

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Síntesis de compuestos poliazaesteroidicos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José María Castellano Berlanga

DIRECTOR:

Rafael Pérez Á. Ossorio

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

547
CAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5326703747

SINTESIS DE COMPUESTOS POLIAZAESTEROIDICOS



MEMORIA
QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA
JOSE M°CASTELLANO BERLANGA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
N° Registro33538.....

MADRID, 1978

616339386
C38155758

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

Quiero expresar mi agradecimiento a los Profesores: Dr.D. Manuel Lora Tamayo, Dr.D. José Luis Soto Cámara y Dr.D. Miguel Fernandez Braña, por sus consejos y ayuda.

Al Profesor Dr.D. Rafael Perez Alvarez-Osorio, por la acogida que siempre me ha dispensado en el Departamento bajo su Dirección.

Asímismo, quiero agradecer al Dr.D. Enrique Gonzalez, por la realización de los espectros de ^{13}C .

Al Ministerio de Educación y Ciencia, por la beca de Formación del Personal Investigador, concedida durante los dos primeros años de realización de esta Tesis.

A todos -compañeros y amigos- que han contribuido, de algún modo, a este estudio, mi más sincero reconocimiento.

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. <u>INTRODUCCION</u>	5
2. <u>ANTECEDENTES Y DISCUSION DE RESULTADOS</u>	10
2.1. Aza y diazaesteroides.....	11
2.2. Dienos estudiados.....	21
2.2.1. 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octa- hidronaftaleno.....	21
2.2.2. 8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7, 8,8a-octahidronaftaleno.....	23
2.2.3. 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a, 5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.	24
2.2.4. 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno..	25
2.2.5. 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidro- naftaleno.....	27
2.3. Filodienos.....	35
2.3.1. 3,6-piridacindiona.....	36
2.3.2. 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5- diona.....	43

2.3.3. Triazolín-3,5-diona.....	47
2.3.4. 3-pirazolonas.....	51
2.4. Aductos.....	62
2.4.1. Aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno.....	62
2.4.2. Aducto de 3-metil-1,3-pentadieno.....	64
2.4.3. Aductos de 1-vinil-1-ciclohexeno.....	65
2.4.4. Aductos de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.....	74
2.4.5. Aductos de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.....	75
2.4.6. Aductos de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.....	88
2.4.7. Aductos de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.....	89
2.5. Aductos hidrogenados.....	91
3. <u>EXPERIMENTAL</u>	94
3.1. Síntesis de dienos.....	95

3.1.1.	1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-oc- tahidronaftaleno.....	95
3.1.2.	8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7, 8,8a-octahidronaftaleno.....	99
3.1.3.	8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a, 5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.	106
3.1.4.	1-vinil-3,4-dihidronaftaleno..	112
3.1.5.	6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidro- naftaleno.....	115
3.2.	Síntesis de filodienos.....	117
3.2.1.	3,6-piridacíndiona.....	117
3.2.2.	4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5- diona.....	118
3.2.3.	Triazolín-3,5-diona.....	120
3.2.4.	3-pirazolona.....	124
3.2.5.	5-metil-3-pirazolona.....	132
3.2.6.	4-cloro-5-metil-3-pirazolona..	136
3.3.	Síntesis de aductos de dienos.....	136
3.3.1.	2,3-dimetil-1,3-butadieno.....	137
3.3.2.	3-metil-1,3-pentadieno.....	138
3.3.3.	1-vinil-1-ciclohexeno.....	140
3.3.4.	1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-oc-	

tahidronaftaleno.....	143
3.3.5. 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a, 5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.	146
3.3.6. 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno..	151
3.3.7. 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidro- naftaleno.....	155
3.4. Hidrogenación de aductos.....	159
4. <u>CONCLUSIONES</u>	167
5. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	172

INTRODUCCION

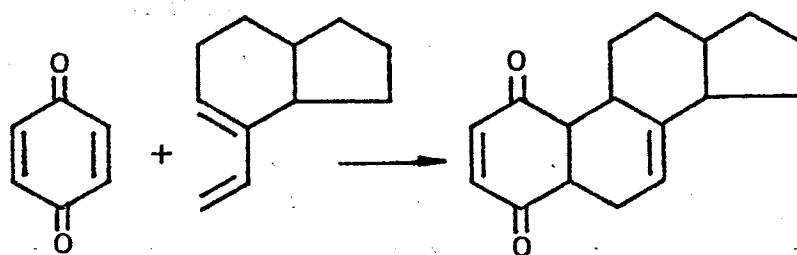
Una de las direcciones de trabajo, en que tradicionalmente se viene ocupando el Departamento de Química Orgánica de esta Universidad, es la síntesis de sistemas heterocíclicos, referibles a productos naturales, utilizando la reacción de Diels-Alder. En estas reacciones de cicloadición, los átomos de nitrógeno forman parte generalmente del filodiene, dando lugar a azacompuestos de naturaleza variable.

Por otra parte, la síntesis de aza y poliazaesteroides no es nueva, ya que existe abundante material bibliográfico sobre la misma, habiéndose incluso publicado en los últimos años varias revisiones de gran utilidad (1,2,3,4,5,6,7).

Sin embargo, es sorprendente la poca atención que se ha dedicado a la reacción de Diels-Alder para la síntesis de estos compuestos, si tenemos en cuenta el gran interés suscitado hace algunos años por esta reacción, para la síntesis de esteroides carbocíclicos.

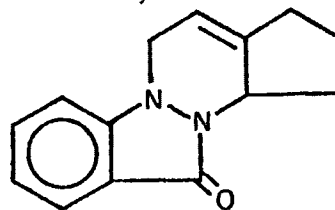
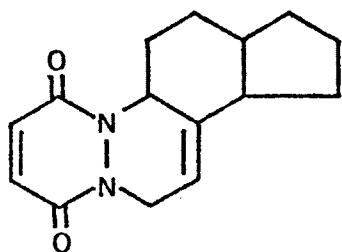
En nuestros laboratorios, se planteó hace algunos años

la aplicación de la síntesis diénica, a la preparación de derivados de ciclopentanoperhidrofenantreno, empleando como proceso fundamental, la reacción entre dienos referibles al 2,3,3a,4,5,7a-hexahidrovilindeno y p-benzoquinonas sustituidas.

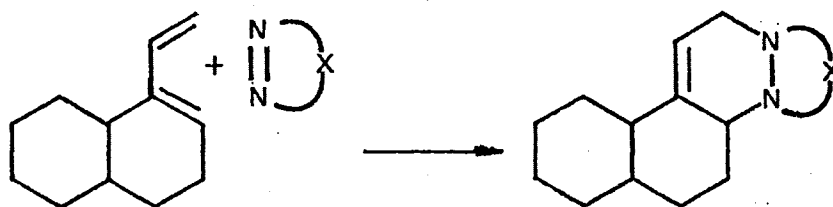


El dieno, aportaría los núcleos C y D del futuro esteroide, el A procedería del filodieno y el B se crearía en la reacción.

A la vista de los resultados sobre síntesis diénica de esteroides, y la reactividad de las diazaquinonas como filodienos, se llevaron a cabo varias síntesis que condujeron a estructuras diazaesteróidicas, (8, 9).



En este orden de ideas, se ha pretendido, en este trabajo la síntesis de sistemas 13, 14-diazaesteroidicos, también mediante la reacción de Diels-Alder y de acuerdo con el esquema general que sigue:



ESQUEMA -1-

Los dienos, referibles al 1-vinilnaftaleno, suministran los anillos A y B; mientras que los filodienos, cuya reactividad se conoce en unos casos, piridacindiona, pirazolidiona, triazolindiona o presumible en otros, como es el caso de las pirazolonas, aportan el anillo D del diazaesteroidico, originándose en todos los casos el C durante la reacción de cicloadición.

La presente memoria, trata de la síntesis de los dienos y filodienos necesarios para llevar a cabo la reacción de cicloadición antes citada, así como el estudio de la misma y de los productos que se obtienen en cada caso.

El orden de exposición será el que sigue:

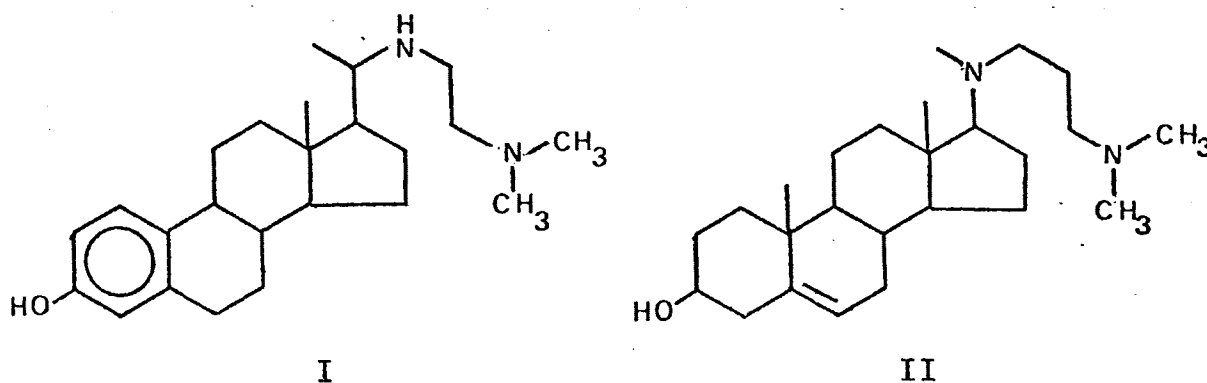
- I.- Antecedentes sobre esteroides heterocíclicos.
- II.- Dienos estudiados.
 - a) Antecedentes.
 - b) Resultados.
- III.- Filodienos utilizados.
 - a) Antecedentes.
 - b) Resultados.
- IV.- Síntesis de aductos.

Discusión de resultados.
- V.- Parte experimental.
 - a) Síntesis de dienos.
 - b) Síntesis de filodienos.
 - c) Síntesis de aductos.
- VI.- Conclusiones.
- VII.- Bibliografía.

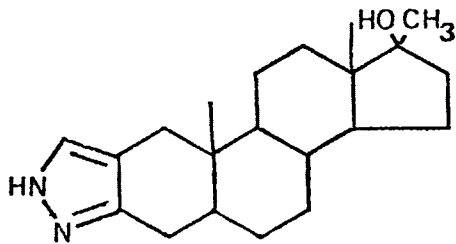
ANTECEDENTES Y DISCUSION DE RESULTADOS

2.1. AZA Y DIAZAESTEROIDES

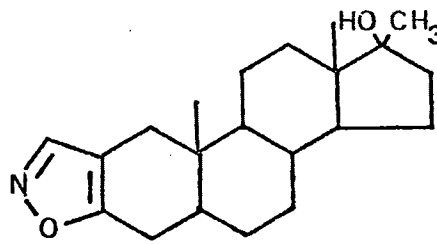
Los esteroides heterocíclicos, es decir, estructuras esteroidicas, en las que se han sustituido uno o más átomos de carbono de su esqueleto fundamental, por heteroátomos, generalmente nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, o bien llevan adosado un heterociclo adicional, se ha encontrado que presentan interesantes propiedades farmacológicas, siendo las más notables: la hipocolesterolemia, anabólica, antiinflamatoria, digitálica y depresora del sistema nervioso central (10,11). Así, son de destacar el 22,25-diaza-19-norcolestan-1,3,5,(10)-trien-3-ol(I), preparado en los Laboratorios Roussel-Uclaf (12,13) y el 20,25-diazacolesterol(II), sintetizado por Counsell y col. (14). Ambos compuestos presentan una gran actividad, como inhibidores en la biosíntesis del colesterol.



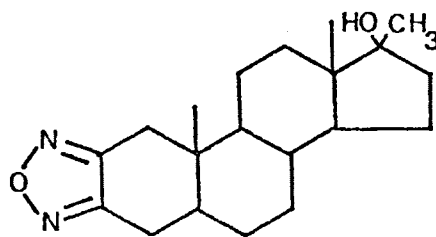
Entre los compuestos con un heterociclo condensado, se pueden citar III (15), IV (16), V (17, 18), cuya propiedad más notable es la de presentar un alto grado de disociación entre las propiedades anabólicas y androgénicas.



III

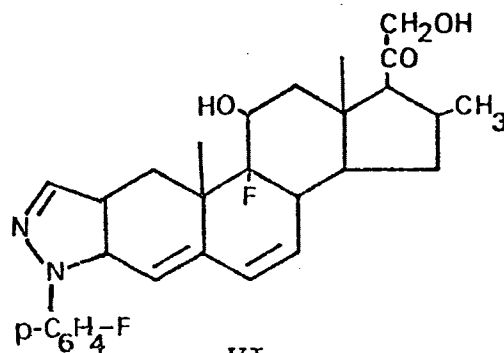


IV



V

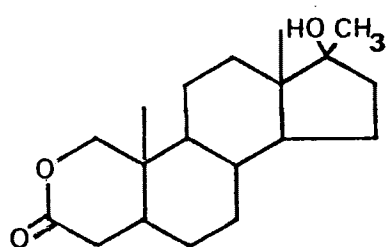
En este mismo grupo de compuestos, se encuentran los derivados del 9-fluorcortisol (VI), que porta un anillo de pirazol y presenta una actividad antiinflamatoria, 600 veces más potente que la de la cortisona (19).



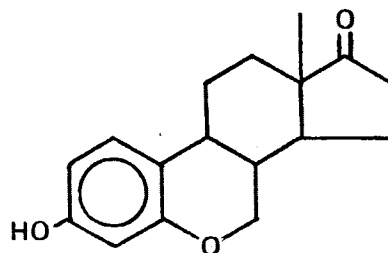
VI

Se conocen heteroesteroides en que el átomo sustituyente es oxígeno VII (20), VIII, IX (21), azufre X (22) o fósforo XI (23).

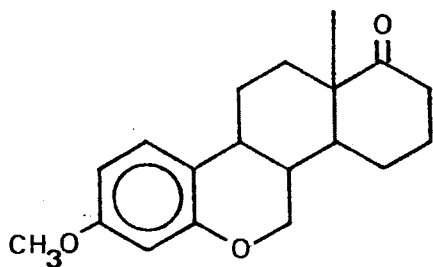
Este último presenta además el interés adicional de haber sido sintetizado por reacción Diels-Alder, entre el 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno y fosfolenos como filodienos.



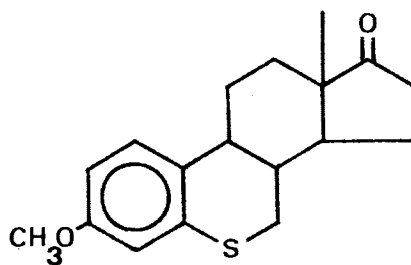
VII



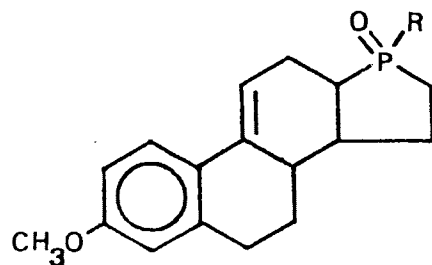
VIII



IX



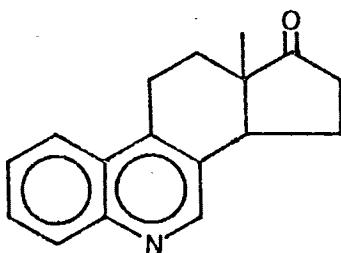
X



XI

Los heteroesteroides nitrogenados o poliazaesteroides, son los que principalmente han acaparado la atención de los investigadores, dada la similitud existente o bioisosterismo entre los grupos $-CH_2-$ y $-NH-$ y las notables propiedades farmacológicas que estos productos presentan.

El estudio de los azaesteroides, se inicia con la primera síntesis total de la 6-azaequilenina (XII) realizada en 1.963 por Burckhalter y col. (24), surgiendo a continuación numerosos trabajos que han sido recopilados, como ya se ha indicado, en varias revisiones.

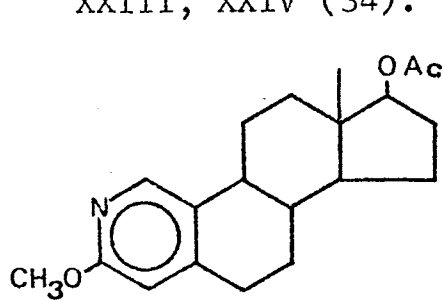


XII

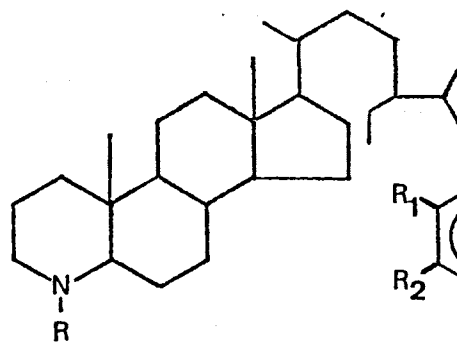
Los trabajos realizados en este campo durante los últimos años, han conducido a compuestos con el átomo de nitrógeno en distintas posiciones.

Con el átomo de nitrógeno en la posición: 2, XIII (25);

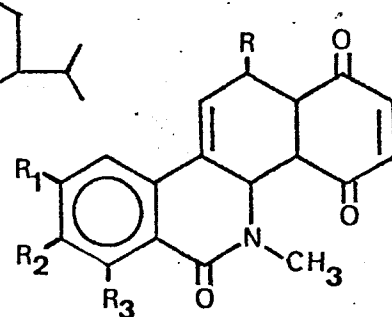
4, XIV (26); 7, XV (27); 8, XVI (28); 10, XVII (29); 11, XVIII (30); 13 y 14, XIX (31); XX, XXI (32); 17, XXII (33), XXIII, XXIV (34).



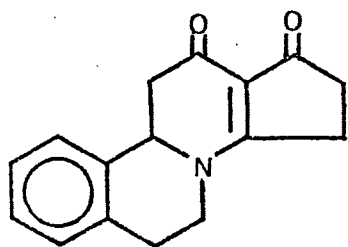
XIII



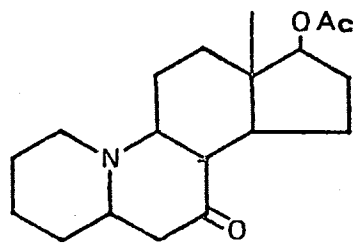
XIV



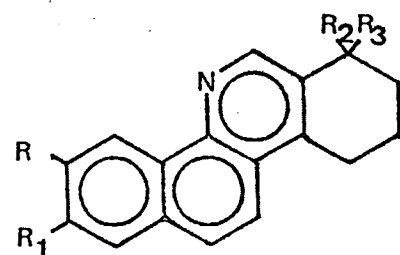
XV



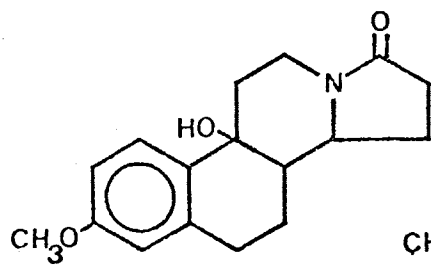
XVI



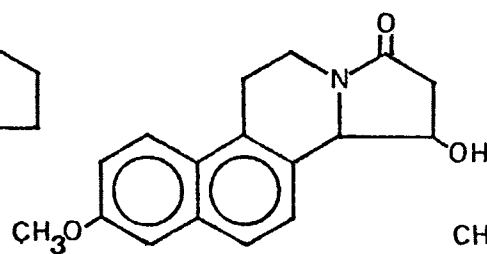
XVII



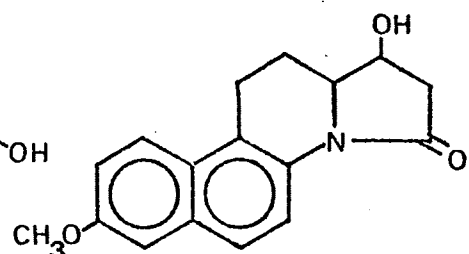
XVIII



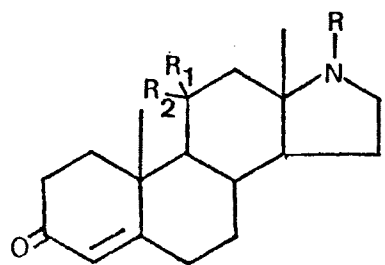
XIX



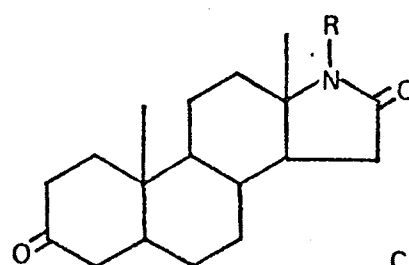
XX



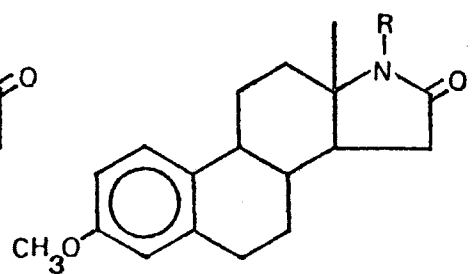
XXI



XXII



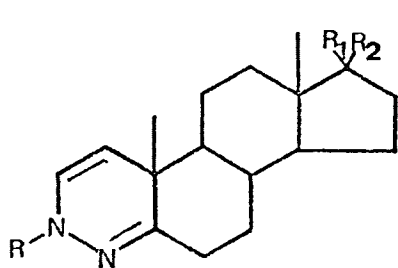
XXIII



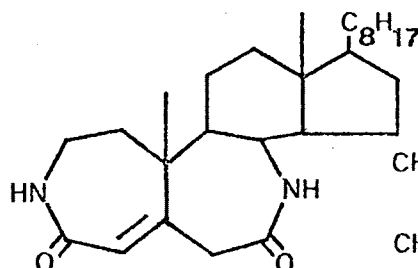
XXIV

Sobre diazaesteroides, también se han realizado numerosas publicaciones, recogidas en una revisión llevada a cabo en 1.972 por I. Ninomiya(3) y en los últimos años se han seguido publicando un gran número de trabajos.

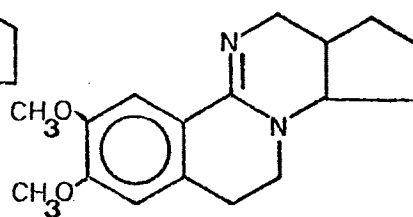
Así, se han sintetizado diazaesteroides con los átomos de nitrógeno en las posiciones: 3,4 XXV (35); 3,7a XXVI (36); 8,11 XXVII (37); 8,13 XXVIII (38), XXIX (39), XXX (40); 8,14 XXXI (41); 8,16 y 8,17 XXXII, XXXIII (42); 9,14 XXXIV (43); 11,14 XXXV (44); XXXVI, XXXVII (45), XXXVIII (46); 13,16 y 14,16 XXXIX, XL (47); 15,16 XLI (48), XLII (49).



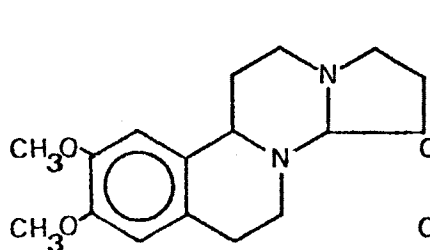
XXV



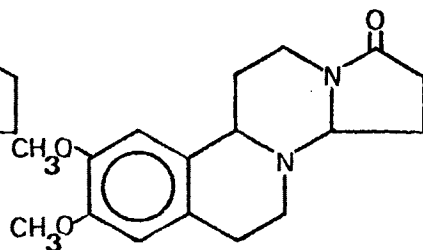
XXVI



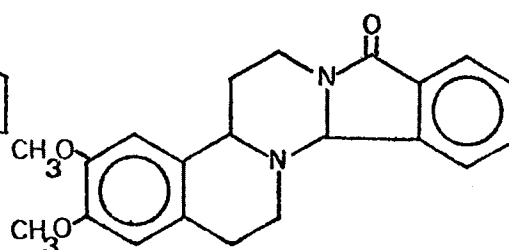
XXVII



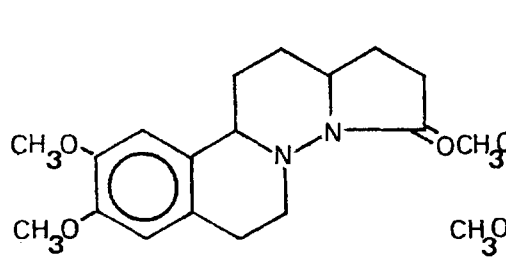
XXVIII



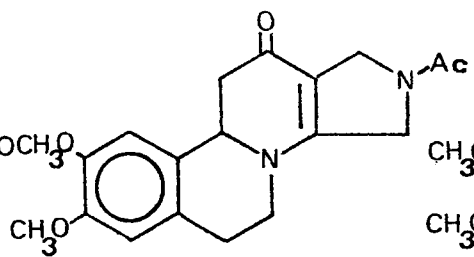
XXIX



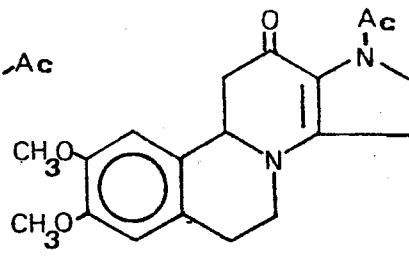
XXX



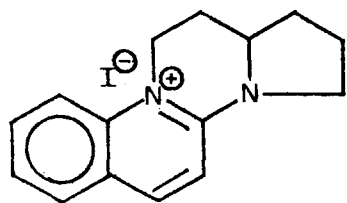
XXXI



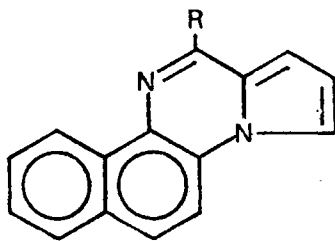
XXXII



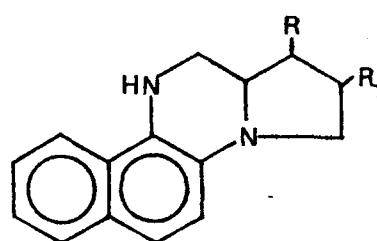
XXXIII



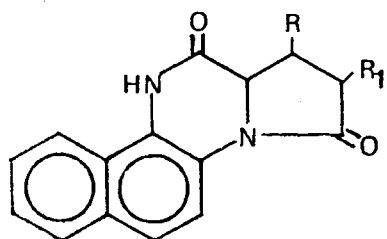
XXXIV



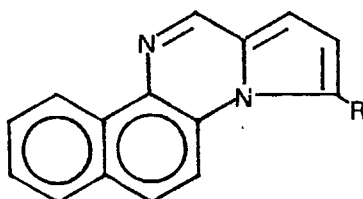
XXXV



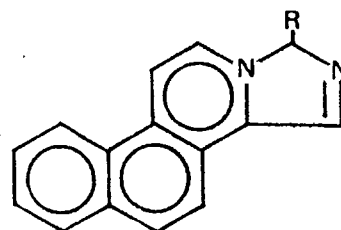
XXXVI



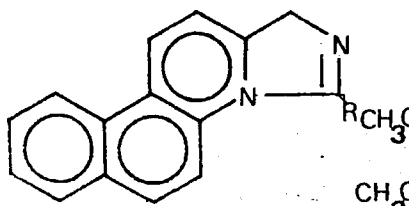
XXXVII



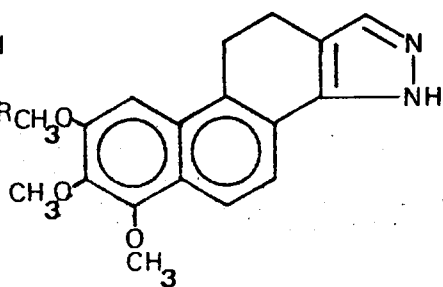
XXXVIII



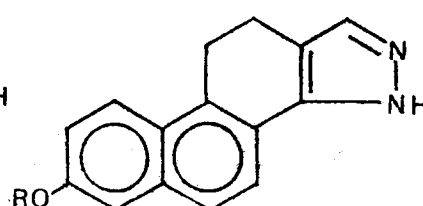
XXXIX



XL



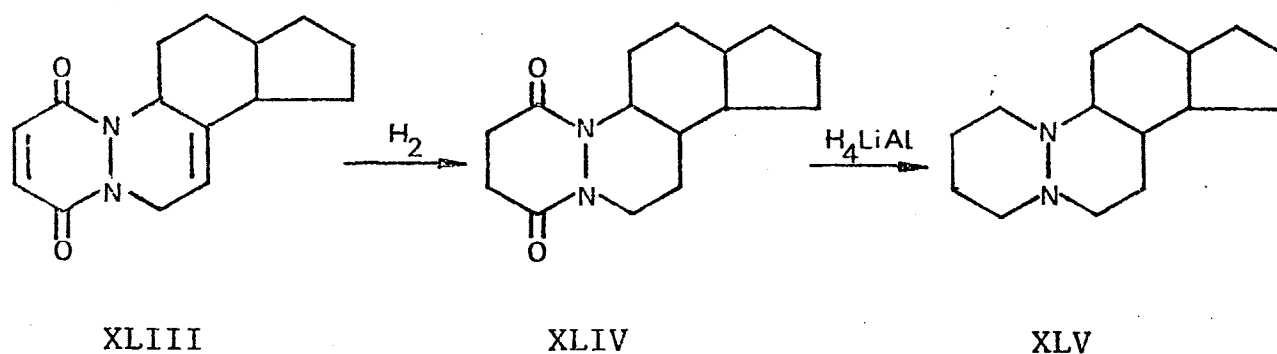
XLI



XLII

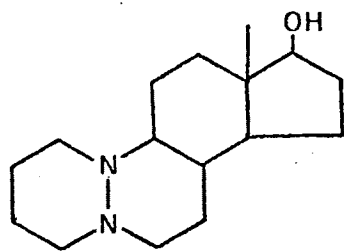
De todos los antecedentes antes expuestos, hay que resaltar dos aspectos. El primero de ellos es el poco interés que se ha concedido a la síntesis de sistemas esteroidicos, en los que los átomos de carbono de las posiciones puente, entre los anillos A/B, B/C y C/D hayan sido reemplazados por átomos de nitrógeno. El segundo es lo inusual de la reacción de Diels-Alder, en la síntesis de heteroesteroides.

Así, solamente Lora-Tamayo y col. (8), han sintetizado el 5,10-diazaesteroide XLV, con los nitrógenos en las posiciones de fusión de los anillos A/B, por reacción de Diels-Alder.

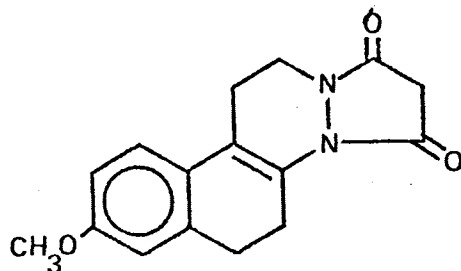


Por otro lado, Huisman y col. (50,51), sintetizan 5,10 y 13,14-diazaesteroides (nitrógenos en la fusión de los anillos A/B y C/D, respectivamente), XLVI por condensación de 3-ceto-1-hexeonato de metilo, con 2-metil-1,3-ciclopentadiona.

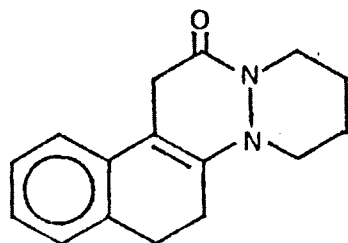
A partir de piridacinas sustituidas y dicloruro de malonilo, llegan a XLVII, y por condensación de 1-etoxicarbonilmetil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno con piridacina, obtienen XLVIII.



XLVI

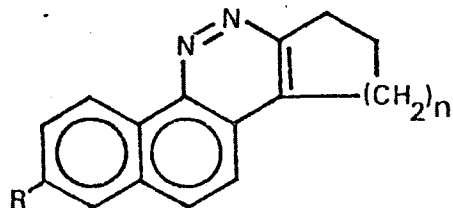


XLVII



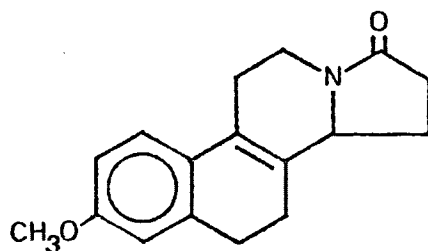
XLVIII

Asímismo, Huisman (52) obtiene 11,12-diazaesteroides, XLIX por reacción de cicloalquenilnaftalenos con azodicarboxilato de metilo.



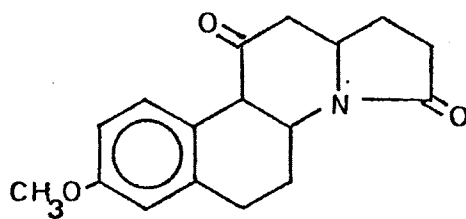
XLIX

Una reacción pseudo Diels-Alder fué empleada por los mismos autores (2) para la síntesis del 13-azaesteroide L, por condensación de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, con un dicarbamato de etilo.



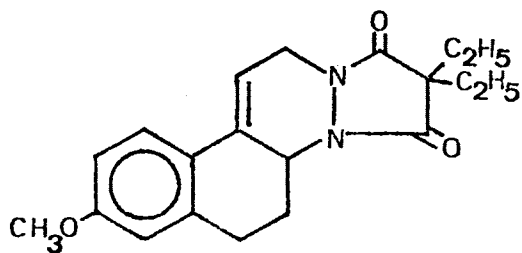
L

el rendimiento se mejoró al utilizar benciluretanos, llegándose a LI.

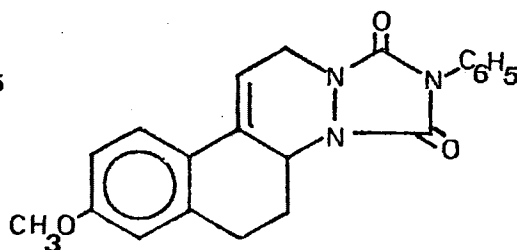


LI

Durante la realización de este trabajo, Gillis y col. (53) han publicado la síntesis de los sistemas 13,14-diazaesteroidicos LII y LIII, por reacción de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con 4,4-dietilpirazolin-3,5-diona y con 4-feniltriazolin-3,5-diona.



