

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

# **Síntesis de heterociclos pentagonales por ciclación de 4-oxonitrilos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Juan Antonio Ciller Cortés**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Ciencias Químicas  
Departamento de Química Orgánica

TP  
1986  
091



x - 53 - 044138 - 0

**SINTESIS DE HETEROCICLOS PENTAGONALES  
POR CICLACION DE 4-OXONITRILOS**

Juan Antonio Ciller Cortés  
Madrid, 1988



**Colección Tesis Doctorales. N.º 91/88**

© **Juan Antonio Ciller Cortés**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 - 28015 Madrid  
Madrid, 1988  
Ricoh 3700  
Depósito Legal: M-4061-1988**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Ciencias Químicas  
Departamento de Química Orgánica

SINTESIS DE HETEROCICLOS PENTAGONALES  
POR CICLACION DE 4-OXONITRILOS

Memoria que para optar al Grado  
de Doctor en Ciencias Químicas  
presenta

JUAN ANTONIO CILLER CORTES

1985



El presente trabajo ha sido dirigido por el profesor Dr. J. L. Soto, a quien desde estas líneas expreso mi agradecimiento por su labor de dirección y apoyo que me ha dispensado. Asimismo agradezco al Dr. Carlos Seoane, cuya codirección ha sido fundamental en la realización del presente trabajo, todo su interés, enseñanza y consejos que siempre me ha otorgado.

Mi agradecimiento también al Dr. A. García Martínez por el registro de los espectros de masas.

A mis compañeros de laboratorio, Ignacio, Beatriz, José Antonio, Javier, Chusa, Antonio y Paco con los que he pasado estos años, gracias por su ayuda y amistad.

Gracias también a Belén Yruretagoyena que ha contribuido en la realización del presente trabajo, al Dr. Nazario Martín por su colaboración y a la Dra. Mercedes Pardo por sus pacientes traducciones de alemán.

Finalmente deseo expresar mi agradecimiento al INAPE y al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una beca de investigación.

INDICE

	<u>pag.</u>
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	10
3. EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	19
3.A 4-Acil-3-aril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alquil- o aril-sustituidas.....	20
3.A.1 Productos de partida : 2-acil-3-arilpropenonas 1-alquil- o aril-sustituidas.....	20
3.A.2 Adición de cianuro de hidrógeno a las 2-acil-3-arilpropeno- nas 1-alquil- o aril-sustituidas : 2-aril-3-acil-4-oxobuta- nitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos.....	22
3.A.3 Ciclación de los 2-aril-3-acil-4-oxobutanonitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos : 4-acil-3-aril-N-(p-metilbenciliden)-2- furanaminas 5-alquil- o aril-sustituidas y 3,5-diaril-4-ben- zoi-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas.....	25
3.B 3-Aril-4-etoxicarbonil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-al- quil- o aril-sustituidas.....	34
3.B.1 Productos de partida : $\alpha$ -acilcinamatos de etilo.....	34
3.B.2 Adición de cianuro de hidrógeno a los $\alpha$ -acilcinamatos de eti- lo : 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos.....	36
3.B.3 Ciclación de los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos : 3-aril-4-etoxicarbonil-N-(p- -metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alquil- o aril-sustituidas.....	38
3.C 3,5-Diaril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	41
3.C.1 Productos de partida : Bencilidenacetofenonas.....	41
3.C.2 Adición de cianuro de hidrógeno a las bencilidenacetofenonas : 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos.....	42
3.C.3 Ciclación de los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos : 3,5-diaril- -N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	43
3.D 4-Ciano-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas alquil-sustituidas...	45
3.D.1 Productos de partida : 2-cianopropenonas alquil-sustituidas... . Formación de un nuevo 4H-pirano.....	45 48

	<u>pag.</u>
3.D.2 Reacción de la 3-fenil-2-ciano-1-metilpropenona con cianuro de hidrógeno : 4-ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina...	50
3.D.3 Adición de cianuro de hidrógeno a las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas y ciclación a N-ariliden-2-furanaminas.....	51
3.E 4-Ciano-3-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina.....	54
3.E.1 Producto de partida : 2-ciano-3-fenilpropenona.....	54
3.E.2 Adición de cianuro de hidrógeno a la 2-ciano-3-fenilpropenona y ciclación a 4-ciano-3-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina.....	55
3.F 4-Aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas.....	56
3.F.1 Productos de partida : 1,3-diaril-2-nitropropenonas.....	56
3.F.2 Síntesis de 4-aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas.....	58
3.G Otros intentos de obtención de furanos.....	63
3.G.1 Reacción de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona con cianuro potásico: 3,5-difenil-2-furanamina y 4-ciano-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina.....	63
3.G.1.1 Síntesis de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona.....	63
3.G.1.2 Reacción de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona con cianuro potásico.....	64
3.G.2 Adición de cianuro de hidrógeno al bencilidenmalononitrilo y ciclación a sistemas furánicos.....	65
3.H Estudio espectroscópico.....	68
3.H.1 4-Oxonitrilos.....	68
3.H.2 N-ariliden-2-furanaminas.....	73
3.H.3 Oxopirrolinas.....	79
3.H.4 5-Isoxazolaminas.....	81

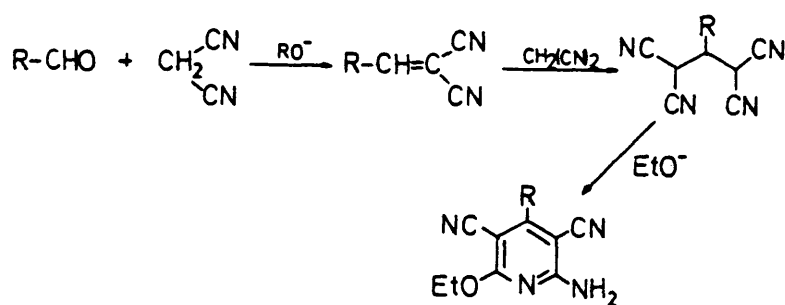
	<u>pag.</u>
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	84
2-Ariliden-1,3-difenil-1,3-propanodionas.....	85
2-Aril-3-benzoil-4-fenil-4-oxobutanonitrilos.....	85
3,5-Diaril-4-benzoil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas.....	88
3,5-Diaril-4-benzoil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	90
3-Ariliden-2,4-Pentanodionas.....	94
3-Acetil-2-aril-4-oxopentanonitrilos.....	94
4-Acetil-3-aril-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	96
2-Ariliden-1-fenil-1,3-butanodionas.....	99
2-Aril-3-benzoil-4-oxopentanonitrilos.....	99
3-Aril-4-acetil-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas y	
3-aril-4-benzoil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	101
$\alpha$ -Benzoilcinamatos de etilo.....	104
2-Aril-3-etoxicarbonil-4-fenil-4-oxobutanonitrilos.....	104
3-Aril-4-etoxicarbonil-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas..	107
$\alpha$ -Acetilcinamatos de etilo.....	112
2-Aril-3-etoxicarbonil-4-oxopentanonitrilos.....	113
3-Aril-4-etoxicarbonil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas..	115
3-Aril-1-fenil-2-propen-1-onas (bencilidenacetofenonas).....	120
2,4-Diaril-4-oxobutanonitrilos.....	120
3,5-Diaril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	122
2-Alquiliden-3-fenil-3-oxopropanonitrilos.....	124
3-Alquil-4-ciano-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	125
2-Ariliden-3-oxobutanonitrilos.....	127
3,5-Diciano-4-fenil-2,6-dimetil-4H-pirano.....	128
4-Ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina.....	130
3-Aril-4-ciano-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	131
2-Isopropilmetilen-3-oxobutanonitrilo.....	132
4-Ciano-3-isopropil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas.....	133
2-Benciliden-3-oxopropanonitrilo.....	134
4-Ciano-3-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina.....	134
3-Aril-1-fenil-2-nitropropenonas.....	136
4-Aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas.....	139
2-Bromo-1,3-difenilpropenona.....	145

	<u>pag.</u>
4-Ciano-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina.....	146
3,4-Diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-amino-2-oxoleno.....	147
3,4-Diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-oxolano.....	148
3-Ciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-3-oxoleno.....	149
3-Fenil-4-metoxicarbonilsuccinimida.....	149
5. COLECCION DE ESPECTROS.....	151
6. CONCLUSIONES.....	241
7. BIBLIOGRAFIA.....	245



INTRODUCCION

La síntesis de compuestos heterocíclicos, así como el estudio de su estructura y reactividad atrae en la actualidad la atención de numerosos grupos de investigadores, existiendo una vasta variedad de publicaciones en revistas generales y especializadas. Nuestro grupo de trabajo del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid - que desde hace varios años se ocupa de estos temas - ha estudiado y desarrollado diversas síntesis de diferentes sistemas heterocíclicos. Así se han obtenido 2-aminopiridinas por reacción de aldehidos y malononitrilo en medio básico :

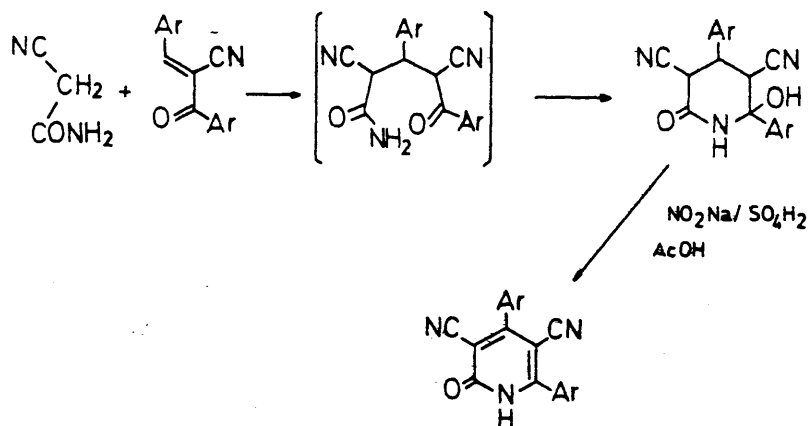


La reacción puede efectuarse en un solo paso<sup>1</sup> o en dos pasos con ais

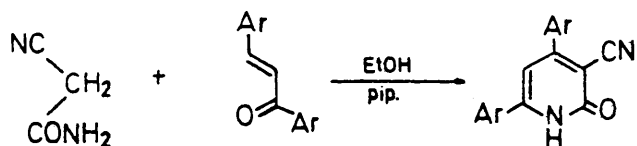
amiento del alquiliden malononitrilo intermedio<sup>2,3</sup>. Si se utiliza alquili-  
dencianacetatos de etilo se llega a 2-hidroxipiridinas<sup>4</sup>.

También se han desarrollado síntesis de pirimidinas<sup>5</sup>, pirimidinonas<sup>6</sup>,  
triazinas<sup>7</sup>, triazoles y oxadiazoles<sup>8</sup>.

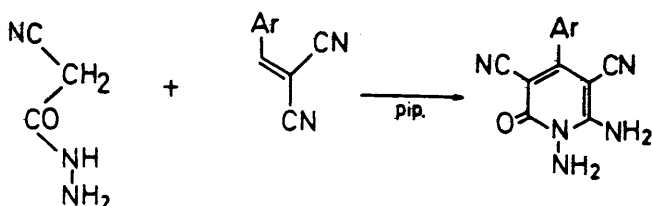
La formación de 2-piridonas se ha logrado también por reacción entre  
 $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos y cianoacetamida<sup>9</sup>.



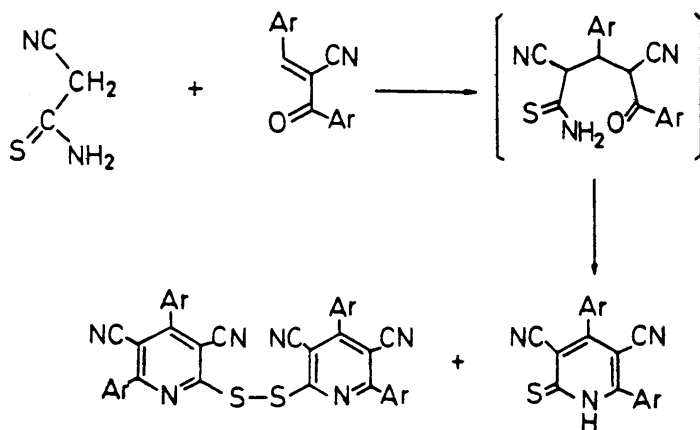
Asimismo la reacción de bencilidenacetofenonas con cianoacetamida  
conduce a 4,6-diaril-3-ciano-2-piridonas<sup>10</sup>:



y la de bencilidenmalononitrilos con hidrazida cianacética a N-amino-2-  
-piridonas<sup>11</sup>:

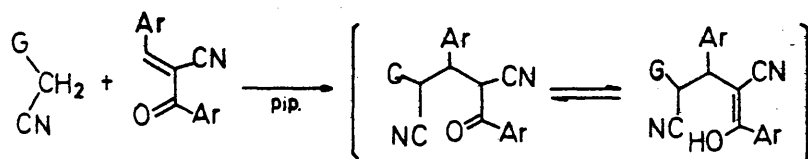


La sustitución del oxígeno de la cianoacetamida por un átomo de azufre no provoca cambios sustanciales en el curso de la reacción. Así los  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos reaccionan con la cianotioacetamida conduciendo a las correspondientes 2-piridonas junto con sus productos de dimerización oxidativa : los bis-piridildisulfuros<sup>12</sup>:

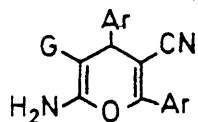


También se ha llevado a cabo la síntesis de 4H-piranos por reacción entre  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos y malononitrilo o cianacetato de etilo. Al igual que en los casos anteriores, la reacción se inicia por una adición de Michael del compuesto con el grupo metileno activo al doble enlace de

la propenona. El cetonitrilo intermedio se cicla de modo espontáneo, posiblemente a través de la forma enólica, al correspondiente 4H-pirano<sup>13,14,15</sup>:

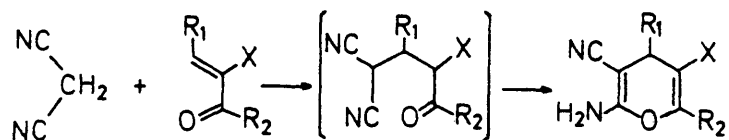


G = CN, CO<sub>2</sub>Et



Con  $\alpha$ -benzoilcinamatos de etilo como productos de partida se obtienen también 4H-piranos por reacción con malononitrilo, pero la reacción no tiene lugar si en vez del malononitrilo se utiliza cianacetato de etilo<sup>16</sup>.

Esta síntesis de 4H-piranos tiene una gran generalidad, como se ha comprobado recientemente<sup>17</sup> y se puede aplicar a un gran número de cetonas  $\alpha$   $\beta$ -insaturadas:



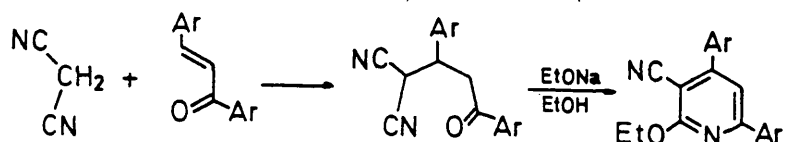
X = CN, CO<sub>2</sub>Et, COCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, arilo

R<sub>1</sub> = alquilo, arilo, hetarilo, dialquilo

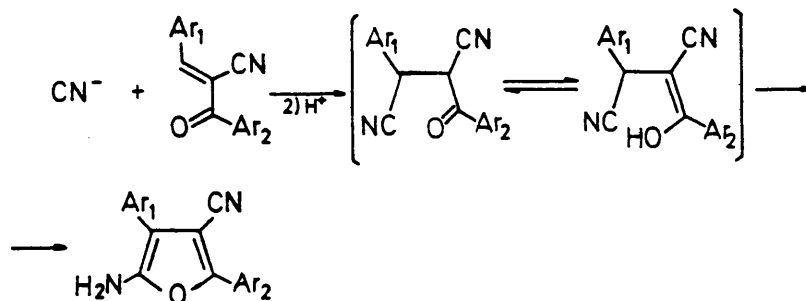
R<sub>2</sub> = alquilo, arilo, H

Sin embargo existen algunas limitaciones. Cuando X = H, la reacción se detiene en el aducto de Michael, no produciéndose la ciclación espontánea.

nea. Esto está de acuerdo con que la ciclación transcurra a través de la forma enólica del cetonitrilo intermedio. Esta forma estaría estabilizada por conjugación con los grupos nitrilo, éster, etc, no existiendo esta posibilidad cuando X = H. El tratamiento con etóxido sódico del cetonitrilo aislado tras la adición de Michael, conduce a una piridina<sup>18</sup>:



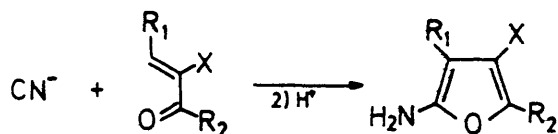
La sustitución del malononitrilo por cianuro de hidrógeno daría origen, en teoría, a heterociclos con un carbono menos, suponiendo que el proceso fuese análogo. Esta hipótesis llevó en un reciente trabajo de nuestro grupo, a la síntesis de 2-aminofuranos, por adición de cianuro de hidrógeno a  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos<sup>19</sup>:



La reacción transcurre de una forma paralela a la síntesis de 4H-piranos: en primer lugar se produce la adición tipo Michael del ión cianuro al  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilo, y el aducto así formado, en medio ácido se cicla espontáneamente al furano, posiblemente también a través de la forma enólica, muy estabilizada por la conjugación del doble enlace con el grupo ciano.

Esta síntesis es de gran interés debido a que los 2-aminofuranos son compuestos poco estudiados, por su gran inestabilidad. Su estabilidad aumenta sin embargo con la introducción en el anillo de grupos electroattractores<sup>20</sup>.

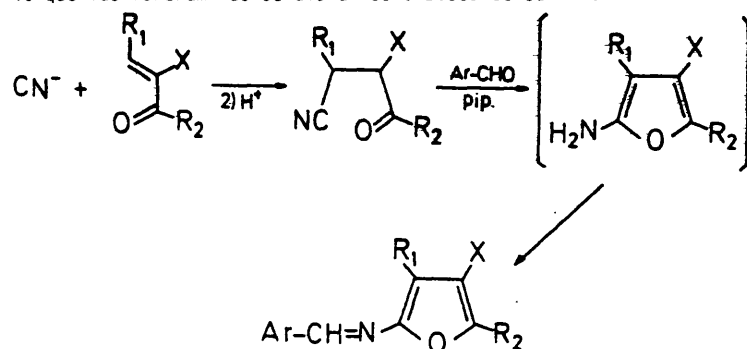
Como consecuencia de ello, resultaba importante comprobar si esta reacción tenía aplicabilidad general, como en el caso de los 4H-piranos, o bien era una reacción particular de los  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos. El estudio de la generalidad de esta reacción ha sido, por tanto, el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral. De esta forma la adición de cianuro de hidrógeno a diversos compuestos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados permitiría la síntesis de una gran variedad de 2-furanaminas con diversos sustituyentes en el anillo :



Asimismo resultaba de gran interés conocer el efecto que los diversos sustituyentes ejercían sobre el curso de la reacción.

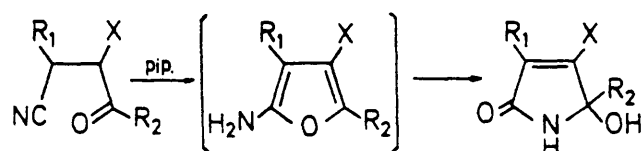
En la mayoría de los casos estudiados, se ha encontrado que la reacción se detiene en el producto de adición de cianuro de hidrógeno, no produciéndose la ciclación espontánea a la furanamina, posiblemente por la inestabilidad de ésta. Consecuentemente, el bloqueo del grupo amino, responsable de la inestabilidad de las furanaminas, produciría posiblemente furanos estables. Este razonamiento resultó efectivamente correcto y ha permitido la síntesis de una gran variedad de compuestos por tratamiento de los aductos intermedios con un aldehído aromático y piperidina como catalizador.

con lo que las furanaminas se aislan como bases de Schiff.

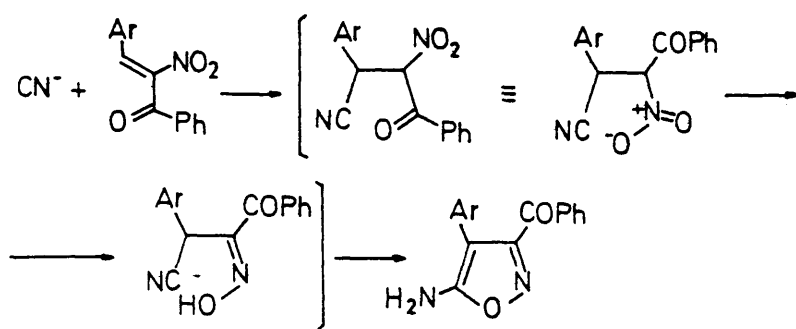


Esta ciclación es muy general y ha tenido éxito con todos los cetonitrilos ensayados.

Por otra parte, la ciclación de algunos cetonitrilos en ausencia de aldehído ha conducido a la formación de 5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas, posiblemente por un proceso de cicloadición Diels-Alder del oxígeno singlete a la furanamina<sup>21,22,23</sup> formada en primer lugar y muy inestable para poder ser aislada, aunque tampoco puede descartarse la intervención del agua (vea se discusión de resultados apdo. 3.B.3) :



Sin embargo cuando  $\text{X} = \text{NO}_2$ , la reacción sigue un curso diferente y el oxonitrilo proveniente de la adición de cianuro de hidrógeno a las 2-nitropropenonas se cicla de manera espontánea a un isoxazol por ataque del oxígeno del grupo nitro al ciano :

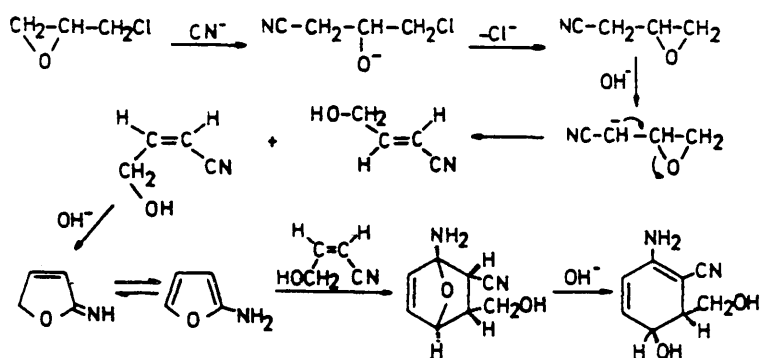


Estas son, por tanto, las líneas generales del trabajo que se expone a continuación, haciéndose en primer lugar una revisión bibliográfica de los pocos métodos de síntesis descritos para las 2-furanaminas y 5-isoxazolaminas, así como algunos casos de adición de cianuro de hidrógeno a propenonas. A continuación se hace la exposición y discusión de resultados, agrupando los productos por series afines, incluyendo en cada apartado la síntesis de los productos de partida, la obtención de los cetónitrilos intermedios y la ciclación de éstos. A continuación se dedica un apartado al estudio espectroscópico, para finalizar con la parte experimental, colección de espectros, conclusiones y bibliografía.

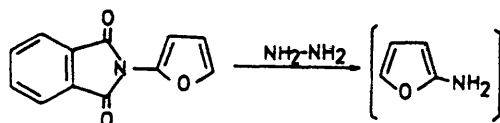
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La química de las 2-furanaminas resulta en gran medida desconocida. debido posiblemente a la escasa estabilidad de estos compuestos. De hecho, la propia 2-furanamina no ha sido aislada nunca y todos los métodos clásicos de obtención de aminas (transposición de Beckman, método de Curtius, reducción de nitrofuranos, etc) han fracasado.

Jonson<sup>24</sup> postula la formación "in situ" de la 2-furanamina en la siguiente secuencia de reacciones :



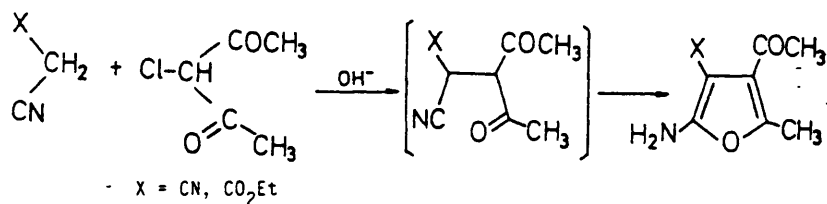
Reisch<sup>25</sup> detecta la formación de la 2-furanamina por GLC-MS y <sup>1</sup>H-RMN mediante una síntesis de tipo Gabriel :



Sin embargo, cuando en el anillo se introducen grupos fuertemente electroattractores se consigue la estabilización y el aislamiento de las 2-furanaminas. Así se conocen el 5-amino-2-furoato de etilo y el 5-amino-4-nitro-2-furoato de etilo<sup>20</sup>. También se ha preparado el 5-amino-2-furfural por hidrogenación del correspondiente nitrocompuesto<sup>26</sup>.

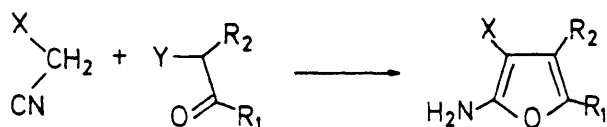
Todas estas furanaminas se han obtenido por transformaciones de grupos ya unidos al anillo furánico. En las síntesis que a continuación se describen se obtienen 2-furanaminas a partir de precursores de cadena abierta, que van a dar lugar a un 4-oxonitrilo, que se cicla espontáneamente en muchos casos a la correspondiente 2-furanamina .

Westöo es el primero en emplear uno de estos métodos para la obtención de 2-furanaminas. Para ello hace reaccionar 3-cloro-2,4-pentanediona con malononitrilo o cianacetato de etilo, obteniendo de esta forma la 3-ciano o 3-carbetoxi-4-acetil-2-furanamina<sup>27</sup> :



De igual manera Korte y Trautner<sup>28</sup>, así como Temnikova y col.<sup>29-32</sup>

obtienen 2-furanaminas por reacción de  $\alpha$ -halocetonas con malononitrilo o cianacetato de etilo :

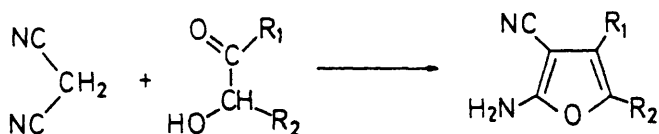


X = CN, CO<sub>2</sub>Et      Y = halógeno

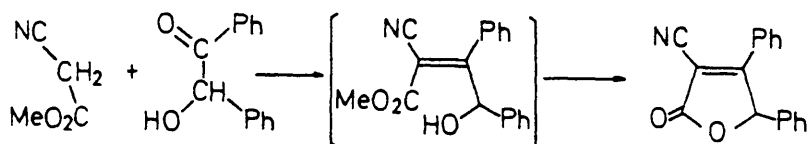
R<sub>1</sub> = Ph, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Et, COCH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = Ph, CO<sub>2</sub>Et, COCH<sub>3</sub>, COPh

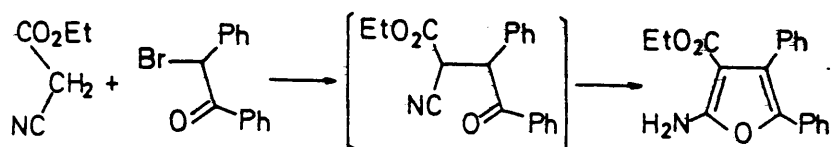
Gewald<sup>33</sup> ha desarrollado una importante síntesis de 3-ciano-2-furanaminas sustituidas a partir de aciloinas y malononitrilo, utilizando di- o trietilamina como catalizador :



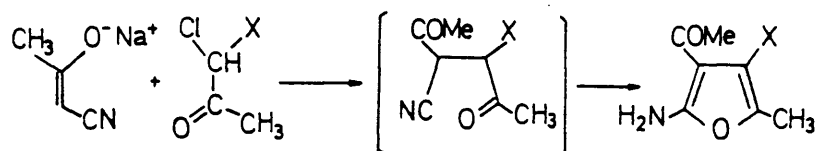
Cabe destacar que si la reacción anterior se efectúa entre la benzoina y el cianacetato de etilo o cianacetamida, en vez del malononitrilo, lo que se obtiene es un 2-oxo-3-oxoleno<sup>33</sup> :



La ciclación se produce por el grupo metoxicarbonilo, debido a que el compuesto intermedio debe poseer la configuración indicada, ya que cuando existe libertad de giro, parece tener preferencia la ciclación por el grupo ciano<sup>28</sup> :

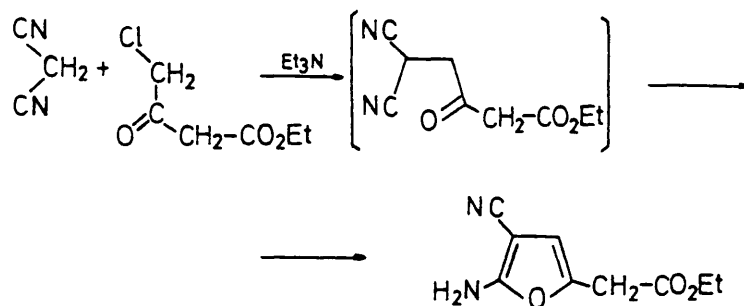


Por reacción de la sal sódica de la cianacetona con  $\alpha$ -clorocetonas con grupos electroattractores Blount y col.<sup>34</sup> han sintetizado diversas 2-furanaminas :



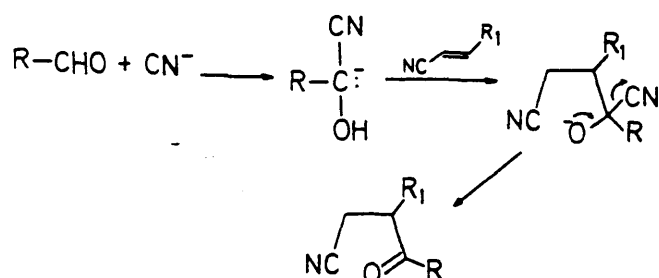
X = CN, CO<sub>2</sub>Me, COCH<sub>3</sub>

Finalmente, otra síntesis de 2-furanaminas por ciclación de 4-oxonitrilos es la de Kato y col.<sup>35</sup>, que hacen reaccionar el malononitrilo con el cloroacetilacetato de etilo en medio básico :

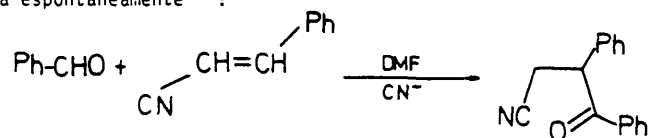


Todas estas síntesis tienen como característica general la presencia de uno o, más frecuentemente, varios grupos electroattractores, de tal forma que cuando esta condición no se cumple, no se produce la ciclación espontánea del 4-oxonitrilo. En relación con ello, la síntesis de Stetter, consis-

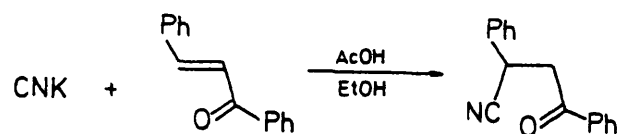
tente en una condensación de tipo benzofínico catalizada por iones cianuro entre aldehidos y nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados, conduce a los 4-oxonitrilos como productos finales<sup>36-40</sup> :



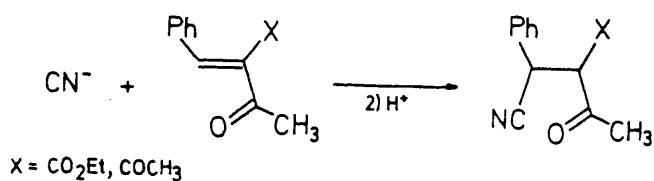
Así por ejemplo, la condensación del benzaldehido con el cinamonitrilo conduce al 3,4-difenil-4-oxobutanonitrilo, compuesto estable y que no se cicla espontáneamente<sup>40</sup> :



La adición de ácido cianhídrico a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados también conduce a 4-oxonitrilos. De esta forma la bencilidenacetofeno na adiciona ácido cianhídrico conduciendo a 2,4-difenil-4-oxobutanonitrilo<sup>41</sup> :



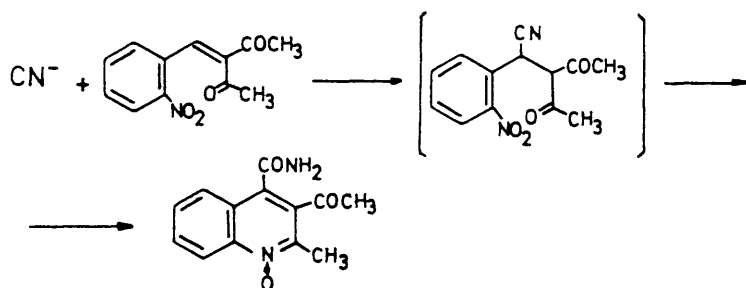
La bencilidenacetilacetona y el bencilidenacetilacetato de etilo también adicionan ácido cianhídrico para dar los correspondientes aductos<sup>42</sup> :



Si bien tanto estos aductos como el correspondiente a la bencilidenacetofenona no se ciclan de manera espontánea, la ciclación de los mismos a las bases de Schiff de las furanaminas correspondientes constituye una parte de la presente memoria (apdos. 3.A.3, 3.B.3 y 3.C.3).

También se encuentra descrita la adición de cianuro de hidrógeno a diversas nitrobencilidenacetetonas, llegando a distintos productos según la posición del grupo nitro<sup>43</sup>.

Cuando el grupo nitro se encuentra en orto, interviene directamente en la ciclación, llegándose a un N-óxido de quinoleína :

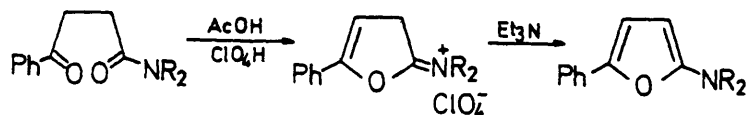


Con o-nitrobencilidenacetofenona y α-benzoil-o-nitrocinnamato de etilo se producen ciclaciones análogas<sup>43</sup>.

Si el grupo nitro se encuentra en posición meta, se llega al producto

de adición correspondiente, mientras que si se encuentra en para, se produce la ciclación espontánea a 2-furanamina<sup>43</sup>.

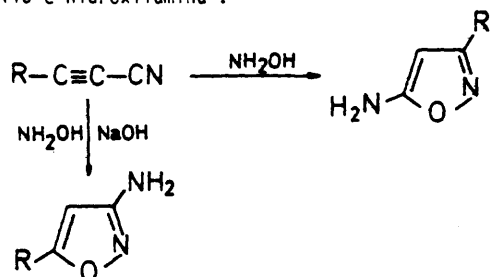
Por último, en lo que se refiere a las 2-furanaminas, cabe señalar también que las N,N-dialquil-2-furanaminas deben ser más estables que las 2-furanaminas, ya que se encuentra descrita la 5-fenil-N,N-dialquil-2-furanamina, obtenida por la siguiente secuencia<sup>44</sup>:



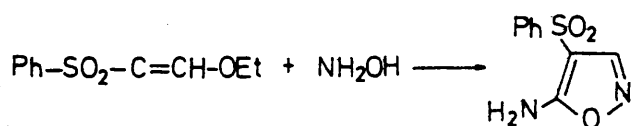
#### 5-Isoxazolaminas

Así como solo existen unos pocos métodos de síntesis de 2-furanaminas son numerosas y variadas las rutas que conducen a 5-isoxazolaminas. A continuación se hace un resumen de las más importantes.

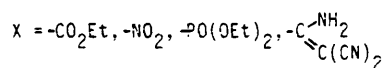
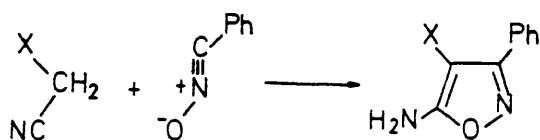
Iwai y Nakumara<sup>45</sup> describen la síntesis de 5-isoxazolaminas a partir de cianuro de alquínilo e hidroxilamina:



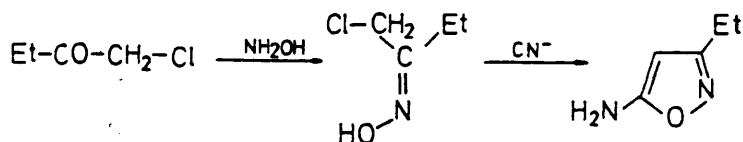
También se ha empleado la hidroxilamina en diversas síntesis<sup>46-49</sup>, como por ejemplo en la reacción de ésta con 2-(fenilsulfonil)-3-etoxipropionitrilo:



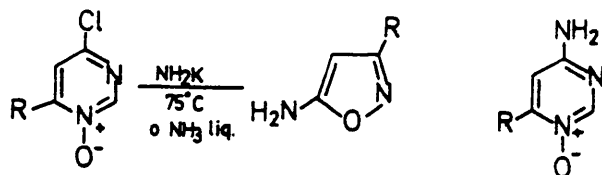
En otro tipo de síntesis el anillo de isoxazolamina se crea a partir de dos fragmentos : por un lado el fragmento  $-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{O}^-$  de los óxidos de nitrilo y por otro dos átomos de carbono de nitrilos con grupos metileno activos<sup>50-53</sup> :



Otro caso en el que el grupo ciano aporta el átomo de carbono 5 del anillo de isoxazol es el siguiente<sup>54,55</sup> :



Una última síntesis se basa en transformaciones de heterociclos. Van der Plas y col.<sup>56</sup> han publicado la transformación de un N-óxido de pirimidina en una 5-isoxazolamina, por acción del amiduro potásico a  $-75^\circ\text{C}$  :



EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS

3.A 4-Acil-3-aryl-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alkil- o aril-sustituidas (10, 11, 12, 13) y 3,5-diaril-4-benzoil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas (9)

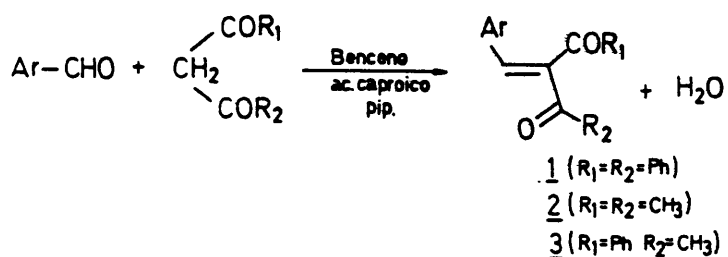
De acuerdo con el esquema general de trabajo, se planteó como primera parte del mismo, la síntesis de furanos a partir de propenonas 2-acil-sustituidas. El grupo acilo debería estabilizar por conjugación la forma enólica del cetonitrilo intermedio y, además, -dado su carácter atractor de electrones- estabilizar también las 2-furanaminas correspondientes. Sin embargo la reacción de las acilpropenonas con ácido cianhídrico se detiene en los cetonitrilos intermedios. Estos se pueden ciclar, no obstante, a furanaminas por tratamiento con aldehído aromático y piperidina como catalizador, quedando el grupo amino como N-arylidenderivado. Se pueden ciclar también a 2-oxo-3-pirrolinas y favorecer la formación de uno u otro heterociclo dependiendo de las condiciones y los sustituyentes. En este apartado se discuten estas reacciones, así como la regioselectividad del proceso cuando los dos grupos acilos que intervienen son distintos.

3.A.1 Productos de partida : 2-acil-3-arylpropenonas 1-alkil- o aril-sustituidas (1, 2, 3)\*

La síntesis de estos productos se ha realizado siguiendo el método general de Pratt<sup>57</sup>. Se hace reaccionar el aldehído aromático con el compuesto con el grupo metileno activo en medio bencénico, utilizando ácido caprói-

\* A efectos de sistematización se han nombrado los compuestos de partida como propenonas sustituidas en la mayor parte de los casos. Sin embargo en la parte experimental se recurre ya a la nomenclatura sistemática.

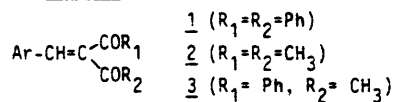
co y piperidina como catalizador y con eliminación continua del agua des-  
prendida :



Parece ser que el paso inicial es la formación de la imina o sal de iminio a partir del aldehído aromático y la piperidina<sup>58-63</sup>. La reacción posterior con el anión enolato o enol derivado del compuesto con el grupo metileno activo, produce un compuesto amínico intermedio, que por eliminación de piperidina rinde el producto final.

En la tabla I figuran los productos obtenidos de esta serie.

TABLA I



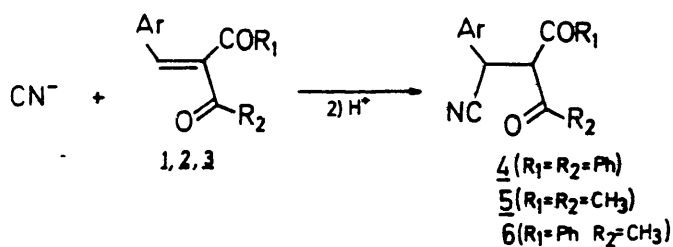
Comp.	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rend. %	P.F. (°C)	P.e.
<u>1a</u>	Ph	Ph	Ph	70	87-88	
<u>1b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph		Aceite no destilable	
<u>1c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	71	91-93	
<u>1d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	55	94-97	
<u>1e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	65	103-105	
<u>2a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	95-99	

Tabla I (cont.)

Comp.	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rend.%	P.F.(°C)	P.e.
<u>2b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	67		112-117(3.10 <sup>-3</sup> mbar)
<u>2c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83	74	
<u>2d</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	72	72-73	
<u>3a</u>	Ph	Ph	CH <sub>3</sub>	65	99-100	
<u>3b</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	59	72-75	
<u>3c</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	70	88-92	

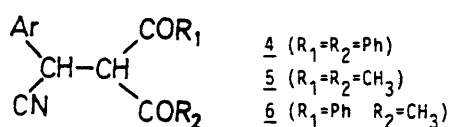
3.A.2 Adición de cianuro de hidrógeno a las 2-acil-3-aryl-propenonas 1-alkil- o aril-sustituidas (1, 2, 3).

La adición de los elementos del cianuro de hidrógeno a las 2-acilpropenonas es una reacción rápida que transcurre a temperatura ambiente y por simple adición de una disolución acuosa concentrada de cianuro potásico sobre la suspensión de la propenona (1, 2, 3) en etanol. Al cabo de una hora o menos desaparece el producto de partida (cromatografía en capa fina), y la adición de la mezcla de reacción sobre ácido clorhídrico diluido suministra los 3-acil-2-aryl-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituidos\* (4, 5, 6) correspondientes con buenos rendimientos, no obteniéndose en ningún caso 2-furanaminas.



Los 4-oxobutanonitrilos sintetizados de esta forma se correlacionan en la tabla II, en la que se especifican también los tiempos de reacción, por ser éste un factor importante, como se indica más adelante.

TABLA II



Comp.	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rto. %	tiempo reacc. (min.)	P.F. (°C)
<u>4a</u>	Ph	Ph	Ph	93	60	143-145
<u>4b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	72	50	145
<u>4c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	66	75	115-116
<u>4d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	70	50	147-149
<u>4e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	79	60	158-160
<u>5a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	86	60	124-126
<u>5b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	86	60	85-86
<u>5c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	80	60	95-96
<u>5d</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	87	60	106-107
<u>6a</u>	Ph	Ph	CH <sub>3</sub>	88	60	110-112
<u>6b</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	59	60	122-124
<u>6c</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	70	60	116-119

Cuando la reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 24

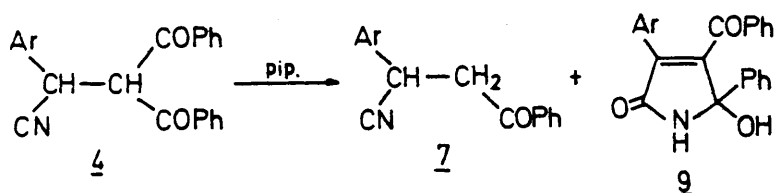
\* Al igual que con los compuestos de partida, los productos de adición de cianuro de hidrógeno a las propenonas se nombran como 4-oxobutanonitrilos a efectos de sistematización y comprensión, empleando la nomenclatura sistemática en la parte experimental.



los dos grupos acilo unidos al carbono 3 diferentes, tal como se deduce del estudio de su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . No fue necesaria su separación y se utilizó la mezcla de diastereómeros en las reacciones posteriores de ciclación, porque en éstas se pierde la quiralidad.

### 3.A.3 Ciclación de los 3-acil-2-aril-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituidos (4, 5, 6)

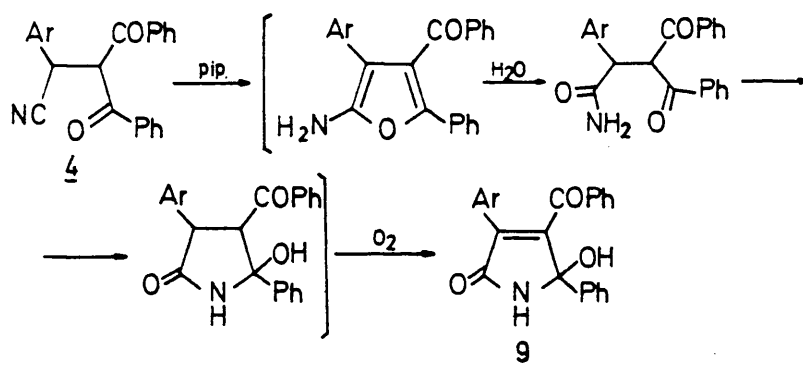
El hecho de que la adición de cianuro de hidrógeno a las 2-acilpropanonas conduzca a los 4-oxonitrilos, a diferencia de lo que ocurría en la misma adición a los  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos<sup>19</sup>, en las que no se aislaba el oxonitrilo intermedio por producirse la ciclación espontánea a furanamina, ponía de manifiesto que habría dificultades para la formación de las furanaminas correspondientes, posiblemente debido a su inestabilidad. Aún así se intentó la ciclación de estos 4-oxonitrilos en medio básico, utilizando piperidina como catalizador.



La reacción se realizó en diversas condiciones (Tabla III), conduciendo en todos los casos a una mezcla de dos productos, que se separaron por cromatografía en columna. Se caracterizaron por sus propiedades espectroscópicas como 3,5-diaril-4-benzoil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas (**9**) y 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (**7**). La estructura de estos últimos fue además confirmada por comparación con una muestra preparada por adición de

cianuro de hidrógeno a la bencilidenaetofenona (ver apdo. 3.A.2)<sup>41</sup>.

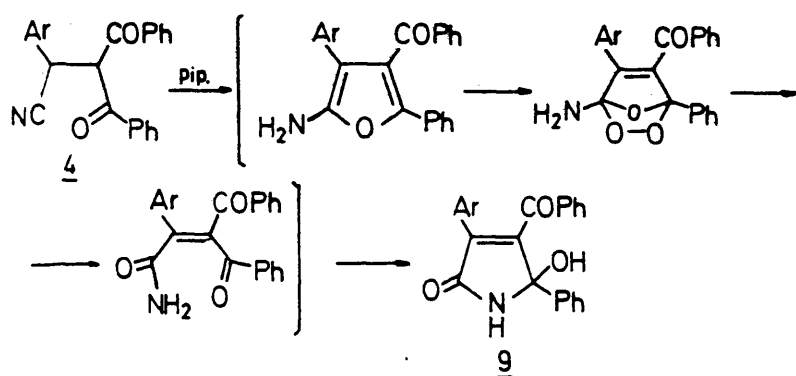
La formación del producto 7 está clara, y tal como se ha visto en el apartado anterior proviene de la reacción de tipo retro-Claisen de 4, catalizada por la piperidina. Lo que no está tan claro es la formación de la pirrolona 9, que puede originarse por diferentes caminos. Uno de estos caminos pasaría por la formación del 2-aminofurano, que sufriría la adición inicial de agua, con formación de una cetoamida, que se ciclaría espontáneamente por ataque del nitrógeno amídico al grupo carbonilo seguido de deshidrogenación por acción del oxígeno atmosférico para dar finalmente 9 :



Otro posible camino para la formación de la pirrolona sería la ciclo adición Diels-Alder de oxígeno singlete a la furanamina para dar una 4-oxo-butenamida que se ciclaría espontáneamente.

Transformaciones de anillo similares aparecen descritas en la bibliografía para 2-furilcarbamatos<sup>21</sup> y 2-aminofuran-3-carbonitrilos<sup>22,23</sup>, en donde se supone la formación de intermedios de tipo endoperóxido de furanc.

Este proceso está esquematizado en la página siguiente :



Este último camino parece el más probable a la vista de los resultados de la tabla III, en donde se observa que un aumento en la proporción de agua del etanol utilizado como disolvente apenas se traduce en un aumento en la proporción de pirrolona y que los mejores rendimientos en pirrolona se obtienen empleando etanol absoluto.

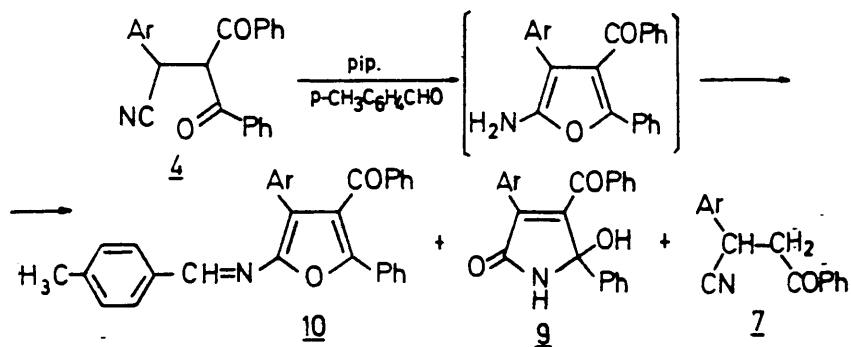
Tabla III

Condiciones	<u>7</u>	<u>9</u>	
EtOH	66%	34%	
EtOH-H <sub>2</sub> O(75:25)	64%	35%	Ar = Ph
EtOH absoluto	10%	60%	

Por lo tanto, el furano se forma, pero no resulta estable y evoluciona rápidamente a otro sistema heterocíclico. Como la inestabilidad de las furanaminas hay que atribuirle al grupo amino y a su capacidad electrodonadora, si se atenuase ésta, la furanamina podría resultar estable. Con esta idea - la de transformar la furanamina en un producto estable inmediatamente

después de su formación- se han realizado ensayos de formación de la furanamina en presencia de reactivos capaces de "atrapar" la amina a medida que se va formando. Entre otros reactivos, podrían en principio considerarse al anhídrido acético o algún aldehído aromático. Con anhídrido acético se formaría el N-acetilderivado, con lo que el nitrógeno amínico pasaría a ser amídico y con aldehído aromático, una base de Schiff. también con un átomo de nitrógeno más deficitario de electrones.

Ensayados ambos reactivos, se encontró que en presencia de anhídrido acético la reacción de formación de la furanamina no tiene lugar, pero que en presencia de p-metilbenzaldehído a temperatura ambiente y con piperidina como catalizador, se consigue el aislamiento de la furanamina en forma de N-(p-metilbenciliden) derivado, como un sólido amarillo que precipita en el medio de reacción y es perfectamente estable. Se obtienen además cantidades variables de 3,5-diaril-4-benzoil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas (9) y en algún caso trazas de 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (7) proveniente de la reacción de tipo retro-Claisen, dependiendo de las condiciones de reacción.



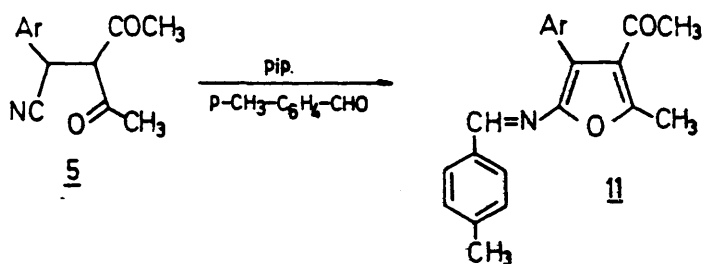
Condiciones	<u>10</u>	<u>9</u>	<u>7</u>	
EtOH	29%	36%	8%	Ar = Ph
EtOH absoluto	67%	6%	-	

El rendimiento en furano sube espectacularmente cuando se emplea etanol absoluto como disolvente, minimizándose de este modo la formación de la pirrolona, sin que de esta forma sea apreciable la cantidad de producto proveniente de la reacción retro-Claisen.

La naturaleza del grupo arilo también tiene influencia sobre la proporción de furano/pirrolona. Así, con sustituyentes electrodonadores aumenta la proporción de pirrolona, mientras que con sustituyentes electroattractores aumenta la proporción de furano, tal como era de prever, ya que los grupos electroattractores aumentan la estabilidad de las furanaminas<sup>64,65</sup> (Tabla IV).

Ante los buenos resultados obtenidos en la obtención de furanos, este método se tomó ya en adelante como procedimiento general para ciclación de 4-oxonitrilos a furanos.

De esta forma los 3-acetil-2-aril-5-metil-4-oxobutanonitrilos (5) se ciclan a 4-acetil-3-aril-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas (11) por reacción con p-metilbenzaldehído y piperidina como catalizador :



En este caso la reacción se lleva a reflujo de etanol absoluto, completándose al cabo de 2 horas. En la tabla IV se encuentran relacionados los productos de esta serie así obtenidos.

En el caso particular de los 2-aril-3-benzoil-4-metil-4-oxobutanonitrilos (6) existen dos grupos acilo diferentes en el carbono  $\beta$  respecto del grupo nitrilo y por tanto se pueden producir dos ciclaciones alternativas. Presentaba, por tanto, interés el estudio de la regioselectividad del proceso y de esta forma conocer cual de los grupos acilo es más reactivo de cara a la ciclación a furano, o si por el contrario, la naturaleza de este grupo no influye en la reacción. Cabe esperar que si la ciclación ocurre a través de la forma enólica ésta esté más estabilizada en la forma A, por estar más conjugada que en la B, donde existe una menor conjugación (véase esquema página siguiente). El tautómero A conduciría al furano 12, mientras que el B al 13. Este razonamiento es correcto, porque si bien se obtiene siempre una mezcla de ambos furanos la relación 12/13 es en general mayor que 1. Por recristalizaciones sucesivas se obtiene el 12 en estado puro.

