido tricloroacético se obtiene un producto de apertura "cis".

En estos casos, el tipo de disolvente utilizado es uno de los factores que más influencia tienen sobre la estereoquímica. Así, el empleo de dimetilsulfóxido dá lugar, generalmente, a productos de apertura trans; y Berti y colaboradores (54) señalan el siguiente orden de disolventes en función de su tendencia a favore--

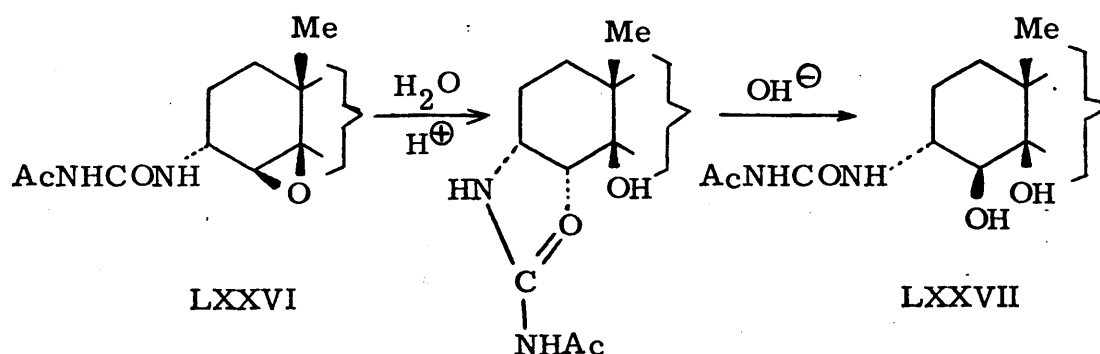
cer la adición trans: benceno < ácido fórmico < agua < agua-dioxano < agua-dimetilsulfóxido. Por lo tanto, los disolventes polares apróticos parecen reunir las condiciones adecuadas para que se produzca dicho tipo de adición.

Swern y col. (61) afirman que la gran tendencia del sulfóxido de dimetilo a dar lugar a productos de adición que siguen la regla de Furst-Plattner se debe a que, en dicho disolvente, la reacción transcurre con formación de la sal de alcoxisulfonio como intermedio (que tiene lugar siempre con inversión de la configuración) seguida del ataque hidrolítico de una molécula de agua sobre el átomo de azufre, con lo que la configuración "trans" inicial no experimenta variación:

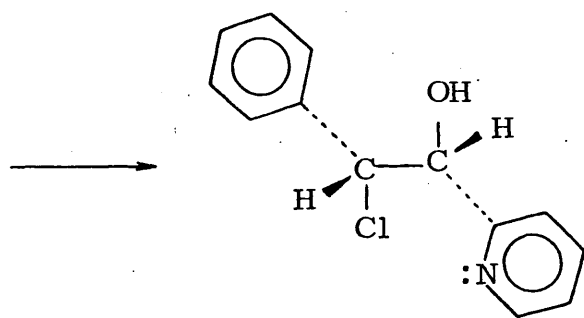
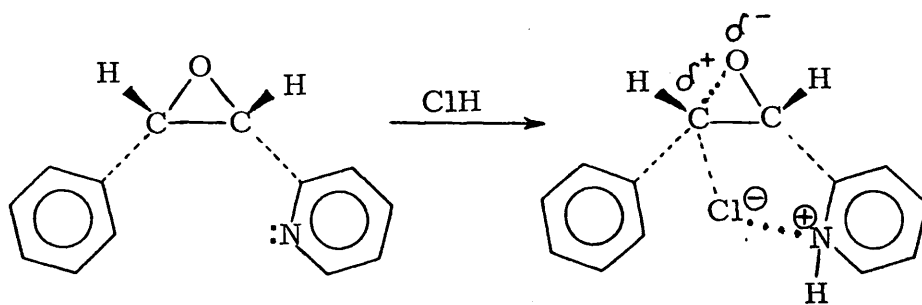


Un último factor de necesaria consideración en el estudio de la estereoquímica de la apertura de epóxidos, es la posible participación de grupos vecinos en la reacción. El grupo acetilu-

reido contiguo al ciclo oxiránico en el compuesto LXXVI es el responsable de que la apertura en presencia de ácido sulfúrico diluido sea "cis", en contra de la regla de Furst-Plattner, al dar lugar a la formación de un intermedio trans que sufre una nueva apertura -trans del anillo para dar lugar al cis-glicol LXXVII (62):



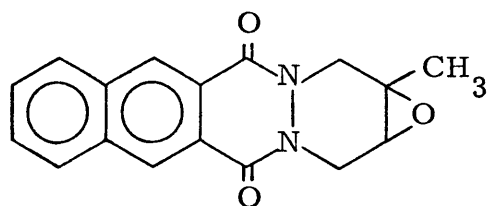
Otro ejemplo interesante sobre la intervención de sustituyentes en la estereoquímica de la reacción lo proporciona el hecho de que los epóxidos de los estilbazoles dan lugar solamente al producto de apertura "trans" en presencia de ácido clorhídrico, mientras que en los de estilbenos se obtiene una mezcla de los productos -- "cis" y "trans" (63). En el caso de los estilbazoles, la atracción entre el halógeno atacante y el nitrógeno protonado de la molécula crea un pseudo ciclo de cinco eslabones, que favorece la formación del producto trans, LXXVIII.



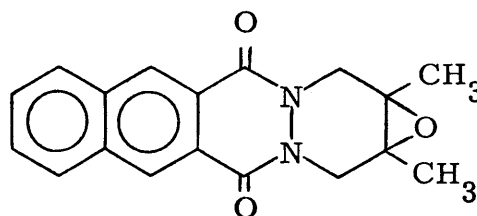
LXXVIII

4.2. REACCIONES DE EPOXIDACION DE LOS ADUCTOS

El tratamiento de los aductos XVI y XVII con un ligero exceso de ácido m-cloroperbenzoico en disolución de cloroformo, -- conduce a la formación de los epóxidos LXXIX y LXXX con rendimientos respectivos de 74 y 90%. La elección del ácido m-cloroperbenzoico como agente epoxidante se ha realizado en función de sus claras ventajas sobre otros oxidantes, ya expuestas en el apartado 4.1; y la del disolvente, de acuerdo con los estudios de Schwarth y Blumbergs (46), por su nula tendencia a formar enlace de puente de hidrógeno con el perácido.



LXXIX

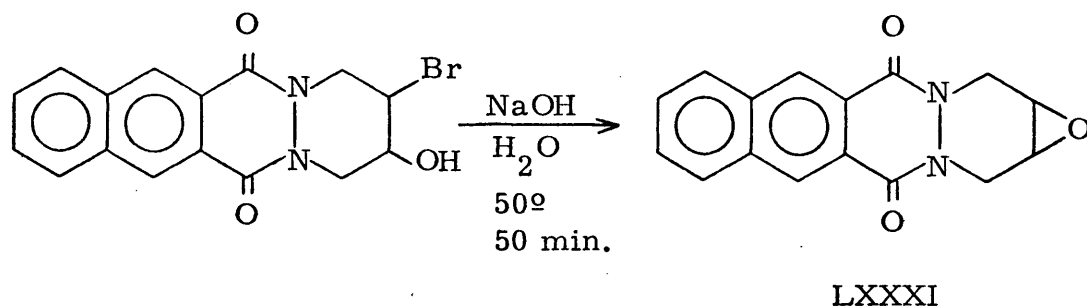


LXXX

El aducto de butadieno, XV, no reacciona con ácido m-cloroperbenzoico ni aún extremando las condiciones de reacción, recuperándose en todos los ensayos realizados el aducto inalterado de forma cuantitativa.

El epóxido correspondiente, LXXXI, ha podido obtenerse,

sin embargo, con toda facilidad, por deshidrobromación de la bromhidrina XXXIII en presencia de un equivalente de hidróxido sódico, en suspensión acuosa, con un rendimiento del 78% :



Es indudable que la presencia de los grupos amídicos debe disminuir la densidad electrónica del doble enlace de los aductos, oponiéndose al ataque electrófilo del perácido a este último, y dificultando así la epoxidación. Por otra parte, los grupos metilo unidos al doble enlace favorecen la reacción, debido a su efecto inductivo + I de cesión de electrones, lo que explica la fácil formación de los epóxidos LXXIX y LXXX a pesar de la desactivación amídica (obsérvese que el doble enlace activado por dos grupos metilo se epoxida con mayor rendimiento -90%- que el que sólo lo está por un metilo -74%- a igualdad de condiciones de reacción).

La falta de sustituyentes activantes unidos al doble enlace del aducto de butadieno justifica que el epóxido LXXXI no pueda -

formarse por epoxidación directa y confirma la idea de que la presencia de los agrupamientos amídicos disminuye en gran medida - la reactividad del doble enlace, ya que el ciclohexeno y sus derivados se epoxidan habitualmente con gran facilidad en presencia - de ácido m-cloroperbenzoico.

En los epóxidos obtenidos no cabe la posibilidad de isóme-ros, al no haber sustituyentes asimétricos en los carbonos contí-guos a nitrógeno que puedan tomarse como referencia para situar el ciclo oxiránico al mismo o diferente lado respecto del plano - medio.

Los espectros IR de los tres epóxidos presentan, además - de las bandas de absorción de C=O amídico y C=C aromático ca-racterísticas de todos los derivados de aductos, dos señales muy agudas a 1260-80 y 850-70 cm^{-1} , debidas a la vibración de ten-sión de enlace C-O epoxídico, que permiten reconocer fácilmente este tipo de compuestos.

La observación de los espectros de resonancia magnética - nuclear, realizados en disolución de cloroformo, permite apre--ciar que, si bien los aductos de partida se encuentran en equili-brio conformacional (como se deducía de la equivalencia de los - protones metilénicos, que aparecen en una sola señal), no suce-de lo mismo en el caso de los epóxidos correspondientes, que debén hallarse en una conformación preferente. Desaparece la equi-valencia de protones axiales y ecuatoriales, para dar paso a la - aparición de sistemas AB (en LXXIX y LXXX) y ABX (en LXXIX

y LXXXI), muy claramente diferenciados. La variación de desplazamientos químicos entre protones pseudoaxiales y pseudoecuatoriales en los grupos metileno contiguos a nitrógeno es, incluso, anormalmente elevada, debido al efecto de desapantallamiento de los protones pseudoecuatoriales por el grupo carbonilo próximo.

La fuerte tensión que presenta el ciclo oxiránico debe forzar la estructura del ciclo de piperidazina, que tenderá a adoptar una conformación de semisilla. El efecto de desapantallamiento de los grupos carbonilo sobre los protones pseudoecuatoriales metilénicos es similar al que se observa en otros derivados de aductos, con lo que estos protones deben seguir dentro del plano de desapantallamiento carbonílico. Esto es acorde con la hibridación sp^3 preferente supuesta para los nitrógenos del ciclo D, ya que una hibridación sp^2 favorecería la existencia del epóxido en conformación de bote, lo que llevaría consigo un comportamiento muy diferente de los protones metilénicos frente al grupo carbonilo cercano.

El espectro RMN correspondiente al epóxido LXXIX (tabla III) presenta un sistema A' B' debido a los dos protones metilénicos aislados, donde el protón pseudo ecuatorial aparece como un doblete centrado a 5,08 ppm y el pseudo axial a $\delta = 3,92$ ppm. Por otra parte, se observa un sistema ABX formado por dos cuádrupletes, debidos a los otros dos protones metilénicos y centrados a $\delta = 5,00$ ppm (el ecuatorial, H_B) y a $\delta = 4,18$ ppm (el axial, H_A), y un multiplete a $\delta = 3,50$ ppm, correspondiente al protón metínico H_C . Esto último se comprueba irra

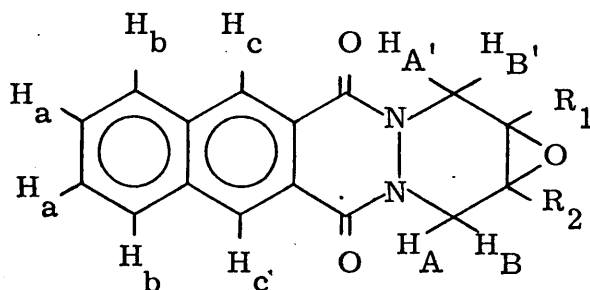


TABLA III

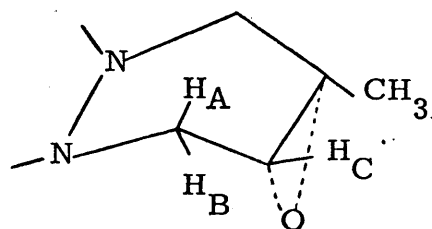
LXXIX $R_1 = CH_3$ $R_2 = H_C$

LXXX $R_1 = R_2 = CH_3$

LXXXI $R_1 = R_2 = H_C$

Epóxido	LXXIX	LXXX	LXXXI
Desplazamientos químicos. (δ) (CCl_3D)	$H_{B'}$ = 5,08 (d)	$H_{B'}$ = 5,10 (d)	$H_{B'}$ = 4,96 (c)
	$H_{A'}$ = 3,92 (d)	$H_{A'}$ = 3,92 (d)	$H_{A'}$ = 4,15 (c)
	H_B = 5,00 (c)	H_B = 5,10 (d)	H_B = 4,96 (c)
	H_A = 4,18 (c)	H_A = 3,92 (d)	H_A = 4,15 (c)
	H_C = 3,50 (m)		H_C = 3,62 (m)
	CH_3 = 1,62 (s)	CH_3 = 1,55 (s)	
	H_a = 7,72 (m)	H_a = 7,75 (m)	H_a = 7,80 (m)
	H_b = 8,10 (m)	H_b = 8,15 (m)	H_b = 8,05 (m)
	H_c = 8,85 (s)	H_c = 8,90 (s)	H_c = 8,82 (s)
Constantes de acoplamiento (Hz)	$J_{H_A H_B} = 15$	$J_{H_A H_B} = J_{H_{A'} H_{B'}} = 14$	$J_{H_A H_{B'}} = J_{H_{A'} H_B} = 15$
	$J_{H_{A'} H_{B'}} = 14$		
	$J_{H_A H_C} = 1,5$		$J_{H_A H_C} = 1,6$
	$J_{H_B H_C} = 2,0$		$J_{H_B H_C} = 2,4$

diando el supuesto protón H_C y observando la transformación de los dos cuádrupletes de los protones H_A y H_B en los esperados dobletes. El grupo metilo aparece como un singlete a $\delta = 1,62$ ppm.



$$J_{H_A H_C} = 1,5 \text{ Hz}$$

$$J_{H_B H_C} = 2 \text{ Hz}$$

El acoplamiento del protón metínico H_C con el pseudoecuatorial contiguo, H_B ; tiene un valor de 2,0 Hz, mientras que con el pseudo axial, $J_{H_A H_C} = 1,5 \text{ Hz}$. Estos valores indican que:

- Al ser ambos tan bajos, H_C debe ser pseudoecuatorial, ya que un acoplamiento axial-axial, daría valores más elevados.
- El ángulo diedro que forma H_C con el protón pseudo axial - debe ser menor que con el pseudo ecuatorial, lo que coincide con los valores observados en el modelo molecular construido suponiendo una posición pseudoaxial para el grupo -

epóxido, ya que el carácter forzado del enlace C-C en el ciclo oxiránico hace que los sustituyentes ecuatoriales se desplacen ligeramente en sentido opuesto a dicho ciclo. Así, en el modelo se observa que, con el grupo epóxido en posición pseudoaxial, los ángulos diedros citados tienen valores aproximados de $H_C-C-C-H_B = 70^\circ$ y $H_C-C-C-H_A = 50^\circ$, mientras que al considerar dicho grupo como pseudoecuatorial, $H_C-C-C-H_B = 20^\circ$ y $H_C-C-C-H_A = 100^\circ$.

Con estos valores se ha aplicado la modificación de la ecuación de Karplus propuesta por Tori y Komeno para el estudio de epóxidos ciclohexánicos (64), que permite calcular teóricamente la constante de acoplamiento entre el protón metínico del ciclo oxiránico H_o y los protones vecinos H_m , según la ecuación $J_{H_o H_m} = 5,1 \cos^2 \angle$ siendo \angle el ángulo diedro entre los protones correspondientes. Se han obtenido, de esta forma, valores de $J_{H_B H_C} = 2,10$ y $J_{H_A H_C} = 0,90$ Hz para los ángulos de 50° y 70° . En cambio, considerando el protón metínico en posición pseudoaxial, se obtienen valores teóricos de $J_{H_A H_C} = 4,5$ y $J_{H_B H_C} = 0$, muy diferentes de los experimentales.

Se observa un acoplamiento en W a larga distancia en el epóxido entre el protón metínico H_C y el pseudo ecuatorial metilénico $H_{B'}$, con un valor de $J_{H_C H_{B'}} = 0,75$ Hz, lo que indica que la forma de semisilla no debe estar muy forzada.

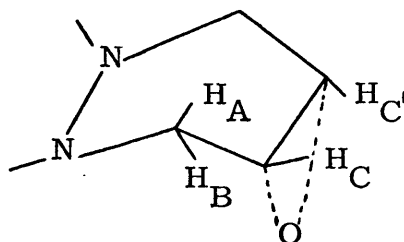
Otro dato que apoya la suposición de que el ciclo oxiránico no puede forzar mucho la geometría molecular es el hecho de que los valores de las constantes de acoplamiento geminales de los protones metilénicos (muy sensibles a la tensión del ciclo) son muy similares a las obtenidas para los demás derivados, como se verá más adelante. En este caso $J_{H_A H_{B'}} = 14$ Hz para los protones contiguos a metilo y $J_{H_A H_B} = 15$ Hz para los contiguos a hidrógeno, lo que indica que el ángulo H-C-H es ligeramente mayor en el segundo caso. (65, 66).

En el espectro RMN del epóxido LXXX aparece un único sistema AB correspondiente a los cuatro protones metilénicos, donde los dos pseudo-ecuatoriales tienen un desplazamiento químico de $\delta = 5,10$ ppm, y los pseudoaxiales de $\delta = 3,92$ ppm. Esta equivalencia se justifica en función de la gran simetría que presenta la molécula. El acoplamiento geminal, $J_{H_A H_B} = 14$ Hz es idéntico al que se obtiene para los protones metilénicos contiguos a metilo en LXXIX. Los dos metilos aparecen como un solo singlete a $\delta = 1,55$ ppm.

Por lo que se refiere a LXXXI, el espectro RMN presenta un singlete ancho a 3,62 ppm, referible a los dos protones metínicos H_C y un sistema AB, donde el doblete centrado a 4,96 ppm corresponde a los protones metilénicos pseudoecuatoriales, H_B y el centrado a 4,15 ppm a los pseudoaxiales, H_A . Aunque en el espectro realizado a 60 megaciclos no se observa

acoplamiento con los protones metínicos, la ampliación a 250 - megaciclos permite observar en los protones metilénicos el desdoblamiento normal para un sistema ABX, en forma de cuadru- pletes. Al irradiar la señal de los protones metínicos H_C , las - correspondientes a los metilénicos se simplifican para transfor- marse en un sistema AB perfecto.

Para asignar la conformación correspondiente a este epó- xido son válidos todos los razonamientos expuestos para el del isopreno, LXXIX. Así, los acoplamientos $J_{H_B H_C}$ y $J_{H_A H_C}$, tienen valores respectivos de 2,4 Hz y 1,6 Hz, lo que excluye el acoplamiento axial-axial con H_C , y señala una posición seudo ecuatorial para los hidrógenos metínicos.



$$J_{H_A H_C} = 1,6 \text{ Hz}$$

$$J_{H_B H_C} = 2,4 \text{ Hz}$$

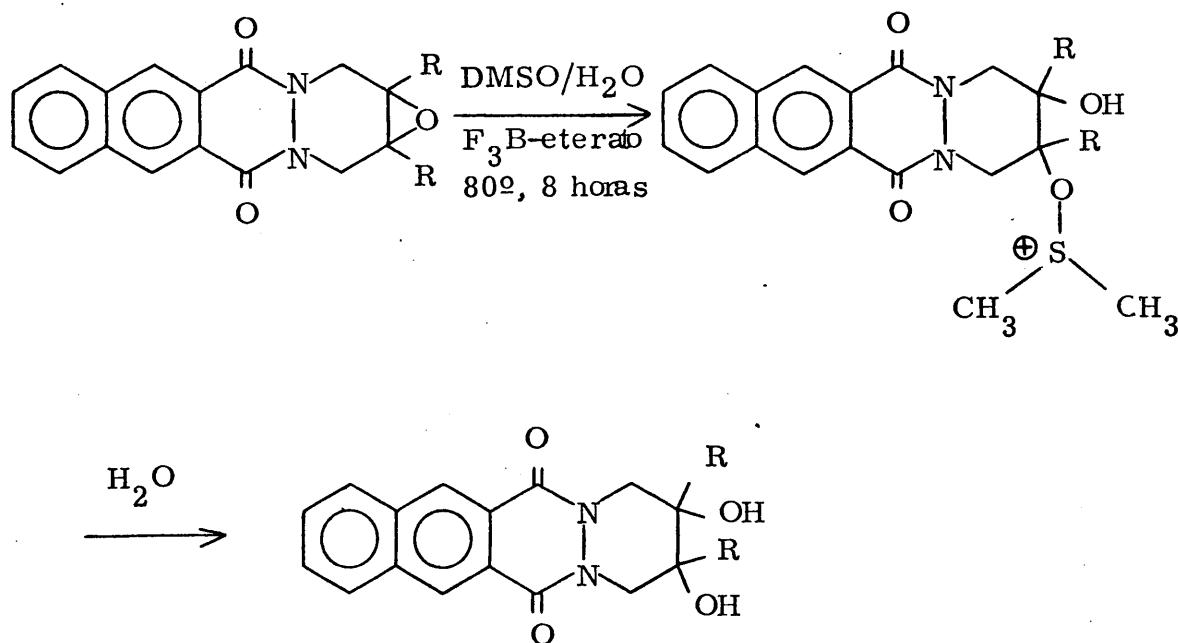
Tambien se repite el fenómeno de que el acoplamiento die- cuatorial es mayor que el axial-ecuatorial, al ser menor el án- gulo diedro $H_A-C-C-H_C$ que el $H_B-C-C-H_C$, y ambos valores -

son concordantes con los calculados teóricamente por la ecuación de Karplus modificada suponiendo que el grupo epóxido está en posición pseudo-axial, citados en la discusión de la estructura de LXXIX. Los protones H_C aparecen también en forma de singlete ancho, y existe acoplamiento en W a larga distancia entre los protones metínicos y los ecuatoriales vecinos. La constante de acoplamiento geminal tiene el mismo valor (14 Hz) que el epóxido de isopreno.

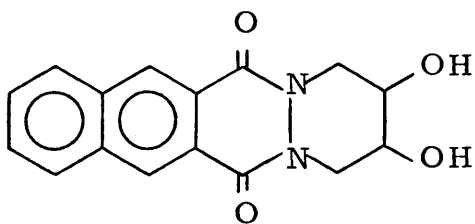
Esta preferencia de los epóxidos LXXIX, LXXX y LXXXI, por una determinada conformación contrasta con los resultados obtenidos para los aductos respectivos, donde parece haber una situación de equilibrio conformacional. Señalemos también el hecho de que la estereoquímica de los tres epóxidos es la misma, ya que, como veremos más adelante, los derivados obtenidos a partir del epóxido del aducto de butadieno presentan características conformacionales diferentes a los procedentes de LXXIX y LXXX.

4.3. REACCIONES DE APERTURA DEL CICLO OXIRANICO

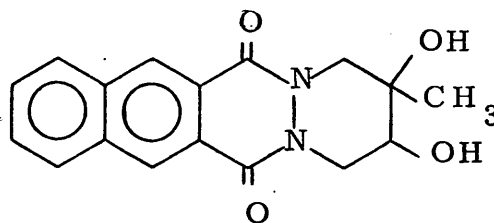
El tratamiento de los epóxidos LXXIX, LXXX y LXXXI - con sulfóxido de dimetilo, a una temperatura de 80° durante ocho horas y en presencia del complejo trifluoruro de boro-eterato como catalizador ácido, seguido de posterior hidrólisis de la sal de sulfonio inicialmente formada, conduce a la obtención de - los glicoles correspondientes con rendimientos aproximados del 50%.



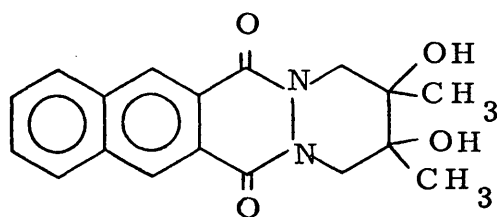
De esta forma se han preparado los derivados dihidroxilados LXXXII, LXXXIII y LXXXIV :



LXXXII



LXXXIII



LXXXIV

Recordemos que la mezcla sulfóxido de dimetilo-agua es un reactivo que favorece en gran medida la estereoselectividad de la apertura del ciclo oxiránico según la regla de Furst-Plattner (61), debido a que la sal de alquilsulfonio intermedia se forma siempre con inversión de la configuración, y el posterior ataque de una molécula de agua al átomo de azufre tiene lugar con retención. Posteriormente se discutirá la estereoquímica de estos compuestos, con el fin de comprobar si la apertura de los epóxidos es acorde con las previsiones teóricas.

Los espectros IR de los tres glicoles presentan una banda - ancha de -OH asociado intermolecularmente entre $3600-3100\text{ cm}^{-1}$,

así como las debidas a la vibración de tensión de enlace C-O, - que aparecen a 1065 cm^{-1} para los grupos hidroxilo secundarios y a 1100 cm^{-1} para los terciarios. Las señales características del esqueleto diazatetracíclico aparecen a las frecuencias habituales.

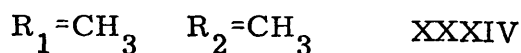
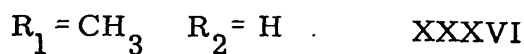
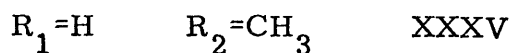
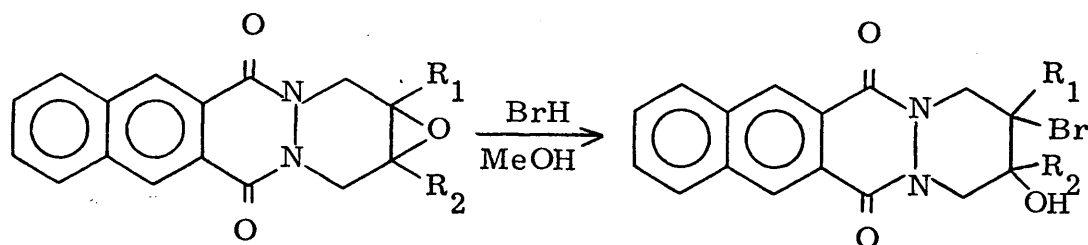
En cuanto a los espectros de RMN, realizados en disolución de dimetilsulfóxido deuterado (tablas IV, V y VI), el correspondiente a LXXXII presenta un singlete ancho centrado a $\delta = 3,88$ ppm en el que se engloban los dos protones metínicos y, con un desplazamiento químico de $\delta = 4,20$ ppm, otra señal de similares características que corresponde a los cuatro protones metilénicos, desplazados a campo más bajo por su mayor proximidad a los átomos de nitrógeno vecinos. A $\delta = 5,55$ ppm se observa un multiplete, que desaparece en presencia de agua deuterada, debido a los dos hidrógenos hidroxílicos.

En el espectro RMN del compuesto LXXXIII el grupo metilo aparece a $\delta = 1,28$ ppm. Los hidrógenos metilénicos contiguos a metilo se observan como los dos dobletes de un sistema AB a $\delta = 3,70$ ppm (el axial) y $\delta = 4,20$ ppm (el ecuatorial). Los otros dos protones metilénicos y el metínico contiguo forman un sistema ABX, donde los hidrógenos ecuatorial y axial del grupo metilénico aparecen como sendos cuadrupletes con desplazamientos químicos respectivos de $4,35$ y $3,80$ ppm, mientras que el protón metínico adopta la forma de un triplete centrado a $\delta = 3,70$ ppm. Los hidrógenos hidroxílicos se observan como un singlete ancho a $\delta = 5,65$ ppm.

Por lo que se refiere a LXXXIV, los dos grupos metilo aparecen como un único singlete a $\delta = 1,35$ ppm. Los cuatro hidrógenos metilénicos se muestran como un único sistema AB (debido a la simetría de la molécula) donde el doblete correspondiente a los protones ecuatoriales se observa a $\delta = 4,65$ ppm y el de los axiales a $\delta = 3,70$ ppm, con una constante de acoplamiento de 13,3 Hz. Por último, los dos protones hidroxílicos dan lugar a una banda ancha entre 3,70-4,60 ppm.

Los espectros de masas de LXXXII y LXXXIII confirman sus respectivos pesos moleculares. En el compuesto LXXXII el pico base corresponde al ión molecular, que aparece a $m/e = 298$, mientras que el LXXXIII el pico base aparece a 126 (igual que sucedía en el espectro de masas de XLII) y el ión molecular a $m/e = 312$, con intensidad del 92%. En ambos se observa que la primera fragmentación es una pérdida de agua, y que a partir del ión $m/e = 225$ la serie de fragmentaciones es idéntica a la descrita en la estructura XLII. La gran intensidad de los iones moleculares es una confirmación de la estabilidad de estos compuestos.

La apertura del anillo oxiránico de los epóxidos con ácido bromhídrico en metanol conduce, tras cuarenta y ocho horas de calefacción a 50°, a la formación de las bromhidrinas XXXIV, XXXV y XXXVI, ya descritas en la reacción directa de los aductos correspondientes con N-Bromosuccinimida en medio acuoso.

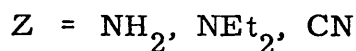
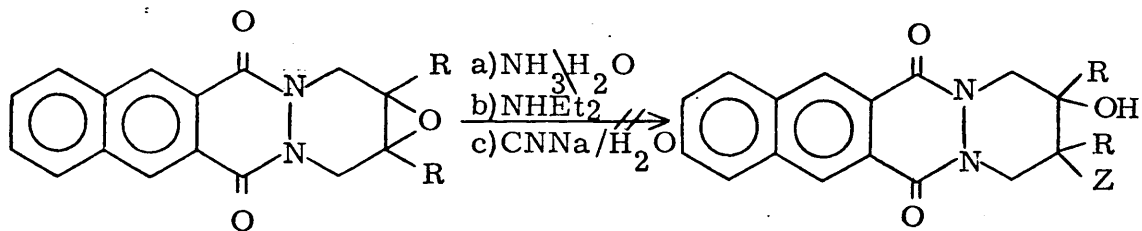


La reacción transcurre con rendimientos del orden de -- 60-70%, muy superiores a los que se obtienen en la formación directa de bromhidrinas a partir del aducto.

Esta reacción, así como la anteriormente señalada de formación de glicoles en presencia de dimetilsulfóxido, parece tener lugar de forma estereoespecífica, aislándose un único producto de reacción, cuya posible estereoquímica se discutirá más adelante.

Es interesante señalar que las condiciones necesarias para realizar la apertura de los epóxidos son extremadas frente a las habituales en este tipo de reacciones, que suelen producirse a temperatura ambiente y en corto espacio de tiempo. Esto parece indicar que la reactividad del ciclo oxiránico está muy disminuída en los compuestos diazatetracyclicos estudiados, lo que se comprueba observando que al emplear reactivos nucleófilos no tiene lugar la apertura del epóxido.

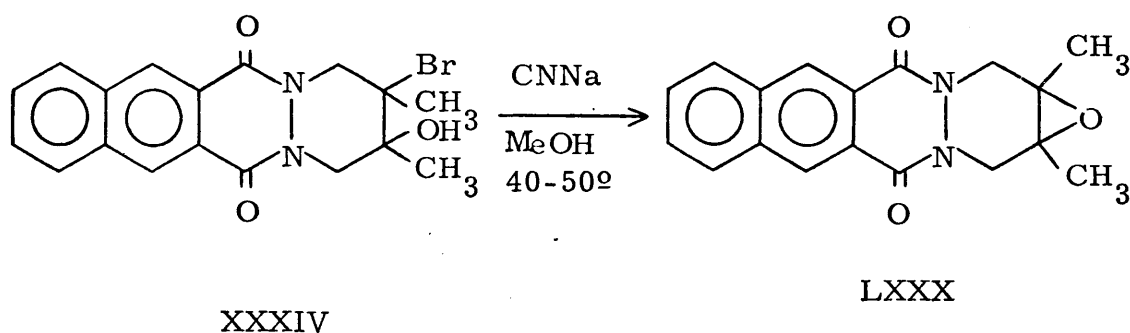
En efecto, al tratar cualquiera de los epóxidos con amoníaco acuoso, dietilamina o cianuro sódico acuoso no se obtienen los productos de adición que cabría esperar, ni aún extremando fuertemente las condiciones de reacción, recuperándose el epóxido de partida inalterado o bien producto de polimerización, según las condiciones empleadas.



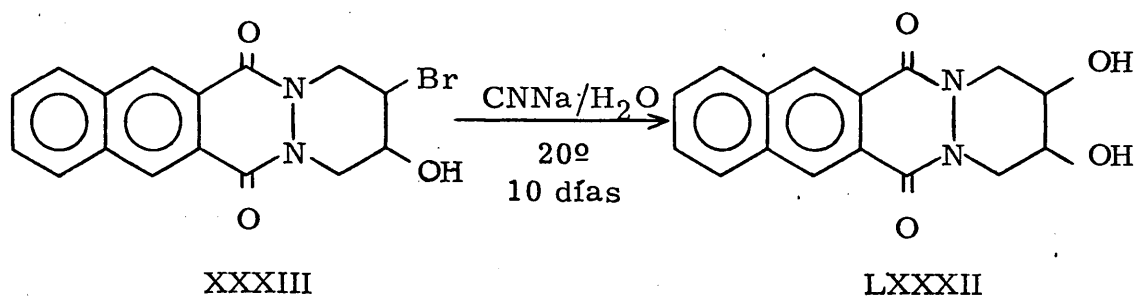
Una causa probable de esta falta de reactividad puede consistir en la ya señalada desactivación del ciclo D por efecto de los dos grupos amídicos que, al dificultar la ruptura del enlace C-O, hace necesaria la presencia de un electrófilo fuerte (como el ácido bromhídrico o la mezcla DMSO-agua en presencia de un fuerte catalizador ácido) para que tenga lugar el ataque previo al oxígeno, y se facilite la formación del catión carbonio correspondiente.

De forma paralela a lo que sucede con los epóxidos, tam-

bién las bromhidrinas presentan poca tendencia a experimentar la sustitución nucleófila del átomo de bromo en presencia de ión cianuro. Así, el tratamiento de la bromhidrina XXXIV con cianuro sódico en disolución de metanol a 40-50° durante cinco días - conduce a la pérdida de ácido bromhídrico para formar el epóxido correspondiente con rendimientos casi cuantitativos, sin que en ningún momento se identifique el producto de sustitución esperado:



En cambio, la reacción de XXXIII con cianuro sódico acuoso durante diez días a temperatura ambiente dá lugar a la sustitución del átomo de bromo por un grupo hidroxilo, para formar el glicol LXXXII con un rendimiento del 60%. Es de suponer que el ión cianuro se hidrolice en medio acuoso para dar lugar a un ión hidróxido, mucho más nucleófilo, que sí es capaz de producir la reacción de sustitución :



El tratamiento de las bromhidrinas con cianuro cuproso en disolución de N, N-dimetilformamida a presión de 15 atmósferas y temperatura de 150°, tampoco conduce a la sustitución del bromo por un grupo ciano, a pesar del efecto catalítico del ión cuproso, recuperándose la mayor parte del producto de partida inalterado.

La débil reactividad de los átomos de bromo unidos al ciclo de piperidazina (que también se comprueba en el caso de los derivados dibromados, los cuales no dan lugar a sustitución nucleófila ni aún en presencia de hidróxido sódico acuoso a ebullición) puede tener su explicación en la escasa tendencia a formarse el catión carbonio intermedio, debido a la desestabilización del mismo inducida por los grupos amido.

Como conclusión, hay que destacar la escasa reactividad del anillo D que se observa, tanto en los aductos de partida, co-

mo en los derivados obtenidos a partir de los mismos, y que puede señalarse como característica fundamental de todos los compuestos sintetizados en este trabajo.

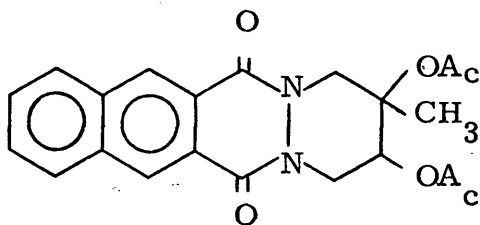
4.4. ACETILACION DE LOS PRODUCTOS DE APERTURA

El estudio de la estereoquímica de los derivados de aductos preparados por los diversos procedimientos señalados anteriormente requería la introducción de un grupo sustituyente en el ciclo D del sistema diazatetracíclico, cuya posición en el mismo - pudiera conocerse de forma directa para servir de comparación con otros sustituyentes.

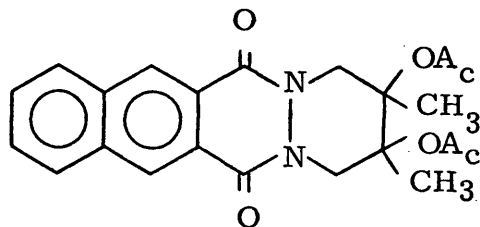
La acetilación de aquellos derivados que poseyeran grupos -OH se nos apareció como el procedimiento más idóneo, debido a la frecuente utilización que en trabajos de identificación de estructuras por RMN se hace del efecto de acetilación axial para fijar la posición de un sustituyente determinado en compuestos ciclohexánicos.

Con este propósito se procedió a la acetilación de los glicoles y bromhidrinas sintetizados en las reacciones de apertura de epóxidos. La necesidad de acetilar simultáneamente grupos -hidroxilo secundarios y terciarios en condiciones suaves nos aconsejó el empleo de acetato de isopropenilo, uno de los agentes acetilantes más eficaces conocidos.

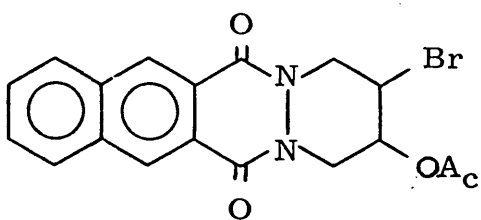
De esta forma, y por reacción de los compuestos hidroxílicos correspondientes con acetato de isópropenilo a reflujo, y en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador, se han obtenido, con rendimientos del 75 al 95% los siguientes derivados - acetilados:



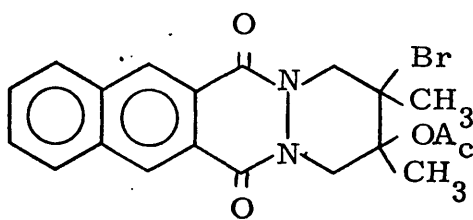
LXXXV



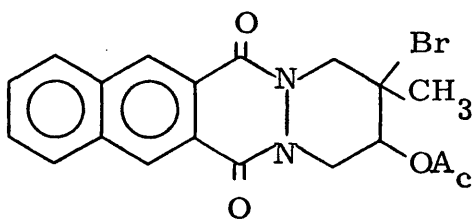
LXXXVI



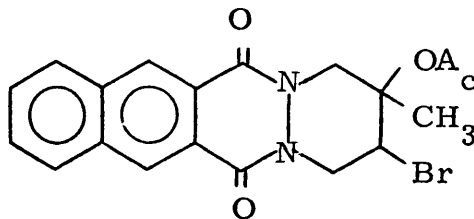
LXXXVII



LXXXVIII



LXXXIX



X C

Los espectros IR de todos estos compuestos presentan las bandas características de vibración de tensión C=C para ésteres saturados alifáticos a $1745-55\text{ cm}^{-1}$, así como la señal de vibra-

ción de tensión C-O de grupo acetato a $1225-35 \text{ cm}^{-1}$. Entre $1370-90 \text{ cm}^{-1}$ se observa la banda de flexión de enlace C-H del grupo metilo del acetato.

