



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***“Síntesis de quinazolinas 2,4-disustituídas
a partir de reacciones de cicloadición
tipo Diels-Alder”***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q. HARIM LECHUGA EDUARDO

DIRIGIDA POR:

Dr. MOISÉS ROMERO ORTEGA
Dr. DAVID CORONA BECERRIL
Dr. HORACIO OLIVO HERNANDEZ



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 15 DE JULIO DE 2013



3° (EV. DE GRADO)
OFICIO NO 222/2013

Toluca, México, 10 de mayo de 2013

P. DE MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
HARIM LECHUGA EDUARDO
FACULTAD DE QUIMICA
P R E S E N T E

La que suscribe Directora de la Facultad de Química, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de México, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación de Grado estará formado por:

Dr. Moisés Romero Ortega
PRESIDENTE

Dr. Bernardo Frontana Uribe
SECRETARIO

Dr. Erick Cuevas Yañez
PRIMER VOCAL

Dr. José Norberto Farfán García
SEGUNDO VOCAL

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
TERCER VOCAL

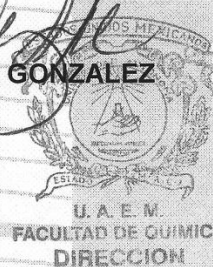
Dra. Ma. Paulina Aydee G. Fuentes Benitez
SUPLENTE

Dra. Rosa María Gómez Espinosa
SUPLENTE

FIRMA

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2013, 50 Aniversario Luctuoso del Poeta Heriberto Enríquez"

M. en A.P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARIA GONZALEZ
DIRECTORA



c.c.p. Archivo

*Para Adriana
Por su amor, paciencia y comprensión.*

AGRADECIMIENTOS

A mi Dios.

Por seguir a mi lado a pesar de mis debilidades y tropiezos, gracias por todas tus bondades. *“No a nosotros, Señor, no a nosotros, sino a tu nombre da gloria, por tú misericordia, por tú fidelidad. Salmos 115:1”*

A mi esposa, Adriana.

Por estar a mi lado sin esperar nada a cambio. Gracias por la comprensión que has tenido conmigo, tu aliento y confianza han sido mi fuerza, sin lo cual me hubiese sido imposible llegar a este momento. Recuerda que tú eres mi inspiración para seguir adelante: te amo.

A mis padres y hermanos.

Quienes han creído siempre en mí. Nunca podre compensar tanto apoyo incondicional. A mis padres les debo mi profesión. Gracias hermanitos por ser mis modelos de humildad.

Al Dr. Moisés.

Le agradezco profundamente no solo por mi formación académica, la cual sin duda fue importante, sino también por la confianza depositada en mí y por su ejemplo de trabajo y dedicación. Todos sus comentarios, consejos y experiencia me han alentado a crecer profesionalmente.

A mis revisores.

Por disponer de su valioso tiempo en la revisión a profundidad de este trabajo. Sus ideas contribuyeron a agregarle valor a nuestra investigación.

A la M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia.

Por su enorme apoyo y eficiencia en la obtención de la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de todos los compuestos generados, y la amplia discusión de los resultados.

A mis compañeros de laboratorio.

A Memo por tener el privilegio de contarte como amigo y colega, tus opiniones han sido muy valiosas para mí, te respeto. A Laura Areli, Arturo, Zaira, Dulce y Nacho por su apoyo en las diversas tareas que realizamos juntos, espero haberles transmitido algo bueno. A mis más grandes amigas Catalina y Angie por todo su apoyo moral.

Mil gracias a todos.
Harim Lechuga Eduardo

*“Oh Señor, tú me has escudriñado y conocido.
Tú conoces mi sentarme y mi levantarme; desde lejos comprendes mis pensamientos.
Tú escudriñas mi senda y mi descanso, y conoces bien todos mis caminos.
Aun antes de que haya palabra en mi boca, he aquí, oh Señor, tú ya la sabes toda.
Por detrás y por delante me has cercado, y tu mano pusiste sobre mí.
Tal conocimiento es demasiado maravilloso para mí; es muy elevado, no lo puedo alcanzar.
¿Adónde me iré de tu Espíritu, o adónde huiré de tu presencia?
Si subo a los cielos, he aquí, allí estás tú; si en el Seol preparo mi lecho, allí estás tú.
Porque tú formaste mis entrañas; me hiciste en el seno de mi madre.
Te alabaré, porque asombrosa y maravillosamente he sido hecho;
maravillosas son tus obras, y mi alma lo sabe muy bien.
No estaba oculto de ti mi cuerpo, cuando en secreto fui formado,
y entretejido en las profundidades de la tierra.
Tus ojos vieron mi embrión, y en tu libro se escribieron todos los
días que me fueron dados, cuando no existía ni uno solo de ellos.
¡Cuán preciosos también son para mí, oh Dios, tus pensamientos!
¡Cuán inmensa es la suma de ellos!
Si los contara, serían más que la arena; al despertar aún estoy contigo.”*
Salmos 139:1-8, 13-18

*“...Si alguno de vosotros se cree sabio según este mundo,
hágase necio a fin de llegar a ser sabio.
Porque la sabiduría de este mundo es necesidad ante Dios.
Pues escrito está:
Él es el que prende a los sabios en su propia astucia.
Y también:
El Señor conoce los razonamientos de los sabios, los cuales son inútiles.
Así que nadie se jacte en los hombres...”*
1 Corintios 3:18-21

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, bajo la dirección del Dr. Moisés Romero Ortega, y con la asesoría del Dr. David Corona Becerril y el Dr. Horacio F. Olivo, con la beca para estudios de Maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología dentro del “Programa Nacional de Posgrados de Calidad”.

ÍNDICE

Contenido	Página
Agradecimientos	iv
Índice	vii
Abreviaturas	viii
1. Resumen	1
2. Summary	2
3. Introducción	3
4. Antecedentes	5
4.1. La reacción de Diels-Alder	5
4.1.1. Azadienos: los 1,3-diazabutadienos	7
4.1.2. Química del bencino como dienófilo	11
4.2. Síntesis de quinazolinas	16
5. Hipótesis	23
6. Objetivos	24
7. Discusión de Resultados	25
7.1. Síntesis de los 1,3-diaza-1,3-dienos 5 a partir de los dimetilacetales de amida 2 .	25
7.2. Síntesis de los 1,3-diaza-1,3-dienos 5 a partir de los reactivos de Vilsmeier-Haack 3 .	32
8. Parte Experimental	48
9. Conclusiones	58
10. Referencias	60
11. Anexos	65
11.1. Artículo científico.	66
11.2. Acuses de envío a la revista Chem. Commun.	70
11.3. Espectros de RMN- ¹ H, ¹³ C y GC-MS de los productos obtenidos.	72

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
DMAD	Acetilendicarboxilato de dimetilo
MeCN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
FDA	Administración de Alimentos y Fármacos
Bn	Bencilo
BHT	Butilhidroxitolueno
<i>n</i> -BuLi	Butillitio
Δ	Calentamiento
M	Concentración Molar
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
ccf	Cromatografía en capa fina
cc	Cromatografía en columna
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
TBAT	Difluorotrifensilicato de tetrabutilamonio
DMF-DMA	Dimetilacetal de la DMF
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DIPEA	Diisopropiletilamina
e ⁻	Electrones
eq	Equivalentes estequiométricos del reactivo
Et	Etilo
Ph	Fenilo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
g	Gramos
Hex	Hexano
h	Horas de reacción

Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
MeOH	Metanol
Me	Metilo
MHz	MegaHertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
min.	Minutos
OM	Orbitales moleculares
HOMO	Orbital Molecular ocupado más alto en energía
LUMO	Orbital Molecular vacío más bajo en energía
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
MW	Radiación de microondas
m/z	Relación masa-carga
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
Rf	Retardation factor (factor de retención)
SNC	Sistema Nervioso Central
t.a.	Temperatura ambiente
LiTMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperiduro de litio
t.r.	Tiempo de reacción
Et ₃ N	Trietilamina
OTf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
W	Watts

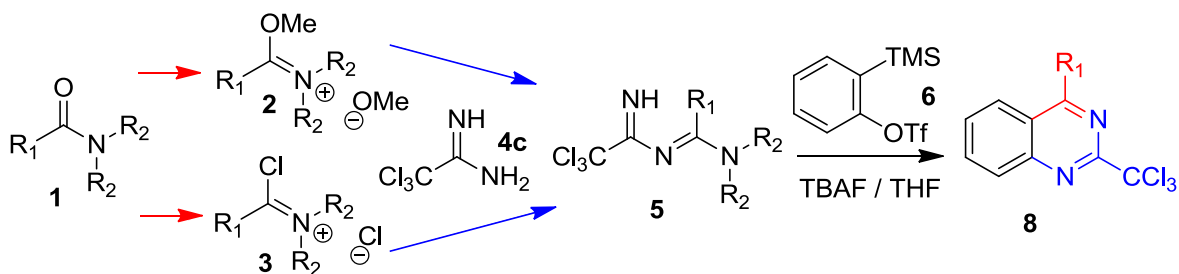
1.- Resumen

Debido a la importancia del núcleo de la quinazolina, ya que sus derivados exhiben una amplia gama de propiedades biológicas, su preparación posee un gran valor en la química orgánica sintética, aunque han sido poco estudiadas estrategias que involucren la reacción de cicloadición [4+2] en la preparación de estos heterociclos.

Este trabajo describe el desarrollo de una eficiente, sencilla y novedosa metodología para la preparación de una serie de 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituidas **8**, obtenidas en rendimientos entre el 69-92%, por medio de la reacción hetero Diels-Alder entre 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** y el bencino (esquema 1). El empleo del triflato del *o*-(trimetilsilil)fenilo **6** como precursor, motivó el análisis de las variables que afectan la formación del arino, destacándose el buen desempeño de TBAF como fuente del ion fluoruro requerido, en comparación con el CsF reportado en previos estudios.

La preparación de 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, útiles en procesos de cicloadición, está limitada principalmente por la disponibilidad de los dimetilacetales de amida **2** necesarios para su formación. Sin embargo, la introducción de sus equivalentes sintéticos como los reactivos de Vilsmeier-Haack **3**, proporcionaron una nueva metodología para la síntesis de 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**. Este nuevo procedimiento requirió, de igual manera, un estudio para la optimización de las condiciones de reacción, obteniendo los mejores resultados de la generación del ion iminio **3** con $(\text{COCl})_2$, su condensación con la tricloroacetamida **4c**, y la neutralización del clorhidrato del 1,3-diaza-1,3-butadieno empleando DIPEA; esta ruta sintética emplea como materia prima a las amidas **1**.

El alcance de la reacción demostró que procede a una buena cantidad de 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituidas **8**, soportando principalmente grupos arilo en el carbono 4.



Esquema 1. Síntesis de 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituidas.

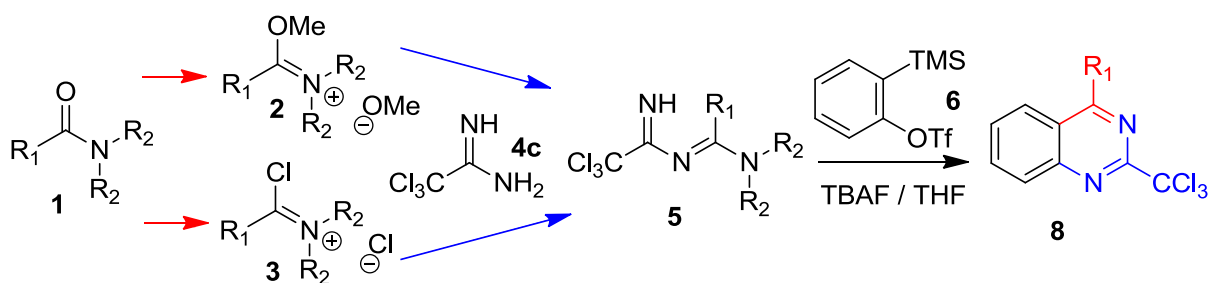
2.- Summary

Quinazoline is a class of fused heterocycle that possesses great importance because of the diverse range of its biological properties. Thus, many new or improved synthetic methods for the preparation of this ring structure are described in the literature; however, strategies involving [4+2] cycloaddition reactions have not been reported, despite their advantages over other protocols.

The hetero Diels-Alder reaction of 1,3-diaza-1,3-butadienes **5** with benzyne under mild reaction conditions, provided a simple, efficient novel approach to a wide range of 4-substituted 2-(trichloromethyl)quinazolines **8** with confirmed biological activity against malaria, in good to excellent yields (69-92%). The use of *o*-(trimethylsilyl)phenyl triflate **6** as precursor prompted an analysis of some variables that influence aryne formation, highlighting TBAF as the source of required fluoride ion in comparison with previous studies that employed CsF.

Since only stable *N,N*-dimethylformamide **2a** and *N,N*-dimethylacetamide **2b** dimethyl acetals gave the corresponding 1,3-diaza-1,3-butadienes **5a-b**, a new methodology was developed using Vilsmeier-Haack reagents **3** as a synthetic equivalent. This procedure afforded different 1,3-diaza-1,3-butadienes **5**, and was optimized by means of three reactions from the amides **1** which involves the following steps: the iminium ion **3** synthesis by (COCl)₂, the corresponding coupling with trichloroacetamide **4c**, and 1,3-diaza-1,3-diene hydrochloride neutralization with DIPEA.

The scope of the reaction is quite general because 11 examples of **8** were produced.



General synthetic route to obtain 4-substituted 2-(trichloromethyl)quinazolines.

3.- Introducción

En nuestros días, dentro de los programas de obtención e innovación de nuevos fármacos, las síntesis confiables, oportunas y formales de tales entidades exigen estudios completos sobre la viabilidad de ciertas metodologías propuestas, las cuales deben emplear transformaciones químicas concretas para garantizar las mejores posibilidades de éxito y aliviar los contratiempos causados a menudo por problemas de tratabilidad química.¹ Es así que de toda la investigación en química orgánica alrededor del mundo, el campo de la química heterocíclica comprende por lo menos la mitad, debido a que estructuras de tipo heterocíclico muchas veces forman el núcleo principal de productos farmacéuticos, agroquímicos y veterinarios.

Particularmente, las 4-(3*H*)-quinazolinonas y las quinazolininas relacionadas (figura 1) son clases de heterociclos fusionados de considerable interés, debido al amplio margen de sus propiedades biológicas y medicinales.

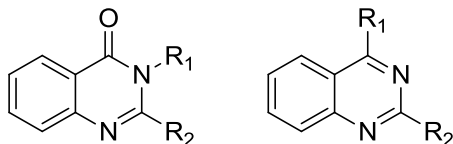


Figura 1. Estructuras de la 4-(3-*H*)-quinazolinona y quinazolinina.

Por ejemplo, algunos derivados de quinazolininas actúan como potentes agentes anticancerígenos,² antivirales³ y antifímicos.^{4,5} También son usados como ligantes para benzodiazepina y receptores GABA en el SNC,^{6,7} ó como ligantes del ADN.⁸ Por otro lado, las quinazolinonas son el núcleo esencial para aproximadamente 150 alcaloides encontrados de forma natural en numerosas plantas, animales y microorganismos.⁹⁻¹¹ Actualmente, algunos derivados de quinazolinonas son conocidos por tener una amplia gama de propiedades biológicas útiles, como agentes hipnóticos, sedantes, analgésicos, anticonvulsivos, antibacteriales, antidiabéticos, antiinflamatorios y antitumorales.¹²⁻¹⁴

A pesar de la existencia de un gran número de estrategias para la síntesis de quinazolininas,¹⁵ relativamente pocos derivados obtenidos se han estudiado como agentes con actividad biológica importante. Se sabe que dentro de los fármacos que se producen a nivel industrial, aproximadamente solo el 2%, de casi 4000 medicamentos censados, contienen como núcleo a la quinazolinina,¹ lo que sugiere que buena parte de estos derivados químicos heteroaromáticos no han sido estudiados biológicamente.

Sin embargo, la creciente importancia de las quinazolininas en medicina sobresale por las enormes ventas de los fármacos *Erlotinib*, el cual se usa en el tratamiento de varios tipos de tumores,¹⁶ y *Prazosin*,¹⁷ un bloqueador α -adrenérgico¹⁸ (figura 2). Dentro de este contexto, el fármaco *Iressa* fue recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento contra el cáncer de pulmón.^{19,20}

Introducción

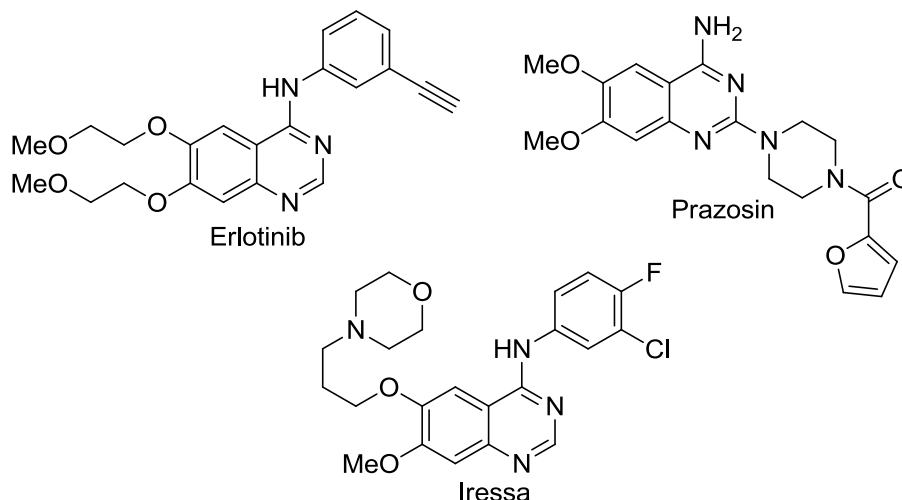


Figura 2. Quinazolininas sintetizadas industrialmente.

Adicionalmente, se conoce que ciertas moléculas que incluyen quinazolininas 2-triclorometilsustituidas presentan propiedades valiosas en la oncología.^{21,22} Paralelamente, ciertas triazinas triclorometiladas muestran actividad infecciosa contra la malaria,²³ así como también otros derivados de quinazolininas²⁴ y quinolininas.²⁵ Una ventaja adicional que presenta el grupo triclorometilo es su fácil conversión al grupo trifluorometilo,^{26,27} el cual puede otorgar también actividad biológica como en el caso de la mefloquina.²⁸

Con esta motivación, el grupo de investigación de Vanelle publicó en el 2008 que dentro de una serie de 4-aryl-2-triclorometilquinazolininas, la 4-(4'-fluorofenil)-2-triclorometilquinazolinina (figura 3) exhibe interesantes propiedades antiplasmodiales *in vitro* sobre una variante de la *Plasmodium falciparum* malaria,^{29,30} combinado con un perfil toxicológico seguro. El análisis sobre estas moléculas revela que el grupo triclorometilo es el responsable de conferir la potente actividad biológica y su baja toxicidad, además de no presentar ninguna actividad mutagénica, siendo específicas para tal variante de microorganismos.³¹

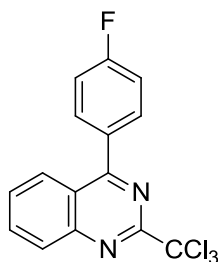


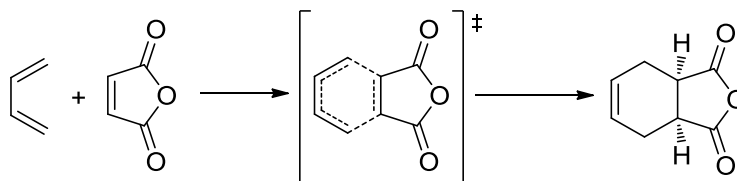
Figura 3. Quinazolinina que presenta actividad biológica contra la malaria.

A pesar de la existencia de metodologías para la preparación de estos compuestos (ver más adelante) la metodología que fue desarrollada y es discutida en la presente tesis, permite acceder a una gran variedad de análogos de las 2-triclorometilquinazolininas 4-sustituidas y es innovadora en el campo de la química orgánica sintética.

4.- Antecedentes

4.1 La reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder es quizá el proceso sencillo más poderoso para la preparación tanto regio- como estereoespecífica de anillos cíclicos de seis miembros. Desde su descubrimiento en 1928,³² ha sido objeto de un extenso estudio preparativo,³³⁻³⁸ teórico^{39,40} y mecanístico,⁴¹⁻⁴⁵ el cual ha contribuido a la comprensión y predicción con la que ésta reacción puede ser utilizada hoy en día, permitiendo su uso bajo una amplia variedad de condiciones experimentales, así como la formación de cicloaductos intermolecular- o intramolecularmente. En la reacción de Diels-Alder dos moléculas se combinan a través de un estado de transición en el cual los enlaces se rompen y forman en un solo paso (*reacción pericíclica concertada*, esquema 2), ensamblando una subunidad de 4 átomos de carbono y cuatro electrones π , de un dieno conjugado, con una subunidad de 2 átomos de carbono y dos electrones π de un dienófilo que tenga al menos un enlace π , $[4C(4e^- \pi) + 2C(2e^- \pi)]$, transformando dos enlaces π en dos enlaces tipo σ .



Esquema 2. Estado de transición de la reacción de Diels-Alder.

Una gran variedad de dienos conjugados han sido utilizados, y muchos de ellos han sido coleccionados y clasificados.⁴⁶ Su geometría *cisoides* ha probado ser la responsable de que la reacción proceda suavemente; un dieno en su forma *transoides* generaría un anillo de seis miembros energéticamente muy desfavorable conteniendo un doble enlace *trans*. Los dienos cíclicos son generalmente más reactivos que los de cadena abierta. Los efectos electrónicos de sus sustituyentes influyen en la velocidad de la reacción,⁴⁷ y son divididos en:

- Sustituyentes electrodonadores: aceleran la reacción frente a dienófilos sustituidos con grupos electroattractores (*reacción de Diels-Alder con demanda normal de electrones*).⁴⁸
- Sustituyentes electroattractores: aceleran la reacción frente a dienófilos sustituidos con grupos electrodonadores (*reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa*).⁴⁹
- Reacciones Diels-Alder que son insensibles a los efectos de los sustituyentes en el dieno/dienófilo son clasificadas como neutras.⁵⁰

Los dienófilos que poseen un doble o triple enlace, son más numerosos y con mayor combinación de sustituyentes que los dienos.⁴⁶ El dienófilo más simple, el eteno, es pobremente reactivo y su influencia en la velocidad de reacción debe ser inversa a la naturaleza electrónica presente en el correspondiente dieno. Sorprendentemente, su aplicabilidad no está limitada a dienos y/o dienófilos con estructuras neutras, puesto que sus

Antecedentes

cationes, aniones ó radicales conjugados pueden llevar a cabo la reacción de Diels-Alder, con la diferencia de que los enlaces σ son formados en dos pasos (mecanismo por pasos) por lo que la cicloadición no es pericíclica;^{51,52} ambas reacciones, catiónica y catión-radicalaria han sido revisadas recientemente.⁵³

La reactividad de la reacción de Diels-Alder depende de la simetría de los Orbitales Moleculares (OM) de los reactivos y productos. En 1969,³⁹ Robert B. Woodward y Roald Hoffmann desarrollaron una teoría para predecir los resultados de reacciones pericíclicas, denominada “Conservación de la Simetría del Orbital”, la cual expresa que los OM de los reactivos deben conducir suavemente a los OM de los productos sin cambios drásticos en la simetría. En ese caso, habrá interacciones enlazantes que ayuden a estabilizar el estado de transición. Sin estas interacciones enlazantes en el estado de transición, la reacción pericíclica concertada no se produce.

Es así que se encontró una dependencia en la energía de separación de los orbitales HOMO-LUMO presentes en los reactivos de la reacción Diels-Alder: entre menor sea la diferencia energética, menor será la energía del estado de transición de la reacción. Por lo tanto, sustituyentes electroattractores disminuyen la energía de ambos orbitales HOMO y LUMO, mientras que los grupos electrodonadores incrementan sus energías. Una reacción de Diels-Alder controlada por el HOMO del dieno (*reacción de Diels-Alder con demanda normal de electrones*) es acelerada si se encuentra sustituido por grupos electrodonadores, y el dienófilo por grupos electroattractores (figura 4). Si la reacción es controlada por el LUMO del dieno (*reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa*), la velocidad de reacción es modificada por los efectos electrónicos opuestos de los sustituyentes. La reacción de Diels-Alder con demanda electrónica neutra es controlada por el HOMO-LUMO del dieno, y es insensible a los grupos sustituyentes tanto del dieno como del dienófilo.

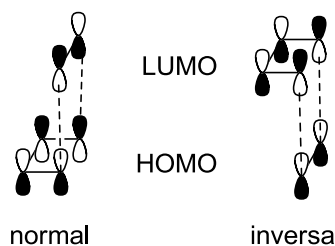


Figura 4. Teoría de OM en la reacción de Diels-Alder.

Algunos ácidos de Lewis pueden acelerar grandemente el proceso de cicloadición, por ejemplo, la reacción entre cicloalquenos con 1,3-butadienos es catalizada por AlCl_3 .⁴⁸ El efecto catalítico se explica en función de la teoría de los OM frontera, considerando que es la coordinación del oxígeno del grupo carbonilo con el ácido de Lewis la que incrementa el efecto electroattractor del grupo carbonilo sobre el doble enlace carbono-carbono, disminuyendo la energía del LUMO del dienófilo.

Cuando uno o más heteroátomos están presentes en la estructura del dieno o dienófilo, la reacción de cicloadición es llamada hetero Diels-Alder. No obstante, a pesar de que poseen un

Antecedentes

valor preparativo comparable con el de las reacciones Diels-Alder solo de carbono, han atraído poco la atención. Las ambigüedades concernientes a la forma de cicloadición, la incertidumbre que rodea la observada o predicha regio- ó estereoselectividad, la relativa falta de procedimientos confiables ó de aplicaciones notorias, y el dilema en el mecanismo concertado contra el mecanismo por pasos de la cicloadición polar, ó el conjunto de todas, sirvieron para desalentar el empleo cotidiano de heteroátomos en los bloques sintéticos.

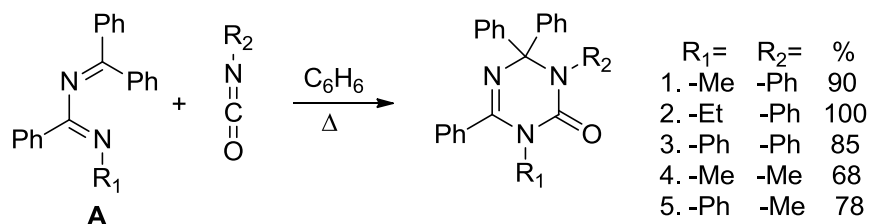
Relativamente pocos dienos que incorporan heteroátomos en el sistema conjugado, así como los heterodienófilos,⁵⁴ han encontrado uso en síntesis. Actualmente han recibido una atención considerable debido a su potencialidad de construcción de anillos heterocíclicos altamente funcionalizados y para cuestiones concernientes del presente trabajo, se hará una revisión de la reacción de cicloadición [4+2] que involucren a los 1,3-diazabutadienos y al bencino como dienófilo.

4.1.1 Azadienos: los 1,3-diaza-1,3-butadienos

En años recientes han llamado mucho la atención los azadienos debido a que pueden participar en reacciones de cicloadición [4+2], para la construcción de anillos heterocíclicos de seis miembros con nitrógeno. Por ejemplo, cuando los 1-aza y los 2-aza-1,3-butadienos poseen un grupo sustituyente con características de electroatrayente, la reacción de cicloadición [4+2] tiene lugar aun con olefinas simples por lo que se consideran como dienos de tipo electrofílicos.⁵⁵⁻⁵⁷ Pero si presentan un grupo electrodonador en el sistema conjugado, se incrementa su carácter nucleofílico y estos azadienos reaccionan preferentemente con dienófilos deficientes de electrones.⁵⁸

La síntesis y reacciones de 1,3-diaza-1,3-butadienos han atraído también la atención para la preparación de compuestos heterocíclicos con dos átomos de nitrógeno por medio de reacciones de cicloadición [4+2]. En contraste con la utilidad de los 1,2-diaza y 1,4-diaza-1,3-butadienos para la preparación de algunos derivados de piridazinas y pirazinas, los 1,3-diaza-1,3-butadienos han sido poco estudiados, debido a que erróneamente se les había atribuido inestabilidad y dificultad en su preparación.

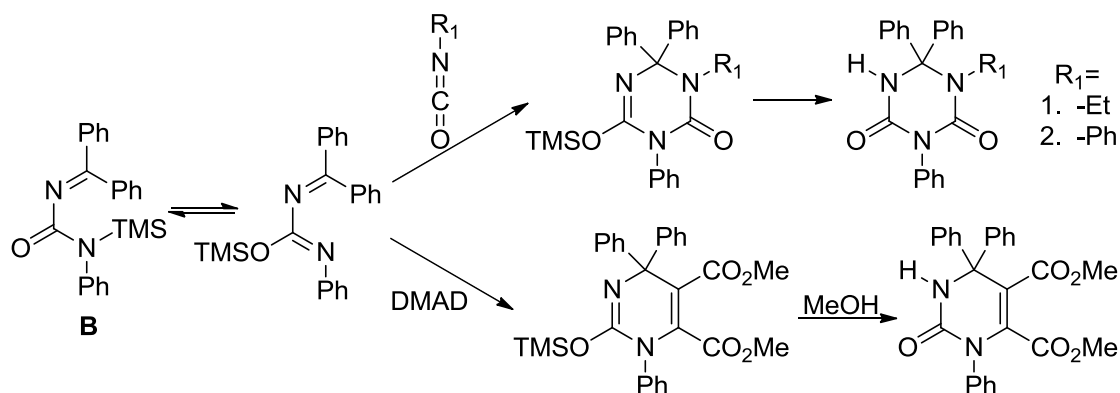
Aunque desde la década de los setentas comenzó a estudiarse el potencial sintético que poseen, los reportes de 1,3-diaza-1,3-butadienos simples participando en reacciones de cicloadición [4+2] eran raros. Matsuda y colaboradores⁵⁹ mostraron que los 2-fenil-4,4-difenil-1,3-diazabutadienos 1-sustituídos **A** pueden reaccionar con isocianatos para dar derivados de 1,3,5-triazinas (esquema 3). Sin embargo, la reacción de los compuestos **A** con DMAD no procedió, mientras que frente a difenilcetenas ocurre la formación de cicloaductos [2+2].



Esquema 3. Reacción entre los 1,3-diazabutadienos **A** e isocianatos.

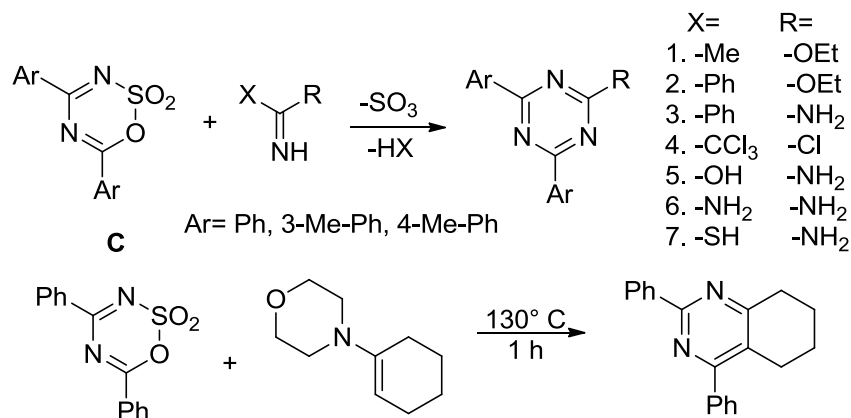
Antecedentes

Asimismo, la urea *N*-silyl insaturada **B** demostró la capacidad de llevar a cabo reacciones con isocianatos y DMAD^{60,61} mientras que los nitrilos no fueron reactivos y los aductos lineales son obtenidos en la reacción de **B** con difenilcetena y cloral (esquema 4).



Esquema 4. Reacción entre la urea *N*-silyl insaturada **B** frente a isocianatos y DMAD.

En 1963, el grupo de Weidinger obtuvo derivados de 1,3,5-triazinas aromáticas al demostrar que los 2,2-dióxidos de las 4,6-diaril-1,2,3,5-oxatodiazinas **C** reaccionan con un amplio intervalo de heterodienófilos incluyendo amidinas, imidatos, cloruros de iminio, ureas, tioureas⁶² y enaminas⁶³ (esquema 5).

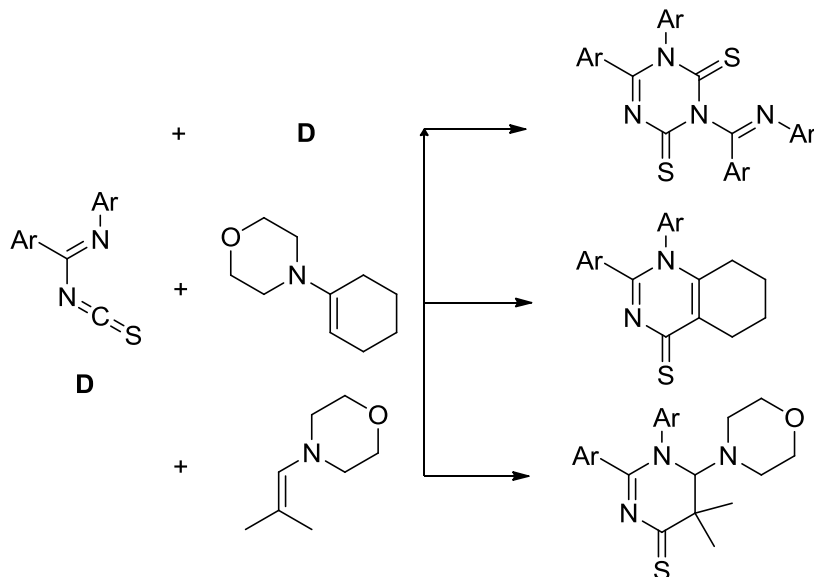


Esquema 5. Reacción de los 2,2-dióxidos de las 4,6-diaril-1,2,3,5-oxatodiazinas **C**.

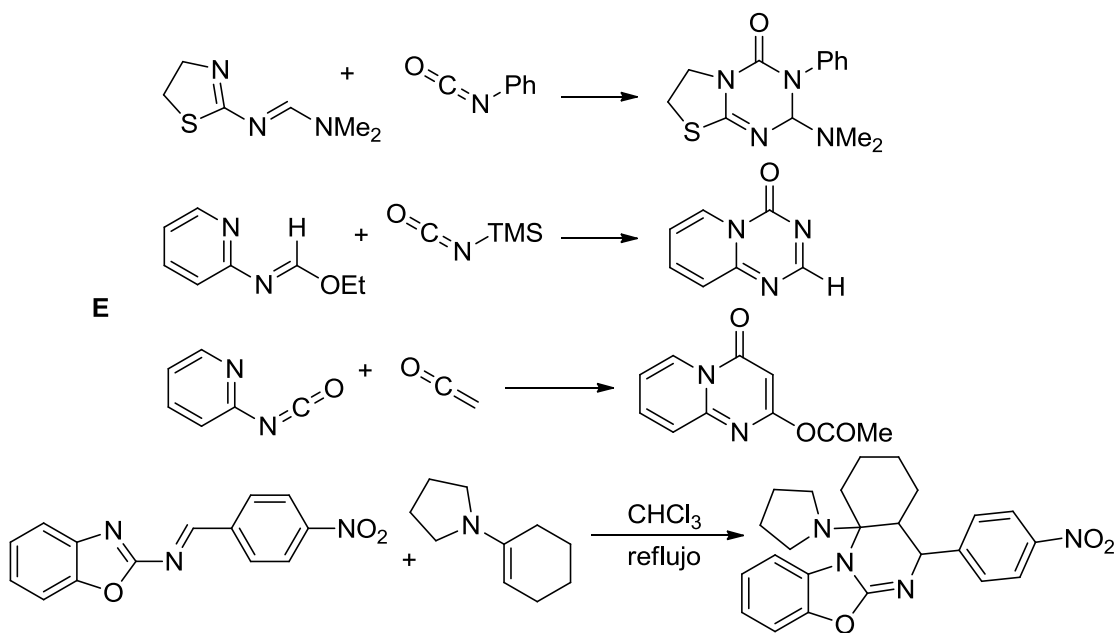
Por otro lado, los isotiocianatos de imidoilo **D** presentan la característica de participar como componente 4π en reacciones de Diels-Alder consigo mismos que involucran una dimerización,^{64,65} frente a enaminas⁶⁶ y al ácido isotiocianico⁶⁷ (esquema 6).

