



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Noves vies de síntesi d'alcaloides marins del grup de les piridoacridines

Lidia Feliu Soley

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

NOVES VIES DE SÍNTESI D'ALCALOIDES MARINS DEL GRUP DE LES PIRIDOACRIDINES

LIDIA FELIU SOLEY



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**FACULTAT DE FARMACIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA**

1999

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701098575

NOVES VIES DE SÍNTESI D'ALCALOIDES MARINS DEL GRUP DE LES PIRIDOACRIDINES

Memòria presentada per Lidia Feliu Soley
per aspirar al Títol de Doctora en Farmàcia per la Universitat de Barcelona

Lidia Feliu

Dirigida per:

M

Dra. Mercedes Álvarez i Domingo

Programa de doctorat de Química Orgànica i Farmacèutica
Bienni 1995-1997. Tutor: Dra. Mercedes Álvarez Domingo

Novembre 1999

Vull fer palès el meu agraïment a la Dra. Mercedes Álvarez que fou qui m'ensenyà part del llenguatge de la química orgànica durant el curs 1991-92 i qui, aquell mateix estiu, em permeté començar a integrar-me al laboratori. Agraeixo la seva constant orientació i els seus bons consells rebuts durant la resta de la meva carrera, així com també l'estímul a estudiar que sempre m'ha transmès, i pels quals l'he considerada la meva tutora. Agraeixo també com m'ha ensenyat a estimar aquesta matèria i com m'ha encoratjat a valorar i a tractar la investigació.

Voldria també fer constar la meva gratitud al Dr. John A. Joule pel sol·lícit seguiment del meu treball, per les seves curoses suggestions i per les avaluacions que en més d'una ocasió ha fet dels meus resultats.

Vull donar les gràcies al Prof. Armin de Meijere, cap de l'Institut de Química Orgànica de la Universitat de Göttingen, per l'estada al seu departament, i a Karsten Rauch, que fou qui m'ensenyà el funcionament d'un aparell d'altres pressions.

No oblidaré mai la Rosa. Amb ella vaig fer les meves primeres passes al laboratori i ella fou qui m'ajudà a superar els meus tràngols de novençana.

També estic agraïda al meu segon "mestre" de laboratori, el Wadi, per les seves acurades lliçons i per haver-me ajudat a resoldre tots aquells problemes fruit del treball al laboratori.

Tampoc no puc oblidar la Marisa, la Irene i l'Anna amb qui vaig poder fer allò que tant m'agrada, ensenyar el que jo sé, i a qui agraeixo la seva col·laboració com a alumnes.

I, finalment, vull donar les gràcies a l'Antonietta, el David, la Talat i la Marta a qui durant tantes estones he tingut al meu costat i que en tot moment m'han ofert el seu ajut.

I, d'una manera molt especial i amb la màxima intensitat, vull manifestar el més sincer agraïment als meus pares pel seu ferm suport i els ànims que dia rera dia m'han donat.

El treball descrit en la present memòria ha estat realitzat durant el període comprès entre el setembre de 1995 i el desembre de 1999 en el Laboratori de Química Orgànica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia (UB) i ha disfrutat de les següents subvencions:

Beca CIRIT pre-doctoral en àrees prioritàries del pla de recerca en l'àmbit de Química Fina 1996FI 91266.

Borsa de viatge CIRIT en l'àmbit de Química Fina per una estada pre-doctoral al Institut für Organische Chemie de la Universitat de Göttingen (abril-maig 1999).

Projectes de Química Fina QFN 92-4315 i QFN 95-4701, finançats per la Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica (CIRIT) de la Generalitat de Catalunya.

Projecte finançat per la Direcció General d'Investigació Científica i Tècnica (DGICYT) PB97-0871.

Projecte cofinançat amb fons FEDER (DGICYT-UE) 2FD97-0486.

Grup de Recerca de Qualitat GRQ 94-1009, GRQ 95-00429 i GRQ 97-00075.

Xarxa temàtica de Productes Naturals XT96-042 i XT98-00049.

L'avaluació farmacològica ha estat realitzada per l'Instituto Biomar S.A.

Els resultats del treball exposat en la present Memòria estan publicats en els següents articles:

Synthesis of methyl 2-acetylamino-5-(1,3-dithian-2-yl)thiazole-4-carboxylate, L. Feliu, W. Ajana, J. A. Joule, F. López-Calahorra i M. Álvarez, *Heterocycles*, **1997**, 45, 1299.

Conversion of a 4-Quinolone into a 1,6-Diazaphenalene, L. Feliu, W. Ajana, M. Álvarez i J. A. Joule, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4511.

Synthesis of Two Pyranoquinolinones. What is the Structure of Cherimoline?, W. Ajana, L. Feliu, M. Álvarez i J. A. Joule, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4405.

Synthesis of Ascidiidamine and an Isomer, M. Álvarez, L. Feliu, W. Ajana, J. A. Joule, J. L. Fernández-Puentes, *Eur. J. Org. Chem.*, pendent de publicació.

Patent en dipòsit (9918079.6).

Índex i abreviatures

Índex

Capítol 1: Introducció i objectius	1
1. 1. Aïllament i característiques estructurals	3
1. 2. Activitat biològica i mecanisme d'acció	11
1. 3. Relació activitat-estructura i disseny de nous fàrmacs antivírics i antitumorals	13
1. 4. Precedents sintètics.....	14
1. 5. Objectius.....	18
 Capítol 2: Assajos de síntesi de tiazolo[4,5-<i>b</i>]acridones a partir d'una 4-quinolona	23
2. 1. Preparació del tiazole de partida: Estratègia sintètica	26
2. 2. Preparació del 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (19)	27
2. 3. Formilació del 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (19) emprant les condicions de la reacció de Vilsmeier	30
2. 4. Introducció del grup formil a la posició 5 de l'anell de tiazole pel procediment d' <i>orto</i> -litiació	31
2. 5. Assajos per a la preparació del 2-acetilamino-5-formiltiazole-4-carboxilat de metil (17) a partir dels formiltiazoles 28, 29 i 30	35
2. 6. Preparació del 2-acetilamino-5-(1,3-ditià-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (18) a partir dels formiltiazoles 28, 29 i 30	38
2. 7. Condensació del ditià 18 amb la <i>N</i> -metoxycarbonil-4-quinolona (9) ..	41
 Capítol 3:	45
Part I: Estudis sintètics de preparació de l'anell E: síntesi del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46)	47
3. 1. Estratègia per a la síntesi del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46)	50
3. 2. Síntesi de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(trifluorometilsulfonilo)-quinolina (49) i assajos d'acoblament	51
3. 3. Síntesi de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (59) ..	56
3. 4. Assajos per a la preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46) a partir de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (59)	57
3. 5. Assajos per a la preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46) a partir de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-trimetilsililetinilquinolina (52).....	58

3. 6. Preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) a partir de quinones substituïdes en 4 amb una cadena carbonada portadora d'un grup amino o enamino protegits 61

Part II: Síntesi de la cherimolina 66

3. 7. Preparació de la 4*H*-piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**) i comparació de les dades espectroscòpiques amb les del producte natural 67
3. 8. Preparació de la 3*H*-piran[2,3-*c*]quinolin-3-ona (**81**) i comparació de les seves dades espectroscòpiques amb les del producte natural 72
3. 9. Annex de la part II: dades espectroscòpiques de la cherimolina i dels compostos **74**, **81**, **90** i **91** 76

Capítol 4: Síntesi d'alcaloides marins del grup de les piridoacridines 81

4. 1. Preparació de la 2-amino-1,4-dimetoxiacridona (**92**) 85
4. 2. Assajos per a la síntesi de la 5,12-dimetoxipirido[2,3-*b*]acridin-11-ona (**93**) 86
4. 3. Assajos per a la síntesi de la 4,11-dimetoxitiazolo[4,5-*b*]acridin-5-ona (**94**) 88
4. 4. Preparació de derivats del sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina, síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina i síntesi de l'ascididemina 92
4. 5. Assajos per a la preparació de la 6*H*-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**) 92
4. 6. Preparació de la 3*H*-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (**129**) i la 6*H*-pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**112**) 96
4. 7. Preparació de derivats del sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina 101
4. 7. Síntesi de la 3*H*-6-metoxi-4-nitropirido[2,3,4-*k*]acridina (**134**) 101
4. 7. Síntesi de la 3*H*-4-acetilamino-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (**136**) i la 3*H*-4-formilamino-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (**137**) 103
4. 7. 3. Síntesi de la 6*H*-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**138**) i de la 6*H*-4-hidroxipirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**139**) 104
4. 7. 4. Síntesi de la 6*H*-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**) i de la 6*H*-4-formilaminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**140**) 105
4. 8. Síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina 106
4. 8. Síntesi de l'ascididemina 107

4. 8. 1. Reacció de Diels-Alder de la 6 <i>H</i> -pirido[2,3,4- <i>k</i>]acridin-6-ona (112): síntesi de la 9 <i>H</i> -quino[4,3,2- <i>de</i>][1,7]fenantrolin-9-ona (144).....	107
4. 8. 2. Reacció de Diels Alder amb la 6 <i>H</i> -4-bromopirido[2,3,4- <i>k</i>]acridin-6-ona (138): síntesi de l'ascididemina	110
4. 9. Annex Capítol 4: Dades espectroscòpiques dels compostos descrits en aquest capítol	112
4. 9. 1. Acridines i acridones	112
4. 9. 2. Pirido[2,3,4- <i>k</i>]acridines i pirido[2,3,4- <i>k</i>]acridin-6-ones	113
4. 9. 3. Quino[4,3,2- <i>de</i>]fenantrolin-9-ones	120
Capítol 5: Avaluació farmacològica	125
5. 1 Metodologia	128
5. 2. Resultats de l'avaluació farmacològica	129
5. 3. Relació activitat-estructura	132
Capítol 6: Experimental	135
Conclusions	215

Abreviatures

Ac	acetil
Bn	benzil
Bu	butil
CAN	nitrat cèric amònic
δ	desplaçament químic
d	doblet
dd	doble doblet
ddd	doblet de doble doblet
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
ADN	àcid desoxiribonucleic
EM	espectroscòpia de masses
eq.	equivalent
Et	etil
GP	grup protector
h	hora
HMBC	espectroscòpia de correlació múltiple heteronuclear a llarga distància
HMQC	espectroscòpia de correlació quàntica múltiple heteronuclear
HMPA	hexametilfosforamida
IE	impacte electrònic
<i>i</i> -Pr	isopropil
IQ	ionització química
IR	infraroig
<i>J</i>	constant d'acoblament
LDA	diisopropilamidur de liti
m	multiplet
Me	metil
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
nOe	efecte nuclear Overhauser
<i>p</i> -TsOH	àcid <i>p</i> -toluensulfònic
Ph	fenil

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	tris(dibenzilidenacetona)pal.ladi complexat amb cloroform
ppm	part per milió
q	quadruplet
Ref.	referència
RMN	ressonància magnètica nuclear
s	singlet
sa	senyal ample
SE_{AR}	substitució electròfila aromàtica
<i>t</i>	<i>terc</i>
t	triplet
TBAC	clorur de tetrabutilamoni
Tf	triflat
TFA	àcid trifluoroacètic
Tf_2O	anhídrid trifluorometansulfònic
THF	tetrahidrofuran
TMSA	trimetilsililacetilè
Ts	tosil (= <i>p</i> -toluensulfonil)

1. Introducció i objectius

1. 1. Aïllament i característiques estructurals.

En els darrers anys, s'ha aïllat una gran varietat de productes naturals marins. D'entre ells, els alcaloides¹ han estat objecte d'una rellevant atenció tant per la seva significativa activitat biològica com per l'interès que desvetllen les seves estructures desconegudes en el regne vegetal.

Així, s'estudià el grup d'alcaloides policíclics aromàtics dins del qual s'inclou una sèrie de compostos que, com a tret distintiu, integren en la seva estructura el sistema tetracíclic de pirido[2,3,4-*k*]acridina (figura 1. 1). L'any 1983 es caracteritzà el primer alcaloide d'aquest tipus, l'amfimedina², i des de llavors se n'han descrit més de 40.

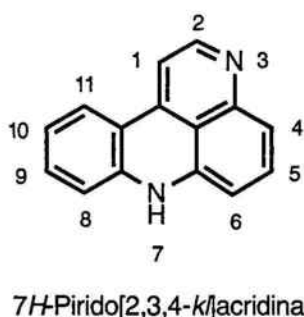


Figura 1. 1. Estructura de la 7H-pirido[2,3,4-*k*]acridina³

- 1 (a) C. Christopherson *"Alkaloids: Chemistry and Pharmacology"* Ed. A. Brossi, Academic Press, Orlando 1985, vol 24, pàg. 25-110;
 (b) W. Fenical *"Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives"* Ed. S. W. Pelletier, John Wiley and Sons, New York 1986, vol 4, pàg. 275-330;
 (c) J. Kobayashi i M. Ishibashi *"Alkaloids: Chemistry and Pharmacology"* Ed. A. Brossi, G. A. Cordell, Academic Press, San Diego, 1992, vol 41, pàg. 41-124;
 (d) J. Wrobel i K. Wojtasiewicz *"The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology"* Ed. G. A. Cordell, Academic Press, San Diego 1992, vol 42, pàg. 249-297.
- 2 F. C. Schmitz, S. K. Agarwal, S. P. Gunasekera, P. G. Schmidt i J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4835.
- 3 En tota la memòria s'ha utilitzat la numeració i nomenclatura sistemàtica seguint les regles de la IUPAC.

Aquests productes s'han aïllat d'invertebrats marins pertanyents a diferents grups: esponges (fílum *Porifera*), tunicats (*Urochordata*, que inclou la classe dels ascidis), una anemone (*Cnidaria*) i un prosobranc (*Mollusca*).⁴ Per tal d'explicar aquest fet i tenint en compte que el creuament de metabòlits secundaris marins entre fílums diferents és poc freqüent, s'han proposat dues hipòtesis. En l'una es postula que l'origen d'aquests productes naturals són els microorganismes marins que estan en simbiosi amb invertebrats dels diferents grups. En canvi, l'altra defensa que aquests productes són generats pel propi hoste a partir d'aminoàcids aromàtics presents al metabolisme de la majoria d'organismes marins.

Des del punt de vista estructural, en el grup de les piridoacridines s'hi engloben substàncies que només contenen l'esquelet de piridoacridina i d'altres més complexes que sobre aquest nucli tetracíclic incorporen un, dos, tres o fins a quatre anells addicionals.

La norsegolina,⁵ aïllada del tunicat del Mar Roig *Eudistoma* sp., és el representant més senzill de les piridoacridines tetracícliques. Amb un grau més de complexitat, hi trobem les varamines A i B,⁶ extretes de l'ascidi de color púrpura *Lissoclinum vareau*, així com la diplamina⁷ -procedent del tunicat *Diplosoma* sp. recollit a les illes Fiji i d'estructura idèntica al producte resultant de l'oxidació de la varamina B-, les lissoclines A i B⁸ -aïllades de l'ascidi *Lissoclinum* sp.- i les estielsamines A-D⁹ -extretes de l'ascidi d'Indonèsia *Eusynstyela latericius*. La sèrie més llarga d'aquesta família està formada per les cistoditines A-J,¹⁰ aïllades del tunicat *Cystodytes dellechiaiei* (figura 1. 2).

4 T. F. Molinski, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1825.

5 A. Rudi, Y. Benayahu, I. Goldberg i Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3861.

6 T. F. Molinski i C. M. Ireland, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4256.

7 G. A. Charyulu, T. C. MacKee i C. M. Ireland, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4201.

8 P. A. Searle i T. F. Molinski, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6600.

9 B. R. Copp, J. Jompa, A. Tahir i C. M. Ireland, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8024.

10 (a) J. Kobayashi, J. Cheng, M. R. Walchli, N. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki i Y. Ohizumi, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1800;

(b) J. Kobayashi, M. Tsuda, A. Tanabe, M. Ishibashi, J.-F. Cheng, S. Yamamura i T. Sasaki, *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 1634;

(c) L. A. McDonald, G. S. Eldredge, L. R. Barrows i C. M. Ireland, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3819.

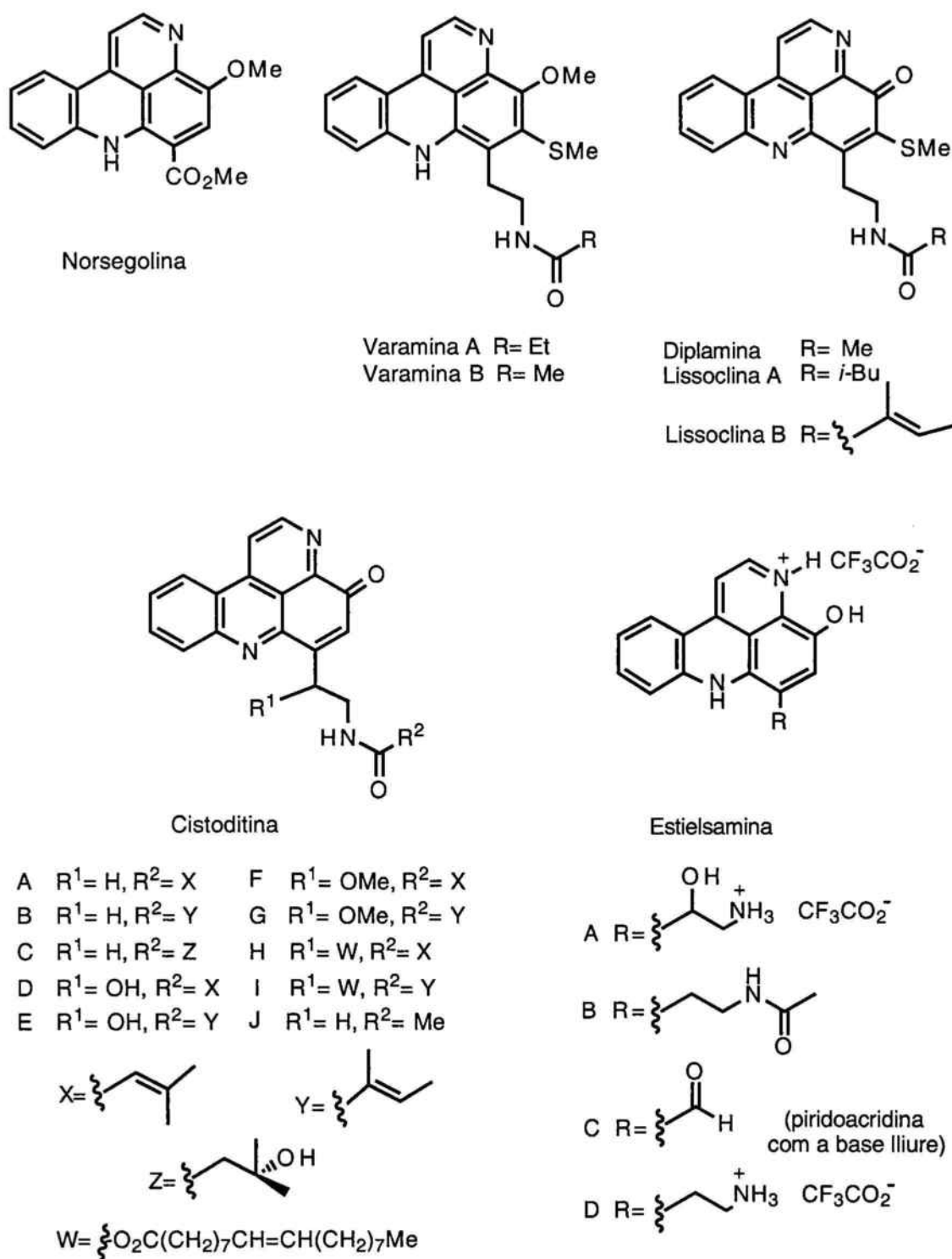
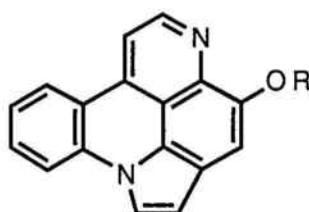


Figura 1. 2. Estructures dels alcaloides tetracíclics del grup de les piridoacridines

Les arnoamines A i B,¹¹ extretes de l'ascidi *Cystodytes* sp., constitueixen els primers alcaloides pentacíclics d'aquest grup amb un anell de pirrol condensat per les cares *g* i *h* de l'esquelet de piridoacridina (figura 1. 3). S'ha postulat una ruta biosintètica segons la qual aquest anell de pirrol s'hauria format a partir de la ciclació de la cadena d'amidoetil dels alcaloides tetracíclics anteriors.



Arnoamina A R= H
Arnoamina B R= Me

Figura 1. 3. Estructures de les arnoamines A i B

L'amfimedina,² aïllada de l'esponja *Amphimedon* sp. recollida en aigües del Pacífic, pertany al conjunt d'estructures amb un cinquè anell condensat al nucli tetracíclic per la cara *f*. Aquest requisit també el compleixen dos alcaloides extrets de l'esponja *Xestospongia* c.f. *carbonaria*, la neoamfimedina^{4,12} i la desbromopetrosamina,^{4,12} així com també la meridina¹³ i el seu tautòmer isomeridina,¹³ ambdues procedents de l'ascidi *Amphicarpa meridiana*, i la cistodamina¹⁴ i la petrosamina,¹⁵ aïllades respectivament de l'ascidi *Cystodytes dellechiaiei* i l'esponja *Petrosia* sp (figura 1. 4).

11 A. Plubrukarn i B. S. Davidson, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1657.

12 A. M. Echavarren "Advances in Nitrogen Heterocycles" JAI Press Inc., 1996, vol 2, pàg. 211-250.

13 F. J. Schmitz, F. S. DeGuzman, M. B. Hossain i D. van der Helm, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 804.

14 N. Bontemps, I. Bonnard, B. Banaigs, G. Combaut i C. Francisco, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7023.

15 T. F. Molinski, E. Fahy, D. J. Faulkner, G. D. Van Duyne i J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1340.

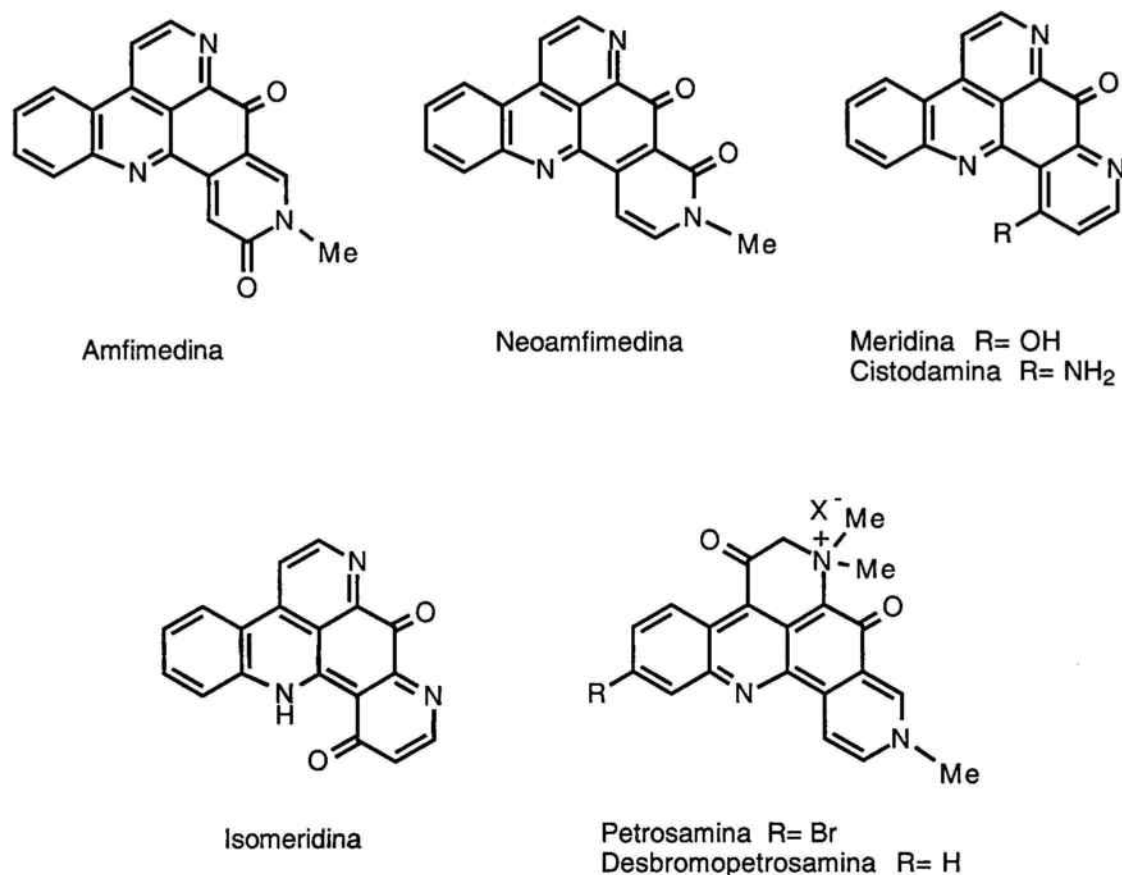


Figura 1. 4. Estructures d'alcaloides pentacíclics del grup de les piridoacridines

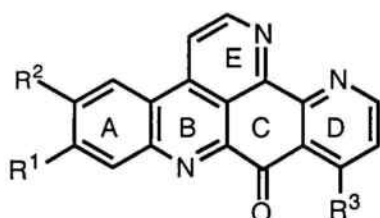
El tercer bloc d'alcaloides pentacíclics es caracteritza pel fet de tenir el sistema de piridoacridina unit a l'anell addicional per la cara *e* (figura 1. 5).

Aquest anell és una piridina en l'ascididemina¹⁶ -aïllada del tunicat d'Okinawa *Didemnum* sp.-, la 2-bromoleptoclinidinona¹⁷ i la 11-hidroxiascididemina¹³ -ambdues extrems de l'ascidi *Leptoclinides* sp.. Aquest anell de piridina es troba hidrogenat en el cas de la calliactina,¹⁸ alcaloide aïllat l'any 1940 de l'anemone *Calliactis parasitica* i que, per la seva elavada insolubilitat, no es caracteritzà fins al 1993 en què s'obtingué el seu derivat acetilat: l'acetat de neocalliactina.¹⁹

-
- 16 J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta i S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1177.
- 17 S. J. Bloor i F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6134; revisat a F. S. de Guzman i F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1069.
- 18 E. Lederer, G. Teissier i C. Hutterer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1940**, 7, 608.
- 19 Y. Kitahara, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu i A. Kubo, *Heterocycles*, **1993**, 36, 943.

En les shermilamines A²⁰ i B,²¹ procedents de la colònia de tunicats *Trididemnum* sp., l'anell addicional és una tiazina. La shermilamina B també es coneix com a desbromoshermilamina.

Amb un anell de tiazole s'han descrit la dercitina,²² la nordercitina,^{22b,23} la dercitamina^{22b,23} i les kuanoniamines A-D,²⁴ aquestes darreres provinents d'un tunicat i el seu depredador *Chelynotus semperi*. Recentment, de l'esponja *Oceanapia sagittaria*, s'ha aïllat el sagitol.²⁵ A diferència de la resta, la kuanoniamina A no presenta la cadena d'amidoetil i, a més, té l'estructura d'iminoquinona anàloga a l'ascididemina.

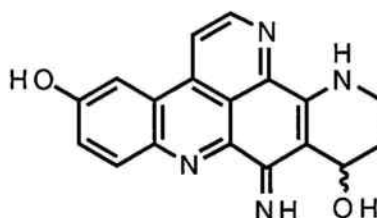


Ascididemina $R^1 = R^2 = R^3 = H$

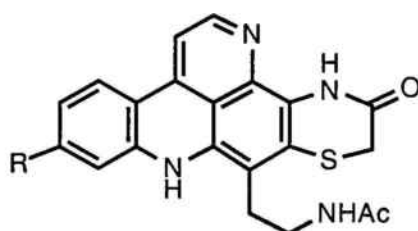
2-Bromoleptoclinidinona $R^1 = Br, R^2 = R^3 = H$

11-Hidroxiascididemina $R^1 = R^2 = H, R^3 = OH$

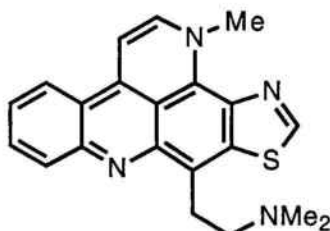
Acetat de neocalliactina $R^1 = R^3 = H, R^2 = OAc$



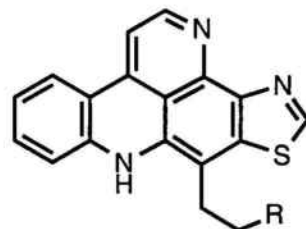
Calliactina



Shermilamina A $R = Br$
Shermilamina B $R = H$

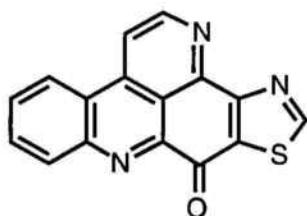


Dercitina

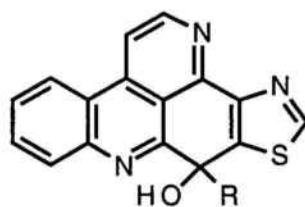


Nordercitina $R = NMe_2$
Dercitamina $R = NHMe$
Kuanoniamina B $R = NHCOi-Pr_2$
Kuanoniamina C $R = NHCOEt$
Kuanoniamina D $R = NHCOMe$

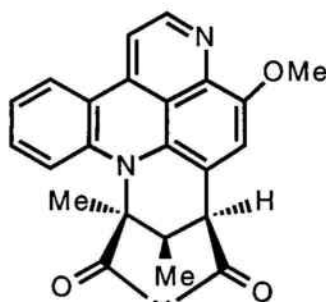
- 20 N. M. Cooray, P. J. Scheuer, L. Parkanyi i J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4619.
- 21 A. R. Carroll, N. M. Cooray, A. Poinier i P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4231.
- 22 (a) G. P. Gunawardana, S. Kohmoto, S. P. Gunasekera, O. J. McConnell i F. E. Koehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4856;
(b) G. P. Gunawardana, F. E. Koehn, A. Y. Lee, J. Clardy, H. He i D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1523.
- 23 G. P. Gunawardana, S. Kohmoto i N. S. Burres, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4359.
- 24 A. R. Carroll i P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4426.
- 25 C. E. Salomon i D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9147.



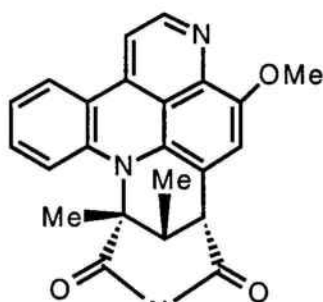
Kuanoniamina A

Sagitol R= (CH₂)₂NHCOE**Figura 1. 5** Estructures d'alcaloides pentacíclics del grup de les piridoacridines

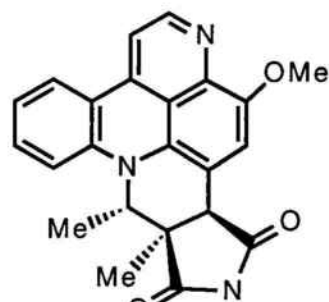
El nucli de piridoacridina també està present en estructures encara més complexes com ara els esquelets hexacíclics de la segolina A, segolina B i isosegolina.²⁶ Tal com es pot observar a la figura 1. 6, aquestes tres piridoacridines contenen una imida cíclica i tres centres estereogènics, essent les segolines A i B diastereòmers, mentre que la isosegolina és un regioisòmer de les anteriors. La ciclodercitina^{22b,23} i l'estelletamina^{22b} presenten l'estructura de les arnoamines amb un anell de tiazole addicional.



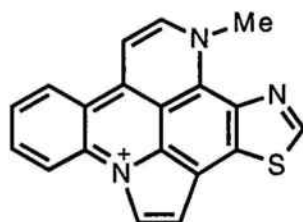
Segolina A



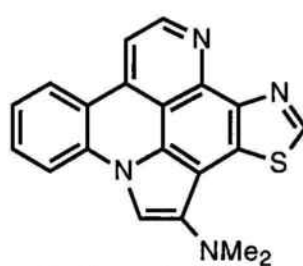
Segolina B



Isosegolina



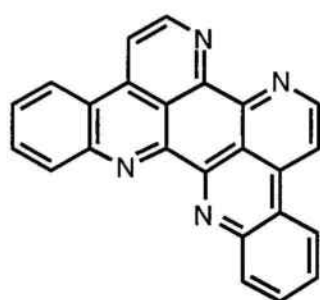
Ciclodercitina



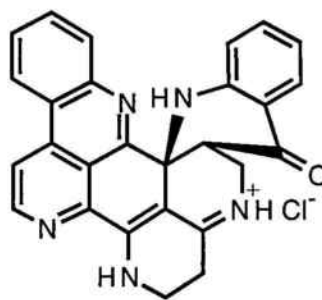
Estelletamina

Figura 1. 6. Estructures d'alcaloides hexacíclics del grup de les piridoacridines

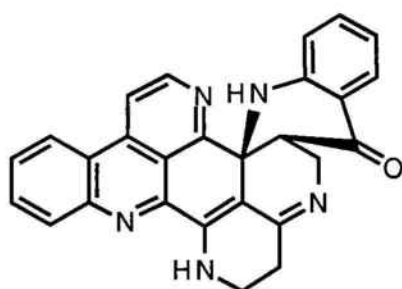
Juntament amb les segolines A-B i la isosegolina, del tunicat *Eudistoma* sp. s'aïllà l'eilatina,²⁶ que presenta l'estructura característica d'un "pseudodímer" heptacíclic (figura 1. 7). Del mateix tunicat s'han extret els alcaloides octacíclics eudistona A i el seu derivat oxidat eudistona B,²⁷ ambdós amb un sistema bicíclic de tetrahidroisoquinolina unit a dos carbonis sp^3 . La biemnadina,²⁸ trobada a l'esponja *Biemna* sp., és un regioisòmer de l'eudistona A per la diferent posició d'un dels anells de benzè.



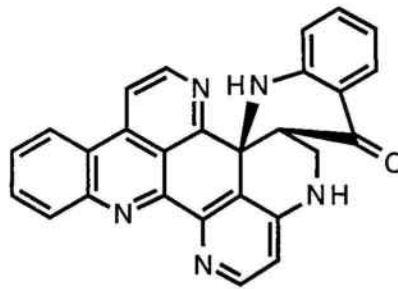
Eilatina



Biemnadina



Eudistona A



Eudistona B

Figura 1. 7. Estructures d'alcaloides policíclics del grup de les piridoacridines

Tots aquests alcaloides han estat aïllats d'espècies d'origen marí. Fins avui només s'han trobat tres exemples d'alcaloides aïllats de plantes terrestres amb una estructura isòmera al sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina. Es tracta de la

27 H. He i D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5369.

28 C. Zeng, M. Ishibashi, K. Matsumoto, S. Nakaike i J. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8337.

sampangina,²⁹ la 3-metoxisampangina³⁰ i les eupomatidines 1-3,³¹ totes elles amb l'esquelet de naftonaftiridina (figura 1. 8).

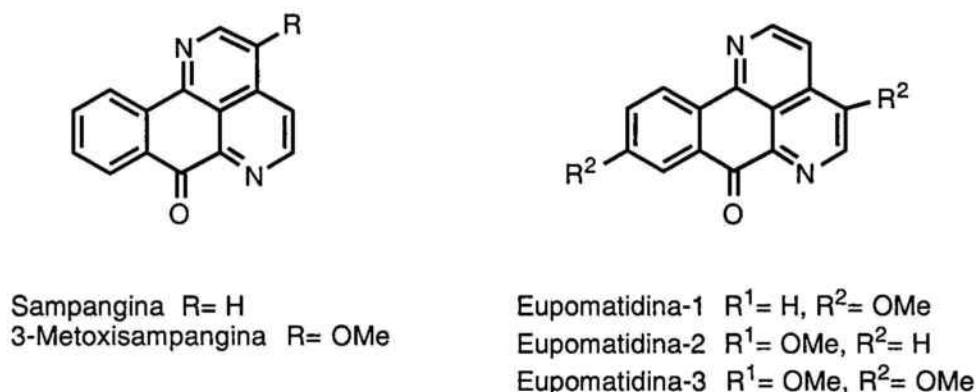


Figura 1. 8. Alcaloides amb estructura isòmera al sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina

1. 2. Activitat biològica i mecanisme d'acció.

Les piridoacridines són d'interès no només per la seva estructura inèdita, sinó també per les marcades activitats biològiques i farmacològiques que presenten: algunes actuen com a importants inductors de la sortida de Ca²⁺ del reticle sarcoplasmàtic, mentre que d'altres es caracteritzen per ser citotòxiques, antivíriques, antifúngiques o antimicrobianes.^{4,32,33}

Les cistoditines A-C^{4,10a,32} i l'ascididemina^{16,32} són activants de la sortida de Ca²⁺ del reticle sarcoplasmàtic. La seva potència s'ha comparat amb la de la cafeïna, potent inductor de la sortida de Ca²⁺. Així, les cistoditines A i B són 36 cops més potents que la cafeïna, la cistoditina C ho és 13 cops més i l'ascididemina, 7 cops més.

La gran majoria de compostos d'aquest grup es comporten com a citotòxics front a limfoblats (limfòcits immadurs), cèl.lules leucèmiques de les soques *murine*

29 J. U. M. Rao, G. S. Giri, T. Hanumaiah i K. V. J. Rao, *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49, 346.

30 S. Liu, B. Oguntimein, C. D. Hufford i A. M. CLark, *Antimicrob. Agts, Chemother.*, **1990**, 34, 529.

31 A. R. Carroll i W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 1615.

32 B. S. Davidson, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1771.

33 T. Ozturk "The Alkaloids" Academic Press, 1997, vol 49, pàg. 79-219.

L1210 o P388, o cèl.lules canceroses de la nasofaringe o de còlon humà. Aquesta activitat biològica es mesura segons el valor de l'IC₅₀ o l'IC₉₀.

El mecanisme d'acció de les piridoacridines citotòxiques^{10c,22b,34} es fonamenta en frenar la proliferació i/o el creixement cel.lular, actuant sobre la maquinària reproductora, fonamentalment l'ADN. Actuen intercalant-se a la doble hèlix de l'ADN o bé com a inhibidors d'enzims implicats en la replicació de l'ADN, tal com la topoisomerasa II.

D'altra banda, la dercitina³⁴ presenta activitat antivírica: s'intercala a l'àcid nucleic del virus i inhibeix la replicació vírica. Tot i aquesta activitat farmacològica, la dercitina no s'utilitza clínicament perquè la concentració a la qual actua és propera a la concentració citotòxica per les cèl.lules humanes.

Tant la dercitina com la meridina són antifúngics inhibidors del creixement de *Candida albicans*.³⁵ A més, la meridina també és activa contra *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* i *Epidermophyton floccosum*, i per tant es podria emprar en el tractament d'infeccions causades per aquests fongs.^{8,35}

L'activitat de la meridina i la dercitina contra *Candida albicans* depèn del medi de cultiu en el que creix el fong, ja que *C. albicans* és un fong dimòrfic amb un creixement en forma de micel.li (format per hifes o filaments estrets) o en forma de llevat (amb cèl.lules separades formades per gemmació). S'ha comprovat que la meridina i la dercitina actuen més sobre la forma micel.lar.

L'estudi sobre el mecanisme d'acció de la meridina posa de manifest que aquest compost afecta molt poc la incorporació de glucosa i d'acetat, els quals estan implicats tant en el metabolisme com en el transport de membrana. En canvi, quantitats molt baixes de meridina inhibeixen la incorporació d'adenina, i, per tant, la síntesi d'àcids nucleics. És obvi, doncs, que la seva acció es dirigeix a frenar la replicació del fong.

Finalment, només s'ha descrit activitat antimicrobiana per la meridina i la diplamina. La meridina inhibeix el creixement de la bactèria gram-positiva *Bacillus subtilis*, però no és activa contra les bactèries gram-negatives *Escherichia coli* i

34 I. B. Taraporewala, J. W. Cessac, T. C. Chanh, A. V. Delgado i R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2744.

35 P. J. McCarthy, T. P. Pitts, G. P. Gunawardana, M. Kelly-Borges i S. A. Pomponi, *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1664.

Pseudomonas aeruginosa.³⁵ Ara bé, la diplamina sí que és activa contra *E. coli* i també contra *S. aureus*.⁷

1. 3. Relació activitat-estructura i disseny de nous fàrmacs antivírics i antitumorals.

L'estructura d'algunes piridoacridines citotòxiques s'ha correlacionat amb la 1,10-fenantrolina (**1**),³⁶ substància que complexa amb Cu^{2+} .

La 1,10-fenantrolina (**1**), quan està complexada amb Cu^{2+} , té la propietat d'hidrolitzar l'ADN en oligonucleòtids, és a dir, presenta activitat nucleasa. Els alcaloides amb els àtoms de nitrogen en la mateixa posició relativa que a la 1,10-fenantrolina també poden complexar-se amb metalls.^{4,10c,22b} Compleixen aquest requisit estructural els alcaloides pentacíclics amb un anell de piridina (contenen la subestructura **1**), tiazole (subestructura **2**) o tiazina (subestructura **3**) unit per la cara e del sistema de piridoacridina (figura 1. 9).

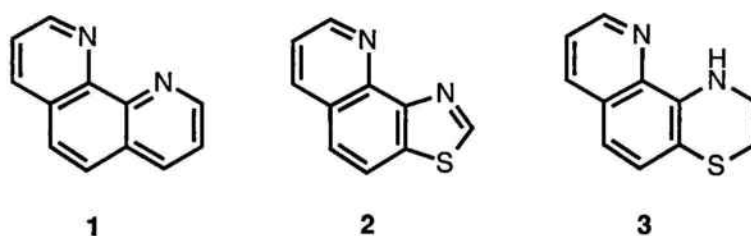


Figura 1. 9. Subestructures amb els anells C, D i E dels alcaloides pentacíclics del grup de les piridoacridines

Estudis de quelació amb diferents alcaloides indiquen que la 2-bromoleptoclidinona⁴ complexa amb Ru^{2+} i la kuanoniamina D,^{22b} amb Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} i Fe^{2+} . L'eilatina^{10c} té dos parells d'àtoms de nitrogen que complexen amb Ni^{2+} . A diferència de les anteriors piridoacridines, l'ascididemina¹⁶ no actua com a agent quelant, concretament de Fe^{2+} .

Algunes piridoacridines antitumorals en intercalar-se a l'ADN inhibeixen la topoisomerasa II.^{10c} Aquest mecanisme d'acció ha estat descrit per la kuanoniamina D, la deshidrokuanoniamina B, les shermilamines B i C, la cistoditina J, la diplamina i l'eilatina, alcaloides que inhibeixen *in vitro* la proliferació de tumor de colon humà. La cistoditina J i la diplamina són els que manifesten major activitat front aquest tipus de tumor, mentre que les shermilamines B i C són les menys potents. Aquest grau de citotoxicitat es troba correlacionat amb el grau d'intercalació a l'ADN i d'inhibició de la topoisomerasa II, i s'ha relacionat amb l'estructura d'aquests alcaloides. La cistoditina J i la diplamina contenen l'esquelet més idoni, és a dir, un sistema de quatre anells que inclou una iminoquinona (figura 1. 2). La menor eficàcia de la resta d'alcaloides es podria explicar amb l'efecte estèric dels anell addicionals i la manca de l'efecte electrònic de la iminoquinona (figures 1. 5 i 1. 7).

Per una altra part, aprofitant que la dercitina té activitat antivírica i antitumoral s'intentà identificar en la seva estructura els farmacòfors responsables d'ambdues activitats.³⁴ L'objectiu d'aquest estudi era buscar les bases per al disseny d'anàlegs estructurals de la dercitina amb només activitat antitumoral, i d'altres que només presentessin activitat antivírica i, alhora, una menor citotoxicitat per les cèl·lules humanes.

Malauradament, aquest treball partia d'una estructura errònia per la dercitina pel que fa a l'anell de tiazole; el mateix any es publicà una revisió d'aquesta estructura en la que es demostrava que l'anell de tiazole està condensat al sistema de piridoacridina tal com es representa a la figura 1. 5.^{22b}

1. 4. Precedents sintètics.

Tot i la vàlua tant estructural com farmacològica intrínseca a aquesta família d'alcaloides, només s'ha publicat un nombre reduït de síntesis totals³⁷ i algunes aproximacions sintètiques que no atenyen el producte final. Pel que fa als alcaloides pentacíclics amb el cinquè anell condensat per la cara *e* del sistema de piridoacridina s'han descrit tres estratègies sintètiques.

37 Per a treballs de revisió sobre aïllament i síntesi d'aquests alcaloides veure:

(a) M. Álvarez, M. Salas i J. A. Joule, *Heterocycles*, **1991**, 32, 759;

(b) M. Álvarez i J. A. Joule, *Heterocycles*, **1992**, 34, 2385;

(c) Ref.4;

(d) Ref. 12.

La primera d'elles es fonamenta en la preparació d'un sistema tetracíclic, a partir d'una anilina i una quinolinoquinona, seguida de la formació del cinquè anell (anell E). D'acord amb aquesta estratègia, Bracher,³⁸ emprant *o*-aminoacetofenona i 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina, sintetitzà una quinona tetracíclica que, amb la posterior transformació en l'enamina representada a la figura 1. 10 i ciclació amb clorur amònic en medi àcid, conduí a l'ascididemina. De la mateixa manera, partint d'una anilina convenientment substituïda i una quinolinoquinona adient, s'han preparat la 2-bromoleptoclinidinona,³⁹ la 11-hidroxiascididemina¹⁹ i la neocalliactina.¹⁹

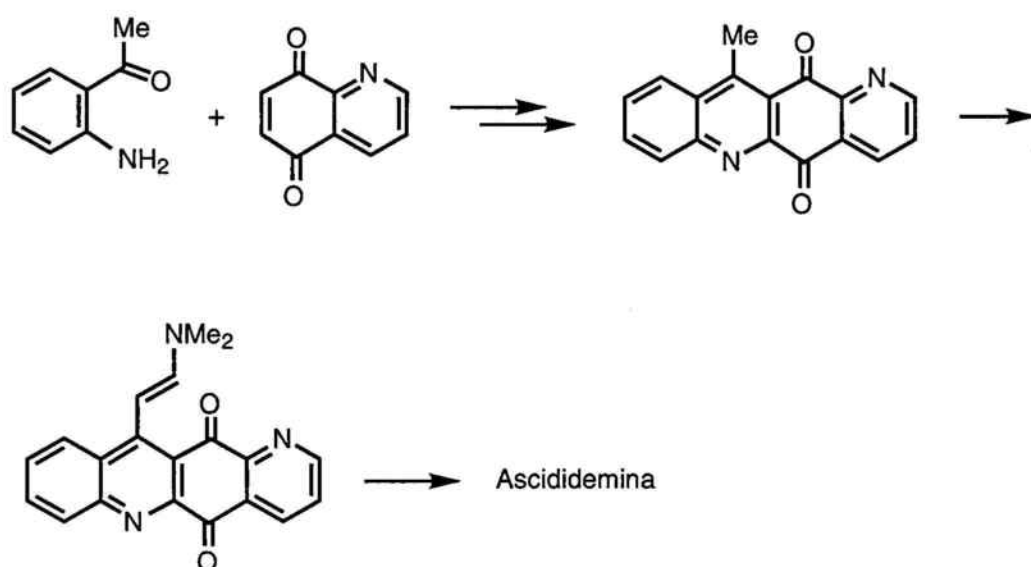


Figura 1. 10. Esquema de la síntesi de Bracher de l'ascididemina

Seguint la mateixa metodologia, Kubo¹⁹ sintetitzà la kuanoniamina A, ara però utilitzant un compost bicíclic anàleg a la quinolinoquinona emprada per Bracher, el 4,7-dioxobenzotiazole indicat a la figura 1. 11.

38 F. Bracher, *Heterocycles*, **1989**, 29, 2093.

39 F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 205.

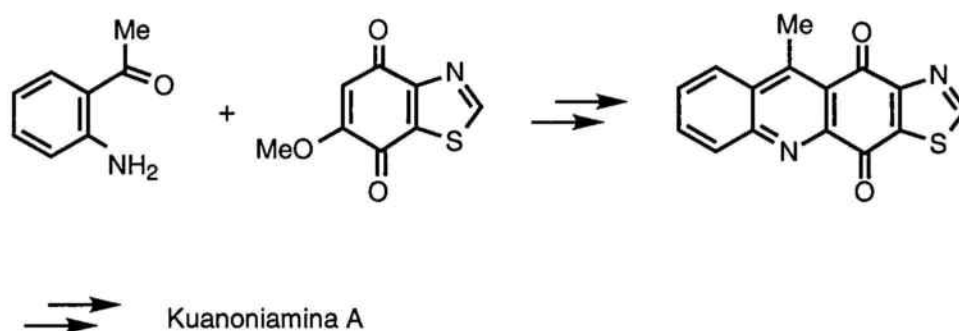


Figura 1. 11. Esquema de la síntesi de Kubo de la kuanoniamina A

D'altra banda, una variant d'aquest model sintètic fou la desenvolupada per Kashman en la síntesi de l'ascididemina (figura 1. 12). Kashman⁴⁰ utilitzà com a producte de partida una anilina substituïda de tal manera que en condensar-la amb la quinona anterior conduïa a un precursor directe de l'ascididemina per formació simultània de dos dels anells del sistema pentacíclic.

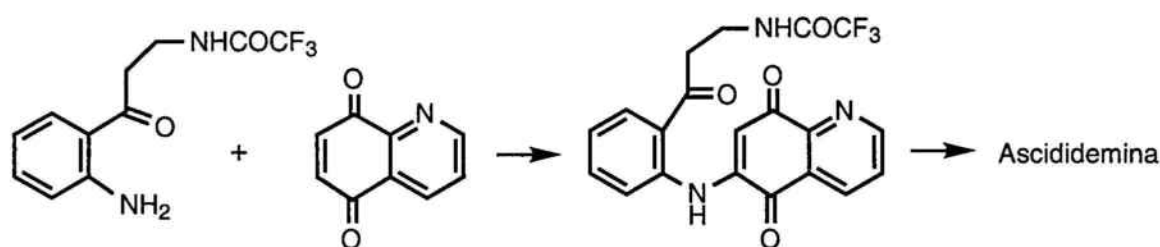


Figura 1. 12. Esquema de la síntesi de Kashman de l'ascididemina

En realitat, aquesta anilina és una *N*-trifluoroacetamidoquinumarina que es prepara directament a partir de la quinumarina. La quinumarina i les quinolinoquinones són productes naturals marins,⁴¹ per la qual cosa es descriu com a síntesi biomimètica d'aquests alcaloides. L'eilatina i alguns derivats d'ella com la dibenzoeilatina i la isoeilatina també s'han sintetitzat seguint aquesta estratègia sintètica.⁴¹

La segona estratègia, ben diferent a l'anterior, fou aplicada a la síntesi de l'ascididemina.⁴² Consisteix en la condensació de l'òxid de la 1,8-fenantridina amb

40 G. Gellerman, A. Rudi i Y. Kashman, *Synthesis*, **1994**, 239.

41 G. Gellerman, A. Rudi i Y. Kashman, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 12959.

42 C. J. Moody, C. W. Rees i R. Thomas, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 3589.

o-iodoanilina seguida d'oxidació i ciclació fotoquímica (figura 1. 13). L'òxid de la 1,8-fenantridina, en introduir l'anell E ja format, estalvia el darrer pas característic de la primera estratègia corresponent a la ciclació d'aquest anell.

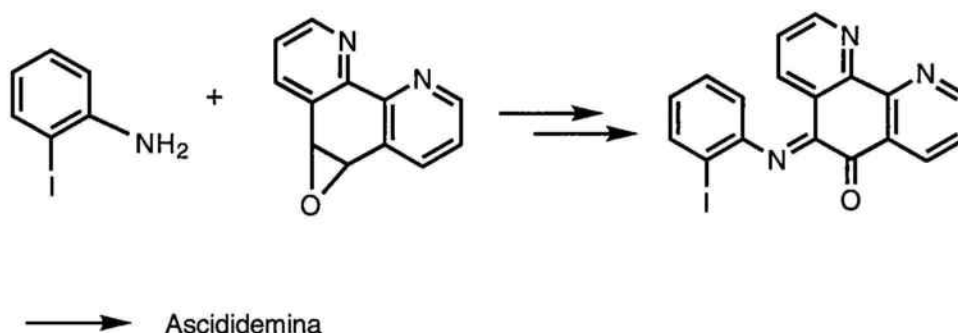


Figura 1. 13. Esquema de la síntesi de Moody i Rees de l'asciddemina

Finalment, Ciufolini⁴³ proposà una tercera estratègia que li permeté sintetitzar la kuanoniamina D, la dercitina i la nordercitina. La molècula clau per aquesta síntesi és una ciclohexanona disubstituïda amb dos grups *o*-azidobenzilidè, dels quals l'un emmascara un carbonil precursor del tiazole i l'altre s'utilitza per a la formació dels anells restants de la kuanoniamina D (figura 1. 14).

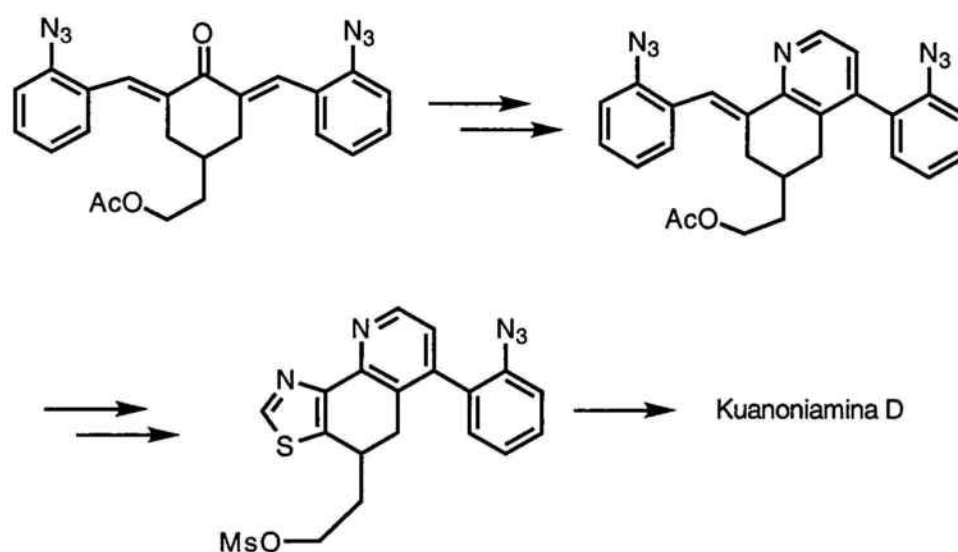


Figura 1. 14. Esquema de la síntesi de Ciufolini de la kuanoniamina D

1. 5. Objectius.

L'aproximació sintètica seguida en el nostre grup d'investigació per a la preparació de l'ascididemina gira entorn d'una quinona tetracíclica sintetitzada a partir d'una 4-quinolona i que pressuposa la formació de l'anell E en les últimes etapes sintètiques (figura 1. 15).⁴⁴

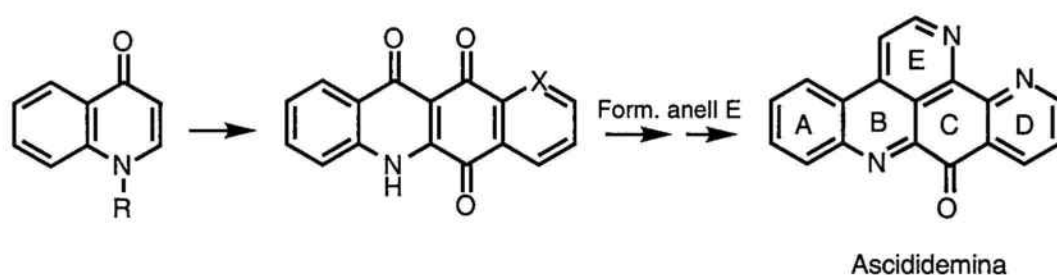


Figura 1. 15. Aproximació sintètica per a la preparació de l'ascididemina

En un treball previ s'estudià la síntesi de la quinona tetracíclica precursora de l'ascididemina, la pirido[2,3-*b*]acridina-5,11,12-triona ($X = N$) (**4**),⁴⁵ i del seu anàleg, la benzo[*b*]acridina-6,11,12-triona ($X = CH$) (**5**).⁴⁶

S'assajaren dues estratègies: l'una consistent en la litiació de la 4-quinolona **6** i condensació amb el derivat benzènic **7** i la piridina **8**, i l'altra basada en l'addició nucleòfila sobre la 4-quinolona convenientment protegida **6** o **9** dels ditians **10** i **11** (figura 1. 16). Així, s'assolí la síntesi de la benzoacridinatriona **5** mitjançant la primera via i del seu derivat monoprotegit **12** mitjançant la segona. En canvi, amb un anell de piridina es preparà la piridoacridina **4** seguint la metodologia de litiació de la 4-quinolona **6**, però no fou possible la síntesi dels ditians **13** i **14**.

44 Tesi presentada per W. Ajana, 1996.

45 W. Ajana, F. López-Calahorra, J. A. Joule i M. Álvarez, *Tetrahedron*, 1997, 53, 341.

46 M. Álvarez, W. Ajana, F. López-Calahorra i J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1994, 917.

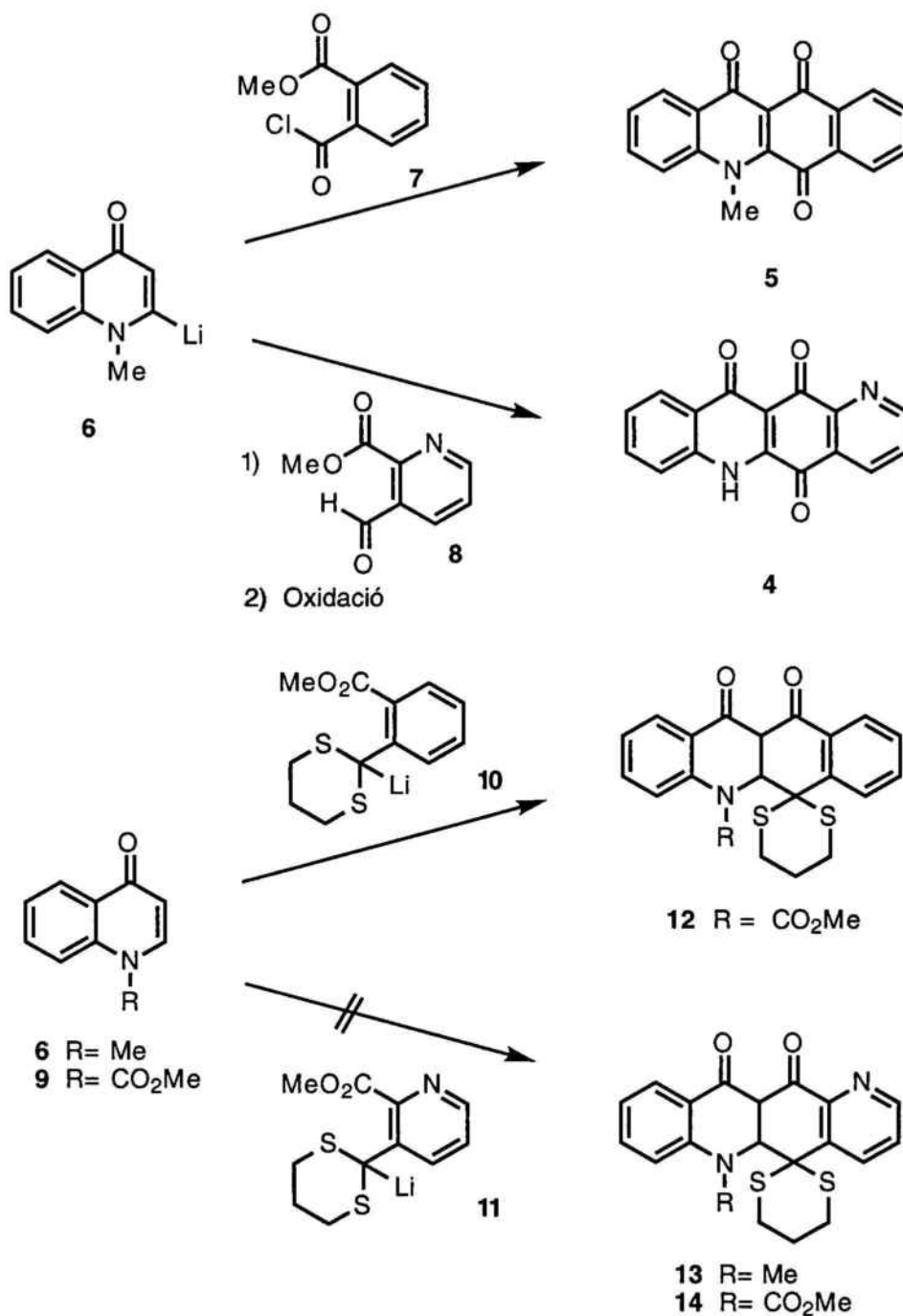


Figura 1. 16. Esquema de preparació de les acridinatriones **5**, **4**, **12**, **13** i **14**

Un cop preparada la piridoacridona anterior **4** i per tal d'arribar a l'alcaloide ascididemina, mancava la formació d'un cinquè anell nitrogenat (figura 1. 15).