LII

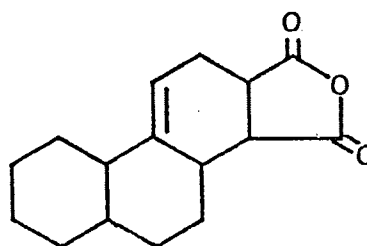
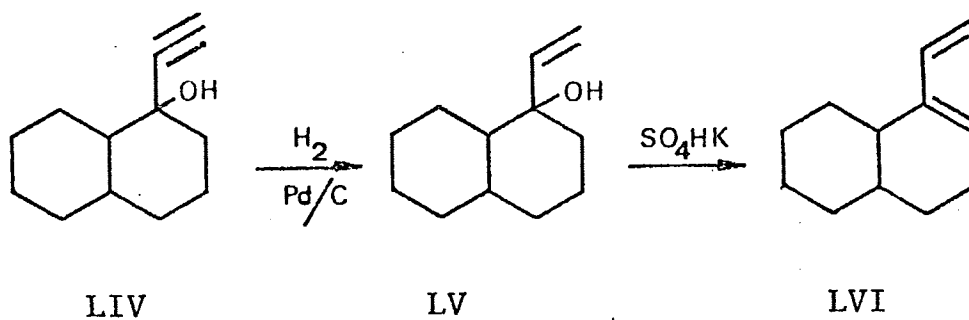


LIII

2.2. DIENOS ESTUDIADOS

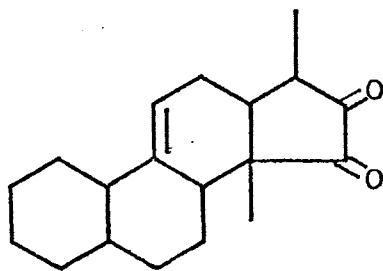
2.2.1. 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LVI)

Nazarov y col. (54) describieron una síntesis para este compuesto, a partir del 1-etinil-1-decalol (LIV) por hidrogenación parcial y deshidratación posterior, así como su utilización en reacciones de cicloadición con anhídrido maleico, llegando al anhídrido LVII.

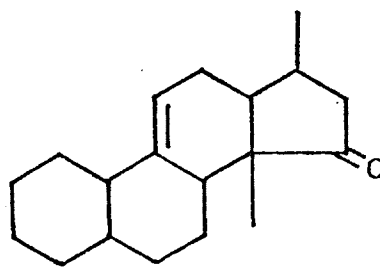


LVII

Analogamente, se aislaron los aductos LVIII, LIX, con 1,3-dimetil- Δ^1 -ciclopentendiona-4,5 y 1,3-dimetilciclopentona-5.



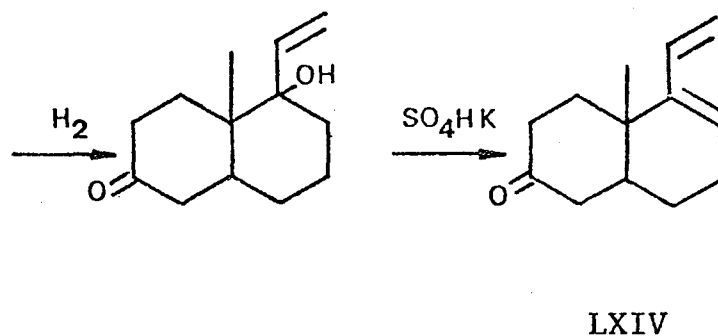
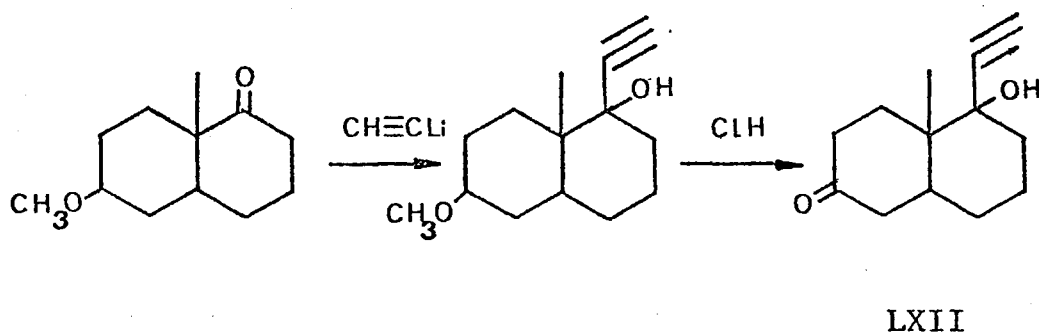
LVIII



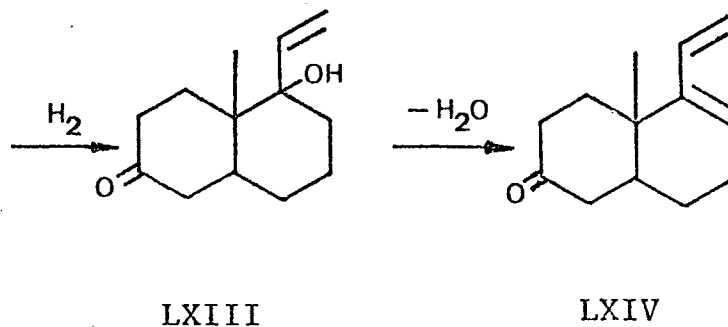
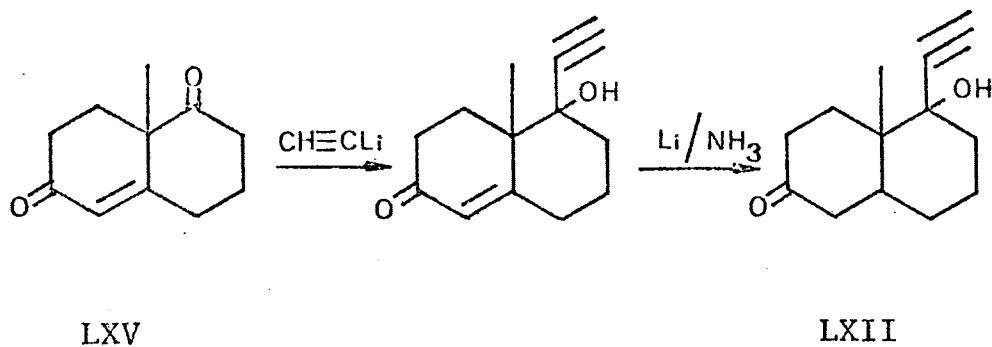
LIX

2.2.3. 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LXIV)

En 1.949 Nazarov y col. (57, 58, 59) prepararon LXIV, a partir del 8a-metil-6-metoxi-1-oxo-decahidronaftaleno, por etinilación seguida de hidrolisis del grupo eter, con ácido clorhídrico, hidrogenación parcial y deshidratación.



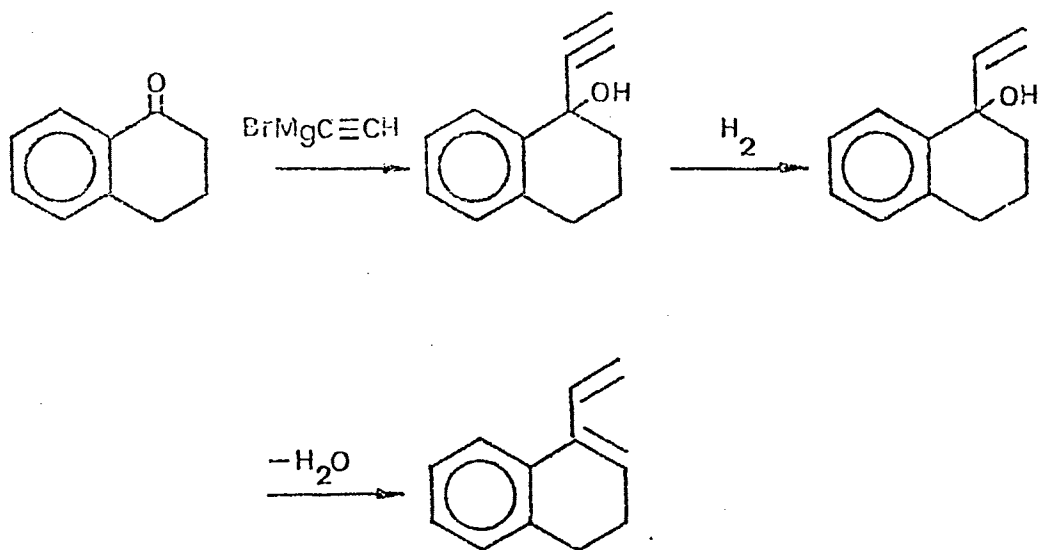
Posteriormente, los mismos autores (60) obtienen LXIV con mejor rendimiento, por etinilación de 8a-metil-1,6-dioxo- Δ^4 a-octahidronaftaleno (LXV) con acetiluro de litio y reducción del doble enlace ciclohexénico, con amoníaco y litio.



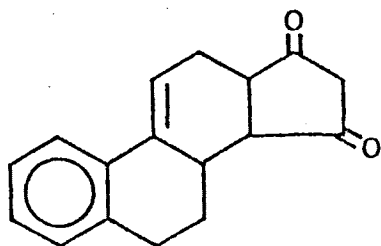
Su condensación con diferentes filodienos carbocíclicos, se ha estudiado ampliamente (61).

2.2.4. 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno. (LXVI)

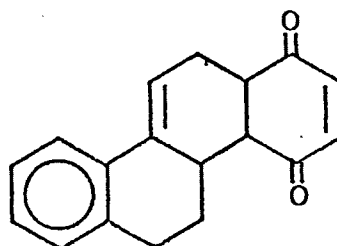
Este compuesto se ha intentado sintetizar de diferentes maneras. Por un lado, (62, 63, 64), se utilizaron como productos de partida, 1-tetralona y bromuro de etinil magnesio, según la secuencia:



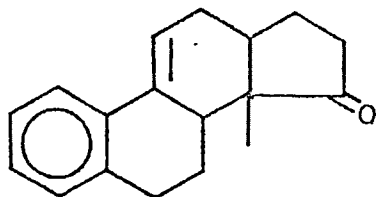
En ningún caso, fué posible el aislamiento del dieno ni de los productos intermedios, dada su inestabilidad, sin embargo, se pudieron identificar los productos de condensación (aductos Diels-Alder) de LXVI, con anhídrido maleico LXVII, p-benzoquinona LXVIII y 1-metil-5-oxo-1-ciclopenteno LXIX.



LXVII



LXVIII



LXIX

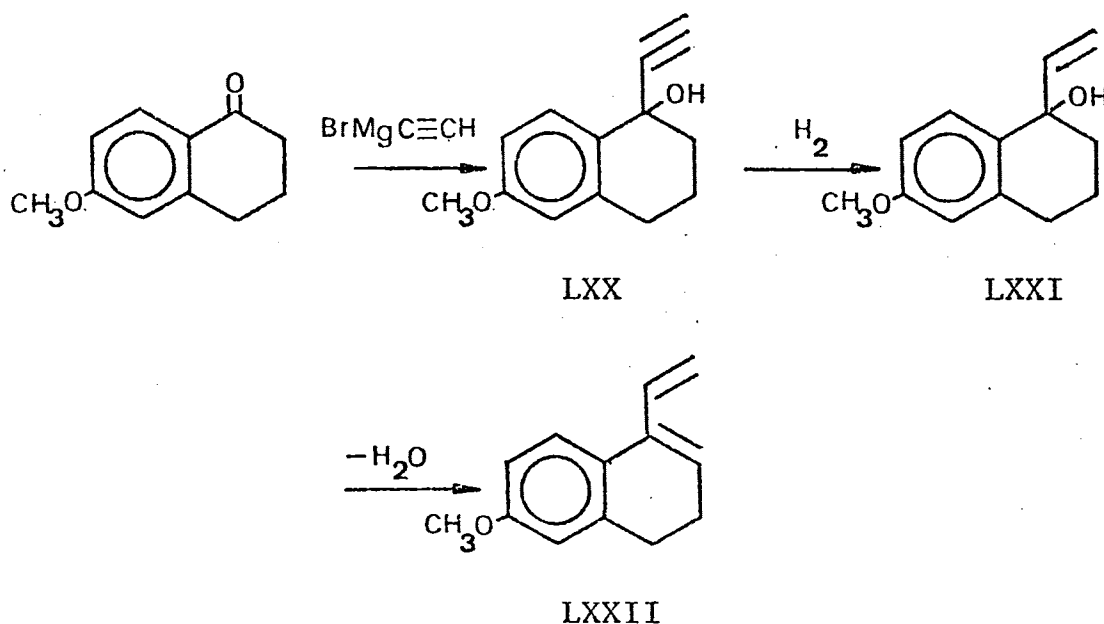
Por otro lado, Robins y Walker, en 1.957(65), obtuvieron y purificaron el 1-etinil-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno a partir de 1-tetralona y acetiluro de litio, en exceso de acetileno, su hidrogenación parcial, con el catalizador de Lindlar y deshidratación posterior por el método de Hibbert, (66) rindió el 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, (LXVI) que no se pudo purificar, por lo que se utilizó para la obtención de los aductos.

2.2.5. 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXXI)

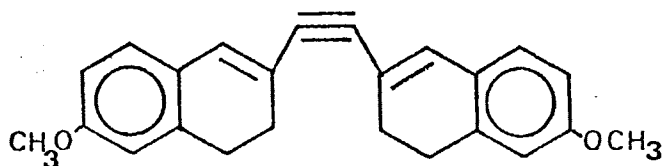
Los métodos que se han seguido para su síntesis, son en todo análogos a los ya vistos para el 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXVI).

Con 6-metoxi-1-tetralona y bromuro de etinilmagnesio se

obtenían productos que sufrían en todos los casos deshidrataciones espontáneas, o bien se polimerizaban durante el proceso de aislamiento (62,64,67,68,69,70).



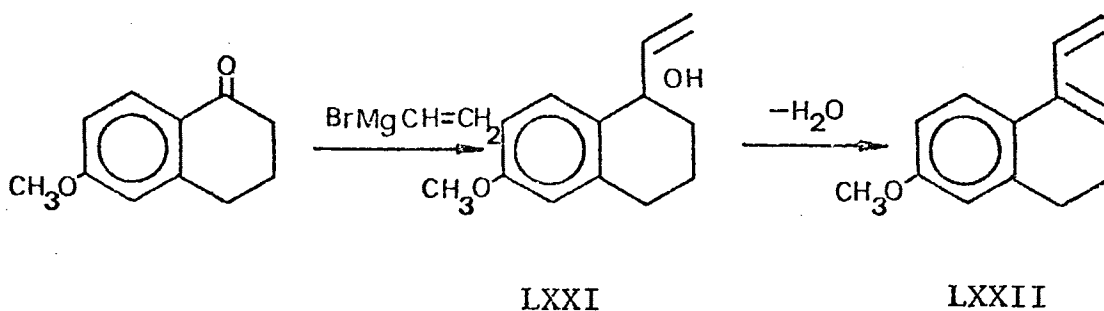
El empleo de los acetiluros de sodio o de potasio para la preparación del etinilcarbinol LXX, no dió resultados positivos (55), formándose en todos los casos una pequeña cantidad de LXX, junto a una gran cantidad de acetilenos disustituidos.



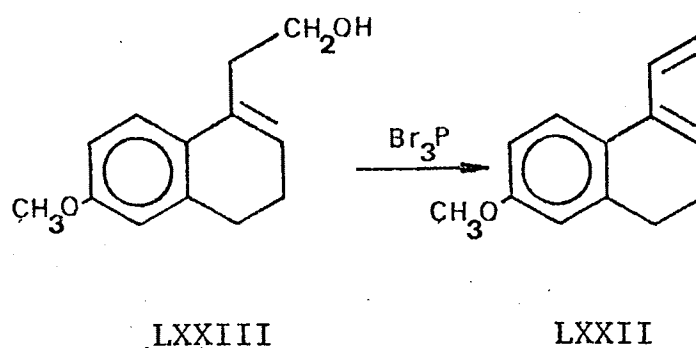
Sin embargo, el empleo de acetiluro de litio (71,72), permitió aislar y caracterizar LXX, el cual fué hidrogenado y deshidratado, utilizando el producto así obtenido, sin ulterior purificación, para reacciones de cicloadición.

Posteriormente, LXXI, fué aislado y caracterizado (73), a partir de 6-metoxi-1-tetralona y bromuro de vinilmagnesio, que por calefacción a vacío se deshidrata a LXXII.

Cuando se utilizaron dos moles de bromuro de vinilmagnesio, por mol de cetona, el rendimiento aumentó sensiblemente (74).

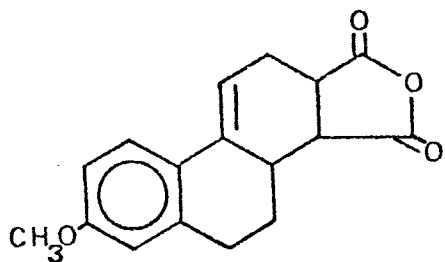


Buchta y Baeyer (75) prepararon LXXII, a partir de derivados hidroxílicos LXXIII, por tratamiento con tribromuro de fósforo y deshalogenación posterior.

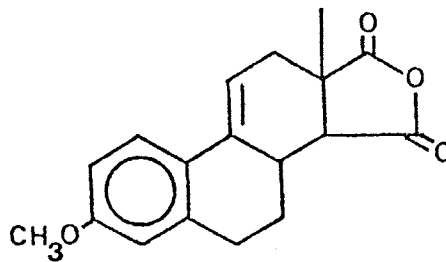


Este dieno, se ha utilizado extensamente para reacciones del tipo Diels-Alder, con filodienos de naturaleza muy distinta y siguiendo el esquema de la síntesis diénica (52), se han preparado sustancias de estructuras similares a las de los esteroides, transformables en productos de interés biológico, como la dihidroestronea, el éter metílico de la estrona y la isoequilenina. Los productos más empleados para este fin, son los obtenidos con los anhídridos maleico y citrónico (LXXIV, LXXV).

Un estudio muy completo sobre todos estos aductos, se ha realizado por Onishenko en una obra sobre Síntesis Diénica (61).

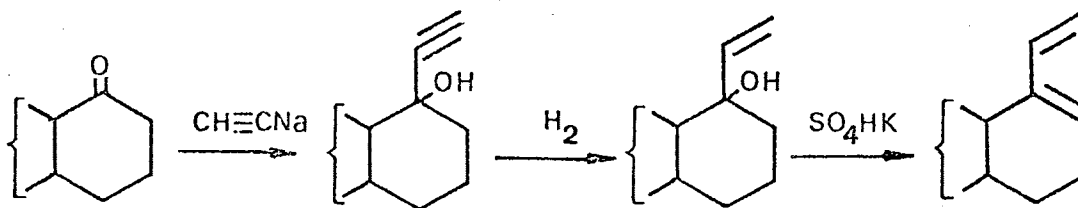


LXXIV

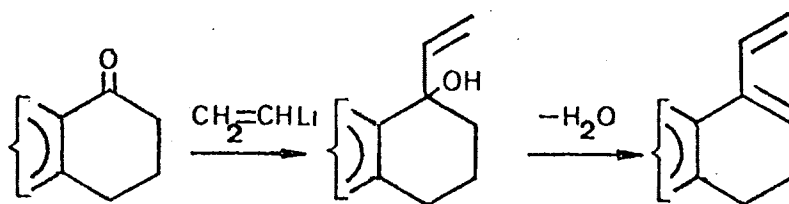


LXXV

Para la síntesis de los dienos, en nuestro trabajo, hemos seguido dos esquemas generales de síntesis.



ESQUEMA - 2-

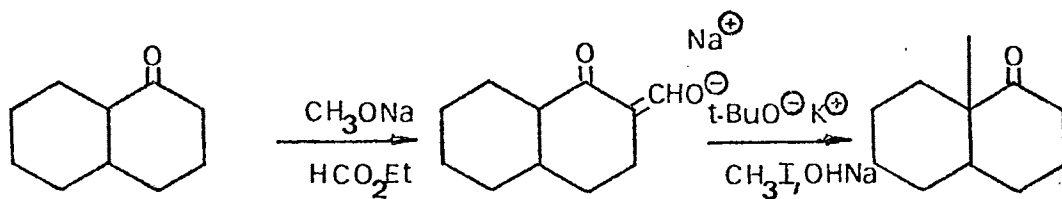


ESQUEMA - 3-

El esquema 2, representa una variación del método propuesto por Nazarov y col. (54) para obtener el 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, compuesto al que hemos llegado con un rendimiento global del 33% y que presenta en IR, las bandas características de dobles enlaces conjugados a 1633,1605,990 y 890 cm^{-1} . Su estructura, ha quedado plenamente confirmada por la caracterización de los aductos, a los que dá lugar.

Por el mismo esquema de síntesis, hemos intentado la obtención del 8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, dieno no descrito con anterioridad. Al final del proceso, llegamos a una mezcla de productos (cromatografía fase de vapor) que no fué posible separar y que en ninguno de los casos ensayados, de condensación con filodienos, dió resultado positivo.

En cuanto a la cetona de partida, la 8a-metil-1-decalona (LX) no pudo ser preparada por la síntesis de Johnson (76), pero pudimos obtenerla, aunque con bajos rendimientos, según el esquema:



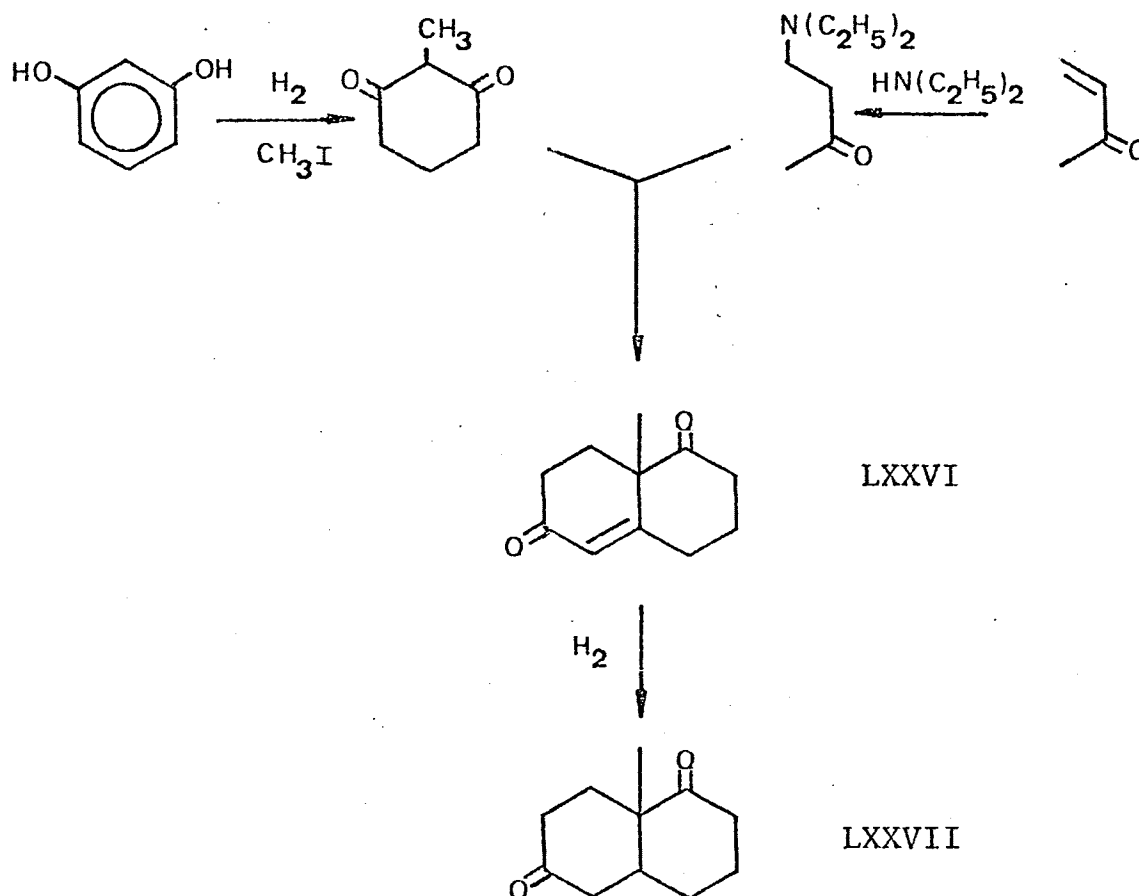
LX

cuya etilación, se llevó a cabo por el procedimiento de Birch y Robinson (55).

Por el método de Nazarov y col. (60), y siguiendo el esquema 1, se obtuvo el 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LXIV), con un rendimiento total del 39%, y cuyo espectro IR, presenta bandas a 1700 y 1600 cm^{-1} propias de grupo carbonilo y de dobles enlaces conjugados respectivamente.

La cetona de partida LXXVII, la hemos obtenido según el método de Swaminathan y Newman (77), a partir de 2-metil-1,3-ciclohexandiona y 1-dietilamino-3-butanona, obtenida aquella, por hidrogenación de resorcina a presión y metilación posterior (78), y la amina, por tratamiento de metilvinilce-

tona con dietilamina. Se obtuvo de esta manera el 8a-metil-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LXXVI), cuya hidrogenación dió lugar a LXXVII.



La obtención del 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno LXVI y el 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno LXXII, se realizó siguiendo el esquema 3, procedimiento ideado por nosotros, a partir de las correspondientes tetralonas y de vinil litio, ambos, productos comerciales.

Junto con los alcoholes vinílicos intermedios, se obtuvo en ambos casos, un aceite inmiscible, constituido por una mezcla de productos (cromatografía en capa fina) que no se pudo identificar.

Los alcoholes y los dienos, no se han purificado, utilizándose directamente estos últimos, para las reacciones de cicloadición.

En el espectro IR de LXVI y LXXII, aparecen las bandas características a 1600, 980 y 920 cm^{-1} , propias de los dobles enlaces conjugados y hacia 1500 cm^{-1} , las correspondientes a los enlaces aromáticos.

2.3. FILODIENOS UTILIZADOS

En otro orden de ideas, la reacción de Diels-Alder, también se ha utilizado (79) como un método excelente, para la síntesis de derivados de piridacina.

Hasta 1.960, se utilizaron, preferentemente, azodicarboxilatos acíclicos, dado su fuerte carácter filodiénico, pero a partir de esta fecha, se describe que los filodienos

del tipo acil (80,81,82) y diacil cis azocompuestos cíclicos (83,84,85,86), son potencialmente mucho más reactivos que los utilizados hasta entonces.

La reactividad de los filodienos nitrogenados, es función de la deficiencia electrónica del enlace nitrógeno-nitrógeno y del impedimento estérico, que dicho enlace presente. La mayoría de estos compuestos son inestables, descomponiéndose por efecto de la temperatura o de la humedad, pero su existencia y reactividad es puesta de manifiesto, al aislar y caracterizar los correspondientes aductos.

Entre los azafilodienos más utilizados figuran:

Piridacindionas

Ftalacindionas

Pirazolindionas

Triazolindionas

Pirazolonas

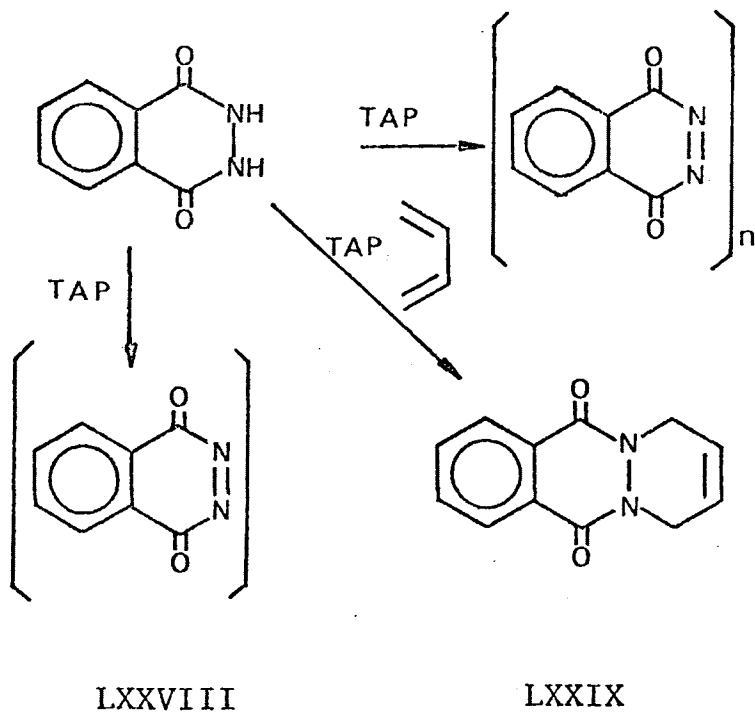
2.3.1. Diazaquinonas

La síntesis y reactividad de las diazaquinonas, nombre genérico en el que están encuadradas la piridacindiona y la ftalacindiona, fué puesta de manifiesto indepen-

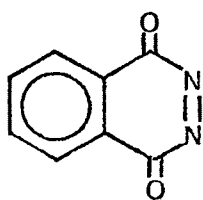
dientemente por Clement y Kealy en 1.960-1.962.

El primero de estos autores (83), por oxidación de hidrácida ftálica, con tetraacetato de plomo en acetonitrilo, observó una coloración verde en el medio de reacción, llegando a un polímero de la posible 1,4-ftalacindiona (LXXVIII).

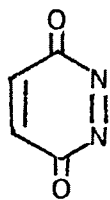
La confirmación, tuvo lugar al realizar dicha oxidación en presencia de 1,3-butadieno, aislando y caracterizando el correspondiente aducto, LXXIX.



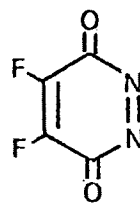
Independientemente Kealy (87), preparó una serie de diazaquinonas, por oxidación con hipoclorito de butilo terciario a -70°C en acetona, de las sales potásicas de las correspondientes hidracidas cíclicas, obteniendo así la 1,4-ftalacindiona (LXXVIII), 3,6-piridacindiona (LXXX) y 4,5-difluor-3,6-piridacindiona (LXXXI), que no fueron aisladas (la 1,4-ftalacindiona fué la única aislada como sólido verde, que se descomponía al intentar su purificación).



LXXVIII

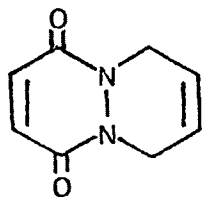


LXXX

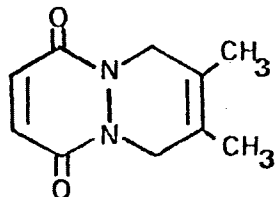


LXXXI

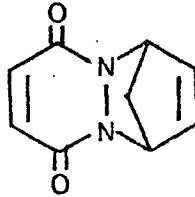
Se obtuvieron los aductos LXXXII, LXXXIII, LXXXIV, LXXXV, LXXXVI, LXXXVII y LXXXVIII.



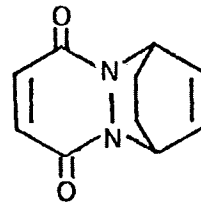
LXXXII



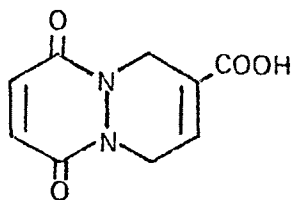
LXXXIII



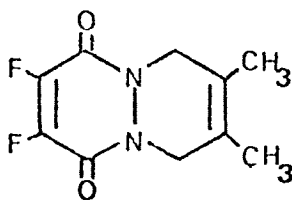
LXXXIV



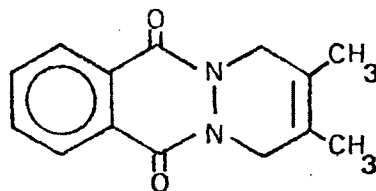
LXXXV



LXXXVI

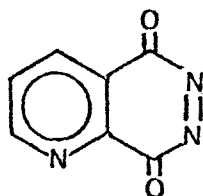


LXXXVII

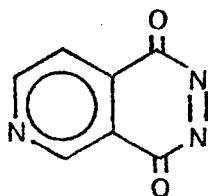


LXXXVIII

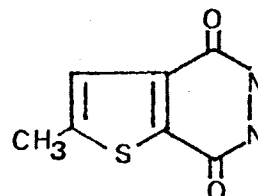
Siguiendo en esta misma línea de trabajo, y con el fin de incorporar nuevos heteroátomos a sistemas polinucleares heterocíclicos, Lora-Tamayo y col. (88), prepararon por oxidación con hipoclorito de butilo terciario, las diazaquinonas LXXXIX, XC, XCI, correspondientes a las hidracidas cíclicas de los ácidos quinoleínico, cincomerónico y 5-metil-2,3-tiofendicarboxílico.



LXXXIX

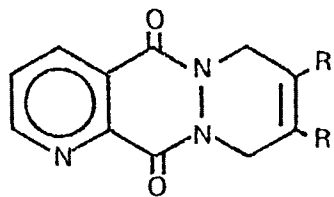


XC

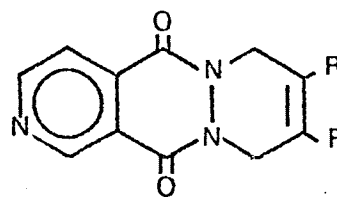


XCI

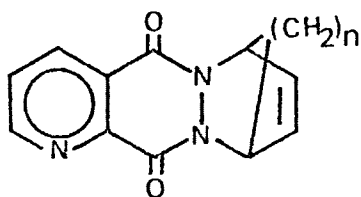
Que se hicieron reaccionar "in situ" con diversos dienos, llegando a XCII, XCIII, XCIV, XCV, XCVI.