Los datos de resonancia magnética nuclear se recogen en las tablas IV, V y VI y están medidos en disolución de cloroformo deuterado.

El espectro RMN de ^{13}C muestra un singlete a $\delta = 1,68$ ppm correspondiente al grupo metilo y otros dos a $\delta = 2,10$ y $\delta = 2,18$ ppm de los dos metilos de los grupos acetato, desplazados a campo más bajo por el efecto desapantallante del grupo carbonilo. Entre ellos el que aparece a campo más alto es el undo a carbono cuaternario, y el otro, a carbono terciario, como puede comprobarse comparando sus desplazamientos químicos con los obtenidos para los otros derivados acetilados.

Los dos protones metilénicos aislados del ciclo de piperidazina aparecen como un sistema AB, donde el doblete del hidrgeno ecuatorial tiene un valor de $\delta = 5,30$ ppm y el correspondiente al protón axial aparece centrado a $\delta = 3,82$ ppm. Los otros tres protones del ciclo forman un sistema ABX, en el que los metilénicos se observan como sendos cuádrupletes a $\delta = 3,85$ ppm (el axial) y $\delta = 4,93$ ppm (el ecuatorial). El protón metínico presenta un desplazamiento químico anormalmente elevado ($\delta = 5,60$ ppm), superior incluso al de los dos protones ecuatoriales contiguos a nitrógeno, por efecto anisotrópico del grupo carbonilo del acetoxilo geminal.

En LXXXVI, se observan sendos singletes a $\delta = 1,75$ ppm (referible a los dos grupos metilo) y a $\delta = 2,10$ ppm (para los dos acetoxilos, ambos unidos a carbono cuaternario). Los protones metilénicos del ciclo D aparecen como un único sistema AB, por simetría de la molécula, con los dos ecuatoriales centrados a $\delta = 3,65$ ppm y los axiales a $\delta = 5,90$ ppm.

El compuesto LXXXVII tiene un desplazamiento químico de $\delta = 2,17$ ppm para el singlete del grupo acetoxilo unido a carbono terciario, apareciendo en un único multiplete a $\delta = 4,2-4,8$ ppm todos los protones del ciclo de piperidazina, excepto el hidrógeno metínico contiguo al grupo acetoxilo que, por el efecto desapantallante de éste, se observa como un multiplete desplazado a $\delta = 5,40$ ppm.

Por lo que se refiere a la mezcla de isómeros LXXXIX y XC, el espectro RMN indica la presencia de dos grupos metilo diferentes; uno de ellos aparece a campo más bajo ($\delta = 1,92$ ppm) y es geminal, por tanto, respecto del átomo de bromo, cuyo efecto desapantallante es mayor que el debido al acetoxilo, como se comprueba por comparación con los espectros de los otros derivados. En efecto, los metilos del derivado dibromado XXXVIII tienen un desplazamiento químico ($\delta = 2,15$ en CCl_3D) mayor que los del correspondiente diacetilado, LXXV ($\delta = 1,75$ ppm). Este $-\text{CH}_3$ corresponde, por tanto, al isómero LXXIX. El otro metilo se encuentra a $\delta = 1,85$ ppm, y es asignable al de XC, contiguo a acetoxilo.

De los dos grupos acetoxilo, centrados a $\delta = 2,10$ y $2,20$ ppm, el primero está unido a carbono cuaternario y corresponde al isómero XC, mientras que el que aparece a campo más bajo - debe estar unido a carbono terciario y pertenecer a LXXXIX. Los protones del ciclo D aparecen en la zona 3,7-5,6 ppm, sin que se identifique ningún protón dentro del conjunto de multipletes - observado.

Finalmente, el espectro RMN de LXXXVIII presenta los - singletes de los dos grupos metilo a 1,92 (el contiguo a acetoxi- lo) y 2,02 ppm (el contiguo a bromo, más desapantallado), así - como el singlete del grupo acetoxilo, unido a carbono cuaterna- rio, a $\delta = 2,10$ ppm. Se observan dos sistemas AB diferentes para los cuatro protones metilénicos, ya que en este caso se des- truye la simetría de la molécula al introducir sustituyentes dife- rentes en los carbonos metínicos contiguos. El correspondiente al metileno contiguo a bromo tiene desplazamientos químicos de 3,97 y 5,12 ppm para los protones axial y ecuatorial, respecti- vamente. El sistema AB del metileno contiguo a acetoxilo presen- ta valores de $\delta = 3,83$ ppm para el hidrógeno axial, y $\delta = 5,92$ ppm para el ecuatorial. El elevado desplazamiento químico de este último protón se justifica al encontrarse dentro del pla- no de desapantallamiento del grupo carbonilo del acetoxilo veci- nal.

ESTUDIO ESTEREOQUIMICO POR RESONANCIA

MAGNETICA NUCLEAR

5. ESTUDIO ESTEREOQUIMICO POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Se ha llevado a cabo un estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de los derivados de aductos diazaquinónicos sintetizados en este trabajo, con el fin de razonar las posibles conformaciones en que pueda encontrarse el ciclo de piperidazina en cada uno de ellos, y deducir las conclusiones pertinentes sobre cuestiones tales como la forma de apertura del ciclo oxiránico en los epóxidos, la estabilidad de las distintas conformaciones y otros aspectos que contribuyan a conocer mejor las características de estos compuestos diazatetracíclicos. Todo ello, tomando como base el alto grado de desarrollo que, en los últimos años, ha alcanzado la espectroscopia RMN en la definición de la estereoquímica de compuestos orgánicos.

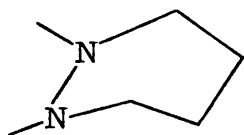
Cuando la asignación de un protón no ha podido realizarse directamente, o no se observan los acoplamientos entre distintos protones, se han hecho ampliaciones a 100 y 250 megaciclos, así como experimentos de irradiación y doble resonancia, que han permitido identificar la señal correspondiente a determinados protones en casos dudosos y medir valores de constantes de acoplamiento.

La realización de espectros de un mismo compuesto en diferentes disolventes ha permitido estudiar la variación del desplazamiento químico de sus protones al emplear uno u otro disolvente, lo que ha constituido, en ocasiones, una aportación va

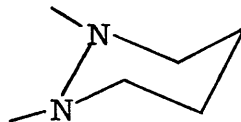
liosa al análisis conformacional.

Un problema previo que se plantea es el carácter que pueda presentar la hibridación de los átomos de nitrógeno en el enlace N-N. Aunque, en principio, al átomo de nitrógeno le corresponde una hibridación tetraédrica, tipo sp^3 , en la que un orbital lleno no enlazante forma uno de los vértices del tetraedro, es -- frecuente que en las amidas adopte una estructura plana con hibridación sp^2 , en la que un orbital p lleno interacciona con otro del carbono perteneciente al grupo carbonilo.

Como en la hibridación sp^2 los ángulos de enlace tienen un valor de aproximadamente 120° , y en la sp^3 de 108° , es muy diferente considerar que dos nitrógenos presenten uno u otro tipo de hibridación a la hora de construir los modelos moleculares, ya que en el primer caso el ciclo de piperidazina queda mucho -- más forzado, adoptando una forma de semisilla, mientras que -- en el 2º no existe tal tensión, y adopta una forma de silla casi -- perfecta.



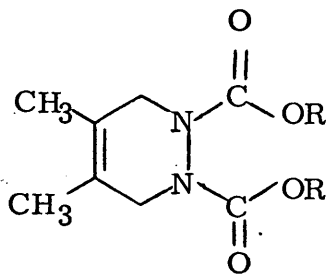
HIBRIDACION sp^2



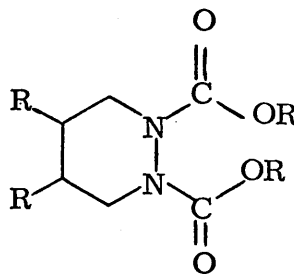
HIBRIDACION sp^3

Al carecer de pruebas concretas que demuestren de forma concluyente cual de los dos tipos de enlace se dá en nuestro caso, hemos preferido suponer el predominio de la hibridación sp^3 , -- por los siguientes motivos:

- En presencia de ácido trifluoroacético como disolvente, los nitrógenos se protonan, con lo que forzosamente deben poseer una hibridación sp^3 en dicho disolvente, en el que se hacen muchos de nuestros estudios de resonancia.
- Tanto los valores de las constantes de acoplamiento como los desplazamientos químicos de protones axiales y ecuatoriales, apoyan la idea de una forma de silla poco forzada para el ciclo de piperidazina. Por otra parte, al pasar de ácido trifluoroacético a otros disolventes no se observan variaciones en el espectro que permitan suponer diferencias conformacionales.
- Shuterland y colaboradores han estudiado sistemas heterocíclicos que presentan este mismo problema, con las estructuras XVIII y XCI :



XVIII



XCI

y afirman que los valores medidos de ΔG y otras magnitudes, indican un elevado porcentaje de la forma tetraédrica en los nitrógenos, señalando que en los compuestos del tipo XCI, en los que no hay tensión debida al doble enlace, se obtienen valores que corresponden a una forma de silla normal (67, 17).

- La inversión de nitrógenos que se observa en los derivados del aducto de butadieno sólo es explicable suponiendo la no planaridad de dichos átomos y sus enlaces.

Basándonos en estas consideraciones, hemos construído los modelos moleculares considerando una hibridación sp^3 normal para ambos nitrógenos, lo que no excluye que, probablemente, se dé también un cierto porcentaje de hibridación sp^2 , aunque en menor grado.

Recordemos que ya se ha analizado la estereoquímica de los aductos (apartado 2.2.), epóxidos (apartado 4.2) y productos

de reacción con NBS en disolución de cloroformo (apartado 3.4). Aquí incluimos aquellos otros derivados, no analizados anteriormente, que exigen un estudio comparativo entre ellos para poder sacar conclusiones sobre su estereoquímica.

5.1. DERIVADOS DEL ADUCTO DE 2, 3-DIMETILBUTADIENO

En este apartado se incluyen los compuestos XXXIX, XXXIV, LXXXIV, LXXXVI y LXXXVIII.

Las señales observadas para los protones del ciclo D corresponden únicamente a los cuatro hidrógenos metilénicos contiguos a nitrógeno, y están constituidas por un único sistema AB, cuando los dos sustituyentes son iguales, y por dos sistemas AB diferentes, cuando los sustituyentes varían.

Las constantes de acoplamiento geminal difieren según la naturaleza del sustituyente unido al carbono vecino, en función de su mayor o menor electronegatividad. Así, se observa (tabla IV): J_{HaHe} contiguo a OH = 13,3 Hz, J_{HaHe} contiguo a Br = 14,5 Hz, J_{HaHe} contiguo a OAc = 14,8 Hz. Estas variaciones son acordes con las señaladas por diversos autores (41, 65, 71). Por ejemplo, Abraham y Pachler señalan una disminución de 0,73 Hz en la constante de acoplamiento geminal al sustituir un bromo en el carbono contiguo por un grupo hidroxilo, indicando que J disminuye siempre al hacerlo la electronegatividad del sustituyente vecinal. Estos diferentes valores de las constantes de acoplamiento nos han permitido asignar a qué protones corresponde una determinada señal del espectro en los compuestos con dos sustituyentes diferentes.

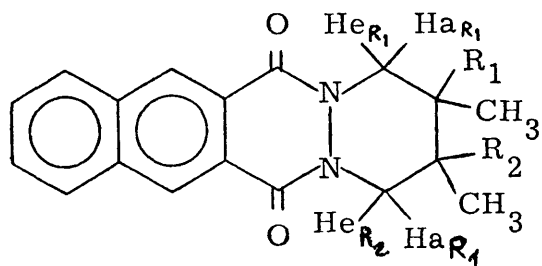

 $R_1 = R_2 = \text{OH}, \text{LXXXIV}$
 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Br}, \text{XXXIV}$
 $R_2 = R_2 = \text{Br}, \text{XXXIX}$
 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{OAc}, \text{LXXXVIII}$
 $R_1 = R_2 = \text{OAc}, \text{LXXXVI}$

TABLA IV

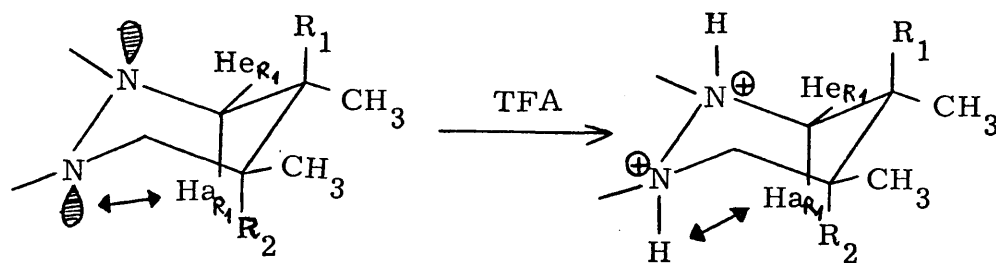
Compuesto	Desplazamiento Químico (δ)		Constantes de acoplamiento Geminal (Hz)
	<u>DMSO</u>	<u>TFA</u>	
LXXXIV	$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65$	$\text{He}_{\text{OH}} = 5,25$	$J_{\text{Ha}_{\text{OH}}\text{He}_{\text{OH}}} = 13,3$
	$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,70$	$\text{Ha}_{\text{OH}} = 4,23$	
	$\text{CH}_3 = 1,35$	$\text{CH}_3 = 1,68$	
<hr/>			
	<u>DMSO</u>		
XXXIV	$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65$		$J_{\text{Ha}_{\text{OH}}\text{He}_{\text{OH}}} = 13,3$
	$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,85$		
	$\text{He}_{\text{Br}} = 4,85$		$J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{He}_{\text{Br}}} = 14,5$
	$\text{Ha}_{\text{Br}} = 3,95$		
	$\text{CH}_3, \text{OH} = 1,48$		
$\text{CH}_3, \text{Br} = 1,88$			
<hr/>			
	<u>CCl₃D</u>	<u>TFA</u>	
XXXIX	$\text{He}_{\text{Br}} = 5,15$	$\text{He}_{\text{Br}} = 5,35$	$J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{He}_{\text{Br}}} = 14,5$
	$\text{Ha}_{\text{Br}} = 4,05$	$\text{Ha}_{\text{Br}} = 4,35$	
	$\text{CH}_3 = 2,15$	$\text{CH}_3 = 2,22$	

TABLA IV

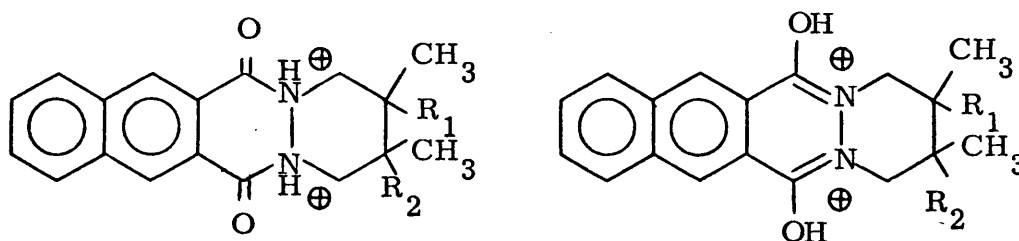
(Continuación)

Compuesto	Desplazamiento Químico (δ)			Constantes de acoplamiento Geminal (Hz)
LXXXVIII	<u>CCl₃D</u>	<u>TFA</u>	<u>DMSO</u>	
	He _{Br} = 5,12	He _{Br} = 5,40	He _{Br} = 4,90	
	Ha _{Br} = 3,83	Ha _{Br} = 4,20	Ha _{Br} = 3,90	$J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{He}_{\text{Br}}} = 14,5$
	He _{OAc} = 5,90	He _{OAc} = 6,25	He _{OAc} = 5,60	
	Ha _{OAc} = 3,95	Ha _{OAc} = 4,38	He _{OAc} = 4,00	$J_{\text{Ha}_{\text{Ac}}\text{He}_{\text{Ac}}} = 14,8$
	CH _{3, Br} = 2,02	CH _{3, Br} = 2,17	CH _{3, Br} = 2,08	
	CH _{3, OAc} = 1,92	CH _{3, OAc} = 2,07	CH _{3, OAc} = 1,98	
OAc = 2,10	OAc = 2,33	OAc = 1,80		
LXXXVI	<u>CCl₃D</u>	<u>DMSO</u>		
	He _{OAc} = 5,90	He _{Ac} = 5,60		
	Ha _{OAc} = 3,65	Ha _{Ac} = 3,70		$J_{\text{Ha}_{\text{Ac}}\text{He}_{\text{Ac}}} = 14,8$
	CH ₃ = 1,73	CH ₃ = 1,80		
OAc = 2,10	OAc = 1,85			

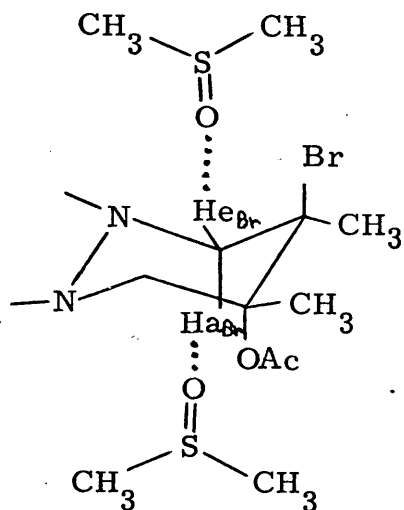
Si comparamos los resultados obtenidos en distintos disolventes, puede observarse que, al cambiar de cloroformo a ácido trifluoroacético, se desapantallan todos los protones del ciclo D, pero en mayor grado los axiales que los ecuatoriales. Así, en el caso del derivado dibromado, XXXIX, puede comprobarse en la tabla una variación de 0,20 ppm para los ecuatoriales y 0,30 para los axiales. Este fenómeno se presenta habitualmente en heterociclos nitrogenados de seis eslabones, y se ha interpretado por diversos autores (72, 73, 74), suponiendo que el nitrógeno se protona en el medio ácido, con lo que los protones situados en sus cercanías se desapantallan. Si los protones axiales sufren este efecto en mayor grado que los ecuatoriales, se debe a que desaparece la interacción axial-axial entre el orbital libre del nitrógeno y el protón correspondiente:



El hecho de que se obtengan estos resultados para nuestros compuestos parece indicar que la protonación tiene lugar sobre los nitrógenos y no sobre el oxígeno del grupo carbonilo amídico, ya que si éste último sucediese, desaparecería el desapantallamiento de los protones ecuatoriales por el efecto anisotrópico del carbonilo.



Por otra parte, el cambio de cloroformo por dimetilsulfóxido dá lugar al apantallamiento de los protones ecuatoriales, mientras que los axiales casi no varían su posición en el espectro, lo que es coherente con los resultados señalados en la bibliografía (75) de que la interacción DMSO-protón ecuatorial es mucho mayor que la DMSO-protón axial, por simple impedimento estérico.



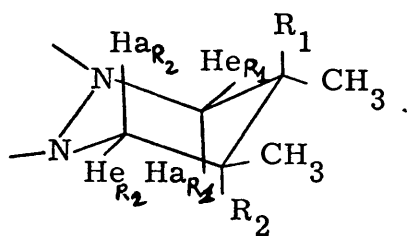
$$\text{He}_{\text{Br}}(\text{CCl}_3\text{D}) - \text{He}_{\text{Br}}(\text{DMSO}) = 0,22 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{Br}}(\text{CCl}_3\text{D}) - \text{Ha}_{\text{Br}}(\text{DMSO}) = 0,07 \text{ ''}$$

$$\text{He}_{\text{Ac}}(\text{CCl}_3\text{D}) - \text{He}_{\text{Ac}}(\text{DMSO}) = 0,30 \text{ ''}$$

$$\text{Ha}_{\text{Ac}}(\text{CCl}_3\text{D}) - \text{Ha}_{\text{Ac}}(\text{DMSO}) = 0,05 \text{ ''}$$

Tanto lo anteriormente señalado, como la clara diferenciación entre protones axiales y ecuatoriales, indican que los compuestos - de esta serie se hallan preferentemente en una conformación determinada. En los párrafos siguientes vamos a razonar que la posición de los dos sustituyentes debe ser trans-diaxial para todos los compuestos de la serie:



En los productos simétricamente sustituidos, XXXIX, LXXXIV y LXXXVI, los dos metilos aparecen como un único singlete correspondiente a seis protones, que sigue manteniéndose como tal al am

pliar el espectro. Como su entorno molecular es el mismo para los compuestos citados, las influencias externas sobre ambos son idénticas. En esas condiciones, si los dos metilos fuesen diferentes (uno axial y otro ecuatorial), esa diferencia debería mostrarse en el espectro, ya que, según señalan numerosos trabajos(69, 64), a igualdad de otras condiciones, un metilo axial aparece siempre en los heterociclos hexagonales a campo más bajo que uno -- ecuatorial. Aún más, Narayan y Badham (69) han demostrado que al cambiar de un disolvente a otro más polar, los metilos axiales se desplazan a campo más bajo que los ecuatoriales, mientras -- que en nuestro caso, al variar de disolvente, la señal de los metilos sigue apareciendo como un singlete perfecto.

Parece deducirse, por tanto, que los compuestos señalados tienen ambos metilos en posición ecuatorial o los dos en posición axial, con lo que la conformación será trans-diaxial o trans-diecuatorial.

El hecho de que la constante de acoplamiento geminal de los protones metilénicos contiguos a un determinado sustituyente sea idéntica en todos los compuestos apoya la hipótesis de que los sustituyentes se encuentran siempre en una misma posición, ya que el valor de J_{gem} es muy sensible a la posición axial o ecuatorial de los sustituyentes vecinales, como han demostrado Cookson y - col. (65).

Pasemos ahora a estudiar la situación espacial de los sustituyentes. Para conocer la posición de los grupos hidroxilo en -

el glicol LXXXIV y la bromhidrina XXXIV se han preparado los respectivos derivados acetilados.

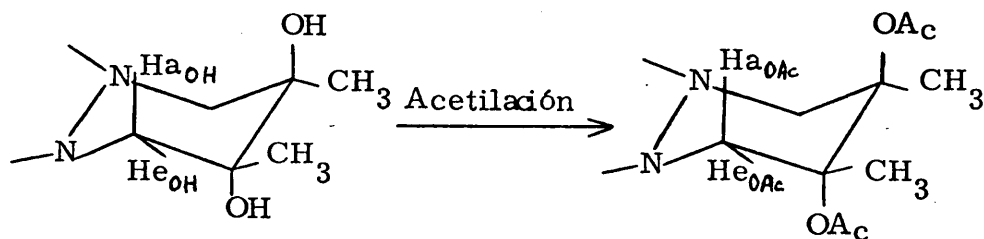
El "efecto de acetilación axial" es un método ampliamente utilizado por numerosos autores (76, 77, 78, 79, 80, 81) para realizar la asignación conformacional de los protones vecinos respecto de grupos -OH. Jennings y col. (76) han estudiado la conformación de los derivados acetilados y benzoíladados de alcoholes ciclohexánicos, concluyendo que el protón geminal se encuentra casi totalmente eclipsado por el grupo carbonilo del acetoxilo, cualquiera que sea su posición relativa respecto del mismo, con lo que al acetilar el grupo hidroxilo se observa siempre un fuerte desapantallamiento de dicho protón geminal, que oscila entre 0,8 y 1,2 ppm.

Por otra parte, si el acetoxilo se encuentra en posición axial, los protones ecuatoriales vecinos caen dentro del plano de desapantallamiento del grupo carbonilo, al revés de los axiales; y si el acetoxilo ocupa una posición ecuatorial, ninguno de los protones vecinos se encuentra dentro de dicho plano de desapantallamiento. En la práctica, estos hechos se traducen del modo siguiente:

- Al acetilar un grupo -OH axial los protones ecuatoriales vecinos se desapantallan fuertemente (en general, 0,7-1,0 ppm) mientras que los axiales no varían su posición en el espectro.
- Al acetilar un grupo -OH ecuatorial, ni los protones ecuato-

riales vecinos ni los axiales sufren variaciones sustanciales - respecto de su posición anterior en el espectro.

En nuestro caso, al acetilar el glicol LXXXIV, los protones ecuatoriales vecinos se desplazan aproximadamente 1 ppm, y los axiales, 0 ppm, por lo que los compuestos LXXXIV y LXXXVI deben tener estos sustituyentes en posición axial.



LXXXIV

$$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65 \text{ ppm}$$

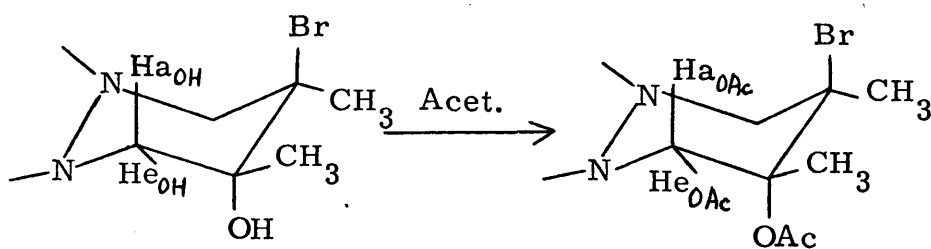
$$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,70 \text{ ''}$$

LXXXVI

$$\text{He}_{\text{OAc}} = 5,60 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{OAc}} = 3,70 \text{ ''}$$

Análogos resultados se obtienen en la acetilación de la -- bromhidrina XXXIV (el protón ecuatorial vecino a OH varía de - 4,65 a 5,60 ppm y el axial de 3,85 a 4,00 ppm), por lo que también aquí los grupos -OH y -OAc deben estar en una situación axial.



XXXIV

LXXXVIII

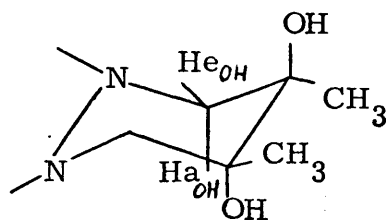
$$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65 \text{ ppm}$$

$$\text{He}_{\text{OAc}} = 5,60 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,85 \text{ ''}$$

$$\text{Ha}_{\text{OAc}} = 4,00 \text{ ''}$$

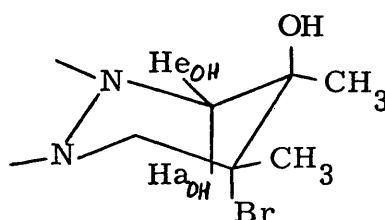
Los razonamientos anteriores nos proporcionan la evidencia de que los grupos hidroxilo y acetoxilo se encuentran en posición axial, pero no nos permiten conocer la estereoquímica de los átomos de bromo en XXXIV, XXXIX y LXXXVIII. Sin embargo, al analizar los desplazamientos químicos correspondientes a los protones metilénicos de estos compuestos se observa lo siguiente:



LXXXIV

$$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,70 \text{ ''}$$

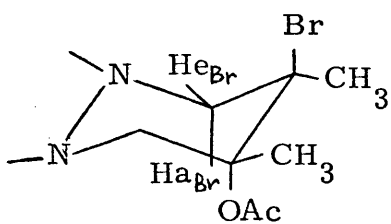


XXXIV

$$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,85 \text{ ''}$$

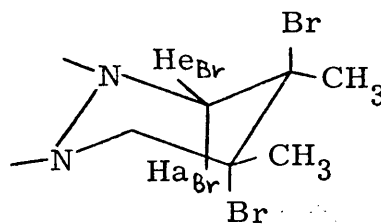
El protón ecuatorial He_{OH} contiguo al grupo hidroxilo presenta el mismo valor de desplazamiento químico (4,65 ppm) para el glicol LXXXIV que para la bromhidrina XXXIV, mientras que su correspondiente axial, Ha_{OH} varía 0,15 ppm (3,70 a 3,85). Un efecto inductivo a larga distancia debido al bromo afectaría por igual a ambos protones. El hecho de que el desapantallamiento solo se observe en el protón axial es únicamente compatible con la existencia de una interacción estérica 1,3 -diaxial entre Ha_{OH} y Br, debida al carácter de sustituyente muy voluminoso y polar que posee el bromo, lo que indica que éste debe encontrarse en posición axial (ver figura anterior). Interacciones 1,3-diaxiales de características similares y con desplazamientos químicos parecidos han sido señaladas en derivados halogenados y otros por diversos autores (64, 82).



LXXXVIII

$$\text{He}_{\text{Br}} = 5,12 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{Br}} = 3,83 \text{ ''}$$



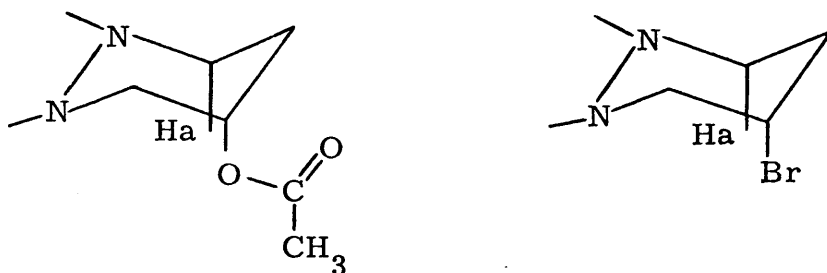
XXXIX

$$\text{He}_{\text{Br}} = 5,15 \text{ ppm}$$

$$\text{Ha}_{\text{Br}} = 4,05 \text{ ''}$$

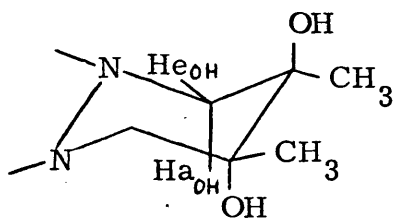
Idéntico razonamiento puede hacerse comparando los protones metilénicos axial y ecuatorial contiguos a bromo en el derivado dibromado XXXIX y el bromo-acetilado LXXXVIII (ver figura). También aquí el protón ecuatorial He_{Br} no experimenta prácticamente variación de su desplazamiento químico en uno y otro derivado (5,12 y 5,15 ppm), pero en cambio el axial Ha_{Br} se desdobló 0,22 ppm al sustituir el grupo OAc por un bromo, lo que de nuevo indica la aparición de una interacción 1,3-diaxial entre dicho protón y el nuevo sustituyente. El hecho de que los dos protones ecuatoriales por un lado y los dos axiales por otro, sean totalmente equivalentes en el derivado dibromado señala, por otra parte, que los dos bromos adoptan la misma posición axial.

Parece deducirse de lo expuesto, que el único de los tres -sustituyentes que dá lugar a una significativa interacción estérica 1,3-diaxial es el bromo, lo que está acorde con la teoría, al ser el grupo más voluminoso (el acetoxilo también lo es, pero su estructura más ramificada permite que su efecto estérico sea menor, como puede comprobarse sobre el modelo molecular):



Así, Lablache y colaboradores dan un radio de Van der -- Waals de 1,80 Å para el bromo, muy superior que el de 1,40 que corresponde al grupo hidroxilo, y justifican así su mayor interacción diaxial (83).

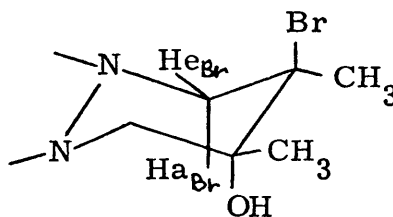
Cabe señalar que la sustitución de grupos hidroxilo por bromo da siempre lugar a un desapantallamiento similar de los protones metilénicos contiguos del orden de 0,2 ppm, debido al efecto inductivo del halógeno, mayor que el producido por el grupo -- hidroxilo:



LXXXIV

$$\text{He}_{\text{OH}} = 4,65$$

$$\text{Ha}_{\text{OH}} = 3,70$$



XXXIV

$$\text{He}_{\text{Br}} = 4,85$$

$$\text{Ha}_{\text{Br}} = 3,95$$

Así, por ejemplo, al comparar en el glicol LXXXIV y en la bromhidrina XXXIV las señales de los protones contiguos a -OH y -Br respectivamente, se comprueba una variación de 4,65 a --

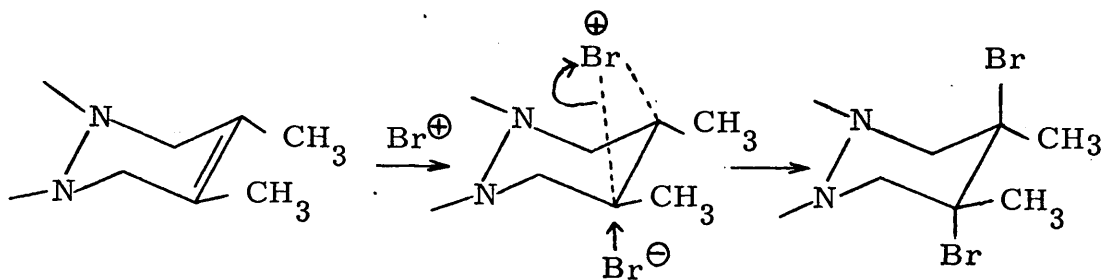
4,85 ppm. para el protón ecuatorial y de 3,70 a 3,95 ppm para el axial.

Se deducen, en resumen, los siguientes efectos de desplazamiento químico, tomando como base el derivado dihidroxilado, -- LXXXIV.

- Desapantallamiento debido al grupo acetoxilo: + 1,00 ppm - sobre el protón ecuatorial vecino, efecto nulo sobre el axial.
- Efecto inductivo debido al bromo: + 0,20 ppm sobre los dos protones contiguos metilénicos, despreciable sobre el otro grupo metileno.
- Efecto estérico debido a bromo axial: + 0,20 ppm sobre el proton en posición 1,3-diaxial respecto de dicho sustituyente

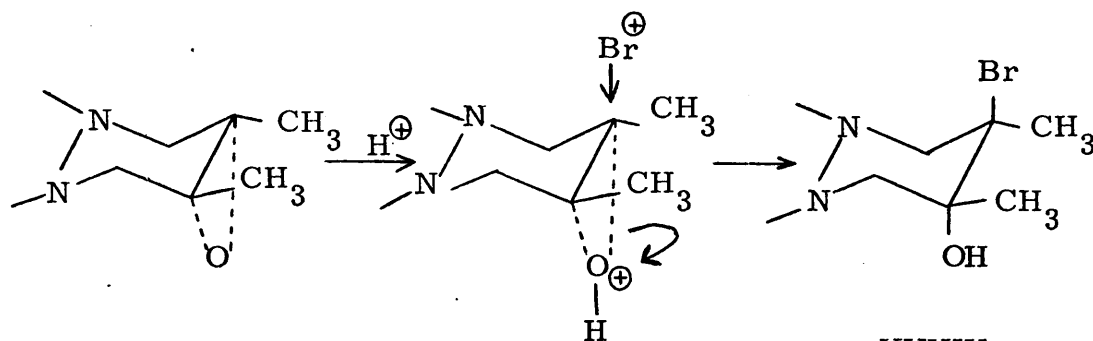
Parece, pues, que todos los productos de la serie se encuentran preferentemente en una conformación trans-diaxial. Este resultado es totalmente acorde con la observación de que el mecanismo por el que transcurren las reacciones de adición mediante las que se han obtenido estos compuestos es habitualmente trans.

En efecto, la bromación de un doble enlace es una adición transdiaxial, ya que la entrada del segundo bromo debe realizarse, por impedimento estérico, por el lado opuesto, respecto del plano original del doble enlace, al que se introdujo el primero (84).



XXXIX

Por otra parte, la apertura de epóxidos, aunque depende de diversos factores tales como la conformación del epóxido, el tipo de disolvente o la clase de reactivo, suele tener lugar de forma trans-diaxial (59, 63, 85).

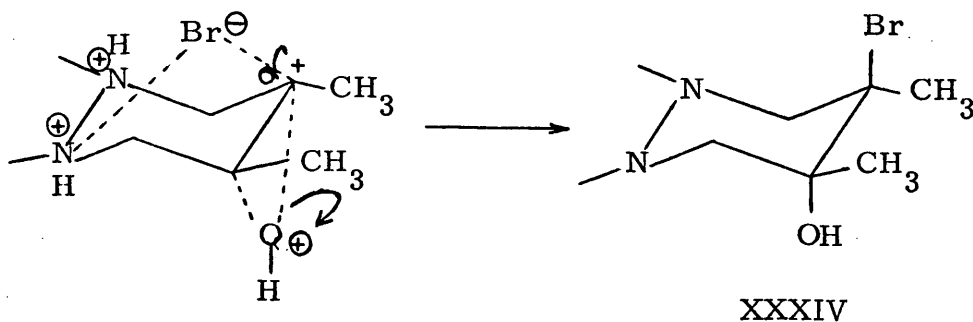


XXXIV

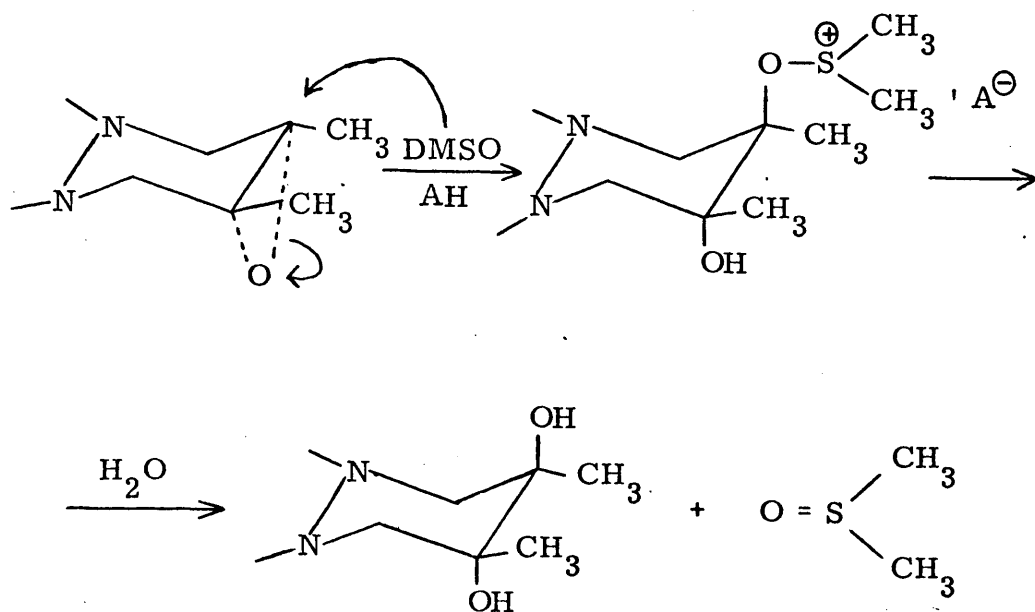
El oxígeno epoxidico se protona, quedando cargado positivamente, y capta electrones del enlace contiguo por efecto electromero, siendo atacado el carbono unido a dicho enlace por el ión --

bromuro, que entra por el lado opuesto al grupo epóxido por impedimento estérico.