Además de estos ejemplos, existen varios reportes de la reacción de diversos dienófilos con 1,3-diazabutadienos en los cuales parte de su estructura está incorporada dentro de algún sistema aromático ó heterocíclico del tipo **E** (esquema 7), por ejemplo ciertos *N*-(4,5-dihidrotiazol-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida,⁶⁸ *N*-(2-piridil)formimidato de etilo ó 2-bencilidenoaminopiridina,⁶⁹ isocianatos de 2-piridilo,⁷⁰ ó 2-(4-nitrobencilidenoamino) benzoxazol.⁷¹

Antecedentes



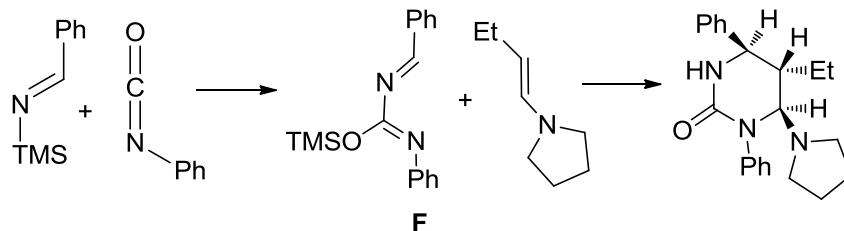
Esquema 6. Reacción de los isotiocyanatos de imidoilo **D** con enaminas.



Esquema 7. Reacción de 1,3-diazabutadienos **E** incorporados en heterociclos.

Además, en 1989 Barluenga⁷² publicó que los 1,3-diazabutadienos de tipo **F** formados *in situ* a partir de diferentes sililiminas como la *N*-(trimetilsilil)fenilmetanimina e isocianato de fenilo (ó isotiocianato de fenilo) (esquema 8), son capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición [4+2] con dienófilos ricos en electrones como las enaminas, obteniendo la correspondiente tetrahidropirimidinona.

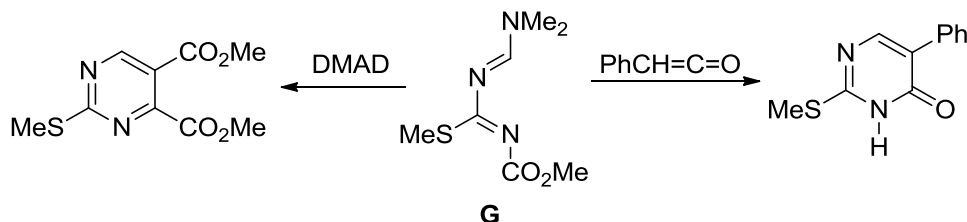
Antecedentes



Esquema 8. Formación de 1,3-diazabutadienos **F** *in situ*.

Una característica importante en la mayoría de los 1,3-diazabutadienos utilizados fue que se encontraban sustituidos principalmente con grupos arilo en varias posiciones, incluyendo los átomos de nitrógeno. Como consecuencia, los cicloaductos generados con estos sustituyentes no pudieron llevar a cabo un proceso de aromatización dada la pobre capacidad del fenilo como grupo saliente. Esto limitó la aplicabilidad sintética de estos dienos en la construcción de anillos heterociclos como pirimidinas, cuyo anillo es aromático.

En 1990 el equipo de investigación de Sundaram⁷³ describió la síntesis de pirimidinas en un solo paso por la reacción de 1-metoxicarbonil-2-tiometil-4-dimetilamino-1,3-diazabutadieno **G** con DMAD (esquema 9), mostrando así que un sustituyente que pueda comportarse como grupo saliente beneficiará el proceso de aromatización. Y aunque no se hacen comentarios acerca de la etapa de aromatización del cicloaducto, posiblemente podría incluir un intermediario dihidro- que se aromatiza por la pérdida de los elementos dimetilamino- y metoxicarbonilo. El empleo de **G** frente a la fenilcetena llevó a cabo la formación de la pirimidinona correspondiente.



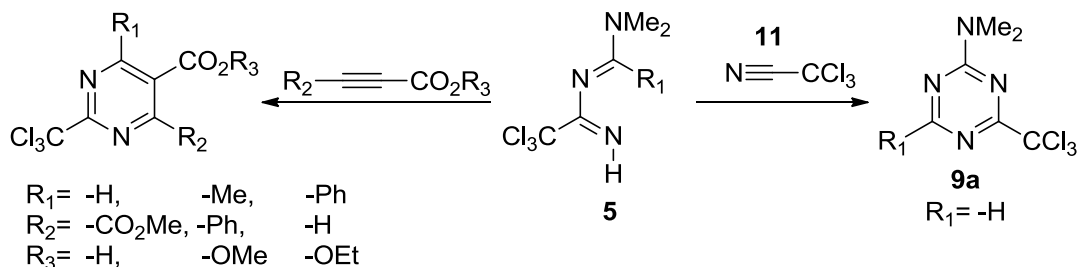
Esquema 9. Reacciones del 1-metoxicarbonil-1,3-diazabutadieno **G**.

Aún en esta última estrategia puede apreciarse que la mayoría de los 1,3-diazabutadienos se encuentran sustituidos con algún grupo en el átomo de nitrógeno-1. Por esta razón, se buscaron alternativas para su obtención, y algunos trabajos más recientes reportaron la preparación de 1,3-diazabutadienos no sustituidos en el átomo de nitrógeno-1, con la presencia de un grupo saliente con característica de electrodonador en la posición 4, a fin de que este último acelerara la velocidad de la reacción, y que además controlara la regioselectividad en la síntesis de heterociclos, como las pirimidinas.

Es así que en 1992 Muchowski y colaboradores⁷⁴ publicaron la preparación de los 2-triclorometil-1,3-diazabutadienos **5** donde el átomo de nitrógeno en la posición 1 estaba libre, y se demostró que estos dienos llevaban a cabo reacciones de cicloadición [4+2] frente a dienófilos deficientes de electrones (esquema 10).

Antecedentes

Además, debido a que estos 1,3-diazabutadienos presentan un grupo saliente en la posición 4, permitieron el proceso de aromatización necesario para obtener las correspondientes pirimidinas en un solo paso. Por otra parte, al someterse **5** a una reacción de cicloadición [4+2] frente al tricloroacetnitrilo **11** se logró sintetizar la triazina **9a**.



Esquema 10. Primeros usos de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**.

Debido a la elevada reactividad de estos 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** en las reacciones de cicloadición [4+2], se dispuso analizar el potencial de las reacciones de cicloadición frente al benceno.

4.1.2 Química del benceno como dienófilo.

Los bencenos **7** como intermediarios ayudaron a explicar la formación de productos inesperados como la mezcla de anilinas generadas a partir de un halobenceno bajo condiciones de amiduro de sodio.⁷⁵ Aunque la estructura que represente adecuadamente al intermediario **7**, ya sea como biradical, zwitterionica ó la del dehidrobenceno ó un equilibrio entre ellos, es todavía tema de discusión⁷⁶ (figura 5, en este trabajo consideraremos la representación neutra), hoy en día se ha reconocido el potencial de este intermediario altamente reactivo, y sus variantes sustituidas, en la diversas aplicaciones en síntesis orgánica. Más específicamente, la fundamental ventaja que ofrecen los arinos es la rápida funcionalización de un anillo aromático a través de la formación de enlaces múltiples carbono-carbono ó carbono-heteroátomo en un solo paso, en ocasiones de manera regioselectiva.

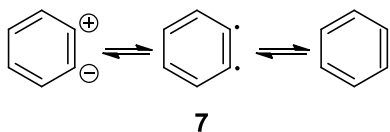
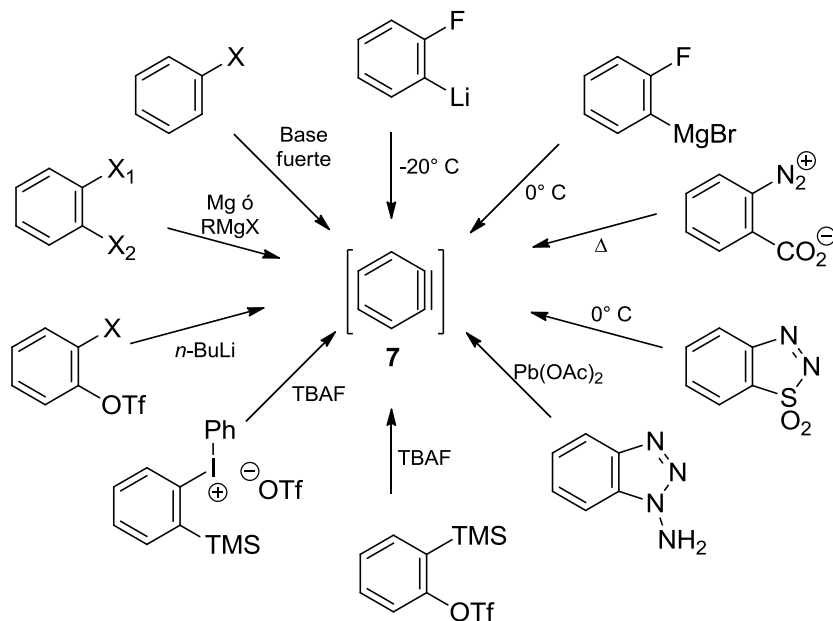


Figura 5. Posibles estructuras para el benceno **7**.

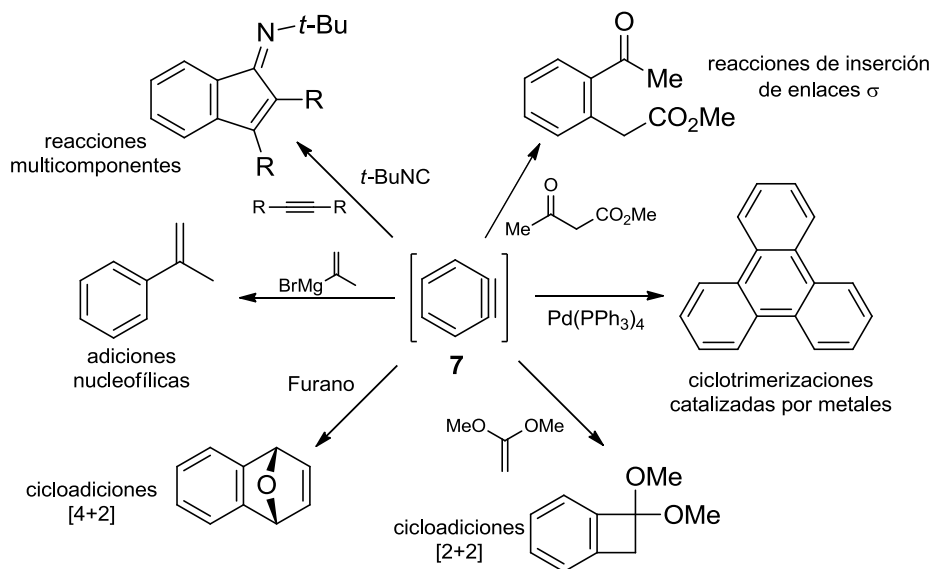
Inicialmente, el alcance de sus aplicaciones sintéticas era limitado por las extremas condiciones de reacción requeridas para la formación de estas especies,⁷⁷⁻⁸³ ya que muchos de estos métodos requerían el uso de bases fuertes como el *n*-BuLi,⁸⁴ ó altas temperaturas⁸⁵ (esquema 11). Sin embargo, con el desarrollo de métodos más suaves para la generación de **7** se incrementó el interés de su empleo en la síntesis de sistemas policíclicos más complejos. Más recientemente, el uso de triflatos de *o*-(silyl)arilos como precursores de arinos ha permitido la generación del intermediario reactivo bajo condiciones prácticamente neutras, empleando TBAF a t.a.⁸⁶

Antecedentes



Esquema 11. Métodos de obtención del bencino 7.

Los métodos sintéticos que emplean a **7** en general han sido revisados ampliamente,⁸⁷⁻⁸⁹ y clasificados según el tipo de transformación que involucran (esquema 12), como son las adiciones nucleofílicas⁹⁰ ó reacciones multicomponentes,⁹¹ reacciones de inserción de enlaces σ ,⁹² estrategias que emplean a las reacciones de cicloadición [2+2],⁹³ ó [4+2],⁹⁴ reacciones de cicloadición dipolar [3+2],⁹⁵⁻⁹⁹ y reacciones de arinos catalizadas por metales.¹⁰⁰



Esquema 12. Reacciones representativas del bencino 7.

Las reacciones de cicloadición [4+2] de arinos ocupan el segundo lugar como la estrategia más empleada para las síntesis totales de productos naturales, solo después de aquellas estrategias que involucran adiciones nucleofílicas. Mecánicamente, aunque algunas de las

Antecedentes

cicloadiciones [4+2] podrían ser concertadas, es más probable que la mayoría de los ejemplos obtenidos ocurran por un proceso en pasos. En general, la sustitución tanto en el bencino **7** como en el dieno pueden influenciar fuertemente el camino de la reacción en favor de uno u otro mecanismo, siendo dependiente de los sustratos empleados en cada reacción.

El primer ejemplo de la aplicación de la reacción de cicloadición [4+2] de arinos fue publicada por Townsend y colaboradores en 1981 en la preparación de la averufina **F** (figura 6),¹⁰¹ siendo el precursor del arino un bromuro de arilo que fue tratado con LiTMP. Otros productos obtenidos de forma similar fueron las antraquinonas **G**.^{102,103} Además de sintetizar este tipo de productos naturales, existen otros tantos que han sido reportados y revisados recientemente.¹⁰⁴

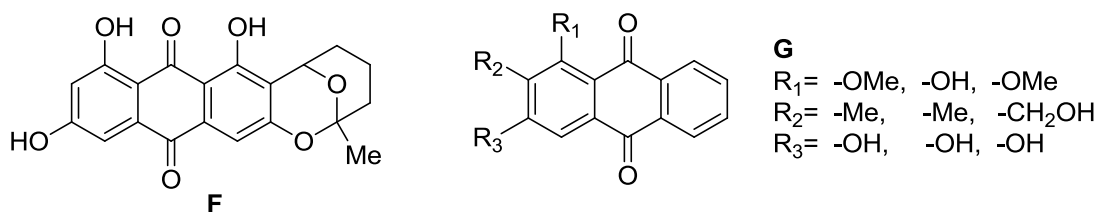
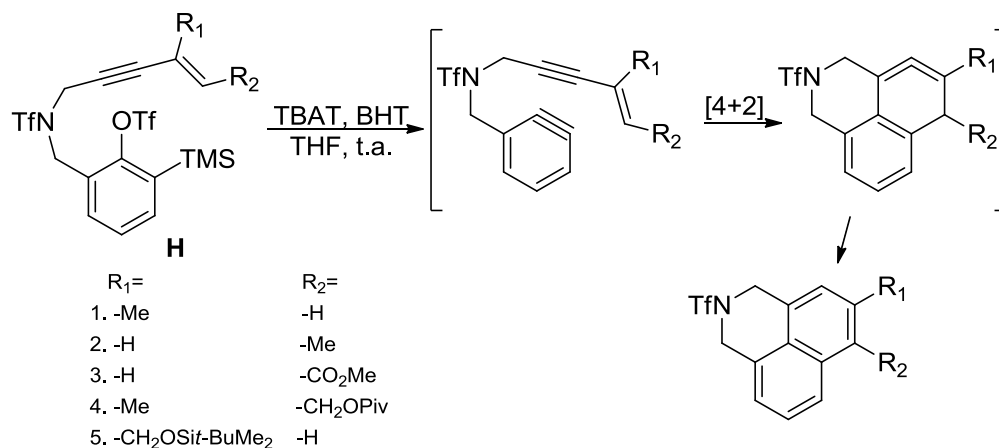


Figura 6. Productos naturales obtenidos por reacciones de cicloadición [4+2] de arinos.

Desafortunadamente, a la fecha existen solo tres publicaciones que generan arinos bajo condiciones de reacción neutras, los cuales fueron empleados posteriormente en reacciones de cicloadición [4+2]. En el año 2005, Danheiser¹⁰⁵ y colaboradores reportaron la formación de sistemas aromáticos policíclicos obtenidos a partir de una variante de cicloadición intramolecular [4+2] de eninos, areninos y dienos conjugados con arinos, formados *in situ* a t.a. por la interacción entre triflatos de *o*-(trimetilsilil)arilos **H** con TBAT (esquema 13). Se cree que los alenos cíclicos isoaromáticos, intermediarios generados altamente tensionados, son aromatizados por medio de una transposición del átomo de hidrógeno a través de radicales.

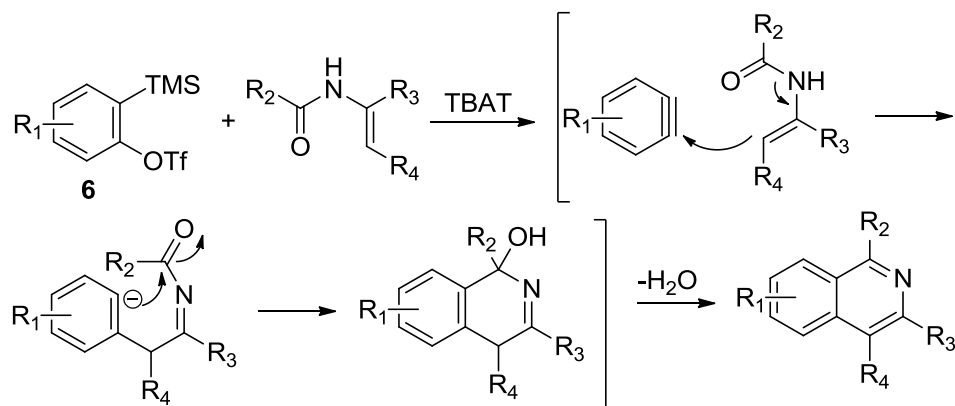


Esquema 13. Obtención de sistemas policíclicos a partir de triflatos **H**.

Poco después en el 2008, Stoltz y colaboradores reportaron una ciclación única de *N*-acil enaminas y triflatos **6** para generar isoquinolinas.¹⁰⁶ Se cree que la reacción procede a través de una adición formal [4+2] entre la *N*-acil enamina y el arino correspondiente, seguido de la

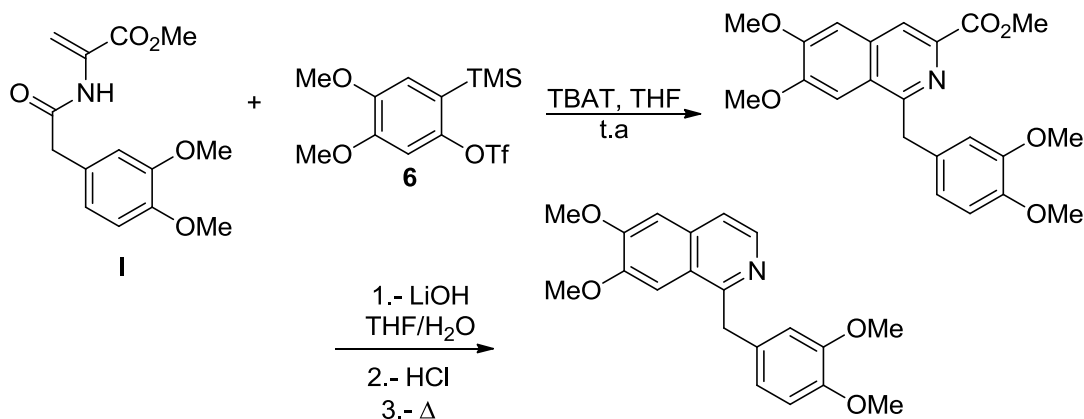
Antecedentes

aromatización deshidratante en la mezcla de reacción (esquema 14). Por este método, cualquier posición de la isoquinolina puede ser fácilmente funcionalizada, haciéndolo ideal para la síntesis total de productos naturales.



Esquema 14. Síntesis de Stoltz para isoquinolinas.

Hasta el momento, Stoltz y su grupo han reportado dos síntesis totales de productos naturales que emplean esta novedosa cicloadición. En la síntesis de la papaverina,¹⁰⁶ un agente antiespasmódico, la cicloadición del triflato de silarilo **6** y la *N*-acil enamina **I** (disponible en un paso a partir del ácido homoverátrico y el éster metílico de la serina) generó la isoquinolina tetrasustituida con un buen rendimiento (esquema 15). Su posterior hidrólisis, y descarboxilación térmica, condujeron a la formación del producto natural en tres pasos.

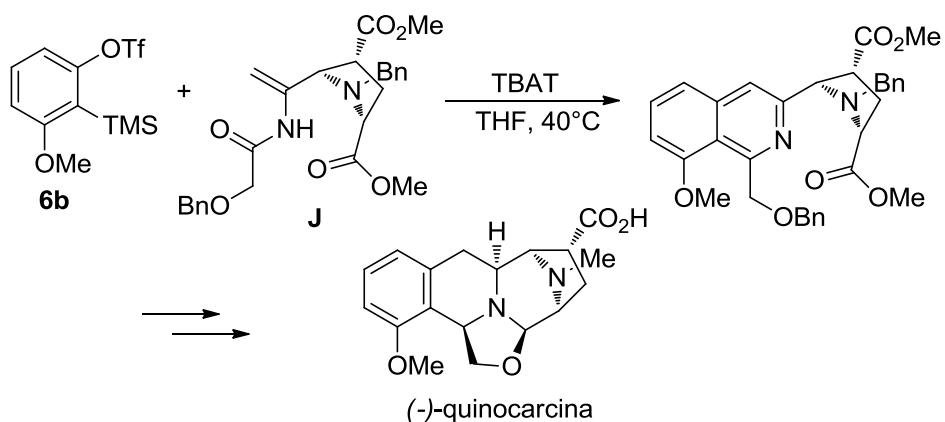


Esquema 15. Obtención de la papaverina por medio de la síntesis de Stoltz.

Una extensión del trabajo de Stoltz puede ser observado en la síntesis del antibiótico y anticancerígeno, la (-)-quinocarcina.¹⁰⁷ El éxito de la propuesta es la estructuración regioselectiva secuencial en la cicloadición del arino, y una reducción diastereoselectiva de la isoquinolina para generar el núcleo de la tetrahydroisoquinolina del producto natural. La reacción de cicloadición [4+2] del arino, derivado del triflato del 3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenilo **6b**, con la *N*-acil enamina enantioenriquecida **J** (disponible en cuatro pasos a partir de compuestos conocidos) condujo a la isoquinolina correspondiente como regioisómero único (esquema 16).

Antecedentes

Seis pasos adicionales proveyeron el compuesto natural siendo esta síntesis total enantioselectiva de 11 pasos de la (-)-quinocarcina la más corta hasta el momento descrita en la literatura.



Esquema 16. Obtención de la (-)-quinocarcina por medio de la síntesis de Stoltz.

Estas reacciones muestran el enorme potencial que poseen los arinos como componentes en reacciones de cicloadición [4+2], ya que con excepción de los ejemplos antes mencionados su uso se ha restringido a emplear dienos endocíclicos comúnmente derivados del furano. Es así que el uso de dienos de cadena abierta en síntesis sigue siendo un reto considerable, y representa un área inexplorada en la química del bencino **7**.

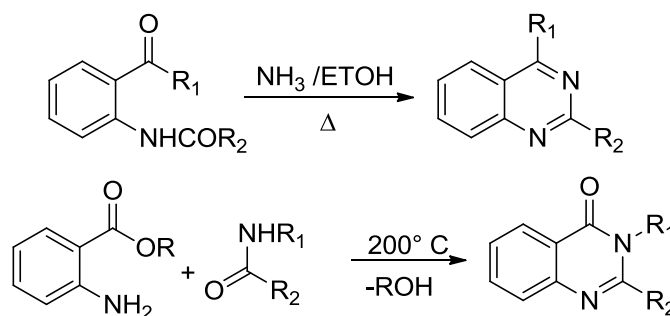
Estos antecedentes fundamentan la elección del triflato de *o*-trimetilsililfenilo **6** como precursor del bencino **7**, para su posterior reacción de cicloadición con los 2-triclorometil-1,3-diazabutadienos **5**, pertenecientes a una clase de heterodienos de cadena abierta, que generarían las quinazolininas correspondientes, metodología que hasta ahora no ha sido reportada.

Antecedentes

4.2 Síntesis de quinazolininas

Dentro de los métodos clásicos para la obtención de quinazolininas funcionalizadas se encuentran (esquema 17):

- La ciclación de 2-acilaminobenzaldehídos o 2-acilaminofenilcetonas, ó derivados de ácidos antranílicos¹⁰⁸ con amoníaco.¹⁰⁹
- La ciclación del ácido antranílico o de alguno de sus derivados¹¹⁰ con amidas.
- El tratamiento de ácidos antranílicos funcionalizados con una mezcla de ácido fórmico/formamida.¹¹¹



Esquema 17. Síntesis clásicas para la quinazolina y la 4-quinazolina.

Sin embargo, la mayoría de los métodos sintéticos descritos en la literatura requieren de tiempos prolongados, tratamientos elaborados y algunas veces presentan rendimientos bajos,¹¹²⁻¹¹⁵ por lo que, debido al enorme interés en la obtención de compuestos con el núcleo de quinazolina, se ha dedicado un considerable esfuerzo a la generación de nuevas metodologías para este tipo de compuestos heterocíclicos durante la década pasada.^{116,117}

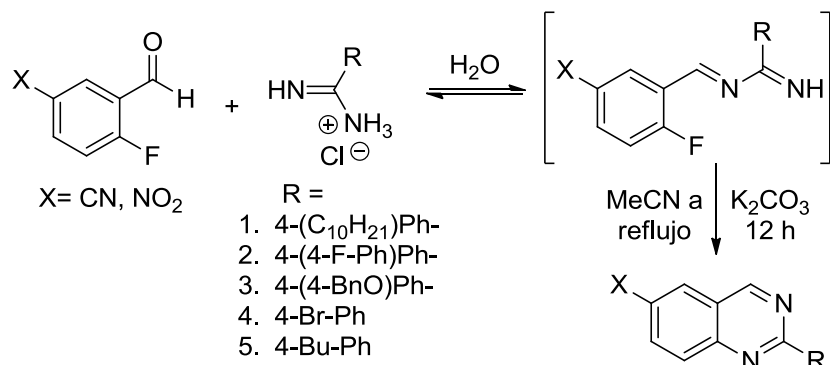
En años recientes, Guiry y colaboradores presentaron una revisión de más de 40 métodos disponibles, nuevos y/o mejorados, para la obtención de quinazolininas y 4(3*H*)-quinazolinonas.¹⁵ Algunos de estas metodologías presentan ventajas técnicas claras con respecto a los métodos más viejos en términos de rendimiento y versatilidad, pero no emplean química nueva en la construcción de los anillos. No obstante, el empleo de la síntesis combinatoria,^{118,119} procesos mejorados por el uso de microondas,¹²⁰⁻¹²³ reacciones multicomponentes¹²⁴ y nuevas metodologías catalíticas en la preparación de estos heterociclos,^{125,126} son una indicación obvia de que se ha estado haciendo un progreso significativo en los años recientes.

Como se mencionó anteriormente, hasta la fecha no hay reportes de la síntesis de quinazolininas que involucren una reacción de cicloadición [4+2] directa, por lo que, a continuación se listan algunos métodos preparativos existentes que se asemejan a la propuesta en ésta tesis, ó que involucren a alguna de las materias primas que se ocupan, así como el método alternativo para la síntesis de 2-triclorometilquinazolininas.

En 1999, Kotsuki y colaboradores desarrollaron una condensación de 3-ciano y 3-nitro *o*-fluorobenzaldehídos con amidinas, para dar quinazolininas 2-aryl sustituidas (esquema 18). Éste método comprende la formación de un 1,3-diazabutadieno (ó imina), entre las amidinas y el

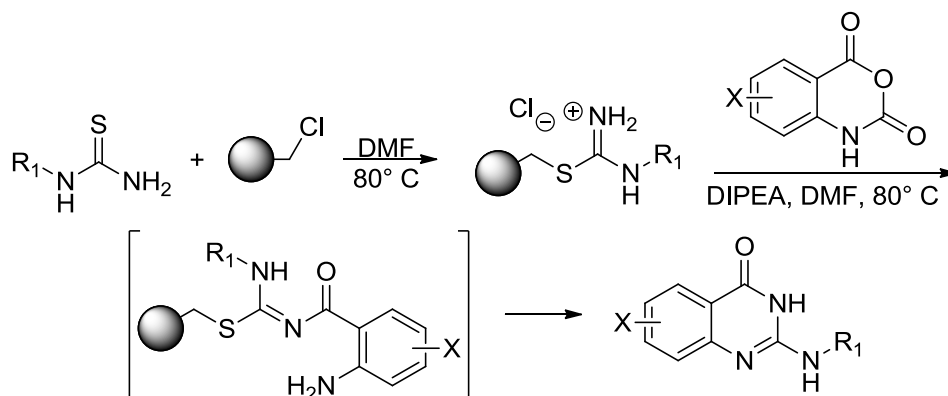
Antecedentes

aldehído, pero dicho intermediario sufre rápidamente una sustitución nucleofílica aromática intramolecular sobre el carbono que soporta el átomo de flúor. La aplicación del procedimiento es aparentemente general, y proporciona rendimientos de moderados a buenos.



Esquema 18. Síntesis de Kotsuki.

Por su parte, Yang y Kaplan reportaron una síntesis concisa y eficiente de 2-(amino)quinazolin-4(3*H*)-onas, que engloba la reacción de isotiureas soportadas en polímeros con derivados del anhídrido isatoico,¹²⁷ en buenos rendimientos y excelente pureza (esquema 19). La tiourea requerida se une eficientemente sobre una resina de poliestireno clorometilado en DMF a 80° C para formar el enlace de la isotiurea con el polímero. A diferencia de la gran mayoría de métodos en fase sólida que requieren un gran exceso de los reactivos para forzar una completa transformación, éste método procede adecuadamente con una cantidad estequiométrica del anhídrido isatoico. Una característica de esta propuesta es que el tiol generado permanece unido al soporte sólido.

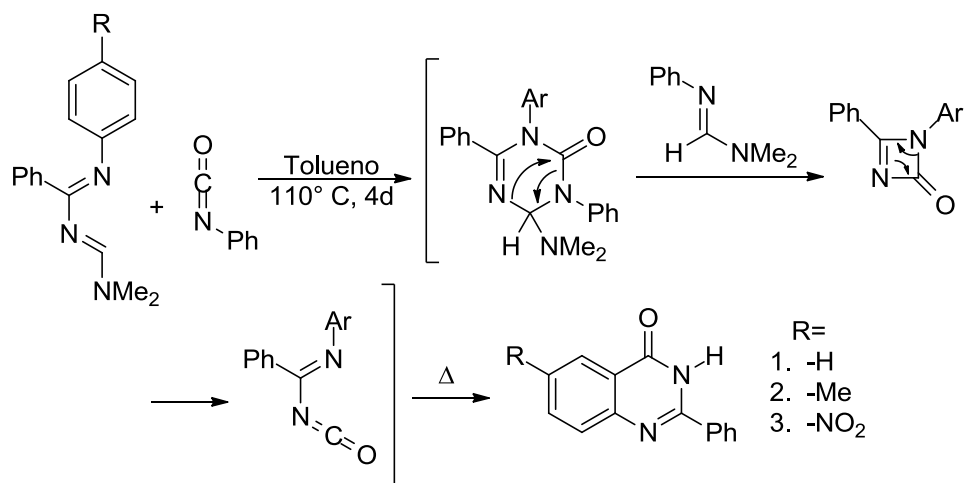


Esquema 19. Síntesis de Yang & Kaplan.

Una metodología interesante para la obtención de quinazolinonas 2-sustituidas, fue reportada en 1997 por Della Croce y colaboradores,¹²⁸ e involucra una reacción de cicloadición [4+2] entre 1-aryl-4-dimetilamino-2-fenil-1,3-diaz-1,3-butadienos y al isocianato de fenilo (esquema 20). El cicloaducto formado, la 1,3,4-trihidro-1,3,5-triazin-2-ona, aparentemente es desestabilizado por la presencia del grupo dimetilamino rico en densidad electrónica, por lo que la pérdida de *N,N*-dimetil-*N'*-fenilformamidina y una posterior electro-apertura 4 π ,

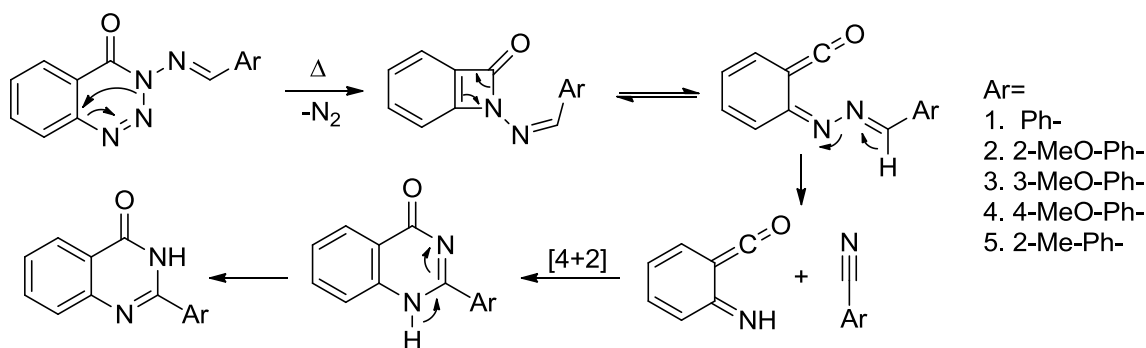
Antecedentes

desembocarían en la formación isocianato de imidoilo, que al final debe sufrir una ciclación térmica, la cual está bien documentada.¹²⁹⁻¹³¹



Esquema 20. Síntesis de Della Croce.

Así mismo, Smalley y colaboradores prepararon una amplia gama de 4(3*H*)-quinazolinonas por la termólisis de 3-arilidenoamino-1,2,3-benzotriazin-4-onas a 300° C.¹³² Durante el proceso de termólisis, la pérdida de nitrógeno, la posterior electro-apertura 4π y una reacción de fragmentación forman el correspondiente cianuro de arilo (esquema 21). Éste último lleva a cabo una reacción de cicloadición [4+2] con la iminocetena, generando la 2-aril-quinazolinona en rendimientos del rango de 56 al 71%.

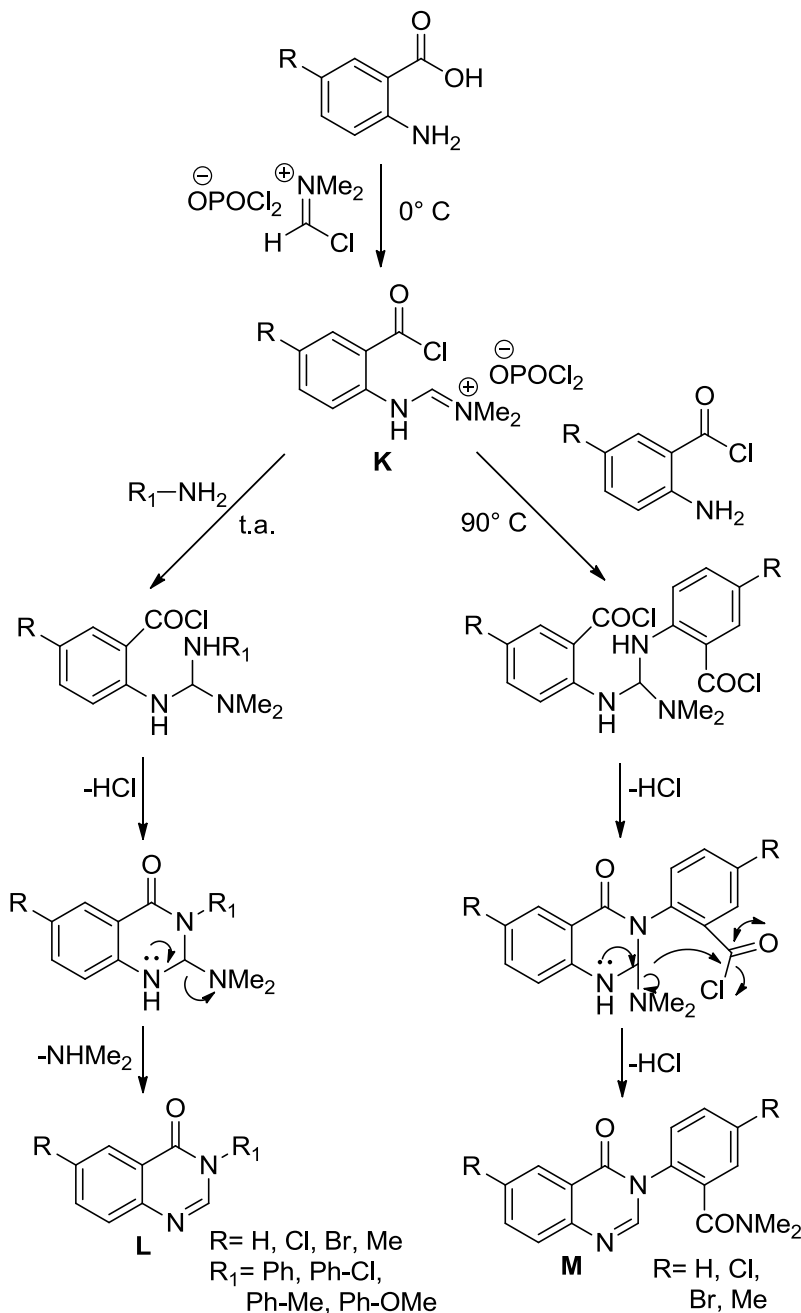


Esquema 21. Síntesis de Smalley.