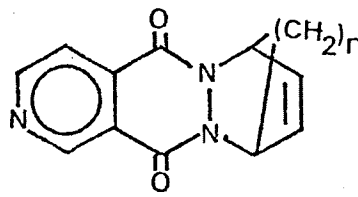
XCII



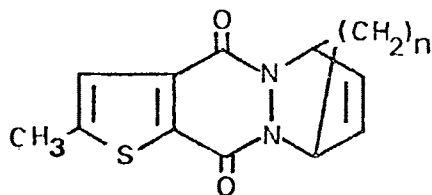
XCIII



XCIV

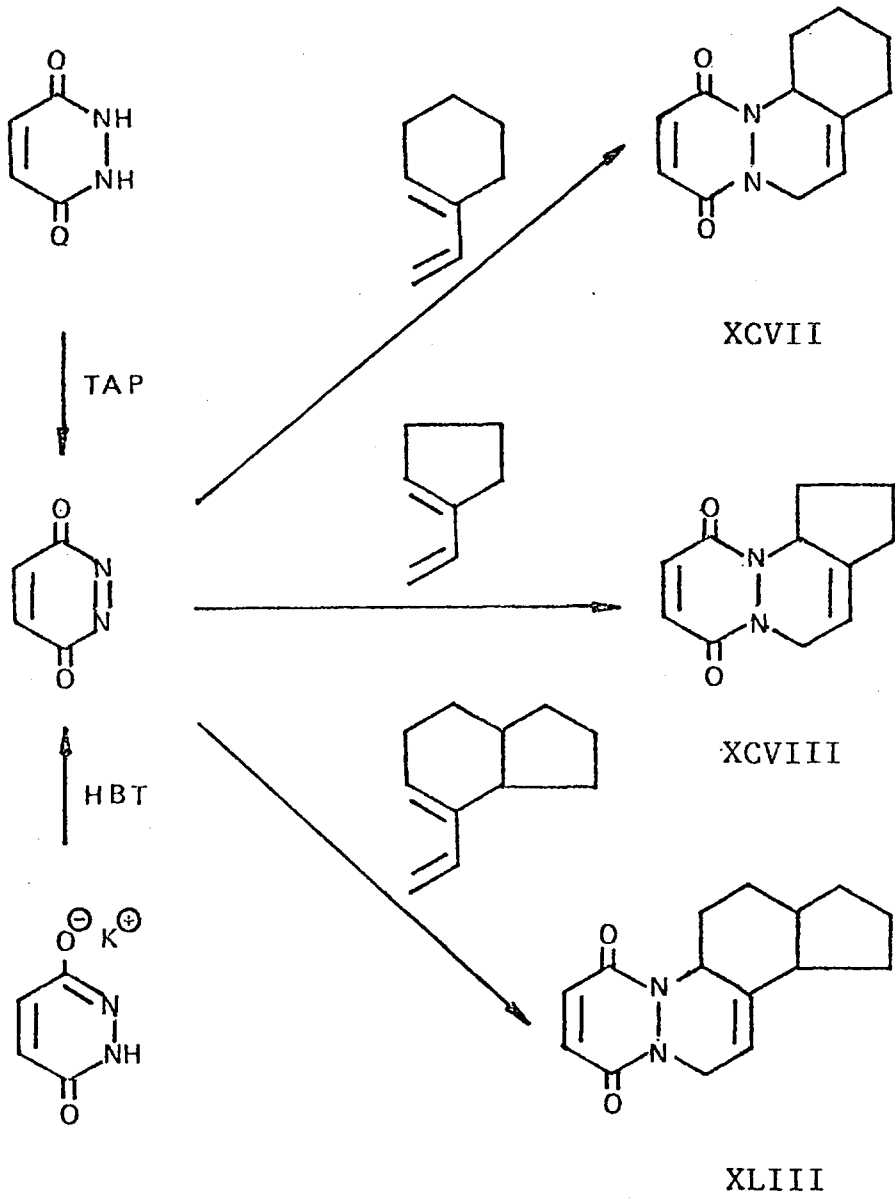


XCV

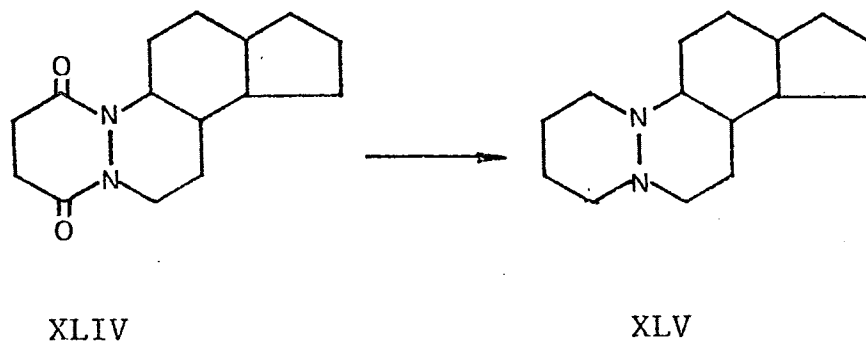


XCVI

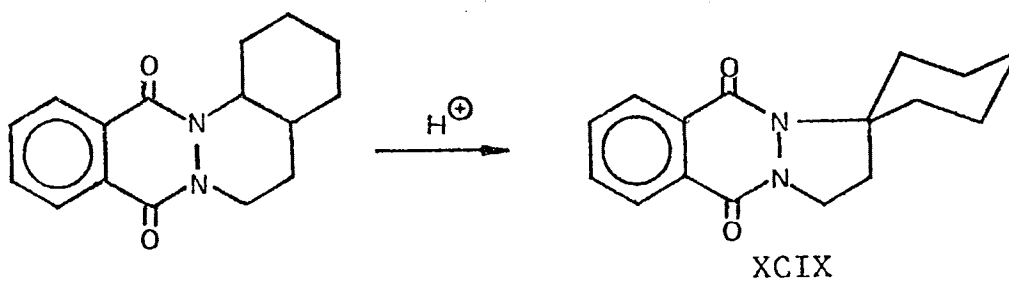
Los mismos autores, como una aproximación para la síntesis de diazaesteroides (89), hicieron reaccionar la 3,6-piridacindiona con 1-vinilciclohexeno, 1-vinilciclopenteno y 2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-7-vinilindeno, XCVII, XCVIII, XLIII.



Estos aductos, fueron sometidos a posteriores transformaciones, llegando en el caso XLIII, después de hidrogenación y reducción al 5,10-diazaciclopentanoperhidrofenantreno XLV.

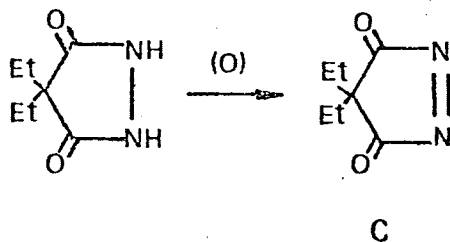


Los productos de tratamiento ácido de los aductos hidrogenados, poseen estructura espiránica XCIX debido a la contracción del anillo B. (90; 91).

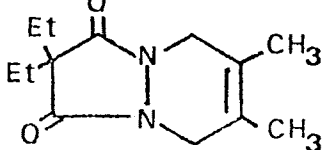


2.3.2. Pirazolín-3,5-dionas

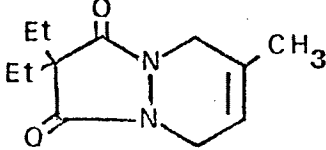
El estudio de las pirazolidin-3,5-dionas sustituidas, como posibles precursores de pirazolin-3,5-dionas, surge a raíz de los trabajos de Gillis e Izydore (86) en los que se expone la síntesis y propiedades de la 4,4-dietilpirazolin-3,5-diona (C), obtenida por oxidación con tetraacetato de plomo o tetróxido de dinitrógeno gaseoso en cloruro de metileno, de la hidracida cíclica del ácido dietilmalónico. La 4,4-dietilpirazolín-3,5-diona obtenida, no es estable y se descompone al evaporar el disolvente.



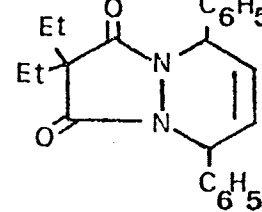
Como en el caso de las diazaquinonas, al no ser posible el aislamiento de C, pudo demostrarse su formación por reacción con diversos dienos, dando lugar a: CI, CII, CIII, CIV, CV, CVI, CVII, CVIII.



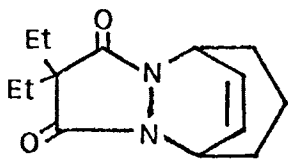
CI



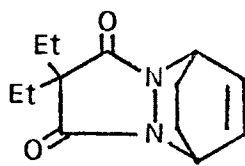
CII



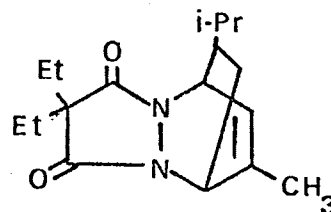
CIII



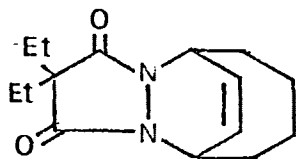
CIV



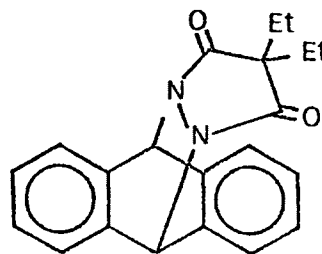
CV



CVI



CVII



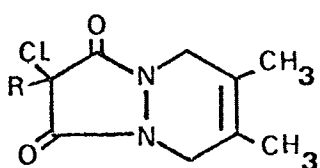
CVIII

Evnin y col. (92) en 1.969, estudiaron la oxidación de la 4,4-dimetil y 4,4-dietilpirazolidin-3,5-diona, con hipoclorito de butilo terciario, en presencia de diversos dienos, observando que la presencia de piridina en el medio de reacción, aumenta el rendimiento de pirazolindionas, y por tanto, del aducto.

En el mismo año, Stetter y Woernle (93), ampliaron el estudio de las pirazolin-3,5-dionas-4,4-disustituidas, obtenidas por oxidación con tetraacetato de plomo en cloruro de metileno, de las correspondientes pirazolidinonas.

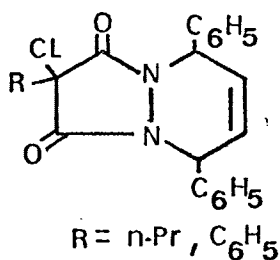
Lora-Tamayo y col. (94,95), han estudiado las pirazolin-3,5-dionas etil, propil y fenil, monosustituidas en 4, utilizando hipoclorito de butilo terciario en acetona a bajas temperaturas como oxidante de las pirazolidin-3,5-dionas-4-monosustituidas, lo que condujo a disoluciones fuertemente coloreadas, que al aumentar la temperatura, se descomponían con desprendimiento de nitrógeno.

Cuando a estas disoluciones se añadía un dieno, se producía una rápida decoloración, y por evaporación del disolvente, aislaron los aductos. CIX, CX, CXI, CXII, CXIII.



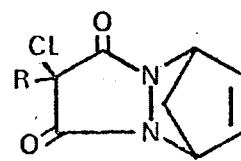
R = Et

CIX



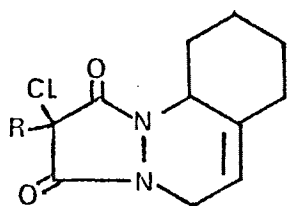
R = n-Pr, C₆H₅

CX



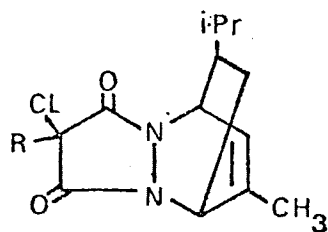
R = C₆H₅

CXI



R = Et

CXII



R = Et, n-Pr, C₆H₅

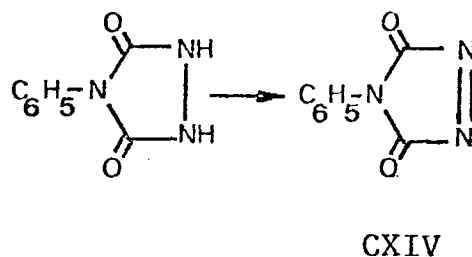
CXIII

Se observó la particularidad, de que el átomo de hidrógeno en la posición 4, de las pirazolidin-3,5-dionas, al llevar a cabo las reacciones de oxidación, se sustituía por un átomo de cloro, sustitución que parece efectuarse con anterioridad a la reacción de oxidación, ya que en algunos casos, se aisló la 4-cloro-4-fenil-pirazolidin-3,5-diona, que sometida de nuevo a oxidación, en presencia de dienos, condujo a los mismos aductos, que los obtenidos en un sólo paso.

El tetraacetato de plomo como oxidante, no dió resultado en ninguno de estos casos. Además, no fué posible la obtención de la pirazolin-3,5-diona y su 4-metil-derivado, al no poder sintetizar las correspondientes pirazolidindionas.

2.3.3 Triazolín-3,5-diona

Estos compuestos, son conocidos desde que Thiele (96), en 1.894, preparó la 4-fenil-triazolín-3,5-diona, (CXIV), por oxidación de la 4-feniltriazolidín-3,5-diona, con peróxido de plomo, en ácido sulfúrico. Posteriormente, otros autores (85, 97, 98), llegaron al mismo compuesto, utilizando diferentes oxidantes para la misma reacción.

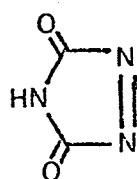


Corey y Pirkle (99), comprobaron que, CXIV podía obtenerse por oxidación con dióxido de manganeso, hipoclorito cálcico, o N-bromosuccinimida.

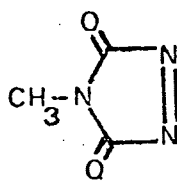
Con un sensible aumento en el rendimiento, con respecto a los casos anteriores, Stikler y Pirkle (100), prepararon

varias triazolín-3,5-dionas sustituidas, utilizando tetróxido de dinitrógeno como agente oxidante, y por evaporación del disolvente y sublimación del residuo, obtuvieron, en estado puro, las triazolín-3,5-dionas, CXV, CXVI, CXVII, CXVIII, CXIX, CXX.

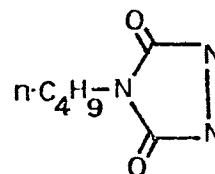
Excepto la triazolín-3,5-diona, sin sustituir, que es inestable.



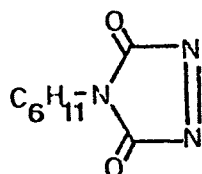
CXV



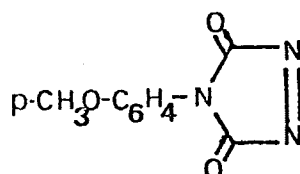
CXVI



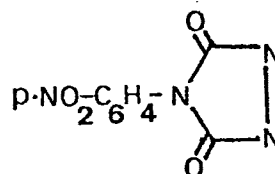
CXVII



CXVIII

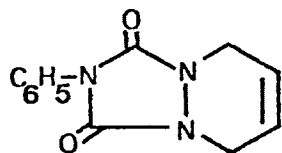


CXIX

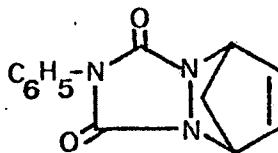


CXX

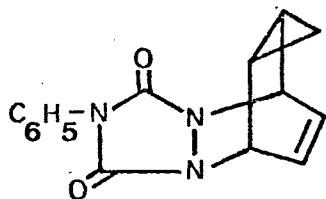
Los primeros ensayos sobre la reactividad filodiénica de CXIV, fueron realizados por Cookson y col. (85,101) en 1.962, que por oxidación de 4-fenil-triazolidin-3,5-diona, con hipoclorito de butilo terciario, de la forma habitual, y posterior adición de dieno, obtuvieron los aductos CXXI, CXXII, CXXIII, CXXIV, CXXV, CXXVI, CXXVII.



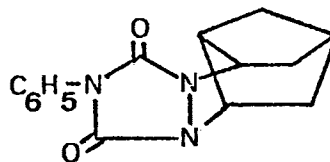
CXXI



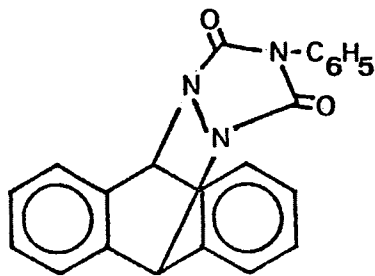
CXXII



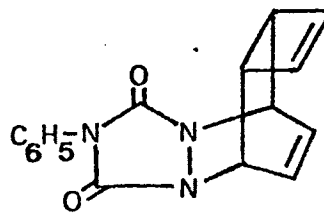
CXXIII



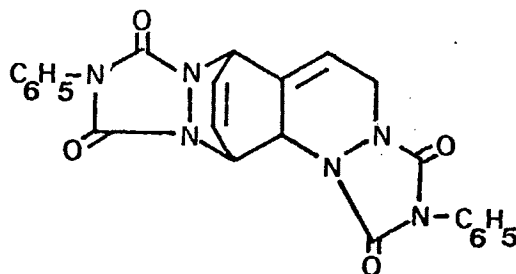
CXXIV



CXXV



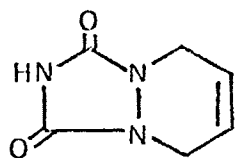
CXXVI



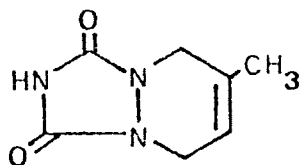
CXXVII

La triazolín-3,5-diona (CXV) fué preparada, como ya se ha indicado, por Stikler y Pirkle(100) sin lograr su aislamiento, sin embargo, en 1.973 Herweh y Fantazier(102) registraron el espectro U.V. y parte del espectro IR de la triazolín-3,5-diona, en disolución.

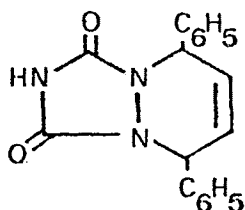
En los trabajos llevados a cabo en nuestro departamento (95), se sintetizó por oxidación con hipoclorito de butilo terciario de triazolidín-3,5-diona (urazol) y, aunque no se intentó aislar, sí se pudo comprobar que sus disoluciones en acetona son estables a 56° C y que forma aductos, con suma facilidad, con diversos dienos, CXXVIII, CXXIX, CXXX, CXXXI, CXXXII, CXXXIII.



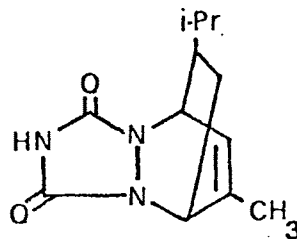
CXXVIII



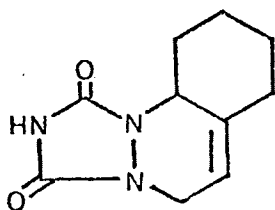
CXXIX



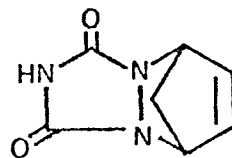
CXXX



CXXXI



CXXXII

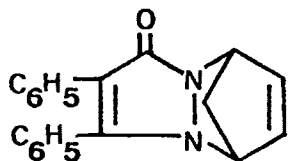


CXXXIII

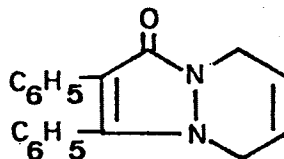
2.3.4. 3-pirazolonas

Los derivados de 3-pirazolonas, como posibles fi-
lodienos, son utilizados a raíz de los trabajos de Carpino
y col. (103), quienes investigando la síntesis de ácidos
insaturados, por deshalogenación en medio básico de halopi-
razolinonas, encuentran como producto intermedio, una dia-

zaciclopentadienona, que, aunque inestable, forma productos de condensación con ciclopentadieno y butadieno.CXXXIV, CXXXV.



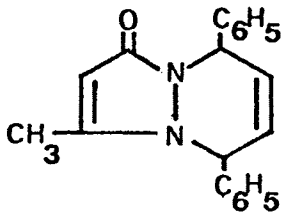
CXXXIV



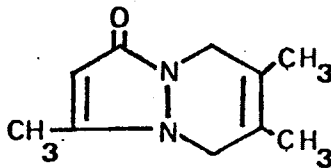
CXXXV

Posteriormente, (81,104,105) se obtiene "in situ", el inestable anillo de 3-pirazolona, por oxidación con tetraacetato de plomo de 2-pirazolinonas (obtenidas según los métodos clásicos) y atrapado con dienos.

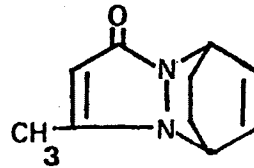
Gilis y Weinkan (104) aislan e identifican los aductos de 5-metil-3-pirazolona, CXXXVIa, CXXXVIb, CXXXVIc, CXXXVIId, CXXXVIe y CXXXVIf.



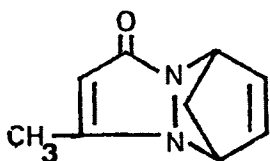
CXXXVIa



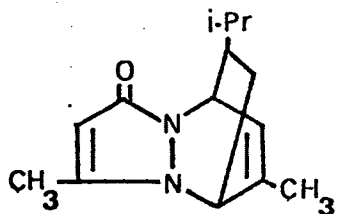
CXXXVIb



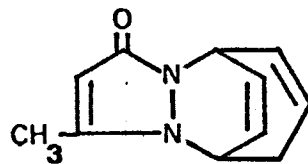
CXXXVIc



CXXXVI d



CXXXVI e



CXXXVI f

En los casos de dienos muy poco reactivos, o bien no se forma el aducto, o se producen condensaciones que no están de acuerdo con el esquema normal.

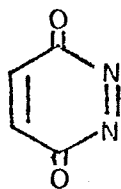
De la 3-pirazolona, no hay referencias bibliográficas, debido, probablemente, a las dificultades que presenta la síntesis de su precursor, la 2-pirazolinona, que fué preparada, en 1.895, por Ruheman y Orton (106) y un año después, por Knorr (107), aunque tienen escaso valor preparativo debido a los bajos rendimientos.

En trabajos posteriores, se ha conseguido elevar sustancialmente el rendimiento, utilizando dos procedimientos: (108, 109), el primero de ellos, por hidrólisis acuosa del 3-imino pirazol, y el segundo, por hidrólisis de la 4-carbetoxi-

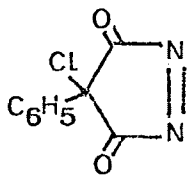
pirazolin-5-ona.

El método general de síntesis, ha consistido en la oxidación de las correspondientes hidracidas cíclicas.

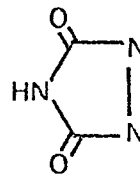
Exceptuando los filodienos CXXXVIII y CXL, el resto de los que a continuación se relacionan, han sido obtenidos por procedimientos descritos anteriormente, de algunos de los cuales, ya teníamos experiencia en nuestro laboratorio.



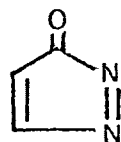
LXXX



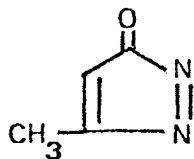
CXXXVII



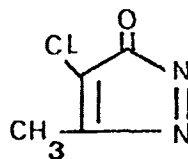
CXV



CXXXVIII



CXXXIX



CXL

El empleo de hipoclorito de butilo terciario, como oxidante, en acetona a -60° C, condujo a los siguientes filo-

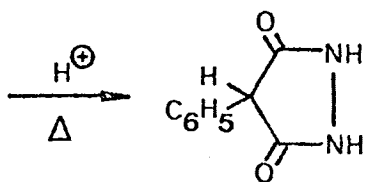
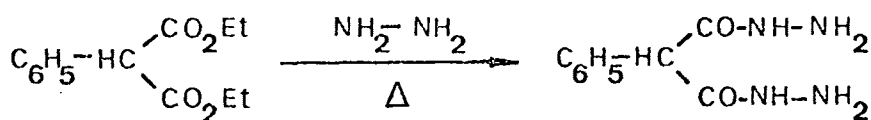
dienos:

3,6-piridacindiona (LXXX)

La oxidación de la sal monopotásica de la hidracida maleica, según el método de Kealy (87), condujo a disoluciones coloreadas muy inestables de 3,6-piridacindiona.

4-cloro-4-fenilpirazolidín-3,5-diona (CXXXVII)

El esquema general, utilizado para la síntesis de la 4-fenilpirazolidín-3,5-diona precursora, es la siguiente(95):

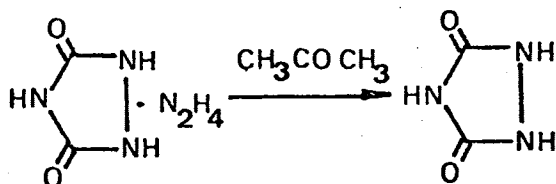
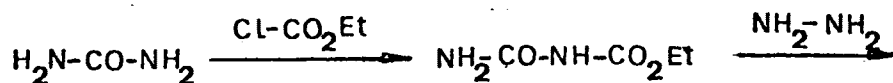


Su oxidación, utilizando 2 moles de hipoclorito de butilo terciario, por mol de hidracida, conduce a una disolu-

ción relativamente estable de 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona, en la que, como en casos anteriores (95), el átomo de hidrógeno, de la posición 4, se ha sustituido por cloro.

Triazolín-3,5-diona (CXV)

Para su preparación (110), ha sido necesario obtener la triazolidín-3,5-diona, siguiendo el esquema :

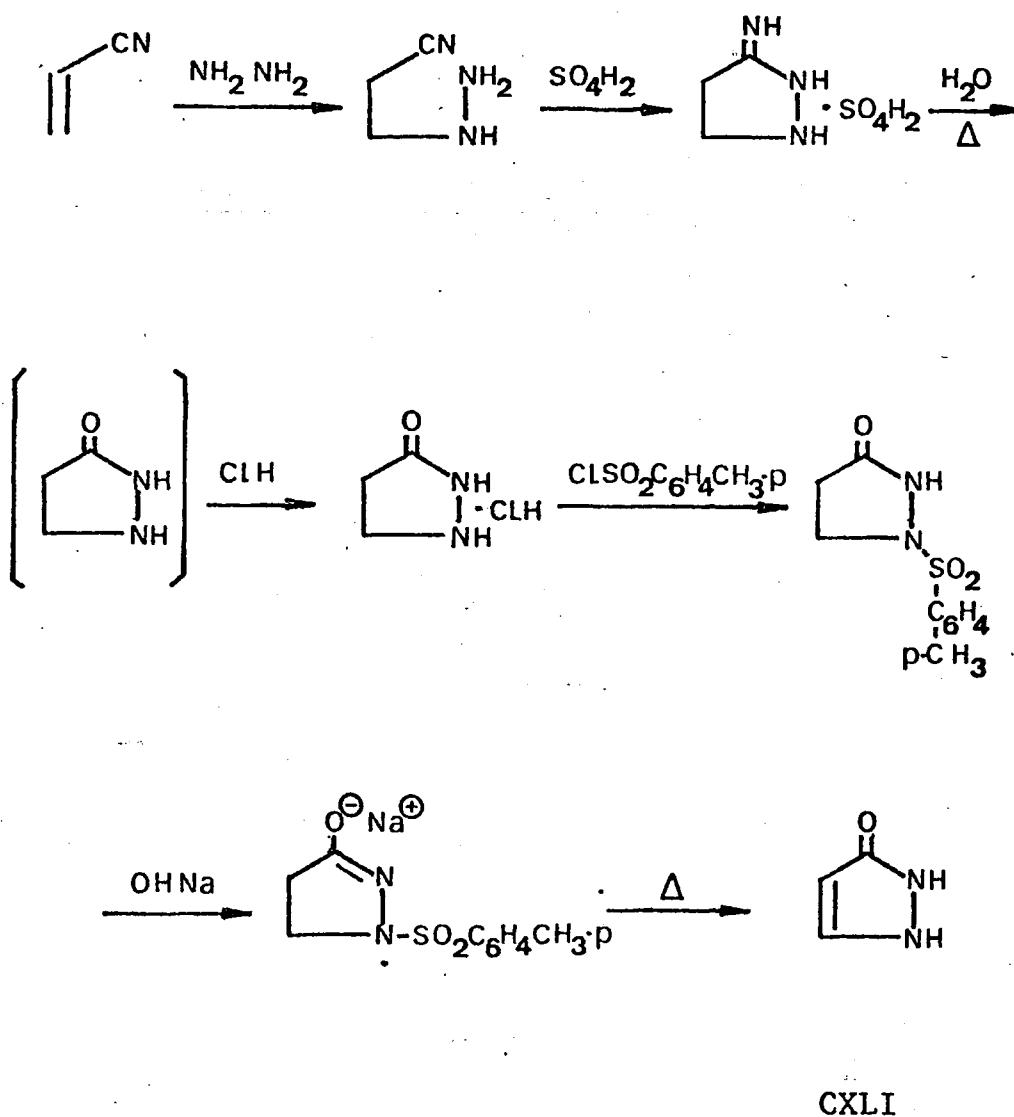


Su oxidación (95), empleando hipoclorito de butilo terciario en acetona a -60°C , condujo a una disolución fuertemente coloreada, estable hasta 56°C de triazolín-3,5-diona, que no se intentó aislar, sino que se empleó para reacciones de condensación.

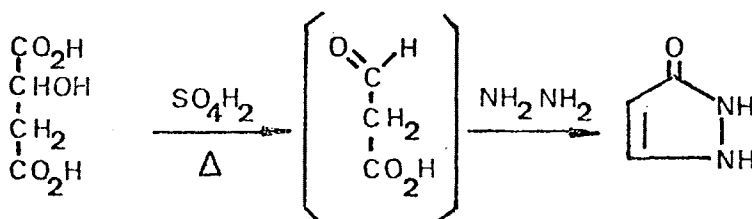
3-pirazolonas

Aunque en los casos anteriormente estudiados, la oxidación con hipoclorito de butilo terciario dió óptimos resultados, su empleo en la obtención de 3-pirazolonas, condujo a productos no esperados.

La síntesis de 2-pirazolín-5-ona (CXLI), como precursor de CXXXVIII, se realizó según el método propuesto por Dorn y Zubek (108)

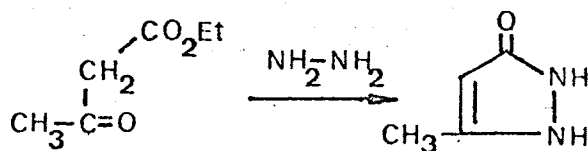


El rendimiento obtenido fué muy bajo, dadas las dificultades encontradas en la separación de los productos finales, por lo que decidimos probar un nuevo método y que, aunque con bajos rendimientos, supera al anterior por su sencillez. Consiste en el tratamiento de ácido D,L-malico con ácido sulfúrico fumante, en presencia de sulfato de hidracina, obteniéndose la 2-pirazolín-5-ona, cuyas constantes analíticas son concordantes con las del producto obtenido por el procedimiento de Dorn.



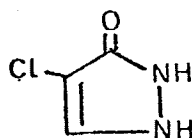
CXLI

En cuanto a la síntesis de 3-metil-2-pirazolín-5-ona, como precursor de 5-metil-3-pirazolona, se utilizó el procedimiento descrito por Carpino (111), sin que se encontrara dificultad alguna.



CXLII

La oxidación de CXLI y CXLII con hipoclorito de butilo terciario, en acetona a -60° C, en presencia de dienos, no rindió los aductos, esperados, sino que se obtuvieron productos de adición de cloro al anillo de pirazolinona. Así, el empleo de 2 moles de HBT en la oxidación de 2-pirazolín-5-ona, rindió el producto CXLIIII identificado como 4-cloro-2-pirazolín-5-ona.



CXLIIII

Su espectro IR, presenta las bandas características a $3600-2000\text{ cm}^{-1}$, muy ancha de NH-NH y a la 1600 cm^{-1} de vibración de tensión de grupo carbonilo.

El espectro de RMN, realizado en dimetilsulfóxido, muestra a $\delta=7,7\text{ ppm}$. un singlete de un protón contiguo a NH y a $10,7\text{ ppm}$. una señal ancha, correspondiente a dos hidrógenos de NH-NH.

La posición exacta del átomo de cloro, se puede conocer por comparación entre los espectros RMN de CXLI, en el que aparecen dos señales a $\delta = 7,4$ y $5,6$ ppm. y el de la 3-metil-2-pirazolín-5-ona, que muestra una señal a $\delta = 5,5$ ppm. asignable a un único hidrógeno, contiguo al grupo carbonilo, por lo que al desaparecer en el espectro de CXLIII la señal a $\delta = 5$ ppm., se deduce que el hidrógeno sustituido por cloro, es el contiguo al grupo carbonilo.

La 3-metil-2-pirazolín-5-ona, condujo en la oxidación con HBT, a derivados mono y diclorados como muestran sus análisis.

El derivado monoclorado, con un punto de fusión de 224° C, fué identificado como 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona (CX-LIV).

Su espectro IR, realizado en pastilla de bromuro potásico, presenta las bandas características a $3400-2000$ cm^{-1} muy ancha, de grupo NH-NH y a 1620 cm^{-1} de vibración de tensión de grupo carbonilo.

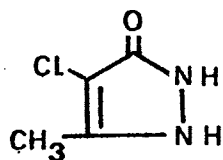
En el espectro RMN de CXLIV, realizado en dimetil sulfó-

xido, aparecen señales a $\delta = 2,1$ ppm. de tres hidrógenos de un metilo como singlete, y a 11,35 ppm. un singlete ancho, correspondientes a dos hidrógenos de NH-NH.

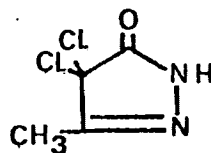
La estructura CXLV, del derivado diclorado, coincide con la del 4,4-dicloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, descrito anteriormente (111).

Su espectro IR, muestra entre otras, las bandas a 3340 y 1730 cm^{-1} de NH amídico y de tensión de C=O amídico.

En el espectro RMN, realizado en Cl_3CD , aparece un singlete a $\delta = 2,2$ ppm. correspondiente a tres hidrógenos, del grupo metilo.

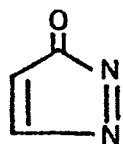


CXLIV

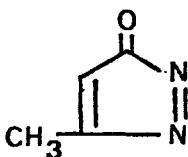


CXLV

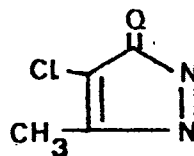
La oxidación con tetraacetato de plomo, condujo a los siguientes filodienos: CXXXVIII, CXXXIX, CXL, siendo CXXXVIII y CXL, utilizados por primera vez.



CXXXVIII



CXXXIX



CXL

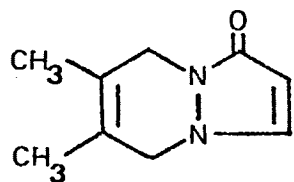
Estos compuestos no se han aislado, sino que se obtuvieron "in situ", en presencia de dienos, rindiendo aductos, que fueron caracterizados posteriormente.

2.4. SINTESIS DE ADUCTOS

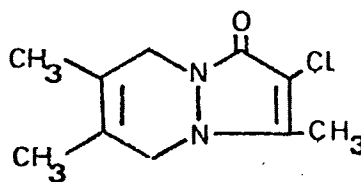
2.4.1. Aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno

Por oxidación de 2-Pirazolín-5-ona y de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona con T.A.P. en cloruro de metileno y acetoni-trilo respectivamente, a -15° C en presencia de 2,3-dimetil-

1,3-butadieno, se obtienen CXLVI y CXLVII de punto de fusión 112-21 y 175-77° C y rendimientos del 5 y 20% respectivamente.



CXLVI



CXLVII

El compuesto CXLVI es muy inestable y funde en un amplio intervalo, incluso después de haber sido purificado varias veces por sublimación a vacío.

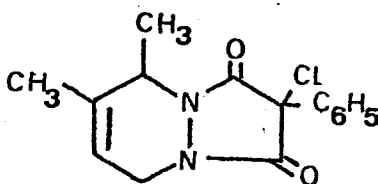
Sus espectros IR presentan, entre otras, la banda de vibración de tensión de grupo carbonilo hacia 1635 cm^{-1} .

En los espectros RMN de estos compuestos, registrados en deuterocloroformo, la señal de los grupos metilo aparece como un singlete a $\delta = 1,8$ ppm. Los grupos metilenos dan, así mismo, un doblete ensanchado hacia $\delta = 4$ ppm. En CXLVI los dos protones correspondientes al anillo de pirazol aparecen como dos dobletes a $\delta = 7,4$ y $5,5$ ppm. respectivamente. Por otra parte, el metilo pirazolfínico de CXLVII, resuena como un singlete a $\delta = 2,2$ ppm. Estos datos se corresponden perfectamente con los descritos anteriormente por Gillis y Weinkan (104) para compues-

tos análogos.