De acuerdo con lo demostrado por Berti y col. para el caso de los estilbazoles (63), esta apertura trans-diaxial puede favorecerse en nuestro caso por intervención de un átomo de nitrógeno que al protonarse en el medio ácido, interacciona con el ión bromuro, formando un pseudociclo que obliga al bromo a entrar en posición trans respecto del grupo hidroxilo.



Por lo que se refiere al glicol LXXXIV, todos los trabajos sobre apertura de epóxidos con sulfóxido de dimetilo en presencia de un catalizador ácido indican que se obtienen siempre glicoles trans, según un mecanismo similar al señalado en el caso anterior, que pasa a través de una sal de sulfonio intermedia que se hidroliza en medio acuoso, señalándose que la reacción es totalmente específica (54, 61, 60, 86, 87, 88).



LXXXIV

Podemos suponer, por tanto, que los compuestos por nosotros sintetizados se obtienen mediante los mecanismos señalados, dando así lugar en todos los casos a los productos trans-diaxiales de forma estereoespecífica. La presencia de cuatro sustituyentes voluminosos sobre un mismo enlace C-C justifica que ésta sea la única conformación observada, ya que el paso a la trans-diecuatorial debe tener unos requerimientos energéticos elevados.

5.2. DERIVADOS DEL ADUCTO DE ISOPRENO

En los espectros de los derivados del aducto de isopreno -- XXXVIII, LXXXIII y LXXXV se identifican, en todos los casos, un sistema AB formado por los protones metilénicos contíguos al grupo metilo y otro ABX correspondiente el proton metínico y los dos metilénicos contiguos al mismo. Mientras las señales de estos últimos aparecen como cuartetos, la del protón metínico se observa siempre como un multiplete no resuelto.

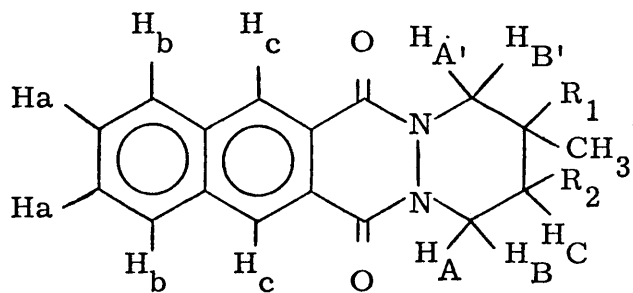
La clara diferenciación entre protones axiales y ecuatoriales, así como la presencia de los sistemas citados, indica que en esta serie, igual que en los derivados del aducto de 2,3-dimetilbutadieno, los compuestos se encuentran en una conformación preferente.

En esta conformación, los dos nuevos sustituyentes se encuentran también en posición trans-diaxial, según señalan los razonamientos que se exponen a continuación:

- En este caso, los valores de las constantes de acoplamiento del protón metínico H_C con los dos metilénicos contiguos nos permiten conocer la posición del sustituyente unido al mismo carbono.

Observando los valores de estos acoplamientos para el glicol LXXXIII y el derivado diacetilado LXXXV se comprueba que - su pequeña magnitud es incompatible con la presencia de un acoplamiento axial-axial (figura pág. 142). Por lo tanto, el protón

metínico es ecuatorial, y los sustituyentes hidróxilo y acetoxilo - geminales a este protón se encuentran en posición axial.



XXXVIII $R_1 = R_2 = \text{Br}$

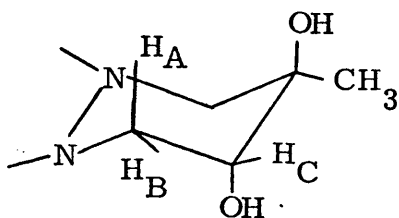
LXXXIII $R_1 = R_2 = \text{OH}$

LXXXV $R_1 = R_2 = \text{OAc}$

(Corresponde a la Tabla V)

TABLA V

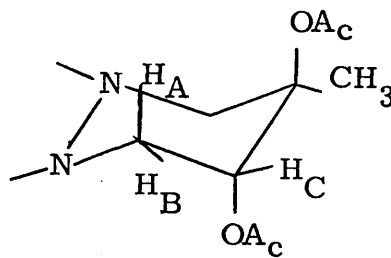
Compuesto	XXXVIII	LXXXIII	LXXXV
Desplazamientos químicos (δ)	$H_A = 4,78$ (c)	$H_A = 3,80$ (c)	$H_A = 3,85$ (c)
	$H_B = 5,32$ (c)	$H_B = 4,20$ (c)	$H_B = 4,95$ (c)
	$H_C = 4,80$ (m)	$H_C = 3,70$ (m)	$H_C = 5,55$ (m)
	$H_{A'} = 4,22$ (d)	$H_{A'} = 3,70$ (d)	$H_{A'} = 3,80$ (d)
	$H_{B'} = 5,22$ (d)	$H_{B'} = 4,35$ (d)	$H_{B'} = 5,30$ (d)
	$CH_3 = 2,20$ (s)	$CH_3 = 1,28$ (s)	$CH_3 = 1,68$ (s)
	$H_a = 7,85$ (m)	$OH = 5,65$ (s)	$OAc = 2,10$ (s)
	$H_b = 8,16$ (m)	$H_a = 7,80$ (m)	$OAc = 2,18$ (s)
	$H_c = 8,90$ (s)	$H_b = 8,32$ (m)	$H_a = 7,25$ (m)
		$H_c = 8,83$ (s)	$H_b = 8,14$ (m)
		$H_c = 8,88$ (s)	
Constantes acoplamiento (Hz)	$J_{H_A H_C} = 2,8$	$J_{H_A H_C} = 2,7$	$J_{H_A H_C} = 3,0$
	$J_{H_B H_C} = 4,0$	$J_{H_B H_C} = 4,0$	$J_{H_B H_C} = 3,5$
	$J_{H_A H_B} = 14,5$	$J_{H_A H_B} = 13,2$	$J_{H_A H_B} = 14,0$
	$J_{H_{A'} H_{B'}} = 14,5$	$J_{H_{A'} H_{B'}} = 13,2$	$J_{H_{A'} H_{B'}} = 14,0$



LXXXIII

$$J_{H_A H_C} = 2,7 \text{ Hz}$$

$$J_{H_B H_C} = 4,0 \text{ Hz}$$



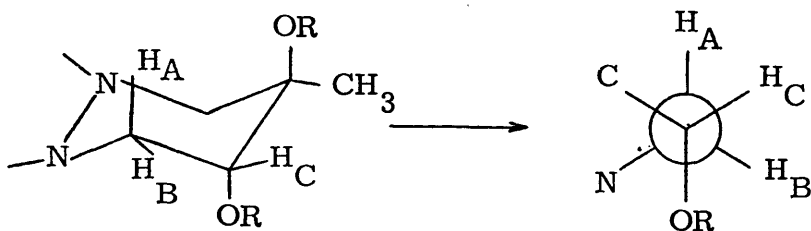
LXXXV

$$J_{H_A H_C} = 3,0 \text{ Hz}$$

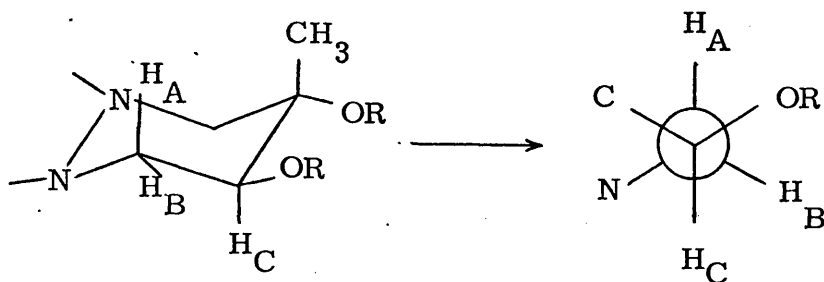
$$J_{H_B H_C} = 3,5 \text{ Hz}$$

- Por otra parte, en ambos casos, el acoplamiento axial-ecuatorial es menor que el ecuatorial-ecuatorial (2,7 y 3,0 Hz frente a 4,0 y 3,5 Hz respectivamente). A primera vista, este resultado puede parecer sorprendente, ya que el ángulo diedro entre los protones ecuatoriales es menor que entre los axiales, con lo que, según la ecuación de Karplus, también el acoplamiento debería ser más pequeño. Sin embargo, se dá con frecuencia cuando el protón axial es transcoplanar respecto de un sustituyente electronegativo, como sucede en nuestro caso. Las constantes de acoplamiento vecinales están fuertemente influenciadas por la posición de los sustituyentes contiguos, y Booth y su grupo de trabajo (40) han demostrado que esta influencia es máxima cuando alguno de los protones que se acoplan está en posición transcoplanar -

respecto de sustituyentes electronegativos, en cuyo caso se observa una disminución del valor de la constante de acoplamiento lo suficientemente grande como para invalidar los resultados que podrían esperarse según la ecuación de Karplus.



R = H (LXXXIII), R = Ac (LXXXV)



R = H (LXXXIII), R = Ac (LXXXV)

Así, si suponemos una posición axial para el sustituyente, se observa que en el acoplamiento $H_A - H_C$ ambos protones son

transcoplanares respecto de átomos electronegativos (nitrógeno y oxígeno), mientras que en el $H_B - H_C$ solamente lo es el protón metínico respecto del nitrógeno (ver figura), con lo que $J_{H_A H_C}$ debe ser menor que $J_{H_B H_C}$, de acuerdo con los hechos experimentales. En cambio, si el sustituyente se encontrase en posición ecuatorial, ninguno de los tres protones cumpliría la condición señalada, por lo que el acoplamiento axial-ecuatorial debería ser superior al ecuatorial-ecuatorial, en contra de lo observado en la práctica.

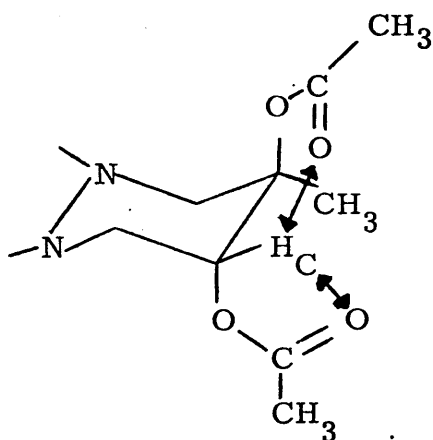
- Al acetilar el glicol se comprueba un fuerte desplazamiento de los protones metilénicos ecuatoriales vecinos (4,35 a 5,30 ppm para los contiguos a metilo y 4,20 a 4,95 ppm para los vecinos al protón metínico), mientras que los axiales casi no varían (3,70 a 3,80 ppm y 3,85 a 3,95 ppm respectivamente).

Estos resultados son análogos a los obtenidos en los derivados de 2,3-dimetilbutadieno, y como ya se señaló en el apartado correspondiente, indican que los sustituyentes se encuentran en posición axial, ya que solo en esa posición el grupo carbonilo del derivado acetilado desapantalla al protón ecuatorial vecino, pero no al axial, por el " efecto de acetilación axial " ya estudiado anteriormente.

El desapantallamiento es mayor para el protón ecuatorial contiguo al grupo metilo, H_B ; que para el contiguo al protón metínico, H_B . Probablemente, la presencia del grupo metilo obliga al acetoxilo contiguo a orientarse de forma que el --

protón ecuatorial caiga más de lleno dentro de su radio de acción.

- Por último, el gran desplazamiento químico (+ 1,85 ppm) que experimenta el protón metínico, H_C , al acetilar el glicol, solo es explicable si se tiene en cuenta la intervención de dos efectos de desapantallamiento: el debido al grupo acetoxilo geminal y el producido por el acetoxilo vecino, lo que lleva consigo que H_C deba ser ecuatorial y el -OAc vecino, axial.



Queda demostrada así la posición trans-diaxial de los dos sustituyentes en el glicol LXXXIII y su derivado acetilado LXXXV.

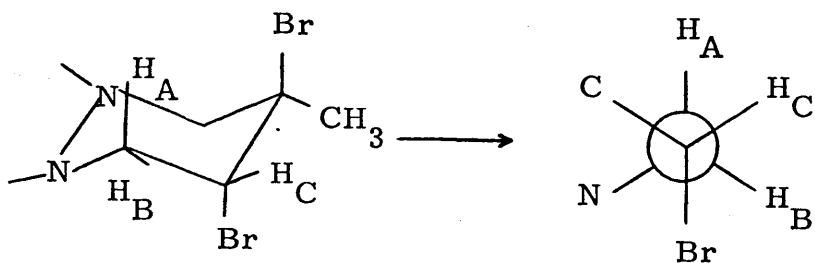
Los valores de J gem de los protones metilénicos son de -13 Hz para el glicol y 14 Hz para el diacetato (frente a 13,3 y -

14, 8 Hz respectivamente para los correspondientes derivados del aducto de 2, 3-dimetilbutadieno), de acuerdo con la idea de que el aumento de electronegatividad del sustituyente vecino lleva consigo un aumento de la constante de acoplamiento geminal.

Estos valores son ligeramente más pequeños que los obtenidos en la serie de 2, 3-dimetilbutadieno, lo que indica que el ángulo que forman los protones metilénicos geminales es mayor, y el ciclo está ligeramente menos forzado por ausencia de un sustituyente voluminoso, avalando la hipótesis de que la ausencia de los grupos metilo favorece la existencia de equilibrio conformacional.

En las ampliaciones de los espectros a 100 y 250 megaciclos se aprecian acoplamientos en W de $J = 0, 6-0, 8$ Hz entre el protón metínico H_C y el acuatorial $H_{B'}$, acordes con la conformación de silla supuesta y la posición ecuatorial de H_C .

Por lo que se refiere al derivado dibromado XXXVIII, pueden aducirse los mismos razonamientos señalados para LXXXIII y LXXXV, si exceptuamos el efecto de acetilación axial. El acoplamiento del protón metínico H_C con el metilénico axial vecino H_A tiene un valor lo suficientemente bajo (2, 8 ppm) como para excluir la posibilidad de una relación trans-diaxial entre ambos, y señala una posición axial para el átomo de bromo sustituyente.



XXXVIII

$$J_{H_A H_C} = 2,8 \text{ ppm}$$

$$J_{H_B H_C} = 4,0 \text{ ppm}$$

También aquí el acoplamiento axial-ecuatorial $J_{H_A H_C}$ es menor que el ecuatorial-ecuatorial $J_{H_B H_C}$, lo que sólo se justifica en función de la situación transcoplanar de los protones H_A y H_C respecto de sustituyentes electronegativos. Si suponemos el átomo de bromo en posición axial, en el acoplamiento H_A-H_C los dos protones son transcoplanares respecto de los átomos de oxígeno y nitrógeno, mientras que en el H_B-H_C solo lo es el H_C respecto del nitrógeno, con lo que $J_{H_A H_C}$ debe ser menor que $J_{H_B H_C}$. En cambio, si el átomo de bromo fuese ecuatorial no tendría lugar la transcoplanaridad señalada en ninguno de los dos acoplamientos.

El hecho de que $J_{H_A H_B}$ y $J_{H_{A'} H_{B'}}$ sean exactamente iguales (14,5 Hz) indica que los dos átomos de bromo deben encontrarse en la misma posición axial, ya que el valor de J gem es muy sensible a la situación de los sustituyentes electronegativos vecinales, como se ha comprobado en diversas ocasiones a lo largo de este trabajo.

En la ampliación del espectro se observa un acoplamiento en W de $J = 1$ Hz entre H_C y $H_{B'}$, acorde con la situación ecuatorial señalada para H_C .

Según los razonamientos expuestos, los derivados del aducto de isopreno parecen encontrarse también en una conformación trans-diaxial, de forma análoga a como hemos visto que sucede en los derivados del aducto de 2,3-dimetilbutadieno.

5.3. DERIVADOS DEL ADUCTO DE BUTADIENO

La apariencia general de los espectros correspondientes a los derivados del aducto de butadieno XXXIII, XXXVII, LXXXVII y LXXXII difiere en gran medida de lo señalado para los derivados de los aductos de isopreno y 2,3-dimetilbutadieno. Mientras en estos últimos existe una clara diferenciación entre protones ecuatoriales y axiales, en los de butadieno no hay tal, observándose la presencia, en la mayoría de los casos, de multipletes estrechos, a veces casi singletes, correspondientes a los cuatro protones metilénicos, que incluyen en algunos casos a los metínicos.

La comparación entre los espectros de los tres tipos de derivados de aductos indica que, si en los dos anteriores los compuestos se encontraban en una conformación trans-diaxial, en los de butadieno debe existir un equilibrio conformacional.

En efecto, aunque los protones axiales dan lugar, en principio, a señales diferentes a las debidas a los ecuatoriales (diferencia especialmente acusada en nuestro caso por el efecto anisotrópico de los grupos carbonilo amídicos sobre los hidrógenos ecuatoriales próximos), cuando existe interconversión entre conformeros, los protones axiales en una forma son ecuatoriales en la otra. Si la velocidad de interconversión es mayor que la de registro de la señal, sólo se detectará una señal promedio para ambos protones. Esta señal se ensancha a medida que la facilidad de equilibrio disminuye y éste se desplaza hacia una forma deter

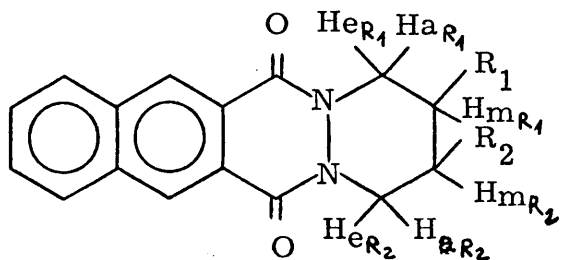
XXXIII $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{OH}$ XXXVII $R_1 = R_2 = \text{Br}$ LXXXII $R_1 = R_2 = \text{OH}$ LXXXVII $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{OAc}$

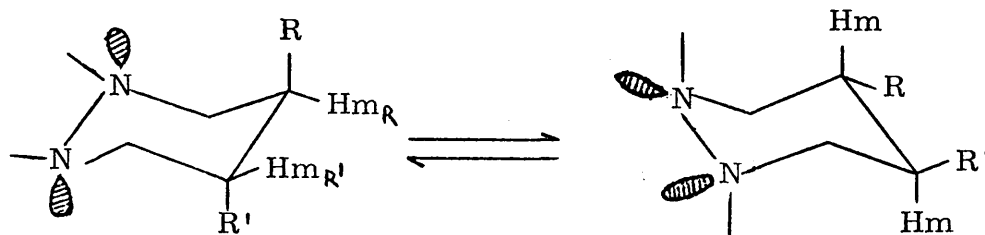
TABLA VI

Compuestos	Desplazamientos químicos (δ)		Ctes. Acoplamiento (Hz)
	DMSO	TFA	
XXXIII	$\text{He}_{\text{Br}} = 4,55$ (d)	Ha, He, Hm = Bandas entre 4,1-5,8	$J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{He}_{\text{Br}}} = 11,0$
	$\text{Ha}_{\text{Br}} = 4,35$ (d)		$J_{\text{Ha}_{\text{OH}}\text{He}_{\text{OH}}} = 9,5$
	$\text{He}_{\text{OH}} = 4,42$ (d)		$J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{Hm}_{\text{Br}}}$
	$\text{Ha}_{\text{OH}} = 4,05$ (d)		$J_{\text{He}_{\text{Br}}\text{Hm}_{\text{Br}}}$
	$\text{Hm}_{\text{Br}} = 4,38$ (s)		$J_{\text{Ha}_{\text{OH}}\text{Hm}_{\text{OH}}}$
	$\text{Hm}_{\text{OH}} = 4,05$ (s)		$\text{He}_{\text{OH}}\text{Hm}_{\text{OH}}$
	$\text{OH} = 4,35$ (m)		$\text{Hm}_{\text{Br}}\text{Hm}_{\text{OH}}$
XXXVII	$\text{Ha, He, Hm} = 4,67$ (m)	$\text{Ha, He, Hm} = \text{Bandas entre } 4,6-5,5$	
LXXXII	$\text{Ha}_{\text{OH}}, \text{He}_{\text{OH}} = 4,20$ (m)	$\text{Ha}_{\text{OH}}, \text{He}_{\text{OH}}$	< 3
	$\text{Hm}_{\text{OH}} = 3,80$ (m)	$\text{Hm}_{\text{OH}} = 4,80$ (m)	
	$\text{OH} = 5,55$ (m)		
LXXXVII	$\text{Hm}_{\text{OAc}} = 5,4$ (m)		
	$\text{Ha, He, Hm}_{\text{Br}} = 4,2-4,7$ (m)		

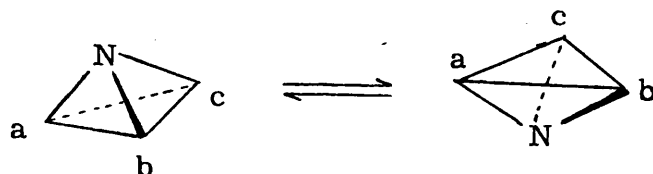
minada. En el caso límite, las conformaciones están 'congeladas', y en ellas aparecen totalmente diferenciados los protones axiales y ecuatoriales. La anchura media de las señales correspondientes a los diferentes protones suele servir de indicativo para establecer el predominio de una u otra forma.

Como hemos visto que las reacciones llevadas a cabo dan lugar a productos trans, pero nunca cis, en este caso el equilibrio debería tener lugar entre las formas trans-diaxial y trans-diecuatorial.

Sin embargo, este equilibrio no es posible en nuestro caso. En la interconversión, los sustituyentes axiales en una forma pasan a ser ecuatoriales en la otra; pero es condición indispensable que la parte rígida de la molécula esté unida a los nitrógenos en posiciones ecuatoriales, ya que en las axiales es imposible, lo que impide la inversión de ciclo anteriormente señalada. Es necesario, pues, suponer que tiene lugar una inversión de los nitrógenos para que pueda existir el equilibrio conformacional observado.

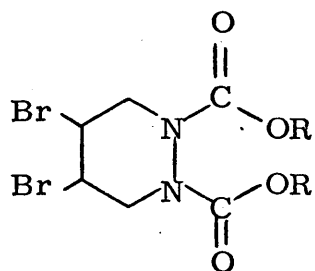


Un nitrógeno no plano unido a tres sustituyentes dá lugar - frecuentemente a un fenómeno de inversión: el átomo de nitrógeno oscila rápidamente por encima y por debajo del plano que contiene a los grupos sustituyentes, dando lugar a una inversión muy rápida "a manera de un paraguas" de tal modo que las longitudes de enlaces no se alteran, cambiando solo los ángulos de valencia del nitrógeno.



Este fenómeno, que es rapidísimo en las aminas alifáticas (del orden de 10^{10} oscilaciones por segundo), se dá también en los heterociclos nitrogenados de seis eslabones, de forma mucho más lenta, y se dificulta al aumentar la tensión del ciclo y el volumen o peso de los sustituyentes, llegando a anularse en muchas ocasiones. Saunders (89) ha demostrado que la inversión puede darse incluso en nitrógenos protonados, comprobando que el átomo de nitrógeno pierde el protón, sufre el proceso de inversión y se reprotona posteriormente, obteniéndose aún así frecuencias de oscilación de hasta 10^5 oscilaciones por segundo.

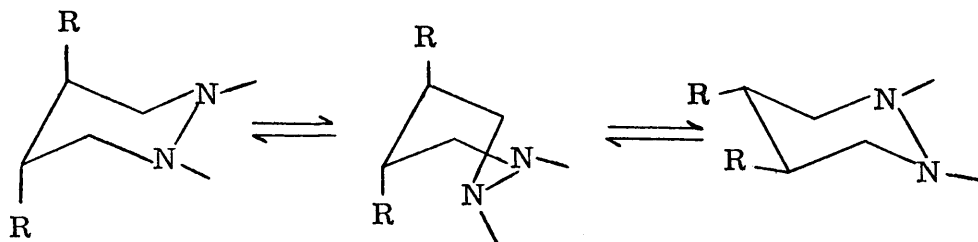
Price y colaboradores (17), al estudiar la estereoquímica de compuestos de estructuras relacionadas con las muestras, como XCI :



XCI

han observado la presencia de equilibrios debidos a la inversión de nitrógeno , que desaparecen al introducir un doble enlace en el ciclo, debido a la mayor rigidez del sistema.

El equilibrio de los derivados de butadieno debe, pues, formularse del modo siguiente:

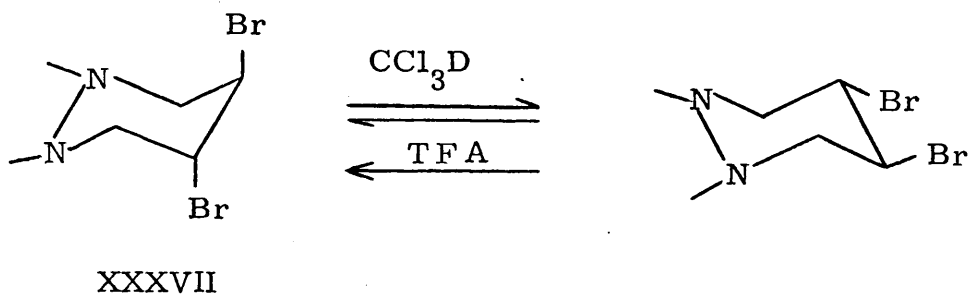


la inversión de los nitrógenos dá lugar a una forma de bote intermedia que, lógicamente se transformará en la de silla, más estable, tal y como se indica gráficamente. Este equilibrio sí está - permitido por la parte rígida de la molécula, ya que los enlaces de la misma con los nitrógenos adoptan siempre una posición -- ecuatorial.

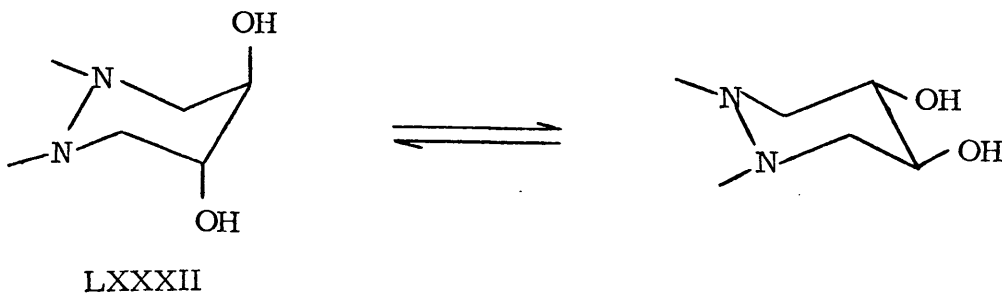
Es lógico que aquí no se dé la conformación única observada en las series de 2,3-dimetilbutadieno e isopreno, ya que la - presencia de solamente dos sustituyentes debe dar lugar a requerimientos estéricos y energéticos mucho menores, que hagan posible la existencia de equilibrio conformacional. Es bien conocido el hecho de que la presencia de varios sustituyentes o de al--gún sustituyente especialmente voluminoso "congela" el equili--brio. Así sucede, por ejemplo, cuando se introduce un grupo --tercbutilo en posición 1-4 respecto de cualquier otro sustituyente en la molécula de ciclohexano (90), en cuyo caso no se aprecia la interconversión entre confórmeros, característica que se aprovecha para obtener valores de desplazamientos químicos para --una conformación determinada, que de otra forma no podría conseguirse fácilmente.

Una vez establecida la presencia de equilibrio conforma--cional en los derivados de butadieno, hay que señalar que dicho equilibrio varía en función del disolvente, observándose un aspecto muy diferente del espectro al variar la polaridad, en contra - de lo que sucede en los derivados del aducto de 2,3-dimetilbutadieno.

Como estas variaciones difieren para los distintos compuestos de la serie, consideraremos cada uno de ellos por separado, para sacar las conclusiones pertinentes en cada caso.



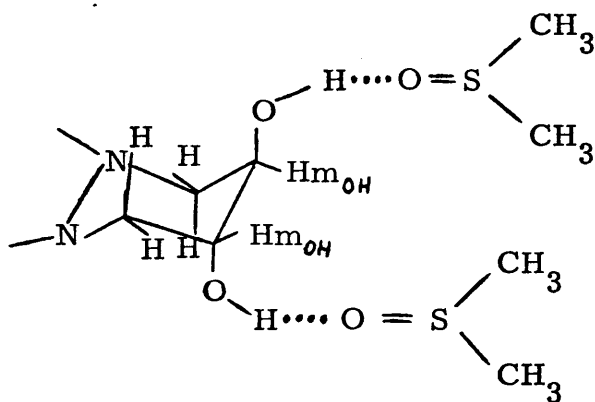
En el derivado dibromado XXXVII, los seis protones del ciclo de piperidazina aparecen como un único singlete (anchura media = 5 Hz) cuando el espectro se lleva a cabo en disolución de cloroformo, que se hace considerablemente más ancho al emplear ácido trifluoroacético como disolvente, apreciándose ya una diferenciación entre los distintos protones.* Esto indica que en ácido trifluoroacético la inversión es más difícil, y los protones ecuatoriales y axiales ya no aparecen como equivalentes.



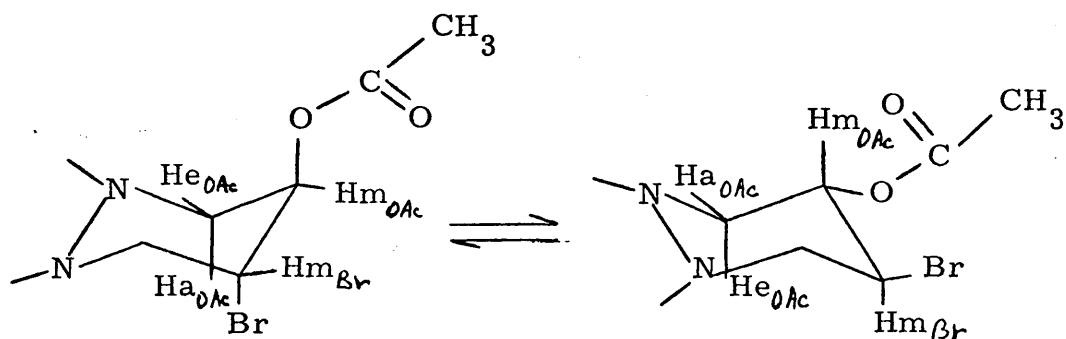
* Véase espectros 12 y 12 bis en el apartado 7.

Cuando se realiza el espectro correspondiente al glicol - LXXXII en sulfóxido de dimetilo, se obtienen dos multipletes muy estrechos (anchura media = 9Hz), correspondientes a los protones metilénicos y metínicos, con desplazamientos químicos respectivos de 4, 20 y 3, 90 ppm.

En ácido trifluoroacético aparece una sola señal, a 4, 80 - ppm y de una anchura media de 7Hz, en la que se encuentran en globados ambos tipos de protones. La diferencia entre ambos disolventes se debe únicamente a que en dimetilsulfóxido se desplazan a campo más alto todos los protones del ciclo D pero, en mayor grado, los metínicos contiguos a -OH, al quedar dentro del plano de apantallamiento de la molécula de disolvente unida al -OH por enlace de puente de hidrógeno (75).



En este compuesto se dá, por tanto, un equilibrio conformacional más acusado que en el derivado dibromado, lo que indica que la interconversión es más fácil, al menos en TFA.



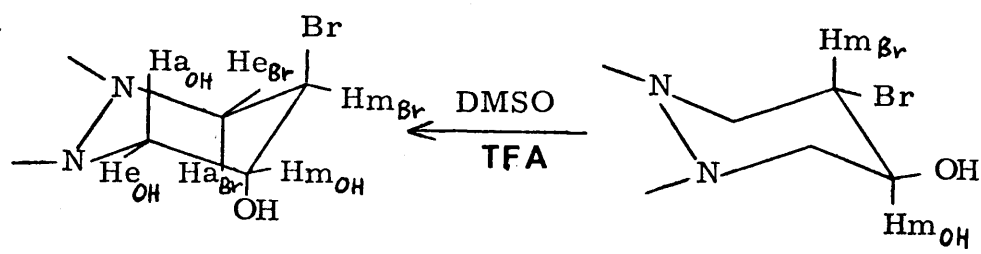
LXXXVII

En el derivado bromoacetilado LXXXVII, se observa también la existencia de equilibrio, al aparecer los protones del ciclo D como un multiplete centrado a 4,55 ppm (anchura media = 12Hz), con la excepción de un solo protón que aparece desplazado a campo considerablemente más bajo, dando una señal centrada a 5,40 ppm, con lo que se desplaza aproximadamente 1 ppm del multiplete general. Este protón es el "gem" al grupo acetoxilo que, como ya se ha señalado anteriormente (76), se desapantalla al sufrir el efecto del grupo carbonilo contiguo, en un valor acorde con los señalados en la bibliografía.

Este desapantallamiento tendrá lugar tanto en la forma - ecuatorial como en la axial.

El efecto de acetilación axial sobre el protón ecuatorial vecino, presente en los derivados de 2,3-dimetilbutadieno e iso

preno, no aparece en este caso, ya que al tener lugar el equilibrio y observarse las señales como promedio, el protón He_{OAc} no tiene ya por qué acusar el efecto de desapantallamiento del grupo carbonilo del acetoxilo.



XXXIII

El espectro en DMSO de la bromhidrina XXXIII indica que el equilibrio se encuentra muy desplazado hacia la forma trans-diaxial. Se observan señales correspondientes a dos sistemas ABX para los dos protones metilénicos y el metínico contiguo, ya que el acoplamiento entre los dos protones metínicos es muy próximo a cero.

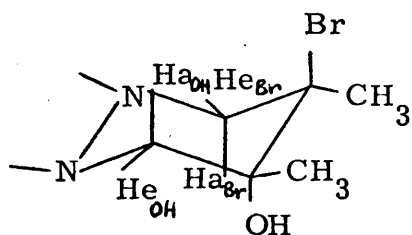
Los protones metilénicos axial y ecuatorial aparecen claramente diferenciados, con constantes de acoplamiento de $J_{\text{He}_{\text{Br}} \text{Ha}_{\text{Br}}} = 11,0 \text{ Hz}$ y $J_{\text{He}_{\text{OH}} \text{Ha}_{\text{OH}}} = 9,5 \text{ Hz}$; diferencia que se debe a la mayor electronegatividad del bromo, que aumenta el valor de la constante de acoplamiento geminal del grupo metileno vecino, de forma análoga a como hemos visto que sucedía en los derivados de 2, 3-dimetilbutadieno.

Todos los demás acoplamientos tienen valores muy pequeños, que en ningún caso superan los 3Hz (de hecho, los protones metínicos aparecen como singletes anchos), lo que excluye la posibilidad de acoplamientos axial-axial, y confirma la conformación trans-diaxial supuesta.

Los valores de J gem son sensiblemente más bajos que los correspondientes a la bromhidrina del aducto de 2,3-dimetilbutadieno (así, $J_{\text{Ha}_{\text{Br}}\text{He}_{\text{Br}}}$ varía de 14,8 a 11,0Hz, $J_{\text{Ha}_{\text{OH}}\text{He}_{\text{OH}}}$ de 13,3 a 9,5 Hz). En esta diferencia puede influir la ausencia de los dos metilos sustituyentes, con lo que, además de no haber efecto inductivo, los protones metilénicos están menos comprimidos y puede aumentar el ángulo entre ellos, disminuyendo así J gem. Sin embargo, la diferencia es muy elevada para suponer que se debe exclusivamente a este efecto. Más correcta parece la idea de que la variación de J gem se debe fundamentalmente a que el desplazamiento del equilibrio hacia la forma trans-diaxial no es total, y hay una cierta intervención de la forma diecuatorial, aunque en un porcentaje pequeño, ya que los valores de J vecinal indican claramente posiciones axiales para ambos sustituyentes.

A este respecto, si se comparan las diferencias de desplazamiento químico entre los protones ecuatoriales y axiales en la bromhidrina de 2,3-dimetilbutadieno, XXXIV, ($\text{He}_{\text{Br}} - \text{Ha}_{\text{Br}} = 4,85 - 3,95 = 0,90$ ppm; $\text{He}_{\text{OH}} - \text{Ha}_{\text{OH}} = 4,65 - 3,85 = 0,80$ ppm) y en la de butadieno, XXXIII, ($\text{He}_{\text{Br}} - \text{Ha}_{\text{Br}} = 4,55 - 4,35 = 0,20$ ppm; $\text{He}_{\text{OH}} - \text{Ha}_{\text{OH}} = 4,42 - 4,05 = 0,37$ ppm), se observa que

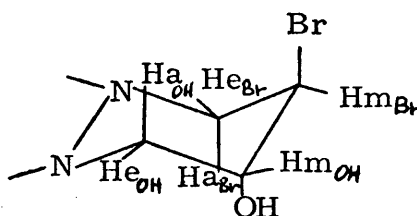
dichas diferencias son considerablemente menores en este segundo caso, tendiendo a igualarse ambos tipos de protones, lo que indica la existencia de un cierto equilibrio conformacional, en mayor o menor grado, en el que los protones pierdan parte de su carácter ecuatorial o axial respectivamente.



XXXIV

$$\text{He}_{\text{Br}} - \text{Ha}_{\text{Br}} = 0,90$$

$$\text{He}_{\text{OH}} - \text{Ha}_{\text{OH}} = 0,80$$



XXXIII

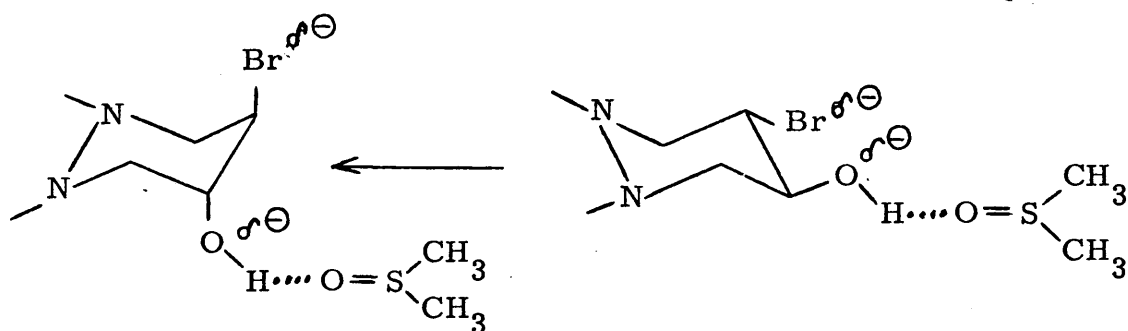
$$\text{He}_{\text{Br}} - \text{Ha}_{\text{Br}} = 0,20$$

$$\text{He}_{\text{OH}} - \text{Ha}_{\text{OH}} = 0,37$$

Como resumen, podemos sacar las siguientes conclusiones:

- Tanto el glicol como el derivado bromoacetilado se encuentran en equilibrio conformacional con inversión de nitrógeno.
- El derivado dibromado está en equilibrio, pero este se desplaza fuertemente en presencia de ácido trifluoroacético.
- La bromhidrina se encuentra preferentemente en conformación transdiaxial.