Con respecto al uso del reactivo de Vilsmeier-Haack para la construcción de sistemas heterocíclicos, en el año de 1996 se publicó la generación de 4(3*H*)-quinazolinonas 3-sustituídas a partir de la reacción entre los ácidos 2-aminobenzoicos 5-sustituídos con el correspondiente ion iminio.¹³³ Fue posible demostrar que a 0° C, dos equivalentes molares del reactivo de Vilsmeier-Haack transforman a los ácidos antranílicos a un derivado de cloruro de ácido **K**, el cual se dimeriza entre 80-90° C por la adición de un segundo equivalente del cloruro de 2-aminobenzoilo (esquema 22). Este biscloruro de ácido lleva a cabo una ciclación espontánea, seguida de una migración del grupo dimetilamino para formar la quinazolinona **M**.

Antecedentes

Sin embargo, cuando a.t.a. existe en el medio de reacción una amina externa, ésta se adiciona al cloruro de ácido **K**, conduciendo a una doble adición con la pérdida de HCl, y formando un intermediario que expulsa dimetilamina para generar la quinazolinona derivada **L**.

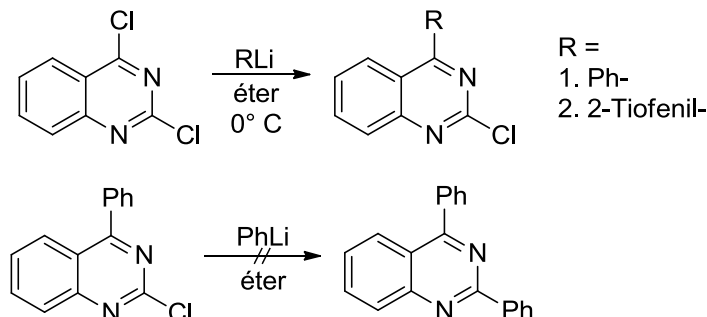


Esquema 22. Síntesis de Perumal.

Con respecto a la sustitución nucleofílica que pueden sufrir las 2,4-dicloroquinazolinonas, Strekowski y colaboradores reportaron la regioselectividad de la posición 4,¹³⁴ observada al hacerlas reaccionar con reactivos de organolitio (esquema 23). En cambio, la reacción de la 2-cloro-4-fenilquinazolinona con un equivalente molar de PhLi proporcionó una mezcla compleja de

Antecedentes

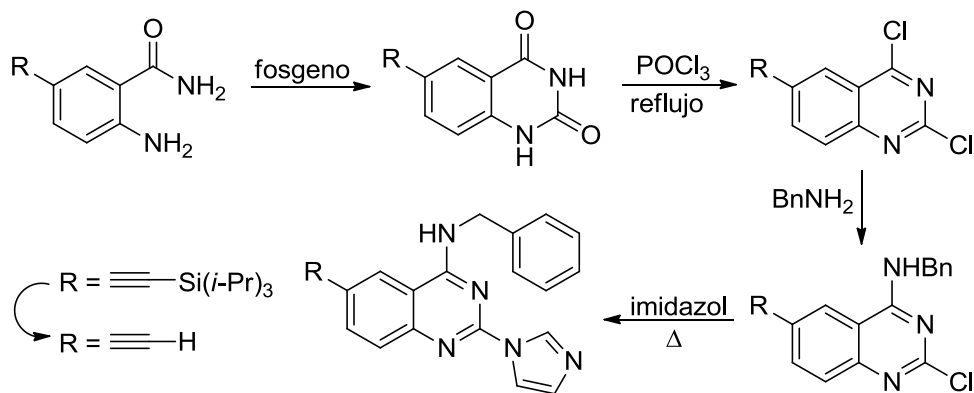
productos, sin trazas de la esperada 2,4-difenilquinazolina, posiblemente como resultado de la apertura del anillo de la pirimidina. No obstante, la posición 2 puede ser sustituida tanto por alcóxidos como por aminas, lo que indica que la selectividad es dependiente tanto de las condiciones de reacción como del tipo de nucleófilo empleados.



Esquema 23. Regioselectividad de la sustitución nucleofílica de las 2,4-dicloroquinazolinas.

La importancia de la reactividad de las 2,4-dicloroquinazolinas, radica en su uso como precursores que pueden ser rápidamente transformados, considerándose entonces como una metodología más para la síntesis de quinazolinas 2,4-disustituidas. Su acceso es relativamente fácil, por ejemplo, por la cloración-deshidratación con POCl_3 ó SOCl_2 de las quinazolin-2,4-dionas. Éstas últimas pueden ser obtenidas en cantidades de Kg a partir del ácido 2-ureidobenzoico.¹³⁵

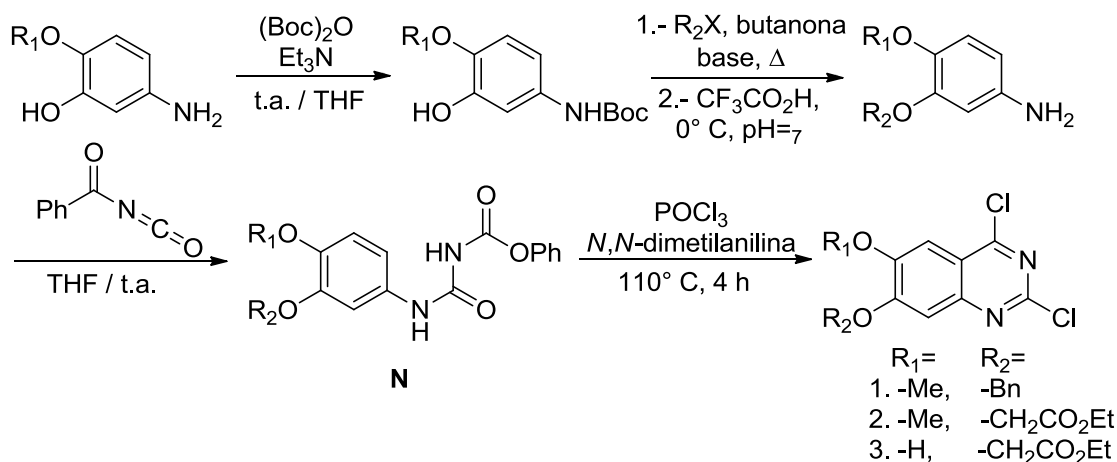
De ésta manera, Lee y colaboradores utilizaron la diferenciación de la reactividad de los 2,4-dicloroquinazolinas, como parte de sus estudios de relación estructura/reactividad de los inhibidores de la *fosfodiesterasa*. Con ese objetivo, las quinazolin-2,4-dionas 6-sustituídas fueron fácilmente obtenidas a partir de la reacción entre antranilamidas y fosgeno,¹³⁶ y su transformación a las 2,4-dicloroquinazolinas se logró por su tratamiento con POCl_3 a la temperatura de reflujo (esquema 24). La sustitución de los átomos de cloro de las posiciones 4 y 2 se llevó a cabo por la adición de bencilamina e imidazol, respectivamente, en un rendimiento total aceptable.



Esquema 24. Síntesis de 2,4-diaminoquinazolinas de Lee.

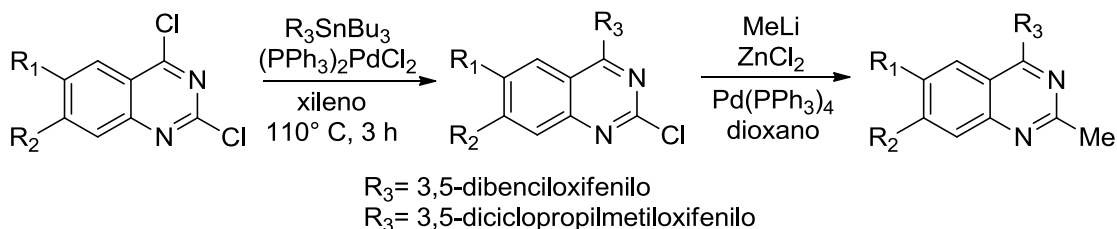
Antecedentes

Metodologías de este tipo son empleadas en el diseño tecnológico de fármacos, haciendo posible la rápida identificación de relaciones causales de potenciación entre fragmentos estructurales y su actividad biológica. De esta manera, otra serie de quinazolinonas fueron preparadas para evaluar su utilidad para el tratamiento viable de enfermedades obstructivas pulmonares, como el asma.¹³⁷ La protección del grupo amino de la materia prima, es necesaria para permitir la eficiente alquilación del fenol (esquema 25). La desprotección y subsecuente reacción con el isocianato de bencilo proporcionó el intermediario **N**. Se encontró que el rendimiento de la ciclación con POCl₃, que debe ocurrir a través de una sustitución electrofílica aromática, es dependiente de la naturaleza de los sustituyentes de las posiciones 6 y 7.



Esquema 25. Síntesis de 2,4-dicloroquinazolinonas de Charpiot.

Un acoplamiento tipo Stille sobre las 2,4-dicloroquinazolinonas 6,7-disustituidas, resultó en la sustitución exclusiva de la posición 4 (esquema 26). Finalmente, la sustitución en la posición restante, la 2, puede completarse al utilizar organoestannanos u organozincatos a través de una metodología de acoplamiento cruzado similar. Alcoholes, tioles ó aminas, en presencia de hidróxido de sodio, también pueden ser usados para remplazar el cloro de la posición 2, con excelentes rendimientos.

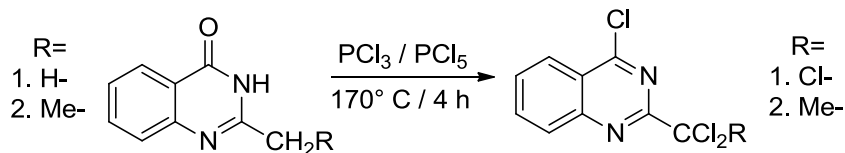


Esquema 26. Síntesis de quinazolinonas 2,4-disustituidas de Charpiot.

Como comparación, desde el año de 1965, Kent y Smith¹³⁸ demostraron que el tratamiento de la comercialmente disponible 2-metil-4-quinazolinona con una mezcla de PCl₃/PCl₅, no solo llevó a cabo la cloración en la posición 4, sino que se observó la cloración del carbono alfa del

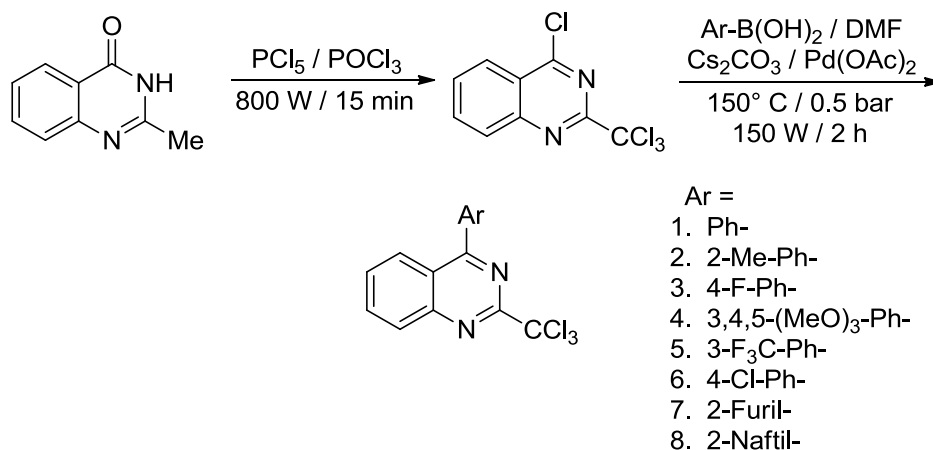
Antecedentes

alquilo, probablemente debido a la acidez inherente de los átomos de hidrógeno de esta posición (esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de la 2-triclorometilquinazolina de Smith y Kent.

Fue justamente la fácil formación de derivados de quinazolin-4-sustituidas, así como la amplia gama de propiedades biológicas conferidas por el grupo triclorometilo (*ver introducción*), lo que motivó al grupo de Vanelle¹³⁹ a optimizar esta metodología con el uso de microondas, logrando acortar el tiempo significativamente (esquema 28). La sustitución del átomo de cloro de la posición 4, a través de un acoplamiento cruzado carbono-carbono tipo Suzuki-Miyaura con el uso también de microondas,³⁰ permitió la preparación de otra serie de 2-triclorometilquinazolin-4-aryl sustituidas que arrojaron resultados muy prometedores en el tratamiento contra la malaria. No obstante, los rendimientos del acoplamiento son ligeramente moderados, entre el 50 – 65%, superados por los reportados con la metodología propuesta en este trabajo.



Esquema 28. Síntesis de las 2-triclorometilquinazolin-4-aryl sustituidas de Vanelle.

Más recientemente, el mismo grupo informó la síntesis de un gran número de derivados de 4-amino ó 4-anilino-2-triclorometilquinazolin-4(1H)-ones³¹ por medio del desplazamiento nucleofílico directo del átomo de cloro soportado en la posición 4, de la 4-cloro-2-triclorometilquinazolin-4(1H)-one, algunas de las cuales también mostraron actividad biológica interesante.

5.- Hipótesis

El bencino generado *in situ* reaccionará con los 4-(*N,N*-dimetilamino)-1,3-diaza-1,3-butadienos formando núcleos de quinazolininas a través de una cicloadición [4+2].

La metodología propuesta podría ser generalizada para obtener diferentes quinazolininas, a partir del respectivo precursor de bencino y los correspondientes 1,3-diaza-1,3-butadienos.

6.- Objetivos

General

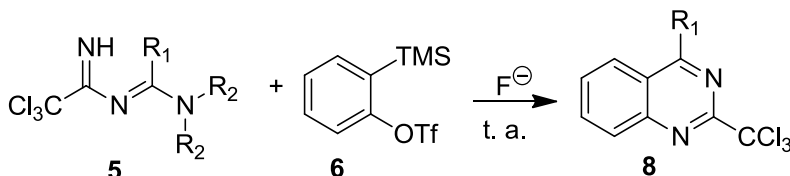
- Desarrollar una metodología para la preparación de quinazolininas basada en reacciones de cicloadición [4+2] entre 1,3-diaza-1,3-butadienos y el benceno.

Particulares

- Determinar las condiciones de reacción óptimas para las reacciones propuestas.
- Generalizar el alcance de la reacción, obteniendo diferentes quinazolininas a partir del precursor de benceno y 1,3-diaza-1,3-butadienos funcionalizados.
- Obtener la 4-(4'-fluorofenil)-2-triclorometilquinazolinina, compuesto con actividad biológica demostrada, utilizando la ruta de síntesis de quinazolininas desarrollada en este trabajo.

7.- Discusión de resultados

Como lo explica la hipótesis, la nueva metodología propuesta para la síntesis de quinazolinas 2,4-disustituidas **8** se llevará a cabo a través de una reacción de cicloadición [4+2] (esquema 29), por lo que los bloques sintéticos necesarios serían los 1,3-diaza-1,3-butadienos estables **5**, y el bencino **7** como dienófilo, generado *in situ* bajo condiciones de reacción suaves a partir del triflato de *o*-(trimetilsilil)fenilo **6**.

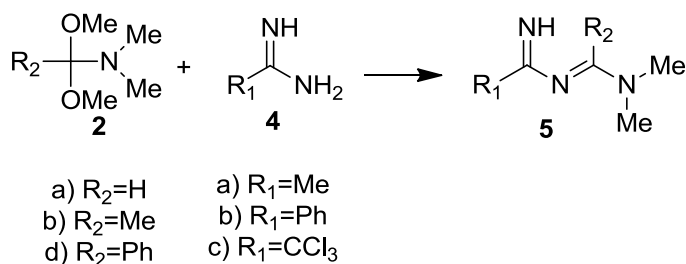


Esquema 29. Reacción general

Se considera a la quinazolina como la fusión entre un anillo de benceno y otro de pirimidina (benzo[e]pirimidina), por lo que el cicloaducto resultante de la reacción hetero Diels-Alder entre estos compuestos debería aromatizarse espontáneamente. La mayoría de los 1,3-diaza-1,3-butadienos que se han utilizado en diversas reacciones de cicloadición¹⁴⁰ [4+2] están sustituidos en el átomo de nitrógeno 1 con grupos alquilo ó arilo,^{59-61,66} presentando una pobre capacidad de aromatización del cicloaducto. Los 2-triclorometil-4-(*N,N*-dialquilamino)-1,3-diaza-1,3-butadienos **5** presentan las propiedades químicas y estructurales requeridas como son la incorporación de grupos salientes en las posiciones 1 y 4 del dieno, así como cierta deficiencia de electrones a pesar de la presencia de átomos de nitrógeno, características que probaron su versatilidad al generar pirimidinas a través de reacciones de cicloadición [4+2] frente a diversos acetilenos.⁷⁴

7.1 Síntesis de los 1,3-diaza-1,3-dienos **5** a partir de los dimetilacetales de amida **2**.

La síntesis de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** podría llevarse a cabo como se representa en el esquema 30, tomando ventaja de la naturaleza electrofílica de los dimetilacetales de amida **2**, debido a su equilibrio hacia el respectivo ion iminio **15** (esquema 36), y de la nucleofilia de las amidinas libres **4**.

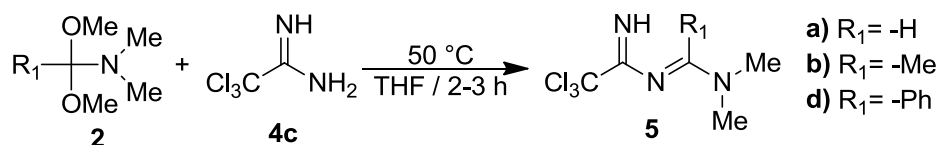


Esquema 30. Síntesis de 1,3-diaza-1,3-butadienos

Discusión de resultados

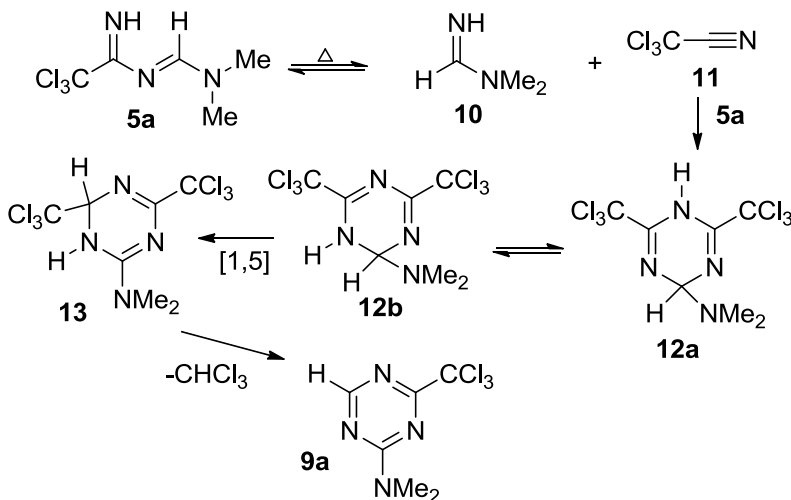
De los experimentos previamente estudiados por nuestro grupo de investigación, se conoce que solo la tricloroacetamidina **4c**, altamente disponible por adición de amoníaco al tricloroacetónitrilo¹⁴¹ **11** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, conserva una buena capacidad nucleofílica a pesar de la presencia del grupo triclorometilo, el cual disminuye su basicidad en comparación con las formas libres de la acetamidina **4a** y benzamidina **4b**, que en solución conducen principalmente a la formación de productos de polimerización. Además, el grupo triclorometilo debe ser responsable de la estabilidad de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, y su permanencia en los heterociclos formados generalmente les confiere actividad biológica interesante.^{25,142,143}

Para determinar si estos 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** (esquema 31) llevarían a cabo la reacción hetero Diels-Alder con el bencino **7**, fue necesario explorar una reacción modelo con el 1,3-diaza-1,3-butadieno que presentaba la estructura más sencilla. El 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5a** se generó a partir de la tricloroacetamidina **4c** y el dimetilacetal de la DMF **2a**.



Esquema 31. Síntesis de los 2-triclorometil-4-(*N,N*-dialquilamino)-1,3-diaza-1,3-butadienos **5**.

Es importante mencionar que el calentamiento involucrado en la síntesis promueve la obtención de la triazina **9a**, ya que la relativa inestabilidad de **5a** arriba de la temperatura ambiente, conlleva a su fragmentación en *N,N*-dimetilformamidina **10** y tricloroacetónitrilo **11** (esquema 32).



Esquema 32. Mecanismo propuesto para la formación de la triazina **9a**.

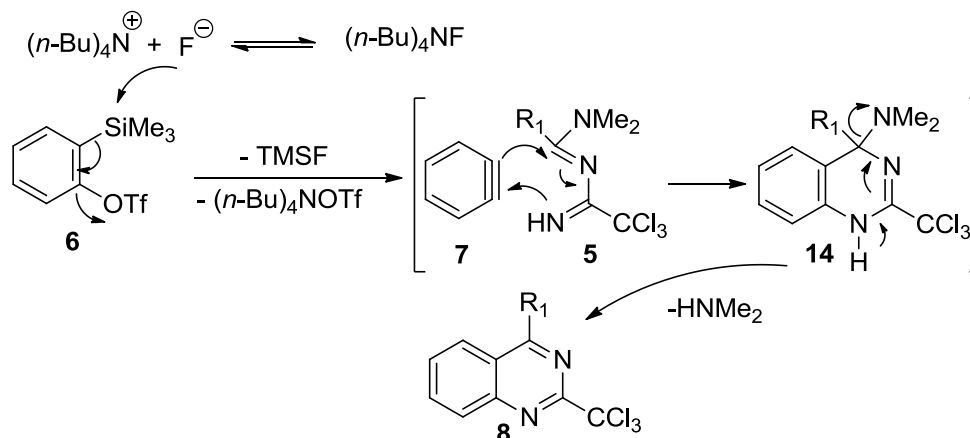
El mecanismo de reacción que se propone para esta transformación sugiere una cicloadición [4+2] entre el tricloroacetónitrilo **11** y otra molécula del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, que produciría la dihidrotriazina **12a**, la cual llevaría a cabo una tautomerización a **12b**, la

Discusión de resultados

subsecuente transposición sigmatrópica [1,5] a **13** y su aromatización por pérdida de cloroformo generaría la triazina **9a**. Este tipo de fragmentaciones térmicas es una característica general de los 1,3-diaza-1,3-butadienos no *N*-sustituídos, los cuales existen en equilibrio con sus productos de fragmentación, y que junto con la reacción de cicloadición [4+2] han sido previamente reportados.¹⁴⁴

La generación del subproducto **9a** se evitó fácilmente al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente por 15 h, preparando cada vez la cantidad necesaria del compuesto **5a** para la reacción de cicloadición [4+2]. La purificación por cc no fue necesaria ya que el producto en su forma cruda presentó una alta pureza, con lo que se evitó promover eventuales descomposiciones por la acidez de la sílice de la columna cromatográfica. Las características de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, requerían que el bencino **7** fuese obtenido a temperatura ambiente y sin utilizar bases fuertes, ó precursores de difícil obtención, particularidades que cumple el triflato de *o*-(trimetilsilil)fenilo **6**.

En el primer experimento para la síntesis de la quinazolina **8a**, el bencino **7** se obtuvo *in situ* y se hizo reaccionar como se describe a continuación: a una solución en MeCN del 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5a** (esquema 33, R₁= -H) (1 eq) y el triflato de *o*-(trimetilsilil)fenilo **6** (2 eq), se goteó lentamente una solución de TBAF en THF (2 eq) (tabla 1, experimento 1). Se continuó la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h, monitoreando su avance por ccf. De este experimento se aisló un sólido blanco que mostró una baja polaridad relativa (R_f = 0.3 / 95:5, hexanos-AcOEt), el cual pudo ser separado por cc (hexanos-AcOEt 99:1) y caracterizado por RMN-¹H y ¹³C, además de GC-MS como **8a**. La obtención de esta quinazolina demostró la capacidad de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** para llevar a cabo reacciones hetero Diels-Alder con el bencino **7**, comprobando al mismo tiempo la hipótesis que se había planteado para este trabajo.



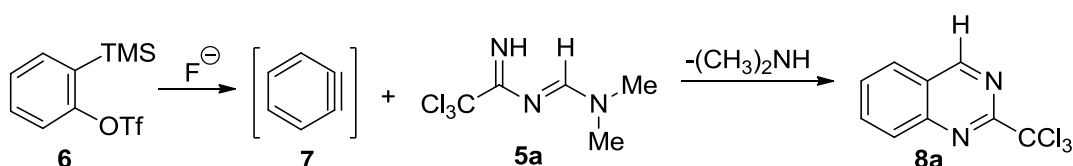
Esquema 33. Mecanismo probable para la generación de las 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituídas **8**.

El mecanismo para generar la 2-triclorometilquinazolina **8a**, debe comenzar con el ataque del ion fluoruro al silicio, átomo electropositivo del grupo trimetilsililo, presente en el triflato de *o*-(trimetilsilil)fenilo **6**, cediendo su par electrónico al anillo bencénico y eliminando al mismo tiempo al grupo trifluorometanosulfonato (esquema 33). El intermediario tipo bencino **7**

Discusión de resultados

reaccionaría con el 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a** a través de una reacción de cicloadición [4+2] concertada ó por pasos, iniciando con el ataque del par electrónico libre del nitrógeno 1 formando el cicloaducto **14**, el cual al aromatizarse por la pérdida de dimetilamina conduce a la obtención del compuesto **8a**.

Con el propósito de encontrar las mejores condiciones de reacción que favorecieran la obtención de las quinazolininas **8**, se llevó a cabo un proceso de optimización, evaluando las variables que afectan directamente la formación del intermediario **7**, sin el cual la reacción de cicloadición [4+2] no puede llevarse a cabo, y estas son: equivalentes estequiométricos de la materia prima, la relación entre la fuente del ion fluoruro/disolvente, la temperatura de generación del bencino y el tiempo de reacción.



Esquema 34. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de la 2-triclorometilquinazolina **8a**.

#	5a (eq)	6 (eq)	Fluoruro (eq)	Fuente de fluoruro	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.0	2.0	2.0	TBAF	MeCN	t.a.	24	25
2	1.0	2.0	2.0	TBAF	THF	t.a.	24	30
3	1.0	1.5	2.0	CsF	MeCN	t.a.	18	21
4	1.0	1.5	2.0	KF/18-corona-6	Benceno	t.a.	18	~10
5	1.0	1.5	2.0	TBAF	THF	t.a.	18	41
6	1.0	1.5	2.0	TBAF	THF	-78 a t.a.	24	23
7	2.0	1.0	2.0	TBAF	THF	-78 a t.a.	18	42
8	1.0	2.0	2.5	TBAF	THF	0 a t.a.	24	48
9	2.0	1.0	1.5	TBAF	THF	t.a.	18	87
10	1.0	2.0	2.5	TBAF	THF	50 a t. a.	18	36

Tabla 1. Estudio de las condiciones de reacción para la obtención de la 2-triclorometilquinazolina **8a**.

En los experimentos que utilizaron la solución de TBAF/THF como fuente de iones fluoruro, se había considerado también como variable al tiempo de su adición, pero se descartó pues está reportado que este parámetro no afecta la formación del intermediario tipo bencino **7**.⁸⁶

Como se mencionó anteriormente, las condiciones del experimento 1 permitieron la identificación de la quinazolinina **8a**, y debido a que la solución de TBAF está en THF se hizo el cambio de disolvente sin observar una diferencia significativa en el rendimiento (exp. 2, tabla 1). Esta comparación demuestra que existe una disociación muy similar del TBAF al llevarse a

Discusión de resultados

cabo la reacción en THF ó MeCN, aun cuando existe una diferencia en la polaridad de estos disolventes.

La segunda parte de la optimización de las condiciones consistió en la comparación de diferentes fuentes de iones fluoruro (CsF, KF y TBAF), adicionados en exceso (2.0 eq, exp. 3-5) con respecto al precursor **6**. Aunque en trabajos previos^{97,98} el CsF había demostrado tener mejor actividad, en nuestro caso el TBAF presentó un mejor desempeño posiblemente por su alta solubilidad en disolventes orgánicos (exp. 5, tabla 1), comparado con el CsF y el KF que presentan mayor carácter iónico. Ésta característica impidió su adecuada disociación aun cuando se utilizó MeCN como disolvente ó al éter 18-corona-6 como acomplejante del catión potasio, respectivamente, con lo que se limitaba la disponibilidad del bencino **7** necesario para la reacción de cicloadición, justificando así los bajos rendimientos encontrados.

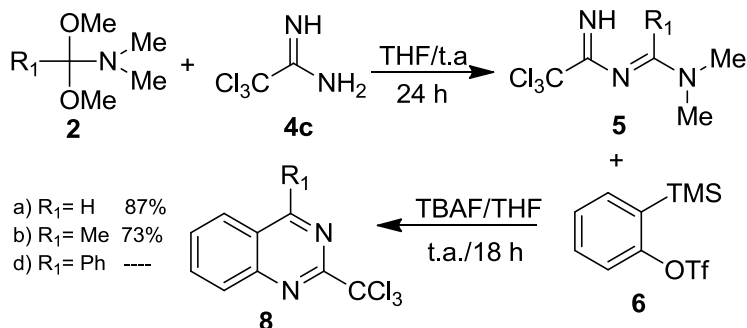
Optimizado el uso de TBAF/THF para la obtención del intermediario **7**, se analizó la influencia de la temperatura durante la adición del TBAF a la mezcla de reacción (tabla 1, exp. 6-10). El cambio se hizo esperando alargar la vida del bencino **7** a baja temperatura (exp. 6-8) ó beneficiar la cicloadición [4+2] térmicamente dependiente (exp. 9-10) manteniendo el tiempo de reacción entre 18-24 h. Los resultados muestran que:

- Temperaturas bajas (0 °C) promueven la precipitación del TBAF. Conforme se alcanza la temperatura ambiente se disocia de nuevo al fluoruro, y es en este momento que comienza formalmente la reacción de cicloadición por lo que los rendimientos entre los experimentos 5 y 8 son similares. Al bajar más la temperatura (-78 °C) la precipitación de TBAF es mucho más notoria, por lo que el rendimiento disminuye considerablemente como lo muestra el experimento 6. Esto significa que a pesar de tratar de controlar la reactividad, ó la selectividad del bencino **7** con la temperatura, en realidad no se generaba por la imposibilidad de la disociación del TBAF. No obstante, a la misma temperatura y colocando al triflato como reactivo limitante (exp. 7), el rendimiento aumentó.
- Temperaturas altas (50 °C), en lugar de beneficiar la cicloadición [4+2], favorecieron la rápida fragmentación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, obteniendo un bajo rendimiento del producto deseado.
- Los equivalentes estequiométricos marcaron la pauta como lo demuestran los experimentos 7 y 9, y este último conjugó las mejores condiciones: el uso de TBAF/THF, la temperatura ambiente y el triflato como reactivo limitante, alcanzando un rendimiento del **87%** de la quinazolina esperada. La razón probable por la que el cambio estequiométrico generó un mejor rendimiento debe estar relacionada con la cantidad real presente del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, puesto que siempre se trabajó con el crudo de la reacción y rendimiento de la reacción no era cuantificado.

Después de los hallazgos encontrados, se examinó el alcance de la reacción utilizando las condiciones de reacción optimizadas para sintetizar las quinazolininas **8b** y **8d** (esquema 35). El dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **2b** está disponible comercialmente, mientras que el altamente reactivo dimetilacetal de la *N,N*-dimetilbenzamida **2d** no puede ser almacenado por

Discusión de resultados

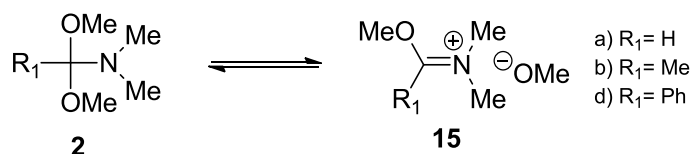
tiempos prolongados, aún a baja temperatura, por lo que tiene que ser recién preparado para cada experimento.



Esquema 35. 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituidas **8**.

La quinazolina **8b** se aisló con un buen rendimiento (73%), y fue caracterizada completamente por RMN – ¹H y ¹³C, además de GC-MS, mientras que de la mezcla de reacción que debía contener a la 4-fenil-2-triclorometilquinazolina **8d** solo se aisló la *N*-feniltricloroacetamida **18**, a pesar que la obtención del dimetilacetal **2d** había sido confirmada por RMN – ¹H. Estos resultados significaron la obtención de evidencia espectroscópica de la formación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** necesario para la reacción de cicloadición, el cual es dependiente de la estabilidad del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilbenzamida **2d** como se explicará enseguida.

Es del conocimiento general que los dimetilacetales de amida **2** se encuentran en equilibrio con los iones iminio **15** (esquema 36), y pueden ser formados en menor ó mayor medida dependiendo de la naturaleza electrónica del sustituyente R₁. En el caso de los dos primeros dimetilacetales **2a** y **2b**, el efecto inductivo de los sustituyentes (–H) ó (–Me) es débil, lo que favorece el equilibrio hacia la izquierda, mientras que en el dimetilacetal **2d** el grupo aromático (–Ph) al parecer contribuye en mayor medida a desplazar el equilibrio hacia la derecha por el aporte de densidad π, haciéndolo más susceptible al ataque de cualquier nucleófilo.

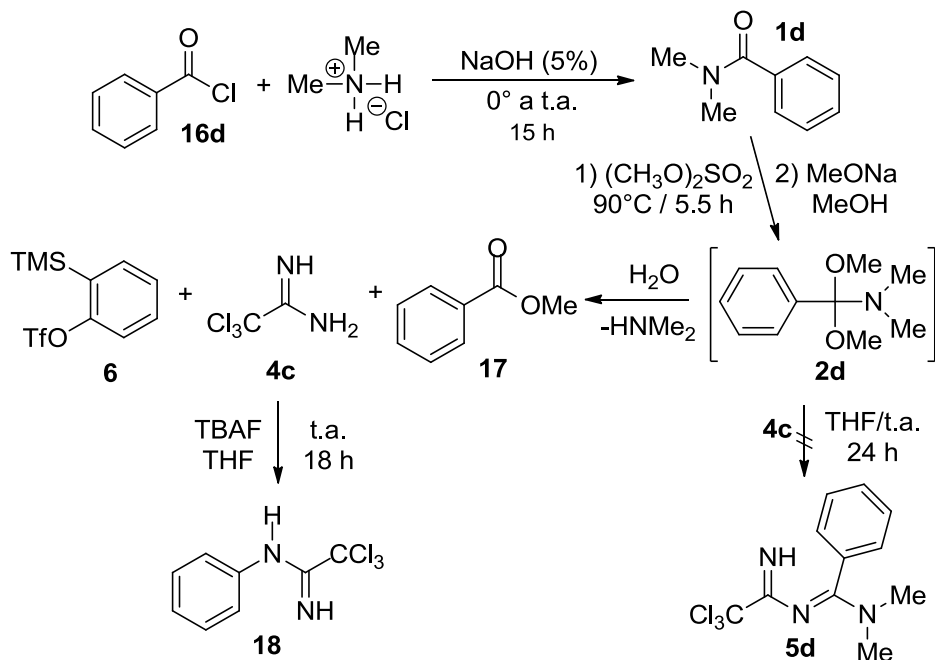


Esquema 36. Equilibrio de los dimetilacetales de amida **2** con su ion iminio **15**.

Para la síntesis del dimetilacetal **2d** necesario para la obtención de **8d** se inició con la *N,N*-dimetilbenzamida **1d**, la cual se obtuvo por la reacción de Schotten-Baumann entre el cloruro de benzoílo **16d** y el clorhidrato de la dimetilamina con rendimientos casi cuantitativos. A continuación se siguió la técnica de Hanessian¹⁴⁵ para la metilación de la amida **1d** con sulfato de dimetilo, seguido del tratamiento del intermediario *O*-metilado con una solución de MeONa/MeOH bajo condiciones estrictamente anhidras (esquema 37). Para la purificación de **2d** se requiere de una destilación a presión reducida, de la cual se obtuvieron 4 fracciones diferentes de un aceite transparente con sólidos suspendidos, en diferentes proporciones. Sin

Discusión de resultados

embargo, al analizar estas mezclas por RMN-¹H se determinó que el compuesto mayoritario presente correspondía al benzoato de metilo **17**, contaminado con trazas de la amida **1d**.



Esquema 37. Origen de la *N*-feniltricloroacetamida **18**.