2.4.2. Aducto de 3-metil-1,3-pentadieno.

Como un intento previo para la síntesis de 16-cloro-16-fenil-13,14-diazaesteroides, se hizo reaccionar la 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona con 3-metil-1,3-pentadieno, obteniéndose, CXLVIII de punto de fusión 114-5° C. 10% de rendimiento.



CXLVIII

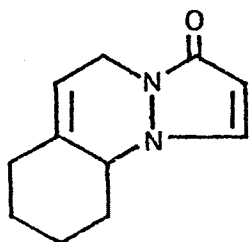
Su espectro IR presenta a 1750 y 1700 cm^{-1} dos bandas fuertes de vibración, de tensión de C=O amídico.

En el espectro de RMN registrado en deuterocloroformo, aparecen las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos como un mutiplete a $\delta = 7,9-7,3$ ppm., el protón etilénico, como un mutiplete a $\delta = 5,5$ ppm., mientras que a δ comprendidos entre 4,7 y 3,7 ppm. aparecen los tres protones contíguos a átomos de nitrógeno. Los dos grupos metilo se

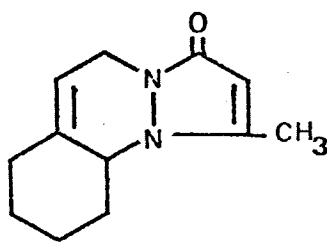
presentan como un multiplete a $\delta = 1,8$ ppm, el olefínico y como un doblete a $\delta = 1,4$ ppm. el saturado.

2.4.3. Aductos de 1-vinil-1-ciclohexeno

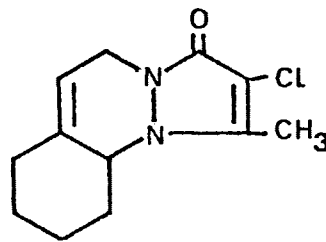
De las mezclas de reacción de 1-vinil-1-ciclohexeno, con 3-pirazolona, 5-metil-3-pirazolona y 4-cloro-5-metil-3-pirazolona, se han aislado y caracterizado uno de los isómeros posibles. Asignándose su estructura por estudios de RMN de ^1H y ^{13}C .



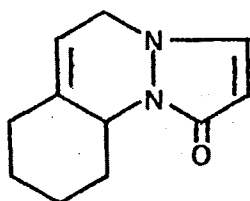
CXLIXa



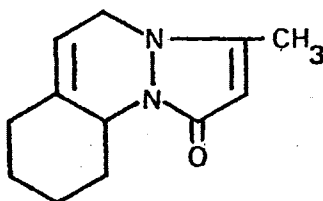
CLa



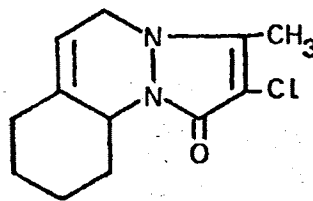
CLIa



CXLIXb



CLb



CLIb

En los tres casos, por cromatografía en capa fina del producto bruto de reacción, aparecen, muy próximas, dos manchas de distinta intensidad, siendo una de ellas el producto aislado

por nosotros, y la otra mucho menos intensa, cabe sospechar que corresponda al otro isómero que no se pudo aislar..

El aducto con 3-pirazolona, se purificó por cromatografía en columna, sublimación a vacío y recristalización, llegando a un sólido de punto de fusión 104-7° C, con un rendimiento del 11%, cuyo análisis cuantitativo responde al aducto de cicloadición 1:1, CXLIX.

En forma similar, el 1-vinil-1-ciclohexeno, reacciona con 5-metil-3-pirazolona y 4-cloro-5-metil-3-pirazolona para rendir CL y CLI de puntos de fusión 93-5° C 191-3° C, con rendimientos respectivos del 54 y 12% respectivamente.

Los espectros de IR de los tres productos anteriores, muestran, entre otras, las bandas de vibración de tensión de grupo carbonilo a 1640, 1615 y 1645 cm^{-1} .

Sus espectros de RMN presentan una analogía completa en la distribución de las señales.

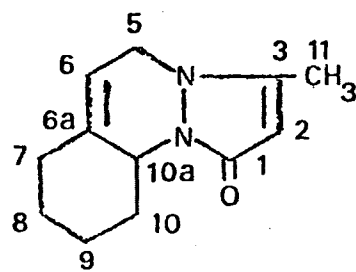
Los hidrógenos pirazolínicos aparecen a $\delta = 7,7$ y $5,5$ ppm. en el caso del CXLIX y a $\delta = 5,5$ ppm. resuena el único del compuesto CL.

Los aductos CL, CLI, presentan a $\delta = 2,2$ ppm. un singlete que integra los tres protones de los grupos metilo. Los hidrógenos cicloalcanicos de los tres, aparecen a $\delta = 2,8-3,1$ ppm. como un multiplete muy distorsionado, mientras que el protón

etilénico lo hace como un mutiplete a $\delta = 5,5$ ppm.

Los protones restantes de los grupos metileno y metínico, contíguos a los átomos de nitrógeno, se hallan distribuidos en dos multipletes centrados a $\delta = 4$ y $4,4$ ppm. en relación 2:1. Aunque los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de estos compuestos dan por sí solos poca información para elucidar su estructura, se obtienen buenos resultados, utilizando complejos de lantánidos para desplazamiento químico de los usados corrientemente (112,113) habiendo empleado el tris-6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimetil-3,5-octanodionato de Europio, d-27. $(\text{Fod})_3\text{Eu}$ (114).

Se ha registrado el espectro RMN de ^{13}C del compuesto CL puro y del mismo compuesto en presencia de $(\text{Fod})_3\text{Eu}$, cuyos resultados se comparan en la tabla siguiente. Los desplazamientos se expresan en ppm., respecto al TMS.



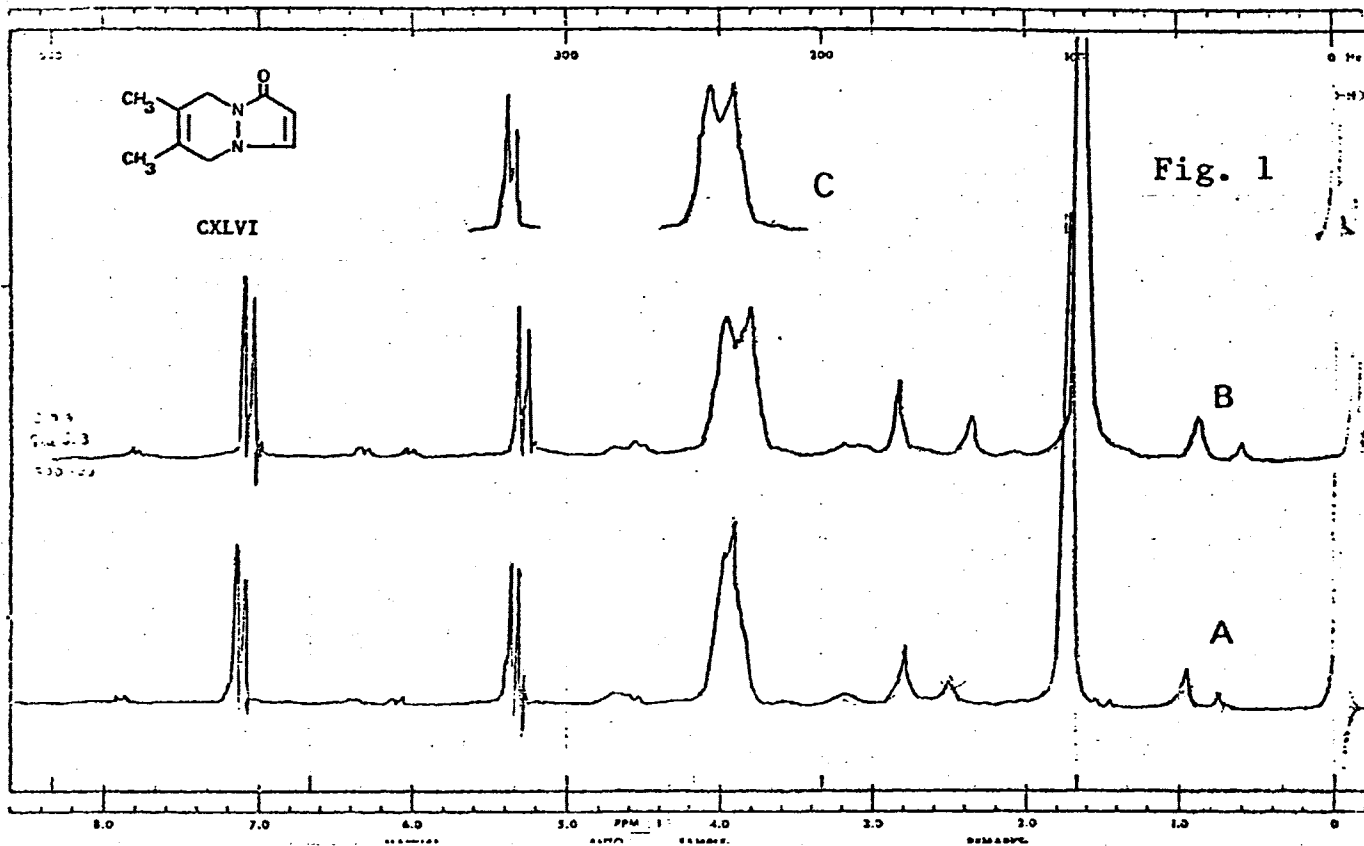
CLb

C nº	Desp.	Desp. $(\text{Fod})_3\text{Eu}$	Δ obs.
1	165,3	162,3	-3,2
2	98,1	99,1	1,0
3	137,5	137,6	0,1
5	44,7	44,7	0
6	110,0	110,0	0
6a	151,6	151,6	0

C nº	Desp.	Desp.(Fod) ₃ Eu	Δ obs. (Cont.)
7	34,1	34,1	0
8	24,3	24,4	0,1
9	27,8	27,8	0
10	32,4	32,7	0,3
10a	54,2	54,7	0,5
11	11,68	11,68	0

Los desplazamientos observados Δ_{obs} más significativos se aprecian en los carbonos 1,2,10,10a, luego se trata de la estructura CLb ya que en CLa se afectarían los carbonos 1 y 2 y además el 5, más próximo al grupo carbonilo.

Para el estudio de RMN de ¹H en presencia de (Fod)₃Eu hemos seguido el orden siguiente: primero demostrar que el (Fod)₃Eu es capaz de coordinarse con el C=O amídico, lo que queda plenamente comprobado al observar el espectro de RMN de CXLVI(fig.1,2) en presencia de (Fod)₃Eu; en segundo lugar, probar de qué manera la coordinación del reactivo desplazante, con el C=O amídico afecta a los protones que se encuentran en sus proximidades. Como se vé en el espectro RMN de CLV (fig.3,4) se produce un desplazamiento paramagnético de los protones que se encuentran en la vecindad de los carbonilos (grupos metileno y metínico). Por último, en el espectro de RMN de CLI en presencia de (Fod)₃Eu (fig. 5), se aprecia que es solamente un hidrógeno el que se desplaza paramagnéticamente, luego se trata del isómero CLib ya que



Figs. 1,2.A.- Espectro RMN de CXLVI. B,C,D,E,F,G.- El mismo es-
pectro en presencia de concentraciones crecientes de $\text{Eu}(\text{Fod})_3$

d-27.

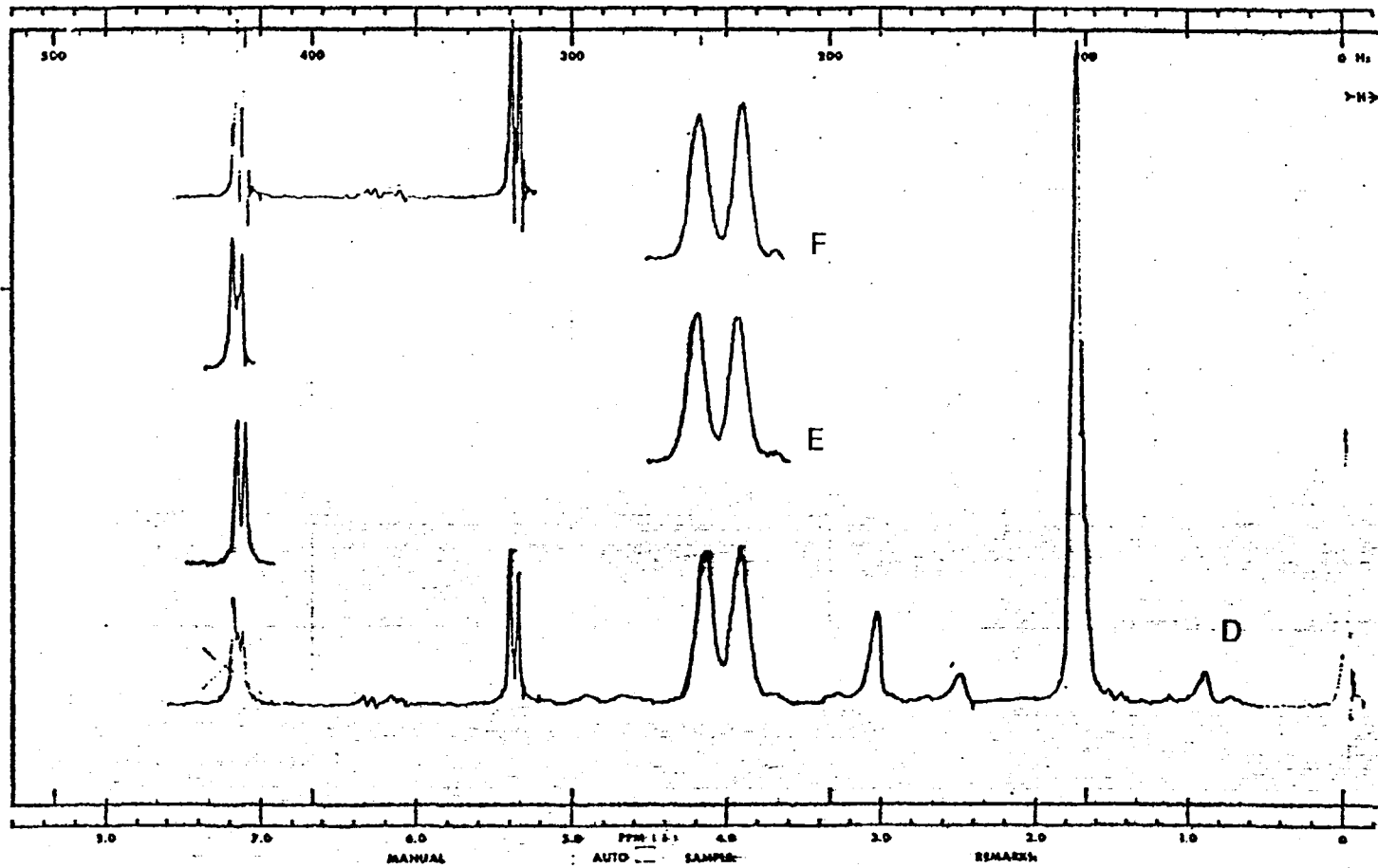
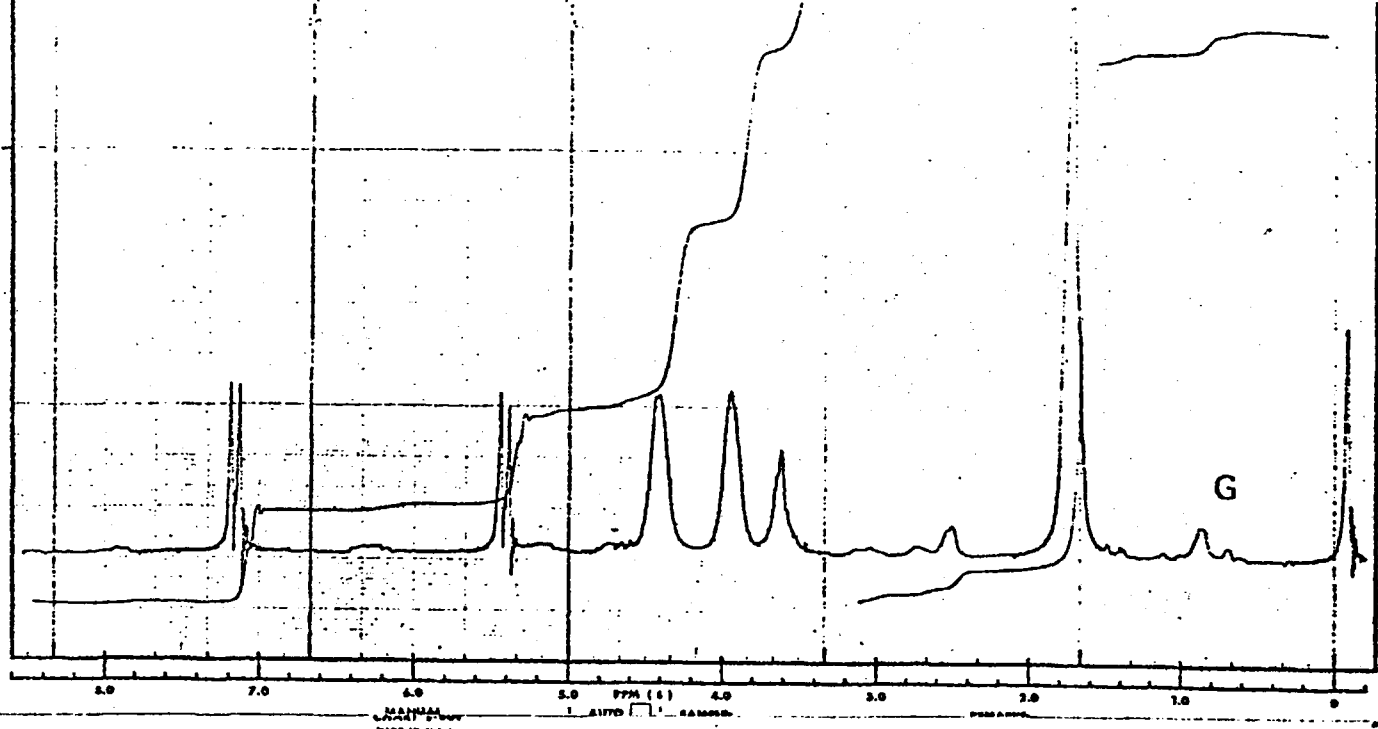
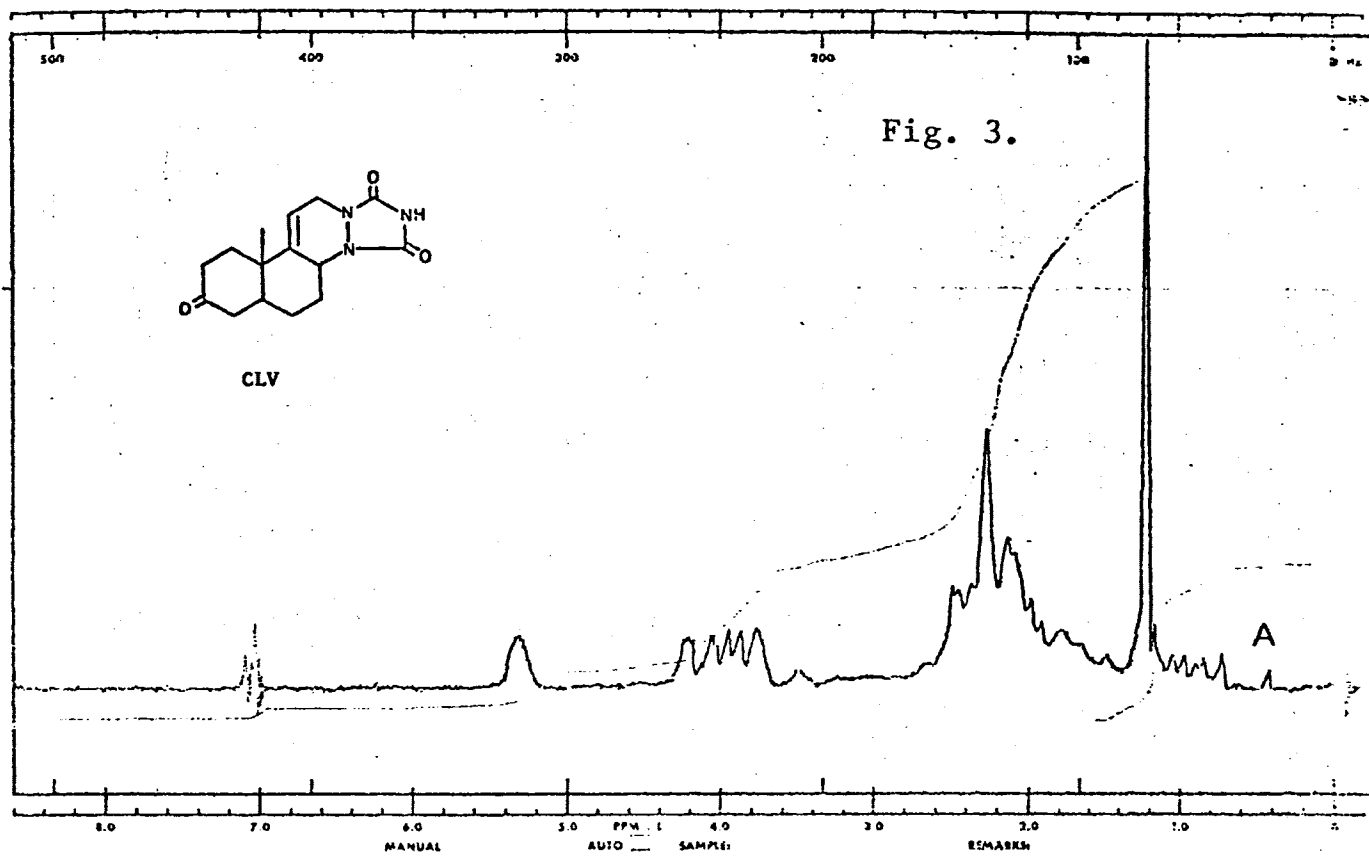


Fig. 2.



Figs. 3,4.A.- Espectro RMN de CLV. B,C.- El mismo espectro en presencia de concentraciones crecientes de $\text{Eu}(\text{Fod})_3 \text{d-27}$.

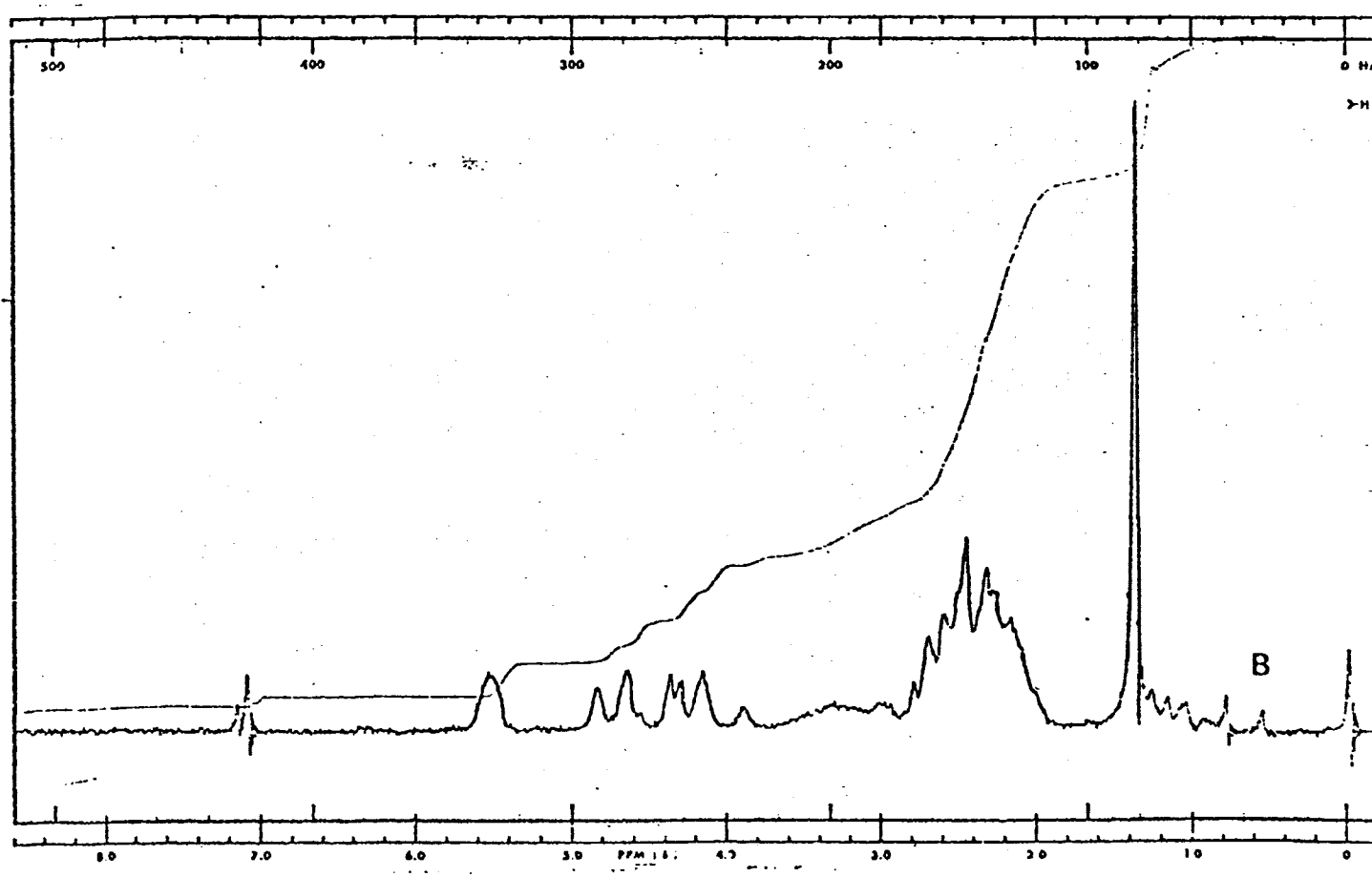
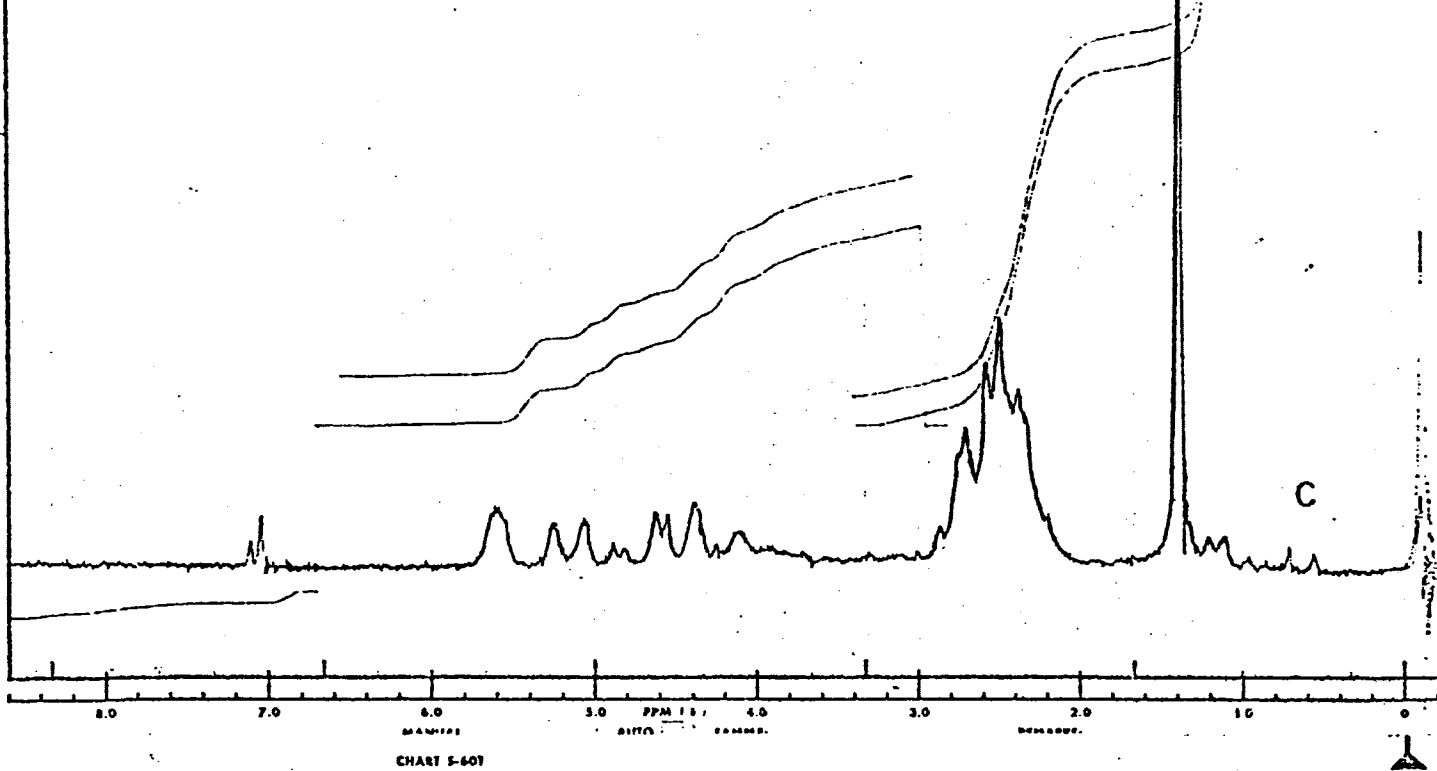
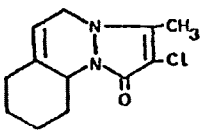


Fig. 4.



CL1b

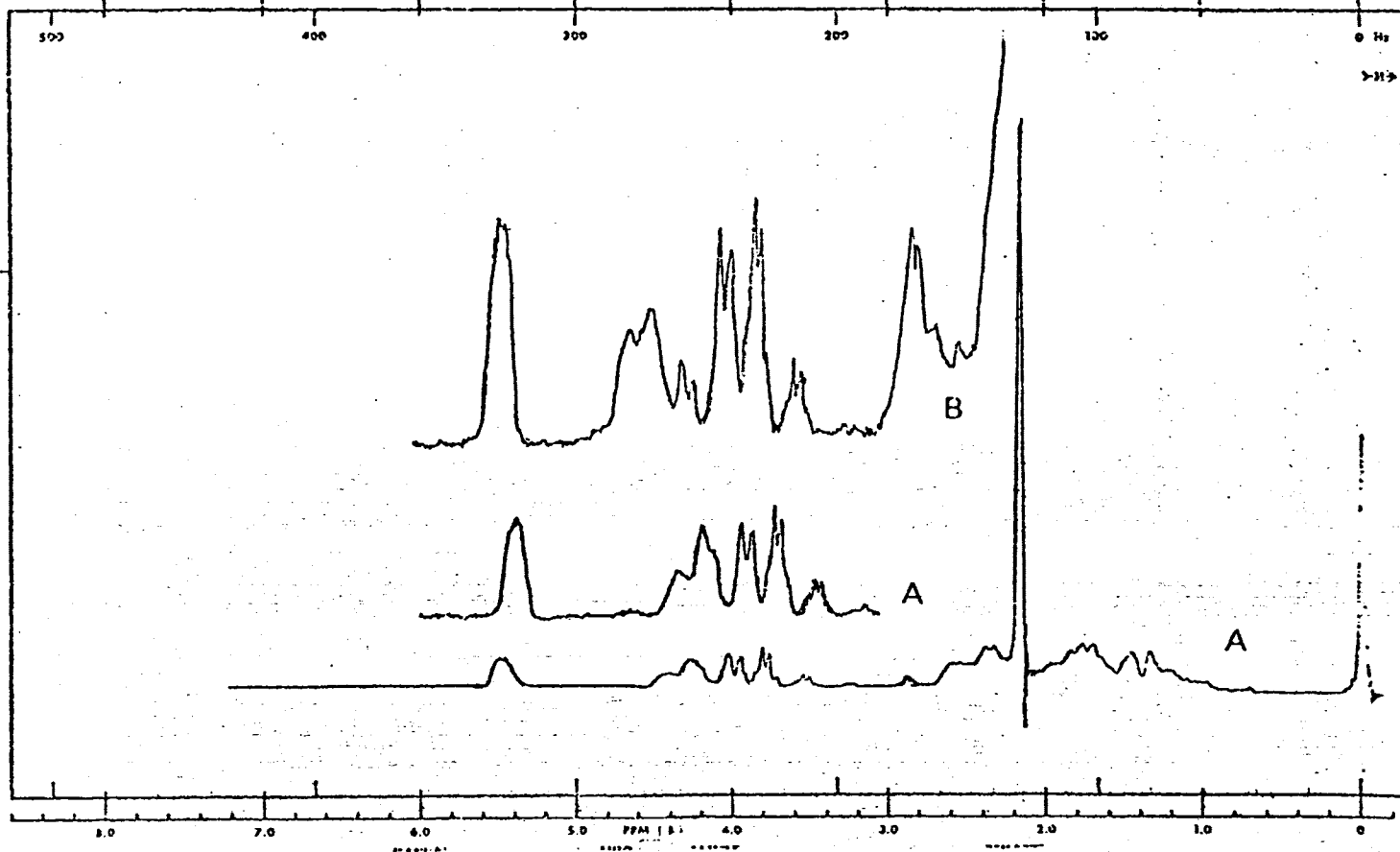
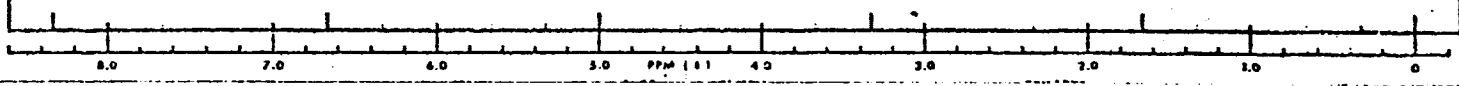
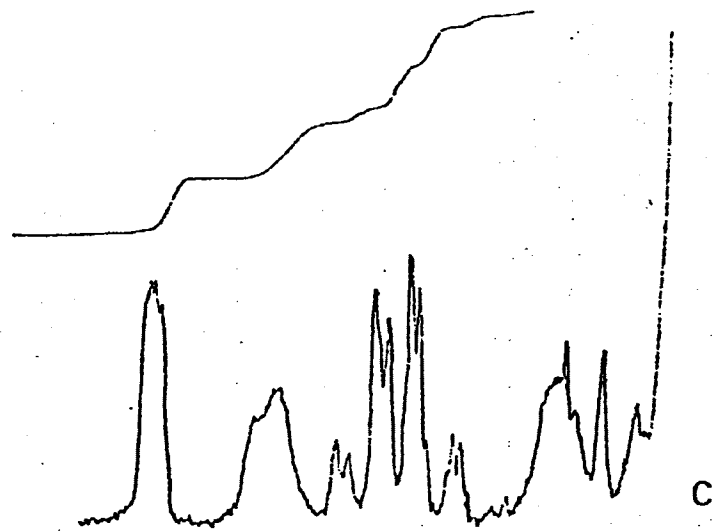


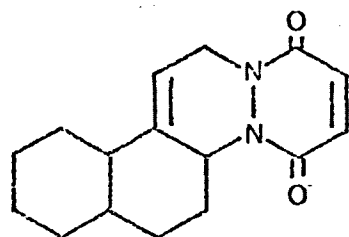
Fig. 5.A.- Espectro RMN de CL1b. B,C.- El mismo espectro en presencia de concentraciones crecientes de Eu(Fod)₃ d-27.

en CLIIa serían dos los protones desplazados.