Esta reacción se efectúa a reflujo de etanol absoluto durante un par de horas. Los productos obtenidos figuran en la Tabla IV. Las proporciones relativas de ambos compuestos se determinaron por  $^1\text{H-RMN}$ . Los furanos 13 no pudieron obtenerse en estado puro, pues no se logró separarlos de los 12 y por tanto no figuran sus constantes físicas.

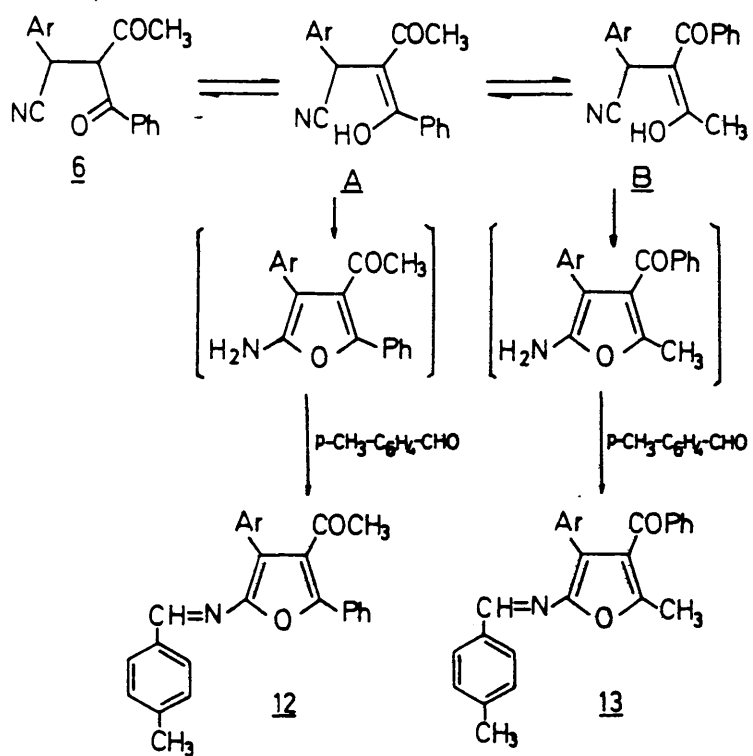
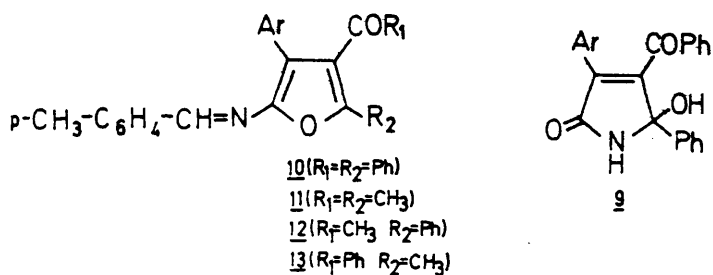


TABLE IV



Comp.	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rto. (%)	P.F. (°C)
<u>10a</u>	Ph	Ph	Ph	67	156-158
<u>9a</u>	Ph	-	-	5 <sup>a)</sup> 61 <sup>b)</sup>	173-175
<u>10b</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	33	151-154
<u>9b</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	27 <sup>a)</sup>	207-209
<u>10c</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	30	155
<u>9c</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	41 <sup>a)</sup>	192-194
<u>10d</u>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	74	151-154
<u>9d</u>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	13 <sup>a)</sup> 32 <sup>b)</sup>	136-138
<u>10e</u>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	50	176-178
<u>9e</u>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	28 <sup>a)</sup>	180-190 (desc.)
<u>11a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	52	70-72
<u>11b</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61	98-99
<u>11c</u>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	45	116-117
<u>11d</u>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	73	132-133
<u>12a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	Ph	60	148-150
<u>13a</u>	Ph	Ph	CH <sub>3</sub>	11	-

Tabla IV (cont.)

Comp.	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rto. (%)	P.F. (°C)
<u>12b</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	32	145-147
<u>13b</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	10	-
<u>12c</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	37	154-156
<u>13c</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	37	-

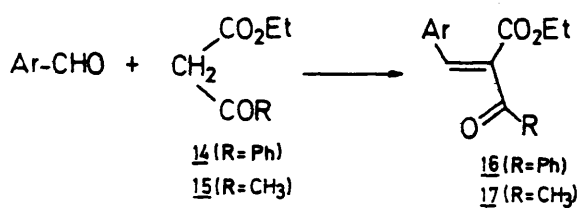
- a) Rendimiento obtenido en la ciclación de 4 con p-metilbenzaldehído y piperidina.
- b) Rendimiento obtenido en el tratamiento básico de 4.

### 3.8 3-Aril-4-etoxicarbonil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alkil- o aril-sustituidas (20, 21)

La introducción del grupo etoxicarbonilo en la posición 2 de las pro-  
penonas de partida llevó a la síntesis de los  $\alpha$ -acilcinamatos de etilo (16,  
17), productos fácilmente asequibles, cuyo empleo resultaba interesante co-  
mo sustratos de partida en la obtención de furanos. Estos productos, como  
se ha visto en los antecedentes bibliográficos, reaccionan con facilidad  
con malononitrilo para dar 2-amino-4H-piranos<sup>15,17</sup>, produciéndose primero  
una adición de Michael, seguida de ciclación del oxonitrilo intermedio, sin  
que sea posible su aislamiento. Por el contrario la reacción de los  $\alpha$ -ben-  
zoil y  $\alpha$ -acetilcinamatos de etilo (16, 17) con cianuro de hidrógeno conduce  
a los 4-oxonitrilos correspondientes, por adición conjugada. La ciclación  
de éstos se consigue por tratamiento con p-metilbenzaldehído y piperidina  
como catalizador, con formación de las N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas  
correspondientes.

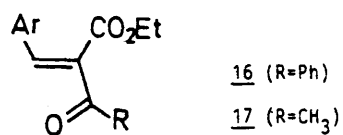
#### 3.8.1 Productos de partida : $\alpha$ -acilcinamatos de etilo (16, 17)

Se han preparado  $\alpha$ -benzoil- y  $\alpha$ -acetilcinamatos de etilo (16, 17) por  
condensaciones tipo Knoevenagel entre aldehídos aromáticos y benzoilacetato  
de etilo (14) o acetilacetato de etilo (15) respectivamente. Los  $\alpha$ -benzoil-  
cinamatos de etilo (16) se obtienen a temperatura ambiente por simple mezcla  
de los reactivos<sup>66-69</sup>. Los  $\alpha$ -acetilcinamatos de etilo (17) se obtienen en  
benceno o dioxano como disolvente y piperidina o ácido-caproico-piperidina  
como catalizador<sup>70-75</sup>.



En la tabla V se relacionan los  $\alpha$ -acilcinamatos de etilo (16, 17) preparados, así como su rendimiento y sus constantes físicas.

TABLA V

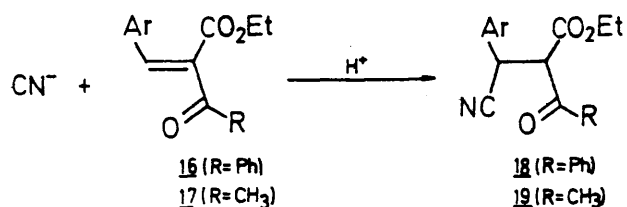


Comp.	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.e. (°C/mbar)
<u>16a</u>	Ph	Ph	46	96-98	-
<u>16b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	59	aceite no destilable	-
<u>16c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	69	89-90	-
<u>16d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	67	112-113	-
<u>16e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	70	aceite no destilable	-
<u>17a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	45	-	126-127/0,2
<u>17b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	53	73-74	-
<u>17c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	30	-	125-127/0,03
<u>17d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	71	74-75	-
<u>17e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	33	86-87	-

### 3.8.2 Adición de cianuro de hidrógeno a los $\alpha$ -acilcinamatos de etilo (16,17)

La obtención de los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituídos (18, 19) supone la adición conjugada de ácido cianhídrico a los  $\alpha$ -acilcinamatos de etilo. Los mejores resultados se obtienen utilizando cianuro potásico en exceso en disolución acética, o bien añadiendo la mezcla de reacción sobre ácido clorhídrico diluido, una vez finalizada la reacción del  $\alpha$ -acilcinamato de etilo con el cianuro.

La reacción transcurre fácilmente a temperatura ambiente por simple adición de los reactivos en etanol como disolvente.

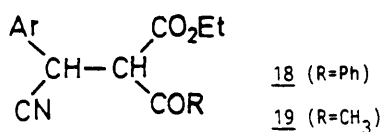


Los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituídos (18, 19) se obtienen como aceites. Los compuestos 18 y 19 presentan dos centros quirales y existen como mezcla de diastereómeros claramente visibles en sus espectros de resonancia magnética nuclear protónica, lo cual es posiblemente la causa que dificulta su cristalización. Únicamente se obtuvo como sólido el 3-etoxicarbonil-4-metil-2-(p-metoxifenil)-4-oxobutanonitrilo (19c) y en este caso el sólido cristalino aislado contiene solo uno de los diastereómeros, como indica su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ .

Los productos obtenidos tienen la suficiente pureza para utilizarlos en reacciones posteriores y, aunque los aceites no destilan, se puede proceder a su ulterior purificación hasta pureza analítica por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice.

La tabla VI recoge los compuestos obtenidos con diferentes sustituyentes.

TABLA VI



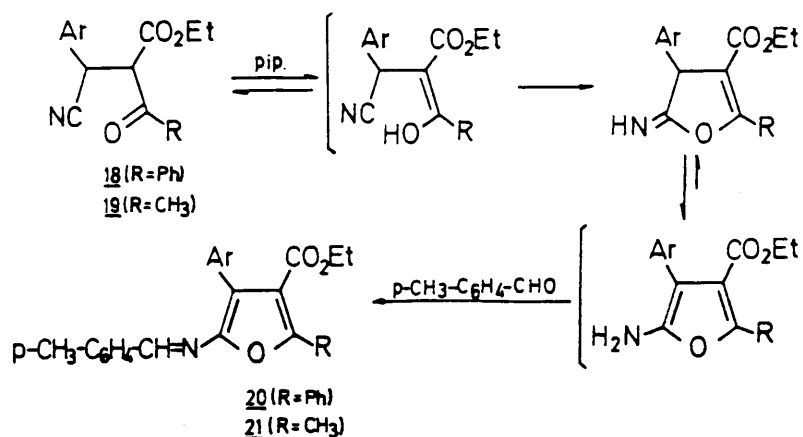
Compuesto	Ar	R	Rendimiento (%)	P.F. (°C)
<u>18a</u>	Ph	Ph	55	aceite no dest.
<u>18b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	68	aceite no dest.
<u>18c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	87	aceite no dest.
<u>18d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	-	-
<u>18e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	87	aceite no dest.
<u>19a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	73	aceite no dest.
<u>19b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	86	74-76
<u>19c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	96	76-78
<u>19d</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	-	aceite no dest.
<u>19e</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	88	64

El producto 18d no se pudo obtener ya que la reacción condujo a una compleja mezcla de productos de la que no se pudo aislar, ni detectar, el 4-oxonitrilo. Lo mismo ocurrió en la obtención del 19d, pero en este caso su presencia en la mezcla de reacción permitió, por adición de p-metilbenzaldehído a la misma, obtener la 4-etoxicarbonil-5-metil-3-(p-nitrofenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (21d) (véase apado. siguiente).

Algunos de los productos solidificaron al cabo de varios meses, pudiéndose entonces recrystalizar y determinar su punto de fusión (tabla VI).

3.B.3 Ciclación de los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituídos (18, 19).

Aunque la adición de ácido cianhídrico al  $\alpha$ -acetilcinamato de etilo (17a) se conoce desde principios de siglo<sup>42</sup>, y se ha descrito como el producto final de reacción el correspondiente oxonitrilo, su ciclación a la correspondiente furanamina nunca ha sido descrita, a pesar de que el grupo etoxicarbonilo debería contribuir a la estabilización del anillo furánico. Sin embargo, esto no sucede, la ciclación no es espontánea y al igual que con los 3-acil-4-oxobutanonitrilos (apdo. 3.A.3) ésta solo se consigue estabilizando la furanamina en forma de base de Schiff, lo que se logra sin más que efectuar la ciclación de los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituídos (18, 19) en medio básico y en presencia de un aldehído aromático :

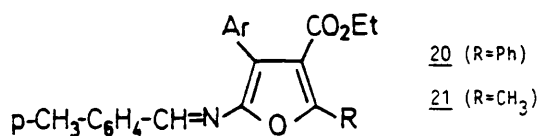


Debe indicarse que aunque los productos de partida para la ciclación, los 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alkil- o aril-sustituídos

(18, 19), contienen una mezcla de diasterómeros, la quiralidad se pierde en el curso de la reacción y ambos diasterómeros llevan al mismo resultado, por lo que no es necesaria una separación previa de los mismos.

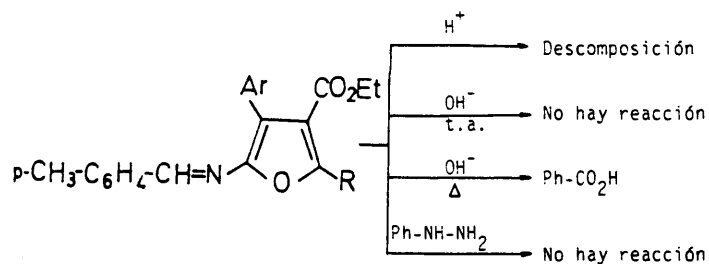
La reacción transcurre fácilmente a temperatura ambiente por simple adición de los reactivos en cantidades equimoleculares, en etanol absoluto como disolvente y piperidina como catalizador, y las 3-aryl-4-etoxicarbonil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alkil- o aril-sustituidas (20, 21) se aislan por filtración con buenos rendimientos. Estos mejoran sensiblemente si la reacción se realiza a reflujo, como puede observarse en la tabla VII, que recoge todos los productos obtenidos de esta serie.

TABLA VII



Compuesto	Ar	R	Rendimiento(%)		P.F.(°C)
			t.a.	Reflujo	
20a	Ph	Ph	55	72	102-104
20b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	56	57	142-144
20c	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	36	63	132-134
20e	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	26	44	124-126
21a	Ph	CH <sub>3</sub>	16	93	136-138
21b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	32	69	118-119
21c	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	11	76	124-125
21d	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	12	-	194-196
21e	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	34	64	137-138

Como una confirmación de la inestabilidad de las furanaminas se intentó la hidrólisis del enlace imínico. Caso de llegarse a la 2-furanamina libre resultaría que las dificultades en su obtención derivarían del método empleado y no de la naturaleza del producto. La hidrólisis se intentó en diversas condiciones : en medio ácido se llega únicamente a una mezcla de productos de descomposición en la que no se detecta el furano. El medio básico, en condiciones suaves, no produce alteración alguna en los productos iniciales, mientras que en condiciones energéticas produce la apertura del anillo furánico, con aislamiento de ácido benzoico como único producto caracterizable. Finalmente se intentó la hidrólisis del grupo imino por reacción de las N-ariliden-2-furanaminas (20) con 2,4-dinitrofenilhidrazina para formar la 2,4-dinitrofenilhidrazona del aldehído, liberándose de esta forma el grupo amino del furano. En este tratamiento no se produjo reacción alguna y se recupera el producto de partida inalterado. Estos ensayos se resumen en el siguiente esquema :



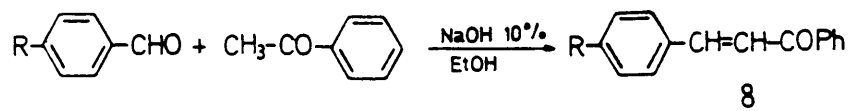
3.C 3,5-Diaril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas (22)

Según se deduce del estudio bibliográfico reseñado y de los resultados anteriores obtenidos, la ciclación espontánea de un 4-oxonitrilo a una 2-furanamina solo es posible si en las restantes posiciones del anillo existen uno o varios grupos fuertemente aceptores de electrones. También se ha conseguido el aislamiento de otras furanaminas, aunque en forma de N-arilidenderivados, con grupos menos fuertemente electroatrayentes como -COR y -CO<sub>2</sub>Et (apdos. 3.A y 3.B). Cabe esperar por tanto, que si en ninguna posición de la 2-furanamina existen grupos aceptores de electrones su formación será altamente problemática, aún como arilidenderivados.

De acuerdo con esto, se conoce desde principios de siglo que la adición de cianuro de hidrógeno a la bencilidenacetofenona (8a) conduce a 2,4-difenil-4-oxobutanonitrilo (7a) y que, por tanto, no tiene lugar la ciclación. Con objeto de conocer el alcance de la reacción de ciclación de 4-oxonitrilos por la acción de la piperidina y un aldehído aromático, se ha ensayado la ciclación de algunos oxonitrilos procedentes de bencilidenacetofenonas, como casos poco favorables al no existir sustituyentes estabilizantes.

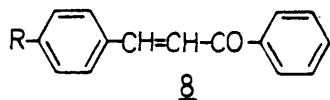
3.C.1 Productos de partida : Bencilidenacetofenonas (8)

Las bencilidenacetofenonas o chalconas (8) son productos muy conocidos y extensamente utilizados<sup>76</sup>. Se han obtenido mediante condensaciones de tipo Claise-Schmidt entre aldehídos aromáticos y acetofenona<sup>77,78,79</sup>.



Las bencilidenacetofenonas (8) se separan del mismo medio de reacción tras unas horas de reposo con rendimientos muy elevados. En la tabla VIII se indican las bencilidenacetofenonas sintetizadas, con excepción de la propia bencilidenacetofenona (8a), que es comercial.

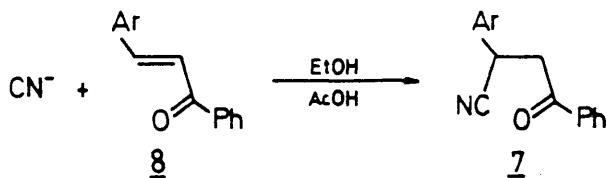
TABLA VIII



Compuesto	R	Rendimiento(%)	P.F.(°C)
<u>8b</u>	CH <sub>3</sub>	91	96-98
<u>8c</u>	NO <sub>2</sub>	80	162-164
<u>8d</u>	Cl	95	103-104

### 3.C.2 Adición de cianuro de hidrógeno a las bencilidenacetofenonas (8)

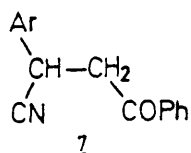
La adición de cianuro de hidrógeno a la bencilidenacetofenona (8a) para formar 2,4-difenil-4-oxobutanonitrilo (7a), tiene lugar en etanol como disolvente y ácido acético como ácido. El producto precipita en el medio de reacción y se separa por filtración. Esta reacción se ha hecho extensiva a una serie de bencilidenacetofenonas sustituidas (8), obteniéndose así los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (7) no descritos con anterioridad, y que figuran en la tabla IX.



Todos ellos han sido utilizados posteriormente para su ciclación a N-arilidenfuranamina.

El producto 7c no pudo ser obtenido, por producirse descomposición en la reacción entre la 4-nitrobenzilidenacetofenona (8c) y el cianuro potásico.

TABLA IX



Compuesto	Ar	Rend. (%)	P.F. (°C)
<u>7a</u>	Ph	90	126-127
<u>7b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	135-136
<u>7c</u>	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-
<u>7d</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	115-117

### 3.C.3 Ciclación de los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (7)

La ciclación de los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (7) con piperidina y p-metilbenzaldehído ha puesto de manifiesto la versatilidad de este procedimiento de ciclación de 4-oxonitrilos a N-arilidenfuranaminas, ya que efectivamente la ciclación ocurre cuando se realiza en etanol absoluto como disolvente. si bien, las 3,5-diaril-N-(p-metilbenziliden)-2-furanaminas (22) se obtienen después de largos tiempos de reflujo y con bajo rendimiento (tabla X).

Para el aislamiento de las N-arilidenfuranaminas (22) se requiere en estos casos someter el bruto de reacción a una cromatografía en columna de

gel de sílice, ya que precipitan en el medio de reacción junto con cierta cantidad de producto de partida sin reaccionar, que siempre se obtiene del medio reaccionante, incluso tras largos tiempos de reacción, probablemente debido a que esta alcanza un equilibrio no muy desplazado hacia los productos finales.

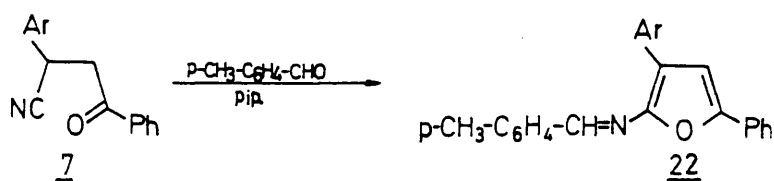
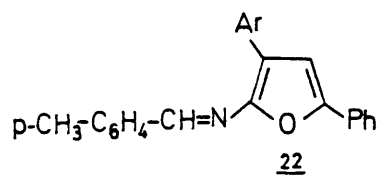


TABLA X



Compuesto	Ar	Rend. (%)	P.F. (°C)
<u>22a</u>	Ph	8	170-172
<u>22b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	146-148
<u>22d</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	145-147

### 3.D 4-Ciano-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas alquil-sustituidas(31, 32)

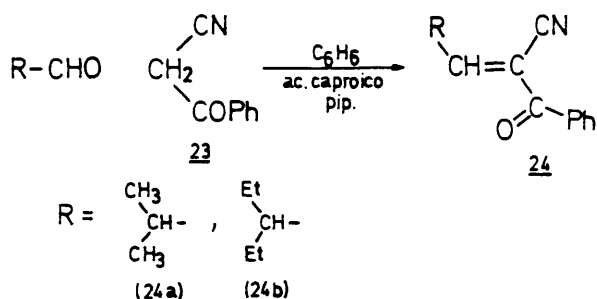
En los casos hasta ahora descritos, se ha estudiado fundamentalmente la influencia que la naturaleza del grupo que queda en la posición 4 del anillo furánico ejerce sobre la formación y estabilidad del mismo. A continuación se estudia el efecto de la sustitución en las posiciones 3 y 5. A este respecto, la utilización de 2-cianopropenonas alquil-sustituidas como sustratos de partida, en lugar de los  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos, permitiría estudiar el efecto que los grupos arilo desempeñan en el curso de la ciclación a furano de sus aductos con ácido cianhídrico<sup>19</sup>. Como se describe a continuación estos grupos arilo juegan un papel primordial en la ciclación espontánea y la sustitución de uno o los dos grupos arilo de las 1,3-diaril-2-cianopropenonas ( $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos) por grupos alquilo obliga también a efectuar la ciclación con p-metilbenzaldehído y piperidina como catalizador, aislándose así las furanaminas como N-arilidenderivados. A continuación se describen los procedimientos de síntesis de diversas 4-ciano-N-ariliden-2-furanaminas con sustituyentes alquilo en posición 3, en 5, o en ambas simultáneamente.

#### 3.D.1 Productos de partida : 2-cianopropenonas alquil-sustituidas(24, 27)

Estos productos se han sintetizado mediante condensaciones de tipo Knoevenagel entre acilacetoneitrilos y aldehídos aromáticos o alifáticos. El procedimiento experimental varía según se trate de hacer la condensación a partir de benzoilacetoneitrilo (23) o a partir de la cianacetona (acetilacetoneitrilo) (26).

Las 3-alquil-2-ciano-1-fenilpropenonas (24) se han preparado por reac

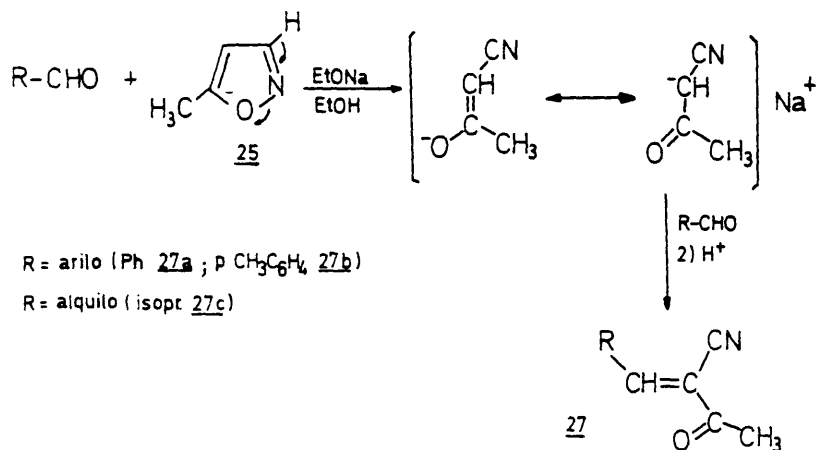
ción del benzoilacetnitrilo (23) con aldehidos alifáticos, pero variando las condiciones experimentales descritas en la bibliografía<sup>80</sup>. La modificación ha consistido en el cambio de catalizador. Tal como se describe en la parte experimental, la reacción se lleva a cabo en benceno en presencia de ácido caproico-piperidina como catalizador y con separación continua del agua mediante un Dean-Stark, siguiendo el método general que ya se había empleado para la formación de algunos de los productos de partida de los capítulos anteriores.



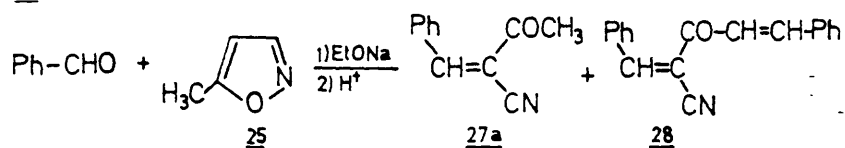
El benzoilacetnitrilo (23) necesario para esta síntesis aparece descrito en la bibliografía y ha sido obtenido por diferentes métodos. Los más útiles son los basados en la acilación del acetnitrilo mediante benzoilacetatos de alquilo. Los medios de reacción y catalizadores utilizados han sido alcohol/alcóxido<sup>61,82</sup>, o más recientemente amiduro sódico en éter<sup>63</sup> o en amoníaco líquido<sup>84,85</sup>. Se ha optado por seguir el método descrito por Eby y Hauser<sup>85</sup>, consistente en la reacción del acetnitrilo con amiduro sódico y benzoilacetato de etilo en proporciones molares 2:2:1. El rendimiento de la reacción es muy bueno y el producto bruto posee la suficiente pureza como para usarse en síntesis posteriores.

La obtención de las 3-aryl- o alquil-2-ciano-1-metil-propenonas (27)

exige una estrategia experimental diferente debido a la inestabilidad de la cianacetona. En consecuencia es necesario su preparación "in situ" en presencia de aldehído. El mejor método para ello es la apertura del anillo del 5-metilisoxazol (25) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción :

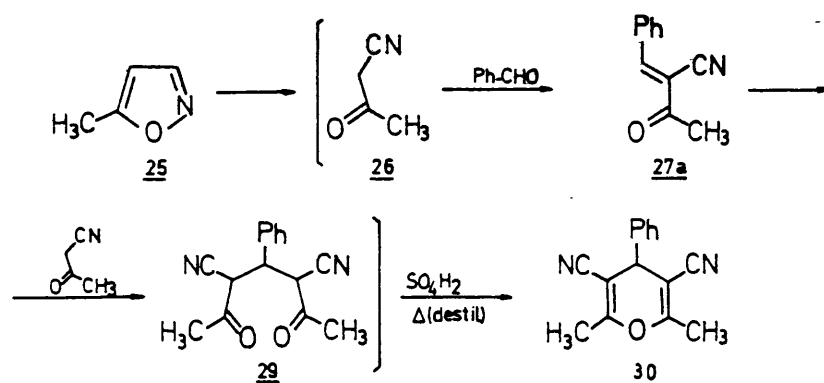


La reacción solo es aplicable a aldehídos aromáticos y alifáticos que sean relativamente estables en medio básico. De todas formas, esta reacción es más compleja pues, según Eugster<sup>36</sup>, conduce, no solo al compuesto esperado (27), sino además al compuesto de doble condensación con el aldehído (28):



En nuestro caso, al reproducir esta reacción se ha encontrado que jun-  
to con los compuestos descritos, se obtiene un tercer producto, cuyos datos

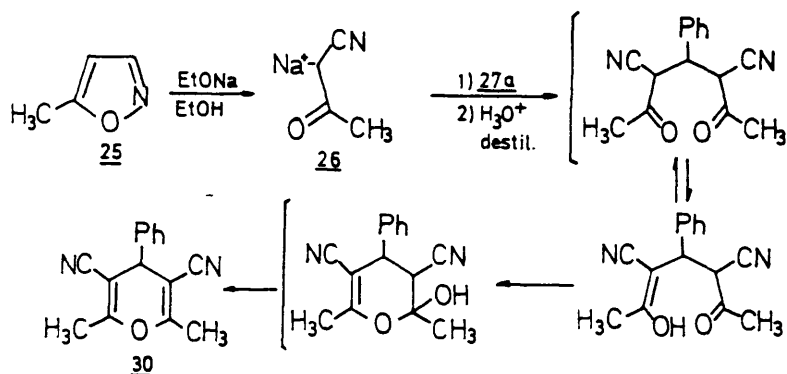
espectroscópicos (IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, masas) y analíticos permiten asignar la estructura de 4H-pirano (30) :



El esquema anterior representa un mecanismo probable para la formación de este pirano (30). Supone la apertura del isoxazol para dar la cianoacetona (26), que por acción del aldehído se convierte en bencilidencianoacetona (27a). La adición de otra unidad de cianoacetona rinde la dicetona (29) que, por ciclación mediante ataque nucleófilo de un oxígeno al otro grupo carbonilo origina el pirano (30). Este solo se obtiene por acidulación de la mezcla de reacción seguida de destilación. Si no se lleva a cabo la destilación el pirano 30 no se forma.

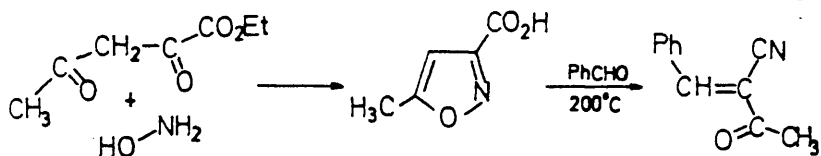
Como confirmación del mecanismo propuesto, se obtuvo la sal sódica de la cianoacetona como sólido estable, y se hizo reaccionar a continuación con la bencilidencianoacetona (27a), obtenida a partir del 5-metilisoxazol. La acidulación de la mezcla de reacción seguida de destilación conduce al pirano 30 con mejor rendimiento (7%) que en las condiciones iniciales. El tratamiento ácido es el responsable de la heterociclación entre los dos grupos carbonilo. Ciclaciones de intermedios similares en medio básico implican

la reacción entre un grupo carbonilo y un grupo ciano, conduciendo a 2-amino-4H-pirano<sup>87</sup>.



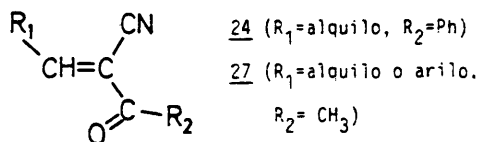
Debe señalarse además que la formación del pirano **30** es una reacción poco usual, ya que normalmente la ciclación de una 1,5-dicetona alquil-sustituida a anillo piránico está impedida debido a que la ciclación intramolecular aldólica a anillo de ciclohexanona es la reacción preferente<sup>88,89</sup>. El anillo piránico solo se obtiene si está de alguna manera estabilizado<sup>90</sup>.

Como síntesis alternativa, el compuesto **27a** se preparó por fusión del ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico y benzaldehído, en ausencia de disolvente y a 200°C<sup>91</sup> controlando cuidadosamente tanto el tiempo de reacción como la temperatura, para hacer la reacción más reproducible, tal como se indica en la parte experimental. De esta forma es posible aislar la 2-ciano-3-fenil-1-metilpropenona (**27a**) como producto cristalino puro.



En la tabla XI se encuentran las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas preparadas por estos dos procedimientos y utilizadas posteriormente en la obtención de furanos.

TABLA XI

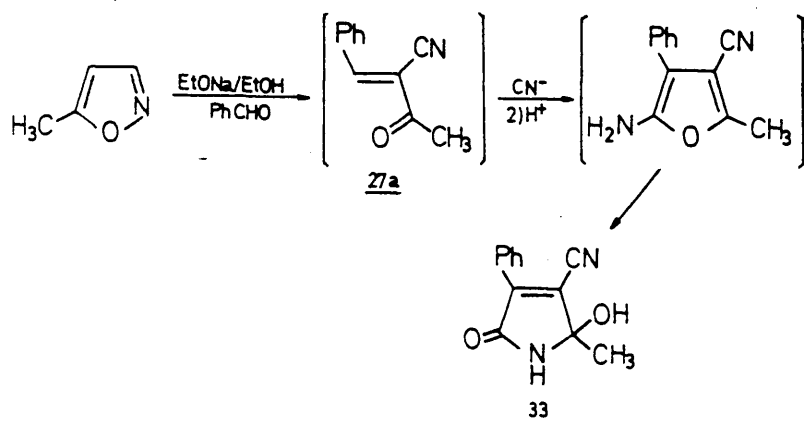


Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rto.(%)	P.F.(°C)	P.e./mbar
<u>24a</u>	Isopropilo	Ph	56	-	106/0,1
<u>24b</u>	3-Pentilo	Ph	Aceite	-	-
<u>27a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	34	88	-
<u>27b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	5	64-66	150-160/0,15
<u>27c</u>	Isopropilo	CH <sub>3</sub>	Aceite	46	

### 3.D.2 Reacción de la 3-fenil-2-ciano-1-metilpropenona (27a) con cianuro de hidrógeno.

La preparación de la 3-fenil-2-ciano-1-metilpropenona (27a) se puede realizar por apertura del 5-metilisoxazol en presencia de benzaldehido<sup>86</sup>. Esta reacción lleva a una mezcla de productos, resultando complejo el aislamiento de la propenona deseada (apdo. 3.D.1). Por ello, no se aisló ésta, sino que se procedió al tratamiento del bruto de reacción con cianuro potásico para de esta forma aislar, previa acidulación, la hipotética furanamina. Sin embargo, el proceso condujo a una compleja mezcla de productos, cu-

ya cromatografía en columna rindió como único producto caracterizable la 4-ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina (33) con un rendimiento del 10%.



La obtención de este producto indica con bastante probabilidad que la furanamina se forma en el medio de reacción, pero que rápidamente y debido a su inestabilidad evoluciona hacia la 2-oxo-3-pirrolina (33), bien por un mecanismo de fotooxidación, o bien por la intervención del agua del medio de reacción ( $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ ), o por ambos simultáneamente (véase apdo. 3.A.3).

### 3.D.3 Adición de cianuro de hidrógeno a las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas (24, 27) y ciclación a N-arilidenfuranaminas.

Ante los resultados anteriores, se estudió la adición de cianuro de hidrógeno al resto de las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas con objeto de llegar a las pirrolonas correspondientes. Sin embargo, no se llegó al aislamiento de ningún producto caracterizable. Llevando a cabo la reacción en las condiciones generales, se obtiene, después de añadir la mezcla de

reacción sobre ácido clorhídrico diluido, un aceite, que analizado por cromatografía en capa fina, resulta ser mezcla de varios productos, con algo de material polimérico. Este aceite va oscureciéndose con el tiempo, lo que indica una descomposición, que se puede confirmar por una cromatografía en capa fina.

No obstante, si inmediatamente después de la adición de cianuro de hidrógeno a la 2-ciano-1-fenil-3-isopropilpropenona (24a) se analiza el aceite resultante por espectrografía infrarroja, se observa claramente que el producto mayoritario debe ser el aducto tipo Michael sin ciclar, ya que se observan dos bandas en la zona de tensión del enlace C=N ( $2220$  y  $2205\text{ cm}^{-1}$ ), y otra banda a  $1700\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración de tensión del grupo carbonilo, que ha aumentado su frecuencia respecto a la correspondiente al producto de partida ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ), como cabe esperar por la pérdida de conjugación que conlleva la adición del cianuro de hidrógeno. Estas bandas son muy intensas y por tanto se deduce que el producto mayoritario en este aceite debe ser el 4-oxonitrilo correspondiente, por lo que pareció razonable intentar su ciclación.

Efectivamente, el tratamiento de los aceites resultantes de la adición de cianuro de hidrógeno a las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas (24, 27), con p-metilbenzaldehído en etanol absoluto y piperidina como catalizador, conduce a las 4-ciano-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas alquil-sustituidas (31, 32).

La reacción se realiza calentando a reflujo durante un par de horas. Los productos, que precipitan en el medio de reacción, se separan por filtración, con elevada pureza y buenos rendimientos (tabla XII).

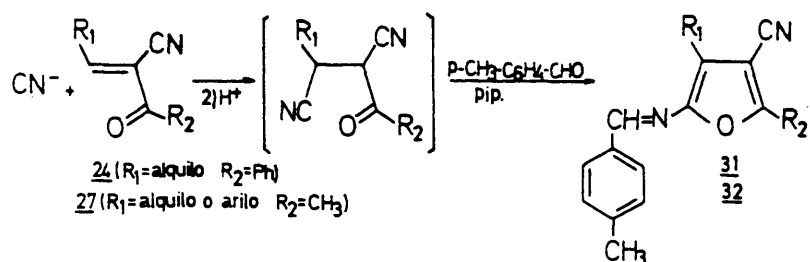
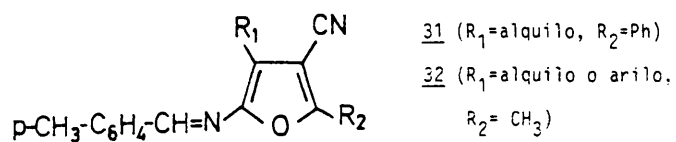


TABLA XII



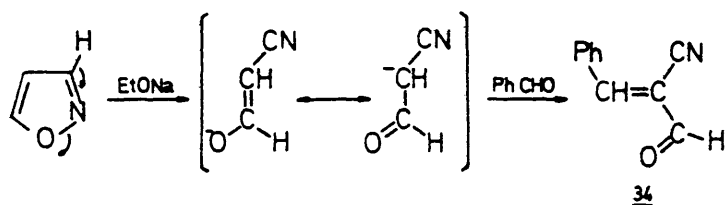
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rend. (%)	P.F. (°C)
<u>31a</u>	isopropilo	Ph	63	153-154
<u>31b</u>	3-pentilo	Ph	66	140-141
<u>32a</u>	Ph	CH <sub>3</sub>	57	144-146
<u>32b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	75	174-176
<u>32c</u>	isopropilo	CH <sub>3</sub>	19	116-117

### 3.E 4-Ciano-3-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (35)

A la vista de los resultados del apartado anterior, en los que se demuestra que la existencia de sustituyentes alquílicos situados en posición 1 y 3 de la propenona no impiden la ciclación del 4-oxonitrilo intermedio a furano, el siguiente paso lógico era la eliminación de uno de estos sustituyentes, y de esta forma ampliar la versatilidad de la reacción de ciclación de 4-oxonitrilos con p-metilbenzaldehído y piperidina. Con estos fines se ha preparado la 2-ciano-3-fenilpropenona (34), que se ha sometido a ciclación a la N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina correspondiente, tal como se indica a continuación.

#### 3.E.1 Producto de partida : 2-ciano-3-fenilpropenona (34)

La 2-ciano-3-fenilpropenona (34) se ha preparado por apertura del isoxazol y condensación "in situ" del 3-oxonitrilo formado con benzaldehído, según el siguiente esquema de reacción :

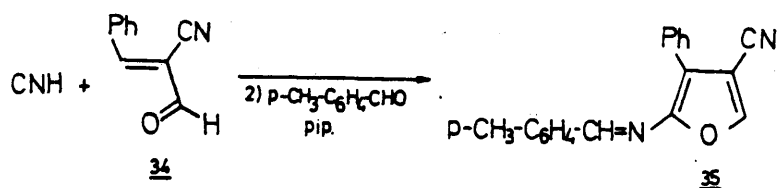


La inestabilidad del 3-oxonitrilo intermedio es lo que obliga a su preparación y utilización "in situ".

3.E.2 Adición de cianuro de hidrógeno a la 2-ciano-3-fenil-propenona (34)  
y ciclación a 4-ciano-3-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (35)

La adición de cianuro de hidrógeno a la 2-ciano-3-fenilpropenona presentaba "a priori" una complicación adicional : al ser en este caso el grupo carbonilo de tipo aldehído, y por tanto más reactivo que el cetónico, cabría la posibilidad de que se formase la cianhidrina con preferencia a la adición conjugada al sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Así, la adición de cianuro potásico a la 2-ciano-3-fenilpropenona (34) conduce, después de añadir la mezcla de reacción sobre agua acidulada con ácido clorhídrico, a un precipitado del que es posible aislar por recristalización en etanol un producto cuyo espectro IR muestra las señales características de cianhidrina ( $3400\text{ cm}^{-1}$ , banda ancha -OH;  $2250$  y  $2240\text{ cm}^{-1}$ , dos grupos ciano), si bien con bajo rendimiento. No fue posible el aislamiento de ningún otro producto caracterizable, ni aún por cromatografía en columna de gel de sílice.

Por lo tanto, una vez más fue necesario el tratamiento con p-metilbenzaldehído y piperidina como catalizador para conseguir la ciclación y el aislamiento de la furanamina. Una vez más se pone de manifiesto la gran utilidad de este método de ciclación de 4-oxonitrilos :



La reacción se realiza en dos etapas : 1ª Adición del cianuro de hidrógeno y extracción del aducto aceitoso con éter. 2ª Tratamiento de este aceite con p-metilbenzaldehído y piperidina en etanol absoluto a reflujo. El producto precipita en el medio de reacción con un rendimiento global del 20%.

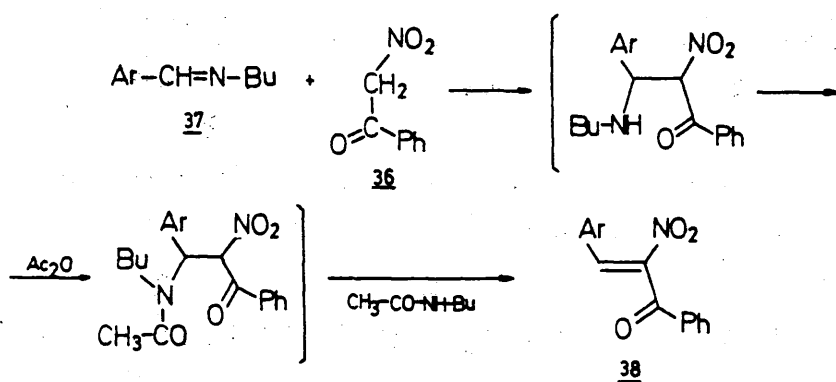
### 3.F 4-Aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas (42)

La sustitución del grupo ciano por un grupo nitro en las propenonas precursoras de los 3,5-diaril-4-ciano-2-aminofuranos<sup>19</sup> no debería dar lugar en principio a variaciones drásticas en el curso de su reacción con cianuro de hidrógeno, ya que el grupo nitro, al igual que el ciano, es fuertemente electrónatractivo, y al ser este el único cambio estructural era de esperar la formación de 3-aril-5-fenil-4-nitro-2-furanaminas (41). Sin embargo, la reacción sigue un curso diferente y conduce a una serie de 5-isoxazolaminas (42) como se discute a continuación.

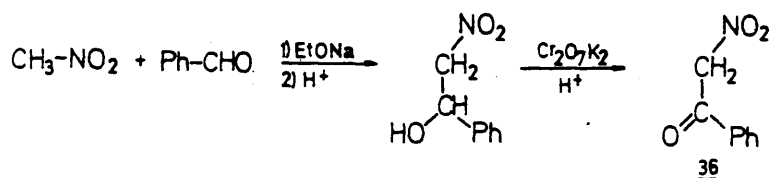
#### 3.F.1 Productos de partida : 3-aril-1-fenil-2-nitropropenonas (38) y 3-fenil-1-metil-2-nitropropenona (40).

Estos productos, de los que solo estaba descrito el cabeza de serie, se han sintetizado siguiendo el método de Dornow<sup>92</sup> para este compuesto - 1,3-difenil-2-nitropropenona (38a)-, pero utilizando arilidenbutilaminas (37) como productos de partida en vez de benzalmetilamina. La reacción consiste en el tratamiento de la  $\omega$ -nitroacetofenona (36) con las arilidenbutilaminas (37) y anhídrido acético en éter anhidro.

En primer lugar se produce la adición de la  $\omega$ -nitroacetofenona (36) al doble enlace C=N de la imina, para seguidamente acetilarse el N con el anhídrido acético del medio, evitándose de esta forma productos de poliadiación, que se producirían si se emplearan los aldehidos aromáticos en vez de sus iminas. La eliminación espontánea a continuación de N-butilacetamida da lugar a las nitropropenonas deseadas.

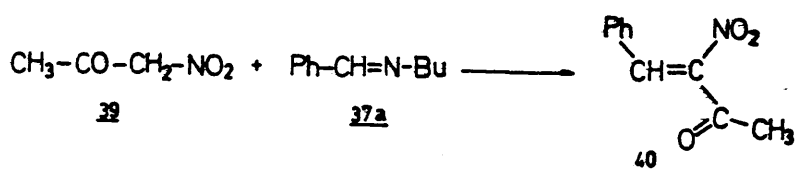


La  $\omega$ -nitroacetofenona (36) necesaria para esta síntesis se prepara por condensación del nitrometano con el benzaldehído, seguida de oxidación con dicromato potásico en medio ácido del 1-fenil-2-nitroetanol formado en primer lugar :



Las 3-aryl-1-fenil-2-nitropropenonas (38) así sintetizadas se relacionan en la tabla XIII.

La 3-fenil-1-metil-2-nitropropenona (40) se sintetizó de manera análoga por tratamiento de la nitroacetona (39) con la butilimina del benzaldehído (37a)<sup>93</sup>.



A su vez la nitroacetona se prepara por oxidación crómica del 1-nitro-2-propanol, obtenido previamente por condensación del acetaldehído con nitrometano<sup>94</sup>.

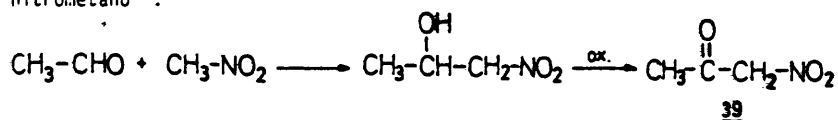
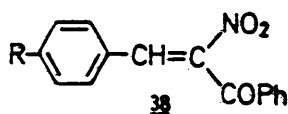


TABLA XIII



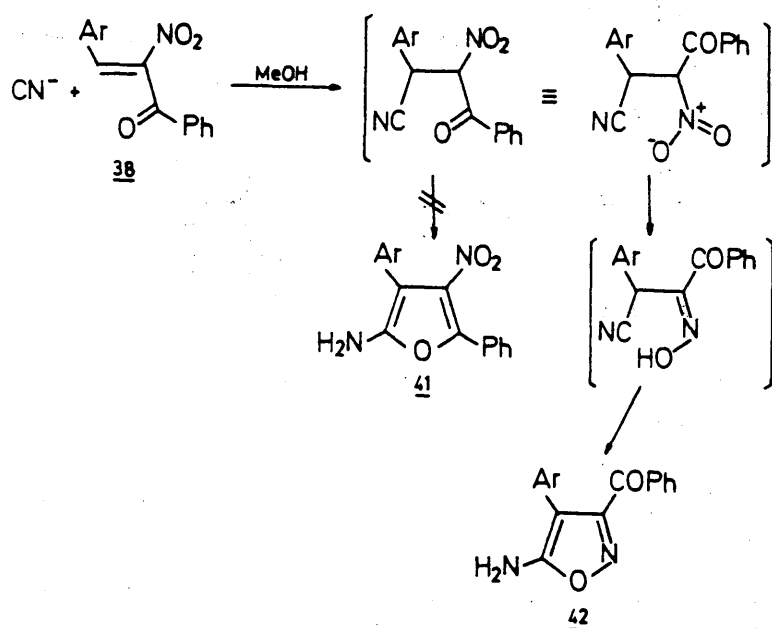
Compuesto	R	Rendimiento (%)	P.F. (°C)
<u>38a</u>	H	82	92
<u>38b</u>	CH <sub>3</sub>	75	63-65
<u>38c</u>	OCH <sub>3</sub>	70	84-85
<u>38d</u>	Cl	73	aceite no dest.

### 3.F.2 Síntesis de 4-aryl-3-benzoil-5-isoxazolaminas (42)

Como se ha indicado, de la reacción del cianuro de hidrógeno con las 3-aryl-1-fenil-2-nitropropenonas (38) se esperaba la obtención de furanaminas (41) sin necesidad incluso de su aislamiento como N-arylidenderivados,

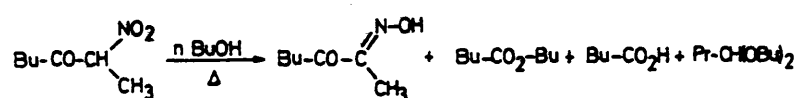
debido a que la fuerte capacidad electroattractora del grupo nitro debería estabilizar suficientemente la furanamina como para permitir su aislamiento.

Al llevar a cabo la reacción de la nitropropenona 38a se obtiene, en efecto, un producto final estable. Sin embargo, los datos analíticos y espectroscópicos de este compuesto no correspondían con el nitrofurano esperado 41, sino con un compuesto con un átomo de oxígeno menos ( $C_{16}H_{12}N_2O_3$ ). Por otro lado, los datos de IR y  $^1H$ -RMN confirmaban la presencia del grupo amino, y en el espectro de  $^{13}C$ -RMN se observaba una señal característica de un grupo carbonilo de tipo benzoilo, todo lo cual permitió concluir que el producto obtenido era la 3-benzoil-4-fenil-5-isoxazolamina (42a). La formación de este compuesto se explica mediante el siguiente esquema de reacción que mostró ser general para los derivados sustituidos 42b-d.

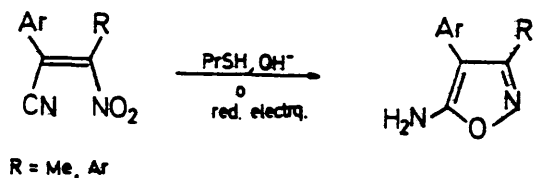


En primer lugar se produce la adición conjugada de cianuro de hidrógeno a las nitropropenonas. Si el oxonitrilo intermedio se ciclara por ataque del oxígeno carbonílico (probablemente en forma enólica) al grupo ciano se obtendrían las furanaminas 41, sin embargo, es el grupo nitro el que interviene en la ciclación, sufriendo previamente una reducción formal espontánea, lo que provoca la ciclación a 5-isoxazolamina, sin aislamiento de ningún producto intermedio.

Esta reducción formal del grupo nitro tiene un precedente bibliográfico, según el cual las  $\alpha$ -nitrocetonas se transforman, por calefacción en alcoholes, en  $\alpha$ -cetooximas por un proceso de tipo radicalico<sup>95</sup>:



De hecho, la reducción electroquímica del grupo nitro de nitropropenonitrilos se ha utilizado en algún caso para la obtención de derivados de isoxazol<sup>96,97</sup>:



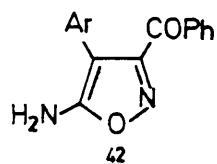
En este caso la síntesis exige la preparación de los ciano-nitrocompuestos intermedios y su reducción química o electroquímica para que se produzca la ciclación.

En nuestro caso, la reacción se realiza en frío (mezcla frigorífica hielo-sal) para evitar en lo posible las polimerizaciones, completándose al cabo de unas horas. Además, la reacción transcurre en un solo paso, siendo

la reducción y la ciclación espontáneas. Solamente la 3-benzoil-4-aryl-5-isoxazolamina (42a) precipita en el medio de reacción; para aislar las restantes es necesario someter el bruto de reacción a una cromatografía en columna de gel de sílice.

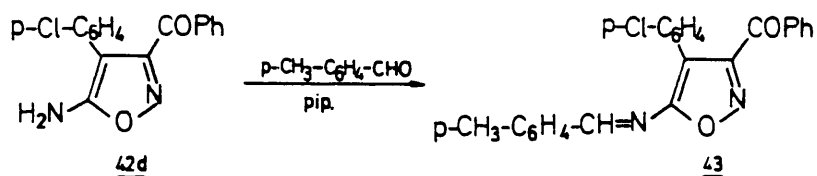
En la tabla XIV se encuentran las isoxazolaminas obtenidas.

TABLA XIV



Compuesto	Ar	Rendimiento(%)	P.F.(°C)
<u>42a</u>	Ph	23	164-166
<u>42b</u>	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	26	158-160
<u>42c</u>	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19	115-117
<u>42d</u>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	146-147

Las 4-aryl-3-benzoil-5-isoxazolaminas (42) reaccionan con aldehidos aromáticos, lo que supone una confirmación de su estructura por vía química. Así la 4-(p-clorofenil)-3-benzoil-5-isoxazolamina (42d) y el p-metilbenzaldehido reaccionan en medio etanólico y con piperidina como catalizador para dar la 3-benzoil-4-(p-clorofenil)-N-(p-metilbenciliden)-5-isoxazolamina (43)



Por último, la reacción de la 3-fenil-1-metil-2-nitropropenona (40) con cianuro de hidrógeno condujo a una compleja mezcla de productos, de la que no fue posible aislar nada caracterizable. Posiblemente, el grupo metilo contiguo al grupo carbonilo, además de exaltar en gran medida la reactividad de éste, interviene en reacciones secundarias, que complican el proceso.

### 3.6 Otros intentos de obtención de furanos

Tras los variados tipos de sistemas heterocíclicos descritos en los capítulos que preceden, se intentó también la síntesis de derivados furánicos con otros grupos diferentes en su anillo, en una serie de ensayos, en parte infructuosos, que se describen en las páginas que siguen.

#### 3.6.1 Reacción de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona (45) con cianuro de hidrógeno.

En primer lugar se intentó la ciclación de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona (45) con cianuro potásico. Se pretendía con esta reacción la obtención de 2-furanaminas con un átomo de halógeno en la posición 4. Sin embargo, se llega a la furanamina procedente de la sustitución del halógeno por el grupo ciano. Esta furanamina se transforma en la 2-oxo-3-pirrolina correspondiente dejándola estar en disolución etanólica.