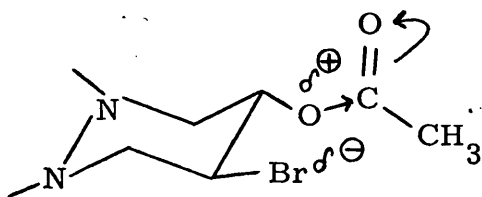
Balasko y colaboradores (92), han encontrado también un fuerte predominio de la forma trans-diaxial en bromhidrinas del ciclohexano, cuando el espectro se lleva a cabo en dimetilsulfóxido; mientras que empleando cloroformo como disolvente observan la existencia de equilibrio conformacional. Según dichos autores, el sulfóxido de dimetilo forma enlace de hidrógeno con el protón hidroxílico, lo que aumenta el dipolo C-O y origina una fuerte repulsión entre oxígeno y bromo, cuando ambos sustituyentes se encuentran en posición ecuatorial, que desaparece al pasar a la posición trans-diaxial, que está, por tanto, mucho más favorecida.



La repulsión entre bromo y oxígeno polarizado en la forma diecuatorial justifica la conformación diaxial preferente encontrada por nosotros para la bromhidrina XXXIII.

Por otra parte, Lablache-Combier y Levisalles (83) afirman que la forma trans-diecuatorial es más estable en deriva-

dos bromoacetilados que en bromhidrinas, ya que el efecto mesómero del grupo carbonilo elimina la posible polarización negativa del oxígeno contiguo, que pierde parte de su densidad electrónica, siendo su interacción con el átomo de bromo mucho menor.



LXXXVII

Esta estabilidad de la forma diecuatorial disminuye para los derivados dibromados, donde el carácter voluminoso de los sustituyentes polares hace poco viable su existencia (93).

Estos razonamientos justifican el equilibrio conformacional encontrado para el derivado bromoacetilado LXXXVII y la tendencia a desplazarse del mismo en presencia de un disolvente polar para el dibromado, XXXVII.

Parece menos claro, sin embargo, que en DMSO el glicol LXXXII no se encuentre en conformación trans-diaxial preferentemente, ya que la diecuatorial se desestabilizaría por efecto del

100.

disolvente, como se ha señalado para la bromhidrina. Una explicación posible es que, al ser el átomo de oxígeno mucho menos voluminoso que el de bromo, la repulsión diecuatorial entre los dos grupos -OH sea menor que entre -OH y -Br, aumentando -- así la estabilidad de la forma ecuatorial y favoreciéndose el equilibrio.

PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. ADUCTOS DE DIAZAQUINONAS

6.1.1. Preparación de hidrazidas, dienos y oxidantes

2,3-diaza-1,2,3,4-tetrahydroantracen-1,4-diona (VII) (10,11)

La preparación de esta hidrazida se realiza mediante una síntesis de tres pasos:

(a) Acido 2,3-naftalendicarboxílico :

En un autoclave de acero inoxidable de dos litros de capacidad, provisto de manómetro, sistema mecánico de agitación y termopar para medida y regulación de la temperatura, se introduce una mezcla de 100 gramos (0,64 moles) de 2,3-dimetilnaftaleno, 470 gramos (0,77 moles, 20% de exceso) de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 900 cm^3 de agua. Una vez cerrado herméticamente el autoclave, la mezcla se calienta hasta alcanzar los 250° , observándose en el manómetro una elevación de la presión hasta 35 atmósferas. Una vez estabilizada la temperatura, se continúa la calefacción, con agitación constante, durante 20 horas. Se deja enfriar el sistema hasta alcanzar la temperatura ambiente, sin suspender la agitación. La mezcla de reacción, de color verde oscuro debido a los óxidos de cromo, se extrae del autoclave con varias -

porciones de agua caliente, que se reúnen y filtran, lavando el precipitado de óxidos y sales de cromo varias veces con agua caliente, hasta que ésta sale completamente incolora. Las aguas de lavado se unen al filtrado, que se trata con solución acuosa al 50% de ácido clorhídrico, observándose la precipitación de un sólido blanco muy voluminoso. La adición de ácido clorhídrico se continua hasta alcanzar pH ácido. El precipitado se filtra a vacío y se lava con agua fría, hasta que el agua de lavado sale incolora. El sólido así obtenido se recristaliza de agua en forma de agujas blancas. Se obtienen 113 gramos. Rendimiento = 82%. P.F. = 234°.

b) Anhídrido 2, 3-naftalendicarboxílico :

Se calienta en baño de silicona 65 g. de ácido 2, 3-naftalendicarboxílico en un matraz abierto al aire, hasta que todo el sólido funde, transformándose en un líquido viscoso y negro, lo que tiene lugar al alcanzar el baño la temperatura de 260°. Una vez fundido todo el ácido, se continua la calefacción 15 minutos más, durante los cuales se desprenden de la reacción abundantes humos blancos. Pasado este tiempo, se enfría el matraz a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido de aspecto terroso que recristaliza de acetona para dar 55 gramos de anhídrido. Rendimiento = 91%. P.F. = 245-6°.

c) 2, 3-diaza-1, 2, 3, 4-tetrahidroantracén-1, 4-diona :

En un matraz de 2 litros de capacidad se disuelven 50 gra--

mos (0,25 moles) de anhídrido 2,3-naftalendicarboxílico en 1200 ml. de ácido acético glacial y se añaden, a través de un embudo y gota a gota, 80 g. (1,18 moles) de hidrato de hidrazina. Terminada la adición, la mezcla se refluje durante 2 horas, en el transcurso de las cuales comienza la aparición de un copioso precipitado color crema. La solución se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente, y al día siguiente se filtra el sólido precipitado, que se lava sucesivamente con agua, acetona y éter etílico, secándose en estufa a la temperatura de 100°. Se obtienen 44 gramos. Rendimiento = 82%. P.F. = 345°.

1-Acetoxi-2,3-diaza-4-hidroxi-antraceno (IX)

Se obtiene en el mismo proceso que conduce a VII, por reacción de anhídrido 2,3-naftalendicarboxílico con hidrato de hidrazina en presencia de ácido acético glacial. Una vez separado el precipitado formado en dicha reacción, el líquido filtrado se mezcla con un volumen igual de agua fría, observándose la formación de un precipitado que se filtra y recristaliza de etanol, dando lugar a 7 g. de un sólido blanco. Rendimiento = 11%. P. F. = 239°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 1) : $\bar{\nu}_m = 3510$ (-OH), 3400, 3180 (-NH), 1790, 1730, 1690, 1410, 1280, 1175, 1135, 920, 790, - 760 cm^{-1} .

Espectro RMN^(x) (DMSO-d₆) (Fig. 2) : δ = 2,15 (s, 3 H, -OCOCH₃); 7,9 (m, 2 H, H_a aromáticos); 8,4 (m, 2 H, H_b arom.); 8,65 (s, 2 H, H_c arom.); 12,8 (s, 1 H, -OH) ppm.

Análisis calculado para C₁₄H₁₀N₂O₃ :

C = 66,14% H = 3,93 % N = 11,02 %

Encontrado : C = 66,30% H = 3,98% N = 11,06 %

1-Dietilaminobutadieno-1, 3 (14)

En un matraz de tres bocas provisto de embudo de adición, termómetro y agitador mecánico, se introducen 88 g. (1,2 moles) de dietilamina, previamente seca sobre hidroxido potásico, y 50 gramos de carbonato potásico anhidro, mantenido en estufa a -- 150° durante 4 horas. Con agitación constante se añaden durante 20 minutos 56 g. (0,8 moles) de crotonaldehido recién destilado, disueltos en 150 mililitros de benceno rigurosamente anhidro, - La temperatura se mantiene entre \pm 5° con un baño de hielo y sal, siendo fundamental no sobrepasar el límite máximo de + 5°. Una vez finalizada la adición se continua la agitación durante una

(x) Para asignar en los espectros de resonancia magnética nuclear los protones que corresponden a cada una de las diferentes señales observadas, nos remitiremos en cada caso a la figura del apartado 7, en la que, junto a la representación gráfica del espectro, se describe la molécula correspondiente, con indicación de la nomenclatura utilizada para todos los protones de la misma.

hora, manteniendo la temperatura señalada. Transcurrido este tiempo, se quita el baño de hielo y la reacción prosigue a temperatura ambiente durante 5 horas más. El carbonato potásico se elimina por filtración, y el filtrado se evapora a presión reducida para eliminar el benceno y el exceso de dietilamina sin reaccionar. El residuo viscoso se somete a una destilación a vacío, obteniéndose 55 g. del dieno, que destila a 68° (15 mm Hg) como un líquido ligeramente amarillento, Rendimiento = 55%.

Tetraacetato de plomo (70)

Una mezcla de 100 cm³ de ácido acético glacial y 320 ml. de anhídrido acético se echa en un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico y termómetro, y sumergido en baño de agua. Con agitación continua, se añaden gradualmente 350 gramos de minio (previamente seco en estufa a 150° durante dos horas) procurando que la temperatura de la disolución se mantenga entre 70-80°. Antes de realizar una nueva adición de minio es imprescindible que haya terminado de reaccionar la porción anterior, lo que se observa al decolorarse la disolución, roja en principio. Una vez finalizada la adición, se elimina el minio en exceso del fondo del matraz, decantando la solución en caliente. Al enfriar ésta precipita el tetraacetato de plomo en forma de agujas blancas, que se filtran a vacío y se recristalizan posteriormente de ácido acético glacial. Rendimiento = 80%.

Hipoclorito de terbutilo (94)

En un matraz de tres bocas equipado con agitador mecánico, y tubos de entrada y salida de gas, se prepara una disolución de 80 g. (2 moles) de hidróxido sódico en 500 ml. de agua destilada. Se enfría externamente con baño de hielo y se añaden, con agitación, 74 g. (un mol) de alcohol terbutílico disueltos en 500 ml. de agua destilada. A continuación, regulando la temperatura de forma que se mantenga entre 10-15°, se pasa una corriente de cloro por espacio de 5 horas. La capa de aceite amarillo-verdosa, de fuerte olor picante, formada al cabo de este tiempo, se separa por decantación y se lava sucesivamente con 25 ml. de solución de carbonato sódico al 10% y 25 ml. de agua destilada - en dos porciones. Una vez seca con cloruro cálcico se guarda en nevera en frasco de color topacio. Se obtiene 105 g. Rendimiento = 97 %.

6.1.2. Síntesis de aductos

La preparación de aductos se ha realizado según los procedimientos establecidos por Clement y Kealy. A continuación, se señalan los detalles experimentales generales de ambos métodos, aplicables a todas las reacciones de síntesis de aductos realizadas.

Método A: con tetraacetato de plomo como oxidante (6).

En un matraz provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico se introducen 500 ml. de cloruro de metileno anhidro, 0,1 moles de hidrazida seca y finamente pulverizada, 0,1 moles de dieno y 10 ml. de ácido acético glacial (con el fin de impedir la hidrólisis inicial del tetraacetato de plomo). A continuación, manteniendo la temperatura a 0° y con viva agitación, se añaden pequeñas porciones de tetraacetato de plomo a medida que éste se consume (el consumo de oxidante se ensaya llevando una gota de solución reaccionante sobre un papel de filtro humedecido con agua, que se colorea de pardo oscuro si existe en la solución tetraacetato de plomo). La adición del oxidante se da por finalizada cuando la última porción de tetraacetato de plomo no se consume. Durante la adición del oxidante se observa a veces una coloración fugaz debida a la formación de diazaquinona. Una vez terminada la adición, se agita la mezcla durante varias horas y se filtra el sólido formado (acetato de plomo mezclado con productos de descomposición de la diazaquinona). El filtrado se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% (para eliminar el ácido acético) y con agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato magnésico y se destila para eliminar el disolvente.

Método B : con hipoclorito de butilo terciario como oxidante (7)

En un matraz de dos bocas provisto de agitador magnético, termómetro de baja temperatura y tubo de cloruro cálcico, y su mergido en un baño de nieve carbónica-acetona, se introduce una disolución de 0,1 moles de hipoclorito de butilo terciario en 200 ml. de acetona anhidra y desprovista de oxidantes. Una vez alcanzada la temperatura de -77° , se añaden gradualmente 0,1 moles de la sal sódica de la hidrazida, esperando para añadir una porción a que la anterior se haya disuelto. La disolución se colorea intensamente al formarse la diazaquinona. Tras la adición de toda la sal potásica, la disolución se agita dos horas a temperaturas comprendidas entre -70 y -80° . Después se filtra rápidamente a vacío sobre un buchner previamente refrigerado con nieve carbónica, recogiendo el filtrado sobre un matraz sumergido en mezcla de acetona-nieve carbónica. Con viva agitación y controlando la temperatura por debajo de -70° se añade gota a gota el dieno, disuelto en acetona fría. La adición del dieno se dá por terminada al desaparecer el color característico de la diazaquinona. Terminada la reacción, la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente, se filtra, y el disolvente del filtrado se elimina por evaporación a vacío.

Ensayos de cicloadición con hidracida ftálica y 1-dietilamino-1,3-butadieno

Método A : Sobre una suspensión de 3 gramos (0,018 moles) -

173.

de hidrazida ftálica en 100 ml. de cloruro de metileno y 2 ml. de ácido acético glacial, se añaden 2,5 g. (0,025 moles) de dieno. Al comenzar la adición de tetraacetato de plomo, la reacción va oscureciéndose gradualmente hasta tomar una coloración marrón oscuro, observándose que el oxidante se vá consumiéndose. A las dos horas se finaliza la adición de TAP (8,8 g. -0,020 moles), -- comprobándose que todo el oxidante se ha gastado en la reacción. Se continua la agitación durante dos horas, en el transcurso de -- las cuales la suspensión adquiere un color anaranjado. Al seguir el procedimiento habitual en el aislamiento del aducto se obtiene un aceite rojizo del que, por agitación en solución de éter se separa un precipitado que se identifica como hidrazida polimerizada.

La solución etérea se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando la mezcla acetato de etilo-etanol como eluyente en proporción 20:1. Así, se aislan dos aceites amarillos con las siguientes características:

Compuesto menos retenido:

Espectro IR (BrK): $\bar{\nu}_m = 2980, 2950, 2880, 1740, 1690, 1615, 1425, 1360, 1245, 1195, 1155, 1110, 995, 780 \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (CCl_4): $\delta = 1,15$ (t, 6H, $-\text{CH}_3$), $3,20$ (c, 4 H, $\text{N}-\text{CH}_2$), $3,52$ (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{COO}-$), $3,95$ (s, 1 H), $4,42$ (d, 1 H), $7,30$ (d, 1 H) ppm.

Análisis : C = 51,64 % H = 7,57 % N = 7,82 %

Compuesto más retenido:

Espectro IR (BrK) : $\bar{\nu}_m =$ 2980, 2940, 2905, 2870, 1630, 1600, 1580, 1450, 1370, 1280, 1120, 1070, 1040, 1010, 740 cm^{-1} .

Espectro RMN: (CCl_4) : $\delta =$ 1,30 (t, 6 H, $-\text{CH}_3$), 3,75 (t, 1 H), 4,30 (c, 4 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 6,45 (m, 3 H) ppm.

Análisis : C = 53,36 % H = 7,00 % N = 6,60 %

Ambos se consideran productos de reacción del dieno con tetraacetato de plomo.

Método B : Sobre 100 ml. de acetona anhidra conteniendo 1,4 g. (0,013 moles) de hipoclorito de tercbutilo, se añaden 3,0 g. (0,014 moles) de sal potásica de la hidrazida ftálica durante una hora, -- manteniendo la reacción a 70° bajo cero en baño de acetona-nieve carbónica. La solución, con el color verde intenso de la diazaqui nona, se filtra y se añade el dieno en solución de acetona, observándose un oscurecimiento progresivo de la solución. Tras añadir un gramo (0,01 mol) de dieno, la disolución toma un color anaranjado. La mezcla se agita a -70° durante una hora más y de ella se

aisla un aceite naranja cuya cromatografía permite obtener los mismos productos de reacción que se aislan por el método A.

Ensayo de cicloadición con benzo (g)ftalacin-1, 4-diona y 1-dietil-amino-1, 3-butadieno

Método A: A una suspensión de 5 g. (0,023 moles) de VII en 120 ml. de cloruro de metileno conteniendo 3 g. (0,03 moles) de dieno, se añaden durante noventa minutos 11 g. (0,025 moles) de tetraacetato de plomo, comprobándose que la reacción se oscurece a medida que se consume el oxidante. Tras dos horas más de agitación, la suspensión se trata por el procedimiento habitual, aislándose un aceite rojo oscuro cuya cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice en las mismas condiciones del ensayo anterior conduce una vez más a la obtención de una serie de aceites correspondientes a diversos productos de descomposición del dieno, y un sólido blanco de amplio intervalo de fusión que resulta ser hidrazida polimerizada.

Ensayo de cicloadición con benzo(g)ftalazin -1, 4-diona y 1-cloro-1, 3-butadieno

Método A : Se suspenden 2,1 g. (0,01 moles) de VII en 60 ml. de cloruro de metileno que contienen 1,8 g. (0,02 moles) de 1-cloro-1, 3-butadieno. Durante una hora se adicionan 4,5 g. (0,01 moles) de

tetraacetato de plomo, que se consumen rápidamente, observándose en cada adición la aparición de una fugaz coloración naranja. Después se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de tres horas. En el aislamiento de los productos de reacción se comprueba la presencia de compuestos procedentes de la descomposición y polimerización de los de partida, como en los ensayos anteriores.

4a, 12a-diaza-1, 4, 4a, 5, 12, 12a-hexahidronaftacen-5, 12-diona (XV).

Método A : Se enfría a -10° una mezcla de 2,1 g. (0,01 moles) de VII y 2 ml. de ácido acético en 150 ml. de cloruro de metileno, y se comienza el paso de una viva corriente de butadieno gaseoso. Una vez saturada la suspensión, se comienza la adición de 4,5 g. (0,01 moles) de tetraacetato de plomo, que tiene una duración de 75 minutos. Se continúa pasando corriente de butadieno durante 15 minutos más sobre la solución, que ha adquirido un color amarillo fuerte y se agita ésta a 0° durante otras dos horas. El aislamiento del aducto da lugar a 1,5 g. de un sólido que recristaliza de etanol en forma de agujas amarillas. Rendimiento = 56%. Manteniendo la agitación final durante 24 horas a temperatura ambiente, se aumenta el rendimiento hasta el 72%. P.F. = $236-7^{\circ}$.

Espectro IR (BrK) (Fig. 3) : $\bar{\nu}_m = 1650$ (C=O), 1625 (C=C), --
1460, 1420, 1385, 1360, 1260, 1220, 1130, 1000, 920, 765, 720,
680 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 4) : $\delta = 4,65$ (s, 4 H, H_A, H_B),
6,05 (s, 2 H, H_C), 7,70 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,05 (m, 2 H,
 H_b aromat.), 8,80 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 72,62 % H = 4,54 % N = 10,66 %

Encontrado: C = 72,28 % H = 4,79 % N = 10,83 %

2-Metil-4a,12a-diaza-1,4,4a,5,12,12a-hexahidronaftacen-5,12-diona (XVI)

Método A : Una mezcla de 6,3 g. (0,03 moles) de VII y 3 g. (0,05 moles) de isopreno en 150 ml. de cloruro de metileno se enfría a 0° , y sobre ella se añaden durante dos horas 13,5 g. (0,03 moles) de tetraacetato de plomo. Durante la adición del oxidante se observan esporádicas coloraciones rojizas debidas a la formación de diazaquinona libre. La suspensión resultante, de intenso color amarillo, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras filtrar, lavar y evaporar el disolvente se obtiene un sólido amarillo

que recristaliza de etanol, para dar 5,1 g. de XVI. Rendimiento = 63 %. P.F. = 178°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 5): $\bar{\nu}_m = 3060$ (C=C), 1650 (C=O), 1630 (C=C), 1455, 1380, 1360, 1325, 1215, 915, 765, 720 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl₃D) (Fig. 6): $\delta = 1,95$ (m, 3 H, -CH₃), 4,50 (m, 2 H, H_A y H_B), 4,60 (m, 2 H, H_{A'} y H_{B'}), 5,80 (m, 1 H, H_C), 7,75 (m, 2 H, H_a aromat.), 8,15 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,90 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Espectro de masas: m/e = 279 (18), 278 (100, M⁺), 277 (9), 263 (10), 236 (7), 210 (9), 198 (15), 197 (7), 180 (19), 155 (25), 154 (33), 127 (18), 126 (87), 91 (17), 82 (14), 81 (81), 80 (31), 63 (12), 58 (14), 43 (50).

Análisis calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂:

C = 73,31 % H = 5,03 % N = 10,07 %

Encontrado : C = 73,07 % H = 5,01 % N = 10,18 %

2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 4, 4a, 5, 12, 12a-hexahidronaftacen-5, 12-diona (XVII)

Método A : A temperatura ambiente, se tratan 2,1 g. (0,010 moles) de VII y 1,1 g. (0,012 moles) de 2,3-dimetilbutadieno, disueltos en 50 ml. de cloruro de metileno, con sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 4,4 g. (0,010 moles) - de dicho oxidante, lo que tiene lugar a los 60 minutos de comenzar la adición. Se continua la agitación durante 24 horas y por el procedimiento habitual se separa el aducto, que recristaliza en agujas para dar 2,6 g. de un sólido amarillo. Rendimiento = 50 %. P.F. = 255-6°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 7): $\bar{\nu}_m = 3070$ (C=C), 1655 (C=O), 1635 (C=C), 1450, 1400, 1385, 1360, 1350, 1260, 1220, 905, 760, - 720 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 8): $\delta = 1,85$ (s, 6 H, $-\text{CH}_3$), 4,55 (s, 4 H, H_A y H_B), 7,75 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,15 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,90 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 73,97 % H = 5,48 % N = 9,59 %

Encontrado : C = 74,08 % H = 5,55 % N = 9,76 %

6.2. TRANSFORMACIONES EN LOS ADUCTOS

6.2.1. Reacciones con N-Bromosuccinimida y bromo

2-bromo-3-hidroxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXIII)

En un matraz de 100 ml. de capacidad se suspenden 0,4 g. (0,0011 moles) de XV, finamente pulverizados, en 20 ml. de agua, y se añaden, con agitación, 0,3 g. (0,0016 moles) de N-bromosuccinimida recién recristalizada y 5 gotas de ácido sulfúrico de 66° Be como catalizador (mayor proporción de SO_4H_2 disminuye fuertemente el rendimiento). La suspensión se agita a 50-60° durante 24 horas (procurando que la temperatura no sobrepase los 60°). Se observa una decoloración progresiva desde el amarillo inicial a blanco. Al filtrar la mezcla de reacción se obtiene un sólido cremoso que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/etanol en proporción 10/1, comprobándose la presencia de dos sustancias, de las cuales la menos retenida resulta ser succinimida. A partir del compuesto más retenido se obtienen 0,5 g. de un sólido blanco que contiene bromo. Rendimiento = 91 %. P.F. = 227°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 9): $\bar{\nu}_m = 3400$ (-OH), 3060, 2915, -- 2870, 1660 (C=O), 1625, 1465, 1405, 1350, 1310, 1205, 1105, 1040 (C-OH), 920, 765, 725, 695, 665 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆) (Fig. 10) : δ = 4,05 (d, 1 H, H_a_{OH}),
 4,05 (m, 1 H, H_m_{OH}), 4,35 (m, 1 H, -OH), 4,35 (d, 1 H, H_a_{Br}),
 4,38 (m, 1 H, H_m_{Br}), 4,42 (d, 1 H, H_e_{OH}), 4,55 (d, 1 H, H_e_{Br}),
 7,80 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,28 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,76
 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para C₁₆H₁₃N₂O₃Br :

C = 53,18% H = 3,60% N = 7,75% Br = 22,16%

Encontrado : C = 53,47% H = 3,82% N = 7,73% Br = 21,86%

2,3-dibromo-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaf-
 tacen-5,12-diona (XXXVII).

Este compuesto se ha obtenido en dos reacciones diferen-
 tes a partir del aducto:

Con N-bromosuccinimida en disolución de benceno :

En un matraz de 100 ml. de capacidad se disuelven 0,5 g.
 (0,0020 moles) de XV y 0,8 g. (0,0045 moles) de NBS recién -
 recristalizada en 50 ml. de benceno anhidro. Se añade una pun-
 ta de espátula de peróxido de benzoílo como catalizador. Des-
 pués, se une al matraz un refrigerante terminado en un tubo de

cloruro cálcico y, la mezcla se refluye por espacio de dos horas, al finalizar las cuales el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose como residuo un aceite rojizo que solidifica al añadir unas gotas de ciclohexano, para dar lugar a un sólido naranja de amplio intervalo de fusión (190-200°) que contiene bromo. Este sólido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con una mezcla de eter de petróleo/eter/clorofor- mo en proporción 5/15/1. Se obtienen 0,32 g. de un sólido blan- co que funde en 1°. Rendimiento = 40 %. P. F. = 227-8°.

Con bromo en disolución de dimetilsulfóxido :

En 30 ml. de sulfóxido de dimetilo bien seco se disuelven 0,7 g. (0,0028 moles) de XV, y sobre esta disolución, fuertemen- te agitada, se añaden mediante un embudo de adición 0,5 g. -- (0,0030 moles) de bromo, graduando la llave de forma que la caí- da de bromo sea muy lenta (10 minutos hasta completar la adi- ción). Después, y continuando la agitación, la mezcla, de color rojizo, se calienta a 70-80°, durante dos horas. Transcurrido - este período de tiempo la disolución se ha decolorado completa- mente. Al enfriar a temperatura ambiente se observa la forma- ción de un precipitado que se filtra, obteniendo un sólido blanco (0,65 g.) que recristaliza de acetona. Rendimiento = 58%. P. F. = 228° .

Espectro IR (BrK) (Fig. 11): $\bar{\nu}_m = 3070, 3040, 1655$ (C=O),

1625 (C=C), 1465, 1400, 1345, 1285, 1200, 1185, 1145, 960, 935, 915, 895, 765, 725, 715, 665 cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{CF}_3\text{-COOH}$) (Fig. 12): $\delta = 4,60\text{-}5,50$ (m, 6 H, protones metilénicos y metínicos), 7,95 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,25 (m, 2 H, H_b aromat.), 9,00 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm. El espectro RMN en disolución de cloroformo se representa en figura 12 bis.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$:

C = 45,28% H = 2,83% N = 6,60% Br = 37,83%

Encontrado : C = 45,51% H = 2,94% N = 6,54% Br = 38,23%

2,3-Dibromo-2-metil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (XXXVIII)

Se disuelven 0,5 g. (0,0018 moles) de XVI en 30 ml. de dimetilsulfóxido perfectamente seco y, mediante un embudo de adición y con agitación, se añaden 0,35 g. (0,0021 moles) de bromo. La mezcla se calienta a 40-50° durante tres horas. En este período de tiempo, la disolución rojiza inicial se vá transformando en una masa viscosa de color amarillo. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la solución se vierte sobre 100 ml. de agua de hielo y se agita vigorosamente durante veinte minutos, separándose un sólido amarillento que se filtra, se lava varias veces con agua fría, y se recristaliza de etanol para dar 0,75 g.

de agujas blancas. Rendimiento = 93%. P.F. = 189-90°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 13) : $\bar{\nu}_m = 2990, 1670 (C=O), 1635, 1405, 1390, 1365, 1275, 1220, 940, 920, 770, 725 \text{ cm}^{-1}$.

Espectro RMN (CF_3 -COOH) (Fig. 14): $\delta = 2,20 (s, 3 H, -CH_3), 4,22 (d, 1H, H_{A'}), 4,78 (c, 1 H, H_A), 4,80 (m, 1 H, H_C), 5,22 - (c, 1 H, H_{B'}), 5,32 (c, 1 H, H_B), 7,85 (m, 2 H, H_a \text{ aromáticos}), 8,16 (m, 2 H, H_b \text{ aromat.}), 8,90 (s, 2 H, H_c \text{ aromat.}) \text{ ppm.}$

Análisis calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_2Br_2$:

C = 46,57% H = 3,20% N = 6,39% Br = 36,53%

Encontrado: C = 46,21% H = 3,14% N = 5,98% Br = 36,82%

2,3-dibromo-2,3-dimetil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacén-5,12-diona (XXXIX)

Con N-bromosuccinimida en disolución de benceno :

A una disolución de 0,7 g. (0,0024 moles) de XVII en 60 ml. de benceno rigurosamente anhidro, se añaden 0,9 g. (0,0050 moles)

les) de N-bromosuccinimida recién recristalizada y una punta de espátula de peróxido de benzoílo como catalizador. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos horas (protegiéndola de la humedad con un tubo de cloruro cálcico montado sobre el refrigerante). Al enfriar la solución bencénica, precipita un sólido marrón que se filtra, resultando ser succinimida muy impurificada. El filtrado se lava con agua (para eliminar la succinimida), se seca sobre sulfato magnésico, y se evapora a presión reducida, quedando como residuo un aceite rojizo que, al tratar con unos mililitros de acetona, se transforma en un sólido amarillo que recristaliza de acetato de etilo para dar 0,5 g. de XXXIX. Rendimiento = 46%. P.F. = 177°.

Con bromo en disolución de cloroformo :

En un matraz de 100 ml. de capacidad provisto de embudo de adición y sistema de agitación magnética se disuelven 0,7 g. (0,0024 moles) de XVII en 30 ml. de cloroformo anhidro. Sobre esta disolución se añade, gota a gota, durante 15 minutos y con agitación, otra de 0,4 g. (0,0024 moles) de bromo en 40 ml. de cloroformo. La agitación se mantiene durante 24 horas, comprobándose la decoloración de la solución inicialmente rojiza a un tono amarillo pálido. El cloroformo se evapora a presión reducida, quedando como residuo un sólido marrón que recristaliza de acetato de etilo. Se obtienen 0,8 g. Rendimiento = 70%. P.F. = 176-7°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 15) : $\bar{\nu}_m = 3050, 2940, 2900, 1665,$
(C=O), 1630 (C=C), 1400, 1385, 1360, 1275, 1215, 1055, 915,
760, 725, 715 cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{CF}_3\text{-COOH}$) (Fig. 16): $\delta = 2,22$ (s, 6 H, $-\text{CH}_3$),
4,33 (d, 2 H, H_{aBr}), 5,38 (d, 2 H, H_{eBr}), 7,88 (m, 2 H, H_{a} aro-
máticos), 8,12 (m, 2 H, H_{b} aromat.), 8,85 (s, 2 H, H_{c} aromat.)
ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$:

C = 47,79% H = 3,54% N = 6,19% Br = 35,40%

Encontrado: C = 47,87% H = 3,71% N = 6,21% Br = 35,68%

1-etoxi-2,3-dibromo-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahi-
dronaftacen-5,12-diona (XLII)

En un matraz de 100 ml. de capacidad se disuelven 0,5 g.
(0,0020 moles) de XV y 0,6 g. (0,0034 moles) de N-bromosuc-
cinimida recién recristalizada en 30 ml. de cloroformo y se aña
de una punta de espátula de peróxido de benzoilo como cataliza--
dor. Esta mezcla se refluxe durante 48 horas, protegiéndola de
la humedad con tubo de cloruro cálcico. Después se agita magnéti-
camente cuatro días a temperatura ambiente. Al evaporar el disolu

107.

vente a presión reducida se obtiene un aceite amarillo que solidifica al añadir unos ml. de acetona. El sólido así obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre placas de gel de sílice con la mezcla benceno/etanol en proporción 12/1. Se obtienen dos compuestos, de los cuales el más retenido resulta -- ser XV sin reaccionar, y el menos retenido un sólido amarillo que contiene bromo y se identifica como XLII. Se obtienen 0,38 g. Rendimiento = 41%. P.F. = 143°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 17): $\bar{\nu}_m = 3070, 3030, 2980, 2950, -$
2910, 1665 (C=O), 1630 (C=C), 1605, 1465, 1415, 1385, 1360,
1345, 1325, 1285, 1210, 1065 (C-O), 910, 815, 755, 740, 725,
695, 660 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 18): $\delta = 1,28$ (t, 3 H, $-\text{CH}_3$),
3,75 (c, 2 H, $-\text{OCH}_2-$), 4,32 (c, 1 H, H_A), 4,50 (m, 1 H, H_D),
4,75 (m, 1 H, H_C), 5,22 (c, 1 H, H_B), 6,58 (d, 1 H, H_E), 7,80
(m, 2 H, H_a aromáticos), 8,15 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,85 (s,
2 H, H_c aromat.) ppm.

Espectro de masas (acetona) : $m/e = 470$ (20), 469 (8), 468 (38, M^+),
466 (20), 423 (7), 389 (42), 388 (13), 387 (42), 343 (13), 331 (40),
329 (40), 308 (19), 307 (35), 279 (12), 264 (14), 263 (39), 262 (26),
251 (33), 250 (46), 249 (27), 236 (20), 225 (40), 210 (19), 198 (19),
180 (46), 155 (26), 154 (59), 150 (17), 127 (33), 126 (100), 82 (25),
80 (25), 76 (18), 63 (17), 59 (19), 46 (58).

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_3Br_2$:

C = 46,15% H = 3,42% N = 5,98% Br = 34,18%

Encontrado : C = 46,11% H = 3,68% N = 5,86% Br = 33,98%

1,3-dietoxi-2-bromo-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (XLIII)

Una disolución de un gramo (0,0040 moles) de XV y 1,5 g. (0,0085 moles) de N-bromosuccinimida en cincuenta ml. de cloroformo perfectamente seco, con adición de una punta de espátula de peróxido de benzoilo, se refluje en las mismas condiciones - señaladas para la síntesis de XLII, pero ampliando a siete días - el tiempo de reacción. Después, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniendo un aceite rojo oscuro que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando la mezcla benceno-etanol en proporción de 5/1 en la separación. Se obtienen así un sólido blanco amarillento, más retenido, de intervalo de fusión 130-142, y un aceite rojizo, menos polar. Ambos resultan ser, a su vez, mezclas. Al recromatografiar el sólido con benceno/etanol en proporción 15/1, se separan dos productos, el menos retenido de los cuales resulta ser XLII, con un rendimiento del 32% (0,60 g.), mientras que el más retenido es un sólido blanco que recristaliza de metanol en rombos, y se identifica como XLIII. Se obtienen 0,34 g. Rendimiento = 20%. P.F. = 139-41°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 19): $\bar{\nu}_m = 2970, 1655$ (C=C), 1620 (C=C), 1460, 1390, 1375, 1335, 1235, 1205, 1190, 1115, 1070 (C-O), 915, 765, 720, 700 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 20): $\delta = 1,08$ (t, 3 H, $-\text{CH}_3$ etoxilo ecuatorial), 1,30 (t, 3 H, $-\text{CH}_3$ etoxilo axial), 3,2-3,9 (m, 5 H, $-\text{CH}_2$ -etoxilos y H_L), 4,15 (m, 1 H, H_C), 4,50 (c, 1 H, H_A), 5,28 (c, 1 H, H_B), 6,58 (d, 1 H, H_E), 7,78 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,17 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,93 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$.

C = 55,43% H = 4,85% N = 6,47% Br = 18,48%

Encontrado : C = 55,53% H = 4,84% N = 6,62% Br = 18,86%

3,4-dibromobenzoato de 2-(1,3-dietoxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidro-5,12-diona) naftaceno (XLIV)

Este compuesto se obtiene como subproducto en la reacción de síntesis de XLIII, ya reseñada anteriormente. El aceite rojo oscuro aislado en la cromatografía preparativa de capa fina en dicha reacción, se recromatografía empleando la mezcla benceno/etanol en proporción 25/1, separándose 0,10 g. de un sólido blan

co de punto de fusión 102-4°. Rendimiento = 5 %.

Espectro IR (BrK) (Fig. 21) : $\bar{\nu}_m = 2970, 2920, 2900, 1700$
(C=O benzoato), 1660 (C=O amídico), 1620 (C=C), 1590, 1460,
1400, 1385, 1375, 1345, 1300, 1275, 1250, 1205, 1115, 1080,
1020, 955, 905, 805, 760, 750, 715, 690, 660 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 22) : $\delta = 0,9-1,6$ (m, 6 H, CH_3),
3,3-4,0 (m, 3 H, $-\text{CH}_2$ -etoxilo y 1 H del ciclo D), 4,1-5,0 (m,
4 H, $-\text{CH}_2$ -etoxilo y 2 H del ciclo D), 5,26 (c, 1 H, H_B), 6,38 (d,
1 H, H_E), 7,5-7,85 (m, 3 H, Ha aromáticos y H_B), 7,92 (d, 1 H,
 H_C), 8,10 (m, 2 H, H_D aromat.), 8,28 (d, 1 H, H_A), 8,85 (s, 2 H,
 H_C aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br}_2$:

C = 51,27% H = 3,79% N = 4,43% Br = 25,31%

Encontrado : C = 51,61% H = 3,68% N = 4,63% Br = 25,09%

6.2.2. Epoxidación con ácido m-cloroperbenzoico

Método general de epoxidación

En un matraz provisto de embudo de adición, sistema de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se introduce el aducto disuelto en cloroformo. La disolución se enfría en baño de hielo a 0° y, a través del embudo de adición se añade un ligero exceso de la cantidad equivalente de ácido m-cloroperbenzoico en disolución de cloroformo, muy lentamente para evitar una posible reacción violenta. Finalizada la adición se suprime el baño de hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente de una a cuatro horas, al cabo de las cuales se instala un refrigerante de reflujo y la solución se refluye durante otras cuatro horas. El posible exceso de perácido se destruye por adición de sulfito sódico al 10% hasta que el test con papel de yoduro potásico/almidón sea negativo. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico al 5% para extraer el ácido m-clorobenzoico formado en la reacción, y después, con una solución saturada de cloruro sódico acuoso; se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el cloroformo por destilación a presión reducida.

Ensayo de epoxidación de XV

Se disuelven 0,6 g. (0,0023 moles) de XV en 15 ml. de cloroformo y sobre esta disolución, enfriada a 0°, se añade lentamente 0,6 g. (0,0030 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en 15 ml. del mismo disolvente. La mezcla se agita a temperatura

ambiente durante veinticuatro horas. Una prueba cromatográfica en capa fina (benceno/acetato de etilo al 50%) demuestra que el aducto no ha reaccionado. La solución se mantiene durante una semana a reflujo de cloroformo, comprobándose al final de dicho período de tiempo que el aducto permanece inalterable. (Para la preparación de este epóxido véase apartado 6.4.3).

2-metil-2,3-epoxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (LXXIX)

A una disolución de 3,4 g. (0,012 moles) de XVI en 50 ml. de cloroformo se añade otra de 2 g. (0,015 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en igual cantidad de disolvente. La mezcla se refluje durante seis horas y se agita dos días a temperatura ambiente, aislándose un sólido de color amarillo muy pálido que recrystaliza de metanol en agujas. Se obtienen 3 gramos. Rendimiento = 74%. P.F. = 200-19.