L'objectiu fonamental d'aquesta Tesi Doctoral ha estat completar els estudis sintètics anteriors encaminats a la preparació de l'ascididemina i la kuanoniamina i, alhora, en col.laboració amb l'Institut Bio Mar S. A., valorar farmacològicament els intermedis sintètics preparats.

Amb els precedents exposats, els objectius concrets han estat:

- Ampliar els anteriors treballs de formació de sistemes tetracíclics amb la preparació de la tiazolo[4,5-*b*]acridina-4,5,11-triona precursora potencial de les kuanoniamines. Aquests estudis encaminats a la síntesi d'alcaloides amb l'anell de tiazole es descriuen en el segon capítol de la present Memòria.
- Estudiar la formació de l'anell nitrogenat E (tercer capítol d'aquesta Memòria) i preparar els productes naturals (quart capítol).
- Valorar farmacològicament els intermedis sintètics obtinguts i els productes finals. L'anàlisi d'aquesta valoració es desenvolupa al capítol cinquè d'aquesta Tesi Doctoral.

**2. Assajos de síntesi de tiazolo[4,5-*b*]acridones
a partir d'una 4-quinolona**

L'estratègia sintètica desenvolupada en el nostre grup d'investigació per a la síntesi de l'ascididemina té com a etapa clau la preparació de la piridoacridinatriona **4**. Una estratègia similar es pot aplicar a la síntesi de la kuanoniamina A a partir d'un sistema tetracíclic anàleg amb un anell de tiazole, és a dir, la tiazolo[4,5-*b*]acridina-4,5,11-triona (**15**) o el seu anàleg protegit **16** (figura 2. 1).

Amb la preparació dels compostos **15** i **16** es pretén ampliar l'estudi de reactivitat de 4-quinolones com a espècies nucleòfiles (en forma de derivat lític) o com a acceptores de Michael.¹

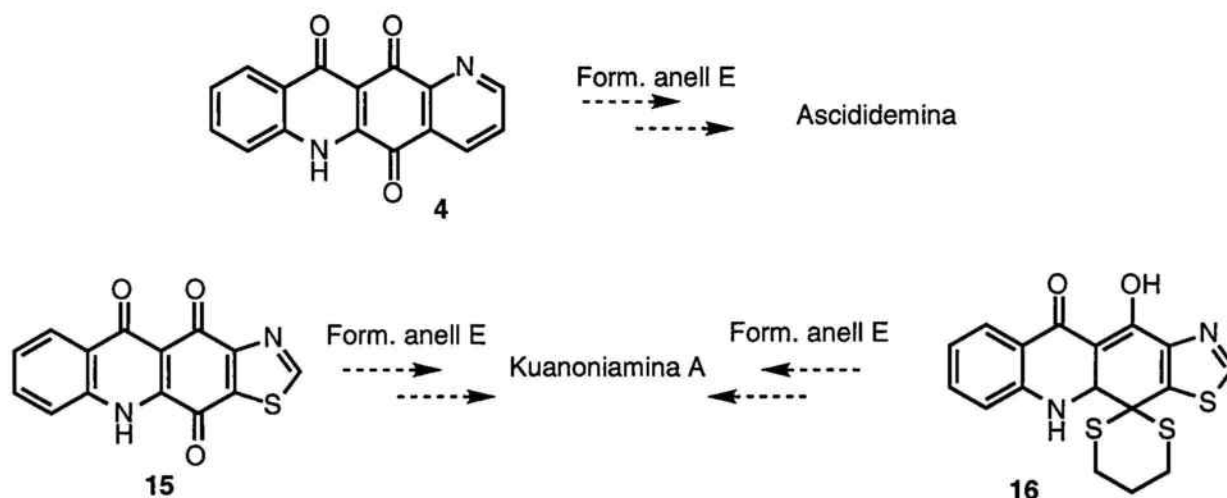


Figura 2. 1. Primera estratègia sintètica assajada per a la preparació de l'ascididemina i de la kuanoniamina A

- 1 (a) M. Álvarez, W. Ajana, F. López-Calahorra i J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1994**, 917;
(b) W. Ajana, F. López-Calahorra, J. A. Joule i M. Álvarez, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 341.

Per a assolir l'objectiu anterior s'havia de preparar els tiazoles **17** i **18** totalment substituïts (figura 2. 2). En **17**, els substituents de les posicions 4 i 5, formil i ester metílic, actuaran com a electròfils amb una quimioselectivitat definida mentre que l'acetilamino de la posició 2 actuarà com a grup bloquejant.

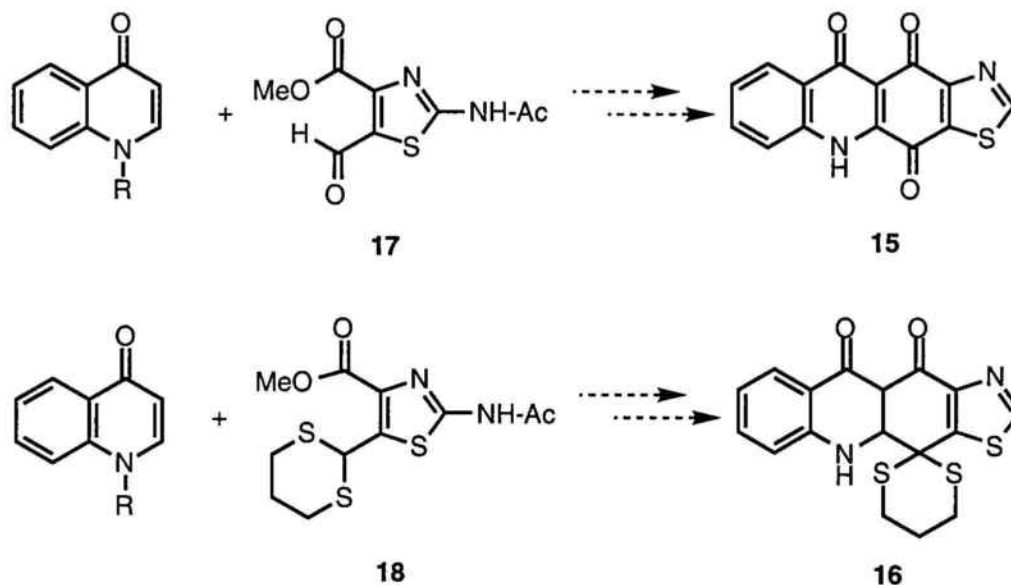


Figura 2. 2. Preparació de la tiazoloacridona **15** i el seu anàleg protegit **16**

Tot i la senzillesa aparent d'aquests dos derivats del tiazole **17** i **18**, cap d'ells està descrit a la literatura.

2. 1. Preparació del tiazole de partida: Estratègia sintètica.

El ditià **18** es pot sintetitzar a partir del formiltiazole **17** pel mètode clàssic de tioacetalització d'aldehids (figura 2. 3).

Per la seva part, el compost **17** es pot obtenir formilant la posició 5 d'un tiazole 2,4-disubstituït seguint dos procediments diferents. En l'un s'utilitza la reacció de Vilsmeier per a formilar el 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (**19**), mentre que en l'altre el grup formil s'introdueix sobre tiazoles substituïts en la posició 4 amb substituents capaços de provocar una *orto*-litiació i posterior reacció del derivat lític amb DMF.

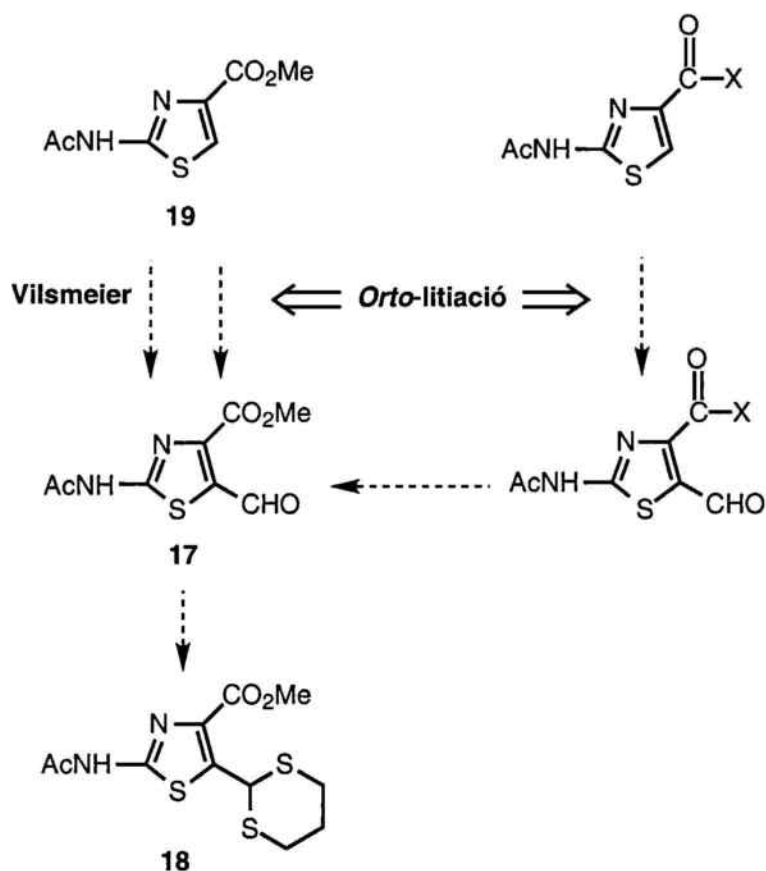


Figura 2. 3. Estratègia sintètica per a la preparació dels tiazols **17** i **18**

2. 2. Preparació del 2-acetilaminotiazol-4-carboxilat de metil (**19**).

A la literatura no hi ha descrit cap mètode de preparació de l'ester **19** ni tampoc del seu derivat desacetilat. Sí, però, que s'hi detalla un procediment general per a la preparació dels esters metílic i etílic de l'àcid 2-amino-4-tiazolilacètic,² en què s'utilitza tiourea i una α -halocetona, el cloroacetilacetat de metil o d'etil, com a productes de partida (figura 2. 4 a).

Aquesta metodologia presenta una gran similitud amb la clàssica síntesi de Hantzsch,³ fet que l'abasteix d'un bon recolzament teòric. La síntesi de Hantzsch consisteix en el tractament d'una α -halocetona amb tioformamida, constituint així el mètode més útil per a la preparació de tiazols 4,5-disubstituïts (figura 2. 4 b).

2 E. Campaigne i T. P. Selby, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 1255.

3 A. Hantzsch i J. H. Weber, *Ber.*, **1887**, *20*, 3118.

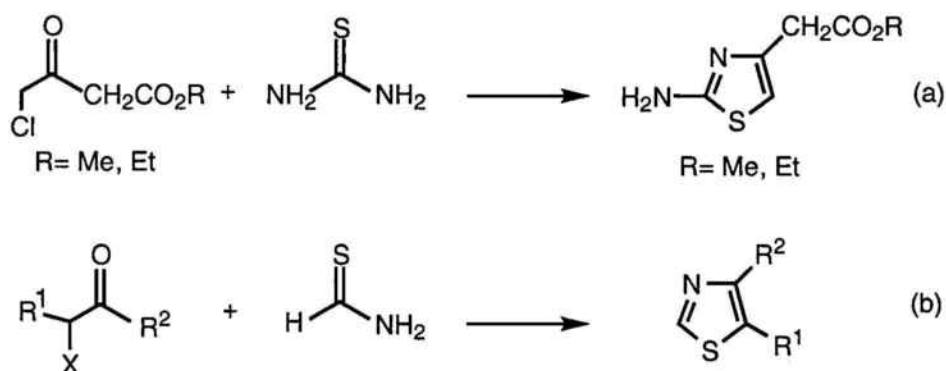


Figura 2. 4. Preparació de tiazoles i 2-aminotiazoles

El procediment anterior, en fer reaccionar l' α -halocetona amb tiourea en comptes de la tioformamida de Hantzsch, possibilita la síntesi de l'anell de tiazole substituït a la posició 4, però també a la posició 2 amb un grup amino. La presència d'aquest substituent en 2 és d'interès per a nosaltres perquè d'aquesta manera es bloqueja la posició més reactiva del tiazole amb un grup que *a priori* és fàcilment eliminable.

Partint d'aquestes consideracions, es proposà aplicar aquesta metodologia per a la formació del 2-aminotiazole-4-carboxilat d'etil (**20**), compost que ens conduiria a l'ester **19** per protecció de l'amina i transesterificació (figura 2. 5).

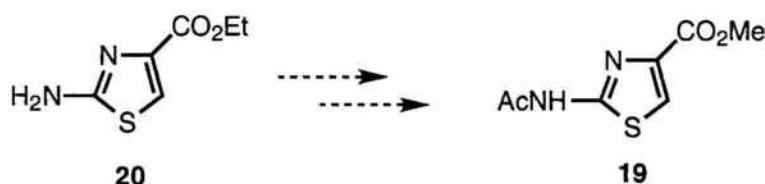


Figura 2. 5. Preparació de l'ester **19** a partir de l'ester **20**

Així doncs, el 2-aminotiazole-4-carboxilat d'etil (**20**) se sintetitzà per reacció de la tiourea i el 2-bromopiruvat d'etil (figura 2. 6). L'ester **20** s'obtingué amb un rendiment del 84% i s'identificà en base a les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. A l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ els senyals més característics són el singlet del protó tiazòlic que s'observa a 7'42 ppm, i també el quadruplet a 4'35 ppm i el triplet a 1'37 ppm corresponents al grup etílic. De l'espectre de $^{13}\text{C-RMN}$ caldria destacar el senyal del carboni de la posició 5 que apareix a 117'5 ppm, i de l'espectre d'IR, la banda a 1690 cm^{-1} característica d'una funció carbonil.

El 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat d'etil (**21**) es preparà amb un 92% de rendiment en escalfar a la temperatura de reflux durant 4 hores una dissolució de **20** en anhídrid acètic. L'estructura de **21** es confirmà en base a l'anàlisi elemental i les dades espectroscòpiques.

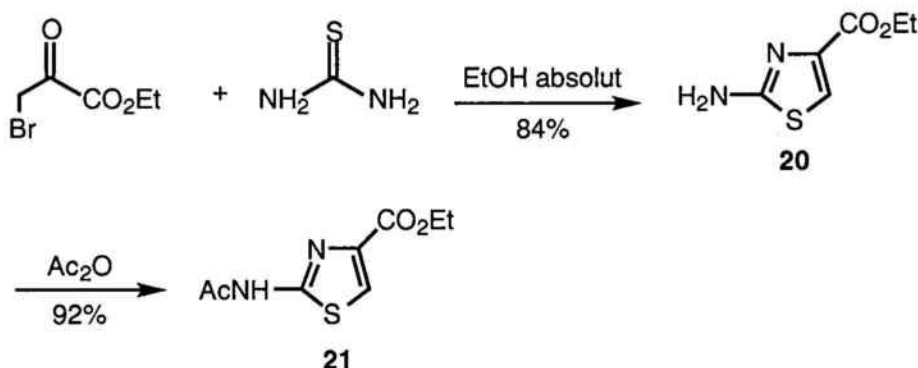


Figura 2. 6. Esquema de síntesi del tiazole **21**

Tot i que sobre l'ester **21** s'hauria pogut intentar introduir el grup formil, es decidí emprar el derivat metílic pel menor volum del grup metil. Així, un cop generat el compost **21**, restava la transformació de l'ester etílic en metílic, transformació que implicava un pas intermedi d'hidròlisi de la funció ester de partida.

Per això, es tractà el carboxilat **21** amb hidròxid de liti i aigua, obtenint-se l'àcid 2-acetilaminotiazole-4-carboxílic (**22**) amb un 99% de rendiment (figura 2. 7). Per espectroscòpia de ^1H -RMN s'aprecià la desaparició del quadruplet i del triplet del grup etílic i l'espectre d'IR mostrà una banda a 3183 cm^{-1} indicativa de l'àcid carboxílic.

L'àcid carboxílic **22** es tractà amb clorur de tionil per proporcionar el corresponent clorur d'acil, el qual per reacció amb metanol absolut conduí a l'ester **19** (figura 2. 7). L'estructura del compost **19** s'establí per espectroscòpia de ^1H -RMN, observant-se un singlet a $3'92\text{ ppm}$, desplaçament característic d'esters metílics, i un senyal a $7'79\text{ ppm}$ corresponent al protó de la posició 5 del tiazole. L'espectre de ^{13}C -RMN ens acabà de confirmar l'estructura amb els senyals dels respectius carbonis observats a $52'2\text{ ppm}$ i a $122'0\text{ ppm}$. El rendiment global de la transformació de l'àcid **22** en l'ester **19** fou d'un 77%.

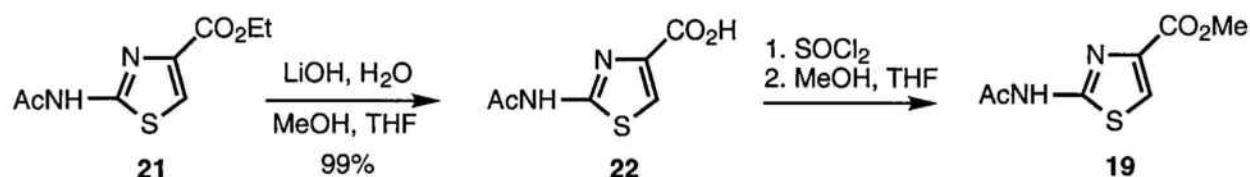


Figura 2. 7. Esquema de síntesi del tiazole **19**

2. 3. Formilació del 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (**19**) emprant les condicions de la reacció de Vilsmeier.

La reacció de Vilsmeier constitueix un mètode clàssic per a la introducció d'un grup formil a la posició 2 del tiofè i del pirrole, si bé no hem trobat cap referència de la seva utilització en anells de tiazole.

A la literatura es descriuen dues metodologies per a la reacció de Vilsmeier, l'una referent al tiofè⁴ i l'altra al pirrole,⁵ ambdues basades en la reacció de l'oxiclorur de fòsfor i un reactiu portador del grup formil, *N*-metilformanilida pel tiofè i DMF pel pirrole, que genera una sal d'imini capaç d'introduir-se sobre la posició 2 de cadascun dels heterocicles per substitució electrofílica i d'originar el grup formil per posterior hidròlisi (figura 2. 8).

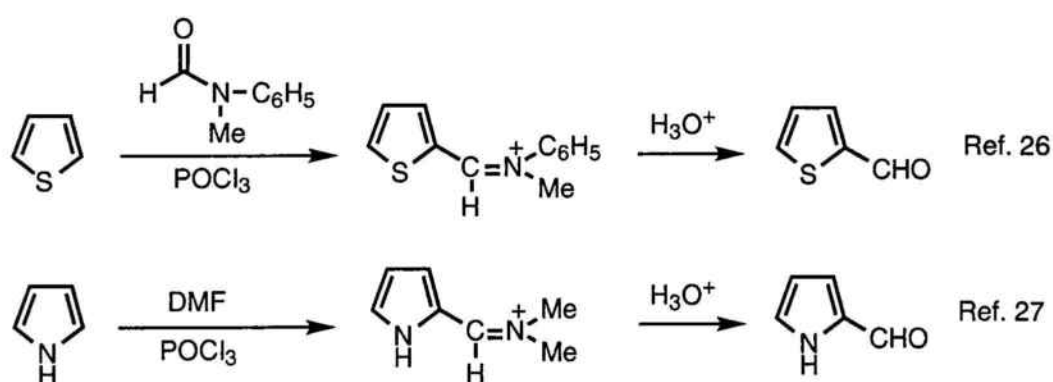


Figura 2. 8. Preparació de 2-formiltiofè i 2-formilpirrole

4 A. W. Weston i R. J. Michaels, *Organic Syntheses Collective IV*, 915.

5 R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz i C. Willard, *Organic Syntheses Collective IV*, 831.

De les dues metodologies, s'escollí aplicar al 2-acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (**19**) en primer lloc aquella que es realitzava en condicions més suaus, o sigui, la corresponent al tiofè. Dissortadament, es recuperà quantitativament el producte de partida.

Fou llavors quan es cregué convenient fer ús de les condicions establertes pel pirrole. En aquesta prova no s'aïllaren els productes de partida ni tampoc el formil derivat, sinó un compost que no s'arribà a identificar.

2. 4. Introducció del grup formil a la posició 5 de l'anell de tiazole pel procediment d'*orto*-litiació.

Davant dels resultats negatius de formilació de l'ester **19** pel mètode de Vilsmeier, es decidí assajar una segona estratègia consistent en la utilització d'un grup *orto*-dirigent⁶ en processos de metal·lació i posterior tractament de l'organometàl·lic resultant amb DMF. Aquesta metodologia ha estat àmpliament emprada per a la introducció de diferents substituents tant sobre l'anell benzènic com sobre sistemes heterocíclics,⁷ entre ells l'anell de tiazole.⁸

La preparació del 2-acetilamino-5-formiltiazole-4-carboxilat de metil (**17**) s'assajà amb diferents grups *orto*-dirigents front a la litiació a fi de comparar-ne els resultats obtinguts. S'utilitzà l'ester **19**, l'àcid carboxílic **22**, la *N*-fenilamida **23**, la *N,N*-dietilamida **24** i l'oxazolina **25** (figura 2. 9).

6 H. W. Gschwend i H. R. Rodriguez, *Organic Reactions*, **1979**, 26, 1-105.

7 (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879;

(b) G. Queguiner, F. Marsais, V. Snieckus i J. Epszajn, *Adv. Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 52, 187.

8 (a) M. S. South i K. A. Van Sant, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1017;

(b) B. Iddon, *Heterocycles*, **1995**, 41, 533.

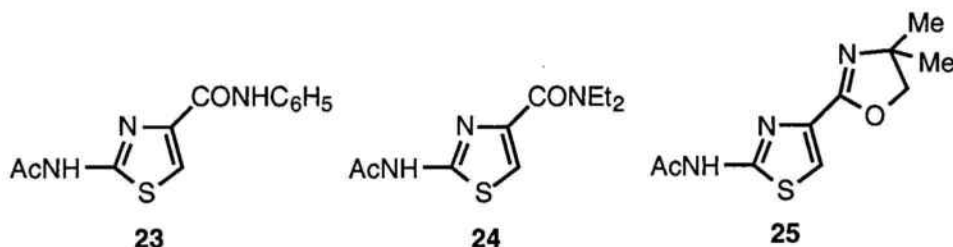


Figura 2. 9. Estructures dels tiazoles **23**, **24** i **25**

Tot i que no es va trobar cap dada bibliogràfica per a la preparació de l'oxazolina **25**, s'aplicà la metodologia general de ciclació de *N*-(2-hidroxietil)amides,⁹ de manera que **25** es preparà a partir del tiazole **26** (figura 2. 10).

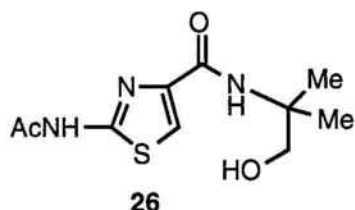


Figura 2. 10. Estructura del tiazole **26**

Els compostos **23**, **24** i **26**, pel fet de presentar estructures anàlogues, oferien la possibilitat de seguir la mateixa metodologia per a la seva síntesi. El clorur d'acil format per reflux de l'àcid **22** amb clorur de tionil es féu reaccionar amb anilina per així proporcionar el tiazole **23**, amb dietilamina per a la formació de **24** i amb 2-amino-2-metil-1-propanol per a l'obtenció de **26** (figura 2. 11). En tots ells, a l'espectre de ¹H-RMN hi apareix el singlet característic del protó de la posició 5 de l'anell tiazòlic amb un desplaçament comprès entre 7'35 i 7'83 ppm, el carboni del qual s'aprecia per ¹³C-RMN entre 115'8 i 118'5 ppm. Als espectres d'IR s'hi

- 9 (a) E. M. Fry, *J. Org. Chem.*, **1949**, 14, 887;
 (b) J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 487;
 (c) A. I. Meyers, "*Heterocycles in Organic Synthesis*", John Willey and Sons, **1974**, cap 6, pàg. 126;
 (d) A. I. Meyers i E. D. Miherlick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 270;
 (e) M. Reuman i A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 837.

observen bandes entre 1677 i 1610 cm^{-1} que indiquen la presència dels dos grups carbonil.

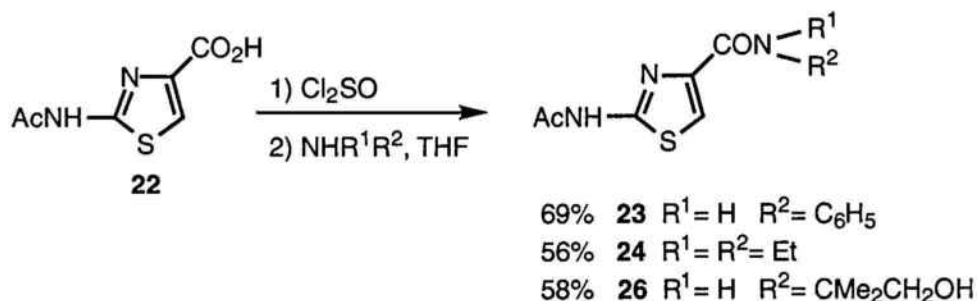


Figura 2. 11. Preparació de les amides **23**, **24** i **26**

Una de les metodologies per a l'obtenció d'oxazolines a partir de les corresponents *N*-(2-hidroxietil)amides es fonamenta en l'ús de clorur de tionil.⁹ D'aquesta manera, el tractament de l'amida **26** primerament amb clorur de tionil a la temperatura de reflux durant 2 hores i, a continuació, amb hidròxid potàssic a temperatura ambient durant 2 hores més proporcionà l'oxazolina **25** amb un 94% de rendiment (figura 2. 12). La ciclació es constatà per comparació de les dades espectroscòpiques dels compostos **26** i **25** i es confirmà en base a les masses d'alta resolució de **25**.

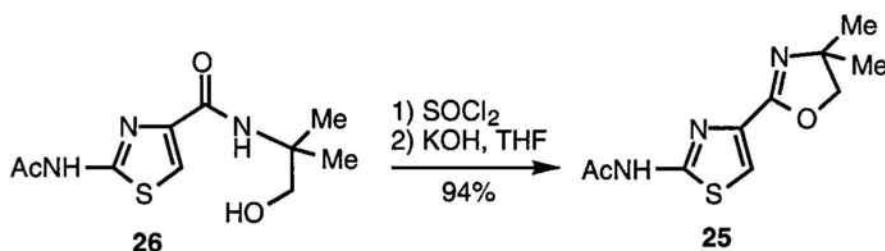


Figura 2. 12. Preparació de l'oxazolina **25**

La litiació de **19** amb diferents agents metal·lants (figura 2. 13) seguida de tractament amb DMF no conduí al 2-acetilamino-5-formiltiazole-4-carboxilat de metil (**17**) amb un rendiment sintèticament adient. En els dos primers casos (amb *n*-BuLi i LDA) es varen utilitzar 2'2 equivalents de derivat litic mentre que en el tercer s'utilitzaren 1'1 equivalents de *n*-BuLi i 1'1 equivalents de *t*-BuLi. Tot i que s'observà la introducció del grup formil, els agents litiants atacaren la funció ester produint una barreja de difícil purificació.

S'ha demostrat que un grup carboxílic pot actuar com a grup dirigent en processos de metal·lació.¹⁰ Així, paral·lelament als assajos anteriors, es provà la formilació de l'àcid **22** amb *n*-BuLi (2'1 equivalents) per generar el carboxilat i l'amidur de liti i LDA per a la metal·lació, i afegint HMPA com a cosolvent. D'aquesta reacció no s'aïllà el compost esperat **27**, sinó el producte de partida **22** (figura 2. 13).

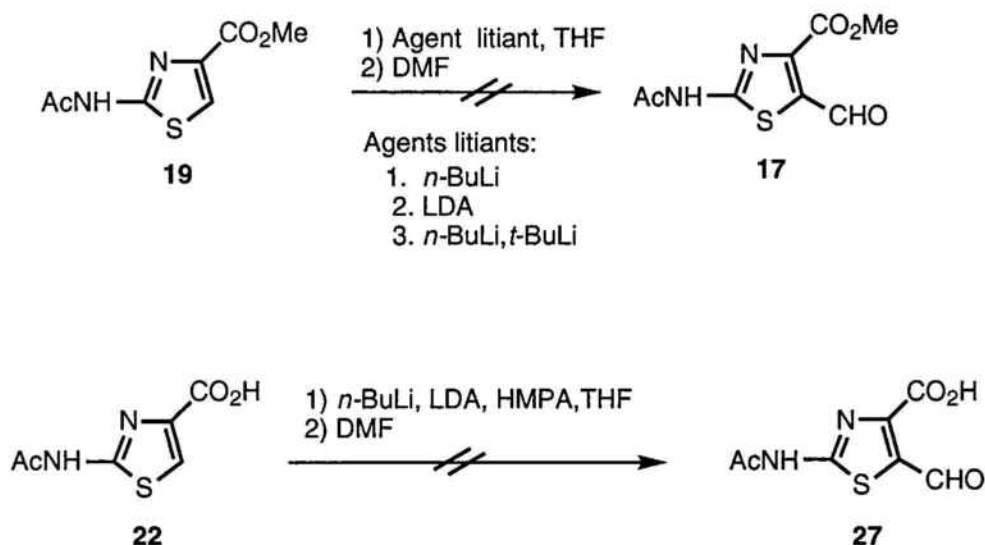


Figura 2. 13. Assajos de formilació de **19** i **22**

En canvi, l'*orto*-metal·lació de la *N*-fenilamida **23** amb *n*-BuLi i posterior reacció amb DMF sí que conduí al seu derivat formilat **28**. En els assajos a petita escala (200 mg) aquest aldehyd s'aïllà pur amb un rendiment del 64%, mentre que en aquelles síntesis en què s'havia incrementat la quantitat de producte de partida (quantitats de l'ordre de 1'5 g) s'obtingué una barreja del producte sense formilar **23** i del compost formilat **28** que foren impossibles de separar per mètodes cromatogràfics (figura 2. 14).

La formilació de la *N,N*-dietilamida **24** proporcionà **29** amb un 83% de rendiment i lliure de producte de partida en totes les reaccions assajades tant a petita escala com amb quantitats de l'ordre de 3 g (figura 2. 14).

Igualment, es formilà l'oxazolina **25**. Ara fins i tot en els assajos fets amb petites quantitats s'arribà a una mescla del producte de partida **25** i del derivat formilat **30** que, aquesta vegada, sí que s'aconseguien separar per cromatografia

en columna de gel de sílice. El compost **30** s'obtingué amb un rendiment del 13% (figura 2. 14).

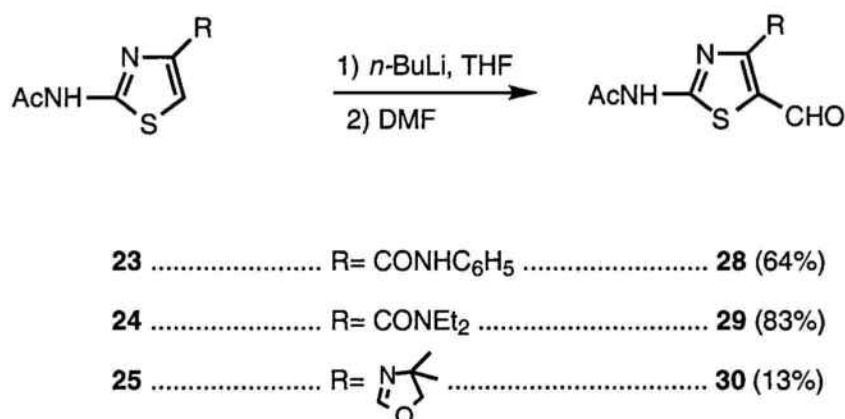


Figura 2. 14. Preparació dels formilderivats **28**, **29** i **30**

L'estructura dels formilderivats **28**, **29** i **30** s'establí en base a les seves dades espectroscòpiques. Els espectres de ¹H-RMN es caracteritzen per l'absència del senyal propi del protó H-5 del tiazole i l'aparició d'un senyal entre 9'99 i 10'87 ppm indicatiu de la funció aldehyd, el carboni de la qual s'observa als espectres de ¹³C-RMN entre 182'6 i 186'3 ppm. A més, als espectres de ¹³C-RMN el carboni de la posició 5 apareix com a quaternari i les dades espectroscòpiques d'IR assenyalen un grup carbonil més en comparació amb les dades dels corresponents productes de partida.

2. 5. Assajos per a la preparació del 2-acetilamino-5-formiltiazole-4-carboxilat de metil (**17**) a partir dels formiltiazoles **28**, **29** i **30**.

En els estudis de preparació del sistema tetracíclic **4**^{1b} es va sintetitzar la 3-formilpiridina-2-carboxilat de metil (**31**) per una seqüència sintètica en la que la hidroxilactama **32** es transformà en la piridina-2-carboxilat de metil **33** i la posterior desprotecció de l'acetal proporcionà el formilester **31** (figura 2. 15).

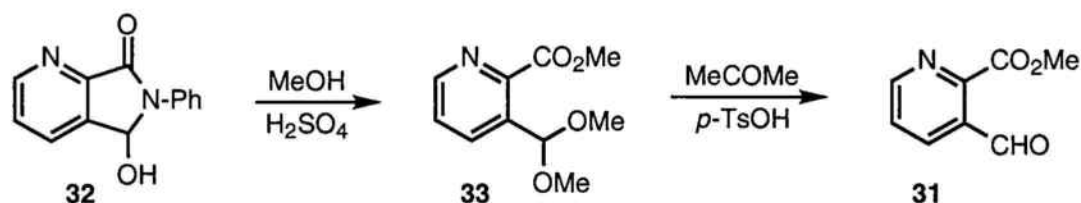


Figura 2. 15. Preparació de la 3-formilpiridina-2-carboxilat de metil (**31**)

Un procediment similar es pretenia aplicar als derivats tiazòlics **28**, **29** i **30** per tal d'arribar a l'ester **17**. El reflux amb metanol i àcid sulfúric suposaria la protecció de l'aldehid en forma d'acetal i, al mateix temps, la metanolisi de les amides i l'oxazolina.

La reacció de les amides **28** o **29** amb metanol i àcid sulfúric proporcionà l'ester **34** en el que s'havia format l'ester metílic alhora que s'havia produït la desformilació i desprotecció del grup amino (figura 2. 16). La conversió dels grups amida a ester requeria temps de reacció llargs (4 dies) i possiblement aquest fou el motiu de la desformilació.

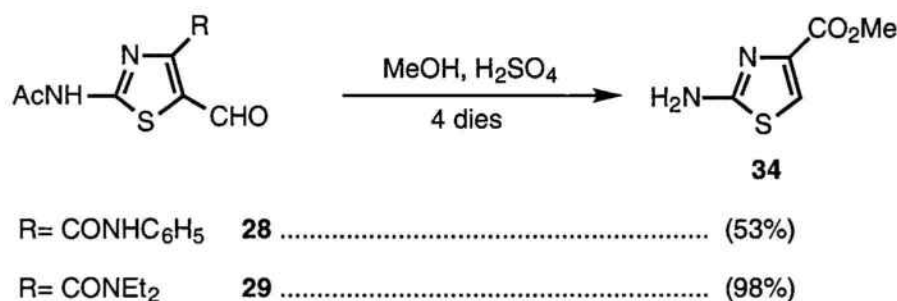


Figura 2. 16. Preparació de l'ester **34**

La desformilació dels compostos **28** i **29** podria ésser deguda a la protonació de l'anell de tiazole en medi àcid. Aquest anell protonat exaltaria el caràcter electrofílic del grup formil afavorint l'atac del metanol i el posterior trencament de l'enllaç C⁵-C amb formació de format de metil i del tiazole **34** (figura 2. 17).

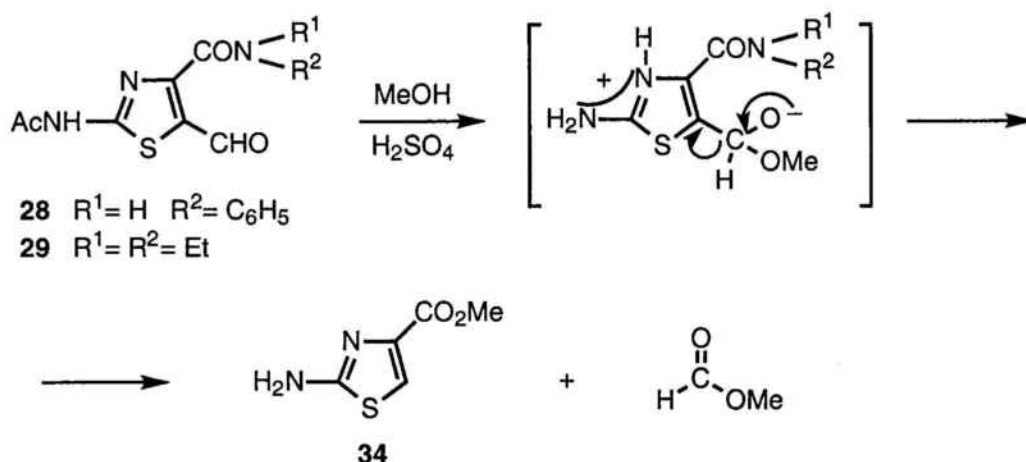


Figura 2. 17. Un possible mecanisme per la formació de **34**

La 5-formil-2-oxazolina **30** s'havia obtingut amb un baix rendiment (13%). Per aquesta raó, la transformació de l'oxazolina en ester metílic primer s'assajà amb la 2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**25**).

El compost **25** es mantingué a reflux en una solució de metanol saturada de clorur d'hidrogen, condicions descrites per a la conversió d'altres oxazolines en ester metílic (figura 2. 18).^{11,9d} D'aquest assaig es recuperà el producte de partida desacilat **35**.

Per tal d'assolir la conversió a ester metílic, calgué sotmetre l'oxazolina **25** a reflux amb metanol i àcid sulfúric durant 4 dies, és a dir, les mateixes condicions de reacció que havien estat motiu de desformilació pels aldehids **28** i **29** (figura 2. 16) i que previsiblement també ho serien per l'oxazolina **30**. Per aquest motiu, no es féu cap assaig amb **30**.

11 A. I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis", John Willey and Sons, **1974**, cap 10, pàg. 248.

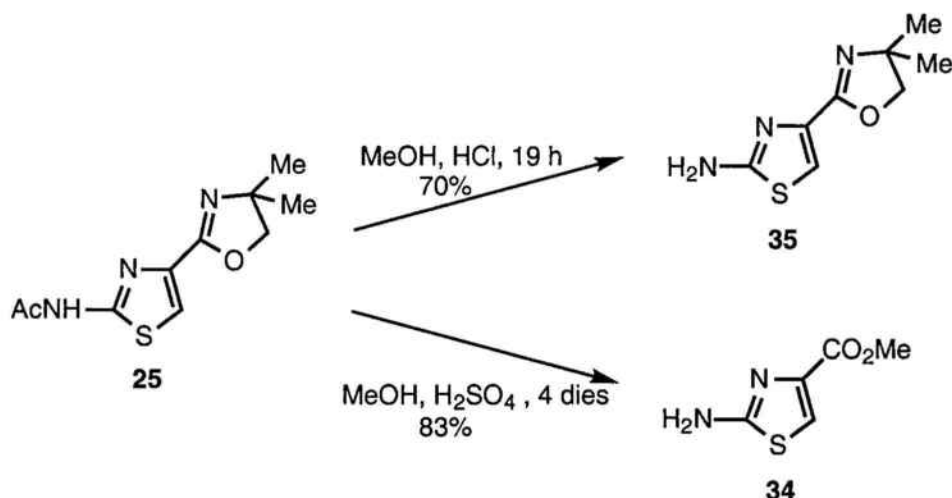


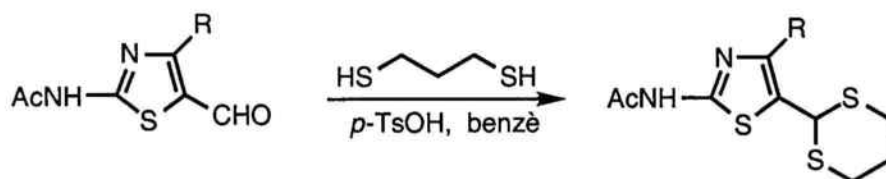
Figura 2. 18. Assajos de metanolisi de **25**

2. 6. Preparació del 2-acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (**18**) a partir dels formiltiazoles **28**, **29** i **30**.

Per a la síntesi del ditià **18** a partir dels formilderivats **28**, **29** i **30**, tenint en compte que la conversió del substituent amida o oxazolina de la posició 4 en ester suposava la desformilació de l'aldehid de la posició 5, calia protegir primer el grup formil per tioacetalització i deixar en darrer terme la transformació a ester.

El mètode emprat per formar l'anell de ditioacetal fou per reacció del corresponent aldehid amb 1,3-propanditiol i quantitat catalítica d'àcid *p*-toluensulfònic en el si de benzè.

Seguint aquest procediment, es prepararen els ditiàns **36**, **37** i **38**. En el cas del compost **36**, en partir d'una mescla de l'amida **23** i el seu formilderivat **28**, s'obtingué el ditioacetal **36** i es recuperà l'amida **23** no formilada en l'etapa anterior que en aquest cas es va separar per cromatografia en columna sobre gel de sílice (figura 2. 19).



28 R= CONHC₆H₅ **36** (54%^{*})

29 R= CONEt₂ **37** (48%)

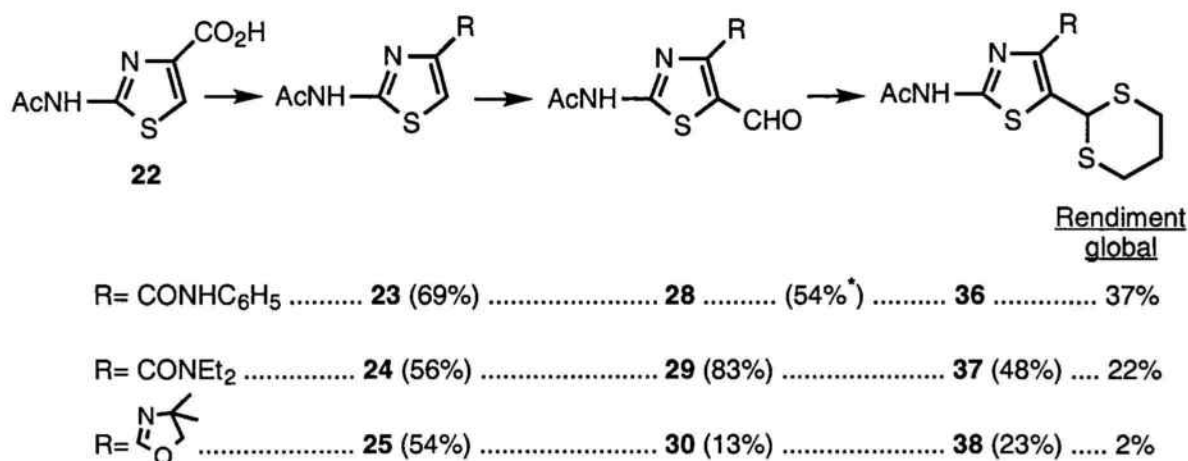
30 R=  **38** (23%)

* Rendiment global de les etapes de formilació i tioacetalització sobre l'amida **23** que ha reaccionat.

Figura 2. 19. Preparació dels ditiàns **36**, **37** i **38**

Els compostos **36**, **37** i **38** s'identificaren en base a les seves masses d'alta resolució i dades espectroscòpiques. Els senyals més significatius dels espectres de ¹H-RMN són el singlet del protó de l'anell de ditià entre 5'69 i 6'86 ppm i els multiplets deguts a la resta de l'anell en els intervals entre 2'85 i 3'20 ppm, i 1'85 i 2'25 ppm.

La formació del ditià **36** va resultar ser la més útil sintèticament tenint en compte les etapes de formació de l'amida, formilació i tioacetalització (figura 2. 20).



* Rendiment global de les etapes de formilació i tioacetalització sobre l'amida **23** que ha reaccionat.

Figura 2. 20. Rendiments de les diferents etapes i global de la preparació de **36**, **37** i **38**

Havent aconseguit preparar els ditians **36**, **37** i **38** mancava la conversió dels substituents amida i oxazolina a ester metílic. Algunes referències bibliogràfiques¹² esmentaven la dificultat que, en més d'una ocasió, havia suposat aquest pas. Tanmateix, amb el compost **36** s'assajaren diferents metodologies, de les quals es deduí que la més adient era el tractament amb metanol i àcid sulfúric (figura 2. 21). Aquest tractament implicava, a més de la formació de l'ester metílic, la hidròlisi del grup acetilamino. Per a la transformació de l'amida en ester foren necessaris temps de reacció llargs (3 dies) amb els quals no s'aconseguia una conversió total i la proporció d'ester no augmentava en allargar el temps de reacció.

D'aquesta manera, s'aconseguí sintetitzar amb un 44% de rendiment el 2-amino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (**39**), compost que, tot i tenir el grup amino desprotegit, ja era útil per a la condensació amb la 4-quinolona. Ara bé, davant la problemàtica sorgida a l'hora de purificar **39**, tant per mètodes cromatogràfics com per cristallització, es decidí tornar a protegir l'amina de la posició 2 amb la idea d'arribar a un compost menys polar que **39** i, per tant, possiblement més fàcil d'aïllar. Així, el compost **39** a reflux en anhídrid acètic proporcionà, amb un rendiment del 98%, l'acetilaminotiazole **18** fàcilment purificable per cromatografia en columna sobre gel de sílice.

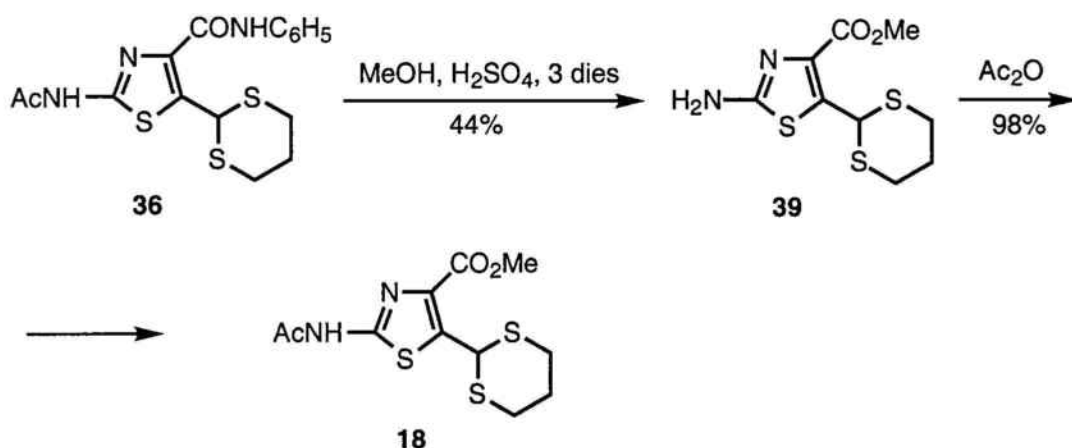


Figura 2. 21. Preparació del tiazole **18**

Els ditians **37** i **38**, sota les mateixes condicions que **36**, proporcionaren les amines **40** i **41**, havent-se produït la desacilació, però no la formació dels corresponents esters metílics (figura 2. 22). El fet de no assolir-se la conversió de

l'oxazolina en ester metílic contrasta amb l'assaig realitzat anteriorment amb el compost **25**, en el qual el tractament amb metanol i àcid sulfúric sí que havia possibilitat la hidròlisi de l'oxazolina i la posterior esterificació (figura 2. 18).

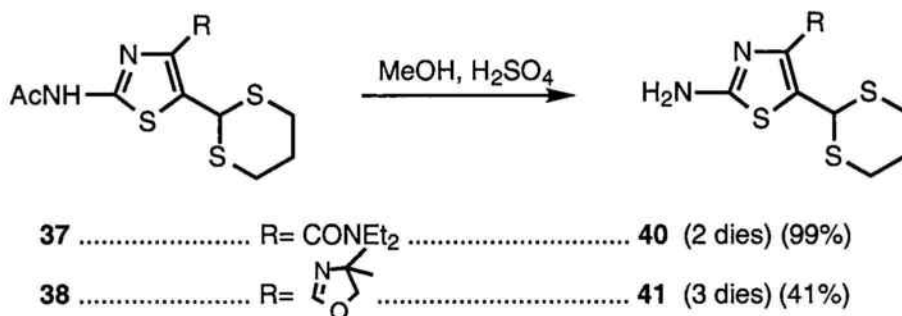


Figura 2. 22. Preparació dels tiazoles **40** i **41**

D'aquesta manera, només el ditià **36** permeté l'obtenció de **18**, complint-se així una part dels objectius d'aquest treball.

2. 7. Condensació del ditià **18** amb la *N*-metoxycarbonil-4-quinolona (**9**).

En un treball previ^{1a} desenvolupat en el nostre grup es comprovà que la *N*-metoxycarbonil-4-quinolona (**9**) podia actuar com a espècie bidentada i proporcionar en una sola etapa el sistema pentacíclic **12** per reacció amb el 2-liti-1,3-ditianderivat **10** (figura 2. 23).

En el mateix treball^{1b} es demostrà que el derivat lític **11**, que pot considerar-se com a aza-anàleg de l'anterior, no proporcionava els corresponents sistemes policíclics **13** i **14** ni forçant les condicions experimentals.

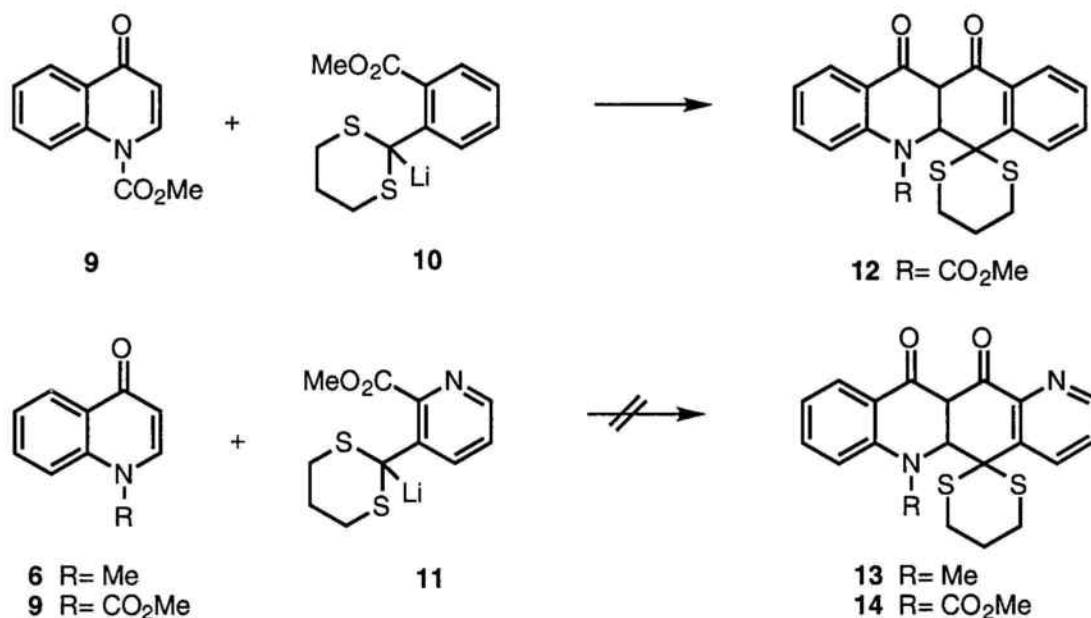


Figura 2. 23. Condensacions de les 4-quinolones **6** i **9** amb els litioderivats **10** i **11**

L'anterior resultat s'explicà per l'efecte estabilitzant de la piridina sobre el derivat lític que el converteix en poc reactiu.

La substitució del nucli de piridina pel de tiazole era interessant no només des del punt de vista sintètic, sinó també pel que fa a l'estudi de la reactivitat de 4-quinolones.

Per a la condensació del ditià **18** amb la *N*-metoxycarbonil-4-quinolona (**9**) es varen realitzar tres assajos variant les condicions experimentals. En cap cas s'aïllà el producte esperat en quantitats sintèticament adients (figura 2. 24).

En un primer experiment s'aplicà la mateixa metodologia descrita en la preparació de la benzo[*b*]acridona **12**:^{1a} formació del derivat lític de **18** amb LDA a -78 °C durant 30 minuts i addició de la quinolona, seguida d'agitació a -78 °C 3 hores i a temperatura ambient 18 hores més. D'aquest assaig s'aïllaren els productes de partida.

El segon experiment es realitzà en les mateixes condicions ara però afegint-hi HMPA a fi d'afavorir la nucleofília del derivat lític de **18**. En aquest cas s'aïllà majoritàriament el producte de partida i també el compost pentacíclic **42** amb un rendiment molt baix, el qual s'observà per espectroscòpia de ¹H-RMN i del qual s'aconseguí un espectre de masses correcte.

Fou llavors quan es decidí escalfar la mescla de reacció durant 1 hora un cop assolida la temperatura ambient després de les 3 hores a -78°C . D'aquest assaig també s'obtingué el producte de partida i traces del producte de condensació **42**.

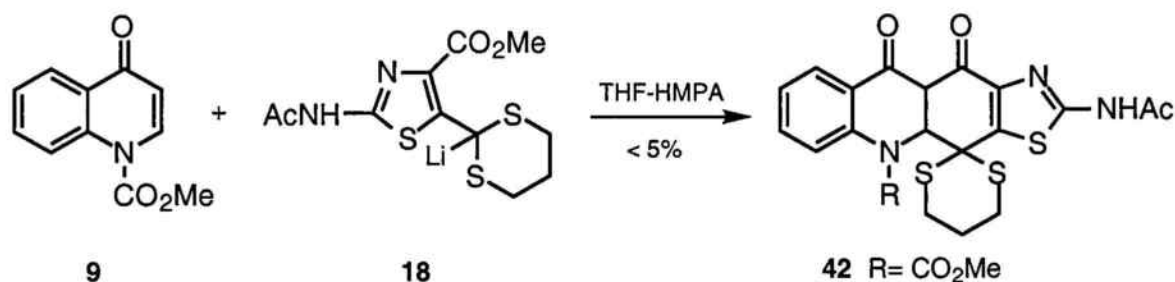


Figura 2. 24. Condensació del derivat lític de **18** i la 4-quinolona **9**

Aquests resultats de la condensació entre el derivat lític de **18** i la 4-quinolona **9** indiquen que la via seguida d'addició nucleòfila i captura de l'enolat no és sintèticament adequada i, òbviament, ens impedié arribar al sistema pentacíclic **42** precursor de la kuanoniamina A.

**3. Part I: Estudis sintètics de preparació de l'anell E:
síntesi del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46)**

Part II: Síntesi de la cherimolina

Part I: Estudis sintètics de preparació de l'anell E: síntesi del 7-oxo-1,6-diazafenalè (46).

En un treball previ a aquesta Tesi Doctoral realitzat en el nostre grup de recerca es preparà la pirido[2,3-*b*]acridina-5,11,12-triona (4) com a precursora de l'ascididemina i s'iniciaren els estudis sobre la formació de l'anell nitrogenat E necessari per a completar la síntesi de l'esmentat alcaloide (figura 3. 1).¹

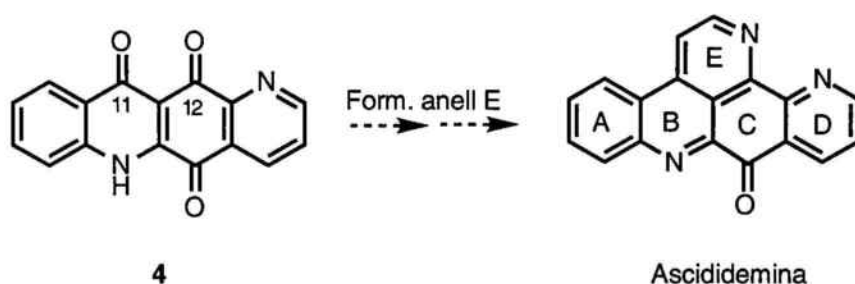


Figura 3. 1. Estratègia per a la síntesi de l'ascididemina

1 (a) Tesi presentada per W. Ajana, **1996**;

(b) W. Ajana, F. López-Calahorra, J. A. Joule i M. Álvarez, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 341.

La formació de l'anell E requeria la introducció d'una cadena de dos carbonis i un nitrogen sobre la posició 11 de la quinona tetracíclica **4** i la posterior ciclació d'aquesta cadena sobre la posició 12.

Les reaccions d'acoblament creuat catalitzades amb pal·ladi són un bon procediment per a la introducció de substituents en anells heteroaromàtics.² L'acoblament es dona entre un derivat halogenat o un triflat i un compost organoestànnic (reacció de Stille)³ o organoborà (reacció de Suzuki),⁴ o bé un alquè o alquí (reacció de Heck).⁵

-
- 2 (a) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira i N. Hagihara, *Synthesis*, **1980**, 627;
(b) R. F. Heck, "*Palladium Reagents in Organic Syntheses*" Academic Press, Orlando 1985;
(c) S. Cacchi, E. Morera i G. Ortá, *Synthesis*, **1986**, 320;
(d) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura i I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3296;
(e) A. Arcadi, S. Cacchi i F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2581;
(f) S. Aoki, T. Fujimura i E. Nakamura, *Synlett*, **1990**, 741;
(g) K. Sonogashira, "*Comprehensive Organic Synthesis*" Ed. by B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford 1991, vol 3, pàg. 521-549;
(h) R. F. Heck, "*Comprehensive Organic Synthesis*" Ed. by B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford 1991, vol 4, pàg. 833-863;
(i) V. N. Kalinin, *Synthesis*, **1992**, 413;
(j) K. Ritter, *Synthesis*, **1993**, 735;
(k) A. de Meijere i F. E. Meyers, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2379;
(l) N. Miyaura i A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457.
(m) T. Okita i M. Isobe, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3737.
- 3 (a) W. J. Scott, G. T. Crisp i J. K. Stille, *J. Am. Chem. soc.*, **1984**, *106*, 4630;
(b) W. J. Scott, M. R. Peña, K. Swärd, S. J. Stoessel i J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2302;
(c) A. M. Echavarren i J. K. Stille, *J. Am. Chem.*, **1987**, *109*, 5478.
- 4 (a) N. Miyaura, T. Yanagi i A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 513;
(b) N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugimoto i A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972;
(c) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh i A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 314.
- 5 (a) R. F. Heck, *Org. React.*, **1982**, *27*, 345;
(b) G. T. Crisp i S. Papadopoulos, *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 279;
(c) K. Sonogashira, Y. Tonda i N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.