##### 3.6.1.1 Síntesis de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona (45)

El producto de partida, la 2-bromo-1,3-difenilpropenona (45), se ha sintetizado en dos etapas a partir de la 1,3-difenilpropenona (bencilidenacetofenona) (8a). En primer lugar se efectúa una bromación del doble enlace etilénico de la bencilidenacetofenona (8a) produciendo la 2,3-dibromo-1,3-difenilpropanona (44)<sup>98</sup>, que se somete posteriormente a una deshidrohalogenación, rindiendo el producto deseado<sup>99</sup>.

En el esquema de la página siguiente se representa esta síntesis.

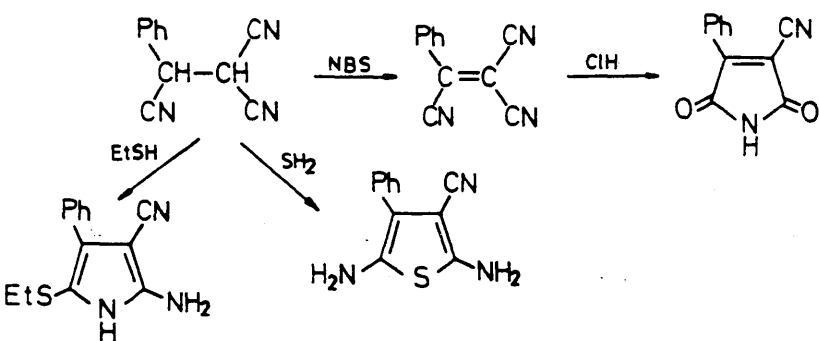


mente, la reacción transcurre con agitación a temperatura ambiente, aislándose por filtración el bromuro sódico proveniente de la sustitución del átomo de halógeno. Una vez sometido el bruto de reacción a una cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene la furanamina (46), que se transforma en la 4-ciano-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (47) dejándola estar en disolución etanólica.

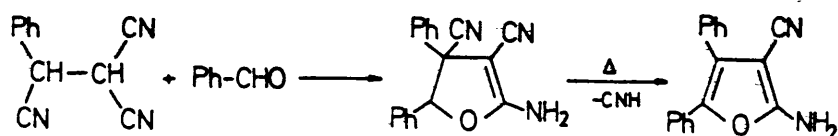
### 3.G.2 Adición de cianuro de hidrógeno al bencilidenmalononitrilo (48) y posterior ciclación a sistemas furánicos

Un último tipo de reacción ensayada, notablemente diferente del resto de las estudiadas, consiste en la sustitución del grupo carbonilo de los productos de partida por un segundo grupo ciano; de esta forma se toma como productos de partida a nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Estos productos dan con facilidad la adición conjugada de ácido cianhídrico, conduciendo generalmente a productos de cadena abierta.

Así ocurre en la adición a ácidos alquilidencianacéticos<sup>100</sup>, al bencilidencianacetato de etilo<sup>101,102</sup>, al bencilidenfenilacetoneitrilo<sup>103</sup>, etc. Los aductos obtenidos se han ciclizado de diversas formas, a sistemas imídicos<sup>104,105,106</sup>, a derivados de pirrol y de tiofeno<sup>107</sup>



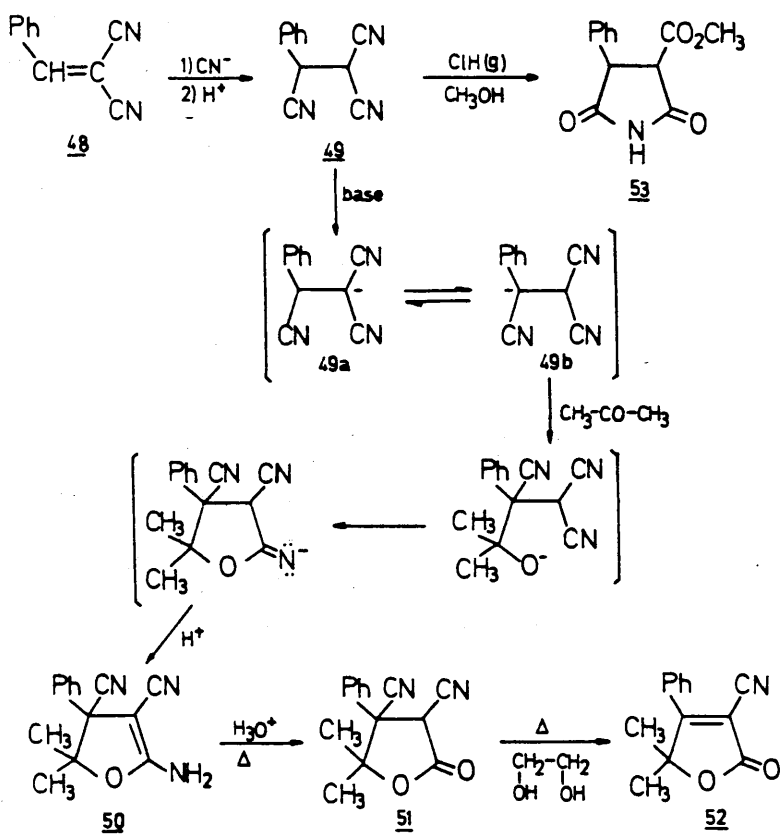
En nuestro grupo de trabajo se han realizado ciclaciones de este tipo de compuestos a sistemas furánicos<sup>108</sup> :



La adición de cianuro de hidrógeno al bencilidenmalononitrilo en acetona como disolvente conduce a un producto, cuyos datos espectroscópicos y analíticos (agrupación de o-aminonitrilo claramente visible en el IR, y dos grupos metilo en  $^1\text{H-RMN}$ , así como su espectro de masas  $\text{M}^+$  239) permiten asignarle la estructura de oxoleno 50. De ello se deduce que la acetona actúa como reactivo. La reacción puede realizarse también en dos etapas a partir del bencilidenmalononitrilo, con aislamiento del 1,1,2-triciano-2-feniletano (49) y tratamiento de éste con acetona.

La reacción se interpreta suponiendo en primer lugar la formación de dos aniones en equilibrio 49a y 49b<sup>108</sup>. La reacción de 49b con acetona conduce al oxoleno (50) por ciclación del alcóxido intermedio. La hidrólisis de este oxoleno (50) conduce al 2-oxo-oxolano 51 que por calefacción en etilenglicol pierde ácido cianhídrico, rindiendo el 2-oxo-oxoleno 52. Es de señalar que los grupos metilo aparecen como un singlete en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de 52 por haberse hecho equivalentes al perder el carbono 4 la quiralidad, mientras que dan lugar a dos señales diferentes (metilos diastereotópicos) en 50 y 51.

Asimismo el 1,1,2-triciano-2-feniletano puede ciclarse a la imida 53 por la acción del cloruro de hidrógeno en metanol.



### 3.H Estudio espectroscópico

En este último apartado de la exposición y discusión de resultados se realiza el estudio espectroscópico de todas las series de productos sintetizados. Como ya se ha indicado, la estructura de todos los productos se ha establecido en base a sus análisis elementales cuantitativos y a sus datos espectroscópicos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de protón y en algunos casos de masas y resonancia magnética nuclear de carbono-13. Con el fin de simplificar el estudio se han agrupado los productos por tipos de compuestos en 4 apartados : 4-oxonitrilos, N-ariliden-2-furanaminas, 3-aril-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas y 5-isoxazolaminas.

#### 3.H.1 4-Oxonitrilos

##### \* Espectroscopía IR

En la tabla XV aparecen las bandas más importantes que los distintos tipos de 4-oxonitrilos preparados presentan en sus espectros IR. Como características comunes a todos ellos destacan la banda de tensión del grupo C=N de intensidad débil a media, que aparece entre 2240 y 2260  $\text{cm}^{-1}$ , y la banda de tensión del grupo carbonilo entre 1680 y 1725  $\text{cm}^{-1}$ , de intensidad fuerte. Asimismo, en la tabla XV se encuentran otras bandas importantes debidas al grupo X situado en posición 3.

##### \* Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

Las señales comunes más características de los 4-oxonitrilos se deben al agrupamiento CH-CH, que en la mayoría de los casos se observan como dos dupletes centrados entre 4.1 y 5.7 ppm, con una constante de acoplamiento  $J = 10$  Hz. En otros casos las señales se complican apareciendo como multiplete, bien por tratarse de mezcla de diastereómeros, bien por solapar con

las del grupo X.

Además, cuando X = H las señales observadas se deben al agrupamiento CH-CH<sub>2</sub>, apareciendo un triplete centrado entre 4.3 y 4.6 ppm y un doble duplete centrado a 3,6 ppm, con constantes de acoplamiento de 4 y 7 Hz.

Todas las señales referidas anteriormente se encuentran relacionadas en la tabla XVI, donde también se tabulan las señales debidas al grupo X en posición 3, las del grupo arilo en posición 2 y las del grupo R unido al carbono carbonílico en la posición 4.

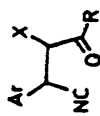
\* Espectroscopía de masas

Se ha realizado el espectro de masas del 3-acetil-2-fenil-4-oxopentanitrilo (5a). El pico base corresponde al ión CH<sub>3</sub>CO de 43 unidades de masa. El ión molecular se observa a m/e = 215 con una intensidad del 11%. También se observa la pérdida de un grupo acetilo a 174, o los dos a 131. Pero como fragmentación más destacable por su intensidad sobresale la correspondiente a la transposición de McLafferty por la existencia de hidrógenos en  $\gamma$  con respecto a los grupos carbonilo, que da lugar a un pico a 173 unidades de masa (58%).

También se ha registrado en espectro de masas del 2,4-difenil-3-etoxi carbonil-4-oxobutanonitrilo (18a). El pico molecular a 307 se observa con una intensidad del 5%. El pico base corresponde al benzoino (105), observándose también un pico a M-29, correspondiente a pérdida de etilo. Otro pico importante es el correspondiente al fenilo (77).

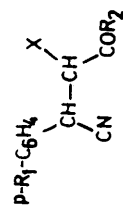
TABLA XV

Bandas principales en los espectros IR de los 4-oxonitrosos



Comp.	X	R	CN	COR	(X) COCH <sub>3</sub>	(X) COPh	(X) CO <sub>2</sub> Et
<u>4</u>	COPh	Ph	2240-2250	1680-1690	-	1680-1690	-
<u>5</u>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2240-2250	1700-1720	1700-1720	-	-
<u>6</u>	COCH <sub>3</sub>	Ph	2240-2260	1680-1690	1710-1720	-	-
<u>7</u>	H	Ph	2240	1660-1670	-	-	-
<u>18</u>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	2220-2240	1680	-	-	1730-1740
<u>19</u>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	2240-2260	1705-1725	-	-	1730-1745

TABLA XVI  
<sup>1</sup>H-RMN de los 4-oxonitritos



Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	Aromáticos	CH-CH	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
4a	H	COPh	Ph	6, 8-8, 0(m, 15H)	5, 7 <sup>a</sup> 4, 9 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
4b	CH <sub>3</sub>	COPh	Ph	6, 8-8, 0(m, 14H)	5, 8 <sup>a</sup> 4, 9 <sup>a</sup>	-	-	2, 2 <sup>g</sup>	-	-
4c	CH <sub>3</sub> O	COPh	Ph	6, 5-8, 0(m, 14H)	5, 8 <sup>a</sup> 4, 9 <sup>a</sup>	-	3, 5 <sup>g</sup>	-	-	-
4d	NO <sub>2</sub>	COPh	Ph	7, 0-8, 2(m, 14H)	5, 9 <sup>a</sup> 5, 1 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
4e	Cl	COPh	Ph	6, 7-8, 0(m, 14H)	5, 8 <sup>a</sup> 5, 0 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-
5a	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7, 2-7, 5(m, 5H)	4, 6 <sup>a</sup> 4, 3 <sup>a</sup>	-	-	-	-	2, 3 <sup>g</sup> 2, 0 <sup>g</sup>
5b	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7, 0-7, 3(m, 4H)	4, 5 <sup>a</sup> 4, 1 <sup>a</sup>	-	-	2, 3 <sup>g</sup>	-	2, 3 <sup>g</sup> 2, 0 <sup>g</sup>
5c	CH <sub>3</sub> O	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6, 6-7, 4(m, 4H)	4, 5 <sup>a</sup> 4, 3 <sup>a</sup>	-	3, 8 <sup>g</sup>	-	-	2, 3 <sup>g</sup> 2, 0 <sup>g</sup>
5d	Cl	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7, 2 (s, 4H)	4, 6 <sup>a</sup> 4, 3 <sup>a</sup>	-	-	-	-	2, 3 <sup>g</sup> 2, 0 <sup>g</sup>
6a	H	COCH <sub>3</sub>	Ph	7, 0-8, 1(m, 10H)	5, 2 <sup>b</sup> 4, 8 <sup>a</sup>	-	-	-	-	2, 2 y 1, 9 <sup>h</sup>
6b	CH <sub>3</sub> O	COCH <sub>3</sub>	Ph	6, 9-7, 9(m, 9H)	5, 2 <sup>a</sup> 4, 7 <sup>a</sup>	-	3, 7 <sup>g</sup>	-	-	2, 2 <sup>g</sup>

TABLA XVI (cont.)

Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	Aromáticos	CH-CH	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
<u>6c</u>	Cl	COCH <sub>3</sub>	Ph	7,1-8,1(m,9H)	5,1 <sup>a</sup> 4,8 <sup>a</sup>	-	-	-	-	2,0 <sup>g</sup>
<u>7a</u>	H	H	Ph	7,1-8,0(m,10H)	4,5 <sup>c</sup> 3,6 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
<u>7b</u>	CH <sub>3</sub>	H	Ph	7,0-8,0(m,9H)	4,3 <sup>c</sup> 3,6 <sup>d</sup>	-	-	2,3 <sup>g</sup>	-	-
<u>7c</u>	Cl	H	Ph	7,2-8,2(m,9H)	4,6 <sup>c</sup> 3,6 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
<u>18a</u>	H	CO <sub>2</sub> Et	Ph	7,1-8,1(m,10H)	4,8-4,9 <sup>e</sup>	3,9 y 4,5 <sup>f</sup>	-	-	0,8 y 1,2 <sup>i</sup>	-
<u>18b</u>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	6,9-8,1(m,9H)	4,8-4,9 <sup>e</sup>	3,9 y 4,2 <sup>f</sup>	-	2,2, y <sup>h</sup> 2,3 <sup>h</sup>	0,9 y 1,2 <sup>j</sup>	-
<u>18c</u>	CH <sub>3</sub> O	CO <sub>2</sub> Et	Ph	6,6-8,1(m,9H)	4,7-4,9 <sup>e</sup>	3,7 y 4,5 <sup>f</sup>	3,7 y 3,8 <sup>h</sup>	-	0,9 y 1,2 <sup>i</sup>	-
<u>18e</u>	Cl	CO <sub>2</sub> Et	Ph	7,2-8,1(m,9H)	4,8-4,9 <sup>e</sup>	3,9 y 4,2 <sup>f</sup>	-	-	0,9 y 1,2 <sup>i</sup>	-
<u>19a</u>	H	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	7,8(s,5H)	3,8-4,6(m,4H)	-	-	-	1,1 y 1,3 <sup>j</sup>	2,1 y 2,3 <sup>h</sup>
<u>19b</u>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	7,2(5,4H)	3,9-4,7(m,4H)	-	-	2,4 <sup>g</sup>	1,0 y 1,4 <sup>j</sup>	2,1 y 2,4 <sup>h</sup>
<u>19c</u>	CH <sub>3</sub> O	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	6,7-7,3(m,4H)	4,3-4,6(m,4H)	3,8 <sup>g</sup>	-	-	1,3 <sup>k</sup>	2,1 <sup>g</sup>
<u>19e</u>	Cl	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	7,7(s,4H)	3,9-4,7(m,4H)	-	-	-	1,1 y 1,3 <sup>j</sup>	2,1 y 2,3 <sup>h</sup>

a) d, 1H, J=10Hz. - b) dd, 1H, J=10Hz. - c) t, 1H, J=7Hz. - d) dd, 2H, J=4 y 7Hz. - e) m, 2H. - f) 2c, 2H, J=7Hz. -

g) s, 3H. - h) 2s, 3H. - i) 2t, 3H, J=7Hz. - j) 2t, 3H, J=8Hz. - k) t, 3H, J=8Hz.

### 3.H.2 N-ariliden-2-furanaminas

#### \* Espectroscopía IR

Los espectros IR de las N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas, realizados en todos los casos en pastilla de bromuro potásico, presentan como característica general las bandas correspondientes en la zona  $1400-1600\text{ cm}^{-1}$  donde aparecen las tensiones debidas a los anillos aromáticos, a los dobles enlaces furánicos y al doble enlace C=N. Además se observan las bandas de tensión debidas al grupo funcional X, en sus valores normales de vibración, siendo en la mayor parte de los casos la banda más intensa del espectro.

#### \* Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

En la tabla XVII se relacionan todas las señales que aparecen en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas. Como señales comunes se observan el singlete debido al protón imínico que aparece en todos los casos entre 8.4 y 8.7 ppm, y la señal del grupo metilo del anillo de p-metilbenciliden, situada alrededor de 2.4 ppm. El resto de las señales se deben a los grupos  $R_1$ ,  $R_2$  y X unidos al anillo furánico y su asignación resulta inequívoca en base a las comparaciones realizadas entre los espectros de las distintas series.

#### \* Espectroscopía de masas

Se han realizado los espectros de masas de 4 furanos : 4-benzoil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10a), 3,5-difenil-4-etoxicarbonil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20a), 3-fenil-4-etoxicarbonil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (21a) y 3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (22a).

En todos los casos el pico molecular es el pico base del espectro. Además, en general, se observa también una fragmentación a M-28 correspon-

diente a la pérdida de CO (O furánico).

En los furanos con sustituyente fenilo en 5, así como benzoilo en 3 se produce una importante fragmentación con pérdida del grupo benzoilo produciendo un pico a M-105, y el correspondiente a 105.

Cuando el sustituyente en 3 es el grupo etoxicarbonilo la pérdida de etilo se traduce en un pico importante (M-29).

En todos los casos destaca también en intensidad el pico a m/e 77, correspondiente al fenilo.

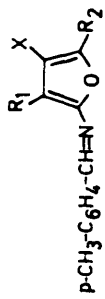
\* Espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN

Las señales que presentan los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN registrados para los furanos 10a y 12a se encuentran en la tabla XVIII. La asignación se ha efectuado en base a los cálculos estimativos<sup>109</sup>, comparación de ambos espectros y experimentos de APT para el furano 10a. Se asignan sin dificultad las señales correspondientes a los grupos carbonilos, que salen muy próximas a las teóricas, y la señal correspondiente al carbono imínico, que en APT sale invertida. Sin embargo la asignación de los carbonos 2 y 5 así como 3 y 4 no es tan segura, y la reflejada en la tabla es la más probable, si bien, y debido a su proximidad, pudieran estar intercambiadas.

Además de esta forma se ha determinado de manera inequívoca la estructura del furano 12a, que en su síntesis se obtiene junto al 13a, en el que el grupo situado en 4 es el benzoilo y en 5 metilo, debido a la posibilidad de dos ciclaciones alternativas del 4-oxonitrilo intermedio (apdo. 3.A.3).

TABLA XVII

<sup>1</sup>H-RMN de N-ariliden-2-furanaminas



Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	CH=N	Arom.	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	(R <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub> -C(=O) OCH <sub>3</sub>	(X) COCH <sub>3</sub>	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alquilo
10a	Ph	COPh	Ph	8,6 <sup>a</sup> )	6,8-8,0(m,19H)	-	-	-	-	-
10b	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	Ph	8,7 <sup>a</sup> )	6,9-7,9(m,18H)	-	-	-	-	-
10c	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	Ph	8,8 <sup>a</sup> )	6,6-8,0(m,18H)	-	3,7 <sup>c</sup> )	-	-	-
10d	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	Ph	8,8 <sup>a</sup> )	7,0-8,1(m,18H)	-	-	-	-	-
10e	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	Ph	8,8 <sup>a</sup> )	6,9-7,9(m,18H)	-	-	-	-	-
11a	Ph	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup> )	7,0-7,7(m,9H)	-	-	-	-	-
11b	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup> )	7,0-7,8(m,8H)	-	-	-	-	-
11c	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup> )	6,7-7,7(m,8H)	-	3,8 <sup>c</sup> )	-	-	-
11d	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>	Cl	8,5 <sup>a</sup> )	7,0-7,7(m,8H)	-	-	-	-	-
12a	Ph	COCH <sub>3</sub>	Ph	8,7 <sup>a</sup> )	6,9-7,9(m,14H)	-	-	-	-	-
12b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>	Ph	8,7 <sup>a</sup> )	6,7-7,9(m,13H)	-	3,8 <sup>c</sup> )	-	-	-
12c	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>	Ph	8,7 <sup>a</sup> )	7,0-8,0(m,13H)	-	-	-	-	-

TABLA XVII (cont.)

Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	CH=N	Arom.	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	OCH <sub>3</sub>	(R <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>	p-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(X) COCl <sub>3</sub>	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alquilo
13a	Ph	COPh	CH <sub>3</sub>	8,6 <sup>a</sup>	6,9-7,9(m,14H)	-	-	2,4 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-
13b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	CH <sub>3</sub>	8,7 <sup>a</sup>	6,7-8,3(m,13H)	-	3,8 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-
13c	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COPh	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,13H)	-	-	2,4 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-
20a	Ph	CO <sub>2</sub> Et	Ph	8,7 <sup>a</sup>	7,1-7,9(m,14H)	4,2 <sup>b</sup>	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	1,1 <sup>d</sup>	-
20b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	8,7 <sup>a</sup>	7,1-7,8(m,13H)	4,2 <sup>b</sup>	-	-	2,4 <sup>j</sup>	-	1,1 <sup>d</sup>	-
20c	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	8,7 <sup>a</sup>	6,8-7,9(m,13H)	4,2 <sup>b</sup>	3,9 <sup>c</sup>	-	2,4 <sup>c</sup>	-	1,1 <sup>d</sup>	-
20e	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	Ph	8,7 <sup>a</sup>	7,1-7,9(m,13H)	4,2 <sup>b</sup>	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	1,1 <sup>d</sup>	-
21a	Ph	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	8,6 <sup>a</sup>	7,1-7,7(m,9H)	4,2 <sup>b</sup>	-	2,6 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	1,2 <sup>d</sup>	-
21b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup>	7,1-7,7(m,8H)	4,4 <sup>b</sup>	-	2,6 <sup>c</sup>	2,3 <sup>7c</sup> 2,3 <sup>8c</sup>	-	1,2 <sup>d</sup>	-
21c	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	8,4 <sup>a</sup>	6,7-7,6(m,8H)	4,1 <sup>b</sup>	3,8 <sup>c</sup>	2,6 <sup>c</sup>	2,3 <sup>c</sup>	-	1,2 <sup>d</sup>	-
21d	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	8,6 <sup>a</sup>	7,1-8,3(m,8H)	4,2 <sup>b</sup>	-	2,7 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	1,2 <sup>d</sup>	-
21e	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	8,6 <sup>a</sup>	7,1-7,7(m,8H)	4,2 <sup>b</sup>	-	2,6 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	1,2 <sup>d</sup>	-
22a	Ph	H	Ph	8,5 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,14H) 6,9 <sup>k</sup>	-	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-
22b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	8,5 <sup>a</sup>	6,7-7,8(m,13H) 6,8 <sup>k</sup>	-	-	-	2,3 <sup>j</sup>	-	-	-
22c	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	8,6 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,13H) 6,8 <sup>k</sup>	-	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-

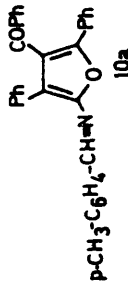
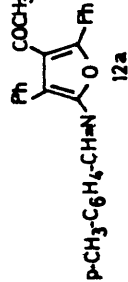
TABLA XVII(cont.)

Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	CH=N	Arom.	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(R <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub> -C=O	(X) p-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(X) COCH <sub>3</sub>	(X) CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Alquilo
31a	Isopropilo	CN	Ph	8,5 <sup>a</sup>	6,8-8,2(m,9H)	-	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	-	3,1-3,6 <sup>e</sup> 1,47 <sup>f</sup>
31b	3-Pentilo	CN	Ph	8,6 <sup>a</sup>	7,0-8,1(m,9H)	-	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	-	2,6-3,2 <sup>g</sup> 1,9 <sup>h</sup> 0,93 <sup>i</sup>
32a	Ph	CN	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,9H)	-	-	2,5 <sup>c</sup>	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-
32b	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	8,5 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,8H)	-	-	2,5 <sup>c</sup>	2,4 <sup>j</sup>	-	-	-
32c	Isopropilo	CN	CH <sub>3</sub>	8,4 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,4H)	-	-	2,43 <sup>c</sup>	2,36 <sup>c</sup>	-	-	2,9-3,6 <sup>e</sup> 1,35 <sup>f</sup>
35	Ph	CN	H	8,6 <sup>a</sup>	7,0-8,0(m,10H)	-	-	-	2,4 <sup>c</sup>	-	-	-

a)<sub>s</sub>, 1H.- b)<sub>c</sub>, 2H, J=7-8 Hz.- c)<sub>s</sub>, 3H.- d)<sub>t</sub>, 3H, J=7-8 Hz.- e)<sub>m</sub>, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- f)<sub>d</sub>, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J=6-7 Hz.- g)<sub>m</sub>, 1H, CH.- h)<sub>m</sub>, 4H, 2CH<sub>2</sub>- i)<sub>t</sub>, 6H, 2CH<sub>3</sub>, J=7 Hz.- j)<sub>s</sub>, 6H.- k)<sub>s</sub>, 1H, furánico.

TABLA XVIII

<sup>13</sup>C-RHN de los furanos 10a y 12a

	CO	CH=N	C <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>	Aromat.	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> ,C <sub>6</sub> ,H <sub>4</sub>	COCH <sub>3</sub>
 <p>p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=N 10a</p>	193,76	155,07	150,23	148,09	126,45- 141,92	122,93	121,13	21,71	
 <p>p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=N 12a</p>	198,85	154,93	150,07	147,93	127,06- 141,59	125,53	119,64	21,38	31,60

### 3.H.3 3-Aril-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas

#### \* Espectroscopía IR

Las bandas más características de los espectros IR de estos productos se deben a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H y O-H, que se observan generalmente como una señal ancha entre 3220 y 3300  $\text{cm}^{-1}$ , y la banda de tensión del grupo C=O, que se observa como una banda intensa, cuyo máximo está situado entre 1685 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  (tabla XIX).

#### \* Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

Según se observa en la tabla XIX el protón pirrolínico aparece como un singlete entre 9,3 y 9,8 ppm. que no desaparece por adición de ácido trifluoracético. El protón hidroxílico se encuentra entre 6.6 y 7,1 ppm como un singlete agudo, que en la mayoría de los casos aparece en la zona del multiplete aromático, pero se diferencia con facilidad porque desaparece por adición de ácido trifluoracético. Las señales debidas al resto de los sustituyentes también se encuentran tabuladas en la tabla XIX.

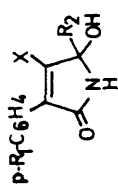
#### \* Espectroscopía de masas

Se han registrado los espectros de masas de las pirrolinas 9a y 33. El espectro de masas de la pirrolina 9a presenta como pico base el correspondiente al benzoilo (105). Otros picos importantes por su intensidad son el 77 (fenilo) y el 205, correspondiente al M-105. El pico molecular solo se observa con una intensidad del 6%.

El pico base en el espectro de masas de la pirrolina 33 corresponde a la pérdida del metilo situado en posición 5. Otros picos importantes corresponden al M-17 (pérdida de OH) (87%), y al M-18 (pérdida de agua), que en el espectro de la pirrolina 9a solo se observan con intensidades del 3 y del 2% respectivamente. El pico molecular de la pirrolina 30 se observa con una intensidad del 74%.

TABLA XIX

IR y <sup>1</sup>H-RMN de 3-aril-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas



Comp.	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	NH	<sup>1</sup> H-RMN				NH y OH	IR (cm <sup>-1</sup> )	
					Aromáticos	OH <sup>a)</sup>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C=O	C≡N
<u>9a</u>	H	COPh	Ph	9,4 <sup>b)</sup>	7,0-7,7(m,15H)	7,0 <sup>b)</sup>	-	-	3280	1695	-
<u>9b</u>	CH <sub>3</sub>	COPh	Ph	9,4 <sup>b)</sup>	7,0-7,7(m,14H)	7,0 <sup>b)</sup>	-	2,2 <sup>c)</sup>	3280	1690	-
<u>9c</u>	CH <sub>3</sub> O	COPh	Ph	9,3 <sup>b)</sup>	6,6-7,7(m,14H)	6,9 <sup>b)</sup>	3,6 <sup>c)</sup>	-	3280	1685	-
<u>9d</u>	NO <sub>2</sub>	COPh	Ph	9,5 <sup>b)</sup>	7,0-8,1(m,14H)	7,1 <sup>b)</sup>	-	-	3250	1650	-
<u>9e</u>	Cl	COPh	Ph	9,5 <sup>b)</sup>	7,0-7,8(m,14H)	7,1 <sup>b)</sup>	-	-	3290	1700	-
<u>33</u>	H	CN	CH <sub>3</sub>	9,3 <sup>b)</sup>	7,6-8,0(m,5H)	6,6 <sup>b)</sup>	-	1,6 <sup>c)</sup>	3400,3220	1700	2220
<u>47</u>	H	CN	Ph	9,8 <sup>b)</sup>	7,1-8,0(m,11H)	-	-	-	3300	1695	2220

80

a) Desaparece al adicionar ácido trifluoroacético.- b) s, 1H.- c) s, 3H.

3.H.4 4-Aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas

## \* Espectroscopía IR

En los espectros IR de las isoxazolaminas sintetizadas aparecen dos bandas, una entre 3420 y 3480  $\text{cm}^{-1}$  y otra entre 3300 y 3320  $\text{cm}^{-1}$ , que se atribuyen a las tensiones simétrica y antisimétrica del grupo  $\text{NH}_2$ . Otra banda importante es la que aparece entre 1630 y 1660  $\text{cm}^{-1}$ , y que se debe al grupo carbonilo, un valor bajo debido a la conjugación con el anillo de isoxazol y con el grupo fenilo (tabla XX).

\* Espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN

Las señales características de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos isoxazoles se encuentran en la tabla XX, en donde se observan que los protones aromáticos aparecen entre 6,7 y 8,3 ppm como un multiplete. Los protones del grupo amino aparecen como un singlete ancho a 4,7 ppm, que desaparece al adicionar ácido trifluoracético.

## \* Espectroscopía de masas

Se han registrado los espectros de masas de las isoxazolaminas 42a y 42b. En ambos casos el pico base es el correspondiente al benzoilo (105). Otro pico importante es el 77 (aromáticos). El pico molecular se observa con una intensidad débil (5%).

\* Espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN

La asignación de las señales aparecidas en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la isoxazolamina 42a, resulta inequívoca por comparación con estudios de  $^{13}\text{C}$ -RMN para isoxazoles<sup>110</sup>.

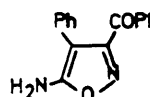
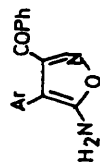
	$\text{C}_4$	Aromáticos	$\text{C}_3$	$\text{C}_5$	COPh
	91,8	129,5-135,8	159,8	167,2	188,6

TABLA XX

IR y  $^1\text{H-RMN}$  de 4-aril-3-benzoi-5-isoxazolaminas



Comp.	Ar	$^1\text{H-RMN}$ Aromáticos	$\text{NH}_2^a$	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )		
						$\text{NH}_2$	$\text{C}=\text{O}$	
42a	Ph	7,0-8,3(m,10H)	4,7 <sup>b)</sup>	-	-	3420, 3320	1630	
42b	p- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	7,0-8,2(m,9H)	4,7 <sup>b)</sup>	-	2,3(s,3H)	3480, 3320	1660	
42c	p- $\text{CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4$	6,7-8,2(m,9H)	4,7 <sup>b)</sup>	3,8(s,3H)	-	3420, 3300	1660	
42d	p- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$	7,0-8,0(m,9H)	4,7 <sup>b)</sup>	-	-	3420, 3320	1650	

a) Desaparece al adicionar ácido trifluoracético.- b) s a, 2H.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en capilar en un aparato Buchi 510 y están sin corregir. Los espectros infrarrojos se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257 y Perkin-Elmer 781. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han obtenido en un aparato Varian T-60 A a 60 MHz, y los de carbono-13 en un Varian FT-80 A a 20,15 MHz o XL-300 a 75,43 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en ambos casos en valores  $\delta$  respecto al TMS como referencia interna. Los espectros de masas se registraron con un espectrógrafo Varian MAT 711 a 100 ev. Para la cromatografía en capa fina se emplearon placas preparadas de silicagel Merck 60-F<sub>254</sub> con indicador fluorescente incorporado, visualizándose a la luz ultravioleta. Las cromatografías en columna se han realizado sobre Silicagel 60 Merck. El eluyente en todos los casos ha sido tolueno o acetato de etilo o mezcla de ambos. Los microanálisis fueron realizados por el Centro Nacional de Química Orgánica de Madrid.

Como productos comerciales se han utilizado : Dibenzoilmetano, Benzilidenacetofenona y aldehidos aromáticos de Merck; Benzoilacetato de etilo, isoxazol, acetilacetato de etilo y acetilacetona de Ega; 5-metilisoxazol, isobutiraldehido, dietilacetaldehido, benzoilacetona y n-butilamina de Fluka; nitrometano, piperidina y ácido caproico de Ferosa. Se utilizaron sin ulterior purificación, a excepción de los aldehidos alifáticos, que se destilaron poco antes de su utilización.

2-ARILIDEN-1,3-DIFENIL-1,3-PROPANODIONAS(1). Procedimiento general.

Se prepararon siguiendo el método general descrito por E.F. Pratt<sup>57</sup> :

En un matraz de 250 ml se mezclan 7 g de dibenzoilmetano (31 mmoles), 31 mmoles del aldehído aromático correspondiente, 0,5 ml de ácido caproico, 0,2 ml de piperidina y 100 ml de benceno. La reacción se somete a reflujo con separación continua de agua mediante un Dean-Stark, hasta que por cromatografía en capa fina no se observa evolución (entre 5 y 24 horas). A continuación se enfría y la mezcla de reacción se lava con disolución de bicarbonato sódico al 10%, luego con ácido acético al 5% y por último con agua. Se seca la fase bencénica sobre sulfato magnésico anhidro, se elimina posteriormente el benceno en el rotavapor y se aísla el producto como aceite o sólido, de pureza suficiente para ser utilizado sin necesidad de ulterior purificación. De esta manera se han obtenido los siguientes productos :

2-Benciliden-1,3-difenil-1,3-propanodiona (1a)

Rendimiento : 70% ; p.f. = 87-88°C (etanol)<sup>57</sup>

1,3-Difenil-2-(p-metilbenciliden)-1,3-propanodiona (1b)

Aceite

1,3-Difenil-2-(p-metoxibenciliden)-1,3-propanodiona (1c)

Rendimiento : 71% ; p.f. = 91-93°C (metanol)<sup>111</sup>

1,3-Difenil-2-(p-nitrobenciliden)-1,3-propanodiona (1d)

Rendimiento : 55% ; p.f. = 94-97°C (etanol)<sup>111</sup>

2-(p-Clorobenciliden)-1,3-difenil-1,3-propanodiona (1e)

Rendimiento : 65% ; p.f. = 103-105°C (metanol)

2-ARIL-3-BENZOIL-4-FENIL-4-OXOBUTANONITRILOS (4) Procedimiento general

A una solución o suspensión de 9 mmoles de la correspondiente 2-ariliden-1,3-difenil-1,3-propanodiona (1) en aproximadamente 30 ml de etanol se

añade un ligero exceso de cianuro potásico (-10 mmoles) disueltos en la mínima cantidad de agua, con agitación a temperatura ambiente. Al cabo de un tiempo variable según los casos, la disolución se añade sobre 200 ml de ácido clorhídrico al 5%. Si el tiempo de reacción es superior al indicado en cada caso se obtiene también una cierta cantidad de 2-aril-3-fenil-4-oxobutanonitrilo (7), y si es inferior se recupera parte del producto de partida sin reaccionar. La disolución ácida se deja estar a temperatura ambiente, separándose a los pocos minutos un sólido blando, que poco a poco endurece. Se separa este sólido por filtración, se lava con agua y se recristaliza de etanol.

3-Benzoil-2,4-difenil-4-oxobutanonitrilo (4a)

Tiempo de reacción : 60 minutos. Rendimiento : 93% .

p.f. = 143-145°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{17}NO_2$  : C : 81,39% H : 5,05% N : 4,13%

Encontrado..... C : 81,10% H : 5,22% N : 3,90%

Espectro IR (BrK) (fig. 1a) : 2240, 1680, 1660, 1595, 1450, 1270, 1250, 1190, 1000, 975, 770, 760  $cm^{-1}$ .

Espectro de  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig. 1b)  $\delta$ = 8,0-6,8 (m, 15 H, aromáticos), 5,7 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,9 (d, 1 H, J=10 Hz, CH)

3-Benzoil-4-fenil-2-(p-metilfenil)-4-oxobutanonitrilo (4b)

Tiempo de reacción : 50 minutos. Rendimiento : 72%

p.f. = 145°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{24}H_{19}NO_2$  : C : 81,56% H : 5,24% N : 3,96%

Encontrado..... C : 81,49% H : 5,40% N : 4,01%

Espectro IR (BrK) (fig. 2a) : 2950, 2240, 1680, 1590, 1570, 1505, 1440, 1265, 1000, 965, 820  $cm^{-1}$ .

Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig. 2b)  $\delta = 6,8-8,0$  (m, 14 H, aromáticos), 5,8 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH), 4,9 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH), 2,2 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

3-Benzoil-4-fenil-2-(p-metoxifenil)-4-oxobutanonitrilo (4c)

Tiempo de reacción ; 75 minutos. Rendimiento : 66%

p.f. = 115-116°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  : C : 78,03% H : 5,18% N : 3,79%

Encontrado..... C : 77,81% H : 5,09% N : 3,95%

Espectro IR (BrK) (fig. 3a) : 2940, 2240, 1690, 1655, 1590, 1505, 1445, 1250, 1180, 1035, 820, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig. 3b)  $\delta = 6,5-8,0$  (m, 14 H, aromáticos), 5,8 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH), 4,9 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH), 3,5 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

3-Benzoil-4-fenil-2-(p-nitrofenil)-4-oxobutanonitrilo (4d)

Tiempo de reacción : 50 minutos. Rendimiento : 70%

p.f. = 147-149°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  : C : 71,86% H : 4,20% N : 7,29%

Encontrado..... C : 71,71% H : 4,11% N : 7,49%

Espectro IR (BrK) (fig. 4a) : 2250, 1685, 1650, 1585, 1510, 1440, 1340, 1210, 1010, 995, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig. 4b)  $\delta = 7,0-8,2$  (m, 14 H, aromáticos), 5,9 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH), 5,1 (d, 1 H,  $J=10$  Hz, CH).

3-benzoil-4-fenil-2-(p-clorofenil)-4-oxobutanonitrilo (4e)

Tiempo de reacción : 60 minutos. Rendimiento : 79%

p.f. = 158-160°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{16}NO_2Cl$  : C:73,90% H:4,32% N:3,75% Cl:9,49%

Encontrado..... C:74,17% H:4,33% N:4,02% Cl:9,82%

Espectro IR (BrK) (fig.5a) : 2940, 2250, 1680, 1650, 1485, 1440, 1255, 1170, 1090, 1010, 800  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig. 5b)  $\delta$  = 6,7-8,0 (m, 74 H, aromáticos), 5,8 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 5.0 (d, 1 H, J=10 Hz, CH).

#### 3,5-DIARIL-4-BENZOIL-5-HIDROXI-2-OXO-3-PIRROLINAS (9). Procedimiento general

Método A : A una suspensión de 0,27 moles del 2-aril-3-benzoil-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (4) en 10 ml de etanol se añaden 4 gotas de piperidina y la mezcla se agita a temperatura ambiente, hasta que el sólido en suspensión se disuelve completamente. Al cabo de varios días en reposo a temperatura ambiente, se separa por filtración una pequeña cantidad de 2-aril-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (7). El filtrado se evapora a sequedad y el residuo resultante se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1. Las 2-oxo-3-pirrolinas se retienen bastante y se recogen en las últimas fracciones. Se recristalizan del disolvente adecuado.

Método B : Estas pirrolinas se obtienen también junto con los 3,5-di-aril-4-benzoil-N-ariliden-2-furanaminas, en la síntesis de estos compuestos, con rendimientos variables (ver apartado siguiente).

#### 4-Benzoil-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (9a)

Rendimiento : 61% (met. A), 5% (met. B); p.f. = 173-175°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{17}NO_3$  : C : 77,72% H : 4,82% N : 3,94%

Encontrado.....C : 77,45% H : 4,93% N : 3,95%

Espectro IR (BrK) (fig.6a) : 3280, 1695, 1650, 1590, 1440, 1275, 1230, 1090, 1000, 960, 770, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (fig.6b)  $\delta$  = 9,4 (s, 1 H, NH), 7,0-7,7 (m, 15H, aromáticos), 7,0 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA).

Espectro de masas (fig.6c) m/e (intensidad relativa) : 355  $\text{M}^+$  (7), 338 (3), 337 (2), 278 (3), 251 (11), 250 (32), 232 (6), 178 (4), 129 (11), 106 (9), 105 (100), 77 (30), 51 (6).

4-Benzoil-5-fenil-5-hidroxi-3-(p-metilfenil)-2-oxo-3-pirrolina (9b)

Rendimiento : 27% (met.B) ; p.f. = 207-209°C (acetato de etilo)

Análisis ;

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  : C : 78,03% H : 5,18% N : 3,79%

Encontrado..... C : 78,25% H : 5,39% N : 4,07%

Espectro IR (BrK) (fig.7a) : 3280, 1690, 1630, 1500, 1440, 1255, 1235, 1045, 995, 955, 820, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (fig.7b)  $\delta$  = 9,4 (s, 1 H, NH), 7,0-7,7 (m, 14H, aromáticos), 7,0 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA), 2,2 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

4-Benzoil-5-fenil-5-hidroxi-3-(p-metoxifenil)-2-oxo-3-pirrolina (9c)

Rendimiento : 41% (met.B); p.f. = 192-194°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  : C : 74,79% H : 4,97% N : 3,63%

Encontrado..... C : 75,07% H : 5,18% N : 3,71%

Espectro IR (BrK) (fig.8a) : 3280, 1685, 1630, 1595, 1505, 1440, 1300, 1260, 1175, 1050, 960, 835, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (fig.8b)  $\delta$  = 9,3 (s, 1 H, NH), 6,6-7,7 (m, 14 H, aromáticos), 6,9 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA), 3,6 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

4-Benzoil-5-fenil-5-hidroxi-3-(p-nitrofenil)-2-oxo-3-pirrolina (9d)

Rendimiento : 32% (met.A), 13% (met.B); p.f. = 136-138°C (tolueno)

## Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{16}N_2O_5$  : C : 68,99% H : 4,03% N : 7,00%

Encontrado..... C : 68,69% H : 4,25% N : 6,86%

Espectro IR (BrK) (fig.9a) : 3250, 1690, 1645, 1585, 1510, 1440, 1340, 1270, 1230, 1100, 1000, 850, 830, 765  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.9b)  $\delta$  = 9,5 (s, 1 H, NH), 7,0-8,1 (m, 14H, aromáticos), 7,1 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA).4-Benzoil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (9e)

Rendimiento : 28% (met. B) ; p.f. = 180-190 (desc.) (etanol-agua)

## Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{16}NO_3Cl$  : C : 70,86% H:4,14% N:3,59% Cl:9,10%

Encontrado..... C : 71,16% H:4,30% N:3,50% Cl:9,13%

Espectro IR (BrK) (fig.10a) : 3290, 1700, 1640, 1590, 1485, 1440, 1230, 1090, 1000, 960, 825, 765  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.10b)  $\delta$  = 9,5 (s,1 H, NH), 7,0-7,8 (m,14H, aromáticos), 7,1 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA).3,5-DIARIL-4-BENZOIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (10). Procedimiento general

Sobre una suspensión de 1,5 mmoles del correspondiente 2-aril-3-benzoil-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (4) en 18 ml de etanol absoluto se añade un ligero exceso de p-metilbenzaldehído (1,6 mmoles) y unas gotas de piperidina. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Las N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas (10) precipitan como sólidos de color naranja y se separan por filtración. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se somete a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente tolueno, a continuación mezcla tolueno/acetato de eti

lo, para finalizar con acetato de etilo puro. En las primeras fracciones se recoge una pequeña cantidad de las furanaminas, se evapora el disolvente a sequedad y se recristaliza de etanol junto con la fracción separada por filtración. En las últimas fracciones se recoge una cantidad variable de 2-oxo-3-pirrolina (9) (método B de obtención de estas. Ver apartado anterior). En algún caso se recogió también una pequeña cantidad (7%) de 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilo (7).

4-Benzoil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10a)

Rendimiento : 67% ; p.f. = 156-158°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{31}H_{23}NO_2$  : C : 84,33% H : 5,25% N : 3,17%

Encontrado..... C : 84,30% H : 5,33% N : 3,20%

Espectro IR (BrK) (fig.11a) : 1645, 1590, 1535, 1490, 1440, 1400, 1300, 1225, 1170, 960, 910, 820, 695  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.11b)  $\delta$  = 8,6 (s, 1 H, CH=N), 6.8-8,0 (m, 19 H. aromáticos), 2,3 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

Espectro de masas (fig.11c) m/e (intensidad relativa) : 442 ( $M^+$ , 35), 441 ( $M^+$ , 100), 336 (21), 308 (12), 106 (6), 105 (68), 101 (42), 100 (33), 99 (16), 77 (25),

Espectro  $^{13}C$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.11d)  $\delta$  = 193,76 ( $CO$ -Ph), 155,07 ( $CH=N$ ), 150,23 ( $C_2$ ), 148,09 ( $C_5$ ), 141,92, 137,15, 133,95, 133,57, 131,12, 129,83, 129,60, 129,54, 129,40, 128,87, 128,67, 128,58, 128,46, 128,00, 127,13, 126,45 (aromáticos), 122,93 ( $C_3$  ó  $C_4$ ), 121,13 ( $C_4$  ó  $C_3$ ), 21,71 ( $CH_3$ ).

4-Benzoil-5-fenil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10b)

Rendimiento : 33% ; p.f. = 151-154°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{32}H_{25}NO_2$  : C : 84,37% H : 5,53% N : 3,08%

Encontrado..... C : 84,20% H : 5,72% N : 3,39%

Espectro IR (BrK) (fig.12a) : 1655, 1590, 1445, 1300, 1225, 1170, 1020, 1000, 895, 820, 735  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.12b)  $\delta$  = 8,7 (s, 1 H, CH=N), 6,9-7,9 (m, 18 H, aromáticos), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2,2 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

4-Benzoil-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10c)

Rendimiento : 30% ; p.f. = 155°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{32}H_{25}NO_3$  : C : 81,51% H : 5,34% N : 2,97%

Encontrado..... C : 81,44% H : 5,48% N : 3,28%

Espectro IR (BrK) (fig.13a) : 1650, 1600, 1585, 1510, 1500, 1290, 1250, 1170, 990, 895, 830, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro de  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.13b)  $\delta$  = 8,8 (s, 1 H, CH=N), 6,6-8,0 (m, 18 H, aromáticos), 3,7 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

4-Benzoil-5-fenil-3-(p-nitrofenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10d)

Rendimiento : 74% ; p.f. = 151-154°C (metanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{31}H_{22}N_2O_4$  : C : 76,53% H : 4,56% N : 5,76%

Encontrado..... C : 76,27% H : 4,28% N : 6,05%

Espectro IR (BrK) (fig.14a) : 1650, 1590, 1500, 1330, 1230, 1170, 1100, 890, 860, 850, 815, 730  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.14b)  $\delta$  = 8,8 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,1 (m, 18 H, aromáticos), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

4-Benzoil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (10e)

Rendimiento : 50% ; p.f. = 176-178°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{31}H_{22}NO_2Cl$  : C : 78,22% H:4,66% N:2,94% Cl:7,45%

Encontrado..... C : 77,98% H:4,57% N:2,73% Cl:7,60%

Espectro IR (BrK) (fig.15a) : 1650, 1580, 1480, 1440, 1225, 1170, 1085, 1000, 990, 890, 850, 820, 735  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.15b)  $\delta$  = 8,8 (s, 1 H, CH=N), 6,9-7,9 (m, 18 H, aromáticos), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

3-ARILIDEN-2,4-PENTANODIONAS (2). Procedimiento general

Se sigue en todos los casos el procedimiento descrito por E. F. Pratt<sup>57</sup> para la 2-benciliden-1,3-difenil-1,3-propanodiona (1a).

Se mezclan 62 mmoles de acetilacetona, 62 mmoles del aldehído aromático correspondiente, 0,5 ml de ácido caproico, 0,2 ml de piperidina y 100 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo con separación continua de agua con un Dean-Stark durante varias horas (generalmente de 2 horas y media a tres horas). A continuación, y una vez fría la disolución bencénica, se lava varias veces con disolución de bicarbonato sódico al 10%, a continuación con ácido acético al 5% y finalmente con agua. Se deja secando la fase bencénica sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el benceno por destilación a vacío en el rotavapor. El residuo en unos casos se destila a vacío y en otros se recristaliza del disolvente adecuado.

3-Benciliden-2,4-pentanodiona (2a)

Rendimiento : 70% ; p.e. : 95-99°C ( $10^{-3}$  mbar)  
p.e. (bibl.) : 110-113 (0,6 mm Hg)<sup>112, 113</sup>

3-(p-metilbenciliden)-2,4-pentanodiona (2b)

Rendimiento : 67% ; p.e. : 112-117°C ( $3 \cdot 10^{-3}$  mbar)  
p.e. (bibl.) : 174-177 (10 mm Hg)<sup>114</sup>.  
p.f. : 41-42°C

3-(p-metoxibenciliden)-2,4-pentanodiona (2c)

Rendimiento : 83% ; p.f. : 74°C (etanol)<sup>115</sup>

3-(p-clorobenciliden)-2,4-pentanodiona (2d)

Rendimiento : 72% ; p.f. = 72-73°C (etanol)<sup>115, 116</sup>

3-ACETIL-2-ARIL-4-OXOPENTANONITRILOS (5). Procedimiento general.

Sobre una disolución o suspensión de 19 mmoles de la 3-ariliden-2,4-

-pentanodiona (2) correspondiente en 30 ml de etanol, se añade un exceso de cianuro potásico (la misma cantidad en gramos que la propenona) disuelto en agua. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos, al cabo de los cuales se añade sobre 200 ml de ácido clorhídrico diluido al 5%. Al poco rato se separa un sólido, o bien un sólido blando, que va endureciendo poco a poco. Se separa a continuación este sólido por filtración, se lava con agua y se recristaliza de etanol.

3-Acetil-2-fenil-4-oxopentanitrilo (5a)

Rendimiento : 86% ; p.f. = 124-126°C (etanol)<sup>42</sup>

Espectro IR (BrK) (fig.16a) : 2240, 1720, 1700, 1590, 1490, 1450, 1360, 1240, 1185, 1140, 940, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) (fig.16b)  $\delta$  = 7,2-7,5 (m, 5 H, aromáticos), 4,6 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,3 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 2,32 (s, 3 H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3 H, CO-CH<sub>3</sub>).

Espectro de masas (fig.16c) m/e (intensidad relativa) : 215 (M<sup>+</sup>; 11), 174 (7), 173 (58), 172 (15), 155 (6), 145 (6), 144 (9), 131 (12), 130 (23), 129 (7), 116 (10), 103 (10), 89 (5), 77 (6), 43 (100).

3-Acetil-2-(p-metilfenil)-4-oxopentanitrilo (5b)

Rendimiento : 86% ; p.f. = 85-86°C (etanol)

Análisis :

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> : C : 73,34% H : 6,59% N : 6,11%

Encontrado..... C : 72,94% H : 6,86% N : 6,22%

Espectro IR (BrK) (fig.17a) : 2240, 1720, 1700, 1505, 1410, 1360, 1240, 1185, 1135, 935, 805, 765  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) (fig.17b)  $\delta$  = 7,0-7,3 (m, 4 H, aromáticos), 4,47 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,10 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 2,28 (s, 6 H, CO-CH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1,95 (s, 3 H, CO-CH<sub>3</sub>).

3-Acetil-2-(p-metoxifenil)-4-oxopentanonitrilo (5c)

Rendimiento : 80% ; p.f. = 95-96°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{14}H_{15}NO_3$  : C : 68,54% H : 6,16% N : 5,71%

Encontrado..... C : 68,25% H : 5,86% N : 6,00%

Espectro IR (Brk) (fig.18a) : 2960, 2840, 2240, 1720, 1700, 1610, 1580, 1510, 1440, 1360, 1305, 1255, 1235, 1175, 1140, 1030, 845, 810, 770  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.18b)  $\delta$  = 6,6-7,4 (m, 4 H, aromáticos), 4,52 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,26 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 3,78 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2,31 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ), 2,0 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ).3-Acetil-2-(p-clorofenil)-4-oxopentanonitrilo (5d)

Rendimiento : 87% ; p.f. = 106-107°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{13}H_{12}NO_2Cl$  : C : 62,53% H:4,85% N:5,61% Cl:14,20%

Encontrado..... C : 62,28% H:4,92% N:5,64% Cl:14,20%

Espectro IR (Brk) (fig.19a) : 2250, 1715, 1700, 1490, 1410, 1360, 1230, 1190, 1140, 1015, 830, 800, 725  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.19b)  $\delta$  = 7,23 (s, 4 H, aromáticos), 4,56 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,3 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 2,30 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ), 2,0 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ).4-ACETIL-3-ARIL-5-METIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (11). Procedimiento general

Después de mezclar cantidades equimoleculares (.6 mmoles) de 3-acetil-2-aril-4-oxopentanonitrilo (5) y p-metilbenzaldehído en 20 ml de etanol absoluto se añaden unas gotas de piperidina y se somete la mezcla a reflujo. has-

ta que por cromatografía en capa fina no se observa producto de partida (generalmente entre una y dos horas y media). Se deja entonces enfriar, precipitando en el medio de reacción la furanamina correspondiente, que se separa por filtración y se recristaliza de etanol.