Espectro IR (BrK) (Fig. 23): $\bar{\nu}_m = 3070, 2890, 1645$ (C=O), 1625 (C=C), 1465, 1410, 1390, 1370, 1350, 1265 (C-O), 1220, 975, 920, 870 (C-O), 765, 725 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 24): $\delta = 1,62$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 3,50 (m, 1 H, H_C), 3,92 (d, 1H, $\text{H}_{A'}$), 4,18 (c, 1 H, H_A), 5,00 (c, 1 H, H_B), 5,08 (d, 1 H, $\text{H}_{B'}$), 7,72 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,10 (m, 2 H, H_b aromáticos), 8,85 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_3$:

C = 69,41% H = 4,77% N = 9,53%

Encontrado : C = 69,68% H = 4,88% N = 9,73%

2,3-dimetil-2,3-epoxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (LXXX)

Por tratamiento de un gramo (0,004 moles) de XVII con 0,65 g. (0,0045 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en sendas disoluciones de 20 ml. de cloroformo, y en las condiciones señaladas - en el método general de epoxidación, se obtiene una mezcla que - se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas, se refluje otras dos horas más y se deja estar dos días a temperatura ambiente. Tras este período de tiempo, la solución resultante ha - pasado del color naranja inicial a otro amarillo pálido. De la -- misma se aísla un sólido amarillo que recristaliza de metanol - en agujas. Se obtienen 0,95 g. Rendimiento = 90%. P.F. = 262-3.

Espectro IR (BrK) (Fig. 25): $\bar{\nu}_m = 3070, 2940, 1650$ (C=O), - 1630 (C=C), $1460, 1420, 1395, 1385, 1365, 1350, 1280$ (C-O), $1220, 1180, 1165, 970, 855$ (C-O), $760, 720$ cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 26): $\delta = 1,55$ (s, 6 H, $-\text{CH}_3$),
3,92 (d, 2 H, $\text{H}_A, \text{H}_{A'}$), 5,10 (d, 2 H, H_B y $\text{H}_{B'}$), 7,75 (m, 2 H,
 H_a aromáticos), 8,15 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,90 (s, 2 H, H_c
aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

C = 70,11% H = 5,23% N = 9,08%

Encontrado : C = 70,11% H = 5,43% N = 9,34%

6.3. APERTURA DE EPOXIDOS

2,3-dihidroxi-2-metil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octa- hidronaftacen-5,12-diona (LXXXIII)

En un matraz de 100 ml. de capacidad se disuelven 0,5 g. (0,0016 moles) de LXXIX en 30 ml. de sulfóxido de dimetilo destilado, y se añaden con una pipeta 2 ml. del complejo trifluoruro de boro-eterato. La mezcla se calienta a 70-80° con agitación -- constante durante ocho horas, en el transcurso de las cuales se va oscureciendo paulatinamente. Se añaden otros dos ml. de trifluoruro de boro-eterato y se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La disolución, de color rojo oscuro, se vierte sobre 200 ml. de agua de hielo, observándose la formación de un precipitado. Se deja estar durante toda la noche, y al filtrar se obtiene un sólido de amplio intervalo de fusión que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con una mezcla de 85% de acetato de etilo, 10% de benceno y 5% de cloroformo. El producto de la cromatografía se recristaliza de agua en forma de agujas blancas. Se obtienen 0,28 g. Rendimiento = 53%. P.F. = 206-7°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 27): $\bar{\nu}_m = 3500-3100$ (-OH asociado), 2990, 2940, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1465, 1420, 1395, 1365, 1280, 1215, 1095 (-OH terciario), 1035 (-OH secundario), 910, 765, 725 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆) (Fig. 28): δ = 1,28 (s, 3 H, -CH₃), 3,70 (d, 1 H, H_A'), 3,70 (d, 1 H, H_C), 3,80 (c, 1 H, H_A), 4,20 (c, 1 H, H_B), 4,35 (d, 1 H, H_B'), 5,65 (s, 2 H, -OH), 7,80 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,32 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,83 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Espectro de masas (acetona): m/e = 313 (20), 312 (92, M⁺), 294 (17), 278 (27), 269 (8), 240 (9), 226 (16), 225 (65), 210 (70), 198 (28), 197 (18), 180 (38), 155 (24), 154 (39), 127 (35), 126 (100), 91 (13), 81 (24), 80 (11), 77 (10), 63 (13), 43 (25), 41 (10).

Análisis calculado para C₁₇H₁₆N₂O₄ :

C = 65,38% H = 5,12% N = 8,97%

Encontrado : C = 65,60% H = 4,99% N = 8,89%

2,3-dihidroxi-2,3-dimetil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacén-5,12-diona (LXXXIV)

Se suspenden 0,65 g. (0,0020 moles) de LXXX en 25 ml. de sulfóxido de dimetilo, y se añaden con una pipeta dos ml. de trifluoruro de boro-eterato. La mezcla se calienta durante -- ocho horas a 80-100°, período de tiempo en el que el epóxido - se disuelve y la solución se oscurece. Se añaden otros dos ml.

de trifluoruro de boro-eterato y la mezcla se agita 24 horas más a temperatura ambiente. Se vierte sobre 200 ml. de agua de hielo, se deja estar durante toda la noche, y se filtra el precipitado formado, que recristaliza de agua para dar 0,36 g. de agujas -- blancas. Rendimiento = 52 %. P.F. = 306-7º.

Espectro IR (BrK) (Fig. 29): $\bar{\nu}_m = 3600-3200$ (-OH asociado), 2990, 2950, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1465, 1425, 1395, 1290, - 1220, 1110, 1060 (-OH terciario), 915, 765, 730, 715 cm^{-1} .

Espectro de RMN (DMSO- d_6) (Fig. 30): $\delta = 1,35$ (s, 6 H, $-\text{CH}_3$), 3,70 (d, 2 H, $\text{H}_A, \text{H}_{A'}$), 3,70 -4,60 (ancha, 2 H, -OH), 4,65 (d, 2H, $\text{H}_B, \text{H}_{B'}$), 7,82 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,35 (m, 2 H, H_b aromáticos), 8,35 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,88 (s, 2 H, H_c -- aroma.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$:

C = 66,25% H = 5,52% N = 8,57%

Encontrado : C = 66,62% H = 5,40% N = 8,82%

2-bromo-2-metil-3-hidroxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-
octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXV)

En un matraz de 100 ml. de capacidad se suspenden 0,6 g. (0,0016 moles) de LXXIX finamente dividido, en una mezcla de 10 ml. de ácido bromhídrico y 30 ml. de metanol.

La suspensión se calienta a 50° con agitación constante durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se filtra, obteniendo 0,3 g. de un sólido cremoso. Al filtrado se añaden 20 ml. de cloroformo, y se lava con agua repetidas veces hasta que ésta deja de dar reacción ácida. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida, quedando en el matraz un sólido marrón (0,3 g.) que se une al separado anteriormente por filtración. Ambos se cromatografían en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con una mezcla de benceno/etanol en proporción 50/1. Se obtienen así 0,5 g. de un sólido blanco que funde entre 167-175°, y que resulta ser una mezcla de XXXV y XXXVI, en proporciones respectivas de 3/2. Rendimiento global = 77%. Rendimiento en XXXV = 46%.

Espectro IR (BrK) (Fig. 31): $\bar{\nu}_m = 3650-3100$ (banda ancha, -OH asociado), 2990, 2930, 2890, 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1410, 1385, 1360, 1280, 1210, 1035 (-OH secundario), 915, 885, 760, 730, 720 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆) (Fig. 32): $\delta = 1,90$ (s, 3 H, -CH₃), 3,8-4,8 (m, 5 H, H heterocíclicos), 6,20 (d, 1 H, -OH), 7,82 - (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,30 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,82 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para C₁₇H₁₅N₂O₃Br :

C = 54,40% H = 4,00% N = 7,47% Br = 21,32%

Encontrado : C = 54,30% H = 4,16% N = 7,71% Br = 20,98%

2-hidroxi-2-metil-3-bromo-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacén-5,12-diona (XXXVI)

Se obtiene en la misma reacción que da lugar a XXXV, tal y como se señala en el apartado correspondiente. Rendimiento = 31%.

Espectro IR (BrK) (Fig. 31): $\bar{\nu}_m = 3650-3100$ (banda ancha, -OH asociado), 2990, 2930, 2890, 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1410, 1385, 1360, 1280, 1210, 1065 (-OH terciario), 915, 885, 760, -- 730, 720 cm⁻¹.

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig. 32): δ = 1,50 (d, 3 H, $-CH_3$), 3,80-4,80 (m, 5 H, H heterocíclicos), 5,85 (s, 1 H, $-OH$), 7,82 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,30 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,82 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $C_{17}H_{15}N_2O_3Br$:

C = 54,40% H = 4,00% N = 7,47% Br = 21,32%

Encontrado : C = 54,30% H = 4,16% N = 7,71% Br = 20,98%

La mezcla de los compuestos XXXV y XXXVI se obtiene - también por reacción del aducto XVI con N-bromosuccinimida en medio ácido acuoso, siguiendo el mismo procedimiento operativo señalado en la síntesis de XXXIII. El rendimiento global es -- muy inferior al alcanzado por este método : 38% .

2-bromo-3-hidroxi-2,3-dimetil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftaceno-5,12-diona (XXXIV)

Método A . En una mezcla de 10 ml. de metanol absoluto y 10 ml. de ácido bromhídrico, se suspenden 0,5 g. (0,0015 moles) de - - LXXX finamente divididos. La suspensión se agita vigorosamente a 50° durante dos días, tras instalar un refrigerante de reflujo. - Después, se mantiene la agitación 24 horas más a temperatura ambiente y se filtra el precipitado amarillento. Al filtrado, de color rojizo, se añaden 20 ml. de cloroformo y esta combinación se lava

con agua hasta que ésta no dé reacción ácida. Al evaporar a presión reducida el disolvente no se obtiene ningún residuo. El precipitado se recristaliza de agua o metanol en rombos blancos, fijando su punto de fusión en 218°. Se obtienen 0,38 g. Rendimiento = 60%.

Método B. Sobre 20 ml. de agua destilada se añaden 0,5 g. (0,0020 moles) de XVII finamente pulverizado, 0,45 g. (0,0024 moles) de N-bromosuccinimida y cinco gotas de ácido sulfúrico de 66°. Se como catalizador. La mezcla se agita vigorosamente a 50-60° durante cuatro horas, y después a temperatura ambiente cuarenta y ocho horas más. Por filtración se obtiene un precipitado color naranja que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con la mezcla benceno/etanol en proporción 10/1. En dicha cromatografía se aíslan 0,17 g. de XXXIV, que se recristaliza de agua. Rendimiento = 28%.

Espectro IR (BrK) (Fig. 33): $\bar{\nu}_m = 3650-3100$ (banda ancha, -OH asociado), 3060, 3030, 2990, 2930, 1645, (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1410, 1385, 1360, 1280, 1215, 1135, 1120, 1065 (-OH terciario), 930, 915, 765, 745, 730, 715 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig. 34): $\delta^f = 1,48$ (s, 3 H, -CH₃ contiguo a hidroxilo), 1,88 (s, 3 H, -CH₃ contiguo a bromo), 3,85 (d, 1 H, Ha_{OH}), 3,95 (d, 1 H, Ha_{Br}), 3,60-4,20 (banda an

cha, 1 H, -OH), 4,62 (d, 1 H, He_{OH}), 4,85 (d, 1 H, He_{Br}), -
7,83 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,35 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,88
(s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para C₁₈H₁₇N₂O₃Br :

C = 55,53% H = 4,37% N = 7,19% Br = 20,56%

Encontrado : C = 55,66% H = 4,51% N = 7,30% Br = 20,40%

Ensayo de apertura de LXXXIX con amoníaco

Se suspenden 0,6 g. (0,0016 moles) de LXXXIX en 50 ml. de amoníaco acuoso al 20% y, con agitación constante, se calienta la mezcla a 70-80° durante veinte horas. La disolución se agita a temperatura ambiente veinticuatro horas más, y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Una vez reunidas todas las fases orgánicas, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite -- que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla etanol/cloroformo en -- proporción 3/1. La fracción más retenida dá lugar a 0,2 gramos de XXXIX, mientras que la menos retenida permite obtener 0,4 g. de un sólido color crema que funde por encima de los 300°, no -- recristaliza en ninguno de los disolventes y mezclas ensayados y dá un espectro IR característico de polímero, con bandas muy anchas.

Espectro IR (BrK): $\bar{\nu}_m = 3600-2600, 1650, 1620, 1465, 1400,$
 $1280, 1210, 915, 760, 720 \text{ cm}^{-1}.$

Análisis encontrado: C = 22,91% H = 1,89% N = 3,41%

Ensayo de apertura de XXXIX con ión cianuro

A una disolución de 0,1 g. (0,0020 moles) de cianuro sódico en 30 ml. de agua, se añaden 0,5 g. (0,0016 moles) de XXXIX finamente pulverizado. La mezcla se refluye durante ocho horas, y se agita a temperatura ambiente catorce horas más. Al calentar se disuelve el precipitado. La solución amarilla resultante se acidula cuidadosamente hasta pH = 5 con ácido clorhídrico -- acuoso al 20% y se extrae repetidas veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, y al evaporar el disolvente a presión reducida se obtienen 0,4 g. de un sólido que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con una mezcla de 90% de benceno y 10% de etanol. En el cromatograma se observa la existencia de dos bandas, la -- menos retenida de las cuales resulta ser producto de partida sin reaccionar (0,4 g.), mientras que la más retenida dá lugar a -- 0,05 g. de un sólido amarillo de amplio intervalo de fusión y cuyo espectro IR, de bandas muy anchas, es característico de polímero.

Espectro IR (BrK): $\bar{\nu}_m = 3650-2800, 1700-1550, 1440, 1390, -$
 760 cm^{-1} .

Ensayo de apertura de XXXIX con dietilamina

Se disuelven 0,5 g. (0,0016 moles) de XXXIX en 30 ml. de dietilamina (previamente seca sobre hidróxido sódico) y la disolución se refluje durante veinte horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se recristaliza de etanol, recuperándose cuantitativamente el producto de partida.

6.4. OTRAS REACCIONES

6.4.1. Acetilaciones

2,3-diacetoxi-2-metil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (LXXXV)

Se disuelven 0,4 g. (0,0013 moles) de LXXXIII en 20 ml. de acetato de isopropenilo y se añaden 0,05 g. de ácido p-toluensulfónico como catalizador. La solución se refluje (P.E. acetato - isopropenilo = 95°), durante seis horas, comprobándose por un ensayo en cromatografía de capa fina que todo el producto inicial ha reaccionado tras dicho período de tiempo. La mezcla de reacción, de color muy oscuro, se lava dos veces con bicarbonato sódico acuoso al 5% y una con agua destilada. Se seca sobre sulfato magnésico, y se evapora el exceso de acetato de isopropenilo sin reaccionar a presión reducida. El sólido así obtenido recristaliza de etanol en agujas amarillas. Se obtienen 0,35 g. -- Rendimiento = 70%. P.F. = 213-4° .

Espectro IR (BrK) (Fig. 35): $\nu_m = 3.030, 2940, 1755$ (C=O acetato), 1665 (C=O amídico), 1630 (C=C), 1400, 1385, 1370, 1235 (C-O acetato), 1210, 1065, 1040, 755, 730 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 36): $\delta = 1,68$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$) , 2,10 (s, 3 H, acetato unido a carbono cuaternario), 2,18 (s, 3 H,

acetato unido a carbono terciario), 3,82 (d, 1 H, H_A'), 3,85 (c, 1 H, H_A), 4,93 (c, 1 H, H_B'), 5,30 (c, 1 H, H_B'), 5,57 (m, 1 H, H_C'), 7,25 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,14 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,88 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para C₂₁H₂₀N₂O₆ :

C = 63,64% H = 5,00% N = 7,07%

Encontrado : C = 63,87% H = 4,79% N = 6,82%

2,3-diacetoxi-2,3-dimetil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (LXXXVI)

Una disolución de 0,25 g. (0,0008 moles) de LXXXIV y 0,05 g. de ácido p-toluensulfónico en 15 ml. de acetato de isopropenilo se refluxe durante dos horas. Tras comprobar, por cromatografía de capa fina, que ha reaccionado todo el producto de partida, la mezcla de reacción se lava con bicarbonato sódico acuoso al 5% y agua destilada sucesivamente, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se recristaliza de etanol, obteniendo 0,25 g. de un sólido amarillo que se identifica como LXXXVI. Rendimiento = 85%. P.F. = 244-5°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 37): $\bar{\nu}_m = 3060, 2940, 1745$ (C=O acetato), 1655 (C=O amídico), 1630 (C=C), 1465, 1380, 1360, 1280, 1235 (C-O acetato), 1215, 1120, 1105, 915, 760 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 38): $\delta = 1,73$ (s, 6 H, $-\text{CH}_3$), 2,10 (s, 6 H, acetato), 3,65 (d, 2 H, H_{OAc}), 5,90 (d, 2 H, H_{OAc}), 7,75 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,12 (m, 2 H, H_b arom.), 8,82 (s, 2 H, H_c arom.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$:

C = 64,39% H = 5,36% N = 6,82%

Encontrado: C = 64,13% H = 5,45% N = 6,81%

2-bromo-3-acetoxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12-diona (LXXXVII)

Se disuelven 0,2 g. de XXXIII (0,0006 moles) en 20 ml. de acetato de isopropenilo. Tras añadir una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se refluje durante una hora, comprobándose por cromatografía en capa fina la ausencia de producto inicial. El producto de reacción se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% y agua destilada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión re

ducida, quedando como resíduo un aceite marrón que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, con la mezcla benceno/etanol en relación 10/1. Se obtienen así 0,2 gramos de un sólido amarillo pálido que se identifica como LXXXVII. - Rendimiento = 90%. P.F. = 188-90.

Espectro IR (BrK) (Fig. 39): $\bar{\nu}_m = 3040, 2930, 2860, 1750$ (C=O acetato), 1660 (C=O amídico), 1630 (C=C), 1460, 1395, 1380, - 1370, 1270, 1225 (C-O acetato), 1210, 1085, 1000, 970, 915, 755, 720 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 40): $\delta = 2,17$ (s, 3 H, acetato), 4,2-4,8 (m, 5 H, H heterocíclicos), 5,40 (m, 1 H, Hm_{OAc}), 7,75 (m, 2 H, H_a aromaticos), 8,08 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,80 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$:

C = 53,60% H = 3,73% N = 6,96% Br = 19,86%

Encontrado : C = 53,87% H = 3,74% N = 7,28% Br = 20,16%

2-bromo-2-metil-3-acetoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXIX) y 2-acetoxi-2-metil-3-bromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XC)

Una disolución de 0,3 g. (0,0008 moles) de la mezcla de bromhidrinas XXXV y XXXVI en 30 ml. de acetato de isopropenilo, a la que se ha añadido una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico como catalizador, se refluje durante dos horas. La disolución se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% y agua destilada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, utilizando para la separación una disolución de benceno/eter de petróleo/etanol en proporción 10/10/1. Se aíslan 0,25 g. de un sólido blanco que se identifica como una mezcla de los bromoacetatos LXXXIX y XC. Rendimiento global = 75%. P.F. = 190-5º.

Espectro IR (BrK) (Fig. 41): $\bar{\nu}_m = 3050, 2930, 1755$ (C=O acetato), 1660 (C=O amídico), 1630 (C=C), 1395, 1385, 1370, 1275, 1230 (C-O acetato), 1210, 760, 720 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 42): $\delta = 1,85$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$ en XC), 1,92 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$ en LXXXIX), 2,10 (s, 3 H, acetato en XC), 2,20 (s, 3 H, acetato en LXXXIX), 3,7-5,6 (serie de multipletes, 10 H, H heterocíclicos), 7,78 (m, 2 H, H_a aromáticos)

8,15 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,90 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

Análisis calculado para C₁₉H₁₇N₂O₄Br :

C = 54,67% H = 4,07% N = 6,71% Br = 19,18%

Encontrado : C = 54,56% H = 3,81% N = 6,76% Br = 18,96%

2-bromo-3-acetoxi-2,3-dimetil-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftacen-5,12,diona (LXXXVIII)

Siguiendo el procedimiento habitual, 0,3 g. (0,0008 moles) de XXXIV se añaden a 20 ml. de acetato de isopropenilo, en presencia de una punta de espátula de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se refluye dos horas, controlando la reacción por cromatografía en capa fina, y al observar que todo el producto inicial ha reaccionado, se separa el derivado acetilado de forma idéntica a la señalada en los casos anteriores. Se llega así a un sólido marrón que se cromatografía en capa fina preparativa, empleado para la separación la mezcla eter/eter de petróleo/cloroformo en proporciones respectivas de 2/7/1. Se obtienen 0,25 g. de un sólido blanco-amarillento que se identifica como - - LXXXVIII. Rendimiento = 75%. P.F. = 198°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 43): $\bar{\nu}_m = 3015, 2940, 1750$ (C=O acetato), 1665 (C=O amídico), 16,30 (C=C), 1455, 1385, 1370, 1290, 1265, 1235 (C-O acetato), 1210, 1110, 1025, 920, 755, 725 cm^{-1} .

Espectro RMN (CCl_3D) (Fig. 44): $\delta = 1,92$ (s, 3 H, $-\text{CH}_3$ - contiguo a acetato), 2,02 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$ contiguo a bromo), 2,12 (s, 6 H, acetato), 3,83 (d, 1 H, Ha_{OAc}), 3,97 (d, 1 H, Ha_{Br}), 5,12 (d, 1 H, He_{Br}), 5,92 (d, 1 H, He_{OAc}), 7,75 (m, 2 H, H_a - aromáticos), 8,10 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,82 (s, 2 H, H_c aromat.), ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$:

C = 55,68% H = 4,41% N = 6,49% Br = 18,56%

Encontrado : C = 55,64% H = 4,76% N = 6,47% Br = 18,86%

6.4.2. Bromhidrinas en presencia de ión cianuro

Ensayo de reacción de XXXIII con cianuro sódico en disolución de metanol

Sobre 30 ml. de metanol se añaden 0,6 g. (0,0018 moles) de XXXIII y 0,1 g. (0,0018 moles) de cianuro sódico. Se adapta un refrigerante de reflujo y la mezcla se agita a una temperatura de 40-50° durante cinco días. Al filtrar el sólido en suspensión queda una disolución de la que, al evaporar el disolvente a presión reducida, se obtienen 0,2 g. de un sólido de intervalo de fusión 65-105° que no recristaliza, y cuyo espectro infrarrojo presenta bandas características de polímero. Tras lavar el sólido filtrado de la suspensión inicial con agua destilada, se recuperan 0,3 g. de producto de partida inalterado, insoluble en la disolución acuosa.

La repetición de este ensayo variando las condiciones de reacción conduce siempre a análogos resultados, o bien a la recuperación cuantitativa de XXXIII.

Cuando esta reacción se realiza, en idénticas condiciones, a partir de la bromhidrina XXXIV, transcurre con pérdida de ácido bromhídrico y formación prácticamente cuantitativa del epóxido LXXX.

2,3-dihidroxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaf-
tacen-5,12-diona (LXXXII)

Sobre una disolución de 0,08 g. (0,0015 moles) de cianuro sódico en 30 ml. de agua, se añaden 0,4 g. (0,0012 moles) de XXXIII, y la mezcla se agita durante diez días a temperatura ambiente. Durante este período de tiempo el sólido en suspensión se disuelve y la reacción se oscurece. La mezcla se acidula con ácido clorhídrico acuoso al 5% hasta pH = 6, observándose la precipitación de un sólido blanco. Se deja estar toda la noche en nevera y se filtra. El precipitado se cromatografía en capa fina -- preparativa sobre gel de sílice, con la mezcla benceno/etanol en proporción 50/1, dando lugar a dos productos. El menos retenido se identifica como XXXIII inalterado (0,1 g.). El más retenido se recristaliza de agua para dar 0,2 g. de agujas blancas, a las que se asigna la estructura LXXXII. Rendimiento = 60%. P.F. = 235-6°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 45): $\bar{\nu}_m = 3600-3100$ (banda ancha, -OH asociado), 2930, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1465, 1390, 1370, 1270, 1210, 1110, 1080 (-OH secundario), 915, 765, 725, 710 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig. 46): $\delta = 3,88$ (m, 2 H, H metílicos), 4,20 (m, 4 H, H metilénicos), 5,55 (m, 2 H, -OH), 7,82 (m, 2 H, H_a aromáticos), 8,33 (m, 2 H, H_b aromat.), 8,85 (s, 2 H, H_c aromat.) ppm.

214.

Espectro de masas (acetona): $m/e = 300$ (4), 299 (20), 298 -
(100, M^{\oplus}), 281 (13), 280 (4), 263 (13), 255 (11), 238 (7), 226
(20), 225 (40), 224 (13), 212 (9), 198 (26), 197 (20), 183 (11), -
180 (25), 155 (19), 154 (35), 127 (22), 126 (65), 91 (18), 77 (12),
63 (17), (44 (27)).

Análisis calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_4$:

C = 64,43% H = 4,70% N = 9,40%

Encontrado : C = 64,35% H = 4,63% N = 9,46%

Ensayo de reacción de XXXIII con cianuro cuproso en disolución
de N, N-dimetilformamida

Una disolución de 0,7 g. (0,0021 moles) de XXXIII y 0,40 g.
(0,0042 moles) de cianuro cuproso en 25 ml. de N, N-dimetilfor-
mamida se agita veinte horas a temperatura ambiente, compro-
bando por un ensayo de cromatografía en capa fina que no ha ha-
bido reacción. Se aumenta paulatinamente la temperatura de reac-
ción, siguiendo la marcha de la misma cromatográficamente. So-
lamente se advierte reacción al llegar a los 120°. Se continua la
agitación a dicha temperatura durante tres horas, oscureciéndose
progresivamente la disolución hasta tomar un color casi negro.
La N, N-dimetilformamida se destila a vacío y el residuo se lava
repetidas veces con agua, y se cromatografía en capa fina prepa-

rativa con la mezcla benceno/cloroformo/etanol, en relación -
6/1/2. En las placas cromatográficas se observan cuatro bandas.
De las dos menos retenidas se obtienen solamente trazas, no pu-
diendo ser analizadas. Otra de las bandas se identifica como pro-
ducto de partida sin reaccionar (0,020 g). A partir de la más -
retenida se aísla 0,27 g. de un sólido que se reconoce como -
LXXXII.

La repetición de la reacción en autoclave a presión de quin-
ce atmósferas y 150° de temperatura durante diez horas conduce
a resultados similares.

6.4.3. Deshidrobromación de bromhidrinas

2,3-epoxi-4a,12a-diaza-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahidronaftaceno-5,12-diona (LXXXI)

En un matraz de 100 ml. de capacidad se suspende un g. - (0,0028 moles) de XXXIII en 20 ml. de metanol. La suspensión se calienta a 40-50° y se añaden, lentamente y con agitación, - 0,12 g. (0,0030 moles) de hidróxido sódico disueltos en 20 ml. - de agua, controlando la temperatura de forma que no supere el - intervalo señalado. El pH de la disolución tiene inicialmente un - valor de 10 unidades. Se continua la agitación hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanza la neutralidad (lo que sucede a los 50 minutos de iniciada la reacción). Una vez que la disolución se ha enfriado a temperatura ambiente, se filtra el precipitado, que se lava con agua y se recristaliza de metanol para dar 0,6 g. de agujas de color amarillo pálido. Rendimiento = 78%. P.F. = 223°.

Espectro IR (BrK) (Fig. 47): $\bar{\nu}_m = 3070, 2940, 1645$ (C=O), - 1625 (C=C), $1460, 1410, 1390, 1380, 1355, 1265$ (C-O), $1220, 1170, 975, 870$ (C-O), $765, 720$ cm^{-1} .

Espectro RMN(CCl_3D) (Fig. 48): $\delta = 3,62$ (m, 2 H, H_C), $4,15$ (c, 2 H, H_A y $\text{H}_{A'}$), $4,96$ (c, 2 H, H_B y $\text{H}_{B'}$), $7,80$ (m, 2 H, H_a aromáticos), $8,05$ (m, 2 H, H_b aromat.), $8,82$ (s, 2 H, H_c - aromat.) ppm.

Análisis calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_3$:

C = 68,57% H = 4,29% N = 10,00%

Encontrado :. C = 68,46% H = 4,33% N = 9,90%

COLECCION DE ESPECTROS

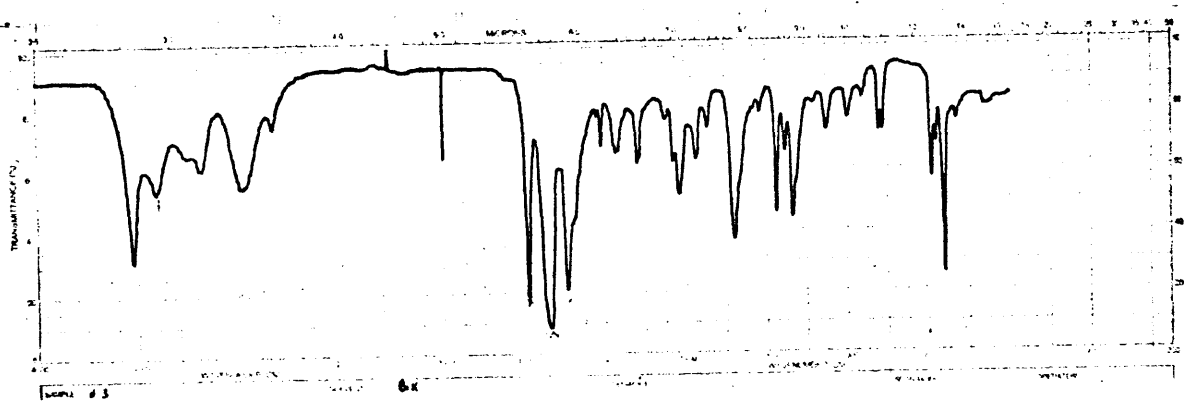
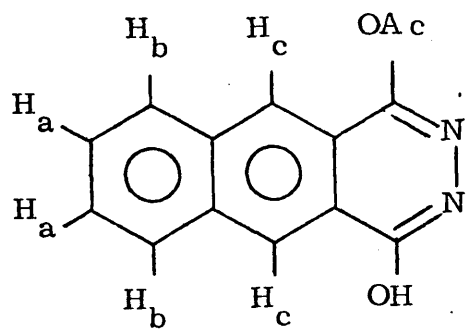


Figura 1.



IX

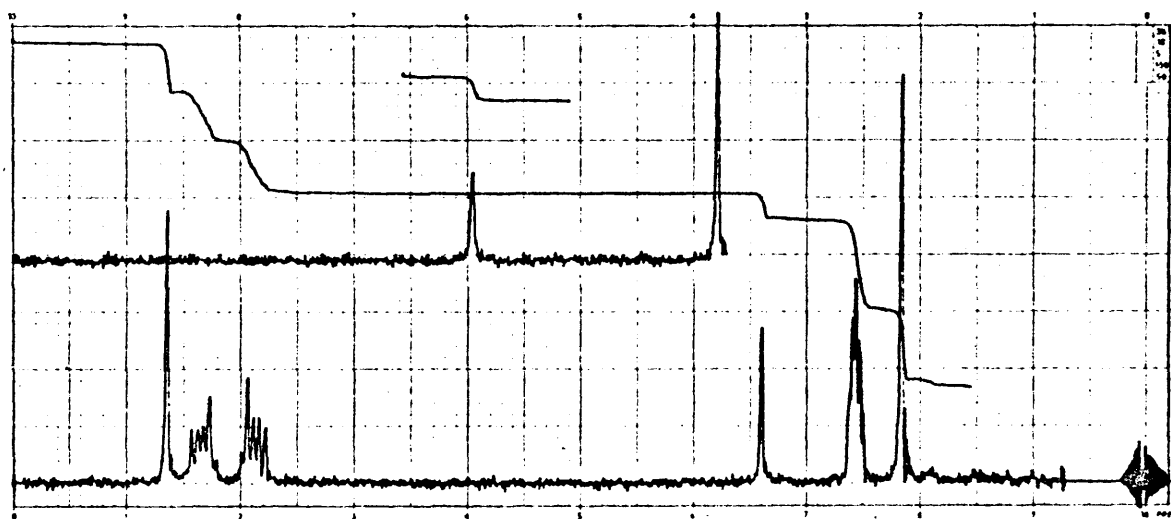


Figura 2.

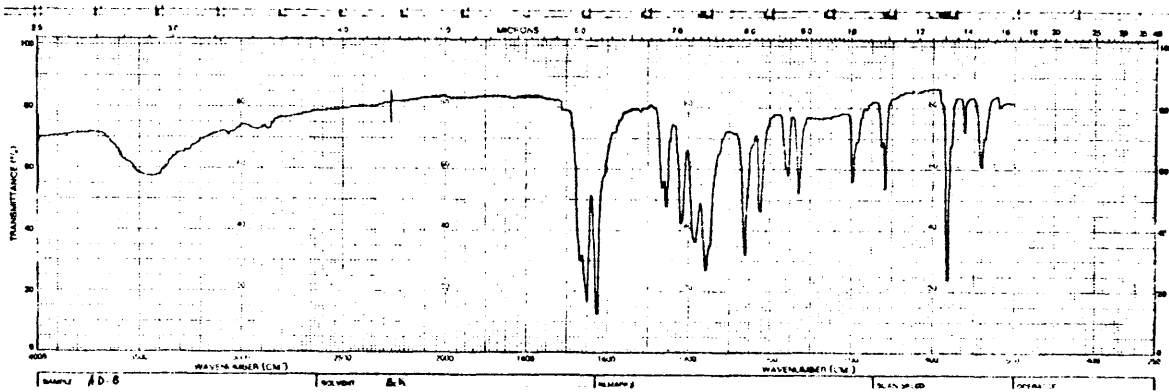
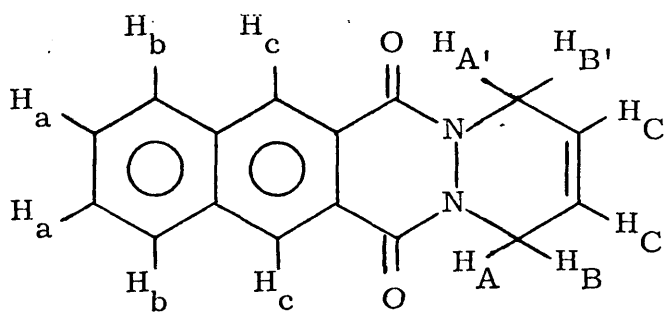


Figura 3.



XV

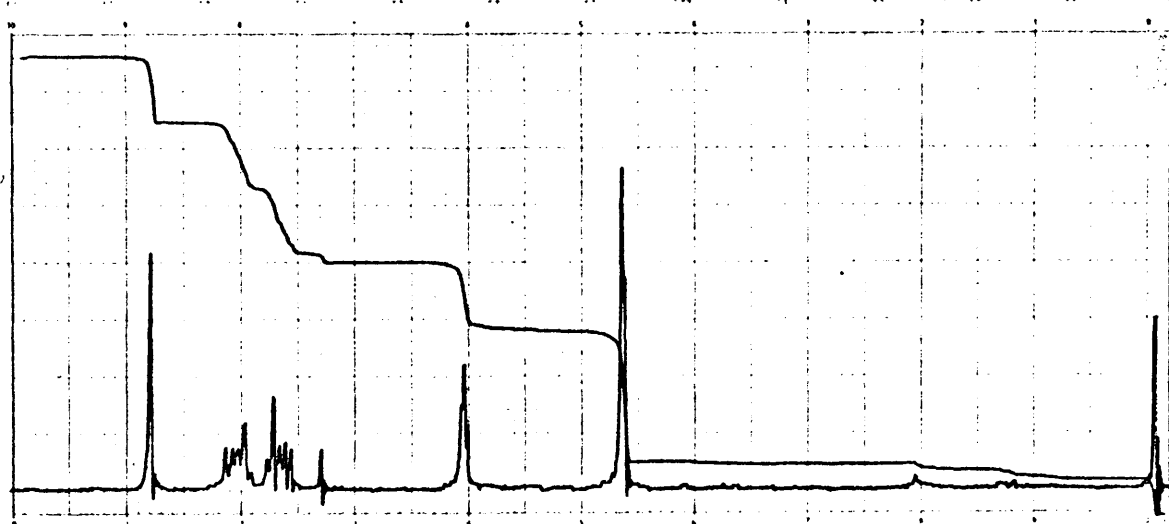


Figura 4.

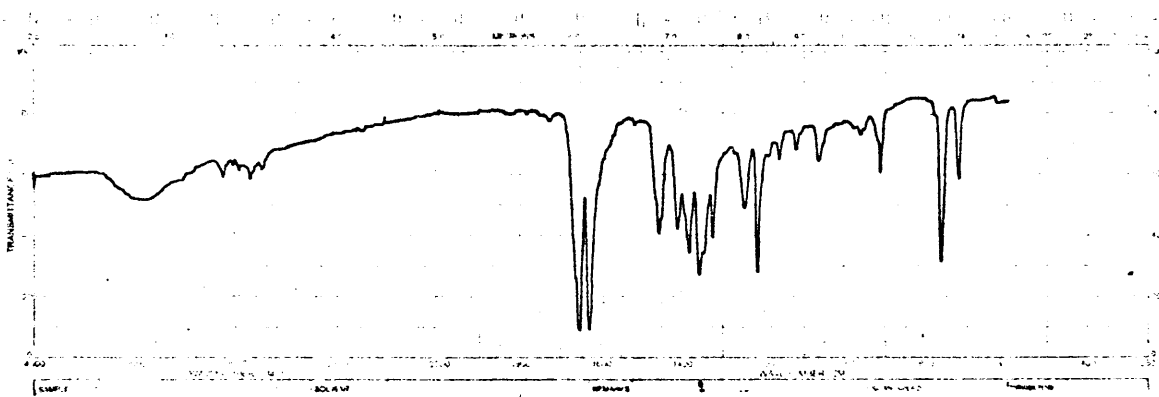
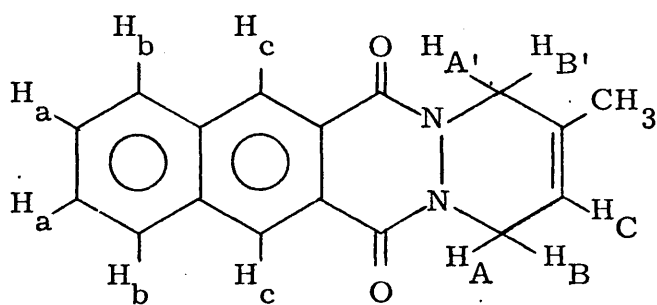


Figura 5.