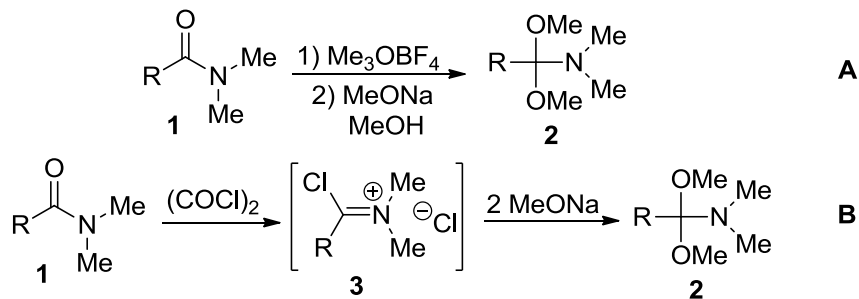
El resultado anterior explica la obtención de la amidina **18** pues la formación del benzoato de metilo **17** demuestra que en algún momento existió el dimetilacetal **2d**, el cual se hidroliza por trazas de humedad antes de reaccionar con la tricloroacetamida **4c**. Por lo tanto, es poco probable la formación del 1,3-diazadieno **5d**. La hidrólisis de **2d** se pudo haber llevado a cabo durante el proceso de destilación que no cumplió con la finalidad del sistema inerte requerido, ó también por trazas de humedad al llevar a cabo su análisis por RMN. Esto es indicativo de la extraordinaria reactividad que posee el ion iminio **15d** (esquema 36), por lo que seguramente la tricloroacetamida **4c** existente en el medio de reacción se adicionó al bencino **7**, generando de esta manera el producto **18**.

Para corroborar esta suposición se llevó a cabo un experimento de control formando el bencino **7** en presencia de la amidina **4c**, aislándose la *N*-feniltricloroacetamida **18** como único producto. En futuras reacciones, la formación de este compuesto se convertiría en la evidencia que demostraba que el 1,3-diaza-1,3-dieno **5** no se había.

Parecía entonces que el alcance de la reacción de cicloadición [4+2] del bencino **7** a los 2-triclorometil-4-(*N,N*-dialquilamino)-1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, estaría limitado por estos últimos, cuya disponibilidad depende de los estables y aislables dimetilacetales de amida **2a** y **2b**. Para ampliar el número de ejemplos se consideró un cambio en la metodología para la síntesis de acetales de amida **2**, empleando al tetrafluoroborato de trimetiloxonio¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ (sal de Meerwein) como agente metilante (esquema 38, ruta A), ó por la doble adición de MeONa^{149,150} al reactivo de Vilsmeier-Haack **3** (esquema 38, ruta B). Lamentablemente, para aislar los

Discusión de resultados

compuestos **2** se tendría que recurrir nuevamente a su destilación a presión reducida, y probablemente se contribuiría a la formación de productos no deseados.

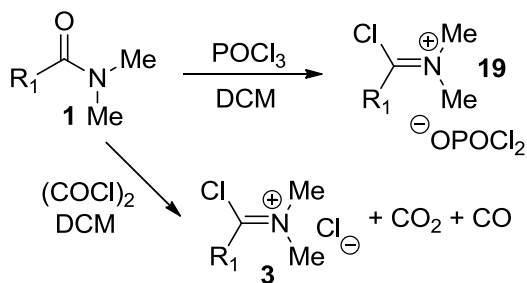


Esquema 38. Metodologías alternativas para la síntesis de acetales de amida **2**.

Además, aunque se mantuvieran las condiciones óptimas necesarias, y se consiguiera aislar el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilbenzamida **2d** prolongando su estabilidad para hacerlo reaccionar con la tricloroacetamidina **4c**, el problema sería más notorio con derivados arílicos de **2** sustituidos (por ejemplo con halógenos) ya que con el aumento del peso molecular se incrementaría también su temperatura de ebullición, dificultando mucho más su purificación.

7.2 Síntesis de los 1,3-diaza-1,3-dienos **5** a partir de los reactivos de Vilsmeier-Haack **3**.

Como se explicó anteriormente, el fundamento de la reactividad de los iones iminio **15** (esquema 36) se basa en su carácter electrofílico, por lo que un equivalente sintético podrían ser las sales de halometilenoiminio **3** ó **19**, las cuales exhiben una naturaleza electrónica similar. Además, su generación es mucho más simple, obteniéndose en un solo paso a partir de una reacción de deshidratación de las amidas **1** (esquema 39), con POCl_3 ,¹⁵¹ ó $(\text{COCl})_2$.¹⁴⁹



Esquema 39. Equivalentes sintéticos de los acetales de amida **2**.

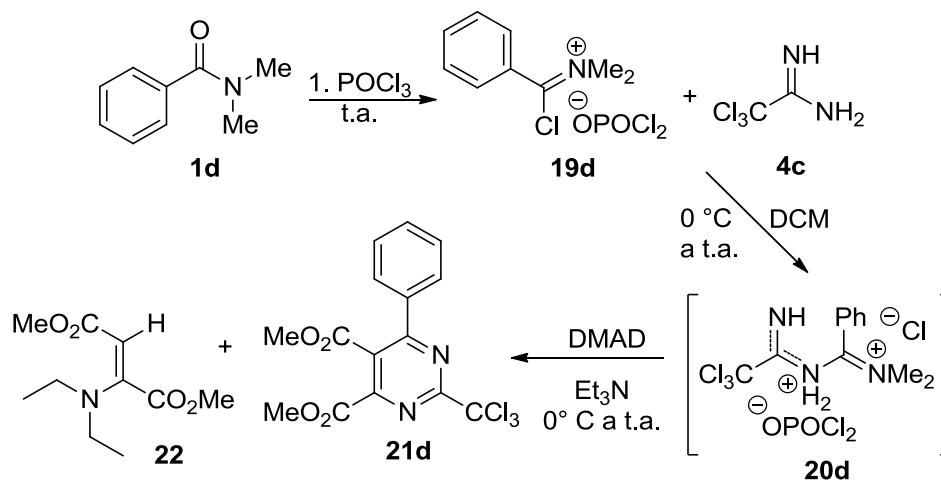
Los reactivos de Vilsmeier-Haack **3** ó **19** presentan una amplia utilidad en la síntesis orgánica,¹⁵² como agentes formilantes y acilantes de sustratos aromáticos¹⁵³⁻¹⁵⁵ y heteroaromáticos^{156,157} activados. Además, pueden formar intermediarios con mayor reactividad que los ácidos carboxílicos para la síntesis de ésteres,^{158,159} amidas,¹⁶⁰ y cloruros de ácido,¹⁴⁹ y también son útiles para la obtención de diversos grupos funcionales a partir de alcoholes como son los cloruros de alquilo,¹⁶¹ ésteres,^{162,163} sulfuros de alquilo-arilo,¹⁶⁴ e imidas.¹⁶⁵ La aplicación que justifica su uso en la síntesis de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, es que su precursor hipotético (el clorhidrato **20d**, esquema 40) es una sal de amidinio análoga a las previamente

Discusión de resultados

preparadas por condensación de ureas, tioureas ó uretanos, biuretanos, y carbonatos de guanidina,¹⁴⁹ con sales de clorometilenoiminio **3**.¹⁶⁶

Para corroborar la hipótesis de equivalencia entre los iones iminio **15d** y **19d**, se experimentó inicialmente con la *N,N*-dimetilbenzamida **1d** (esquema 40). Se emplearon las condiciones reportadas por McGillivray y White¹⁶⁷ para sustratos con sustituyentes aromáticos: la amida **1d** (1 eq, 1.34 mmol) se disolvió en POCl₃ (1 eq) y se permitió su reacción por un tiempo de 5 h a una temperatura entre 35-40 °C, formando el reactivo de Vilsmeier-Haack **19d** como un aceite amarillento viscoso que fue disuelto en DCM. A la solución amarilla que contenía el ion iminio se le adicionó un solución de la tricloroacetamida **4c** (1 eq) en DCM a baja temperatura, y se agitó a t.a. por 15 h formándose una suspensión café que debe contener al clorhidrato del 1,3-diaza-1,3-dieno **20d**.

En este punto, se temía que el 1,3-diaza-1,3-dieno **5d** pudiese ser degradado ó si su estabilidad sería la suficiente para aislarlo crudo. La única evidencia que se tenía de la formación de **5d** es por la obtención de la pirimidina **21d** reportada en 1996 por Muchowski y colaboradores.¹⁶⁸ Por lo tanto se llevó a cabo la neutralización del clorhidrato **20d** con un exceso de Et₃N (5 eq) a 0 °C en presencia del DMAD (2.5 eq). Después de 2 h de agitación a t.a. se obtuvieron dos productos principales: la pirimidina esperada **21d** con un rendimiento del 36%, y una cantidad considerable de un subproducto que posteriormente se identificó como el producto de adición [1,4] de dietilamina a la DMAD **22** (0.87 mmol).



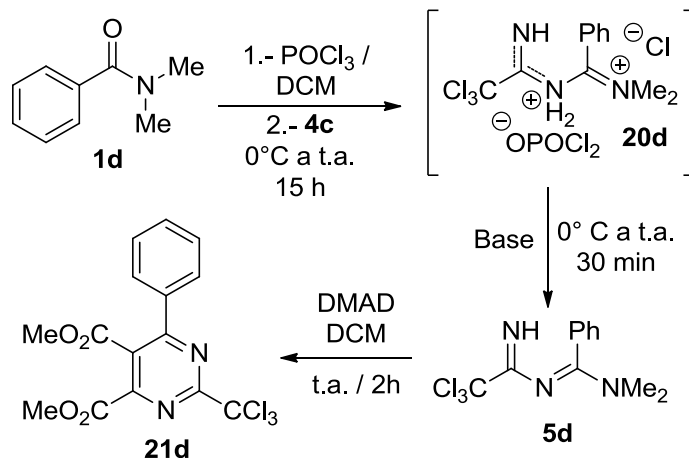
Esquema 40. Síntesis de la pirimidina **21d** a partir de reactivos de Vilsmeier-Haack.

Aunque el rendimiento de la pirimidina **21d** fue bajo, su formación demostró que los reactivos de Vilsmeier-Haack **19a** y **19d** son equivalentes sintéticos de los iones iminio **15a** y **15d** (esquema 36), con los cuales se podrían obtener una mayor variedad de 1,3-diaza-1,3-dienos **5**, además de ser capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición [4+2] con dienófilos deficientes de electrones como el DMAD.

Para mejorar la formación de los 1,3-diaza-1,3-dienos **5** y determinar la viabilidad para aislarlos, se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción que afectan su formación. Debe tenerse en cuenta que la ruta sintética desde la amida **1d** hasta la pirimidina **21d** comprende 4

Discusión de resultados

reacciones consecutivas: la formación del ion iminio **19**, su condensación con la tricloroacetamida **4c**, la neutralización del clorhidrato de los 1,3-diaza-1,3-dienos **5**, y la reacción de cicloadición [4+2] con el DMAD. Cada etapa se encuentra agrupada con los reactivos involucrados como se muestra en el esquema 41 y en la tabla 2. El reactivo de Vilsmeier-Haack **19d** (esquema 40) se obtiene por la reacción equimolar de la amida **1d** / POCl₃, quedando como variables el tiempo ideal para su formación, la base apropiada para neutralizar el clorhidrato **20d**, y los equivalentes estequiométricos necesarios en cada una de las etapas de la síntesis.



Esquema 41. Ruta sintética optimizada para la síntesis del 1,3-diazadieno **5d** cuantificado en base a la obtención de la pirimidina **21d**.

#	19d (eq)	4c (eq)	Tiempo (h)	Base (tipo / eq)	5d (eq)	DMAD (eq)	Rendimiento 21d (%)
1	1.0	1.0	5.0	Et ₃ N* 5.0	1.0	2.5	36
2	1.0	1.0	2.5	Et ₃ N* 5.0	1.0	2.5	ND
3	1.0	1.0	3.0	AcONa/H ₂ O Exc	1.0	2.5	---
4	2.0	1.0	2.0	Et ₃ N* 5.0	1.0	3.0	---
5	1.0	2.0	5.0	Et ₃ N* 5.0	1.0	3.0	27
6	1.0	1.0	5.0	2,6-lutidina 5.0	1.0	3.0	~8
7	1.0	1.0	5.0	DBU 5.0	1.0	3.0	<5
8	1.0	1.0	5.0	DIPEA 5.0	1.0	3.0	44
9	1.0	1.0	5.0	DIPEA 6.0	1.0	0.6	74

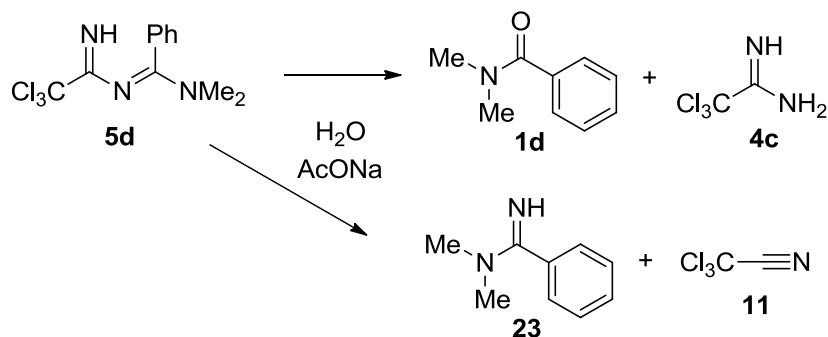
Tabla 2. Primera optimización de las condiciones de reacción para la obtención del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d**, cuantificado como **21d**.

Con las condiciones del experimento 1 el 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** se obtuvo en bajo rendimiento, como lo indica el rendimiento obtenido de la pirimidina **21d** aislada. Para mejorarlo, en el experimento 2 se procedió a repetir las mismas condiciones excepto que el

Discusión de resultados

tiempo de reacción para formar el ion iminio **19d** se acortó a 2.5 h, y el clorhidrato **20d** se neutralizó con Et_3N en ausencia del DMAD. La mezcla de reacción diluida que contenía a **5d** se lavó varias veces con una solución saturada de NH_4Cl para permitir la remoción de las sales inorgánicas presentes (fosfatos y sales de trietilamonio). Después de tratar adecuadamente la fase orgánica, se obtuvo un aceite amarillento el cual se volvió a suspender en DCM, agregando finalmente el DMAD. Por ccf se confirmó la presencia de la pirimidina **21d**, por lo que el 1,3-diaza-1,3-dieno **5d** sintetizado a partir del reactivo de Vilsmeier-Haack presenta una estabilidad muy similar a los dienos **5a-b** obtenidos de los correspondientes dimetilacetales. Como solo se detectaron trazas de la pirimidina **21d** ésta no fue cuantificada.

Como se había demostrado que **5d** presentaba una cierta estabilidad en agua, se consideró liberar el clorhidrato **20d** lavando la mezcla de reacción que lo contenía con una solución saturada de AcONa (experimento 3, tabla 2). Sin embargo, se observó una reacción exotérmica y la formación de una fase orgánica densa que contenía dos productos muy polares, más ninguno con las características del 1,3-diazadieno **5d**. Las posibilidades eran que se hubiera hidrolizado a la amida **1d** y amidina **4c**, ó se hubiera fragmentado al tricloroacetnitrilo **11** y la amidina **23** (esquema 42).



Esquema 42. Probables transformaciones del 1,3-diazadieno **5d** en presencia de AcONa acuoso.

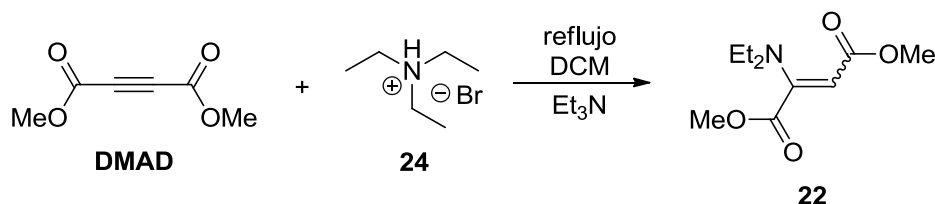
Si la condensación de la tricloroacetamida **4c** con el ion iminio **19d**, para formar el clorhidrato **20d** es un equilibrio, el exceso de alguna de las materias primas debería incrementar la obtención del producto. Para evidenciar tal suposición se llevó a cabo otro experimento con el doble del ion iminio **19d** con respecto a **4c** (experimento 4). Desafortunadamente, al neutralizar el clorhidrato **20d** nuevamente con la Et_3N , en presencia o posterior tratamiento con el DMAD, fue imposible detectar la formación de la pirimidina **21d**. En contraste, al aumentar la cantidad de la tricloroacetamida **4c** al doble y la posterior neutralización del 1,3-diaza-1,3-dieno **5d** en presencia del DMAD (experimento 5), si permitió aislar la pirimidina **21d** aunque en menor rendimiento que el obtenido en el experimento 1 (tabla 2), por lo que la mayor concentración tanto de **4c** como **19d** no favorecen una mejor formación del clorhidrato **20d**.

Un resultado inesperado, pero a la vez importante, fue la identificación del producto de adición [1,4] de dietilamina al DMAD **22** en todos los experimentos que emplearon como base a la Et_3N , por lo que esta es la única fuente probable para la generación de la dietilamina en el medio de reacción. En su lugar, se esperaba el aducto 1,4 de la dimetilamina al DMAD,¹⁶⁸ ya

Discusión de resultados

que la dimetilamina es el grupo saliente que permite la aromatización del cicloadducto formado por la reacción de cicloadición [4+2] entre el 1,3-diaza-1,3-dieno **5d** y el DMAD.

La obtención del 2-(dietilamino)fumarato (ó *maleato*) de dimetilo **22** es consistente con reportes previos que describen su formación como producto no deseado al emplear Et₃N como base en presencia del DMAD.¹⁶⁹ Su preparación de forma cuantitativa se logró al hacer reaccionar cantidades equimolares del DMAD, bromhidrato de trietilamonio **24** y Et₃N (esquema 43). El rendimiento fue ligeramente menor (80%) al hacer reaccionar solo al bromhidrato de trietilamonio **24** con el DMAD, evidenciando la necesidad del medio ácido ya que la mezcla de solo Et₃N con el DMAD no generó el aminoéster **22**.¹⁷⁰ En los experimentos que se llevaron a cabo durante ésta investigación (tabla 2) se cumplieron las características del medio necesario, lo que justifica la obtención del compuesto **22**.



Esquema 43. Reacción para la formación del compuesto **22**.

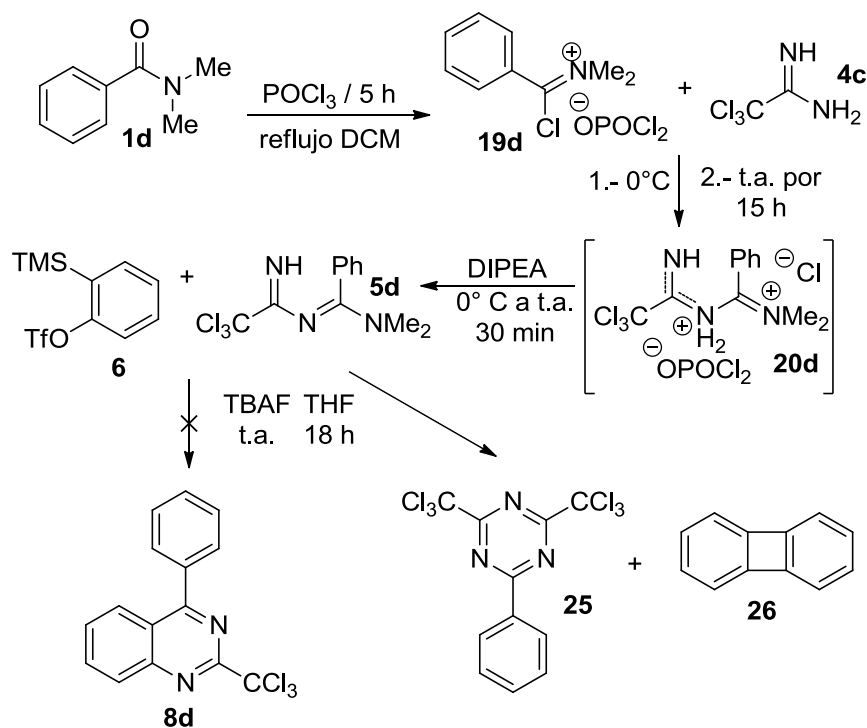
Este resultado sugirió un cambio de base para liberar el clorhidrato **20d**, la cual tendría que estar impedida estéricamente para evitar su comportamiento como nucleófilo y de esta manera se procedió a la evaluación del comportamiento de la 2,6-lutidina, el DBU y la DIPEA (experimentos 6, 7 y 8). Las condiciones de reacción utilizadas para estos experimentos fueron un tiempo de 5 h para la formación del reactivo de Vilsmeier-Haack, y una relación equimolar para su condensación con la tricloroacetamida **4c**. La base se agregó en un exceso de 5 eq, llevando a cabo la reacción ácido-base en presencia del DMAD, también en exceso (3 eq), para su inmediata cicloadición. Mientras que la 2,6-lutidina y el DBU generaron la pirimidina **21d** (esquema 41) en un rendimiento muy pobre (< 10%), la DIPEA lo aumentó a 44%. Las tres bases presentan características similares y fue una sorpresa que solo la DIPEA incrementara el rendimiento, probablemente por ser la amina más impedida que no genera productos de cuaternización.

Finalmente, haciendo uso de las innovaciones en la obtención del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d**, en el experimento 9 (tabla 2) se neutralizó el clorhidrato **20d** con un exceso de 6 eq de DIPEA, y después de lavar la fase orgánica con salmuera, el crudo del 1,3-diaza-1,3-dieno **5d** se hizo reaccionar con una cantidad limitada del DMAD (0.6 eq). Estos cambios aumentaron notablemente el rendimiento de la pirimidina **21d** hasta un 74%. Este rendimiento fue aceptable pues representaba la adecuada formación de **5d**, y su disponibilidad para llevar a cabo la reacción de cicloadición hetero Diels-Alder, afirmando que es posible obtener una mayor variedad de 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, a partir de los diclorofosfatos de clorometilenoimino **19** sintetizados en un paso por la reacción de Vilsmeier-Haack de las amidas **1** y POCl₃.

Optimizada esta nueva metodología, se trató de evaluar nuevamente el alcance de la reacción de cicloadición [4+2] de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** al bencino **7**, comenzando con la

Discusión de resultados

síntesis de la 4-fenil-2-triclorometilquinazolina **8d** (esquema 44), que como se discutió anteriormente no fue posible obtener por medio de los dimetilacetales de amida **2**. La generación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** a partir de la *N,N*-dimetilbenzamida **1d**, se llevó a cabo utilizando las mejores condiciones de reacción encontradas (experimento 9, tabla 2). Después de 18 h de llevar a cabo la reacción de cicloadición [4+2], el análisis de la mezcla de reacción por ccf permitió observar un nuevo producto, el cual se pudo aislar como un polvo blanco. Sin embargo, su análisis espectroscópico de RMN-¹H y ¹³C, así como GC-MS, mostraron que no correspondía a la quinazolina **8d** sino a la triazina **25**. Además se pudo identificar por ccf el bifenileno **26**, cuya concentración aumentaba al agregar más triflato **6** y TBAF. Al repetir el experimento los resultados obtenidos fueron prácticamente los mismos.

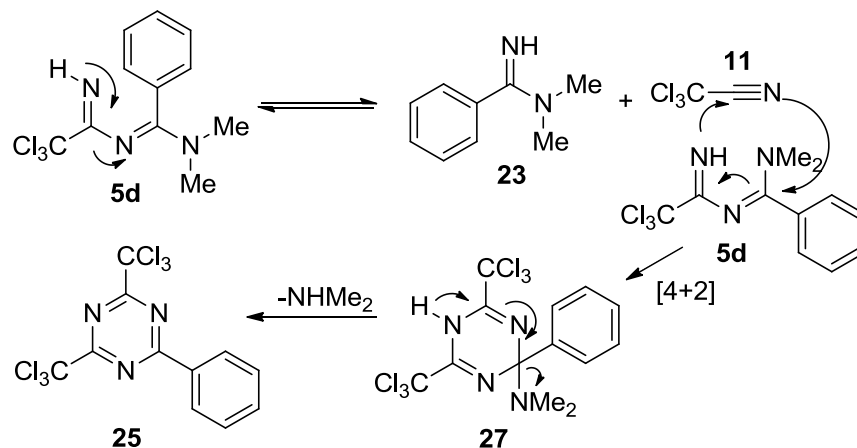


Esquema 44. Ruta sintética para la obtención de la 2-fenil-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina **25**.

La identificación del bifenileno **26** en el medio de reacción a través de la dimerización del intermediario tipo bencino **7**,^{171,172} demostró que dicho intermediario si se estaba formando y su presencia fue confirmada por la obtención de la 2-triclorometilquinazolina **8a** empleando el 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, el cual fue sintetizado a partir del dimetilacetal de la dimetilformamida **2a**.

Por lo tanto, se descartó que el triflato **6** fuese parte del problema en la síntesis de la 4-fenil-2-triclorometilquinazolina **8d**. La presencia del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** como intermediario era indiscutible puesto que explicaba perfectamente la formación de la triazina **25** a través de su fragmentación (esquema 45). El mecanismo de reacción propuesto incluye una cicloadición [4+2] entre el tricloroacetamida **11** y **5d**, formando la hidrotiazina **27**, la cual finalmente se aromatizaría por la pérdida de dimetilamina.

Discusión de resultados



Esquema 45. Mecanismo propuesto para la formación de la 2-fenil-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina **25**.

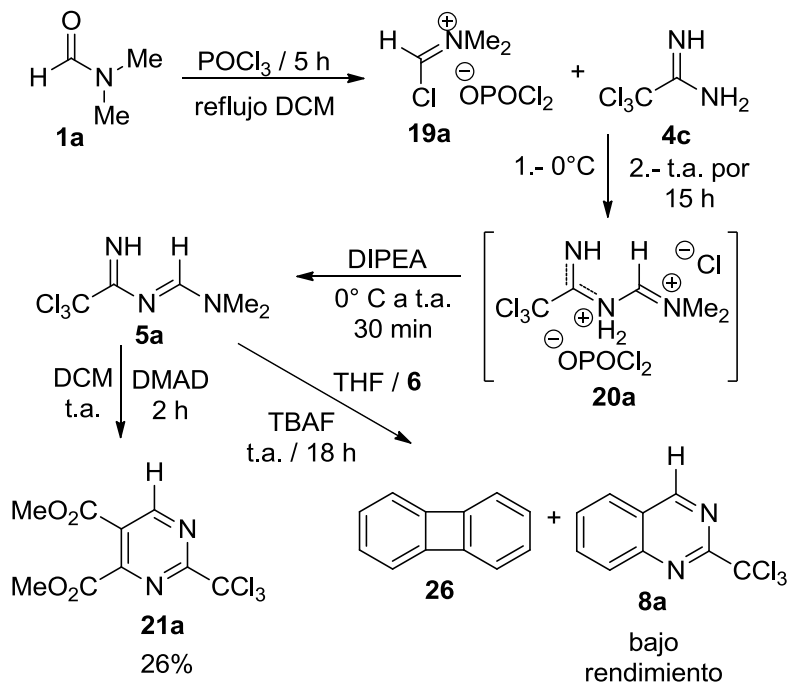
Estos resultados hacían considerar que el dienófilo era el factor determinante para el éxito de las reacciones de cicloadición propuestas y se concluyó que la alta reactividad del bencino **7** favorecía su dimerización, en lugar de llevar a cabo la reacción de cicloadición [4+2] con el 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d**, mientras que bajo las mismas condiciones frente al DMAD conducía a la generación de la pirimidina **21d**. Por lo tanto, la generación de las quinazolininas **8**, a través de reacciones hetero Diels-Alder utilizando los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, estaba limitada por la alta reactividad del bencino **7** y la pureza de los correspondientes 1,3-diaza-1,3-butadienos **5a** y **5b**, produciendo tanto la 2-triclorometilquinazolinina **8a** como la 4-metil-2-triclorometilquinazolinina **8b**.

Si esto es correcto, las mismas quinazolininas obtenidas a partir de los iones iminio de los dimetilacetales **15a** y **15b**, podrían también ser sintetizadas a partir de las sales de diclorofosfato **19a** y **19b**, y para confirmar esta especulación se exploró el comportamiento del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, preparado a través del reactivo de Vilsmeier-Haack **19a** (esquema 46). La quinazolinina **8a** fue generada a partir de la DMF **1a**, teniendo como intermediarios al ion iminio **19a** y el clorhidrato **20a** (después de su acoplamiento con la tricloroacetamida **4c**), el cual fue neutralizado empleando las mejores condiciones de reacción encontradas (tabla 2, experimento 9). La presencia de **5a** se verificó al ser cuantificado por su transformación a la pirimidina **21a**, obteniendo un 26% de rendimiento, lo cual fue una sorpresa, ya que se esperaba que fuese mayor al de la pirimidina **21d** que tiene como sustituyente a un fenilo. Sin embargo, este hallazgo evidencia una mayor reactividad del ion iminio **19a** que el del ion **15a**, derivado del dimetilacetal de la dimetilformamida **2a** (esquema 36), y por lo tanto una menor selectividad para condensarse con la tricloroacetamida **4c**.

Posteriormente, se procedió a evaluar el comportamiento del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, generado por este último procedimiento, frente al bencino **7**. Cabe hacer notar que si con el dimetilacetal **2a** la quinazolinina **8a** se obtuvo en un rendimiento del 87% (tabla 1), al utilizar el equivalente reactivo de Vilsmeier-Haack **19a** se esperaba un rendimiento ligeramente menor basado en la reactividad comparativa antes discutida. No obstante, la quinazolinina **8a** se detectó

Discusión de resultados

solo en trazas que representaban menos del 5% en comparación con la gran cantidad del bifenileno **26** (esquema 46).



Esquema 46. Ruta sintética para la obtención del 2-triclorometilpirimidin-4,5-dicarboxilato de dimetilo **21a** y la 2-triclorometilquinazolina **8a**.

Aunque los resultados seguían siendo negativos, al mismo tiempo proporcionaron información que se resume a continuación:

- Los reactivos de Vilsmeier-Haack **19a** y **19d**, equivalentes sintéticos de los acetales de amida **2a** y **2d**, también proporcionan los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5a** y **5d**.
- La formación de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5a** y **5d** se comprobó al ser atrapados con DMAD, generando las pirimidinas **21a** y **21d**, por lo que son capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición [4+2]
- Al hacer el cambio del dienófilo del DMAD al bencino **7**, los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5a** y **5d** sintetizados a partir de los reactivos de Vilsmeier-Haack no llevan a cabo la reacción de hetero Diels-Alder, sino son fragmentados formando tricloroacetónitrilo **11** el cual promueve la obtención de las triazinas correspondientes, **9a** y **25**.
- El bencino **7**, al ser un intermediario mucho más reactivo que el DMAD, se dimeriza rápidamente formando el bifenileno en la ausencia de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** y/o viceversa, los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** se fragmentan por la ausencia del bencino **7**, el cual ya había formado bifenileno.

Estas observaciones llevaron a considerar que la alta reactividad y poca selectividad del bencino **7** influye en la formación de las quinazolininas **8a** y **8d**. Sin embargo, su utilidad para llevar a cabo reacciones de cicloadición está demostrada puesto que el bencino **7** ha sido atrapado con furano,^{86,173} además de nuestros propios resultados, ya que los 1,3-diaza-1,3-

Discusión de resultados

butadienos **5a** y **5b**, obtenidos a partir de los acetales de amida **2a** y **2b**, sí forman la correspondiente quinazolina a través de la reacción hetero Diels-Alder.

Por esta razón se concluyó que la diferencia residía en el método de la generación de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** el cual impactaba directamente la pureza de los crudos. Resultaba evidente que su síntesis a través de los reactivos de Vilsmeier-Haack **19a** y **19d** no era totalmente eficiente. Adicionalmente, los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** se generan en presencia de muchos subproductos que también podrían reaccionar con el intermediario **7**. Entre los subproductos que podrían estar presentes en el medio de la reacción están: la materia prima no transformada (amidas **1**), las sales de diclorofosfato puesto que su hidrólisis a H_3PO_4 no es inmediata, y probables polimerizaciones de los mismos iones iminio **19**.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸

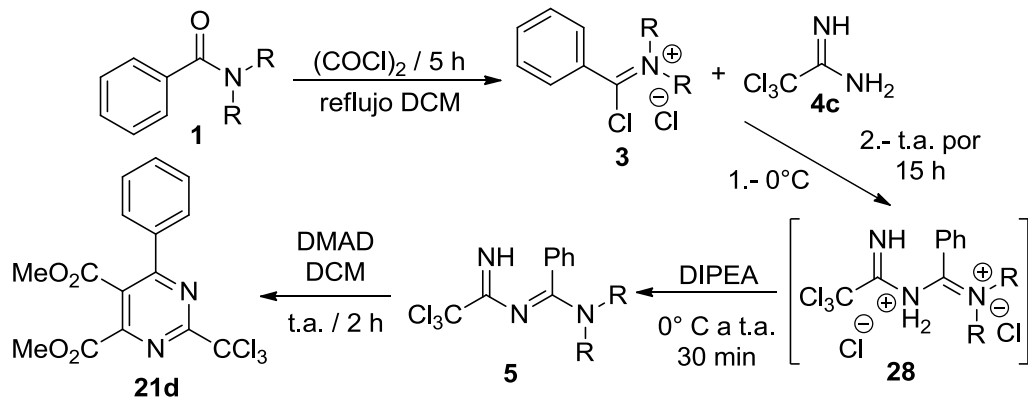
Aunque los reactivos de Vilsmeier-Haack **3** y **19** contienen el mismo ion clorometileniminio, difieren en el contraion por lo que no necesariamente tienen la misma reactividad¹⁵² (esquema 39). Por ejemplo, **19** es un agente formilante más poderoso que **3**, en parte porque es ligeramente más soluble en los disolventes típicos para estas reacciones, como hidrocarburos clorados (DCM, 1,2-dicloroetano). Otra razón que diferencia su reactividad es la capacidad de **3** y **19** de formar un par iónico íntimo¹⁷⁹ dependiendo del disolvente, aunque la formación del ion iminio **3** es más simple y limpia puesto que los subproductos son los gases CO y CO₂ por el uso de (COCl)₂. Además, solo dos equivalentes de ácido deben ser neutralizados en comparación con seis equivalentes de base requeridos por un equivalente de POCl₃.

Para favorecer la generación de los equivalentes sintéticos de los acetales de amida **2**, se decidió llevar a cabo una segunda optimización en la obtención de los reactivos de Vilsmeier-Haack **3d** y **3n** a partir de la *N,N*-dimetilbenzamida **1d** y la benzomorfolida **1n**, empleando (COCl)₂ como agente clorante en lugar del POCl₃ (esquema 47, tabla 3).

El cambio de POCl₃ a (COCl)₂ implicó también un ajuste de la técnica hasta ahora aplicada y las amidas **1** fueron disueltas primeramente en DCM, ya que los esperados iones iminio **3** presentan un mayor carácter iónico. En el caso de la amida **1d** se obtuvo su ion iminio **3d** como un aceite amarillo, pero el ion iminio **3n** precipitó después de 20 minutos por lo que fue necesario agregar más DCM para redisolverlo.

Posteriormente, a las soluciones que contenían los iones iminio se adicionó la tricloroacetamida **4c** (1 eq) en disolución de DCM a 0° C, obteniendo los clorhidratos **28** de los 1,3-diaza-1,3-dienos correspondientes. Para su neutralización se llevó a cabo una reducción sustancial de los equivalentes de la base, agregando solo 2.2 equivalentes molares de la DIPEA. Finalmente, los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5d** y **5n** fueron aislados lavando varias veces con una solución de cloruro de sodio para permitir la remoción del cloruro de diisopropiletilamonio. Después de tratar adecuadamente la fase orgánica, los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** se hicieron reaccionar con el DMAD, detectando por ccf la presencia de la pirimidina **21d** en ambos casos.

Discusión de resultados



Esquema 47. Síntesis de los 1,3-diazadienos **5** a partir de las amidas **1** y el $(\text{COCl})_2$.

#	Amida (R)	3 (eq)	4c (eq)	DIPEA (eq)	5 (eq)	DMAD (eq)	Rendimiento (%)
1	1d -Me	1.0	1.0	2.2	1.2	2.0	cuantitativo
2	1n $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{-O}$	1.0	1.0	2.2	1.2	2.0	75

Tabla 3. Segunda optimización de condiciones de reacción para la obtención de los 1,3-diaza-1,3-butadieno **5**, cuantificados como **21d**.

A pesar del amplio uso de las dimetilamidas en procedimientos reportados para la formación de los reactivos de Vilsmeier-Haack,¹⁸⁰ la razón de cambiar la *N,N*-dimetilamida **1d** por la morfolida **1n** fue la verificación de previas investigaciones¹⁶⁷ que le atribuyen una reactividad hasta 10 veces mayor que los complejos de dimetilamida por la amplificación del efecto activante del átomo de oxígeno de la morfolina al coordinarse con el fósforo del POCl_3 . En los experimentos reportados en la tabla 3, dicha coordinación no existe por el empleo de $(\text{COCl})_2$ como agente clorante para las amidas **1**, además de presentar un mayor efecto estérico por la presencia del anillo de la morfolina de la amida **1n**, lo que favoreció aparentemente al complejo de la dimetilamida **3d** y fue reflejado en la mayor cantidad de la pirimidina **21d** al utilizar la *N,N*-dimetilbenzamida **1d**. Conjuntamente con la presencia del cloruro como contraion de los compuestos **3d** y **3n**, la morfolina en **3n** incrementó considerablemente su insolubilidad por lo que se requirió una mayor cantidad de DCM para su disolución, sin lo cual la disponibilidad del ion iminio es menor y como consecuencia la cantidad del clorhidrato **28n** presente decae.