4-Acetil-3-fenil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (11a).

Rendimiento : 52% ; p.f. = 70-72°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{21}H_{19}NO_2$  : C : 79,46% H : 6,03% N : 4,41%

Encontrado..... C : 79,28% H : 6,22% N : 4,36%

Espectro IR (BrK) (fig.20a) : 1665, 1590, 1550, 1440, 1390, 1350, 1305, 1190, 970, 960, 810, 770, 705  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.20b)  $\delta$  = 8,55 (s, 1 H, CH=N), 7,0-7,7 (m, 9 H, aromáticos), 2,56 (s, 3 H,  $CH_3-C(=O)-$ ), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 2,05 (s, 3 H, CO- $CH_3$ ).

4-Acetil-5-metil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (11b)

Rendimiento : 61% ; p.f. = 98-99°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{21}NO_2$  : C : 79,73% H : 6,39% N : 4,23%

Encontrado..... C : 79,79% H : 6,12% N : 4,50%

Espectro IR (BrK) (fig.21a) : 1660, 1590, 1545, 1300, 1170, 1135, 950, 860, 820, 730  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.21b)  $\delta$  = 8,53 (s, 1 H, CH=N), 7,0-7,8 (m, 8 H, aromáticos), 2,55 (s, 3 H,  $CH_3-C(=O)-$ ), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 2,35 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 2,05 (s, 3 H, CO- $CH_3$ ).

4-Acetil-5-metil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (11c)

Rendimiento : 45% ; p.f. = 116-117°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{21}NO_3$  : C : 76,06% H : 6,09% N : 4,03%

Encontrado..... C : 76,02% H : 6,19% N : 3,90%

Espectro IR (BrK) (fig.22a) : 1660, 1605, 1505, 1280, 1250, 1170, 1135, 1105, 1025, 820  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.22b)  $\delta$  = 8,52 (s, 1 H, CH=N), 6,7-7,7 (m, 8 H, aromáticos), 3,85 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2,56 (s, 3 H,  $CH_3-C_{=O}$ ), 2,38 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ -), 2,08 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ).

4-Acetil-3-(p-clorofenil)-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (11d)

Rendimiento : 73% ; p.f. = 132-133°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{21}H_{18}NO_2Cl$  : C : 71,69% H:5,16% N:3,98% Cl:10,08%

Encontrado..... C : 72,00% H:5,23% N:3,76% Cl:9,97%

Espectro IR (BrK) (fig.23a) : 1665, 1585, 1545, 1485, 1410, 1300, 1225, 1190, 1170, 1150, 1085, 1010, 970, 830, 810  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.23b)  $\delta$  = 8,53 (s, 1 H, CH=N), 7,0-7,7 (m, 8 H, aromáticos), 2,55 (s, 3 H,  $CH_3-C_{=O}$ ), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ -), 2,06 (s, 3 H,  $CO-CH_3$ ).

2-ARILIDEN-1-FENIL-1,3-BUTANODIONA (3). Procedimiento general

Se siguió el método de Pratt<sup>57</sup> descrito para la síntesis de compuestos similares.

Se mezclan 49,5 mmoles de benzoinacetona, 49,5 mmoles de aldehído aromático, 0,5 ml de ácido caproico, 0,2 ml de piperidina y 100 ml de benceno. La reacción se somete a reflujo durante tres horas y media con separación continua de agua mediante un Dean-Stark. Una vez fría, la solución se lava con disolución de bicarbonato sódico al 10%, a continuación con ácido acético al 5% y finalmente con agua. Se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. El benceno se evapora a vacío en el rotavapor, obteniéndose un aceite que solidifica posteriormente y se recristaliza de etanol.

2-Benciliden-1-fenil-1,3-butanodiona (3a)

Rendimiento : 65% ; p.f. = 99-100°C (etanol)<sup>111</sup>

1-Fenil-2-(p-metoxibenciliden)-1,3-butanodiona (3b)

Rendimiento : 59% ; p.f. = 72-75°C (etanol)<sup>117</sup>

2-(p-clorobenciliden)-1-fenil-1,3-butanodiona (3c)

Rendimiento : 70% ; p.f. = 88-92°C (etanol)<sup>117</sup>

2-ARIL-3-BENZOIL-4-OXOPENTANONITRILOS (6). Procedimiento general

Sobre una suspensión de 65 mmoles de la 2-ariliden-1-fenil-1,3-butanodiona (3) correspondiente en 20 ml de etanol se añaden 67 mmoles de cianuro potásico disueltos en agua. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos, al cabo de los cuales se ha disuelto todo el sólido en suspensión. A continuación se añade sobre 150 ml de ácido clorhídrico diluido al 5%. Al poco rato se separa en unos casos un sólido, y en otros un aceite. En el primer caso se recoge por filtración y en el segundo se extrae

con éter, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el éter en el rotavapor, cristalizándose en ambos casos de etanol.

3-Benzoil-2-fenil-4-oxopentanitrilo (6a)

Rendimiento : 88% ; p.f. = 110-112°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{18}H_{15}NO_2$  : C : 77,95% H : 5,45% N : 5,05%

Encontrado..... C : 77,64% H : 5,42% N : 4,70%

Espectro IR (BrK) (fig.24a) : 2240, 1720, 1680, 1600, 1450, 1360, 1275, 1165, 760, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.24b)  $\delta$  = 7,0-8,1 (m, 10 H, aromáticos), 5,2 (dd, 1 H, CH), 4,8 (d, 1 H, J=10Hz, CH), 2,25 y 1,93 (2 s, 3 H, CO- $CH_3$ )\*

3-Benzoil-2-(p-metoxifenil)-4-oxopentanitrilo (6b)

Rendimiento : 59% ; p.f. = 122-124°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{19}H_{17}NO_3$  : C : 74,25% H : 5,58% N : 4,56%

Encontrado..... C : 74,47% H : 5,51% N : 4,59%

Espectro IR (BrK) (fig.25a) : 2260, 1710, 1510, 1450, 1250, 1180, 1030, 820, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.25b)  $\delta$  = 6,9-7,9 (m, 9 H, aromáticos), 5,2 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,7 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 3,7 (s, 3 H, O $CH_3$ ), 2,2 (s, 3 H, CO- $CH_3$ ).

3-Benzoil-2-(p-clorofenil)-4-oxopentanitrilo (6c)

Rendimiento : 70% ; p.f. = 116-119°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{18}H_{14}NO_2Cl$  : C : 69,34% H:4,53% N:4,49% Cl:11,37%

\* La duplicidad de las señales se debe a la mezcla diastereomérica (apdo.3.H.1)

Encontrado ..... C :69,51% H:4,73% N:4,57% Cl:11,15%

Espectro IR (BrK) (fig.26a) : 2250, 1720, 1680, 1600, 1500, 1450, 1420, 1360, 1250, 1210, 1150, 1100, 1020, 975, 830, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.26b)  $\delta$  = 7,1-8,1 (m, 9 H, aromáticos), 5,1 (d, 1 H, J=10 Hz, CH), 4,8 (d, 1 H, J=10Hz, CH), 2,0 (s, 3 H, CO- $\text{CH}_3$ ).

3-ARIL-4-ACETIL-5-FENIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (12) Y

3-ARIL-4-BENZOIL-5-METIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (13)

#### Procedimiento general

Se mezclan cantidades equimoleculares de 2-aril-3-benzoil-4-oxopentanitrilo y p-metilbenzaldehído (.5 mmoles) en 15 ml de etanol absoluto. Se añaden unas gotas de piperidina y se somete la mezcla a reflujo durante una hora y media. Se deja entonces enfriar a temperatura ambiente, precipitando a las pocas horas una mezcla de ambas N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas isómeras. Se separan por filtración y se recrystalizan de etanol, aislándose de esta forma la 3-aril-4-acetil-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12).

4-Acetil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12a) y 4-benzoil-3-fenil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (13a)

Rendimiento total : 70%

Por  $^1\text{H}$ -RMN (fig.27) se determina la proporción de isómeros en la mezcla : 85% de 12a y 15% de 13a. Por recrystalización fraccionada de etanol se aísla la 4-acetil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12a).

p.f. = 148-150°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  : C : 82,29% H : 5,58% N : 3,69%

Encontrado..... C : 82,37% H : 5,60% N : 3,98%

Espectro IR (BrK) (fig.28a) : 1670, 1600, 1490, 1480, 1355, 1170, 1090, 950, 815, 775, 730, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.28b)  $\delta$  = 8,73 (s, 1 H, CH=N), 6,9-7,9 (m, 14 H, aromáticos), 2,38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ ), 2,2 (s, 3 H, CO- $\text{CH}_3$ ).

Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.28c)  $\delta$  = 198,85 (CO- $\text{CH}_3$ ), 154,93 (CH=N) 150,07 ( $\text{C}_2$ ), 147,93 ( $\text{C}_5$ ), 141,59, 133,59, 131,33, 129,54, 129,37, 129,22, 128,95, 128,56, 128,31, 128,01, 127,26, 127,06 (aromáticos), 125,53 ( $\text{C}_4$ ), 119,64 ( $\text{C}_3$ ), 31,60 (CO- $\text{CH}_3$ ), 21,38 ( $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ ).

4-Acetil-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12b) y 4-benzoil-5-metil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (13b)

Rendimiento total : 41%

Por  $^1\text{H}$ -RMN (fig.29) se determina por la señal del  $\text{OCH}_3$  la proporción de isómeros en la mezcla : 77% de 12b y 23% del 13b. Por recristalización de etanol se aísla la 4-acetil-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12b) , p.f. = 145-147°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  : C : 79,19% H : 5,66% N : 3,42%

Encontrado..... C : 79,39% H : 5,74% N : 3,63%

Espectro IR (BrK) (fig.30a) : 1690, 1610, 1520, 1390, 1360, 1290, 1250, 1170, 1035, 980, 950, 840, 820, 770, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.30b)  $\delta$  = 8,7 (s, 1 H, CH=N), 6,7-7,9 (m, 13 H, aromáticos), 3,8 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ ), 2,18 (s, 3 H, CO- $\text{CH}_3$ ).

4-Acetil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12c) y 4-benzoil-3-(p-clorofenil)-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (13c)

Rendimiento total : 74%

Por  $^1\text{H}$ -RMN (fig.31) se determina la proporción de isómeros en la mez-

cla, resultando un 50% de cada uno. Por recristalización fraccionada se aísla el 4-acetil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (12c), p.f. = 154-156°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{26}H_{20}NO_2Cl$  : C:75,45% H:4,87% N:3,38% Cl:8,57%

Encontrado..... C:75,30% H:5,02% N:3,23% Cl:8,88%

Espectro IR (BrK) (fig.32a) : 1690, 1615, 1540, 1495, 1410, 1365, 1180, 1090, 840, 820, 770  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.32b)  $\delta$  = 8,7 (s, 1 H, CH=N), 7,05-7,9 (m, 13 H, aromáticos), 2,38 (s, 3 H, CO- $CH_3$ ).

$\alpha$ -BENZOILCINAMATOS DE ETILO (16). Procedimiento general.

Se mezclan a temperatura ambiente y con agitación 41,7 mmoles de aldehído aromático, con 41,7 mmoles de benzoilacetato de etilo (14), y unas gotas de piperidina como catalizador. Al cabo de unas horas aparece una turbidez debida al agua desprendida en la condensación. Al día siguiente se separa por filtración el correspondiente  $\alpha$ -benzoilcinamato de etilo. Se recristalizan de etanol en la mayoría de los casos.

 $\alpha$ -Benzoilcinamato de etilo (15a)

Rendimiento : 46% ; p.f. = 96-98°C (etanol)<sup>66</sup>

 $\alpha$ -Benzoil-p-metilcinamato de etilo (16b)

Rendimiento : 59% ; Aceite<sup>67</sup>

 $\alpha$ -Benzoil-p-metoxicinamato de etilo (16c)

Rendimiento : 69% ; p.f. = 89-90°C (etanol)<sup>68</sup>

 $\alpha$ -Benzoil-p-nitrocinaamato de etilo (16d)

Rendimiento : 67% ; p.f. = 112-113°C (etanol)<sup>69</sup>

 $\alpha$ -Benzoil-p-clorocinaamato de etilo (16e)

Rendimiento : 70% ; p.f. = 109-110°C (etanol)<sup>67</sup>

2-ARIL-3-ETOXICARBONIL-4-FENIL-4-OXOBUTANONITRILOS (18). Procedimiento general

A una suspensión de 10 mmoles de  $\alpha$ -benzoilcinamato de etilo en 30 ml de etanol, se le añade la cantidad equimolecular de ácido acético en unos pocos ml de etanol y una solución de 20 mmoles de cianuro potásico disuelto en la mínima cantidad de agua. La reacción se deja a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de unas horas, una vez comprobado por cromatografía en capa fina que se ha agotado el compuesto de partida, se elimina el disolvente

destilando a vacio en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, siendo el eluyente tolueno o mezcla tolueno/acetato de etilo en distintas proporciones:

#### 3-Etoxicarbonil-2,4-difenil-4-oxobutanonitrilo (18a)

Siguiendo el método general, al cabo de tres horas la reacción ha terminado. Se elimina el disolvente y se hace una cromatografía en columna de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 4:1.

Rendimiento : 55% ; aceite no destilable de pureza analítica.

Análisis :

Calculado para  $C_{19}H_{17}NO_3$  : C : 74,25% H : 5,58% N : 4,56%

Encontrado..... C : 74,26% H : 5,64% N : 4,71%

Espectro IR (película) (fig.33a) : 3060, 2980, 2940, 2245, 1730, 1680, 1590, 1575, 1490, 1445, 1365, 1270, 760, 700, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.33b)  $\delta$  = 7,1-8,1 (m, 10 H, aromáticos).

4,80-4,93 (m, 2 H, CH-CH), 3,9 y 4,5 (2 c, 2H,  $CH_3-CH_2-O$ ,  $J=7$  Hz), 0,8 y 1,2 (2 t, 3 H,  $CH_3-CH_2-O$ ,  $J=7$  Hz) \*

Espectro de masas (fig.33c) m/e (intensidad relativa) : 307 ( $M^+$ , 5), 234 (10), 174 (24), 156 (7), 129 (6), 106 (10), 105 (100), 103 (6), 91 (7), 78 (6), 77 (43).

#### 3-Etoxicarbonil-4-fenil-2-(p-metilfenil)-4-oxobutanonitrilo (18b)

La reacción termina al cabo de tres horas, siguiendo el método general. Se elimina el disolvente por destilación a vacio en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con tolueno como eluyente.

Rendimiento : 68% ; aceite no destilable.

Análisis :

Calculado para  $C_{20}H_{19}NO_3$  : C : 74,74% H : 5,96% N : 4,36%

Encontrado..... C : 74,42% H : 5,98% N : 4,15%

Espectro IR (película) (fig.34a) : 3010, 2980, 2220, 1730, 1680, 1590, 1575, 1510, 1445, 1355, 1265, 1020, 995, 810, 685  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.34b)  $\delta$  = 6,9-8,1 (m, 9 H, aromáticos), 4,80-4,92 (m, 2 H, CH-CH), 3,9 y 4,2 (2 c, 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J=8$  Hz), 2,2 y 2,3 (2 s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0,9 y 1,2 (2 t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $J=8$  Hz)\*.

3-Etoxicarbonil-4-fenil-2-(p-metoxifenil)-4-oxobutanonitrilo (18c)

Después de un día la reacción ha terminado. Se elimina el disolvente por destilación a vacío en el rotavapor y el aceite resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con tolueno como eluyente.

Rendimiento : 87% ; aceite no destilable.

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  : C : 71,20% H : 5,67% N : 4,15%

Encontrado..... C : 70,96% H : 5,91% N : 4,16%

Espectro IR (película) (fig.35a): 3060, 2980, 2820, 2240, 1740, 1680, 1610, 1580, 1510, 1450, 1370, 1250, 1115, 1030, 830, 740, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.35b)  $\delta$  = 6,6-8,1 (m, 9 H, aromáticos), 4,75-4,88 (m, 2 H, CH-CH), 3,7-4,5 (2 c, 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J=7$  Hz), 3,67 y 3,77 (2 s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 0,9 y 1,2 (2 t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $J=7$  Hz)\*.

3-Etoxicarbonil-4-fenil-2-(p-clorofenil)-4-oxobutanonitrilo (18e)

Al cabo de 24 horas la mezcla de reacción se añade sobre ácido clorhídrico al 5%. Se separa un aceite que se extrae con éter. La fase etérea se lava sucesivamente con solución de bicarbonato sódico al 10% y luego con agua. Se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina por destilación a vacío en el rotavapor. Se obtiene un aceite no destilable, que se pu-

\* La duplicidad de las señales en los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  de los productos 18a-e se debe a la mezcla diastereomérica (vease apdo. 3.H.1)

rifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando tolueno/acetato de etilo 10:1 como eluyente.

Rendimiento : 87% ; aceite no destilable.

Análisis :

Calculado para  $C_{19}H_{16}NO_3Cl$  : C:66,76% H:4,72% N:4,10% Cl:10,37%

Encontrado..... C:66,57% H:4,85% N:3,71% Cl:10,21%

Espectro IR (película) (fig.36a) : 3050, 2985, 2240, 1730, 1680, 1590, 1575, 1480, 1440, 1405, 1360, 1260, 1090, 1010, 815, 680  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.36b)  $\delta$  = 7,2-8,1 (m, 9 H, aromáticos), 4,80-4,90 (m, 2 H, CH-CH), 3,9 y 4,2 (2 c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ ,  $J=7$  Hz), 0,9 y 1,2 (2 t, 3 H,  $CH_3-CH_2O$ ,  $J=7$  Hz).

Reacción del  $\alpha$ -benzoil-p-nitrocinnamato de etilo (16d) con cianuro potásico

Siguiendo el método general, por cromatografía en capa fina se observa la aparición de una mezcla compleja de la que no es posible aislar ningún producto caracterizable. Al mismo resultado se llegó realizando la reacción en frío (mezcla frigorífica hielo-sal).

3-ARIL-4-ETOXICARBONIL-5-FENIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (20). Procedimiento general.

Método A : A una disolución del correspondiente 2-aril-3-etoxicarbonil-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (18) (entre 6 y 10 mmoles) en etanol absoluto (-20 ml) se añaden 1,5 veces la cantidad equimolecular de p-metilbenzaldehído y unas gotas de piperidina como catalizador. Se deja en agitación a temperatura ambiente y al cabo de unas horas precipita en el medio de reacción la (p-metilbenciliden)-2-furanamina (20). Se separa por filtración y se recristaliza de etanol.

Método B : Se disuelven entre 5 y 10 mmoles de 2-aril-3-etoxicarbonil-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (18) en etanol absoluto (20-30 ml). A continuación se añade la cantidad equimolecular de p-metilbenzaldehído y unas gotas de piperidina como catalizador. Se deja la reacción a reflujo durante varias horas, hasta que la cromatografía en capa fina indica que no queda producto inicial. Al enfriar la mezcla de reacción, las furanaminas 20 precipitan y se separan por filtración.

4-Etoxicarbonil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20a)

Rendimiento : 55% (met.A), 72% (met.B) ; p.f. = 102-104°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{27}H_{23}NO_3$  : C : 79,19% H : 5,66% N : 3,42%

Encontrado..... C : 78,80% H : 5,63% N : 3,45%

Espectro IR (BrK) (fig.37a) : 1700, 1600, 1585, 1530, 1440, 1360, 1300, 1225, 1100, 1035, 850, 815, 755, 695  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.37b)  $\delta$  = 8,72 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,9 (m, 14 H, aromáticos), 4,2 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=7 Hz), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 1,1 (t, 3 H,  $CH_3-CH_2O$ , J=7 Hz).

Espectro de masas (fig.37c) m/e (intensidad relativa) : 410 ( $M^+$ , 31), 409 ( $M^+$ , 100), 380 (15), 347 (10), 336 (14), 318 (10), 309 (12), 308 (22), 207 (10), 206 (16), 205 (17), 146 (17), 129 (15), 105 (69), 104 (14), 103 (19), 101 (25), 100 (19), 78 (16), 77 (43), 51 (10), 44 (52).

4-Etoxicarbonil-5-fenil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20b).

Rendimiento : 56% (met.A), 57% (met.B); p.f. = 142-144°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{28}H_{25}NO_3$  : C : 79,41% H : 5,95% N : 3,31%

Encontrado..... C : 79,64% H : 6,37% N : 3,60

Espectro IR (BrK) (fig.38a) : 1700, 1600, 1590, 1480, 1365, 1220, 1170, 1100, 1140, 960, 850, 820, 760, 730, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.38b)  $\delta$  = 8,70 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,8 (m, 13 H, aromáticos), 4,2 (c, 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ , J=7 Hz), 2,43 (s, 6 H, 2  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ) 1,1 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ , J=7 Hz).

4-Etoxicarbonil-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina  
(20c)

Rendimiento : 36% (met.A), 64% (met.B) ; p.f. = 132-134°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  : C : 76,51% H : 5,73% N : 3,19%

Encontrado..... C : 76,42% H : 5,40% N : 3,42%

Espectro IR (BrK) (fig.39a) : 1700, 1600, 1530, 1500, 1480, 1430, 1360, 1280, 1250, 1180, 1090, 850, 810, 830, 750, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.39b)  $\delta$  = 8,73 (s, 1 H, CH=N), 6,8-7,9 (m, 13 H, aromáticos), 4,2 (c, 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ , J=8 Hz), 3,87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ -), 1,1 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ , J=8 Hz).

4-Etoxicarbonil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina  
(20e)

Met. A : Después de varios días a temperatura ambiente, se observa por cromatografía en capa fina la formación de un producto de alto  $R_f$ , presumiblemente 4-etoxicarbonil-3-(p-clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20e), pero no se consiguió su aislamiento, por lo que hubo que someter la reacción a reflujo durante 10 horas. En estas condiciones el rendimiento es del 26%.

Met. B : Después de 2 días a reflujo el rendimiento es del 44%.

p.f. = 124-126°C (etanol)

**Análisis :**

Calculado para  $C_{27}H_{22}NO_3Cl$  : C:73,05% H:4,99% N:3,15% Cl:7,99%

Encontrado..... C:72,80% H:4,96% N:3,49% Cl:8,29%

Espectro IR (BrK) (fig.40a) : 1700, 1485, 1360, 1300, 1290, 1225, 1200, 1170, 1100, 1035, 830, 760, 730, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.40b)  $\delta$  = 8,70 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,9 (m, 13 H, aromáticos), 4,2 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=8 Hz), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 1,1 (t, 3 H,  $CH_3-CH_2O$ , J=8 Hz).

Ensayos de hidrólisis del grupo imino de las 3-aryl-4-etoxicarbonil-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas (20)

Hidrólisis ácida

Se disuelven 0,2 g de 4-etoxicarbonil-5-fenil-3-(p-clorofenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20e) (0,4 mmoles) en 2 ml de etanol. A continuación se añaden 2 ml de solución de ácido clorhídrico al 8%. Se deja a temperatura ambiente con agitación. Al cabo de 6 días se observa por cromatografía en capa fina la aparición de una mezcla compleja de productos de descomposición de la que no pudo aislarse ningún compuesto caracterizable.

Hidrólisis básica

A una suspensión de 0,51 g de 20e en 10 ml de etanol se añaden 3 ml de solución de potasa etanólica al 10%. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 días, permaneciendo inalterado el producto de partida. Después de un día a reflujo se concentra la mezcla de reacción en el rotavapor, apareciendo un aceite, al que se le añade agua y se acidula con ácido clorhídrico, separándose 0,073 g de ácido benzoico por filtración.

Reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

A una suspensión de 0,5 g de 4-etoxicarbonil-3,5-difenil-N-(p-metilben-

ciliden)-2-furanamina (20a) (1,2 mmoles) en 15 ml de etanol absoluto se añaden 0,26 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina (1,3 mmoles). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, pero no se observa ninguna evolución por cromatografía en capa fina. Se añaden unas gotas de ácido acético y se conecta a reflujo. Después de varios días a reflujo la mayor parte del producto de partida permanece inalterado. Se deja estar a temperatura ambiente y precipitan nuevamente la 2,4-dinitrofenilhidrazina y la N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20a).

Reacción de la 4-etoxicarbonil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20a) con anhídrido maleico.

Se disuelven 0,77 g de anhídrido maleico (7,8 mmoles) en 10 ml de dimetilsulfóxido y se añade la disolución sobre 0,5 g de 4-etoxicarbonil-3,5-difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (20a) (1,75 mmoles). Al cabo de 5 días de agitación a temperatura ambiente por cromatografía en capa fina no se observa prácticamente ningún progreso en la reacción. Se introduce entonces en un baño de aceite a 80°C durante 3 horas. La reacción se oscurece intensamente. Se añade a continuación sobre 80 ml de agua, separándose por filtración 0,4 g del producto inicial.



$\alpha$ -ACETILCINAMATOS DE ETILO (17). Procedimiento general.

Método A : Se mezclan cantidades equimoleculares del aldehído aromático (61,6 mmoles) con acetilacetato de etilo (15) en dioxano, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. A continuación se añaden unas gotas de piperidina como catalizador y se deja estar a temperatura ambiente con agitación durante 48 horas como mínimo. A continuación se añade la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua. El aceite formado se extrae con éter. La fase etérea se lava sucesivamente con solución de ácido clorhídrico al 9%, solución de bicarbonato sódico al 10% y finalmente con agua. Se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el éter por destilación a vacío en el rotavapor<sup>70</sup>.

Método B : En un matraz provisto de un Dean-Stark y refrigerante de reflujo, se mezclan cantidades equimoleculares de aldehído aromático y acetilacetato de etilo (15) (-61,5 mmoles) en benceno como disolvente. A continuación se añaden 0,5 ml de ácido caproico y 0,2 ml de piperidina. Se mantiene a reflujo durante varias horas, hasta que la cromatografía en capa fina indica que la reacción ha terminado. La fase orgánica, una vez fría, se lava sucesivamente con solución de bicarbonato sódico al 10%, agua, solución de ácido acético al 5% y finalmente con agua. Se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente por destilación a vacío.

 $\alpha$ -Acetilcinamato de etilo (17a)

Siguiendo el método A, después de eliminar el éter, se destiló a vacío el aceite resultante.

Rendimiento : 45% ; p.e. = 126-127°C (0,2 mbar)

p.e. (bibl.) = 129-130°C (2,5 mm Hg)<sup>71</sup>

 $\alpha$ -Acetil-p-metilcinamato de etilo (17b)

Se sigue el método B. Tiempo de reflujo : 5 horas y media.

Rendimiento : 53% ; p.f. = 73-74°C (etanol)<sup>72</sup>

$\alpha$ -Acetil-p-metoxicinamato de etilo (17c)

Según el método B, se mantiene la reacción a reflujo durante 8 horas.

Finalmente se destiló a vacío el aceite resultante.

Rendimiento : 30% ; p.e. = 125-127°C (0,03 mbar)<sup>73</sup>

$\alpha$ -Acetil-p-nitrocinnamato de etilo (17d)

Se sigue el método B. Tiempo de reflujo : 3 horas

Rendimiento : 71% ; p.f. = 74-75°C (etanol)<sup>70</sup>

$\alpha$ -Acetil-p-clorocinnamato de etilo (17e)

Método A. Rendimiento : 33% ; p.f. = 86-87°C (etanol)<sup>70, 75</sup>

2-ARIL-3-ETOXICARBONIL-4-OXOPENTANONITRILLOS (19). Procedimiento general.

A una suspensión de una cierta cantidad de  $\alpha$ -acetilcinnamato de etilo (17) (-10 mmoles) en etanol, se añade la misma cantidad en gramos de cianuro potásico disuelto en la mínima cantidad de agua. Se deja agitando a temperatura ambiente. Se comprueba por cromatografía en capa fina que al cabo de unas horas ya no queda producto de partida. A continuación se añade sobre solución de ácido clorhídrico al 5%. El aceite formado se extrae con éter. La fase etérea se lava sucesivamente con solución de bicarbonato sódico al 10% y luego con agua. Se deja secando sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el éter por destilación a vacío en el rotavapor, obteniéndose en casi todos los casos un aceite de pureza suficiente para utilizarlos como productos de partida en reacciones posteriores. La purificación para fines analíticos se logra por cromatografía en columna de gel de sílice empleando tolueno/acetato de etilo 10:1 como eluyente.

3-Etoxicarbonil-2-fenil-4-oxopentanonitrilo (19a)

Rendimiento : 75% ; aceite no destilable <sup>42</sup>.

Espectro IR (pelfcula) (fig.41a) : 3000, 2950, 2260, 1745, 1725, 1650, 1600, 1500, 1455, 1370, 1265, 1190, 1150, 1100, 1010, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.41b)  $\delta$  = 7,8 (s, 5 H, aromáticos), 3,8-4,6 (m, 4 H, CH-CH y  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2,1 y 2,3 (2 s, 3 H, CO- $\text{CH}_3$ ), 1,1 y 1,3 (2 t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ , J=8 Hz) \*.

3-Etoxicarbonil-2-(p-metilfenil)-4-oxopentanonitrilo (19b)

Rendimiento : 86% ; p.f. = 74-76°C (etanol). Se aísla como aceite y puede utilizarse como tal en reacciones posteriores.

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  : C : 69,47% H : 6,61% N : 5,40%

Encontrado..... C : 69,32% H : 6,73% N : 5,51%

Espectro IR (pelfcula) (fig.42a) : 2980, 2915, 2245, 1740, 1720, 1510, 1440, 1420, 1365, 1250, 1185, 1145, 1110, 1015, 810, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.42b)  $\delta$  = 7,2 (s, 4 H, aromáticos), 3,9-4,7 (m, 4 H, CH-CH y  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2,37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ ), 2,1 y 2,4 (2 s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1,0 y 1,4 (2 t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ , J=8 Hz).

3-Etoxicarbonil-2-(p-metoxifenil)-4-oxopentanonitrilo (19c)

El aceite obtenido por el procedimiento general solidifica al cabo de varios días o por adición de etanol.

Rendimiento : 96% ; p.f. = 76-78°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  : C : 65,44% H : 6,22% N : 5,09%

Encontrado..... C : 65,72% H : 6,35% N : 5,33%

\*La duplicidad de las señales en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los productos 19 a, b, e se debe a la mezcla diastereomérica. (apdo. 3.H.1)

Espectro IR (BrK) (fig.43a) : 2245, 1730, 1705, 1610, 1580, 1510, 1375, 1350, 1270, 1230, 1200, 1175, 1145, 1030, 1020, 1015, 840, 820, 785, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig. 43b)  $\delta = 6,7-7,3$  (m, 4 H, aromáticos), 4,3-4,6 (m, 4 H, CH-CH y  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,1 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ) 1,3 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $J=7$  Hz).

2-(p-Clorofenil)-3-etoxicarbonil-4-oxopentanitrilo (19e)

Rendimiento :-88% ; p.f. = 64°C (etanol). Se aísla como aceite, utilizándose así en reacciones posteriores. Un intento de purificación en columna de gel de sílice produjo descomposición.

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$  : C:60,11% H:5,01% N:5,01% Cl:12,70%

Encontrado..... Cl:12,53%

Espectro IR (película) (fig.44a) : 2980, 2920, 2240, 1740, 1720, 1600, 1490, 1410, 1370, 1250, 1190, 1010, 810, 715, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.44b)  $\delta = 7,7$  (s, 4 H, aromáticos), 3,87-4,7 (m, 4 H, CH-CH y  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2,1 y 2,3 (2 s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1,1 y 1,3 (2 t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $J=8$  Hz).

Reacción del  $\alpha$ -acetil-p-nitrocinnamato de etilo (17d) con cianuro potásico.

Siguiendo el método general se llega finalmente a un aceite, mezcla compleja de productos, del que no pudo aislarse el 3-etoxicarbonil-2-(p-nitrofenil)-4-oxopentanitrilo (19d). De todas formas este producto debe hallarse en la mezcla porque al utilizar este aceite en la reacción de ciclación posterior se obtuvo la furanamina deseada, si bien con bajo rendimiento.

3-ARIL-4-ETOXICARBONIL-5-METIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (21).

Procedimiento general. Método A : A la disolución de 2-aril-3-etoxicarbonil-

-4-oxopentanitrilo (19) (entre 3 y 7 mmoles) en etanol absoluto (10-20 ml) se le añade un ligero exceso sobre la cantidad equimolecular de p-metilbenzaldehído y unas gotas de piperidina como catalizador. Se deja agitando a temperatura ambiente durante varias horas, o a veces días, al cabo de los cuales se separan por filtración las p-metilbenciliden-2-furanaminas 21 del medio de reacción. Se recristalizan de etanol.

Método B : Se disuelve una cantidad de 2-aryl-3-etoxicarbenil-4-oxopentanitrilo (19) (7-10 mmoles) en etanol absoluto (-20 ml). A continuación se añade la cantidad equimolecular de p-metilbenzaldehído y unas gotas de piperidina. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante varias horas (9-16 horas). La p-metilbenciliden-2-furanamina correspondiente precipita en el medio de reacción.

4-Etoxicarbonil-3-fenil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (21a)

Rendimiento : 16% (10 días, met.A), 93% (met.B); p.f.=136-138°C(etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{21}NO_3$  : C : 76,05% H : 6,09% N : 4,03%

Encontrado..... C : 76,38% H : 6,35% N : 3,88%

Espectro IR (BrK) (fig.45a) : 1705, 1610, 1590, 1550, 1510, 1490, 1470, 1445, 1415, 1320, 1310, 1230, 1175, 1150, 1090, 820, 790, 780, 760, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.45b)  $\delta$  = 8,57 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,7 (m, 9 H, aromáticos), 4,23 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=7 Hz), 2,65 (s, 3 H,  $CH_3-C(=O)$ ), 2,37 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 1,2 (t, 3 H,  $CH_3-CH_2O$ , J=7 Hz).

Espectro de masas (fig.45c) m/e (intensidad relativa) : 347 ( $M^+$ , 100), 319 (17), 318 (57), 276 (9), 256 (6), 248 (6), 228(5), 146 (23), 130 (8), 129 (17), 128 (6), 103 (13), 78 (7), 77 (10), 43 (12).

4-Etoxicarbonil-5-metil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina

(21b)

Rendimiento : 32% (8 horas, met.A), 69% (met.B); p.f.=118-119°C(etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{23}NO_3$  : C : 76,43% H : 6,41% N : 3,87%

Encontrado ..... C : 76,52% H : 6,37% N : 4,10%

Espectro IR (BrK) (fig.46a) : 1700, 1610, 1590, 1545, 1420, 1315, 1305, 1265, 1230, 1140, 1080, 1030, 960, 855, 820, 810  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.46b)  $\delta$  = 8,53 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,7 (m, 8 H, aromáticos), 4,43 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=8 Hz), 2,63 (s, 3 H,  $CH_3-C(=O)$ ), 2,38 (s, 3H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 2,37 (s, 3H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 1,2 (t, 3H,  $CH_3-CH_2O$ , J=8 Hz).4-Etoxicarbonil-5-metil-3-(p-metoxifenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina

(21c)

Rendimiento :11% (2 días, met.A), 76% (met.B); p.f.= 124-125°C(etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{23}H_{23}NO_4$  : C : 73,19% H : 6,14% N : 3,71%

Encontrado..... C : 73,00% H : 6,40% N : 3,70%

Espectro IR (BrK) (fig.47a) : 1700, 1610, 1550, 1510, 1430, 1320, 1310, 1290, 1250, 1230, 1170, 1145, 1085, 1030, 830, 820, 790  $cm^{-1}$ .Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.47b)  $\delta$  = 8,37 (s, 1 H, CH=N), 6,7-7,6 (m, 8 H, aromáticos), 4,15 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=7 Hz), 3,8 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2,58 (s, 3 H,  $CH_3-C(=O)$ ), 2,33 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ -), 1,2 (t, 3 H,  $CH_3-CH_2O$ , J=7 Hz).4-Etoxicarbonil-5-metil-3-(p-nitrofenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina

(21d)

Siguiendo el método general para la síntesis de 2-aril-3-etoxicarbonil-4-oxopentanonitrilos (19), a una suspensión de 2 g de  $\alpha$ -acetil-p-nitrocina

to de etilo (17d) (7,6 mmoles) en 20 ml de etanol, se añaden 2.07 g de cianuro potásico (31,8 mmoles), disueltos en la mínima cantidad de agua. Se deja agitando a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora y media la reacción ha terminado y se elabora según el método general. Se obtienen 1,43 g de producto como aceite, que no se logró purificar por cromatografía en columna y se utiliza así en la reacción de ciclación posterior.

Siguiendo el método A, se disuelven 1,22 g del aceite obtenido por la reacción de adición de ácido cianhídrico al  $\alpha$ -acetil-p-nitrocinnamato de etilo (17d) en 11 ml de etanol absoluto. A continuación se añaden 0,53 g de p-metilbenzaldehído (4,4 mmoles) y 5 gotas de piperidina. Se deja agitando a temperatura ambiente. Al día siguiente se separan por filtración 0,2 g de sólido, que recristaliza de etanol.

Rendimiento : 12% ; p.f. = 194-196°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O_5$  : C : 67,33% H : 5,14% N : 7,14%

Encontrado..... C : 67,04% H : 5,10% N : 7,39%

Espectro IR (BrK) (fig.48a) : 1710, 1590, 1555, 1510, 1430, 1325, 1310, 1230, 1150, 1090, 860, 850, 810, 790, 770, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.48b)  $\delta$ = 8,62 (s, 1 H, CH=N), 7,1-8,3 (m, 8 H, aromáticos), 4,25 (c, 2 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=7 Hz), 2,68 (s, 3 H,  $CH_3-C=O$ ), 2,42 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ ), 1,2 (t, 3 H,  $CH_3-CH_2-O$ , J=7 Hz).

4-Etoxicarbonil-3-(p-clorofenil)-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina

(21e)

Rendimiento : 34% (1 día, met.A), 66% (met.B); p.f.=137-138°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{20}NO_3Cl$  : C:69,20% H:5,28% N:3,67% Cl:9,30%

Encontrado..... C:69,57% H:5,17% N:3,44% Cl:9,78%

Espectro IR (BrK) (fig.49a) : 1700, 1610, 1580, 1550, 1490, 1420, 1315, 1310, 1230, 1145, 1090, 855, 820, 785  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{C}_1_3\text{CD}$ ) (fig.49b)  $\delta$  = 8.57 (s, 1 H, CH=N), 7,1-7,7 (m, 8 H, aromáticos), 4,2 (c, 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $J=7$  Hz), 2,63 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}'_0$ ), 2,37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 1,2 (t, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $J=7$  Hz).

3-ARIL-1-FENIL-2-PROPEN-1-ONA (BENCILIDENACETOFENONAS O CHALCONAS) (8).Procedimiento general

Se disuelven cantidades equimoleculares del aldehído aromático y la acetofenona correspondiente en etanol. Se añaden unos cuantos mililitros de disolución de hidróxido sódico al 10%. A los pocos minutos precipita la bencilidenacetofenona correspondiente con buen rendimiento. Los productos, aislados por simple filtración, tienen una pureza suficiente para ser utilizados en las reacciones posteriores.

1-Fenil-3-(p-metilfenil)-2-propen-1-ona (8b)

Rendimiento : 91% ; p.f. = 96-98°C (éter de petróleo)<sup>77</sup>

1-Fenil-3-(p-nitrofenil)-2-propen-1-ona (8c)

Rendimiento : 80% ; p.f. = 162-164°C (etanol)<sup>78</sup>

3-(p-Clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (8d)

Rendimiento : 95% ; p.f. = 103-104°C (etanol)<sup>79</sup>.

2.4-DIARIL-4-OXOBUTANONITRILOS (7). Procedimiento general.

Sobre una suspensión de 11,5 mmoles de la correspondiente 3-aril-1-fenil-2-propen-1-ona (8) en 45 ml de etanol a unos 40°C, se añaden 0,7 g (11,6 mmoles) de ácido acético glacial y a continuación una solución de 1,5 g (23 mmoles) de cianuro potásico en 5 ml de agua. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta que por cromatografía en capa fina no se observa el compuesto de partida. Los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos (7) precipitan en el medio de reacción como sólidos blancos, que se separan por filtración, se lavan con agua y se recristalizan de etanol.

2.4-Difenil-4-oxobutanonitrilo (7a)

Tiempo de reacción: 24 horas; rendimiento: 90%; p.f. = 126-127°C (etanol)<sup>41</sup>

Espectro IR (BrK) (fig.50a) : 2240, 1670, 1590, 1570, 1485, 1450, 1440, 1365, 1210, 990, 760, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.50b)  $\delta$  = 7,1-8,0 (m, 10 H, aromáticos), 4,5 (t, 1 H, CH,  $J=7$  Hz), 3,6 (dd, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 4$  y 7 Hz).

4-Fenil-2-(p-metilfenil)-4-oxobutanonitrilo (7b)

Tiempo de reacción : 5 días; rendimiento: 75%; p.f. =135-136°C (etanol)

Análisis : \_

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$  : C : 81,90% H : 6,06% N : 5,62%

Encontrado..... C : 82,18% H : 5,94% N : 5,64%

Espectro IR (BrK) (fig.51a) : 2240, 1665, 1585, 1570, 1505, 1445, 1345, 1200, 1110, 1000, 820, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.51b)  $\delta$  = 7,0-8,0 (m, 9 H, aromáticos), 4,3 (t, 1 H, CH,  $J=7$  Hz), 3,6 (dd, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 4$  y 7 Hz), 2,3 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ )

2-(p-Clorofenil)-4-fenil-4-oxobutanonitrilo (7d)

Tiempo de reacción : 3 días; rendimiento:88%; p.f. = 115-117°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOCl}$  : C:71,25% H:4,49% N:5,19% Cl:13,15%

Encontrado..... C:71,47% H:4,60% N:5,39% Cl:13,44%

Espectro IR (BrK) (fig.52a) : 2240, 1660, 1580, 1570, 1470, 1440, 1400, 1345, 1300, 1200, 1090, 1010, 995, 830, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.52b)  $\delta$  = 7,2-8,2 (m, 9 H, aromáticos), 4,6 (t, 1 H, CH,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,6 (dd, 2 H,  $J= 4$  y 7 Hz)

Reacción de la 1-fenil-3-(p-nitrofenil)-2-propen-1-ona (8c) con cianuro potásico

Sobre una suspensión de 2,92 g de 1-fenil-3-(p-nitrofenil)-2-propen-1-ona (8c) (11,5 mmoles) en 50 ml de etanol se añaden 0,7 g de ácido acético

glacial (11,6 mmoles) y a continuación 1,5 g de cianuro potásico (23 mmoles) disueltos en 5 ml de agua. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, al cabo de las cuales se ha producido un oscurecimiento intenso de la misma. Se separan por filtración 1,31 g de producto de partida inalterado. Si la reacción se efectúa a reflujo se produce descomposición total.

3,5-DIARIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (22). Procedimiento general.

A una suspensión de 5 mmoles del correspondiente 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilo (7) en 35 ml de etanol absoluto se añade un ligero exceso de p-metilbenzaldehído (5,2 mmoles) y unas gotas de piperidina. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante el tiempo especificado en cada caso, al cabo del cual el disolvente se evapora a vacío y el residuo se somete a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando tolueno como eluyente. Las 3,5-diaril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas (22) se recogen en las primeras fracciones y se recristalizan de etanol, después de eliminar el tolueno a vacío. En las últimas fracciones se recupera una cierta cantidad de 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilo sin reaccionar.

3,5-Difenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (22a)

Tiempo de reacción : 14 días; rendimiento : 8%; p.f.=170-172°C(etanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{24}H_{19}NO$  : C : 85,43% H : 5,68% N : 4,15%

Encontrado..... C : 85,70% H : 5,64% N : 4,43%

Espectro IR (BrK) (fig.53a) : 1600, 1580, 1530, 1490, 1440, 1165, 1120, 920, 805, 755  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.53b)  $\delta$ = 8,5 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m, 14 H, aromáticos, 6,9 (s, 1 H, H furánico), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ )

Espectro de masas (fig.53c) m/e (intensidad relativa) : 338 ( $M^+$ , 27),  
 337 ( $M^+$ , 100), 309 (24), 308 (15), 246 (9), 205 (18), 192 (18),  
 191 (33), 105 (10), 104 (9), 103 (16), 78 (9), 77 (24).

5-Fenil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (22b)

Tiempo de reacción : 14 días; rendimiento: 4%; p.f.= 146-148°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{25}H_{21}NO$  : C : 85,44% H : 6,02% N : 3,99%

Encontrado..... C : 85,23% H : 6,31% N : 4,27%

Espectro IR (BrK) (fig.54a) : 1610, 1585, 1530, 1500, 1480, 1445, 1170,  
 1130, 815, 805, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.54b)  $\delta$  = 8,5 (s, 1 H, CH=N), 6,9-7,8 (m,  
 13 H, aromáticos), 6,8 (s, 1 H, H furánico), 2,3 (s, 6 H, 2  $CH_3$ ).

3-(p-Clorofenil)-5-fenil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (22d)

Tiempo de reacción : 22 días; rendimiento : 5%; p.f.=145-147°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{24}H_{18}NOCl$  : C : 77,53% H:4,88% N:3,77% Cl:9,54%

Encontrado..... C : 77,20% H:5,12% N:3,63% Cl:9,29%

Espectro IR (BrK) (fig.55a) : 1600, 1530, 1480, 1440, 1410, 1300,  
 1120, 1085, 1010, 925, 840, 765, 690  $cm^{-1}$

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.55b)  $\delta$  = 8,6 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m,  
 13 H aromáticos), 6,8 (s, 1 H, H furánico), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

2-ALQUILIDEN-3-FENIL-3-OXOPROPANONITRILOS (24)3-Fenil-2-isopropilmetilen-3-oxopropanonitrilo (24a)

Se mezclan 4,56 g de benzoilacetonitrilo (23) (31,4 mmoles) (vease más abajo), 2,26 g de isobutiraldehido (31,4 mmoles) recientemente destilado, 0,5 ml de ácido caproico, 0,2 ml de piperidina y 90 ml de benceno. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas y media con separación continua de agua con un Dean-Stark. Se deja enfriar y a continuación se lava la solución bencénica con disolución de bicarbonato sódico al 10%, a continuación con ácido acético al 5% y finalmente con agua. Se deja secando sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar el benceno en el rotavapor, se destila a vacío el aceite resultante.

Rendimiento : 56% ; p.e. = 106°C (0.01 mbar)

p.e. (bibl.) = 115°C (0,05 mm Hg)<sup>80</sup>

De igual manera se preparó el 3-fenil-2-(3-pentilmetilen)-3-oxopropanonitrilo (24b), obteniéndose un aceite que se utilizó como tal en reacciones posteriores, sin necesidad de destilación a vacío.

Benzoilacetonitrilo (23)

Se ha obtenido según el método descrito por Eby y Hauser<sup>85</sup> : En un matraz de 3 l , provisto de condensador de nieve carbónica-acetona, embudo de adición y agitación magnética, se licua 1 l de amoniaco. Posteriormente se añade un pequeño fragmento de sodio (0,25 g) y una punta de espátula de cloruro férrico hexahidratado, manteniendo la agitación hasta que la primitiva coloración azul desaparece. Entonces se añade lentamente 23 g de sodio, y se sigue agitando hasta que se forma una suspensión grisácea de amiduro sódico.

Se adicionan 41,05 g (52,6 ml) de acetonitrilo anhidro (1 mol) diluido con un volumen igual de éter, en el transcurso de unos 10 minutos. A los 5 minutos se añaden 0,5 moles de benzoato de etilo (75,08 g, 71,4 ml), asimismo diluidos con éter, y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. Pasado este tiempo, se comienza a evaporar el amoníaco en baño de agua, añadiendo el éter necesario para mantener la masa fluida.

Evaporado todo el amoníaco, la solución resultante se vierte sobre agua fría, y se separa la capa acuosa que contiene la sal sódica del benzoil-acetonitrilo. Se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El sólido obtenido se filtra y se seca. Se obtienen 62,8 g de producto bruto (rendimiento:86%) que dada su elevada pureza no necesita ser recristalizado para reacciones posteriores. p.f. = 80-81°C.

3-ALQUIL-4-CIANO-5-FENIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (31). Procedimiento general.

Sobre una disolución del 2-alkiliden-3-fenil-3-oxopropanonitrilo (24) correspondiente (3 mmoles) en etanol (15 ml) se añade una disolución de cianuro potásico en agua en cantidad equimolecular. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, al cabo de la cual se añade sobre 150 ml de ácido clorhídrico diluido (5%). Al cabo de pocos minutos se separa un aceite que se extrae con éter, y se seca la disolución etérea sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter a vacío en el rotavapor. El aceite resultante se disuelve en 15 ml de etanol absoluto, y se añaden a continuación 3 mmoles de p-metilbenzaldehído y unas gotas de piperidina. La mezcla se mantiene a reflujo durante una hora y media. Al enfriar la solución precipita la furanamina correspondiente en el medio de reacción. Se separa

por filtración y se recristaliza de etanol.

4-Ciano-5-fenil-3-isopropil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (31a)

Rendimiento : 63% ; p.f. = 153-154°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O$  : C : 80,46% H : 6,14% N : 8,53%

Encontrado..... C : 80,29% H : 6,08% N : 8,29%

Espectro IR (BrK) (fig.56a) : 2220, 1590, 1580, 1530, 1480, 1440, 1305, 1170, 1140, 1045, 960, 810, 770, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.56b)  $\delta$  = 8,55 (s, 1 H, CH=N), 6,8-8,2 (m, 9 H aromáticos), 3,05-3,66 (m, 1 H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 1,47 (d, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ , J=6 Hz).

4-Ciano-5-fenil-3-(3-pentil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (31b)

Rendimiento : 66% ; p.f. = 140-141°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{24}H_{24}N_2O$  : C : 80,86% H : 6,79% N : 7,86%

Encontrado..... C : 81,00% H : 7,00% N : 8,08%

Espectro IR (BrK) (fig.57a) : 2230, 1540, 1450, 1180, 1150, 970, 815, 770, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.57b)  $\delta$  = 8,58 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,1 (m, 9 H, aromáticos), 2,58-3,25 (m, 1 H, CH), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 1,9 (m, 4 H,  $2CH_2$ ), 0,93 (t, 6 H,  $2CH_3-CH_2$ , J=7 Hz).

2-ARILIDEN-3-OXOBUTANONITRILOS (27a-b)2-Benciliden-3-oxobutanonitrilo (27a)

Se ha preparado siguiendo el método descrito por Cusmano<sup>91</sup>, pero con ciertas modificaciones para hacer la reacción más reproducible, tal como se indica a continuación.

Se prepara una fina dispersión con 0,40 g del ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico\*(3,1 mmoles) y 0,40 g de benzaldehído (3,7 mmoles), en un matraz de 10 ml, al que se le acopla a continuación un refrigerante de reflujo. Se introduce en un baño de aceite a 200°C. Se mantiene en el baño con agitación magnética durante 15 minutos. Al enfriar a temperatura ambiente solidifica toda la masa, entonces se añade un poco de etanol, se agita bien y se filtra, separando 0,18 g de sólido (rendimiento 34%). Recristaliza de etanol.

p.f. = 88°C

\* Acido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico

Se preparó siguiendo el método de Claisen<sup>118</sup>.

Se mezclan 7,12 g del 2,4-dioxo-pentanoato de etilo (45 mmoles), 3,13g de clorhidrato de hidroxilamina (45 mmoles) y 15 ml de ácido acético glacial. La mezcla se introduce durante 50 minutos con agitación en un baño de aceite a 90°C. A continuación se deja estar a temperatura ambiente. Al día siguiente se separan por filtración 2,6 g de producto. Rendimiento : 46%.

p.f. = 175-176°C (agua)

Según se deduce de su espectro de <sup>1</sup>H-RMN, este producto es mezcla de los dos ácidos isómeros : 5-metil-3-isoxazolcarboxílico y 3-metil-5-isoxazolcarboxílico. De todas formas se utilizó así en la reacción posterior, sin que ello influyera apreciablemente en su resultado.

2-(p-metilbenciliden)-3-oxobutanonitrilo (27b)

Se sintetizó de acuerdo al procedimiento utilizado por Eugster<sup>86</sup> para el 2-benciliden-3-oxobutanonitrilo (27a) :

Se disuelven 1,51 g de sodio (65,6 mmoles) en 40 ml de etanol absoluto. A continuación se añaden poco a poco y con agitación a temperatura ambiente una mezcla de 5,45 g de 5-metilisoxazol (25) (65,6 mmoles) y 7,88 g de p-metilbenzaldehído (65,6 mmoles). Al día siguiente se acidula la mezcla de reacción con ácido sulfúrico diluido (50%), separándose a continuación por filtración el sulfato sódico precipitado, que se lava bien con etanol, juntando las soluciones de lavado con el filtrado. A continuación se elimina el etanol por destilación a vacío en el rotavapor. El aceite naranja resultante se destila a vacío, recogiendo la fracción que destila entre 150 y 160°C a 0,15 mbar. El destilado solidifica a los pocos minutos, recristalizándose a continuación de metanol. Se obtienen 0,52 g. Rendimiento : 5%; p.f. = 64-66°C (metanol).

Espectro IR (Brk) (fig.58a) : 2220, 1660, 1590, 1315, 1290, 1240, 1215, 1180, 950, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.58b)  $\delta$  = 8,03 (s, 1 H, CH=), 7,1-8,0 (m, 4 H, aromáticos), 2,55 (s, 3 H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

3,5-Diciano-4-fenil-2,6-dimetil-4H-pirano (30)

Método A : Se disuelven 6,6 g de sodio (0,28 moles) en 200 ml de etanol absoluto. A continuación se añaden gota a gota y con agitación a temperatura ambiente una mezcla de 21,2 g de benzaldehído (0,20 moles) y 16,6 g de 5-metilisoxazol (25) (0,20 moles) en 80 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces se acidula con ácido sulfúrico diluido (50%), separando el sulfato sódico precipitado por filtración. Se elimina a continuación el etanol en el rotavapor, y

el aceite resultante se destila a vacfo. Se recoge la fracción que destila entre 160 y 170°C a 0,01 mm Hg. Resulta un aceite que solidifica al poco tiempo y se recristaliza de metanol. Se obtienen 0,9 g de producto (rendimiento:4%).