XVI

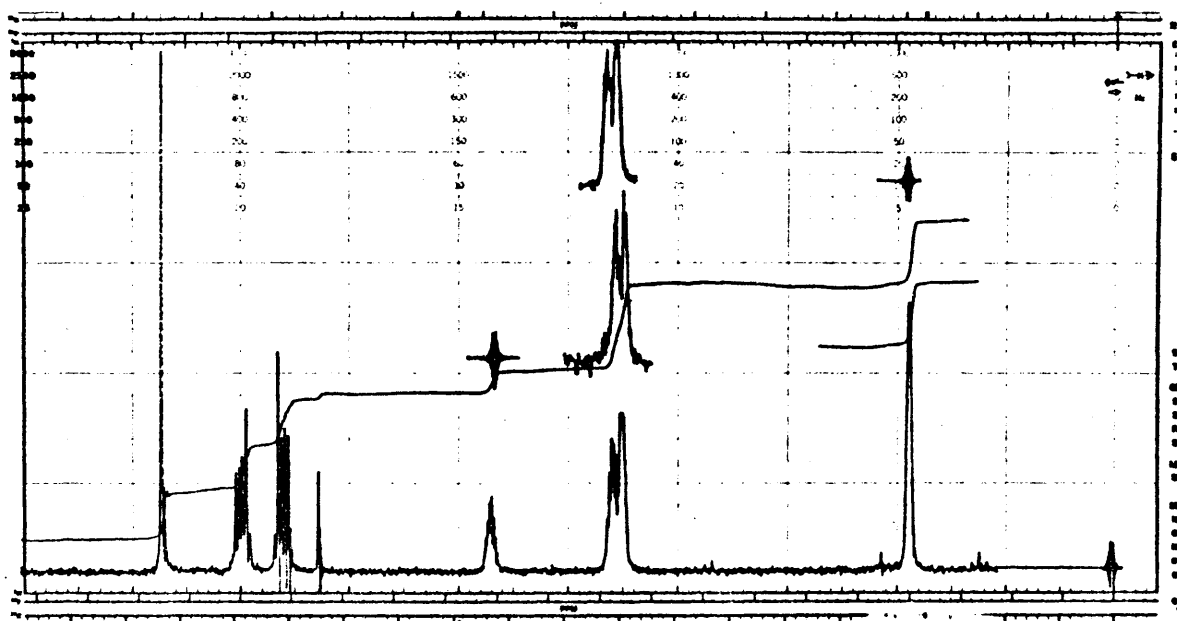


Figura 6.

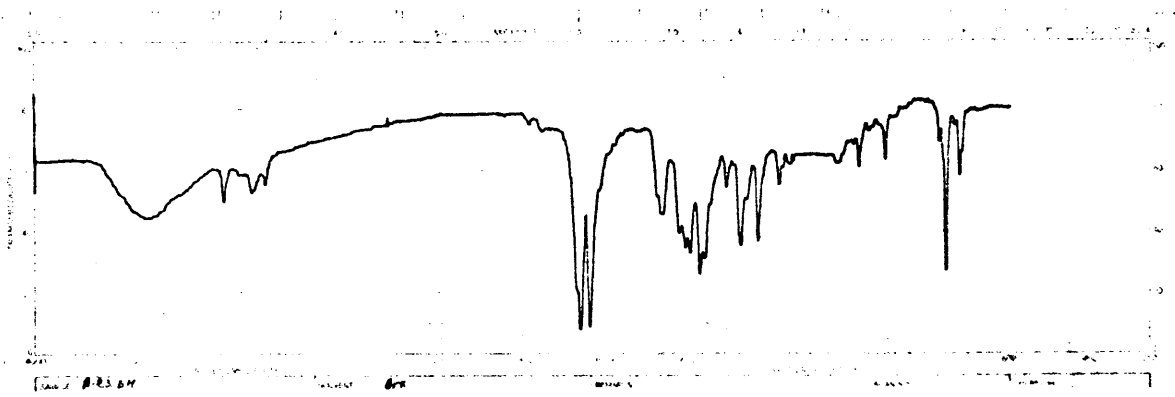


Figura 7.

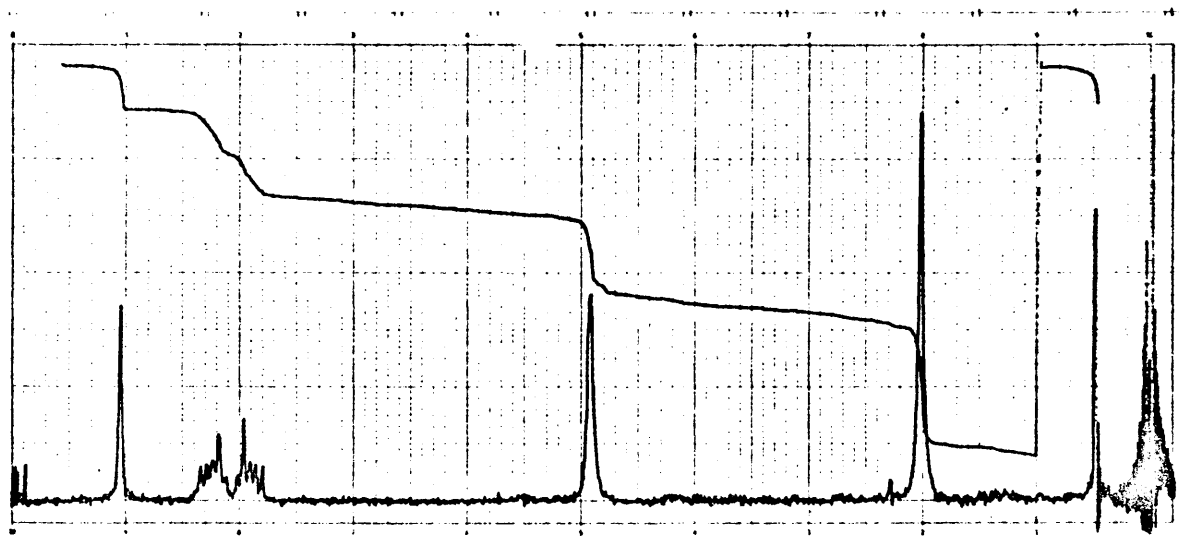
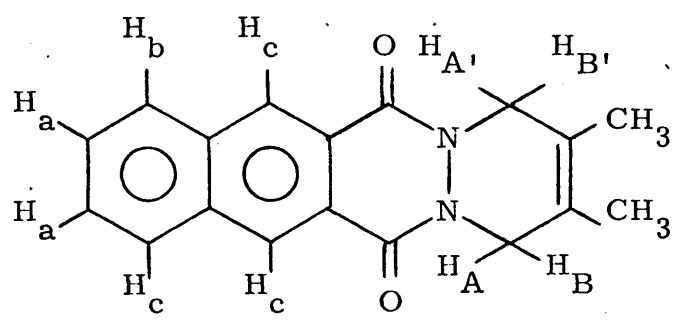


Figura 8.

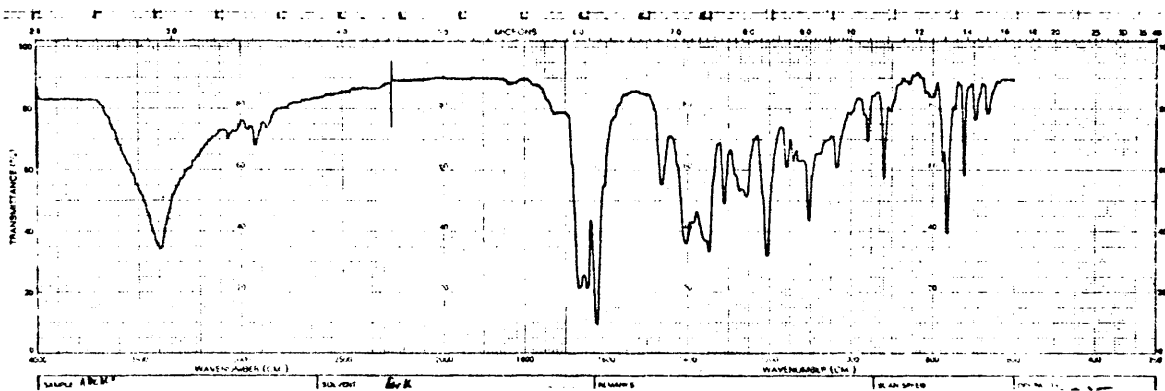
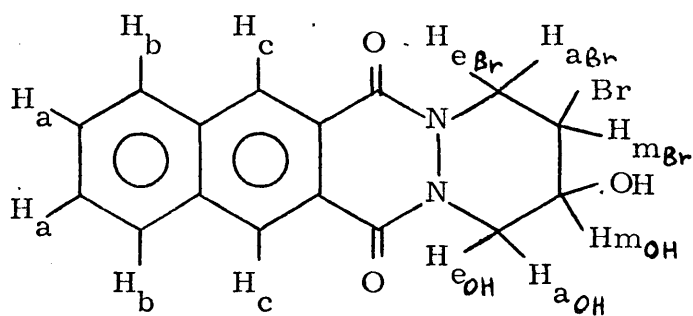


Figura 9.



XXXIII

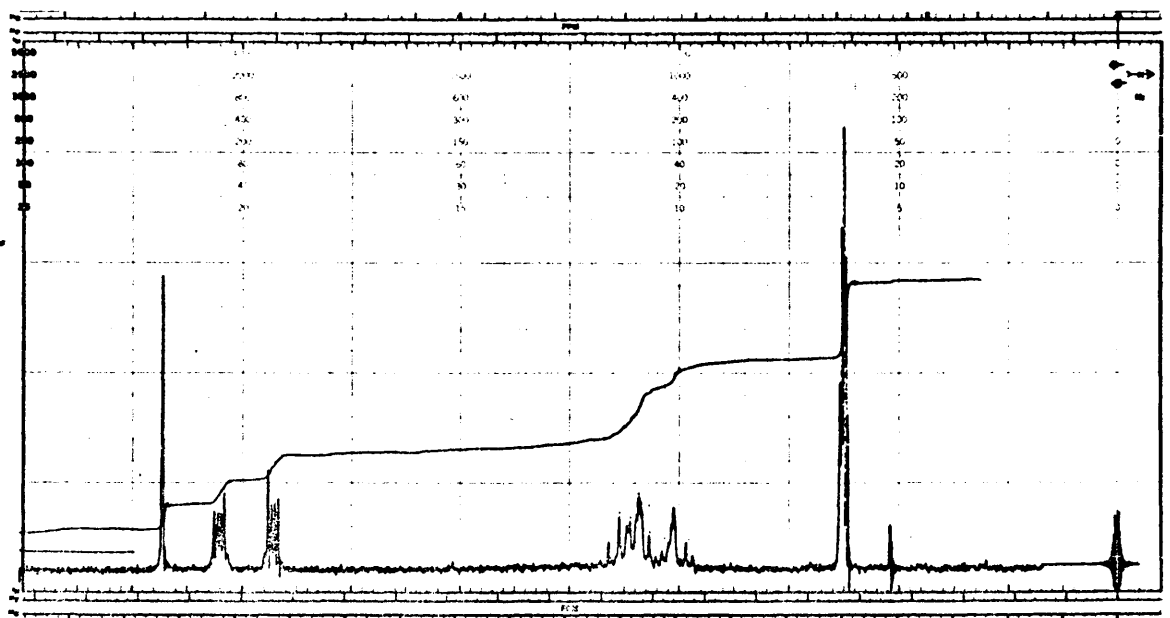


Figura 10.

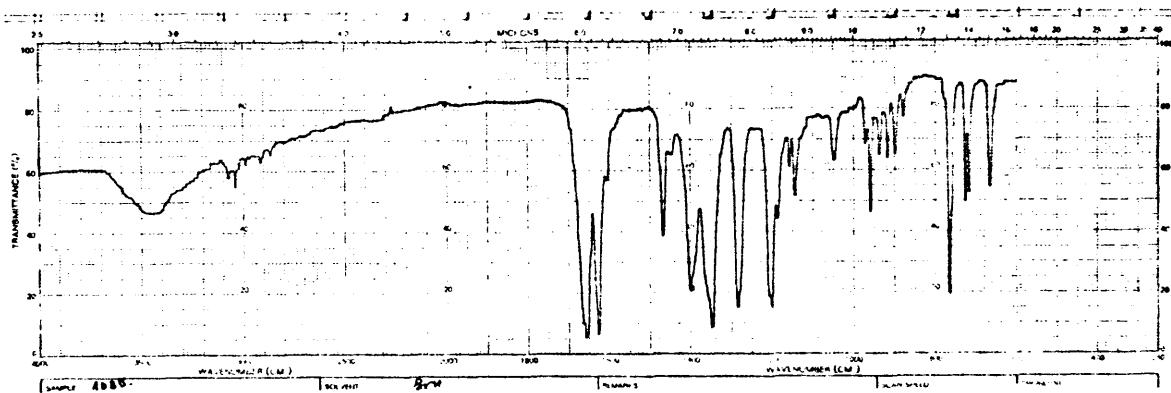
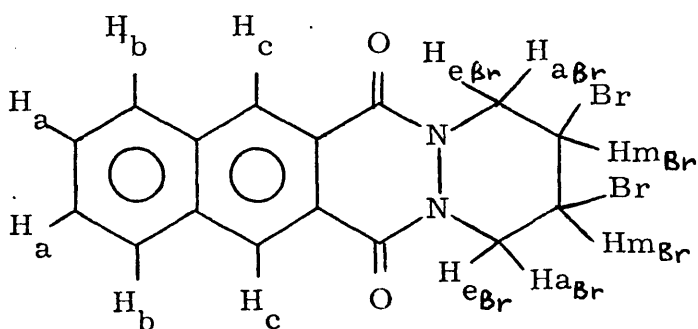


Figura 11.



XXXVII

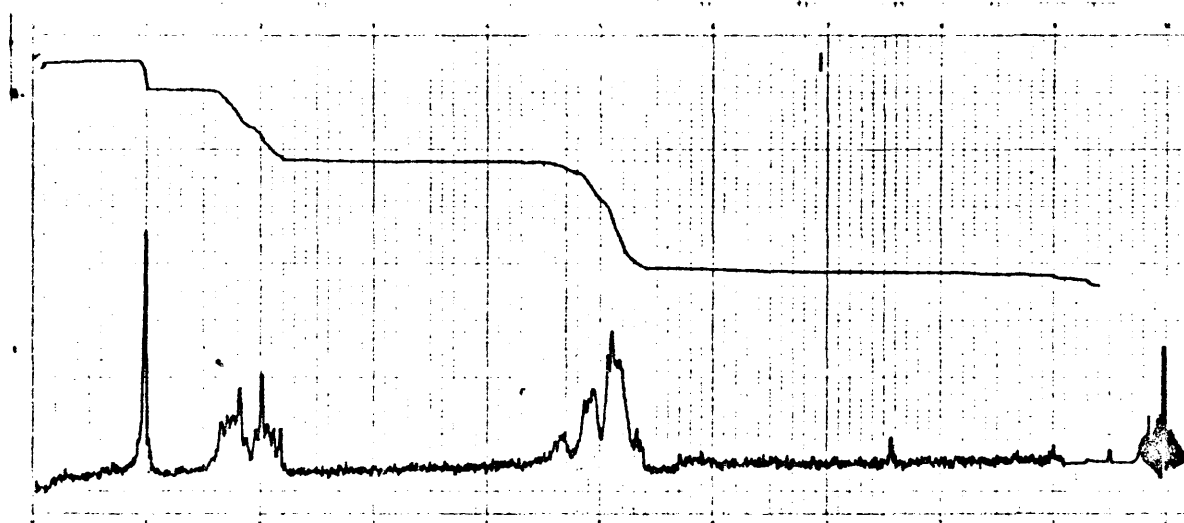


Figura 12.

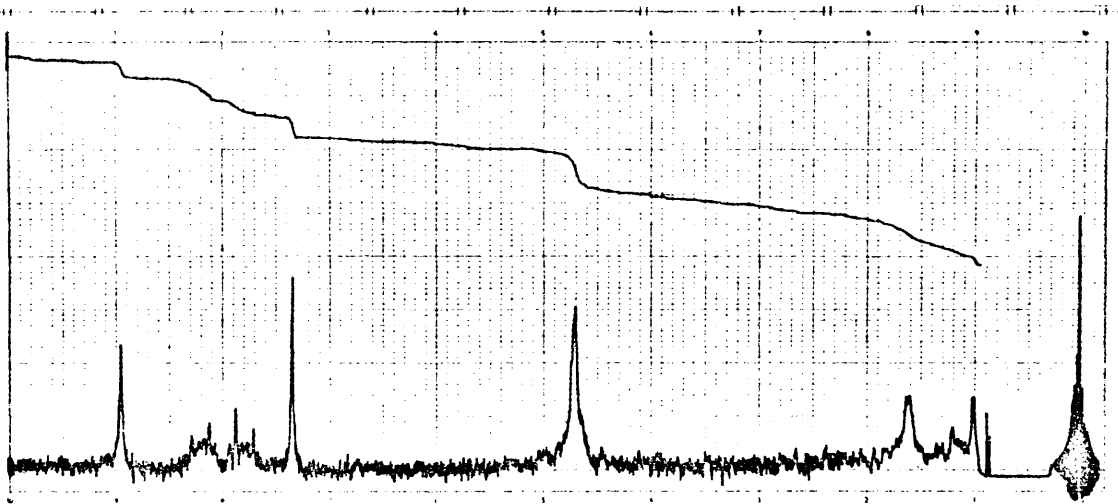


Figura 12 bis.

Espectro RMN en disolución de cloroformo.

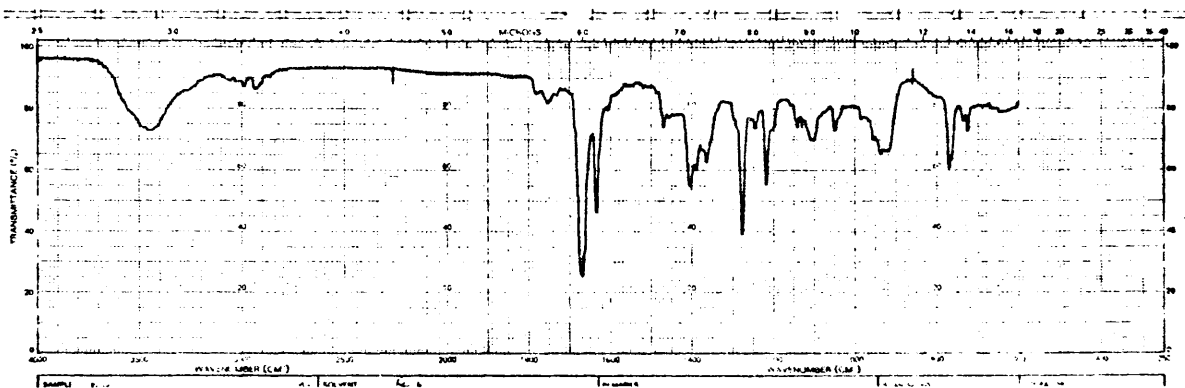
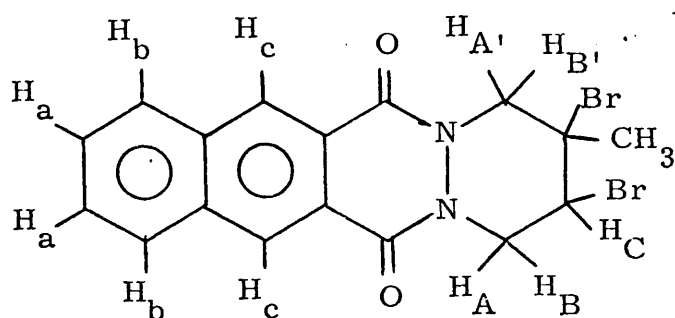


Figura 13.



XXXVIII

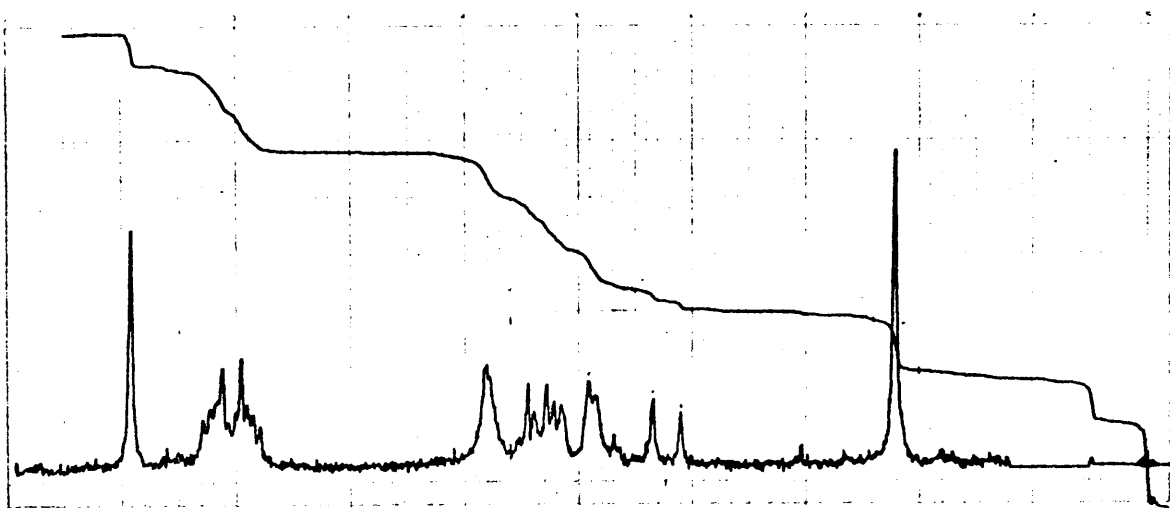


Figura 14.

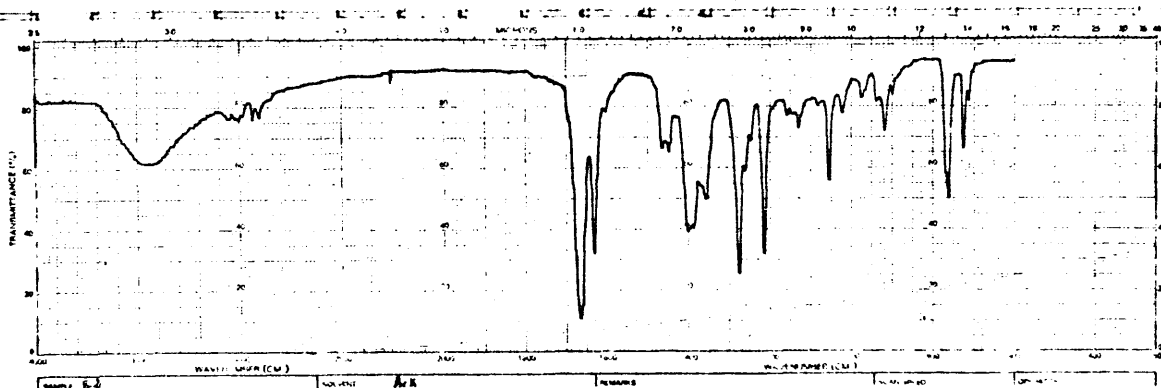
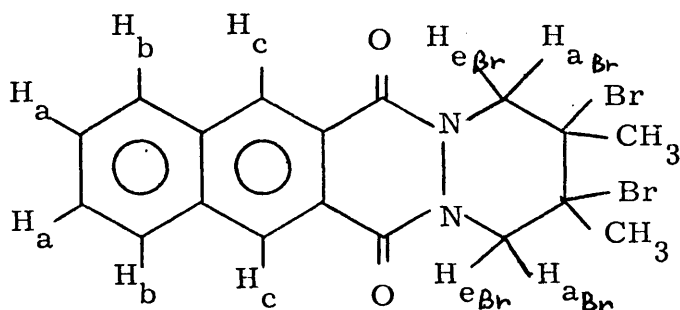


Figura 15.



XXXIX

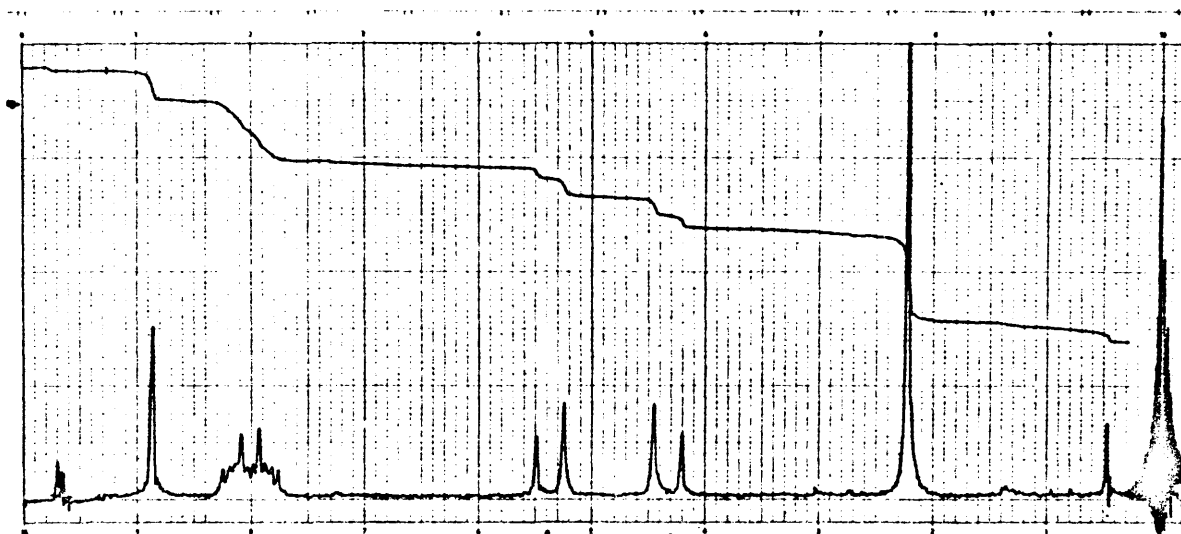


Figura 16.

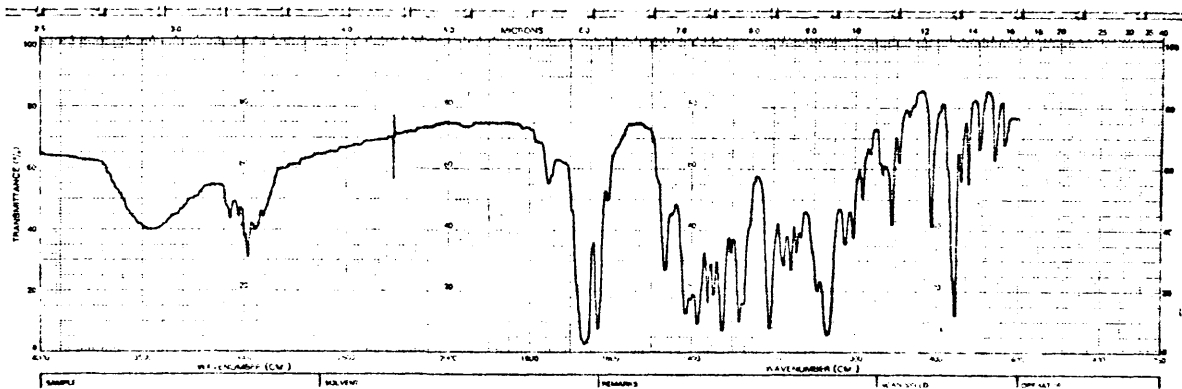
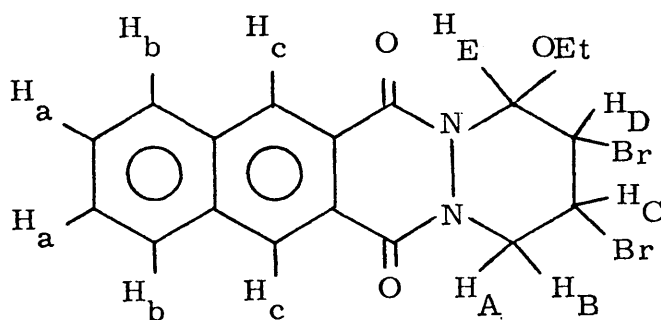


Figura 17.



XLII

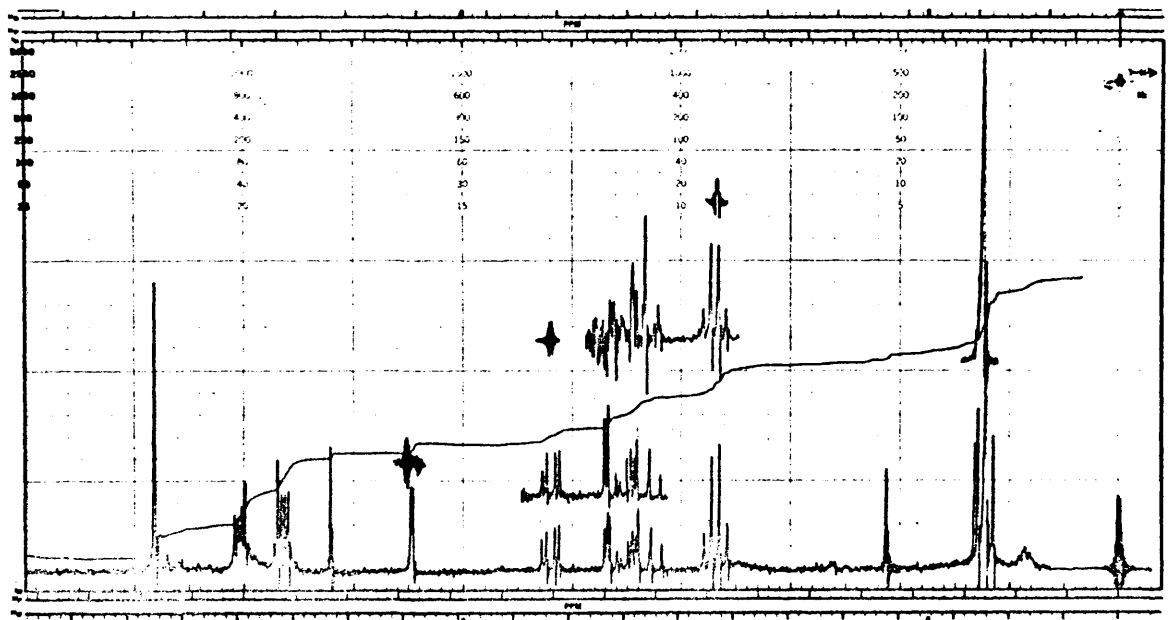


Figura 18.

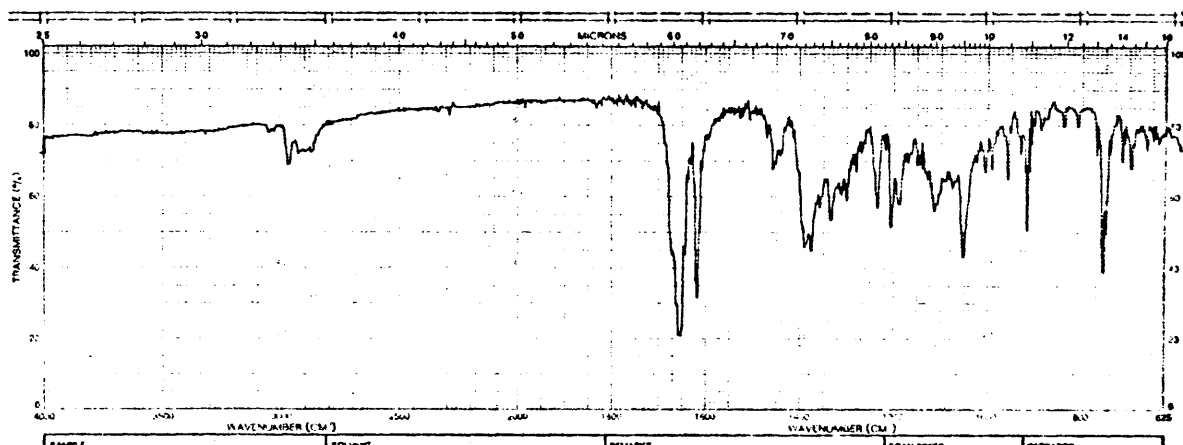
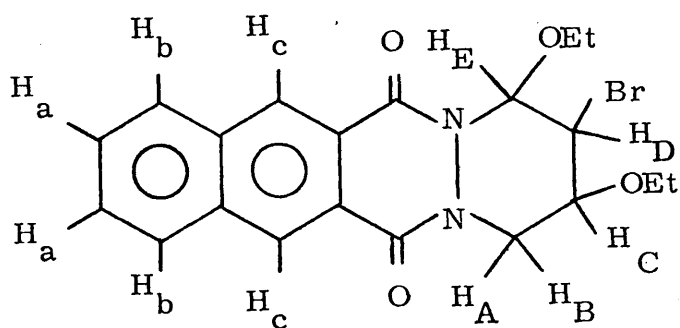


Figura 19.



XLIII

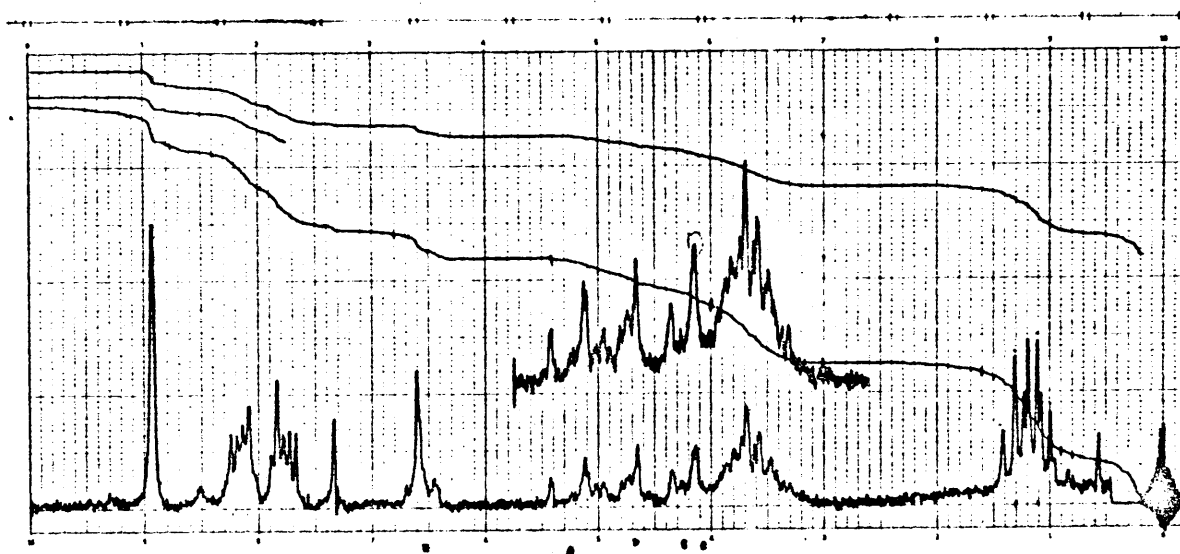


Figura 20.

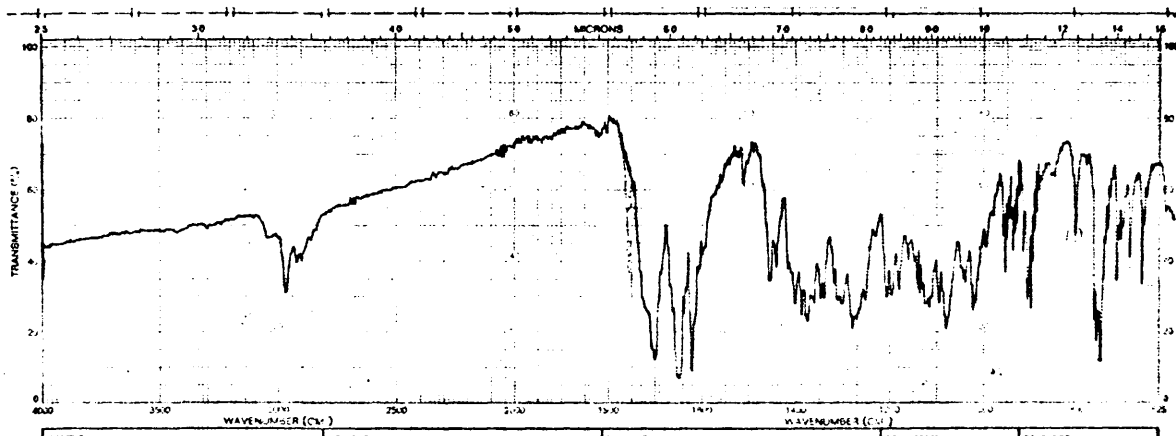
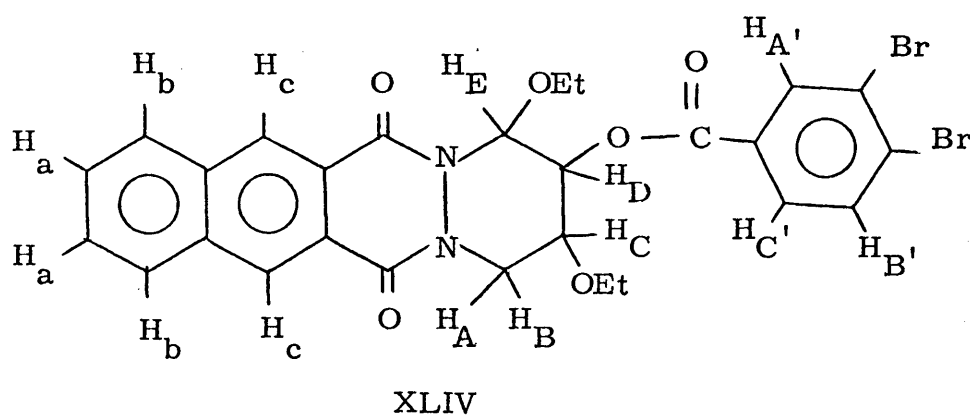


Figura 21.



XLIV

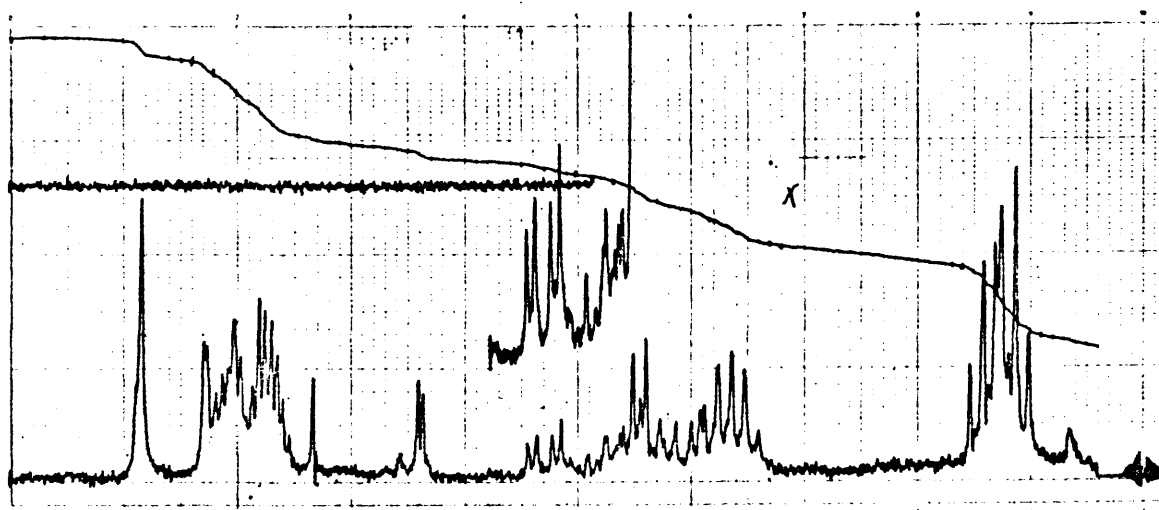


Figura 22.