La sinergia máxima se alcanzó con el aumento de 1 a 2 equivalentes estequiométricos del DMAD, limitando la cantidad del correspondiente 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** a 1.2 equivalentes, pues la pirimidina **21d** fue obtenida con un rendimiento cuantitativo. Fue imperativo realizar este cambio estequiométrico, ya que no se había tomado en cuenta que la salida de la correspondiente amina, al aromatizarse el cicloadducto formado por la reacción de cicloadición [4+2], consume al menos un equivalente del DMAD por cada equivalente de la pirimidina **21d** formada.

Estas modificaciones demuestran que la reacción de cicloadición [4+2] fue y puede ser en todos los casos cuantitativa, siendo dependiente de la cantidad presente del 1,3-diaza-1,3-

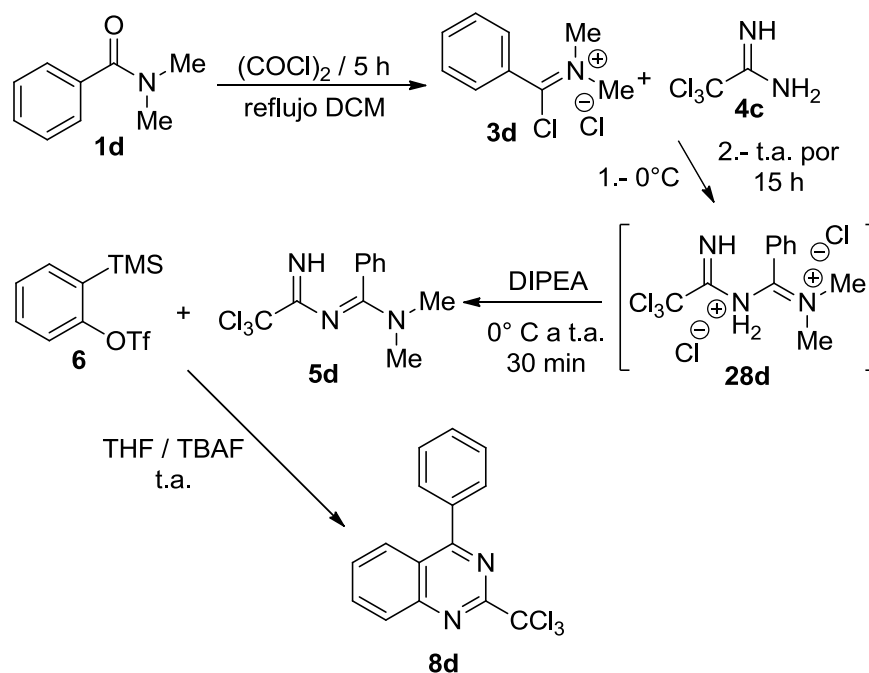
Discusión de resultados

butadieno **5**, el cual es obtenido en una suma equivalente de la eficiencia de la formación del ion imino **3** con respecto a la temperatura y un tiempo de 5 h, además de los efectos inherentes presentes por el tipo de amida y la insolubilidad aportada por su par iónico íntimo con el cloruro. Este último efecto,^{181,182} puede constituir un control químico de la reactividad del ion iminio **3a** pues como se expresa en el esquema 46, ya se había demostrado una alta reactividad del ion **19a** en comparación con **15a** (esquema 36), puesto que su mayor carácter iónico en DCM aporta una mayor selectividad de los iones **3** frente a la tricloroacetamida **4c**.

Optimizado el procedimiento para la preparación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d**, generado a partir del cloruro de clorometilenoiminio **3d** en lugar del dimetilacetal **2d**, se probó de nuevo en la síntesis de la 4-fenil-2-triclorometilquinazolina **8d** que no había sido obtenida en ninguno de los intentos descritos previamente. La síntesis del crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** se llevó a cabo utilizando las últimas condiciones de reacción encontradas descritas en el experimento 1 de la tabla 3, y su presencia fue corroborada por ccf (esquema 48).

Para sintetizar la quinazolina **8d** a partir del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d**, se tomó la cantidad de 1.2 eq. y se disolvió en THF, enseguida se adicionó la cantidad necesaria del triflato **6** (2.0 eq) y se adicionó lentamente el TBAF/THF (2 eq), permitiendo su agitación a t.a. por 18 h. Al término de la reacción se observó la formación de un nuevo compuesto, que después de ser purificado y analizado espectroscópicamente demostró ser la quinazolina **8d**.

Con este resultado se evidenció que las sales solubles de diclorofosfato en los iones iminio tipo **19**, no eran removidas eficientemente en el proceso de lavado y podrían haber consumido parte del bencino **7**, promoviendo tal vez la fragmentación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5d** (esquemas 44 y 45).



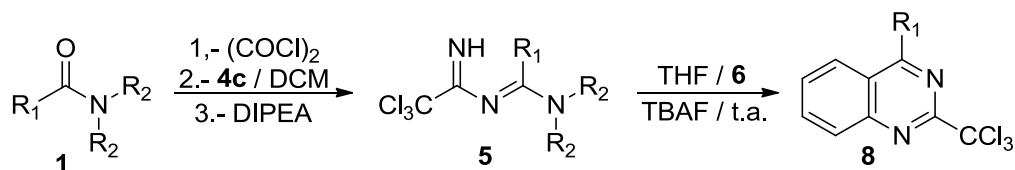
Esquema 48. Síntesis de la 4-fenil-2-triclorometilquinazolina **8d**.

Discusión de resultados

Cabe mencionar que el rendimiento de la quinazolina **8d** fue solo del 22% como consecuencia de las tres purificaciones consecutivas realizadas a esta quinazolina, pues se presentó un fenómeno de co-elución con el bifenileno **26** ($R_f = 0.4$ y 0.42 respectivamente / 95:5, hexanos-AcOEt), aunado a la presencia de *N,N*-dimetilamina formada por la adición de dimetilamina a **7**.

Teniendo en cuenta que el bifenileno **26** (esquema 44 ó 46) se forma por la dimerización del bencino **7** vía una fotocicloaddición [2+2], la ausencia de luz durante la síntesis de las quinazolininas **8** debe promover la térmicamente permitida cicloaddición [4+2],³⁹ por lo que al cubrir el matraz durante el proceso de la agitación se percibió una disminución en la cantidad de bifenileno **26** formado. En cambio, la co-elución se atribuyó a la baja polaridad de la quinazolina y su coincidencia de R_f con el bifenileno **26**. Este comportamiento fue diferente en las quinazolininas sintetizadas con algún otro grupo sustituyente que le confiriera una mayor polaridad.

Encontradas las mejores condiciones de reacción, se exploró a continuación el alcance de la síntesis de las quinazolininas **8a-m** (esquema 49, tabla 4), por la reacción de cicloaddición [4+2] del bencino **7** a un amplio intervalo de 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**; se discuten peculiaridades de cada ejemplo (*la caracterización estructural se encuentra en la parte experimental*).



Esquema 49. Ruta sintética general de las 2-triclorometilquinazolininas 4-sustituidas **8**.

Experimento	Amida (1)	Producto ($R_1 =$)	Rendimiento (%)
1			66
2			---
3			---
4			89

Discusión de resultados

Experimento	Amida (1)	Producto (R ₁ =)	Rendimiento (%)
5			72
6			92
7			86
8			69
9			78
10			75
11			87
12			---
13			19

Tabla 4. 2-triclorometilquinazolininas 4-sustituidas obtenidas a partir de los reactivos de Vilsmeier-Haack **3**.

Discusión de resultados

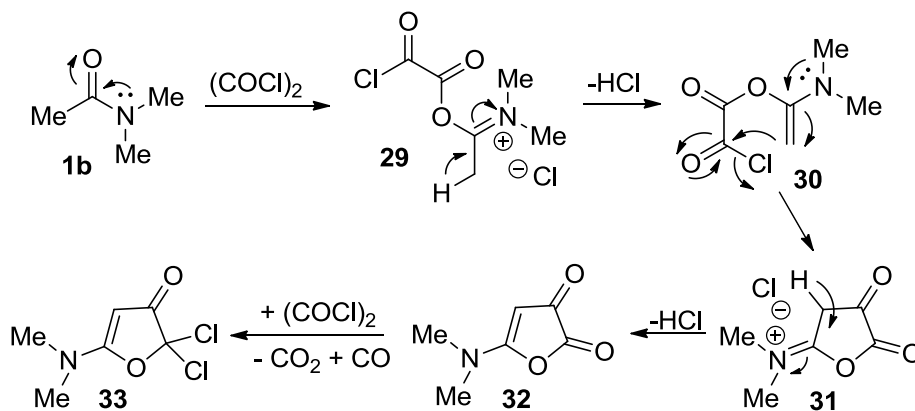
La tabla agrupa inicialmente a las *N,N*-dimetilamidas de los experimentos 1 al 7, y aunque la morfolidina presentó un desempeño menor en previos análisis (esquema 47, tabla 3), su uso en los experimentos del 8 al 13 demuestran que también posee utilidad sintética dentro de la metodología desarrollada en este trabajo.

Pese a que la 2-triclorometilquinazolina **8a** ya había sido sintetizada a partir del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida **2a** (esquema 35), también logró ser obtenida por medio del reactivo de Vilsmeier-Haack **3a** de la DMF **1a** (experimento 1). No obstante, su rendimiento fue menor y se obtuvo mezclada con la triazina **9a** al poseer ambos una polaridad prácticamente idéntica, por lo que fueron aislados e identificados por RMN – ¹H como una mezcla con una relación en masa de 2:1.

Ésta diferencia de resultados está relacionada con la reactividad de los intermediarios tipo iminio empleados para la formación del mismo 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, la cual fue explicada previamente. Una mayor cantidad de triazina **9a** es formada si se considera que el benceno **7** se agotó antes de consumir el ligero exceso presente del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, el cual terminó fragmentándose en el transcurso del tiempo.

En cambio, el comportamiento que exhibió la *N,N*-dimetilacetamida **1b** no fue el esperado (experimento 2), ya que su reacción con (COCl)₂ es exotérmica y conduce a la formación de compuestos muy polares. De los intentos llevados a cabo para la obtención de la 4-metil-2-triclorometilquinazolina **8b**, solo se aisló la *N*-feniltricloroacetamida **18** (esquema 37), por lo que se deduce que no se formó el 1,3-diaza-1,3-butadieno **5b** correspondiente.

Esta conclusión se basa en estudios previos de acetamidas *N,N*-disustituidas, que demuestran que las propiedades ácidas de la cadena alquílica en la amida **1b** forman intermediarios tipo α-cloroenamino **30** (esquema 50),^{183,184} mismos que promueven la autocondensación de los cloruros de clorometilenoiminio **3b**,^{149,150} e incluso llevan a cabo la formación de furanona-aminas **33** en presencia de (COCl)₂,¹⁸⁵ a diferencia del comportamiento exhibido por el complejo **1b**/POCl₃ ó ion **19b**, que ha sido utilizado en la acetilación de pirroles e indoles,¹⁸⁶ carbazoles,¹⁸⁷ y quinolinas.¹⁸⁸



Esquema 50. Formación de la α-cloroenamino **30** y la furanona-amina **33**.

Discusión de resultados

Por la misma razón, el uso de la *N,N*-dimetil-2-fenilacetamida **1c** como sustrato tampoco produjo la 4-bencil-2-triclorometilquinazolina **8c**.

Ya que ambas amidas **1b** y **1c** no pueden generar los correspondientes 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** por el uso de $(\text{COCl})_2$, se puede suponer que el mismo patrón de resultados se obtendrá en todos los casos en los cuales la amida **1** presente una cadena alquílica, constituyendo una limitante de la síntesis de quinazolinas desarrollada en el presente trabajo. No obstante, los dimetilacetales **2** (esquema 35) resolverían estas dificultades en aquellos ejemplos en los cuales los iones iminio **3** no pueden prepararse, al aportar una reactividad controlada y mayor selectividad como lo demostró el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **2b** en la síntesis de la quinazolina **8b**, asimismo, la preparación de este tipo de dimetilacetales **2** es relativamente fácil,¹⁴⁵ ó pueden adquirirse comercialmente.

Con el amplio alcance de esta metodología, se demostró que los reactivos de Vilsmeier-Haack **3** son excelentes equivalentes sintéticos para la construcción de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**, a partir de los cuales se obtuvieron las 2-triclorometilquinazolinas 4-arilsustituídas **8d-m** en rendimientos de buenos a excelentes, con excepción de la quinazolina **8m**. Dentro de los sustituyentes del núcleo bencénico estudiados en las amidas **1d-m** se pueden encontrar metilos con efecto inductivo σ (experimentos 5, 6 y 8), éteres metílicos electrodonadores π (experimentos 9 y 10), así como anillos deficientes de densidad electrónica por la presencia de halogenuros (experimentos 7 y 11) ó el grupo nitro (experimento 12), y la combinación de los grupos nitro y benciloxi (experimento 13).

Reportes previos han demostrado que la velocidad de formación del complejo entre la amida **1**/ POCl_3 es dependiente de la densidad electrónica del oxígeno del carbonilo en la amida,¹⁶⁷ por lo que grupos electroattractores incrementan el tiempo para completar la transformación, y ya que el tiempo para la formación del complejo amida **1**/ $(\text{COCl})_2$ se fijó en 5 horas, las amidas empleadas fueron escogidas para confirmar la misma tendencia en la transformación de la amida **1** a su ion iminio **3**, basándonos en los rendimientos de las quinazolinas.

No obstante, los resultados mostraron una conducta inconsistente, pues por ejemplo la 4-(3',4'-dimetoxifenil)-2-triclorometilquinazolina **8j** que posee un anillo aromático rico en electrones presentó un rendimiento moderado, mientras que los rendimientos de las quinazolinas **8f** y **8g** fueron más altos a pesar de poseer anillos aromáticos menos ricos en electrones. La misma quinazolina **8d**, que no presenta sustitución en el anillo aromático de la posición 4, proporcionó un mejor rendimiento.

Por otra parte, el ion iminio **3m** es poco soluble en DCM por lo que requirió más del doble del volumen utilizado en los demás ejemplos sin lograr una adecuada disolución. Otra característica de este ejemplo es la combinación de sustituyentes activante y desactivante en la 4-(4'-(benciloxi)-3'-nitrobenzoíl)morfolina **1m**, de los cuales predominó ligeramente el efecto del grupo benciloxi sobre el del grupo nitro, lo que se deduce en base a la generación de la quinazolina **8m** con un pobre rendimiento mientras que la 4-(4'-nitrobenzoíl)morfolina **1l** que soporta solamente un grupo nitro no produjo la correspondiente quinazolina **8l**.

Discusión de resultados

Aunque los rendimientos de las quinazolininas podrían ser mejorados, los resultados obtenidos con la metodología desarrollada no parecen mostrar alguna tendencia pues el tipo de amida varía entre uno y otro ejemplo, y como ya se ha hecho notar, modifican el comportamiento del ion iminio **3**. En el caso de las morfolidas la solubilidad disminuye dramáticamente y al mismo tiempo presentan un mayor impedimento estérico en la posición 4 del cicloaducto formado, aparte del anillo bencénico sustituido del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5**, y está ejemplificado por las amidas **1i-j**, y **1m**. Ésta última característica hizo considerar un mecanismo alternativo de doble adición nucleofílica del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5** al benceno **7**, el cual ha sido sugerido por cálculos teóricos previos en la formación del cicloaducto entre dienos **5** y ciertas cetenas, en lugar de la cicloadición pericíclica propuesta en el esquema 33. Sin embargo, esto no ha sido completamente demostrado y la falta del estudio mecanístico apropiado impide una discusión más profunda sobre el tema.

Hay que destacar que la *N,N*-2-trimetilbenzamida **1e** no simétrica al formar su 1,3-diaza-1,3-butadieno **5e** tuvo un cambio de polaridad muy importante por lo que fue posible su percolación por cc, aislándolo como un aceite verde con una alta pureza el cual trató de ser cristalizado sin éxito, pero pudo ser identificado por RMN-¹H y ¹³C (ver anexos). Esta caracterización fue muy importante ya que ninguno de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** obtenidos, ya sea a partir de los dimetilacetales de amida **2** como de los reactivos de Vilsmeier-Haack **3**, había sido purificado y aislado.

Otro caso que debemos resaltar es la preparación de la 4-(4'-fluorofenil)-2-triclorometilquinazolinina **8g**. Este compuesto ha probado tener actividad antiplasmodial y baja toxicidad en el tratamiento *in vitro* contra una cepa cloro resistente de la *P. falciparum malaria*,³⁰ y fue sintetizada mediante un acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura de la 4-cloro-2-triclorometilquinazolinina con un rendimiento menor (60%) al que se reporta en este estudio. Así, el método de síntesis discutido en aquí presenta un valor agregado, además de ser capaz de preparar las mismas quinazolininas **8** a partir de materias primas altamente accesibles y baratas con las que cuenta cualquier tipo de laboratorio de química orgánica convencional.

8.- Parte experimental

Información general:

Todas las reacciones se efectuaron en material de vidrio secado previamente a 120° C, además de ser trabajadas bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (ccf) (SiO₂, Hexanos/AcOEt). Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Mel-Temp, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

Los reactivos como el tricloroacetnitrilo **11**, el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida **2a**, el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **2b**, el cloruro de 2-fenilacetilo **16c**, el cloruro de benzoílo **16d**, el cloruro de 4-fluorobenzoílo **16g**, el ácido 2-metilbenzoico, el (COCl)₂, el POCl₃, la Et₃N, la DIPEA, el sulfato de dimetilo, el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, sol. 1 M en THF), el fluoruro de cesio (CsF), el fluoruro de potasio (KF), el éter 18-corona-6 y el triflato de *o*-trimetilsililfenilo **6** fueron adquiridos de Aldrich Co y utilizados sin purificar.

El sodio, magnesio, hidruro de calcio, cloruro de sodio, así como los hexanos, acetato de etilo, benceno, sulfato de sodio y la celita se utilizaron grado reactivo. Los disolventes consumidos se secaron de acuerdo a técnicas convencionales: el THF se destiló sobre sodio en presencia de acetofenona como indicador, el DCM se destiló sobre hidruro de calcio, el metanol se destiló sobre magnesio en presencia de yodo como activador, el acetonitrilo se secó sobre hidruro de calcio, mientras que la dimetilformamida **1a** fue destilada a presión reducida sobre hidruro de calcio.

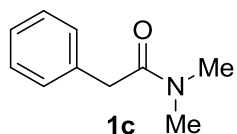
La tricloroacetamida **4c** fue preparada a partir de tricloroacetnitrilo **11** y amoníaco, por la metodología previamente reportada.¹⁴¹ Las amidas, la DMF **1a** y la *N,N*-dimetilacetamida **1b** están disponibles comercialmente. Las amidas *N,N*-dimetilbenzamida **1d**, benzomorfolida **1n**, 2-metil-*N,N*-dimetilbenzamida **1e** y 4-fluor-*N,N*-dimetilbenzamida **1g** fueron preparadas por la reacción de Schotten-Baumann.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H) y Carbono (RMN-¹³C) se determinaron en los espectrofotómetros analíticos BRUKER Advance a 300 MHz y VARIAN Unity a 500 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia interna y empleando cloroformo deuterado como disolvente (CDCl₃). La espectrometría de masas de baja resolución se obtuvo por el método de ionización por Impacto Electrónico (IE).

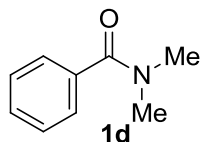
Parte experimental

Preparación de las amidas 1b-m

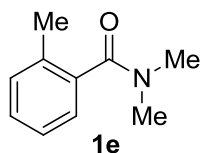
Procedimiento general: en una solución 1.25 M de NaOH acuoso (2.1 eq) se neutraliza $\text{Me}_2\text{NH}_2\cdot\text{Cl}$ a 0°C ó se agrega la morfolina (1 eq), según corresponda, seguido de la adición del cloruro de ácido **16** (1.2 eq). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió su agitación por 24 h. El pH ácido final de la reacción se ajustó a aprox. 9.0 adicionando NaOH, y se diluyó con DCM ó AcOEt. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Los productos presentaron la pureza suficiente para ser usados sin purificar.



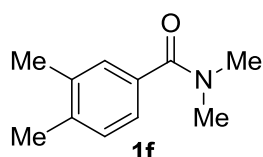
N,N-Dimetil-2-fenilacetamida **1c**. El procedimiento general se aplicó a 0.03 mol del cloruro de fenilacetilo **16c** obteniendo el producto deseado en 80% de rendimiento como un aceite amarillento: RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.33-7.22 (m, 5 H), 3.70 (s, 2H), 2.97 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.0, 135.0, 128.7, 128.6, 126.6, 40.9, 37.7, 35.5.



N,N-Dimetilbenzamida **1d**. El procedimiento general se aplicó a 0.03 mol de cloruro de benzoilo **16d** obteniendo el producto deseado en 92% de rendimiento como un sólido blanco: RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40-7.38 (m, 5 H), 3.10 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.5, 136.2, 129.3, 128.2, 126.9, 39.4, 35.2.

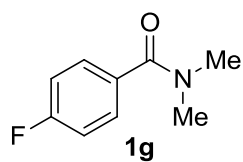


N,N-2-Trimetilbenzamida **1e**. El procedimiento general se aplicó a 0.04 mol del cloruro de 2-metilbenzoilo **16e** [el cloruro de ácido **16e** se preparó por la reacción entre el ácido 2-metilbenzoico (0.044 mol), cloruro de oxalilo (5eq) y DMF_{cat} en DCM a t.a. siguiendo la metodología reportada previamente¹⁸⁹] obteniendo la amida en 95% de rendimiento como un líquido transparente: RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.29-7.24 (m, 1 H), 7.21-7.15 (m, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 171.4, 136.6, 133.8, 130.2, 128.6, 125.8, 125.7, 38.3, 34.4, 18.8.

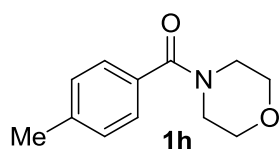


N,N-3,4-Tetrametilbenzamida **1f**. Aceite incoloro: RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20-7.19 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 1$ Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.27 (s, 6 H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8, 138.1, 136.6, 133.7, 129.2, 128.3, 124.4, 39.6, 35.2, 19.6.

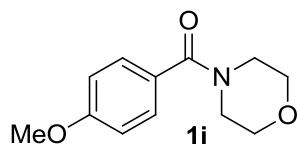
Parte experimental



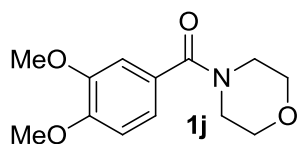
4-Fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida **1g**. El procedimiento general se aplicó a 0.04 mol del cloruro de 4-fluorobenzoílo **16g** obteniendo la amida en 90% de rendimiento como un sólido blanco: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46-7.39 (m, 2 H), 7.12-7.04 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.6, 164.8, 132.3, 129.2, 115.2, 39.5, 35.4.



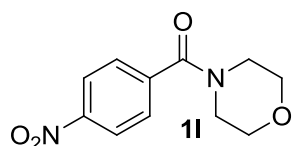
4-(4'-Metilbenzoíl)morfolina **1h**. Sólido blanco: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32-7.29 (m, 2 H), 7.22-7.19 (m, 2 H), 3.68 (s, 8 H), 2.37 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.5, 140.0, 132.3, 129.0, 127.1, 66.8, 48.0, 42.6, 21.3.



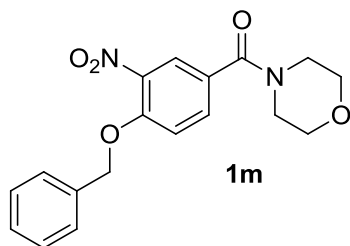
4-(4'-Metoxibenzoíl)morfolina **1i**. Líquido ligeramente amarillento: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.92 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.66 (d, *J* = 13.8 Hz, 8 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.4, 160.9, 129.1, 127.3, 113.7, 66.9, 55.3, 47.2, 43.6.



4-(3',4'-Dimetoxibenzoíl)morfolina **1j**. Sólido blanco: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.99 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.91 (s, 6 H), 3.70 (s, 8 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.2, 150.3, 148.9, 127.3, 120.0, 110.7, 110.3, 66.8, 55.9, 48.3, 42.7.



4-(4'-Nitrobenzoíl)morfolina **1l**. Sólido crema: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.32-8.29 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.81-3.45 (m, 8 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 167.7, 148.0, 136.8, 133.1, 129.9, 124.7, 122.3, 66.7, 48.1, 42.6.



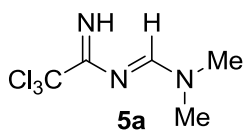
4-(4'-(Benciloxi)-3'-nitrobenzoíl)morfolina **1m**. Sólido crema: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.46-7.31 (m, 5 H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.66 (d, *J* = 21.3 Hz, 8 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.6, 152.9, 139.5, 134.9, 133.2, 128.7, 128.3, 127.4, 126.8, 125.0, 115.0, 71.2, 66.6, 47.8, 43.4.

Parte experimental

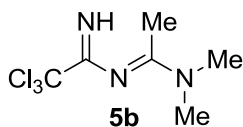
Preparación de los 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos 5a-m

A. A partir de los dimetilacetales de amida 2a-b

*Procedimiento general reportado*¹⁶⁸ *previamente*: a una solución de tricloroacetamida **4c** (1 eq) en THF anhidro (0.4 M), bajo atmósfera de N₂, se colocó el correspondiente dimetilacetal de amida **2** (1.5 eq) y se permitió su reacción a t.a. por 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío (calentamiento no mayor a 30° C). El aceite resultante se secó a alto vacío y se utilizó sin purificar.



5a. El procedimiento general A se aplicó a 4.5 mmol del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida **2a** obteniendo el producto esperado como un aceite: RMN-¹H (CDCl₃) δ 8.30 (s, 1 H), 8.20 (bs, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.06 (s, 3H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 168.7, 157.9, 97.6, 41.3, 35.4.

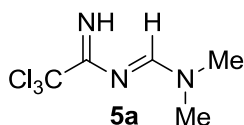


5b. El procedimiento general A se aplicó a 4.7 mmol del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **2b** obteniendo el producto esperado como un aceite: RMN-¹H (CDCl₃) δ 3.09 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 167.2, 160.7, 98.1, 38.7, 38.2, 15.7

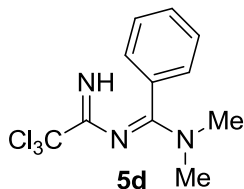
B. A partir de los reactivos de Vilsmeier-Haack 3a,c-m

Procedimiento general: a una solución 3.0 M de la amida **1** correspondiente (1 eq) en DCM anhidro, bajo atmósfera de N₂, se goteó el (COCl)₂ (1 eq) y se permitió su agitación por 5 h a una temperatura de reflujo ligero del DCM. En caso de que el reactivo de Vilsmeier-Haack **3** precipitara impidiendo su adecuada agitación por la pérdida de DCM, se agregó disolvente hasta alcanzar la concentración inicial. Posteriormente, se diluyó la mezcla de reacción con más DCM anhidro hasta una concentración 0.25 M, se enfrió a 0° C y se goteó la tricloroacetamida **4c** (1 eq) como solución (0.6 M en DCM). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió una vigorosa agitación a t.a. por 15 h hasta obtener una suspensión, generalmente amarillenta. Finalmente, el clorhidrato del 1,3-diaza-1,3-butadieno **28** resultante se neutralizó con DIPEA (2.2 eq) a 0° C, permitiendo la agitación de la mezcla de reacción hasta obtener una solución homogénea, la cual se diluye con DCM y se lava con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró a vacío (calentamiento no mayor a 30° C) y el aceite así obtenido se secó a alto vacío y se utilizó en su forma cruda.

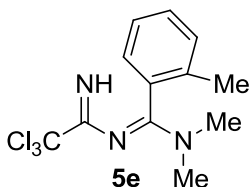
Parte experimental



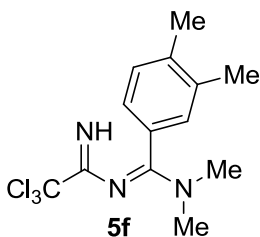
4-(N,N-Dimetilamino)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5a. Se siguió el procedimiento general B a 1.95 mmol de la DMF **1a** en DCM a una concentración 0.3 M, debido a que el reactivo de Vilsmeier-Haack **3a** es muy insoluble. Solo la adición del $(\text{COCl})_2$ se llevó a cabo a 0° C. La concentración final del ion iminio formado **3**, para la adición de la tricloroacetamida **4c** en solución (0.65 M en DCM) fue de 0.16 M. El crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5a** se obtiene como un aceite café opaco y es utilizado sin purificar.



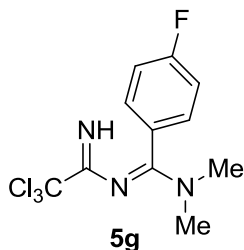
4-(N,N-Dimetilamino)-4-fenil-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5d. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la *N,N*-dimetilbenzamida **1d** obteniendo el producto esperado como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificar.



4-(N,N-Dimetilamino)-4-(2'-metilfenil)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5e. Se siguió el procedimiento general B a 1.2 mmol de la *N,N*-2-trimetilbenzamida **1e**. El crudo de la reacción, al presentar una muy buena separación de la materia prima **1e** por ccf, se purificó a través de cc (8:2 Hexanos/AcOEt) obteniendo el producto como un aceite ligeramente verdoso (33%): RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.33-7.18 (m, 4 H), 3.28 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.7, 163.9, 135.6, 132.4, 130.0, 129.4, 126.4, 126.0, 98.0, 38.3, 37.2, 19.4.

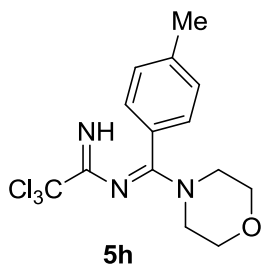


4-(N,N-Dimetilamino)-4-(3',4'-dimetilfenil)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5f. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la *N,N*-3,4-tetrametilbenzamida **1f** obteniendo el producto esperado como un aceite café opaco, el cual se utilizó sin purificar.

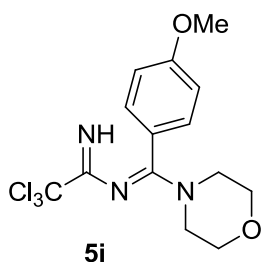


4-(N,N-Dimetilamino)-4-(4'-fluorofenil)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5g. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida **1g** obteniendo el producto esperado como un aceite café opaco, el cual se utilizó sin purificar.

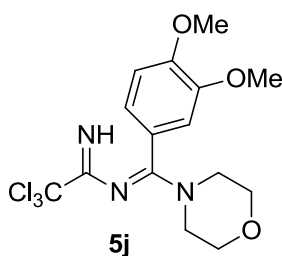
Parte experimental



4-(4'-Metilfenil)-4-morfolino-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5h. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-(4'-metilbenzoíl)morfolina **1h** en DCM a una concentración 0.6 M, debido a que el reactivo de Vilsmeier-Haack **3h** es muy insoluble (por al cambio de dimetilamida a morfolida). El producto esperado se obtiene como una espuma amarilla, la cual fue utilizada sin purificar.

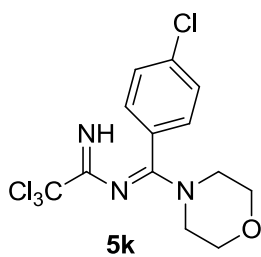


4-(4'-Metoxifenil)-4-morfolino-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5i. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-(4'-metoxibenzoíl)morfolina **1i** en DCM a una concentración 0.3 M. La concentración final del ion iminio formado **3i**, para la adición de la solución de tricloroacetamida **4c** (0.65 M en DCM), fue de 0.16 M. El crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5i** se obtiene como una espuma café, y fue utilizado sin purificar.



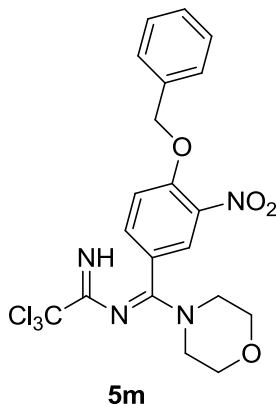
sin purificar.

4-(3',4'-Dimetoxifenil)-4-morfolino-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5j. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-(3',4'-dimetoxibenzoíl)morfolina **1j** en DCM a una concentración 1.2 M. La concentración final del ion iminio formado **3j**, para la adición de la solución de tricloroacetamida **4c** (0.65 M en DCM), fue de 0.2 M. El crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5j** se obtiene como una espuma café, y fue utilizado



4-(4'-Clorofenil)-4-morfolino-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno 5k. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-(4'-clorobenzoíl)morfolina **1k** en DCM a una concentración 1.6 M. La concentración final del ion iminio formado **3k**, para la adición de la solución de tricloroacetamida **4c** (0.65 M en DCM), fue de 0.22 M. El crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5k** se obtiene como una espuma café, y fue utilizado sin purificar.

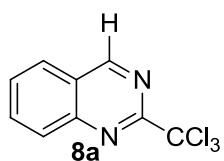
Parte experimental



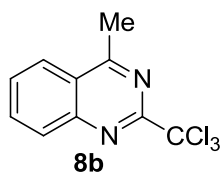
4-(4'-(Benciloxi)-3'-nitrofenil)-4-morfolino-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5m**. Se siguió el procedimiento general B a 1.75 mmol de la 4-(4'-(benciloxi)-3'-nitrobenzoil)morfolina **1m** en DCM a una concentración 0.2 M, sin que exista una disolución de la amida. La concentración final de la suspensión del ion iminio formado **3m**, para la adición de la solución de tricloroacetamida **4c** (0.65 M en DCM), fue de 0.15 M. El crudo del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5m** se obtiene como una espuma café, y fue utilizado sin purificar.

*Procedimiento experimental para la reacción de cicloadición [4+2] de los 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadienos **5a-m** al bencino **7**, y caracterización de los productos.*

Procedimiento general: bajo atmósfera de N_2 y en ausencia de luz, a una solución del triflato de *o*-trimetilsililfenilo **6** (0.824 mmol, 2.0 eq) y el correspondiente 2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5** (1.5 eq), en THF anhidro (6 mL, 0.137 M) se adicionó lentamente el TBAF (solución 1 M en THF, 1.239 mmol, 3.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16-18 h antes de verterse en salmuera. La mezcla se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil gradientes de hexanos/AcOEt.

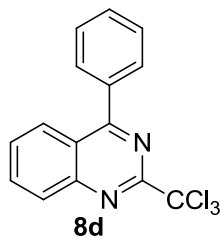


2-Triclorometilquinazolina **8a**. El 4-(*N,N*-dimetilamino)-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5a**, necesario para la reacción de cicloadición [4+2], fue obtenido a partir del dimetilacetal de la DMF **2a** por el método A y a partir de la DMF **1a** por el método B. En ambos casos se obtuvo el producto **8a** como un sólido blanco, con rendimientos del 87% y 66% respectivamente: p.f. 112-114 °C, purificado por cc (95:5, hexanos-AcOEt); RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.56 (s, 1 H), 8.21 (dd, $J = 9.2, 0.7$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 161.7, 161.2, 149.3, 135.2, 129.6, 129.2, 127.1, 123.6; GC-MS m/z (% intensidad relativa, ion): 250 (4, $M + 4$), 248 (10, $M + 2$), 246 (11, M^+), 211 (100, $M^+ - Cl$), 150 (34, $M^+ - CCl_2N$), 28 (18, $M - C_9H_5Cl_3$).

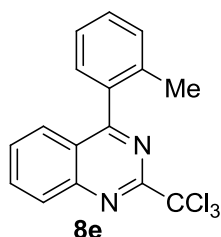


4-Metil-2-triclorometilquinazolina **8b**. El 4-(*N,N*-dimetilamino)-4-metil-2-triclorometil-1,3-diaza-1,3-butadieno **5b**, necesario para la reacción de cicloadición [4+2], fue obtenido a partir del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilacetamida **2b** por el método general A. Se obtuvo un sólido blanco con rendimiento del 73%: p.f. 135-138 °C, purificado por cc (95:5, hexanos-AcOEt); RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (ddd, $J = 7.5, 1.7, 0.9$ Hz, 2 H), 7.97 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 6.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H); RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 170.4, 160.4, 148.8, 134.5, 129.8, 129.1, 124.9, 123.2, 22.3; GC-MS m/z (% intensidad relativa, ion): 264 (5, $M + 4$), 262 (13, $M + 2$), 260 (14, M^+), 225 (100, $M^+ - Cl$), 128 (33, $M - CNCl_3$), 28 (18, $M^+ - C_{10}H_7Cl_3$).