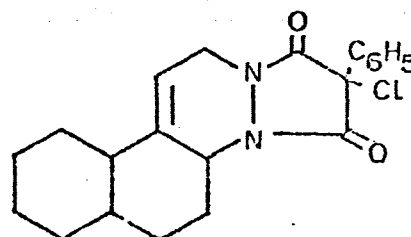
De los resultados obtenidos de los espectros de resonancia magnética de ^{13}C en CL y de ^1H en CLI, y dada la similitud existente en la distribución de señales en todos los espectros de RMN de ^1H , podemos concluir que de los dos isómeros posibles, en cada caso, los más probables son CXLIIb, CLb y CLIIb.

2.4.4. Aductos de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

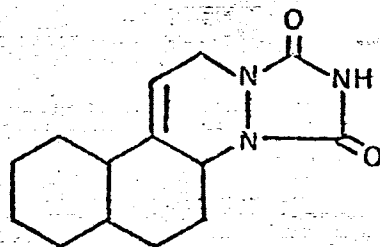
Se han preparado los compuestos CLII, CLIII y CLIV por el método del HBT



CLII



CLIII



CLIV

CLII. P.F. 140-1° C, Rend. 10%; CLIII. P.F. 220-2° C, Rend.

10%; CLIV. P.F. 197-200° C, Rend. 18%.

En sus espectro IR la banda de vibración de tensión de grupo carbonilo aparece a 1630 cm^{-1} en CLII, mientras que aparecen dos bandas a 1750 y 1700 cm^{-1} en CLIII y a 1750 y 1720 cm^{-1} en CLIV.

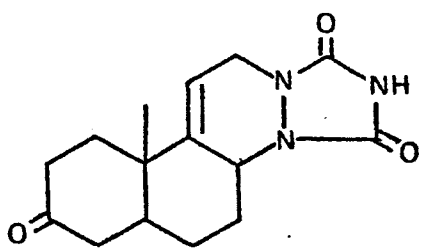
Los espectros de RMN muestran señales comunes a los tres aductos; la debida a los 14 protones cicloalcanicos, como un multiplete ancho a δ , comprendido entre 2,7 y 1 ppm., el proton etilénico que resuena como un multiplete, a 5,6 ppm., y los protones correspondientes a los grupos metileno y metínico contíguos a los átomos de nitrógeno, aparecen como multipletes no resueltos a δ , comprendidos entre 5 y 3,7 ppm.

Como señales características, CLII, muestra un singlete a $\delta = 6,9$ ppm. de los dos hidrógenos piridacínicos y los cinco protones aromáticos de CLIII, aparecen como un multiplete a $\delta = 7,9-7,3$ ppm.

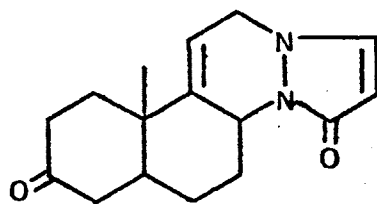
2.4.5. Aductos de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

Se opera como en los casos precedentes: adición del dieno a la disolución, previamente preparada, de filodieno por oxidación con HBT a -60° C o realizando la oxidación con TAP, en presencia del dieno llegando a CLV, CLVIb, CLVIIb y CLVIIIb,

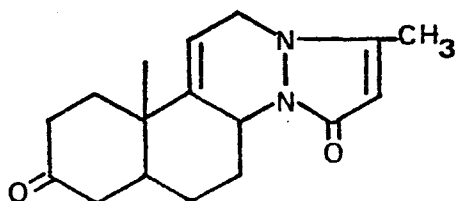
rendimientos del 29,14,10 y 12% respectivamente.



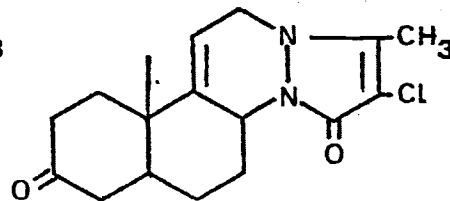
CLV



CLVIb

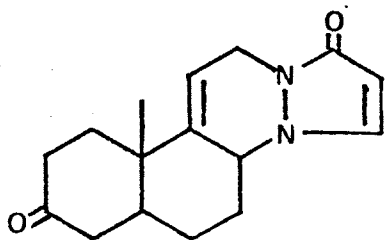


CLVIIb

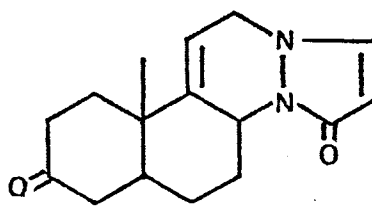


CLVIIIb

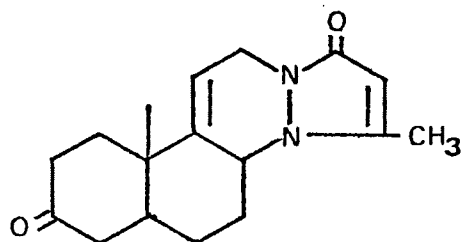
De los dos isómeros posibles en cada caso, sólo se ha aislado uno de ellos. La asignación de la estructura definitiva, se ha realizado mediante el estudio de resonancia magnética protónica y de carbono 13 que se verá posteriormente.



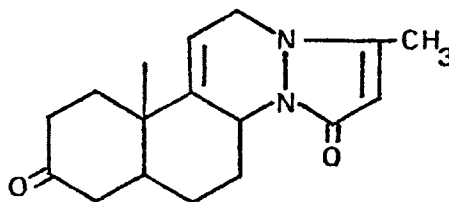
CLVIa



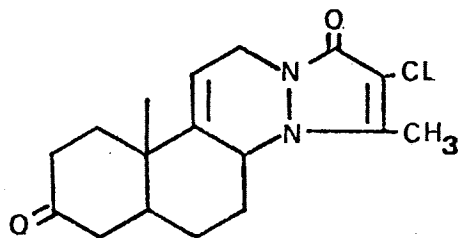
CLVIb



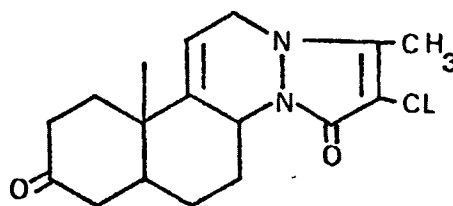
CLVIIa



CLVIIb



CLVIIIa



CLVIIIb

El espectro IR del aducto CLV presenta tres bandas de vibración de tensión de grupo carbonilo a 1770, 1750 cm^{-1} . En su espectro de RMN, registrado en Cl_3CD , aparecen a $\delta = 9,9$ ppm. un singlete ancho del protón imídico, a $\delta = 5,5$ ppm. un multiplete del protón etilénico, los tres protones contiguos a átomos de nitrógeno, como un multiplete distorsionado entre 4,4 y 3,6 ppm. y los protones cicloalcanicos, como un multiplete muy complejo a δ , comprendidos entre 2,8 y 0,8 ppm. mientras que el metilo angular se presenta como un singlete a $\delta = 1,3$ ppm.

Por reacción de la 3-pirazolona con el 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, y utilizando la cromatografía de columna, se obtiene un sólido cristalino CXLXVI, cuyo espectro IR presenta dos bandas, entre otras, correspondientes a la vibración de tensión del grupo carbonilo de cetona cíclica a 1700 cm^{-1} y de C=O amídico a 1630 cm^{-1} .

El espectro de RMN, realizado en deuterocloroformo, muestra a $\delta = 7,4$ y 5,8 ppm. dos dobletes-los protones del anillo de

pirazol-y a 5,5 ppm. un multiplete del protón etilénico. Los protones de los grupos metileno y metino, contíguos a átomos de nitrógeno, aparecen como un multiplete resuelto en cuatro dobletes a $\delta = 4,7-3,4$ ppm. y los hidrógenos cicloalcanicos se distribuyen a δ , comprendidos entre 3 y 1 ppm. junto con los tres protones del metilo angular que resuenan como un singlete a $\delta = 1,3$ ppm.

El análisis elemental de CLVII está de acuerdo con el aducto 1:1 y su espectro IR presenta, además de otras bandas, las características de vibración de tensión de cetona cíclica a 1690 cm^{-1} y a 1640 cm^{-1} de grupo amida.

Su espectro de RMN, registrado en deuterocloroformo, muestra señales a $\delta = 5,2$ ppm. multiplete que integra el protón etilénico y el de la posición α del anillo de pirazol; entre 4,5-3 ppm. un grupo de señales correspondientes a los tres hidrógenos contíguos a átomos de nitrógeno y entre 2,8 y 0,4 ppm. los protones cicloalcanicos. Los tres protones de los grupos metilo aparecen a $\delta = 1,2$ ppm. el angular y a $\delta = 2$ el pirazolínico. El compuesto CLVIII presenta la banda de vibración de tensión de grupo carbonilo cíclico y C=O amídico a 1700 y 1665 cm^{-1} respectivamente.

En el espectro de RMN el protón etilénico aparece a $\delta = 5,3$ ppm. como un multiplete, los hidrógenos contíguos a átomos de

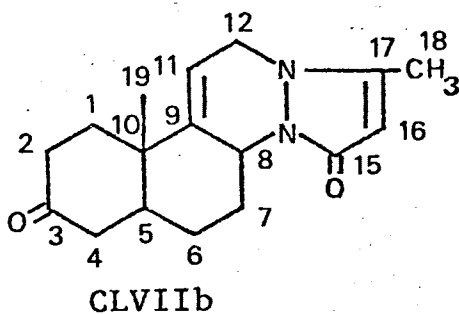
nitrógeno, aparecen entre 4,5-3 ppm. los protones cicloalcanicos a δ , comprendidos entre 2,6 y 0,6 ppm., y como en el caso anterior, los protones de los grupos metilo, resuenan a 1,2 y 2,1 ppm.

Como en el caso de los aductos con 1-vinil-1-ciclohexeno, se han utilizado las técnicas de RMN de ^1H y de ^{13}C y se ha realizado un estudio similar, para distinguir su estructura.

El espectro de RMN de ^{13}C (fig.6) del compuesto CLVII, presenta más complicación que el de CL, dado el mayor número de átomos de carbono, pero se pueden asignar cada uno por comparación con los espectros RMN de ^{13}C de esteroides realizados por Roberts (115) y Saunders (116) y por la técnica de desacoplamiento "off-resonance" (fig.7).

En la siguiente tabla se expresan los desplazamientos químicos de los distintos carbonos en ppm. respecto al TMS y en presencia de $(\text{Fod})_3\text{Eu}$, junto con los desplazamientos observados (Δ obs.)

C	Desp.	Desp. $(\text{Fod})_3\text{Eu}$	Δ obs.
1	37,03	37,22	0,2
2		38,00	0,4
3	214,06	214,30	0,3
4	31,31	31,50	0,2
5	51,80	52,62	0,8
6	21,82	22,47	0,6



C.	Desp.	Desp. (Fod) ₃ Eu	Δ _{obs.}
7	21,82	22,80	-1,0
8	55,10	55,80	0,7
9	156,60	156,90	0,3
10	50,16	50,41	0,3
11	110,80	110,80	0,0
12	48,08	48,14	0,0
15	165,45	163,04	-2,4
16	101,50	103,70	2,2
17	138,80	138,90	0,1
18	12,07	12,33	0,3
19	27,28	27,47	0,2

Los desplazamientos más significativos, se observan en los carbonos nº 5,6,7,8,10,15,16, lo que hace pensar que se trate de la estructura CLVIIb, ya que si se tratase de CLVIIa, se afectaría el carbono nº 12 y no los 7 y 8.

En un estudio paralelo al de CL, en los espectros RMN de ¹H de los compuestos CLVI, CLVII y CLVIII, realizados en presencia de (Fod)₃Eu, se puede observar (fig.8 a 12) el desplazamiento paramagnético, de uno sólo de los protones contiguos a átomos de nitrógeno, además del desplazamiento de los protones en α, respecto al grupo carbonilo del anillo de pirazol y la

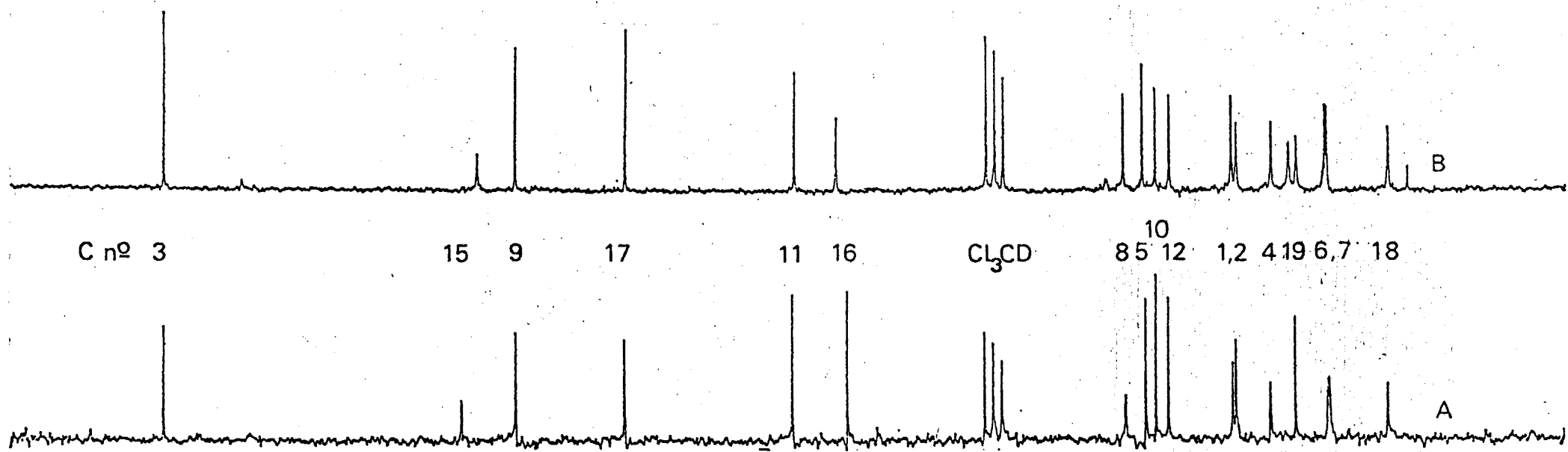


Fig. 6.A.- Espectro RMN de ^{13}C de CLVIIb. B. Mismo espectro, en presencia de 100 mg. de $(\text{Fod})_3\text{Eu}$.

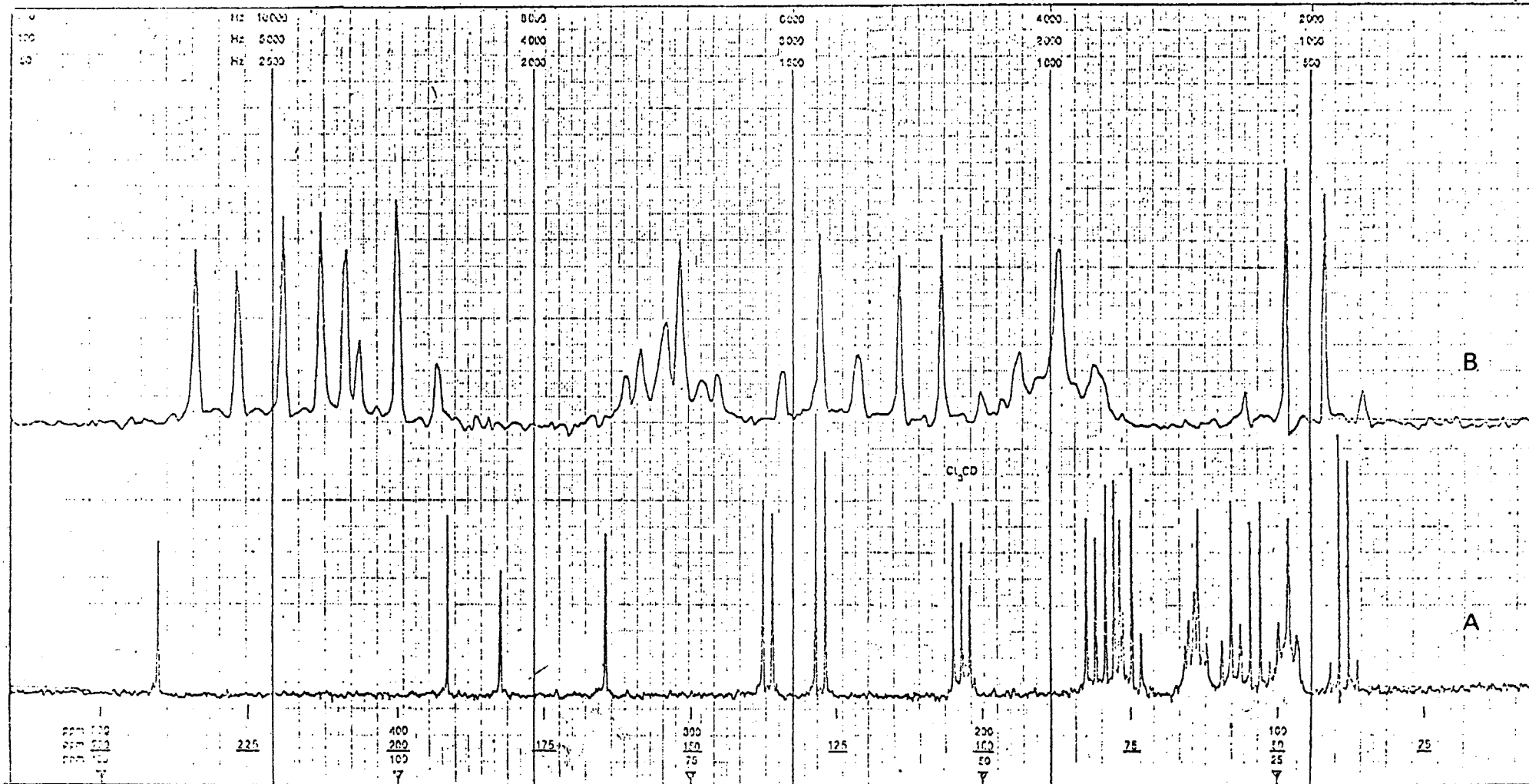


Fig. 7.A.- Espectro RMN de ^{13}C de CLVIIb, con desacoplamiento de ^1H "off resonance". B. Ampliación de la zona comprendida entre 25 y 100 ppm.

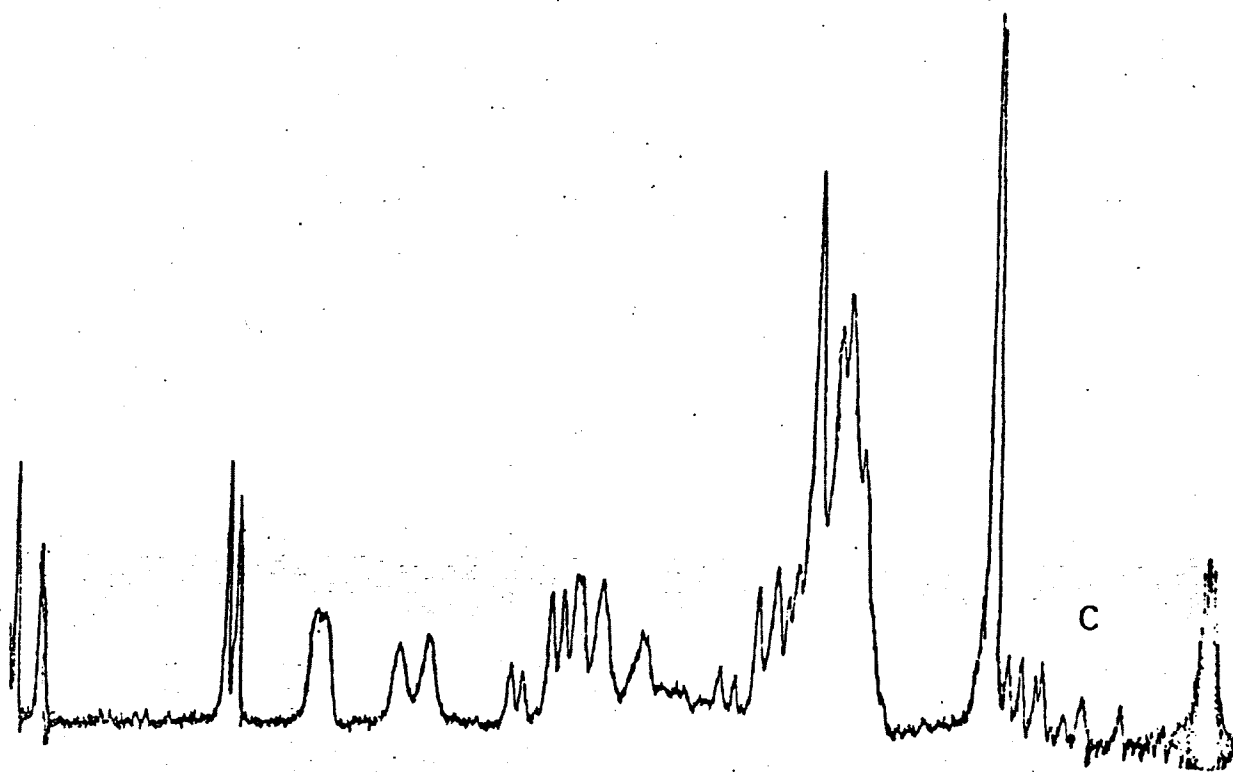
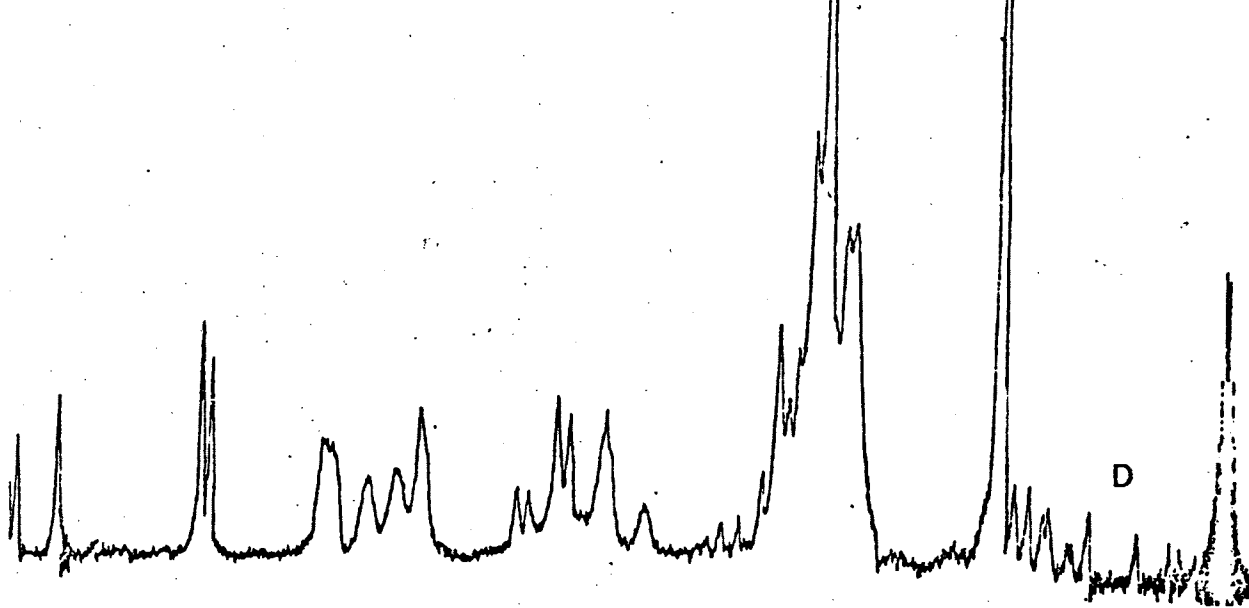
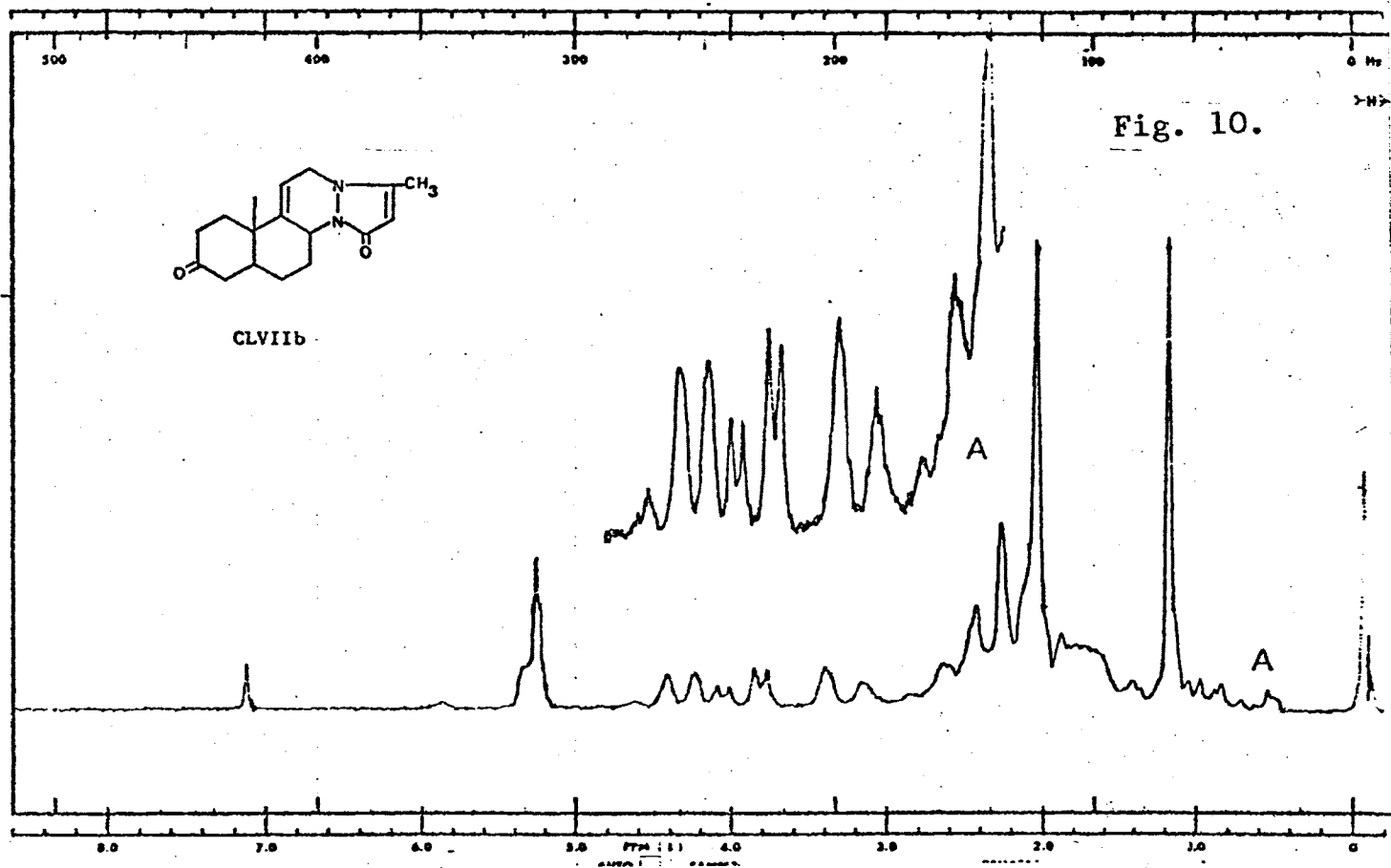


Fig. 9.



Figs. 10,11.A.- Espectro RMN de CLVIIb. B,C.- El mismo espectro en presencia de concentraciones crecientes de $\text{Eu}(\text{Fod})_3$ d-27.

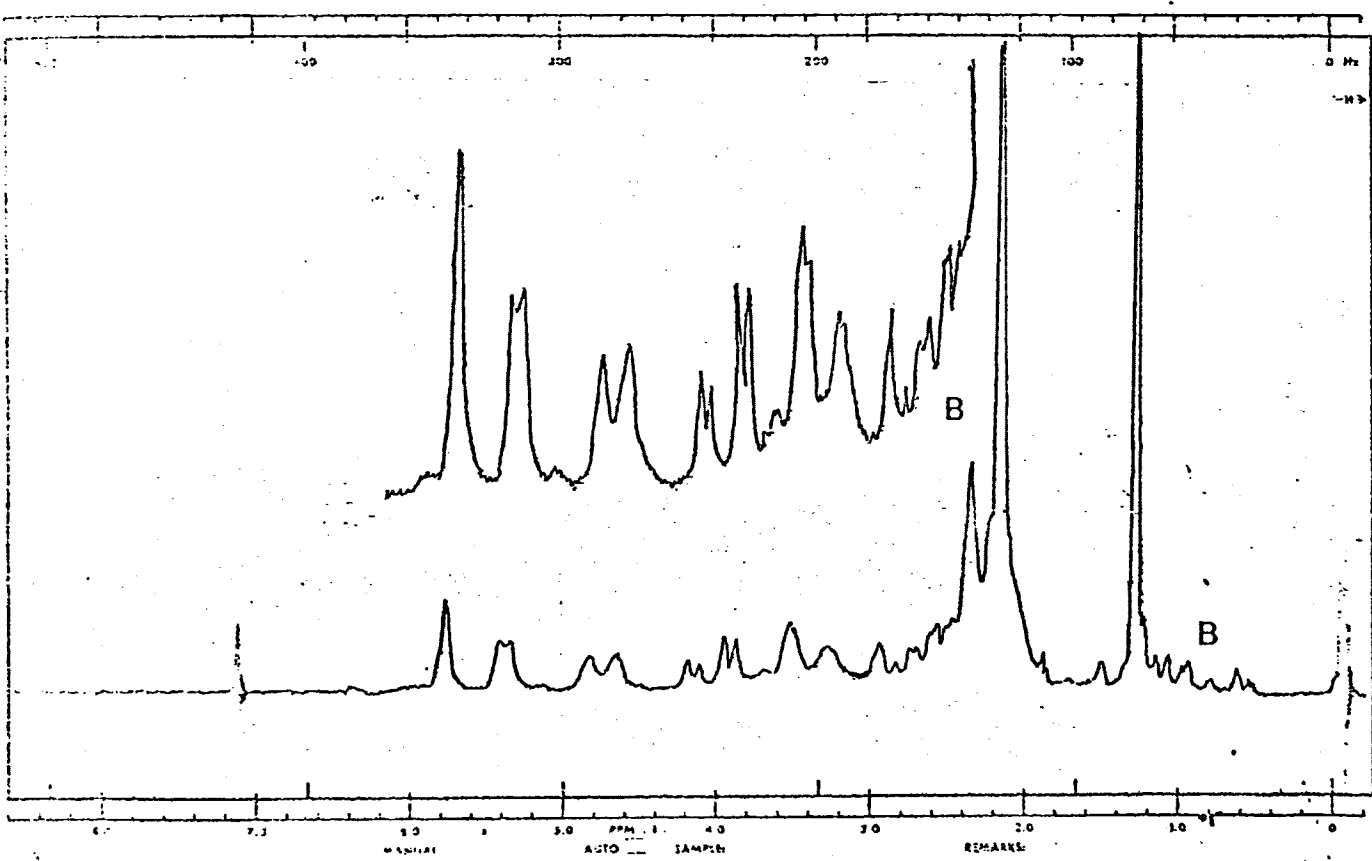
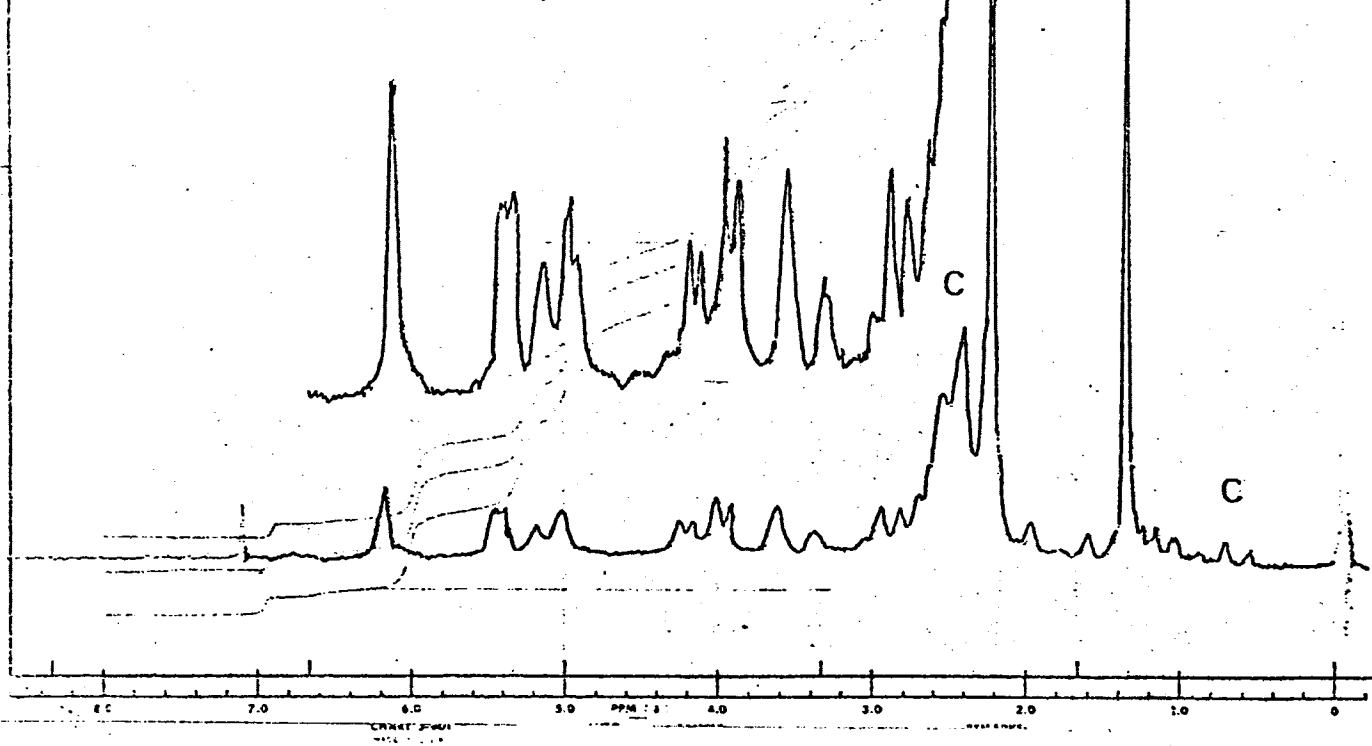


Fig. 11.