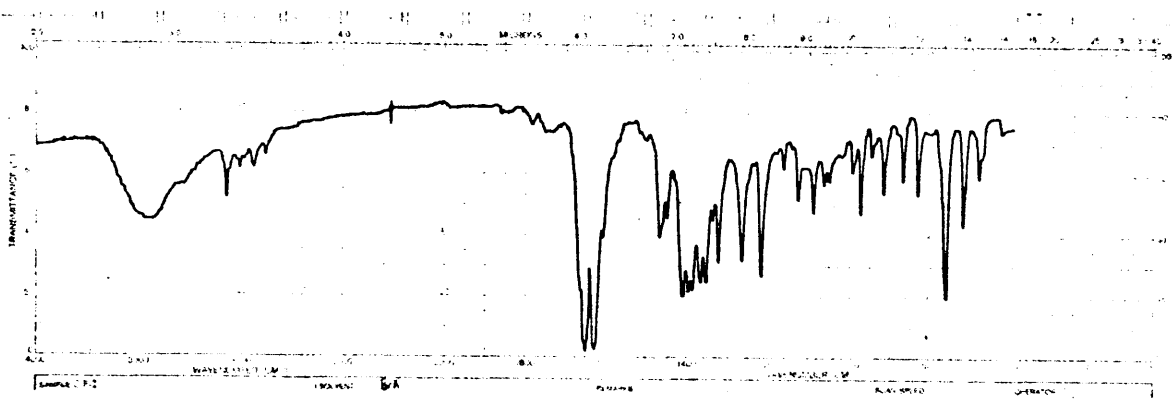
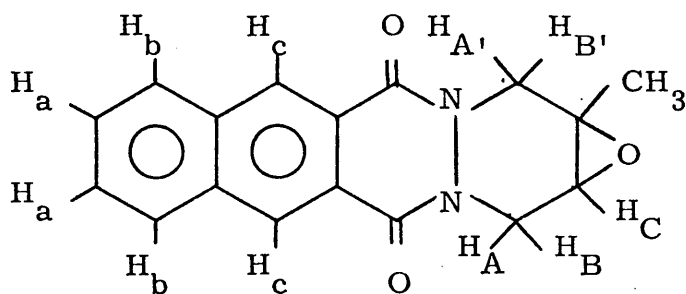


Figura 23.



LXXIX

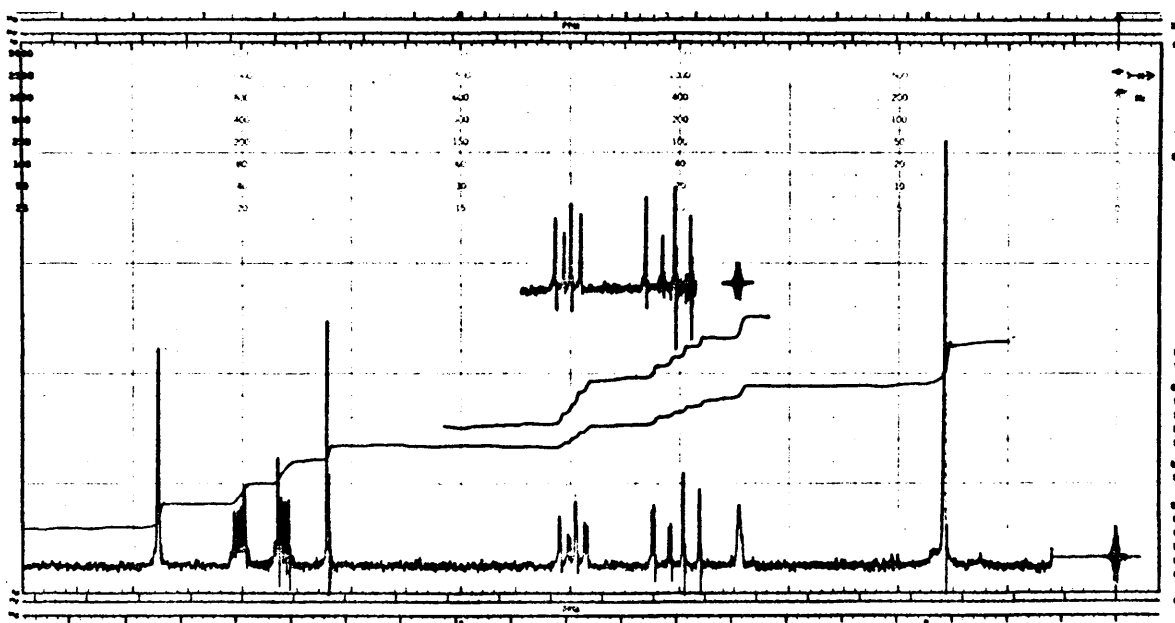


Figura 24.

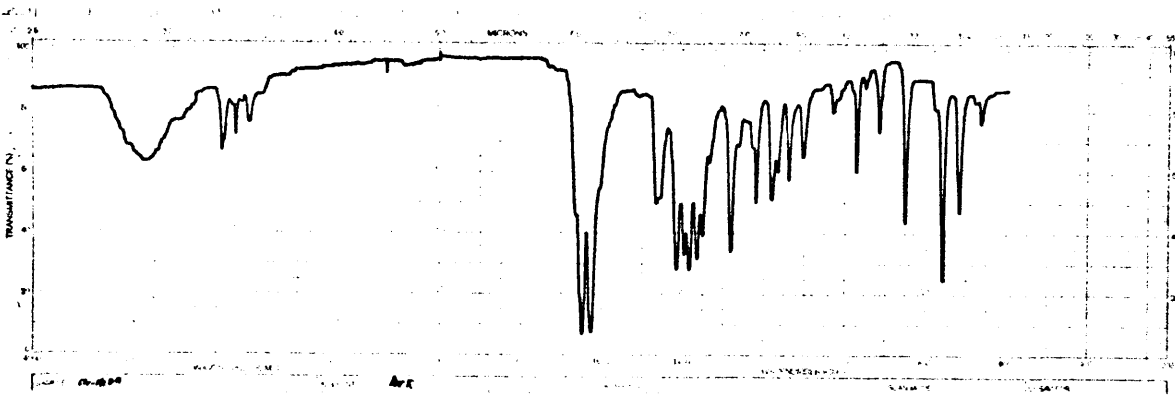
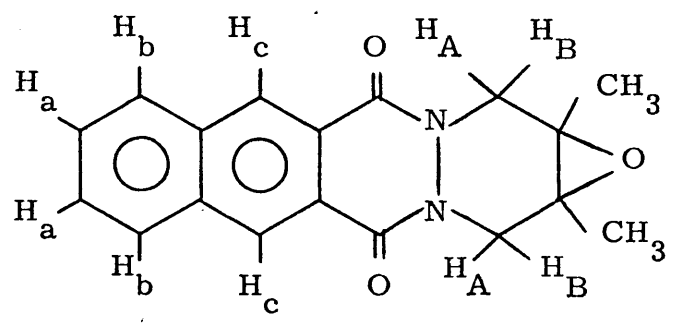


Figura 25.



LXXX

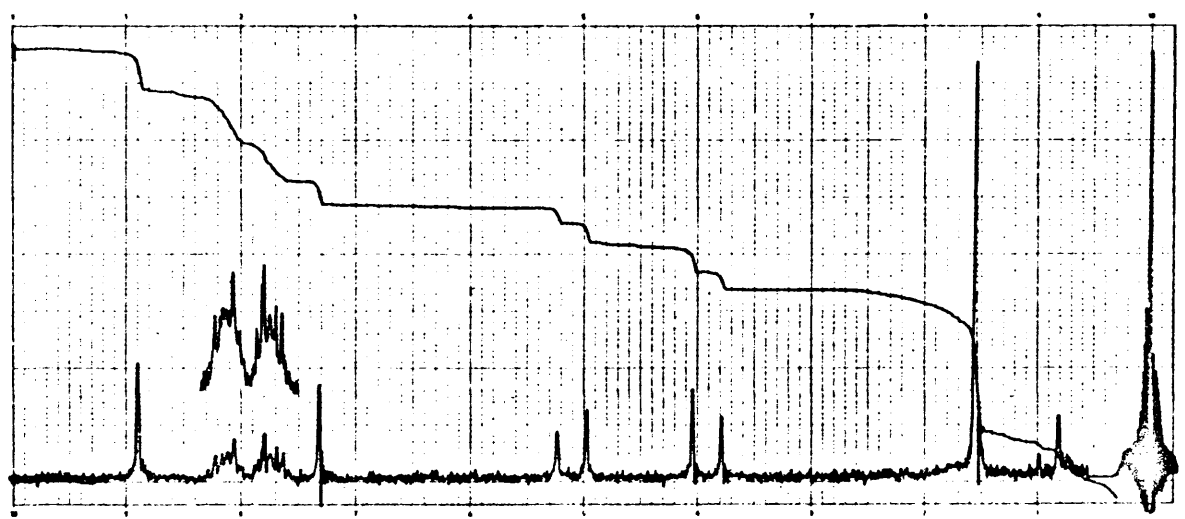


Figura 26.

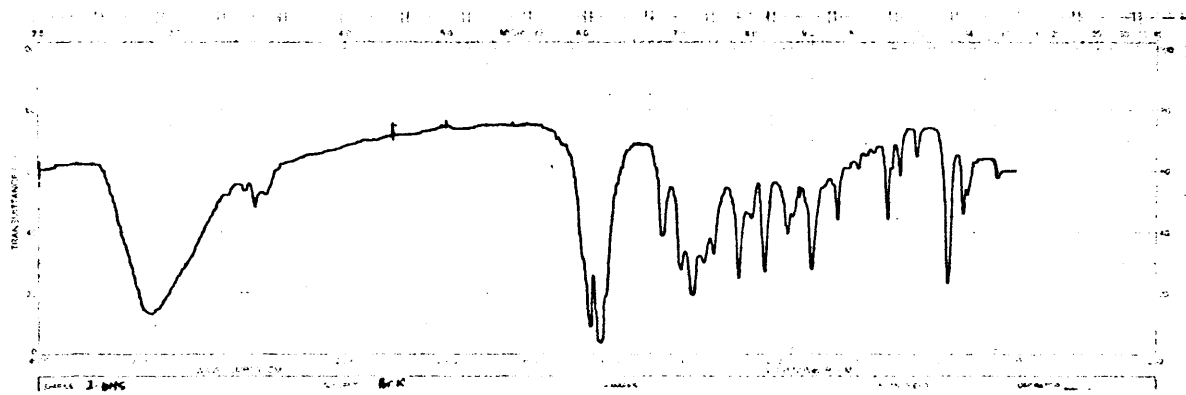
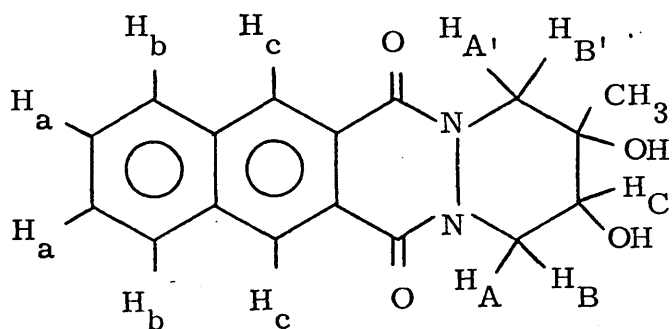


Figura 27.



LXXXIII

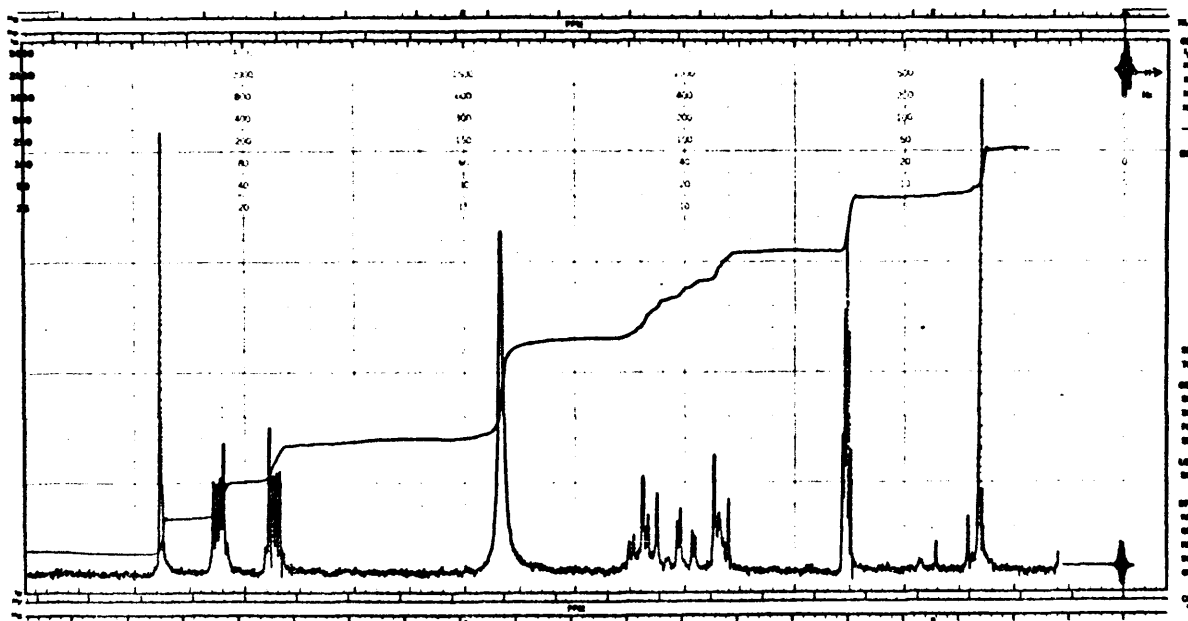


Figura 28.

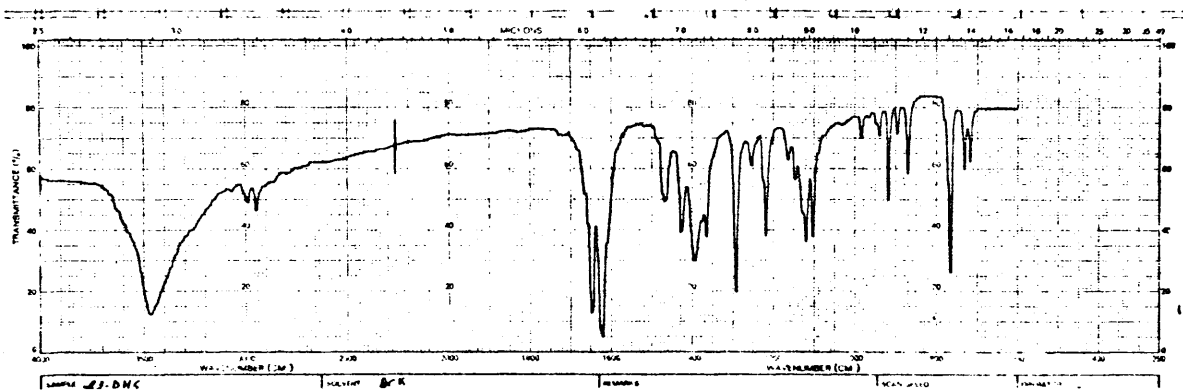
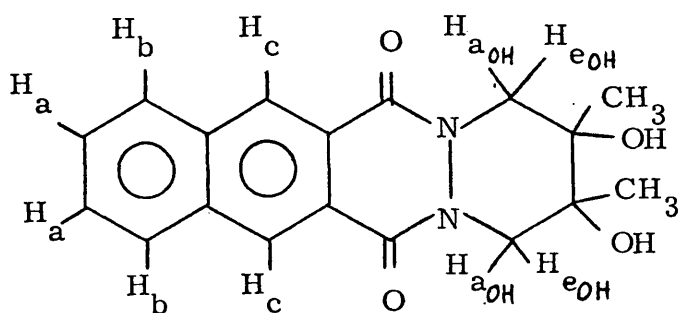


Figura 29.



LXXXIV

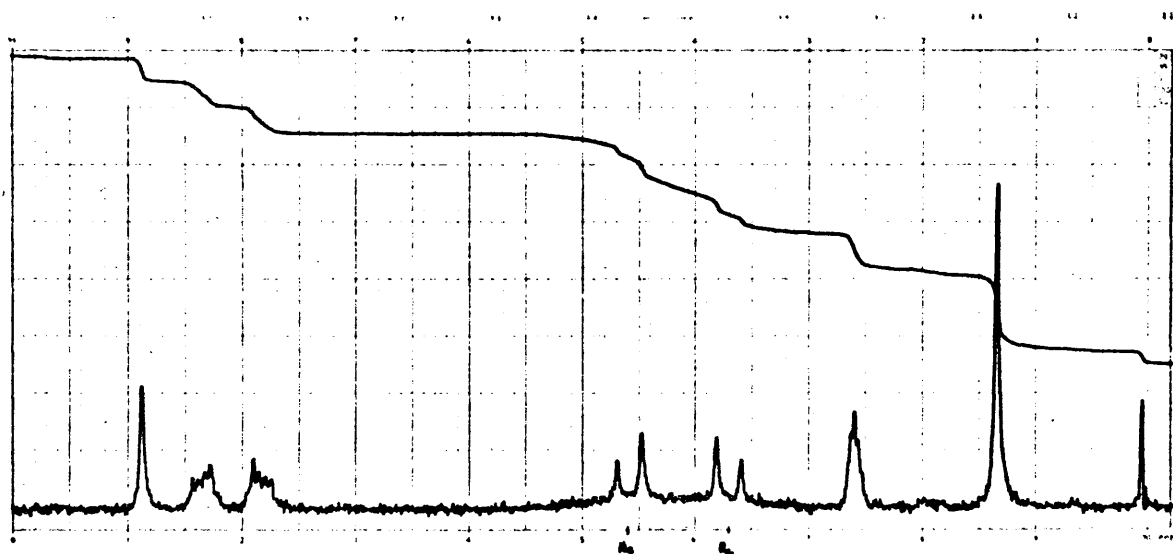


Figura 30.

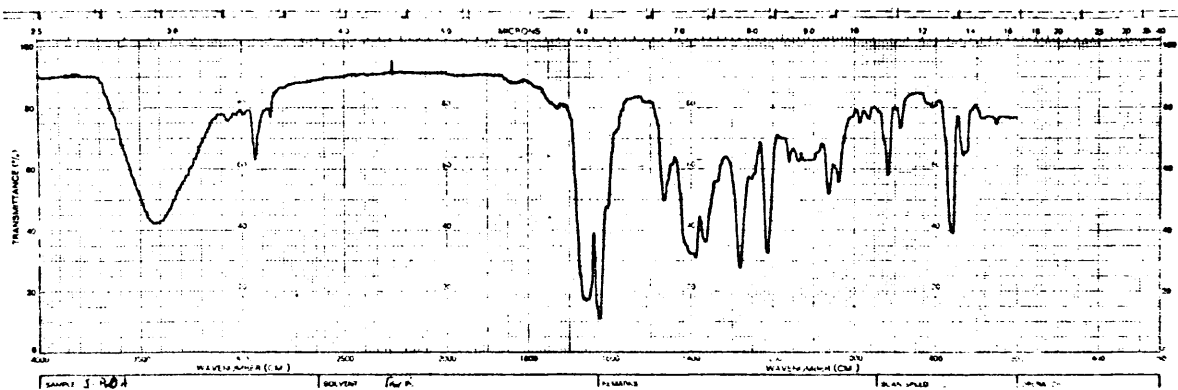
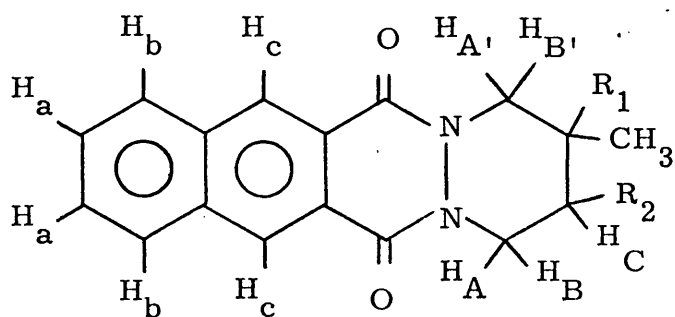


Figura 31.



XXXV: $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{OH}$

XXXVI: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Br}$

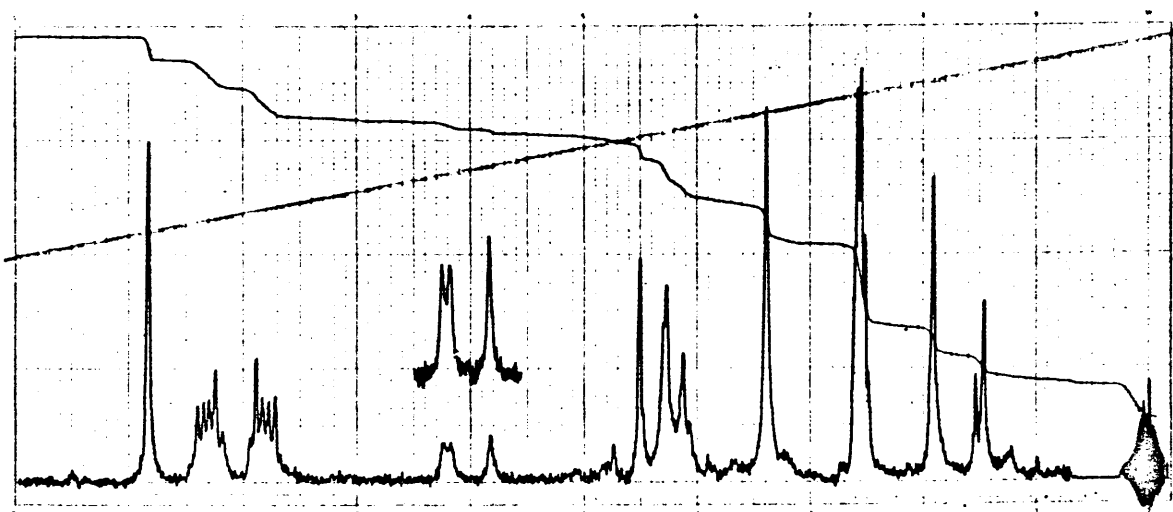


Figura 32.

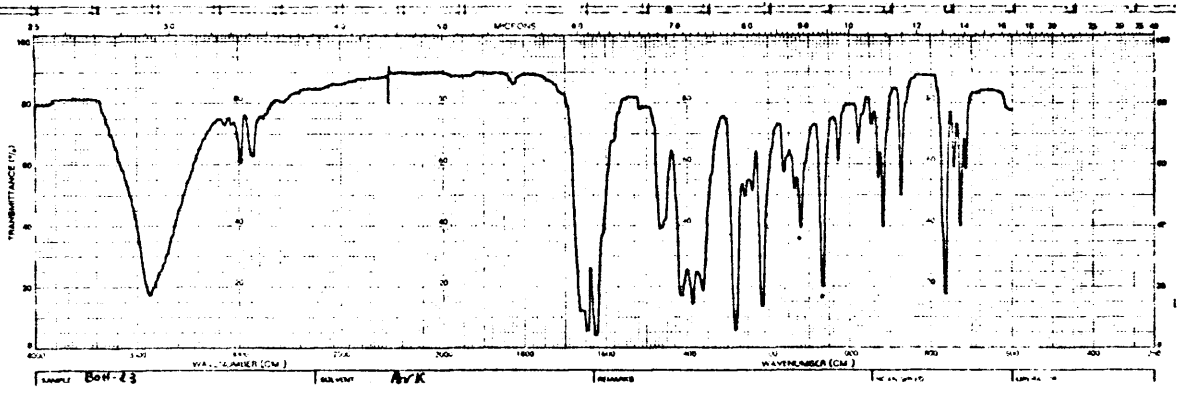
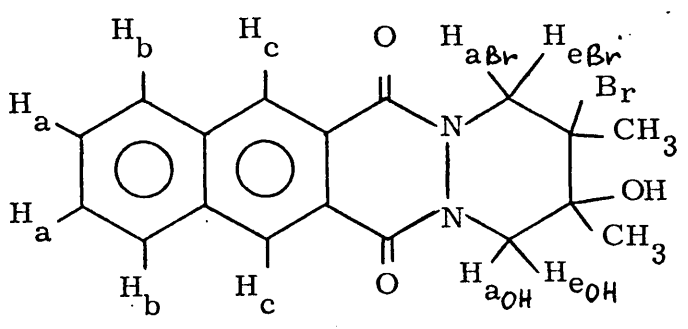


Figura 33.



XXXIV

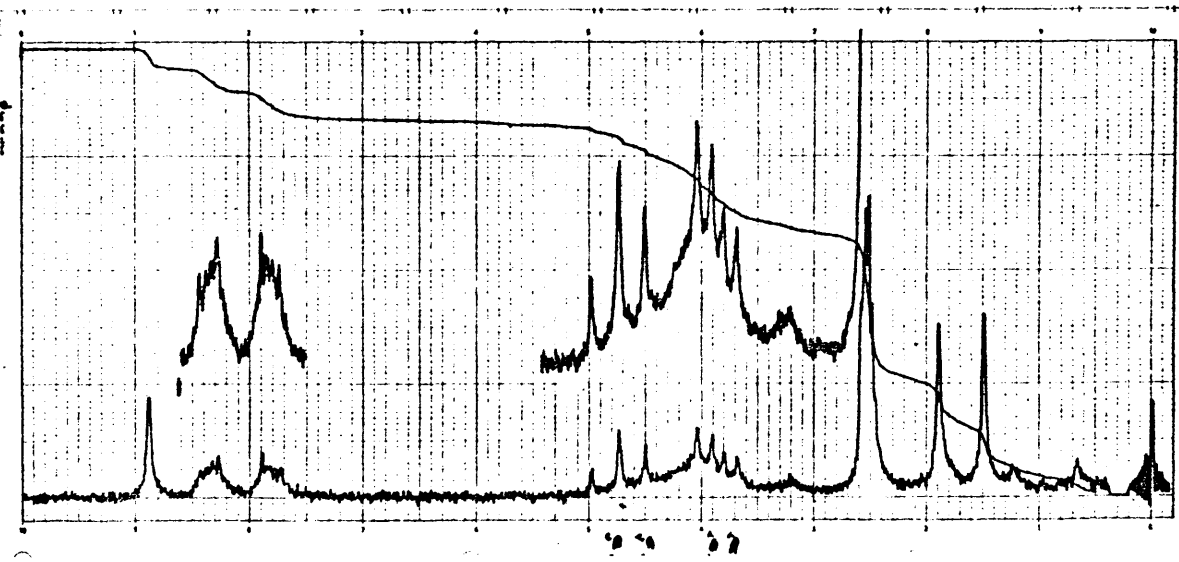


Figura 34.

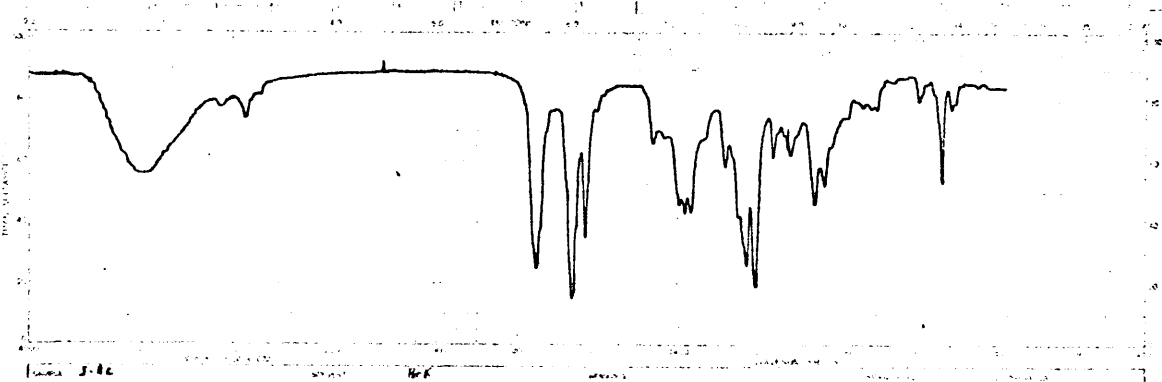
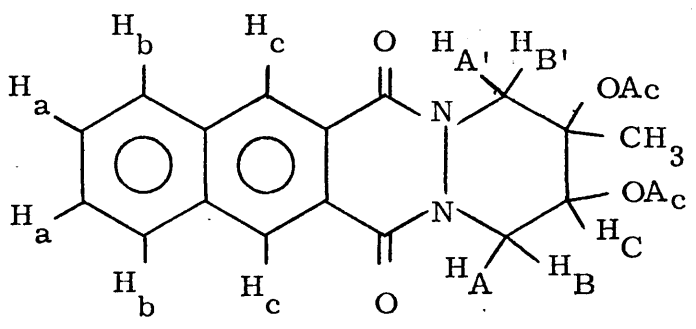


Figura 35.



LXXXV

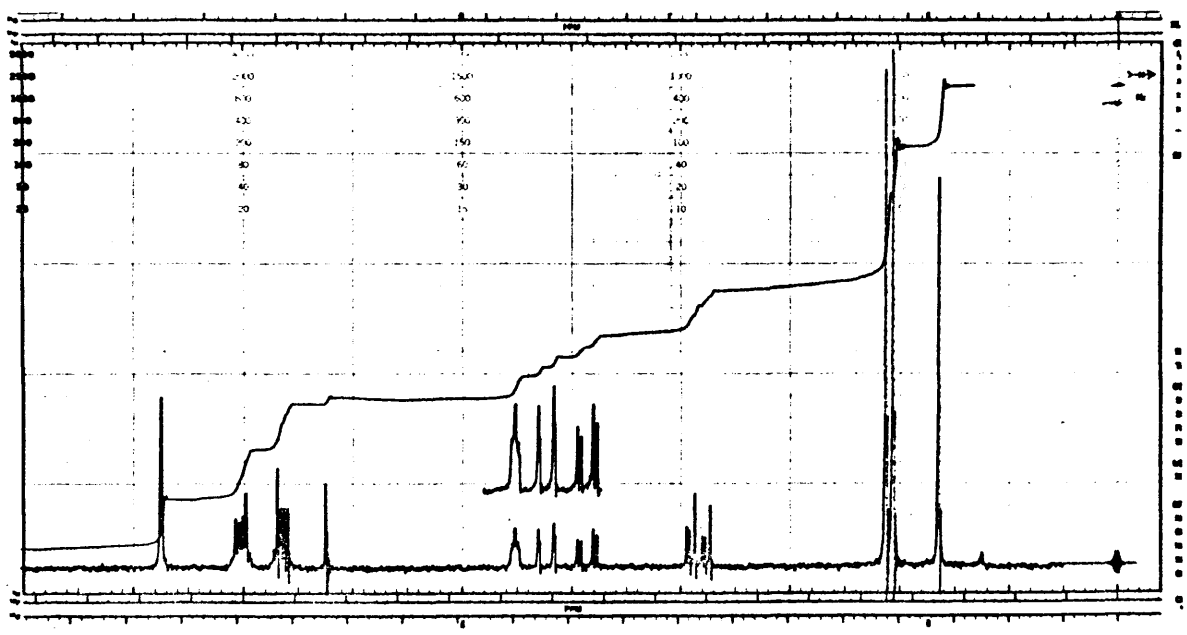


Figura 36.

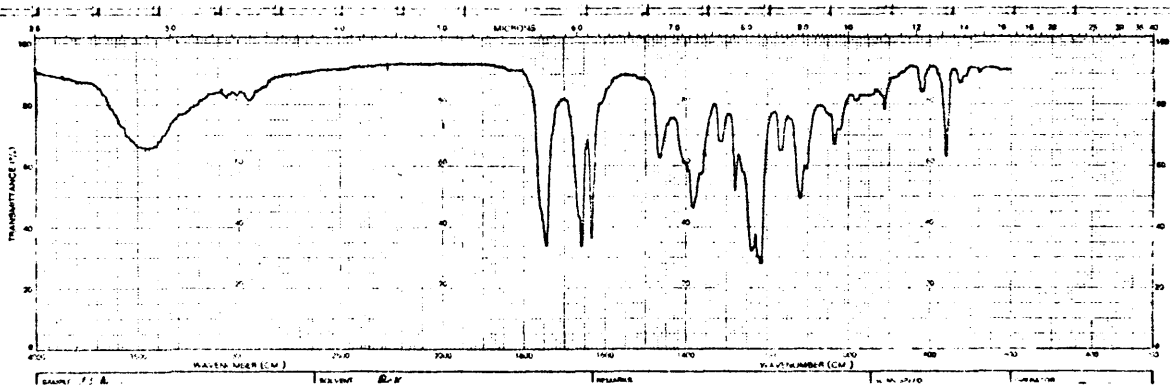
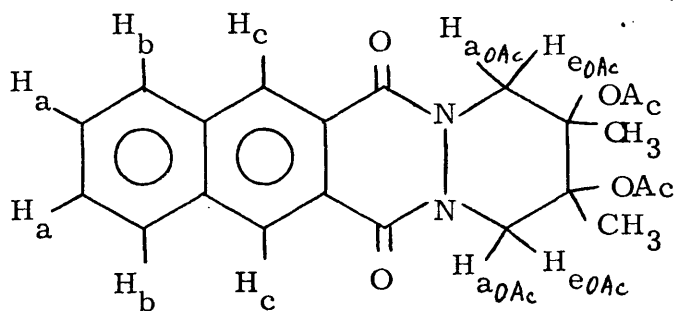


Figura 37.



LXXXVI

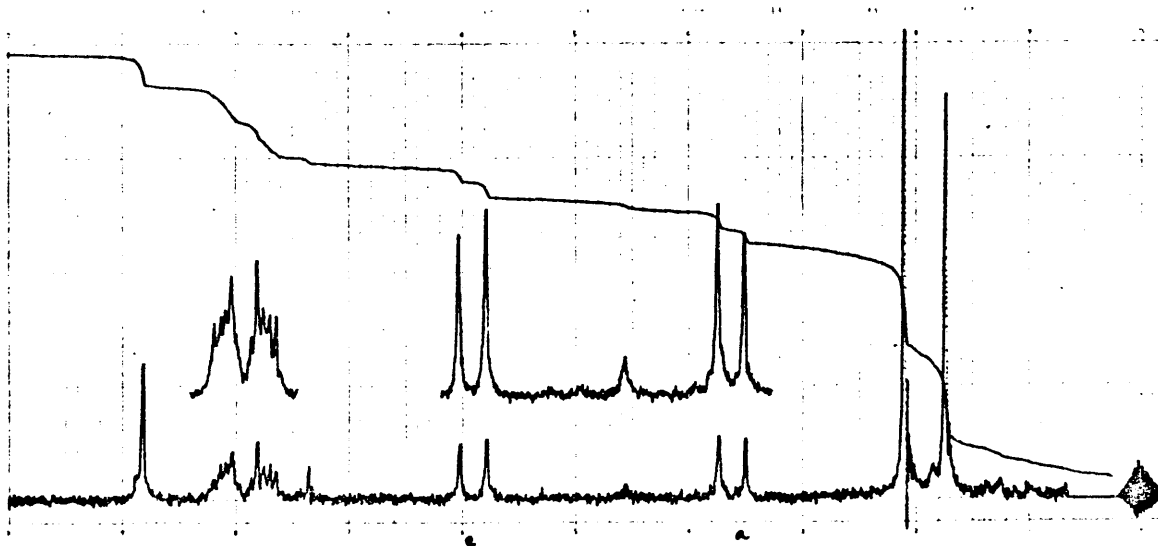


Figura 38.

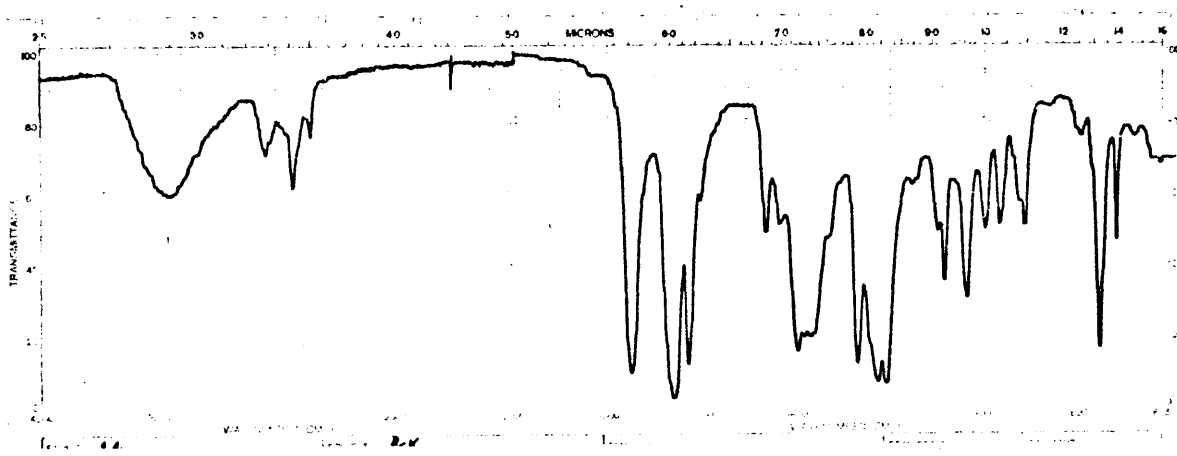
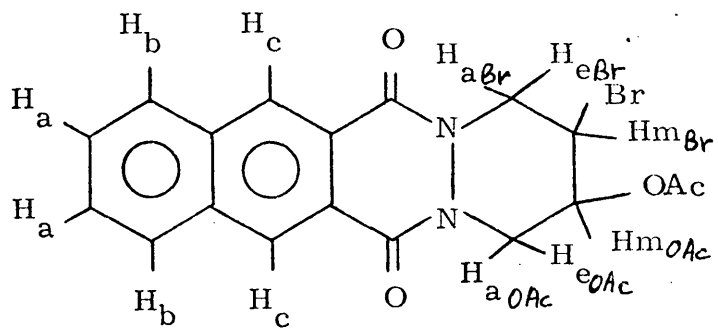


Figura 39.



LXXXVII

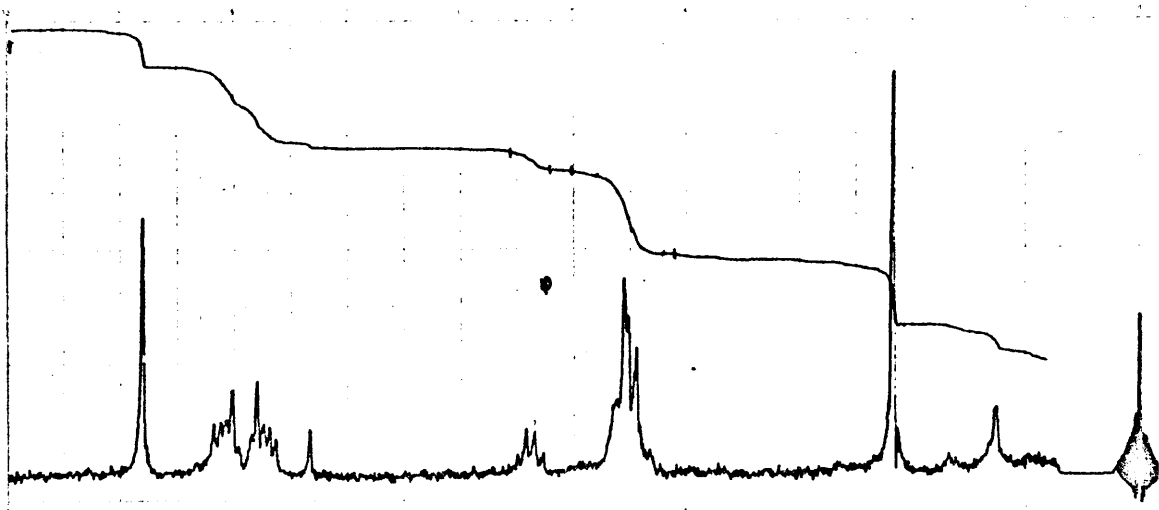


Figura 40.