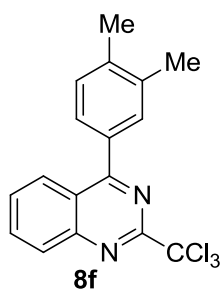
Parte experimental



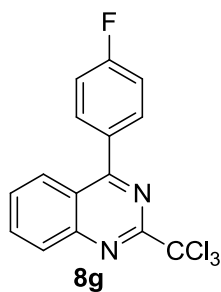
4-Fenil-2-triclorometilquinazolina 8d. Sólido beige (89%): p.f. 123-126 °C, purificado por cc (95:5, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.27-8.22 (m, 2 H), 8.00 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.8, 160.7, 150.7, 136.4, 134.5, 130.6, 130.4, 129.7, 129.2, 128.7, 127.1, 121.9; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 328 (2, M + 6), 326 (15, M + 4), 324 (44, M + 2), 322 (46, M⁺), 287 (100, M⁺ - Cl), 252 (20, M⁺ - Cl₂), 215 (35, M - Cl₃), 205 (8, M - CCl₃), 77 (37, M - C₉H₄Cl₃N₂).



4-(2'-Metilfenil)-2-triclorometilquinazolina 8e. Sólido beige (72%): p.f. 121-124 °C, purificado por cc (99:1, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.00 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.49-7.36 (m, 4 H), 2.24 (s, 3); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.4, 160.5, 150.1, 136.9, 134.7, 131.1, 129.8, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 127.2, 125.6, 120.4, 99.9, 20.0; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 342 (1, M + 6), 340 (4, M + 4), 338 (11, M + 2), 336 (13, M⁺), 301 (100, M⁺ - Cl), 266 (10, M⁺ - Cl₂), 229 (16, M⁺ - Cl₃), 203 (12, M - C₂H₃Cl₃).

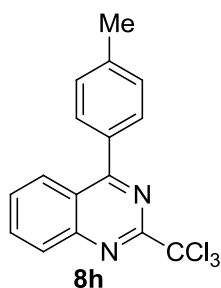


4-(3',4'-Dimetilfenil)-2-triclorometilquinazolina 8f. Sólido blanco (92%): p.f. 88-91 °C, purificado por cc (99.5:0.5, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.24 (dd, *J* = 14.5, 8.5 Hz, 2 H), 7.97 (t, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1 H), 7.70 (t, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.39 (s, 6 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.0, 160.7, 150.5, 139.7, 137.2, 134.3, 134.0, 131.4, 129.8, 129.5, 129.0, 128.0, 127.3, 121.9, 97.6, 19.9, 19.8; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 356 (3, M + 6), 354 (24, M + 4), 352 (73, M + 2), 350 (74, M⁺), 335 (80, M⁺ - Me), 315 (100, M⁺ - Cl), 299 (56, M⁺ - CH₃Cl), 280 (30, M⁺ - Cl₂), 149 (34, M⁺ - C₉H₉Cl₂N), 77 (36, M - C₁₁H₈Cl₃N₂).

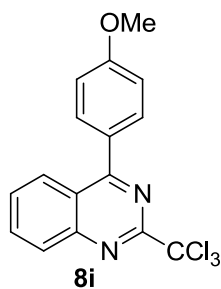


4-(4'-Fluorofenil)-2-triclorometilquinazolina 8g. Sólido blanco (86%): p.f. 123-126 °C, (99.5:0.5, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (td, *J* = 7.8, 7.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.91 (td, *J* = 12.0, 6.0, 1.5 Hz, 2 H), 7.74 (t, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 9.0, 8.5 Hz, 2 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 168.6, 165.3, 163.3, 160.6, 150.6, 134.6, 132.58, 132.51, 129.8, 129.4, 126.8, 121.7, 116.0, 115.9, 97.8; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 346 (1, M + 6), 344 (12, M + 4), 342 (37, M + 2), 340 (39, M⁺), 305 (100, M⁺ - Cl), 270 (16, M⁺ - Cl₂), 233 (25, M⁺ - Cl₃), 208 (26, M⁺ - C₂H₂Cl₃), 95 (21, M⁺ - C₉H₄Cl₃N₂), 75 (33, M⁺ - C₉H₄Cl₃FN₂).

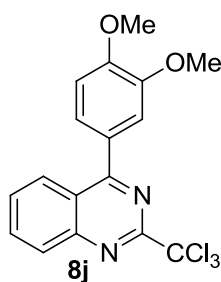
Parte experimental



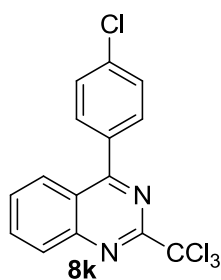
4-(4'-Metilfenil)-2-triclorometilquinazolina 8h. Sólido beige (69%): p.f. 152-155 °C, purificado por cc (99:1, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.27-8.21 (m, 2 H), 7.98 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.79 (dt, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2 H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.8, 160.7, 150.7, 141.0, 134.3, 133.6, 130.4, 129.6, 129.4, 129.1, 127.2, 121.8, 97.5, 21.4; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 340 (2, M + 4), 338 (6, M + 2), 336 (M⁺), 301 (10, M⁺ - Cl), 216 (M⁺ - CH₂Cl₃), 149 (80, M⁺ - C₈H₇Cl₂N), 135 (70, M⁺ - C₈H₇Cl₂N₂), 91 (55, M⁺ - C₉H₅Cl₃N₂), 43 (100, M⁺ - C₁₃H₅Cl₃N₂).



4-(4'-Metoxifenil)-2-triclorometilquinazolina 8i. Sólido blanco (78%): p.f. 130.5-132.0 °C, purificado por cc (95:5, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.28 (ddd, *J* = 8.4, 1.5, 0.6 Hz, 1 H), 8.22 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 0.6 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.898 (dt, *J* = 9.0, 2.7, 2.1 Hz, 2 H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.11 (dt, *J* = 9.0, 3.0, 2.7, 2.1 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.1, 161.8, 160.7, 150.8, 134.2, 132.2, 129.6, 129.0, 128.9, 127.1, 121.7, 114.2, 97.5, 55.5; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 358 (2, M + 6), 356 (17, M + 4), 354 (52, M + 2), 352 (54, M⁺), 317 (100, M⁺ - Cl), 282 (14, M⁺ - Cl₂), 92 (36, M⁺ - C₁₀H₇Cl₃N₂O), 77 (45, M⁺ - C₁₀H₇Cl₃N₂O), 63 (54, M⁺ - C₁₁H₈Cl₃N₂O).



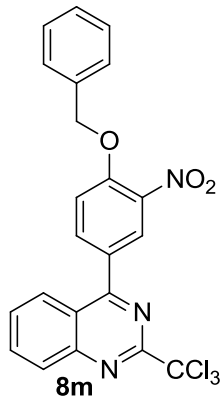
4-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-triclorometilquinazolina 8j. Sólido blanco (75%): p.f. 112.0-113.5 °C, purificado por cc (86:14, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.987 (td, *J* = 8.3, 8.1, 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.72 (td, *J* = 8.1, 7.7, 7.2 Hz, 1 H), 7.488 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.1, 160.7, 151.4, 150.8, 149.3, 134.3, 129.7, 129.1, 127.1, 124.0, 121.8, 113.4, 110.9, 97.4, 56.1; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 388 (6, M + 6), 386 (41, M + 4), 384 (91, M + 2), 382 (98, M⁺), 347 (82, M⁺ - Cl), 315 (39, M⁺ - CH₃ClO), 312 (11, M⁺ - Cl₂), 149 (100, M⁺ - C₉H₉Cl₂NO₂).



4-(4'-Clorofenil)-2-triclorometilquinazolina 8k. Sólido blanco (87%): p.f. 119-122 °C, purificado por cc (99:1, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.5, 160.7, 150.7, 137.1, 134.8, 134.7, 131.7, 129.9, 129.4, 129.1, 126.6, 121.7, 97.2; GC-MS *m/z* (% intensidad relativa, ion): 362 (5, M + 6), 360 (21, M + 4), 358 (42, M + 2), 356 (33, M⁺), 321 (100, M⁺ - Cl), 286 (21, M⁺ - Cl₂),

Parte experimental

249 (15, $M^+ - Cl_3$), 216 (12, $M^+ - Cl_4$), 167 (34, $M^+ - C_4H_2Cl_4$), 149 (86, $M^+ - C_7H_5Cl_3N$), 111 (19, $M^+ - C_9H_4Cl_3N_2$), 75 (33, $M^+ - C_9H_5Cl_4N_2$).



4-(4'-(Benciloxi)-3'-nitrofenil)-2-triclorometilquinazolina **8m**. Sólido beige (19%): p.f. 152-154 °C, purificado por cc (86:14, hexanos-AcOEt); RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.428 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 8.04 (td, $J = 8.4, 7.3, 7.1, 1.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.788 (td, $J = 8.4, 7.3, 1.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.52-7.33 (m, 6 H), 5.39 (s, 2 H); RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.6, 160.7, 155.4, 153.6, 150.9, 135.9, 134.97, 134.91, 130.1, 129.8, 129.0, 128.9, 128.5, 127.7, 126.9, 126.1, 121.4, 115.4, 71.4; GC-MS m/z (% intensidad relativa, ion): 477 (1, $M + 4$), 475 (2, $M + 2$), 473 (2, M^+), 438 (4, $M^+ - Cl$), 403 (1, $M^+ - Cl_2$), 369 (3, $M^+ - Cl_3$), 257 (9, $M^+ - C_{12}H_{10}NO_3$), 91 (100, $M^+ - C_{15}H_7Cl_3N_3O_3$).

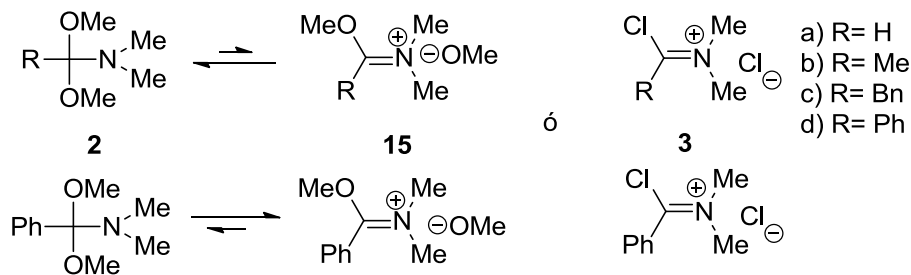
9.- Conclusiones

La obtención de las 2-triclorometilquinazolinas 4-sustituidas **8**, manifiesta la viabilidad de la reacción de cicloadición [4+2] entre 1,3-diaza-1,3-butadienos **5** y el bencino **7** como un nuevo, práctico y simple método para la preparación de estos heterociclos bajo condiciones de reacción suaves, innovando paralelamente en la química del bencino por el reciente empleo de dienos conjugados de cadena abierta.

La disponibilidad del arino **7** en el medio de reacción, formado a partir del triflato de *o*-trimetilsililfenilo **6**, fue regulada eficientemente con la adición de TBAF/THF. Aunque la mezcla CsF/MeCN suele ser una mejor combinación para el proceso de eliminación, su insolubilidad en disolventes orgánicos limitó su uso. Además, no fue necesario un aumento o disminución de la temperatura en la reacción pues estos cambios promovieron una mayor fragmentación del 1,3-diaza-1,3-butadieno **5** ó la precipitación del TBAF, contribuyendo en la disminución del rendimiento.

La diferente reactividad de los iones iminio **3** y **15**, para la obtención del adecuado 1,3-diaza-1,3-butadieno **5**, es evidenciada por la rápida hidrólisis del dimetilacetal de la *N,N*-dimetilbenzamida **2d** durante el proceso de destilación para su aislamiento. Por esta razón, se concluye que los compuestos **2** que soportan hidrógeno o cadenas alquílicas, evitan el desplazamiento del equilibrio hacia su carbocatión **15a-c** controlando al mismo tiempo su reactividad (esquema 51). En el caso de los reactivos de Vilsmeier-Haack **3a-c**, la presencia de esos mismos grupos asiste su desestabilización, aumentando su reactividad. Este comportamiento se invierte con fenilo como sustituyente en los dimetilacetales **2d** cuyo equilibrio se encuentra desplazado hacia el ion iminio **15d**, en cambio en el carbocatión **3d** esa misma densidad contribuye a estabilizarlo.

De esta manera, la obtención de las pirimidinas **21**, usando tanto los reactivos de Vilsmeier-Haack **19** (complejo 1/ POCl_3) como los dimetilacetales de amida **2** argumentó la paridad química de los iones iminio.



Esquema 51. Iones iminio involucrados en la síntesis de los 1,3-diaza-1,3-butadienos **5**.

No obstante, fue la menor generación de subproductos que aportó el uso de $(\text{COCl})_2$ como agente clorante de las amidas **1**, así como la DIPEA como base en lugar de la Et_3N , durante las pruebas de optimización de la reciente metodología para la generación de nuevos 1,3-diaza-

Conclusiones

1,3-butadienos **5** libres, lo que se asistió la arilación de las quinazolininas en la posición 4. Se demostró entonces que pueden actuar como equivalentes sintéticos, aportando una mayor variedad de ejemplos de **5** en comparación con los generados por el uso de los dimetilacetales de amida **2**, siendo esta razón la mayor ventaja.

Sin embargo, el factor estérico de la posición **4** por la presencia de la morfolina y/o arilos sustituidos fue determinante en el mecanismo que debe seguir la reacción, sugiriendo un mecanismo por pasos y no de manera concertada como la reacción clásica de Diels-Alder. Se necesita por lo tanto un reacomodo para completar la formación del cicloadducto, lo que justificaría así el bajo rendimiento de la quinazolinina **8m**, que aunado al factor electroatractor del grupo nitro debió impedir una eficiente formación del reactivo de Vilsmeier-Haack respectivo en las 5 h establecidas.

El alcance de la metodología es muy amplio, permitiendo la obtención de una gran diversidad de 2-triclorometilquinazolininas 4-aril sustituidas **8** cuya única limitante es la preparación de la amida adecuada **1**, la cual puede soportar diferentes tipos de aminas (dimetilamina y morfolina), así como grupos sustituyentes que van desde el rango de hidrógeno ó alquilos, hasta arilos con grupos electroattractores o electrodonadores. Por lo tanto es posible obtener quinazolininas sustituidas en cualquiera de las posiciones de este sistema heterocíclico usando triflatos sustituidos **6**,^{100,190-194} sintetizables a partir del correspondiente *o*-clorofenol.¹⁹⁵

10.- Referencias

- (1) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
- (2) Henderson, E. A.; Bavetsias, V.; Theti, D. S.; Wilson, S. C.; Clauss, R.; Jackman, A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5020.
- (3) Chien, T.-C.; Chen, C.-S.; Yu, F.-H.; Chern, J.-W. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1422.
- (4) Waisser, K.; Gregor, J.; Dostál, H.; Kuneš, J.; Kubicová, L.; Klimešová, V.; Kaustová, J. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 803.
- (5) Kuneš, J.; Bažant, J.; Pour, M.; Waisser, K.; Šlosárek, M.; Janota, J. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 725.
- (6) Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Costagli, C.; Galli, A.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Gratteri, P.; Sgrignani, J.; Deflorian, F.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6015.
- (7) Lewerenz, A.; Hentschel, S.; Vissienon, Z.; Michael, S.; Nieber, K. *Drug Dev. Res.* **2003**, *58*, 420.
- (8) Malecki, N.; Carato, P.; Rigo, B. t.; Goossens, J.-F.; Houssin, R.; Bailly, C.; Hénichart, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 641.
- (9) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 541.
- (10) Yonghong, D.; Rensheng, X.; Yang, Y. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 116.
- (11) Wattanapiromsakul, C.; Forster, P. I.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 609.
- (12) Witt, A.; Bergman, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 659.
- (13) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787.
- (14) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, N. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2203.
- (15) Connolly, D. J.; Cusack, D.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10153.
- (16) Gundla, R.; Kazemi, R.; Sanam, R.; Muttineni, R.; Sarma, J. A. R. P.; Dayam, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3367.
- (17) Minarini, A.; Bolognesi, M. L.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C. *Exp. Opin. Drug Discov.* **2006**, *1*, 395.
- (18) da Silva, J. F. M.; Walters, M.; Al-Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254.
- (19) Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Showalter, H. D. H.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 918.
- (20) Lüth, A.; Löwe, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1478.
- (21) Sielecki, T. M.; Johnson, T. L.; Liu, J.; Muckelbauer, J. K.; Grafstrom, R. H.; Cox, S.; Boylan, J.; Burton, C. R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Chang, C.-H.; Boisclair, M.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1157.
- (22) Liu, X.-P.; Narla, R. K.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 581.
- (23) Werbel, L. M.; Elslager, E. F.; Hess, C.; Hutt, M. P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1943.
- (24) Elslager, E. F.; Colbry, N. L.; Davoll, J.; Hutt, M. P.; Johnson, J. L.; Werbel, L. M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1740.
- (25) Sopková-de Oliveira Santos, J.; Verhaeghe, P.; Lohier, J. F.; Rathelot, P.; Vanelle, P.; Rault, S. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2008**, *64*, o441.
- (26) Singh, B.; Leshner, G. Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 491.
- (27) Beer, R. H.; Jimenez, J.; Drago, R. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1746.
- (28) Milner, E.; Gardner, S.; Moon, J.; Grauer, K.; Auschwitz, J.; Bathurst, I.; Caridha, D.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Johnson, J.; Kozar, M.; Lee, P.; Leed, S.; Li, Q.; McCalmont, W.; Melendez, V.; Roncal, N.; Sciotti, R.; Smith, B.; Sousa, J.; Tungtaeng, A.; Wipf, P.; Dow, G. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6277.
- (29) Crozet, M. D.; Botta, C.; Gasquet, M.; Curti, C.; Rémusat, V.; Hutter, S.; Chapelle, O.; Azas, N.; De Méo, M.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 653.
- (30) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396.

Referencias

- (31) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumètre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J.-P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.
- (32) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- (33) Needleman, S. B.; Chang Kuo, M. C. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 405.
- (34) Desimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651.
- (35) Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63.
- (36) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1977**, *16*, 10.
- (37) Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 41.
- (38) Kwart, H.; King, K. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 415.
- (39) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1969**, *8*, 781.
- (40) Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
- (41) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537.
- (42) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- (43) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1968**, *7*, 321.
- (44) Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1966**, *5*, 211.
- (45) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1980**, *19*, 779.
- (46) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; Wiley: New York, 1990.
- (47) Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1967**, *6*, 16.
- (48) Fringuelli, F.; Minuti, L.; Pizzo, F.; Taticchi, A. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 255.
- (49) Bodwell, G. J.; Pi, Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 309.
- (50) Kononov, A. I.; Solomonov, B. N. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1973**, *211*, 1115.
- (51) Gorman, D. B.; Gassman, P. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 977.
- (52) de Pascual-Teresa, B.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1759.
- (53) Sanghi, R.; Vankar, P. S.; VAmkar, Y. D. *J. Indian Chem. Soc.* **1998**, *75*, 709.
- (54) Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3087.
- (55) Boger, D. L.; Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1517.
- (56) Boger, D. L.; Corbett, W. L.; Wiggins, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2999.
- (57) Boger, D. L.; Curran, T. T. *The J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5439.
- (58) Gompper, R.; Heinemann, U. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1980**, *19*, 216.
- (59) Matsuda, I.; Itoh, K.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, *0*, 1678.
- (60) Matsuda, I.; Yamamoto, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, *0*, 1523.
- (61) Matsuda, I.; Yamamoto, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, *0*, 1528.
- (62) Weidinger, H.; Kranz, J. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2070.
- (63) Weidinger, H.; Sturm, H. J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *716*, 143.
- (64) Blatter, H. M.; Lukaszewski, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 855.
- (65) Blatter, H. M.; Lukaszewski, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1087.
- (66) Blatter, H. M.; Lukaszewski, H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 722.
- (67) Ugi, I.; Rosendahl, F. K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *670*, 80.
- (68) Richter, R.; Ulrich, H. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3525.
- (69) Kato, T.; Masuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2251.
- (70) Kato, T.; Masuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1542.
- (71) Sakamoto, M.; Shibano, M.; Miyazawa, K.; Suzuki, M.; Tomimatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2889.
- (72) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; López, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4573.
- (73) Ibusaud, I.; Padma Malar, E. J.; Sundaram, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7357.
- (74) Guzmán, A.; Romero, M.; Talamás, F. X.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3449.
- (75) Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- (76) Wentrup, C. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 979.
- (77) Stiles, M.; Miller, R. G.; Burckhardt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792.
- (78) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1968**, *48*, 12.
- (79) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C: Organic* **1969**, *0*, 742.
- (80) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735.

Referencias

- (81) Kitamura, T.; Yamane, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 0, 983.
- (82) Dyke, A. M.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Synthesis* **2006**, 2006, 4093.
- (83) Kitamura, T. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 987.
- (84) Connon, S. J.; Hegarty, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1245.
- (85) Stiles, M.; Miller, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3802.
- (86) Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 1211.
- (87) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **2003**, 42, 502.
- (88) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 701.
- (89) Sanz, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 215.
- (90) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4673.
- (91) Allan, K. M.; Gilmore, C. D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **2011**, 50, 4488.
- (92) Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5340.
- (93) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2393.
- (94) Wittig, G.; Pohmer, L. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1334.
- (95) Reynolds, G. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3733.
- (96) Kitamura, T.; Fukatsu, N.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8579.
- (97) Liu, Z.; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 73, 219.
- (98) Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2409.
- (99) Li, P.; Wu, C.; Zhao, J.; Li, Y.; Xue, W.; Shi, F. *Can. J. Chem.* **2013**, 91, 43.
- (100) Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1998**, 37, 2659.
- (101) Townsend, C. A.; Davis, S. G.; Christensen, S. B.; Link, J. C.; Lewis, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6885.
- (102) Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 1357.
- (103) Zhao, H.; Biehl, E. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1970.
- (104) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3550.
- (105) Hayes, M. E.; Shinokubo, H.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3917.
- (106) Gilmore, C. D.; Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1558.
- (107) Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17270.
- (108) Armarego, W. L. F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. R. K. a. A. J., Ed.; Academic Press: 1979; Vol. Volume 24, p 1.
- (109) Schofield, K. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1952**, 1927.
- (110) Meyer, J. F.; Wagner, E. C. *J. Org. Chem.* **1943**, 08, 239.
- (111) Fatmi, A. A.; Vaidya, N. A.; Iturrian, W. B.; Blanton, C. D. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 772.
- (112) Armarego, W. L. F. *Fused Pyrimidines, Part 1: Quinazolines* New York, 1967.
- (113) Undheim, K.; Benneche, T. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Editors in, C., xA, Alan, R. K., Charles, W. R., Eric, F. V. S., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996, p 93.
- (114) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2491.
- (115) L. Gilchrist, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2849.
- (116) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476.
- (117) Besson, T.; Chosson, E. *Combin. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, 10, 903.
- (118) Yu, Y.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5831.
- (119) Vögtle, M. M.; Marzinzik, A. L. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 440.
- (120) Chilin, A.; Marzaro, G.; Zanatta, S.; Guiotto, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3229.
- (121) Rocchi, D.; Gonzalez, J. F.; Menendez, J. C. *Green Chem.* **2013**, 15, 511.
- (122) Seijas, J. A.; Vázquez-Tato *, M. P.; Montserrat Martínez, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2215.
- (123) Ferrini, S.; Ponticelli, F.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2006**, 9, 69.
- (124) Rong, L.; Han, H.; Wang, H.; Jiang, H.; Tu, S.; Shi, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 152.
- (125) Akazome, M.; Yamamoto, J.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 494, 229.
- (126) Larksarp, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2773.
- (127) Yang, R.-Y.; Kaplan, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7005.
- (128) Dalla Croce, P.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C. *Heterocycles* **1997**, 45, 9.

Referencias

- (129) Dean, W. D.; Papadopoulos, E. P. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *19*, 171.
- (130) Goerdeler, J.; Richter, R. *Synthesis* **1978**, 1978, 760.
- (131) Samaraj, L. I.; Bondar, V. A.; Derkatsch, G. I. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1967**, *6*, 864.
- (132) Paterson, T. M. C.; Smalley, R. K.; Suschitzky, H. *Synthesis* **1975**, 1975, 187.
- (133) Majo, V. J.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5015.
- (134) Harden, D. B.; Mokrosz, M. J.; Strekowski, L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4137.
- (135) Hammen, P. D.; Allen, D. J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1701.
- (136) Lee, S. J.; Konishi, Y.; Yu, D. T.; Miskowski, T. A.; Riviello, C. M.; Macina, O. T.; Frierson, M. R.; Kondo, K.; Sugitani, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3547.
- (137) Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891.
- (138) Smith, R. F.; Kent, R. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1312.
- (139) Verhaeghe, P.; Rathelot, P.; Gellis, A.; Rault, S.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8173.
- (140) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.
- (141) Albert, A.; Paal, B. *Chem. Ind. (London)* **1974**, 874.
- (142) Mirskova, A. N.; Drozdova, T. I.; Levkovskaya, G. G.; Kuznetsova, É. É.; Vavil'chenkova, G. S.; Pushechkina, T. A.; Malkova, T. I.; Suslova, S. K.; Voronkov, M. G. *Pharm. Chem. J.* **1982**, *16*, 899.
- (143) Silverman, J.; Muir, W. W. *Lab. Anim. Sci.* **1993**, *43*, 210
- (144) Burger, K.; Penninger, S. *Synthesis* **1978**, 1978, 524.
- (145) Hanessian, S.; Moralioglu, E. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 233.
- (146) McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1844.
- (147) McClelland, R. A.; Potter, J. P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2318.
- (148) Smith, C. R.; Yates, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8811.
- (149) Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 836.
- (150) Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2671.
- (151) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)* **1927**, *60*, 119.
- (152) Marson, C. M.; Giles, P. R. *Synthesis Using Vilsmeier Reagents (New Directions in Organic & Biological Chemistry)*; 1 ed.; CRC Press: Boca Raton, Florida, June 23, 1994.
- (153) Sommers, A. H.; Michaels, R. J.; Weston, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5546.
- (154) Bisagni, M.; Buu-Hoi, N. P.; Royer, R. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1955**, *0*, 3693.
- (155) Campaigne, E.; Archer, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 989.
- (156) Chu, E. J.-H.; Chu, T. C. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 266.
- (157) Smith, G. F. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1954**, *0*, 3842.
- (158) Procopiou, P. A.; Brodie, A. C.; Deal, M. J.; Hayman, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7483.
- (159) Procopiou, P. A.; Brodie, A. C.; Deal, M. J.; Hayman, D. F.; Smith, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *0*, 2249.
- (160) Zaoral, M.; Arnold, Z. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 9.
- (161) Hepburn, D. R.; Hudson, H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, *0*, 754.
- (162) Barrett, A. G. M.; Koike, N.; Procopiou, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *0*, 1403.
- (163) Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; James, R. A.; Koike, N.; Procopiou, P. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6273.
- (164) Kawano, Y.; Kaneko, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1612.
- (165) G. M. Barrett, A.; Christopher Braddock, D.; A. James, R.; A. Procopiou, P. *Chem. Commun.* **1997**, *0*, 433.
- (166) Jentzsch, W.; Seefelder, M. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 274.
- (167) White, J.; McGillivray, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4248.
- (168) Guzmán, A.; Romero, M.; Talamás, F. X.; Villena, R.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2470.
- (169) Abarca, B.; Ballesteros, R.; Houari, N.; Samadi, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3913.
- (170) Alaimo, R. J.; Farnum, D. G. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 700.
- (171) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Org. Synth., Coll. Vol.* **1973**, *5*, 54.
- (172) Schaub, T.; Radius, U. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8195.
- (173) Brown, N.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4022.

Referencias

- (174) Martin, G. J.; Poignant, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 0, 1964.
- (175) Martin, G. J.; Poignant, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 0, 642.
- (176) Kühle, E. *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.* **1962**, 1, 647.
- (177) Kantlehner, W.; Speh, P. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 3714.
- (178) Warren, W. H.; Wilson, F. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)* **1935**, 68, 957.
- (179) Fawcett, F. S.; Tullock, C. W.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4275.
- (180) Rajput, A.; Girase, P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, 3, 25.
- (181) Winstein, S.; Clippinger, E.; Fainberg, A. H.; Heck, R.; Robinson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 328.
- (182) Kessler, H.; Feigel, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 2.
- (183) Ghosez, L.; Haveaux, B.; Viehe, H. G. *Angew. Chem.* **1969**, 81, 468.
- (184) Toyé, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2276.
- (185) Speziale, A. J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4361.
- (186) Anthony, W. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 2049.
- (187) Cipiciani, A.; Clementi, S.; Linda, P.; Marino, G.; Savelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 0, 1284.
- (188) Rajanna, K. C.; Moazzam Ali, M.; Sana, S.; Tasneem; Saiprakash, P. K. *J. Disp. Sci. Technol.* **2004**, 25, 17.
- (189) Kreipl, A. T.; Reid, C.; Steglich, W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3287.
- (190) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5827.
- (191) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6944.
- (192) Yoshida, H.; Sugiura, S.; Kunai, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2767.
- (193) Yoshida, H.; Ikadai, J.; Shudo, M.; Ohshita, J.; Kunai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6638.
- (194) Liu, Z.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15716.
- (195) Speier, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1003.

Anexos

Syntheses of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines under mild conditions by benzyne $[4\pi + 2\pi]$ cycloaddition.

Harim Lechuga-Eduardo,^a Horacio F. Olivo,^b and Moises Romero-Ortega,^{*a}

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

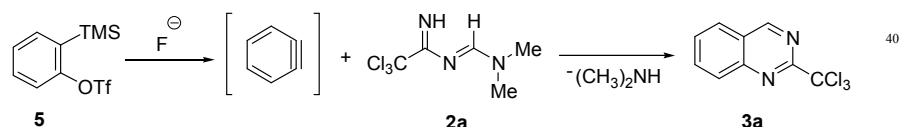
A simple, fast and convenient method for the preparation of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines via benzyne $[4\pi + 2\pi]$ cycloaddition with 2-trichloromethyl-1,3-diazabutadienes is described. The 2-trichloromethyl-1,3-diazabutadienes can be prepared by treatment of trichloroacetamide with the corresponding *N,N*-dimethylamide dimethylacetal when the 4-substituent in the quinazoline ring is hydrogen and methyl or by coupling with Vilsmeier-Haack reagents under basic conditions when is an aryl group. These easily prepared 1,3-diazadienes react with benzyne using *o*-trimethylsilylphenyl triflate as its precursor providing the respective 4-substituted 2-trichloromethyl quinazoline in good yield.

Quinazolines are an important class of heterocyclic compounds from a biological point of view and is well known, that have applications in medicinal chemistry. Among these, 4-anilino quinazolines have been shown to be potent and highly selective inhibitors for the tyrosine kinase activity and are of potential interest as anti-cancer drugs.¹ In this context, certain molecules containing the trichloromethyl group have shown pharmacological properties as some 2-trichloromethyl quinazolines, which present applications in oncology,² and infectiology.³ Additionally, several quinazoline derivatives appear to have antimalarial properties.⁴ In 2008, Vanelle with the objective of developing new pharmacological agents reported a series of 4-aryl substituted 2-trichloromethylquinazoline derivatives with antiplasmodial potential activity.⁶ The classical synthetic approach to aromatic α -trichloromethylated heterocycles, involves the chlorination of the methyl group with the use of highly corrosive mixture of $\text{PCl}_5/\text{PCl}_3$.⁷ Using this methodology, the 4-chloro-2-trichloromethylquinazoline⁸ was prepared and used to obtain several 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines, through a nucleophilic aromatic substitution at the diazine ring⁹ or a Suzuki-Miyaura cross coupling,⁶ the 4-alkylamino or 4-arylamino derivatives were prepared with the respective amine¹⁰ or the respective 4-phenoxy⁸ and the 4-sulfonamides.⁹ Although this method is efficient and can be applied to the preparation of quinazolines substituted in position 4 with heteroatoms as N, O, S; the introduction of C-substituents in position 4 has been limited to simple alkyl groups.¹¹ In 1996, our group reported a synthesis of 2-trichloromethylpyrimidines by $[4\pi + 2\pi]$ cycloaddition reaction using 1,3-diazabutadienes

with electron deficient acetylenes.¹² With this idea, we anticipated that this $[4\pi + 2\pi]$ cycloaddition process could also take place between 2-trichloromethyl-1,3-diazabutadienes and benzyne to provide the corresponding 2-trichloromethylquinazoline. The utility of benzyne in organic synthesis is relatively limited due to the method of its generation which involves the use of harsh conditions (strong bases or heating) since they contribute to the instability of 1,3-diazabutadienes.¹³ A high improvement in the field was achieved by the introduction of *o*-trimethylsilylphenyl triflate **5**.¹⁴ to generate benzyne under very mild conditions. Nowadays the use of *o*-trimethylsilylphenyl triflate **5** as benzyne precursor has been sparse, and mainly occupied in $[3+2]$ cycloaddition reactions to get benzotriazoles,¹⁵ indazoles,¹⁶ or dihydrobenzisoxazoles,¹⁷ in despite offering advantages over other methods, only a few strategies comprising aryne Diels-Alder cycloadditions in natural product total synthesis have been reported.¹⁸ In continuation of previous studies resulting from our research program of 1,3-diaza-1,3-butadienes directed toward the preparation of new azaheterocyclic compounds and their anti-infectious evaluation, we wish to report the preparation of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines **3**, via a benzyne $[4\pi + 2\pi]$ cycloaddition (Table 1).

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal, *N,N*-dimethylacetamide dimethyl acetal and *o*-trimethylsilylphenyl triflate **5** are commercially available. We started our investigation using the simple 1,3-diazabutadiene **2a** as a model to evaluate the cycloaddition reaction process under a variety of different reaction conditions (Table 1). The 1,3-diazadiene **2a** was prepared according to our procedure.¹² From this screening the results showed that the highest yield of the quinazoline **3a** (87%, Table 1, entry 6) which was obtained when 1.5 equiv of benzyne precursor and 2 equiv of 1,3-diaza-1,3-butadiene **2a** were employed. The temperature to generate *in situ* of benzyne was very important, because when the temperature was increased at 50 °C the yield of **3a** was dramatically affected (entry 7). The effect of solvent was also evaluated, and THF was the most favorable solvent (entries 3 and 6), the fluoride sources were also found to have remarkable effects on the reaction. The results demonstrated that TBAF was superior to the other fluoride sources such as CsF (entry 4). Poor yield was observed when KF in the presence of 18-crown-6 was used (entry 5).

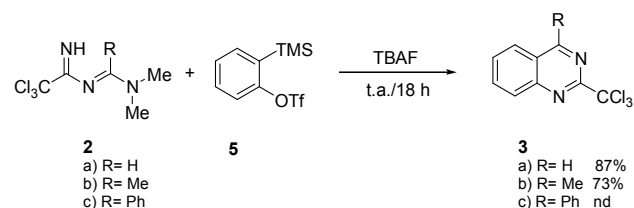
Table 1. Screening of the benzyne [4π + 2π] cycloaddition process.



Entry	Diazadiene (equiv)	Benzyne (equiv)	Fluoride (equiv)	Fluoride source	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	1	1.5	2	TBAF	THF	r.t	18	41
2	1	2	2	TBAF	THF	r.t	24	30
3	1	2	2	TBAF	MeCN	r.t	24	25
4	1	1.5	2	CsF	MeCN	r.t	18	21
5	1	1.5	2	KF/18-crown -6	Benzene	r.t	18	10
6	2	1	1.5	TBAF	THF	r.t	18	87
7	1	2	2.5	TBAF	THF	50	18	36

The scope of this cycloaddition process was examined using the *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal and *N,N*-dimethyl benzamide dimethylacetal. The results are depicted in Scheme 1. Treatment of 1,3-diazapentadiene **2b** in the presence of aryne, gave the respective 4-methylquinazoline **3b** in 73% of yield. Although, we can observe that phenyl-1,3-diazadiene **2c** reacts rapidly under these conditions, a complex mixture containing no **3c** is produced. We believe that the greatly differing reactivity and reaction course of **2c** vs **2a,b** with benzyne is due to the common contamination of *N,N*-dimethylbenzamide dimethylacetal with both *N,N*-dimethyl benzamide and methyl benzoate even after its isolation when is prepared.¹⁹

Scheme 1.