Tant la metodologia de la reacció de Heck com la de Stille s'assajaren sobre el triflat **43** derivat de la 4-quinolona (**44**), comprovant-se que mitjançant les reaccions amb TMSA i amb 1-etoxi-2-tributilestanniletilè⁶ era possible la introducció d'una cadena de dos carbonis funcionalitzada (figura 3. 2).

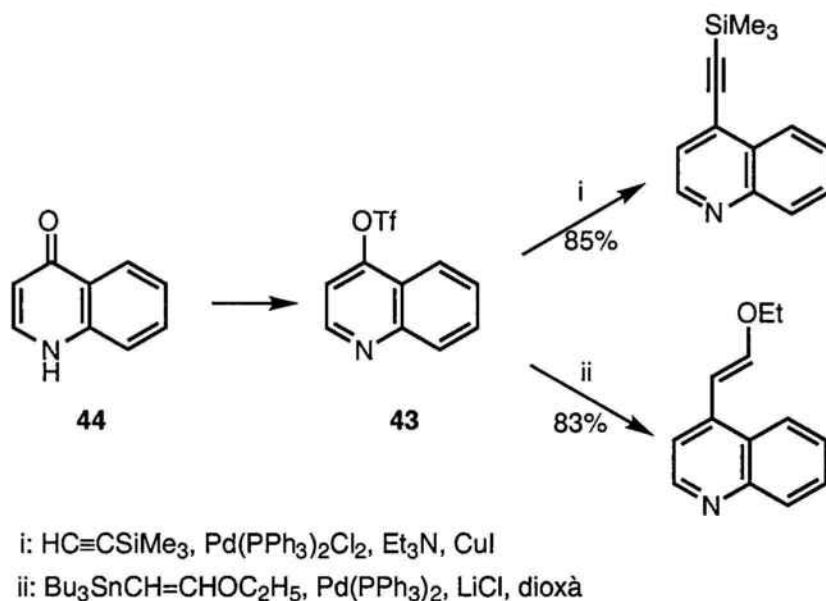


Figura 3. 2. Introducció d'un apèndix de dos carbonis funcionalitzat en el C-4 d'una quinolina

Els primers assajos d'acoblament del triflat de la piridoacridinatrina **4** amb TMSA i amb 1-etoxi-2-tributilestanniletilè resultaren infructuosos (figura 3. 3).

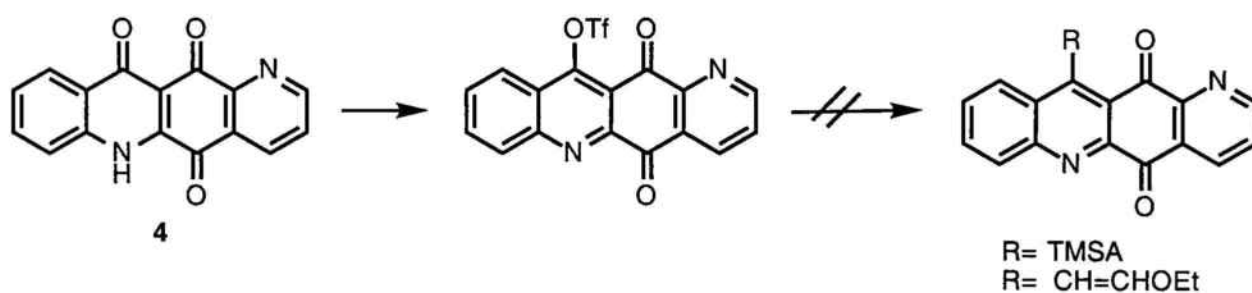


Figura 3. 3. Assajos d'introducció d'un apèndix de dos carbonis funcionalitzat en el C-11 d'una piridoacridona

6 (a) A. J. Leusink, H. A. Budding i J. W. Marsman, *J. Organometal. Chem.*, **1967**, 9, 285;
 (b) R. H. Wollenberg, K. F. Albizati i R. Peries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7365.

La síntesi de la pirido[2,3-*b*]acridina **4** era laboriosa i per aquesta raó es decidí posar a punt la metodologia per la formació de l'anell E amb un model.

L'estructura model fou la 1,4,5,8-tetrahidro-4,5,8-trioxoquinolina (**45**), sistema amb els anells B i C tant de la piridoacridona **4** com de l'ascididemina i la kuanoniamina A. Calia, per tant, trobar les condicions òptimes per a la transformació de la trioxoquinolina **45** en el 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) (figura 3. 4).

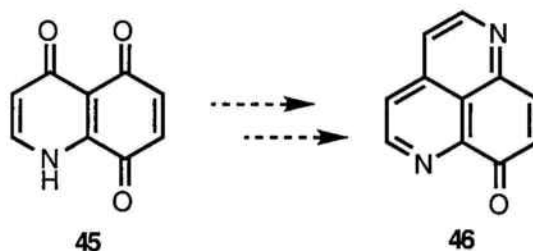


Figura 3. 4. Model per l'estudi sintètic de formació de l'anell E

A la literatura no està descrita la síntesi del diazafenalè **46**, malgrat que J. M. Cook⁷ preparà l'anàleg reduït 1,6-diazafenalè (**47**) i el dioxoderivat **48** (figura 3. 5).

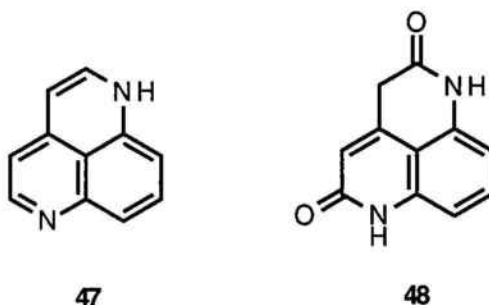


Figura 3. 5. Estructures dels diazafenales descrits

3. 1. Estratègia per a la síntesi del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**).

A partir de la quinolona **45** es pot preparar fàcilment el triflat **49**. Seguint la metodologia esmentada anteriorment, sobre aquest triflat s'hi pot introduir una

7 (a) J.-C. Chang, M. I. El-Sheikh i J. M. Cook, *Heterocycles*, **1979**, 12, 903;

(b) K. Avasthi, S.-J. Lee i J. M. Cook, *Heterocycles*, **1981**, 16, 1453.

cadena de dos carbonis funcionalitzada i convenientment protegida per la posterior introducció del nitrogen necessari per la formació del tercer anell. La ciclació d'aquesta cadena carbonada originarà un anell de piridina, obtenint-se el diazafenanè **46** (figura 3. 6).

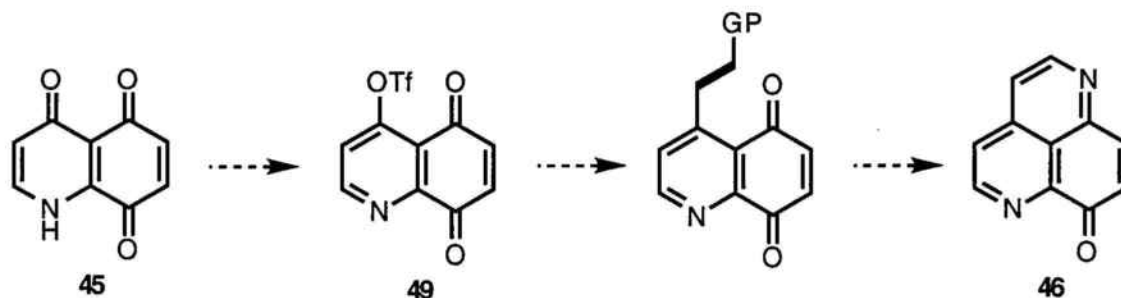


Figura 3. 6. Estratègia per a la síntesi de **46**

3. 2. Síntesi de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (**49**) i assajos d'acoblament.

Lackner⁸ havia descrit una síntesi de la 1,4,5,8-tetrahidro-4,5,8-trioxoquinolina (**45**) a partir de la 2,5-dimetoxiquinolina utilitzant una seqüència sintètica de 6 etapes amb un rendiment global d'un 4% (figura 3. 7).

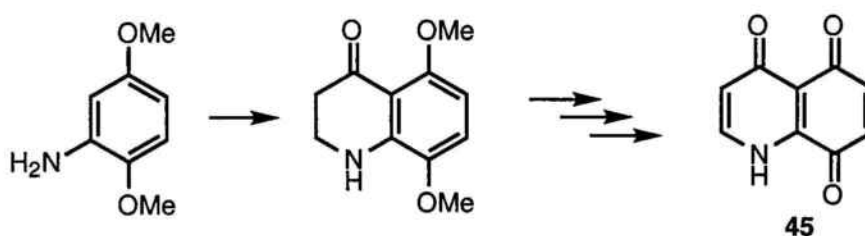


Figura 3. 7. Síntesi de Lackner

Per una altra part, Valderrama⁹ havia posat a punt una metodologia de preparació de 4-quinolones substituïdes en l'anell no heterocíclic que havia estat

8 P. Withopf, H. Lackner, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4549.

9 R. Cassis, R. Tapia i J. A. Valderrama, *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 125.

àmpliament utilitzada al nostre grup i que ens permetia sintetitzar en tres etapes la quinona **45** (figura 3. 8).

La 5,8-dimetoxi-4-quinolona (**51**) es preparà per condensació de la 2,5-dimetoxianilina i l'àcid de Meldrum en ortoformat de metil seguida de ciclació tèrmica del derivat de l'àcid de Meldrum **50** obtingut. La quinolona **51** s'oxidà utilitzant nitrat cèric amònic (CAN) en les mateixes condicions descrites per la desmetilació oxidativa de *p*-dimetoxibenzens, *p*-dimetoxinaftalens i *p*-dimetoxiquinolines.¹⁰ La utilització de CAN té l'avantatge sobre altres agents oxidants de realitzar-se a baixes temperatures i en temps de reacció curts. D'aquesta manera, es preparà la quinona **45** amb un rendiment del 58%. Tot i la inestabilitat de **45**, aquesta quinona s'aconseguí identificar per les seves dades espectroscòpiques de ¹H-RMN i ¹³C-RMN que coincidiren amb les descrites a la literatura.⁸ De l'espectre d'IR cal destacar-ne la banda a 3550 cm⁻¹ pròpia d'un grup hidroxí que assenyalava l'enolització del grup ceto de la posició 4, i dues absorcions a 1667 i 1625 cm⁻¹ característiques de les quinones substituïdes de forma asimètrica.

Aquesta nova via sintètica era més curta que la desenvolupada per Lackner i, a més, el seu rendiment global (33%) era considerablement més alt.

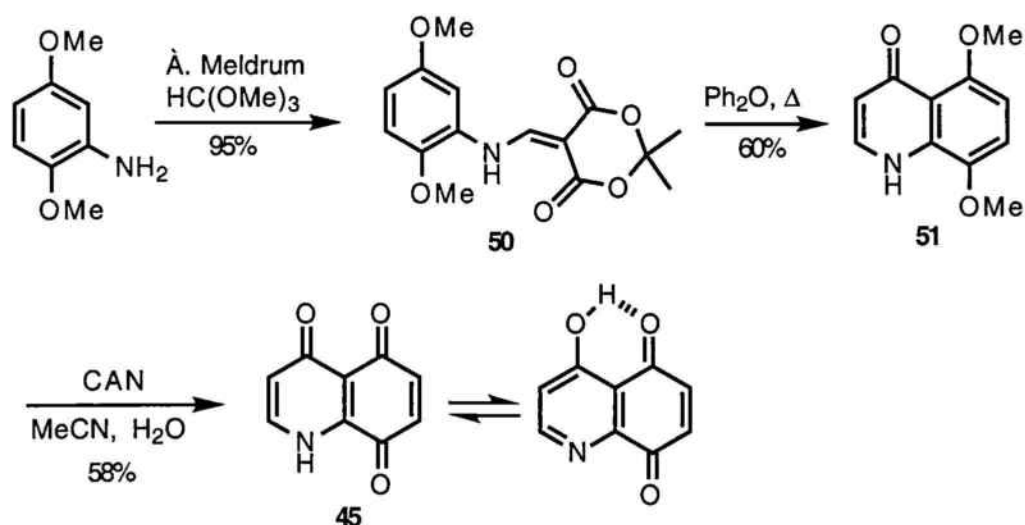


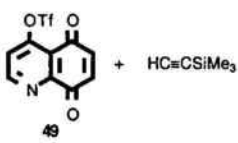
Figura 3. 8. Esquema de síntesi de **45**

- 10 (a) P. Jacob, P. S. Callery, A. T. Shulgin i N. Castagnoli, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3627;
 (b) L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski i Z. Szulc, *Synthesis*, **1979**, 521;
 (c) A. Kubo, Y. Kitahara, S. Nakahara i R. Numata, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 341.

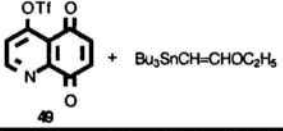
El triflat **49** s'obtingué amb un 35% de rendiment en fer reaccionar la quinona **45** amb TFMSAA en presència de 2,6-lutidina i DMAP (figura 3. 9).¹¹ La inestabilitat de **49** dificultà la seva total caracterització. La seva estructura s'establí únicament en base a les dades dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN.

S'assajaren diferents condicions de reacció i catalitzadors per l'acoblament del triflat **49** amb TMSA (taula 1) i amb 1-etoxi-2-tributilestanniletilè (taula 2). En cap dels dos casos s'obtingueren les quinones esperades **52** i **53**, sinó que es recuperà el producte de partida o bé es descomposà (figura 3. 9).

Taula 1. Condicions assajades per l'acoplament de **48** amb TMSA

	
Reactius i dissolvent	Temperatura i temps
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Et_3N , CuI	24 h, 25 °C
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , DIEA, DMF	2 h, 25 °C
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , DIEA, DMF	4 h, 25 °C
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , DIEA, DMF	16h, 25 °C

Taula 2. Condicions assajades per l'acoplament de **49** i 1-etoxi-2-tributilestanniletilè

	
Reactius i dissolvent	Temps i temperatura
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, LiCl , dioxà	24 h, reflux
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, LiCl , dioxà	48 h, reflux
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , ZnCl_2 , THF	24 h, reflux

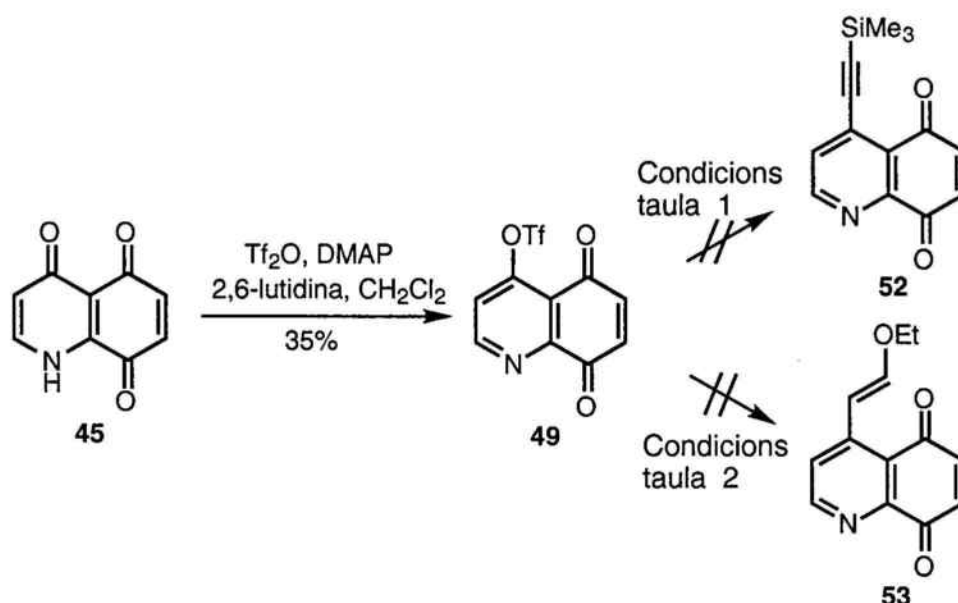


Figura 3. 9. Assajos de preparació de **52** i **53**

Tenint en compte la poca estabilitat de les quinones **45** i **49** i la manca de reactivitat de **45** front les reaccions d'acoblament, es decidí treballar amb les corresponents 5,8-dimetoxiquinolines **51** i **54** i deixar l'oxidació com a darrera etapa.

El triflat **54** es preparà utilitzant les mateixes condicions generals descrites anteriorment i s'obtingué amb un rendiment i una estabilitat superiors al seu anàleg oxidat **49** (figura 3. 10). La seva identificació es féu en base a les dades espectroscòpiques de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i masses d'alta resolució. A l'espectre de ^1H -RMN s'observen els singlets deguts als dos grups metil a 3'98 i 4'07 ppm i els quatre doblets de l'anell de quinolina a 6'94, 7'08, 7'26 i 8'96 ppm.

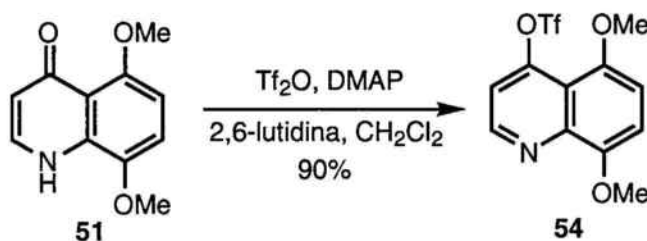
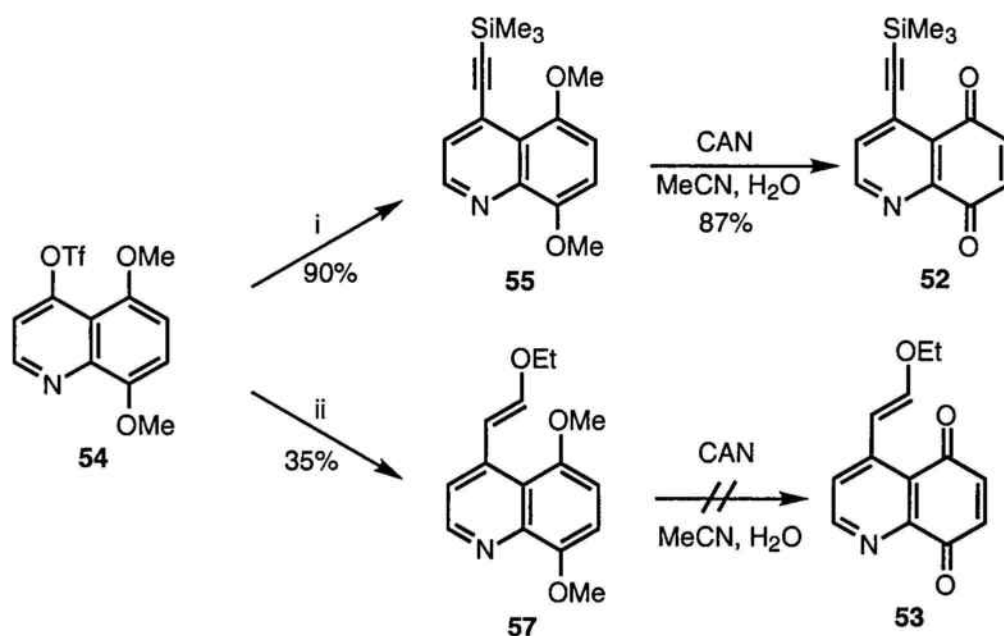


Figura 3. 10. Síntesi de **54**

L'acoblament del triflat **54** amb TMSA en presència de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , DIEA i utilitzant DMF com a dissolvent conduí a la 5,8-dimetoxi-4-trimetilsililetinilquinolina (**55**) (figura 3. 11). La quinolina **55** s'oxidà amb CAN proporcionant la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-trimetilsililetinilquinolina (**52**). Aquesta quinona, en contraposició a les dues descrites anteriorment, resultà ser molt estable. El rendiment global de les dues etapes fou d'un 70%.

A la taula 3 es resumeixen els resultats obtinguts en els assajos d'acoblament entre **54** i 1-etoxi-2-tributylestanniletilè. En presència de LiCl , aquesta reacció conduí a la 4-cloro-5,8-dimetoxiquinolina (**56**). En canvi, utilitzant ZnCl_2 s'obtenia l'etoxietinilquinolina **57** desitjada amb un 35% de rendiment. La presència del substituent insaturat s'observa pels dos doblets amb una $J = 12.6 \text{ Hz}$ a l'espectre de ^1H -RMN.

L'èter d'enol **57** no fou estable en les condicions d'oxidació amb CAN, produint-se la descomposició del producte de partida.

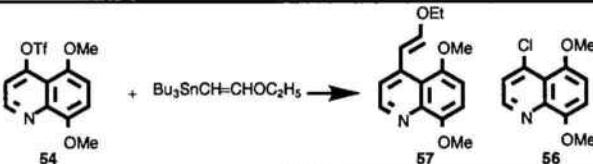


i: $\text{HC}\equiv\text{CSiMe}_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMF

ii: $\text{Bu}_3\text{SnCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, PPh_3 , ZnCl_2 , THF

Figura 3. 11. Esquema de preparació de **52** i **53**

Taula 3. Reactius i condicions assajades per l'acoplament de **54** i 1-etoxi-2-tributilestanniletilè

		
Reactius i dissolvent	Temps i temperatura	Producte obtingut
Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, dioxà	48 h, reflux	56 (40%)
Pd(PPh ₃) ₄ / LiCl, CuI, dioxà	48 h, reflux	56 (45%)
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , PPh ₃ , ZnCl ₂ , THF	24 h, 25 °C	57 (35%)

La comparació dels resultats obtinguts amb TMSA i 1-etoxi-2-tributilestanniletilè demostrava que des del punt de vista sintètic era molt més útil la utilització de TMSA. D'altra banda, presentava una menor toxicitat front els derivats estànics, essent una via més adient per a la preparació de compostos que posteriorment serien valorats farmacològicament.

3. 3. Síntesi de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (**59**).

La transformació de grups TMSA situats en els carbonis 2 o 4 d'un anell aromàtic deficitari d'electrons en un acetal havia estat descrita anteriorment per Yamanaka i col.laboradors.¹²

La reacció entre la quinolina **55** i un excés de metòxid sòdic en metanol proporcionà l'acetal **58** amb un rendiment del 86% (figura 3. 12). La formació de l'acetal **58** es confirmà en base a les dades espectroscòpiques. A l'espectre de ¹H-RMN són característics: el singlet dels dos grups metoxi (3'33 ppm), el doblet del metilè (3'58 ppm) i el triplet del protó acetàlic (4'70 ppm).

L'oxidació de l'acetal **58** amb CAN conduí a la quinona **59**. La desaparició dels grups metoxi de les posicions 5 i 8 s'observa en comparar els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN de **59** i el producte de partida **58**. A l'espectre d'IR de **59** s'aprecien les dues bandes a 1681 i 1664 cm^{-1} característiques d'una quinona asimètrica.

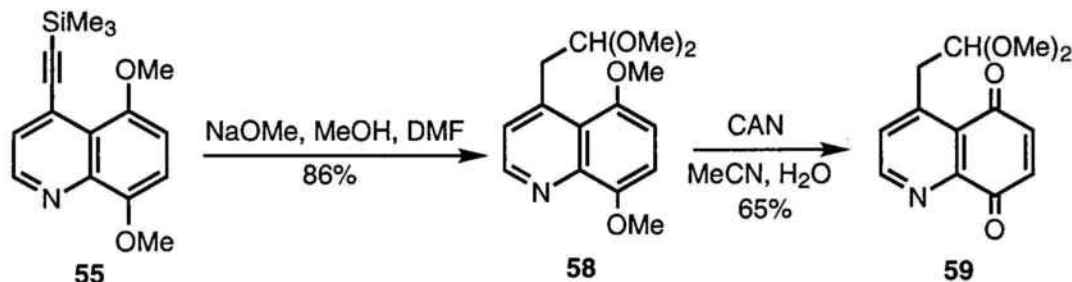


Figura 3. 12. Preparació de la quinona **59**

3. 4. Assajos per a la preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) a partir de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (**59**).

La reacció de compostos 1,5-dicarbonílics amb derivats d'amoníac per a formar anells de piridina és un procediment clàssic ben estudiat.¹³

La 4-(2,2-dimetoxietil)quinolina **59** es féu reaccionar amb hidrocloreur d'hidroxilamina a fi de preparar l'1,6-diazafenalè **46**. D'aquesta reacció s'aïllà un compost tricíclic amb un anell de pirà, la piranoquinolina **60**, amb un rendiment del 21% (figura 3. 13).

S'assajà la desprotecció de l'acetal abans de la introducció del grup nitrogenat. El tractament de **59** amb HCl 2N conduí a un resultat similar a l'anterior, és a dir, a la formació de l'anell de pirà en forma de l'hemiacetal **61** (25%) i traces del seu metoxiderivat **60** (2%).

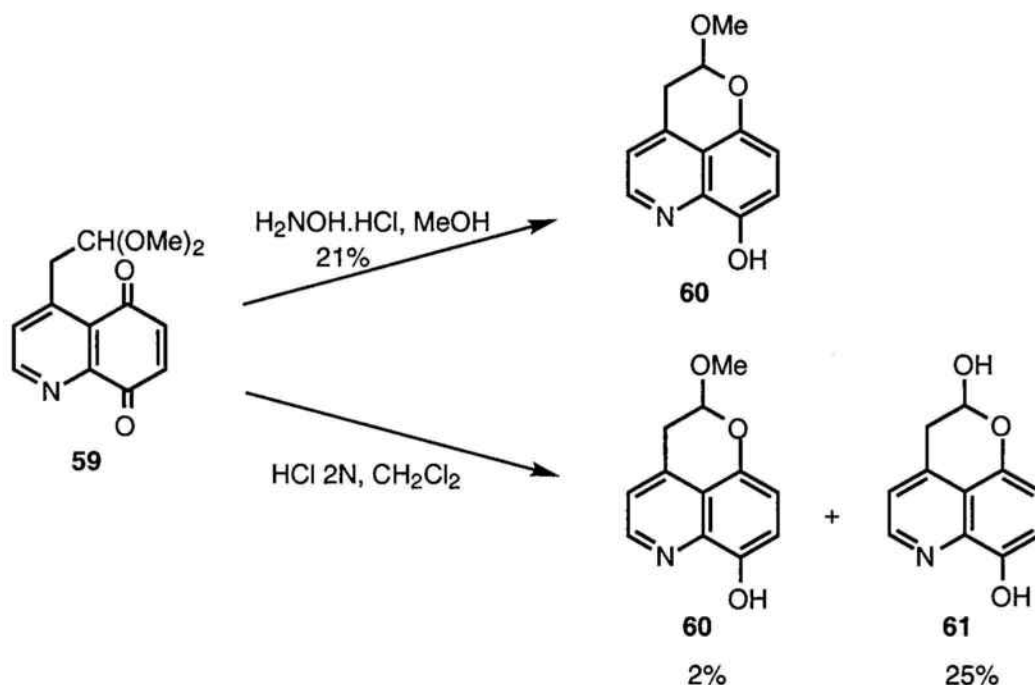


Figura 3. 13. Preparació de **60** i **61**

L'espectre de ^1H -RMN de **60** mostra dos doble doblets a 3'20 ppm i 3'42 ppm i un triplet a 5'41 ppm deguts als protons de les posicions 2 i 3, els quals pel fenalè **61** s'observen com a tres doble doblets situats a 3'23 ppm, 3'41 ppm i 5'83 ppm. Els senyals dels respectius carbonis apareixen als espectres de ^{13}C -RMN amb un desplaçament comprès entre 34'3 ppm i 98'2 ppm.

La formació dels compostos **60** i **61** es podria interpretar com un procés de desproporció de la quinona **59** originant la hidroquinona que seguidament ciclitzaria i productes d'oxidació de naturalesa desconeguda que es perdrien en la purificació.

3. 5. Assajos per a la preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) a partir de la 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-trimetilsililetinilquinolina (**52**).

Una de les vies per preparar sistemes policíclics en les que es forma un anell de piridina a partir d'una quinona es basa en la reacció d'una enamina, tal com la representada a la figura 3. 14, amb NH_4Cl i AcOH .¹⁴

14 (a) F. Bracher, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 87;

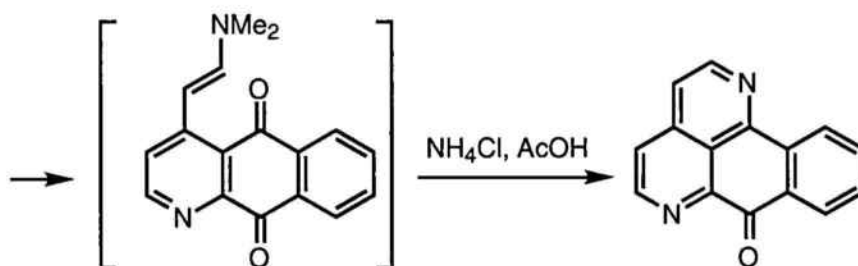


Figura 3. 14. Estratègia per la formació d'una naftonaftiridina

En la quinona **52** es disposava d'un substituent TMSA situat en una posició adient de l'anell π -deficitari per a realitzar una addició nucleòfila. De la mateixa manera que sobre el grup TMSA del compost **55** s'hi havia addicionat metòxid sòdic originant l'acetal **58** (veure figura 3. 12), una addició anàloga pot presumiblement produir-se en fer reaccionar la quinona **52** amb NH₄Cl i AcOH, tractament que a més possibilitaria la formació de l'anell de piridina.

La reacció del trimetilsililetinilderivat **52** amb NH₄Cl i AcOH proporcionà el 7-hidroxi-6-aza-1-oxafenalè (**62**) (figura 3. 15).

Novament, en medi àcid s'havia produït un procés anàleg al descrit per l'acetal **59** a l'apartat 3.4. Per això es decidí assajar un procediment alternatiu en medi bàsic. Passant un corrent de NH₃ sobre una dissolució de la quinona **52** en THF, s'obtingué una barreja dels compostos **63**, **64** i **65** que s'aconseguien separar i caracteritzar, i tampoc no es detectaren traces del compost tricíclic **46**. A més, escalfant l'etinilderivat **65** a la temperatura de reflux en presència d'àcid *p*-toluensulfònic es formà el 6-aza-1-oxafenalè **62** anterior.

(b) F. Bracher, *Heterocycles*, **1989**, 29, 2093;

(c) F. Bracher, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 205;

(d) Y. Kitahara, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu, Y. Shibano i A. Kubo, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17029.

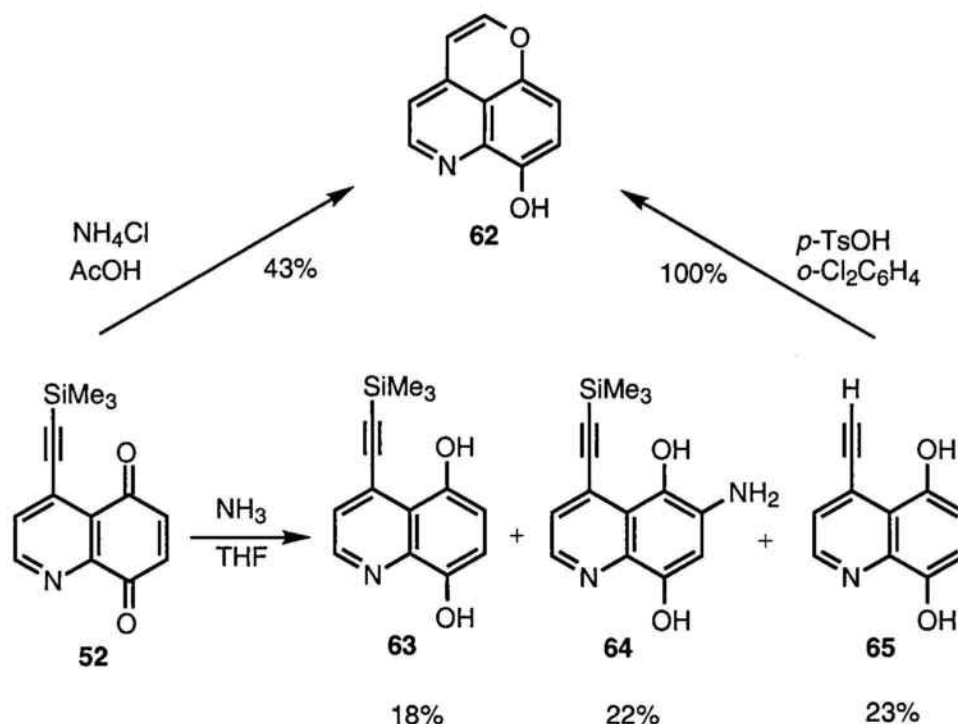


Figura 3. 15. Reactivitat de **52** amb NH_3 i NH_4Cl

Les quinolines **63**, **64** i **65** es caracteritzaren en base a les seves dades espectroscòpiques i masses d'alta resolució.

Pel que fa a la quinolina **64**, el senyal més destacable del seu espectre de ^1H -RMN és el singlet a 6'16 ppm corresponent al protó de la posició 7. Per a la localització del grup amino a la posició 6 d'aquest compost **64** fou necessària una heterocorrelació H-C a llarga distància en què s'observen correlacions entre el protó de la posició 7 i els carbonis C-5 i C-8a (figura 3. 16).

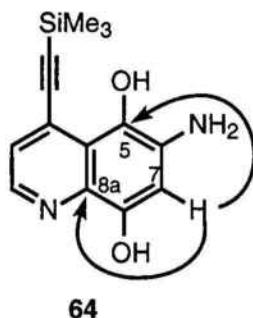


Figura 3. 16. HMBC del H-7 de **64**

La formació de l'aminoquinolina **64** es pot interpretar mitjançant l'addició conjugada de NH_3 sobre la quinona **52**, seguida de tautomerització. Aquesta mateixa regioselectivitat ha estat descrita en l'addició d'una arilamina sobre la 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina en presència de clorur de ceri (III).^{10b,c}

Altres cop, les hidroquinones **63** i **65** provenen de la reducció de la quinona **52** i tanmateix s'ha perdut una quantitat considerable de producte igual que en les reaccions en medi àcid.

3. 6. Preparació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) a partir de quinones substituïdes en 4 amb una cadena carbonada portadora d'un grup amino o enamino protegits.

A partir de l'acetal **58** es pot preparar una dimetilnamina potencialment útil per a la formació de l'anell nitrogenat tal com s'ha descrit anteriorment (veure figura 3. 14).¹⁴

La desprotecció de l'acetal **58** per tractament amb àcid clorhídric a reflux proporciona l'aldehid **66** amb un 87% de rendiment. La condensació de **66** amb hidrocloreur de dimetilamina emprant metanol com a dissolvent conduï a l'enamina **67** amb un 94% de rendiment (figura 3. 17).

L'oxidació de **67** amb CAN no presentà la quimioselectivitat desitjada, ja que s'oxidà preferentment l'enamina per donar el formilderivat **68**.

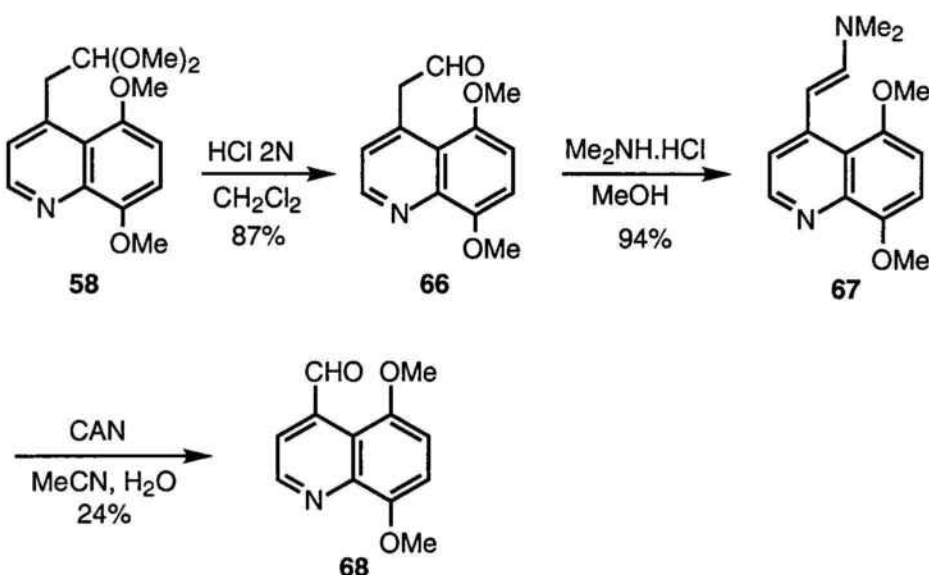


Figura 3. 17. Preparació de **67** i la seva oxidació

Els senyals més característics de l'espectre de ^1H -RMN del compost **67** són el singlet observat a 2'95 ppm corresponent als dos metils units al grup amino i els dos doblets a 6'63 ppm i 6'99 ppm dels protons etilènics.

El formilderivat **68** es caracteritzà en base a les dades espectroscòpiques. Cal destacar la banda a 1686 cm^{-1} que mostra l'espectre d'IR i el singlet a 11'04 ppm de l'espectre de ^1H -RMN que permeten afirmar la presència del grup formil.

A fi d'evitar aquesta oxidació es dissenyaren els compostos **69** i **70**. El primer, amb un substituent aminoetil a la posició 4 del nucli de quinolina en el que es trenca la conjugació entre el grup amino i el sistema aromàtic. El segon, amb la quinolina substituïda a la mateixa posició per una enamina protegida amb grups atraients d'electrons (figura 3. 18).

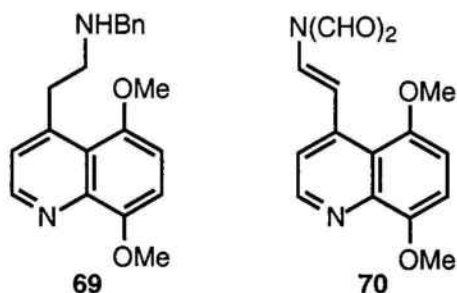


Figura 3. 18. Estructures de les quinolines **69** i **70**

La preparació de la 4-(2-benzilaminoetil)-5,8-dimetoxiquinolina (**69**) es féu per reacció de l'aldehid **66** amb hidrocloreur de benzilamina seguida de la reducció de la imina obtinguda amb cianoborhidrur sòdic (figura 3. 19).

L'oxidació de **69** proporcionà una barreja de productes de la qual fou impossible aïllar-ne la quinona esperada **71**.

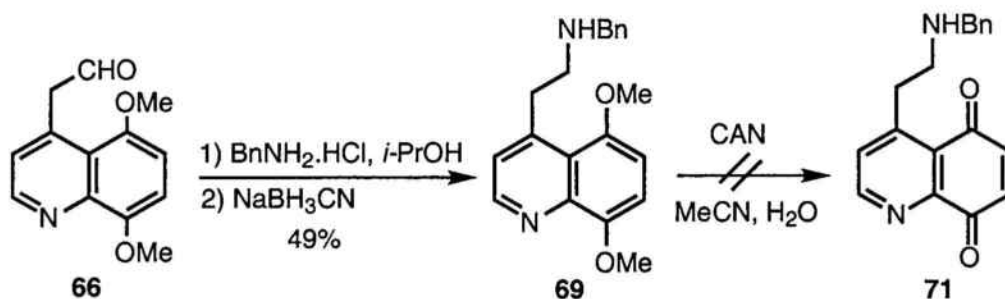


Figura 3. 19. Assaig de preparació de **71**

El diformilamidur sòdic havia estat sintetitzat per primera vegada per Allenstein i Beil¹⁵ i posteriorment Yinglin l'havia utilitzat per introduir grups diformilamino sobre halogenurs d'alquil.¹⁶

Aprofitant la reactivitat del diformilamidur sòdic s'assajà la seva addició sobre l'acetilè **72** (figura 3. 20).

La desprotecció de **55** s'aconseguí per tractament amb $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en el si de metanol, proporcionant l'etnilquinolina **72**. La reacció de **72** amb diformilamidur sòdic proporcionà la diformilamina **70** amb un 75% de rendiment. L'estructura de **70** fou confirmada per la seva anàlisi elemental i les dades espectroscòpiques.

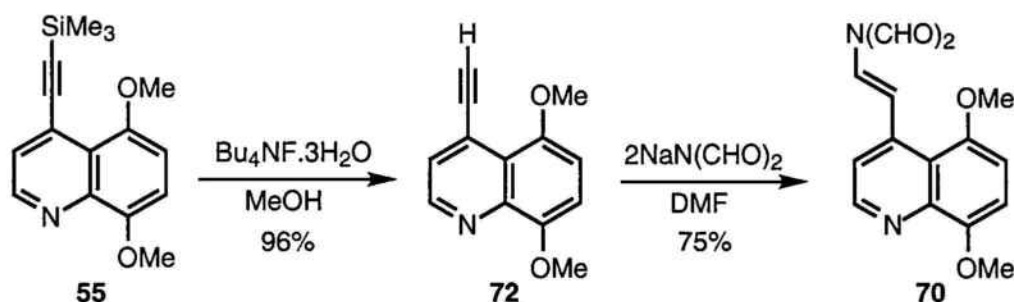


Figura 3. 20. Preparació de **70**

L'oxidació de la quinolina **70** en les mateixes condicions utilitzades anteriorment ens permeté arribar a la 4-(2-diformilaminoetenil)-5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina (**73**), compost d'una inestabilitat força elevada (figura 3. 21). Tot i aquesta inestabilitat, es pogué caracteritzar per espectroscòpia de masses i de ^1H -RMN.

El tractament de **73** amb TFA proporcionà el 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**), havent-se aconseguit en una sola etapa la desprotecció del grup diformilamino i la ciclació. La identificació del diazafenalè **46** es féu en base a les seves masses d'alta resolució i dades espectroscòpiques.

15 E. Allenstein i V. Beyl, *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 3551.

16 H. Yinglin i H. Hongwen, *Synthesis*, **1990**, 122.

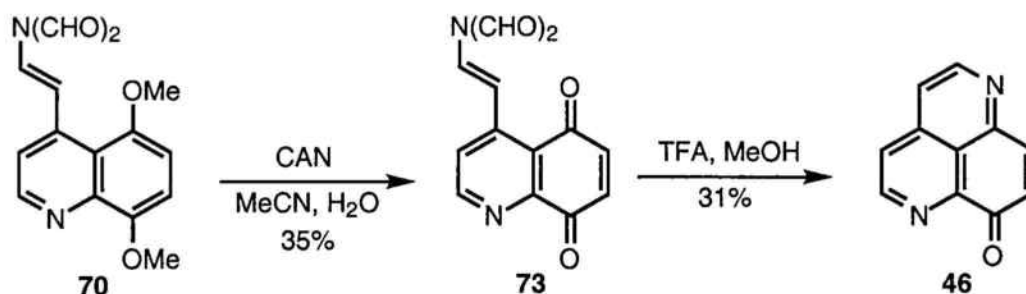


Figura 3. 21. Preparació del diazafenalè **46**

La transformació de **70** en **73** confirmà que per l'oxidació de dimetoxiquinolines a quinones en presència de grups amina o enamina cal protegir aquests grups amb grups atraients d'electrons.

La síntesi del sistema tricíclic **46** a partir de la 5,8-dimetoxi-4-quinolona (**51**) té com a etapes clau: la introducció del TMSA sobre el triflat **54** mitjançant una reacció d'acoblament catalitzada per pal·ladi; la introducció del grup diformilamino sobre l'acetilè **72** via addició nucleòfila; i, finalment, la desprotecció i ciclació de **70** per a proporcionar el sistema tricíclic **46** (figura 3. 22).

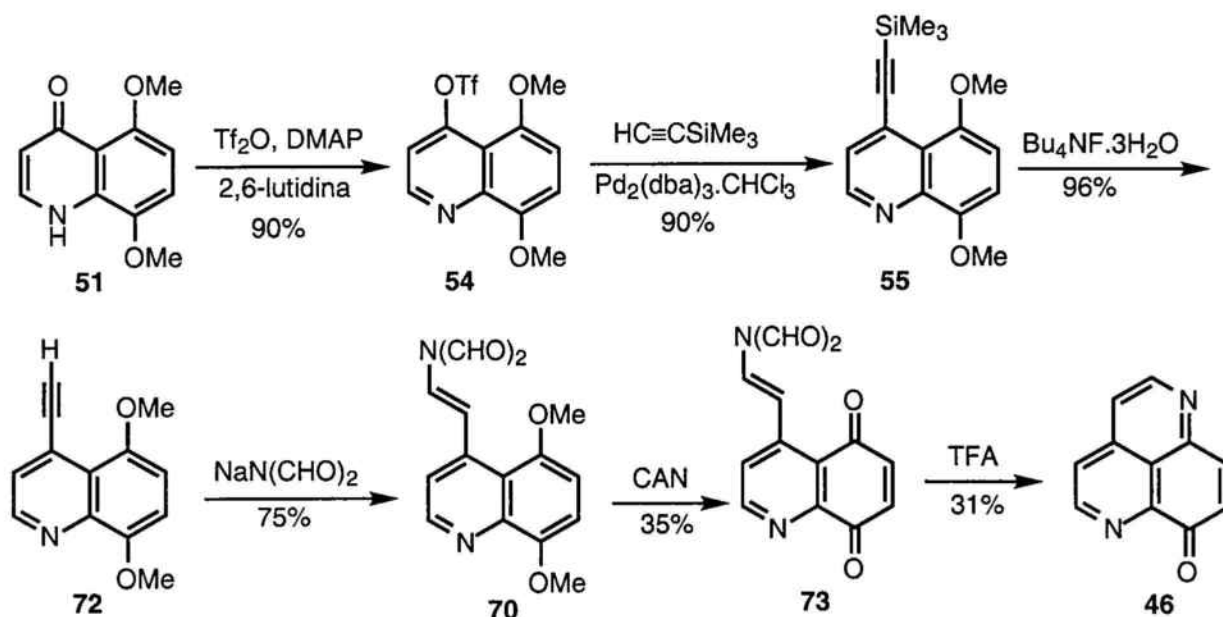


Figura 3. 22. Síntesi de **46** a partir de **51**

Amb la síntesi del sistema tricíclic **46** s'ha assolit el primer objectiu de la present Tesi Doctoral: el desenvolupament d'una via eficaç per a la preparació sobre una estructura model de l'anell E dels alcaloides pentacíclics del grup de les piridoacridines.

Part II: Síntesi de la cherimolina.

El mateix any que s'havia sintetitzat el 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) es va publicar l'aïllament i l'elucidació estructural d'un nou alcaloide: la cherimolina.¹⁷

Aquest compost es va aïllar de l'arbre subtropical cultivat a Taiwan *Annona cherimola* (*Annonaceae*). L'estructura de 4*H*-piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**) fou assignada en base a les dades espectroscòpiques. Es tracta d'un sistema tricíclic amb una quinolina condensada a un anell de pirà en forma de lactona. Una recerca bibliogràfica exhaustiva demostrà que aquesta estructura heterocíclica no es troba present en cap altre producte natural ni sintètic.

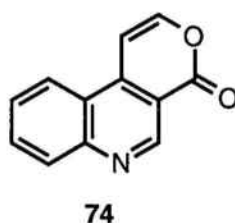


Figura 3. 23. 4*H*-piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**)

17 C.-Y. Chen, F.-R. Chang i Y.-C. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6247.

Tot i que no es tracta d'un producte marí i la seva estructura no està relacionada amb les piridoacridines, la seva síntesi total es pot abordar mitjançant la metodologia posada a punt pel diazafenalè **46** descrita en aquest mateix capítol.

La síntesi total de la cherimolina fou el següent objectiu d'aquesta Tesi Doctoral.

3. 7. Preparació de la 4*H*-piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**) i comparació de les dades espectroscòpiques amb les del producte natural.

L'anàlisi retrosintètica de la piranoquinolina **74** mostra que el seu precursor més directe és l'àcid 4-(trimetilsililetinil)quinolina-3-carboxílic (**75**), de manera que el substituent de la posició 4 soporta els dos àtoms de carboni necessaris per a la formació de l'anell de pirà final i el substituent de la posició 3 pot provocar la lactamització per addició conjugada (figura 3. 24).

La trimetilsililetinilquinolina **75** es pot elaborar seguint la metodologia descrita en la síntesi del diazafenalè **46**, és a dir, a partir del 4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina-3-carboxilat d'etil (**76**) obtingut de la 4-quinolona **77**.

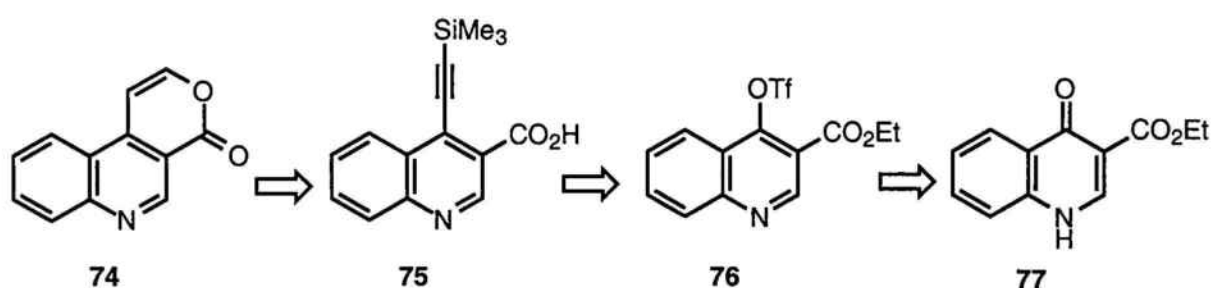


Figura 3. 24. Anàlisi retrosintètic de **74**

La 4-quinolona **77** es preparà seguint el procediment descrit a la literatura per la mateixa quinolona (figura 3. 25).¹⁸ La condensació d'anilina i

18 (a) B. Riegel, G. R. Lappin, B. H. Adelson, R. I. Jackson, C. J. Albisetti, R. M. Dodson i R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1264;

etoximetilenmalonat de dietil produí el fenilaminometilenmalonat de dietil **78** que ciclitzà tèrmicament en ser escalfat a la temperatura de reflux en Dowtherm^R A generant **77**.

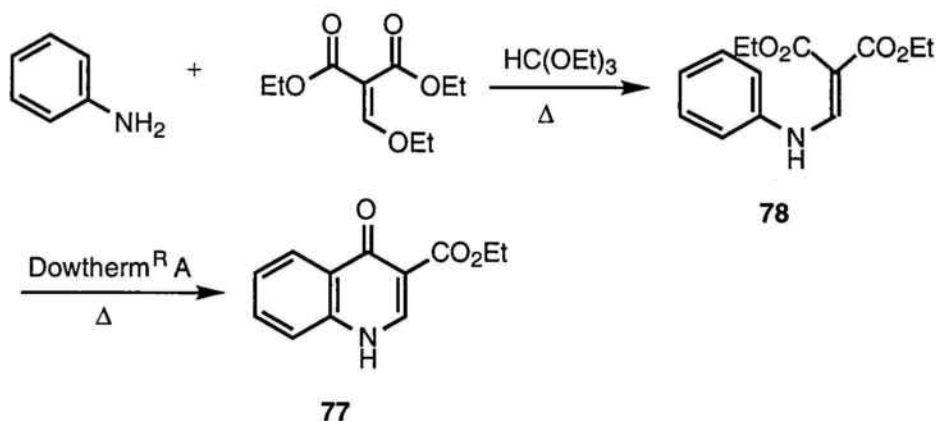
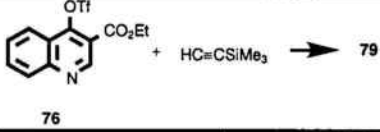


Figura 3. 25. Preparació de **77**

A partir de la quinolona **77**, mitjançant una *O*-acilació en les condicions descrites anteriorment, es preparà el triflat **76** (figura 3. 26). La condensació de **76** amb TMSA s'assajà emprant diferents catalitzadors, dissolvents, temperatura i temps de reacció (taula 4). Les condicions òptimes s'assoliren en utilitzar Pd₂(dba)₃.CHCl₃, DMF anhidra i un temps de 16 hores a temperatura ambient, les quals proporcionaren la trimetilsililetinilquinolina **79** amb un 30% de rendiment.

Taula 4. Condicions assajades per l'acoplament de **78** amb TMSA

		
Reactius i dissolvent	Temperatura i temps	Producte obtingut
Pd(PPh ₃) ₄ , DIEA, THF	16h, reflux	77
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, CuI	16h, 25 °C	79 (5%)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, CuI	16 h, reflux	77
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ (10%), PPh ₃ , DIEA, DMF	16h, 25 °C	79 (30%)
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ (10%), PPh ₃ , DIEA, DMF	16h, 60°C	79 (11%)
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ (0'5 eq), PPh ₃ , DIEA, DMF	16h, 25 °C	79 (11%)

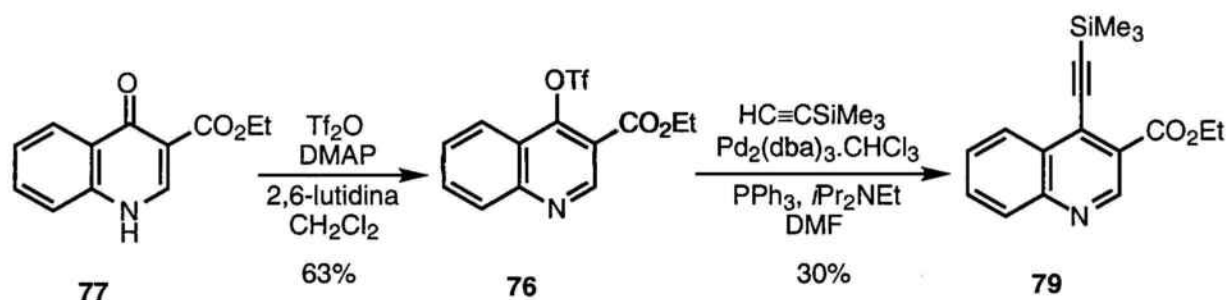


Figura 3. 26. Preparació de **79**

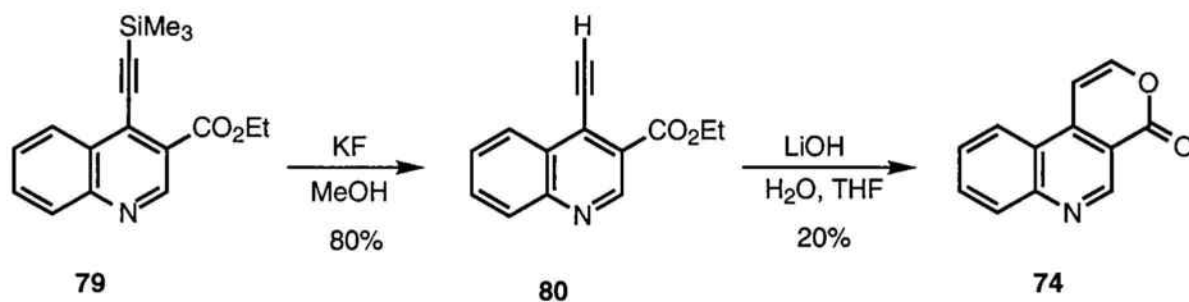
Les quinolines **76** i **79** s'identificaren en base a les dades espectroscòpiques i masses d'alta resolució. Els senyals característics a l'espectre de ^1H -RMN de **76** i **79** són un singlet corresponent al protó de la posició 2 a 8'82 ppm i 9'36 ppm respectivament, dos doble doblets corresponents als protons H-5 i H-8, i dos doblets de doble doblet dels protons de les posicions 6 i 7. La introducció del grup TMSA en **79** es posa de manifest a partir dels senyals a 0'38 ppm de l'espectre de ^1H -RMN i a -0'3 ppm del de ^{13}C -RMN, i de la banda d'absorció del triple enllaç $\text{C}\equiv\text{C}$ a 2130 cm^{-1} a l'espectre d'IR.

Un cop sintetitzada la quinolina **79** i per tal d'arribar al producte final **74**, només restava la desprotecció de l'acetilè i la formació de l'anell de pirà (figura 3. 27).

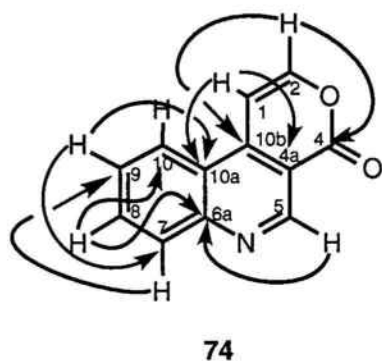
La reacció de **79** amb fluorur potàssic en metanol proporcionà l'acetilè **80**. L'eliminació del trimetilsilil fou fàcil de determinar per la desaparició als espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN dels senyals característics dels metils de l'esmentat grup i per la presència d'un singlet corresponent al protó acetilènic. A l'espectre d'IR hi apareix la banda pròpia del triple enllaç $\text{C}\equiv\text{C}$ a 2250 cm^{-1} .

L'anell de pirà s'originà per tractament de **80** amb hidròxid de liti. D'aquesta manera, s'aconseguí la saponificació de l'ester i el carboxilat resultant fou el responsable del tancament de l'anell per addició nucleòfila sobre el carboni terminal de l'acetilè.

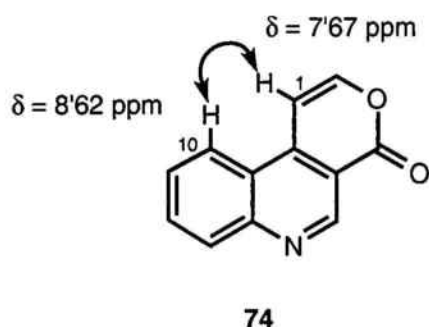
El sistema tricíclic **74** s'obtingué amb un 20% de rendiment i la seva estructura s'establí per l'anàlisi elemental i dades espectroscòpiques.

**Figura 3. 27.** Preparació de **74**

La disposició de l'anell de pirà de **74** fou confirmada en base a la correlació entre el protó H-2 i el carboni C-4 (figura 3. 28 i taula 5) i a un efecte nOe positiu entre els protons H-1 i H-10 (figura 3. 29).

**Figura 3. 28.** Heterocorrelació H-C a llarga distància de **74****Taula 5.** Dades de HMBC de **74**

HMBC 60 (H → C)	
H-1	C-4a, C-10a
H-2	C-4, C-10b
H-5	C-6a
H-7	C-9
H-8	C-6a, C-10
H-9	C-10a, C-7

**Figura 3. 29.** NOE observat en **74**

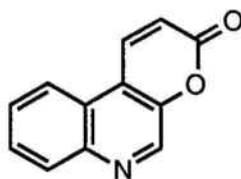
Les dades espectroscòpiques de **74** i de la cherimolina es recullen a les taules 6 i 7 a l'apartat 3.9 d'aquest capítol. La seva comparació mostra algunes diferències significatives:

- En **74**, els desplaçaments del protó H-2 (8'00 ppm) i el corresponent carboni C-2 (150'0 ppm) són més baixos que al producte natural (7'47 i 134'3 ppm, respectivament).
- Les J dels protons H-1 i H-2 del compost **74** (5'5 Hz) tenen un valor més petit que a la cherimolina (7'2 Hz).
- Per cromatografia en capa fina, el R_f de **74** i d'una mostra de la cherimolina facilitada pel Professor Wu són diferents.