Método B : Se disuelven 1,65 g de sodio (0,07 moles) en 40 ml de etanol absoluto. A continuación se añaden con agitación, a temperatura ambiente y poco a poco una mezcla de 4,15 g de 5-metilisoxazol (25)(0,05 moles) y 5,3g de benzaldehído (0,05 moles) en 10 ml de etanol absoluto. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Por otra parte se prepara la sal sódica de la cianacetona, disolviendo 1,65 g de sodio (0,07 moles) en 40 ml de etanol absoluto y añadiendo sobre esta disolución 4,15 g de 5-metilisoxazol (25) (0,05 moles). El sólido blanco precipitado es la sal sódica de la cianacetona, que se separa por filtración y se añade a la reacción. Se mantiene en agitación durante 12 horas más, sometiendo a continuación la mezcla a reflujo durante 3 horas. Una vez fría la reacción se acidula con ácido sulfúrico diluido (50%), separando el sulfato sódico precipitado por filtración. Se lava este precipitado con etanol y se juntan las aguas de lavado con el filtrado. Se elimina entonces el etanol en el rotavapor y el aceite resultante se destila a vacfo, igual que en el método A. Peso de producto obtenido : 0,82 g (rendimiento : 7%).

p.f. = 137-138°C (metanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{15}H_{12}N_2O$  : C : 76,25% H : 5,12% N : 11,86%

Encontrado..... C : 76,41% H : 5,35% N : 12,20%

Espectro IR (BrK) (fig.59a) : 2220, 1670, 1630, 1425, 1375, 1215, 1170, 1130, 1015, 830, 820, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.59b)  $\delta$  = 7,2-7,4 (m, 5 H, aromáticos),

4,16 (s a, 1 H, C<sub>4</sub>-H), 2,2 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

Espectro de masas (fig.59c) m/e (intensidad relativa) : 237 (M<sup>+</sup>+1, 7), 236 (M<sup>+</sup>, 41), 235 (31), 221 (8), 194 (4), 193 (7), 160 (11), 159 (100), 158 (5), 77 (6), 51 (6), 43 (31).

Espectro <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) (fig.59d) δ = 159,79 (C<sub>2</sub> y C<sub>6</sub>), 140,45 (ipso) 129,01, 128,32, 128,16 (aromáticos), 116,57 (CN), 89,15 (C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>), 38,52 (C<sub>4</sub>) 18,31 (CH<sub>3</sub>).

#### 4-Ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina (33)

Sobre una disolución de 0,58 g de sodio (25 mmoles) en 20 ml de etanol absoluto se añaden con agitación y lentamente 2,09 g de 5-metilisoxazol (25) (25 mmoles). A los pocos minutos precipita la sal sódica de la cianacetona. Se añaden entonces 2,70 g de benzaldehído (25 mmoles) con agitación a temperatura ambiente. A los pocos minutos todo se ha disuelto. Al cabo de 48 horas se neutraliza con ácido sulfúrico diluido (50%), precipitando sulfato sódico, que se separa por filtración. El filtrado se evapora a vacío en el rotavapor, y el aceite resultante se disuelve en éter y se lava dos veces con disolución de bisulfito sódico, una vez con agua, dos veces con disolución de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se evapora el éter a vacío y el aceite resultante se disuelve en metanol (-20 ml), añadiendo a continuación 1,51 g de cianuro potásico (23 mmoles) disueltos en 4 ml de agua. La reacción se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. Entonces se añade sobre ácido clorhídrico al 5% (-300 ml), separándose un aceite que se extrae con varias porciones de éter. La disolución etérea se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro, evaporando a continuación el éter en el rotavapor. El residuo aceitoso rojizo

se somete a una cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1. La 4-ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina (33) se recoge en las últimas fracciones y se recristaliza de benceno después de eliminar el eluyente por evaporación a vacío. Se obtienen 0,50 g de producto. Rendimiento : 10% ; p.f. = 173°C (desc.) (benceno).

Análisis :

Calculado para  $C_{12}H_{10}N_2O_2$  : C : 67,28% H : 4,70% N : 13,08%

Encontrado..... C = 67,36% H : 4,87% N : 12,98%

Espectro IR (BrK) (fig.60a) : 3400, 3220, 2220, 1700, 1660, 1490, 1420, 1365, 1295, 1280, 1145, 1070, 950, 795  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.60b)  $\delta$  = 9,3 (s, 1H, NH), 7,6-8,0 (m, 5H, aromáticos), 6,6 (s, 1 H, OH, desaparece con TFA), 1,62 (s, 3H,  $CH_3$ ).

Espectro de masas (fig.60c) m/e (intensidad relativa) : 215 ( $M^+ + 1$ , 10) 214 ( $M^+$ , 74), 199 (100), 197 (87), 196 (52), 195 (14), 187 (14), 181 (14), 171 (15), 168 (19), 153 (14), 141 (13), 128 (78), 127 (48), 77 (30).

3-ARIL-4-CIANO-5-METIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINAS (32). Procedimiento general.

Sobre una suspensión de 2,5 mmoles de 2-ariliden-3-oxobutanonitrilo (27a-b) en 6 ml de etanol se añade un ligero exceso de cianuro potásico (2,7 mmoles) disuelto en la mínima cantidad de agua. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante un tiempo variable (hasta que la cromatografía en capa fina indica que el producto inicial se ha agotado) (entre 30 y 75 minutos). A continuación se vierte la reacción sobre 80 ml de ácido clorhídrico diluido (5%) con agitación. Poco a poco se separa un aceite que se extrae con éter y se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter en el rotavapor y al aceite resultante se le añaden 2,7 mmoles de p-metilbenzaldehído disueltos en 15 ml de etanol absoluto, a continuación se añaden

unas gotas de piperidina y se somete la mezcla a reflujo durante 1-2 horas. Al enfriar precipita la furanamina en el medio de reacción. Se separa por filtración y se recristaliza de etanol.

4-Ciano-3-fenil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina. (32a)

Rendimiento : 57% ; p.f. = 144-146°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{20}H_{16}N_2O$  : C : 79,97% H : 5,37% N : 9,33%

Encontrado..... C : 79,80% H : 5,29% N : 9,25%

Espectro IR (BrK) (fig.61a) : 2230, 1585, 1550, 1445, 1265, 1170, 1150, 1100, 970, 955, 910, 810, 760, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.61a)  $\delta$  = 8,55 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m, 9 H, aromáticos), 2,53 (s, 3 H,  $CH_3-C=O$ ), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4$ -).

4-Ciano-5-metil-3-(p-metilfenil)-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (32b)

Rendimiento : 75% ; p.f. = 174-176°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{21}H_{18}N_2O$  : C : 80,23% H : 5,77% N : 8,91%

Encontrado..... C : 80,08% H : 6,00% N : 8,89%

Espectro IR (BrK) (fig.62a) : 2230, 1590, 1550, 1510, 1500, 1420, 1270, 1170, 1145, 1100, 1000, 965, 955, 810  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.62b)  $\delta$  = 8,51 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m; 8 H, aromáticos), 2,48 (s, 3 H,  $CH_3-C=O$ ), 2,36 (s, 6 H, 2  $CH_3-C_6H_4$ -).

2-ISOPROPILMETILEN-3-OXOBUTANONITRILLO (27c)

Se sigue el procedimiento descrito por Eugster<sup>87</sup> : Se disuelven 1,80 g de sodio (78 mmoles) en 45 ml de etanol absoluto. A continuación se añaden 5,63 g de isobutiraldehído (78 mmoles) y 6,49 g de 5-metilisoxazol (25) (78 mmoles) disueltos en 15 ml de etanol absoluto. Se mantiene en agitación a

temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se neutraliza con ácido sulfúrico diluido (50%), se separa por filtración el sulfato sódico, y se elimina el etanol en el rotavapor, resultando un aceite que se utilizó en reacciones posteriores sin ulterior purificación.

p.f. = 46°C<sup>87</sup>

4-Ciano-3-isopropil-5-metil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanamina (32c)

Sobre una disolución de 3,61 g de 2-isopropilmetilen-3-oxobutanonitrilo (27c) (26 mmoles) en 20 ml de etanol se añaden con agitación y a temperatura ambiente 1,72 g de cianuro potásico (26 mmoles). A los 45 minutos se añade la reacción sobre 150 ml de ácido clorhídrico al 5%. A continuación se extrae con tres porciones de 50 ml de éter y se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. Al día siguiente se elimina el éter en el rotavapor y el aceite resultante se disuelve en 25 ml de etanol absoluto, añadiendo a continuación 3,16 g de p-metilbenzaldehído (26 mmoles) y unas gotas de piperidina. Se somete la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, y luego en la nevera, separándose al día siguiente 1,325 g de producto por filtración.

Rendimiento : 19% ; p.f. = 116-117°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O$  : C : 76,66% H : 6,81% N : 10,52%

Encontrado..... C : 76,84% H : 6,67% N : 10,44%

Espectro IR (BrK) (fig.63a) : 2970, 2240, 1600, 1565, 1470, 1410, 1310, 1210, 1175, 1150, 1110, 1040, 990, 965, 820, 700  $cm^{-1}$

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.63b)  $\delta$  = 8,4 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m, 4 H, aromáticos), 2,96-3,6 (m, 1 H, CH), 2,43 (s, 3 H,  $CH_3-C<O$ ), 2,36 (s, 3 H,  $CH_3-C_6H_4-$ ), 1,35 (d, 6 H,  $CH(CH_3)_2$ , J=6 Hz).

2-BENCILIDEN-3-OXOPROPANONITRILLO (34)

Este producto se obtuvo según en siguiente método experimental<sup>119</sup>:

Se prepara una disolución de etóxido sódico, disolviendo 3,3 g de sodio en 100 ml de etanol absoluto. Paralelamente se prepara otra solución disolviendo 0,1 moles de benzaldehído y 0,1 moles de isoxazol en 40 ml de etanol absoluto. Esta solución se añade lentamente sobre la disolución de etóxido sódico previamente preparada. Después de dejar enfriar la reacción (ya que la apertura del anillo de isoxazol es una reacción exotérmica) se acidula con ácido sulfúrico diluido, formándose un precipitado de sulfato sódico, que se filtra. En las aguas de filtración aparecen unos cristales amarillos, que tras dejar estar hasta el día siguiente, se aíslan por filtración. Los líquidos de filtrado resultantes se concentran a vacío hasta aproximadamente la tercera parte de su volumen, lo que permite recoger una segunda fracción de producto.

p.f. = 98-100°C (etanol)

4-CIANO-3-FENIL-N-(p-METILBENCILIDEN)-2-FURANAMINA (35)

Sobre una suspensión de 0,78 g de 2-benciliden-3-oxopropanonitrilo(34) (5 mmoles) en 10 ml de etanol se añaden 0,33 g de cianuro potásico (5 mmoles) disueltos en 3 ml de agua. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos, al cabo de los cuales se añade sobre ácido clorhídrico diluido al 5%. Se extrae a continuación con éter. Se lava la fase etérea con agua y se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter en el rotavapor y al aceite resultante se le añaden 0,6 g de p-metilbenzaldehído (5 mmoles) disueltos en 10 ml de etanol absoluto y con unas gotas de piperidina como catalizador. La mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación en la nevera. El pro-

ducto precipita en el medio de reacción. Se separa por filtración y se recristaliza de etanol.

Peso obtenido : 0,27 g (rendimiento : 20%); p.f.=176-178°C (etanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{19}H_{14}N_2O$  : C : 79,70% H : 4,93% N : 9,79%

Encontrado..... C : 79,35% H : 5,20% N : 9,49%

Espectro IR (BrK) (fig.64a) : 2240, 1580, 1555, 1440, 1300, 1170, 1140, 960, 810, 770, 695  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $C_1_3CD$ ) (fig.64b)  $\delta$  = 8,6 (s, 1 H, CH=N), 7,0-8,0 (m, 10 H aromáticos y  $H_5$ ), 2,4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

3-ARIL-1-FENIL-2-NITROPROPENONAS (38). Procedimiento general

Se han preparado siguiendo el método descrito por Dornow<sup>93</sup> para la 1,3-difenil-2-nitropropenona (38a), pero utilizando arilidenbutilaminas en vez de benzalmetilaminas.

Sobre una suspensión de 5 g (0,03 moles) de *m*-nitroacetofenona (36) (vease más adelante) en 25 ml de éter anhidro se añade una disolución de 0,03 moles de la correspondiente arilidenbutilamina (vease más adelante) y 0,03 moles de anhídrido acético en 15 ml de éter anhidro. Se agita a temperatura ambiente hasta disolución total, y a continuación se somete a reflujo en un baño de agua. Después de aproximadamente 3 horas de reflujo (cuando por cromatografía en capa fina se observa que los compuestos iniciales se han consumido) se lava tres veces con 25 ml de agua y se deja secando la fase etérea sobre sulfato magnésico anhidro. Posteriormente se evapora a sequedad el éter, quedando, en la mayoría de los casos, un sólido de color amarillo, o un aceite que solidifica posteriormente. Se recristaliza de metanol o etanol según los casos.

1,3-Difenil-2-nitropropenona (38a)

Rendimiento : 82% ; p.f. = 92°C (metanol)<sup>93</sup>

1-Fenil-3-(*p*-metilfenil)-2-nitropropenona (38b)

Rendimiento : 75% ; p.f. = 63-65°C (metanol)

Análisis :

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> : C : 71,91% H : 4,87% N : 5,24%

Encontrado..... C : 71,77% H : 4,76% N : 5,13%

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>) (fig.65) δ = 8,10 (s, 1 H, CH=), 6,8-8,0 (m, 9 H, aromáticos), 2,26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

1-Fenil-3-(p-metoxifenil)-2-nitropropenona (38c)

Rendimiento : 70% ; p.f. = 84-85°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{16}H_{13}NO_4$  : C : 67,84% H : 4,59% N : 4,95%

Encontrado..... C : 67,68% H : 4,62% N : 4,84%

3-(p-Clorofenil)-1-fenil-2-nitropropenona (38d)

Rendimiento : 73% ; aceite no destilable

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.66)  $\delta$  = 8,2 (s, 1 H, CH=), 7,1-8,1 (m,

9 H, aromáticos).

 $\omega$ -Nitroacetofenona (36)

En un matraz de 500 ml de tres bocas se ponen 150 ml de agua, 75 ml de ácido acético glacial y 15,7 g de dicromato potásico. La mezcla se agita hasta que se disuelve el dicromato potásico. La solución se enfría por debajo de 15°C y a continuación se añaden 16,7 g (0,1 moles) de 1-fenil-2-nitroetanol\* en una sola porción y la mezcla resultante se mantiene con agitación a 20-25°C durante 24 horas. Se filtra y el producto cristalino resultante se lava abundantemente con agua fría<sup>120</sup>.

Se obtienen 11,8 g (rendimiento : 72%) ; p.f. = 105°C

\*1-Fenil-2-nitroetanol

Sobre una disolución de 10,6 g de benzaldehído (0,1 moles) y 6,1 g de nitrometano (0,1 moles) en 40 ml de etanol se añade una disolución de 2,3 g de sodio en 40 ml de etanol absoluto, gota a gota, con agitación y en baño de hielo. A continuación se separa por filtración el sólido blanco precipitado, consistente en la sal sódica del 1-fenil-2-nitroetanol<sup>121</sup>. Se lava con una mezcla fría de 25 ml de metanol y 25 ml de éter. La sal sódica obtenida de esta forma se añadió en porciones sobre una mezcla de 6 g de ácido acético

glacial (0,1 moles), 40 ml de agua con unos 100 g de hielo picado. La mezcla se mantuvo por debajo de 5°C durante la adición y durante 30 minutos después. Se separa un aceite amarillo como capa inferior. La solución acuosa se decanta y se extrae con 3 porciones de 50 ml de éter. Los extractos se mezclan con la capa aceitosa y con 50 ml de éter adicional y se lavan 2 veces con una solución de bisulfito sódico al 10%, 2 veces con solución de bicarbonato sódico al 5% y finalmente con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y posteriormente se evapora el éter a vacío<sup>120</sup>.

Peso de producto : 13 g (rendimiento : 78%).

#### Anilidenbutilaminas (37)

##### Benzalbutilamina (37a)

Sobre 25 g de benzaldehído (0,23 moles) introducidos en un matraz de 100 ml en baño de hielo y sal, se va añadiendo poco a poco y con agitación 19 g de n-butilamina (0,26 moles). A continuación se añade un poco de carbonato potásico anhidro y se mantiene agitando en el baño de hielo durante 1 hora, al cabo de la cual se deja estar a temperatura ambiente. Al cabo de 2 días se separa por filtración el carbonato potásico y se destila a vacío<sup>122</sup>.

Se obtienen 30 g de benzalbutilamina (37a)

Rendimiento : 80% ; p.e. = 51-55°C (0,1 mbar).

##### (p-Metilbenzal)butilamina (37b)

Se adicionan 6,08 g de n-butilamina (0,08 moles) gota a gota y con agitación sobre 10 g de p-metilbenzalaldehído (0,08 moles) en baño de hielo. Se deja reposar unos minutos a temperatura ambiente y se añade a continuación 20 ml de éter. Se separa la fase acuosa y se deja secando la fase etérea sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter a vacío en el rotavapor

y el residuo se destila a vacío<sup>123</sup>.

Se obtienen 11,2 g de producto (rendimiento : 85%).

p.e. = 94-96°C (0,35 mm Hg)

(p-Metoxibenzal)butilamina (37c)

Se adicionan 10,73 g de n-butilamina (0,15 moles) gota a gota y con agitación sobre 20 g de p-metoxibenzaldehído (0,15 moles) en baño de hielo. Se continúa la agitación en el mismo baño durante 2 horas más. A continuación se añaden 30 ml de éter y se separa la fase acuosa. Se seca la fase etérea sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter en el rotavapor y el residuo se destila a vacío<sup>123</sup>. Peso obtenido : 22 g.

Rendimiento : 86% ; p.e. = 100-110°C (0,05 mm Hg)

(p-Clorobenzal)butilamina (37d)

Se disuelven 9,2 g de p-clorobenzaldehído (0,06 moles) en 20 ml de éter y se gotean sobre esta disolución 4,78 g de n-butilamina con agitación y en baño de hielo. Se continúa la agitación en el mismo baño durante 2 horas. Se separa el agua formada en la reacción en un embudo de extracción y se seca la fase etérea sobre sulfato magnésico anhidro. Después de evaporar el éter en el rotavapor, se destila el aceite resultante a vacío.

Se obtienen 8 g de (p-clorobenzal)butilamina (rendimiento 63%).

p.e. = 88°C (0,25 mbar).

4-ARIL-3-BENZOIL-5-ISOXAZOLAMINAS (42). Procedimiento general.

Sobre una suspensión de 0,01 moles de la 3-aril-1-fenil-2-nitroprop-  
ona (38) correspondiente en 20 ml de metanol en baño de hielo-sal se añaden  
0,011 moles de cianuro potásico disueltos en la mínima cantidad de agua. Al  
cabo de unas horas de agitación en el baño de hielo-sal se aísla la 5-isoxa-

zolamina correspondiente por filtración o por cromatografía en columna, según los casos, recristalizándose a continuación del disolvente adecuado.

3-Benzoil-4-fenil-5-isoxazolamina (42a)

Precipita en el medio de reacción a las 3 horas y media de agitación.

Rendimiento : 23% ; p.f. = 164-166°C (desc.) (metanol).

Análisis :

Calculado para  $C_{16}H_{12}N_2O_2$  : C : 72,71% H : 4,58% N : 10,62%

Encontrado..... C : 72,89% H : 4,20% N : 10,32%

Espectro IR (BrK) (fig.67a) : 3420, 3320, 1630, 1575, 1500, 1470, 1450, 1230, 880, 695  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.67b)  $\delta$  = 7,0-8,3 (m, 10 H, aromáticos), 4,7 (s a, 2 H,  $NH_2$ , desaparece con TFA).

Espectro de masas (fig.67c) m/e (intensidad relativa) : 264 ( $M^+$ , 5), 106 (9), 105 (100), 77 (47), 51 (13).

Espectro  $^{13}C$ -RMN ( $DMSO-d_6$ ) (fig.67d)  $\delta$  = 188,6 ( $CO-Ph$ ), 167,2 ( $C_5$ ), 159,8 ( $C_3$ ), 135,8, 134,5, 129,8, 129,5 (aromáticos), 128,8-125,9 (4 picos aromáticos), 91,8 ( $C_4$ ).

3-Benzoil-4-(p-metilfenil)-5-isoxazolamina (42b)

Después de 2 horas de agitación en el baño de hielo-sal se deja en reposo a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Entonces se somete el bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 4:1.

Rendimiento : 26% ; p.f. = 158-160°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{17}H_{14}N_2O_2$  : C : 73,36% H : 5,07% N : 10,07%

Encontrado..... C : 73,25% H : 5,13% N : 10,12%

Espectro IR (BrK) (fig.68a) : 3480, 3320, 1660, 1630, 1520, 1480, 1450, 1430, 1230, 890, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.68b)  $\delta = 7,0-8,2$  (m, 9 H, aromáticos), 4,7 (s a, 2 H,  $\text{NH}_2$ , desaparece con TFA), 2,3 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

Espectro de masas (fig.68c) m/e (intensidad relativa) : 278 ( $\text{M}^+$ , 4), 106 (7), 105 (100), 77 (38), 51 (7).

3-Benzoil-4-(p-metoxifenil)-5-isoxazolamina (42c)

Después de 2 horas de agitación en baño de hielo-sal, se somete el bruto de reacción a una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1.

Rendimiento : 19% ; p.f. = 115-117°C (tolueno)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  : C : 69,37% H : 4,79% N : 9,52%

Encontrado..... C : 69,30% H : 4,85% N : 9,46%

Espectro IR (BrK) (fig.69a) ; 3420, 3300, 1660, 1630, 1590, 1520, 1450, 1245, 1175, 900, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.69b)  $\delta = 6,7-8,2$  (m, 9 H, aromáticos), 4,7 (s a, 2 H,  $\text{NH}_2$ , desaparece con TFA), 3,76 (s, e H,  $\text{OCH}_3$ ).

3-Benzoil-4-(p-clorofenil)-5-isoxazolamina (42d)

Al cabo de 2 horas de agitación en baño de hielo-sal, se somete el bruto de reacción a cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente mezcla tolueno/acetato de etilo 4:1.

Rendimiento : 15% ; p.f. = 146-147°C (tolueno)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  ; C:64,32% H:3,71% N:9,38% Cl:11,87%

Encontrado..... C:64,28% H:3,79% N:9,40% Cl:11,58%

Espectro IR (BrK) (fig.70a) : 3420, 3320, 1650, 1630, 1590, 1500, 1450, 1220, 1090, 1000, 900, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.70b)  $\delta$  = 7,0-8,0 (m, 9 H, aromáticos), 4,7 (s a, 2 H,  $\text{NH}_2$ , desaparece con TFA).

3-Benzoil-4-(p-clorofenil)-N-(p-metilbenciliden)-5-isoxazolamina (43)

Se disuelven 12 mg de 3-benzoil-4-(p-clorofenil)-5-isoxazolamina (42d) en 2 ml de etanol absoluto. Se añaden 2 gotas de p-metilbenzaldehido, una gota de piperidina y se mantiene la reacción a reflujo durante 2 horas. Se deja entonces en reposo a temperatura ambiente durante 6 días, al cabo de los cuales se separan por filtración 9 mg de producto en forma de agujas amarillas. Se recristaliza de etanol.

Rendimiento : 56% ; p.f. = 130-132°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  : C : 71,90% H : 4,28% N : 6,99%

Encontrado..... C : 71,89% H : 4,56% N : 7,30%

Espectro IR (BrK) (fig.71a) : 1655, 1590, 1560, 1440, 1425, 1300, 1225, 1180, 1165, 1085, 990, 890, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro de masas (fig.71b) m/e (intensidad relativa) : 400 ( $\text{M}^+$ , 1), 223 (1), 151 (1), 149 (3), 106 (8), 105 (100), 77 (27).

4-Fenil-3-nitro-3-buten-2-ona (40)

Se mezclan 5,92 g de nitroacetona\*(39) (57,4 mmoles), 9,25 g de benzal butilamina (37a) (57,4 mmoles) y 30 ml de anhídrido acético. La mezcla se calienta espontáneamente y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade entonces la reacción sobre 300 ml de agua con agitación. Se separa un aceite que solidifica al poco tiempo (30 minutos) y se separa por filtración. Se obtienen 9 g de producto. Rendimiento : 82%<sup>93</sup>.

\*Nitroacetona (39)

A una mezcla de 46 g de 1-nitro-2-propanol (vease más abajo), 69 g de dicromato sódico y 46 ml de agua en un matraz de 500 ml y 3 bocas se le añade una disolución de 45 ml de ácido sulfúrico en 21 ml de agua durante 6 horas, con agitación y manteniendo la temperatura de la reacción entre 10 y 20°C por enfriamiento exterior con hielo. Se continúa la agitación durante 2 horas más, una vez finalizada la adición, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. A continuación se añaden 50 ml de agua, se agita bien y se filtra. Se separa por filtración un sólido verdoso, que se lava abundantemente con agua, hasta que queda prácticamente incoloro. Se obtienen 14,7 g de producto (rendimiento : 14%); p.f. = 46-47°C (éter)<sup>94</sup>.

1-Nitro-2-propanol

En un matraz de 500 ml y 3 bocas se añaden 61 g de nitrometano (1 mol) y 40 ml de agua. A continuación se acopla en una de las bocas un refrigerante de reflujo y en la otra un embudo de adición, al que se le ha acoplado un dedo frío con mezcla frigorífica hielo-sal. Desde el embudo de adición se añaden gota a gota 57 ml de acetaldehído (1 mol) disueltos en 50 ml de agua. De vez en cuando se añaden por la tercera boca pequeñas porciones de carbonato sódico, comprobando que el pH de la reacción se mantenga básico. Al cabo de

una hora y media se ha acabado ya la adición y se mantiene en agitación durante 2 horas más, después de las cuales se deja en reposo durante 3 horas. A continuación se extrae con tres porciones de éter de 150 ml aproximadamente cada una, se lava la fase etérea con 100 ml de agua y se deja secar sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina en el rotavapor, y el líquido resultante se destila a vacío.

Se obtienen 46 g de producto. Rendimiento : 44%.

p.e. = 60-69°C (0,15 mbar)<sup>94</sup>.

Reacción de la 4-fenil-3-nitro-3-buten-2-ona (40) con cianuro potásico

Sobre una suspensión de 1 g de 4-fenil-3-nitro-3-buten-2-ona (40) (5,2 mmoles) en 10 ml de etanol se añaden con agitación y en baño de hielo 0,35 g de cianuro potásico (5,4 mmoles) disueltos en agua. Al cabo de varias horas se observa por cromatografía en capa fina una compleja mezcla de productos, de la que no pudo aislarse ningún producto caracterizable, ni por cristalización, ni por cromatografía en columna.

2-Bromo-1,3-difenilpropanona (45)

Sobre una suspensión de 14 g de 2,3-dibromo-1,3-difenilpropanona (44) (ver a continuación) (38 mmoles) en 75 ml de etanol se añaden 2,1 g de hidróxido potásico (38 mmoles) disueltos en 3 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora. Al cabo de 24 horas en reposo a temperatura ambiente la reacción se añade sobre 600 ml de agua y se extrae a continuación con 3 porciones de 200 ml de éter cada una. Se juntan todos los extractos etéreos, se lavan con agua y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar el éter en el rotavapor se destila a vacío el aceite resultante. Se obtienen 7 g.

Rendimiento : 64% ; p.e. = 165-169°C (1 mm Hg)<sup>99</sup>

2,3-Dibromo-1,3-difenilpropanona (44)

Se disuelven 10,5 g de bencilidenacetofenona (8a) (50 mmoles) en 30 ml de tetracloruro de carbono, se enfría exteriormente con hielo y a continuación se añaden 8 g de bromo (50 mmoles) (2,6 ml) poco a poco y con agitación. Después de completada la reacción el dibromuro formado se filtra y se lava con dos porciones de 25 ml de alcohol caliente.

Se obtienen 16 g (rendimiento : 87%); p.f. = 156-157°C<sup>98</sup>

Reacción de la 2-bromo-1,3-difenilpropanona (45) con cianuro potásico

Se disuelven 1,58 g de 2-bromo-1,3-difenilpropanona (45) (5,5 mmoles) en 30 ml de etanol y se añaden a continuación 0,36 g de cianuro potásico (5,5 mmoles) disueltos en agua. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 días, al cabo de los cuales se separa por filtración 0,26 g de sólido cristalino soluble en agua (BrNa). Se evapora el etanol y el bruto de reacción se somete a una cromatografía en columna de gel de

sílice empleando tolueno/acetato de etilo 4:1 como eluyente. En las primeras fracciones se separa algo de producto inicial sin reaccionar, y en las siguientes 0,35 g de un producto fuertemente fluorescente, que por sus constantes físicas y espectroscópicas así como por comparación con una muestra auténtica se identificó como la 4-ciano-3,5-difenil-2-furanamina<sup>19</sup>.

Este producto se disolvió en etanol y se dejó estar en la nevera durante dos meses, transformándose en el 4-ciano-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (47), que se separó por filtración y se recristalizó de etanol.

p.f. = 185-207°C (descomposición)

Análisis :

Calculado para  $C_{17}H_{12}N_2O_2$  : C : 73,90% H : 4,38% N : 10,14%

Encontrado..... C : 74,07% H : 4,41% N : 10,18%

Espectro IR (BrK) (fig.72a) : 3300, 2220, 1695, 1625, 1430, 1445, 1270, 1200, 1045, 955, 775, 740  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.72b)  $\delta$  = 9,8 (s a, 1 H, NH, desaparece con TFA), 7,1-7,98 (m, 11 H, aromáticos y OH).

Bencilidenmalononitrilo (48)

Se disuelven 0,05 moles de benzaldehído y 0,05 moles de malononitrilo en 50 ml de etanol. A continuación se añaden unas gotas de piperidina y se deja en reposo. El producto de condensación cristaliza al poco tiempo, se filtra y se lava con etanol frío.

Rendimiento : 89% ; p.f. = 83-84°C<sup>124</sup>

1,1,2-Triciano-2-feniletano (49)

A 0,05 moles del bencilidenmalononitrilo (48) en 100 ml de etanol se le añaden 0,1 moles de cianuro potásico, en solución acuosa concentrada. La mezcla se calienta hasta disolución total y luego, una vez fría, se gotea sobre 500 ml de ácido clorhídrico al 5%, con fuerte agitación. El producto que precipita se filtra y se recrystaliza de etanol.

Rendimiento : 90% ; p.f. = 124-125°C (etanol)<sup>124</sup>

3,4-Diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-amino-2-oxoleno (50)

Método A : Se disuelven 0,5 g de 1,1,2-triciano-2-feniletano (49) (2,7 mmoles) en 15 ml de acetona y a continuación se añaden 0,11 g de hidróxido sódico (2,7 mmoles) disueltos en 10 ml de agua. Se deja estar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se concentra entonces en el rotavapor, para eliminar la acetona lo más posible, separándose finalmente por filtración 0,42 g de producto.

Rendimiento : 77%

Método B : Se disuelven 0,52 g de bencilidenmalononitrilo (48) (3,3 mmoles) en 15 ml de acetona. A continuación se añaden 0,34 g de cianuro sódico (6,9 mmoles) disueltos en 15 ml de agua y se deja estar a temperatura ambiente. Al cabo de 4 horas se concentra en el rotavapor, separándose posteriormente por filtración 0,55 g de sólido.

Rendimiento : 74% ; p.f. = 180-182°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{14}H_{13}N_3O$  : C : 70,28% H : 5,47% N : 17,56%

Encontrado..... C : 70,62% H : 5,66% N : 17,51%

Espectro IR (BrK) (fig.73a) : 3410, 3330, 2200, 1660, 1590, 1430, 1375, 1210, 1050, 860, 750, 700  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.73b)  $\delta$  = 7,6 (s, 2 H,  $NH_2$ , desaparece con TFA), 7,25 (s, 5 H, aromáticos), 1,66 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 0,78 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

Espectro de masas (fig.73c) m/e (intensidad relativa) : 239 ( $M^+$ , 100), 238 (90), 198 (16), 197 (14), 196 (48), 195 (24), 181 (71), 180 (65), 169 (42), 155 (28), 154 (76), 128 (17), 127 (34), 115 (10), 77 (19), 59 (68).

#### 3.4-Diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-oxolano (51)

Sobre 0,230 g de 3,4-diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-amino-2-oxoleno (50) (0,96 mmoles) se añaden 15 ml de etanol y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta hasta disolución total y se deja enfriar. Se añade entonces sobre aproximadamente 60 ml de agua y se mantiene en agitación durante 2 horas. Se filtra el sólido precipitado y se lava con agua, obteniéndose 0,205 g de producto puro por cromatografía en capa fina.

Rendimiento : 90% ; p.f. = 131-133°C (benceno-hexano)

Análisis :

Calculado para  $C_{14}H_{12}N_2O_2$  : C : 70,00% H : 5,00% N : 11,66%

Encontrado..... C : 70,02% H : 5,32% N : 11,47%

Espectro IR (BrK) (fig.74a) : 2930, 2270, 1795, 1500, 1450, 1395, 1380, 1320, 1255, 1120, 1050, 970, 935, 850, 760  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) (fig.74b)  $\delta$  = 7,45 (s, 5 H, aromáticos), 6,4 (s, 1 H, CH), 1,76 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,06 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

3-Ciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-3-oxoleno (52)

Se calienta a ebullición una suspensión de 0,25 g de 3,4-diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-oxolano (51) (1 mmol) en 7 ml de etilenglicol durante 11 minutos. Se deja enfriar a temperatura ambiente, cristalizando un sólido blanco al cabo de unas horas. Se separa por filtración y se recristaliza de etanol.

Rendimiento : 99% ; p.f. = 128-130°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{13}H_{11}NO_2$  : C : 73,23% H : 5,16% N : 6,57%

Encontrado..... C : 73,19% H : 4,88% N : 6,80%

Espectro IR (BrK) (fig.75a) : 2240, 1765, 1600, 1450, 1340, 1275, 1160, 1080, 960, 765, 690  $cm^{-1}$ .

Espectro  $^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ) (fig.75b)  $\delta$  = 7,1-7,6 (m, 5 H, aromáticos), 1,56 (s, 6 H, 2  $CH_3$ ).

3-Fenil-4-metoxicarbonilsuccinimida (53)

Se disuelven 0,5 g de 1,1,2-triciano-2-feniletano (49) (2,7 mmoles) en 20 ml de metanol absoluto y se borbotea a través de esta disolución corriente de cloruro de hidrógeno durante 3 horas y media. A continuación se evapora a sequedad el disolvente en el rotavapor, quedando como residuo un aceite, que se disuelve en metanol y se deja esta disolución en el congelador durante 60 días. Se separa por filtración el sólido cristalizado, se lava bien con agua y se recristaliza de etanol.

Rendimiento : 31% ; p.f. = 112-114°C (etanol)

Análisis :

Calculado para  $C_{12}H_{11}NO_4$  : C : 61,80% H : 4,72% N : 6,01%

Encontrado..... C : 61,92% H : 4,58% N : 6,14%

Espectro IR (BrK) (fig.76a) : 3180, 1780, 1710, 1490, 1440, 1425, 1355, 1330, 1260, 1155, 985, 870  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (fig.76b) = 6,8-7,3 (m, 5 H, aromáticos), 4,35 (d, 1 H, CH,  $J=6$  Hz), 3,78 (d, 1 H, CH,  $J=6$  Hz), 3,68 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Espectro de masas (fig.76c) m/e (intensidad relativa) : 234 ( $\text{M}^+ + 1$ , 9), 233 ( $\text{M}^+$ , 52), 189 (9), 175 (16), 174 (100), 173 (25), 162 (13), 161 (13), 131 (60), 102 (30), 101 (21), 77 (18).

COLECCION DE ESPECTROS

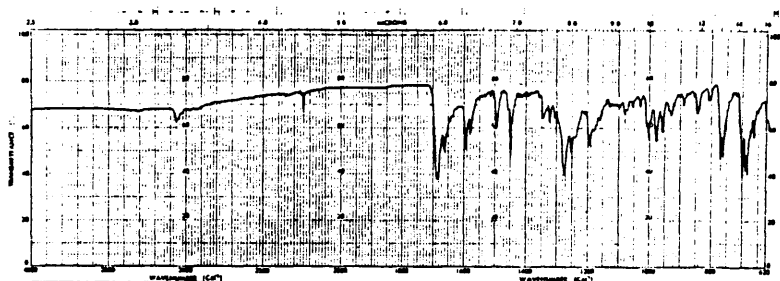
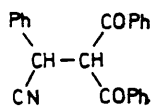


Fig. 1a

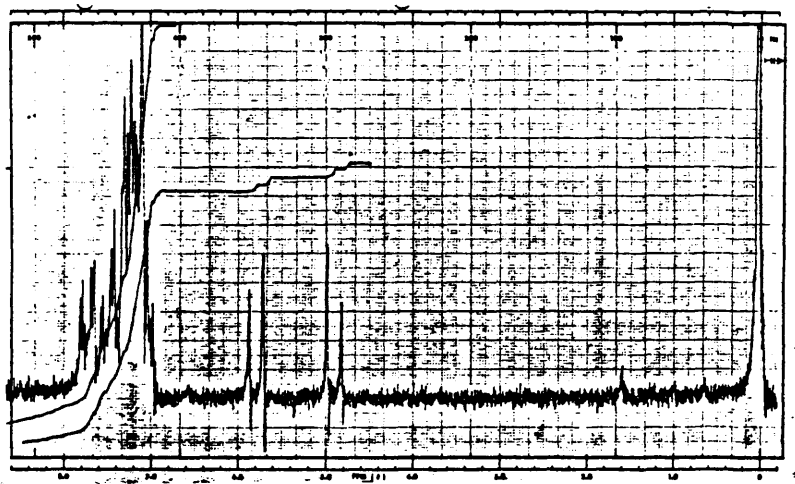


Fig. 1b

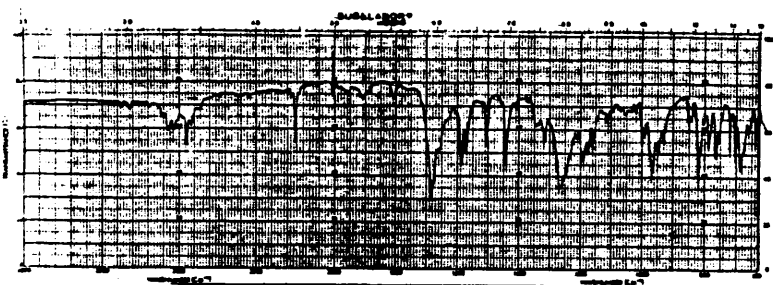
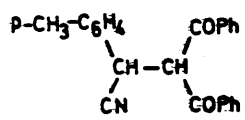


Fig. 2a

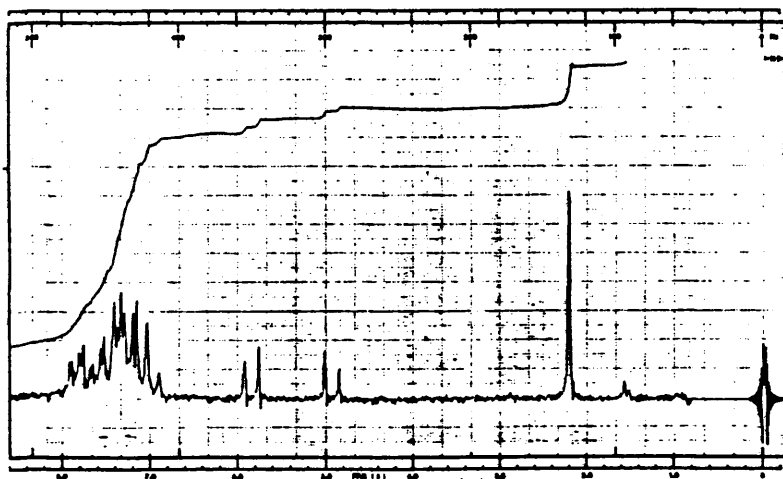


Fig. 2b

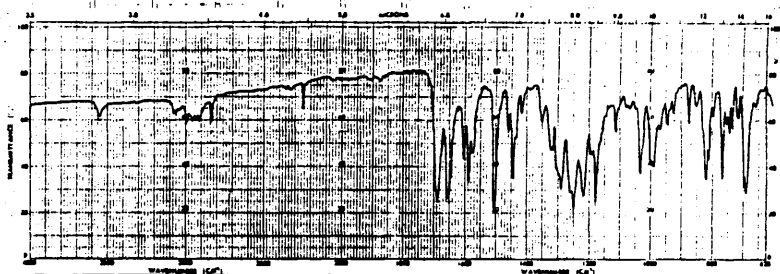
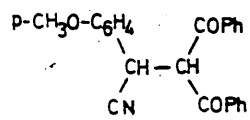


Fig. 3a

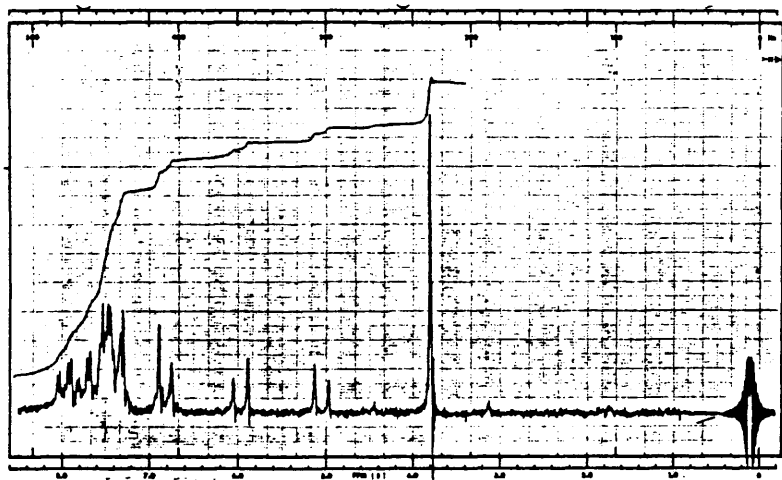


Fig. 3b

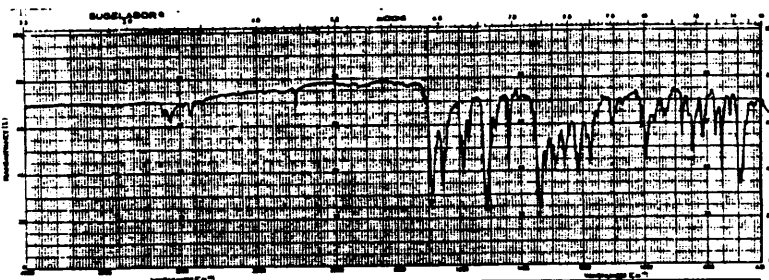
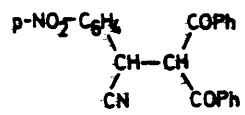


Fig. 4a

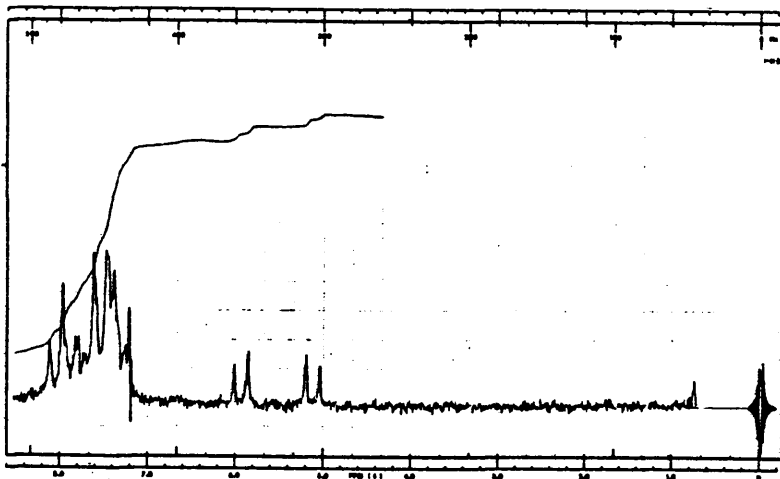


Fig. 4b

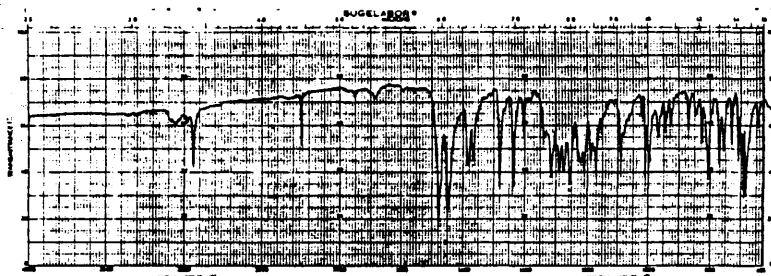
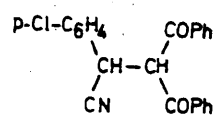


Fig. 5a

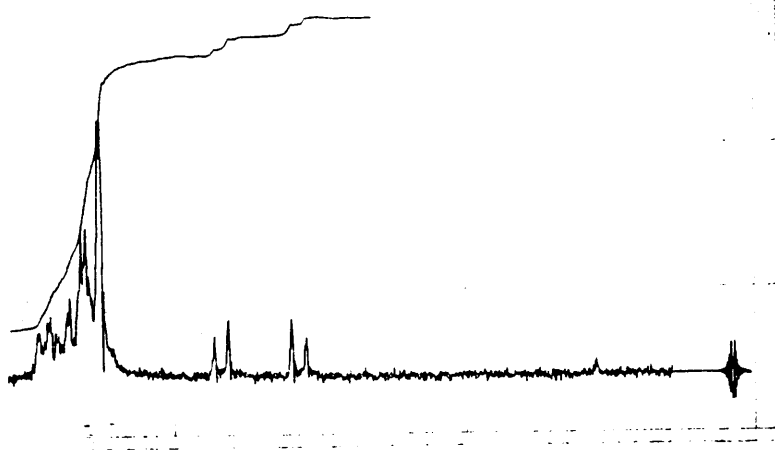


Fig. 5b

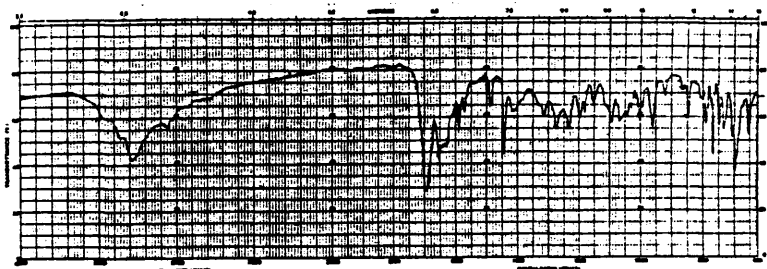
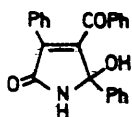


Fig. 6a

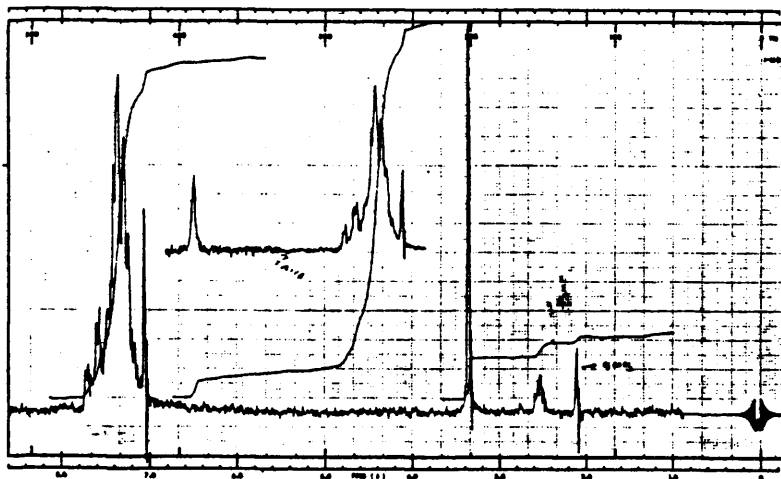


Fig. 6b

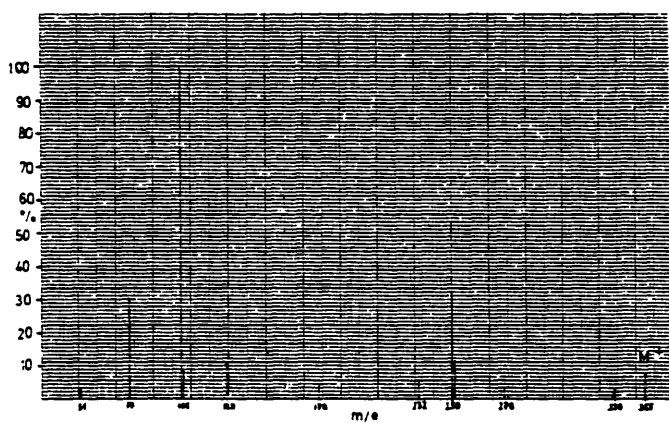
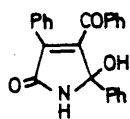


Fig. 6c

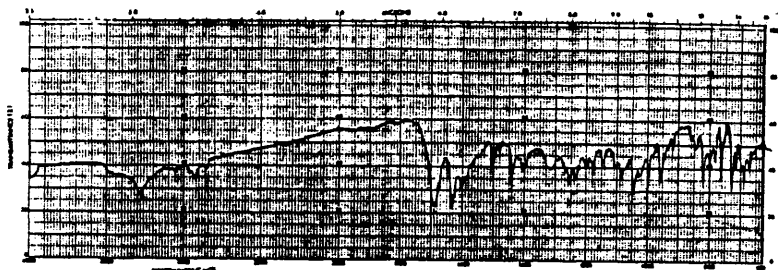
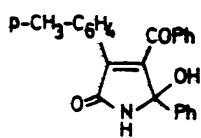


Fig. 7a

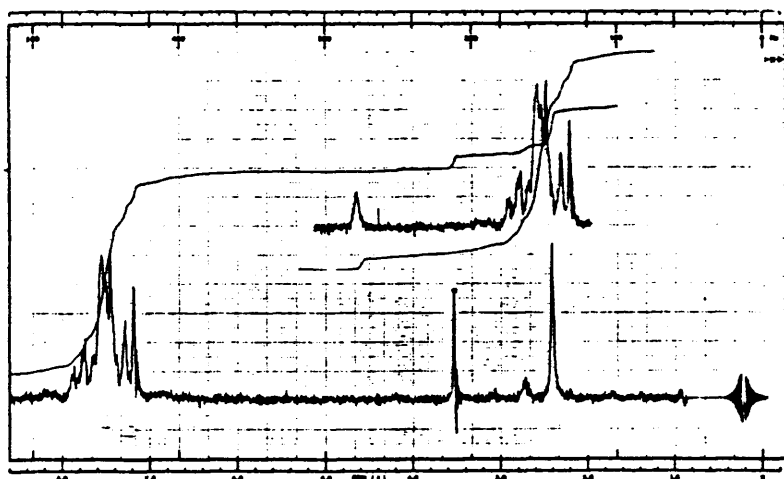


Fig. 7b

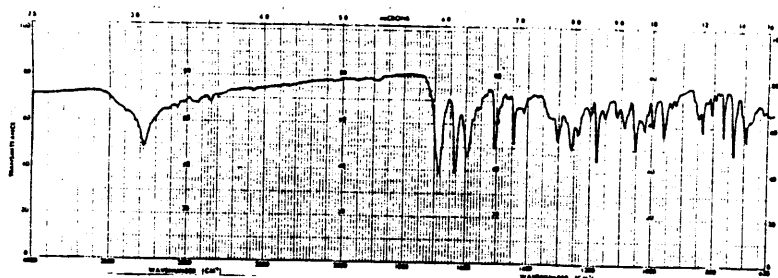
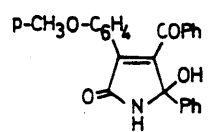


Fig. 8a

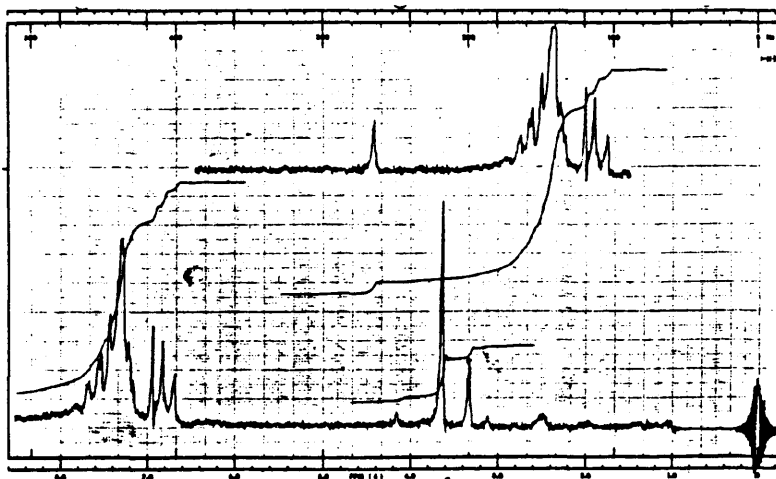


Fig. 8b

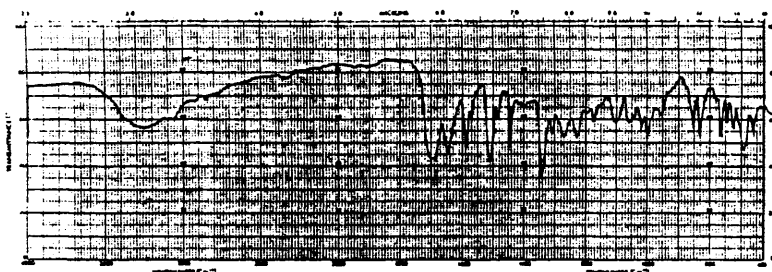
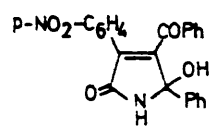