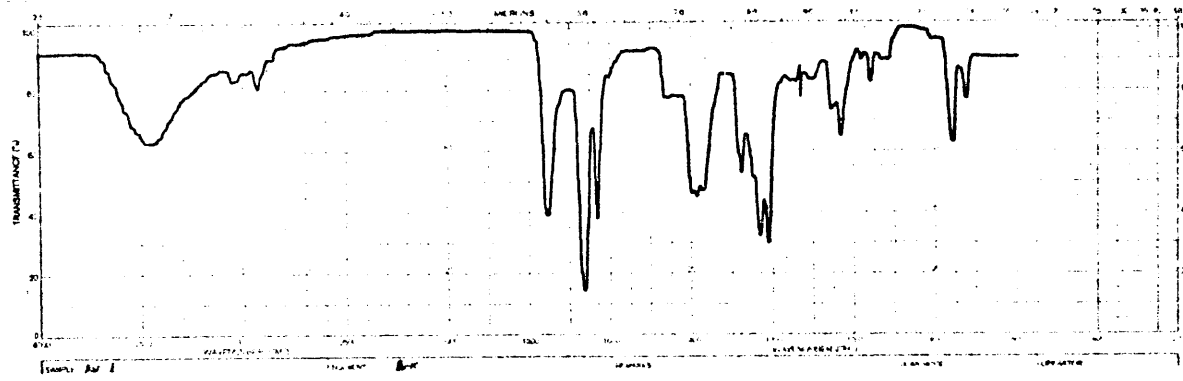
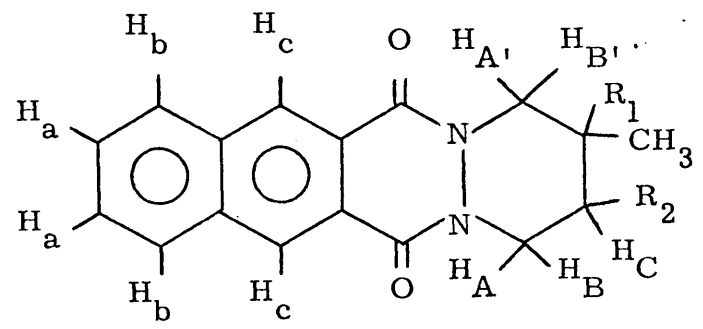


Figura 41.



LXXXI: $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{OAc}$

$\text{XC} = R_1 = \text{OAc}$, $R_2 = \text{Br}$

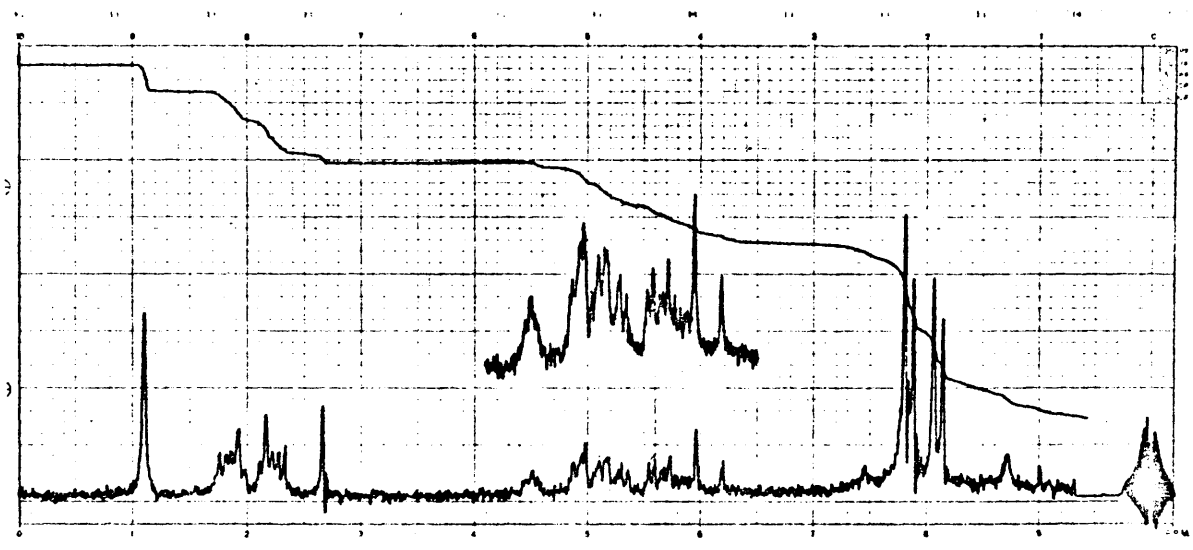


Figura 42.

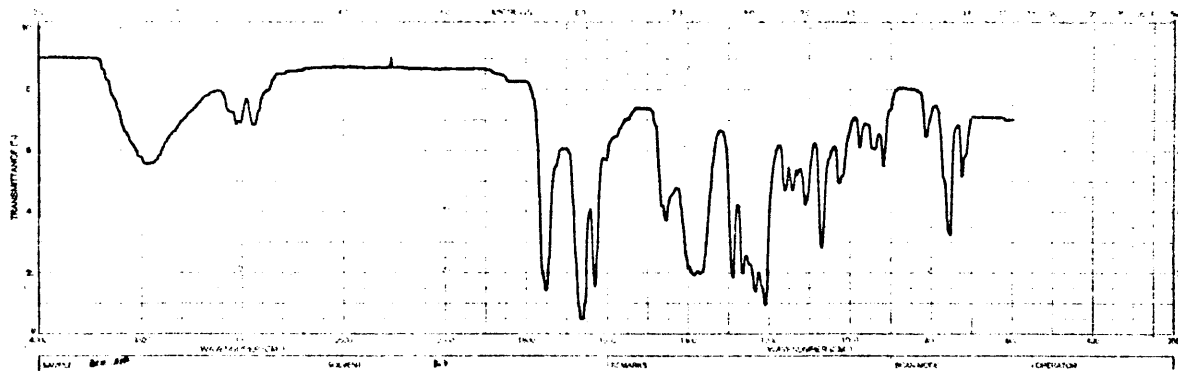
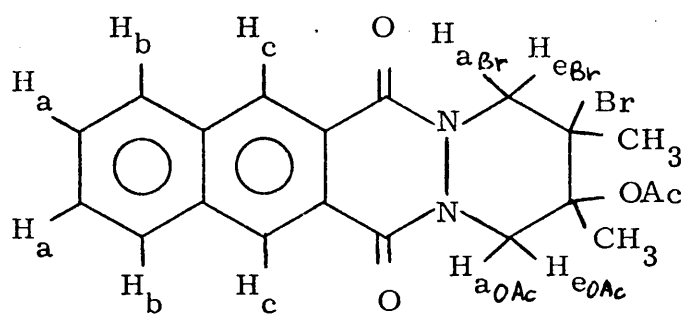


Figura 43.



LXXXVIII

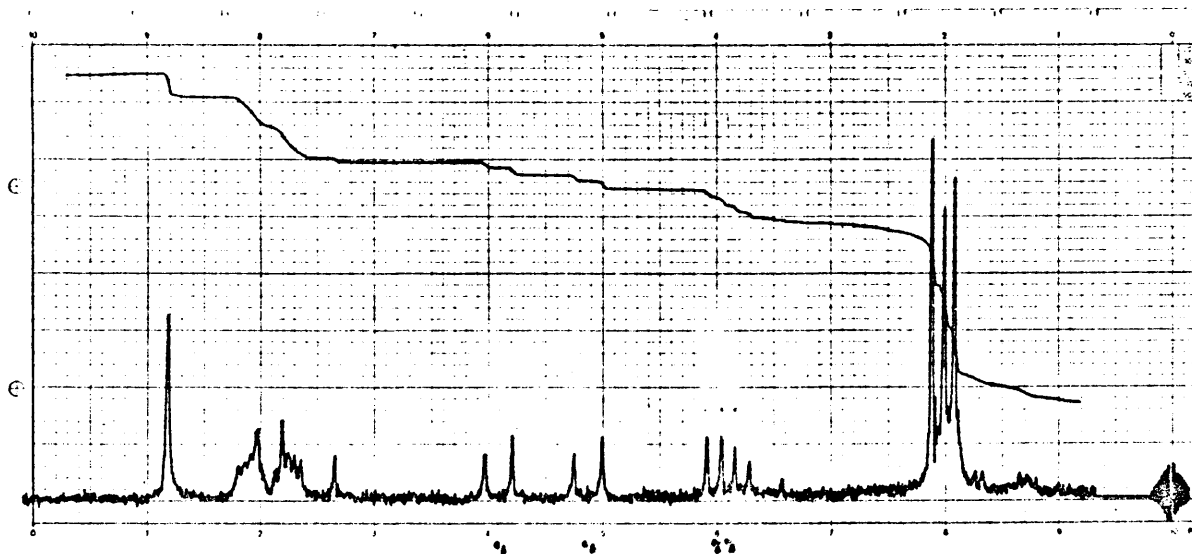


Figura 44.

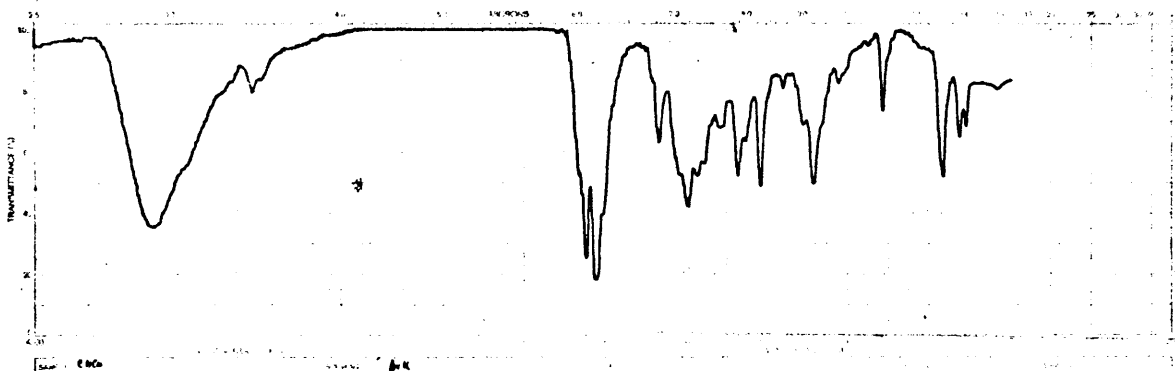
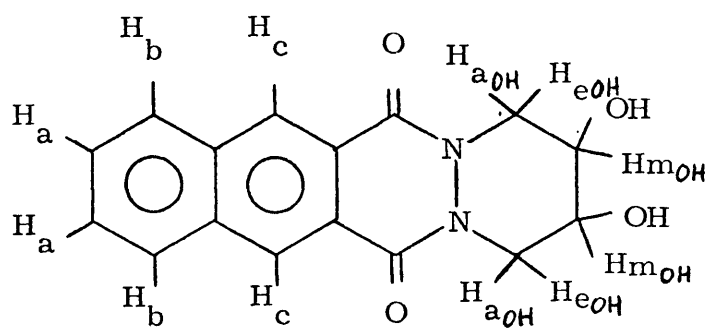


Figura 45.



LXXXII

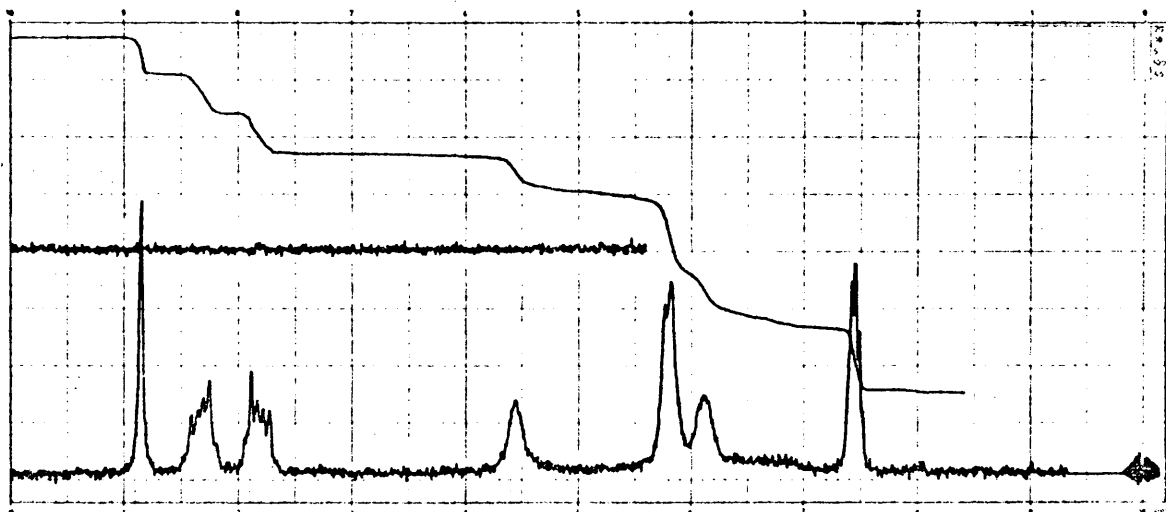


Figura 46.

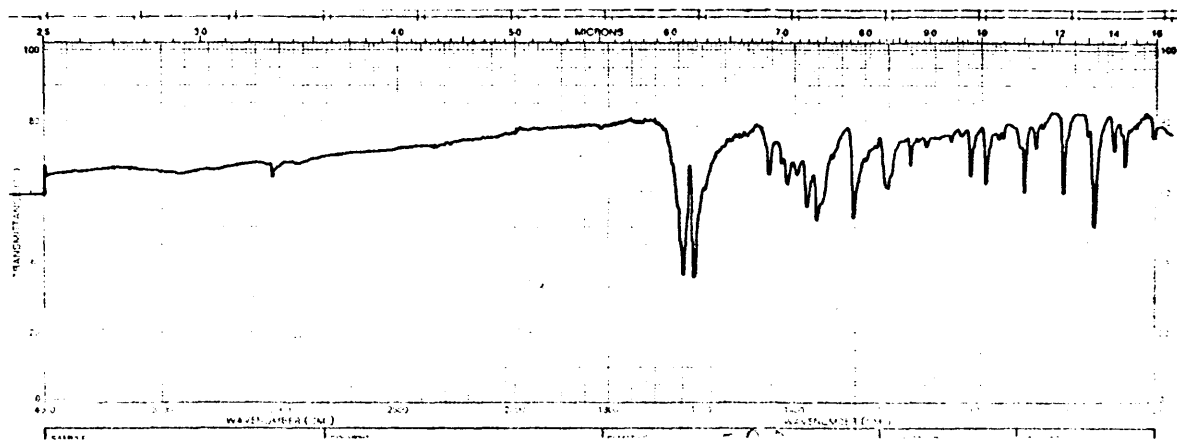
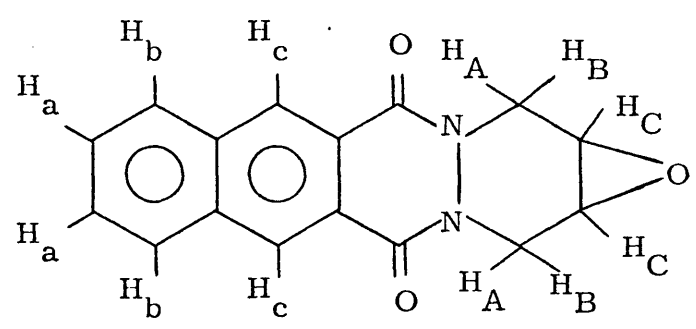


Figura 47.



LXXXI

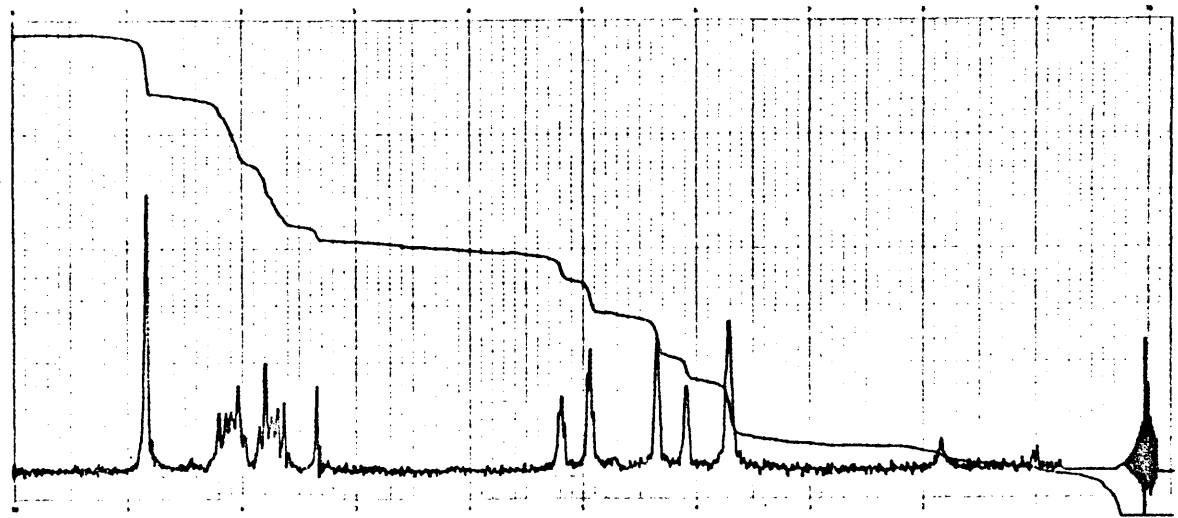


Figura 48.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En una dirección de trabajo que se propone la síntesis de diazatetraciclinas, afines a las homocíclicas naturales, se han preparado nuevos derivados de aductos de benzo(g)ftalacin-1, 4-diona con diversos dienos, con el fin de introducir sustituyentes que puedan ser efectivos por sí mismos o por ulterior transformación. Dedicamos una especial atención a la estereoquímica de los compuestos obtenidos, que se discute en los casos más representativos para un mejor conocimiento del curso seguido por las distintas transformaciones realizadas, y por su implicación en la estructura y posible actividad de los nuevos compuestos. Los resultados se resumen en las siguientes conclusiones:

- 1º. En el proceso de síntesis de la hidrazida del ácido 2, 3-nafalendicarboxílico, se aísla por primera vez el derivado monoacetilado de esta hidrazida, que se identifica como una mezcla de las dos formas posibles de lactama y lactima:
 - 1) 1-Acetoxi-2, 3-diaza-4-hidroxi antraceno (IX) de p. f. 239º.

- 2º. Entre los aductos preparados por reacción de cicloadición de benzo(g)ftalacin-1, 4-diona con distintos dienos, se describe por primera vez el obtenido con 1, 3-butadieno:

2) 4a, 12a-Diaza-1, 4, 4a, 5, 12, 12a-hexahidronaftacen-5, 12-diona (XV) de p. f. 236-7º.

- 3º. La reacción de la diazaquinona con dienos tales como -
1-dietil-amino-1, 3-butadieno y 1-cloro-1, 3-butadieno no
tiene lugar, identificándose, en vez de los aductos espe-
rados, diversos productos de reacción de los dienos con
los oxidantes empleados en la transformación de la hidra-
zida inicial en diazaquinona.
- 4º. En los espectros de resonancia magnética nuclear de los
aductos obtenidos por reacción de la diazaquinona con --
butadieno, isopreno y 2, 3-dimetilbutadieno, se comprue-
ba la equivalencia aparente de los protones metilénicos
axial y ecuatorial del ciclo D, lo que se interpreta en --
función de la existencia de un equilibrio conformacional
en dicho ciclo.
- 5º. La reacción de los aductos con N-bromosuccinimida ha
demostrado ser muy sensible al tipo de disolvente utili-
zado, obteniéndose diferentes productos de adición y sus-
titución según los casos.
- 6º. En medio ácido acuoso los aductos reaccionan con N-bro-

mosuccinimida dando lugar a la formación de bromhidri-
nas, y cuando el doble enlace del ciclo D está asimétrica-
mente sustituido, se obtiene la correspondiente mezcla -
de bromhidrinas isómeras. De esta forma, se han identi-
ficado los compuestos siguientes:

- 3) 2-Bromo-3-hidroxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXIII) de p. f. 227°.
- 4) 2-Bromo-2-metil-3-hidroxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXV) y,
- 5) 2-Hidroxi-2-metil-3-bromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 5a, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXVI) de p. f. 167-75°.
- 6) 2-Bromo-3-hidroxi-2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 5a, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXIV) de p. f. 218°.

7°. Con N-bromosuccinimida en disolución de benceno y en -- presencia de peróxido de benzoflo, los aductos experimen-
tan la adición de dos átomos de bromo al doble enlace, pa-
ra dar lugar a los nuevos derivados:

- 7) 2, 3-Dibromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXVII) de p. f. 227-8°.

8) 2, 3-Dibromo-2-metil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXVIII) de p. f. 189-90º.

9) 2, 3-Dibromo-2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XXXIX) de p. f. 177º.

8º. Con N-bromosuccinimida en disolución de cloroformo con teniendo 1% de etanol, y en presencia de peróxido de benzoflo, se aísla a partir del aducto de butadieno el compuesto:

10) 1-Etoxi-2, 3-dibromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XLII) de p. f. 143º.

El estudio estereoquímico de este compuesto, realizado - por espectroscopía RMN y espectrometría de masas, per mite asignar la situación de los sustituyentes en el ciclo D, definiendo una posición trans-diaxial para los grupos - etoxilo y bromo contiguos, y ecuatorial para el átomo de bromo unido al carbono 3. Esto permite suponer que la - reacción transcurre mediante una bromación inicial en - posición alílica, con isomerización del radical alilo inter medio a otro más estable, seguida de una adición trans-diaxial de bromo y etoxilo al nuevo doble enlace así formado.

De esta manera, se consigue por primera vez la introducción de un sustituyente sobre el carbono contiguo al átomo de nitrógeno.

9º. Cuando la reacción anterior se lleva a efecto durante un mayor período de tiempo, se aislan cromatográficamente, además de XLII, otros dos nuevos compuestos que se identifican como:

11) 1, 3-Dietoxi-2-bromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (XLIII) de p. f. 139-41º.

12) 3, 4-Dibromobenzoato de 2-(1, 3-dietoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidro-5, 12-diona) naftacenilo (XLIV) de p. f. 102-4º

La posición de los nuevos sustituyentes del ciclo D indica que ambos compuestos provienen de la evolución de XLII en el medio de reacción, por sustitución de un átomo de bromo por un grupo etoxilo (XLIII), y posteriormente, - del segundo bromo por el grupo dibromobenzoato (formado a partir del peróxido de benzoflo empleado como catalizador) para dar XLIV.

La estereoquímica de los sustituyentes del ciclo D en el compuesto XLIII, donde el nuevo grupo etoxilo aparece -

en posición axial, es acorde con la idea de una sustitución nucleófila en XLII con inversión de la configuración.

10º. La reacción de los aductos con ácido m-cloroperbenzoico conduce a la formación de los epóxidos esperados con excelentes rendimientos, cuando el doble enlace está activado por la presencia de grupos alquilo unidos al mismo, obteniéndose así los compuestos:

13) 2-Metil-2, 3-epoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXIX) de p. f. 200-1º.

14) 2, 3-Dimetil-2, 3-epoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXX) de p. f. 262-3º.

En ausencia de sustituyentes activantes la epoxidación del doble enlace no tiene lugar, debido al efecto desactivante de los dos grupos amido, por lo que el epóxido correspondiente al aducto de butadieno - debe obtenerse por deshidrobromación de la bromhidrina con hidróxido sódico acuoso, identificándose así el compuesto:

15) 2, 3-Epoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXI) de p. f. 223º.

251.

11º. A diferencia de lo que sucede en el caso de los aductos, los epóxidos derivados de ellos no presentan equilibrio - conformacional, asignándose, mediante el estudio de sus espectros de RMN una posición pseudoecuatorial para los protones metínicos del ciclo de piperidazina.

12º. El tratamiento de los epóxidos en medio ácido con reactivos tales como sulfóxido de dimetilo-agua en presencia de trifluoruro de boro-eterato, o ácido bromhídrico en metanol, dá lugar a la apertura del ciclo oxiránico con formación de los correspondientes derivados dihidroxilados y bromhidrinas, aislándose como nuevos productos:

16) 2, 3-Dihidroxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXII) de p. f. 235-6º.

17) 2, 3-Dihidroxi-2-metil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXIII) de p. f. 206-7º.

18) 2, 3-Dihidroxi-2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXIV) de p. f. 306º.

13º. En presencia de reactivos nucleófilos y en medio básico, no tiene lugar la apertura del ciclo oxiránico de los epó-

xidos, que presentan una reactividad muy disminuída - frente a sus análogos de ciclohexeno. Igualmente, se - comprueba la escasa tendencia de los átomos de bromo unidos al ciclo de piperidazina a experimentar reacciones de sustitución ante reactivos nucleófilos, ni aún con el concurso de catalizadores o en condiciones extremas de presión y temperatura.

14º. La acetilación de los grupos hidroxilo unidos al ciclo D de los distintos derivados de los aductos, con la idea de obtener elementos de juicio para la asignación estereoquímica de la posición de dichos sustituyentes, conduce a la identificación de los siguientes derivados:

- 19) 2, 3-Diacetoxi-2-metil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXV) de p. f. 213-4º.
- 20) 2, 3-Diacetoxi-2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXVI) de p. f. 244-5º.
- 21) 2-Bromo-3-acetoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXVII) de p. f. 188-9º.
- 22) 2-Bromo-2-metil-3-acetoxi-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacen-5, 12-diona (LXXXIX) y

- 23) 2-Acetoxi-2-metil-3-bromo-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacén-5, 12-diona (XC) de p. f. 190-5º.
- 24) 2-Bromo-3-acetoxi-2, 3-dimetil-4a, 12a-diaza-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-octahidronaftacén-5, 12-diona - (LXXXVIII) de p. f. 198º.

15º. El estudio estereoquímico, de los derivados del aducto de 2, 3-dimetilbutadieno se ha realizado empleando técnicas de espectroscopía RMN, basándose fundamentalmente en los dos hechos siguientes:

- a) La existencia de un efecto de acetilación axial, por el que los protones ecuatoriales vecinos a los grupos hidroxilo axiales modifican en gran medida su posición en el espectro al llevarse a cabo la acetilación de dichos grupos.
- b) La aparición de una interacción 1, 3-diaxial de los átomos de bromo con los protones del ciclo de pipe
ridazina.

De esta forma se ha asignado una posición trans-dia
xial para los nuevos sustituyentes de todos los derivados de esta serie, y se ha comprobado la no existencia de equilibrio conformacional en los mismos.

- 16º. Las reacciones de apertura de epóxidos transcurren de forma estereoespecífica y de acuerdo con la regla de Furst-Plattner de apertura trans-diaxial. Se confirma, asimismo, la selectividad del sulfóxido de dimetilo en este tipo de apertura, motivada por la sal de sulfonio que se forma como intermedio de reacción.
- 17º. El estudio de los derivados de aductos de isopreno se ha realizado teniendo en cuenta, además del efecto de acetilación axial ya señalado, los valores de las constantes de acoplamiento del protón metínico del ciclo de piperidazina con los hidrógenos vecinos, y permite llegar a las mismas conclusiones obtenidas para los derivados del aducto de 2,3-dimetilbutadieno: posición trans-diaxial para los nuevos sustituyentes y ausencia de equilibrio conformacional.
- 18º. Los derivados del aducto de butadieno se encuentran en equilibrio conformacional, aunque éste se desplaza en uno u otro sentido en función del tipo de sustituyentes y del disolvente empleado. El carácter rígido del resto unido al ciclo de piperidazina hace que el equilibrio tenga lugar mediante una inversión de los átomos de nitrógeno. El mayor o menor desplazamiento respecto del equilibrio se razona para los distintos compuestos. El diferente comportamiento que presentan estos derivados frente a los

metil sustituidos anteriormente estudiados se atribuye a que la ausencia de grupos metilo unidos al ciclo de piperidazina disminuye los requerimientos energéticos necesarios para que la inversión de nitrógenos pueda tener lugar.

- 19º. Los productos obtenidos se han caracterizado por sus análisis y espectros IR y RMN, y en los casos señalados, por su espectro de masas.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. AMEZUA, M.G., LORA-TAMAYO, M., SOTO, J.L., TORO, E.D.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 66, 561, (1970).
2. BRAÑA, M.F., LORA-TAMAYO, M., NAVARRO, P., SOTO, J.L.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 68, 523, (1972).
3. LORA-TAMAYO, M., NAVARRO, P., SOTO, J.L.; Liebigs Ann. Chem. 748, 96, (1971).
4. ROMERO, M.D.; Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Noviembre 1975.
5. LOPEZ, B., LORA-TAMAYO, M., NAVARRO, P., SOTO, J.L.; Heterocycles, 2, 649, (1974).
6. CLEMENT, R.A.; J. Org. Chem., 25, 1724, (1960).
7. KEALY, T.J.; J. Am. Chem. Soc., 84, 996, (1962).
8. GUNDERMANN, A.D.; Angew. Chem. Ed. Int., 7, 480, (1968).
9. GILLIS, B.T., VALENTOUR, J.C.; J. Heterocyclic Chem., 8, 13, (1971).

10. DREW, H.D.K., GARWOOD, R.F.; J. Chem. Soc., 836, (1939).
11. FRIEDMAN, L.; Org. Synth., 43, 80, (1963).
12. ROWE, F.M., PETERS, A.T.; J. Chem. Soc., 1331, (1933).
13. DREW, H.D.K., HATT, H.H.; J. Chem. Soc., 16, - (1937).
14. HUNIG, S., KAHANEK, H.; Ber., 90, 238, (1957).
15. KUEHNE, M.E., GIACOBBI, T.J.; J. Org. Chem., 33, 3359, (1968).
16. LEMIEUX, J.U., KULLNIG, R.K., BERNSTEIN, H.J., SCHNEIDER, W.G.; J. Am. Chem. Soc., 6098, (1958).
17. PRICE, B., SHUTERLAND, I.O., WILLIAMSON, F.G.; J. Chem. Soc., B, 573, (1967).
18. JENSEN, F.R., NOYCE, D.S., SEDERHOLM, C.H., BERLIN, A.J.; J. Am. Chem. Soc., 84, 386, (1962).
19. ANDERSON, G., LEHN, J.M.; Tetrahedron, 24, 123 y 137, (1968).

20. PIVNITSKI, G., TORGOV, I.A.; Tetrahedron, 22, 1407, (1966).
21. ZIEGLER, K., SPATH, A., SCHAAF, E., SCHUMANN, W., WINKELMANN, E.H.; Annalen, 551, 80, (1942).
22. POUSTMA, M.L.; J. Am. Chem. Soc., 87, 2161, (1965).
23. INCREMONA, J.H., MARTIN, J.C.; J. Am. Chem. Soc., 92, 627, (1970).
24. RUSSELL, G.A., DESMOND, K.M.; J. Am. Chem. Soc., 85, 3139, (1963).
25. BATEMAN, L., CUNNEEN, J.I.; J. Chem. Soc., 941, (1950).
26. WIBAUT, J.P., HAAK, F.A.; Rec. Trav. Chim., 69, 1387, (1950).
27. SCHMID, H.; Helv. Chim. Acta, 29, 1144, (1946).
28. DEWHURSTH, F., SHAH, P.K.J.; J. Chem. Soc., C, 1737, (1970).
29. KLEINSCHMIDT, E.G., BRAENNIGER, H.; Pharmazie, 24, 522, (1969).

30. BRANDE, E.A., WAIGHT, E.S.; J. Chem. Soc., 1116, (1952).
31. BAILEY, W.J., BELLO, J.; J. Org. Chem., 20, 525, (1955).
32. SOUTHWICK, P.L., PURSGLONE, L.A., NUMEROF, P.; J. Am. Chem. Soc., 72, 1600, (1950).
33. BUCHMANN, E.R., HOWTON, D.R.; J. Am. Chem. Soc., 70, 3510, (1948).
34. BACKER, H.J., STEVENS, W., DOST, N.; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 67, 451, (1948).
35. LANDSBERG, J.M., SIEGEL, M.; J. Org. Chem., 35, 1674, (1970).
36. DALTON, D.R., DUTTA, V.P., JONES, D.C.; J. Am. Chem. Soc., 90, 5498, (1968).
37. GRADY, G.L., CHOKSHI, S.K.; Synthesis, 483, (1972).
38. ERICKSON, K.L., KIM, K.; J. Org. Chem., 36, 2915, (1971).
39. TRAYNHAM, J.G., KNESSEL, G.A.; J. Am. Chem. Soc., 87, 4220, (1965),

40. BOOTH, H.; Tetrahedron Letters, 411, 1965.
41. ABRAHAM, R.J., PACHLER, K.G.R.; Mol. Phys., 7, 165, (1963).
42. ZANGER, M.; Organic Magnetic Resonance, 4, 1, (1972).
43. HOUSE, H.O.; J. Am. Chem. Soc., 78, 2298 (1956).
44. SWERN, D.; Chem. Rev., 45, 1, (1949).
45. EMMONS, W.D., PAGANO, A.S., FREEMAN, J.P.; J. Am. Chem. Soc., 76, 3472, (1954).
46. SCHWARTZ, N.R., BLUMBERGS, J.H.; J. Org. Chem., 29, 1976, (1964).
47. AZMAN, A., BORSTNIK, B., PLESNICAR, B.; J. Org. Chem., 34, 971, (1969).
48. HENBEST, H.B., WILSON, R.A.L.; J. Chem. Soc., 3289, 1956.
49. CHAMBERLAIN, P., ROBERTS, M.L., WHITHAM, G.H.; J. Chem. Soc., B, 1374, (1970).
50. PAQUETTE, L.A., BARRETT, J.H.; Org. Syn. Coll., 49, 62, (1969).

51. EMMONS, W.D., PAGANO, A.S.; J. Am. Chem. Soc., 77, 89, (1955).
52. MAC DONALD, R.N., TABOR, T.E.; J. Am. Chem. Soc., 89, 6573, (1967).
53. OSTERBERG, A.E.; Org. Syn. Coll., 1, 185, (1944).
54. BERTI, G., MACCHIA, B., MACCHIA, F.; Tetrahedron Letters, 38, 3421, (1965).
55. ROSOVSKY, A.; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds". Vol. 19, "Heterocyclic Compounds with three and four -- membered rings". Wiley Interscience (1964).
56. LANGSTAFF, E.J., MOIR, R.Y., BONNARD, R.A.B., CASSELMAN, A.A.; Can. J. Chem., 46, 3649, (1968).
57. ELIEL, E.L.; "Stereochemistry of carbon compounds". Mac Graw-Hill, 229-31, (1962).
58. ALT, G.H., BARTON, D.H.R.; J. Chem. Soc., 4284, 1954.
59. BARTON, D.H.R.; J. Chem. Soc., 1027, 1953.
60. BERTI, G., MACCHIA, B., MACCHIA, F.; Tetrahedron, 24, 1755, (1968).

61. SWERN, D., KHUDDUS, M.A.; Tetrahedron Letters, 5, 411, (1971).
62. FUKUSHIMA, P.K., LUKACS, G.; J. Org. Chem., 34, 2707, (1969).
63. BERTI, G., BOTTARI, F., LIPPI, G., MACCHIA, B.; Tetrahedron, 24, 1959, (1968).
64. TORI, K., KOMENO, T., NAKAGAWA, T.; J. Org. Chem., 29, 1136, (1964).
65. COOKSON, R.G., CRABB, T.A., FRANKEL, A.J.; - HUDEC, J.; Tetrahedron, 355, (1966).
66. FLEMING, I., WILLIAMS, D.H.; "Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica". Urmo, 118-9, (1968).
67. PRICE, B., SHUTERLAND, I.O., WILLIAMSON, F.G.; Tetrahedron, 3477, (1966).
68. CARLSON, R.G., BEHN, N.S.; J. Org. Chem., 32, - 1363, (1967).
69. NARAYAN, C.R., BADHANE, H.J.; Tetrahedron Letters, 1558, 1968.
70. LORA-TAMAYO, M., D'OCÓN, A.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., 42, 818, (1946).

71. WILLIAMSON, K.L., LANFORD, C.A., NICHOLSON, C.R.; J. Am. Chem. Soc., 86, 762, (1964).
72. CASY, A.F.; "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry", Academic Press, 61-62, 162-8, (1972).
73. OTTINGER, R., BOULVIN, G., REISSE, J., CHIURDOGLU, G.; Tetrahedron, 21, 3435, (1965).
74. CASY, A.F., CHATTEN, L.G., KHULLAR, K.K.; J. Chem. Soc., C, 2491, (1969).
75. CASY, A.F.; "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry". Academic Press, 384-393, (1972).
76. JENNINGS, H.J., MOX, R.J., SCOPES, A.S.; J. Chem. Soc., C, 1102, (1967).
77. NARAYAN, C.R., SARMA, A.J.; Tetrahedron Letters, 1553, (1968).
78. KUPCHAN, J.U., BDACK, R.K., ISEMBERG, W.G.; J. Am. Chem. Soc., 89, 1191, (1967).
79. TAKADA, S., YAMADA, K., NAKAMURA, S., HIRATA, Y.; Chem. Comm., 538, 1967.
80. SHEPPARD, N., TURNER, J.J.; Chem. Comm., 77, 1968.

81. YAMADA, K., TAKADA, S., NAKAMURA, S., HIRATA, Y.;
Tetrahedron, 1267, 1968.
82. CHENEY, R.; J. Am. Chem. Soc., 90, 5386, (1968).
83. LABLACHE-COMBIER, A., LEVISALLES, J.; Bull. Soc.
Chim. France, 2236, (1964).
84. BARTON, D.H.R., COOKSON, R.C.; Quart. Rev., 10,
44, (1956).
85. LABLACHE-COMBIER, A., LEVISALLES, J., PETE, J.P.;
Bull. Soc. Chim. France, 1691, (1963).
86. TSUJI, T.; Tetrahedron Letters, 22, 2413, (1966).
87. SANTOSUSSO, T.M., SWERN, D.; Tetrahedron Letters,
40, 4261, (1968).
88. BARILI, P.L., BERTI, G., MACCHIA, B., MACCHIA, F.,
MONTI, L., TEI, D.; Chim. Ind., 51, 1391, (1969).
89. SAUNDERS, M., YAMADA, F.; J. Am. Chem. Soc., 85,
1882, (1963).
90. ELIEL, E.L.; Chem. Ind., 568, 1959.
91. FELTKAMP, H., FRANKLIN, N.C.; Angew. Chem. Inter
nat. Edit., 4, 774, (1965).

92. BALASKO, M.N., MORIZE, M.C., GRANDEMER, M.,
SANSOULET, J.; Bull. Soc. Chim. France, 4771, -
(1967).
93. COREY, R.J.; J. Am. Chem. Soc., 76, 175, (1954).
94. TEETER, H.M., BELL, E.W.; Org. Synt., 32, 20, -
(1952).