Aquestes diferències demostren que l'estructura assignada a la cherimolina no era correcta.

En analitzar les diferències en els espectres de RMN esmentades anteriorment, s'observa que afecten fonamentalment l'anell de pirà: al desplaçament químic i a la constant d'acoblament entre els protons H-1 i H-2. S'observa una constant d'acoblament de 7'2 Hz entre els protons H-1 i H-2 que no pot correspondre a l'estructura proposada ja que la introducció d'un heteroàtom atraient d'electrons disminueix considerablement la J entre protons *cis* etilènics, tal com pot observar-se en **74**.

Conservant el sistema tricíclic d'una piranoquinolina i invertint l'anell de lactona tenim la quinolina **81** en la que previsiblement tant els desplaçaments químics de RMN com les constants d'acoblament variaran en el sentit adequat (figura 3. 30).



81

Figura 3. 30. Estructura de **81**

3. 8. Preparació de la 3*H*-piran[2,3-*c*]quinolin-3-ona (**81**) i comparació de les seves dades espectroscòpiques amb les del producte natural.

Una anàlisi retrosintètica de **81** similar a la indicada a la figura 3. 24 pel compost **74** suposa una primera desconexió de la lactama que condueix a una quinolina substituïda a les posicions 3 i 4 amb un grup hidroxi convenientment protegit i un grup etoxycarbonilètenilè, respectivament. El substituent de la posició 4 es pot introduir, novament, mitjançant una reacció d'acoblament entre un triflat i l'acrilat d'etil (figura 3. 31).

El producte de partida per a la preparació de **81**, segons aquesta anàlisi retrosintètica, és la 3-hidroxi-4-quinolona (**82**).

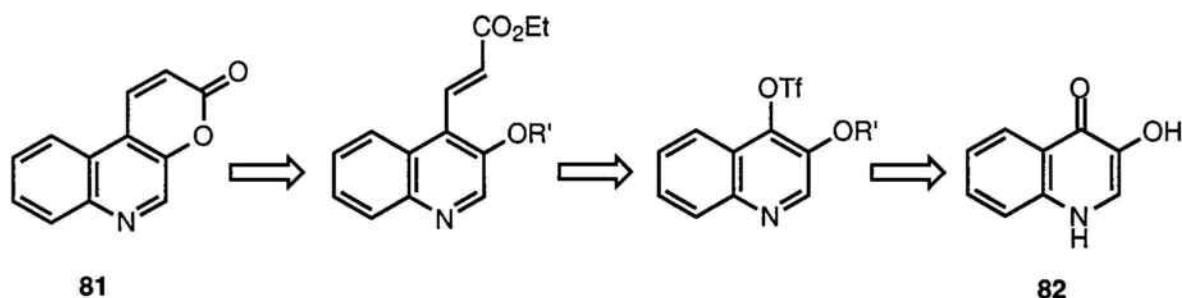
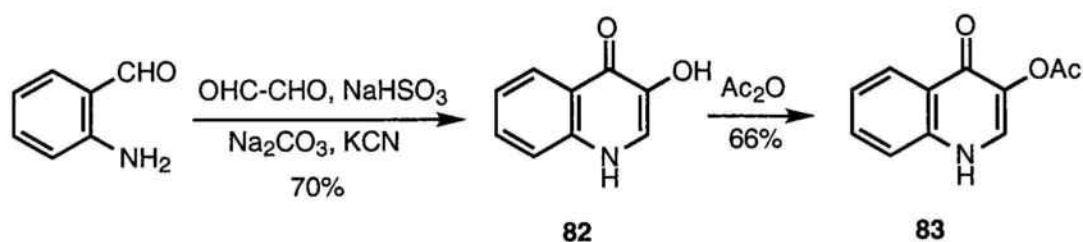


Figura 3. 31. Anàlisi retrosintètic de **81**

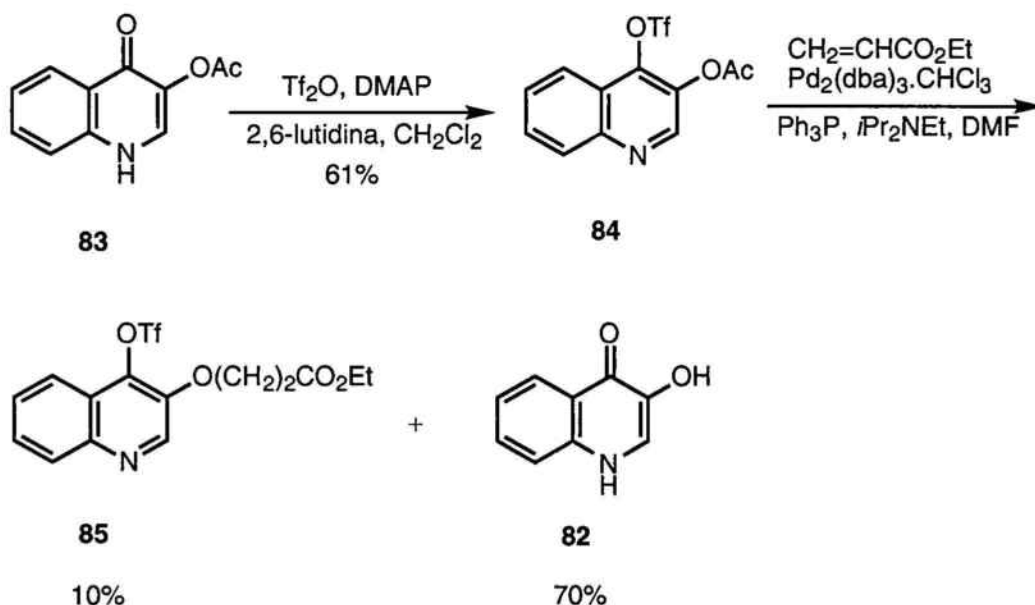
A la literatura està descrit un procediment de síntesi de la hidroxiquinolona **82** a partir d'*o*-aminobenzaldehyd per tractament amb la combinació bisulfítica del glioxal i cianur potàssic en medi bàsic.¹⁹ Seguint aquesta metodologia s'obtingué el compost **82** desitjat amb un 70% de rendiment (figura 3. 32).

La següent etapa suposava la transformació del grup carbonil d'aquesta quinolona a *O*-triflat, transformació que també podia afectar el grup hidroxi de la posició 3. Per aquesta raó, era condició necessària la protecció d'aquest grup que es féu per acetilació. L'acilació del compost **82** amb anhídrid acètic proporcionà la 3-acetoxi-4-quinolona (**83**) amb un rendiment del 66%.¹⁹

Figura 3. 32. Preparació de **83**

El triflat **84** es preparà a partir de la quinolona **83** seguint la metodologia descrita anteriorment amb un 60% de rendiment (figura 3. 33). La reacció de Heck entre el triflat **84** i acrilat d'etil no proporcionà el propenoat d'etil esperat, sinó que s'aïllà amb un 70% de rendiment la 3-hidroxi-4-quinolona (**82**) provinent de la hidròlisi dels dos esters i una petita quantitat (10%) del triflat **85** resultant de l'addició de Michael de la hidroxiquinolona sobre l'acrilat d'etil.

Les masses d'alta resolució i dades espectroscòpiques confirmaren l'estructura de **85**. A l'espectre de ^1H -RMN de **85** hi destaca l'absència del singlet característic del grup acetil i l'aparició dels dos triplets a 2'92 i 4'53 ppm corresponents al dos metilens de la cadena d'etoxycarboniletoxi.

Figura 3. 33. Preparació de **84** i el seu acoblament amb acrilat d'etil

La protecció del grup hidroxil per transformació en un èter metílic podia presentar avantatges d'estabilitat front la reacció d'acoblament.

La metoxiquinolona **86** s'intentà preparar per alquilació de **82** amb iodur de metil utilitzant DMF com a dissolvent, aïllant-se una barreja complexa d'identificar, de manera que es decidí utilitzar una metodologia més llarga i laboriosa i que ja estava descrita (figura 3. 34).²⁰ En ella, s'utilitza com a producte de partida l'àcid 3-hidroxiquinolona-4-carboxílic (**87**), prèviament sintetitzat per reacció d'isatina i àcid cloropirúvic, i que en les etapes posteriors es descarboxila, es metila a la posició 3 i s'oxida a 4-quinolona.

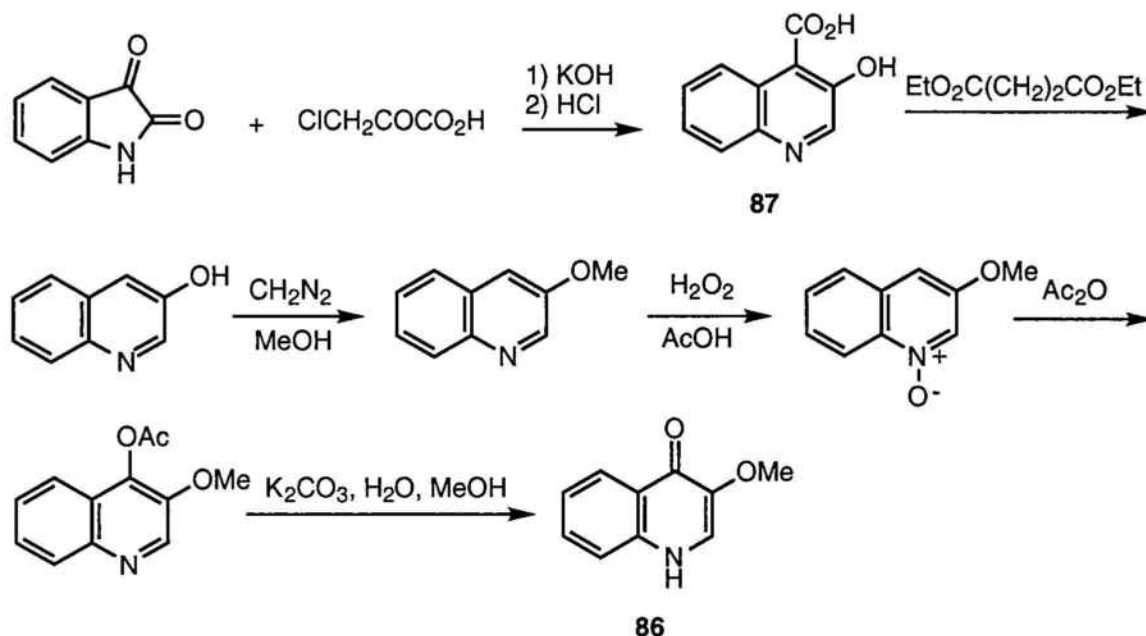
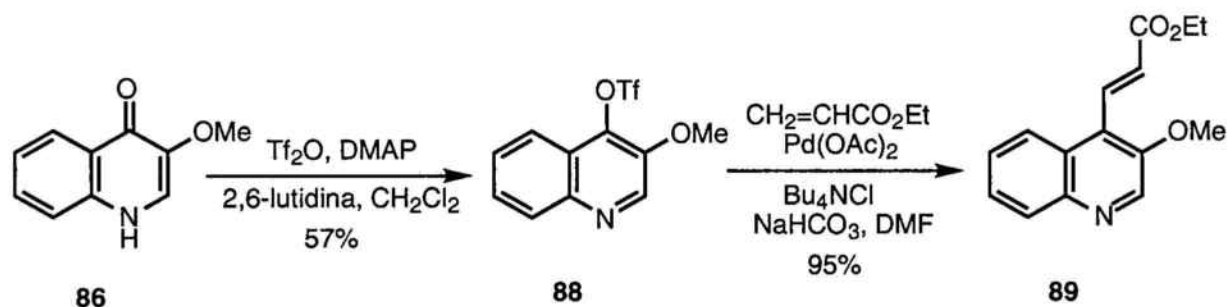


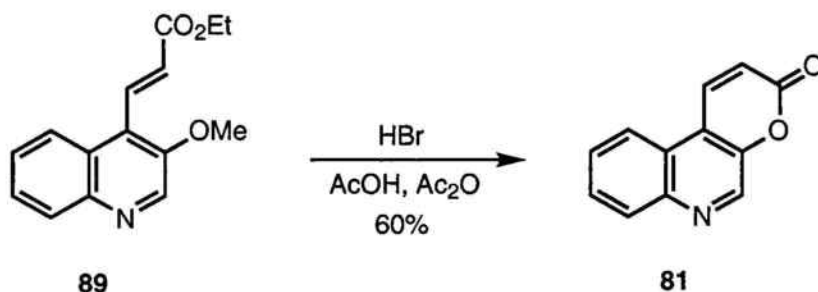
Figura 3. 34. Preparació de **86**

El triflat **88** es preparà amb un 57 % de rendiment en les condicions descrites anteriorment (figura 3. 35). La reacció de Heck de **88** amb acrilat d'etil, catalitzada per $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i en presència de TBAC i bicarbonat sòdic, proporcionà la quinolina esperada **89** amb un 95% de rendiment. Les dades espectroscòpiques i anàlisi elemental confirmaren la incorporació de la cadena de propenoat d'etil. Com a senyals característics a l'espectre de ^1H -RMN cal esmentar els dos doblets de $J = 15.6$ Hz a 7.24 ppm i 8.21 ppm dels dos protons vinílics. Aquesta constant d'acoplament indica una estereoquímica *E* pel doble enllaç.

- 20 (a) E. J. Cragoe i C. M. Robb, *Org. Synth.*, **1960**, *40*, 54;
 (b) A. Albini, E. Fasami i L. M. Dacrema, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1980**, 2738;
 (c) Y. Miura, S. Takaku, Y. Nawata i M. Hamana, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1579.

Figura 3. 35. Preparació de **89**

L'O-desmetilació del substituent de la posició 3 de la quinolina **89** s'assajà primer amb tribromur de bor, recuperant-se el producte de partida. La reacció amb àcid bromhídric en una solució d'àcid acètic i anhídrid acètic conduí al sistema tricíclic **81** amb un 60% de rendiment, produint-se en una única etapa la desmetilació i lactamització (figura 3. 36).

Figura 3. 36. Preparació de **81**

El producte **81** es caracteritzà en base a les seves dades espectroscòpiques (taules 6 i 7 de l'apartat 3.9 d'aquest capítol).

La introducció del grup carbonílic a la posició 3 del sistema tricíclic no varia significativament l'absorció d'IR comparada amb la del seu isòmer **74**. En canvi, s'observa una diferència important a l'espectre de ^1H -RMN: el desapantallament del protó H-1 (8'05 ppm) i l'apantallament del protó H-2 (6'80 ppm) en comparació amb els desplaçaments del compost **74** (7'25 ppm i 7'71 ppm, respectivament). El mateix efecte i per les mateixes posicions s'observa al ^{13}C -RMN.

Les dades espectroscòpiques de **81** tampoc coincidien amb les de la cherimolina, fet que ens duia a la conclusió que aquesta estructura tampoc corresponia al producte natural.

Al Belstein s'hi presenten 94 productes amb la mateixa fórmula molecular que la cherimolina ($C_{12}H_7NO_2$), però d'entre ells només 28 presentarien al seu espectre de 1H -RMN la mateixa multiplicitat que el producte natural i donarien nOe entre els protons H-1 i H-10. Les dades espectroscòpiques de dos d'aquests compostos, les lactones **90** i **91**, publicades el 1991, tampoc concorden amb les del producte natural (figura 3. 37; veure taula 6 de l'apartat 3.9).²¹

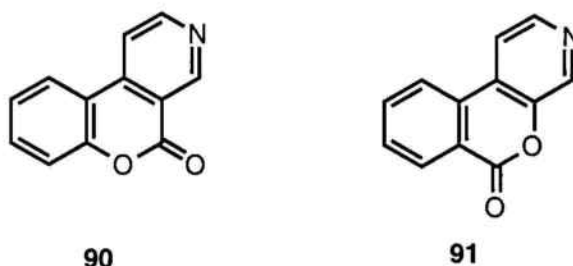


Figura 3. 37. Estructures de les lactones **90** i **91**

Sintetitzar la resta de possibles estructures era una tasca laboriosa i llarga que sortia del context d'aquesta Tesi Doctoral i donat que ja havíem provat la vàlua sintètica del procediment que havíem desenvolupat amb la preparació de les piranoquinolines **74** i **81**, decidírem aturar aquest estudi en aquest punt.

3. 9. Annex de la part II: dades espectroscòpiques de la cherimolina i dels compostos **74**, **81**, **90** i **91**.

A les taules 6 i 7 es pot apreciar el desapantallament del protó H-2 i el carboni C-2 de la piranoquinolina **74** respecte a la cherimolina, així com la notable diferència del valor de la J dels protons H-1 i H-2 entre **74** (5'5 Hz) i la cherimolina (7'2 Hz).

La piranoquinolina **81**, en tenir l'anell de lactona invertit respecte a **74**, presenta el desplaçament químic pel protó H-2 i el carboni C-2 més alt i les J dels protons H-1 i H-2 són conderablement més grans que a **74**. Malgrat això, les

dades espectroscòpiques de **81** no concorden amb les descrites per la cherimolina.

Les dades espectroscòpiques de ^1H -RMN de **90** i **91** tampoc no concorden amb les de la cherimolina.

Taula 6: ^1H -RMN de la cherimolina, **74**, **81**, **90** i **91**.

H ^a	cherimolina ^{17,b}	74 ^c	74 ^b	81 ^c	90 ^{21,c}	91 ^{21,c}
1	7'21 ^d , d, J 7'2	7'25, d, J 5'5	7'67 ^d , d, J 5'5	8'05 ^d d, J 9'7	7'88, d, J 5'5	8'20, d, J 7'8
2	7'47, d, J 7'2	7'71, d, J 5'5	8'00, d, J 5'5	6'80, d, J 9'7	8'92, d, J 5'5	8'80, d, J 7'8
5	9'54, s	9'62, s	9'54, s	8'03, s	9'52, s	8'59, s
7	8'07, dd J 7'8, 1'2	8'24, dd, J 8'0, 1'5	8'24, dd, J 8'0, 1'0	7'91, dd, J 8'0, 1'4	7'35-7'61, m	7'89-7'98, m
8	7'79, td J 7'8, 7'8, 1'2	7'95, ddd, J 8'0, 7'5, 1'0	8.10, ddd, J 8'0, 7'5, 1'0	7'65, ddd, J 8'0, 7'5, 1'0	7'35-7'61, m	7'75, dd, J 8'1, 1'2
9	7'63, td J 7'8, 7'8, 1'2	7'75, ddd, J 7'5, 7'5, 1'5	7'92 ddd, J 8'0, 7'5, 1'0	7'76, ddd, J 8'8, 7'5, 1'4	8'07, dd, J 8'2, 1'0	8'48, dd, J 8'1, 1'2
10	8'30 ^d , dd J 7'8, 1'2	8'26, dd, J 7'5, 1'0	8'62 ^d dd, J 8'0, 1'0	8'16 ^d , dd, J 8'8, 1'0	7'35-7'61, m	7'89-7'98, m

a: numeració indicada a la figura 3.28; b: espectre realitzat en CD_3OD ; c: espectre realitzat en CDCl_3 ; d: s'ha detectat nOe entre aquests protons.

Taula 7: ^{13}C -RMN de la cherimolina, 74 i 81.

C-ja	cherimolina ^{17,b}	74 ^c	81 ^c
1	100'4	101'7	122'4
2	134'3	150'0	120'5
4	162'8	161'0	159'3
4a	117'5	113'1	146'9
5	149'5	150'7	144'7
6a	147'6	149'5	145'9
7	129'6	130'6	129'5
8	131'5	132'7	129'5
9	127'4	128'0	128'6
10	123'6	123'8	122'4
10a	122'2	121'2	128'8
10b	142'8	142'3	139'1

a: numeració indicada a la figura 3. 28; b: espectre realitzat en CD_3OD ; c: espectre realitzat en CDCl_3 .

4. Síntesi d'Alcaloides Marins del grup de les piridoacridines

Assajos de síntesi de sistemes tetracíclics lineals precursors de la kuanoniamina i l'ascididemina a partir d'una 1,4-dimetoxiacridona.

Una segona estratègia sintètica plantejada per a la síntesi de l'ascididemina i la kuanoniamina A es basa en la utilització de la 2-amino-1,4-dimetoxiacridona (**92**) com a producte de partida (figura 4. 1). Aquesta acridona conté els anells A, B i C dels esmentats alcaloides i està substituïda a la posició 2 amb un grup amino útil per a la formació de l'anell heterocíclic nitrogenat D de l'ascididemina i la kuanoniamina.

La formació d'un anell de piridina proporcionaria la 5,12-dimetoxipirido[2,3-*b*]acridin-11-ona (**93**), mentre que un anell de tiazole conduiria a la 4,11-dimetoxitiazolo[4,5-*b*]acridin-5-ona (**94**), precursors ambedós dels esmentats alcaloides.

La síntesi dels alcaloides a partir de **93** i **94** es pot aconseguir per formació de l'anell E seguint la metodologia posada a punt amb l'estructura model del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) (veure capítol 3).

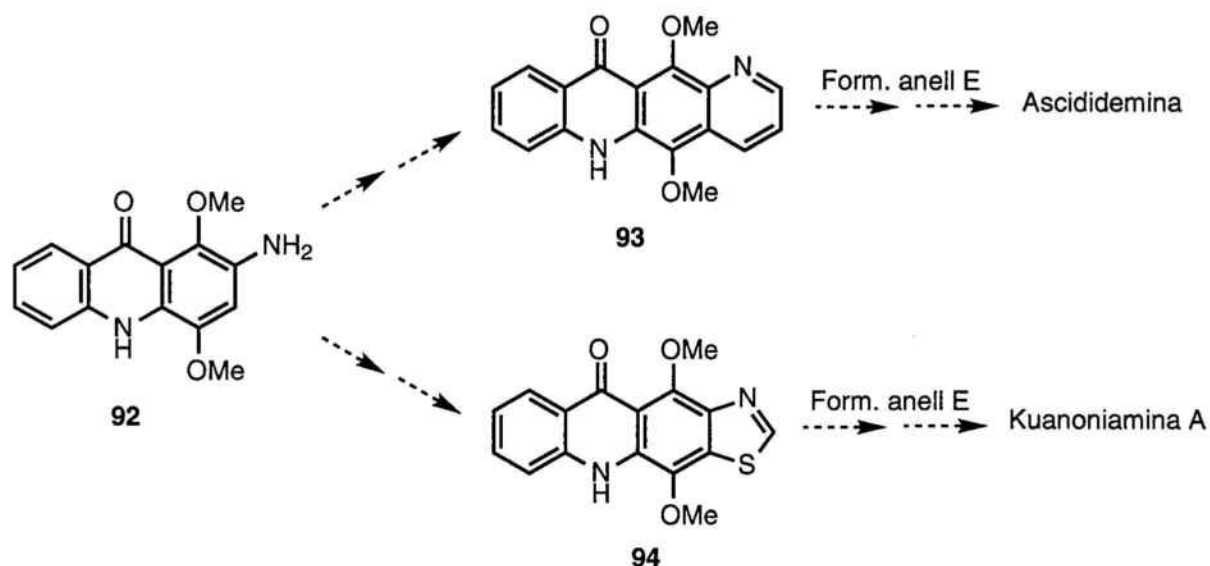


Figura 4. 1. Estratègia per la síntesi de l'asciddemina i la kuanoniamina A

A la literatura no s'hi descriu cap síntesi ni de la piridoacridona **93** ni de la tiazoloacridona **94**, tan sols s'hi detalla la preparació de **95** i **96** anàlegs de **94** amb l'anell C no substituït, o bé dels seus isòmers **97** i **98** (figura 4. 2).¹

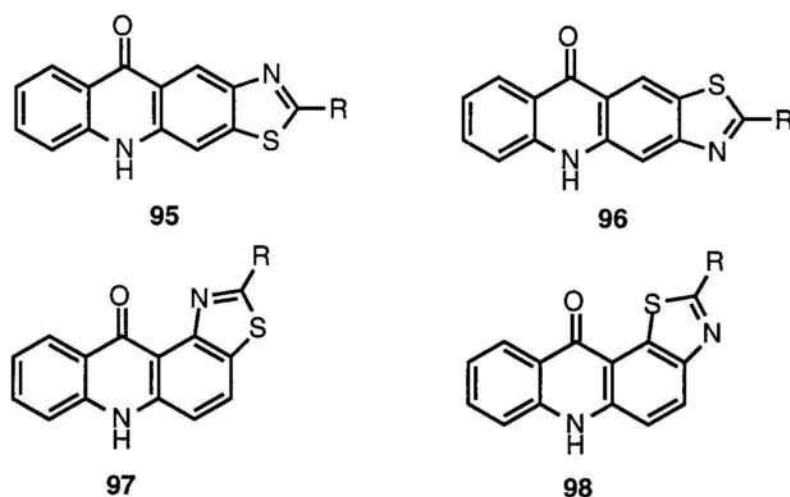


Figura 4. 2. Tiazoloacridones descrites

¹ J.-P. Galy, S. Morel, G. Boyer i J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1551.

4. 1. Preparació de la 2-amino-1,4-dimetoxiacridona (92).

La 1,4-dimetoxiacridona (**100**) es preparà, tal com està descrita a la literatura,² mitjançant una reacció d'Ullmann de l'àcid 2-clorobenzoic i la 2,5-dimetoxianilina, seguida de la ciclació del producte resultant **99**. El rendiment global de les dues etapes fou d'un 71% (figura 4. 3).

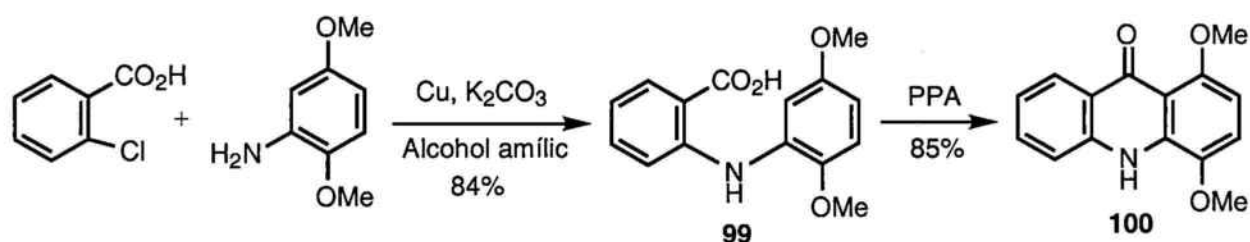


Figura 4. 3. Preparació de **100**

Els compostos **99** i **100** s'identificaren en base a les dades espectroscòpiques. Per a la correcta assignació dels senyals de **99** es realitzà un experiment de correlació H-C (HMQC) i un de correlació H-C a llarga distància (HMBC). L'assignació dels carbonis de l'anell de dimetoxibenzè de **99** es féu en base a les correlacions indicades a la taula 1.

Taula 1. HMBC dels protons H-3', H-4' i H-6' de **99**

99 HMBC (H $\rightarrow$ C)	
H-3'	C-1', C-5'
H-4'	C-2', C-6'
H-6'	C-2', C-4'

La introducció d'un grup nitrogenat a la posició 2 de l'acridona **100** es féu a través d'una reacció de nitració (figura 4. 4). En un primer assaig amb àcid nítric fumant a -40°C durant 3 minuts s'obtingué l'acridona dinitrada a les posicions 2 i 8. Unes condicions més suaus, àcid nítric concentrat amb quantitat catalítica d'àcid sulfúric a -20°C durant 1 hora, proporcionaren la nitroacridona **101** amb un 94% de rendiment. La formació de **101** es confirmà en base al seu anàlisi elemental i les dades espectroscòpiques, bàsicament per l'aparició a l'espectre de ^1H -RMN d'un singlet a 7'53 ppm corresponent al protó H-3. Els desplaçaments de la resta de senyals de l'anell benzènic no substituït es mantenen com a l'acridona de partida **100**.

El grup nitro de **101** es reduí per tractament amb clorur de níquel (II) i borhidrur sòdic en metanol, obtenint-se l'aminoacridona **92** amb un 78% de rendiment. Tot i que aquest compost és molt polar, difícil d'aïllar i bastant inestable, es caracteritzà en base a les seves dades espectroscòpiques i masses d'alta resolució.

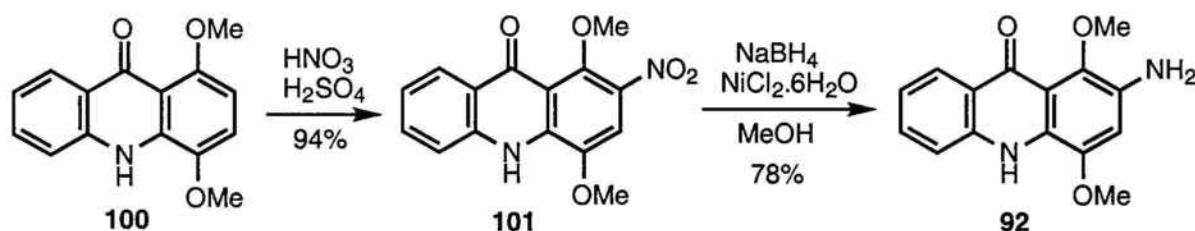


Figura 4. 4. Síntesi de **92**

4. 2. Assajos per a la síntesi de la 5,12-dimetoxipirido[2,3-*b*]acridin-11-ona (**93**).

La síntesi de la piridoacridona **93** a partir de l'aminoacridona **92** es podia assolir a través d'una síntesi de Skraup,³ la qual consisteix en la condensació d'una anilina amb un compost carbonílic α,β -insaturat, en presència d'un agent oxidant en medi àcid (figura 4. 5).

En el cas de la piridoacridona **93**, el compost carbonílic adient era l'acroleïna i com a agents oxidants s'utilitzaren clorur de ferro (III) o alternativament *m*-

nitrobenzensulfonat sòdic. En ambdòs assajos s'obtingué un precipitat que fou impossible d'identificar.

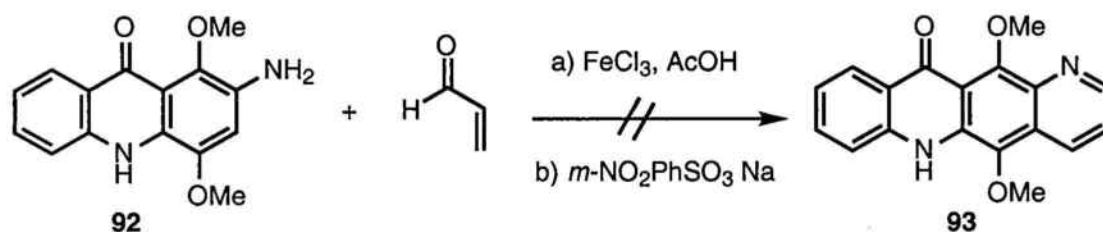


Figura 4. 5. Assajos per a la preparació de **93**

El glicerol en medi àcid genera acroleïna *in situ* i s'utilitza en reaccions de Skraup.⁴ El tractament de l'aminoacridona **92** amb glicerol, en presència de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, H_2SO_4 fumant, nitrobenzé i aigua proporcionà el compost tetracíclic **102** amb un 40% de rendiment, de manera que s'havia format l'anell de piridina sobre la posició 1 en comptes de la 3 amb pèrdua del grup metoxi (figura 4. 6).

L'acridona **102** s'identificà en base a les seves dades espectroscòpiques i masses d'alta resolució. El senyal d'un metoxi a 4'04 ppm i un singlet corresponent al protó H-5 a 7'51 ppm a l'espectre de ^1H -RMN confirmaren que la ciclació havia tingut lloc sobre la posició 1 de l'acridona de partida. Els senyals dels protons de l'anell de piridina s'observen com un doblet a 7'50 ppm (H-2) i dos doblets a 8'77 i 10'48 ppm (H-1 i H-3).

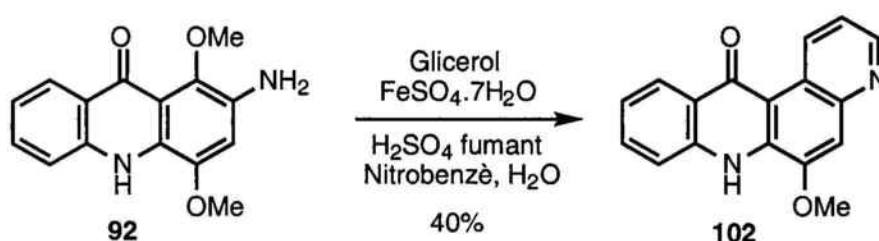


Figura 4. 6. Reacció de Skraup de **92**

La formació del sistema tetracíclic **102** pot interpretar-se mitjançant una reacció amino carbonil entre **92** i l'acroleïna formada *in situ* per generar la imina **103** que per ciclació electrocíclica produeix un metoxiderivat tetracíclic **104**. En el medi àcid de

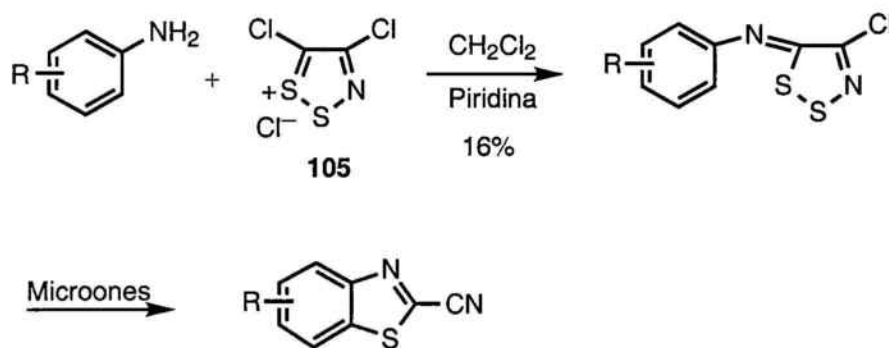
reacció l'intermedi **104** pot perdre metanol per produir la piridoacridona **102** (figura 4. 7).



Figura 4. 7. Mecanisme de formació de **102**

4. 3. Assajos per a la síntesi de la 4,11-dimetoxitiazolo[4,5-*b*]acridin-5-ona (94).

Un procediment per a la síntesi de 2-cianobenzotiazoles a partir d'arilamines utilitza el clorur de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazoli (**105**) conegut com a sal d'Appel (figura 4. 8).⁵ Aquesta sal es pot preparar fàcilment a partir de diclorur de disofre i cloroacetnitril i es caracteritza per reaccionar amb anilines per donar les corresponents *N*-arilimines. Les arilimines quan se sotmeten a temperatures de 200-250°C o a irradiacions de microones ciclitzten per donar benzotiazole amb l'eliminació de sofre i clorur d'hidrogen.⁶



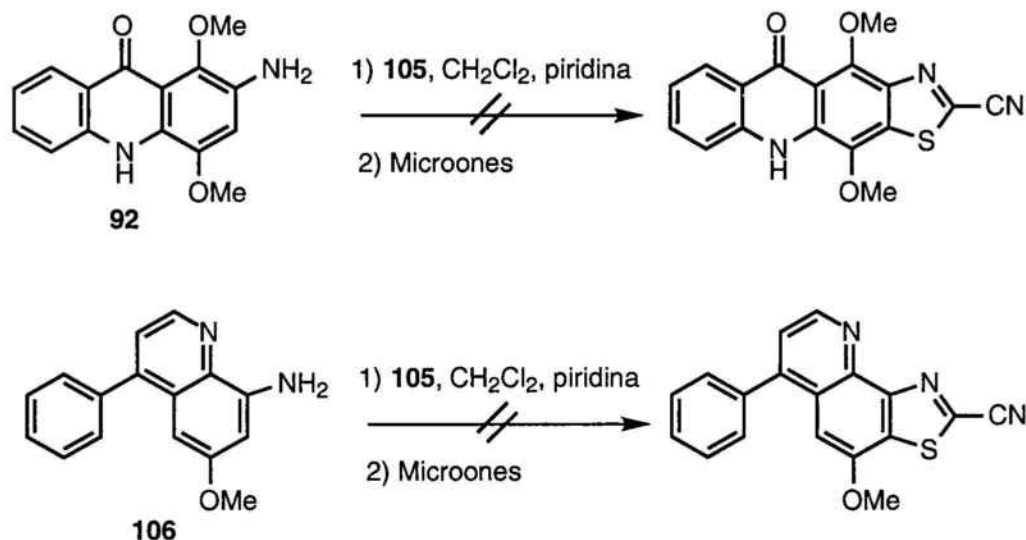
5 R. Appel, H. Janssen, M. Siray i F. Knoch, *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1632.

6 (a) C. W. Rees, *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, *29*, 639;

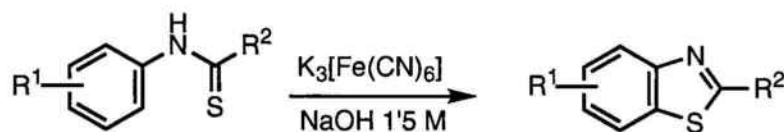
(b) V. Bénéteau, T. Besson i C. W. Rees, *Synthetic Communications*, **1997**, *27*, 2275.

Figura 4. 8. Procediment de síntesi de benzotiazoles a partir d'arilamines i **105**

L'aplicació d'aquesta metodologia en sistemes més complexos, tals com l'aminoacridona **92** o el compost **106**, recentment preparat per a la síntesi de la kuanoniamina,⁷ han resultat infructuosos (figura 4. 9).

**Figura 4. 9.** Assajos de formació d'un tiazole en **92** i **106**

Una metodologia clàssica per a la síntesi de benzotiazoles a partir de benzotioamides en una sola etapa és la de Jacobson,⁸ que utilitza ferricianur potàssic i una solució aquosa de NaOH (figura 4. 10).

**Figura 4. 10.** Mètode de Jacobson

La transformació de l'amina **92** en la tioamida **108** es podia fer a través del formilaminoderivat **107** (figura 4. 11).

7 V. Thiéry, D. Roe, C. W. Rees i T. Besson, 17th ICHC, **1999**, Viena.

8 (a) P. Jacobson, *Chem. Ber.*, **1886**, *19*, 1067;

(b) M. A. Lyon, S. Lawrence, D. J. Williams i Y. A. Jackson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 437.

L'amina es formilà amb anhidrid mixte fòrmic-acètic proporcionant el compost **107** amb un 25% de rendiment. La identificació de **107** es féu en base a la seva anàlisi elemental, masses d'alta resolució i dades espectroscòpiques. La banda a 1684 cm^{-1} que mostra l'espectre d'IR i el singlet a $8'52\text{ ppm}$ de l'espectre de ^1H -RMN confirmen la presència del grup formil.

El reactiu de Lawesson és un agent usual i molt útil per a la conversió d'amides en tioamides.^{9,8b} Malgrat això, el tractament de **107** amb aquest reactiu proporcionà una barreja de productes que no es pogué separar per mètodes cromatogràfics. Probablement, la presència del grup carbonílic de l'acridona que també podia reaccionar amb el reactiu de Lawesson fou la causa d'aquest resultat, el qual impedí l'aplicació del mètode de Jacobson.

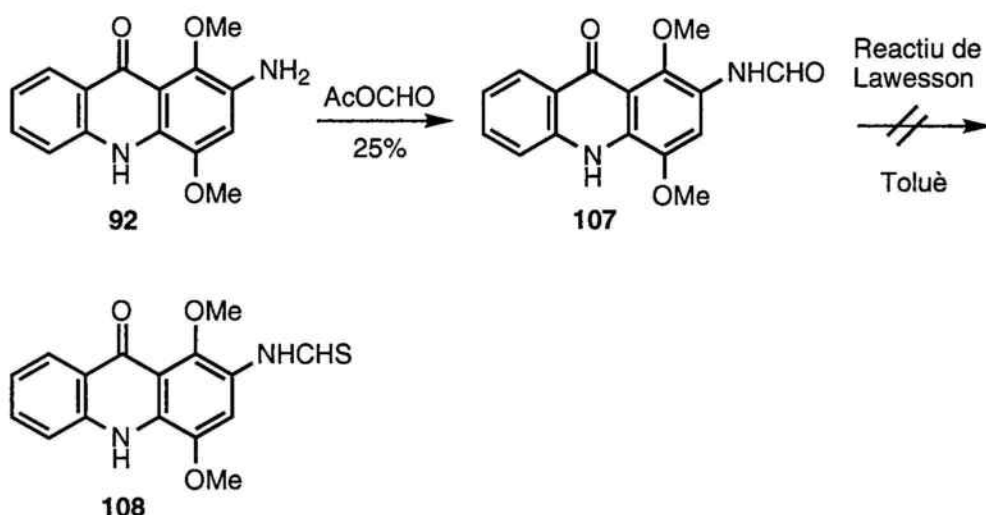


Figura 4. 11. Assaig de síntesi de **108**

Una alternativa per a la formació d'anells de tiazole sobre arilamines consisteix en introduir un grup tiocianat en *orto* respecte al grup amino (figura 4. 12).¹⁰ El grup tiocianat es pot introduir tractant una dissolució de l'amina en metanol amb tiocianogen generat per oxidació de tiocianat potàssic amb brom. La posterior reacció de l'amina sobre el grup tiocianat en medi àcid proporciona l'anell de tiazole.

9 (a) I. Thomsen, K. Clausen, S. Scheibye i S. O. Lawesson, *Org. Synth.*, **1984**, 62, 158;

(b) M. P. Cava i M. I. Levinson, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5061.

10 T.-C. Huang, Y.-S. Lin i T. Nozoe, *Heterocycles*, **1996**, 43, 1049.

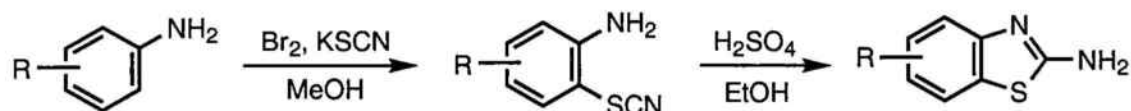


Figura 4. 12. Procediment de formació de benzotiazoles a partir d'arilamines

En aplicar l'anterior metodologia a l'amina **92** no es va aïllar cap producte de reacció ni tampoc es recuperà el producte de partida, la qual cosa s'atribuí a la inestabilitat de **92**.

Per tal d'estabilitzar el producte de partida, l'amina **92** s'acetilà amb anhidríd acètic. L'acetilamina **109** s'obtingué amb un 70% de rendiment i resultà ser molt més estable i fàcil d'aïllar que el seu precursor **92** (figura 4. 13).

El tractament de l'acridona **109** amb tiocianat potàssic i brom produí la bromació de la posició 3 i, alhora, la desprotecció d'un dels grup metoxi, aïllant-se únicament amb un 6% de rendiment la 2-amino-3-bromo-1-hidroxi-4-metoxiacridona (**110**). La bromació de la posició 3 es confirmà per les masses d'alta resolució i la desaparició a l'espectre de ^1H -RMN del singlet corresponent al protó H-3.

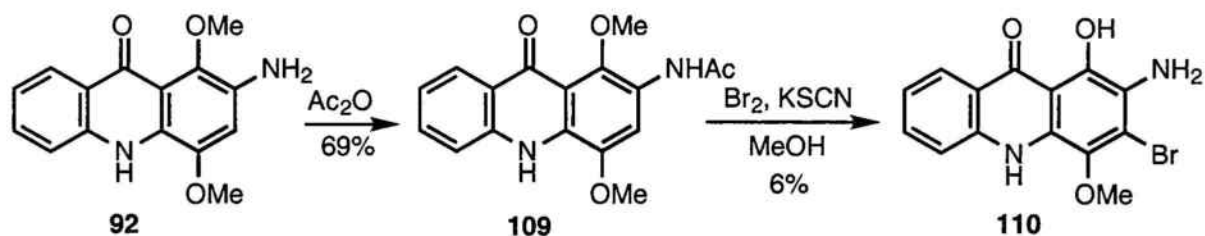


Figura 4. 13. Preparació de **109** i reacció amb tiocianat potàssic i brom

La presència del brom a la posició 3 de l'amina **110** hauria permès la introducció d'altres grup portadors dels àtoms de sofre i carboni necessaris per a la formació del tiazole. Malgrat això, el baix rendiment de l'etapa de formació de **110** fou decisiu per no continuar endavant amb aquesta metodologia.

4. 4. Preparació de derivats del sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina, síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina i síntesi de l'ascididemina.

La metodologia descrita en el capítol 3 per a la formació del 7-oxo-1,6-diazafenalè (**46**) pot utilitzar-se per a la síntesi dels benzoanàlegs **111** i **112** partint de les corresponents dimetoxiacridones **92** i **100** (figura 4. 14).

El grup amino de la posició 4 de **111** pot ser útil per a la formació tant d'un anell de piridina com de tiazole condensats per la cara *e* conduint a l'ascididemina i la kuanoniamina, respectivament.

Alternativament, la 6*H*-pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**112**) és un potencial precursor sintètic de l'ascididemina mitjançant una reacció de Diels-Alder amb un azadiè adient.

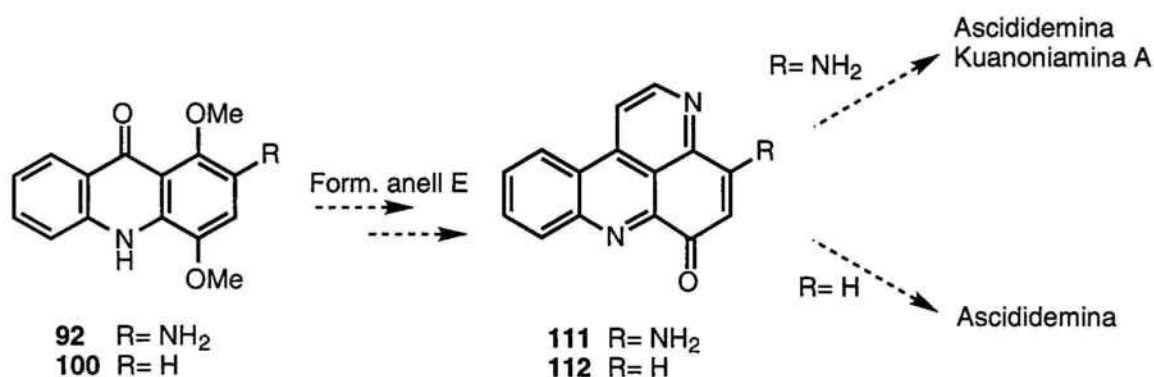


Figura 4. 14. Estratègia per a la síntesi de la kuanoniamina A i l'ascididemina

4. 5. Assajos per a la preparació de la 6*H*-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**).

El triflat **113** es preparà amb un 60% de rendiment en tractar l'acridona **109** amb TFMSAA i quantitats catalítiques de DMAP en una solució de 2,6-lutidina i clorur de metilè (figura 4. 15).

Les condicions òptimes per a l'acoblament de **113** i TMSA s'assoliren en utilitzar Pd(PPh₃)₄ en el si de THF, aïllant-se la trimetilsililacridina **114** amb un rendiment del 70 % (taula 2).

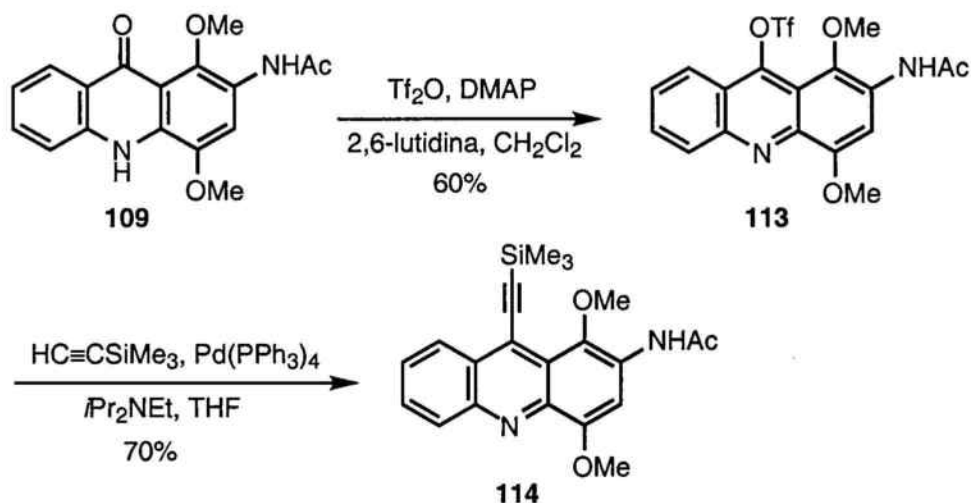


Figura 4. 15. Síntesi de 114

Taula 2. Condicions assajades per l'acoblament de 113 amb TMSA

Reactius i dissolvent	Temps i temperatura	Producte obtingut
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , PPh ₃ , DIEA, DMF	4 h, 25 °C	109
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , PPh ₃ , DIEA, DMF	24 h, 25 °C	109
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ , PPh ₃ , DIEA, THF	24 h, reflux	114 (57%)
Pd(PPh ₃) ₄ , PPh ₃ , DIEA, THF	24 h, reflux	114 (70%)

Degut a l'elevada inestabilitat de **113** i **114** eren difícils de purificar, per tant, la seva identificació només es pogué fer en base als espectres de ¹H-RMN.

Els primers assajos per a la formació de l'anell nitrogenat E sobre la trimetilsililetinilacridina **114** demostraren que els productes resultants **115**, **116** i **117** també eren molt inestables i difícils de caracteritzar (figura 4. 16). Aquesta inestabilitat obligà a realitzar les quatre etapes de manera consecutiva i en un període de temps curt. L'aminopiridoacridona **111** fou aïllada amb un 10% de rendiment global i s'identificà en base al seu espectre de ¹H-RMN que, posteriorment, vàrem comparar amb l'obtingut per aquest mateix producte preparat seguint la metodologia indicada a l'apartat 4. 6. 4. i resultà ser idèntic.

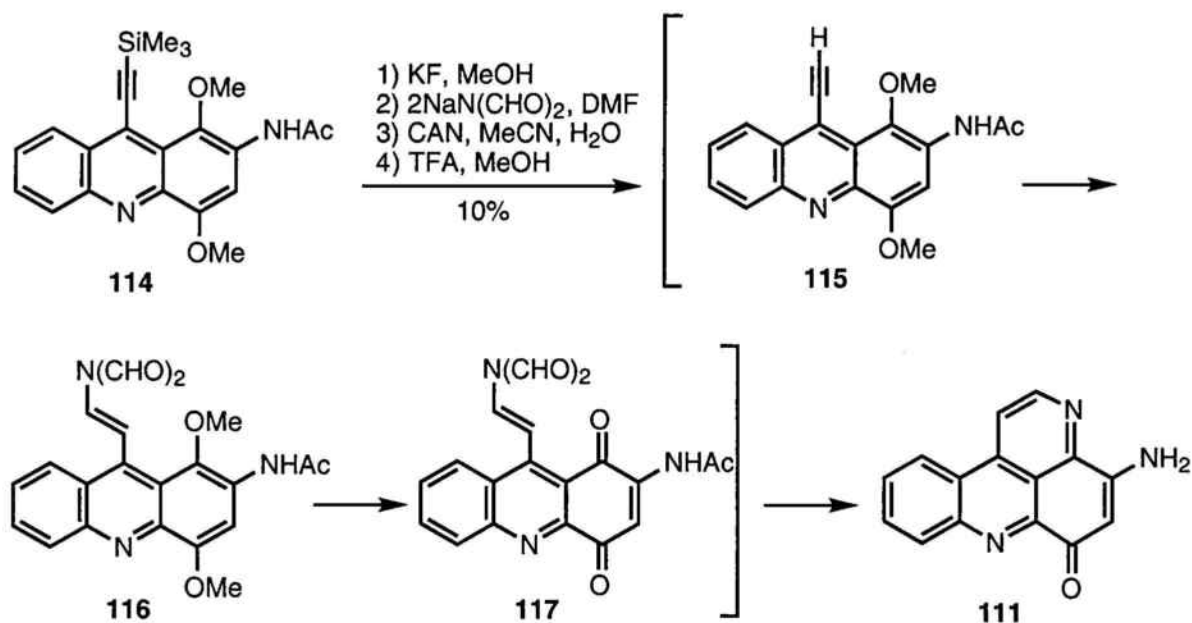


Figura 4. 16. Esquema de preparació de **111**

Un precursor sintètic de l'aminopiridoacridona **111** és la 4-nitropiridoacridina **118** per una etapa de reducció del grup nitro a amino (figura 4. 17).

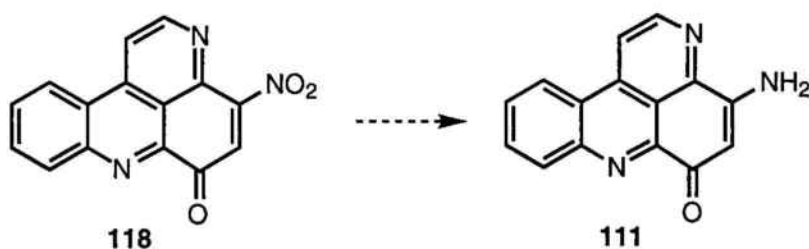


Figura 4. 17. La nitropiridoacridona **118** com a precursor de **111**

La nitropiridoacridina **118** es pot preparar possiblement a partir de la nitroacridona **101** tal com s'esquematitza a la figura 4. 18.

L'O-acilació de l'acridona **101** amb TFMSAA en les condicions descrites anteriorment no fou possible, recuperant-se el producte de partida. Possiblement, la presència d'un grup nitro disminueix el caràcter nucleòfil de la hidroxiacridina de partida i, per tant, la seva reacció amb TFMSAA.

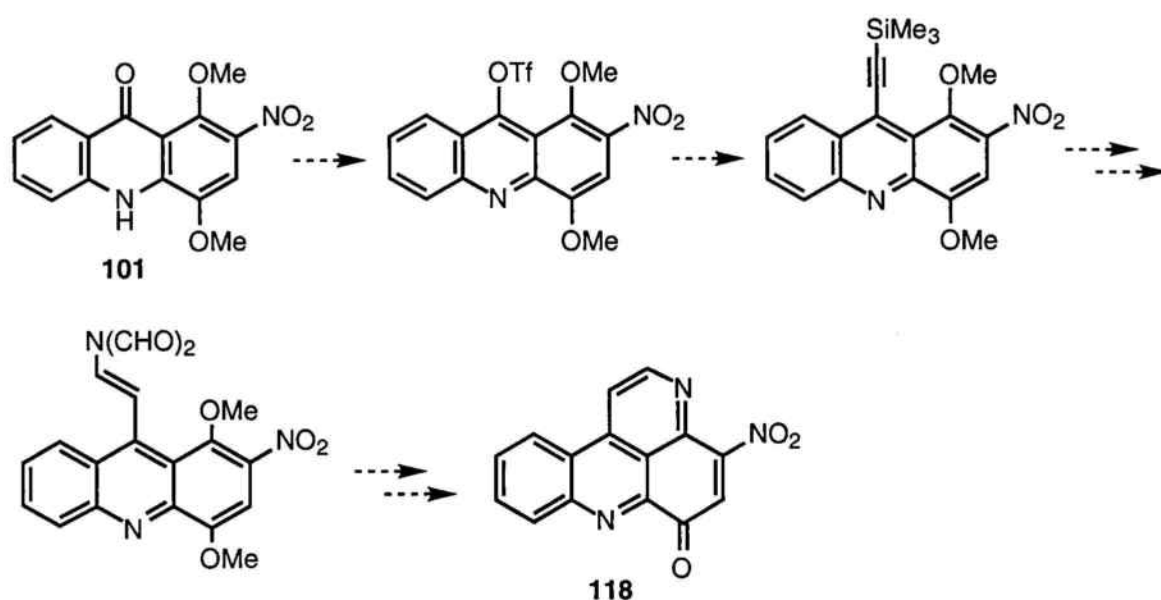


Figura 4. 18. Estratègia per a la síntesi de **118**

Una possible alternativa per a la preparació de la nitropiridoacridina **118** consistia en la nitració de l'acridina **120** (figura 4. 19).

La trimetilsililetinilacridina **120** se sintetitzà a partir de la 1,4-dimetoxiacridona (**100**). El triflat **119** fou preparat amb un rendiment del 87% i l'acoblament de **119** amb TMSA s'assolí emprant el mateix dissolvent i catalitzador que pel seu anàleg **113**, aïllant-se l'acridina **120** amb un 98% de rendiment.

La nitració de la trimetilsililetinilacridina **120** amb nitrat cúpric i anhídrid acètic¹¹ proporcionà la nitroacridina **121** amb un 60% de rendiment. Ara bé, en utilitzar una mescla d'àcid nítric i anhídrid acètic¹² s'aconseguí augmentar el rendiment fins a un 91%. L'espectre de ¹H-RMN de **121** fou indicatiu de la introducció del grup nitro per la desaparició dels dos doblets dels protons H-2 i H-3 del producte de partida, i l'aparició d'un singlet a 7'39 ppm corresponent al protó H-3. Les masses d'alta resolució confirmaren la nitració.

11 K. I. H. Williams, S. E. Cremer, F. W. Kent, E. J. Sehm i D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3982.

12 A. R. Cooksey, K. J. Morgan i D. P. Morrey, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5101.

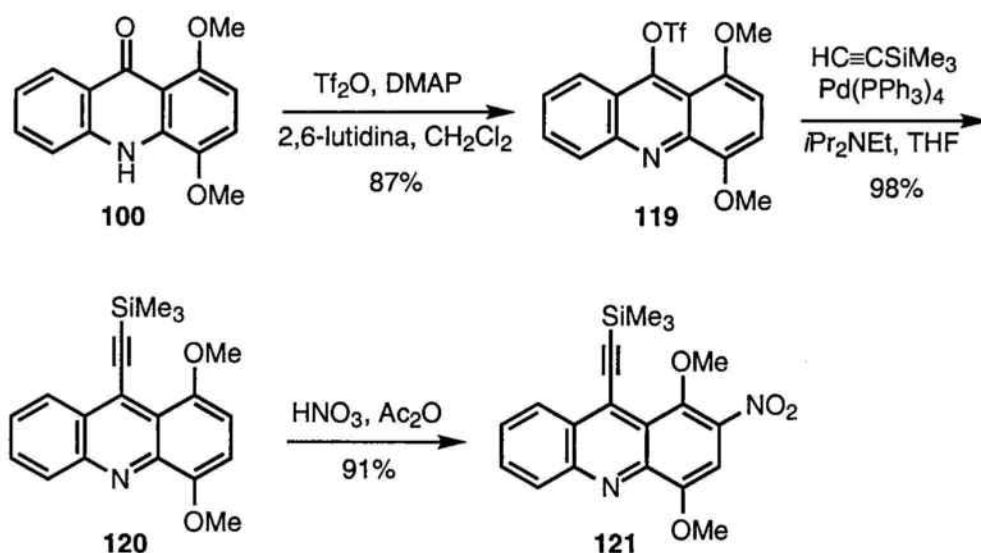


Figura 4. 19. Síntesi i reacció de nitració de 120

La desprotecció del grup trimetilsililacetilè de 121 amb KF en el si de metanol fou quantitativa, però la reacció de l'etinilacridina resultant 122 amb diformilamidur sòdic en les mateixes condicions emprades anteriorment per la síntesi de l'1,6-diazafenalè 46 proporcionà un producte totalment insoluble que fou impossible d'identificar i manipular (figura 4. 20).