Fig. 9a

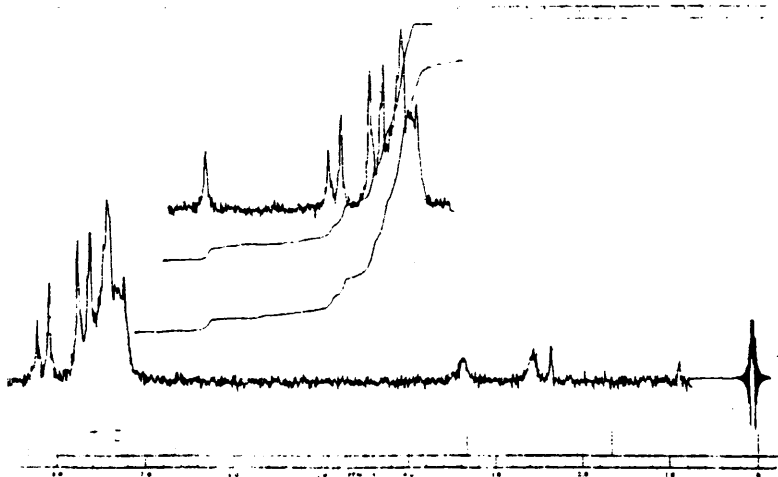


Fig. 9b

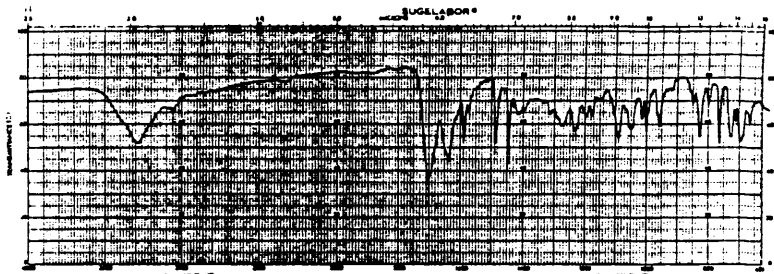
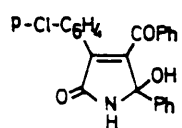


Fig. 10a

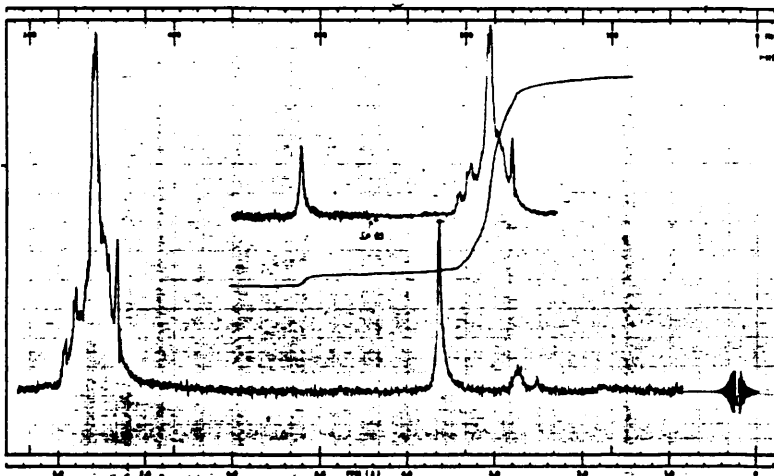


Fig. 10b

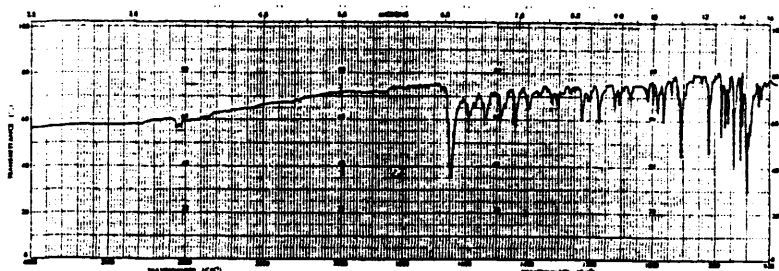
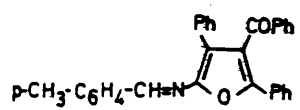


Fig. 11a

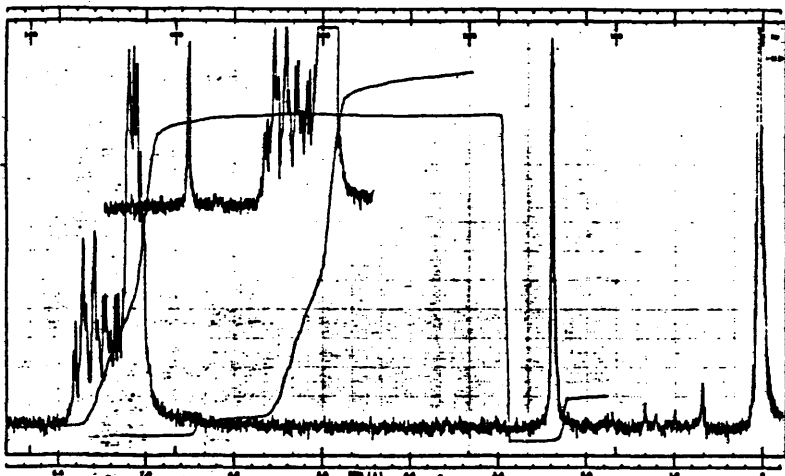


Fig. 11b

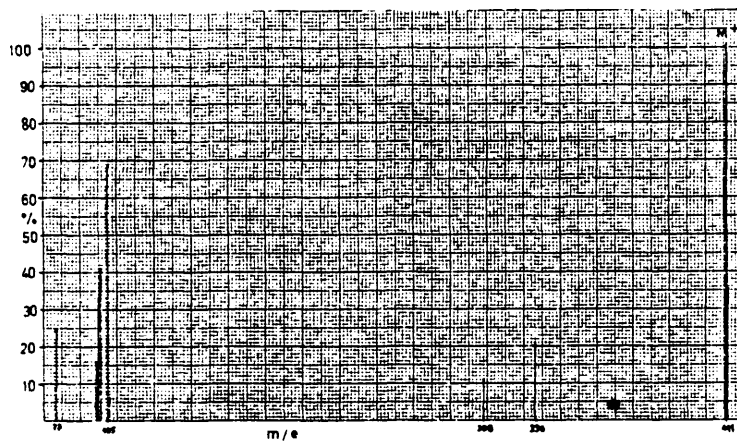
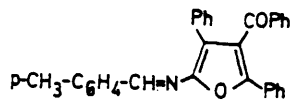


Fig. 11c

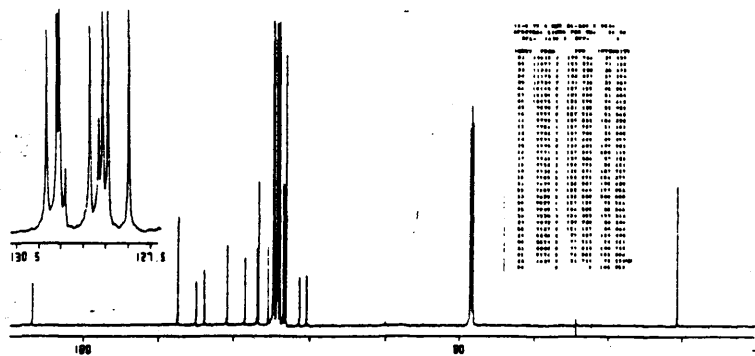


Fig. 11d

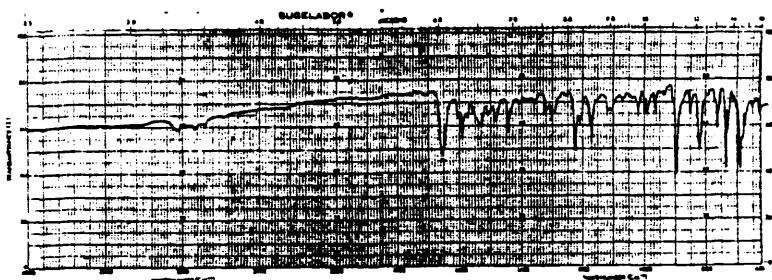
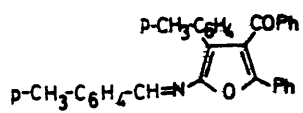


Fig. 12a

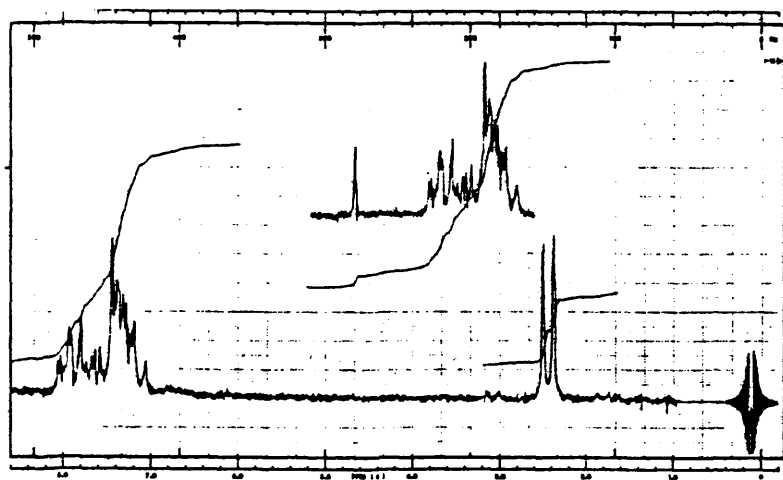


Fig. 12b

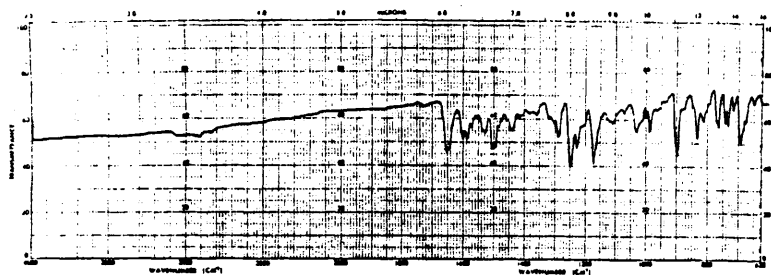
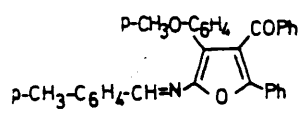


Fig. 13a

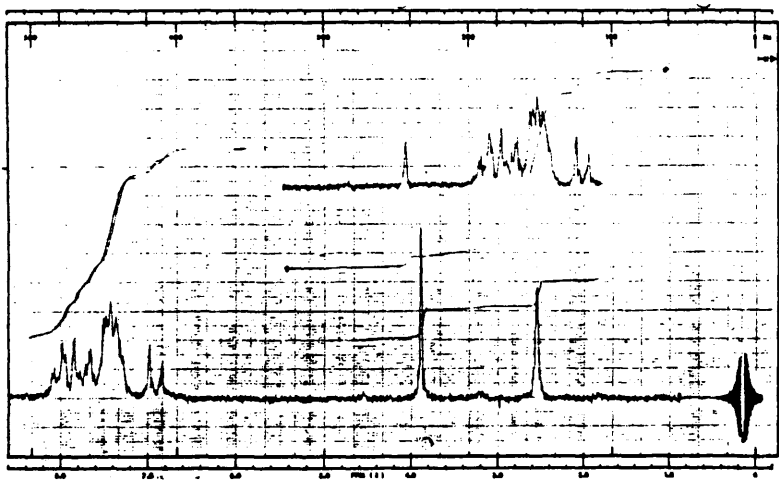


Fig. 13b

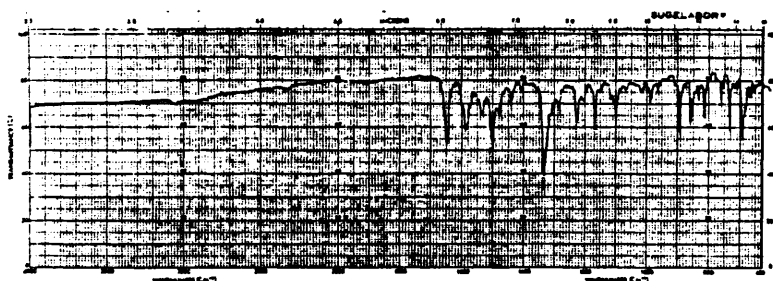
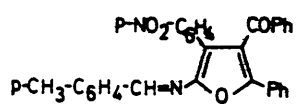


Fig. 14a

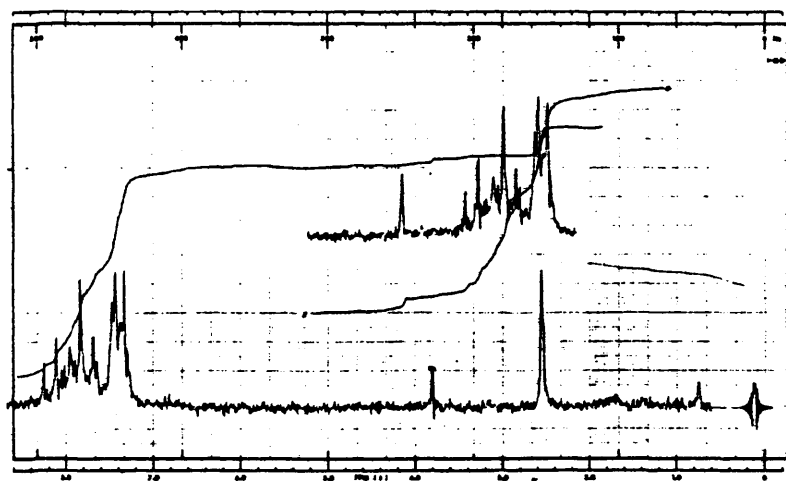


Fig. 14b

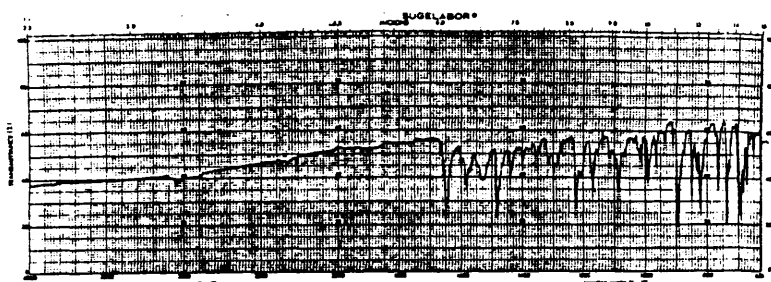
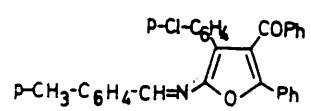


Fig. 15a

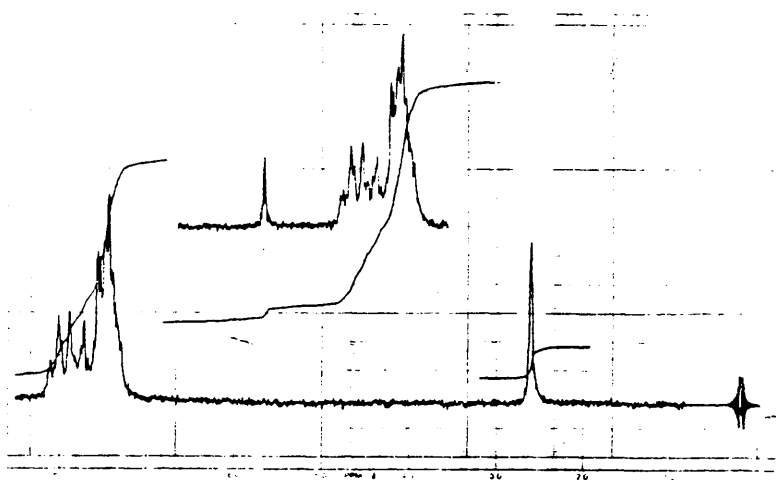


Fig. 15b

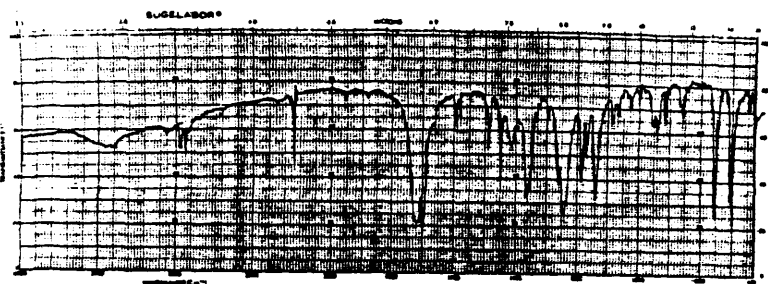
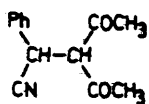


Fig. 16a



Fig. 16b

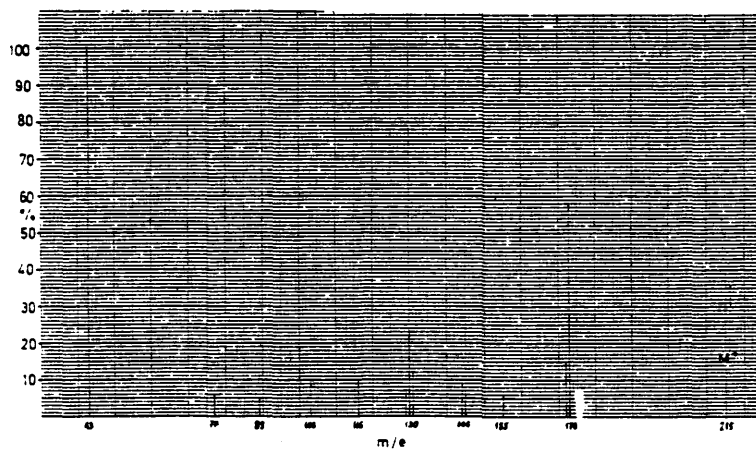
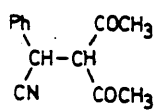


Fig. 16c



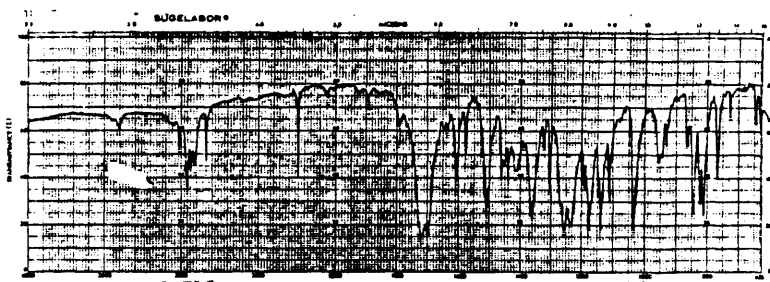
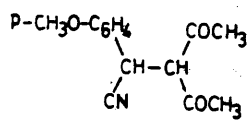


Fig. 18a

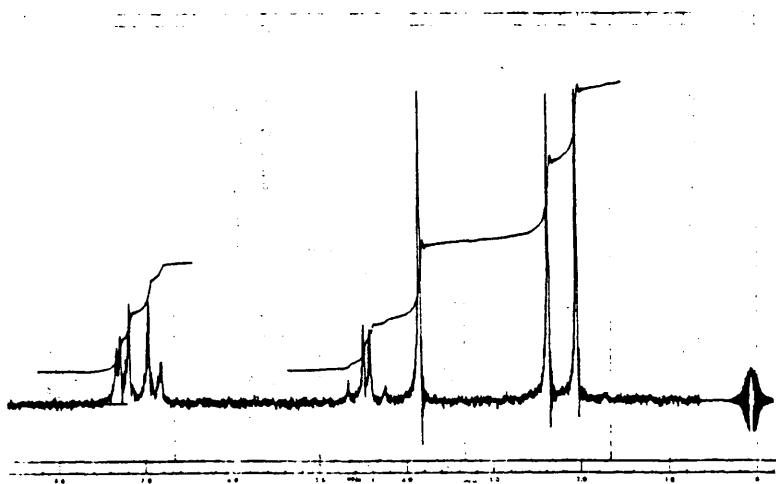


Fig. 18b

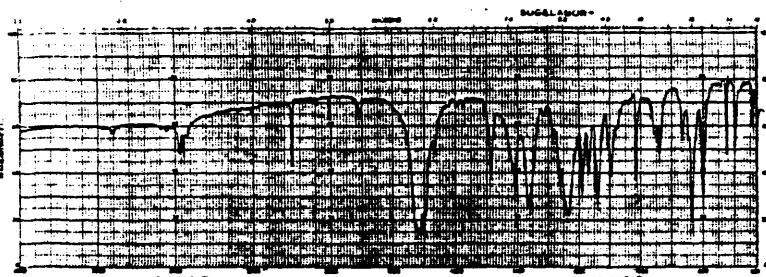
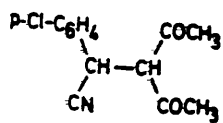


Fig. 19a

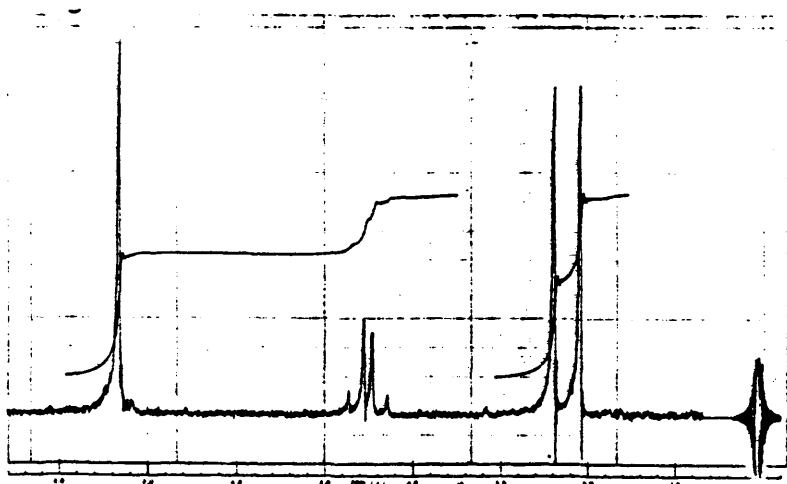


Fig. 19b

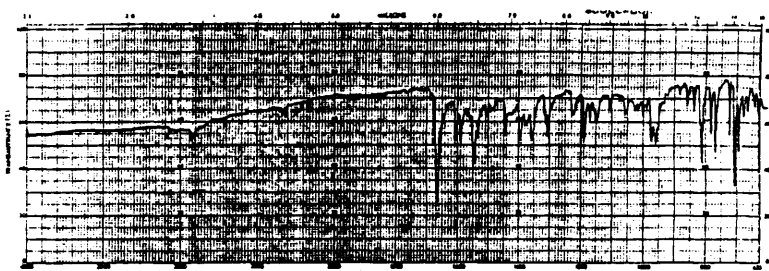
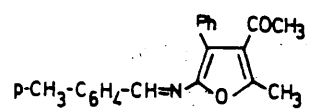


Fig. 20a

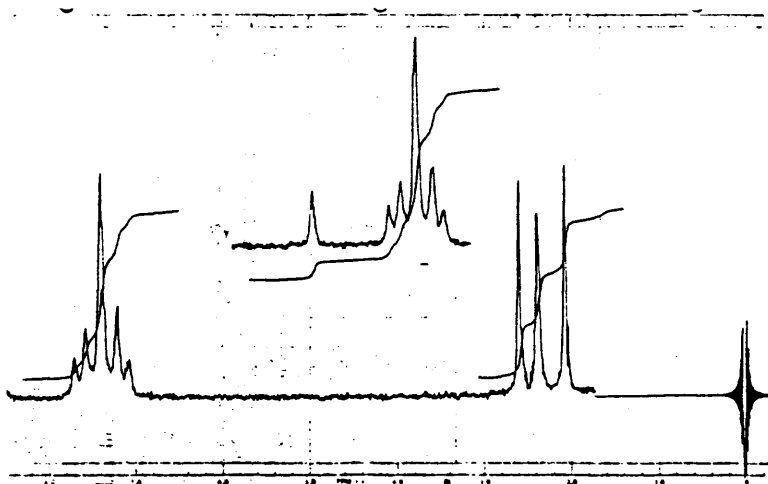


Fig. 20b

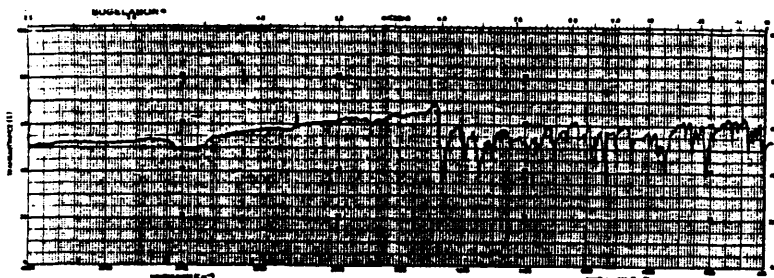
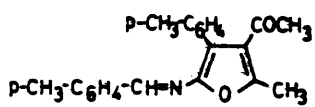


Fig. 21a

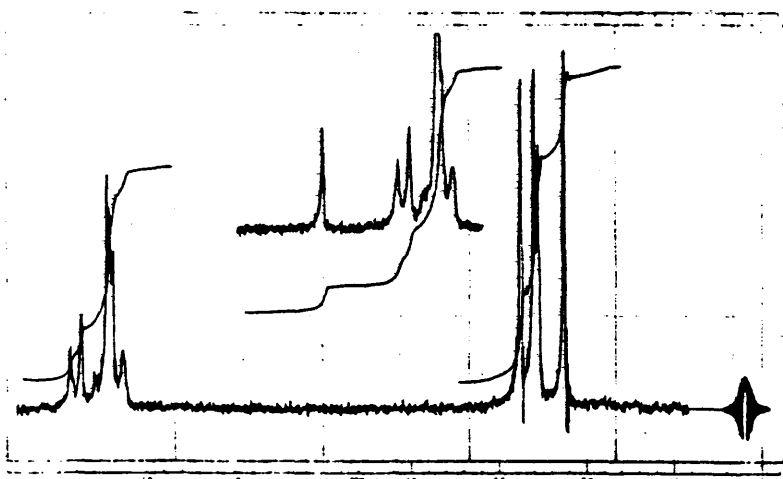


Fig. 21b

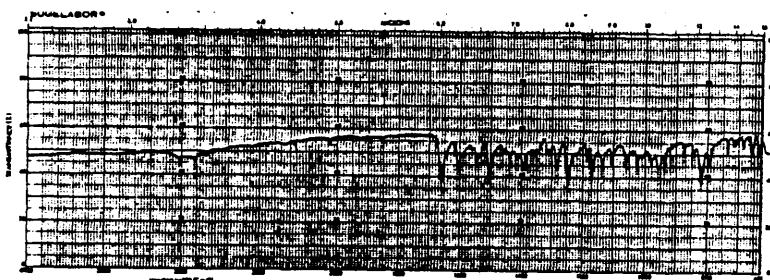
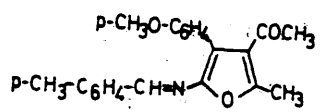


Fig. 22a

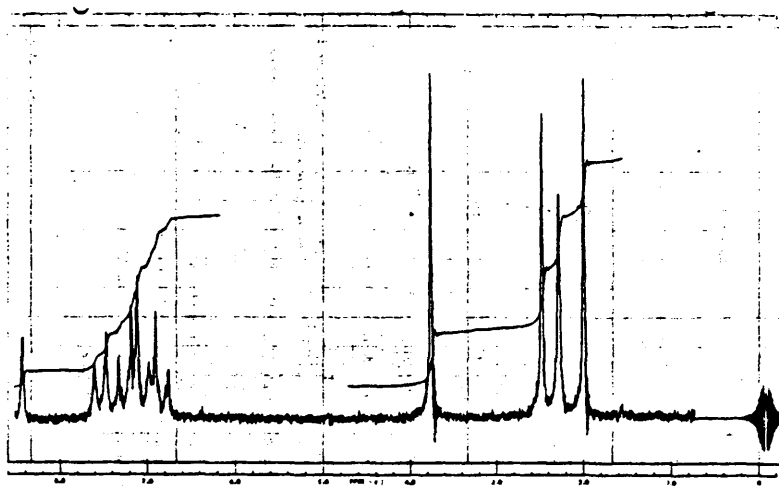


Fig. 22b

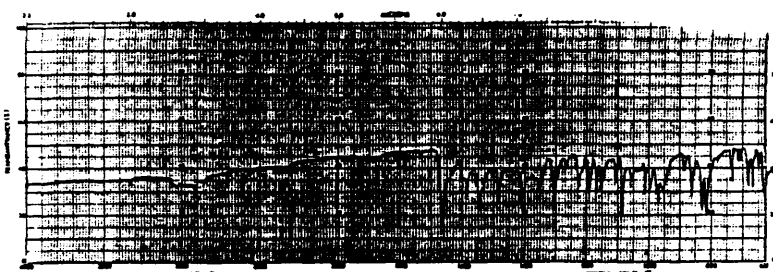
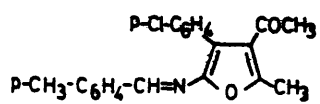


Fig. 23a

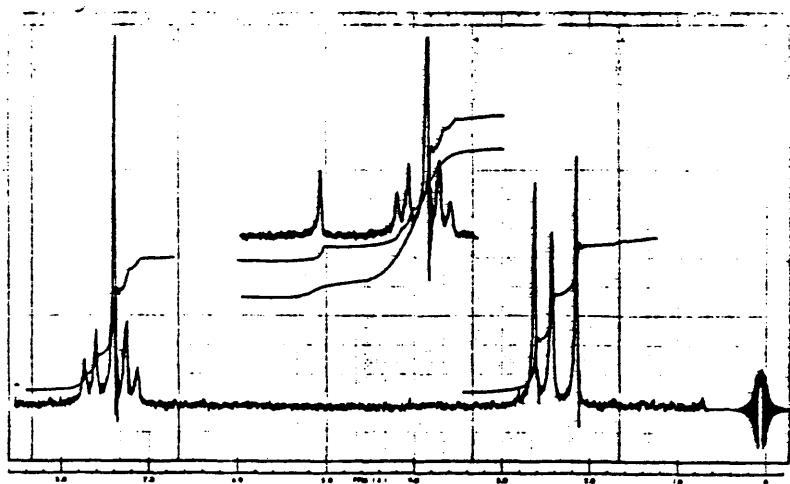


Fig. 23b

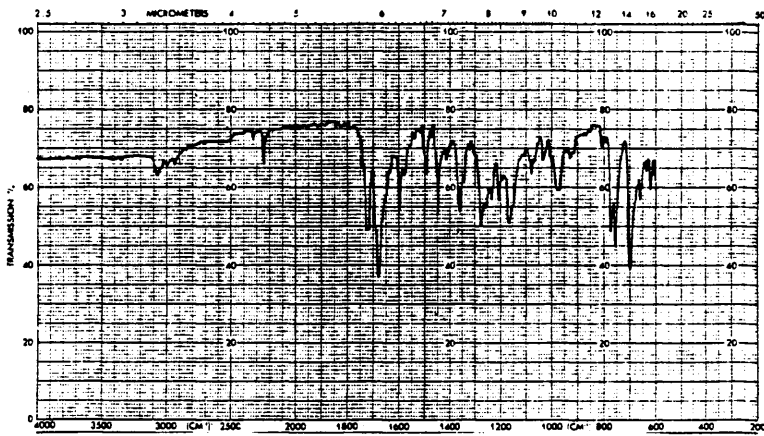
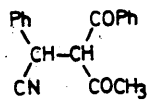


Fig. 24a

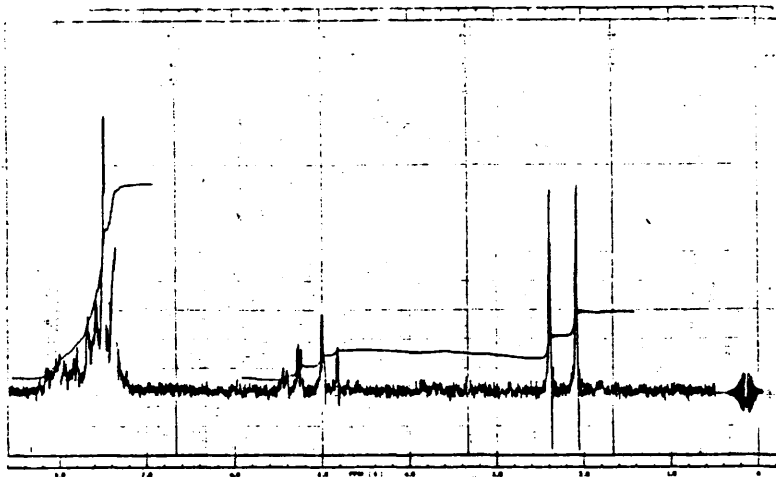


Fig. 24b

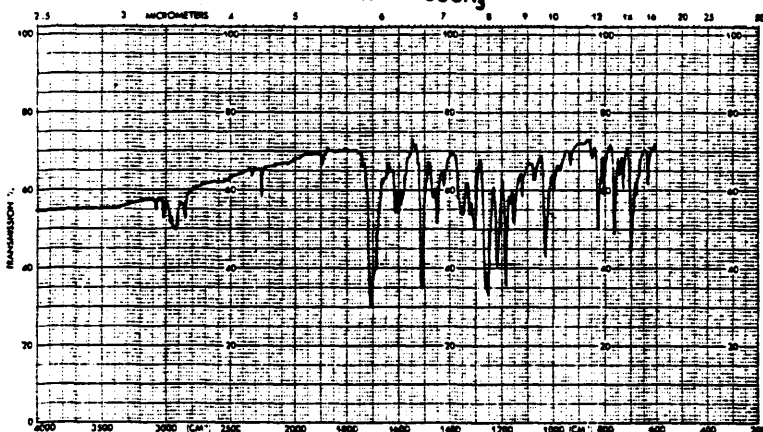
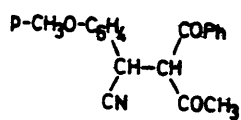


Fig. 25a

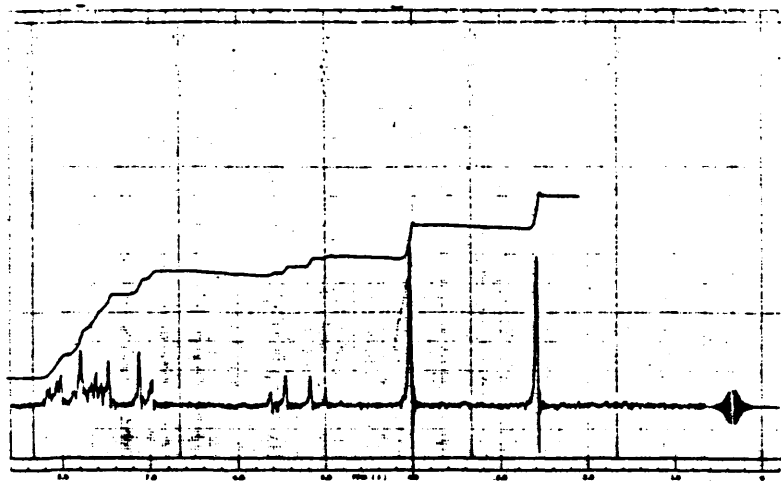
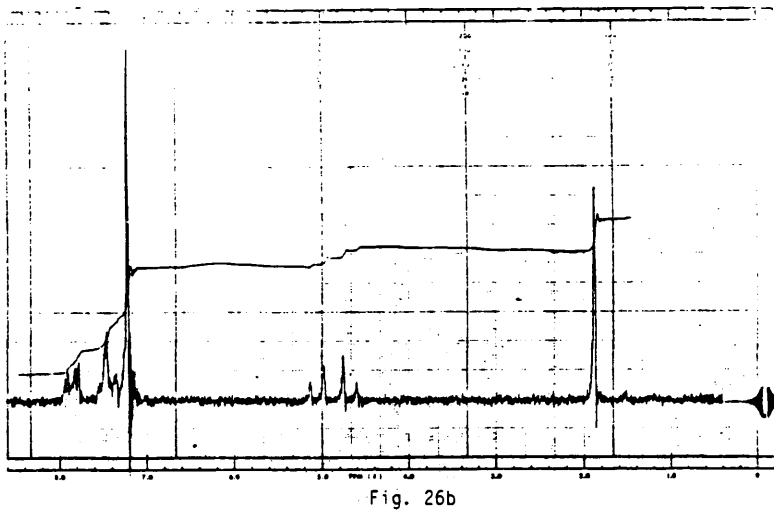
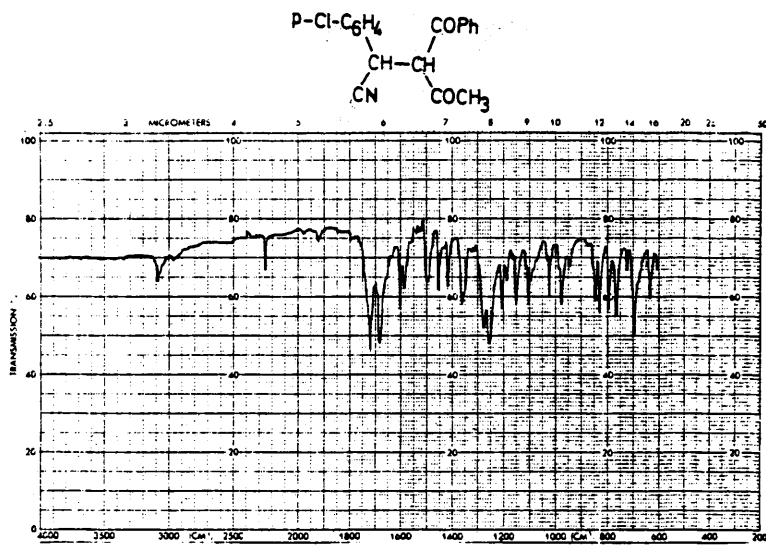


Fig. 25b



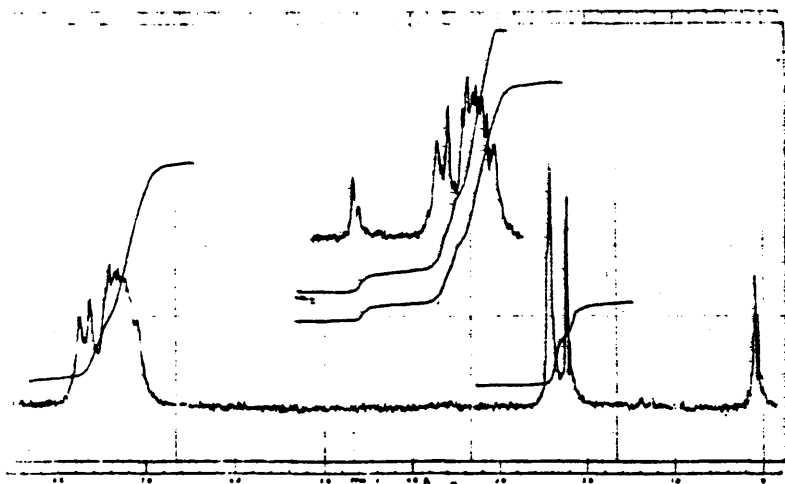
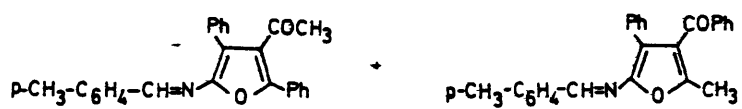


Fig. 27

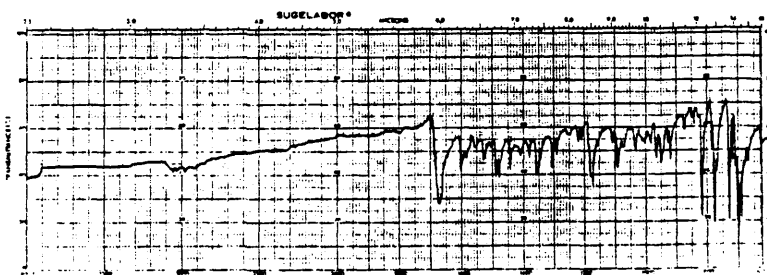
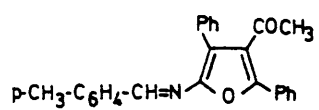


Fig. 28a



Fig. 28b

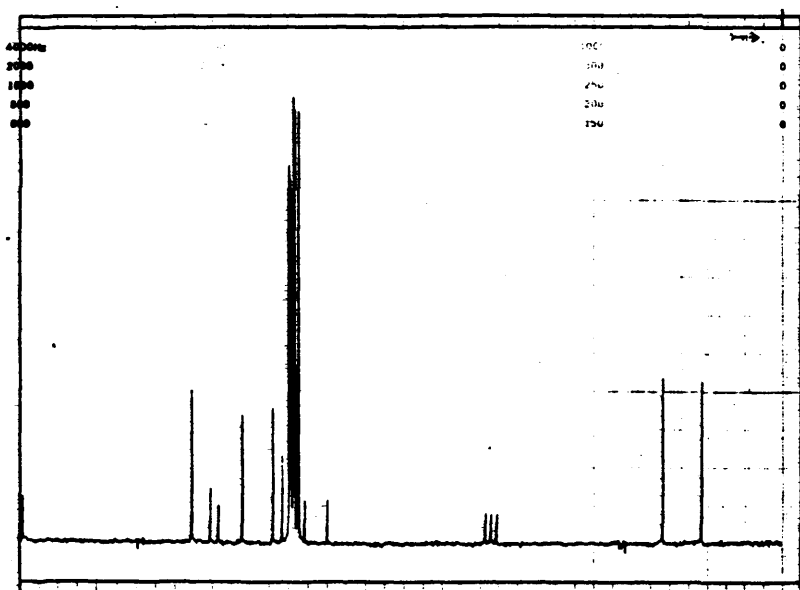
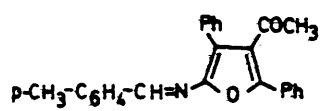


Fig. 28c

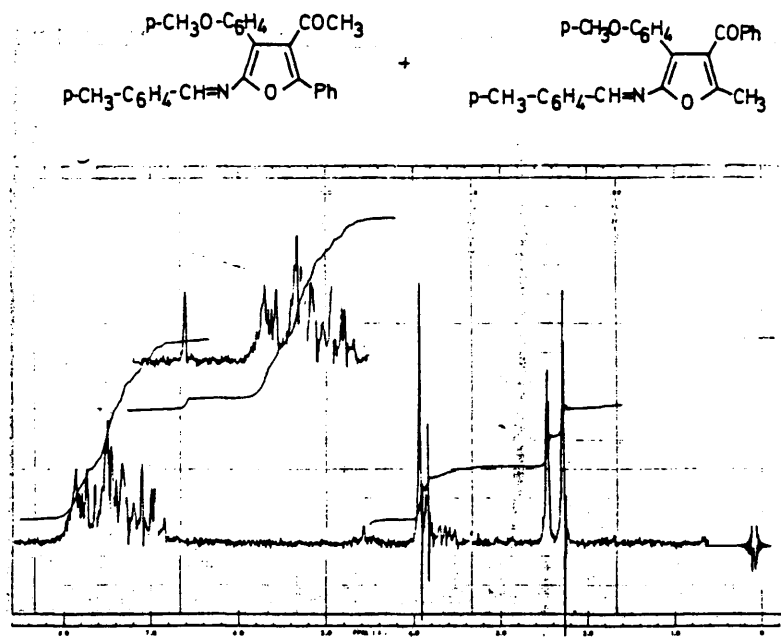


Fig. 29

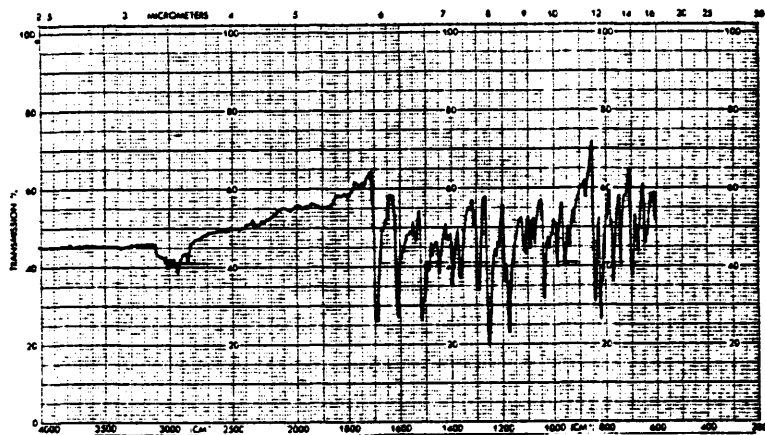
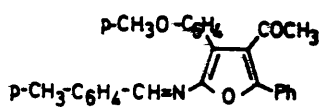


Fig. 30a

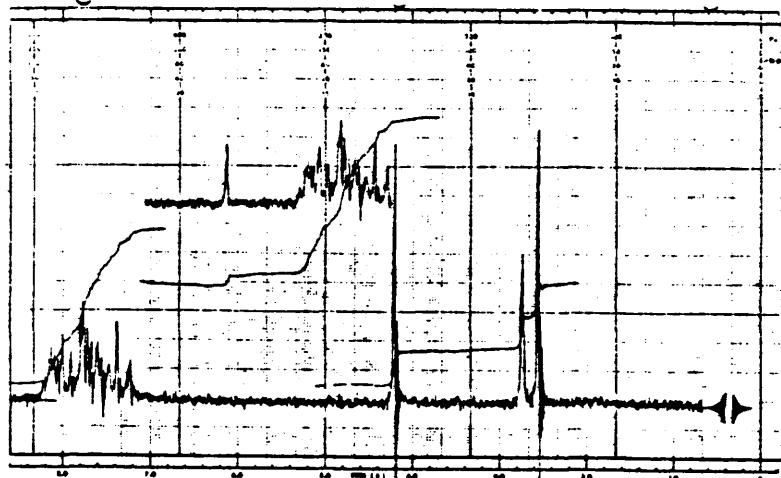


Fig. 30b

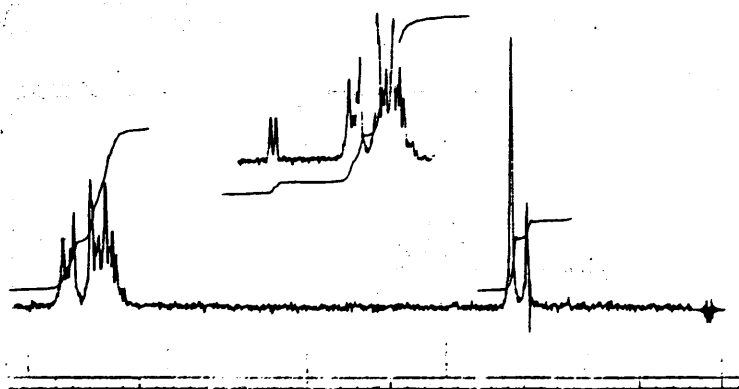
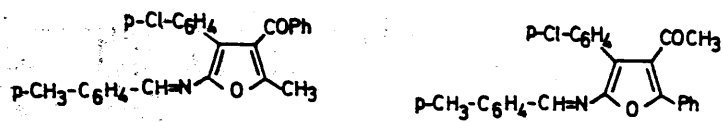


Fig. 31

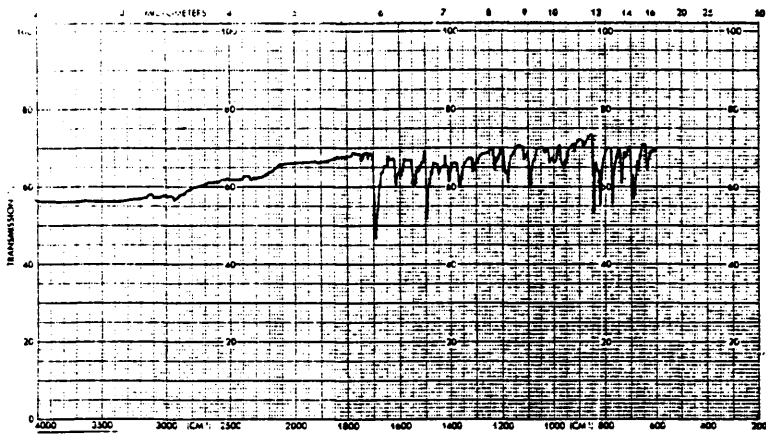
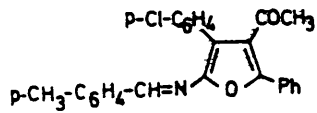


Fig. 32a

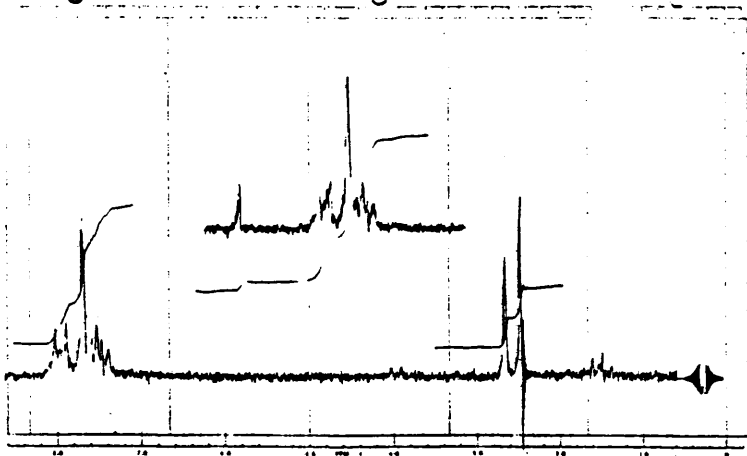


Fig. 32b

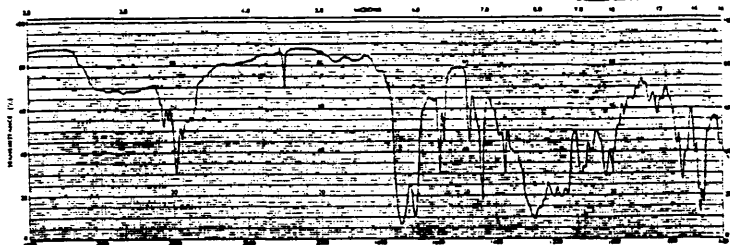
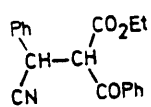


Fig. 33a

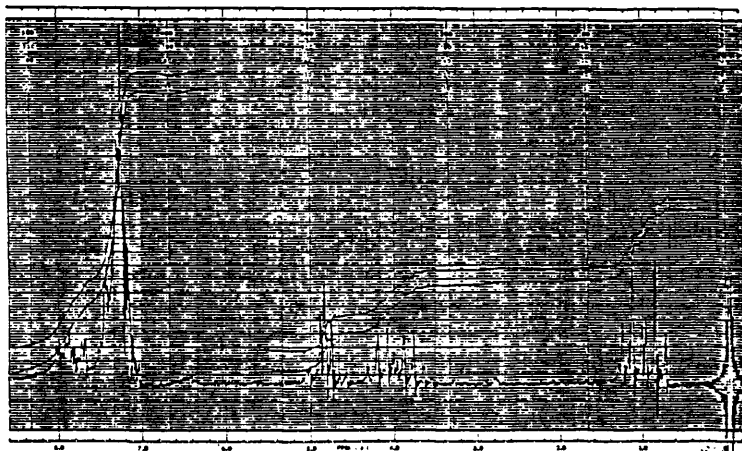


Fig. 33b

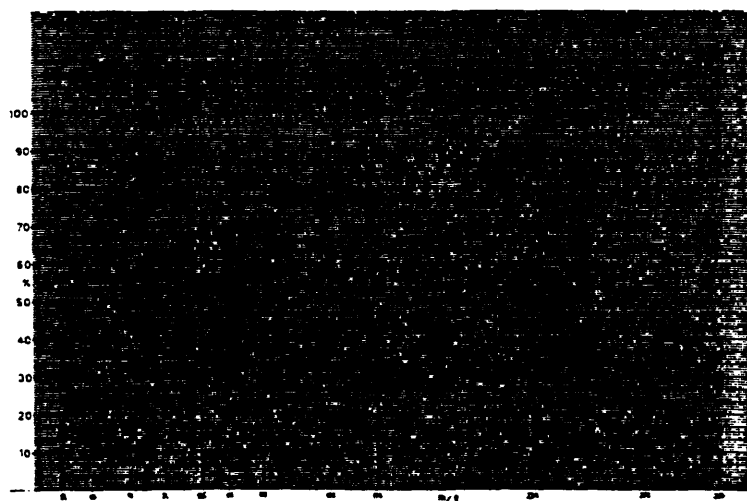
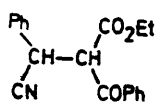


Fig. 33c

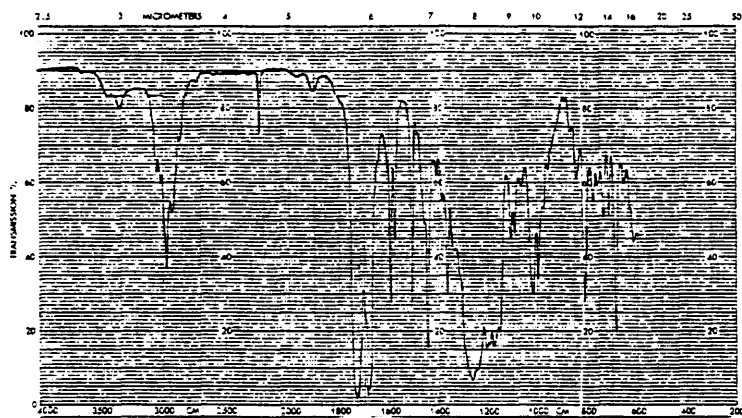
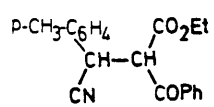