Fortunately, we recently found that trichloroacetamide²⁰ can react with a variety of Vilsmeier-Haack reagents to produce principally 4-aryl-1,3-diazabutadienes **2** under mild conditions, this methodology will be published elsewhere. We reasoned that it might be possible to prepare **3c** and congeners directly by expanding the scope of the benzyne [4π + 2π] cycloaddition process. The trichloroacetamide **4** was condensed with a variety of Vilsmeier-Haack reagents in DCM solution (Table 2) to give the respective 1,3-diazabutadiene **2** as its stable crystalline salt, these diazadienes were liberated using DIEA in DCM solution. We encountered some problems in the purification of the 1,3-diazadienes derivatives **2** during flash column chromatography except for the diazadiene **2d** that was totally

identified by NMR, the others 1,3-diazadienes **2** were used in crude form for the following reaction. The 4-aryl-1,3-diazadienes **2** were similarly cyclized with *o*-(trimethylsilyloxy)phenyl triflate **5** to afford the corresponding 4-aryl 2-trichloromethylquinazoline **3** in good yield if it is considerate that these are the global yields by the three steps from the Vilsmeier-Haack reagent to 4-arylquinazoline. (Table 2)

In order to find the scope in this methodology, we first examined different reaction conditions and observed that the best yields were obtained using an excess (two equivalents as minimum) of *o*-(trimethylsilyloxy)phenyl triflate **5**, in THF and TBAF as fluoride source for 15 h at room temperature. We tested different kinds of amides **1**, precursors of the Vilsmeier-Haack reagent in this methodology (Table 2). As can be seen, the reaction shows good compatibility with a range of different functional groups in the aryl ring of the amide **1**, including electron-withdrawing or electron-releasing groups to prepare the Vilsmeier-Haack reagent. The 1,3-diazadienes **2** formed using this methodology, react under very mild conditions to give the 2-trichloromethylquinazolines **3a, c-k**, in good yields (see Table 2); however almost in all the reactions we can observe the formation of biphenylene²¹ and we were unable to identify the rest of the byproducts. The nitroamide **1k** was not a suitable substrate in this cycloaddition reaction (entry 10), after the reaction was complete a complex mixture was obtained. After isolation, purification, and identification the 2-trichloromethylquinazoline **8k** was obtained in only 19% yield. The current limitation on the scope of the amide substrate is that acetamides **1** bearing hydrogen in the α-carbonyl group, do not work in this [4π + 2π] cycloaddition process.²² Thus, the reaction of both *N,N*-dimethylacetamide and *N,N*-dimethylphenylacetamide did not give the respective 2-trichloromethylquinazoline and only we identified the *N*-phenyltrichloroacetamide.²³

Table 2. Reaction scope with different amides

Entry	Amide (1)	Product (R ₁ =)	Yield (%)
1			66
2			89
3			72
4			92
5			86
6			69
7			78
8			75
9			87
10			19

In summary, we have developed a methodology for the preparation of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines via benzyne [4π + 2π] cycloaddition with 2-trichloromethyl-1,3-diazabutadienes very efficient and should be of general interest. The 2-trichloromethyl-1,3-diazabutadienes can be prepared by two different routes, when the 4-substituent is hydrogen or methyl the reaction of trichloroacetamide with the respective *N,N*-dimethylamide dimethylacetal was more effective; however, when the 4-substituent is an aryl group the use of the Vilsmeier-

Haack reaction was shown to be more effective to prepare the respective 1,3-diazadiene under mild reaction conditions.

Acknowledgments

Financial support for this research was provided by CONACYT and is gratefully acknowledged. The authors wish to thank Professor Joseph M. Muchowski from the UNAM for helpful discussions and his interest in our work.

Notes and references

^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México C.P. 50180. Fax: 52(722)217-5109; Tel: 52(722)217-3890; E-mail: mromero@uaemex.mx

^b Medicinal and Natural Products Chemistry, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242, USA. Fax: 319-335-8766; Tel: 319-335-8865; E-mail: horacio-olivo@uiowa.edu

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: Spectroscopy data for all compounds and copies of ¹H- and ¹³C-NMR spectra. See DOI: 10.1039/b000000x/

‡ Footnotes should appear here. These might include comments relevant to but not central to the matter under discussion, limited experimental and spectral data, and crystallographic data.

- (a) Gundla, R.; Kazemi, R.; Sanam, R.; Muttineni, R.; Sarma, J. A. R. P.; Dayam, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3367. (b) da Silva, J. F. M.; Walters, M.; Al-Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254. (c) Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Bridges, A. J.; Showalter, H. D. H.; Sun, L.; Nelson, J.; McMichael, A.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 918. (d) Lüth, A.; Löwe, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1478.
- (a) Liu, X. P.; Narla, K.; Uckun, F. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 581. (b) Sielecki, T. M.; Johnson, T. L.; Liu, J.; Muckelbauer, J. K.; Grafstrom, R. H.; Cox, S.; Boylan, J.; Burton, C. R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Chang, C. H.; Boisclair, M.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1157.
- Elslager, E. F.; Colbry, N. L.; Davoll, J.; Hutt, M. P.; Johnson, J. L.; Werbel, L. M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1740.
- Genther, C. S.; Smith, C. C. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 237.
- Werbel, L. M.; Elslager, E. F.; Hess, C.; Hutt, M. P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1943.
- (a) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396. (b) Verhaeghe, P.; Rathelot, P.; Gellis, A.; Rault, S.; Vanelle, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8173.
- (a) Verhaeghe, P.; Rathelot, P.; Gellis, A.; Rault, S.; Vanelle, P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8173. (b) Kato, T.; Katariri, N.; Wagai, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3445.
- Castera-Ducros, C.; Azas, N.; Verhaeghe, P.; Hutter, S.; Garrigue, P.; Mbatchi, L.; Laget, M.; Remusar, V.; Sifredi, F.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4184.
- Orfi, L.; Waczek, F.; Pato, J.; Varga, I.; Hegyemegi-Barakonyi, B.; Houghten, R. A.; Keri, G. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2549.
- Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Castera-Ducros, C.; Laget, M.; Dumetre, A.; Gasquet, M.; Reboul, J. P.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4313.
- (a) Wiedemann, S. H.; Ellman, J. A.; Bergman, R. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1969. (b) Fekner, T.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5109.
- Guzman, A.; Romero, M.; Talamas, F. X.; Villena, R.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2470.
- Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.

-
14. Himeshima, Y.; Sonoda, T, Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
 15. Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409.
 - 5 16. Liu, Z.; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 219.
 17. Li, P.; Wu, C.; Zhao, J.; Li, Y.; Xue, W.; Shi, F. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 43.
 - 10 18. (a) Hayes, M. E.; Shinokubo, H.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3917. (b) Gilmore, C. D.; Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558. (c) Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.
 19. Hanessian, S.; Moralioglu, E. *Can. J. Chem.* **1971**, *50*, 233.
 - 15 20. Albert, A.; Paal, B., *Chemistry and Industry (London)* **1974**, 874.
 21. Schaub, T; Radius, U. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8195.
 22. Speziale, A. J. Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4361.
 23. See Supporting Information for spectroscopic data.

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Moises Romero-Ortega

Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to *ChemComm*.

Manuscript ID: CC-COM-07-2013-045038

Title: Syntheses of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines under mild conditions by benzyne [4 + 2] cycloaddition.

Authors: Romero-Ortega, Moises
Lechuga-Eduardo, Harim
Olivo, Horacio F.

Date Submitted: 05-Jul-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.12 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

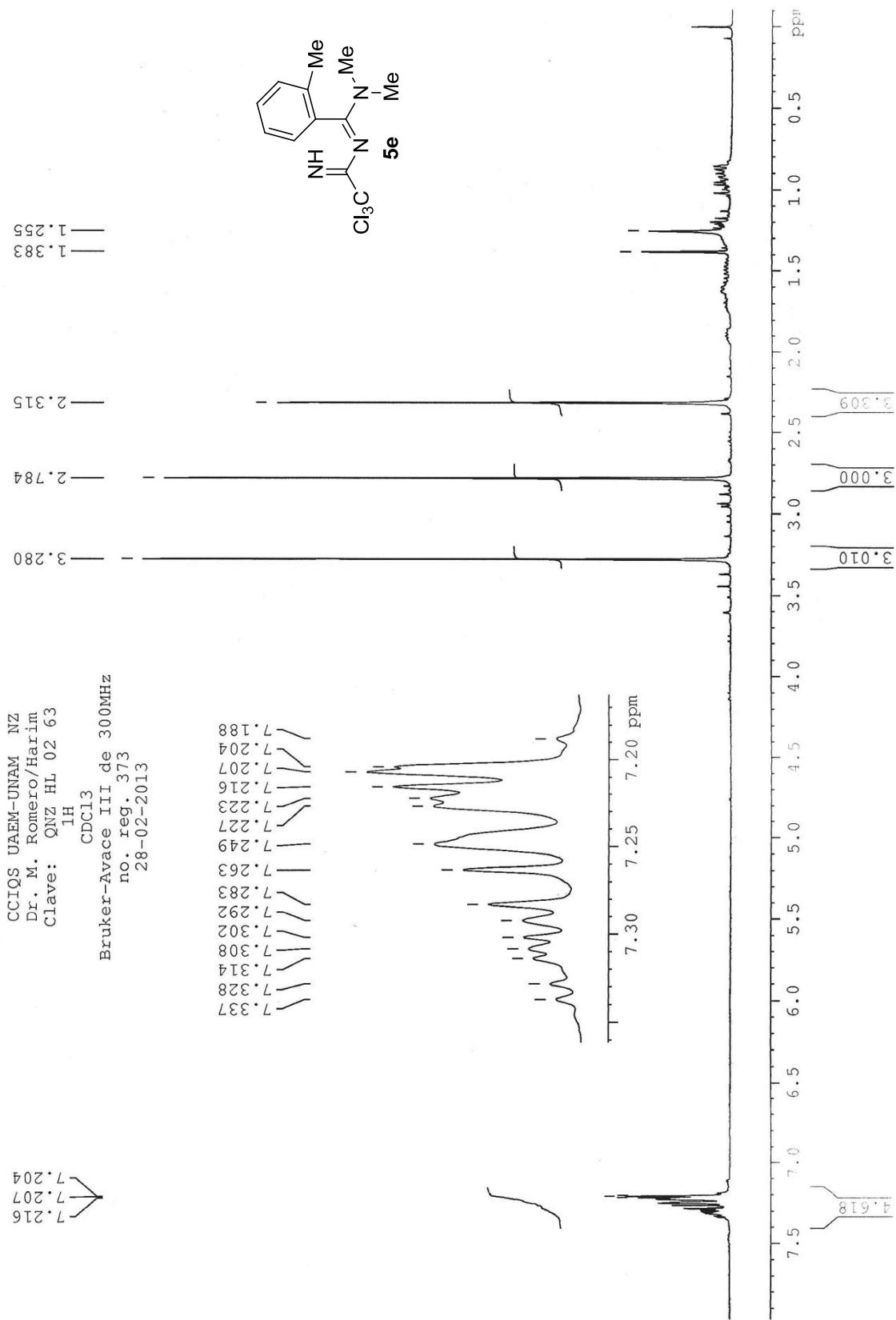
 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

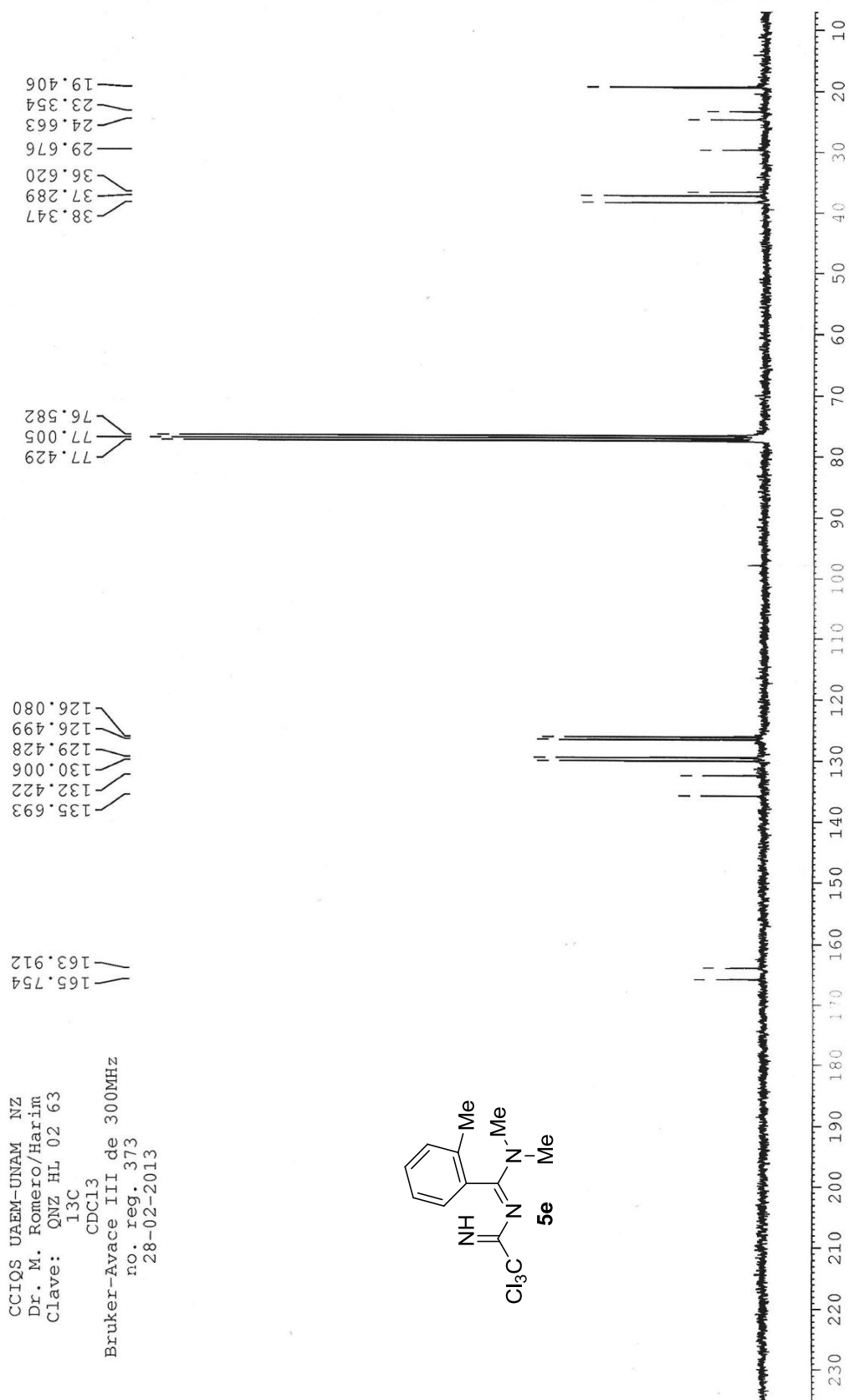
Syntheses of 4-substituted 2-trichloromethylquinazolines under mild conditions by benzyne [4 +2] cycloaddition.

Journal:	<i>ChemComm</i>
Manuscript ID:	Draft
Article Type:	Communication
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Romero-Ortega, Moises; Universidad Autonoma del Estado de Mexico, Organic Chemistry; University of Iowa, College of Pharmacy Lechuga-Eduardo, Harim; Universidad Autonoma del Estado de Mexico, Organic Chemistry Olivo, Horacio F.; University of Iowa, Medicinal and Natural Products Chemistry

Anexos



Anexos



Anexos

U.N.A.M. Instituto de Química ICH

Dr. E. Diaz

Clave:HLE-01-044

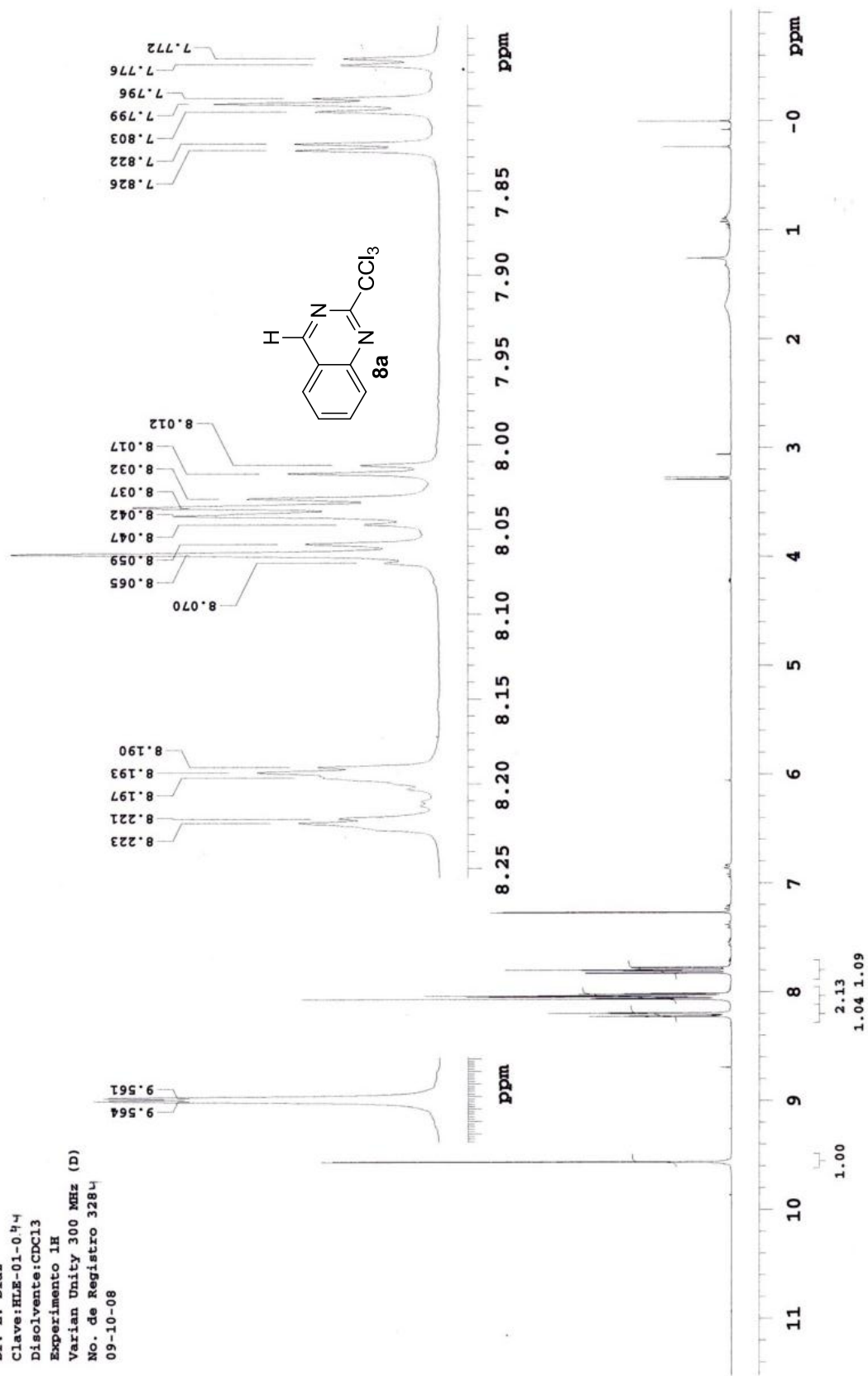
Disolvente:CDCl₃

Experimento 1E

Varian Unity 300 MHz (D)

No. de Registro 3284

09-10-08



Anexos

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICH

Dr. E. Diaz

Clave: HLE-01-044

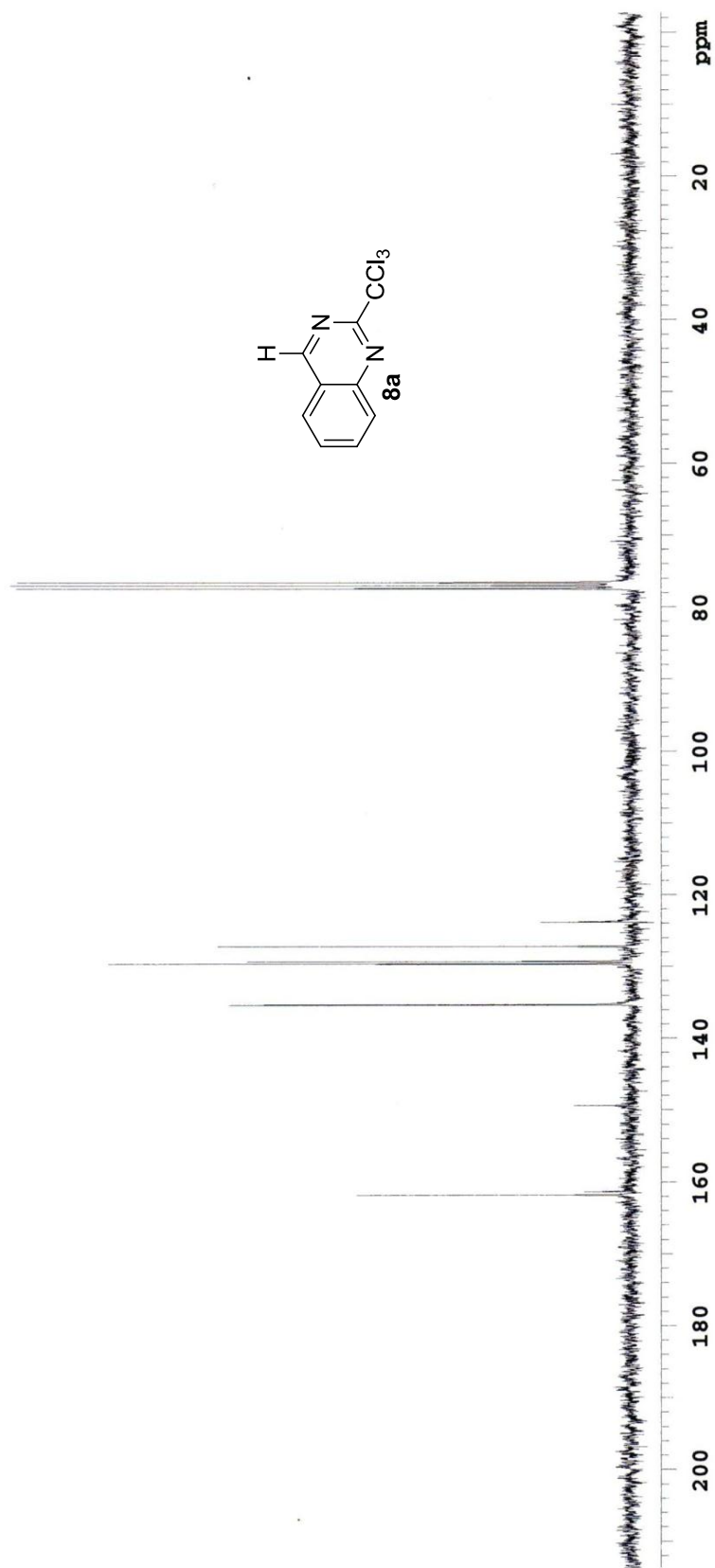
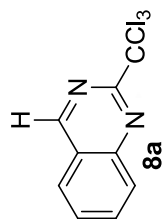
Disolvente: CCl₃

Experimento 13C

Varian Unity 75 MHz (D)

No. de Registro 3284

09-10-08



Anexos

U.N.A.M. Instituto de Química ICH

Dr. E. Diaz

Clave:HLE-01-044

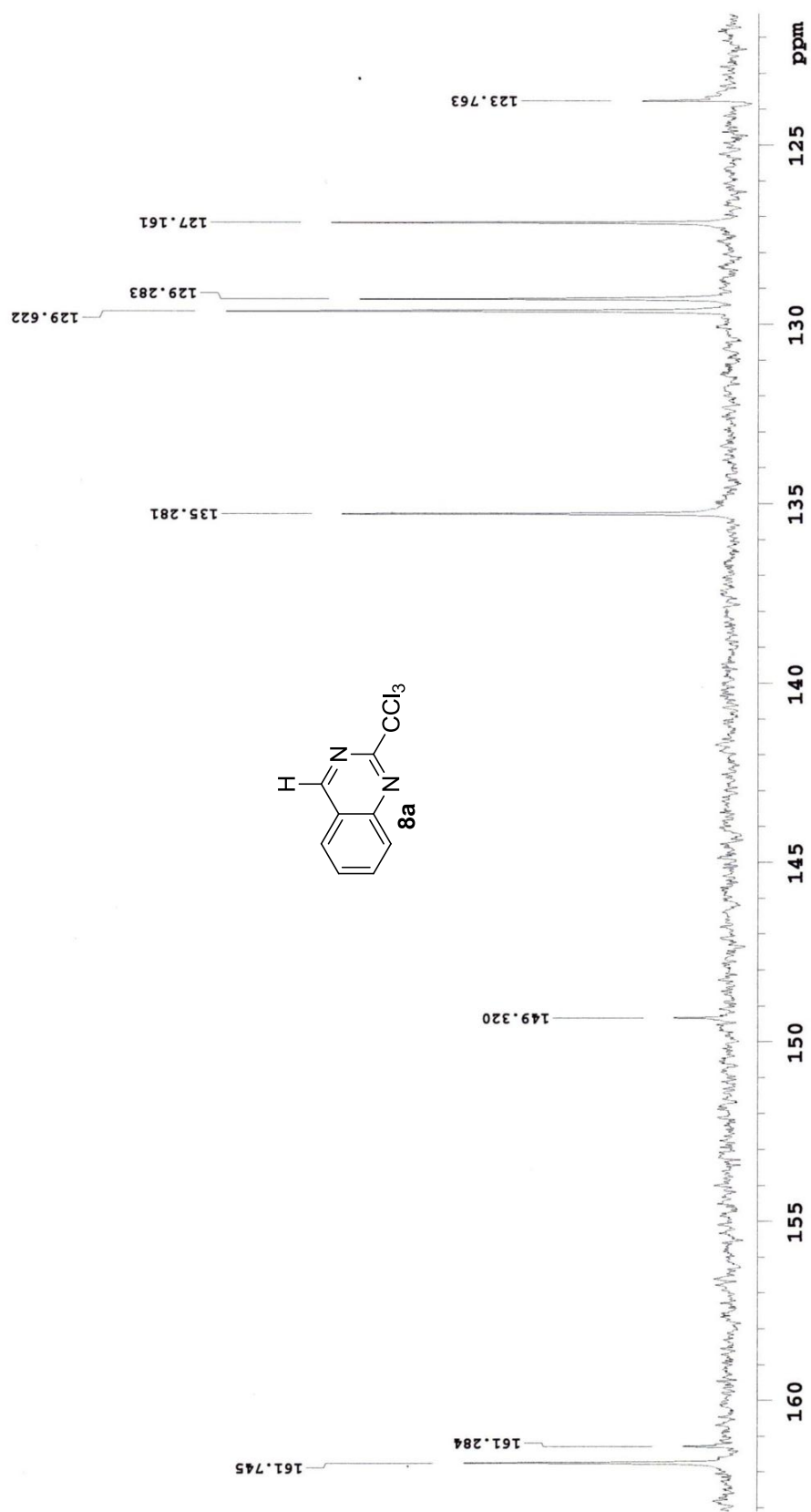
Disolvente:CDCl₃

Experimento 13C

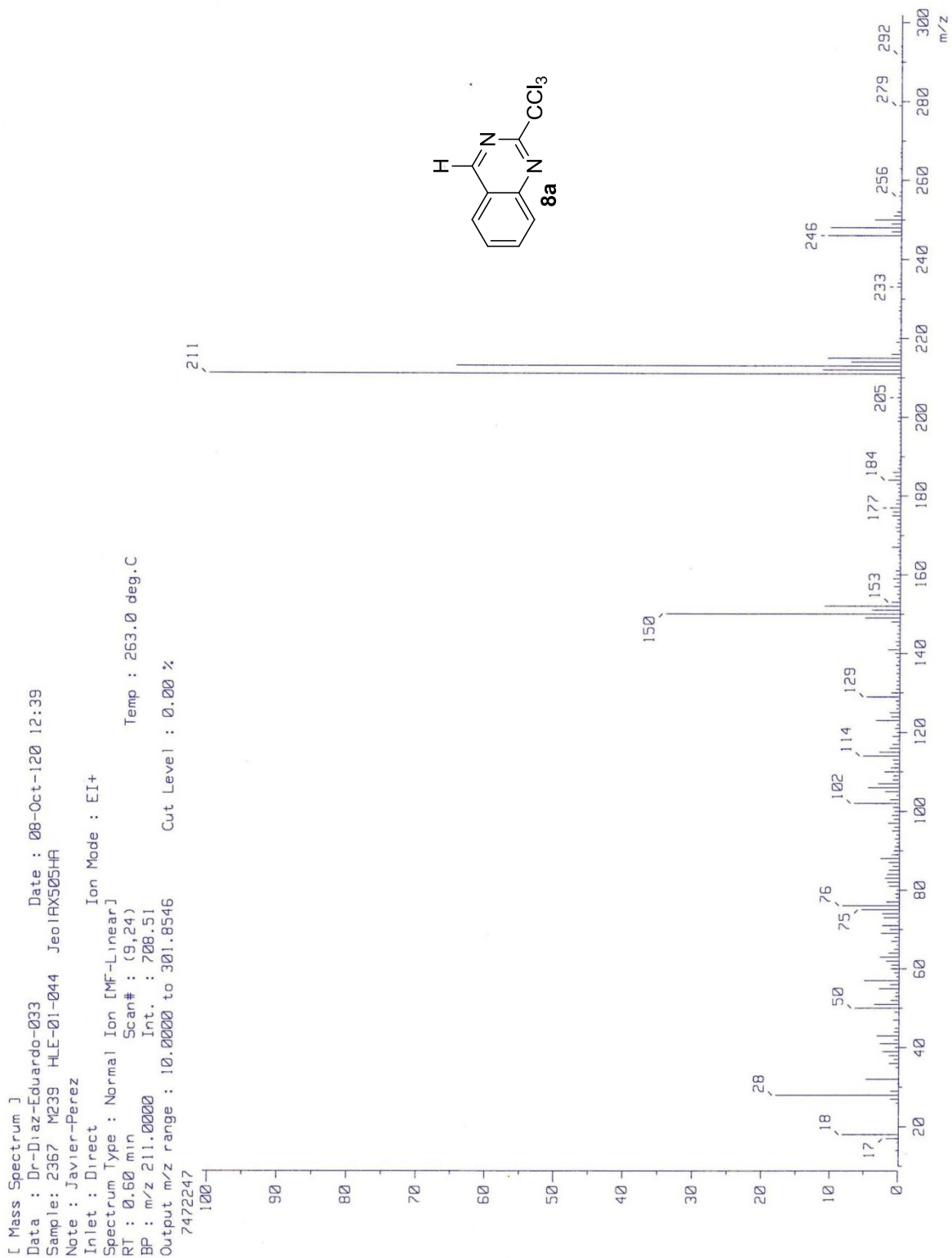
Varian Unity 75 MHz (D)

No. de Registro 328⁴

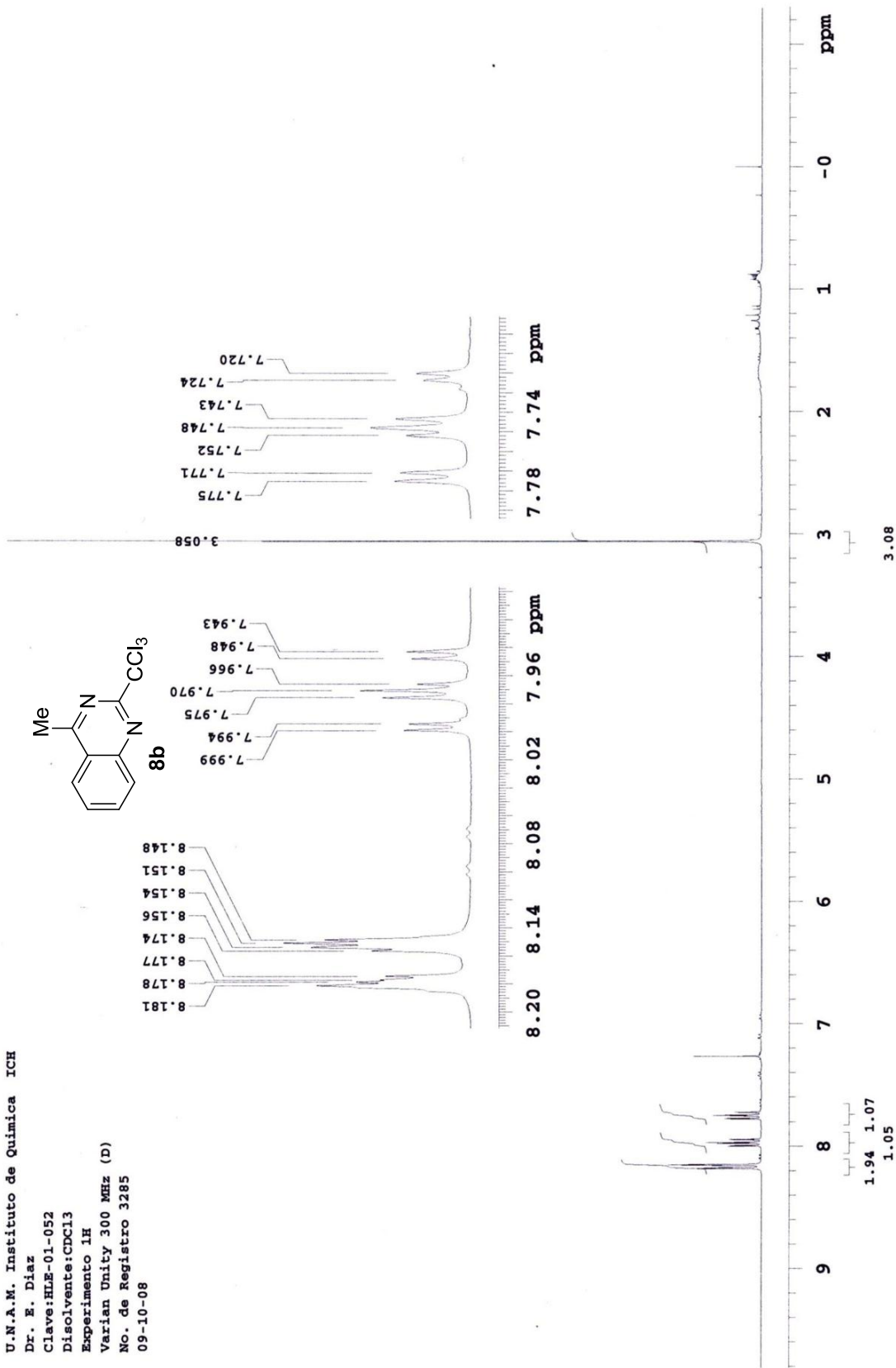
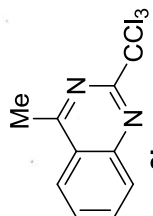
09-10-08



Anexos

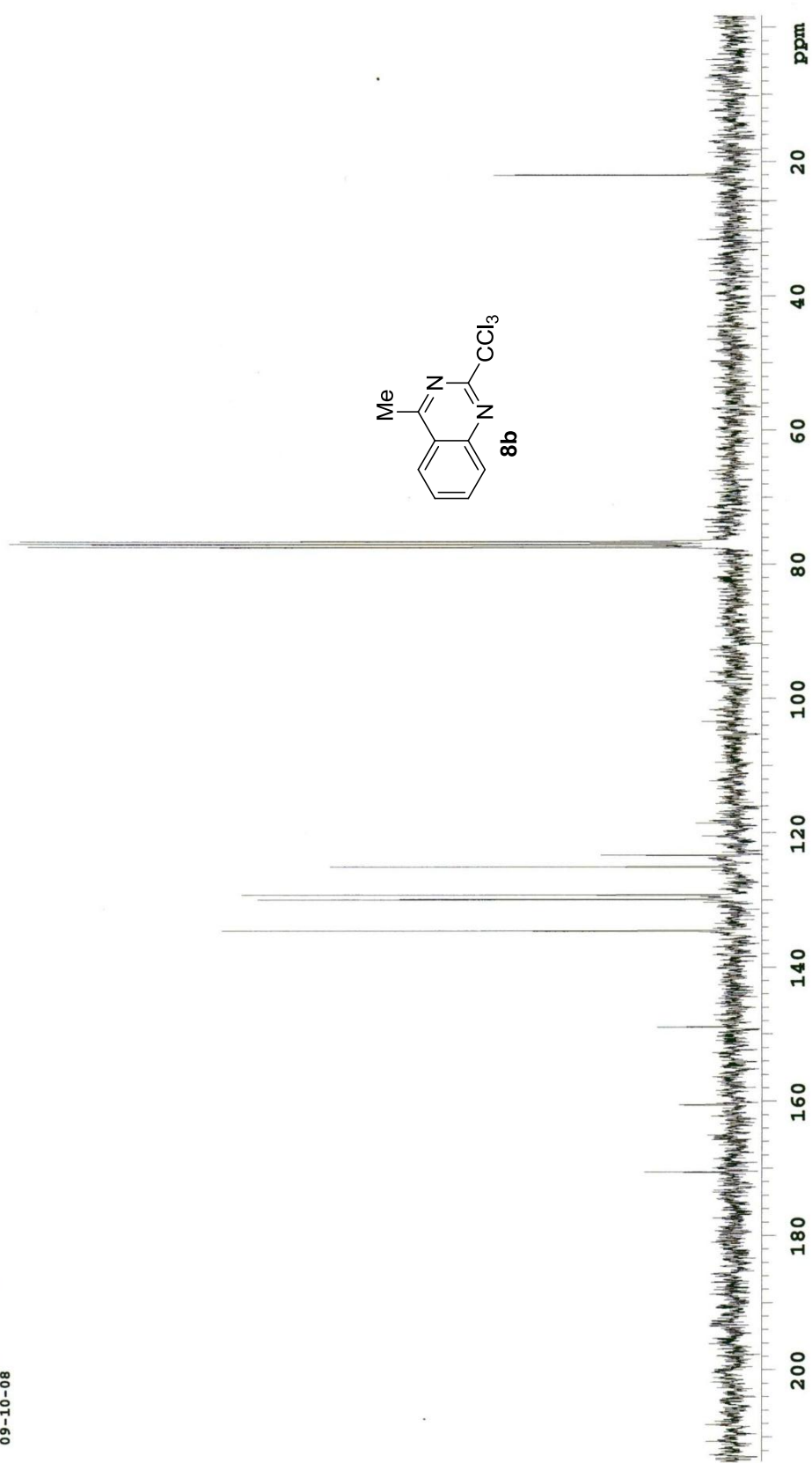


U.N.A.M. Instituto de Química ICH
 Dr. E. Diaz
 Clave:HLE-01-052
 Disolvente:CDCl₃
 Experimento 1H
 Varian Unity 300 MHz (D)
 No. de Registro 3285
 09-10-08