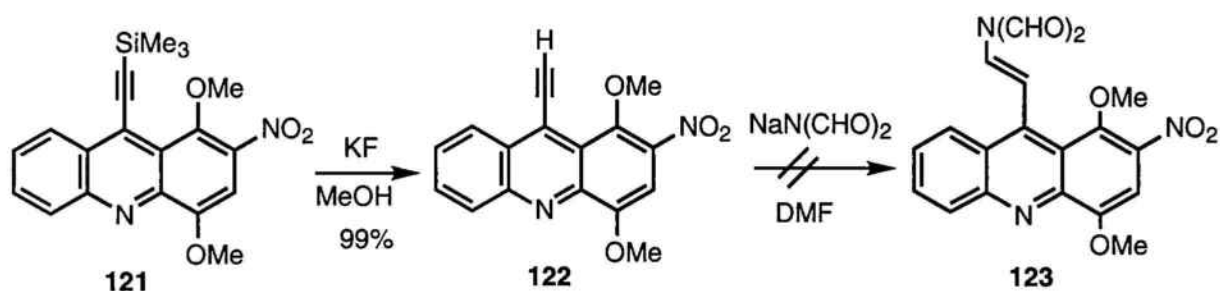


Figura 4. 20. Desprotecció de 121 i assaig d'addició de diformilamidur sòdic sobre 122

4. 6. Preparació de la 3H-6-metoxipirido[2,3,4-k]acridina (129) i la 6H-pirido[2,3,4-k]acridin-6-ona (112).

Per a la preparació de la piridoacridona 112 a partir d'acridines s'aplicaren les tres metodologies que s'havien utilitzat en l'estudi de la síntesi de l'1,6-diazafenalè 46 (figura 4. 21).

D'una banda, amb les quinones **124** i **126** es pretenia assajar la formació de l'anell nitrogenat per tractament amb un derivat d'amoniac en medi àcid.

D'altra banda, amb la quinona **127** es volia aplicar la metodologia de formació d'anells piridínics a partir de compostos 1,5-dicarbonílics i derivats d'amoniac.

Finalment, sobre l'acridina **125** s'hi podia assajar la metodologia que havia conduït a l'1,6-diazafenalè **46**: addició de diformilamidur sòdic, oxidació a quinona i formació de l'anell de piridina.

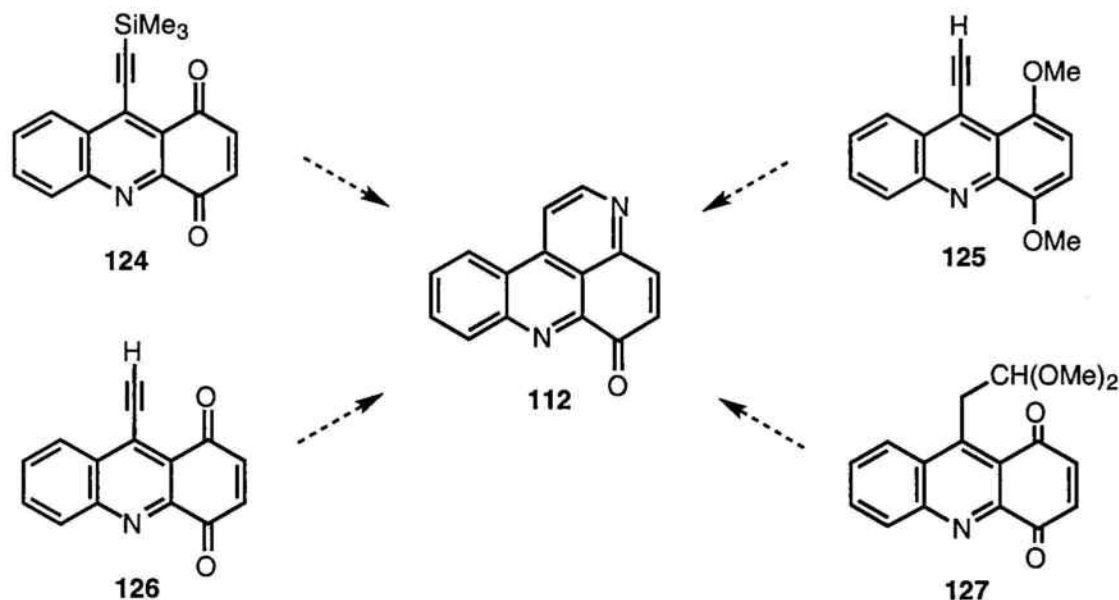


Figura 4. 21. Precursors de **112**

Els compostos **124**, **125**, **126** i **127** se sintetitzaren a partir de la trimetilsililacridina **120** (figura 4. 22).

L'oxidació de **120** amb CAN proporcionà la 1,4-dihidro-1,4-dioxo-9-(trimetilsililetinil)acridina (**124**) amb un 86% de rendiment. En comparar els espectres de ^1H -RMN de **124** i el producte de partida s'observa la desaparició del singlet degut als grups metoxi, així com el desapantallament dels senyals corresponents als protons H-2 i H-3 i l'augment de la seva constant d'acoblament.

La desprotecció del grup trimetilsililacetilè de **120** amb KF en el si de metanol seguida d'oxidació de l'acridina **125** generada proporcionà la quinona **126** que resultà ser molt inestable. Com a senyal característic a l'espectre de ^1H -RMN cal destacar el singlet del protó acetilènic a 4'20 i 4'33 ppm per **125** i **126**, respectivament.

La reacció de **120** amb un excés de metòxid sòdic en metanol proporciona l'acetal **128** que per oxidació amb CAN conduï al seu anàleg oxidat **127**. Als espectres de ^1H -RMN de **128** i **127** són representatius el singlet dels dos grups metoxi, el doblet del protó acetàlic i el triplet del metilè del substituent de la posició 4.

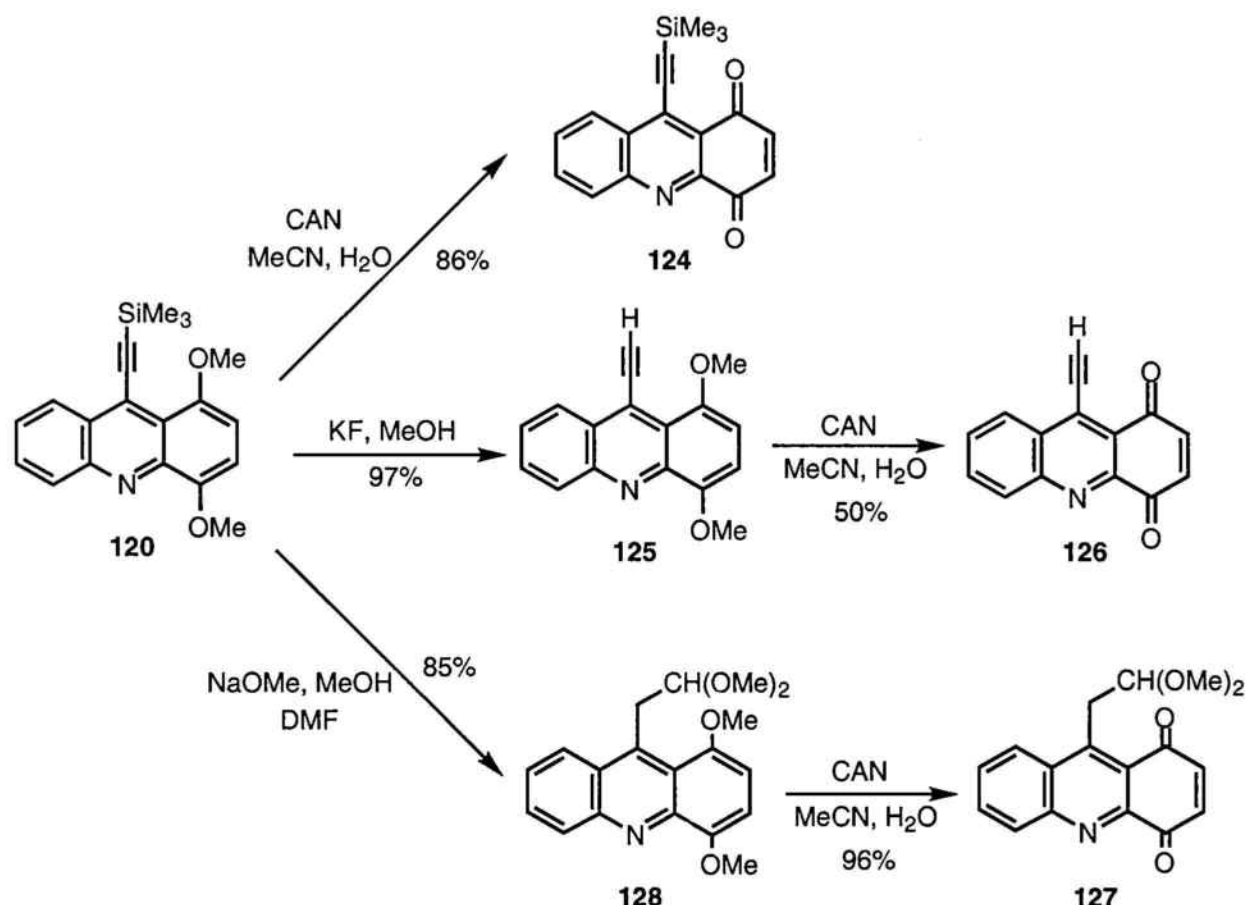


Figura 4. 22. Preparació de **124**, **125**, **126** i **127**

En cap de les reaccions assajades amb les quinones **124**, **126** i **127** per introduir un nitrogen amb NH_4Cl s'aïllà la piridoacridona **112** i tampoc es recuperà el producte de partida. Novament s'atribuí aquest resultat negatiu a la gran inestabilitat de les quinones.

L'addició de diformilamidur sòdic sobre l'acridina **125** proporcionà amb un 55% de rendiment la metoxipiridoacridina **129** (figura 4. 23). Aquest resultat inesperat fou important des del punt de vista sintètic ja que en una sola etapa s'havia produït la introducció del nitrogen i la ciclació de l'anell de piridina.

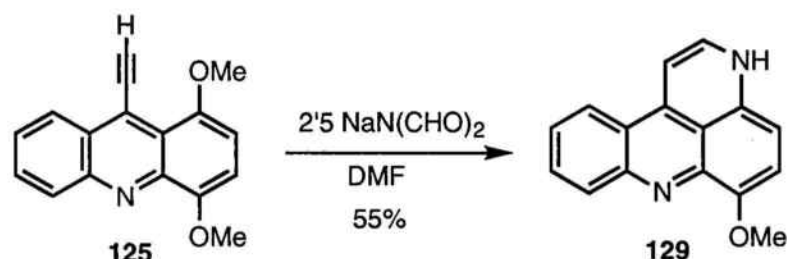
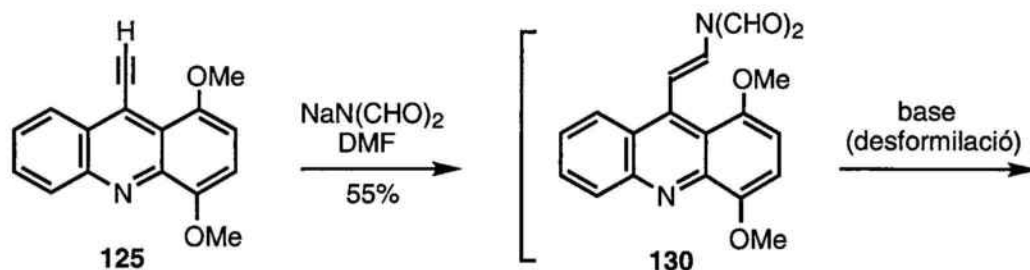


Figura 4. 23. Reacció d'addició de diformilamidur sòdic sobre **125**

L'estructura de **129** fou establerta en base a l'anàlisi elemental i les dades espectroscòpiques. Aquestes darreres juntament amb els experiments realitzats per a l'assignació inequívoca de tots els senyals de RMN de ^1H i ^{13}C es recullen a l'annex 4. 9 d'aquest capítol.

La formació de la metoxipiridoacridina **129** podria explicar-se mitjançant l'addició nucleòfica del diformilamidur sobre l'acetilè de **125** que generaria la diformilaminoetenilacridina **130** (figura 4. 24). La pèrdua d'un dels grups formil per atac d'una base present en el medi de reacció -la dimetilamina de la DMF o el mateix diformilamidur sòdic- generaria l'anió **131** amb la càrrega deslocalitzada entre els dos nitrògens. La formació del sistema tricíclic **132** a través d'un procés electrocíclic seguida de pèrdua de metoxi amb regeneració de l'aromaticitat dels anells B i C completaria la seqüència. La desformilació de **133** pot produir-se per l'atac del propi metoxi que ha estat eliminat.

Un mecanisme electrocíclic similar amb substitució del grup metoxi de la posició 1 de l'acridona **92** s'havia proposat a l'apartat 4. 2 per a la formació de la 6-metoxipirido[3,2-*a*]acridona **102**.



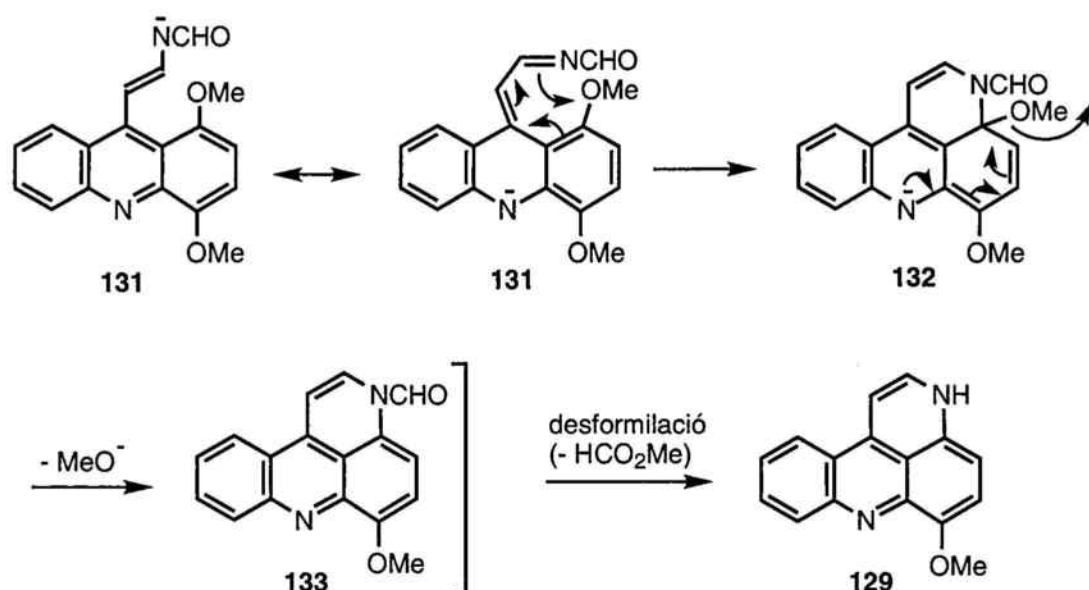


Figura 4. 24. Mecanisme postulat per la formació de **129**

Aquest resultat, tot i que no era l'esperat, era molt favorable i millorava els resultats assolits amb el model de síntesi de l'1,6-diazafenalè **46** tant en el nombre d'etapes com amb el rendiment. A més, la metoxipiridoacridina **129** no havia estat descrita anteriorment i és un precursor potencial de nous derivats interessants des del punt de vista farmacològic, així com d'alguns alcaloides tetracíclics del grup de les piridoacridines.

L'oxidació de la metoxipiridoacridona **129** amb CAN a temperatura ambient durant 10 minuts proporcionà la piridoacridona **112** amb un 41% de rendiment juntament amb un subproducte que posteriorment s'identificà com el nitroderivat **134** (20%) (apartat 4. 6. 1) (figura 4. 25).

Per tal d'evitar la nitració de **129** es varen assajar unes condicions d'oxidació més suaus. Es desmetilà el grup metoxi amb BBr_3 i el fenol resultant **135** s'oxidà amb CAN a 0°C , aïllant-se així com a únic producte la piridoacridona **112**. El rendiment global de les dues etapes fou d'un 75%.

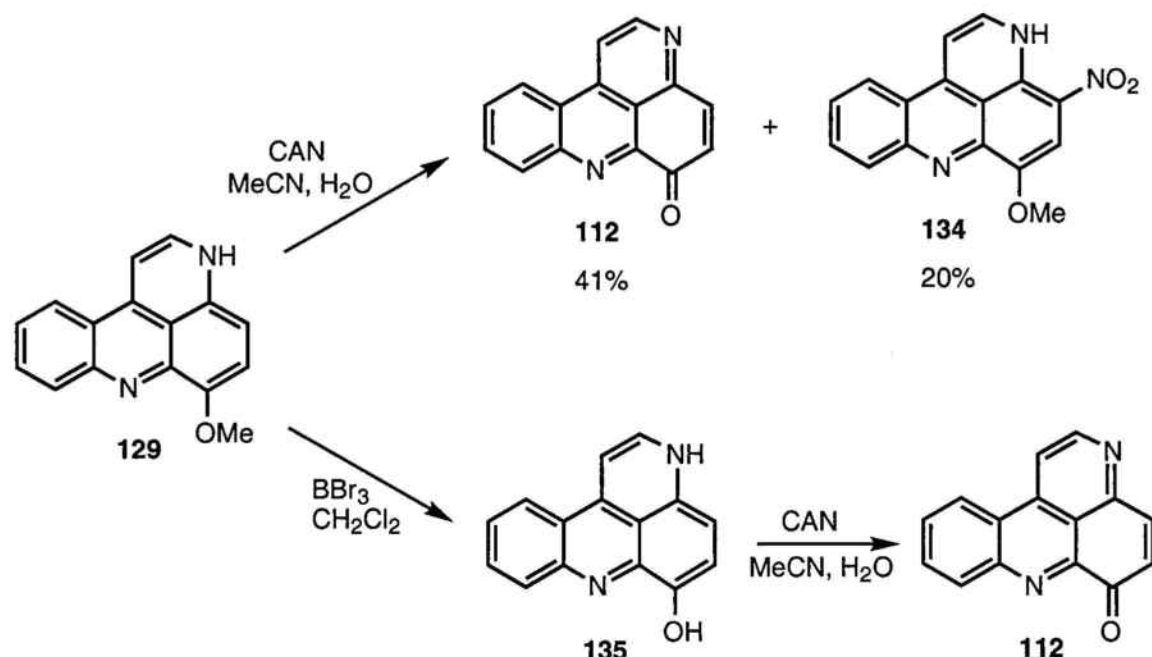


Figura 4. 25. Oxidació de la metoxipiridoacridona **129**

L'estructura de **112** s'establí en base a les masses d'alta resolució i les dades espectroscòpiques, les quals juntament amb els experiments realitzats per a la correcta assignació dels senyals de ¹H-RMN i ¹³C-RMN es recullen a l'annex 4. 9 d'aquest capítol.

4. 7. Preparació de derivats del sistema de pirido[2,3,4-*k*]acridina.

La metoxipiridoacridina **129** té l'anell C activat front a reaccions de SE_{AR} ja que està substituït amb un grup metoxi i un amino. Aquesta activació s'aprofita per introduir diferents substituents.

4. 7. 1. Síntesi de la 3H-6-metoxi-4-nitropirido[2,3,4-*k*]acridina (**134**).

A fi d'introduir un grup nitro a la posició 4 de la metoxipiridoacridina **129**, s'assajaren les mateixes condicions de nitració de l'acridina **121**. La piridoacridina **129** es mantingué en agitació en el si d'una barreja d'àcid nítric i anhídrid acètic durant 30 minuts a temperatura ambient, obtenint-se una barreja de productes que indicava que la nitració s'havia produït en més d'una posició. Es van fer dos assajos

més, en els que s'utilitzà l'anterior metodologia però a una temperatura de 0°C i -20 °C, respectivament. En ambdós casos es recuperà el producte de partida.

El tractament de **129** amb nitrat cúpric i anhídrid acètic¹¹ proporcionà el nitroderivat desitjat **134** amb un 51% de rendiment (figura 4. 26).

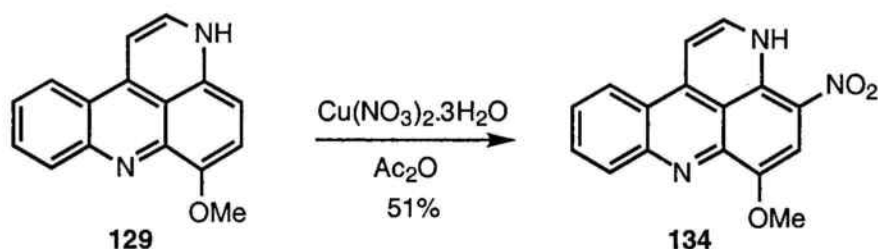


Figura 4. 26. Preparació de **134**

L'elucidació estructural de **134** es realitzà en base a les masses d'alta resolució i dades espectroscòpiques (taula 7 de l'annex 4. 9). L'espectre d'IR mostra dues bandes intenses a 1578 i 1263 cm⁻¹ característiques d'un grup nitro, i a l'espectre de ¹H-RMN hi apareix un singlet a 6'40 ppm corresponent al protó H-5.

La posició del grup nitro en 4 s'establí per l'observació d'un nOe positiu entre el metil del grup metoxi i el protó H-5 (figura 4. 27).

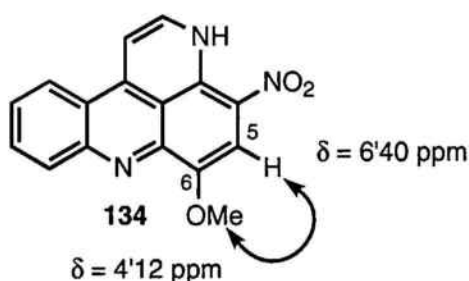


Figura 4. 27. Experiment de nOe de **134**

Per acabar de confirmar l'estructura de **134** es realitzà un experiment de correlació H-C (HMQC) i una correlació H-C a llarga distància (HMBC) (taula 7 de l'annex 4. 9).

4. 7. 2. Síntesi de la 3*H*-4-acetilamino-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (136) i la 3*H*-4-formilamino-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (137).

D'acord amb els objectius finals d'aquest treball, era necessari reduir el grup nitro de **134** a amino. Després de diferents assajos emprant com a agents reductors NaBH_4 / NiCl_2 i SnCl_2 , s'arribà a la conclusió que l'aminoacridina resultant de la reducció era molt inestable, la qual cosa dificultava el seu aïllament.

La disminució de la densitat electrònica de l'anell C de **134** per protecció del grup amino en forma d'acetilamino o formilamino possiblement conduiria a un producte més estable i més fàcil de manipular (figura 4. 28).

El tractament de **134** amb SnCl_2 emprant metanol com a dissolvent i la seva immediata acilació, mitjançant un reflux d'anhídrid acètic, permeté l'obtenció de l'acetilamina **136** amb un rendiment del 55%. La conversió del grup nitro a acetilamino s'establí en base a les dades espectroscòpiques i masses d'alta resolució.

Malgrat que **136** va ser aïllat i identificat resultà ser molt inestable i, per tant, no fou útil per a continuar la síntesi de l'ascididemina i la kuanoniamina.

El cru de reacció resultant de la reducció de la nitropiridoacridina **134** es tractà amb anhidrid mixte fòrmic-acètic. En aquest cas, s'obtingué una barreja de productes de la que fou impossible aïllar-ne la formilaminopiridoacridina **137**.

Anàlogament a l'acetilamina **136**, el compost **137** també presentava una alta inestabilitat que impedí la seva obtenció.

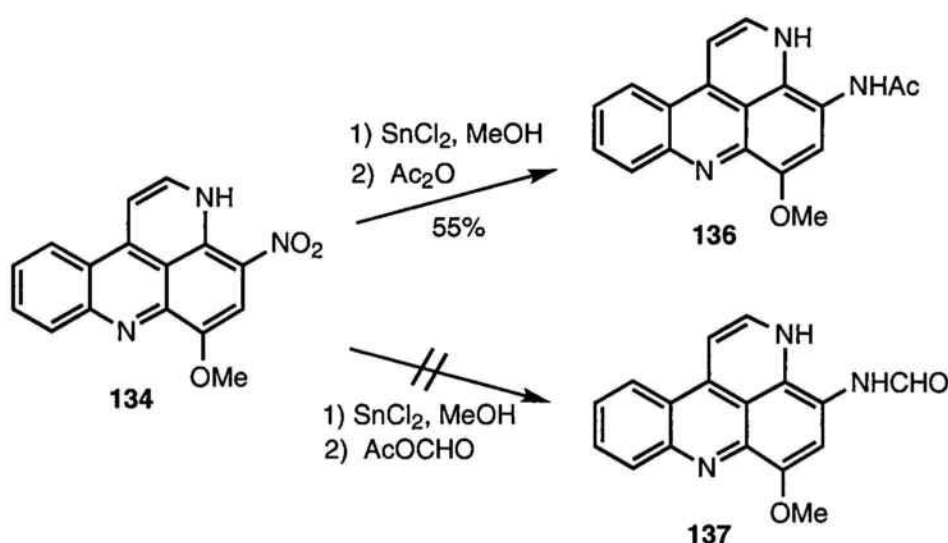


Figura 4. 28. Preparació de **136** i assaig de preparació de **137**

4. 7. 3. Síntesi de la 6*H*-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (138) i de la 6*H*-4-hidroxipirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (139).

La reacció de la metoxipiridoacridina **129** amb NBS en el si de DMF a 0 °C conduí a una barreja de la 4-bromopiridoacridona **138** i la 4-hidroxipiridoacridona **139**, essent **138** el producte minoritari (6%) (figura 4. 29).

En ambdós compostos **138** i **139** s'havia produït l'oxidació a iminoquinona. Aquest procés es pot explicar a través de la C-bromació de la posició 6 de **129** i posterior oxidació.¹³

Per espectroscòpia UV es comprovà que la 4-bromopiridoacridona **138** es transforma fàcilment en la 4-hidroxipiridoacridona **139** per tractament amb una base aquosa.

La formació de **139** a partir de **138** es pot produir durant el tractament final de la reacció per l'acció de l'aigua.

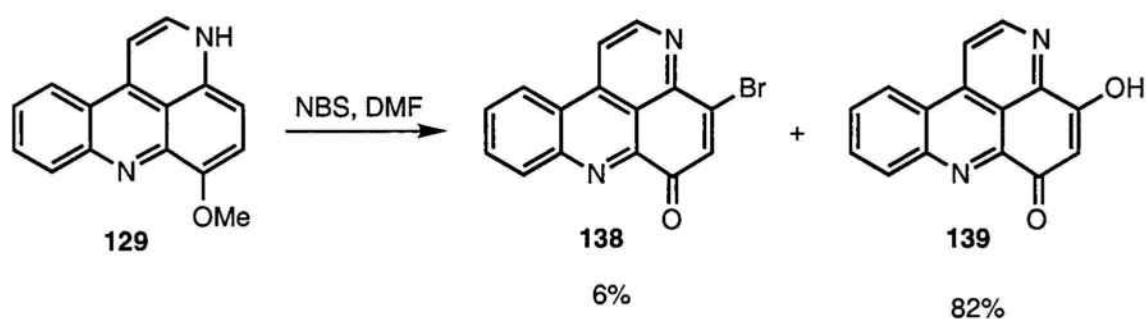


Figura 4. 29. Reacció de **129** amb NBS

La identificació de **138** i **139** es féu en base a les dades espectroscòpiques (taules 8 i 9 de l'annex 4. 9). Per tal d'establir la posició dels grups hidroxí i brom fou necessari un experiment de H-C a llarga distància (HMBC), essent les correlacions més significatives les representades a la figura 4. 30.

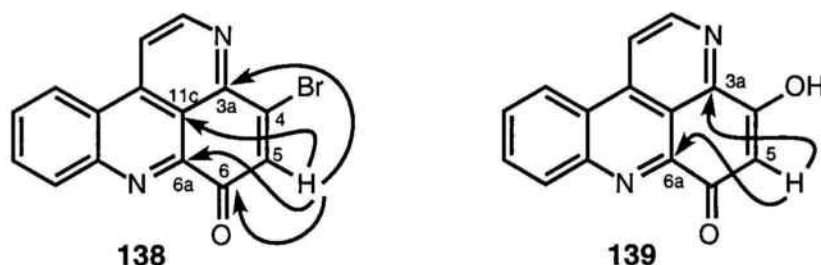


Figura 4. 30. Correlacions més significatives dels HMBC de **138** i **139**

La bromació de la 6-hidroxipiridoacridina **135** conduí a la bromoquinona **144** com a únic producte i amb un 53% de rendiment (figura 4. 31).

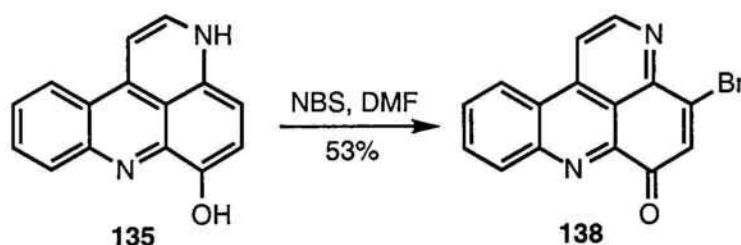


Figura 4. 31. Síntesi de **138**

4. 7. 4. Síntesi de la 6*H*-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**) i de la 6*H*-4-formilaminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**140**) .

La reacció de la bromopiridoacridona **138** amb una solució aquosa d'amoniac al 20% proporcionà l'aminopiridoacridona **111** amb un 31% de rendiment (figura 4. 32). Les dades espectroscòpiques de ^1H -RMN de **111** coincidiren amb les descrites a la literatura.¹⁴

El brom derivat **138** havia permès arribar a la 6*H*-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**) que no s'havia aconseguit preparar per altres vies (veure apartat 4. 4).

Per tal de preparar la formilaminopiridoacridona **140**, l'amina **111** s'escalfà a la temperatura de reflux d'una dissolució d'anhidrid mixte fòrmic-acètic, obtenint-se una barreja de productes que fou impossible separar per mètodes cromatogràfics.

14 Y. Kitahra, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu, Y. Shibano i A. Kubo, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17029.

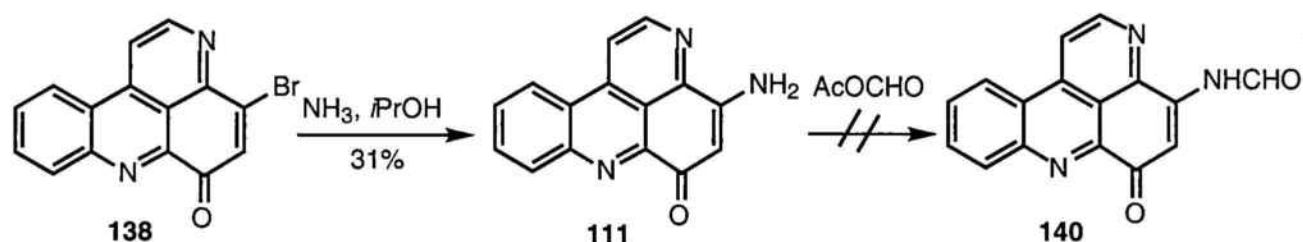


Figura 4. 32. Síntesi de **111** i assaig de formilació

Aquest darrer resultat ens impedia sintetitzar la kuanoniamina A mitjançant la metodologia de Jacobson (veure apartat 4. 3).^{8RR} Ara bé, possiblement a partir de l'intermedi sintètic **111** es podrà assolir en un futur no llunyà la síntesi de l'esmentat alcaloide.

4. 8. Síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina.

Amb l'obtenció de l'aminopiridoacridona **111** s'havia aconseguit la síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina. Kubo i col.laboradors l'havien sintetitzat per condensació de **111** amb l'àcid de Meldrum en ortoformat de metil seguida de ciclació tèrmica del derivat de l'àcid de Meldrum **141** obtingut (figura 4. 33).¹⁴

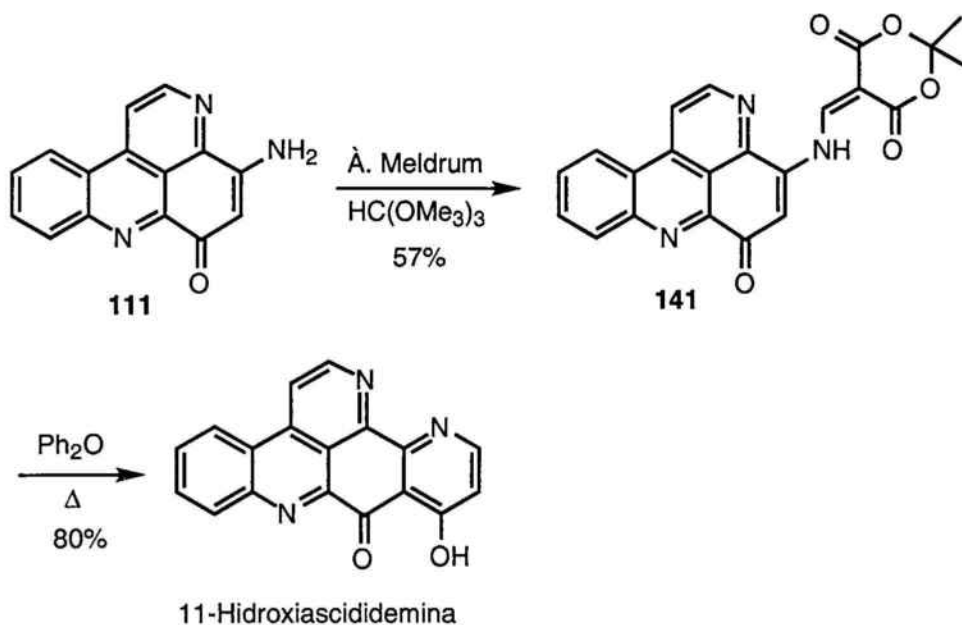


Figura 4. 33. Síntesi formal de la 11-hidroxiascididemina

4. 8. Síntesi de l'ascididemina.

4. 8. 1. Reacció de Diels-Alder de la 6*H*-pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (112): síntesi de la 9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]fenantrolin-9-ona (144).

La síntesi de l'ascididemina a partir de la piridoacridona **112** es podia assolir en una sola etapa a través d'una reacció de Diels-Alder amb un azadiè (figura 4. 34).

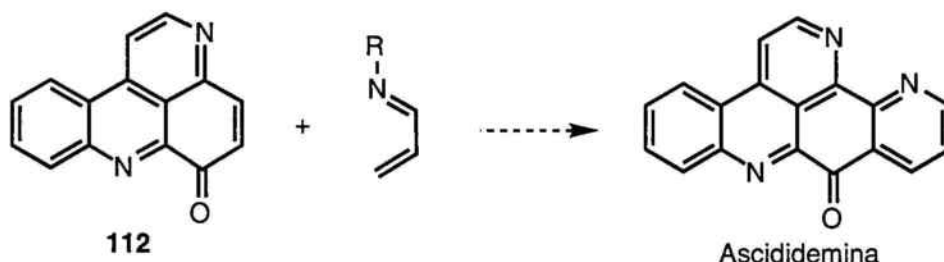


Figura 4. 34. La piridoacridona **112** com a precursora de l'ascididemina

Els 1-azadiens són pobres electrònicament i poc reactius front a dienòfils. Una forma d'incrementar la seva reactivitat consisteix en substituir la posició 1 amb un grup donador d'electrons tal com un grup sililoxi o dimetilamino, de manera que els 1-azadiens més emprats són **142** i **143** (figura 4. 35).¹⁵

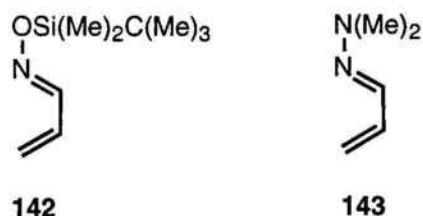


Figura 4. 35. 1-azadiens

A la literatura no hi ha descrita cap reacció d'aza-Diels-Alder que utilitzi com a dienòfil una iminoquinona com **112**, però sí diferents quinones.¹⁶ En

-
- 15 (a) M. Behforouz, Z. Gu, W. Cai, M. A. Horn i M. Ahmadian, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7089;
 (b) B. Serckx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque i L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3261;
 (c) E. Gómez-Bengoia i A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3497.
- 16 (a) Y. Kitahara, F. Tamura i A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1363;

quinolinoquinones l'addició de l'azadiè té lloc amb una regioselectivitat contrària a la necessària per la síntesi de l'ascididemina, és a dir, l'adducte resultant presenta els dos nitrògens en *meta* respecte a l'anell central (figura 4. 36). Amb la iminoquinona **112** calia comprovar si el grup imino canviava aquesta regioselectivitat.

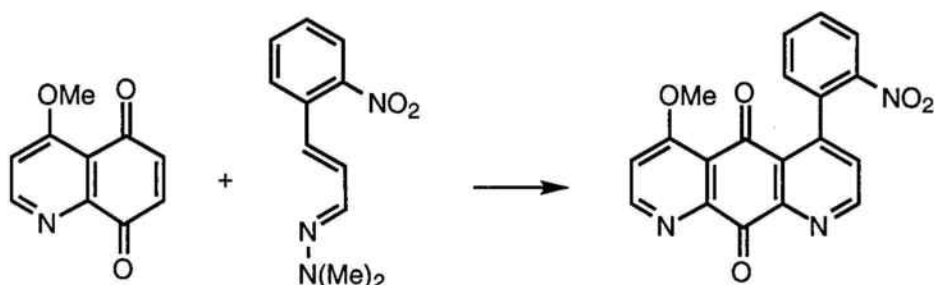
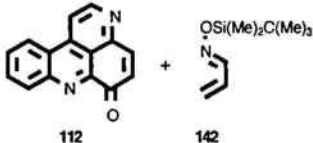


Figura 4. 36. Exemple de reacció d'aza-Diels-Alder d'una quinona

La reacció de Diels-Alder entre la iminoquinona **112** i el diè **142** resultà infructuosa, aïllant-se el producte de partida en les condicions experimentals indicades a la taula 3.

Taula 3. Condicions assajades per la cicloadició de **112** i **142**

 112 142		
Condicions de la cicloadició		Producte obtingut
Toluè	40 °C, 60 h	112
Toluè	80 °C, 36 h, tub tancat	112
<i>o</i> -Diclorobenzè	130 °C, 36 h, tub tancat	112

En canvi, els assajos realitzats amb el diè **143** sí que conduïren a un compost pentacíclic. Les diferents condicions assajades es recullen a la taula 4. En tots els casos la reacció de Diels-Alder va anar seguida d'una etapa d'oxidació amb CAN.

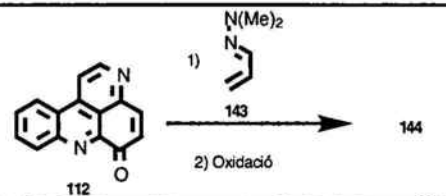
(b) Y. Kitahara, H. Onikura, Y. Shibano, S. Watanabe, Y. Mikami i A. Kubo, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6001;

(c) Y. Kitahara, F. Tamura, M. Nishimura i A. Kubo, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8421.

Els tres primers assajos demostraren que el rendiment augmentava si s'utilitzava acetonitril com a dissolvent, fet que havia estat comprovat anteriorment per Ghosez i col.laboradors.^{15b}

D'acord amb aquesta darrera observació i tenint en compte que una forma d'incrementar la reactivitat de les cicloaddicions [4+2] consisteix en l'ús d'altres pressions,¹⁷ es realitzaren dos assajos més a una pressió de 10 Kbar i amb acetonitril/ metanol com a dissolvents: l'un a temperatura ambient i l'altre a 80°C. El millor rendiment (40 %) s'obtingué a temperatura ambient.

Taula 4. Condicions assajades per a la cicloaddició de **112** i **143**

		
Condicions de la cicloaddició		Rendiment
CH ₂ Cl ₂	reflux, 4 h	11 %
CH ₂ Cl ₂	80 psi, 25 °C, 24 h	18 %
MeCN	reflux, 4 h	26 %
MeCN/ MeOH (50:50)	10 Kbar, 25 °C, 24h	40 %
MeCN/ MeOH (50:50)	10 Kbar, 80 °C, 18h	28 %

Les dades espectroscòpiques del compost pentacíclic obtingut comparades amb les publicades per l'ascididemina¹⁸ (veure taula 10 de l'annex 4. 9) diferien fonamentalment en els senyals corresponents als protons i carbonis del nou anell format D. Aquest resultat fou indicatiu de què a la cicloaddició s'havia format la piridoacridona **144** regioisòmera de l'ascididemina (figura 4. 37), essent la regioselectivitat de la cicloaddició entre la iminoquinona **112** i el diè **143** idèntica a l'observada per les quinolinoquinones.¹⁶

- 17 (a) A. Sera i T. Uchida, *Synthesis*, **1985**, 1;
 (b) K. Matsumoto i A. Sera, *Synthesis*, **1985**, 999;
 (c) U. Pindur, G. Lutz i C. Otto, *Chem. Rev.*, **93**, 741.

- 18 J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta i S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1177.

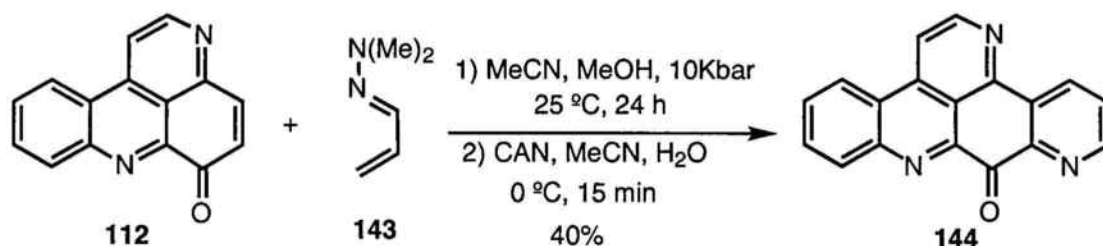
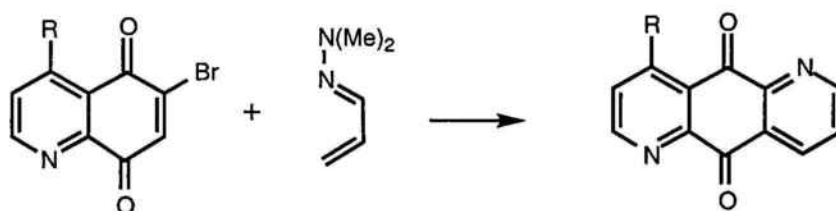


Figura 4. 37. Síntesi de **144**

L'elucidació estructural de **144** es féu en base a les seves dades espectroscòpiques (taula 10 de l'annex 4. 9) i masses d'alta resolució. A més dels espectres d'IR, ^1H -RMN i ^{13}C -RMN es dugué a terme un experiment de doble ressonància juntament amb un experiment de correlació H-C (HMQC) i un de correlació H-C a llarga distància (HMBC) (figura 4. 47 i taula 11 de l'annex 4. 9).

4. 8. 2. Reacció de Diels Alder amb la 6*H*-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**138**): síntesi de l'ascididemina.

Una forma de dirigir la regioquímica de les reaccions de Diels-Alder d'aquest tipus consisteix en utilitzar quinones substituïdes amb un clor o un brom (figura 4. 38).^{8b, 15c, 16c, 19}



- 19 (a) S. Lévesque i P. Brassard, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 2205;
 (b) Y. Kitahara, F. Tamura i A. Kubo, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4441;
 (c) M. M. Blanco, J. A. de la Fuente, C. Avendaño i J. Carlos Menéndez, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4097.

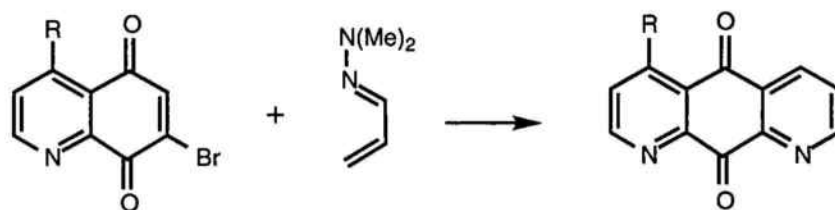


Figura 4. 38. Regioselectivitat d'aza-Diels-Alders amb bromoquinones

La cicloaddició de la bromopiridoacridona **138** i l'azadiè **143** es realitzà a altes pressions (10 Kbar), a una temperatura de 80 °C i emprant acetonitril com a dissolvent. L'oxidació amb CAN del cru de reacció proporcionà l'ascididemina amb un 21% de rendiment (figura 4. 40).

Aquest alcaloide fou identificat per comparació de les seves dades espectroscòpiques de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN amb les publicades en el seu aïllament (veure taula 12 de l'annex 4. 9).²⁰

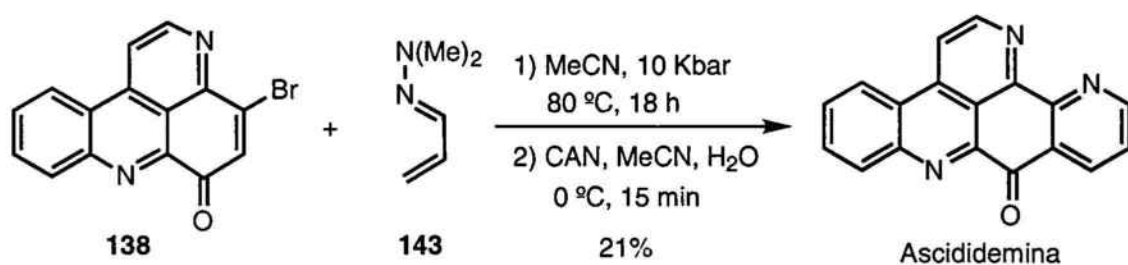


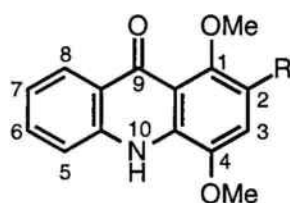
Figura 4. 39. Síntesi de l'ascididemina

4. 9. Annex Capítol 4: Dades espectroscòpiques dels compostos descrits en aquest capítol.

Per l'estudi espectroscòpic que pretenem desenvolupar en aquest annex hem agrupat els compostos descrits en aquest capítol en tres grups: *sistemes tricíclics* d'acridona o acridina, *sistemes tetracíclics* de pirido[2,3,4-*k*]acridina i pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona, i *sistemes pentacíclics* de quino[4,3,2-*de*]fenantrolin-9-ona.

4. 9. 1. Acridines i acridones.

Dins d'aquest grup hi trobem 1,4-dimetoxiacridines i 1,4-dimetoxiacridones substituïdes o no a la posició 2, i 1,4-dioxoacridines (figura 4. 41).



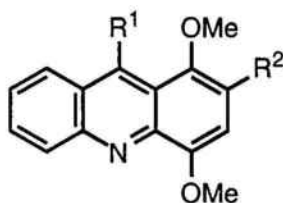
92 R= NH₂

100 R= H

101 R= NO₂

107 R= NHCHO

109 R= NHAc



119 R¹= OTf R²= H

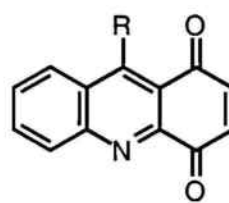
120 R¹= C≡C-SiMe₃ R²= H

121 R¹= C≡C-SiMe₃ R²= NO₂

122 R¹= C≡CH R²= NO₂

125 R¹= C≡CH R²= H

128 R¹= CH₂CH(OMe)₂ R²= H



124 R= C≡C-SiMe₃

126 R= C≡CH

127 R= CH₂CH(OMe)₂

Figura 4. 40. 1,4-dimetoxiacridones, 1,4-dimetoxiacridines i 1,4-dioxoacridines

Aquests compostos es caracteritzen per presentar a l'anell A quatre protons diferents que constitueixen un sistema del tipus ABCD i amb un desplaçament químic comprès entre 7'10 i 8'69 ppm. Els protons H-5 i H-8 apareixen com a doblets amb una constant d'acoblament J_{H5-H6} i J_{H8-H7} entre 8 i 9 Hz, i els protons H-6 i H-7 com a doble doblets amb una constant d'acoblament J_{H6-H7} entre 6 i 7 Hz.

En 1,4-dimetoxiacridines i 1,4-dimetoxiacridones no substituïdes en 2 els protons H-2 i H-3 formen un sistema AB. El protó H-2 apareix més apantallat (δ = 6'52-6'83 ppm) que el protó H-3 (δ = 6'83-7'02 ppm). Els seus senyals són doblets amb una constant d'acoblament $J > 8$ Hz.

En les quinones els protons H-2 i H-3 apareixen a camps més baixos (7'09-7'25 ppm) amb una constant d'acoplament $J = 10'2\text{-}10'5$ Hz.

4. 9. 2. Pirido[2,3,4-*k*]acridines i pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ones.

Les característiques generals comunes en els espectres de ^1H -RMN de les piridoacridines **129**, **134**, **135** i **136** i les piridoacridones **111**, **112**, **138** i **139** són:

Els protons de l'anell A dels compostos tetracíclics del grup de les piridoacridines constitueixen un sistema ABCD anàleg al dels sistemes tricíclics anteriors, és a dir, apareixen com a dos doblets i dos doble doblets, ara amb un desplaçament químic $\delta = 7'00\text{-}9'00$ ppm i unes constants d'acoblament $J = 7'0\text{-}8'5$ Hz (figura 4. 42).

Els protons H-1 i H-2 formen un sistema AB fàcilment assignable: dos doblets amb una constant d'acoblament $J = 5'0\text{-}6'5$ Hz, dels quals el corresponent al protó H-2 és el més desapantallat de tota l'estructura pel fet d'estar en la posició α d'un anell de piridina.

En les piridoacridines **129** i **135** i la piridoacridona **112** no substituïdes en 4, els dos doblets corresponents als protons H-4 i H-5 presenten un desplaçament químic comprès entre 6'92 i 7'87 ppm. En **129** i **135** la constant d'acoblament d'aquests doblets, $J = 9'0$ i $8'7$ Hz respectivament, és menor que a la piridoacridona **112**, $J = 10'5$ Hz, degut a què en aquesta última el doble enllaç C⁴-C⁵ no pertany al sistema aromàtic.

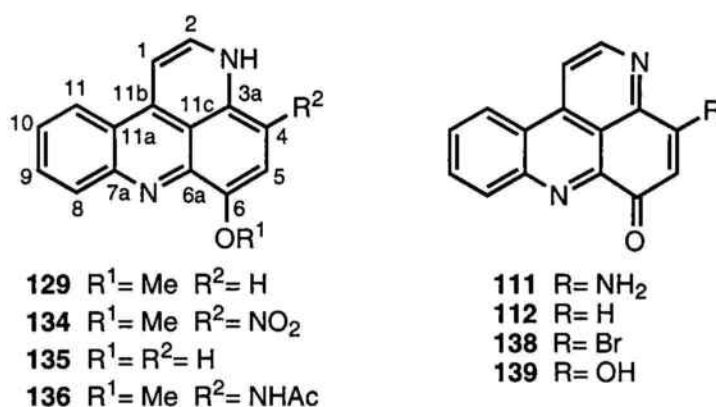


Figura 4. 41. Piridoacridines i piridoacridones

Per a la correcta assignació de tots els senyals d'alguns d'aquests compostos ha estat necessari realitzar experiments de doble ressonància, de nOe i de correlacions H-C, els quals es detallen a continuació.

Per a l'assignació dels senyals de la metoxipiridoacridina **129** fou necessari un experiment de doble ressonància un de nOe (figura 4. 43), juntament amb un experiment de correlació H-C (HMQC) i un de correlació H-C a llarga distància (HMBC) (taula 5).

A l'experiment de doble ressonància, en irradiar el protó H-11, s'ha observat desacoblament amb el protó H-10.

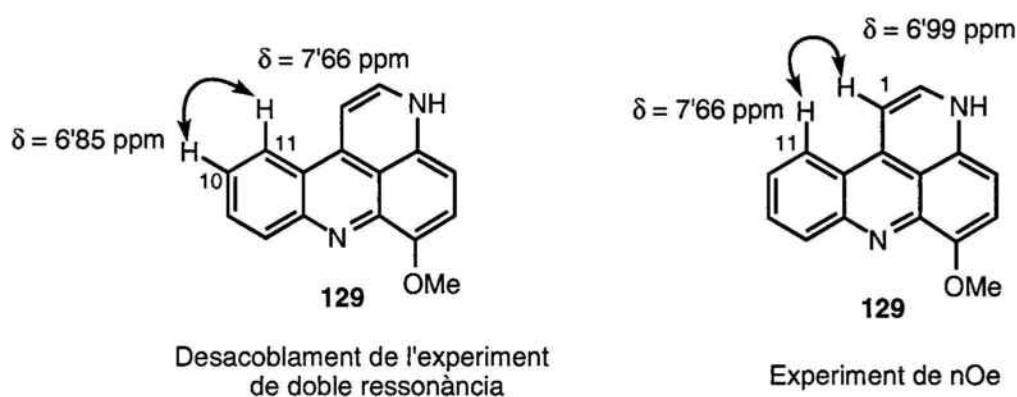
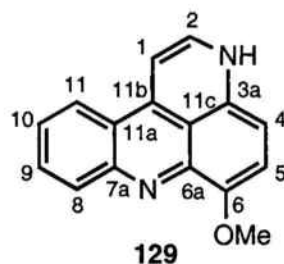


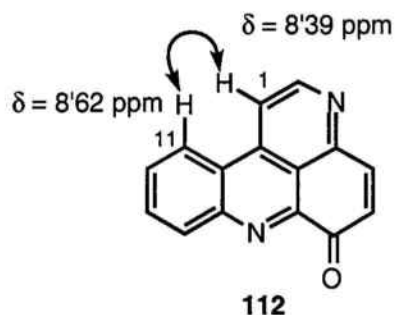
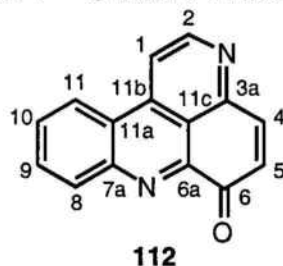
Figura 4. 42. Experiments de doble ressonància i de nOe de **129**

Taula 5. Dades de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i HMBC de la piridoacridina **129**

Àtom	^1H a, b, c	^{13}C a, c	HMBC 60 (H $\rightarrow$ C)	HMBC 110 (H $\rightarrow$ C)
1	6'99 (d, 5'0)	106'1		C-2, C-11a, C-11c
2	8'37 (d, 5'0)	150'3		C-3a, C-11b
3a		144'5		
4	7'20 (d, 9'0)	115'1	C-3a, C-6	C-3a, C-6, C-11c
5	7'23 (d, 9'0)	115'3	C-6a, C-11c	C-6, C-6a
6		125'2		
6a		137'2		
7a		139'2		
8	6'75 (d, 7'8)	115'6	C-10, C-11a	C-10, C-11a
9	7'18 (dd, 7'8 i 7'5)	131'5	C-7a, C-11	C-11
10	6'85 (dd, 8'0 i 7'5)	121'0	C-8, C-11a	C-8, C-11a
11	7'66 (d, 8'0)	123'9	C-9, C-11b	C-9, C-11b
11a		117'4		
11b		139'2		
11c		118'7		
OCH ₃	3'85 (s)	56'3	C-6a	C-6a

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl_3

L'elucidació estructural de **112** es féu en base a un experiment de nOe, un experiment de correlació H-C (HMQC) i un de correlació H-C a llarga distància (HMBC) (taula 6). L'observació d'un nOe positiu entre el protó H-1, fàcilment assignable, i el protó H-11 fou primordial per a l'assignació dels senyals dels protons de l'anell benzènic (figura 4. 44).

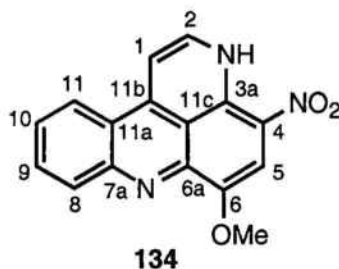
**Figura 4. 43.** Experiment de nOe de **112****Taula 6.** Dades de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i HMBC de la piridoacridona **112**

Àtom	^1H a, b, c	^{13}C a, c	HMBC 60 (H $\rightarrow$ C)
1	8'39 (d, 6'0)	116'3	C-11c
2	9'00 (d, 6'0)	149'1	C-1, C-3a, C-11b
3a		151'1	
4	7'87 (d, 10'5)	143'1	C-5, C-6, C-11c
5	6'98 (d, 10'5)	133'1	C-3a, C-6a
6		183'6	
6a		145'8	
7a		146'1	
8	8'59 (d, 7'5)	133'1	C-10, C-11a
9	7'98 (t, 7'5)	131'6	C-7a, C-11
10	7'91 (t, 7'5)	130'6	
11	8'62 (d, 7'5)	122'8	C-7a, C-9, C-11b
11a		123'2	
11b		136'8	
11c		118'2	

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl_3

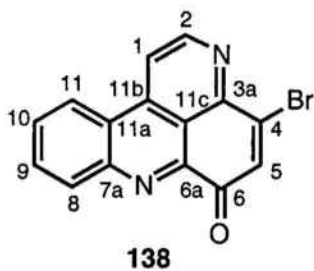
Per a l'elucidació estructural dels compostos **134**, **138** i **139** s'han realitzat experiments de correlació H-C (HMQC) i de correlació H-C a llarga distància (HMBC) que es detallen a continuació a les taules 7, 8 i 9.

Taula 7. Dades de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i HMBC de la piridoacridina **134**



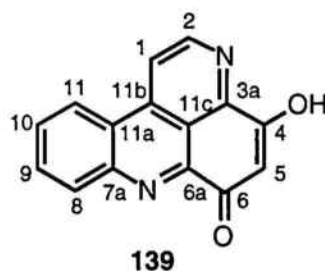
Àtom	^1H a, b, c	^{13}C a, c	HMBC 60 (H $\rightarrow$ C)
1	8'51 (d, 5'5)	118'8	C-11a, C-11c
2	9'19 (d, 5'5)	149'8	C-3a, C-11b
3a		146'6	
4			
5	6'40 (s)	108'1	C-3a, C-6, C-6a
6		164'4	
6a		183'3	
7a		145'1	
8	8'40 (dd, 7'7 i 0'5)	132'0	C-10, C-11a
9	7'92 (ddd, 7'7, 7'5 i 0'5)	131'7	C-7a, C-11
10	7'83 (ddd, 7'7, 7'5 i 0'5)	130'0	C-8, C-11a
11	8'56 (dd, 7'7 i 0'5)	122'9	C-7a, C-9, C-11b
11a		122'3	
11b		137'1	
11c		118'5	
OCH ₃	4'12 (s)	57'0	

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl_3

Taula 8. Dades de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i HMBC de la piridoacridona **138**

Àtom	^1H a, b, c	^{13}C a, c	HMBC 60 (H $\rightarrow$ C)	HMBC 110 (H $\rightarrow$ C)
1	8'47 (d, 5'5)	116'6	C-11a, C-11c	C-3a, C-11a, C-11b, C-11c
2	9'10 (d, 5'5)	147'8	C-1, C-3a, C-11b	C-1, C-3a, C-11b
3a		148'1		
4		134'9		
5	7'55 (s)	135'1	C-3a, C-6a, C-11c	C-6, C-6a, C-11c
6		180'0		
6a		144'3		
7a		144'6		
8	8'55 (dd, 8'0 i 1'0)	131'9	C-10, C-11a	C-11a
9	7'99 (ddd, 8'0, 7'5 i 1'0)	131'5	C-7a, C-11a	
10	7'93 (ddd, 8'0, 7'5 i 1'0)	130'0	C-8, C-11a	C-9, C-11a
11	8'62 (dd, 8'0 i 1'0)	122'0	C-7a, C-9, C-11b	C-7a, C-9, C-11b, C-11a
11a		121'8		
11b		136'1		
11c		142'9		

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl_3

Taula 9. Dades de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i HMBC de la piridoacridona **139**

Àtom	^1H a, b, c	^{13}C a, c	HMBC 60 (H $\rightarrow$ C)
1	8'39 (d, 5'5)	116'6	C-11a, C-11c
2	8'78 (d, 5'5)	148'6	C-3a, C-11b
3a		151'0	
4		177'0	
5	7'16 (s)	132'1	C-3a, C-6a
6		183'2	
6a		146'4	
7a		146'0	
8	8'64 (d, 8'5)	133'4	C-11a
9	8'01 (dd, 8'5 i 8'0)	131'8	C-7a, C-11
10	7'94 (dd, 8'5 i 8'0)	130'9	C-11a
11	8'64 (d, 8'5)	122'8	C-7a, C-11b
11a		123'5	
11b		137'2	
11c		118'9	

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl_3

4. 9. 3. Quino[4,3,2-*de*]fenantrolin-9-ones.