Fig. 34a

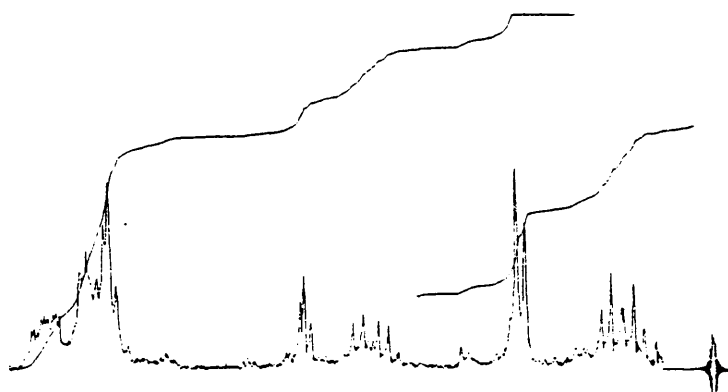


Fig. 34b

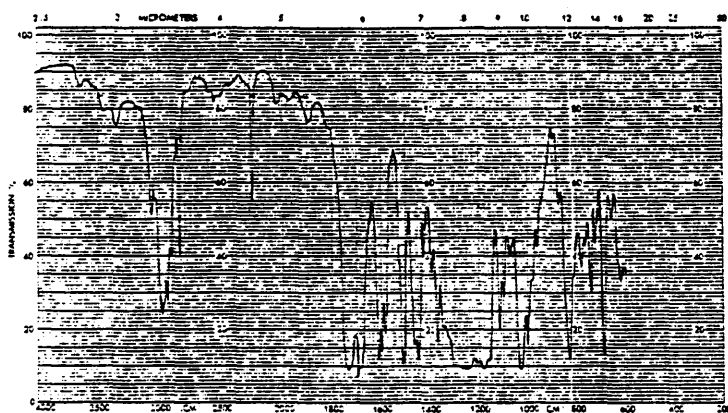
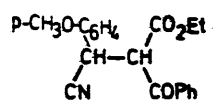


Fig. 35a

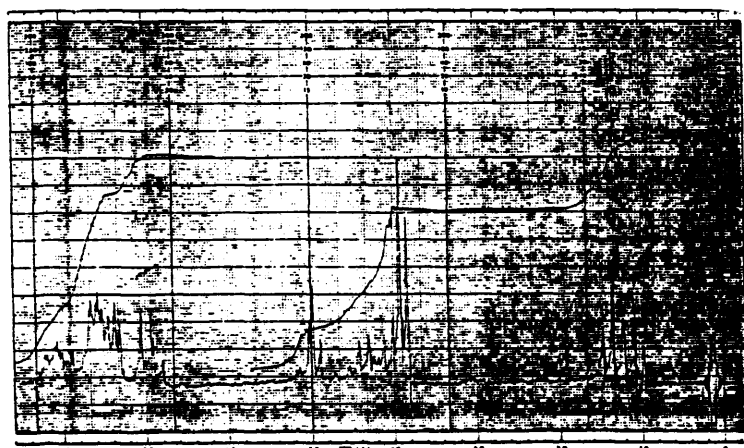


Fig. 35b

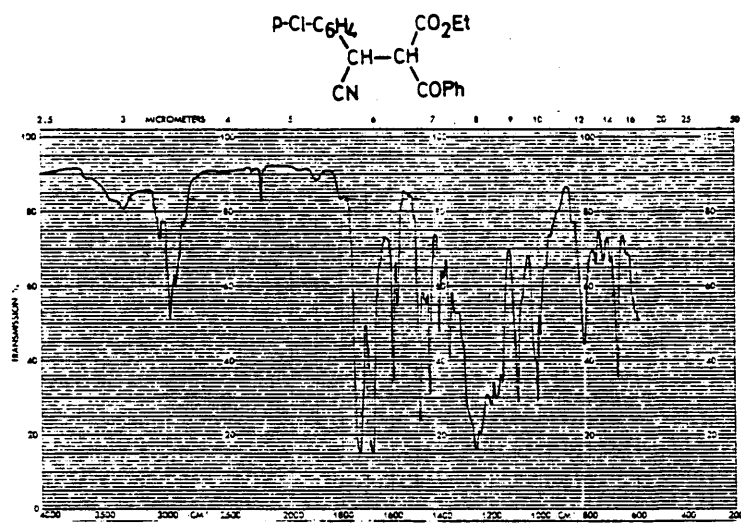


Fig. 36a

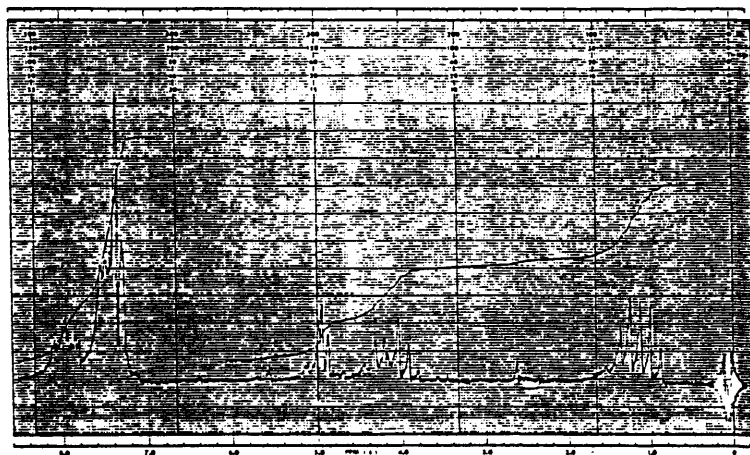


Fig. 36b

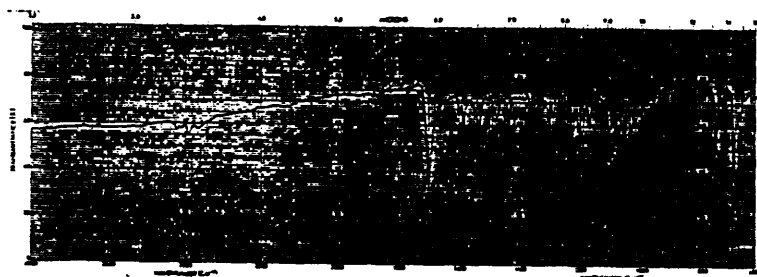
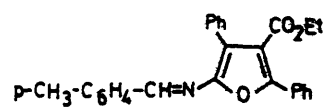


Fig. 37a

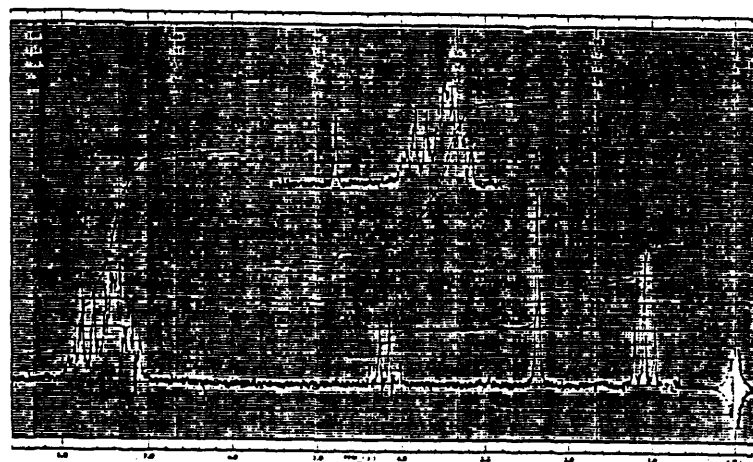


Fig. 37b

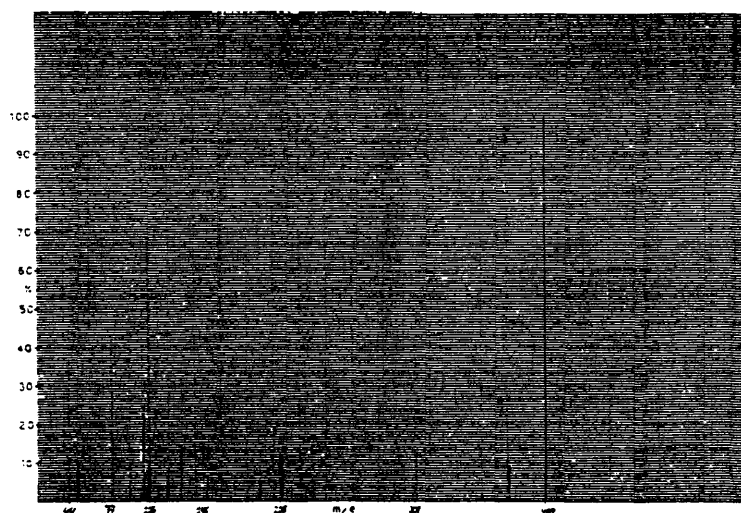
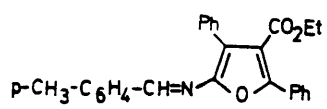


Fig. 37c

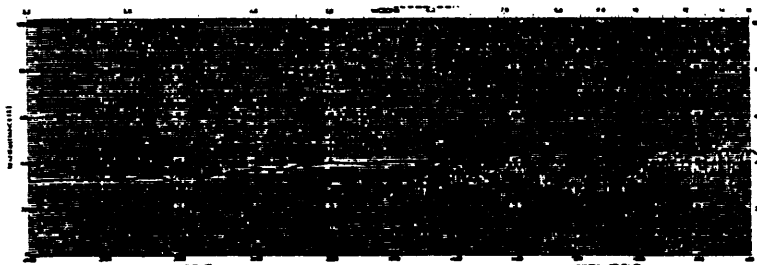
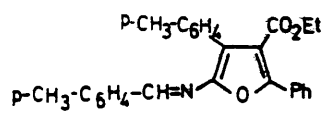


Fig. 38a

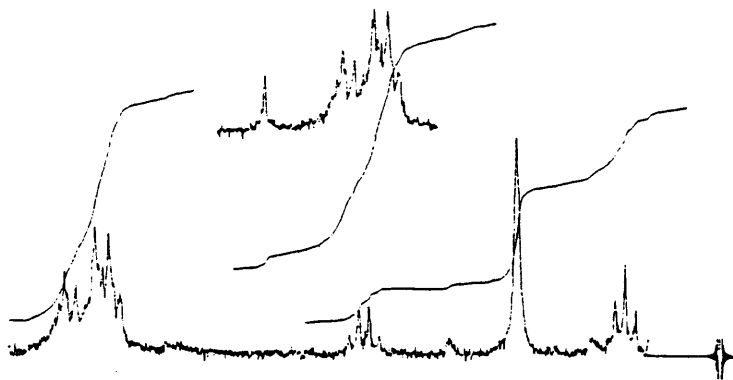


Fig. 38b

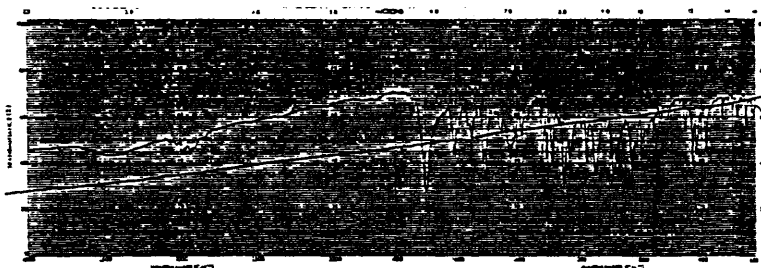
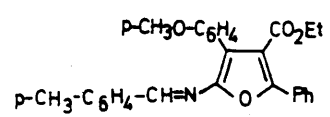


Fig. 39a

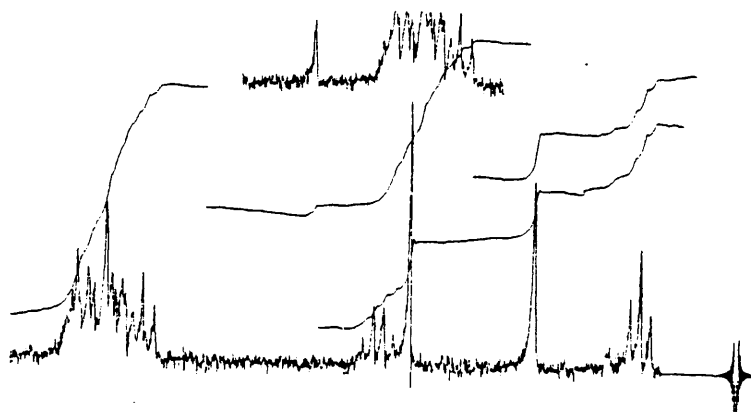


Fig. 39b

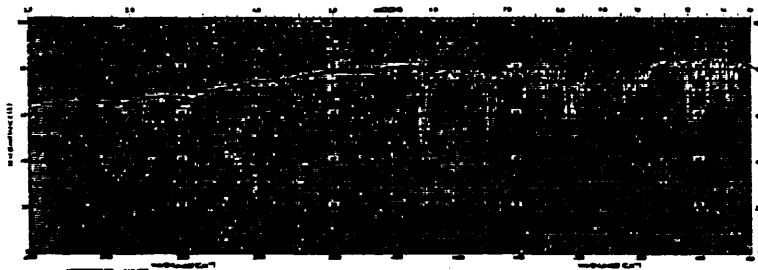
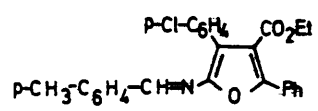


Fig. 40a

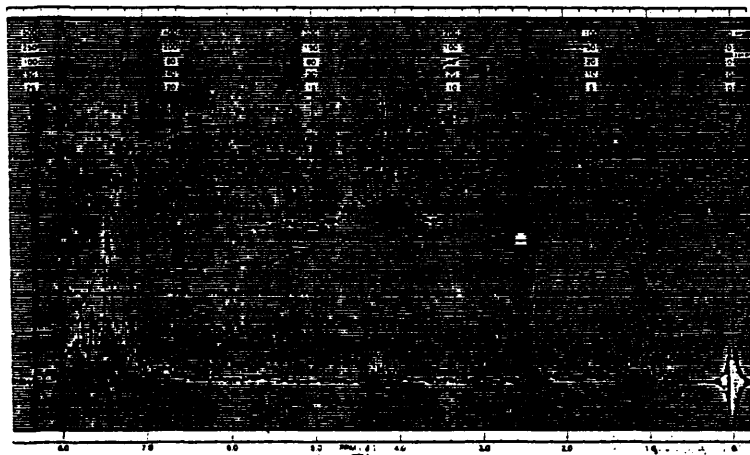


Fig. 40b

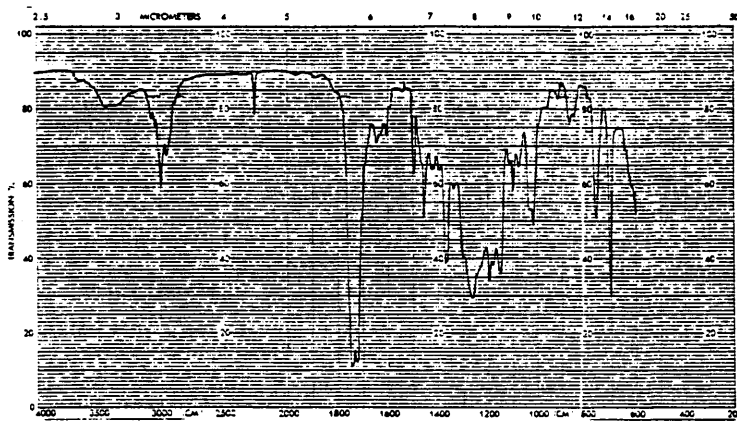
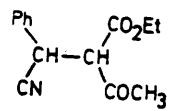


Fig. 41a

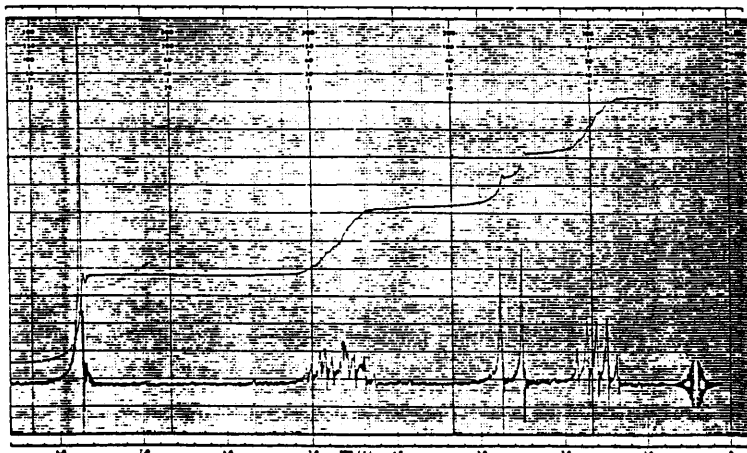


Fig. 41b

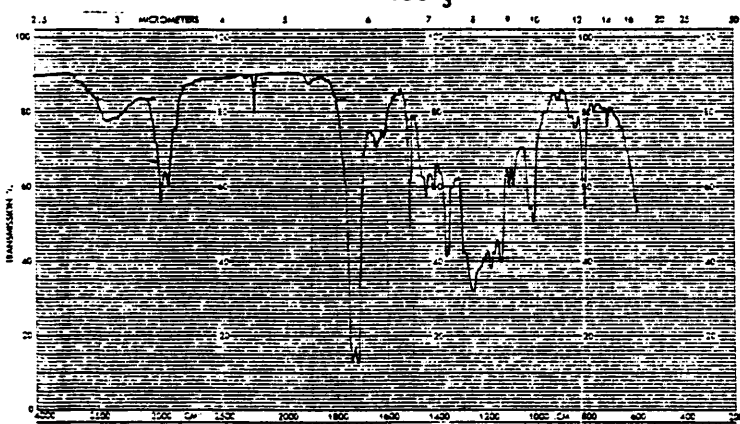
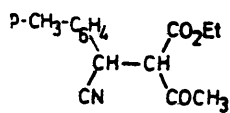


Fig. 42a

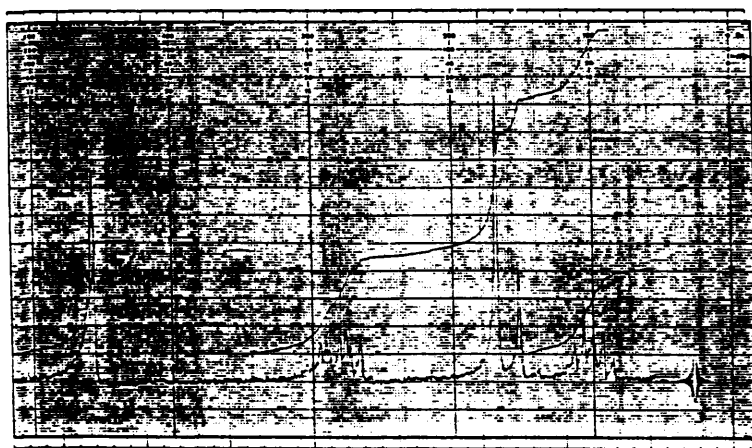


Fig. 42b

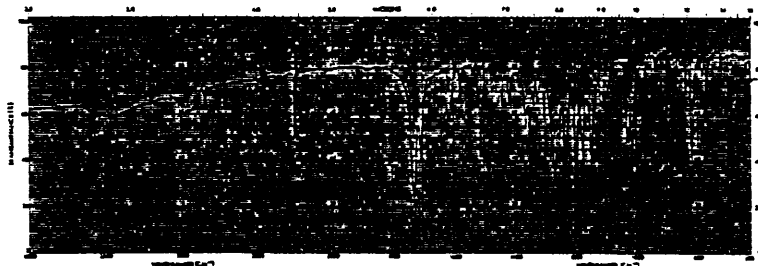
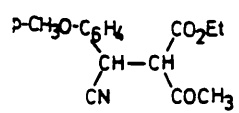


Fig. 43a

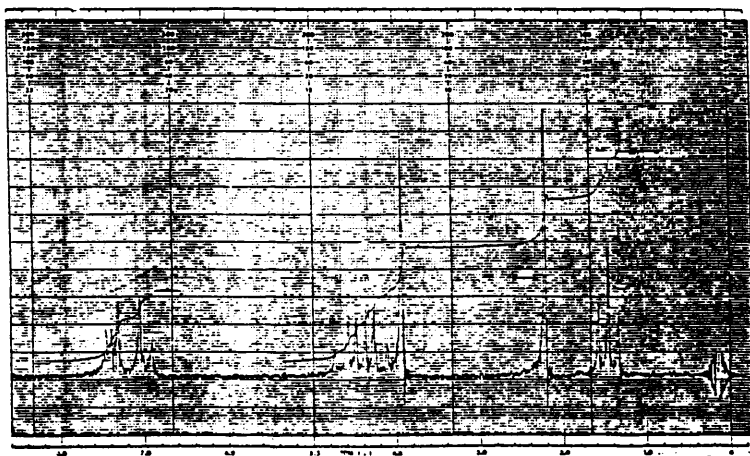


Fig. 43b

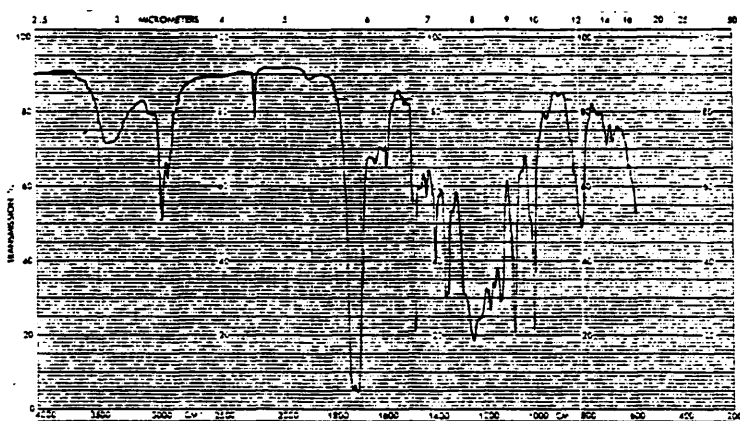
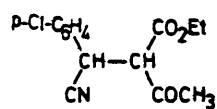


Fig. 44a

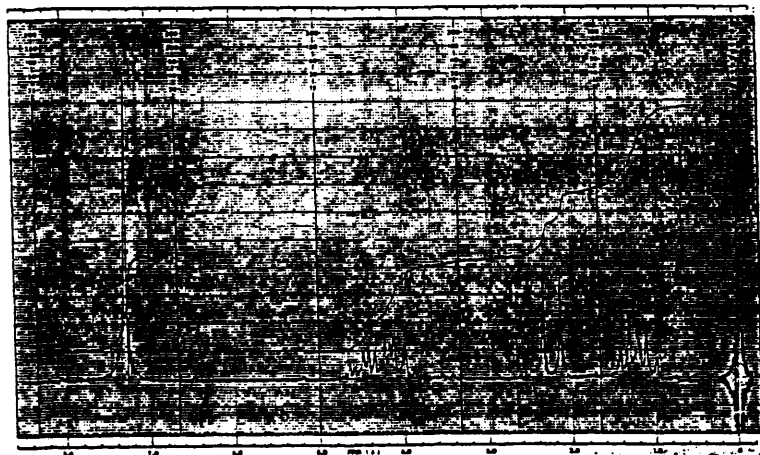


Fig. 44b

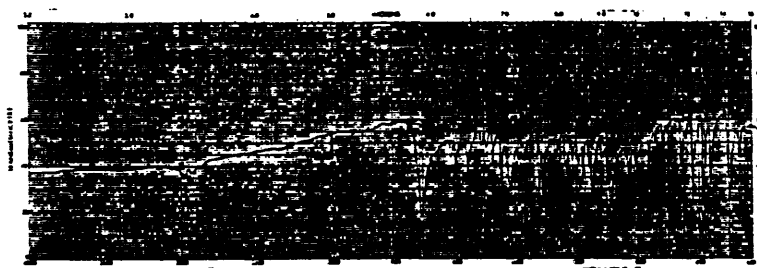
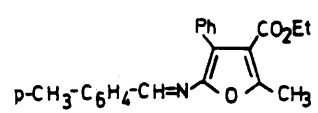


Fig. 45a

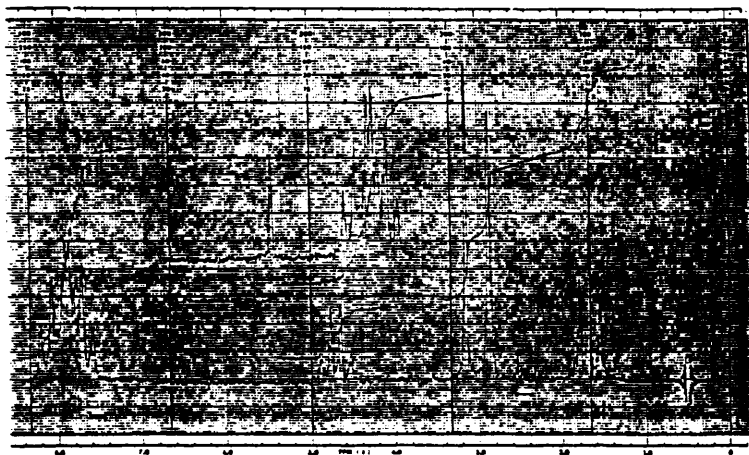


Fig. 45b

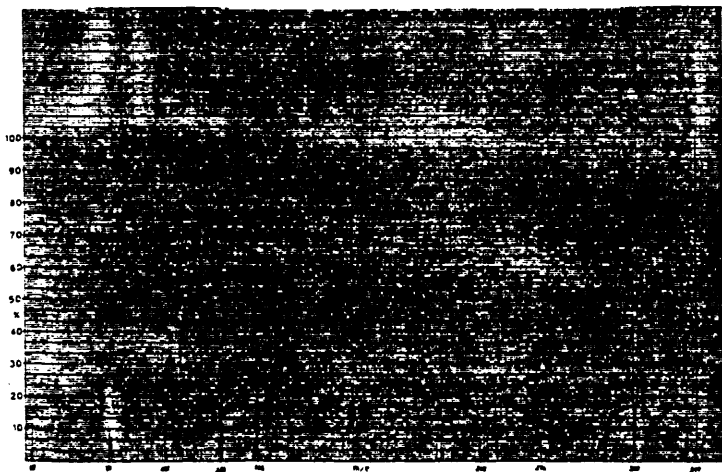
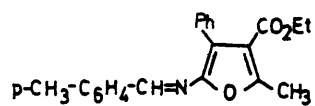


Fig. 45c

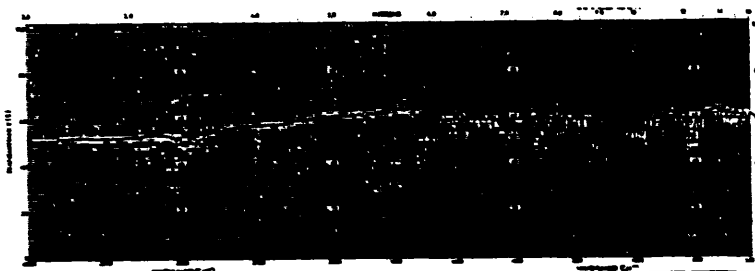
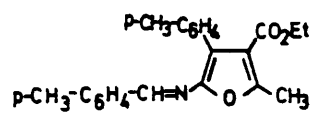


Fig. 46a



Fig. 46b

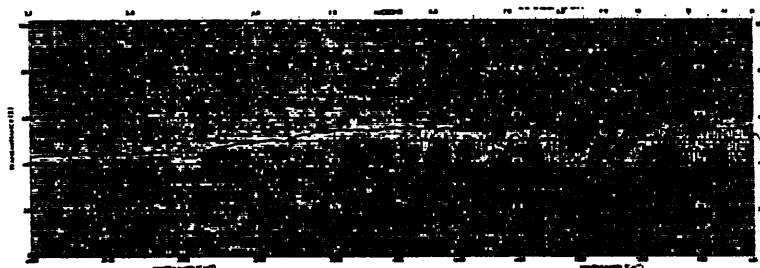
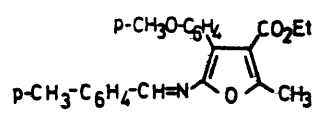


Fig. 47a

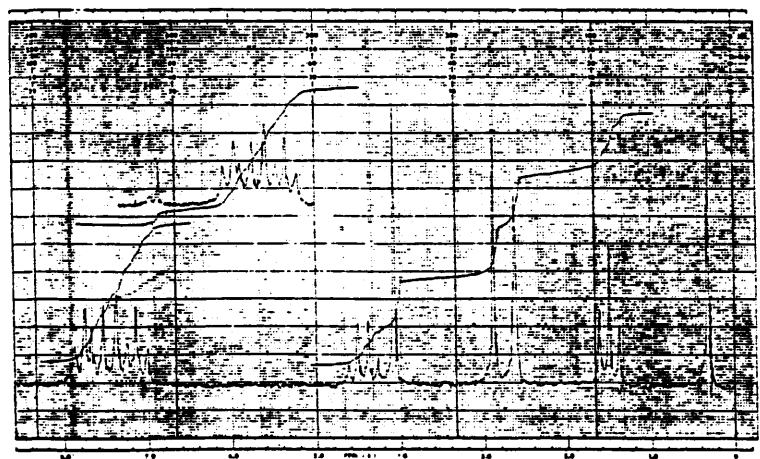


Fig. 47b

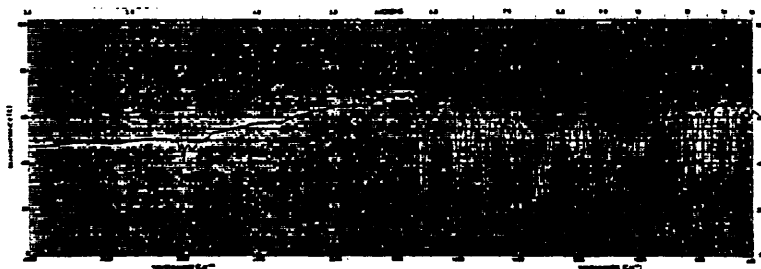
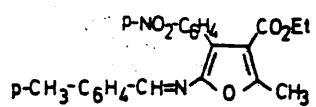


Fig. 48a

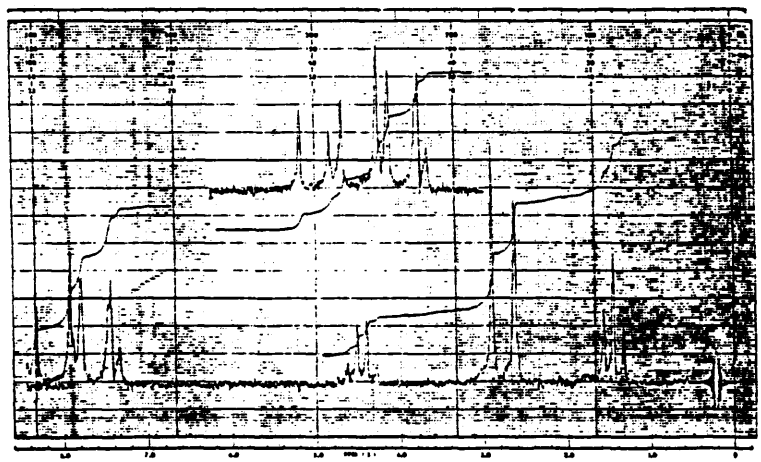


Fig. 48b

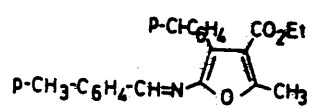


Fig. 49a

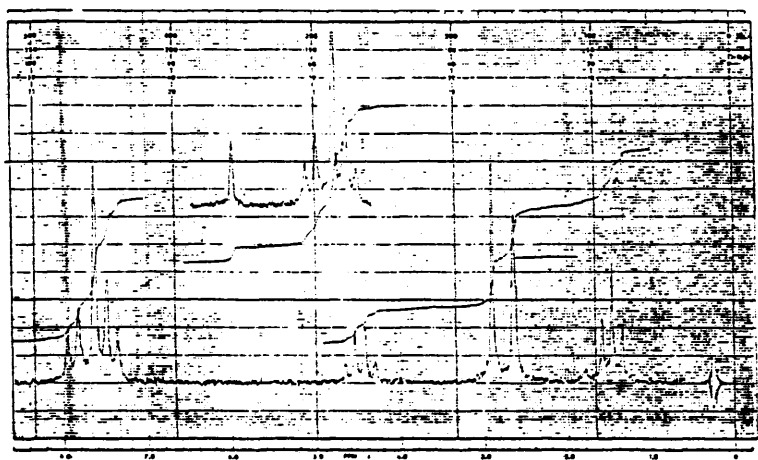


Fig. 49b

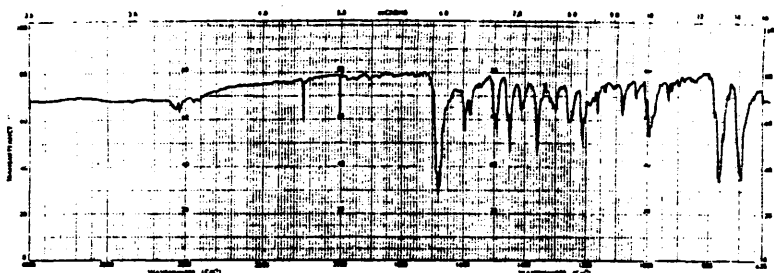
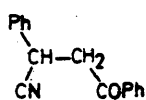


Fig. 50a

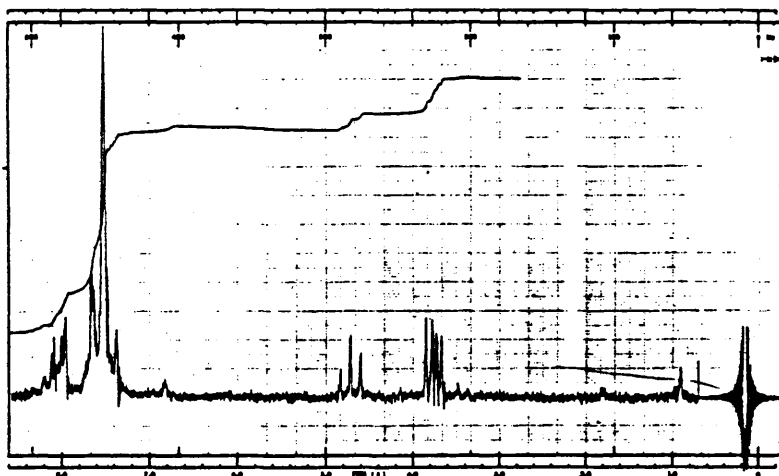


Fig. 50b

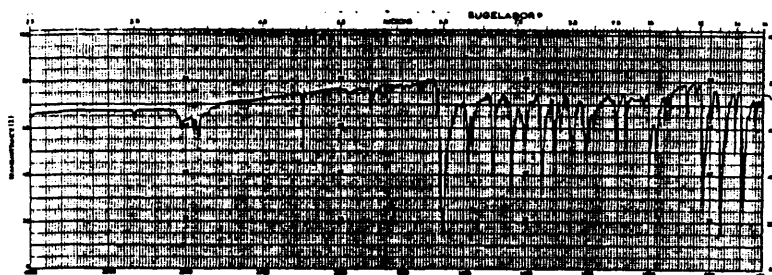
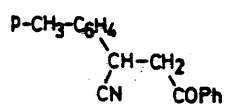


Fig. 51a

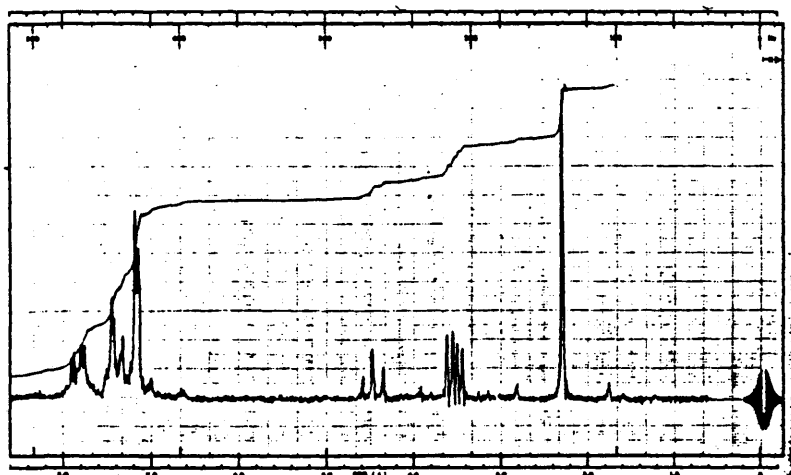


Fig. 51b

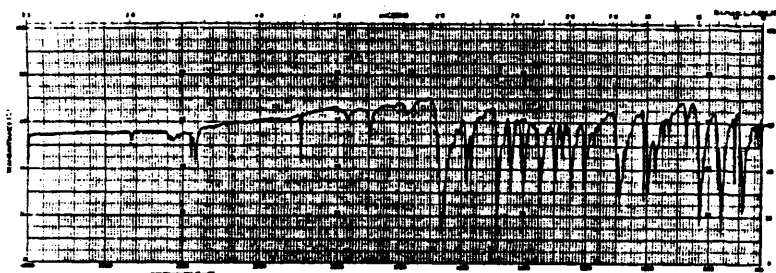
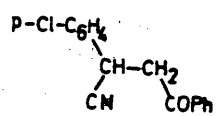


Fig. 52a

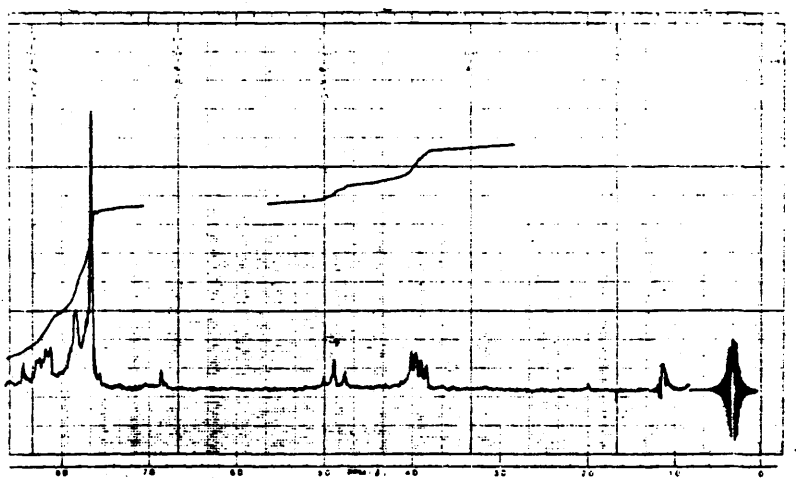


Fig. 52b

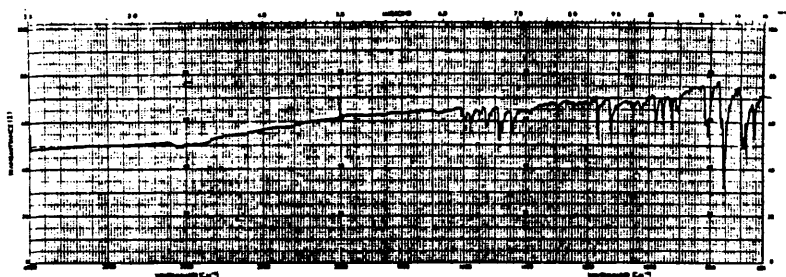
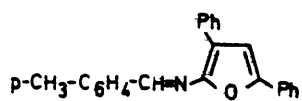


Fig. 53a

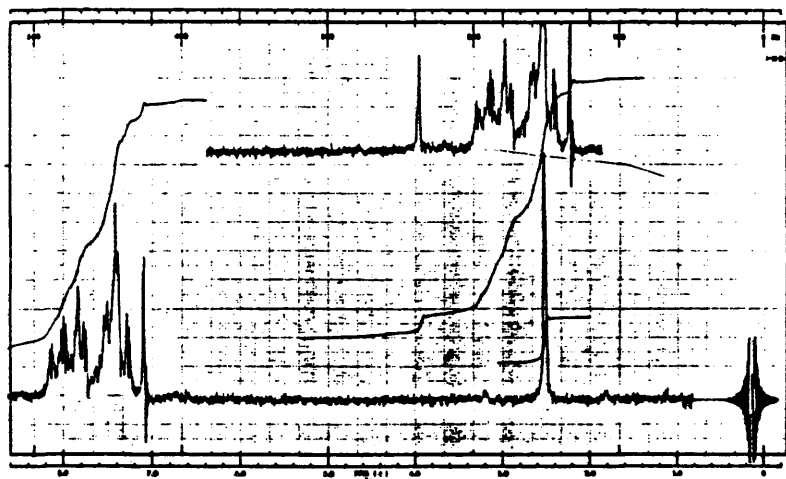


Fig. 53b

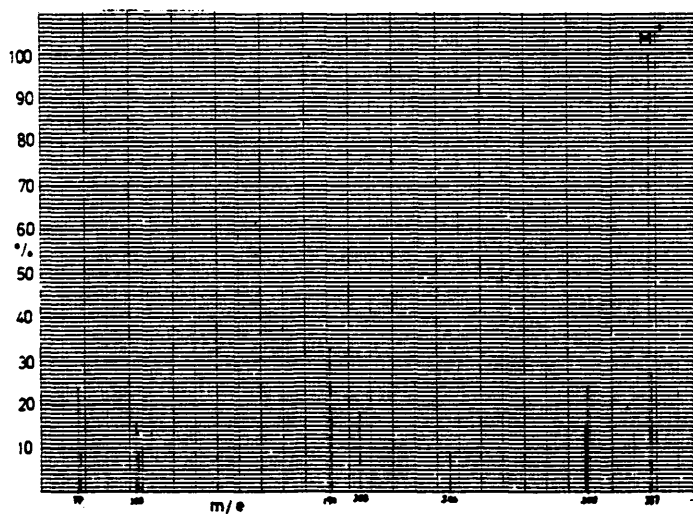
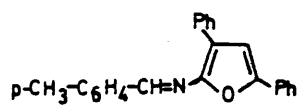


Fig. 53c

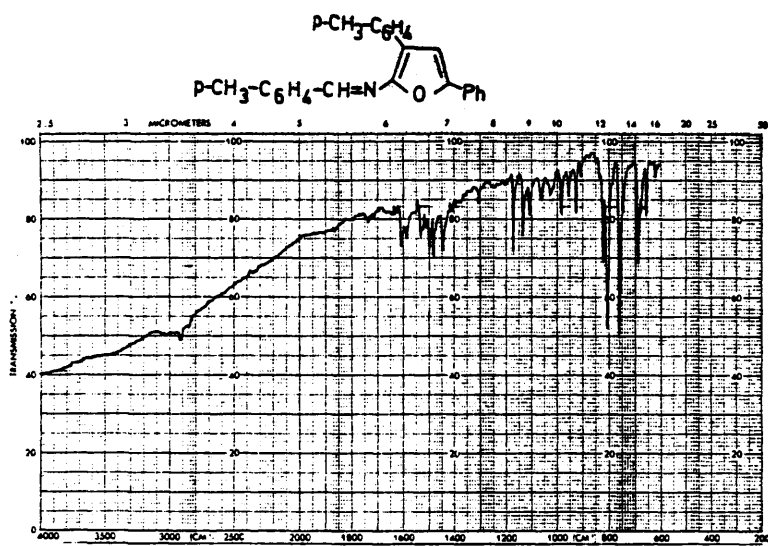


Fig. 54a

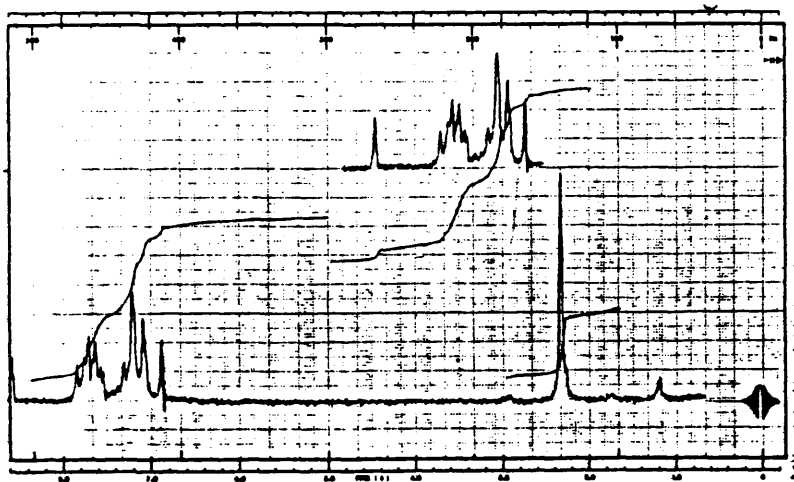


Fig. 54b

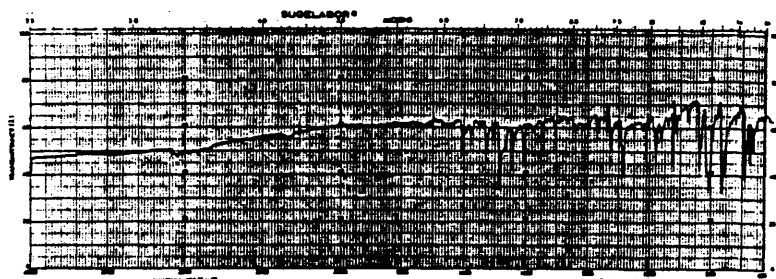
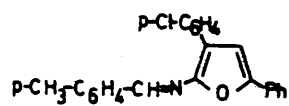


Fig. 55a

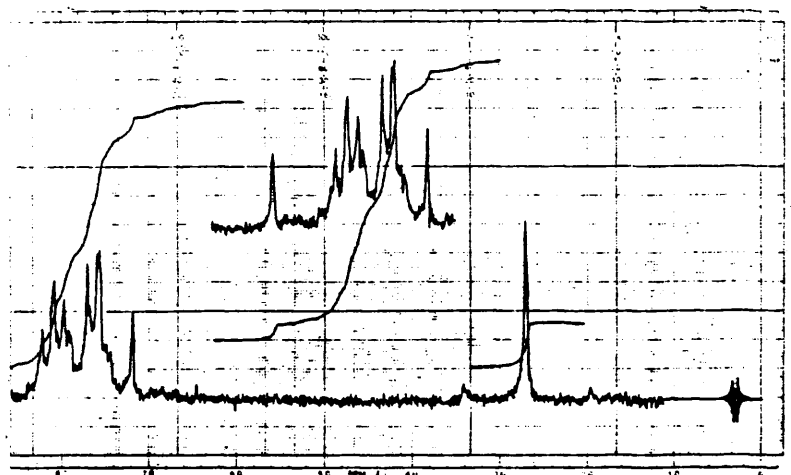


Fig. 55b

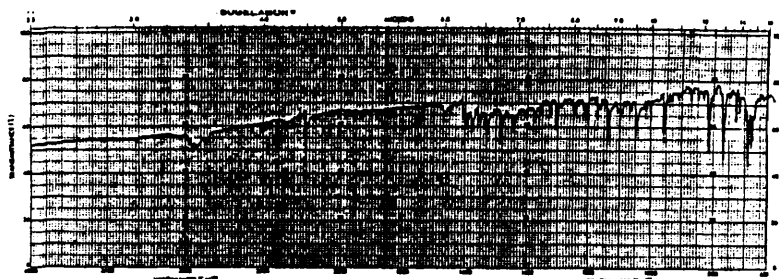
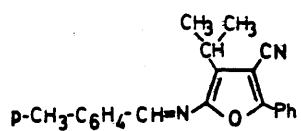


Fig. 56a

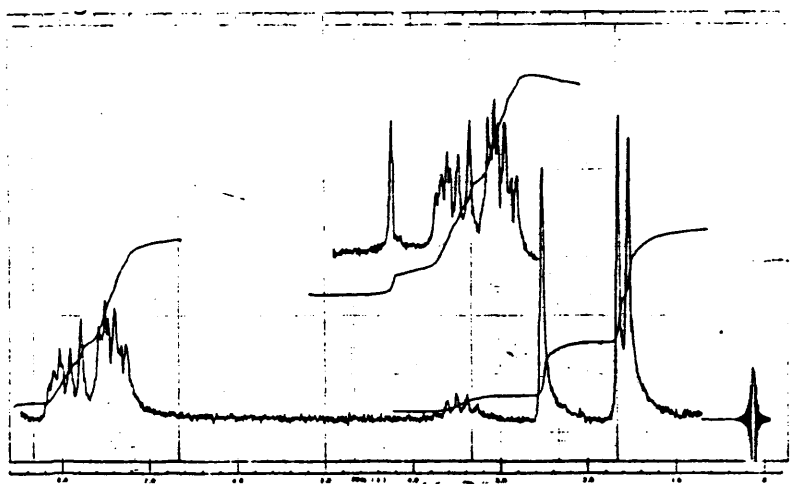


Fig. 56b

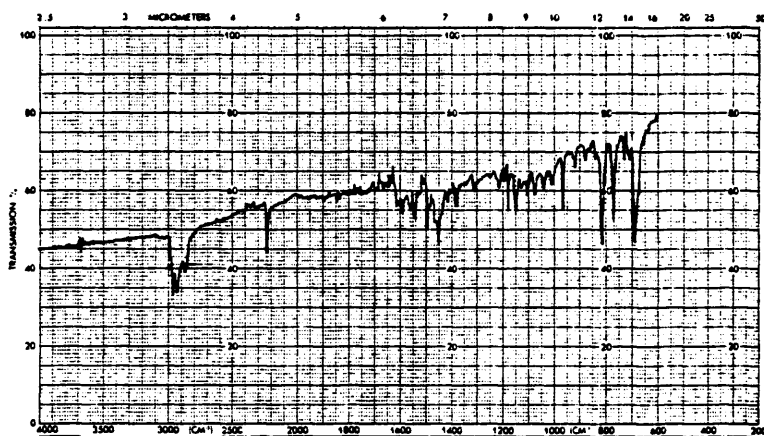
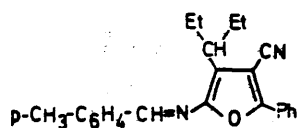


Fig. 57a

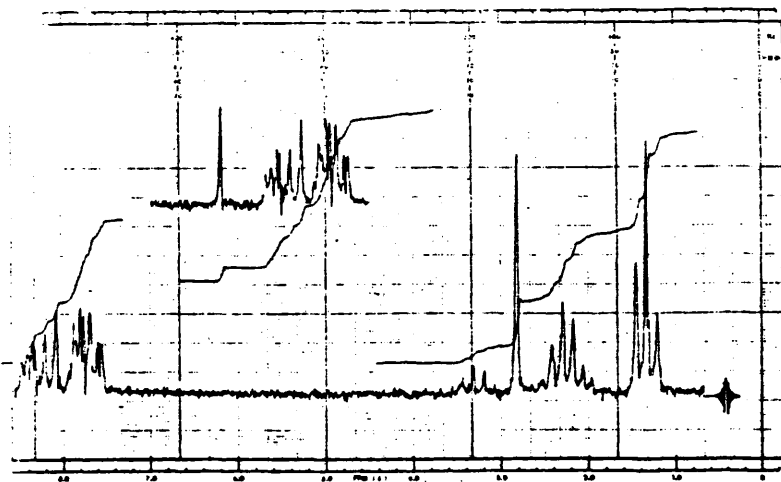


Fig. 57b



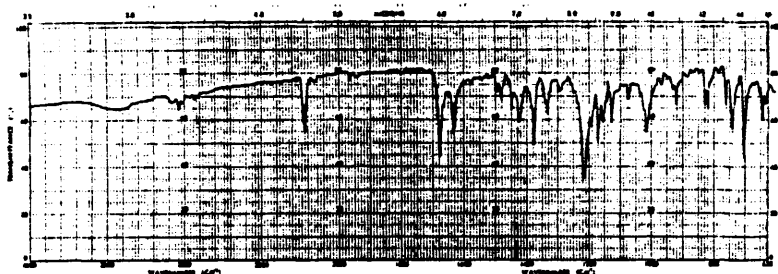
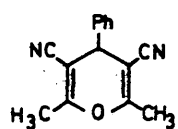


Fig. 59a

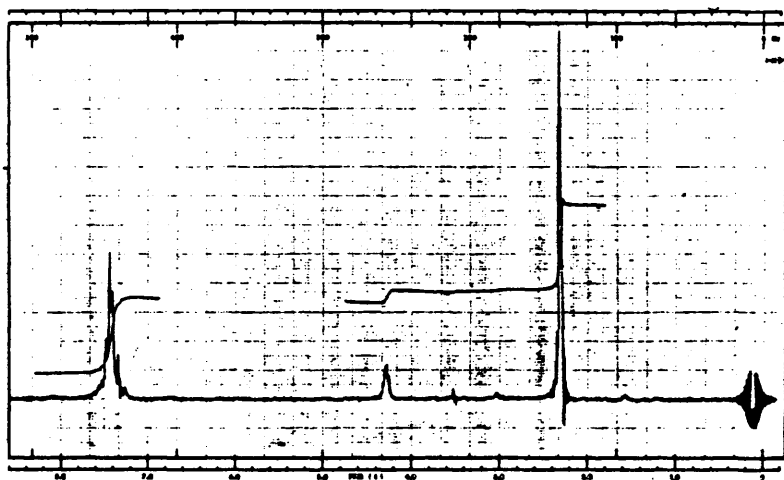


Fig. 59b

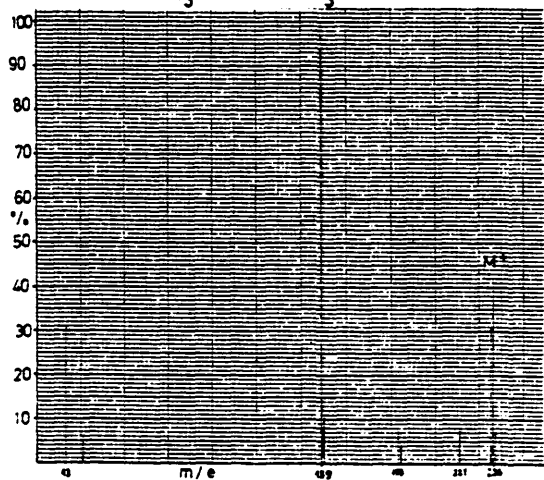
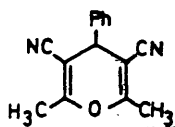