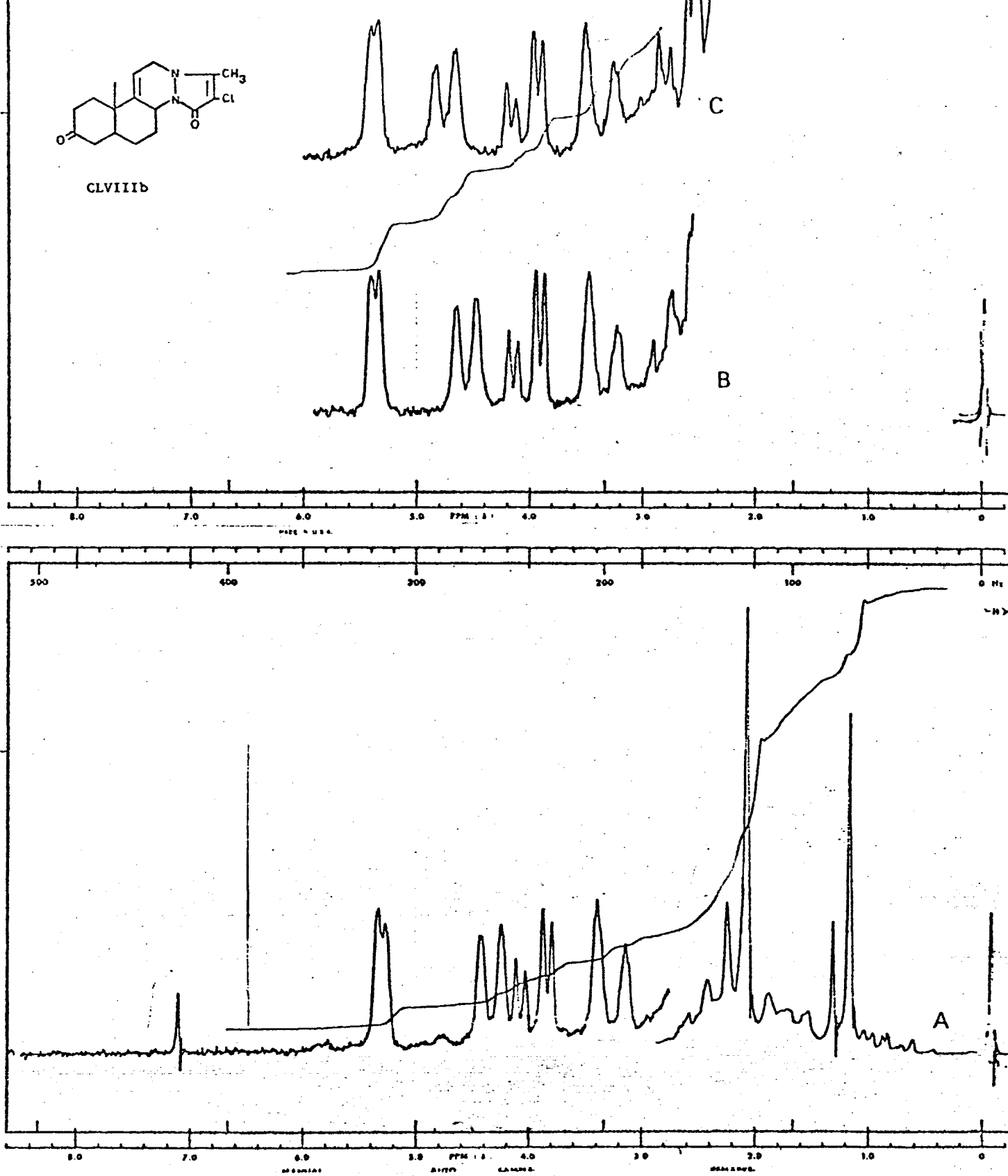


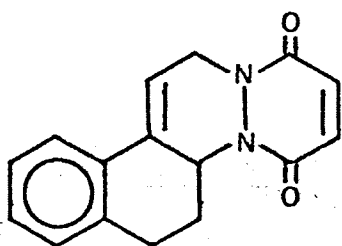
Fig. 12.A.- Espectro RMN de CLVIIIb. B,C.- El mismo espectro en presencia de concentraciones crecientes de $\text{Eu}(\text{Fod})_3 \text{d-27}$.

variación de la señal debida a los hidrógenos cicloalcanicos, por el efecto coordinante del grupo carbonilo de la posición 3. De todo ello se puede concluir que de los dos isómeros posibles en cada caso, sólo las estructuras CLVIb, CLVIIb y CLVIIIb se ajustan a estos datos.

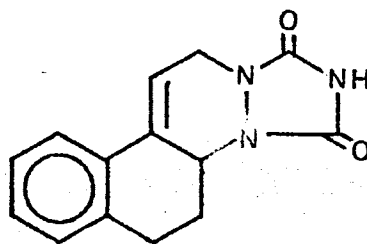
2.4.6. Aductos de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno

Por reacción de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con 3,6-piridacindiona y triazolín-3,5-diona, se han aislado los aductos CLIX y CLX de punto de fusión 180 y 300° C y rendimientos del 14 y 15%, respectivamente.

No fué posible obtener, en ninguno de los casos ensayados, el aducto con 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona.



CLIX



CLX

En el espectro IR de CLIX, la banda de vibración de tensión, de grupo carbonilo, aparece a 1630 cm^{-1} y a 1740 y 1700 cm^{-1} .

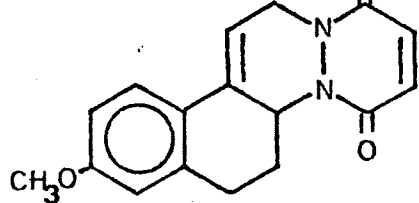
en CLX.

Sus espectros de RMN, registrados en deuterocloroformo y ácido trifluoroacético, muestran las señales comunes, correspondientes a los cuatro hidrógenos aromáticos a $\delta = 7,7-7,3$ ppm. y el protón etilénico como un multiplete a $\delta = 6,2$ ppm. Los cuatro hidrógenos cicloalcanicos, resuenan con un triple multiplete muy distorsionado a δ , comprendidos entre 3,4 y 1,5 ppm. en el aducto CLIX, y como dos multipletes correspondientes a tres y uno hidrógenos en CLX a $\delta = 3,3-2,8$ y $2,4-1,5$ ppm.

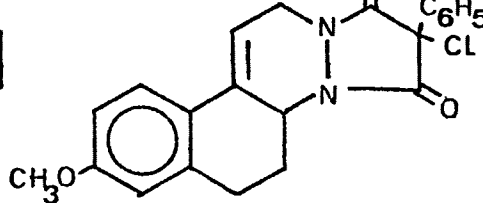
Los protones de los grupos metileno y metínico, aparecen como multipletes muy complejos a δ , comprendidos entre 5,4 y 4 ppm. y los dos hidrógenos metilénicos contíguos a los dos grupos carbonilo en el aducto CLIX, aparecen como un singlete a $\delta = 6,9$ ppm.

2.4.7. Aductos de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno

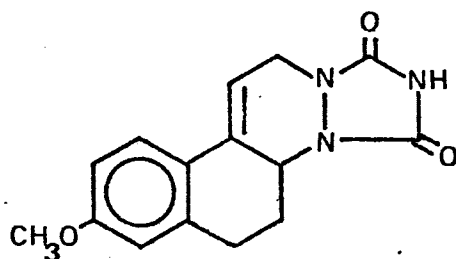
A -60° C se obtienen CLXI, CLXII, CLXIII, con puntos de fusión de $183-4$, $150-1$ y $273-4^{\circ}$ C y rendimientos del 18,12 y 29% respectivamente.



CLXI



CLXII



CLXIII

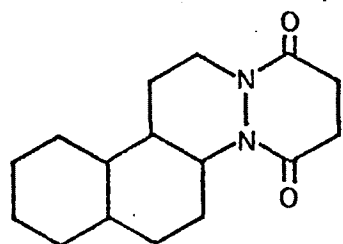
En sus espectros IR, las bandas de vibración de tensión de C=C aromáticos, aparecen a 1600 y 1500 cm^{-1} y la del grupo O-CH₃ a 1240 cm^{-1} . La banda de vibración de tensión del grupo carbonilo aparece a 1640 cm^{-1} en CLXI, a 1750 cm^{-1} en CLXII y a 1750, 1720 y 1690 cm^{-1} en CLXIII. Además en este último, la banda de vibración de tensión de CO-NH-CO aparece a 3140 cm^{-1} .

En los espectros de RMN de estos nuevos compuestos, de forma análoga a los casos anteriormente estudiados, aparecen los hidrógenos cicloalcanicos, como multipletes complejos a δ , comprendidos entre 3,4 y 1,6 ppm., los hidrógenos aromáticos a δ =7,5-6,6 ppm. integrando 8 protones en el aducto CLXII, el protón etilénico a δ =4,1 ppm. como un multiplete y los tres protones del grupo metoxilo como un singlete a δ =3,8 ppm.

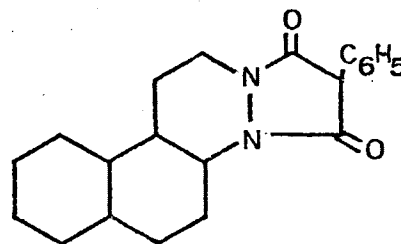
Los grupos metileno y metínico, contíguos a átomos de nitrógeno, resuenan como multipletes no resueltos a $\delta = 4,9-4,4$ ppm. en los aductos CLXI, CLXII y en CLXIII, dos multipletes complejos, centrados a $\delta = 5,5$ y $6,2$ ppm. Además en CLXI los dos protones piridacínicos, aparecen como un singlete a $\delta = 6,9$ ppm.

2.5. HIDROGENACION DE LOS ADUCTOS

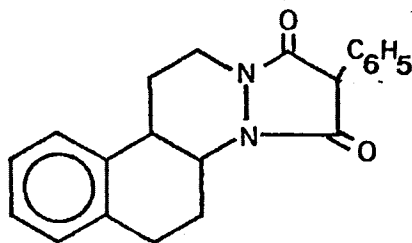
Algunos de los aductos obtenidos, fueron hidrogenados en disolución, a 2 atm. de presión y en presencia de Pd/C al 10% como catalizador, llegándose a CLXIV, CLXV, CLXVI, CLXVII, CLXVIII y CLXIX, con rendimientos prácticamente cuantitativos.



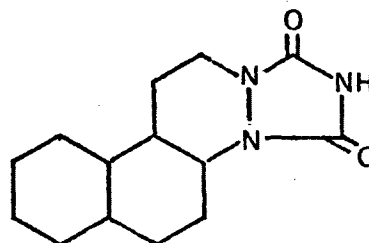
CLXIV



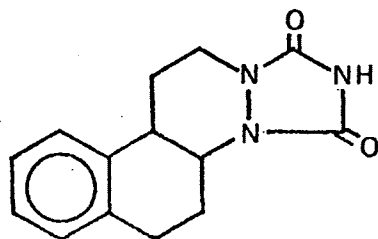
CLXV



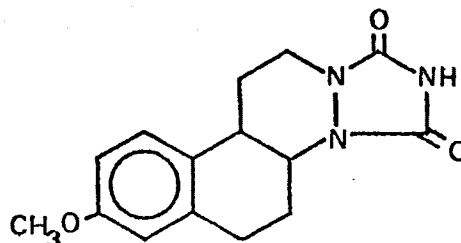
CLXVI



CLXVII



CLXVIII



CLXIX

En todos los casos se obtuvo el dihidro aducto, excepto en CLXIV que se obtuvo el tetrahidroaducto. Hay que resaltar que en CLXV y CLXVI, se ha producido hidrogenolisis del enlace carbono-cloro, con eliminación de éste, como se pudo comprobar por sus análisis elementales.

El espectro IR de CLXIV muestra, entre otras, las bandas a 2915 y 2860 cm^{-1} de vibración de tensión de C-H y a 1680 y 1664 cm^{-1} las de vibración de tensión de C=O amídico.

En su espectro de RMN, registrado en deuterocloroformo, aparecen señales a $\delta = 5-4,6$ y $2,7$ ppm. multipletes debidos a los tres protones contíguos a átomos de nitrógeno; a 2,55 ppm. un singlete de los cuatro protones $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ y entre 2,2 y 1 ppm. los 17 protones cicloalcanicos restantes.

Los espectros IR de CLXV y CLXVI, muestran a 2900 y 2800 cm^{-1} las bandas de vibración de tensión de C-H; hacia 1700 cm^{-1} aparecen las bandas de vibración de tensión de C=O amídico.

En los espectros de RMN de ambos compuestos, registrados en ácido trifluoroacético, los cinco hidrógenos aromáticos de CLXV resuenan como un singlete a $\delta = 7,4$ ppm., mientras que los ocho protones aromáticos de CLXVI lo hacen a 7,6-6,7 ppm. como un multiplete. Los hidrógenos contíguos a átomos de nitrógeno, aparecen en ambos compuestos como multipletes muy distorsionados a δ , comprendidos entre 5,4 y 3,2 ppm. y los hidrógenos

cicloalcánicos a $\delta = 3,2$ y $1,1$ ppm. como multipletes.

Los espectros IR de CLXVII, CLXVIII y CLXIX, muestran las bandas características de vibración de tensión del NH hacia 1320 cm^{-1} y tres bandas de vibraciones de tensión del C=O amídico hacia 1750 , 1720 y 1700 cm^{-1} . Hacia 1420 cm^{-1} aparece la banda de combinación de vibración de tensión y flexión de amidas. En el espectro de RMN de CLXVII, realizado en DMSO, aparecen dos grupos de señales correspondientes a los tres protones contiguos a los átomos de nitrógeno como multipletes centrados a $\delta = 3,6$ y $3,1$ ppm. y los 17 protones cicloalcánicos como un multiplete muy ancho a $\delta = 2,4-05$ ppm.

Los espectros de RMN de CLXVIII y CLXIX, registrados en ácido trifluoroacético presentan señales a $\delta = 7,2$ ppm. singlete de cuatro protones aromáticos en CLXVIII y como un multiplete a $7,3-6,6$ ppm. en CLXIX. Los tres protones contiguos a átomos de nitrógeno, aparecen como multipletes muy distorsionados a $4,7-2,8$ ppm. mientras que los siete hidrógenos alifáticos resuenan como un multiplete a $5,3-1,5$ ppm. Además en CLXIX, aparece un singlete a $3,8$ ppm. correspondiente a los tres protones del grupo metóxilo.

EXPERIMENTAL

3.1.1. 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LVI)

a) 1-decalol (117)

En un autoclave de 2 l. de capacidad, equipado con sistema de calefacción, agitación por balanceo y manómetro, se ponen 250 gr. (2 moles) de 1-naftol recientemente destilado, disueltos en 200 ml. de metanol y 34 gr. de Niquel-Raney. Se introduce hidrógeno por medio de un compresor hasta 200 atm. de presión y se calienta a 90° C con agitación; cuando se han absorbido 2 moles de hidrógeno por mol de 1-naftol, se calienta a 150° C, manteniéndose en estas condiciones, hasta que se absorben los 6 moles de hidrógeno restantes. El producto de reacción se filtra para eliminar el catalizador y se destila a vacío, obteniéndose 162 gr. (60%) de 1-decalol de P.E.70°C/0,6 mm. Hg.

b) 1-decalona (118)

En un matraz de dos bocas de 2 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico y termómetro, se pone una disolu-

fúrico concentrado (d.l.8) en 600 ml. de agua, sobre la que se añaden, agitando y en cuatro porciones análogas, 88,3 g. (0,54 moles) de 1-decalol. La reacción inicial; es exotérmica, subiendo la temperatura hasta unos 60° C, continuando la agitación durante dos horas a temperatura ambiente. El aceite formado, se extráe con el mismo volúmen aproximado de éter, la capa etérea se decanta y la fase acuosa, se extráe otras dos veces con porciones de 100 ml. de éter cada una. Las fases etéreas, se reúnen y se lavan con una disolución de hidróxido sódico al 5% en tres porciones de 200 ml. cada una, y a continuación con 200 ml. de agua, secándose finalmente sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se destila a presión reducida, la 1-decalona se recoge a 120° C/20 mm. Hg. Rendimiento 50 g. (57%).

c) 1-etinil-1-decalol (LIV)

En un reactor de 2 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante con camisa exterior, enfriado con una disolución de acetona saturada con nieve carbónica, tubo aductor de gases, que llega a la parte inferior

del reactor, embudo de adición (todo ello protegido de la humedad, por tubos conteniendo hidróxido sódico) y baño de acetona-nieve carbónica, se condensan 600 ml. de amoníaco líquido. A continuación, se hace burbujear una corriente lenta de acetileno, previamente purificado de la forma habitual, mientras se añaden con agitación y poco a poco, 11 g. (0,47 moles) de sodio metal, a una velocidad tal, que entre cada adición, desaparezca el color azul característico del sodio en disolución de amoníaco. Una vez terminada la adición de sodio, se mantiene la corriente de acetileno, durante 3 horas. Pasado este tiempo, se suspende la entrada de acetileno y se añade lentamente, una disolución de 60,8 g. (0,39 moles) de 1-decalona, disueltos en 300 ml. de éter anhidro. La disolución, que toma color amarillo, se mantiene a -40° C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el amoníaco, permitiendo que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden lentamente 200 ml. de agua. La fase etérea se decanta, y la fase acuosa se extrae otras dos veces con éter, se reúnen los extractos etéreos y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se destila el residuo a presión reducida, obteniéndose 49,8 g. (70%) de 1-etinil-1-decalol de P.E. $108-10^{\circ}$ C/4 mm. Hg.

Una disolución de 11,5 g. (0,064 moles) de 1-etinil-1-decalol en 100 ml. de etanol absoluto, 0,1 g. de paladio sobre carbono al 10% y 0,5 g. de quinoleína, se agitan en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica. Cuando ha sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno (1500 ml.), se filtra el catalizador y se elimina el disolvente a vacío. El producto resultante, se destila a presión reducida, en presencia de hidroquinona como estabilizador. El 1-vinil-1-decalol tiene un punto de ebullición de 61-62° C/0,08 mm. Hg. Rendimiento 10,6 g. (91%).

e) 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LVI)

En un matraz de destilación de 25 ml. de capacidad, equipado con cabeza Claisen, se introducen 4 g. (0,022 moles) de 1-vinil-1-decalol, 2 g. de bisulfato potásico anhidro, recientemente fundido y unos miligramos de hidroquinona. Se hace vacío en el interior del aparato (40 mm. Hg.) y se inicia la calefacción, recogiénose la fracción que pasa a 140° C (3 g.) que se extrae con éter y se seca,

con sulfato magnésico anhidro. Una vez filtrado y eliminado el disolvente, se repite de nuevo la operación anterior. Finalmente, el producto se destila a vacío, recogiénose 1,9 g. (52%) de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno de P.E. 92-96° C/4 mm. Hg.

3.1.2. 8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

Método A.

a) 2-benciliden-1-decalona (76)

En un matraz de tres bocas de 1 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y baño de hielo y sal, se introducen 50 g. (0,32 moles) de 1-decalona, disueltos en 300 ml. de etanol. A continuación, gota a gota, y con agitación, se añaden 37,6 ml. (0,36 moles) de benzaldehído recientemente destilado y 130 ml. de una disolución de hidróxido sódico al 15%. Terminada la adición, se abandona la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Pasado este tiempo, el sólido formado se filtra y se lava con etanol del 60% y posteriormente con agua. El 2-benciliden-1-decalona se recristaliza de éter-

b) 2-benciliden-8a-metil-1-decalona (76)

En un matraz de 3 bocas de 1 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico, embudo de adición, refrigerante de reflujo y tubo aductor de gases, se ponen 500 ml. de alcohol butílico terciario anhidro, y se añaden con agitación en pequeños trozos 20 g. de potasio metal, mientras se mantiene una corriente lenta de nitrógeno. Cuando se ha disuelto todo el potasio, se añaden 31,6 g. (0,13 moles) de 2-benciliden-1-decalona. El matraz de reacción se enfría en un baño de hielo y sal, añadiéndose lentamente 60 ml. de yoduro de metilo. Cuando la reacción inicial ha concluido, se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente y el residuo se lava con agua. El sólido formado, se recristaliza de metanol llegándose a 18 g. (54,2%) de 2-benciliden-8a-metil-1-decalona P.F. 95-100° C. Por sucesivas recristalizaciones, se puede obtener el isómero cis puro P.F. 104-5° C.

c) 8a-metil-1-decalona (LX) (76)

se satura con una corriente de cloro a través de una disolución de 7 g. (0,028 moles) de 2-benciliden-8a-metil-1-decalona, en 40 ml. de tetracloruro de carbono, hasta que no se observa absorción apreciable. Se elimina a vacío el disolvente, y el residuo se vuelca sobre una disolución de 6,2 g. (0,9 moles) de etóxido sódico en 42 ml. de etanol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, en atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas y se acidifica con disolución al 50% de ácido clorhídrico hasta pH 4, continuándose la calefacción durante media hora más. Una vez eliminado el etanol, se añaden 7 g. de hidróxido sódico, disueltos en 500 ml. de agua, y se somete a una destilación por arrastre de vapor. Se recoge 1 l. de destilado que se extrae con éter y se seca con sulfato magnésico anhidro, llegándose a una cantidad de producto despreciable, que no fué posible destilar.

Método B

a) Sal sódica de 2-formil-1-decalona (119)

En un matraz de tres bocas de 1 l. de capacidad, equipado con agitador mecánico, refrigerante de reflujo, embu-

de adición, caso adición de gases y baño de hielo y sal, se enfría en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 13,5 g. (0,25 moles) de metóxido sódico comercial en 500 ml. de éter anhidro. Se añade gota a gota y con agitación, una disolución de 20,3 g. (0,27 moles) de formiato de etilo y 41,8 g. (0,27 moles) de 1-decalona disueltos en 25 ml. de éter anhidro. Una vez terminada la adición, se agita durante 12 horas la suspensión de color amarillo formada, manteniendo la atmósfera de nitrógeno. El sólido formado, se filtra bajo nitrógeno y se lava varias veces con éter anhidro, secándose a vacío y utilizándose sin más purificación para el siguiente paso. El producto es muy inestable, se descompone en contacto con la humedad y no se puede tener durante mucho tiempo almacenado. Se obtienen 39 g. (70%) de sal sódica de 2-formil-1-decalona.

b) 8a-metil-1-decalona (LX)

En un matraz de dos bocas de 1 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo, con tubo de cloruro cálcico, se ponen 500 ml. de alcohol butílico terciario anhidro, al que se añaden en pequeños trozos 20 g. de potasio metálico con agitación. Una vez que se ha disuelto todo el potasio, se agregan 25 g. (0,1 moles) de la sal sódica de la 2-formil-1-decalona y se calienta,

a reflujo hasta que todo el sólido se haya disuelto. El matraz se enfría, se añaden 60 ml. de yoduro de metilo, recientemente destilado y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente, tratándose el residuo con la cantidad necesaria de agua para su disolución total, se añaden 10 g. de hidróxido sódico y se calienta a reflujo hasta que una muestra, dé negativa la prueba de enoles (cloruro férrico) unas 2 horas aproximadamente. El aceite formado, se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La 8a-metil-1-decalona destila a 104° C/14 mm. Hg. Rendimiento 8 g. (39%).

c) 1-etinil-8a-metil-1-decalol (LXI)

En un reactor de 500 ml. de capacidad, equipado de la misma forma que para la obtención del 1-etinil-1-decalol, se condensan 150 ml. de amoníaco líquido y se comienza el paso de acetileno, mientras se añaden con agitación 3,9 g. (0,16 moles) de sodio metal en pequeños trozos. La corriente de acetileno se mantiene durante 3 horas. Pasado este tiempo, se agregan lentamente 20 g. (0.12 moles) de 8a-metil-1-decalona, disueltos en 45 ml. de éter anhidro. Se interrumpe la corriente de acetileno y se deja en reposo

que se alcance la temperatura ambiente y al residuo se le añaden lentamente 100 ml. de agua, la capa etérea se separa y la capa acuosa se extrae repetidas veces con éter; los extractos etéreos se reúnen y secan sobre sulfato magnésico anhidro. Por destilación a vacío se obtienen 17,5 g. (76%) de 1-etinil-8a-metil-1-decalol P.E. 98°C/2 mm. Hg.

Espectro IR (entre cristales) ν máx.=3480 (O-H); 3300 (C-H acetilénico); 2920, 2850 (C-H); 2100 (C \equiv C); 1450 (-CH₂-); 1050 (C-O) cm⁻¹.

d) 8a-metil-1-vinil-1-decalol

Una disolución de 17,5 g. (0,091 moles) de 1-etinil-8a-metil-1-decalol, en 100 ml. de etanol, se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de 0,5 g. de paladio sobre carbono al 10% y 0,2 g. de quinolefina. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (2100 ml.) se filtra el catalizador, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se destila a presión reducida, recogiendo-se 15,8 g. (90%) de 8a-metil-1-vinil-1-decalol. P. E. 78-80° C/0,1 mm. Hg.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{22}O$

C.-80,35; H.-11,35

Encontrado

C.-80,37; H.-11,37

Espectro IR (entre cristales) ν max.= 3470 (O-H); 3080 (C-H olef.); 2920,2840 (C-H); 1640 (C=C); 1450 (-CH₂-); 995,915 (CH₂=) cm^{-1}

e) 8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno

En un matraz de destilación de 25 ml. de capacidad, equipado con cabeza Claisen, se ponen 4 g. (0,02 moles) de 8a-metil-1-vinil-1-decalol, 2 g. de bisulfato potásico, recientemente fundido y unos miligramos de hidroquinona. Se hace vacío en el interior del aparato (35 mm. Hg) y se inicia la calefacción, recogiendo la fracción que pasa a 140° C, que se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez filtrado y evaporado el disolvente, se repite de nuevo la operación anterior. Finalmente el producto, se destila a vacío, recogiendo

2,3 g. (64%) de 8a-metil-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octa-
hidronaftaleno. P.E. 92-96° C/4 mm. Hg.

Análisis

Calculado para C₁₃ H₂₀

C.-88,56; H.-11,40

Encontrado

C.-85,77; H.-11,95

Espectro IR (entre cristales) ν max.=3060,3020 (C-H olef);
2920,2850 (C-H); 1450 (-CH₂-); 990,960 (CH₂=) cm⁻¹.

Espectro RMN (C₁₄ C) δ = 5,8-4,7 (m. H. etilénicos); 3-0,6
(m ancho H cicloalcánicos) ppm.

3.1.3 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro- naftaleno (LXIV)

a) 2-metil-1,3-ciclohexandiona (78)

En un autoclave de 2 l. de capacidad, provisto de sis-

tema de calefacción con regulador de temperatura, agitación por balanceo y manómetro, se ponen 220,2 g. (2 moles) de resorcina previamente recristalizada, disuelta en una disolución de 96 g. de hidróxido sódico en 335 ml. de agua y 40 g. de Niquel-Raney. Mediante un compresor, se introduce hidrógeno a una presión de 133 atm. y se calienta lentamente agitando y procurando que la temperatura se mantenga entre 45 y 50° C (al principio la reacción es ligeramente exotérmica). La hidrogenación, se continúa hasta que se absorben 2 moles de hidrógeno y un exceso de 10%. El producto de reacción, se filtra para eliminar el catalizador, que se lava varias veces con agua. El filtrado junto con las aguas de lavado, se trata con 33,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado y a la disolución obtenida se añaden 145 ml. de dioxano y 335 g. de yoduro de metilo, calentándose a reflujo durante 7 horas, añadiendo en este momento 33,5 g. de yoduro de metilo, para evitar las pérdidas por evaporación y continuándose la calefacción durante 7 horas más. Terminada la reacción, se mantiene en un refrigerador durante 24 horas, el sólido de color blanco formado, se recoge por filtración y se lava con dos porciones de agua fría, llegándose a 125 g. (50%) de 2-metil-1,3-ciclohexandiona de punto de fusión 215-217° C de etanol.

b) 1-dietilamino-3-butanona (77)

En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, embudo de adición, refrigerante de reflujo y baño de agua, se ponen 80,4 g. (1,1 moles) de dietilamina y 3 ml. de ácido acético glacial. A continuación se añaden gota a gota y con agitación, 70 g. (1 mol) de metilvinilcetona, dando lugar a una reacción fuertemente exotérmica. Concluida la adición, la mezcla de reacción se agita en frío durante 4 horas. Pasado este tiempo, se lava con 100 ml. de disolución al 50% de hidróxido potásico, la capa orgánica se decanta y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Por destilación se llega a 117 g. (81%) de 1-dietilamino-3-butanona. P.E. 80° C/20 mm. Hg.

c) 8a-metil-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LXXVI) (77)

En un matraz de una boca de 1 l. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se pone una mezcla de 58 g. (0,4 moles) de 1-dietilamino-3-butanona, 44,7 g. (0,35 moles) de 2-metil-1,3-ciclohexandiona, 24 ml. de piridina y

500 ml. de benceno, calentándose a reflujo durante 18 horas. Terminado el tiempo de reacción, se enfría a temperatura ambiente y se lava repetidas veces con disolución al 20% de ácido clorhídrico (para eliminar totalmente la piridina), con disolución saturada de cloruro sódico y finalmente con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después de eliminar el disolvente, se destila a presión reducida, utilizando una columna Vigreux de 50 cm. de longitud, llegándose a un líquido amarillo de P.E. 116-118° C/0,5 mm. Hg. que solidifica al enfriar. La 8a-metil-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno se recristaliza de éter. P.E. 48-50°C. Rendimiento 39,8 g. (63,1%).

d) 8a-metil-1,6-dioxo-decahidronaftaleno (LXXVII)

En un hidrogenador tipo Parr de 500 ml. de capacidad, se ponen 36 g. (0,20 moles) de 8a-metil-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, disueltos en 250 ml. de etanol y 2 g. de paladio sobre carbono al 10%, agitándose en atmósfera de hidrógeno a 3 atm. (50 p.s.i.) de presión. Cuando se ha absorbido la cantidad de hidrógeno teórica, se dá por concluída la reacción, se elimina el catalizador por filtración, y una vez evaporado el disolven-

te, se destila el residuo, obteniéndose 33,4 g. (92%) de 8a-metil-1,6-dioxo-decahidronaftaleno de P.E. 95º C/0,05 mm. Hg. que cristaliza al enfriar.

e) 1-etinil-1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-decahidronaftaleno
(LXII)

En un reactor de 2 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante con camisa exterior, enfriado con una disolución de acetona saturada con nieve carbónica, tubo aductor de gases que llega a la parte inferior del reactor, embudo de adición (todo ello protegido de la humedad por tubos, conteniendo hidróxido sódico) y baño de acetona nieve carbónica, se condensan 500 ml. de amoníaco líquido. A continuación, se hace burbujear una corriente lenta de acetileno previamente purificado de la forma habitual, mientras, se añaden con agitación y poco a poco 2 g. de litio metal. Cuando se ha disuelto todo el litio, se añade lentamente una disolución de 25 g. (0,13 moles) de 8a-metil-1,6-dioxo-decahidronaftaleno disueltos en 400 ml. de éter anhidro. La corriente de acetileno se continúa durante 3,5 horas más y la mezcla de reacción se vuelca con precaución sobre una disolución de 20 g. de

cloruro amónico en 150 ml. de agua. Se evapora el amoníaco, permitiendo que la mezcla alcance la temperatura ambiente, la capa etérea se decanta, y la capa acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos de éter y cloroformo, se reúnen y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, se destila el residuo a presión reducida, obteniéndose 18,3 g.

(64%) de 1-etinil-1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-decahidronaftaleno de P.E. 117° C/0,2 mm. Hg.

f) 1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-1-vinil-decahidronaftaleno (LXIII)

En un hidrogenador tipo Parr de 500 ml. de capacidad, se ponen 14 g. (0,068 moles) de 1-etinil-1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-decahidronaftaleno, disueltos en 100 ml. de acetato de etilo, 0,5 g. de paladio sobre carbono al 5% y 0,2 g. de quinoleina, agitándose en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente. Cuando se ha absorbido la cantidad de hidrógeno teórica (1500 ml.), se dá por concluida la reacción, se elimina el catalizador por filtración, y una vez evaporado el disolvente, se destila el residuo, obteniéndose 13,2 g. (94%) de 1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-1-vinil-decahidronaftaleno de P.E. 126° C/0,7 mm. Hg.

g) 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (LXIV)

En un matraz de destilación de 25 ml. de capacidad, equipado con cabeza Claisen, se ponen 7g. (0,034 moles) de 1-hidroxi-8a-metil-6-oxo-1-vinil-decahidronaftaleno, 5 g. de bisulfato potásico anhidro recientemente fundido y unos miligramos de hidroquinona. Se hace vacío en su interior (50 mm. Hg.) y se inicia la calefacción, recogién- dose una primera fracción que es agua, cuando no desti- la más agua, se disminuye la presión a 0,2 mm. Hg. La fracción que pasa a 90° C, se disuelve en éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez filtrado y eva- porado el disolvente, se destila a vacío, recogién- dose 4,1 g. (65%) de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a- octahidronaftaleno de P.E. 75° C/0,05 mm. Hg.

3.1.4. 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXVI)

a) 1-tetralona (120)

En un matraz de tres bocas de 1 l. de capacidad, equipado con termómetro, refrigerante de reflujo y tubo aductor de gases, que alcanza la parte inferior del matraz, se ponen 500 ml. de tetralina. La parte superior del refrigerante se conecta a una trompa de agua y se hace vacío, burbujeando aire a través de la masa de reacción, durante 55 horas, a una temperatura comprendida entre 72 y 78° C. El contenido del matraz, se vierte sobre 500 ml. de una disolución 2N de hidróxido sódico, agitando energicamente y calentando la mezcla a 60° C durante 1 hora. Se enfría y se añade una solución 6N de ácido sulfúrico, hasta que se alcanza un pH 8. La capa superior de tetralina y 1-tetralona se separa y se lava con 100 ml. de una disolución 0,5N de ácido sulfúrico y con una disolución de sulfato ferroso al 1%. La capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a vacío. Se recogen dos fracciones, la primera es de tetralina, que no ha reaccionado (350 g.) entre 65 y 72° C/2 mm. Hg. y la segunda de 1-tetralona 70 g. (44%) de P.E. 105-107° C/2 mm. Hg.

b) 1-hidroxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad, equipado con agitador magnético, tubo aductor de gases, refrigerante de reflujo y embudo de adición, protegidos con tubos de cloruro cálcico, se ponen 5 g. (0,03 moles) de 1-tetralona, disueltos en 100 ml. de tetrahidrofurano anhidro, a continuación, se hace pasar nitrógeno y con agitación, se añaden lentamente 20 ml. (0,04 moles) de una disolución al 6,8% de vinillitio en tetrahidrofurano (comercial). Concluida la adición, la mezcla de reacción, se calienta a reflujo 20 horas, pasadas las cuales se enfría y se trata con 200 ml. de una disolución saturada de cloruro amónico en agua. Se extrae con éter varias veces, la fase etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente, aparecen dos productos inmiscibles, que se separan por decantación. El más denso, de color rojo, es 1-hidroxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, que pesa 2,7 g. (45%) y se utiliza sin más purificación en la reacción de deshidratación posterior.