Per a l'assignació dels senyals de l'espectre de ^1H -RMN de **144** calgué realitzar un experiment de doble ressonància (figura 4. 45). En irradiar el protó H-12 s'observa desacoblament amb els protons H-13 i H-11 i en irradiar el protó H-5 s'observa desacoblament amb els protons H-4 i H-6.

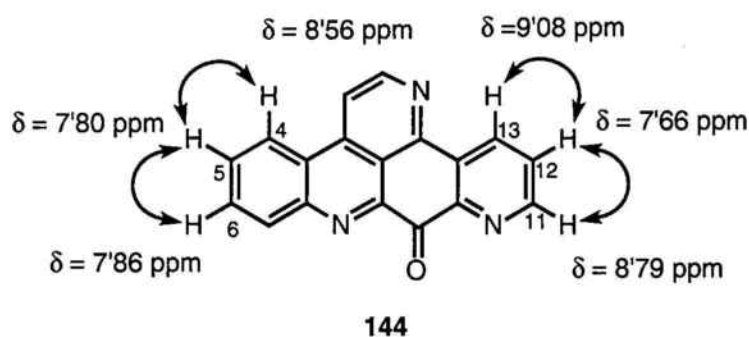


Figura 4. 44. Desacoblament observat en un experiment de doble ressonància de **144**

La diferència més significativa entre les dades espectroscòpiques de **144** i les de l'ascididemina²⁰ radica en els desplaçaments a l'espectre de ^1H -RMN dels protons de l'anell D (figura 4. 46 i taula 10). En **144**, el doble doblet més desapantallat presenta un desplaçament de 9'08 ppm i correspon al protó H-13, mentre que a l'ascididemina el doble doblet més desapantallat apareix a 9'14 ppm i correspon al protó H-12. El desapantallament del protó H-13 en **144** podria ésser degut a l'efecte anisotròpic del parell d'electrons lliure del nitrogen 1.

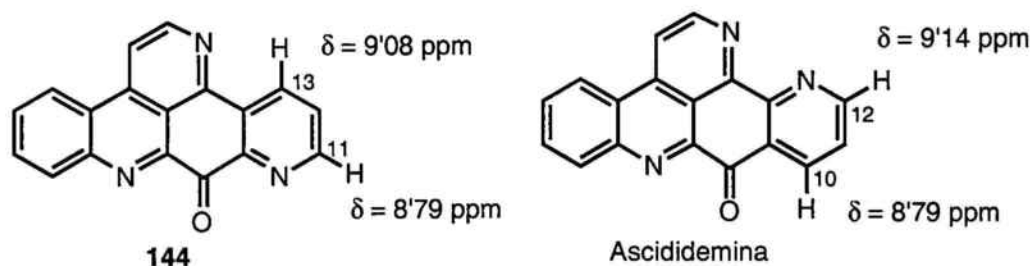
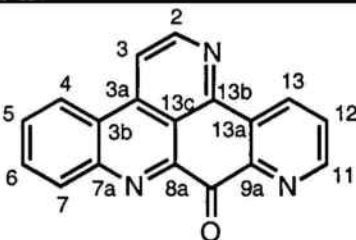
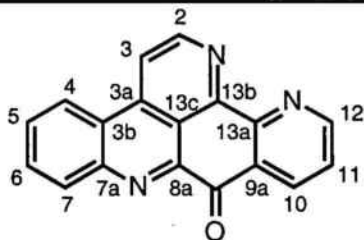


Figura 4. 45. Desplaçaments químics dels protons H-11 i H-13 de **144** i H-10 i H-12 de l'ascididemina

Taula 10. Comparació entre les dades espectroscòpiques de **144** i de l'ascididemina²⁰

	 144		 Ascidiemina	
Àtom	¹ H a, b, c	¹³ C a, c	¹ H a, b, d	¹³ C a, d
2	8'93 (d, 5'5)	149'7	9'22 (d, 5'6)	149'9
3	8'39 (d, 5'5)	117'1	8'69 (d, 5'6)	117'7
3a		138'6		138'5
3b		124'1		123'9
4	8'56 (dd, 8'0 i 1'0)	123'7	8'76 (dd, 7'7 i 1'3)	123'6
5	7'80 (ddd, 8'0, 7'5 i 1'0)	131'6	7'99 (ddd, 8'1, 7'7 i 1'3)	131'5
6	7'86 (ddd, 8'0, 7'5 i 1'0)	132'7	8'05 (ddd, 8'1, 7'7 i 1'3)	132'5
7	8'40 (dd, 8'0 i 1'0)	132'9	8'55 (dd, 7'7 i 1'3)	132'8
7a		146'0		145'7
8a		149'4		145'9
9		181'3		182'0
9a		147'5		129'2
10			8'79 (dd, 7'7 i 1'7)	137'0
11	8'79 (dd, 4'5 i 1'5)	152'8	7'75 (dd, 7'7 i 4'7)	126'3
12	7'66 (dd, 8'0 i 4'5)	129'3	9'14 (dd, 4'7 i 1'7)	155'7
13	9'08 (dd, 8'0 i 1'5)	135'0		
13a		134'3		152'4
13b		148'0		149'7
13c		117'5		118'2

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl₃; d: espectre realitzat en CDCl₃/ CD₃OD (3'5:1'5)

L'experiment de correlació H-C a llarga distància (HMBC) acabà de corroborar l'estructura de **144** (figura 4.47 i taula 11). Concretament, les correlacions observades entre el protó H-12 amb el carboni C-13a, el protó H-13 i el protó H-11 amb el carboni C-9a i el protó H-13 amb el carboni C-13b confirmaren l'orientació de l'anell D.

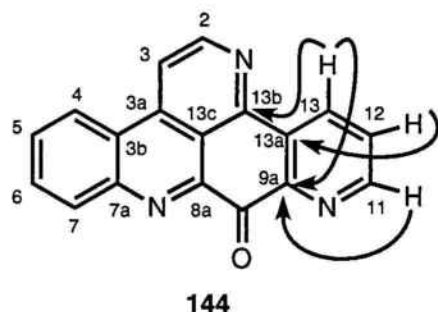


Figura 4. 46.
Correlacions més
significatives
de l'anell D del HMBC de **144**

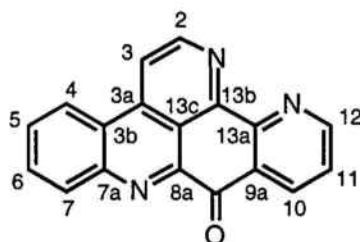
Taula 11.

Dades de HMBC de la piridoacridona

	144 HMBC 60 (H → C)	HMBC 110 (H → C)
H-2	C-3a, C-13b, C-13c	C-3a, C-13b, C- 13c
H-3	C-3b, C-13c	C-3b, C-13c
H-4	C-3a, C-6, C- 7a, C-13c	C-3a, C-6, C-7a
H-5	C-3b, C-7	
H-6	C-4, C-7a	
H-7	C-4, C-7	C-3b
H-11		C-9a, C-13
H-12		C-13a
H-13	C-9a, C-11	C-9a

Les dades espectroscòpiques de l'ascididemina coincidiren amb les descrites per aquest alcaloide en el seu aïllament (taula 12).²⁰

Taula 12. Comparació entre les dades espectroscòpiques obtingudes de l'ascididemina sintètica i la natural



Ascididemina

Dades pròpies

Dades publicades²⁰

Àtom	¹ H a, b, c	¹³ C a, c	¹ H a, b, d	¹³ C a, d
2	9'32 (d, 5'6)	149'6	9'22 (d, 5'6)	149'9
3	8'59 (d, 5'6)	117'0	8'69 (d, 5'6)	117'7
3a		138'0		138'5
3b		123'5		123'9
4	8'74 (dd, 7'7 i 1'3)	123'0	8'76 (dd, 7'7 i 1'3)	123'6
5	7'98 (ddd, 8'2, 7'7 i 1'3)	131'0	7'99 (ddd, 8'1, 7'7 i 1'3)	131'5
6	8'06 (ddd, 8'2, 7'7 i 1'3)	132'0	8'05 (ddd, 8'1, 7'7 i 1'3)	132'5
7	8'67 (dd, 7'7 i 1'3)	132'7	8'55 (dd, 7'7 i 1'3)	132'8
7a		145'5		145'7
8a		146'5		145'9
9				182'0
9a		129'7		129'2
10	8'83 (dd, 8'0 i 1'8)	136'6	8'79 (dd, 7'7 i 1'7)	137'0
11	7'69 (dd, 8'0 i 4'8)	125'7	7'75 (dd, 7'7 i 4'7)	126'3
12	9'20 (dd, 4'8 i 1'8)	155'4	9'14 (dd, 4'7 i 1'7)	155'7
13a		157'0		152'4
13b		152'1		149'7
13c		118'1		118'2

a: desplaçament químic en ppm; b: entre parèntesi s'indica la multiplicitat i la constant d'acoblament en Hz; c: espectre realitzat en CDCl₃; d: espectre realitzat en CDCl₃/ CD₃OD (3'5:1'5)

5. Avaluació farmacològica

Un dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral ha estat valorar farmacològicament, en col.laboració amb l'Institut Bio Mar S. A., l'activitat antitumoral d'alguns dels intermedis sintètics obtinguts i dels productes finals.

El càncer és a Espanya la segona causa de mortalitat després de les malalties cardiovasculars. Els tipus de càncers que més incideixen en els homes són el de pulmó, estòmac, pròstata, bufeta i laringe, mentre que en les dones són el càncer de còlon, mama, estòmac, úter i pulmó.¹

La recerca de nous fàrmacs antitumorals i els estudis de relació-estructura per al disseny de nous anàlegs estructurals són d'una rellevant importància.

En una Tesi Doctoral tan sols es pot abarcar un número reduït d'estructures que en el nostre cas correspon al grup de les piridoacridines, compostos que també s'estan treballant en altres grups d'investigació.

1 F. M. Martínez Navarro, J. M. Antó, P. L. Castellanos, M. Gili, P. Marset i V. Navarro "Salud Pública" Ed. McGraw-Hill-Interamericana, España 1998, pàg. 591.

El càncer és una malaltia caracteritzada per la proliferació anormal de les cèl·lules. L'acció dels fàrmacs antineoplàstics es dirigeix a frenar aquest creixement cel·lular.

L'activitat antitumoral d'alguns dels compostos d'aquesta Tesi Doctoral ha estat avaluada front a diferents línies de cèl·lules de: limfoma de rata (P-388D), carcinoma de pulmó humà NSC (A-549), carcinoma de còlon humà (HT-29) i melanoma humà (SK-MEL-28).

5. 1 Metodologia.

La metodologia seguida ha estat la descrita per Bergeron i col.laboradors i Schroeder i col.laboradors.²

Les cèl·lules s'han mantingut en creixement logarítmic en un Medi Mínim Essencial de Eagle, amb Sals de Earle, amb L-glutamina (2'0 mM), aminoàcids no essencials, sense bicarbonat sòdic (EMEM/ neaa); suplementat amb un 10% de sèrum fetal de vedell (FCS), bicarbonat sòdic (10^{-2} M) i 0'1 g/l de penicil·lina G + sulfat d'estreptomicina.

Les cèl·lules P-388D s'han sembrat en pous de 16 mm a una densitat de 1×10^4 cèl·lules per pou resuspeses en 1 ml de MEM 5FCS amb la concentració indicada de compost. Al mateix temps, s'han dut a terme experiments en absència de compost com a control de creixement, per tal d'assegurar que el creixement de les cèl·lules es manté exponencial.

Totes les determinacions es fan per duplicat.

Al cap de 3 dies d'incubació a 37°C, amb un 10% de CO₂ i una humitat atmosfèrica del 98%, es determina el valor aproximat d'IC₅₀ per comparació del creixement de les cèl·lules als pous amb compost i el de les cèl·lules control.

Les cèl·lules A-549, HT-29 i SK-MEL-28 s'han sembrat en pous de 16 mm a una concentració de 2×10^4 cèl·lules per càpsula en 1 ml de MEM 10FCS amb la concentració indicada de compost. Al mateix temps, s'han dut a terme experiments

2 (a) A. C. Schroeder, R. G. Hughes i A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **1984**, 121, 848;

(b) R. J. Bergeron, P. F. Cavanaugh, S. J. Kline, R. G. Hughers, G. T. Elliot i C. W. Porter, *Biochem. Bioph. Res. Comm.*, **1984**, 121, 848.

en absència de compost com a control de creixement, per tal d'assegurar que el creixement de les cèl·lules es manté exponencial.

Totes les determinacions es fan per duplicat.

Al cap de 3 dies d'incubació a 37°C, amb un 10% de CO₂ i una humitat atmosfèrica del 98%, els pous es tenyeixen amb Cristal Violeta al 0'1%. Es determina el valor aproximat d'IC₅₀ per comparació del creixement de les cèl·lules als pous amb compost i el de les cèl·lules control.

5. 2. Resultats de l'avaluació farmacològica.

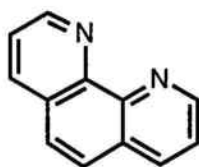
Els compostos avaluats farmacològicament es classifiquen en quatre grups:

- compostos pentacíclics: l'ascididemina i **144**.

- L'ascididemina és un producte natural marí aïllat del tunicat *Didemnum* sp. i és un dels productes finals sintetitzats en aquesta Tesi Doctoral.

- El compost **144** és un isòmer de l'ascididemina pel que fa a la posició del nitrogen de l'anell D.

La 1,10-fenantrolina (**1**), quan està complexada amb Cu²⁺, té la propietat d'hidrolitzar l'ADN.³ La posició relativa dels dos nitrògens 1 i 13 de **144** és diferent que a la 1,10-fenantrolina i, per tant, perd la capacitat de quelació amb metalls.



1

- compostos tetracíclics lineals: les piridoacridines **4**, **145** i **146**.

Aquests compostos presenten els anells A-D de l'ascididemina. En **146** l'anell C està modificat en forma d'oxepin.

Els productes **4**, **145** i **146** van ser sintetitzats en el treball previ a aquesta Tesi Doctoral⁴

3 D. S. Sigman, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 180.

4 Tesi presentada per Wadi Ajana, **1996**.

- compostos tetracíclics angulars: les pirido[2,3,4-*k*]acridines **112**, **129**, **134**, **135**, **136**, **138** i **139** i la pirido[3,2-*a*]acridona **102**.

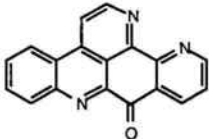
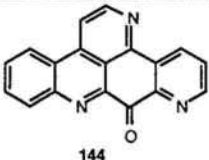
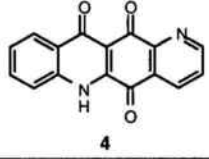
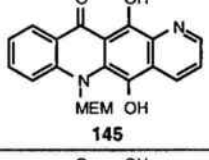
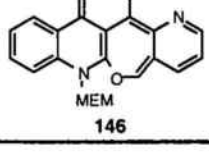
Aquests compostos presenten els anells A-C i E de l'ascididemina. Es diferencien entre ells en el grau d'oxidació i/o substitució de l'anell C.

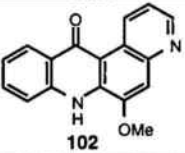
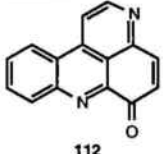
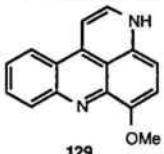
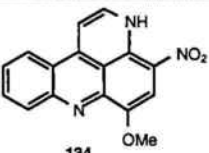
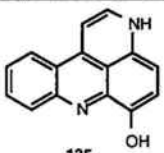
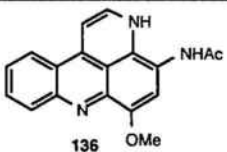
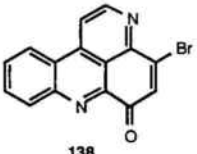
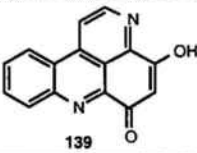
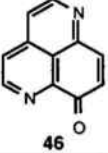
- el compost tricíclic **46** amb els anells B, C i E de l'ascididemina.

Aquesta molècula és una simplificació molecular de l'ascididemina i el resultat de la seva valoració farmacològica serà indicatiu de la importància dels dos anells que li manquen.

Els resultats de l'avaluació farmacològica de tots aquests compostos es recull a la taula 1. S'indica la concentració inhibidora al 50% (IC₅₀) en cadascuna de les línies de cèl·lules tumorals assajades.

Taula 1: Activitat citotòxica -IC₅₀ (μM)- de les piridoacridines

Compost	P-388D ^a	A-549 ^b	HT-29 ^c	SK-MEL-28 ^d
 Ascididemina	0'35	0'02	0'35	0'004
 144	0'03	0'004	0'17	0'009
 4	3'62	0'43	4'35	0'43
 MEM OH 145	1'37	0'68	6'83	0'68
 MEM 146	0'68	0'27	0'68	0'27

Compost	P-388D ^a	A-549 ^b	HT-29 ^c	SK-MEL-28 ^d
 102	1'81	3'62	3'62	3'62
 112	1'08	4'31	4'31	4'31
 129	0'50	0'05	0'50	0'05
 134	0'34	0'03	0'34	0'03
 135	4'25	4'25	21'37	4'25
 136	1'64	0'03	1'64	0'03
 138	3'21	1'61	1'61	1'61
 139	4'03	1'01	4'03	1'01
 46	1'37	5'49	5'49	5'49

a: cèl.lules de limfoma de rata; b: cèl.lules de carcinoma de pulmó humà NCS; c: cèl.lules de carcinoma de còlon humà; d: cèl.lules de melanoma humà

Com a trets generals cal destacar que tots els productes presenten en menor o major grau activitat antitumoral, i en tots ells, s'observa una major selectivitat inhibidora del creixement de cèl·lules de carcinoma de pulmó (A-549) i de melanoma humà (SK-MEL-28) que de limfoma de rata (P-388D) o de carcinoma de còlon (HT-29).

Els més actius han resultat ser en ordre creixent l'isòmer de l'ascididemina **144**, l'ascididemina i les piridoacridines **129** i **134**. Els valors d'IC₅₀ de l'acetilamina **136** pel carcinoma de pulmó i de melanoma humà són idèntics que els del seu anàleg **129**.

Els compostos amb estructura lineal són menys actius, si bé la presència de l'anell d'oxepin en **146** incrementa l'activitat.

Amb uns valors d'IC₅₀ del mateix ordre que **4** i **145**, hi trobem la hidroxipiridoacridona **139** front a A-549 i SK-MEL-28 i la bromopiridoacridona **138** per les mateixes línies cel·lulars que **139** i, a més, per HT-29.

El compost tricíclic **46**, la pirido[3,2-*a*]acridona **102** i les pirido[2,3-*b*]acridones **112** i **135** són els que presenten menys activitat.

5. 3. Relació activitat-estructura.

La disminució de l'activitat del diazafenalè **46** indica que l'anell A de les piridoacridones és important per a què aquests compostos siguin actius.

En comparar l'activitat antitumoral dels compostos tetracíclics **4**, **145** i **102** s'observa una disminució de la mateixa tant en les molècules lineals **4** i **145** com en l'angular **102** en la que l'anell D està fusionat pel costat *a* de l'acridona.

Les 6-metoxipirido[2,3-*b*]acridines **129**, **134** i **136** presenten més activitat que els seus anàlegs desmetilat **135** i oxidats **112**, **138** i **139**.

En les metoxipiridoacridines, la desprotecció del grup metil provoca una pèrdua total d'activitat. En canvi, la introducció d'un grup nitro a la posició 4 n'incrementa l'activitat, mentre que un grup acetilamino l'augmenta només front el carcinoma de pulmó i el melanoma humà.

En comparar l'activitat de les piridoacridones oxidades en forma d'iminoquinona **112**, **138** i **139** s'observa que la introducció a la posició 4 d'un grup hidroxí o brom modifica la selectivitat. La iminoquinona no substituïda **112** és menys activa front a cèl.lules P-388D, la hidroxiiminoquinona **139** és més activa en front de A-549 i SK-MEL-28, i la bromoiminoquinona **138** és dos cops més activa front a P-388D que per la resta.

El nombre de compostos avaluats farmacològicament en aquesta Tesi Doctoral no és suficient per a postular el seu mecanisme d'acció ni el farmacòfor responsable de l'activitat antitumoral. Tanmateix, s'espera que en un futur no llunyà, en col.laboració amb altres grups d'investigació que treballen amb compostos del grup de les piridoacridines, aquest fet sigui possible.

6. Experimental

Dades generals

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts amb un aparell Gallenkamp Melting Point.

Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de sílice 60 F254 (Merck 0'063-0'200 mm), localitzant les taques amb llum ultraviolada. Per a la cromatografia en columna flash s'ha utilitzat com a absorbent gel de sílice 60 A CC (Merck) i per a la cromatografia en columna normal s'ha utilitzat gel de sílice 60 (SDS; 0'060-0'2 mm) i per a la cromatografia en columna de buit s'ha emprat com a absorbent gel de sílice 60H (15 µm. Merck ref. 11695).

Els extractes orgànics s'han assecat amb sulfat sòdic o magnèsic anhidre.

Els espectres d'infraroig s'han realitzat en NaCl, KBr o Cloroform en l'espectrofotòmetre Nicolet 205 FT-IR, indicant-se únicament els valors d'absorció més representatius en cm^{-1} .

Els espectres de ^1H -RMN s'han registrat en els següents espectrofotòmetres: Varian Gemini-200 (200 MHz), Varian Gemini-300 (300 MHz) i Varian VXR-500 (500 MHz). Els desplaçaments químics són expressats en parts per milió (ppm) respecte el tetrametilsilà com a referència interna, respecte al senyal del cloroform deuterat (0 ppm), respecte al metanol deuterat (3.40 ppm) o respecte al dimetilsulfòxid deuterat (2.49 ppm).

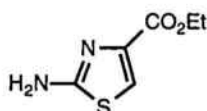
Els espectres de ^{13}C -RMN s'han registrat en un espectrofotòmetre Varian Gemini-200 (50.3 MHz) o Varian Gemini-300 (75.4 MHz). Els desplaçaments són expressats en parts per milió (ppm) respecte del senyal mig del cloroform-d (77.0 ppm), del metanol- d_4 (49.0 ppm) o del dimetilsulfòxid - d_6 (39.7 ppm) com a referència interna.

Els espectres de RMN bidimensionals H-C s'han efectuat en un espectrofotòmetre Varian VXR-500.

Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989A.

Les anàlisis elementals s'han practicat en un analitzador Carlo Erba Fisons EA-1108 al Servei Científic Tècnic de la Universitat de Barcelona.

Les masses d'alta resolució s'han realitzat en un analitzador Autospec/VG al Departament de Química Orgànica Biològica (C.S.I.C.) de Barcelona.

2-Aminotiazole-4-carboxilat d'etil (20).

Una dissolució de 5'0 g (65'8 mmol) de tiourea i 9'0 ml (65'8 mmol) de 3-bromopiruvat d'etil en 200 ml d'EtOH absolut s'agita a la temperatura de reflux durant 1 hora. Passat aquest temps i un cop la mescla de reacció ha assolit la temperatura ambient, l'EtOH s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid blanc que s'alcalinitza amb 300 ml d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, un cop seca i evaporada, proporciona 9'5 g (84%) del 2-aminotiazole **20**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 164-165 °C.

IR (KBr): 3440, 1690 cm⁻¹.

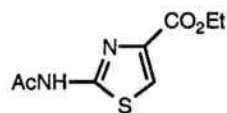
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1'37 (t, *J* = 7'1 Hz, 3H, CH₃); 4'35 (q, *J* = 7'1 Hz, 2H, CH₂); 5'69 (sa, 2H, NH₂); 7'42 (s, 1H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 14'2 (q, CH₃); 61'1 (t, CH₂); 117'5 (d, C-5); 142'8 (s, C-4); 161'3 (s, C-2); 167'7 (s, C=O).

EM (IE): 193 (M+1, 6); 172 (M⁺, 57); 100 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 172'0305; calculades per C₆H₈N₂O₂S, 172'0306.

Anàlisi elemental calculada per C₆H₈N₂O₂S: C, 41'85; H, 4'68; N, 16'27; S, 18'62. Trobada: C, 41'86; H, 4'67; N, 16'04; S, 18'56.

2-Acetilaminotiazole-4-carboxilat d'etil (21).

Una dissolució de 1'5 g (8'7 mmol) del 2-aminotiazole **20** en 8 ml d'Ac₂O s'agita a 50 °C durant 4 hores. Posteriorment, la mescla de reacció es decanta sobre gel, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obtenen 1'7 g (92%) d'un sòlid groc identificat com a 2-acetilaminotiazole **21**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 172-176 °C.

IR (KBr): 3173, 1727, 1655 cm⁻¹.

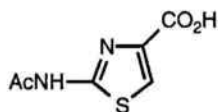
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1'38 (t, *J* = 7'1 Hz, 3H, CH₃); 2'25 (s, 3H, CH₃); 4'37 (q, *J* = 7'1 Hz, 2H, CH₂); 7'83 (s, 1H, H-5); 10'69 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 14'2 (q, CH₃); 23'0 (q, CH₃); 61'3 (t, CH₂); 122'1 (d, C-5); 140'9 (s, C-4); 159'3 (s, C-2); 161'3 (s, C=O); 169'3 (s, C=O).

EM (IE): 215 (M+1, 2); 214 (M⁺, 15); 172 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 214'0418; calculades per C₈H₁₀N₂O₃S, 214'0412.

Anàlisi elemental calculada per C₈H₁₀N₂O₃S: C, 44'85; H, 4'70; N, 13'08; S, 14'97. Trobada: C, 44'75; H, 4'70; N, 12'80; S, 14'88.

Àcid 2-acetilaminotiazole-4-carboxílic (22).

Una solució de 5'3 g (127'6 mmol) de LiOH.H₂O en 70 ml d'H₂O s'addiciona sobre una solució en agitació de 9'1 g (42'5 mmol) del 2-acetilaminotiazole **21** en 70 ml de MeOH i 70 ml de THF. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 4 hores. A continuació, es concentra a pressió reduïda i s'acidifica amb una solució aquosa d'HCl 1N. Es forma un precipitat blanc que, després d'aïllar-se per filtració, rentar amb H₂O i assecar a l'estufa de buit, proporciona 7'8 g (99%) de l'àcid carboxílic **22**.

Una mostra cristal·litzada amb MeOH fon a 186-189 °C.

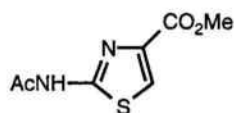
IR (KBr): 3443, 3183, 1695 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO, 200 MHz): 2'13 (s, 3H, CH₃); 7'93 (s, 1H, H-5); 12'41 (sa, 2H).

¹³C-RMN (DMSO, 75'4 MHz): 22'7 (q, CH₃); 122'3 (d, C-5); 142'1 (s, C-4); 158'1 (s, C-2); 162'6 (s, C=O); 169'2 (s, C=O).

EM (IE): 187 (M+1, 2); 186 (M⁺, 16); 144 (100).

Anàlisi elemental calculada per C₆H₆N₂O₃S : C, 38'71; H, 3'25; N, 15'05; S, 17'22. Trobada: C, 38'66; H, 3'13; N, 14'82; S, 17'05.

2-Acetilaminotiazole-4-carboxilat de metil (19).**MÈTODE A:**

Una suspensió formada per 0'6 g (3'2 mmol) de l'àcid carboxílic **22** i 10 ml de SOCl_2 s'agita a la temperatura de reflux fins a la completa dissolució del solut (aproximadament 5 hores). A continuació, el SOCl_2 s'evapora a pressió reduïda i el cru obtingut es dissol en 15 ml de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. Sobre aquesta dissolució s'addicionen 15 ml de MeOH absolut. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 1 hora. Un cop acabada la reacció, s'evapora el THF. El sòlid obtingut s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . Els extractes orgànics es renten amb H_2O , s'assequen i s'evaporen a sequedat. S'obtenen 0'5 g (77%) de l'ester **19**.

MÈTODE B:

Una dissolució de 0'5 g (3'2 mmol) del carboxilat de metil **34** en 3 ml d' Ac_2O s'agita a 50 °C durant 3 hores. Posteriorment, la mescla de reacció es decanta sobre gel, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obtenen 0'5 g (90%) de l'ester **19**.

Una mostra cristal·litzada amb Et_2O fon a 128-131 °C.

IR (KBr): 3280, 1730, 1690 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2'26 (s, 3H, CH_3); 3'15 (sa, 1H, NH); 3'92 (s, 3H, CH_3); 7'79 (s, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 22'6 (q, CH_3); 52'2 (q, CH_3); 122'0 (d, C-5); 140'6 (s, C-4); 158'6 (s, C-2); 162'1 (s, C=O); 169'1 (s, C=O).

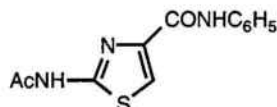
EM (IE): 201 ($\text{M}+1$, 3); 200 (M^+ , 15); 158 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 200'0254; calculades per $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 200'0256.

Procediment general de preparació de les amides **23**, **24** i **26**.

Una suspensió formada per l'àcid carboxílic **22** (1'0 mmol) i 4 ml de SOCl_2 s'agita a la temperatura de reflux fins a la completa dissolució del solut (aproximadament 5 hores). A continuació, el SOCl_2 s'evapora a pressió reduïda i el cru obtingut es dissol en 5 ml de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. Sobre aquesta dissolució s'addiciona l'amina corresponent (2'0 mmol). La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 1 hora. Un cop acabada la reacció, s'evapora el THF. El sòlid obtingut s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica es renta amb H_2O , s'asseca i s'evapora a sequedat.

2-Acetilamino-4-fenilaminocarboniltiazole (**23**).



A partir de 3'0 g (16'1 mmol) de l'àcid **22** i 2'4 ml (27 mmol) d'anilina seguint el procediment general s'obté un oli que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) proporcionen 2'9 g (69%) d'un sòlid marró identificat com a 2-acetilamino-4-fenilaminocarboniltiazole (**23**).

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 168-169 °C.

IR (KBr): 3200, 3100, 1677, 1663 cm^{-1} .

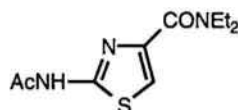
^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz): 2'25 (s, 3H, CH_3); 7'13 (t, $J = 7'4$ Hz, 1H, H-4'); 7'34 (dd, $J = 7'4$ i 8'4 Hz, 2H, H-3' i H-5'); 7'63 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, H-2' i H-6'); 7'83 (s, 1H, H-5); 9'31 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 75'4 MHz): 22'4 (q, CH_3); 118'5 (d, C-5); 119'9 (d, C-4'); 124'4 (d, C-3' i C-5'); 128'8 (d, C-2' i C-6'); 137'3 (s, C-1'); 143'9 (s, C-4); 157'8 (s, C-2); 159'6 (s, C=O); 169'0 (s, C=O).

EM (IE): 262 ($\text{M}+1$, 12); 261 (M^+ , 75); 219 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 261'0574; calculades per $C_{12}H_{11}N_3O_2S$, 261'0572.

2-Acetilamino-4-dietilaminocarboniltiazole (24).



A partir de 1'5 g (8'1 mmol) de l'àcid carboxílic **22** i 1'4 ml (13'5 mmol) de Et_2NH seguint el procediment general s'obté un oli que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $CH_2Cl_2/MeOH$ (99:1) proporcionen 1'1 g (56%) d'un sòlid corresponent al producte **24**.

Una mostra cristal·litzada amb $AcOEt$ fon a 163-164 °C.

IR (KBr): 3165, 1610, 1550 cm^{-1} .

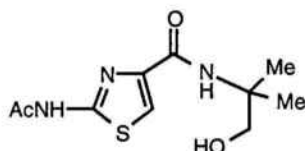
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 1'20 i 1'75 (2sa, 6H, $2CH_3$); 2'26 (s, 3H, CH_3); 3'51 (q, $J = 7'1$ Hz, 4H, $2CH_2$); 7'35 (s, 1H, H-5); 9'97 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 50'3 MHz): 12'7 i 14'3 (2q, $2CH_3$); 22'9 (q, CH_3); 40'4 i 43'1 (2t, $2CH_2$); 115'8 (d, C-5); 144'8 (s, C-4); 157'7 (s, C-2); 164'5 (s, C=O); 168'8 (s, C=O).

EM (IE): 242 ($M+1$, 6); 241 (M^+ , 16); 72 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 241'0879; calculades per $C_{10}H_{15}N_3O_2S$, 241'0885.

2-Acetilamino-4-(3-hidroxi-2-metil-2-propilaminocarbonil)tiazole (26).



A partir de 7'8 g (41'9 mmol) de l'àcid carboxílic **22** i 6'7 ml (69'9 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol seguint el procediment general, després de l'extracció amb CH_2Cl_2 i d'evaporar la fase orgànica s'obtenen 2'8 g d'un sòlid marró corresponent al tiazole **26**. A la fase aquosa hi queda un residu que, un cop filtrat i assecat a l'estufa de buit tota la nit, proporciona 6'3 g d'un sòlid identificat també com a **26**. El rendiment global de la reacció és d'un 58%.

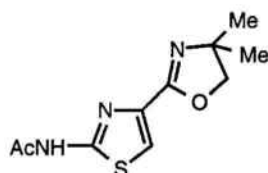
IR (KBr): 3400, 1650, 1550 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1'39 (s, 6H, 2 CH_3); 2'30 (s, 3H, CH_3); 3'70 (s, 2H, CH_2); 7'71 (s, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 22'7 (q, CH_3); 24'1 (q, 2 CH_3); 55'6 (t, CH_2); 69'7 (s, C-1'); 117'7 (d, C-5); 144'0 (s, C-4); 157'6 (s, C-2); 161'8 (s, $\text{C}=\text{O}$); 168'8 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (IE): 259 ($\text{M}+1$, 6); 258 (M^+ , 100).

2-(2-Acetilamino-4-tiazolil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (25).



Una suspensió formada per 200 mg (0'8 mmol) del tiazole **26** en benzè anhidre i 0'08 ml (1'2 mmol) de SOCl_2 s'agita a la temperatura de reflux durant 2 hores. Transcorregut aquest temps i un cop assolida la temperatura ambient, s'addicionen 98 mg (1'7 mmol) de KOH dissolts en benzè anhidre. La mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 2 hores. A continuació es renta 3 cops amb una solució aquosa saturada de NH_4Cl . De la fase orgànica, un cop seca i evaporada, s'obtenen

90 mg de l'oxazolina **25**. La fase aquosa s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica s'asseca i s'evapora a pressió reduïda per proporcionar 90 mg d'un sòlid identificat també com a **25**. El rendiment global de la reacció és d'un 94%.

Una mostra cristal·litzada amb Et_2O / acetona fon a 185-187 °C.

IR (KBr): 3400, 1655 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1'51 (s, 6H, 2 CH_3); 2'32 (s, 3H, CH_3); 3'89 (s, 2H, CH_2); 7'74 (s, 1H, H-5').

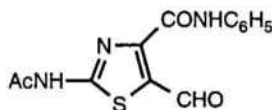
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 23'1 (q, CH_3); 25'1 (q, 2 CH_3); 51'2 (t, CH_2); 54'2 (s, C-4); 117'8 (d, C-5'); 143'9 (s, C-4'); 157'3 (s, C-2); 160'5 (s, C-2'); 168'1 (s, C=O).

EM (IE): 240 ($\text{M}+1$, 17); 239 (M^+ , 18); 197 (93); 169 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 239'0719; calculades per $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 239'0728.

Procediment general de preparació dels formil derivats 28, 29 i 30.

Una dissolució de l'amida pertinent o de l'oxazolina (1'0 mmol) en 5 ml de THF anhidre s'agita a -78 °C sota atmosfera de nitrogen mentre s'addiciona gota a gota Bu-Li (3'1 mmol). La solució s'agita a -78 °C durant 20 minuts. Passat aquest temps, s'addiciona DMF anhidra (2'0 mmol), es deixa que assoleixi temperatura ambient, i s'afegeixen 5 ml d' H_2O . La mescla de reacció s'acidifica fins a pH 1 amb HCl concentrat i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, un cop seca, s'evapora a pressió reduïda.

2-Acetilamino-4-fenilaminocarbonil-5-formiltiazole (28).

A partir de 200 mg (7'7 mmol) del fenilaminocarboniltiazole **23** seguint el procediment general s'obté un sòlid que després de microdestil·lar proporciona 143 mg (64%) del formil derivat **28**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 89-90 °C.

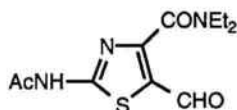
IR (KBr): 3357, 3165, 1680, 1665, 1637 cm^{-1} .

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz): 2'29 (s, 3H, CH_3); 7'19 (t, $J = 7'4$ Hz, 1H, H-4'); 7'40 (dd, $J = 7'4$ i 7'6 Hz, 2H, H-3' i H-5'); 7'67 (d, $J = 7'6$ Hz, 2H, H-2' i H-6'); 10'87 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 75'4 MHz): 22'3 (q, CH_3); 120'2 (d, C-4'); 124'9 (d, C-3' i C-5'); 128'9 (d, C-2' i C-6'); 134'7 (s, C-1'); 136'8 (s, C-5); 148'0 (s, C-4); 158'7 (s, C-2); 161'3 (s, C=O); 169'6 (s, C=O); 186'3 (d, CHO).

EM (IE): 290 ($\text{M}+1$, 12); 289 (M^+ , 50); 219 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 289'0520; calculades per $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 289'0521.

2-Acetilamino-4-dietilaminocarbonil-5-formiltiazole (29).

A partir de 3'0 g (12'4 mmol) del dietilaminocarboniltiazole **24** seguint el procediment general s'obtenen 2'8 g (83%) d'un oli identificat com al 5-formiltiazole **29**.

IR (Film): 3460, 1650, 1627, 1540 cm^{-1} .

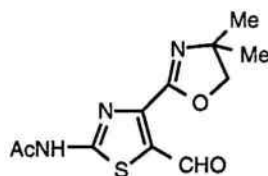
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1'10-1'29 (m, 6H, 2CH_3); 2'30 (s, 3H, CH_3); 3'27 (q, 2H, CH_2); 3'58 (q, 2H, CH_2); 9'99 (s, 1H, CHO); 10'99 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 12'8 i 14'1 (2q , 2CH_3); 23'0 (q, CH_3); 40'2 i 43'3 (2t , 2CH_2); 115'9 (s, C-5); 153'9 (s, C-4); 162'0 (s, C-2); 163'6 (s, C=O); 169'1 (s, C=O); 182'6 (s, CHO).

EM (IE): 270 ($\text{M}+1$, 2); 269 (M^+ , 4); 72 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 269'0835; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 269'0834.

2-(2-Acetilamino-5-formil-4-tiazolil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (30).



A partir de 1'0 g (4'2 mmol) de l'oxazolina **25** seguint el procediment general s'obté un oli que es microdestil·la i seguidament es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH_2Cl_2 proporcionen 0'1 g (13%) del producte **30**.

Una mostra cristal·litzada amb Et_2O / acetona fon a 170-173 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3400, 1660, 1640 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1'42 (s, 6H, 2CH_3); 2'29 (s, 3H, CH_3); 4'20 (s, 2H, CH_2); 10'58 (s, 1H, CHO).

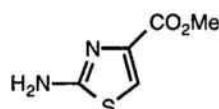
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 23'3 (q, CH_3); 28'2 (q, 2CH_3); 68'1 (s, C-4); 79'6 (t, CH_2); 135'0 (s, C-5'); 143'3 (s, C-4'); 156'7 (s, C-2); 161'8 (s, C-2'); 168'4 (s, C=O); 185'4 (d, CHO).

EM (IE): 267 (M^+ , 2); 155 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 267'0680; calculades per $C_{11}H_{13}N_3O_3S$, 267'0678.

Anàlisi elemental calculada per $C_{11}H_{13}N_3O_3S$: C, 49'43; H, 4'90; N, 15'72; S, 11'99. Trobada: C, 49'26; H, 4'93; N, 15'58; S, 11'89.

2-Aminotiazole-4-carboxilat de metil (**34**).



Sobre una dissolució de 2'1 g (7'4 mmol) de 2-acetilamino-4-fenilaminocarbonil-5-formiltiazole (**28**) en 84 ml de MeOH absolut s'afegeixen 7'9 ml d' H_2SO_4 . La mescla s'agita a la temperatura de reflux durant 96 hores. Passat aquest temps, es concentra a pressió reduïda, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de $NaHCO_3$ i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, un cop seca i evaporada, proporciona 621 mg (53%) de l'ester **34**.

Seguint el procediment anterior, a partir de 1'0 g (3'8 mmol) de 2-acetilamino-4-dietilaminocarbonil-5-formiltiazole (**29**) s'obtenen 582 mg (98%) del compost **34**; a partir de 200 mg (0'9 mmol) de 2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**25**) s'obtenen 116 mg (83%) del mateix ester **34**.

Una mostra cristal·litzada amb Et_2O fon a 105-106 °C.

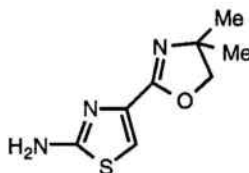
IR (KBr): 3405, 3300, 1703 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 3'87 (s, 3H, CH_3); 7'40 (s, 1H, H-5).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75'4 MHz): 52'04 (q, CH_3); 117'5 (d, C-5); 142'3 (s, C-4); 161'9 (s, C-2); 168'2 (s, C=O).

EM (IE): 159 ($M+1$, 8); 158 (M^+ , 84); 127 (94); 100 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 158'0144; calculades per $C_5H_6N_2O_2S$, 158'0150.

2-(2-Amino-4-tiazolil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (35).

Una dissolució de 200 mg (0'8 mmol) de l'oxazolina **25** en 40 ml d'una solució de MeOH saturada de clorur d'hidrogen s'agita a la temperatura de reflux durant 19 hores. Tot seguit, s'evapora el dissolvent i el residu resultant es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica s'asseca i s'evapora, proporcionant 100 mg (70%) del compost **35**.

Una mostra cristal·litzada amb acetona fon a 118-119 °C.

IR (KBr): 3400, 1650 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1'50 (s, 6H, 2CH₃); 3'91 (s, 2H, CH₂); 7'32 (s, 1H, H-5').

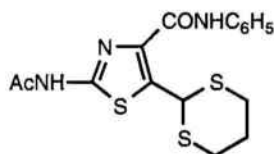
¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 25'1 (q, 2CH₃); 51'1 (t, CH₂); 54'0 (s, C-4); 113'3 (d, C-5'); 145'7 (s, C-4'); 160'9 (s, C-2); 167'0 (s, C-2').

EM (IE): 197 (M⁺, 7); 182 (21); 58 (100).

Procediment general de preparació dels ditians 36, 37 i 38.

Una dissolució del formil derivat adient (1'0 mmol), 1,3-propanditiol (3'0 mmol) i quantitat catalítica de *p*-TsOH en 25 ml de benzè anhidre s'agita a la temperatura de reflux durant 24 hores. Un cop acabada la reacció, s'afegeixen 25 ml de benzè. La solució orgànica es renta dos cops amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i, seguidament, dos cops més amb una solució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca el dissolvent i s'evapora a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice.

2-Acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)-4-fenilaminocarboniltiazole (36).



A partir de 2'8 g (10'7 mmol) del fenilaminocarboniltiazole **23** seguint el procediment general de formilació descrit anteriorment s'obtenen 3'2 g d'una barreja de l'amida **23** i del formil derivat **28** no separables per cromatografia en columna sobre gel de sílice.

A partir de 3'2 g de la barreja anterior seguint el procediment general de formació de ditians, després de purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice, s'obtenen 1'8 g (54% sobre el fenilaminocarboniltiazole **23** que ha reaccionat) del ditjà **36** en eluir amb mesclures de CH₂Cl₂/ MeOH (99:1), i de les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/ MeOH (98:2) es recuperen 0'5 g de l'amida **23**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 137-140 °C.

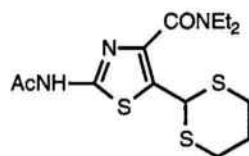
IR (KBr): 3350, 3200, 1671, 1596 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1'95-2'25 (m, 2H, CH₂); 2'24 (s, 3H, CH₃); 2'89-3'20 (m, 4H, 2CH₂); 6'86 (s, 1H, CH); 7'13 (t, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-4'); 7'35 (dd, *J* = 8'8 i 7'4 Hz, 2H, H-3' i H-5'); 7'62 (d, *J* = 7'4 Hz, 2H, H-2' i H-6').

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 22'3 (q, CH₃); 24'5 (t, CH₂); 31'7 (t, 2CH₂); 41'3 (d, CH); 119'8 (d, C-4'); 124'3 (d, C-3' i C-5'); 128'8 (d, C-2' i C-6'); 136'8 (s, C-1'); 137'2 (s, C-5); 155'5 (s, C-4); 159'8 (s, C-2); 159'9 (s, C=O); 169'0 (s, C=O).

EM (IE): 380 (M+1, 4); 379 (M⁺, 16); 286 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 379'0489; calculades per C₁₆H₁₇N₃O₂S₃, 379'0483.

2-Acetilamino-4-dietilaminocarbonil-5-(1,3-ditian-2-il)thiazole (37).

A partir de 343 mg (1'3 mmol) del formiltiazole **29** seguint el procediment general i després de purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice s'obtenen 225 mg (48%) del compost **37** en eluir amb mesclures de CH₂Cl₂/ MeOH (98:2).

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 109-110 °C.

IR (KBr): 3164, 1605, 1537 cm⁻¹.

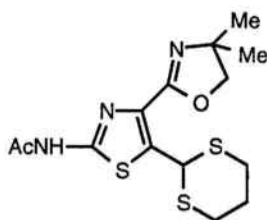
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1'09 (t, *J* = 6'9 Hz, 3H, CH₃); 1'24 (t, *J* = 6'9 Hz, 3H, CH₃); 1'85-2'20 (m, 2H, CH₂); 2'21 (s, 3H, CH₃); 2'85-3'05 (m, 4H, 2CH₂); 3'28 (q, *J* = 6'9 Hz, 2H, CH₂); 3'54 (q, *J* = 6'9 Hz, 2H, CH₂); 5'69 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 12'7 i 14'1 (2q, 2CH₃); 22'9 (q, CH₃); 24'4 (t, CH₂); 31'4 (t, 2CH₂); 39'8 i 43'1 (2t, 2CH₂); 41'0 (d, CH); 131'1 (s, C-5); 140'6 (s, C-4); 157'0 (s, C-2); 164'5 (s, C=O); 168'6 (s, C=O).

EM (IE): 359 (M⁺, 20); 286 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 359'0805; calculades per C₁₄H₂₁N₃O₂S₃, 359'0796.

2-[2-Acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)-2-tiazolil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (38).



A partir de 330 mg (1'2 mmol) de l'oxazolina **30** seguint el procediment general i després de purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice s'obtenen 100 mg (23%) d'un oli identificat com al ditià **38** en eluir amb mesclures de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2).

IR (Film): 3420, 1650 cm^{-1} .

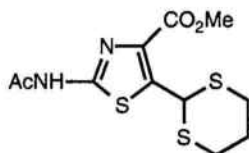
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1'37 (s, 6H, 2 CH_3); 1'90-2'21 (m, 2H, CH_2); 2'28 (s, 3H, CH_3); 2'88-3'17 (m, 4H, 2 CH_2); 3'69 (s, 2H, CH_2); 6'77 (s, 1H, CH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 23'1 (q, CH_3); 24'6 (q, 2 CH_3); 24'7 (t, CH_2); 31'9 (t, 2 CH_2); 41'2 (d, CH); 56'1 (s, C-4); 70'2 (t, CH_2); 136'8 (s, C-5'); 137'0 (s, C-4'); 154'9 (s, C-2); 162'3 (s, C-2'); 167'9 (s, C=O).

EM (IE): 357 (M^+ , 11); 286 (93); 216 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 357'0642; calculades per $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, 357'0639.

2-Acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (18).



Sobre una dissolució de 1'5 g (3'9 mmol) del ditià **36** en 45 ml de MeOH absolut s'afegeixen 2'7 ml d' H_2SO_4 . La mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux durant 72 hores. Transcorregut aquest temps, es concentra a pressió reduïda, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . El

residu obtingut després d'assecar i evaporar la fase orgànica es purifica per cromatografia en columna flash sobre gel de sílice. L'elució amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) proporciona 0'4 g (44% sobre el producte de partida que ha reaccionat) d'un sòlid vermellós identificat com a 2-amino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (**39**) i es recupen 0'3 g del ditià de partida **36**.

Una dissolució de 532 mg (1'9 mmol) del compost **39** en 2 ml d' Ac_2O s'agita a 50 °C durant 5 hores. Posteriorment, la mescla de reacció es decanta sobre gel, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un oli que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) proporcionen 601 mg (98%) de 2-acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (**18**) (sòlid vermell).

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 162-165 °C.

IR (KBr): 3400, 2950, 1720, 1700 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1'95-2'10 (m, 2H, CH_2); 2'22 (s, 3H, CH_3); 2'81-3'19 (m, 4H, 2 CH_2); 3'92 (s, 3H, CH_3); 6'49 (s, 1H, CH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 22'9 (q, CH_3); 24'3 (t, CH_2); 31'5 (t, 2 CH_2); 41'2 (d, CH); 52'2 (q, CH_3); 134'1 (s, C-5); 140'9 (s, C-4); 157'0 (s, C-2); 161'9 (s, C=O); 168'9 (s, C=O).

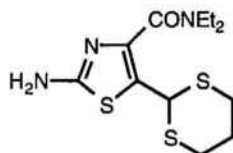
EM (IE): 319 ($\text{M}+1$, 3); 318 (M^+ , 16); 286 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 318'0169; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$, 318'0166.

Procediment general de preparació dels compostos 40 i 41.

Una dissolució del ditià (1'0 mmol) en 15 ml de MeOH absolut i 0'7 ml d' H_2SO_4 s'agita a la temperatura de reflux durant 72 hores. Passat aquest temps, es concentra a pressió reduïda, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica s'asseca i s'evapora a pressió reduïda.

2-Amino-4-dietilaminocarbonil-5-(1,3-ditian-2-il)thiazole (40).



A partir de 90 mg (0.2 mmol) del ditià **37** seguint el procediment general s'obtenen 63 mg (99%) del compost **40**.

Una mostra cristal·litzada amb Et₂O/ acetona fon a 138-139 °C.

IR (KBr): 3377, 1615, 1520 cm⁻¹.

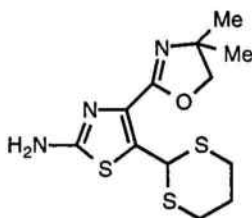
¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1'15-1'25 (m, 6H, 2CH₃); 1'85-2'16 (m, 2H, CH₂); 2'81-3'11 (m, 4H, 2CH₂); 3'39 (q, *J* = 6'8 Hz, 2H, CH₂); 3'51 (q, *J* = 6'8 Hz, 2H, CH₂); 5'15 (sa, 2H, NH₂); 5'70 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 12'8 i 14'3 (2q, 2CH₃); 24'5 (t, CH₂); 31'7 (t, 2CH₂); 39'8 i 43'1 (2t, 2CH₂); 41'6 (d, CH).

EM (IE): 317 (M⁺, 35); 244 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 317'0692; calculades per C₁₂H₁₉N₃OS₃, 317'0690.

2-[2-Amino-5-(1,3-ditian-2-il)-2-tiazolil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (41).



A partir de 60 mg (0.2 mmol) del ditià **38** seguint el procediment general s'obtenen 22 mg (41%) del compost **41**.

IR (Film): 2925, 1718 cm^{-1} .

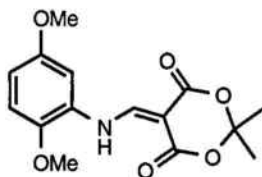
^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1'50 (s, 6H, 2 CH_3); 1'80-2'20 (m, 2H, CH_2); 2'78-3'21 (m, 4H, 2 CH_2); 3'88 (s, 2H, CH_2); 6'76 (s, 1H, CH).

EM (IE): 316 ($\text{M}+1$, 19); 315 (M^+ , 100).

EM (IQ en CH_4): 356 ($\text{M}+41$, 4); 344 ($\text{M}+29$, 11); 316 ($\text{M}+1$, 76).

Masses d'alta resolució: mesurades a 315'0532; calculades per $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_3$, 315'0534.

5-(2,5-Dimetoxianilinometiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (50).¹



Una dissolució de 7'9 g (54'8 mmol) d'àcid de Meldrum en 200 ml d'ortoformat de trimetil s'escalfa a la temperatura de reflux sota atmosfera de nitrogen durant 2 hores. Tot seguit, s'addicionen 5'0 g (32'7 mmol) de 2,5-dimetoxianilina dissolts en 85 ml d'ortoformat de trimetil i la mescla s'agita a la mateixa temperatura durant 2 hores més. Un cop acabada la reacció, el dissolvent s'evapora a sequedat, obtenint-se un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH_2Cl_2 (30:70) proporcionen 9'5 g (95%) del compost **50**.

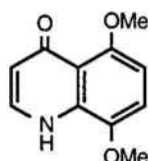
IR (Film): 1728, 1680, 1632, 1599 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1'75 (s, 6H, 2 CH_3); 3'80 (s, 3H, OCH_3); 3'91 (s, 3H, OCH_3); 6'74 (dd, $J = 9'0$ i 2'8 Hz, 1H, H-4'); 6'88 (d, $J = 2'8$ Hz, 1H, H-6'); 6'90 (d, $J = 9'0$ Hz, 1H, H-3'); 8'65 (d, $J = 14'5$ Hz, 1H, =CH).

1 R. Cassis, R. Tapia i J. A. Valderrama, *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 125.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 26'9 (q, CH_3); 55'8 (q, OCH_3); 56'4 (q, OCH_3); 87'3 (s, C-2); 101'6 (d, C-6'); 104'9 (s, C-5); 111'5 (d, C-4'); 112'5 (d, C-3'); 127'4 (s, C-2'); 143'5 (s, C-1'); 150'7 (d, $=\text{CH}$); 154'2 (s, C-5'); 164'0 (s, $\text{C}=\text{O}$).

5,8-Dimetoxi-4-quinolona (**51**).¹



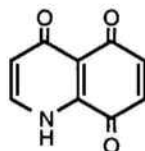
Una solució de 3'0 g (9'8 mmol) de **50** en 70 ml d'èter difenílic se sotmet a la temperatura de reflux sota atmosfera de nitrogen durant 6 hores. Passat aquest temps, es deixa refredar i s'afegeixen 150 ml d'hexà. La mescla es deixa a la nevera durant tota la nit per tal que el producte final precipiti. Aquest precipitat, després de ser filtrat i rentat varies vegades amb hexà per eliminar les restes d'èter difenílic, es purifica per cromatografia en columna de buit sobre gel de sílice. Emprant com a eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) s'obtenen 1'2 g (60%) de la quinolona **51**.

IR (KBr): 3129, 1628, 1569, 1517 cm^{-1} .

^1H -RMN (CD_3OD , 200 MHz): 3'73 (s, 3H, OCH_3); 3'83 (s, 3H, OCH_3); 6'13 (d, $J = 7'2$ Hz, 1H, H-3); 6'55 (d, $J = 9'0$ Hz, 1H, H-6); 6'94 (d, $J = 9'0$ Hz, 1H, H-7); 7'63 (d, $J = 7'2$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CD_3OD , 75'4 MHz): 57'1 (q, OCH_3); 57'6 (q, OCH_3); 105'2 (d, C-3); 113'2 (d, C-6); 113'3 (d, C-7); 118'7 (s, C-4a); 135'3 (s, C-8a); 139'9 (d, C-2); 144'3 (s, C-8); 154'9 (s, C-5); 182'0 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM (IE): 206 ($\text{M}+1$, 8); 205 (M^+ , 27); 190 (100); 176 (17).

1,4,5,8-Tetrahidro-4,5,8-trioxoquinolina (45).

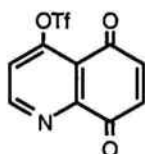
Una dissolució de 5'4 g (9'7 mmol) de CAN en 25 ml d'H₂O s'afegeix sobre 1'0 g (4'9 mmol) de la 4-quinolona **51** dissolt en 50 ml de MeCN. La barreja s'agita 10 minuts a temperatura ambient. Tot seguit, s'addicionen 25 ml d'H₂O i s'extreu 3 cops amb 100 ml de CH₂Cl₂. La fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona 0'5 g (58%) de la quinona **45**.

IR (KBr): 3550, 1667, 1625, 1567 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7'03 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-6); 7'11 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-7); 7'14 (d, *J* = 5'8 Hz, 1H, H-3); 7'75 (d, *J* = 5'8 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 114'9 (s, C-4a); 117'2 (d, C-3); 137'6 (2d, C-6 i C-7); 139'6 (d, C-2); 148'2 (s, C-8a); 166'7 (s, C-4); 182'6 (s, C-5); 190'9 (s, C-8).

EM (IE): 176 (M+1, 21); 175 (M⁺, 100); 147 (20); 119 (41).

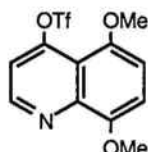
5,8-Dihidro-5,8-dioxo-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (49).

Sobre una dissolució de 0'5 g (2'8 mmol) de la quinona **45** en 25 ml de CH₂Cl₂ s'addicionen successivament 70 mg (0'6 mmol) de DMAP, 0'5 ml (4'0 mmol) de 2,6-lutidina i 0'5 ml (3'4 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita 2 hores a 0 °C i, a continuació, 1 hora a temperatura ambient. Seguidament, la solució orgànica obtinguda es renta 2 cops amb H₂O, s'asseca i s'evapora a pressió reduïda. El residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. L'elució amb hexà/ CH₂Cl₂ (30:70) proporciona 300 mg (35%) del compost **49**.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7'09 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-6); 7'21 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-7); 7'56 (d, $J = 5'3$ Hz, 1H, H-3); 9'16 (d, $J = 5'3$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 121'7 (d, C-6); 138'0 (d, C-7); 139'0 (d, C-3); 156'4 (d, C-2).

5,8-Dimetoxi-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (54).²



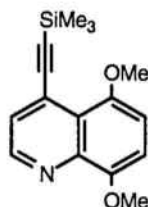
Sobre una dissolució de 400 mg (1'9 mmol) de la 4-quinolona **51** en 20 ml de CH_2Cl_2 s'addicionen successivament 48 mg (0'4 mmol) de DMAP, 0'3 ml (2'7 mmol) de 2,6-lutidina i 0'4 ml (2'3 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita 2 hores a 0 °C i, a continuació, 1 hora a temperatura ambient. Finalment, la solució orgànica obtinguda es renta 2 cops amb H_2O , s'asseca i s'evapora a pressió reduïda, i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb hexà/ CH_2Cl_2 (30:70) s'obtenen 593 mg (90%) d'un oli groc identificat com a la quinolina **54**.