Fig. 59c

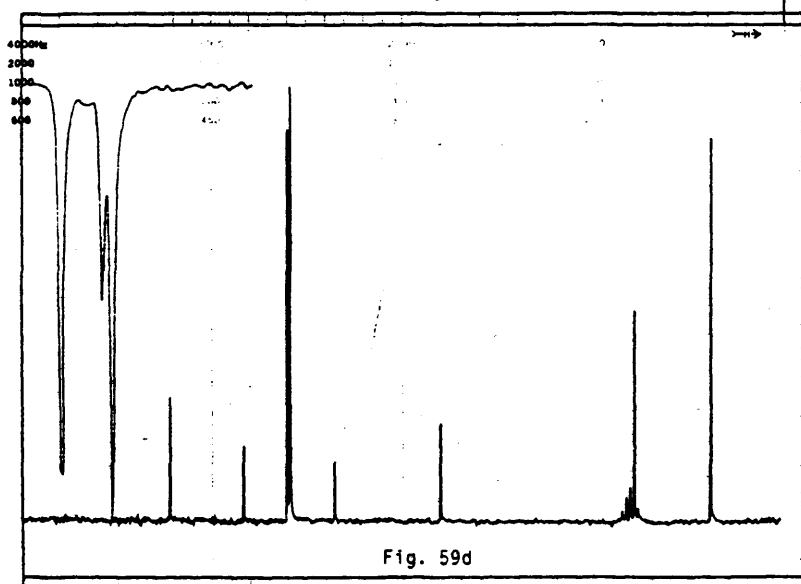


Fig. 59d

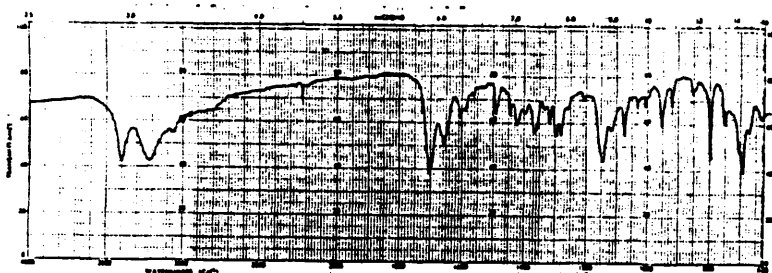
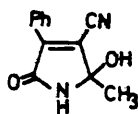


Fig. 60a



Fig. 60b

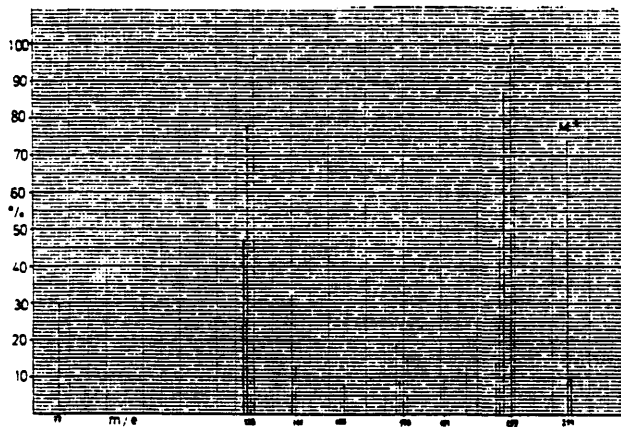
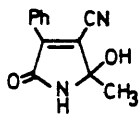


Fig. 60c

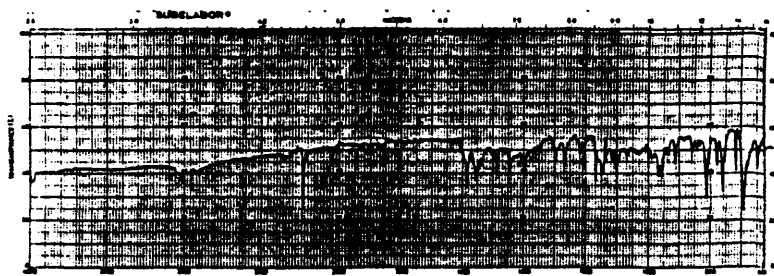
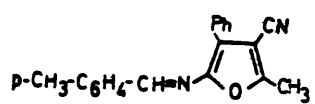


Fig. 61a



Fig. 61b

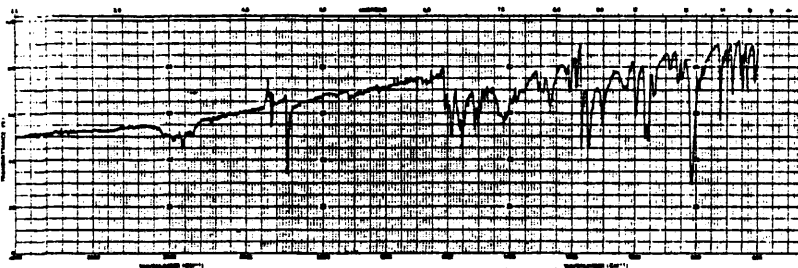
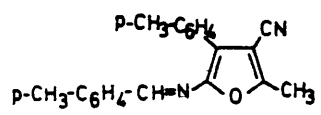


Fig. 62a

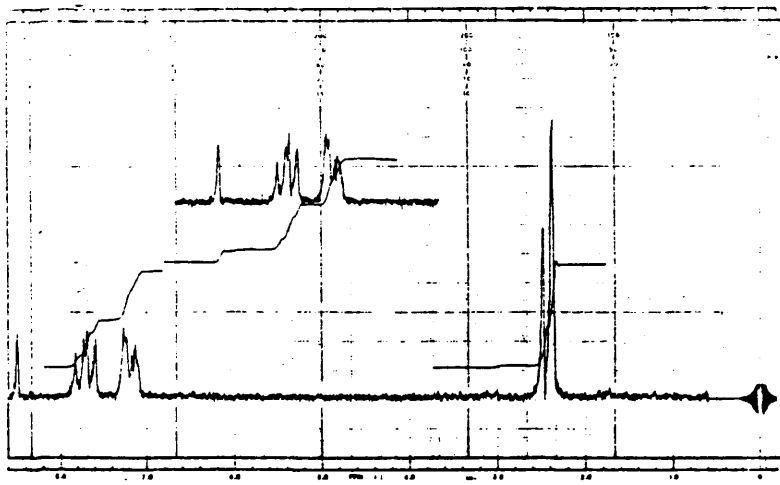
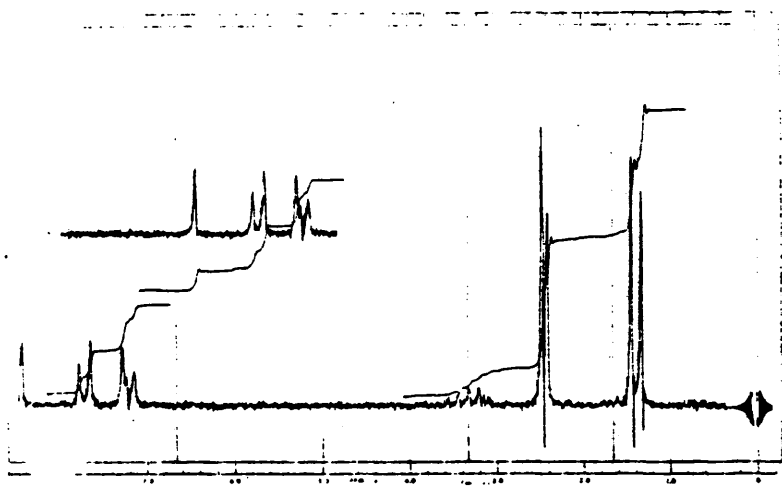
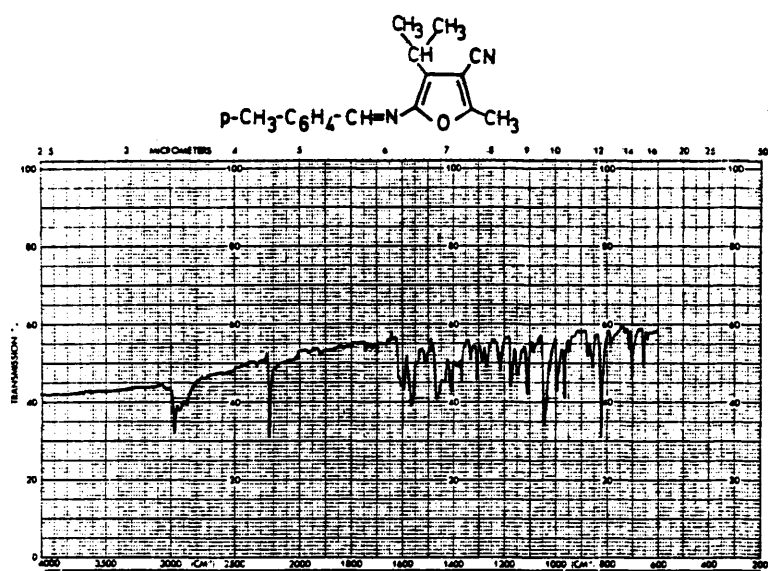


Fig. 62b



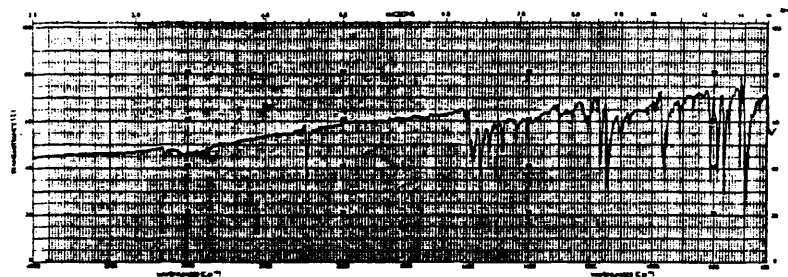
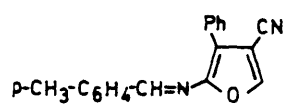


Fig. 64a

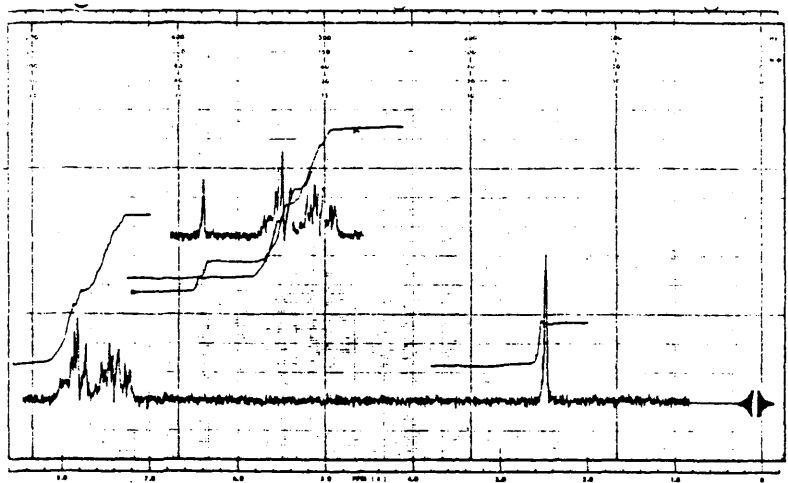


Fig. 64b

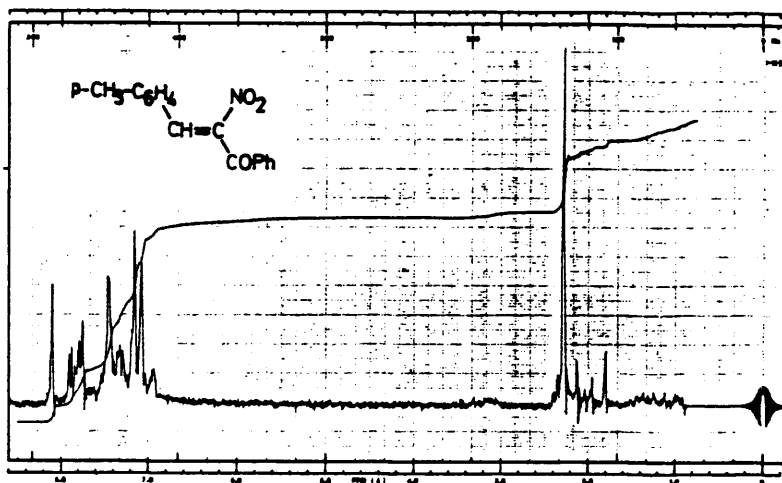


Fig. 65

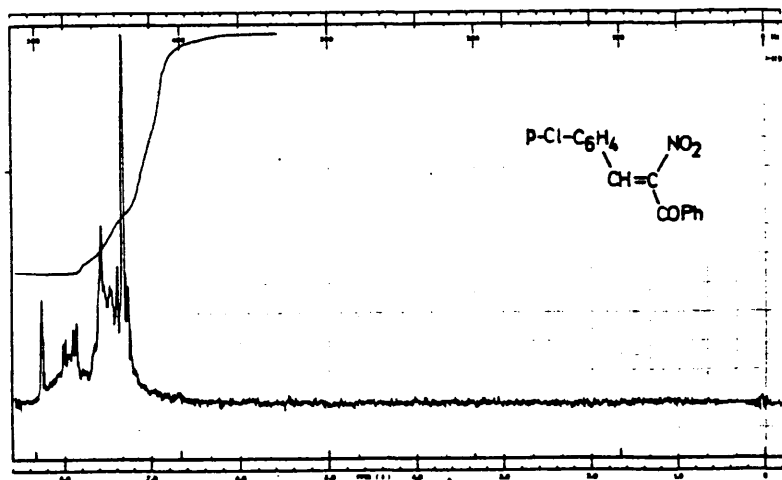


Fig. 66

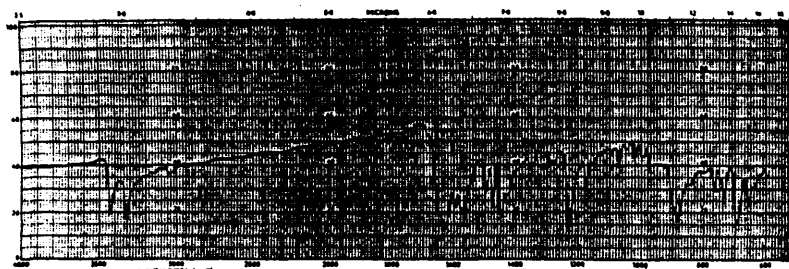
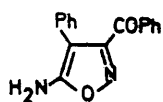


Fig. 67a

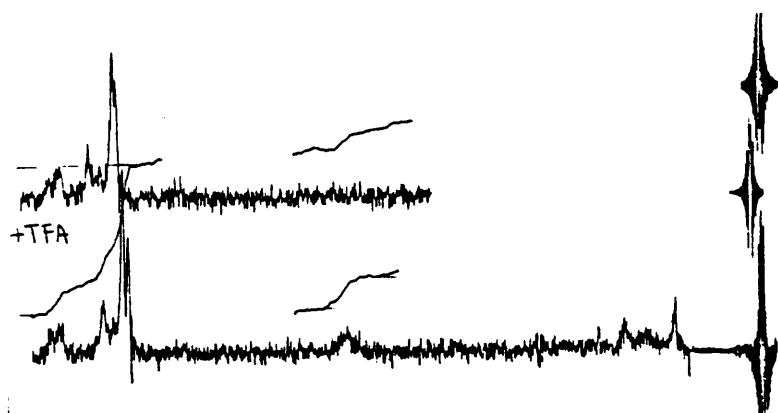


Fig. 67b

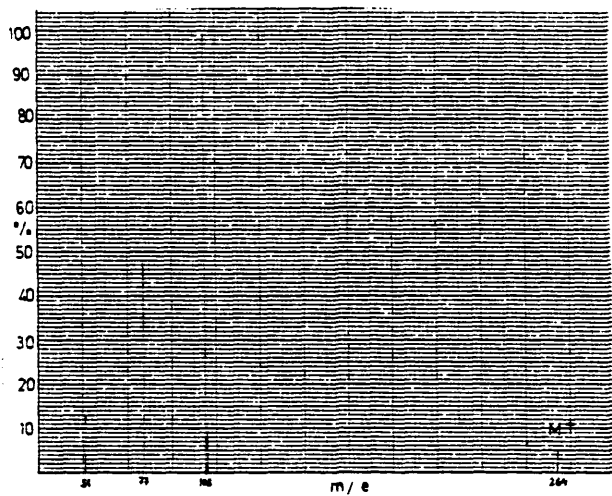
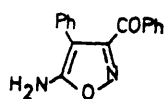


Fig. 67c

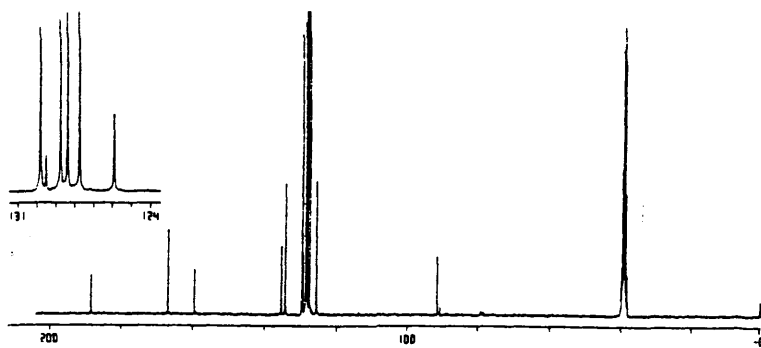


Fig. 67d

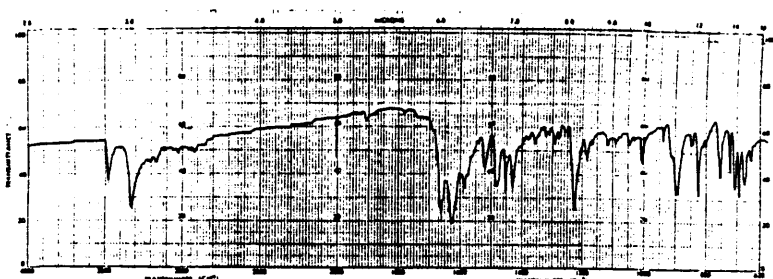
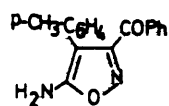


Fig. 68a

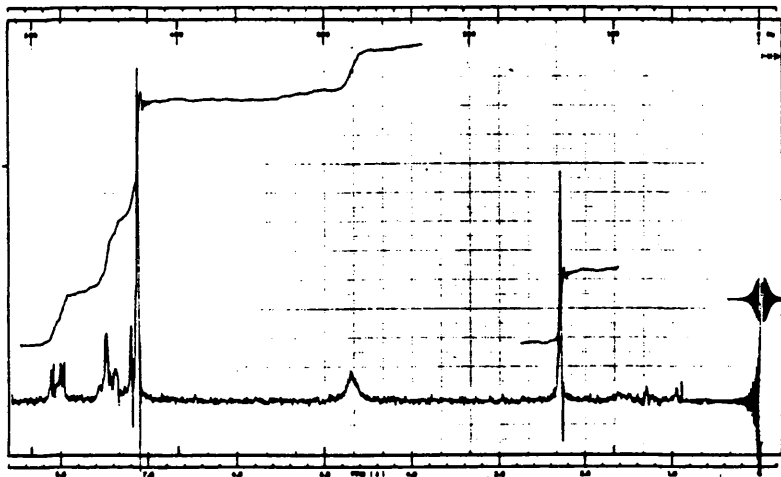


Fig. 68b

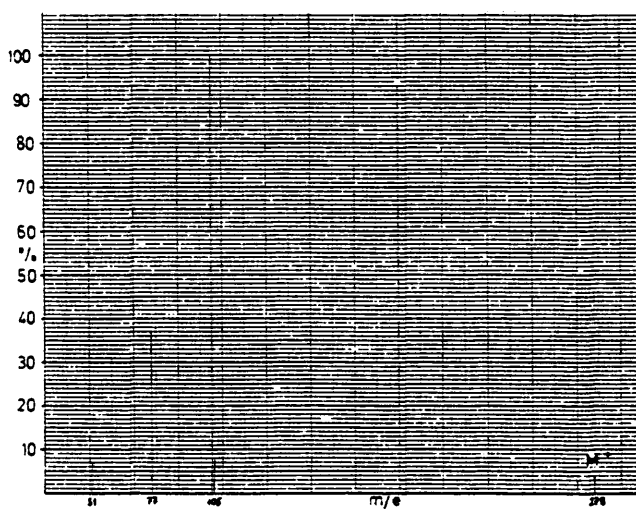
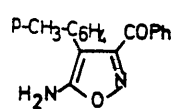


Fig. 68c

231

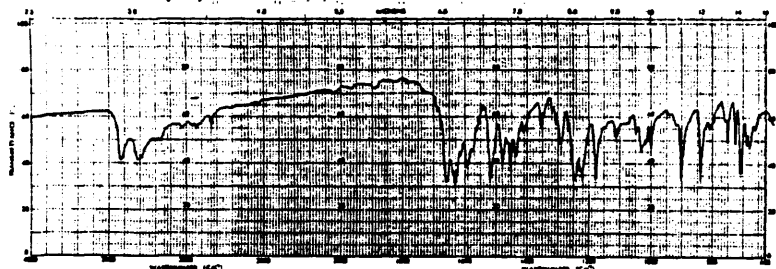
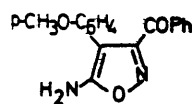


Fig. 69a

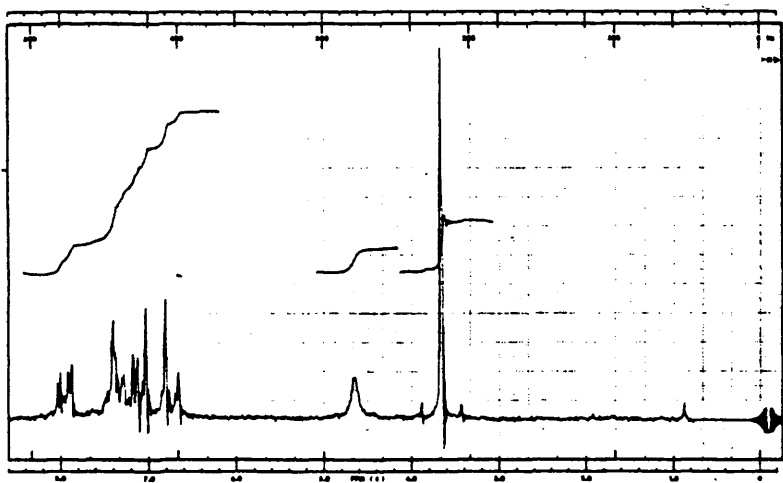


Fig. 69b

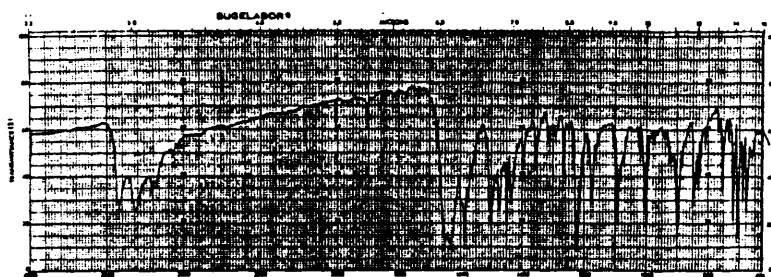
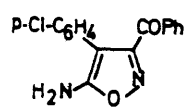


Fig. 70a

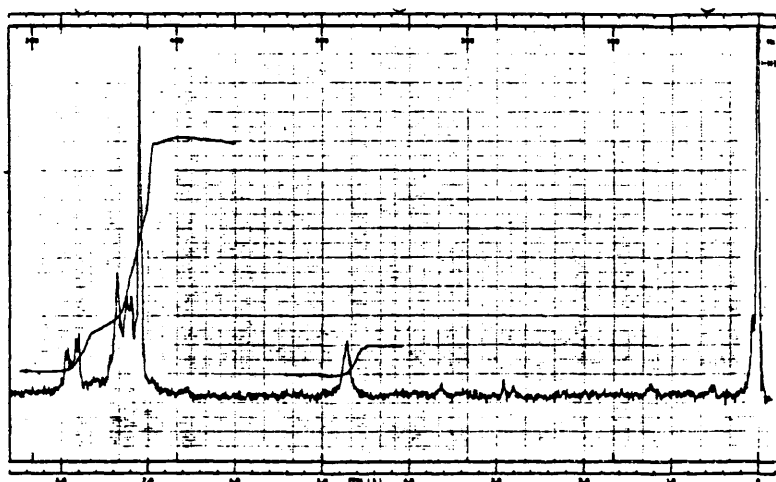


Fig. 70b

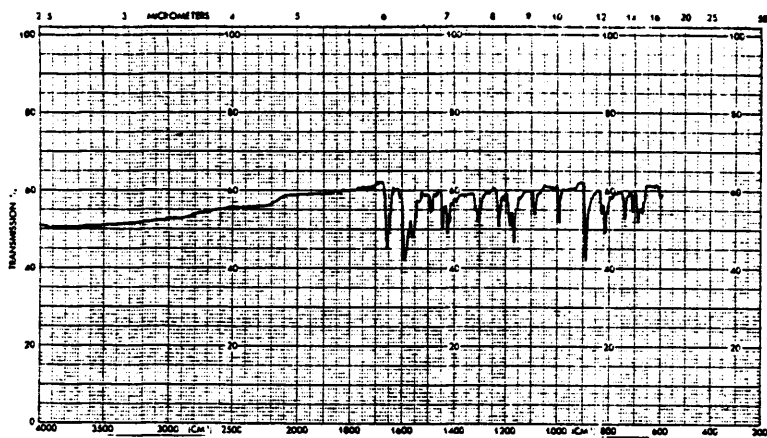
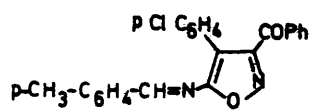


Fig. 71a

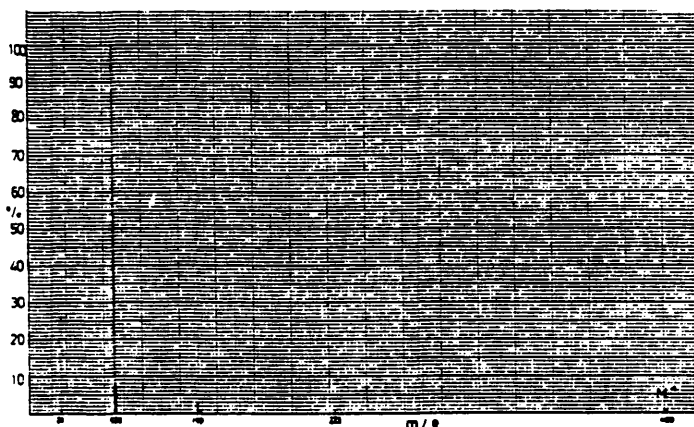


Fig. 71b

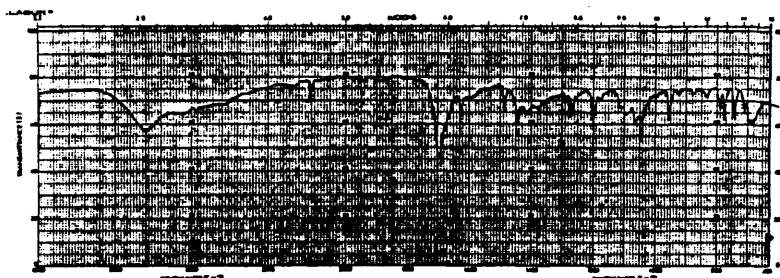
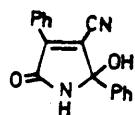


Fig. 72a

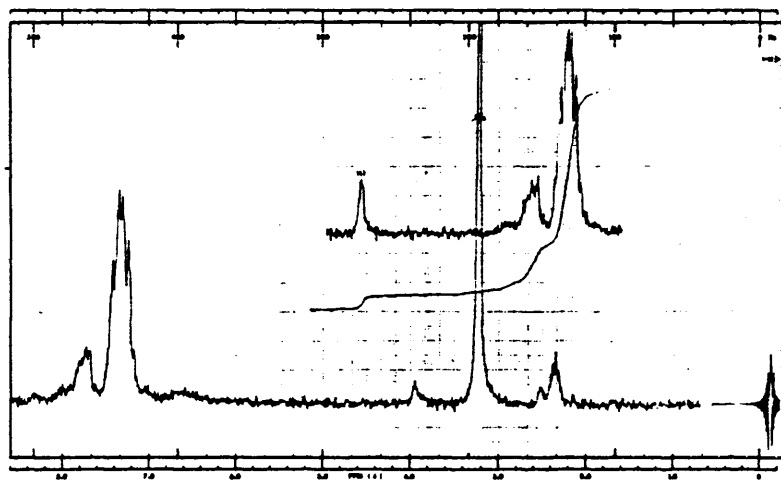


Fig. 72b

235

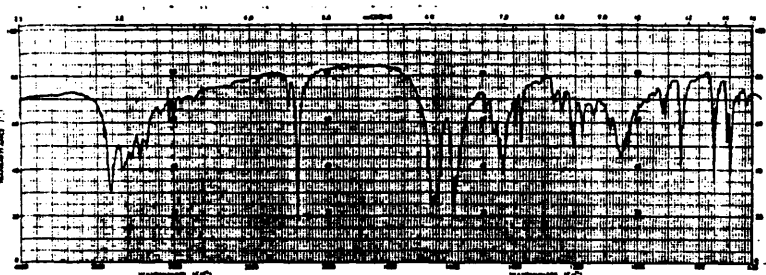
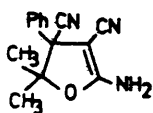


Fig. 73a

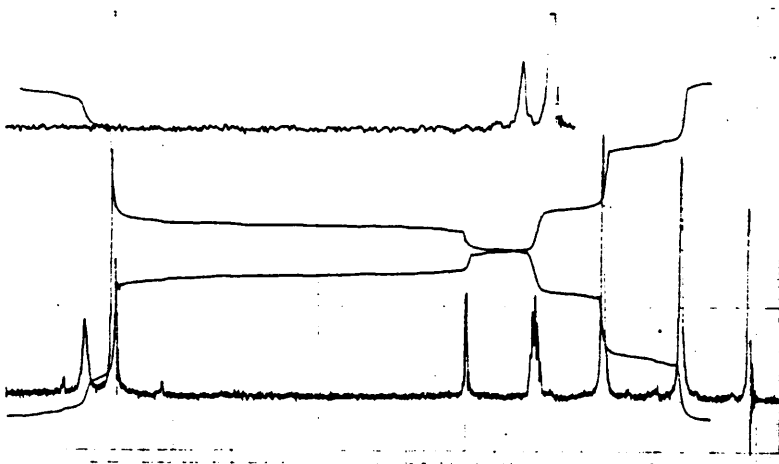


Fig. 73b

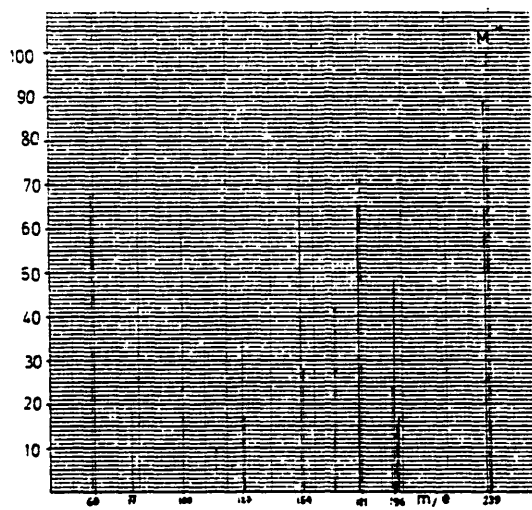
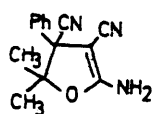


Fig. 73c

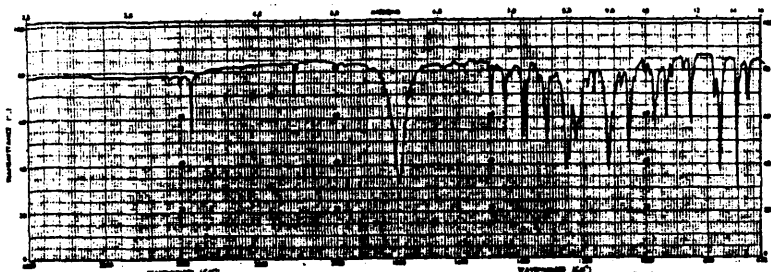
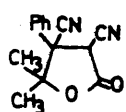


Fig. 74a

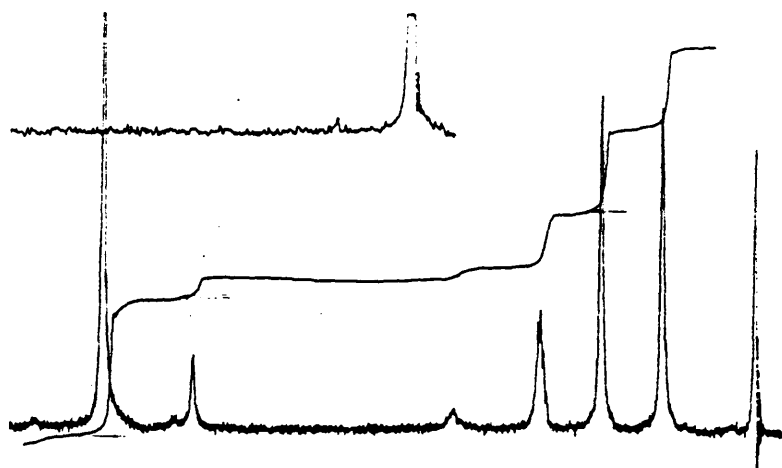


Fig. 74b

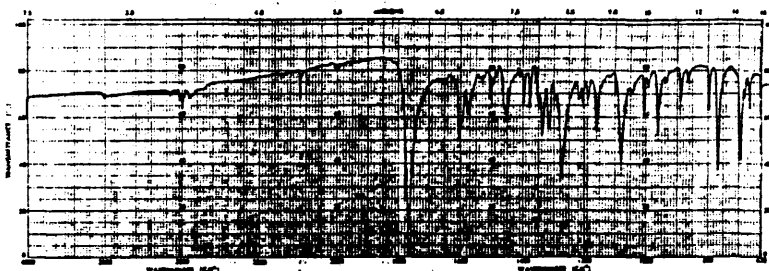
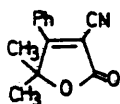


Fig. 75a

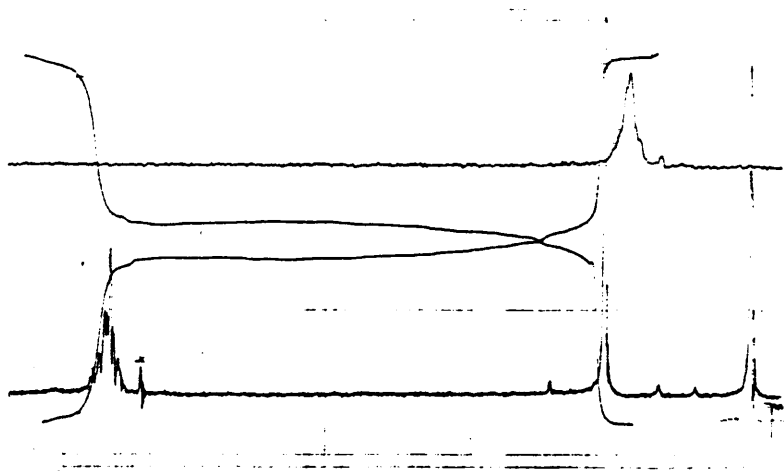


Fig. 75b

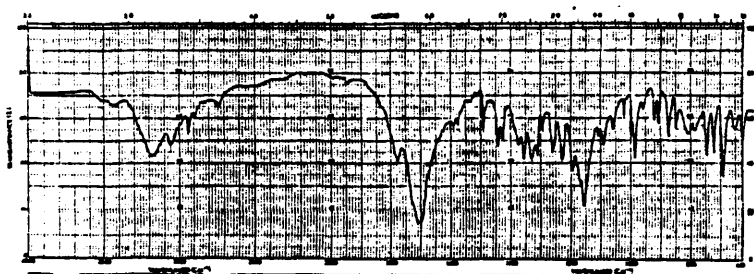
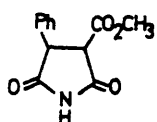


Fig. 76a

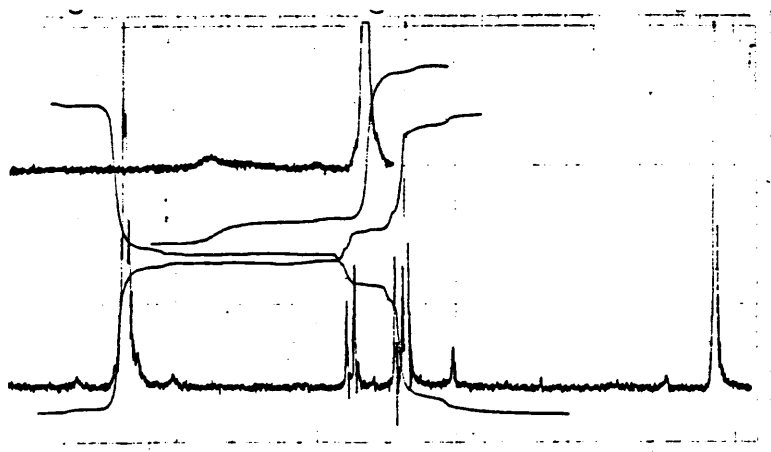


Fig. 76b

240

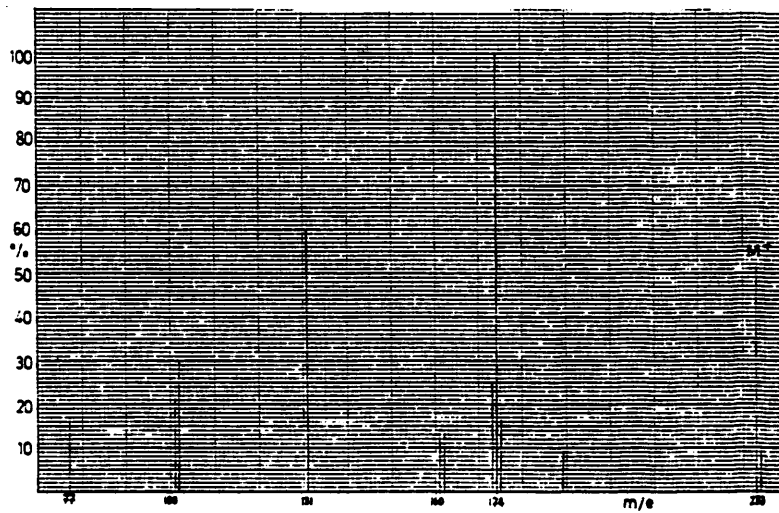
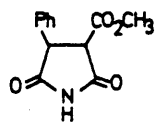


Fig. 76c

CONCLUSIONES

La presente Tesis Doctoral se ha centrado fundamentalmente en el estudio de la adición de ácido cianhídrico a diversas propenonas sustituidas con el objeto de obtener sistemas furánicos. Este estudio ha llevado a las siguientes conclusiones :

- 1.- La adición de ácido cianhídrico a las 2-acil-3-arilpropenonas 1-alquil- o aril-sustituidas conduce a los correspondientes compuestos de adición conjugada : 3-acil-2-aril-4-oxobutanonitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos. La ciclación de estos en medio básico conduce a 3,5-diaril-4-benzoil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolinas junto con el producto proveniente de una reacción retro-Claisen : 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos.
- 2.- Por otra parte, cuando la ciclación de los oxobutanonitrilos en medio básico se hace en presencia de p-metilbenzaldehído se llega a varias series de 4-acil-3-aril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 5-alquil- o aril-sustituidas.
- 3.- Análogamente, se han obtenido dos series de 3-aril-4-etoxicarbonil-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas 4-alquil- o aril-sustituidas por reacción de 3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos 4-alquil- o aril-sustituidos, provenientes de la adición conjugada de ácido cianhídrico a los  $\alpha$ -acilcinamatos de etilo, con p-metilbenzaldehído y piperidina como catalizador.

- 4.- Los intentos de hidrólisis del grupo azometina de estas N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas en diversas condiciones, no ha permitido en ningún caso la obtención de la furanamina libre.
- 5.- También las bencilidenacetofenonas adicionan ácido cianhídrico para formar 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos, cuya ciclación con piperidina y p-metilbenzaldehído conduce a 3,5-diaril-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas, aunque con bajo rendimiento.
- 6.- La adición de ácido cianhídrico a la 1-metil-2-ciano-3-fenilpropenona, preparada "in situ" a partir del 5-metilisoxazol, conduce como producto mayoritario a la 4-ciano-3-fenil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-3-pirrolina, lo que contrasta con el comportamiento de las 1,3-diaril-2-cianopropenonas en la misma reacción, que conducen a 3,5-diaril-4-ciano-2-furanaminas.
- 7.- En la preparación de la 1-metil-2-ciano-3-fenilpropenona, por apertura del anillo de 5-metilisoxazol en presencia de benzaldehído, se llega, además del producto indicado en la bibliografía, a otro secundario no descrito con anterioridad, que se ha podido identificar como el 3,5-diciano-4-fenil-2,6-dimetil-4H-pirano.
- 8.- La obtención de 4-ciano-N-(p-metilbenciliden)-2-furanaminas alquil-sustituidas se ha conseguido por adición de ácido cianhídrico a las 2-cianopropenonas alquil-sustituidas y posterior tratamiento con piperidina y p-metilbenzaldehído.
- 9.- Análogamente, la adición de ácido cianhídrico a la 2-ciano-3-fenilpropenona, seguido de tratamiento con piperidina y p-metilbenzaldehído, conduce a la furanamina correspondiente, sin sustituyente en la posición 5.

- 10.- La reacción de las 3-aril-1-fenil-2-nitropropenonas con ácido cianhídrico sigue un curso distinto al observado en las propenonas anteriores, participando el grupo nitro en la ciclación, y obteniéndose una serie de 4-aril-3-benzoil-5-isoxazolaminas.
- 11.- La reacción de la 2-bromo-1,3-difenilpropenona con cianuro potásico provoca la adición conjugada y la sustitución posterior del átomo de halógeno por el grupo ciano, ciclándose a continuación a la 3,5-difenil-4-ciano-2-furanamina, que se puede transformar en la correspondiente 2-oxo-3-pirrolina, dejándola estar en disolución etanólica.
- 12.- Cuando la adición de cianuro de hidrógeno al bencilidenmalononitrilo se hace en acetona se forma el 2-amino-3,4-diciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxoleno, cuya hidrólisis en medio ácido conduce a la correspondiente lactona, que por calefacción en etilenglicol pierde ácido cianhídrico transformándose en el 3-ciano-4-fenil-5,5-dimetil-2-oxo-3-oxoleno.

545

BIBLIOGRAFIA

1. A. S. Álvarez-Insúa, M. Lora Tamayo y J. L. Soto. J. Het. Chem., 1970, 7, 1305.
2. M. A. Cabrerizo y J. L. Soto. An. Quim., 1974, 70, 951.
3. L. Fuentes, A. Lorente y J. L. Soto. An. Quim., 1977, 73, 1345, J. Het. Chem., 1979, 16, 273.
4. M. A. Cabrerizo y J. L. Soto. An. Quim., 1976, 72, 926.
5. M. A. Pérez y J. L. Soto. Synthesis, 1981, 955.
6. M. A. Pérez y J. L. Soto, J. Het. Chem., 1982, 19, 177.
7. M. A. Pérez y J. L. Soto, Heterocycles, 1983, 20, 463.
8. M. A. Pérez, C. Dorado y J. L. Soto, Synthesis, 1983, 483.
9. C. Seoane, J. L. Soto y M. P. Zamorano, Heterocycles, 1980, 14, 639.
10. J. L. Soto, C. Seoane y A. Mansilla, Org. Prep. and Proc. int., 1981, 13, 331.
11. J. L. Soto, C. Seoane, P. Zamorano y F. J. Cuadrado, Synthesis, 1981, 529.
12. M. J. Rubio, C. Seoane y J. L. Soto, Heterocycles, 1983, 20, 783.
13. M. Quinteiro, C. Seoane y J. L. Soto, Tetrahedron Lett., 1977, 1835.
14. M. Quinteiro, C. Seoane y J. L. Soto, J. Het. Chem., 1978, 15, 57.
15. M. Quinteiro, C. Seoane y J. L. Soto, An. Quim., 1978, 74, 678.
16. M. Quinteiro, C. Seoane y J. L. Soto, Rev. Roum. Chim., 1979, 26, 859.
17. N. Martín. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. 1984.
18. J. L. Soto, C. Seoane y J. A. Ciller, An. Quim., 1980, 76C, 281.
19. V. J. Arán y J. L. Soto, Synthesis, 1982, 513.
20. A. P. Dunlop y F. N. Peters. The furans, Reinhold, New York, 1953, pp.183.
21. K. Yakushijin, M. Kozuka, Y. Ito, R. Suzuki y H. Furukawa, Heterocycles, 1980, 14, 1073.
22. V. J. Arán, M. A. Pérez y J. L. Soto, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 2009.

23. R. S. Zimmerman, K. Eger y H. J. Roth, Archiv. der Pharm., 1981, 314, 127.
24. F. Johnson y J. P. Heeschen, J. Org. Chem., 1967, 32, 1126.
25. Véase A. R. Katrizky Ed., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4, pp. 647. Pergamon Oxford, 1984.
26. F. F. Ebetino, Heterocycles, 1974, 2, 351.
27. G. Westöö, Acta Chem. Scand., 1959, 13, 692.
28. F. Korte y K. Trautner, Chem. Ber., 1962, 95, 307.
29. T. I. Tennikova, R. N. Kovalevskaya, Zh. Org. Khim., 1965, 1, 612; C.A. 63, 2994b.
30. T. I. Tennikova, Yu. A. Sharanin, Zh. Org. Khim., 1966, 2, 2018, C.A. 66, 75474d.
31. T. I. Tennikova, Yu. A. Sharanin y V. S. Karavan. Zh. Org. Khim., 1967, 3, 681. C.A. 67, 43778.
32. T. I. Tennikova, S. N. Semenova y N. F. Boudar, Zh. Org. Khim., 1973, 9, 1809. C.A., 80, 14797d, 36461s.
33. K. Gewald, Chem. Ber., 1966, 99, 1002.
34. J. F. Blount, D. L. Coffen y D. A. Katonak, J. Org. Chem., 1978, 43, 3821.
35. T. Kato, H. Kimura y K. Tauji, Chem. Pharm. Bull., 1978, 26, 3880.
36. H. Stetter y M. Schreckenber, Angew. Chem., 1973, 85, 89; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1973, 12, 81.
37. H. Stetter y H. Kuhlman, Chem. Ber., 1976, 109, 2890.
38. H. Stetter y B. Rajh, Chem. Ber., 1976, 109, 534.
39. H. Stetter y M. Schreckenber, Tetrahedron Lett., 1973, 1461.
40. H. Stetter y M. Schreckenber, Chem. Ber., 1974, 107, 210.
41. A. C. Hann y A. Lapworth, J. Chem. Soc., 1904, 85, 1358.
42. S. Ruhenan, J. Chem. Soc., 1904, 85, 1456.

43. I. P. Sword, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1916.
44. G. V. Boyd y K. Heatherington, J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 2523.
45. I. Iwai y N. Nakamura, Chem. Pharm. Bull., 1966, 14, 1277.
46. M. H. Elnagdi, M. R. H. Elnoghayar, E. A. A. Hafez y H. H. Alnima, J. Org. Chem., 1975, 40, 2604.
47. H. Fujita, R. Endo, A. Aoyama y T. Ichii, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1972, 45, 1846.
48. V. M. Neplynev, T. A. Sinenko y P. S. Pelkis, Khim. Geterosikl. Soedin, 1978, 969.
49. F. Pochat, Tetrahedron Lett., 1980, 3755.
50. A. Quilico y G. Speroni, Gazz. Chim. Ital., 1946, 76, 148.
51. V. D. Piaz, S. Pinzanti y P. Lacrimini, Synthesis, 1975, 664.
52. U. Heep, Liebigs. Ann. Chem., 1973, 578.
53. H. Junek, B. Thierritcher y G. Lukas, Chem. Ber., 1980, 113, 1195.
54. M. Dines y M. L. Scheinbaun, Tetrahedron Lett., 1969, 4817.
55. M. Lozanovic, M. Kupinic, N. Blazevic y D. Kolbah, Acta Pharm. Jugoslav., 1980, 30, 189.
56. R. Peereboom, H. C. van der Plas y A. Kondijs, Recl. Trav. Chim. Pays Bas, 1974, 93, 58.
57. E. F. Pratt y E. Werble, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4639.
58. T. I. Crowel y D. W. Peck, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1075.
59. E. H. Cordes y W. P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 826.
60. D. N. Robertson, J. Org. Chem., 1960, 25, 47.
61. C. Schroeder, S. Preis y K. P. Link, Tetrahedron Lett., 1960, 13, 23.
62. G. Charles, Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 1159, 1566, 1573, 1576.
63. G. Wittig, H. D. Frommheld y P. Suchanek, Angew. Chem. Inter. Ed. Eng., 1963, 2, 683.

64. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katrizky y P. Linda, Advances in Heterocyclic Chemistry, Suppl. 1, pp. 258. Academic Press. New York.
65. J. L. Isidor, M. S. Brookhart y R. L. Mckee, J. Org. Chem., 1973, 38, 612.
66. S. Ruheman, J. Chem. Soc., 1903, 83, 717.
67. A. Monforte. Trabajo de licenciatura. Universidad Complutense de Madrid. 1981.
68. J. P. Vecchionacci. J. C. Canevet y Y. Graff, Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 7-8 (2), 1683.
69. I. Gosney y D. Loyd, Tetrahedron, 1973, 29 (12), 1697.
70. R. Danion-Bougot y R. Carrie, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 6, 2526.
71. K. Folkers, J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 1558.
72. B. Flürscheim, Chem. Ber., 1901, 34, 788.
73. R. F. Silver, K. Annker, P. D. Frandsen, S. J. Kelley y H. L. Holmes. Can. J. Chem., 1967, 45 (9), 1001.
74. G. Heller, H. Lauth y A. Buchwaldt, Chem. Ber., 1922, 55, 486.
75. P. P. Bagchi y P. I. Ittyerah, Agra. Univ. J. Research, 1955, 4, 5.
76. D. N. Dhar. The Chemistry of Chalcones and related compounds. Wiley. New York, 1981.
77. V. Hanzlik y A. Bianchi, Chem. Ber., 1899, 32, 2283.
78. R. Sorge, Chem. Ber., 1902, 35, 1068.
79. V. Walther y K. Rätze, J. Prakt. Chem., 1855, 65, 280.
80. R. Danio-Bougot y R. Carrie, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 9, 3511.
81. J. B. Dorsch, S. M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., 1932, 54, 2960.
82. R. Long, J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 990.
83. R. Levine, Ch. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 760.
84. F. W. Bergstrom y R. Agostinho, J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 2152.

85. Ch. J. Eby y Ch. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 723.
86. C. H. Eugster, L. Leichner y E. Jenny, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 543.
87. J. L. Soto, J. A. Valdés, C. Seoane y C. Aparicio, Heterocycles, 1983, 20, 2393.
88. C. Seoane, J. L. Soto y M. Quinteiro, Heterocycles, 1980, 14, 337.
89. C. Seoane, " La química de los 4H-piranos" pp 10. Monografías de la Real Academia de Ciencias. Madrid, 1982.
90. A. C. Jain, P. Arya y A. Sharma, Heterocycles, 1983, 20, 2369.
91. S. Cusmano y S. Giambrone, Gazz. Chim. ital., 1950, 80, 702.
92. A. Dornow, A. Müller y S. Lupfert, Liebigs Ann. Chem., 1956, 594, 191.
93. A. Dornow y W. Sassenberd, Liebigs Ann. Chem., 1957, 602, 14.
94. Ch. Hurd y M. E. Nilson, J. Org. Chem., 1955, 20, 927.
95. P. J. Moles y S. T. Reid, Tetrahedron Lett., 1976, 2283.
96. R. Colau y C. Viel, Bull. Soc. Chim. Fr. Part 2, 1980, 163.
97. C. Bellec, D. Bertin, R. Colau, S. Deswarte, P. Maitte y C. Viel, J. Het. Chem., 1979, 16, 1611.
98. N. H. Cromwell y M. Benson, Org. Synth. Coll. vol. I, pp. 205, 1941.
99. T. C. Sharma, H. Patel y M. Bokadin, Indian J. Chem., 1973, 11, 703, N. H. Cromwell, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 2899.
100. A. Lapworth y J. A. McRae, J. Am. Chem. Soc., 1922, 121, 1704, 2108.
101. R. Baker y A. Lapworth, J. Chem. Soc., 1925, 127, 563.
102. D. T. Mowry, J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2108.
103. J. A. McRae y R. A. B. Bannard, Org. Synth., 1952, 32, 63.
104. J. P. Almange y R. Carrie, Compt. Rend., 1963, 257 (11), 1781.
105. V. I. Scherchenko y N. R. Litovchenko, Zh. Obshch. Khim., 1971, 41 (6), 1234. C. A. 75, 88422 w.

106. A. Foucaud, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 163.
107. G. W. Sausen, V. A. Engelhardt y W. J. Middleton. J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2815.
108. V. J. Arán y J. L. Soto. An. Quim., 1983, 79C, 340.
109. "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos"  
E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon. Ed. Alhambra.
110. T. Dunams, D. R. Chrisope, A. L. Banustark y D. W. Boykin, J. Chem. Research (S), 1982, 128, y referencias allí citadas.
111. M. Sekiya y K. Suzuki, Chem. Pharm. Bull., 1970, 18, 1530.
112. E. Knoevenagel y W. Ruschhaupt, Chem. Ber., 1898, 31, 1026; E. Knoevenagel y W. Faber, Chem. Ber., 1898, 31, 2775.
113. R. F. Silver, C. E. Louch, H. L. Holmes y D. J. Currie, Can J. Chem., 1967, 45, 1001.
114. E. Hase y G. Stejernvall, Suomen Kem., 1948, 21B, 42. Belstein, III.7, 617.
115. M. Calmon, B. Arnaud-Lehujeur y J. P. Caimon, Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 179.
116. J. D. Edwards y M. Pianka, J. Sci. Food Agr., 1963, 14, 55.
117. H. L. Holmes, Struct.-Act. Relat. Some Conjugated Heteroenoid Comp., Catechol Monoethers Morphine Alkaloids. 1975. 2. 625-725. Ed. by H. L. Holmes. Def. Res. Establ. Suffield : Ralston, Alberta.
118. L. Claisen, Chem. Ber., 1891, 24, 3908; *ibid* 1909, 42, 60. Belstein, 27 315.
119. A. Hebert, BASF A-G Ger. Offen. 2. 623, 170. C.A., 1978, 62159j.
120. L. M. Long y H. D. Troutman, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2469.
121. K. W. Rosenmund, Chem. Ber., 1913, 46, 1037.
122. C. W. C. Stein, A. R. Day, J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 2569.

123. G. Santerre, C. J. Hansrote y T. I. Crowell. J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 1254.
124. B. B. Corson y R. W. Stoughton, J. Am. Chem. Soc., 1928, 50, 2825.