Espectro IR (entre cristales) ν máx.= 3400 (O-H); 3050 (C-H aromáticos); 2920,2860 (C-H); 1600 (C=C aromáticos); 1450 (-CH₂-); 1060 (C-O); 985,900 (CH₂=) cm⁻¹.

c) 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXVI)

En un matraz de una boca de 100 ml. de capacidad, provisto de un separador Dean-Stark, se pone 2,7 g. (0,015 moles) de 1-hidroxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, disueltos en 50 ml. de benceno anhidro, 0,75 g. de yodo resublimado y 0,5 ml. de quinoleina. La mezcla se calienta a ebullición, hasta que no se observa separación de agua, se elimina el disolvente y el 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, 3 g. , se disuelve en una cantidad medida de acetona y se utiliza directamente en las reacciones de cicloadición.

Espectro IR (entre cristales) ν max.=3060, 3010 (C-H aromáticos); 2920, 2840 (C-H); 1600 (C=C); 1450 (-CH₂-); 980, 900 (CH₂=) cm⁻¹.

3.1.5. 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXXII)

a) 1-hidroxi-6-metoxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftale-

Procediendo de una manera análoga en todo al caso de 1-hidroxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, a partir de 8,8 g. (0,05 moles) de 6-metoxi-1-tetralona y 32,5 ml. (0,06 moles) de disolución al 6,8% de vinillitio en tetrahidrofurano, se obtienen 4,8 g. (47%) de 1-hidroxi-6-metoxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que se utiliza como tal, en la deshidratación posterior.

Espectro IR(entre cristales) ν máx.=3410 (O-H); 3080, 3000 (C-H aromáticos); 1600, 1500 (C=C aromáticos); 1240 (-OCH_3); 1035 (C-O); 990, 915 ($\text{CH}_2=$) cm^{-1} .

b) 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno (LXXII)

De manera idéntica que en el caso del 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, a partir de 4,8 g. (0,023 moles) de 1-hidroxi-6-metoxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, se llega a 5 g. de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, que se disuelve en acetona y se utiliza en las reacciones de cicloadición, sin más purificación.

Espectro IR (entre cristales) ν max. = 3080, 3020, 3000
(C-H olef. y aromáticos); 1600, 1540, 1500 (C=C); 1250
(-OCH₃) cm⁻¹

3.2. PREPARACION DE FILODIENOS

3.2.1. 3,6-Piridacín diona. (LXXX)

a) Sal monopotásica de hidracida maleica

Se calienta una disolución de 5,6 g. (0,1 moles) de hidroxido potásico en 100 ml. de agua, y se añaden en pequeñas porciones 11,2 g. (0,1 moles) de hidracida maleica. La disolución obtenida se filtra y se lleva a sequedad, a presión reducida. El sólido resultante, se guarda en un desecador sobre pentóxido de fósforo hasta su utilización. Rendimiento 14,7 g. (98%).

b) Disolución en acetona de 3,6-piridacindiona (LXXX)

(87)

En un matraz de dos bocas de 250 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, termómetro para baja temperatura, tubo de cloruro cálcico y baño de acetona-nieve carbónica, se ponen 2,1 g. (0,02 moles) de hipoclorito de butilo terciario disueltos en 100 ml. de acetona anhidra y se enfría a -60° C. A esta disolución, se añaden, lentamente y con agitación, 3 g. (0,02 moles) de sal monopotásica de hidracida maleica. La mezcla de reacción, se mantiene agitando a -60° C, durante dos horas. La suspensión, se filtra en frío rápidamente, por una placa de vidrio poroso, y el filtrado, se recoge directamente en un matraz colocado también, en un baño de acetona-nieve carbónica. Se obtiene una disolución transparente de color verde de 3,6-piridacindiona.

3.2.2. 4-cloro-4-fenil pirazolín-3,5-diona (CXXXVII) (95)

a) Dihidracida del ácido fenilmalónico

En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad, equipado con refrigerante de reflujo, embudo de adición y baño de hielo, se ponen 70,8 g. (0,3 moles) de fenilmalonato de etilo, recientemente destilado, disueltos en 100 ml. de metanol. Por el embudo de adición, se añaden lentamente 45 ml. de hidrato de hidracina del 80%, disueltos en 50 ml. de metanol. Una vez terminada la adición, se calienta a reflujo durante 1,5 horas y al enfriar, cristaliza la dihidracida del ácido fenilmalónico P.F. 180-182° C, que se utiliza sin recrystalizar en la siguiente reacción. Rendimiento 40,8 g. (77%).

b) 4-fenil-pirazolidin-3,5-diona

Se calienta a reflujo durante 1,5 horas 20,8 g. (0,1 moles) de la dihidracida del ácido fenilmalónico, con 400 ml. de agua y 3 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Al enfriar, cristaliza la 4-fenil-pirazolidindiona, que se recrystaliza de agua ligeramente acidulada. P.F. = 227-229° C. Rendimiento 15,8 g. (90%).

c) Disolución en acetona de 4-cloro-4-fenil-pirazolin-3,5

diona, (CXXXVII)

En un matraz de dos bocas de 250 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, tubo de cloruro cálcico, termómetro de baja temperatura y baño de acetona-nieve carbónica, se enfría a -60° C una disolución de 4,2 g. (0,04 moles) de hipoclorito de butilo terciario, en 100 ml. de acetona anhidra. A continuación, se añade lentamente y agitando 3,5 g. (0,02 moles) de 4-fenil-pirazolidin-3,5-diona la disolución toma color azul instantáneamente, y cuando se ha terminado la adición, se mantiene agitando una hora a -60° C. Pasado este tiempo, se ha disuelto todo el sólido y la disolución así obtenida, de 4-cloro-4-fenil-pirazolin-3,5-diona se utiliza para las reacciones de adición.

3.2.3. Triazolín-3,5-diona (CXV)

a) Alofanato de etilo (110)

En un matraz de dos bocas de 500 ml. de capacidad,

provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo, se calienta con agitación, durante 3 horas, una mezcla de 126 g. (2,1 moles) de urea finamente pulverizada y 108,5 g. (1 mol), de cloroformiato de etilo. Cuando la masa de reacción está aún caliente, se añaden 100 ml. de agua fría, se agita la suspensión y se filtra. El residuo sólido, se lava con tres porciones de 100 ml. de agua cada una y con tres porciones de 100 ml. de éter. El alofanato de etilo, se recristaliza de agua. P.F. 190-191° C. Rendimiento 69,9 g. (53%).

b) Urazolato de hidracina (110)

En un matraz de dos bocas de 1 l. de capacidad, equipado con termómetro y una columna Vigreux de 30 cm. de longitud, provista de cabeza Claisen de destilación, se calienta una mezcla de 66 g. (0,5 moles) de alofanato de etilo, 75 ml. de hidrato de hidracina del 80% y 500 ml. de agua y se comienza a destilar. Cuando se han recogido 250 ml. de destilado, la masa de reacción se enfría a 0° C y se filtra para eliminar el biuret formado. El filtrado, se concentra a la mitad de su volumen, por calefacción y al enfriar, cristalizan 20 g. de urazolato de

hidracina de punto de fusión 188-190° C. Una nueva concentración de las aguas madres rinde 5,2 g. de producto. Por dilución de las aguas madres con metanol, se pueden obtener otros 4 g. de urazolato de hidracina. Rendimiento 29,2 g. (44%).

c) Triazolidín-3,5-diona (110)

En un matraz de 500 ml. de capacidad, equipado con agitador mecánico y refrigerante de reflujo, se hace hervir, con agitación, durante 2 horas una mezcla de 25 g. (0,18 moles) de urazolato de hidracina y 250 ml. de acetona. La masa de reacción se enfría, y el urazol se filtra y se lava con acetona, P.F. 249° C. Rendimiento 16,3 g. (90%).

d) Sal monopotásica de triazolidín-3,5-diona (95)

Sobre una disolución caliente de 1,6 g. (0,029 moles) de hidróxido potásico en 25 ml. de agua, se añaden, poco a poco, 3 g. (0,029 moles) de triazolidín-3,5-diona. La disolución obtenida, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 4,1 g. (99%) de sal monopotásica de triazolidín-3,5-diona, que se guarda en un desecador, sobre

pentóxido de fósforo, hasta su utilización.

e) Disolución en acetona de triazolín-3,5-diona (CXV) (95)

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, tubo de cloruro cálcico, termómetro de baja temperatura y baño de acetona-nieve carbónica, se enfría a -60° C una disolución de 3 g. (0,030 moles) de hipoclorito de butilo terciario, disueltos en 50 ml. de acetona anhidra. A continuación, se añade lentamente y agitando 3,7 g. (0,026 moles) de la sal monopotásica de la triazolidín-3,5-diona. La disolución toma color rojo, que se vá intensificando progresivamente, con la adición de la sal. Cuando se ha concluído la adición, la mezcla de reacción, se mantiene agitando a -60° C, durante 2 horas. La suspensión se filtra en frío rápidamente, por una placa de vidrio poroso y, el filtrado, se recoge directamente en un matraz colocado también en un baño de acetona-nieve carbónica, de esta manera, se obtiene una disolución transparente, intensamente coloreada de triazolín-3,5-diona, que se utiliza directamente para la preparación de aductos.

3.2.4. 3-Pirazolona. (CXXXVIII)

Síntesis de 2-pirazolín-5-ona

Método a

a) 3-hidracino-propionitrilo (108)

En un matraz de tres bocas de 1 l. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se ponen 318,4 g. (6 moles) de acrilonitrilo, y por el embudo de adición se añaden lentamente y con agitación constante 360 g. (6 moles) de hidrato de hidracina del 80%, manteniendo la temperatura entre 30-35° C. Se agita durante dos horas a la misma temperatura, y se elimina el exceso de acrilonitrilo y el agua a presión reducida (30 mm. Hg. y 45° C). El aceite residual 510,7 g. (96%), se utiliza sin purificar para la reacción siguiente.

b) Sulfato de 3-iminopirazol (108)

En un matraz de 3 bocas de 2 l. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición, termómetro, agitador mecánico y baño de hielo y sal, se ponen 308 g. de ácido sulfúrico concentrado (d, 1,8). Con agitación enérgica, se adicionan lentamente 450 ml. de etanol absoluto (99%) procurando que la temperatura no sobrepase los 35° C. A continuación, se añade rápidamente, en cuatro porciones, 85,1 g. (1 mol) de 3-hidracinopropionitrilo, disueltos en 50 ml. de etanol, se calienta a 88-90° C durante 3 minutos y se abandona a temperatura ambiente durante 20 horas. El sulfato de 3-iminopirazol formado, se filtra y se recristaliza de metanol. P.F. 144-145° C. Rendimiento 175 g. (96%).

c) Clorhidrato de 3-pirazolidinona (108)

Se calienta a reflujo durante 6 horas 183 g. (1 mol) de sulfato de 3-iminopirazol disueltos en 150 ml. de agua. En caliente, se añaden, con mucha precaución (reacción fuertemente exotérmica) 48 g. de hidróxido sódico en lentejas, y se acaba de neutralizar con una disolución de 32 g. de hidróxido sódico en 32 ml. de agua. Se enfría, y se añaden 400 ml. de metanol, filtrándose a continuación.

El filtrado se evapora a sequedad, se disuelve en 200 ml. de agua, añadiéndose a continuación 189 g. de ácido clorhídrico del 36%. Se evapora de nuevo a sequedad y el residuo se trata con etanol, cristalizando el clorhidrato de 3-pirazolidinona, que una vez filtrado, se recrystaliza de ácido acético. P.F. 200-205° C. Rendimiento 80 g. (65%).

d) 1-(p-toluensulfonil)-3-pirazolidinona (108)

En un matraz de 3 bocas de 2 l. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se ponen 147 g. (1,2 moles) de clorhidrato de 3-pirazolidinona, 228 g. (1,2 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo y 800 ml. de cloruro de metileno anhidro. Lentamente y con agitación, se añaden, poco a poco, 190 g. de piridina, manteniendo la temperatura a 10° C. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 25 horas, el sólido formado, se filtra y la disolución de cloruro de metileno se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra y evapora a sequedad y el 1-(p-toluensulfonil)-3-pirazolidinona, se recrystaliza de agua. P.F.

154-156° C. Rendimiento 202 g. (84%).

e) Sal Sódica de 1-(p-toluensulfonil)-3-pirazolidinona (108)

A una disolución de 24 g. (0,1 moles) de 1-(p-toluen-sulfonil)-3-pirazolidinona en 200 ml. de acetona, se añá-de lentamente y con agitación 4,2 g. (0,1 moles) de hidró-xido sódico disueltos en 5 ml. de agua y 30 ml. de etanol. A medida que progresa la adición, vá apareciendo un sólido blanco que, una vez filtrado, se seca. El rendimiento de sal sódica de 1-(p-toluensulfonil)-3-pirazolidinona, es de 27 g. (96%).

f) 2-pirazolin-5-ona (CXLI) (108)

Una mezcla de 78,6 g. (0,28 moles) de sal sódica de 1-(p-toluensulfonil)-3-pirazolidinona y 300 ml. de tolueno anhidro, se calientan a reflujo con agitación, hasta que toda la masa de reacción toma color amarillo (20 minutos), se filtra en caliente, y el sólido obtenido, se extráe en contínuo con un extractor Soxhlet y tolueno como disolven-te. El extracto obtenido, junto con las aguas del primer filtrado, se evapora a sequedad, obteniéndose la 2-pira-

zolín-5-ona, que se purifica por sublimación a vacío, (0,1 mm. Hg. y 120° C).P.F. 156° C. Rendimiento 3.g. (13%).

Análisis

Calculado para C₃H₄N₂O

C.-42,85; H.-4,79; N.-33,33

Encontrado

C.-43,09; H.-5,02; N.-33,40

Espectro IR (BrK) ν máx.= 3500-2000 (NH-NH); 1620 (C=O); 1430 (NH); 1240 (NH) cm⁻¹.

Espectro RMN (dimetil sulfóxido) δ =7,4 (d 1H CH-N); 5,5 (d, 1H CH-CO).

Método b

En un matraz de 250 ml. de capacidad, equipado con termómetro y agitador magnético, se ponen 25 g. de ácido DL-málico, 25 g. de sulfato de hidracina y 50 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y se calienta con agitación a 90°

C, hasta que la mezcla de reacción se transforma en una masa líquida transparente (24 horas). Se enfría y se vuelca sobre 100 ml. de agua fría, filtrándose a continuación. El filtrado se neutraliza con una disolución de hidróxido sódico al 50%, se enfría y el sulfato sódico formado, se elimina por filtración. Se añaden 400 ml. de metanol, y se filtra nuevamente, para eliminar la porción de sulfato sódico que ha precipitado. La disolución se evapora a vacío y se filtra de nuevo, si es necesario. El residuo se cromatografía en columna, con gel de sílice como adsorbente y benceno etanol 9 : 1, como eluyente. Se obtienen 3 g. de 2-pirazolín-5-ona, que se purifica por sublimación a vacío (120° C/0,1 mm. Hg). P.F. 150° C. Rendimiento 19%.

Métodos de oxidación de 2-pirazolín-5-ona en presencia de dienos.

Método a: Hipoclorito de butilo terciario como oxidante

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de termómetro de baja temperatura, tubo de cloruro

cálcico, agitador magnético, y baño de acetona-nieve carbónica, se ponen 2,5 g. (0,021 moles) de hipoclorito de butilo terciario, disueltos en 50 ml. de acetona anhidra, y se enfría a -60° C. Poco a poco, y con agitación, se añaden 1,8 g. (0,021 moles) de 2-pirazolín-5-ona y se mantiene agitando a -60° C, durante 2 horas. A continuación, se agrega una disolución de 1,8 g. (0,022 moles) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, en 20 ml. de acetona, enfriada a -60° C, y se mantiene agitando durante 2 horas. Se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío, y el residuo se disuelve en acetato de etilo, añadiéndose posteriormente éter de petróleo, cristalizando un sólido, que se identificó como 3-cloro-2-pirazolín-5-ona (CXLIII), que se recrystaliza de agua. P.F. 207° C. Rendimiento 0,4 g. (18%).

Análisis

Calculado para $C_3H_3N_2O Cl$

C.-30,39; H.-2,55; N.-23,63; Cl.-29,91.

Encontrado

C.-30,57; H.-2,43; N.-24,20; Cl.-29,83

Espectro IR ν máx.=3600-2000 (NH-NH); 1600 (C=O); 1430

(NH); 1215 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (dimetilsulfóxido) $\delta = 7,7$ (d, 1H CH-N);
10,75 (m. ancho 2H NH) ppm.

Método b: Tetracetato de plomo como oxidante

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de termómetro de baja temperatura, tubo de cloruro cálcico, agitador magnético y baño de hielo y sal, se ponen 1 g. (0,011 moles) de 2-pirazolín-5-ona, 0,011 moles de dieno, 2 g. de óxido de magnesio, en 50 ml. de cloruro de metileno anhidro, y se enfría a -10° C. En pequeñas porciones y con agitación, se añaden 4,8 g. (0,011 moles) de tetraacetato de plomo, y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra, y el residuo sólido se lava con varias porciones de cloruro de metileno. El filtrado, junto con las aguas de lavado, se trata con una disolución de bicarbonato sódico al 5% en agua, y posteriormente con agua secándose a continuación sobre carbonato sódico anhidro. Después de filtrar y eliminar

el disolvente a vacío, el residuo obtenido, se trata de la manera adecuada en cada caso.

3.2.5. 5-metil-3-pirazolona (CXXXIX)

a) 3-metil-2-pirazolín-5-ona (CXLII) (111)

En un matraz de dos bocas, de 500 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador magnético, se ponen 130 g. (1 mol) de acetilacetato de etilo, disueltos en 200 ml. de etanol, lentamente y con agitación, se añaden a temperatura ambiente, 55 g. (1 mol) de hidrato de hidracina del 80%, se agita durante 1 hora y se enfría a 0° C, cristalizando la 3-metil-2-pirazolín-5-ona. P.F. 222-224° C. Rendimiento 89 g. (92%).

Método de oxidación de 3-metil-2-pirazolín-5-ona en presencia de dienos.

Método a:

Hipoclorito de butilo terciario como oxidante

En un matraz de dos bocas, de 250 ml. de capacidad, provisto de tubo de cloruro cálcico, termómetro de baja temperatura, agitador magnético y baño de acetona-nieve carbónica, se ponen 22 g. (0,21 moles) de hipoclorito de butilo terciario, disueltos en 100 ml. de acetona anhidra, y se enfría a -60° C. Poco a poco, y con agitación, se añaden 10 g. (0,1 moles) de 3-metil-2-pirazolín-5-ona, con lo que la disolución toma color verde, que desaparece al añadir las últimas porciones de pirazolinona y a la vez precipita un sólido blanco. Se mantiene agitando a -60° C durante 1 hora, y se deja elevar la temperatura a -40° C, observándose la disolución del sólido formado anteriormente, se adicionan 10 g. (0,12 moles) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, disueltos en 30 ml. de acetona enfriada a -60° C. La temperatura se eleva espontáneamente a -20° C, precipitando un sólido, que se filtra a temperatura ambiente. Se obtienen 2,8 g. (21%) de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, (CXLIV), al recrystalizar de metanol. P.F. 224° C.

Análisis

Calculado para $C_4H_5N_2O Cl$

C.-36,25; H.-3,77; N.-21,14; Cl.-26,73

Encontrado

C.-36,38; H.-4,00; N.-20,91; Cl.-26,93

Espectro IR (BrK) ν máx.=3400-2000 (NH-NH); 1620 (C=O);
1400 (NH); 1250 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (dimetilsulfóxido) δ = 11,35 (s, 2H NH);
2,15 (s, 3H CH_3) ppm.

Por concentración de la disolución acetónica obtenida al filtrar la 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, (CXLV), se aísla la 4,4-dicloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, que se re-cristaliza de agua y se sublima a vacío (0,1 mm Hg) P.F.106-108° C. Rendimiento 0,2 g. (1,2%).

Análisis

Calculado para $C_4H_4N_2O Cl_2$

C.-28,74; H.-2,39; N.-16,76; Cl.-42,51

Encontrado

C.-28,48; H.-2,09; N.-16,48; Cl.-42,70

1260 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) $\delta = 2,2$ (s, 3H CH_3) ppm.

Método b:

Tetraacetato de plomo como oxidante

En un matraz de dos bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de tubo de cloruro cálcico, termómetro de baja temperatura, agitador magnético y baño de hielo y sal, se ponen 0,02 moles de 3-metil-2-pirazolín-5-ona, 3g. de óxido de magnesio y 0,02 moles de dieno, en 50 ml. de cloruro de metileno anhidro y se enfría a -15°C . Con agitación y en pequeñas porciones, se añaden 0,02 moles de tetraacetato de plomo y se mantiene agitando a -10°C durante 2 horas. Se filtra y el residuo sólido se lava con varias porciones de cloruro de metileno, el filtrado, junto con las aguas de lavado, se trata con una disolución de bicarbonato sódico al 5% en agua, y posteriormente con agua, secándose sobre carbonato sódico anhidro. Se filtra, se evapora a sequedad y el residuo se trata de la manera adecuada a cada caso.

Método de oxidación de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona,
en presencia de dienos.

En un matraz de dos bocas, provisto de tubo de cloruro cálcico, termómetro de baja temperatura, agitador magnético y baño de hielo y sal, se ponen 0,007 moles de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, 1 g. de óxido de magnesio, 0,009 moles de dieno y 50 ml. de acetonitrilo y se enfría a -10° C. En pequeñas porciones y con agitación, se añaden 0,007 moles de tetraacetato de plomo y se agita durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le deja alcanzar la temperatura ambiente y se filtra; el sólido filtrado, se lava con varias porciones de acetonitrilo. Las soluciones obtenidas, se evaporan a sequedad, se disuelven en cloroformo, lavándose con disolución de bicarbonato sódico al 5% en agua y, posteriormente, con agua, se seca sobre carbonato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se trata del modo adecuado en cada caso.

3.3. SINTESIS DE ADUCTOS

3.3.1. Aductos de 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

5,8-dihidro-6,7-dimetil-1H-pirazolo-(1,2-a)piridacín-1-ona(CXLVI)

A partir de 1 g. (0,011 moles) de 2-pirazolín-5-ona y 0,9 g. (0,011 moles) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, según el procedimiento general (pág.131) se obtiene un aceite que solidifica al secarse a vacío y se purifica por sublimación a vacío (0,02 mm. Hg y 110° C). El 5,8-dihidro-6,7-dimetil-1H-pirazolo(1,2-a)piridacín-1-ona funde en el intervalo 112-121° C. Rendimiento 0,1 g. (5%).

Análisis

Calculado para $C_9H_{12}N_2O$

C.-65,82 H.-7,36; N.-17,06

Encontrado

C.-66,07; H.-7,29; N.-17,18

Espectro IR (BrK) ν máx.=3080 (C=C); 2910, 2850 (C-H); 1615 (C=O) cm^{-1}

Espectro RMN (Cl_3CD) δ =7,4 (d 1H CH-N); 5,55 (d 1H CH-CO); 4,1 (m ancho 4H $-CH_2-$); 1,8 (s 6H CH_3) ppm.

2-cloro-5,8-dihidro-3,6,7-trimetil-1H-pirazolo(1,2-a)piridacín-1-ona.(CXLVII)

zolín-5-ona y 0,6 g. (0,007 moles) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, siguiendo el procedimiento general (pág.136) se aisla la 2-cloro-5,8-dihidro-3,6,7-trimetil-1H-pirazolo(1,2-a)piridacin -1-ona que se purifica por recristalización en benzeno-ciclohexano y sublimación posterior a vacío (0,01 mm. Hg y 120° C)P.F.175-177° C. Rendimiento 0,3 g. (20%).

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{13}N_2O Cl$

C.-56,49; H.-6,12; N.-13,18; Cl.-16,66

Encontrado

C.-56,23; H.-6,05; N.-13,02; Cl.-16,88

Espectro IR (BrK) ν máx.=2930,2850 (C-H);1635 (C=O);1455 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ =4 (d, ancho, 4H CH-N);2,2 (s,3H CH₃);1,77 (s, 6H, CH₃) ppm.

3.3.2. Aducto de 3-metil-1,3-pentadieno

2-cloro-2-fenil-5,8-dihidro-5,6-dimetil-2H-pirazolo

(1,2-a)piridacin -1,3-diona. (CXLVIII)

A la disolución previamente preparada (CXXXVII) de 4-cloro-4-fenil-pirazolidín-3,5-diona, se añade lentamente y agitando, una disolución enfriada a -60° C de 1,6 g. (0,02 moles) de 3-metil-1,3-pentadieno en 10 ml. de acetona, agitándose durante 1 hora. Se deja alcanzar la temperatura ambiente con lentitud y el disolvente se elimina por evaporación al vacío. El aceite residual se trata con acetato de etilo, cristalizando 0,5 g. de 4-cloro-4-fenil-pirazolidín-3,5-diona; las aguas.madres se evaporan y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando benceno como eluyente. La 2-cloro-2-fenil-5,8-dihidro-5,6-dimetil-2H-pirazolo-(1,2-a)piridacin-1,3-diona, se recristaliza de etanol-agua. P.F. $114-115^{\circ}$ C. Rendimiento 0,6 g. (10,2%).

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{15}N_2O_2Cl$

C.-61,96; H.-5,20; N.-9,63; Cl.-12,19

Encontrado

C.-61,95; H.-5,14; N.-9,51; Cl.-12,27

Espectro IR (BrK) ν máx.=2980,2840 (C-H);1750,1700 (C=O); 1450 (-CH₂-);1350 (CH₃)cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ =7,9-7,3 (m, ancho 5H aromáticos);

1,4 (d, 3H CH₃) ppm.

3.3.3. Aductos de 1-vinilciclohexeno-1

5,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-pirazolo(1,2-a)cinolín-1-ona.(CXLIXb)

A partir de 2,1 g. (0,024 moles) de 2-pirazolín-5-ona y 2,5 g. (0,024 moles) de 1-vinilciclohexeno-1, según el procedimiento general (pág.131) se obtiene un residuo que se sublima a presión reducida (0,2 mm. Hg y 120° C). El 5,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-pirazolo(1,2-a)cinolín-1-ona, se recristaliza de cloroformo-éter de petróleo.P.F. 107-110° C. Rendimiento 0,5 g. (11%).

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₄N₂O

C.-69,44; H.-7,41; N.-14,72

Encontrado

C.-69,42; H.-7,50; N.-14,82

Espectro IR (BrK) ν máx.=3080 (C=C); 2940, 2850 (C-H); 1680 (C=O); 1445 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl_3CD) δ =7,4 (d, 1H CH-N);5,6 (m, 1H etilénico y 1H CH-CO);4,7-3,9 (m, ancho 3H CH-N);2,9-1 (m, ancho 8H cicloalcanicos) ppm.

5,7,8,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirazolo(1,2-a)cinolín-1-ona.(CLb)

A partir de 2 g. (0,02 moles) de 3-metil-2-pirazolín-5-ona y 2,2 g. (0,02 moles) de 1-vinilciclohexeno-1, según el método general (pág.135) se obtiene un sólido que se sublima a presión reducida (0,2 mm. Hg y 100° C) y se recristaliza de cloroformo-éter de petróleo. El 5,7,8,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirazolo(1,2-a) -cinolín-1-ona, funde a 93-95° C. Rendimiento 2,2 g. (54%).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

C.-70,55; H.-7,89; N.-13,71

Encontrado

C.-70,27; H.-8,01; N.-13,51

Espectro IR (BrK) ν máx.=2915,2845 (C-H);1620 (C=O);1410 (-CH₂-) cm^{-1} .

4

(s, 1H CH-CO); 4,5-3,7 (m, ancho 3H CH-N); 2,15 (s, 3H CH₃);
2,8-1 (m, ancho 8H cicloalcanicos) ppm.

2-cloro-5,7,8,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirazolo(1,2-a)
cinolín-1-ona.(CL1b)

A partir de 1g. (0,007 moles) de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona y 0,75 g. (0,007 moles) de 1-vinilciclohexeno-1 siguiendo el procedimiento general (pág.136) se obtiene un sólido que se recristaliza de ciclohexano y se sublima a presión reducida (0,05 mm. Hg y 150° C). El 2-cloro-5,7,8,9,10,10a-hexahidro-3-metil-1H-pirazolo(1,2-a)cinolín-1-ona, funde a 191-193° C. Rendimiento 0,2 g. (12%).

Análisis

Calculado para C₁₂H₁₅N₂O Cl

C.-60,40; H.-6,29; N.-11,74; Cl.-14,84

Encontrado

C.-60,14; H.-6,05; N.-11,73; Cl.-14,63

Espectro IR (BrK) ν máx.=2930,2840 (C-H);1650 (C=O) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ =5,6 (m, 1H etilénico);4,7-3,7

cánicos) ppm.

3.3.4. Aductos de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno

13,14-diaza-15,17a-dioxo-9(11),16(17)-D-homogonadieno. (CLII)

A la disolución previamente preparada (LXXX) de 3,6-piridancidiona, se añaden con agitación y lentamente, una disolución de 3 g. (0,018 moles) de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, disueltos en 25 ml. de acetona enfriada a -60° C y se mantiene agitando a esta temperatura durante 1 hora. Se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y el aceite residual, se cromatografía en columna sobre alúmina (actividad IV) y benceno-etanol 9:1 como eluyente. Se aísla el 13,14-diaza-15,17a-dioxo-9(11),16(17)-D-homogonadieno que se recristaliza de benceno-éter de petróleo. P.F. 140-141° C. Rendimiento 0,5 g. (10,2%).

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$

C.-70,56; H.-7,40; N.-10,28

Espectro IR (BrK) ν máx.=3050 (C=C); 2915, 2855 (C-H); 1630 (C=O); 1585 (aromáticos); 1420 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ = 6,9 (s, 2H CH-CO); 5,63 (m, ancho 1H etilénico); 5,1 y 4,65 y 4 (m, 3H CH-N); 2,7-1 (m, ancho 14H cicloalcanicos) ppm.

13,14-diaza-16-cloro-16-fenil-15,17-dioxo-9(11)-goneno.(CLIII)

A una disolución previamente preparada (CXXXVII) de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona se añade lentamente y agitando, una disolución enfriada a -60° C de 3 g. (0,018 moles) de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, en 10 ml. de acetona. La disolución se decolora inmediatamente, y se mantiene agitando a -60° C durante 1 hora. Se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el aceite residual, se trata con acetato de etilo, cristalizando 0,6 g. de 4-cloro-4-fenil-pirazolidín-3,5-diona. P.F. 220-222° C. (ácido acético). A partir de las aguas madres, se obtiene el 13,14-diaza-16-cloro-16-fenil-15,17-dioxo-9(11)-goneno que se recristaliza de ácido acético. P.F. 160-162° C.

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{23}N_2O_2Cl$

C.-68,00; H.-6,25; N.-7,55; Cl.-9,56

Encontrado

C.-68,22; H.-5,98; N.-7,53; Cl.-9,47

Espectro IR (BrK) ν máx.= 2920, 2850 (C-H); 1750, 1700 (C=O); 1440 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ = 7,9-7,3 (m 5H aromáticos); 5,6 (s, ancho 1H etilénico); 4,7 y 4,3 (m 3H CH-N); 2,8-1 (m, ancho 14H cicloalcanicos) ppm.

13,14,16-triaza-15,17-dioxo-9(11)-goneno. (CLIV)

A la disolución previamente preparada (CXV), de triazolín-3,5-diona, se adiciona, lentamente, una disolución enfriada a -60° C de 3g. (0,018 moles) de 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno en 25 ml. de acetona, la mezcla se mantiene agitando a -60° C durante 1 hora, sin que aparentemente se observe reacción, se deja aumentar lenta-

solución a 0-5° C. Se elimina el disolvente a vacío, y el aceite residual se trata con acetato de etilo, cristalizando un producto que se recrystaliza de dimetilsulfóxido-agua y fijando su punto de fusión en 197-200° C. Se obtienen 1,2 g. (17,9%) de 13,14,16-triaza-15,17-dioxo-9(11)-goneno.

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_2$

C.-64,34; H.-7,32; N.-16,07

Encontrado

C.-64,21; H.-7,21; N.-16,26

Espectro IR(BrK) ν máx.=3160 (NH); 3030 (C=C); 2920, 2850 (C-H); 1750 (CO-NH); 1720, 1690 (C=O); 1440 (NH-C=N); 1240 (C-NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (dimetilsulfóxido) δ =5,65 (m 1H etilénico); 4,25 (m 1H CH-N); 3,85 (m 2H CH-N); 2,1-0,7 (m 14H cicloalcanicos)ppm.

3.3.5. Aductos de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

A la disolución previamente preparada (CXV) de triazolín-3,5-diona se adiciona, lentamente, con agitación, una disolución, enfriada a -60° C de 2,7 g. (0,014 moles) de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno en 25 ml. de acetona. La agitación se continúa por espacio de 1 hora a la misma temperatura, se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se mantiene en reposo durante 12 horas más. El sólido formado se filtra, identificándose como un polímero de la hidracida de partida. Las aguas madres, se concentran a sequedad y el aceite formado, se trata con acetato de etilo, precipitando el 13,14,16-triaza-10-metil-3,15,17-trioxo-9(11)-goneno, que se recristaliza de benceno-éter de petróleo. P.F. $219-221^{\circ}$ C. Rendimiento 1,2g. (29,7%)

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{19}N_3O_3$

C.-62,26; H.-6,61; N.-14,52

Encontrado

C.-62,45; H.-6,47; N.-14,34

Espectro IR (BrK) ν máx.= 3170 (NH); 3040 (C=C); 2940 (C-H); 1770 (CO-NH); 1750,1700 (C=O); 1415 (NH-C=N);

1220 (C-NH) cm^{-1} .
Espectro RMN (Cl_3CD) δ = 9,9 (s, 1H NH); 5,5 (s, ancho 1H etilénico); 4,4-3,6 (m, 3H CH-N); 2,6-1,5 (m, ancho 11H cicloalcánicos); 1,3 (s, 3H CH_3) ppm.

13,14-diaza-10-metil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno.(CLVIb)

A partir de 1,5 g. (0,014 moles) de 2-pirazolín-5-ona, y 2,5 g. (0,013 moles) de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno según el procedimiento general (pág.131) se obtiene un aceite que se cromatografía en columna sobre gel de sílice y benceno:etanol 19:1 como eluyente. El 13,14-diaza-10-metil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno, se recristaliza de benceno-ciclohexano.P.F. 164-166° C. Rendimiento 0,5 g. (14,2%).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-70,55; H.-7,40; N.-10,28

Encontrado

Espectro IR (BrK) ν máx.= 2940,2900 (C-H); 1700,1630 (C=O); 1450 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ = 7,45 (d, 1H CH-N); 5,7 (d, 1H CH-CO); 5,5 (m, 1H etilénico); 4,7-3,4 (m, 3H CH-N); 2,9-1,6 (m, ancho 11H cicloalcanicos); 1,3 (s, 3H CH₃) ppm.