IR (KBr): 1610, 1430, 1220, 1137 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 3'98 (s, 3H, OCH_3); 4'07 (s, 3H, OCH_3); 6'94 (d, $J = 8'7$ Hz, 1H, H-6); 7'08 (d, $J = 8'7$ Hz, 1H, H-7); 7'26 (d, $J = 4'6$ Hz, 1H, H-3); 8'96 (d, $J = 4'6$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 55'5 (q, OCH_3); 56'2 (q, OCH_3); 106'8 (d, C-6); 108'7 (d, C-7); 114'2 (d, C-3); 115'1 (s, C-4a); 118'7 (q, CF_3); 143'2 (s, C-8a); 147'5 (s, C-5); 149'3 (s, C-8); 149'8 (d, C-2); 152'8 (s, C-4).

Masses d'alta resolució: mesurades a 337'0238; calculades per $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$, 337'0232.

5,8-Dimetoxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (55).

Sobre una dissolució de 2'6 g (7'7 mmol) de la quinolina **54** en 20 ml de DMF anhidra s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 0'8 g (0'8 mmol) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 0'7 g (2'6 mmol) de PPh_3 , 4'0 ml (23'1 mmol) de DIEA i 1'6 ml (11'8 mmol) de TMSA. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 4 hores. A continuació, s'afegeixen 50 ml d' Et_2O . Aquesta solució orgànica, un cop rentada tres vegades amb H_2O , assecada i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH_2Cl_2 (40:60) proporcionen 2'0 g (90%) de la trimetilsililetinilquinolina **55** (sòlid groc).

Una mostra cristalitzada amb Et_2O fon a 118-119 °C.

IR (KBr): 2240, 1613, 1506, 1471, 1270 cm^{-1} .

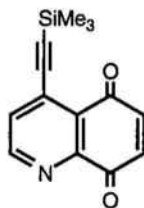
^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0'32 (s, 9H, 3CH_3); 3'91 (s, 3H, OCH_3); 4'03 (s, 3H, OCH_3); 6'81 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-6); 6'94 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-7); 7'56 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-3); 8'82 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): -0'2 (q, CH_3); 55'9 (q, OCH_3); 103'1 (s, $\equiv\text{C-Si}$); 103'7 (s, $\equiv\text{C-C}_4$); 106'3 (d, C-6); 107'2 (d, C-7); 120'2 (s, C-4a); 126'8 (s, C-4); 127'2 (d, C-3); 140'3 (s, C-8a); 148'3 (d, C-2); 149'3 (s, C-5); 149'7 (s, C-8).

EM (IE): 286 ($\text{M}+1$, 8); 285 (M^+ , 34); 270 (100); 256 (16).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 67'33; H, 6'71; N, 4'91. Trobada: C, 66'83; H, 6'81; N, 4'86.

5,8-Dihidro-5,8-dioxo-4-(trimetilsililetinil)quinolina (52).



S'addicionen 5'8 g (10'6 mmol) de CAN dissolts en 25 ml d'H₂O sobre una dissolució formada per 1'5 g (5'3 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **55** i 50 ml de MeCN, en la que s'observa un enfosquiment del color. La mescla s'agita a temperatura ambient 10 minuts. Tot seguit, s'afegeixen 25 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, s'obtenen 1'2 g (87%) d'un sòlid negre identificat com a 5,8-dihidro-5,8-dioxo-4-(trimetilsililetinil)quinolina (**52**).

Una mostra cristalitzada amb Et₂O fon a 101-103 °C.

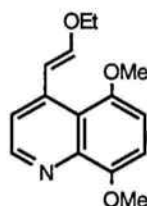
IR (KBr): 1688, 1667, 1564, 1308 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 0'28 (s, 9H, 3CH₃); 6'97 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-6); 7'04 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-7); 7'65 (d, *J* = 4'7 Hz, 1H, H-3); 8'87 (d, *J* = 4'7 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 0'7 (q, CH₃); 100'1 (s, ≡C-Si); 109'3 (s, ≡C-C₄); 128'2 (s, C-4a); 128'7 (s, C-4); 132'4 (d, C-6); 137'3 (d, C-7); 138'8 (d, C-3); 147'7 (s, C-8a); 152'8 (d, C-2); 182'4 (s, C=O); 182'9 (s, C=O).

EM (IE): 256 (M+1, 4); 255 (M⁺, 13); 240 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 255'0713; calculades per C₁₄H₁₃NO₂Si, 255'0715.

5,8-dimetoxi-4-(2-etoxietinil)quinolina (57).

En un reactor a pressió, sobre una dissolució de 0'5 g (1'5 mmol) de la quinolina **54** en 8 ml de THF anhidre s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 72 mg (0'07 mmol) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 18 mg (0'07 mmol) de PPh_3 , 0'4 g (3'0 mmol) de ZnCl_2 i 0'8 g (2'2 mmol) d'1-etoxi-2-tributylestanniletilè.³ La mescla s'agita a 40°C durant 24 hores. A continuació, s'afegeix CH_2Cl_2 . Aquesta solució orgànica, un cop rentada tres vegades amb H_2O , assecada i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es dissol en acetonitril i es renta amb pentà. La fase d'acetonitril s'evapora a sequedat i el residu obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2) proporcionen 145 mg (35%) del compost **57**.

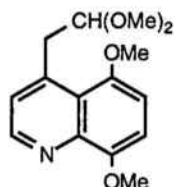
IR (Film): 1615, 1465, 1267 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); 3'54 (s, 3H, OCH_3); 3'59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2); 3'66 (s, 3H, OCH_3); 6'41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6); 6'56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7); 6'58 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{C}_4$); 6'77 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{O}$); 6'90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3); 8'37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.4 MHz): 14'4 (q, CH_3); 55'7 (q, OCH_3); 65'3 (t, CH_2); 105'1 (d, $=\text{C}-\text{C}_4$); 106'3 (d, C-6); 106'7 (d, C-7); 117'9 (d, C-3); 119'5 (s, C-4a); 141'1 (s, C-8a); 143'0 (s, C-4); 148'4 (d, $=\text{C}-\text{O}$); 149'3 (s, C-5); 149'5 (d, C-2); 150'5 (s, C-8).

EM (IE): 259 (M^+ , 35); 244 (100); 188 (24).

3 (a) A. J. Leusink, H. A. Budding i J. W. Marsman, *J. Organometal. Chem.*, **1967**, 9, 285;
(b) R. H. Wollenberg, K. F. Albizati i R. Peries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7365.

5,8-Dimetoxi-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (58).

En dissoldre 500 mg (1'7 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **55** en 2'5 ml de DMF anhidra, s'obté una dissolució grogosa que s'afegeix sobre una solució de NaOMe en MeOH preparada a partir de 161 mg (7'0 mmol) de Na i 2'5 ml de MeOH anhidre. L'addició comporta una pèrdua del color groc inicial, obtenint-se una mescla negra que s'escalfa a 60 °C durant 1 hora i 30 minuts. Finalitzat aquest temps, s'afegeix H₂O i s'extreu amb Et₂O. Les fases etèries reunides es renten amb H₂O, s'assequen i s'evaporen a sequedat per proporcionar 417 mg (86%) d'un oli groc identificat com l'acetal **58**.

El picrat cristal·litzat amb MeOH fon a 150-152 °C.

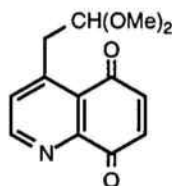
IR (Film): 1614, 1465, 1267 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 3'33 (s, 6H, 2OCH₃); 3'58 (d, *J* = 5'2 Hz, 2H, CH₂); 3'94 (s, 3H, OCH₃); 4'05 (s, 3H, OCH₃); 4'70 (t, *J* = 5'2 Hz, 1H, CH); 6'81 (d, *J* = 8'7 Hz, 1H, H-6); 6'94 (d, *J* = 8'7 Hz, 1H, H-7); 7'25 (d, *J* = 4'4 Hz, 1H, H-3); 8'80 (d, *J* = 4'4 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 40'9 (t, CH₂); 53'7 (q, 2OCH₃); 55'3 (q, OCH₃); 55'9 (q, OCH₃); 104'7 (d, CH); 105'1 (d, C-6); 106'3 (d, C-7); 120'9 (s, C-4a); 125'3 (d, C-3); 141'4 (s, C-4); 143'5 (s, C-8a); 148'8 (d, C-2); 149'8 (s, C-5); 150'1 (s, C-8).

EM (IE): 278 (M+1, 3); 277 (M⁺, 13); 262 (7); 75 (100).

Anàlisi elemental calculada per C₁₅H₂₀NO₄·C₆H₂N₃O₇: C, 49'80; H, 4'38; N, 11'06. Trobada: C, 49'90; H, 4'31; N, 10'87.

5,8-Dihidro-5,8-dioxo-4-(2,2-dimetoxietil)quinolina (59).

Sobre una dissolució de 409 mg (1'5 mmol) de la 2,2-dimetoxietilquinolina **58** en 15 ml de MeCN s'addicionen 1'6 g (2'9 mmol) de CAN dissolts en 7'5 ml d'H₂O. En l'addició, s'observa com la dissolució que conté l'acetal esdevé més fosca i espessa. La barreja s'agita 10 minuts a temperatura ambient, en el transcurs dels quals, el color torna a aclarir-se i la consistència s'espesseeix. Posteriorment, s'afegeixen 7'5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica seca i evaporada a pressió reduïda s'obtenen 241 mg (65%) del compost **59**.

Una mostra cristalitzada amb Et₂O/ acetona fon a 165-167 °C.

IR (Film): 1681, 1664 cm⁻¹.

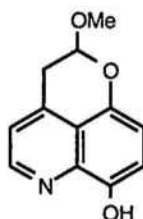
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 3'30 (s, 6H, 2OCH₃); 3'43 (d, *J* = 5'5 Hz, 2H, CH₂); 4'49 (t, *J* = 5'5 Hz, 1H, CH); 6'92 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-6); 7'02 (d, *J* = 10'4 Hz, 1H, H-7); 7'47 (d, *J* = 4'9 Hz, 1H, H-3); 8'79 (d, *J* = 4'9 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 37'8 (t, CH₂); 54'1 (q, OCH₃); 103'6 (d, CH); 127'1 (s, C-4a); 132'0 (d, C-6); 137'1 (d, C-7); 139'5 (d, C-3); 148'3 (s, C-4); 148'7 (s, C-8a); 152'9 (d, C-2); 183'0 (s, C=O); 186'6 (s, C=O).

EM (IQ en CH₄): 276 (M+29, 1); 250 (100); 248 (M+1, 3); 247 (M⁺, 3).

Masses d'alta resolució: mesurades a 247'0832; calculades per C₁₃H₁₃NO₄, 247'0844.

2,3-Dihidro-7-hidroxi-2-metoxipiran[4,3,2-*de*]quinolina (60).



Sobre una dissolució de 70 mg (0.3 mmol) de la quinona **59** en 3 ml de MeOH s'afegeixen 79 mg (1.1 mmol) de clorhidrat d'hidroxilamina. La mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux durant 1 hora i 30 minuts. Tot seguit, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, seca i evaporada, proporciona un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. L'elució amb CH₂Cl₂ proporciona 13 mg (21%) d'un oli identificat com a la 2-metoxipiran[4,3,2-*de*]quinolina **60**.

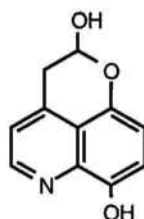
IR (Film): 1474, 1010 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3.20 (dd, *J* = 2.2 i 19.4 Hz, 1H, H-3); 3.42 (dd, *J* = 2.2 i 19.4 Hz, 1H, H-3); 3.49 (s, 3H, OCH₃); 5.41 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2); 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-9); 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-8); 7.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-4); 8.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50.3 MHz): 33.6 (t, C-3); 55.8 (q, OCH₃); 98.2 (d, C-2); 109.7 (s, C-3b); 110.6 (d, C-9); 111.4 (d, C-8); 117.0 (s, C-3a); 119.1 (d, C-4); 135.1 (s, C-6a); 138.9 (s, C-9a); 146.4 (s, C-7); 148.2 (d, C-5).

EM (IQ en CH₄): 218 (M+1, 47); 217 (M⁺, 100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 217.0732; calculades per C₁₂H₁₁NO₃, 217.0738.

2,3-Dihidro-2,7-dihidroxiplan[4,3,2-*de*]quinolina (61) i el compost 60.

Sobre una dissolució de 100 mg (0'4 mmol) de la quinona **59** en 5 ml de CH₂Cl₂ s'addicionen 3 ml d'HCl 2N. La mescla de reacció s'agita a la temperatura de reflux durant 10 minuts. A continuació, es deixa refredar, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. A partir de la fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, s'obté un sòlid que es purifica per cromatografia en columna flash sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂ proporcionen 20 mg (25%) de la 2,7-dihidroxiplan[4,3,2-*de*]quinolina **61** (oli groc) i 2 mg (2%) del compost **60**.

Dades espectroscòpiques de ls 2,3-dihidro-2,7-dihidroxiplan[4,3,2-*de*]quinolina (61).

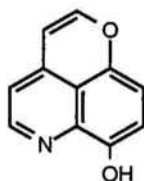
IR (Film): 3400, 1610, 1472 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3'23 (dd, *J* = 16'8 i 3'6 Hz, 1H, H-3); 3'41 (dd, *J* = 16'8 i 3'6 Hz, 1H, H-3); 5'83 (dd, *J* = 3'6 i 1'8 Hz, 1H, H-2); 6'92 (d, *J* = 8'3 Hz, 1H, H-9); 6'98 (s, 1H, OH); 7'10 (d, *J* = 8'3 Hz, 1H, H-8); 7'20 (d, *J* = 4'4 Hz, 1H, H-4); 8'70 (d, *J* = 4'4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 34'3 (t, C-3); 92'2 (d, C-2); 98'0 (s, C-3b); 110'7 (d, C-9); 111'2 (d, C-8); 112'3 (s, C-3a); 119'2 (d, C-4); 138'2 (s, C-6a); 141'9 (s, C-9a); 148'3 (d, C-5); 149'3 (s, C-7).

EM (IE): 204 (M+1, 12); 203 (M⁺, 90); 174 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 203'0589; calculades per C₁₁H₉NO₃, 203'0582.

7-Hidroxi-6-aza-1-oxafenalè (62).

Sobre una dissolució de 250 mg (0'9 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **52** en 9'3 ml d'AcOH glacial s'afegeixen 932 mg (17'4 mmol) de NH_4Cl sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux durant 45 minuts. Passat aquest temps, es deixa refredar, s'addicionen 100 ml d' H_2O , es neutralitza amb NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, seca i evaporada, proporciona un residu negre que es purifica per cromatografia en columna flash sobre gel de sílice. De l'elució amb CH_2Cl_2 s'obtenen 79 mg (43%) d'un sòlid taronja identificat com a 7-hidroxi-6-aza-1-oxafenalè (**62**).

Una mostra cristalitzada amb Et_2O fon a 110-113 °C.

IR (Film): 3200, 1641, 1518, 1417 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 5'94 (d, $J = 5'9$ Hz, 1H, H-3); 6'57 (d, $J = 4'6$ Hz, 1H, H-4); 6'84 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-9); 6'98 (d, $J = 5'9$ Hz, 1H, H-2); 7'09 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-8); 8'41 (d, $J = 4'6$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 104'2 (d, C-3); 107'2 (d, C-4); 109'9 (d, C-9); 110'9 (d, C-2); 149'7 (d, C-8); 151'0 (d, C-5).

EM (IQ en CH_4): 226 ($\text{M}+41$, 2); 214 ($\text{M}+29$, 12); 186 ($\text{M}+1$, 100); 185 (M^+ , 55).

EM (IE): 185 (M^+ , 100).

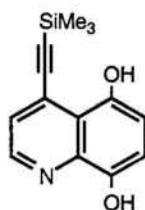
Masses d'alta resolució: mesurades a 185'0473; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$, 185'0477.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$: C, 71'37; H, 3'81; N, 7'56. Trobada: C, 71'58; H, 3'49; N, 7'35.

5,8-Dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (63); 6-amino-5,8-dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (64); 4-etinil-5,8-dihidroxiquinolina (65).

Una dissolució de 228 mg (0.9 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **52** en 15 ml de THF anhidre a la temperatura de -78°C se sotmet a un corrent de NH_3 durant 10 minuts (s'observa un canvi de color de marró fosc a vermell fosc). Tot seguit, es retira el bany de neu carbònica i la mescla s'agita 2 hores per tal de que assoleixi temperatura ambient (es produeix un segon canvi de color de vermell a groc). S'evapora el THF i el residu es dissol en AcOEt. La dissolució es renta tres cops amb una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca i s'evapora el dissolvent, obtenint-se un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH_2Cl_2 (50:50) proporcionen 38 mg (23%) d'un sòlid groc identificat com a 4-etinil-5,8-dihidroxiquinolina (**65**) i 41 mg (18%) d'uns cristalls grocs corresponents a la 5,8-dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (**63**). En utilitzar CH_2Cl_2 / MeOH (99:1) com a eluent, s'obtenen 53 mg (22%) de 6-amino-5,8-dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (**64**) en forma de sòlid vermell.

Dades espectroscòpiques de la 5,8-dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (**63**):



IR (KBr): 3456, 2250 cm^{-1} .

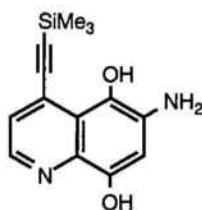
^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0.35 (s, 9H, 3 CH_3); 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6); 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-7); 7.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-3); 7.78 (s, 1H, OH); 8.09 (s, 1H, OH); 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50.3 MHz): 0.0 (q, CH_3); 111.6 (d, C-6); 113.1 (d, C-7); 126.0 (d, C-3); 147.3 (d, C-2).

EM (IE): 258 ($\text{M}+1$, 21); 257 (M^+ , 100); 242 (51).

Masses d'alta resolució: mesurades a 257.0860; calculades per $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Si}$, 257.0872.

Dades espectroscòpiques de la 6-amino-5,8-dihidroxi-4-(trimetilsililetinil)quinolina (64):



IR (KBr): 3421, 3225, 2100 cm^{-1} .

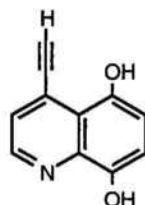
^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0'31 (s, 9H, 3CH₃); 5'48 (sa, 2H, NH₂); 6'16 (s, 1H, H-7); 7'59 (d, $J=5'0$ Hz, 1H, H-3); 8'87 (d, $J=5'0$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 0'5 (q, CH₃); 100'8 (s, $\equiv\text{C-Si}$); 104'9 (d, C-7); 108'9 (s, $\equiv\text{C-C}_4$); 126'6 (s, C-4a); 130'7 (s, C-4); 131'1 (d, C-3); 148'4 (s, C-6); 149'7 (s, C-8a); 153'2 (d, C-2); 179'8 (s, C-8); 181'1 (s, C-5).

EM (IE): 272 (M^+ , 33); 255 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 272'0989; calculades per $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$, 272'0981.

Dades espectroscòpiques de la 4-etinil-5,8-dihidroxiquinolina (65):



IR (KBr): 3453, 3201, 2100 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 3'95 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 7'01 (d, $J=8'4$ Hz, 1H, H-6); 7'14 (d, $J=8'4$ Hz, 1H, H-7); 7'54 (d, $J=4'6$ Hz, 1H, H-3); 7'81 (s, 2H, 2OH); 8'71 (d, $J=4'6$ Hz, 1H, H-2).

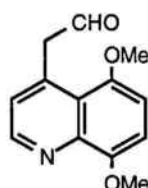
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 89'4 (d, $\equiv\text{CH}$); 111'7 (d, C-6); 113'6 (d, C-7); 126'9 (d, C-3); 147'3 (d, C-2).

EM (IQ en CH_4): 226 ($\text{M}+41$, 2); 214 ($\text{M}+29$, 17); 186 ($\text{M}+1$, 100); 185 (M^+ , 29).

EM (IE): 185 (M^+ , 100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 185'0484; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$, 185'0477.

5,8-Dimetoxi-4-quinolinacetaldehid (66).



Sobre una dissolució de 600 mg (2'2 mmol) de la 2,2-dimetoxietilquinolina **58** en 17 ml de CH_2Cl_2 s'addicionen 17 ml d'HCl 2N. La mescla de reacció s'agita a la temperatura de reflux durant 10 minuts. A continuació es deixa refredar, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona 433 mg (87%) d'un oli identificat com a 5,8-dimetoxi-4-quinolinacetaldehid (**66**).

IR (KBr): 1719 cm^{-1} .

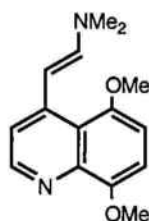
^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 3'86 (s, 3H, OCH_3); 4'06 (s, 3H, OCH_3); 4'21 (s, 2H, CH_2); 6'81 (d, $J = 8'7$ Hz, 1H, H-6); 6'99 (d, $J = 8'7$ Hz, 1H, H-7); 7'21 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-3); 8'86 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-2); 9'77 (s, 1H, CHO).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 51'1 (t, CH_2); 55'3 (q, OCH_3); 56'0 (q, OCH_3); 104'9 (d, C-6); 106'4 (s, C-4a); 107'0 (d, C-7); 120'7 (s, C-4); 125'1 (d, C-3); 139'3 (s, C-8a); 148'8 (s, C-5); 149'2 (d, C-2); 149'9 (s, C-8); 198'2 (d, CHO).

EM (IE): 232 ($\text{M}+1$, 10); 231 (M^+ , 50); 216 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 231'0890; calculades per $C_{13}H_{13}NO_3$, 231'0895.

4-(2-Dimetilaminoetenil)-5,8-dimetoxiquinolina (67).



Sobre una dissolució de 150 mg (0'6 mmol) de 5,8-dimetoxi-4-quinolinacetaldehid (**66**) en 7 ml de MeOH s'afegeixen 58 mg (0'7 mmol) de $Me_2NH \cdot HCl$. La mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux 2 hores, durant les quals el color vermell de la dissolució de partida s'aclareix. Tot seguit, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es neutralitza amb una solució aquosa saturada de $NaHCO_3$ i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, seca i evaporada, proporciona 157 mg (94%) d'un oli identificat com a la quinolina **67**.

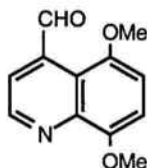
IR (KBr): 1618, 1581, 1290 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): 2'95 (s, 6H, 2 CH_3); 3'89 (s, 3H, OCH_3); 4'01 (s, 3H, OCH_3); 6'63 (d, $J = 13'4$ Hz, 1H, =CH- C_4); 6'71 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-6); 6'86 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-7); 6'99 (d, $J = 13'4$ Hz, 1H, =CH-N); 7'24 (d, $J = 5'0$ Hz, 1H, H-3); 8'57 (d, $J = 5'0$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75'4 MHz): 40'5 (2q, 2 CH_3); 55'7 (q, CH_3); 55'8 (q, CH_3); 97'3 (d, C-6); 104'6 (d, =C- C_4); 106'1 (d, C-7); 114'2 (d, C-3); 128'6 (s, C-4a); 141'7 (s, C-8a); 143'9 (d, =C-N); 146'6 (s, C-4); 147'7 (d, C-2); 149'4 (s, C-5); 151'4 (s, C-8).

EM (IE): 258 (M^+ , 49); 243 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 258'1371; calculades per $C_{15}H_{18}N_2O_2$, 258'1368.

5,8-Dimetoxi-4-formilquinolina (68).

S'addicionen 276 mg (0'5 mmol) de CAN dissolts en 1 ml d'H₂O sobre una dissolució formada per 65 mg (0'2 mmol) de la quinolina **67** i 3 ml de MeCN. La mescla s'agita a temperatura ambient 5 minuts. Tot seguit, s'afegeixen 2 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica s'asseca i s'evapora a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb CH₂Cl₂ s'obtenen 13 mg (24%) d'un sòlid identificat com a 5,8-dimetoxi-4-formilquinolina (**68**).

Una mostra cristalitzada amb Et₂O/ acetona fon a 187-189 °C.

IR (KBr): 1686 cm⁻¹.

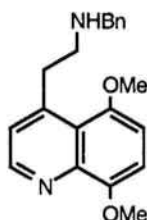
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 4'00 (s, 3H, OCH₃); 4'09 (s, 3H, OCH₃); 6'94 (d, *J* = 8'6 Hz, 1H, H-6); 7'04 (d, *J* = 8'6 Hz, 1H, H-7); 7'66 (d, *J* = 4'1 Hz, 1H, H-3); 9'07 (d, *J* = 4'1 Hz, 1H, H-2); 11'04 (s, 1H, CHO).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 56'1 (q, OCH₃); 56'2 (q, OCH₃); 106'2 (d, C-6); 107'4 (d, C-7); 119'6 (d, C-3); 149'7 (d, C-2); 194'5 (d, CHO).

EM (IE): 217 (M⁺, 15); 202 (33); 83 (100).

EM (IQ en CH₄): 258 (M+41, 3); 246 (M+29, 12); 218 (M+1, 100); 217 (M⁺, 15).

4-(2-Benzilaminoetil)-5,8-dimetoxiquinolina (69).



Una dissolució de 696 mg (3'0 mmol) de **66** en 35 ml d'iPrOH a la que s'afegeixen 964 mg (9'0 mmol) de clorhidrat de benzilamina s'agita a la temperatura de reflux 5 hores, en el transcurs de les quals el color vermell inicial de la dissolució s'ennegreix. Posteriorment, refredant-la amb un bany de gel, s'addiciona NaBH_3CN fins a pH alcalí, observant-se un aclariment del color negre. Es retira el bany i s'agita a temperatura ambient 16 hores més, durant les quals la mescla de reacció va adquirint una aparença més consistent i marronosa. Finalment, s'afegeix H_2O i, un cop evaporat el MeOH, s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica s'asseca i s'evapora a sequedat per proporcionar un residu que es purifica per cromatografia en columna flash sobre gel de sílice. De l'elució amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) s'obtenen 473 mg (49%) de la benzilamina **69** en forma d'oli vermellós.

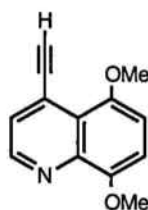
IR (Film): 1616, 1465, 1269 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 3'14 (t, $J = 6'9$ Hz, 2H, CH_2); 3'56 (t, $J = 6'9$ Hz, 2H, CH_2); 3'88 (1s, 3H, OCH_3); 3'94 (s, 5H, OCH_3 i CH_2); 6'75 (d, $J = 8'6$ Hz, 1H, H-6); 6'84 (d, $J = 8'6$ Hz, 1H, H-7); 7'21-7'36 (m, 6H, C_6H_5 i H-3); 8'46 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 34'6 (t, CH_2); 48'8 (t, CH_2); 52'8 (t, CH_2); 55'4 (q, OCH_3); 55'9 (q, OCH_3); 105'4 (d, C-6); 107'7 (d, C-7); 119'8 (s, C-4a); 124'7 (d, C-3); 128'7 (d, C-4'); 129'0 (d, C-2' i C-6'); 130'0 (d, C-3' i C-5'); 131'6 (s, C-4); 139'5 (s, C-8a); 144'4 (s, C-1'); 147'6 (s, C-5); 148'1 (d, C-2); 149'7 (s, C-8).

EM (IQ en CH_4): 351 ($\text{M}+29$, 1); 323 ($\text{M}+1$, 4); 322 (M^+ , 1); 91 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 322'1680; calculades per $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 322'1681.

4-Etinil-5,8-dimetoxiquinolina (72).

Sobre una dissolució de 500 mg (1'7 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **55** en 30 ml de MeOH s'addicionen 1'7 g (5'2 mmol) de Bu₄NF·3H₂O. La mescla de reacció s'agita a la temperatura de reflux durant 2 hores. A continuació es deixa refredar i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El residu resultant es dissolt amb AcOEt i es renta amb H₂O. La fase orgànica, un cop seca i evaporada, proporciona 373 mg (96%) del compost **72**.

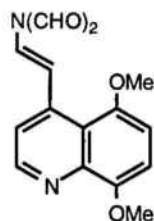
IR (Film): 3200, 2100, 1615, 1556, 1339 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3'62 (s, 1H, ≡CH); 3'93 (s, 3H, OCH₃); 4'04 (s, 3H, OCH₃); 6'84 (d, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-6); 6'97 (d, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-7); 7'60 (d, *J* = 4'6 Hz, 1H, H-3); 8'85 (d, *J* = 4'6 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 56'0 (q, OCH₃); 56'2 (q, OCH₃); 82'6 (s, ≡C-C₄); 84'8 (d, ≡CH); 106'6 (d, C-6); 107'4 (d, C-7); 120'8 (s, C-4a); 126'1 (s, C-4); 127'7 (d, C-3); 141'1 (s, C-8a); 148'3 (d, C-2); 149'2 (s, C-5); 149'8 (s, C-8).

EM (IE): 213 (M⁺, 28); 198 (100).

4-(2-Diformilaminoetenil)-5,8-dimetoxiquinolina (70).



Sobre una dissolució de 100 mg (0'5 mmol) de la 4-etinilquinolina **72** en 5 ml de DMF anhidra s'afegeixen 90 mg (0'9 mmol) de diformilamidur sòdic.⁴ La mescla s'agita a la temperatura de reflux durant 15 minuts. A continuació es deixa refredar i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El residu resultant es dissol en CH₂Cl₂ i es renta amb H₂O. De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/ MeOH (99:1) proporcionen 100 mg (75%) del compost **70**.

Una mostra cristal·litzada amb Et₂O/ CH₂Cl₂ fon a 185-187 °C.

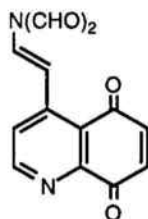
IR (Film): 1688, 1636 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 3'81 i 3'83 (2s, 3H, OCH₃); 3'96 i 3'97 (2s, 3H, OCH₃); 6'73 i 6'75 (2d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-6); 6'86 i 6'88 (2d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-7); 7'24 i 7'34 (2d, *J* = 4'5 Hz, 1H, H-3); 7'20-7'50 (m, 2H, =CH-N i =CH-C₄); 7'55 i 7'65 (2sa, 1H, CHO); 8'20 (sa, 1H, CHO); 8'71 i 8'73 (2d, *J* = 4'5 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 55'9 (q, OCH₃); 105'7 (d, C-6); 106'7 (d, C-7); 114'7 (d, =C-C₄); 118'8 (d, C-3); 119'5 (s, C-4); 123'6 (d, =C-N); 141'3 (s, C-4a); 142'8 (s, C-8a); 148'5 (d, C-2); 149'6 (s, C-5); 150'5 (s, C-8); 158'8 (d, C=O).

EM (IE): 287 (M+1, 0'01); 286 (M⁺, 0'03); 243 (100).

Anàlisi elemental calculada per C₁₅H₁₄N₂O₄: C, 62'93; H, 4'93; N, 9'78. Trobada: C, 62'73; H, 5'08; N, 9'21.

4-(2-Diformilaminoetenil)-5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina (73).

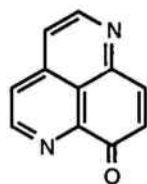
Sobre una dissolució de 100 mg (0'4 mmol) de la 5,8-dimetoxiquinolina **70** en 3 ml de MeCN s'addicionen 438 mg (0'8 mmol) de CAN dissolts en 1 ml d'H₂O. La barreja s'agita 5 minuts a temperatura ambient. Posteriorment, s'afegeixen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica seca i evaporada a pressió reduïda s'obtenen 40 mg (35%) de la 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina **73**.

Una mostra cristalitzada amb Et₂O fon a 176-178 °C.

IR (Film): 1684, 1673, 1634 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 6'95 i 6'99 (2d, *J* = 10'4 Hz, 1H, =CH-C₄); 7'08 i 7'19 (2d, *J* = 10'4 Hz, 1H, =CH-N); 7'65 i 7'75 (2d, *J* = 4'8 i 5'4 Hz, 1H, H-3); 7'56-7'68 i 7'86-7'97 (2m, 1H, CHO); 8'37 i 8'64 (2sa, 1H, CHO); 8'58-8'65 (m, 2H, H-6 i H-7); 8'85 i 9'12 (2d, *J* = 5'4 i 4'8 Hz, 1H, H-2).

EM (IE): 257 (M+1, 4); 256 (M⁺, 2); 185 (41).

7-Oxo-1,6-diazafenalè (46).

Una dissolució formada per 100 mg (0'4 mmol) de la 5,8-dihidro-5,8-dioxoquinolina **73** en 5 ml de MeOH es desgasifica amb argó durant 3 minuts i a continuació s'afegeixen 0'04 ml (0'4 mmol) de TFA. La mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux durant 30 minuts. Passat aquest temps, es deixa refredar, es renta amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃, s'evapora el MeOH i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica evaporada a pressió reduïda resulta un residu que

es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH_2Cl_2 proporcionen 25 mg (31%) de 7-oxo-1,6-diazafenalè (46).

Una mostra cristalitzada amb Et_2O fon a 224-226 °C.

IR (Film): 1662, 1618, 1585 cm^{-1} .

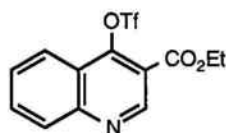
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 6'99 (d, $J = 10'2$ Hz, 1H, H-3); 7'75 (d, $J = 5'8$ Hz, 1H, H-9); 7'84 (d, $J = 10'2$ Hz, 1H, H-2); 7'95 (d, $J = 5'5$ Hz, 1H, H-4); 8'86 (d, $J = 5'8$ Hz, 1H, H-8); 9'16 (d, $J = 5'5$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 100'4 (s, C-3b); 109'2 (s, C-3a); 120'2 (d, C-3); 123'7 (d, C-9); 133'5 (d, C-2); 142'1 (d, C-4); 147'9 (d, C-8); 149'0 (d, C-5); 152'5 (s, C-6a); 184'0 (s, C-9a); 186'0 (s, C-7).

EM (IE): 183 ($\text{M}+1$, 25); 182 (M^+ , 63); 154 (54); 83 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 182'0480; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$, 182'0480.

4-(Trifluorometilsulfoniloxi)quinolina-3-carboxilat d'etil (76).



Sobre una dissolució de 250 mg (1'2 mmol) de 4-quinolona-3-carboxilat d'etil (77)⁵ en 15 ml de CH_2Cl_2 s'addicionen successivament 30 mg (0'2 mmol) de DMAP, 0'2 ml (1'7 mmol) de 2,6-lutidina i 0'2 ml (1'4 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita durant 2 hores a 0 °C i, a continuació, 1 hora a temperatura ambient. La solució orgànica es renta amb H_2O , s'asseca i s'evapora a pressió reduïda, i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre

-
- 5 (a) B. Riegel, G. R. Lappin, B. H. Adelson, R. I. Jackson, C. J. Albisetti, R. M. Dodson i R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1264;
 (b) A. de la Cruz, J. Elguero, P. Goya i A. Martínez, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6135.

gel de sílice. En eluir amb hexà/ CH₂Cl₂ (70:30) s'obtenen 265 mg (63%) d'un oli identificat com a **76**.

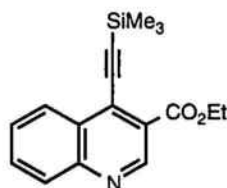
IR (Film): 1710 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 1'33 (t, *J* = 7'1 Hz, 3H, CH₃); 4'34 (q, *J* = 7'1 Hz, 2H, CH₂); 7'51 (ddd, *J* = 8'0, 8'0 i 0'8 Hz, 1H, H-6); 7'69 (ddd, *J* = 8'0, 8'0 i 1'8 Hz, 1H, H-7); 8'16 (dd, *J* = 8'0 i 0'8 Hz, 1H, H-8); 8'39 (dd, *J* = 8'0, 1'8 Hz, 1H, H-5); 8'82 (s, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 14'2 (q, CH₃); 62'0 (t, CH₂); 118'4 (d, C-6); 121'9 (q, CF₃); 127'5 (s, C-3); 127'8 (d, C-5); 128'3 (d, C-7); 133'9 (d, C-8); 137'6 (s, C-4a); 143'1 (d, C-2); 155'0 (s, 8a); 162'8 (s, C-4); 173'7 (s, C=O).

EM (IE): 350 (M+1, 1); 349 (M⁺, 3); 172 (100); 144 (21); 132 (31).

4-Trimetilsililetinilquinolina-3-carboxilat d'etil (**79**).



Sobre una dissolució de 260 mg (0'7 mmol) del carboxilat d'etil **76** en 5 ml de DMF anhidra s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 77 mg (0'07 mmol) de Pd₂(dba)₃.CHCl₃, 64 mg (0'5 mmol) de PPh₃, 0'4 ml (2'2 mmol) de DIEA i 0'3 ml (2'2 mmol) de TMSA. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 16 hores. A continuació, s'afegeixen 20 ml d'Et₂O. La solució orgànica es renta amb H₂O, s'asseca i s'evapora a pressió reduïda per proporcionar un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH₂Cl₂ (70:30) proporcionen 67 mg (30%) d'un oli identificat com a **79**.

IR (Film): 2130, 1730 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 0'38 (s, 9H, 3CH₃); 1'48 (t, *J* = 7'1 Hz, 3H, CH₃); 4'50 (q, *J* = 7'1 Hz, 2H, CH₂); 7'68 (ddd, *J* = 8'5, 8'5 i 1'2 Hz, 1H, H-6); 7'82

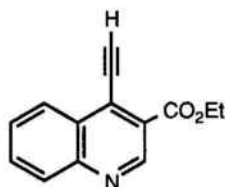
(ddd, $J = 8.5$, 8.5 i 1.4 Hz, 1H, H-7); 8.13 (dd, $J = 8.5$ i 1.2 Hz, 1H, H-8); 8.45 (dd, $J = 8.5$ i 1.4 Hz, 1H, H-5); 9.36 (s, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.4 MHz): -0.3 (q, CH_3); 14.3 (q, CH_3); 61.6 (t, CH_2); 98.4 (s, $\equiv\text{C-Si}$); 113.0 (s, $\equiv\text{C-C}_4$); 124.5 (s, C-3); 127.2 (d, C-6); 127.4 (s, C-4a); 128.0 (d, C-5); 129.7 (d, C-7); 130.2 (s, C-8a); 131.4 (d, C-8); 148.8 (s, C-4); 150.2 (d, C-2); 165.3 (s, C=O).

EM (IE): 298 ($\text{M}+1$, 3); 297 (M^+ , 13); 282 (23); 268 (29); 254 (45); 238 (100); 223 (29).

Masses d'alta resolució: mesurades a 297.1169 ; calculades per $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Si}$, 297.1185 .

4-Etinilquinolina-3-carboxilat d'etil (80).



S'addicionen 60 mg (1.0 mmol) de KF sobre una dissolució de 100 mg (0.3 mmol) de la trimetilsililetinilquinolina **79** en 5 ml de MeOH i la mescla resultant s'agita a la temperatura de reflux durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en CH_2Cl_2 i es renta amb H_2O . La fase orgànica seca i evaporada a sequedat proporciona 60 mg (80%) de l'etinilquinolina **80**.

IR (Film): 2250 , 1735 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H , CH_3); 4.13 (s, 1H , $\equiv\text{CH}$); 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H , CH_2); 7.68 (ddd, $J = 7.6$, 7.6 i 1.4 Hz, 1H , H-6); 7.84 (ddd, $J = 7.6$, 7.6 i 1.8 Hz, 1H , H-7); 8.15 (dd, $J = 7.6$ i 1.4 Hz, 1H , H-8); 8.49 (dd, $J = 7.6$ i 1.8 Hz, 1H , H-5); 9.39 (s, 1H , H-2).

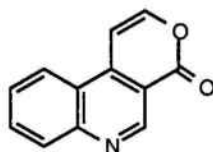
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.4 MHz): 14.2 (q, CH_3); 61.8 (t, CH_2); 93.5 (d, $\equiv\text{CH}$); 116.0 (s, $\equiv\text{C-C}_4$); 124.5 (s, C-3); 127.1 (d, C-6); 128.2 (d, C-5); 129.8 (d, C-7); 131.7

(d, C-8); 142'5 (s, C-4a); 143'0 (s, C-8a); 148'5 (s, C-4); 150'0 (d, C-2); 168'5 (s, C=O).

EM (IE): 226 (M+1, 13); 225 (M⁺, 79); 197 (49); 180 (100); 152 (87).

Masses d'alta resolució: mesurades a 225'0789; calculades per C₁₄H₁₁NO₂, 225'0789.

4*H*-Piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**).



Una solució de 53 mg (1'3 mmol) de LiOH·H₂O en 0'5 ml d'H₂O s'addiciona sobre una solució de 60 mg (0'26 mmol) de l'etilquinolina **80** en 3 ml de THF. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 48 hores. Tot seguit, el dissolvent orgànic s'evapora a pressió reduïda i sobre el residu s'afegeixen 3 ml d'H₂O, obtenint-se una suspensió que es neutralitza amb una solució aquosa d'HCl 1N i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, un cop assecada i evaporada a pressió reduïda proporciona un cru que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂ proporcionen 10 mg (20%) de **74**.

Una mostra cristal·litzada amb Et₂O fon a 144-146 °C.

IR (Film): 1732 cm⁻¹.

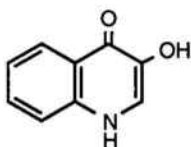
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7'25 (d, *J* = 5'5 Hz, 1 H, H-1); 7'71 (d, *J* = 5'5 Hz, 1 H, H-2); 7'75 (ddd, *J* = 7'5, 7'5 i 1'5 Hz, 1H, H-9); 7'95 (ddd *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1 H, H-8); 8'24 (dd, *J* = 8'0 i 1'5 Hz, 1 H, H-7); 8'26 (dd, *J* = 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-10); 9'62 (s, 1H, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 101'7 (d, C-1); 113'1 (s, C-4a); 121'2 (s, C-10a); 123'8 (d, C-10); 128'0 (d, C-9); 130'6 (d, C-7); 132'7 (d, C-8); 142'3 (s, C-10b); 149'5 (s, C-6a); 150'0 (d, C-2); 150'7 (d, C-5); 161'0 (s, C=O).

EM (IE): 198 (M+1, 14); 197 (M⁺, 99); 169 (100); 141(37); 140 (37).

Masses d'alta resolució: mesurades a 197'0481; calculades per C₁₂H₇NO₂, 197'0477.

3-Hidroxi-4-quinolona (**82**).⁶



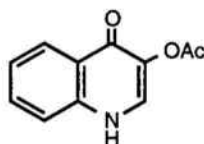
Una solució de 3'9 g (12'4 mmol) de NaHSO₃ al 90% en H₂O i 1'0 g (8'3 mmol) d'*o*-aminobenzaldehyd s'addiciona sobre una solució de 0'9 g (8'3 mmol) de Na₂CO₃ i 1'1 g (16'6 mmol) de KCN en 33 ml d'H₂O. La mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 25 minuts. Passat aquest temps, s'afegeix AcOH fins a pH 6 i s'agita a temperatura ambient 3 hores més. El precipitat format es filtra, es renta amb H₂O i s'asseca a l'estufa de buit per proporcionar 1'3 g (70%) de la 4-quinolona **82**.

IR (KBr): 3240, 3198, 1497, 1289 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 7'22 (ddd, *J* = 8'2, 5'7 i 2'3 Hz, 1H, H-6); 7'53 (m, 2H, H-7 i H-8); 7'73 (s, 1H, H-2); 8'13 (d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-5).

¹³C-RMN (DMSO, 75'4 MHz): 118'4 (d, C-8); 121'9 (d, C-5); 122'0 (d, C-6); 123'4 (s, C-8a); 124'8 (d, C-2); 130'4 (d, C-7); 138'1 (s, C-4a); 140'9 (s, C-3); 170'3 (s, C=O).

EM (IE): 162 (M+1, 22); 161 (M⁺, 100); 133 (51).

3-Acetoxi-4-quinolona (83).⁶

Una dissolució de 95 mg (0'6 mmol) de la 4-quinolona **82** en 3 ml d'Ac₂O s'agita a temperatura ambient durant 1 hora. Tot seguit, la mescla de reacció es decanta sobre gel picat, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, s'obtenen 80 mg (66%) d'un producte identificat com a 3-acetoxi-4-quinolona (**83**).

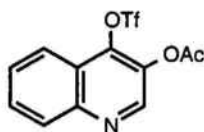
Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 202-205 °C.

IR (KBr): 1765 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 2'24 (s, 3H); 7'34 (ddd, *J* = 7'5, 7'5 i 1'2 Hz, 1H, H-6); 7'58 (dd, *J* = 7'8 i 1'2 Hz, 1H, H-8); 7'67 (ddd, *J* = 7'8, 7'5 i 1'5 Hz, 1H, H-7); 8'00-8'14 (m, 2H, H-2 i H-5).

¹³C-RMN (DMSO, 75'4 MHz): 20'5 (q, CH₃); 118'6 (d, C-8); 123'3 (d, C-5); 125'2 (d, C-6); 125'9 (s, C-4a); 131'9 (d, C-7); 132'5 (d, C-2); 133'8 (s, 8a); 139'3 (s, C-3); 168'7 (s, C=O); 170'0 (s, C=O).

EM (IE): 204 (M+1, 1); 203 (M⁺, 5); 161 (100); 133 (46); 104 (42).

3-Acetoxi-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (84).

Sobre una dissolució de 170 mg (0'8 mmol) de la quinolona **83** en 5 ml de CH₂Cl₂ s'addicionen successivament 20 mg (0'2 mmol) de DMAP, 0'1 ml (1'2 mmol) de 2,6-lutidina i 0'2 ml (1'4 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita durant 2 hores a 0 °C i, a continuació, 1 hora a temperatura ambient. La

solució orgànica es renta amb H_2O , s'asseca i s'evapora a pressió reduïda, i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb hexà/ CH_2Cl_2 (70:30) s'obtenen 170 mg (61%) de la quinolina **84** en forma d'oli.

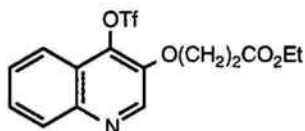
IR (Film): 1800 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 2'45 (s, 3H, CH_3); 7'70 (ddd, $J = 8'2$, 7'7 i 1'2 Hz, 1H, H-6); 7'80 (ddd, $J = 8'8$, 7'7 i 1'4 Hz, 1H, H-7); 8'00 (dd, $J = 8'8$ i 1'2 Hz, 1H, H-8); 8'19 (dd, $J = 8'2$ i 1'4 Hz, 1H, H-5); 8'92 (s, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 20'5 (q, CH_3); 120'5 (d, C-6); 124'4 (q, CF_3); 128'8 (d, C-5); 129'8 (d, C-7); 130'3 (d, C-8); 133'8 (s, C-4a); 135'2 (s, C-3); 141'7 (s, C-8a); 147'1 (d, C-2); 147'6 (s, C-4); 167'6 (s, C=O).

EM (IE): 336 ($\text{M}+1$, 1); 335 (M^+ , 7); 292 (36); 160 (100); 132 (53).

3-(2-Etoxicarboniletoxi)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (**85**).



Sobre una dissolució de 170 mg (0'5 mmol) de la quinolina **84** en 3 ml de DMF anhidra s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 52 mg (0'05 mmol) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 43 mg (0'2 mmol) de PPh_3 , 0'3 ml (1'5 mmol) de DIEA i 0'2 ml (0'8 mmol) d'acrilat d'etil. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 24 hores. A continuació, s'afegeix Et_2O i aquesta solució orgànica es renta amb H_2O , s'asseca i s'evapora a pressió reduïda. S'obté un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH_2Cl_2 (70:30) proporcionen 20 mg (10%) del compost **85** (oli). En eluir amb CH_2Cl_2 es recuperen 56 mg (70%) de la 3-hidroxi-4-quinolona (**82**).

IR (Film): 1737 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 1'24 (t, $J = 7'2$ Hz, 3H, CH_3); 2'92 (t, $J = 6'2$ Hz, 2H, CH_2); 4'17 (q, $J = 7'2$ Hz, 3H, CH_2); 4'53 (t, $J = 6'2$ Hz, 2H, CH_2); 7'40-7'52

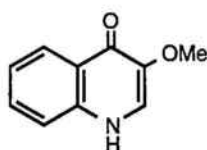
(m, 2H, H-6 i H-8); 7'76 (ddd, $J = 8'0, 8'0$ i $1'6$ Hz, 1H, H-7); 8'04 (s, 1H, H-2); 8'55 (dd, $J = 8'0$ i $0'9$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 14'0 (q, CH_3); 33'2 (t, CH_2); 48'8 (t, CH_2); 61'7 (t, CH_2); 115'0 (d, C-6); 118'8 (q, CF_3); 123'7 (s, C-4a); 124'8 (d, C-5); 128'0 (d, C-7); 128'4 (s, C-8a); 133'1 (d, C-8); 133'3 (s, C-4); 137'8 (d, C-2); 138'4 (s, C-3); 170'2 (s, C=O).

EM (IE): 394 ($\text{M}+1$, 2); 393 (M^+ , 9); 260 (56); 232 (63); 146 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 393'0492; calculades per $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NSO}_6$, 393'0494.

3-Metoxi-4-quinolona (86).⁷



Sobre una dissolució de 1'5 g (6'9 mmol) de 4-acetoxi-3-metoxiquinolona^{7,8} en 37 ml de MeOH s'addicionen 9 ml d'una solució aquosa al 10% de K_2CO_3 i s'agita a temperatura ambient durant 1 hora. A continuació, la mescla de reacció es passa per una columna amb resina Amberlita IR-120. L'eluent s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es dissol en CH_2Cl_2 , s'asseca amb sulfat sòdic i s'evapora a sequedat per proporcionar 0'8 g (67%) de 3-metoxi-4-quinolona (86).

IR (Film): 3008, 1660, 1578, 1238 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 3'83 (s, 3H, OCH_3); 7'31 (dd, $J = 8'0$ i $7'6$ Hz, 1H, H-6); 7'57 (dd, $J = 8'0$ i $7'6$ Hz, 1H, H-7); 7'86 (d, $J = 8'0$ Hz, 1H, H-8), 8'00 (s, 1H, H-2); 8'48 (d, $J = 8'0$ Hz, 1H, H-5).

7 Y. Miura, S. Takaku, Y. Nawata i M. Hamana, *Heterocycles*, **1991**, 32, 1579.

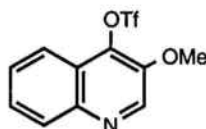
8 (a) E. J. Cragoe i C. M. Robb, *Org. Synth.*, **1960**, 40, 54;

(b) A. Albini, E. Fasami i L. M. Dacrema, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1980**, 2738.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 57'2 (q, OCH_3); 119'1 (d, C-8); 122'8 (d, C-5); 124'5 (d, C-6); 124'7 (s, C-8a); 125'0 (d, C-2); 131'1 (d, C-7); 138'8 (s, C-4a); 143'1 (s, C-3); 171'8 (s, C=O).

EM (IE): 176 ($\text{M}+1$, 14); 175 (M^+ , 100); 160 (52); 132 (58).

3-Metoxi-4-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (88).



Sobre una dissolució de 200 mg (1'1 mmol) de la quinolona **86** en 5 ml de CH_2Cl_2 s'addicionen successivament 30 mg (0'2 mmol) de DMAP, 0'2 ml (1'7 mmol) de 2,6-lutidina i 0'2 ml (1'4 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita durant 1 hora a 0 °C i, a continuació, 1 hora més a temperatura ambient. Tot seguit, aquesta solució orgànica es renta amb H_2O , s'asseca i s'evapora a pressió reduïda. El residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb hexà/ CH_2Cl_2 (80:30) s'obtenen 200 mg (57%) d'un oli identificat com a **88**.

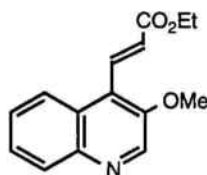
IR (Film): 1403, 1220 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 4'00 (s, 3H, OCH_3); 7'50-7'65 (m, 3H, H-2, H-6 i H-7); 7'75 (dd, $J = 7'7$ i $1'9$ Hz, 1H, H-8); 7'95 (dd, $J = 8'1$ i $1'3$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 56'3 (q, OCH_3); 117'0 (d, C-6); 118'6 (q, CF_3); 126'3 (d, C-5); 128'1 (2d, C-7 i C-8); 128'6 (d, C-2); 129'5 (s, C-4a); 139'8 (s, C-8a); 144'4 (s, C-4); 145'2 (s, C-3).

EM (IE): 308 ($\text{M}+1$, 14); 307 (M^+ , 100); 174 (34); 159 (68); 146 (83).

Masses d'alta resolució: mesurades a 307'0114; calculades per $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NSO}_4$, 307'0126.

3-(3-Metoxiquinolin-4-il)propenoat d'etil (89).

Sobre una dissolució de 150 mg (0'5 mmol) de la quinolina **88** en 3 ml de DMF anhidra s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 110 ml (1'0 mmol) d'acrilat d'etil, 10 mg (0'01 mmol) de Pd(OAc)₂, 140 mg (1'0 mmol) de TBAC i 105 mg (1'2 mmol) de NaHCO₃. La mescla s'agita a 80°C durant 24 hores. A continuació, es deixa refredar i s'afegeix Et₂O, formant-se una suspensió. La part sòlida es retira per filtració i la solució orgànica es renta amb H₂O, s'asseca i s'evapora a sequedat per proporcionar 122 mg (95%) del propenoat d'etil **89**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 112-115 °C.

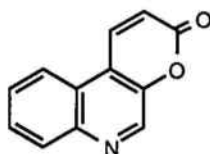
IR (Film): 1713 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1'35 (t, *J* = 6'8 Hz, 3H, CH₃); 3'95 (s, 3H, OCH₃); 4'30 (q, *J* = 6'8 Hz, 4H, CH₂); 7'24 (d, *J* = 15'6 Hz, 1H, =CH-C=O); 7'38 (s, 1H, H-2); 7'45-7'60 (m, 2H, H-6 i H-7); 7'67 (dd, *J* = 7'8 i 1'4 Hz, 1H, H-8); 8'00 (dd, *J* = 8'0 i 1'0 Hz, 1H, H-5); 8'21 (d, *J* = 15'6 Hz, 1H, =CH-C₄).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 14'2 (q, CH₃); 55'4 (q, OCH₃); 60'5 (t, CH₂); 112'5 (d, C-C=O); 124'3 (d, C-6); 126'2 (d, C-5); 127'1 (d, C-7); 127'5 (d, C-8); 129'4 (d, =C-C₄); 134'3 (s, C-4a); 138'0 (d, C-2); 142'8 (s, C-4); 145'7 (s, C-8a); 152'0 (s, C-3); 166'9 (s, C=O).

EM (IE): 258 (M+1, 16); 257 (M⁺, 91); 228 (20); 226 (20); 212 (100); 184 (97); 170 (65).

Masses d'alta resolució: mesurades a 257'1051; calculades per C₁₅H₁₅NO₃, 257'1052.

3*H*-Piran[2,3-*c*]quinolin-3-ona (81).

Una solució de 50 mg (0'2 mmol) del propenoat d'etil **89** en 70 ml d'AcOH, 64 ml d'Ac₂O i 2 ml d'HBr al 48% s'agita a la temperatura de reflux durant 24 hores. Un cop refredada, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. Els extractes orgànics s'asseguen i s'evaporen a pressió reduïda. S'obtenen 25 mg (60%) de 3*H*-piran[2,3-*c*]quinolin-3-ona (**81**).

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 192-194 °C.

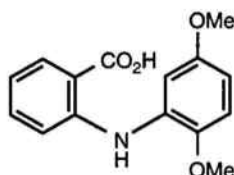
IR (Film): 1730 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 6'80 (d, *J* = 9'7 Hz, 1H, H-2); 7'65 (ddd, *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-8); 7'76 (ddd, *J* = 8'8, 7'5 i 1'4 Hz, 1H, H-9); 7'91 (dd, *J* = 8'0 i 1'4 Hz, 1H, H-7); 8'03 (s, 1H, H-5); 8'05 (d, *J* = 9'7 Hz, 1H, H-1); 8'16 (dd, *J* = 8'8 i 1'0 Hz, 1H, H-10).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 120'5 (d, C-2); 122'4 (2d, C-1 i C-10); 128'6 (d, C-9); 128'8 (s, C-10a); 129'5 (2d, C-7 i C-8); 139'1 (s, C-10b); 144'7 (d, C-5); 145'9 (s, C-6a); 146'9 (s, C-4a); 159'3 (s, C=O).

EM (IE): 198 (M+1, 14); 197 (M⁺, 100); 169 (87); 141 (70).

Masses d'alta resolució: mesurades a 197'0478; calculades per C₁₂H₇NO₂, 197'0477.

Àcid 2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]benzoic (99).⁹

Una dissolució de 2'0 g (13'0 mmol) de 2,5-dimetoxianilina, 1'0 g (6'5 mmol) d'àcid 2-clorobenzoic, 0'05 g (0'8 mmol) de Cu en pols i 1'8 g (13'0 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml La emperatura de reflux durant 1 hora. Passat aquest temps, la mescla de reacció es deixa refredar fins a temperatura ambient, s'afegeixen 60 ml d' H_2O i s'evapora a sequedat. Al residu obtingut s'addicionen 60 ml d' H_2O i carbó actiu. La mescla resultant s'agita 15 minuts a temperatura ambient i, posteriorment, es filtra sobre celita, s'acidifica amb HCl concentrat i s'extreu amb CH_2Cl_2 . De la fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, s'obtenen 1'5 g (84%) de l'àcid 99.

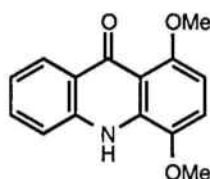
Una mostra cristal·litzada amb CCl_4 fon a 160-162 °C (literatura:⁹ 162-163 °C).

IR (KBr): 3451, 3320, 1673, 1245 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): 3'78 (s, 3 H, OCH_3); 3'85 (s, 3 H, OCH_3); 6'58 (dd, $J = 8'8$ i 3'0 Hz, 1 H, H-4'); 6'78 (dd, $J = 7'5$ i 6'8 Hz, 1 H, H-5); 6'88 (d, $J = 8'8$ Hz, 1 H, H-3'); 7'04 (d, $J = 3'0$ Hz, 1 H, H-6'); 7'36 (m, 2 H, H-3 i H-4); 8'06 (d, $J = 7'5$ Hz, 1 H, H-6); 9'25 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 50'3 MHz): 55'6 (q, OCH_3); 56'3 (q, OCH_3); 107'1 (d, C-4'); 107'5 (d, C-6'); 112'1 (d, C-3'); 114'5 (d, C-3); 117'4 (d, C-5); 128'4 (s, C-1); 130'6 (s, C-1'); 132'6 (d, C-6); 134'8 (d, C-4); 145'8 (s, C-2'); 147'6 (s, C-2); 153'6 (s, C-5'); 166'0 (s, C=O).

EM (IE): 274 ($M+1$, 18); 273 (M^+ , 100); 258 (38); 212 (41).

1,4-Dimetoxiacridona (100).⁹

Sobre 1'5 g (5'5 mmol) de l'àcid **99** s'afegeixen 15'0 g de PPA. La barreja s'agita a 100 °C fins que esdevé una dissolució ben homogènia i es continua agitant a aquesta temperatura durant 3 hores més. Un cop acabada la reacció, es deixa refredar fins a temperatura ambient, es tira sobre 150 ml d'H₂O i es basifica amb NH₃ concentrat. Es forma un precipitat verd que s'aïlla per filtració, s'asseca a l'estufa de buit i, posteriorment, es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂ proporcionen 1'2 g (85%) de 1,4-dimetoxiacridona (**100**).