13,14-diaza-10,17-dimetil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno(CLVIIb)

A partir de 2g. (0,02 moles) de 3-metil-2-pirazolín-5-ona y 3,8 g. (0,02 moles) de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, siguiendo el método general, (pág.135), se obtiene un aceite, que se cromatografía en columna sobre gel de sílice y benceno:etanol 9:1 como eluyente. El 13,14-diaza-10,17-dimetil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno, se recristaliza de benceno-ciclohexano. P.F. 198-200° C. Rendimiento 0,57 g. (10%).

Análisis

Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₂

C.-71,29; H.-7,74; N.-9,78

Espectro IR (BrK) $\nu = 2960, 2940$ (C-H); $1690, 1640$ (C=O); 1450 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) $\delta = 5,43$ (m, 1H etilénico); $5,43$ (d, 1H CH-CO); $4,7-3,2$ (m, 3H CH-N); $2,8-1,7$ (m, ancho 11H cicloalcánicos); $2,1$ (s, 3H CH₃); $1,2$ (s, 3H CH₃ angular) ppm.

13,14-diaza-16-cloro-10,17-dimetil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno (CLVIIIb)

A partir de 1,4 g. (0,01 moles) de 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona y 2 g. (0,01 moles) de 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, siguiendo el método general, (pág.136) se obtiene un aceite que se cromatografía en columna, sobre gel de sílice y benceno como eluyente. Se aísla un producto sólido que se recristaliza de ciclohexano. P.F. 193-195° C. Rendimiento 0,4 g. (12%). Identificado como 13,14-diaza-16-cloro-10,17-dimetil-3,15-dioxo-9(11),16-gonadieno.

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{21}N_2O_2Cl$

C.-63,67; H.-6,55; N.-8,73; Cl.-11,04

Encontrado

C.-63,49; H.-6,66; N.-8,92; Cl.-11,14

Espectro IR (BrK) ν máx.= 2940 (C-H); 1700,1650 (C=O)
cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl_3CD) δ = 5,3 (m, 1H etilénico); 4,5-3
(m, 3H CH-N); 2,6-0,6 (m, ancho 11H cicloalcanicos);
1,2 (s, 3H CH_3 angular) ppm.

3.3.6. Aductos de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.

13,14-diaza-15,17a-dioxo-1,3,5 (10),9(11),16(17)-D-homo-
gonapentaeno.(CLIX)

A una disolución, previamente preparada (LXXX), de 3,6-piridacindiona, se añaden, con agitación y lentamente, una disolución de 2,8 g. (0,018 moles) de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno en 20 ml. de acetona enfriada a -60° C, y se mantiene, agitando, a esta temperatura durante 1 hora, se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se evapora el disolvente, y el aceite residual, se cromatografía en columna sobre gel de sílice y benceno-etanol 9:1 como eluyente. Se aísla el 13,14-diaza-15,17a-dioxo-1,3,5(10),9(11),16(17)-D-homogonapentaeno, que se recristaliza de acetato de etilo. P.F. $180-182^{\circ}$ C. Rendimiento 0,7 g. (14,2%).

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_2$

C.-72,16; H.-5,29; N.-10,52

Encontrado

C.-71,95; H.-5,03; N.-10,59

Espectro IR (BrK) ν máx.= 1635 (C=O); 1585 (aromáticos); 1415 ($-CH_2-$) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) δ = 7,6-7,1 (m, 4H aromáticos); 6,9 (s, 2H CH-CO); 6,15 (m, ancho 1H etilénico); 5,35-

4,85 y 4,4-3,9 (m, 3H CH-N); 3,1-1,9 (m, ancho 2H cicloalcánicos) ppm.

Ensayo de obtención del aducto de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona y 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.

A una disolución previamente preparada, (CXXXVII), de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona se añade, lentamente y agitando, una disolución, enfriada a -60° C, de 2,4 g. (0,016 moles) de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno en 20 ml. de acetona, con lo que desaparece el color azul característico. Se agita a -60° C durante 1 hora, y se deja 12 horas en reposo, a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente, y el aceite residual se cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente benceno-etanol 9:1. Se obtienen productos aceitosos que no se pueden identificar.

13,14,16-triaza-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno.(CLX)

A una disolución, previamente preparada, (CXV), de triazolín-3,5-diona, se añade, lentamente, una disolución, enfriada a -60° C, de 2,8 g. (0,018 moles) de 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno en 20 ml. de acetona, con lo que desaparece la coloración roja característica. La mezcla de reacción, se mantiene agitando 1 hora a -60° C, y se deja que alcance, lentamente, la temperatura ambiente, apareciendo un sólido, que se separa por filtración. Se obtienen 0,7 g. (15,2%) de 13,14,16-triaza-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno, por recristalización en ácido acético. P.F. 300° C (d).

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_2$

C.-65,87; H.-5,13; N.-16,46

Encontrado

C.-66,00; H.-5,25; N.-16,52

Espectro IR (BrK) ν máx.= 3140 (NH); 3020 (C=C); 1740 (CO-NH); 1710,1690 (C=O); 1425 (NH-C=N); 1238 (C-NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (CF_3 -COOH) δ = 7,7-7 (m, 4H aromáticos);

6,22 (s ancho 1H etilénico); 4,72 y 4,5 (m 3H CH-N);
3,3-2,8 y 2 (m 4H cicloalcánicos) ppm.

3.3.7 Aductos de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno
13,14-diaza-3-metoxi-15,17a-dioxo-1,3,5(10),9(11),
16-D-homonapentaeno. (CLXI)

A una disolución, previamente preparada (LXXX) de 3,6-piridacindiona, se añade, con agitación y lentamente, una disolución de 3,3 g. (0,018 moles) de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno en 20 ml. de acetona enfriada a -60° C con lo que el color verde característico desaparece. Se mantiene, agitando, a -60° C durante 2 horas y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se evapora a vacío y el residuo se cromatografía en columna, sobre alúmina (actividad IV) utilizando benceno-etanol 9:1 como eluyente. Se aísla el 13,14-diaza-3-metoxi-15,17a-dioxo-1,3,5(10),9(11), 16-D-homogonapentaeno que cristaliza de acetato de etilo. P.F. 183-184° C. Rendimiento 0,9 g. (18,7%).

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_3$

C.-68,90; H.-5,40; N.-9,45

Encontrado

C.-68,69; H.-5,15; N.-9,24

Espectro IR (BrK) ν máx. = 1635 (C=O); 1600,1500 (aromáticos); 1420 (-CH₂-); 1290 (CH₃-O) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ = 7,5-6,6 (m, 3H aromáticos); 6,9 (s, 2H CH-CO); 5,95 (m, ancho 1H etilénico); 5,3-4,8 y 4,22 (m, 3H CH-N); 3,73 (s, 3H CH₃-O); 3 y 1,9 (m, 4H cicloalcanicos) ppm.

13,14-diaza-16-cloro-16-fenil-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10),
9(11)-gonatetraeno. (CLXII)

A una disolución, previamente preparada, (CXXXVII), de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona se añade, lentamente y agitando, una disolución enfriada a -60° C. de 3 g.(0,01 moles) de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, en 20 ml. de

acetona, con lo que desaparece el color azul característico. Se mantiene, agitando, a -60° C durante 1 hora y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Se evapora a vacío y el aceite residual, se trata con acetato de etilo durante 24 horas a 0° C, cristalizando un sólido, identificado como la 4-cloro-4-fenil-pirazolidín-3,5-diona. Por adición de etanol a las aguas madres, precipita el 13,14-diaza-16-cloro-16-fenil-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno, que se recrystaliza de ácido acético. P.F. $150-151^{\circ}$ C. Rendimiento 0,8 g. (12,6%).

Análisis

Calculado para $C_{22}H_{19}N_2O_3Cl$

C.-66,91; H.-4,84; N.-7,09; Cl.-8,97

Encontrado

C.-66,81; H.-5,05; N.-6,98; Cl.-9,21

Espectro IR (BrK) ν máx.= 1755,1700 (C=O); 1600,1500 (aromáticos); 1445 ($-CH_2-$); 1250 (CH_3-O) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3 CD) δ = 7,9-7,3 y 6,9-6,6 (m 8H aromáticos); 6,05 (m ancho 1H etilénico); 4,7-4,3 (m 3H CH-N); 3,8

(s, 3H CH₃-O); 3 y 2 (m, 4H cicloalcánicos) ppm.

13,14,16-triaza-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno
CLXIII.

A una disolución, previamente preparada, (CXV), de triazolín-3,5-diona, se añade lentamente una disolución, enfriada a -60° C, de 3,3 g. (0,018 moles) de 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno, en 25 ml. de acetona, con lo que desaparece la coloración roja característica. La mezcla de reacción, se mantiene agitando a -60° C, durante 1 hora, apareciendo un sólido blanco que se separa por filtración. Se obtienen 1,5g (29,2%) de 13,14,16-triaza-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno, por recristalización en ácido acético. P.F. 273-274° C.

Análisis

Calculado para C₁₅H₁₅N₃O₃

C.-63,14; H.-5,29; N.-14,72

Encontrado

C.-63,43; H.-5,25; N.-14,58

Espectro IR (BrK) ν máx. = 3140 (NH); 3030 (C=C); 2900 (C-H); 1755 (CO-NH); 1720, 1690 (C=O); 1610, 1500 (aromático); 1420 (NH-C=N); 1250 (CH₃-O); 1240 (C-NH) cm⁻¹.

Espectro RMN (CF₃-COOH) δ = 7,7-7,5 y 7,1-6,9 (m, 3H aromáticos); 6,2 (s, ancho 1H etilénico); 4,8-4,5 (m, 3H CH-N); 4 (s, 3H CH₃-O); 3,4-2,9 (m, ancho 4H cicloalcanicos) ppm.

3.4. HIDROGENACION DE ADUCTOS

Procedimiento general de hidrogenación de aductos

Una disolución de 0,004 moles de aducto, en 100 ml. de disolvente adecuado, y 0,25 g. de paladio sobre carbono al 10%, se pone en un hidrogenador; tipo Parr, se hace vacío en su interior, se introduce hidrógeno a presión y se comienza a agitar, a temperatura ambiente. Cuando la absorción de hidrógeno ha cesado, se filtra el catalizador, se elimina el disolvente a vacío y el residuo, se recristaliza de un disolvente apropiado.

Aducto hidrogenado de triazolín-3,5-diona y 1-vinil-3,4,4a,
5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

13,14,16-triaza-15,17-dioxogonano (CLXVII)

Se hidrogenan 0,8 g. (0,003 moles) de 13,14,16-triaza-15,
17-dioxo-9(11)-goneno en 200 ml. de etanol absoluto, a una
presión de 2,4 atm. (40 p.s.i.) El 13,14,16-triaza-15,17-
dioxogonano, se recristaliza de benceno. P.F. 243-244° C.
Rendimiento 0,6 g. (75%)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{21}N_3O_2$

C.-63,87; H.-7,98; N.-15,96

Encontrado

C.-64,06; H.-8,16; N.-15,77

Espectro IR (BrK) ν máx.=3140 (NH); 2910,2830 (CH); 1750
1720,1700 (C=O); 1440 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN (dimetil sulfóxido) δ = 10,9 (s, ancho 1H
NH); 3,9-2,8 (m, ancho 3H CH-N y 1H alifático); 2,2-0,5

(m; ancho 16H cicloalcanicos) ppm.

Aducto hidrogenado de triazolín-3,5-diona y 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.

13,14,16-triaza-15,17-dioxo-1,3,5(10)-gonatrieno. (CLXVIII)

Se hidrogenan 0,5g(0,002 moles) de 13,14,16-triaza-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonatetraeno disueltos en 100 ml. de ácido acético glacial, a una presión de 2,4 atm. (40 p.s.i.) El 13,14,16-triaza-15,17-dioxo-1,3,5(10)-gonatrieno, se re-cristaliza de etanol. P.F. 287-289° C. Rendimiento 0,4g.(80%).

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{15}N_3O_2$

C.-65,35; H.-5,87; N.-16,33

Encontrado

C.-65,22; H.-5,97; N.-16,26

Espectro IR (BrK) ν máx.= 3140 (NH); 1770,1735, 1700 (C=O); 1420 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{CF}_3\text{-COOH}$) $\delta = 7,25$ (s, 4H aromáticos);
4,7-4,2 y 3,2 (m, 3H CH-N); 3,3-1,5 (m, 7H cicloalcaní-
cos) ppm.

Aducto hidrogenado de triazolín-3,5-diona y 6-metoxi-1-vinil-
3,4-dihidronaftaleno.

13,14,16-triaza-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10)-gonatrieno(C LXIX)

Se hidrogenan 1,6 g. (0,006 moles) de 13,14,16-triaza-3-me-
toxi-15,17-dioxo-1,3,5 (10) ,9(11)-gonatetraeno, disueltos
en 200 ml. de ácido acético glacial, a una presión de 2,4
atm. (40 p.s.i.). El 13,14,16-triaza-3-metoxi-15,17-dioxo-
1,3,5,(10)-gonatrieno, se recristaliza de etanol. P.F. 233-
235° C. Rendimiento 1,3 g. (81%).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

C.-62,70; H.-5,96; N.-14,62

Encontrado

C.-62,45; H.-6,14; N.-14,90

Espectro IR (BrK) ν máx.= 3130 (NH); 1750,1700 (C=O);

1600,1500 (C=C aromáticos); 1420 (NH) cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{CF}_3\text{-COOH}$) $\delta = 7,3-6,6$ (m, 3H aromáticos);
4,6-4 y 3,6-2,8 (m, 3H, CH-N); 3,6-2,8 y 2,2-1,85 (m,
7H cicloalcanicos) ppm.

Aducto hidrogenado de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona y
1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

13,14-diaza-16-fenil-15,17-dioxo-gonano. (CLXV)

Se hidrogenan 1 g. (0,002 moles) de 13,14-diaza-16-cloro-
16-fenil-15,17-dioxo-9(11)-goneno, disueltos en 200 ml. de
etanol absoluto, a una presión de 2,4 atm. (40 p.s.i.). El
13,14-diaza-16-fenil-15,17-dioxogonano, se recristaliza de
etanol. P.F. 204-206° C. Rendimiento 0,6 g. (65%).

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

C.-74,52; H.-7,74; N.-8,27

Encontrado

C.-74,32; H.-7,99; N.-7,98

Espectro IR (BrK) ν máx. = 2920, 2840 (C-H); 1700 (C=O);
1570 (C=C aromáticos); 1440 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (CF₃-COOH) δ = 7,4 (s, 5H aromáticos); 5-4,2
y 3,6 (m, 3H CH-N); 2,8-1,1 (m, 17H cicloalcanicos) ppm.

Aducto hidrogenado de 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona y
6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno.

13,14-diaza-16-fenil-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10)-gonatrieno
(CLXVI)

Se hidrogenan 0,5 g. (0,0012 moles) de 13,14-diaza-16-
cloro-16-fenil-3-metoxi-15,17-dioxo-1,3,5(10),9(11)-gonate-
traeno, disueltos en 100 ml. de metanol absoluto, a una pre-
sión de 2,4 atm. (40 p.s.i.). El 13,14-diaza-16-fenil-3-me-
toxi-15,17-dioxo-1,3,5(10)-gonatrieno, se recristaliza de
etanol. P.F. 220-221° C. Rendimiento 0,3 g. (65%).

Análisis

Calculado para C₂₂H₂₂N₂O₃

C.-72,90; H.-6,11; N.-7,72

Encontrado

C.-72,96; H.-6,36; N.-7,68

Espectro IR (BrK) ν máx.=2950 (C-H); 1700 (C=O); 1600 (C=C aromáticos) cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{CF}_3\text{-COOH}$) δ = 7,6-6,7 (m, 8H aromáticos); 5-4,3 y 3,9-3,2 (m, 3H CH-N); 3,2-2,3 (m, 7H cicloalcanicos) ppm.

Aducto hidrogenado de 3,6-piridacindiona y 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno.

13,14-diaza-15,17a-dioxo-D-homogonano. (CLXIV)

Se hidrogenan 0,5 g. (0,0018 moles) de 13,14-diaza-15,17a-dioxo-9(11),16-D-homogonadieno, disueltos en 100 ml. de etanol absoluto, a una presión de 1,8 atm. (30 p.s.i.). El 13,14-diaza-15,17a-dioxo-D-homogonano, se recristaliza de ciclohexano. P.F. 194-195° C. Rendimiento 0,4 g. (80%).

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_2$

C.-69,24. H.-8,43. N.-10,11

Encontrado

C.-69,53. H.-8,75. N.-10,13

Espectro IR (BrK) ν máx.= 2915,2860 (C-H); 1680,1664 (C=O);
1460 (-CH₂-) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) δ = 4,8 (m, ancho 3H CH-N); 2,55
(s, 4H CH₂-CO); 2,1-1,1 (m, ancho 17H cicloalcanicos) ppm.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En un estudio general sobre las aplicaciones de la síntesis diénica para la obtención de estructuras poliazapolicíclicas, se ha pretendido la síntesis de sistemas 1,3,14-diaza esteroidicos de posible interés farmacológico, por reacción de filodienos nitrogenados con dienos vinilbicíclicos. Algunos de estos filodienos se han preparado por primera vez por métodos conocidos. Por otra parte, se ha puesto a punto algunos métodos nuevos de síntesis de dienos.

- 1º Mediante un nuevo método se ha sintetizado la 2-pirazolín-5-ona, a partir del ácido DL-málico.

- 2º En un intento de oxidación con HBT de la 2-pirazolín-5-ona, se ha obtenido por primera vez la 4-cloro-2-pirazolín-5-ona. A partir de la 3-metil-2-pirazolín-5-ona, se ha llegado a la 4-cloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona y la 4,4-dicloro-3-metil-2-pirazolín-5-ona, ésta última ya anticipada en la literatura.

- 3º Se han obtenido por primera vez la 3-pirazolona y la 4-cloro-5-metil-3-pirazolona, que no se han aislado debi-

a su inestabilidad, por lo que se han hecho reaccionar "in situ" con los correspondientes dienos.

- 4º Se han obtenido y caracterizado los aductos 1:1 del 2,3-dimetil-1,3-butadieno con la 3-pirazolona y la 4-cloro-5-metil-3-pirazolona.
- 5º Analogamente se ha preparado el del 3-metil-1,3-pentadieno con la 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona.
- 6º Con 1-vinil-1-ciclohexeno se ha llegado a los aductos correspondientes con la 3-pirazolona, la 5-metil-3-pirazolona y la 4-cloro-5-metil-3-pirazolona, identificándose en cada caso, uno solo de los dos isómeros posibles.
- 7º Se han obtenido 13,14-diaza y 13,14,16-triazaesteroides por reacción del 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno con 3,6-piridacindiona, 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona y triazolín-3,5-diona.
- 8º Por reacción del 8a-metil-6-oxo-1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno con triazolín 3,5-diona, se ha obtenido el dioxo-triazaesteroide correspondiente y con la

3-pirazolona, la 5-metil-3-pirazolona y la 4-cloro-5-metil-3-pirazolona, se ha aislado solo uno de los isómeros posibles en cada caso, identificándose mediante técnicas de resonancia magnética protónica y de Carbono-13.

- 9º Se han obtenido los aductos 1:1 referibles a estructuras de 13,14-diaza y 13,14,16-triaza esteroides, del 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con la 3,6-piridacindiona y la triazolín-3,5-diona, sin que tras varios ensayos, fuera posible la síntesis del aducto con la 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona.
- 10º Analogamente, se obtuvieron los aductos del 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con la 3,6-piridacindiona, la 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona y la triazolín-3,5-diona.
- 11º Se han hidrogenado los aductos del 1-vinil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno con la 3,6-piridacindiona, la 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona y la triazolín-3,5-diona; del 1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con la triazolín-3,5-diona; del 6-metoxi-1-vinil-3,4-dihidronaftaleno con la 4-cloro-4-fenil-pirazolín-3,5-diona y triazolín-3,5-diona, identificándose los compuestos obtenidos.

12º En la hidrogenación de los aductos de la 4-cloro-4-fenilpirazolín-3,5-diona, se ha producido la hidrogenolisis del enlace carbono-cloro, obteniéndose los correspondientes dihidrocompuestos deshalogenados.

13º Los productos obtenidos se han caracterizado mediante sus análisis elementales cuantitativos, los espectros de IR y de RMN protónica y, en determinados casos, de Carbono-13.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Morand, P. y Lyall, J.; Chem. Rev. 68,85 (1968).
2. Huisman, H.O.; Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 10 (7), 450 (1971).
3. Ninomiya, I.; Yuki Gosei Kagaku Kyukai Shi, 30 (4), 318-42 (1972).
4. Singh, H., Parashar, V.V. y Padmanabhan, S.; J. Sci. Ind. Res. (India), 25,200 (1966).
5. "Steroids Reactions", Djerassi, C.; Ed. Holden-Day, Inc. San Francisco, Calif., 457 (1963).
6. Tilak, B.D.; J. Indian Chem. Soc. 36,509 (1959).
7. Rossels, G.; Ingr. Chimiste, 43,73 (1961).
8. Braña, M.F., Lora-Tamayo, M., Navarro, P. y Soto, J.L.; Tetrahedron Letters, 1523 (1969).
9. Marco, B.; Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid.
10. Alauddin, M. y Martin-Smith, M.; J. Pharm. Pharmacol. 14,325 (1962).
11. Martin-Smith, M. y Sugrue, M.F.; J. Pharm. Pharmacol. 16,569 (1964).
12. Velluz, L., Bertin, D., Nedelec, L. y Plotka, C.; C.R. Acad. Sci. París, 255.436 (1962).
13. Plotka, C., Deradt, R., Pottier, J., Zirinis, P. y Jequier, R.; Arch. Inter. Pharmacodyn., 152,319 (1964).
14. Counsell, R.E., Klimstra, P.D., Nysted, L.N. y Ranney, R.E.;

- J. Med. Chem., 8, 45 (1965).
15. Clinton, R.O., Manson, A.J., Stomer, F.W., Neumann, H.C., Christiansen, R.G., Clarke, R.L., Ackerman, J.H., Page, D.F., Dean, J.W., Dickenson, W.D. y Carabateas, C.; J. Amer. Chem. Soc., 83, 1478 (1961).
 16. Manson, A.J., Stomer, F.W., Neumann, H.C., Christiansen, R.G., Clarke, R.L., Ackerman, J.H., Page, D.F., Dean, J.W., Philips, D.K., Potts, G.O., Arnold, A., Bleyler, A.L. y Clinton, R.O.; J. Med. Chem. 6, 1 (1963).
 17. Shimizu, M., Ohta, G., Ueno, K., Takegoshi, T., Oshima, Y., Kasahara, A., Onodera, T., Mogi, M. y Tachizawa, H.; Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 895 (1965).
 18. Havrank, R.E., Brooke Hoey, G. y Baeder, D.H.; J. Med. Chem., 9, 326 (1966).
 19. Hirschmann, R., Steinberg, N.G., Schoenevaldt, E.F., Talveda, W.J. y Fischler, M.; J. Med. Chem. 7, 355 (1964).
 20. Pappo, R. y Jung, C.J.; Chem. Eng. News, 42 (16), 46 (1964).
 21. Smith, H.; Brit., 1, 069, 844.
 22. Westra, J.G., Speckamp, W.N., Pandit, U.K. y Huisman, H.O.; Tetrahedron Letters, 2781 (1966).
 23. Kashman, Y. y Awerbouch, O.; Tetrahedron Letters, 34, 3217-20 (1973).
 24. Burckhalter, J.H. y Watanabe, H.; Chem. Eng. News, 41, 40 (1963).
 25. Pappo, R. y Chorvart, R.J.; Tetrahedron Letters, 31, 3237-40 (1972).
 26. Aboul-Einen, H.Y. y Doorenbos, N.J.; J. Heterocycl. Chem. 11 (4), 557 (1974).
 27. Dyle, S.F., Bather, P.A., Garry, A.B. y Wiggins, D.W.; Tetrahedron, 29 (23), 3881-88 (1973).

28. Akhrem, A.A., Moisenkov, A.M. y Poselenov, A.I.; Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R. 203 (1) 95-98(1972); C.A., 77 5654r.
29. Akiba, M. y Ohki, S.; Chem. Pharm. Bull. 21 (1), 40-46 (1973).
30. Kessar, S.V., Singh, L. y Lumb, A.K.; Indian J. Chem. 11 (11), 1105-7 (1973).
31. Hubert, J.C., Speckamp, W.N. y Huisman, H.O.; Tetrahedron Letters, 44, 4493-96 (1972).
32. Zunnebeld, W.A. y Speckamp, W.N.; Tetrahedron, 31 (15), 1717-21 (1975).
33. U.S. patent 3,634,419.
34. Ger. Offen 2,130,323 y 2,130,282.
35. Squibb, E.R. and Sons Inc. Fr. Demande 2,047,862.
36. Singh, H. y Padmanabhan, S.; Indian J. Chem. 10 (4), 355-7 (1972).
37. Nagata, M., Goi, M., Matoba, K., Yamazaki, T. y Castle, R. N.; J. Heterocycl. Chem. 10 (1), 21 (1973).
38. Matoba, K., Isomura, K., Nagata, M., Yamazaki, T. y Castle, R.N.; J. Heterocycl. Chem. 9 (6), 1359 (1972).
39. Redeuilh, G. y Viel, C.; Bull. Soc. Chim. Fr. 846-56 (1975).
40. Redeuilh, G., Viel, C., Leroy, F. y Hospital, M.; J. Heterocycl. Chem. 13, 399 (1976).
41. Nagata, M., Miyakoshi, S., Takezawa, H., Matoba, K. y Yamazaki, T.; Chem. Pharm. Bull. 23 (12), 3056-61 (1975).
42. Yamazaki, T., Matoba, K., Isomura, K., Nagata, M. y Castle, R.N.; J. Heterocycl. Chem. 11 (4), 503 (1974).
43. Yamazaki, T., Matoba, K., Yajima, M., Nagata, M. y Castle, R.N.; J. Heterocycl. Chem. 12 (5), 973 (1975).
44. Artico, M. y Vomero, S.; Ann. Chim. (Rome), 59(1), 81-90(1969).

45. Nacci,V., Filacchioni,G., De Martino,G., Giuliano,R. y Artico,M.; *Il Farmaco Ed. Sci.* 27 (7),548-58 (1972).
46. Chimenti,F., Giuliano,R., Vomero,S., Artico,M., Dolfini, E. y Morasca,L.; *Il Farmaco Ed. Sci.* 28(4),284-97 (1973).
47. Zimmer,H. y Benson, H.D.; *Chimia*, 26(3),131-33 (1972).
48. Mawdsley,E.A., Berlin,K.D., Chesnut,R.W. y Durham,N.N.; *J. Med. Chem.* 19(2),239-43 (1976).
49. Morgan,J.G., Berlin,K.D., Durham,N.N. y Chesnut,R.W.; *J. Heterocycl. Chem.* 8,61 (1971).
50. De Waard,E.R., Neeter,R., Pandit,U.K. y Huisman,H.O.; *Rec. Trav. Chim.* 87,572 (1968).
51. Pandit,U.K., De Jonge,K. y Huisman,H.O.; *Rec. Trav. Chim.* 88,149 (1969).
52. Willems,A.G.M., Ritsema v. Eck,R., Pandit,U.K. y Huisman, H.O.; *Tetrahedron Letters*, 81-86 (1966).
53. Prickett,J.E y Gillis,B.T.; *J. Heterocycl. Chem.* 13,1333 (1976).
54. Nazarov,I.N. y Nagibina,T.D.; *Zh. Obshch. Khim.*, 20,531 (1950).
55. Birch,J.A. y Robinson,R.; *J. Chem. Soc.* 503 (1944).
56. Nudenberg,W. y Butz,L.W.; *J. Am. Chem. Soc.* 65,1436 (1943).
57. Nazarov,I.N., Bergel'son,L.D., Shimonina,L.I. y Terekhova,L.N.; *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk*, 386 (1949).
58. Nazarov,I.N. y Bergel'son,L.D.; *Zh. Obshch. Khim.*,648 (1950).
59. Nazarov,I.N., Torgov,I.V., Zaretskaya,I.I., Verkholetova, G.P., Anachenko,S.N. y Andreev,V.M.; *Izv. Akad. Nauk. S. S.S.R. Otdel. Khim. Nauk.* 79 (1953).
60. Nazarov,I.N. y Gurvich,I.A.; *Zh. Obshch. Khim.* 25,956-

- 69 (1955).
61. "Diene Synthesis". Onischenko, A.S.; Acad. of Sci. of the U.S.S.R. Inst. of Organic Chemistry im. N.D. Zelinskii.
 62. Dane, E., Hoss, O., Bindseil, A.W. y Schmitt, J.; Ann. 532, 39 (1937).
 63. Bockemuller, W.; Z. ang. Chem. 51, 188 (1938).
 64. Goldberg, M.W. y Muller, P.; Helv. Chim. Acta., 23, 831 (1940).
 65. Robins, P.A. y Walker, J.; J. Chem. Soc. 177 (1957).
 66. Hibbert.; J. Am. Chem. Soc. 37, 1748 (1915).
 67. Dane, E., Hoss, O., Bindseil, A.W. y Schon, J.; Ann. 536, 183 (1938).
 68. Bachmann, W.E. y Chemerda, J.H.; J. Am. Chem. Soc. 70, 1468 (1948).
 69. Bachmann, W.E. y Controulis, J.; J. Am. Chem. Soc. 73, 2636 (1951).
 70. Nazarov, I.N. y Kotlyarevskii, I.L.; Bull. Acad. Sci. S. S.S.R. (Seet. Chem. Sci.), 1100 (1953).
 71. Goldberg y Scott; U.S.P., 2,524,787.
 72. Robins, P.A. y Walker, J.; J. Chem. Soc. 3249 (1956).
 73. Nazarov, I.N., Torgov, I.V. y Verkholetova, G.P.; Dan. S.S.S.R. 112, 1067 (1957).
 74. Seltzerand, R. y Considine, W.J.; Chem. Ind. London, 41, 1729 (1965).
 75. Buchta, E. y Baeyer, H.; Ann. 580, 116 (1953).
 76. Johnson, W.S.; J. Am. Chem. Soc. 65, 1317 (1943).
 77. Swaminathan, S. y Newman, M.S.; Tetrahedron, 2, 88 (1958).

78. Mekler, A.B. y Ramachandran, S.; Org. Synt. 41, 56 (1961).
79. "1,4-Cycloaddition Reactions" Gillis, B.T.; Academic Press Inc. New York. N.Y. 1967. Cap. 6.
80. Ullman, E.F. y Bartkus, E.A.; Chem. Ind. London, 40, 93 (1962).
81. Gillis, B.T. y Weinkan, R.J.; J. Org. Chem. 37, 1696 (1972).
82. Gillis, B.T. y Dain, J.G.; J. Org. Chem. 36, 518 (1971).
83. Clement, R.A.; J. Org. Chem. 25, 1724 (1960).
84. Clement, R.A.; J. Org. Chem. 27, 1115 (1962).
85. Cookson, R.C., Gilani, S.S.H. y Stevens, I.D.R.; Tetrahedron Letters, 14, 1615 (1962).
86. Gillis, B.T. y Izydore, R.A.; J. Org. Chem. 34, 3181 (1969).
87. Kealy, T.J.; J. Am. Chem. Soc. 84, 966 (1962).
88. Lora-Tamayo, M., Soto, J.L. y Toro, E.D.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim. 65, 1125 (1969).
89. Braña, M.F., Lora-Tamayo, M., Navarro, P. y Soto, J.L.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim. 68, 523 (1972).
90. Navarro, P.; Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid.
91. Lora-Tamayo, M., Navarro, P., Romero, D. y Soto, J.L.; Heterocycles, 5, 135 (1976).
92. Evin, A.B., Lam, A.Y., Maher, J.J. y Blyskal, J.J.; Tetrahedron Letters, 52, 4497 (1969).
93. Stetter, H. y Woernle, P.; Liebigs Ann. Chem. 724, 150 (1969).
94. Amezua, M.G., Lora-Tamayo, M. y Soto, J.L.; Tetrahedron Letters, 2407 (1970).
95. Amezua, M.G., Lora-Tamayo, M. y Soto, J.L.; Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim. 71, 396 (1975).
96. Thiele, J. y Stange, O.; Ann. 283, 1 (1894).

97. Stolle, R.; Ber. 45, 273 (1912).
98. Gillis, B.T. y Hagarty, J.D.; J. Org. Chem. 32, 330 (1957).
99. Corey, E.J. y Pirckle, W.H.; Observaciones no publicadas.
100. Stikler, J.C. y Pirckle, W.H.; J. Org. Chem. 3, 3444 (1966).
101. Cookson, R.C., Gilani, S.S.H. y Stevens, I.D.R.; J. Chem. Soc. (c), 1905 (1967).
102. Herweh, J. y Fantazier, J.; Tetrahedron Letters, 23, 2101 (1973).
103. Carpino, L.A., Terry, P.H. y Thatte, S.D.; J. Org. Chem. 31, 2867, (1966).
104. Gillis, B.T. y Weinkan, R.; J. Org. Chem. 32, 3321 (1967).
105. Rees, C.W. y Yelland, M.; J. Chem. Soc. Perkin Transactions, I. 3, 221 (1973).
106. Ruhemann, S. y Orton, K.J.P.; J. Chem. Soc. 1002 (1895).
107. Knorr, L.; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 253 (1896).
108. Dorn, H., Zubek, A. y Hilgetag, G.; Angew. Chem. Int. Engl. 5, 665 (1966).
109. Testa, E. y Fontanella L.; Il Farmaco, Ed. Sci. 26, 1017 (1971).
110. Gordon, P.G.; Inorganic Synthesis, 5, 52 (1957).
111. Carpino, L.A.; J. Am. Chem. Soc. 80, 599 (1958).
112. Cockerill, A.F., Davies, G.L., Harden, R.C. y Rackham, D. M.; Chem. Rev. 553, 73 (1973).
113. Mayo, B.C.; Chem. Soc. Rev. 49-74, 2 (1973).
114. Rondeau, R.E. y Sievers, R.E.; J. Am. Chem. Soc., 1522, 93 (1971).
115. Reich, H.J., Jautelat, M., Messe, M.T., Weigert, F.J.

- y Roberts, J.D.; J. Am. Chem. Soc., 7445,91 (1969).
116. ApSimon, J.N., Beierbeck, H. y Saunders, J.K.; Can. J. Chem. 3874-81,51 (23) (1973).
117. Hueckel, W. y Feltkamp, H.; Ann. 21-25,649 (1961); C.A., 14114,56 (1962).
118. Sandborn, L.T.; Síntesis Orgánicas, 330,1 (1950).
119. Boatman, S., Harris, T.M. y Hauser, C.R.; J. Am. Chem. Soc. 82-87,87 (1965).
120. Thompson, R.B.; Org. Synt., 94,20 (1940).