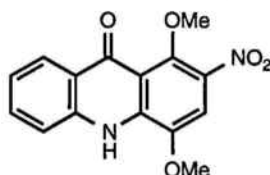
Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 222-223 °C (literatura:⁹ 220-221 °C).

IR (KBr): 3400, 1626, 1248 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3'97 (s, 3H, OCH₃); 4'00 (s, 3H, OCH₃); 6'53 (d, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-2); 7'02 (d, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-3); 7'24 (dd, *J* = 8'0 i 7'9 Hz, 1H, H-7); 7'29 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-5); 7'61 (dd, *J* = 8'4 i 7'9 Hz, 1H, H-6); 8'46 (d, *J* = 8'0 Hz, 1H, H-8); 8'54 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 56'0 (q, OCH₃); 56'1 (q, OCH₃); 100'3 (d, C-2); 111'8 (d, C-3); 112'2 (s, C-9a); 116'2 (d, C-5); 121'5 (d, C-8); 123'0 (s, C-8a); 127'2 (d, C-7); 132'8 (d, C-6); 133'4 (s, C-4a); 138'8 (s, C-10a); 140'3 (s, C-4); 154'3 (s, C-1); 177'7 (s, C=O).

EM (IQ en CH₄): 296 (M+41, 1); 284 (M+29, 12); 256 (M+1, 100), 255 (M⁺, 25).

1,4-Dimetoxi-2-nitroacridona (101).

Sobre una solució de 12 ml d' HNO_3 concentrat que s'agita a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ s'addicionen 3 gotes d' H_2SO_4 i, seguidament, s'afegeixen 2'0 g (7'8 mmol) de 1,4-dimetoxiacridona (**100**) en porcions. La mescla resultant s'agita a aquesta temperatura durant 1 hora. Transcorregut aquest temps i mantenint la temperatura a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, es neutralitza primer amb una solució aquosa de NaOH al 50% i després amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 . Es forma un precipitat marró que, un cop filtrat i assecat a l'estufa de buit, proporciona 2'2 g (94%) d'un sòlid groc identificat com a **101**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a $206\text{-}208\text{ }^\circ\text{C}$.

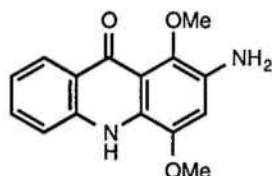
IR (KBr): 3400, 1641, 1618, 1332 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 4'08 (s, 3H, OCH_3); 4'12 (s, 3H, OCH_3); 7'33 (dd, $J = 8'1$ i $7'7$ Hz, 1H, H-7); 7'36 (d, $J = 7'8$ Hz, 1H, H-5); 7'53 (s, 1H, H-3); 7'68 (dd, $J = 7'8$ i $7'7$ Hz, 1H, H-6); 8'38 (d, $J = 8'1$ Hz, 1H, H-8); 8'79 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 56'6 (q, OCH_3); 63'7 (q, OCH_3); 107'2 (d, C-3); 111'9 (s, C-9a); 116'3 (s, C-2); 116'7 (d, C-5); 122'7 (s, C-8a); 123'5 (d, C-8); 127'2 (d, C-7); 132'5 (s, C-4a); 133'9 (d, C-6); 135'8 (s, C-10a); 142'1 (s, C-4); 150'1 (s, C-1); 177'1 (s, C=O).

EM (IE): 301 ($\text{M}+1$, 2); 300 (M^+ , 7); 270 (100); 240 (45).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60'00; H, 4'03; N, 9'33. Trobada: C, 59'97; H, 4'03; N, 9'16.

2-Amino-1,4-dimetoxiacridona (92).

Sobre una dissolució de 1'0 g (3'3 mmol) de la nitroacridona **101** en 15 ml de MeOH s'afegeixen 0'8 g (3'3 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La barreja resultant s'agita 15 minuts a temperatura ambient i, a continuació, s'addicionen 0'5 g (13'3 mmol) de NaBH_4 en porcions. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient 5 minuts. Tot seguit, s'afegeixen 50 ml d' H_2O i s'extreu varies vegades amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona 0'7 g (78%) d'un sòlid taronja corresponent a la 2-aminoacridona **92**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a 206-210 °C.

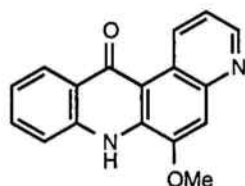
IR (KBr): 3400, 3308, 1599 cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO, 300 MHz): 3'69 (s, 3H, OCH_3); 3'93 (s, 3H, OCH_3); 4'81 (sa, 2H, NH_2); 6'89 (s, 1H, H-3); 7'10 (dd, $J = 6'9$ i 7'7 Hz, 1H, H-7); 7'55 (dd, $J = 6'9$ i 8'6 Hz, 1H, H-6); 7'78 (d, $J = 8'6$ Hz, 1H, H-5); 8'11 (d, $J = 7'7$ Hz, 1H, H-8); 10'66 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (DMSO, 75'4 MHz): 56'2 (q, OCH_3); 60'2 (q, OCH_3); 104'2 (d, C-3); 116'2 (s, C-9a); 117'8 (d, C-5); 120'3 (d, C-8); 121'1 (s, C-2); 124'9 (s, C-8a); 126'0 (d, C-7); 132'2 (d, C-6); 134'8 (s, C-4a); 135'7 (s, C-10a); 139'8 (s, C-4); 144'0 (s, C-1), 175'9 (s, C=O).

EM (IE): 271 ($\text{M}+1$, 13); 270 (M^+ , 75); 255 (100); 227 (39).

Masses d'alta resolució: mesurades a 270'0999; calculades per $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 270'1004.

7H-6-Metoxipirido[3,2-a]acridin-12-ona (102).

Sobre una dissolució de 41 mg (0'1 mmol) de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 0'4 ml (7'4 mmol) d' H_2SO_4 fumant i 0'15 ml (1'5 mmol) de nitrobenzè que s'agita a 0 °C s'addicionen successivament 200 mg (0'7 mmol) de la 2-aminoacridona **92**, 0'22 ml (3'0 mmol) de glicerol i 0'4 ml d' H_2O . La mescla s'agita a 130 °C durant 5 hores. A continuació, es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 . El precipitat format, un cop filtrat i assecat a l'estufa de buit, es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. L'elució amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:20) proporciona 80 mg (40%) de **102**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a 196-201 °C.

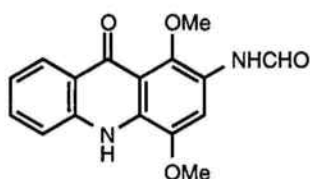
IR (KBr): 3397, 1622, 1539 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 4'04 (s, 3H, OCH_3); 7'37 (dd, $J = 8'2$ i 7'5 Hz, 1H, H-10); 7'45 (d, $J = 8'2$ Hz, 1H, H-8); 7'50 (dd, $J = 8'5$ i 4'4 Hz, 1H, H-2); 7'51 (s, 1H, H-5); 7'67 (dd, $J = 8'2$ i 7'5 Hz, 1H, H-9); 8'52 (d, $J = 8'2$ Hz, 1H, H-11); 8'77 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, H-3); 9'23 (sa, 1H, NH); 10'48 (d, $J = 8'5$ Hz, 1H, H-1).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 56'0 (q, OCH_3); 110'2 (d, C-5); 112'2 (s, C-12a); 116'9 (d, C-8); 121'0 (d, C-2); 122'7 (s, C-12b); 122'8 (d, C-10); 123'5 (s, C-11a); 126'4 (d, C-11); 132'6 (d, C-9); 134'1 (s, C-7a); 134'3 (d, C-1); 137'4 (s, C-6a); 144'6 (s, C-6); 147'7 (d, C-3); 148'3 (s, C-4a); 178'6 (s, C=O).

EM (IE): 277 ($\text{M}+1$, 20); 276 (M^+ , 100); 261 (55).

Masses d'alta resolució: mesurades a 276'0899; calculades per $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 276'0899.

2-Formilamino-1,4-dimetoxiacridona (107).

Es dissolen 200 mg (0.7 mmol) de la 2-aminoacridona **92** en 1.5 ml d'anhidrid mixte fòrmic-acètic format a partir d'una mescla de 0.4 ml (11 mmol) d'àcid fòrmic prèviament assecat sobre P_2O_5 i 1.1 ml (11 mmol) d'anhidrid acètic que s'agita a 55 °C durant 4 hores. La dissolució resultant es manté en agitació a 60 °C durant 1 hora. Un cop acabada la reacció, s'evapora al rotavapor l'anhidrid mixte fòrmic-acètic. El residu obtingut s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de bicarbonat sòdic i s'extreu amb clorur de metilè. De la fase orgànica, seca i evaporada s'obtenen 40 mg d'un sòlid groc. A la fase aquosa s'hi forma un precipitat que es filtra i s'asseca a l'estufa de buit, proporcionant el mateix sòlid anterior. El sòlid aïllat es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. L'elució amb CH_2Cl_2 / MeOH (98:2) proporciona 56 mg (25%) de la formilaminoacridona **107**.

Una mostra cristal·litzada amb acetona/ clorur de metilè fon a 234-240 °C.

IR (KBr): 3454, 3243, 1684, 1586 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): 3'98 (s, 3H, OCH_3); 4'07 (s, 3H, OCH_3); 7'26 (dd, $J = 9'4$ i 7'8 Hz, 1H, H-7); 7'33 (d, $J = 8'1$ Hz, 1H, H-5); 7'64 (dd, $J = 8'1$ i 7'8 Hz, 1H, H-6); 8'11 (sa, 1H, NH); 8'42 (s, 1H, H-3); 8'45 (d, $J = 9'4$ Hz; 1H, H-8); 8'52 (s, 1H, CHO); 8'59 (sa, 1H, NH).

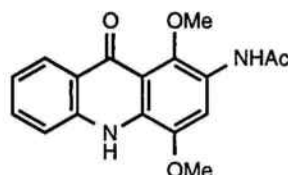
^{13}C -RMN (CD_3OD , 75'4 MHz): 56'8 (q, OCH_3); 62'6 (q, OCH_3); 108'1 (d, C-3); 115'7 (s, C-2); 118'6 (d, C-5); 122'8 (d, C-8); 122'9 (s, C-9a); 125'0 (s, C-8a); 127'1 (d, C-7); 131'8 (s, C-4a); 134'5 (d, C-6); 141'3 (s, C-10a); 142'5 (s, C-4); 145'0 (s, C-1); 162'2 (d, CHO); 179'0 (s, C=O).

EM (IE): 298 (M^+ ; 35); 269 (100); 255 (39); 210 (49).

Masses d'alta resolució: mesurades a 298'0950; calculades per $C_{16}H_{14}N_2O_4$, 298'0953.

Anàlisi elemental calculada per $C_{16}H_{14}N_2O_4 \cdot 1/10CH_2Cl_2$: C, 63'03; H, 4'66; N, 9'13. Trobada: C, 63'03; H, 4'71; N, 9'00.

2-Acetilamino-1,4-dimetoxiacridona (109).



Una dissolució de 2'3 g (8'5 mmol) de la 2-aminoacridona **92** en 40 ml d'Ac₂O s'agita a 60 °C durant 1 hora. A continuació la mescla de reacció es decanta sobre gel picat, s'alcalinitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un sòlid groc. A la fase aquosa es forma un precipitat que s'aïlla per filtració i s'asseca a l'estufa de buit, proporcionant el mateix sòlid anterior. El sòlid aïllat es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/ MeOH (99:1) proporcionen 1'8 g (69%) d'un sòlid corresponent a la 2-acetilaminoacridona **109**.

Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 215-218 °C.

IR (Film): 3310, 1627, 1605, 1537 cm⁻¹.

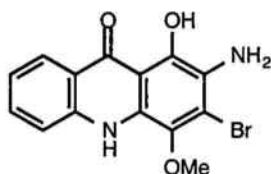
¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2'27 (s, 3H, CH₃); 3'97 (s, 3H, OCH₃); 4'05 (s, 3H, OCH₃); 7'25 (ddd, *J* = 8'6, 7'6 i 1'2 Hz, 1H, H-7); 7'32 (dd, *J* = 9'2 i 1'2 Hz, 1H, H-5); 7'63 (ddd, *J* = 9'2, 7'6 i 1'4 Hz, 1H, H-6); 8'01 (sa, 1H, NH); 8'40 (s, 1H, H-3); 8'43 (dd, *J* = 8'6 i 1'4 Hz, 1H, H-8); 8'58 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 24'9 (q, CH₃); 56'2 (q, OCH₃); 62'1 (q, OCH₃); 106'0 (d, C-3); 114'6 (s, C-2); 116'4 (d, C-5); 121'6 (d, C-8); 122'1 (s, C-9a); 124'6 (s, C-8a); 126'9 (d, C-7); 129'1 (s, C-4a); 133'1 (d, C-6); 138'8 (s, C-10a); 140'4 (s, C-4); 142'6 (s, C-1); 168'6 (s, C=O); 176'9 (s, C=O).

EM (IE): 313 (M+1, 8); 312 (M⁺, 34); 283 (100); 255 (29).

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{16}N_2O_4 \cdot 1/2CH_2Cl_2$: C, 59'24; H, 4'83; N, 7'90. Trobada: C, 59'04; H, 5'20; N, 7'97.

2-Amino-3-bromo-1-hidroxi-4-metoxiacridona (110).



Sobre una dissolució de 95 mg (0'3 mmol) de la 2-acetilaminoacridona **109** i 59 mg (0'6 mmol) de KSCN en 5 ml de MeOH i a la temperatura de 0°C s'addiciona una dissolució de Br₂ en 1 ml de MeOH saturat de NaBr. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 3 hores. Transcorregut aquest temps, s'evapora el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en CH₂Cl₂ i es renta amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃. La fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona un sòlid que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. L'elució amb CH₂Cl₂/ MeOH (98:2) proporciona 6 mg (6%) de l'acridona **110**.

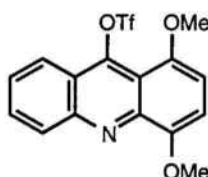
IR (Film): 3350, 1601, 1531, 1080, 760 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 3'19 (s, 3H, OCH₃); 6'01 (sa, 1H); 6'63 (sa, 1H); 7'44 (dd, *J* = 8'0 i 7'6 Hz, 1H, H-7); 7'56 (d, *J* = 8'3 Hz, 1H, H-5); 7'72 (dd, *J* = 8'3 i 7'6 Hz, 1H, H-6); 8'42 (d, *J* = 8'0 Hz, 1H, H-8); 9'69 (sa, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 52'2 (q, OCH₃); 94'8 (s, C-3); 99'7 (s, C-9a); 118'3 (d, C-5); 125'0 (d, C-8); 125'2 (s, C-2); 126'7 (s, C-8a); 126'8 (d, C-7); 133'2 (s, C-4a); 133'3 (d, C-6); 135'1 (s, C-10a); 137'7 (s, C-4); 139'4 (s, C-1); 162'1 (s, C=O).

EM (IE): 336 (M+2, 18); 334 (M⁺, 22); 321 (81); 319 (84); 241 (17); 239 (24); 226 (33); 72 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 333'9954; calculades per C₁₄H₁₁N₂O₃Br, 333'9953.

1,4-Dimetoxi-9-(trifluorometilsulfonilo)acridina (119).

Sobre una dissolució de 1'0 g (3'9 mmol) de la dimetoxiacridona **100** en 18 ml de CH₂Cl₂ s'addicionen successivament 95 mg (0'8 mmol) de DMAP, 0'6 ml (5'5 mmol) de 2,6-lutidina i 0'8 ml (4'7 mmol) de TFMSAA sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agita 2 hores a 0 °C i, a continuació, 1 hora a temperatura ambient. Finalment, aquesta solució orgànica es renta 2 cops amb H₂O, s'asseca i s'evapora a pressió reduïda, i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb hexà/ CH₂Cl₂ (50:50) s'obtenen 1'3 g (87%) d'un sòlid groc identificat com a l'acridina **119**.

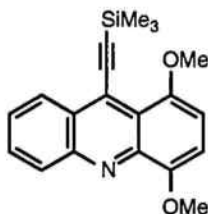
IR (KBr): 1253, 1030 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 4'04 (s, 3H, OCH₃); 4'14 (s, 3H, OCH₃); 6'83 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-2); 7'01 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-3); 7'68 (dd, *J* = 8'5 i 7'8 Hz, 1H, H-7); 7'86 (dd, *J* = 8'5 i 7'8 Hz, 1H, H-6); 8'22 (d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-5); 8'43 (d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 55'2 (q, OCH₃); 56'3 (q, OCH₃); 104'2 (d, C-2); 106'6 (d, C-3); 113'3 (s, C-9a); 118'5 (q, CF₃); 119'1 (s, C-8a); 120'7 (d, C-7); 122'5 (s, C-4a); 127'6 (d, C-6); 129'8 (d, C-8); 130'9 (d, C-5); 144'2 (s, C-10a); 147'2 (s, C-1); 148'7 (s, C-4); 148'8 (s, C-9).

EM (IE): 388 (M+1, 9); 387 (M⁺; 42); 254 (100); 226 (69).

Masses d'alta resolució: mesurades a 387'0394; calculades per C₁₆H₁₂F₃NO₅S, 387'0388.

1,4-Dimetoxi-9-(trimetilsililetinil)acridina (120).

Sobre una dissolució de 1'2 g (3'1 mmol) de l'acridina **119** en 10 ml de THF anhidre s'afegeixen, sota atmosfera de nitrogen, 0'3 g (0'3 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1'6 ml (9'3 mmol) de DIEA i 1'3 ml (9'3 mmol) de TMSA. La mescla s'agita a la temperatura de reflux durant 5 hores. A continuació, el dissolvent s'evapora a sequedat i el residu obtingut es dissol en CH_2Cl_2 . Aquesta solució orgànica, un cop rentada tres vegades amb H_2O , assecada i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH_2Cl_2 (50:50) proporcionen 1'0 g (98%) de la trimetilsililetinilacridina **120** (sòlid vermell).

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a 110-111 °C.

IR (Film): 2810, 1608, 1527, 1468 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0'41 (s, 9H, 3CH_3); 3'99 (s, 3H, OCH_3); 4'11 (s, 3H, OCH_3); 6'75 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-2); 6'93 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-3); 7'63 (dd, $J = 8'0$ i $7'2$ Hz, 1H, H-7); 7'78 (dd, $J = 8'4$ i $7'2$ Hz, 1H, H-6); 8'35 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-5); 8'64 (d, $J = 8'0$ Hz, 1H, H-8).

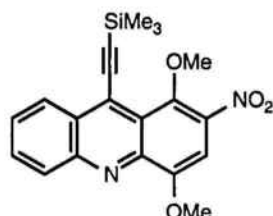
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 0'0 (q, CH_3); 55'8 (q, OCH_3); 56'1 (q, OCH_3); 101'5 (s, $\equiv\text{C-Si}$); 103'9 (d, C-2); 105'7 (d, C-3); 111'8 (s, $\equiv\text{C-C}_9$); 120'5 (s, C-9a); 126'4 (d, C-7); 126'9 (d, C-6); 127'5 (s, C-9); 129'9 (d, C-5); 130'0 (s, C-8a); 130'3 (d, C-8); 142'1 (s, C-4a); 147'0 (s, C-1); 149'4 (s, C-4 i C-10a).

EM (IE): 336 ($\text{M}+1$, 10); 335 (M^+ , 36); 320 (100); 306 (13); 290 (10); 262 (14).

Masses d'alta resolució: mesurades a 335'1336; calculades per $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Si}$, 335'1341.

Anàlisi elemental calculada per $C_{20}H_{21}NO_2Si \cdot 1/2CH_2Cl_2$: C, 69'84; H, 6'19; N, 4'05. Trobada: C, 69'70; H, 6'42; N, 4'09.

1,4-Dimetoxi-2-nitro-9-(trimetilsililetinil)acridina (121).



Sobre una dissolució de 0'2 g (6'0 mmol) de la trimetilsililetinilacridina **120** en 12 ml d'Ac₂O s'afegeixen 0'8 ml d'una solució 0'9 M d'HNO₃ en Ac₂O. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 15 minuts. Transcorregut aquest temps, s'addicionen 3'2 ml més de la solució 0'9 M d'HNO₃ en Ac₂O. La nova mescla s'agita a la mateixa temperatura 15 minuts més. Tot seguit es neutralitza amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona 0'2 g (91%) d'un sòlid groc corresponent al producte nitrat **121**.

Una mostra cristal·litzada amb acetona fon a 211-216 °C.

IR (KBr): 1605, 1584, 1561, 1411, 1335 cm⁻¹.

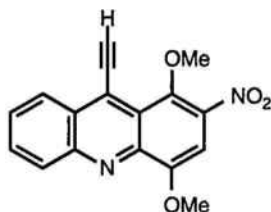
¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 0'43 (s, 9H, 3CH₃); 4'10 (s, 3H, OCH₃); 4'20 (s, 3H, OCH₃); 7'39 (s, 1H, H-3); 7'73 (dd, *J* = 8'5 i 7'2 Hz, 1H, H-7); 7'90 (dd, *J* = 8'5 i 7'2 Hz, 1H, H-6); 8'38 (d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-5); 8'65 (d, *J* = 8'5 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 0'0 (q, CH₃); 56'8 (q, OCH₃); 64'2 (q, OCH₃); 100'3 (s, ≡C-Si); 100'9 (s, ≡C-C₉); 101'0 (d, C-3); 114'9 (s, C-9a); 121'5 (s, C-2); 122'3 (s, C-9); 126'6 (d, C-7); 126'7 (s, C-8a); 128'5 (d, C-6); 130'5 (d, C-5); 131'9 (d, C-8); 142'9 (s, C-1); 145'6 (s, C-4a); 148'4 (s, C-10a); 152'2 (s, C-4).

EM (IE): 381 (M+1, 7); 380 (M⁺, 26); 365 (100); 351 (7).

Masses d'alta resolució: mesurades a 380'1207; calculades per $C_{20}H_{20}N_2O_4Si$, 380'1192.

1,4-Dimetoxi-2-nitro-9-etinilacridina (122).



Sobre una dissolució de 137 mg (0'4 mmol) de l'acridina **121** en 4 ml de MeOH s'addicionen 64 mg (1'1 mmol) de fluorur de potassi. La mescla de reacció s'agita a la temperatura de reflux durant 30 minuts. A continuació es deixa refredar i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El residu resultant es dissolt amb CH_2Cl_2 i es renta amb H_2O . La fase orgànica, un cop seca i evaporada, proporciona 110 mg (99%) del compost **122**.

Una mostra cristal·litzada amb acetona fon a 191-195 °C.

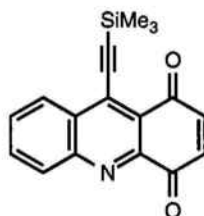
IR (KBr): 3268, 2050, 1603, 1503, 1322 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): 4'10 (s, 3H, OCH_3); 4'19 (s, 3H, OCH_3); 4'40 (s, 1H, $\equiv CH$); 7'39 (s, 1H, H-3); 7'74 (dd, $J = 8'4$ i $7'2$ Hz, 1H, H-7); 7'91 (dd, $J = 8'6$ i $7'2$ Hz, 1H, H-6); 8'39 (d, $J = 8'6$ Hz, 1H, H-5); 8'69 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 50'3 MHz): 56'8 (q, OCH_3); 64'3 (q, OCH_3); 95'0 (d, $\equiv CH$); 101'0 (d, C-3); 101'7 (s, $\equiv C-C_9$); 108'4 (s, C-9a); 121'5 (s, C-2); 126'4 (d, C-7); 126'7 (s, C-9); 127'3 (s, C-8a); 128'8 (d, C-6); 130'5 (d, C-5); 132'0 (d, C-8); 145'2 (s, C-1); 148'3 (s, C-4a); 149'1 (s, C-10a); 152'2 (s, C-4).

EM (IE): 309 ($M+1$, 6); 308 (M^+ , 22); 293 (100); 204 (30).

Masses d'alta resolució: mesurades a 308'0789; calculades per $C_{17}H_{12}N_2O_4$, 308'0797.

1,4-Dihidro-1,4-dioxo-9-(trimetilsililetinil)acridina (124).

S'addicionen 438 mg (0.8 mmol) de CAN dissolts en 1 ml d'H₂O sobre una dissolució formada per 124 mg (0.4 mmol) de la trimetilsililetinilacridina **120** i 3 ml de MeCN. La mescla s'agita a temperatura ambient 10 minuts. Tot seguit, s'afegeixen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. De la fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, s'obtenen 105 mg (86%) d'un sòlid negre identificat com a 1,4-dihidro-1,4-dioxo-9-(trimetilsililetinil)acridina (**124**).

Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 115-116 °C.

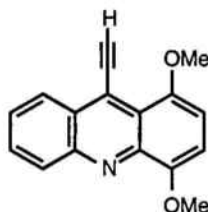
IR (KBr): 2810, 1720, 1667, 1612, 1249 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 0.44 (s, 9H, 3CH₃); 7.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2); 7.22 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-3); 7.83 (dd, *J* = 8.4 i 7.6 Hz, 1H, H-7); 7.95 (dd, *J* = 8.6 i 7.6 Hz, 1H, H-6); 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-5); 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.4 MHz): -0.2 (q, CH₃); 99.0 (s, ≡C-Si); 116.9 (s, ≡C-C₉); 127.8 (d, C-7); 129.8 (s, C-9a); 130.7 (d, C-6); 131.2 (s, C-9); 132.0 (d, C-5); 132.3 (s, C-8a); 133.2 (d, C-8); 138.6 (d, C-2); 140.6 (d, C-3); 146.6 (s, C-4a); 148.7 (s, C-10a); 183.0 (s, C=O); 183.1 (s, C=O).

EM (IE): 306 (M+1, 15); 305 (M⁺, 48); 304 (54); 262 (100); 232 (34).

Masses d'alta resolució: mesurades a 305.0877; calculades per C₁₈H₁₅NO₂Si, 305.0872.

1,4-Dimetoxi-9-etinilacridina (125).

Sobre una dissolució de 1'0 g (3'0 mmol) de la trimetilsililetinilacridina **120** en 30 ml de MeOH s'afegeixen 0'5 g (9'0 mmol) de KF i s'agita a la temperatura de reflux durant 30 minuts. Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent, obtenint-se un residu que es dissol en CH₂Cl₂ i es renta amb H₂O. La fase orgànica, un cop seca i evaporada, proporciona 764 mg (97%) del compost **125** (sòlid marró).

Una mostra cristal·litzada amb Et₂O fon a 155-157 °C.

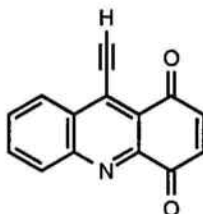
IR (KBr): 2100, 1625, 1460 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3'98 (s, 3H, OCH₃); 4'10 (s, 3H, OCH₃); 4'20 (s, 1H, ≡CH); 6'75 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-2); 6'92 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-3); 7'62 (dd, *J* = 8'4 i 7'4 Hz, 1H, H-7); 7'78 (dd, *J* = 8'6 i 7'4 Hz, 1H, H-6); 8'36 (d, *J* = 8'6 Hz, 1H, H-5); 8'66 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 56'0 (q, OCH₃); 56'1 (q, OCH₃); 85'6 (s, ≡C-C₉); 92'7 (d, ≡CH); 104'1 (d, C-2); 105'8 (d, C-3); 121'0 (s, C-9a); 124'2 (s, C-9); 126'2 (d, C-6); 127'1 (d, C-7); 127'8 (s, C-8a); 130'0 (d, C-8); 130'4 (d, C-5); 141'3 (s, C-4a); 147'5 (s, C-1); 149'3 (s, C-10a); 149'5 (s, C-4).

EM (IE): 264 (M+1, 7); 263 (M⁺, 35); 248 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 263'0940; calculades per C₁₇H₁₃NO₂ 263'0946.

9-Etinil-1,4-dihidro-1,4-dioxoacridina (126).

Una dissolució de 438 mg (0'8 mmol) de CAN en 1 ml d'H₂O s'afegeix sobre una dissolució de 100 mg (0'4 mmol) de l'acridina **125** en 3 ml de MeCN. La barreja s'agita 10 minuts a temperatura ambient. Tot seguit, s'addicionen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb CH₂Cl₂ s'obtenen 47 mg (50%) del compost **126**.

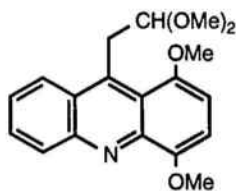
IR (Film): 2160, 1683, 1658, 1610, 1342 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 4'33 (s, 1H, ≡CH); 7'16 (d, *J* = 10'6 Hz, 1H, H-2); 7'25 (d, *J* = 10'6 Hz, 1H, H-3); 7'85 (dd, *J* = 8'4 i 7'4 Hz, 1H, H-7); 7'98 (dd, *J* = 8'4 i 7'4 Hz, 1H, H-6); 8'47 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-5); 8'65 (d, *J* = 8'4 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 129'4 (d, C-6); 132'1 (d, C-7); 132'3 (d, C-5); 133'0 (d, C-8); 138'6 (d, C-2); 141'1 (d, C-3).

EM (IE): 235 (M+2, 100); 234 (M+1, 41); 233 (M⁺, 25); 206 (18).

Masses d'alta resolució: mesurades a 233'0471; calculades per C₁₅H₇NO₂, 233'0477.

1,4-Dimetoxi-9-(2,2-dimetoxietil)acridina (128).

Una dissolució de 300 mg (0'9 mmol) de **120** en 1'5 ml de DMF anhidra s'afegeix sobre una solució de NaOMe en MeOH preparada a partir de 85 mg (3'7 mmol) de Na i 1'3 ml de MeOH anhidre. Aquesta mescla negra s'escalfa a 60 °C durant 2 hores. Finalitzat aquest temps, s'afegeixen 4 ml d'H₂O i s'extreu amb Et₂O. Les fases etèries es renten amb H₂O, s'assequen i s'evaporen a sequedat per proporcionar 250 mg (85%) d'un oli taronja identificat com l'acetal **128**.

IR (Film): 1625, 1463, 1245 cm⁻¹.

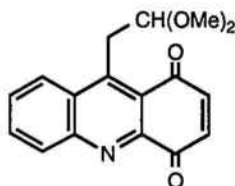
¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 3'27 (s, 6H, 2OCH₃); 3'92 (s, 3H, OCH₃); 4'06 (s, 3H, OCH₃); 4'20 (d, *J* = 5'0 Hz, 2H, CH₂); 4'80 (t, *J* = 5'0 Hz, 1H, CH); 6'63 (d, *J* = 8'2 Hz, 1H, H-2); 6'83 (d, *J* = 8'2 Hz, 1H, H-3); 7'52 (dd, *J* = 8'8 i 7'4 Hz, 1H, H-7); 7'73 (dd, *J* = 8'9 i 7'4 Hz, 1H, H-6); 8'33 (d, *J* = 8'9 Hz, 1H, H-5); 8'51 (d, *J* = 8'8 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 33'9 (t, CH₂); 53'4 (q, 2OCH₃); 54'3 (q, OCH₃); 55'1 (q, OCH₃); 101'5 (d, CH); 104'0 (d, C-2); 106'0 (d, C-3); 118'8 (s, C-9a); 124'6 (d, C-6); 124'8 (d, C-7); 126'1 (s, C-8a); 128'5 (d, C-8); 129'4 (d, C-5); 141'2 (s, C-9); 141'4 (s, C-4a); 146'4 (s, C-10a); 148'5 (s, C-1); 149'4 (s, C-4).

EM (IE): 328 (M+1, 1); 327 (M⁺, 5); 253 (16); 238 (19); 75 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 327'1457; calculades per C₁₉H₂₁NO₄, 327'1470.

1,4-Dihidro-1,4-dioxo-9-(2,2-dimetoxietil)acridina (**127**).



Una dissolució de 767 mg (1'4 mmol) de CAN en 1'5 ml d'H₂O s'afegeix sobre una dissolució de 229 mg (0'7 mmol) de l'acetal **128** en 4'5 ml de MeCN. La barreja s'agita 10 minuts a temperatura ambient. A continuació, s'addicionen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona 200 mg (96%) d'un oli negre identificat com a **127**.

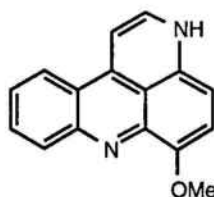
IR (Film): 1682, 1662, 1269, 1115 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 3'38 (s, 6H, 2OCH_3); 4'07 (d, $J = 5'4$ Hz, 2H, CH_2); 4'69 (t, $J = 5'4$ Hz, 1H, CH); 7'09 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-2); 7'20 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-3); 7'76 (dd, $J = 8'4$ i $7'1$ Hz, 1H, H-7); 7'91 (dd, $J = 8'0$ i $7'1$ Hz, 1H, H-6); 8'41 (d, $J = 8'0$ Hz, 1H, H-5); 8'51 (d, $J = 8'4$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 33'1 (t, CH_2); 54'9 (q, 2OCH_3); 105'2 (d, CH); 123'5 (s, C-9a); 127'3 (d, C-6); 129'4 (d, C-7); 130'0 (s, C-8a); 131'9 (d, C-8); 132'6 (d, C-5); 137'9 (d, C-2); 141'6 (d, C-3); 146'8 (s, C-9); 148'1 (s, C-4a); 149'7 (s, C-10a); 183'8 (s, C=O); 186'4 (s, C=O).

EM (IE): 299 ($\text{M}+2$, 1); 297 (M^+ , 1); 267 (45); 235 (66); 222 (28); 83 (100).

3H-6-Metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (129).



Sobre una dissolució de 217 mg (0'8 mmol) de l'etinilacridina **125** en 2 ml de DMF anhidra s'addicionen 190 mg (2'0 mmol) de diformilamidur sòdic.⁴ La mescla s'agita a la temperatura de reflux durant 30 minuts. Tot seguit, un cop refredada, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es dissol en CH_2Cl_2 i es renta amb H_2O . De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:2) proporcionen 109 mg (55%) del compost tetracíclic **129**.

Una mostra cristal·litzada amb AcOEt fon a 148-150 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1686, 1599, 1573, 1460 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 3'85 (s, 3H, OCH_3); 6'75 (d, $J = 7'8$ Hz, 1H, H-8); 6'85 (dd, $J = 8'0$ i $7'5$ Hz, 1H, H-10); 6'99 (d, $J = 5'0$ Hz, 1H, H-1); 7'18 (dd, $J =$

7'8 i 7'5 Hz, 1H, H-9); 7'20 (d, $J = 9'0$ Hz, 1H, H-4); 7'23 (d, $J = 9'0$ Hz, 1H, H-5); 7'66 (d, $J = 8'0$ Hz, 1H, H-11); 8'37 (d, $J = 5'0$ Hz, 1H, H-2).

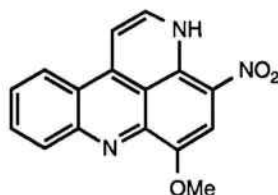
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50'3 MHz): 56'3 (q, OCH_3); 106'1 (d, C-1); 115'1 (d, C-4); 115'3 (d, C-5); 115'6 (d, C-8); 117'4 (s, C-11a); 118'7 (s, C-11c); 121'0 (d, C-10); 123'9 (d, C-11); 125'2 (s, C-6); 131'5 (d, C-9); 137'2 (s, C-6a); 139'2 (2s, C-7a i C-11b); 144'5 (s, C-3a); 150'3 (d, C-2).

EM (IE): 249 ($\text{M}+1$, 11); 248 (M^+ , 45); 234 (21); 233 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 248'0938; calculades per $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 248'0949.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$: C, 73'95; H, 5'52; N, 9'58. Trobada: C, 73'67; H, 5'42; N, 9'64.

3H-6-Metoxi-4-nitropirido[2,3,4-*k*]acridina (134).



Sobre una dissolució de 100 mg (0'4 mmol) de la metoxipiridoacridina **129** en 3 ml d' Ac_2O refredada a 0 °C s'addicionen 144 mg (0'6 mmol) de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ dissolts en 6 ml d' Ac_2O . La barreja s'agita 3 hores a aquesta temperatura. Posteriorment, es neutralitza amb una solució aquosa de NaOH al 50% i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, un cop seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) proporcionen 60 mg (51%) del producte nitrat **134**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a 220-223 °C.

IR (KBr): 3390, 1609, 1578, 1263 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 4'12 (s, 3H, OCH_3); 6'40 (s, 1H, H-5); 7'83 (ddd, $J = 7'7$, 7'5 i 0'5 Hz, 1H, H-10); 7'92 (ddd, $J = 7'7$, 7'5 i 0'5 Hz, 1H, H-9); 8'40 (dd,

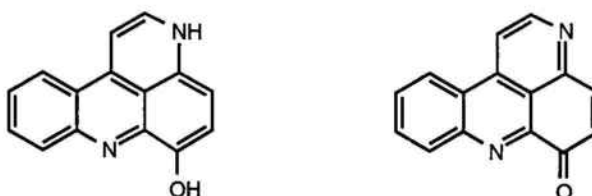
$J = 7.7$ i 0.5 Hz, 1H, H-8); 8.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-1); 8.56 (dd, $J = 7.7$ i 0.5 Hz, 1H, H-11); 9.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.4 MHz): 57.0 (q, OCH_3); 108.1 (d, C-5); 118.5 (s, C-11c); 118.8 (d, C-1); 122.3 (s, C-11a); 122.9 (d, C-11); 130.0 (d, C-10); 131.7 (d, C-9); 132.0 (d, C-8); 137.1 (s, C-11b); 145.1 (s, C-7a); 146.6 (s, C-3a); 149.8 (d, C-2); 164.4 (s, C-6); 183.3 (s, C-6a).

EM (IE): 293 (M^+ , 4); 262 (42); 233 (52); 205 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 293.0798; calculades per $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 293.0800.

3H-6-Hidroxipirido[2,3,4-*k*]acridina (135); 6H-pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (112).



Sobre una dissolució de 0.4 g (1.6 mmol) de la metoxipiridoacridina **129** en 20 ml de CH_2Cl_2 s'addicionen 8.3 ml (8.3 mmol) de BBr_3 sota atmosfera de nitrogen i a -78°C . La mescla de reacció s'agita augmentant gradualment la temperatura fins a -30°C durant un període de 90 minuts. A continuació, es torna a incrementar la temperatura de forma gradual fins a 20°C durant 30 minuts més. Transcorregut aquest temps, s'afegeix una solució aquosa saturada de NaHCO_3 fins a neutralitzar la mescla de reacció i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica s'asseca i s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se la hidroxipiridoacridina **135**.

IR (KBr): 3430, 1588, 1318, 1052 cm^{-1} .

^1H -RMN (CD_3OD , 300 MHz): 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-4); 7.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1); 7.09 (dd, $J = 8.5$ i 7.1 Hz, 1H, H-10); 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8); 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5); 7.51 (dd, $J = 8.4$ i 7.1 Hz, 1H, H-9); 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11); 7.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CD_3OD , 75'4 MHz): 104'1 (d, C-1); 106'1 (d, C-4); 116'3 (s, C-11a); 118'6 (d, C-5); 121'1 (s, C-11c); 121'6 (d, C-8); 124'0 (d, C-10); 126'1 (d, C-11); 127'0 (s, C-11b); 132'9 (s, C-7a); 136'1 (d, C-9); 139'5 (s, C-6a); 141'8 (s, C-3a); 143'2 (d, C-2); 150'3 (s, C-6).

EM (IE): 235 ($\text{M}+1$, 26); 234 (M^+ , 100); 205 (27); 117 (17).

Masses d'alta resolució: mesurades a 234'0790; calculades per $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, 234'0793.

La hidroxipiridoacridina **135** es dissol en 12 ml de MeCN i sobre aquesta dissolució s'afegeixen 883 mg (0'2 mmol) de CAN dissolts en 4 ml d' H_2O . La barreja s'agita 15 minuts a 0 °C. A continuació, s'afegeixen 10 ml d' H_2O i s'extreu amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica, seca i evaporada a sequedat, proporciona 281 mg (75%) d'un sòlid groc identificat com a la piridoacridona **112**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a més de 300 °C.

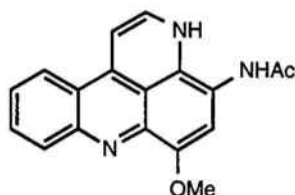
IR (KBr): 1664, 1610, 1384 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 6'98 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-5); 7'87 (d, $J = 10'5$ Hz, 1H, H-4); 7'91 (t, $J = 7'5$ Hz, 1H, H-10); 7'98 (t, $J = 7'5$ Hz, 1H, H-9); 8'39 (d, $J = 6'0$ Hz, 1H, H-1); 8'59 (d, $J = 7'5$ Hz, 1H, H-8); 8'62 (d, $J = 7'5$ Hz, 1H, H-11); 9'00 (d, $J = 6'0$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 116'3 (d, C-1); 118'2 (s, C-11c); 122'8 (d, C-11); 123'2 (s, C-11a); 130'6 (d, C-10); 131'6 (d, C-9); 133'1 (2d, C-5 i C-8); 136'8 (s, C-11b); 143'1 (d, C-4); 145'8 (s, C-6a); 146'1 (s, C-7a); 149'1 (d, C-2); 151'1 (s, C-3a); 183'6 (s, C=O).

EM (IE): 234 ($\text{M}+2$, 17); 233 ($\text{M}+1$, 32); 232 (M^+ , 65); 204 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 232'0631; calculades per $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$, 232'0637.

3H-4-Acetilamino-6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (136).

Una dissolució de 136 mg (0'5 mmol) de la nitropiridoacridina **134** i 0'5 g (2'0 mmol) de SnCl_2 s'agita a la temperatura de reflux durant 2 hores. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es dissol en 10 ml d' Ac_2O . La mescla obtinguda s'agita a la temperatura de reflux durant 30 minuts i a continuació s'evapora a sequedat, de manera que s'obté una pasta que es dissol en CH_2Cl_2 i es renta amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgànica seca i evaporada a pressió reduïda proporciona 78 mg (55%) de **136**.

Una mostra cristal·litzada amb CH_2Cl_2 fon a 128-132 °C.

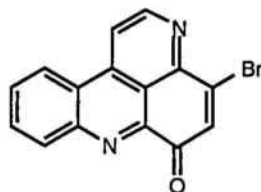
IR (KBr): 2939, 1764 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 2'50 (s, 3H, CH_3); 3'95 (s, 3H, OCH_3); 6'91 (dd, $J = 8'6$ i 1'0 Hz, 1H, H-8); 7'00 (ddd, $J = 8'2$, 7'6 i 1'0 Hz, 1H, H-10); 7'09 (d, $J = 5'1$ Hz, 1H, H-1); 7'18 (s, 1H, H-5); 7'34 (ddd, $J = 8'6$, 7'6 i 1'4 Hz, 1H, H-9); 7'76 (dd, $J = 8'2$ i 1'4 Hz, 1H, H-11); 8'48 (d, $J = 5'1$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75'4 MHz): 21'0 (q, CH_3); 56'4 (q, OCH_3); 106'5 (d, C-5); 109'1 (d, C-1); 115'8 (d, C-8); 116'7 (s, C-11a); 118'9 (s, C-11c); 121'2 (d, C-10); 123'6 (s, C-4); 123'8 (d, C-11); 129'9 (s, C-6); 131'7 (d, C-9); 135'7 (s, C-3a); 136'2 (s, C-6a); 139'0 (s, C-11b); 139'6 (s, C-7a); 150'4 (d, C-2); 170'2 (s, C=O).

EM (IE): 306 ($\text{M}+1$, 15); 305 (M^+ , 1); 264 (71); 249 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 306'1255; calculades per $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$, 306'1242.

6H-4-Bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (138).

Sobre una dissolució de 23 mg (0'1 mmol) de la 6-hidroxipiridoacridina **135** en 3 ml de DMF refredada a 0 °C s'addicionen 17 mg (0'1 mmol) de NBS. La mescla de reacció s'agita a aquesta temperatura durant 30 minuts. Tot seguit, s'evapora el dissolvent i el residu resultant es dissol amb CH₂Cl₂ i es renta amb H₂O. De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/ MeOH (99:1) proporcionen 15 mg (53%) de la 4-bromopiridoacridona **138** en forma de sòlid groc.

Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 132-133 °C.

IR (KBr): 1697, 1658, 1180 cm⁻¹.

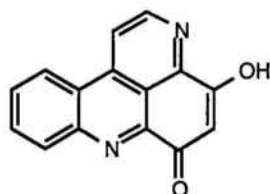
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7'55 (s, 1H, H-5); 7'93 (ddd, *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-10); 7'99 (ddd, *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-9); 8'47 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-1); 8'55 (dd, *J* = 8'0 i 1'0 Hz, 1H, H-8); 8'62 (dd, *J* = 8'0 i 1'0 Hz, 1H, H-11); 9'10 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 50'3 MHz): 116'6 (d, C-1); 121'8 (s, C-11a); 122'0 (d, C-11); 130'0 (d, C-10); 131'5 (d, C-9); 131'9 (d, C-8); 134'9 (s, C-4); 135'1 (d, C-5); 136'1 (s, C-11b); 142'9 (s, C-11c); 144'3 (s, C-6a); 144'6 (s, C-7a); 147'8 (d, C-2); 148'1 (s, C-3a); 180'0 (s, C=O).

EM (IE): 312 (M+2, 57); 310 (M⁺, 44); 284 (50); 282 (50); 232 (30); 231 (16); 83 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 309'9736; calculades per C₁₅H₇N₂OBr, 309'9742.

6H-4-Hidroxipirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (139); 6H-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (138).



Sobre una dissolució de 50 mg (0'2 mmol) de la metoxipiridoacridina **129** en 5 ml de DMF refredada a 0 °C s'addicionen 35 mg (0'2 mmol) de NBS. La mescla de reacció s'agita a aquesta temperatura durant 30 minuts. Tot seguit, s'evapora el dissolvent i el residu resultant es dissol amb CH₂Cl₂ i es renta amb H₂O. De la fase orgànica, seca i evaporada, s'obté un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb hexà/ CH₂Cl₂ (50:50) proporcionen 4 mg (6%) de 6H-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona, mentre que en eluir amb CH₂Cl₂/ MeOH (99:1) s'obtenen 41 mg (82%) d'un sòlid identificat com a la 4-hidroxipiridoacridona **139**.

Dades espectroscòpiques de la 6H-4-hidroxipirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**139**):

Una mostra cristal·litzada amb CH₂Cl₂ fon a 137-138 °C.

IR (KBr): 3520, 1708, 1665, 1579 cm⁻¹.

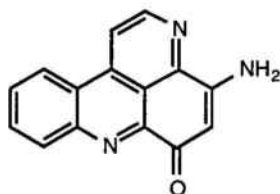
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7'16 (s, 1H, H-5); 7'94 (dd, *J* = 8'5 i 8'0 Hz, 1H, H-10); 8'01 (dd, *J* = 8'5 i 8'0 Hz, 1H, H-9); 8'39 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-1); 8'64 (2d, *J* = 8'5 Hz, 2H, H-8 i H-11); 8'78 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 116'6 (d, C-1); 118'9 (s, C-11c); 122'8 (d, C-11); 123'5 (s, C-11a); 130'9 (d, C-10); 131'8 (d, C-9); 132'1 (d, C-5); 133'4 (d, C-8); 137'2 (s, C-11b); 146'0 (s, C-7a); 146'4 (s, C-6a); 148'6 (d, C-2); 151'0 (s, C-3a); 177'0 (s, C-4); 183'2 (s, C=O).

EM (IE): 249 (M+1, 100); 248 (M⁺, 5); 205 (35).

Masses d'alta resolució: mesures a 248'0940; calculades per $C_{15}H_8N_2O_2$, 248'0936.

6H-4-Aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (111).



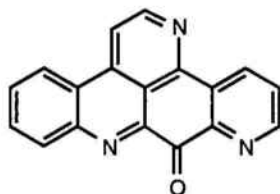
Sobre una dissolució de 44 mg (0.1 mmol) de la 4-bromopiridoacridona **138** en 7 ml d'*i*-PrOH s'addicionen 7 ml d'una solució aquosa de NH_3 al 20%. La mescla de reacció s'escalfa a 80°C durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Les fraccions eluïdes amb CH_2Cl_2 / MeOH (98:2) proporcionen 11 mg (31%) de 6H-4-aminopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**111**).

IR (KBr): 3280, 1584 cm^{-1} .

1H -RMN (DMSO, 200 MHz): 5'97 (s, 1H, H-5); 7'64 (sa, 2H, NH_2); 7'91 (t, $J = 7'9$ Hz, 1H, H-9); 8'00 (t, $J = 7'9$ Hz, 1H, H-10); 8'32 (d, $J = 7'9$ Hz, 1H, H-8); 8'87 (d, $J = 5'6$ Hz, 1H, H-1); 8'90 (d, $J = 7'9$ Hz, 1H, H-11); 9'02 (d, $J = 5'6$ Hz, 1H, H-2).

EM (IE): 249 ($M+2$, 14); 248 ($M+1$, 31); 247 (M^+ , 82); 219 (100).

9H-Quino[4,3,2-*de*][1,7]fenantrolin-9-ona (144).



Sota atmosfera de nitrogen s'addicionen 95 mg (0'1 mmol) de propenal dimetilhidrazona¹⁰ sobre una dissolució de 45 mg (0'2 mmol) de la piridoacridona

112 en 1'5 ml de MeCN anhidre i 1'5 ml de MeOH anhidre. La mescla de reacció se sotmet a una pressió de 10 Kbar a temperatura ambient durant 24 hores. Passat aquest temps, s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es dissol en 3 ml de MeCN. Sobre aquesta dissolució s'afegeixen 213 mg (0'4 mmol) de CAN dissolts en 1 ml d'H₂O i la barreja s'agita 15 minuts a 0 °C. A continuació s'afegeixen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, seca i evaporada a pressió reduïda, proporciona un residu que es purifica per columna sobre gel de sílice. De les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/ MeOH (99:1) es recuperen 7 mg de la piridoacridona **112**, mentre que eluint amb CH₂Cl₂/ MeOH (98:2) s'obtenen 22 mg (40%) del compost pentacíclic **144**.

IR (KBr): 1691, 1650, 1600, 1580 cm⁻¹.

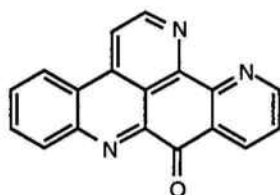
¹H-RMN (CDCl₃/ CD₃OD (3'5:1'5), 500 MHz): 7'66 (dd, *J* = 8'0 i 4'5 Hz, 1H, H-12); 7'80 (ddd, *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-5); 7'86 (ddd, *J* = 8'0, 7'5 i 1'0 Hz, 1H, H-6); 8'39 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-3); 8'40 (dd, *J* = 8'0 i 1'0 Hz, 1H, H-7); 8'56 (dd, *J* = 8'0 i 1'0 Hz, 1H, H-4); 8'79 (dd, *J* = 4'5 i 1'5 Hz, 1H, H-11); 8'93 (d, *J* = 5'5 Hz, 1H, H-2); 9'08 (dd, *J* = 8'0 i 1'5 Hz, 1H, H-13).

¹³C-RMN (CDCl₃/ CD₃OD (3'5:1'5), 75'4 MHz): 117'1 (d, C-3); 117'5 (s, C-13c); 123'7 (d, C-4); 124'1 (s, C-3b); 129'3 (d, C-12); 131'6 (d, C-5); 132'7 (d, C-6); 132'9 (d, C-7); 134'3 (s, C-13a); 135'0 (d, C-13); 138'6 (s, C-3a); 146'0 (s, C-7a); 147'5 (s, C-9a); 148'0 (s, C-13b); 149'4 (s, C-8a); 149'7 (d, C-2); 152'8 (d, C-11); 181'3 (s, C-9).

EM (IE): 285 (M+2, 57); 284 (M+1, 37); 283 (M⁺, 72); 255 (100); 228 (40); 201 (34); 175 (13).

Masses d'alta resolució: mesurades a 283'0747; calculades per C₁₈H₉N₃O, 283'0746.

Ascididemina :9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]fenantrolin-9-ona.



Sota atmosfera de nitrogen s'addicionen 19 mg (0'2 mmol) de propenal dimetilhidrazona¹⁰ sobre una dissolució de 15 mg (0'05 mmol) de la 4-bromopiridoacridona **138** en 2 ml de MeCN anhidre. La mescla de reacció se sotmet a una pressió de 10 Kbar a 80°C durant 18 hores. Passat aquest temps, s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se un residu que es dissol en 3 ml de MeCN. Sobre aquesta dissolució s'afegeixen 53 mg (0'1 mmol) de CAN dissolts en 1 ml d'H₂O i la barreja s'agita 15 minuts a 0 °C. A continuació s'afegeixen 5 ml d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂. La fase orgànica, seca i evaporada a sequedat, proporciona un residu que es purifica per columna sobre gel de sílice. De les fraccions eluïdes amb CH₂Cl₂/MeOH (97:3) s'obtenen 3 mg (21%) d'ascididemina.

IR (Film): 1707, 1683, 1578, 1413 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7'69 (dd, *J* = 8'0 i 4'8 Hz, 1H, H-11); 7'98 (ddd, *J* = 8'2, 7'7 i 1'3 Hz, 1H, H-5); 8'06 (ddd, *J* = 8'2, 7'7 i 1'3 Hz, 1H, H-6); 8'59 (d, *J* = 5'6 Hz, 1H, H-3); 8'67 (dd, *J* = 7'7 i 1'3 Hz, 1H, H-7); 8'74 (dd, *J* = 7'7 i 1'3 Hz, 1H, H-4); 8'83 (dd, *J* = 8'0 i 1'8 Hz, H-10); 9'20 (dd, *J* = 4'8 i 1'8 Hz, 1H, H-12); 9'32 (d, *J* = 5'6 Hz, 1H, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75'4 MHz): 117'0 (d, C-3); 118'1 (s, C-13c); 123'0 (d, C-4); 123'5 (s, C-3b); 125'7 (d, C-11); 129'7 (s, C-9a); 131'0 (d, C-5); 132'0 (d, C-6); 132'7 (d, C-7); 136'6 (d, C-10); 138'0 (s, C-3a); 145'5 (s, C-7a); 146'5 (s, C-8a); 149'6 (d, C-2); 152'1 (s, C-13b); 155'4 (d, C-12); 157'0 (s, C-13a).

EM (IE): 284 (M+1, 22); 283 (M⁺, 83); 227 (14); 255 (100).

Masses d'alta resolució: mesurades a 283'0743; calculades per C₁₈H₉N₃O, 283'0746.

7. Conclusions

S'ha assajat la introducció d'un grup formil a la posició 5 dels 2-acetilaminotiazoles **19**, **22-25** mitjançant una litiació seguida de reacció amb DMF i s'ha comprovat que, dels diferents substituents que afavoreixen l'*orto*-litiació, el *N,N*-dietilaminocarbonil és el que ha proporcionat un millor rendiment.

La transformació dels grups *N*-fenilaminocarbonil de **28**, *N,N*-dietilaminocarbonil de **29** i oxazolina de **30** en ester metílic ha requerit condicions enèrgiques que han produït la desformilació i la formació del tiazole **34**.

Els ditians **36**, **37** i **38** s'han sintetitzat a partir de l'àcid 2-acetilamionotiazole-4-carboxílic (**22**) via els formilderivats **28**, **29** i **30**, essent el millor rendiment global el del ditjà **36**.

La transformació dels substituents *N*-fenilaminocarbonil, *N,N*-dietilaminocarbonil i oxazolina presents en els ditians **36**, **37** i **38** en ester metílic només s'ha assolit per **36**. D'aquesta manera s'ha obtingut el 2-acetilamino-5-(1,3-ditian-2-il)tiazole-4-carboxilat de metil (**18**) i s'ha comprovat la baixa reactivitat del seu derivat lític front la *N*-metoxycarbonil-4-quinolona (**9**) per una reacció d'annelació.

S'ha comprovat amb una estructura model que és possible la formació d'un anell de piridina, l'anell E dels alcaloides pentacíclics estudiats, segons el grau d'oxidació del sistema de quinolina de partida. Així, l'acoblament del triflat **54** i TMSA catalitzat per Pd₂(dba)₃.CHCl₃ permet la introducció d'una cadena de dos carbonis funcionalitzada, en canvi, sobre la quinona **49**, emprant les mateixes condicions anteriors, aquest acoblament no es dona.

La formació de l'anell E sobre el sistema tetracíclic de la piridoacridona **4** no ha estat assajat degut a la manca de reactivitat del seu anàleg **49** amb un anell benzènic menys.

S'ha desenvolupat una nova via de síntesi per a la preparació del diazafenalè **46** a partir de la dimetoxiquinolona **54**. Les etapes claus han estat una reacció d'acoblament entre **54** i TMSA, l'addició de diformilamidur sòdic sobre l'acetilè **72** i la posterior ciclació de **73**.

L'extensió de l'anterior metodologia ha permès la preparació de la 4*H*-piran[3,4-*c*]quinolin-4-ona (**74**) i la 3*H*-piran[2,3-*c*]quinolin-3-ona (**81**), comprovant-se per

mètodes espectroscòpics que cap de les esmentades estructures coincideix amb la cherimolina.

L'aplicació de la metodologia de preparació del diazafenalè **46** a l'acridona **100** ha permès la síntesi de **129**. En la síntesi de **129** s'ha reduït el número d'etapes respecte a **46** ja que l'addició de diformilamidur sòdic sobre l'acetilè **125** ha permès en una sola etapa aïllar **129**.

La 6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridina (**129**) és un intermedi sintètic clau ja que permet tant la introducció de substituents a l'anell C com la preparació de sistemes pentacíclics. A partir de **129** s'han preparat nous derivats amb diferents substituents i graus d'oxidació útils per a la síntesi d'alcaloides del grup de les piridoacridines.

La reacció de Diels-Alder entre la 6*H*-pirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**112**) i propenal dimetilhidrazona ha proporcionat el regioisòmer de l'ascididemina **144**. A la literatura només es descriuen exemples de cicloadicions amb quinolinoquinones. La preparació de **144** és el primer exemple de reacció de Diels-Alder amb una iminoquinona tal com **112** i ens ha demostrat que la regioselectivitat d'iminoquinones és idèntica a la de les quinolinoquinones.

La síntesi total de l'ascididemina s'ha realitzat en una seqüència sintètica de 7 etapes a partir de l'1,4-dimetoxiacridona **100**. Les etapes clau han estat les de la preparació de **129** i una reacció de Diels-Alder entre la 6*H*-4-bromopirido[2,3,4-*k*]acridin-6-ona (**138**) i propenal dimetilhidrazona. El substituent brom de la piridoacridona **138** ha dirigit la regioselectivitat de la reacció de Diels-Alder i ha permès assolir l'objectiu final d'aquesta Tesi Doctoral.

Les piridoacridines sintetitzades en aquesta Tesi Doctoral han estat testades en quatre línies antitumorals (P-388D, A-549, HT-29 i SK-MEL-28) i totes elles han resultat actives.

La piridoacridina **144** ha resultat 10 cops més activa que el producte natural en la inhibició del creixement de cèl.lules de limfoma P-388D i 5 cops més inhibint el creixement de cèl.lules de carcinoma de pulmó humà (A-549).

Les 6-metoxipirido[2,3,4-*k*]acridines (**129**) i (**134**) presenten també un elevat caràcter citotòxic i alhora mostren selectivitat front a cèl.lules de carcinoma de pulmó humà (A-549) i de melanoma humà (SK-MEL-28).