Anexos

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. E. Diaz
Clave: HLE-01-052
Disolvente: CDCl₃
Experimento 13C
Varian Unity 75 MHz (D)
No. de Registro 3285
09-10-08



Anexos

U.N.A.M. Instituto de Química ICH

Dr. E. Diaz

Clave:HLE-01-052

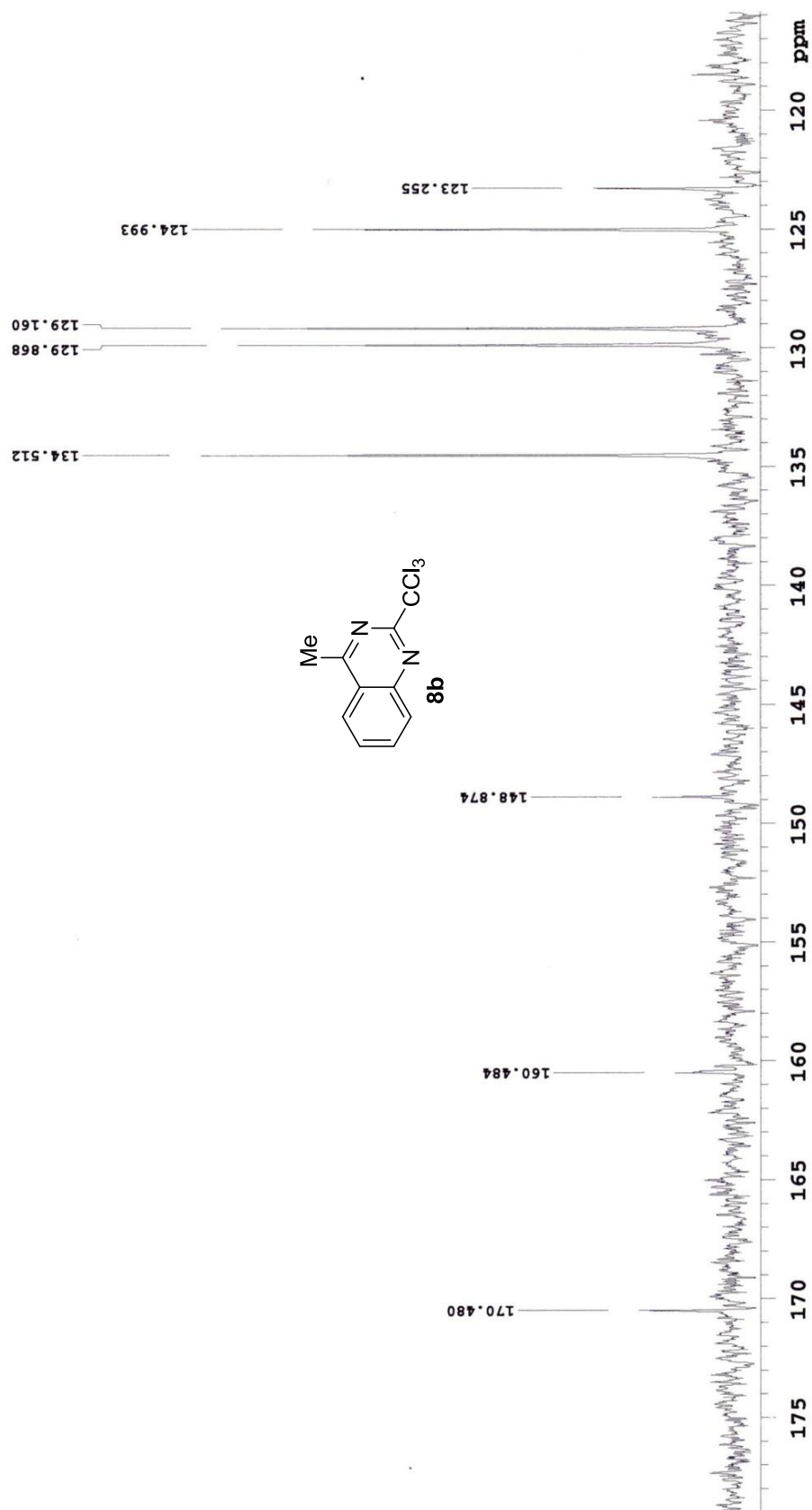
Disolvente:CDCl₃

Experimento 13C

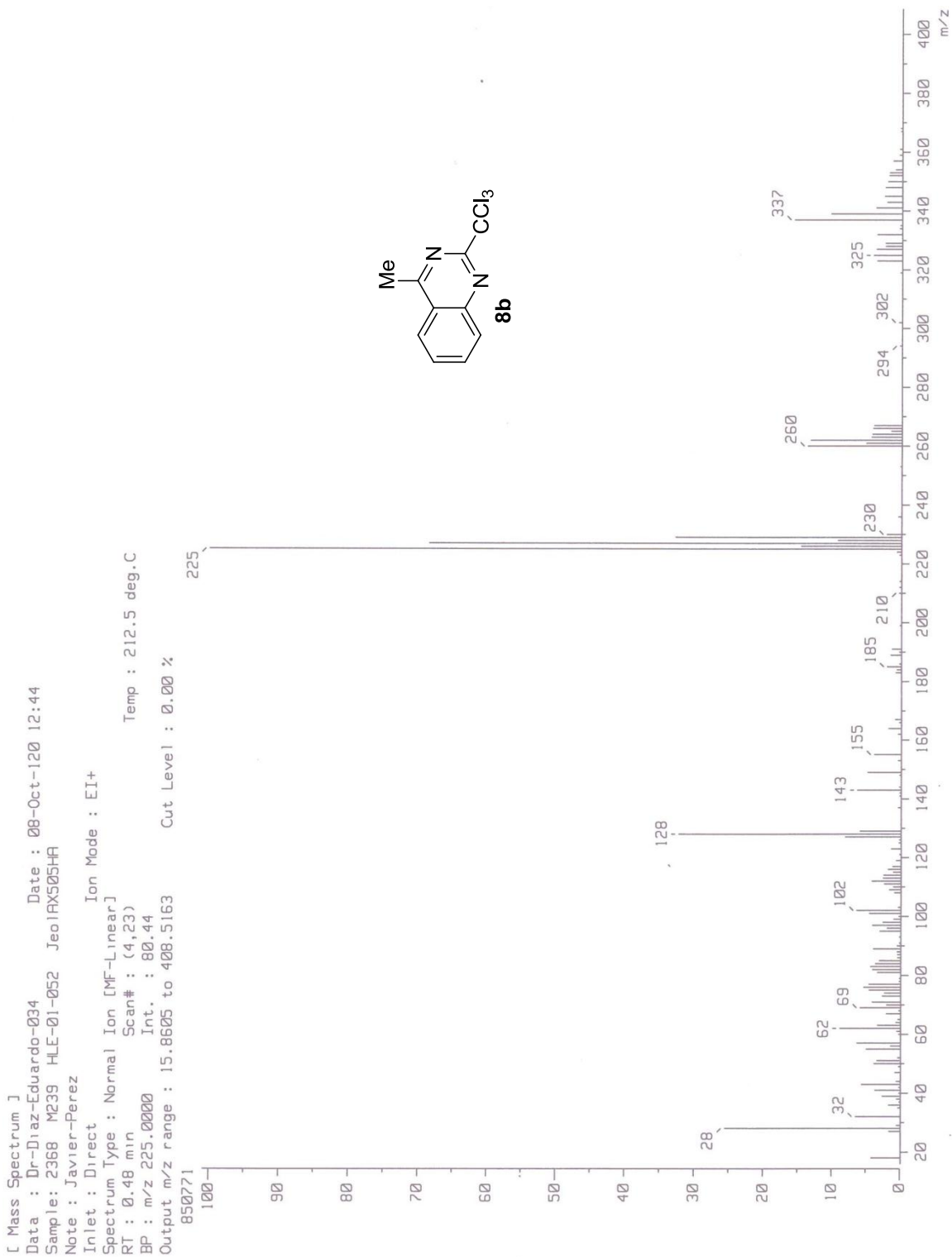
Varian Unity 75 MHz (D)

No. de Registro 3285

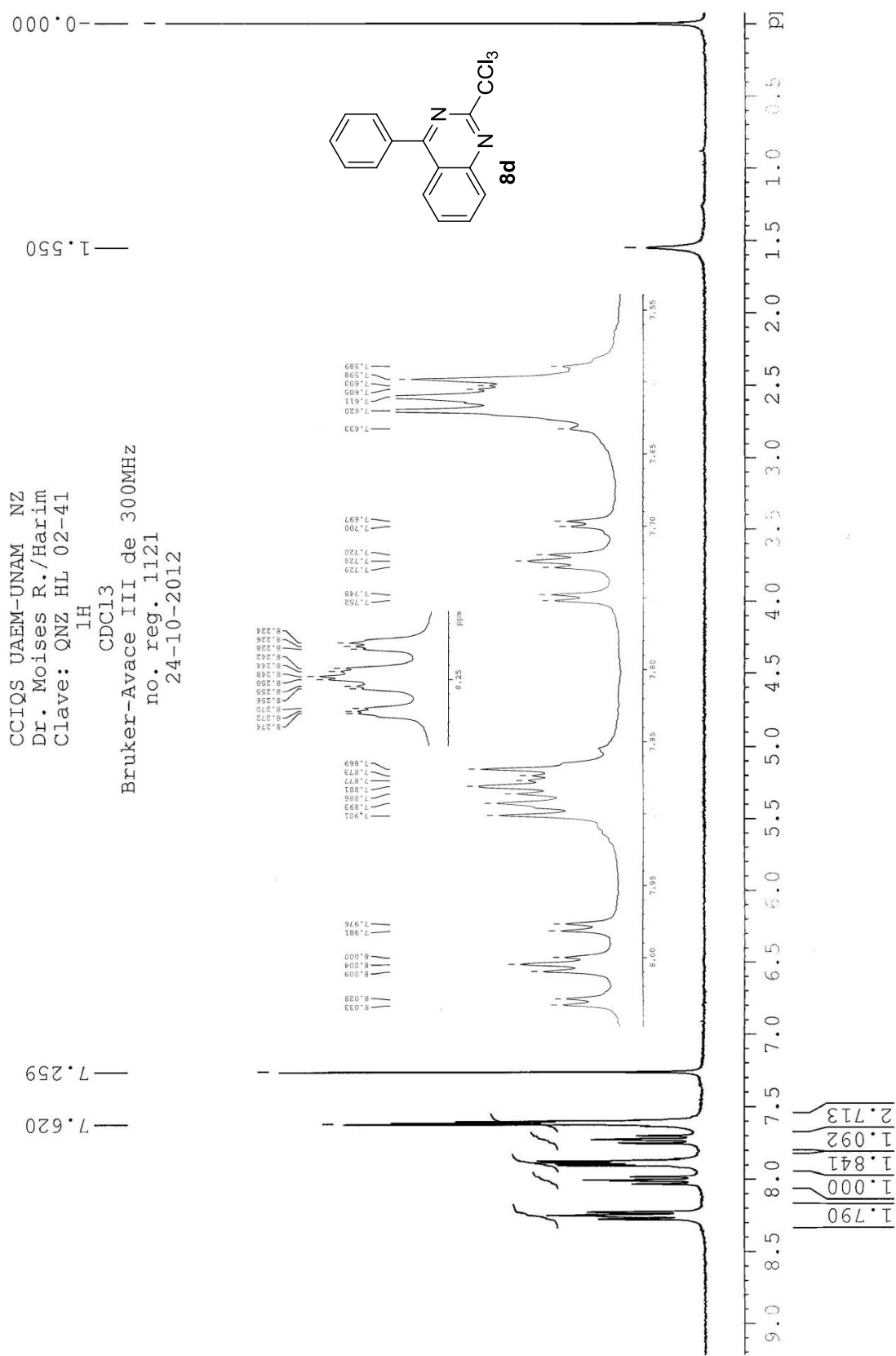
09-10-08



Anexos



Anexos



Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
Dr. Moises R./Harim
Clave: QNZ HL 02-41

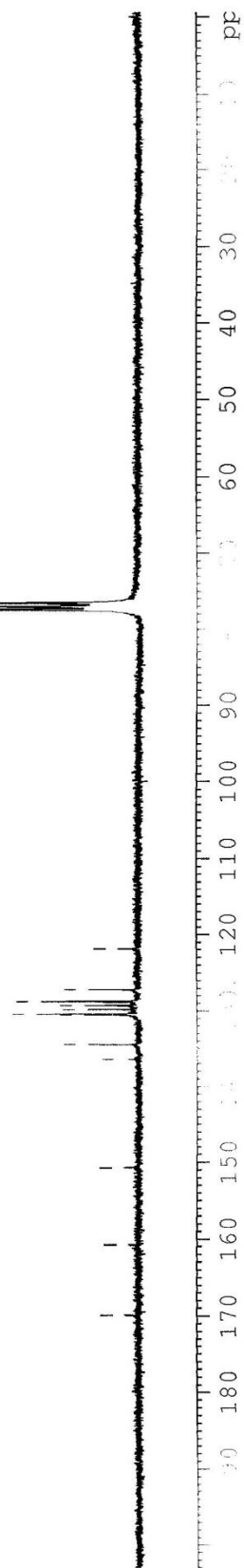
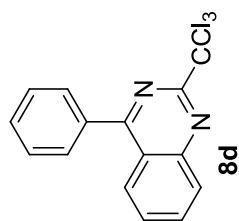
¹³C

CDC13

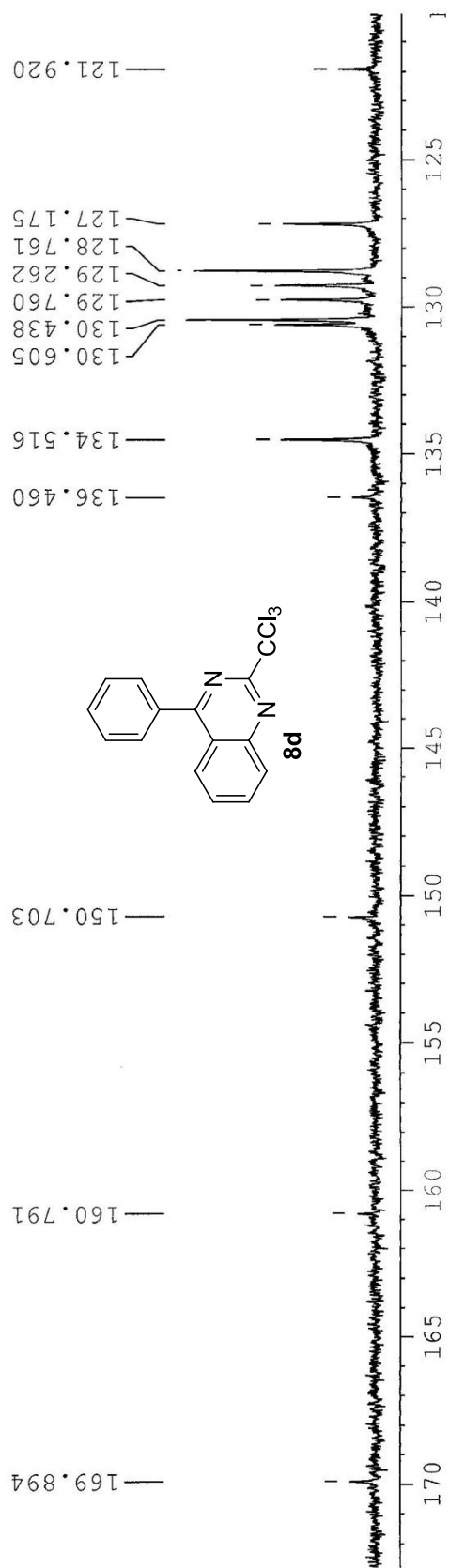
Bruker-Avace III de 300MH:
no. reg. 1121
24-10-2012

169.894
160.791
150.703
136.460
134.516
130.605
130.438
129.760
129.262
128.761
127.175
121.920

77.428
77.005
76.582



Anexos



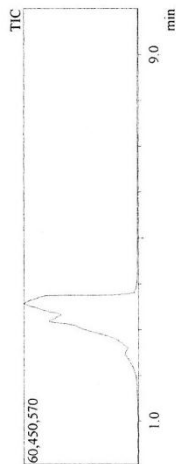
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



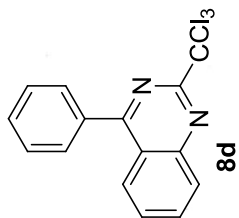
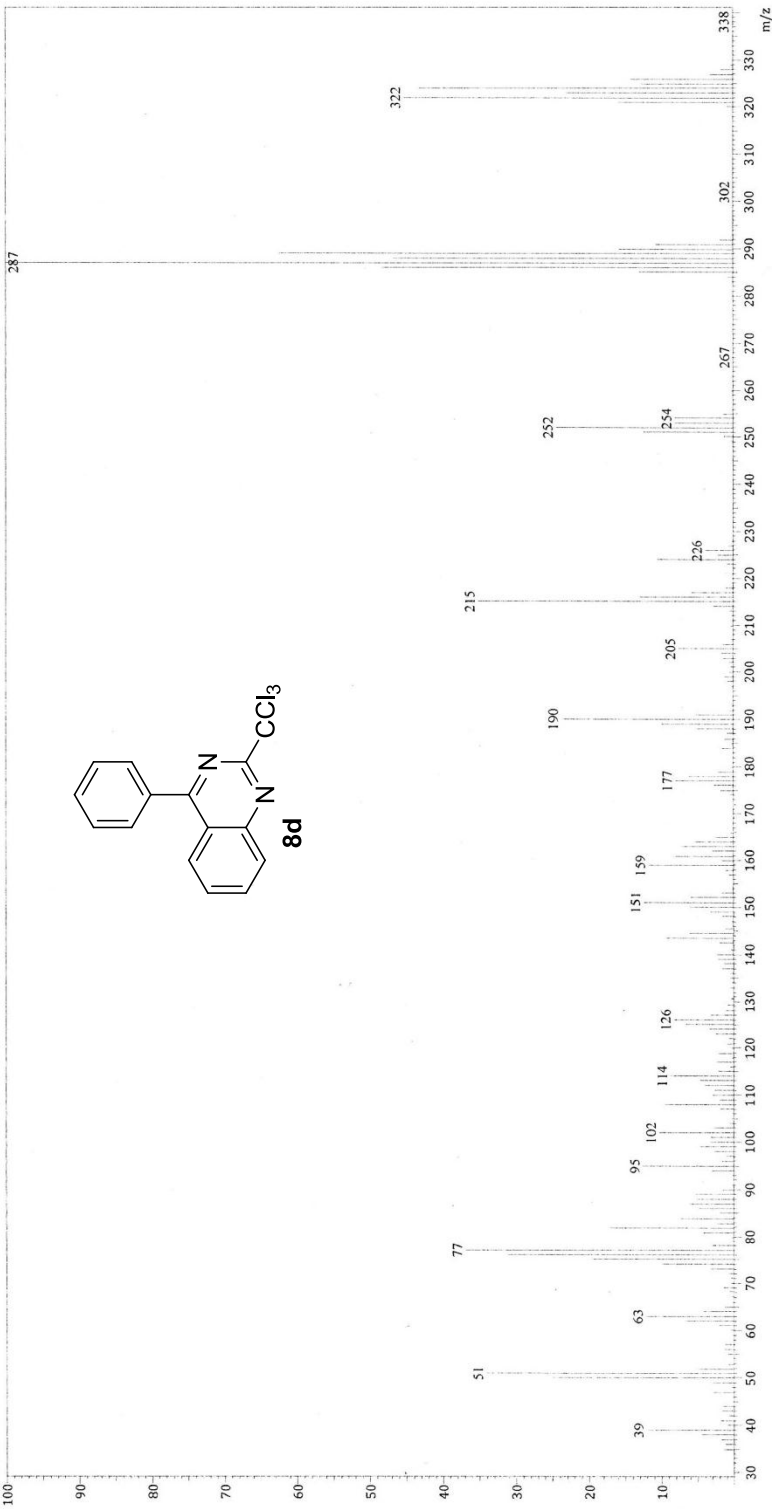
Información del Análisis

Fecha: 11/5/2012 10:04:12 AM
 Número de registro: 0471
 Nombre de la muestra: QNZ-HL-02-41
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C15H9Cl3N2, PM:323 g/mol
 Modo de inyección: EI
 Investigador: Dr. Moisés Romero
 Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harim Lechuga\0471.Lqgd
 Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI-EI 350 °C.qgm
 Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\05112012-2.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

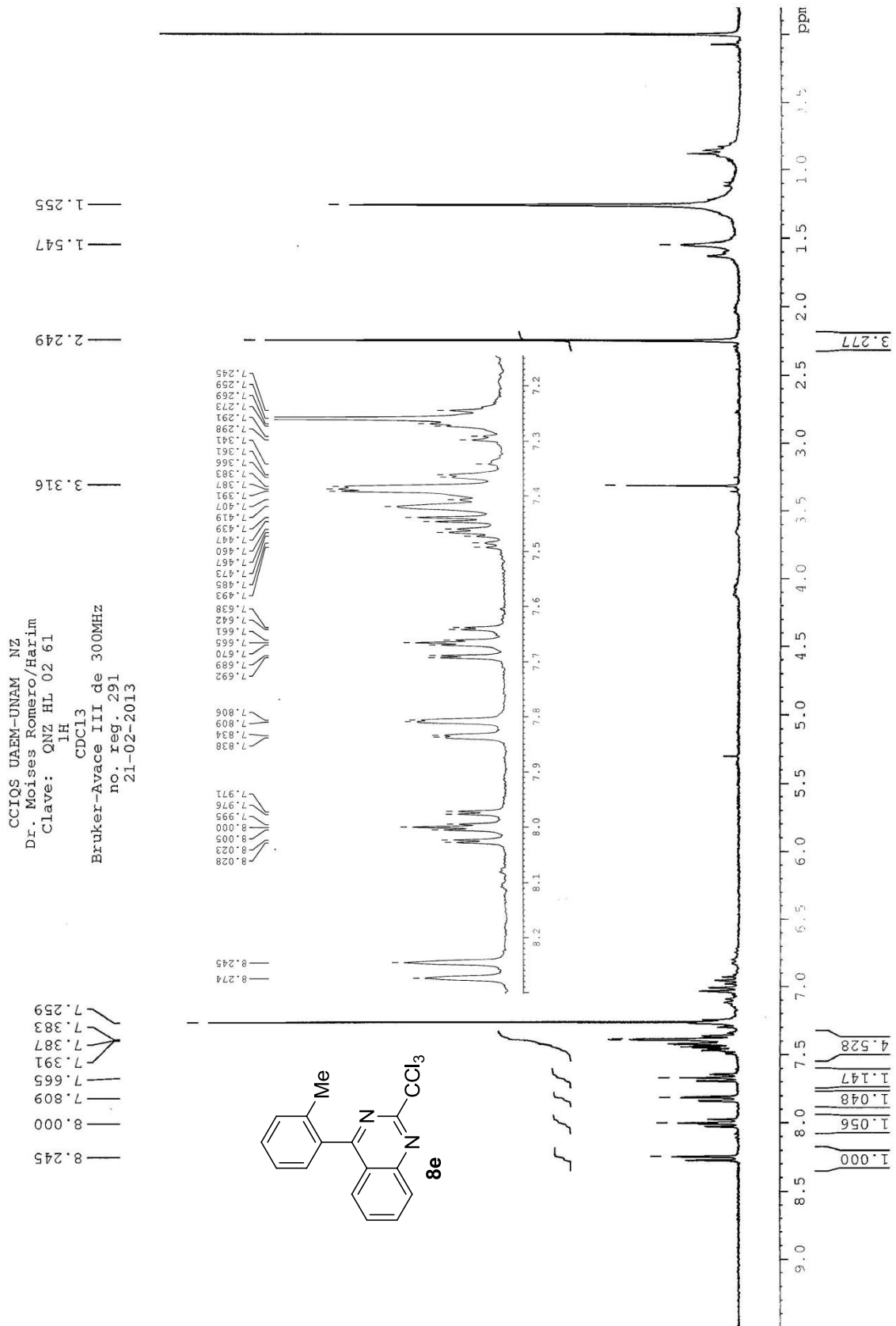


Espectro

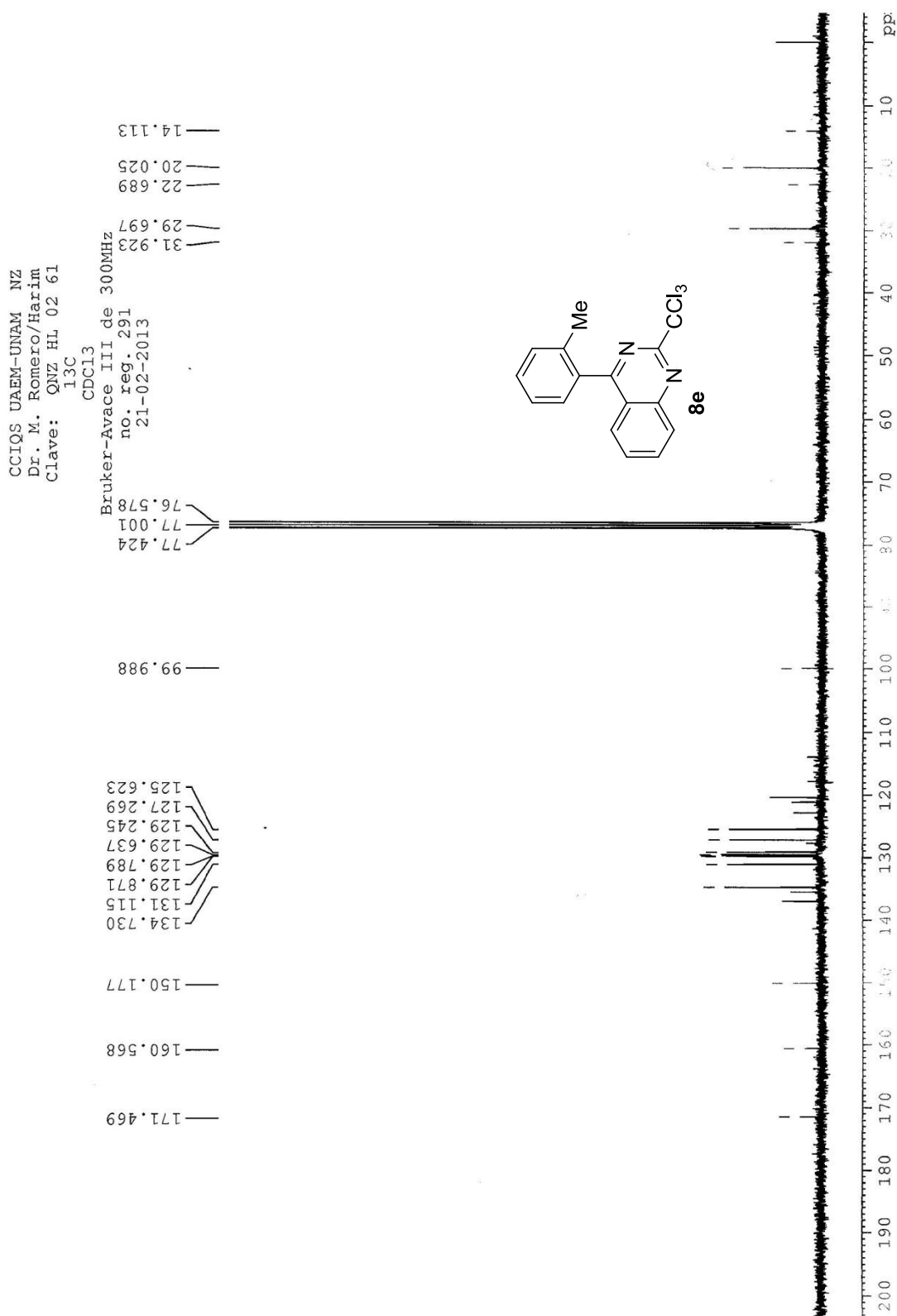
Line#1: RTime:3.570(Scan#:705)
Intensidad



Anexos



Anexos





Anexos

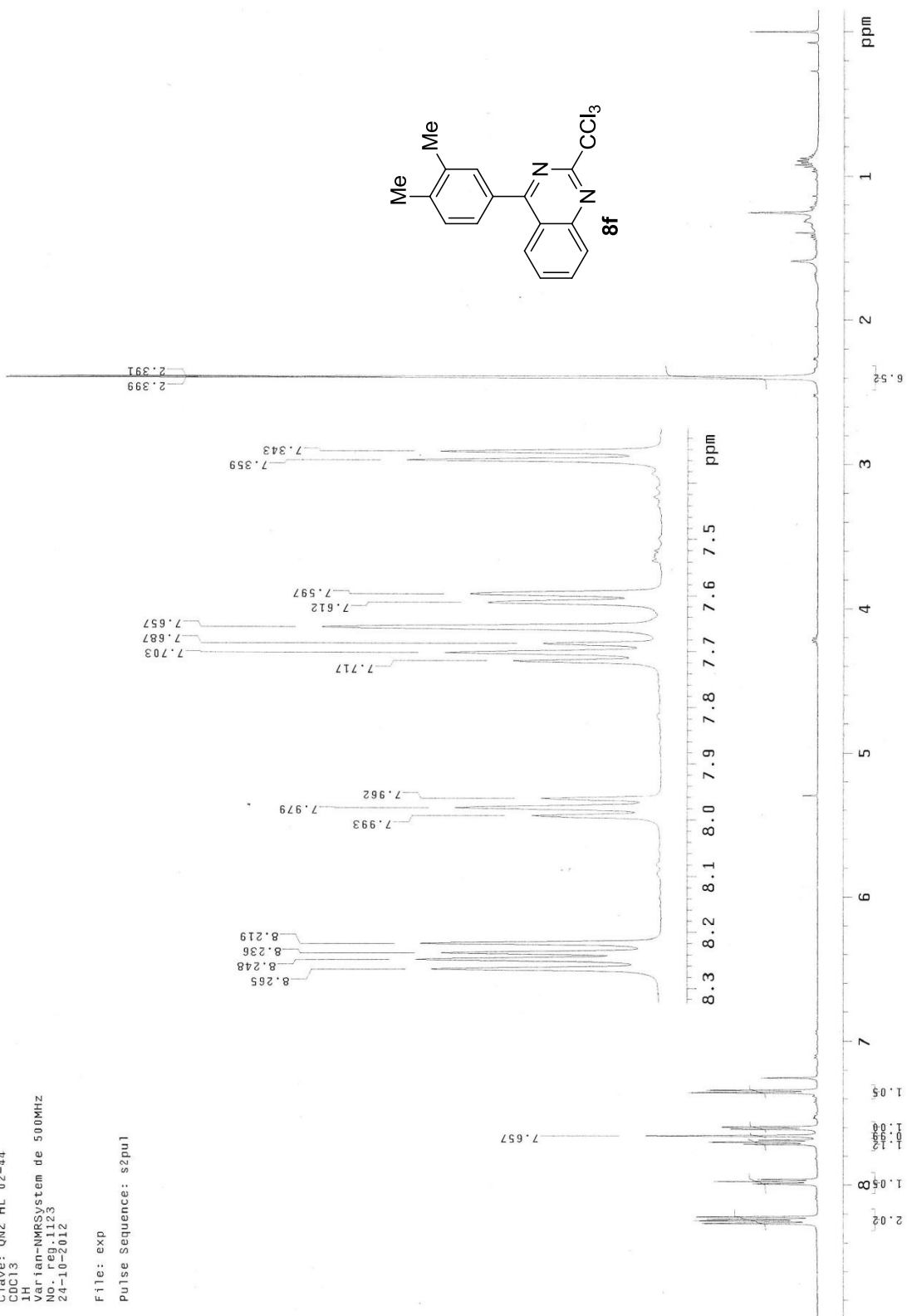


Anexos

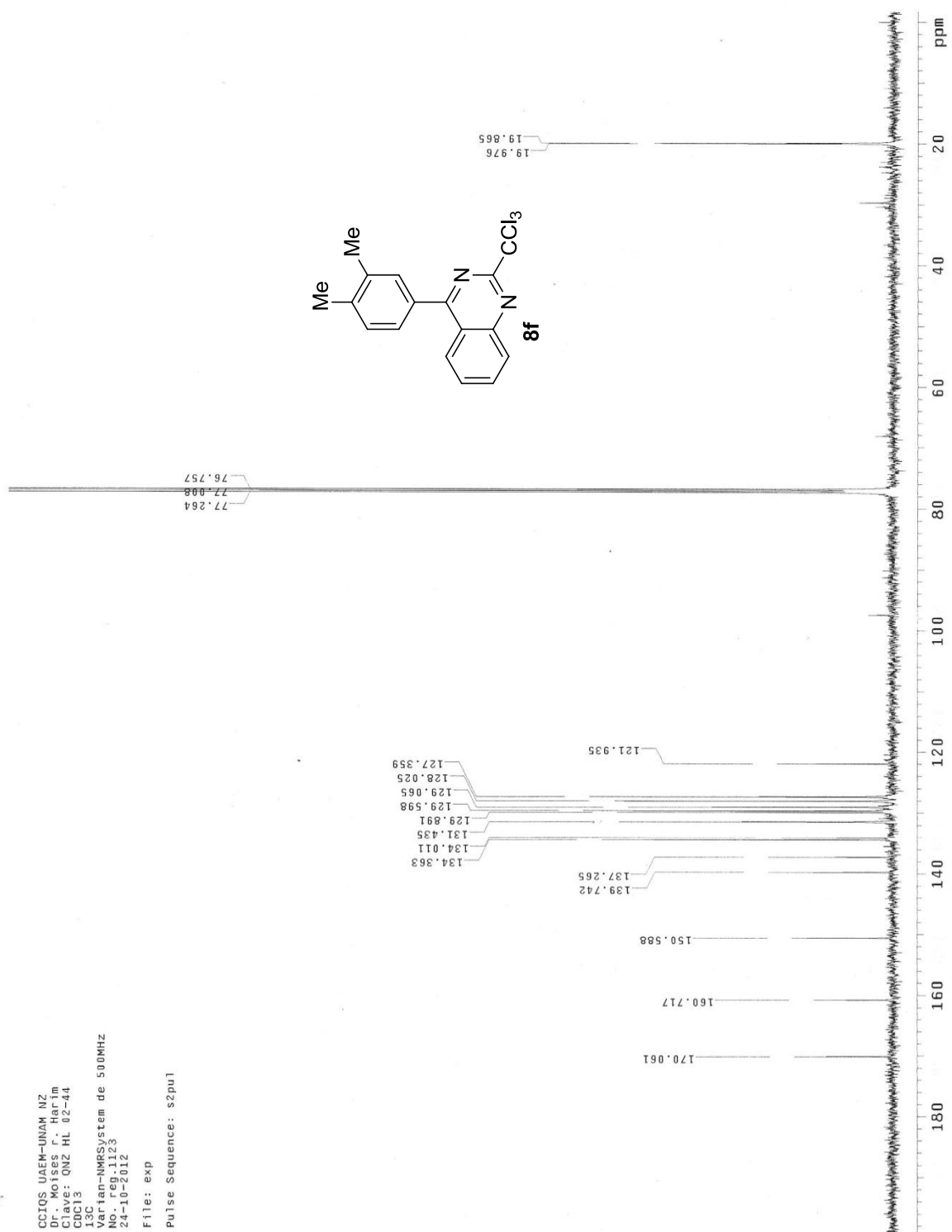
CCTOS_UAEM-UNAM_NZ
Dr. Carlos F. Haim
Clave: QM2 HL 02-44
C0C13
1H
Varian-NMRSystem de 500MHZ
No. reg.1123
24-10-2012

File: exp

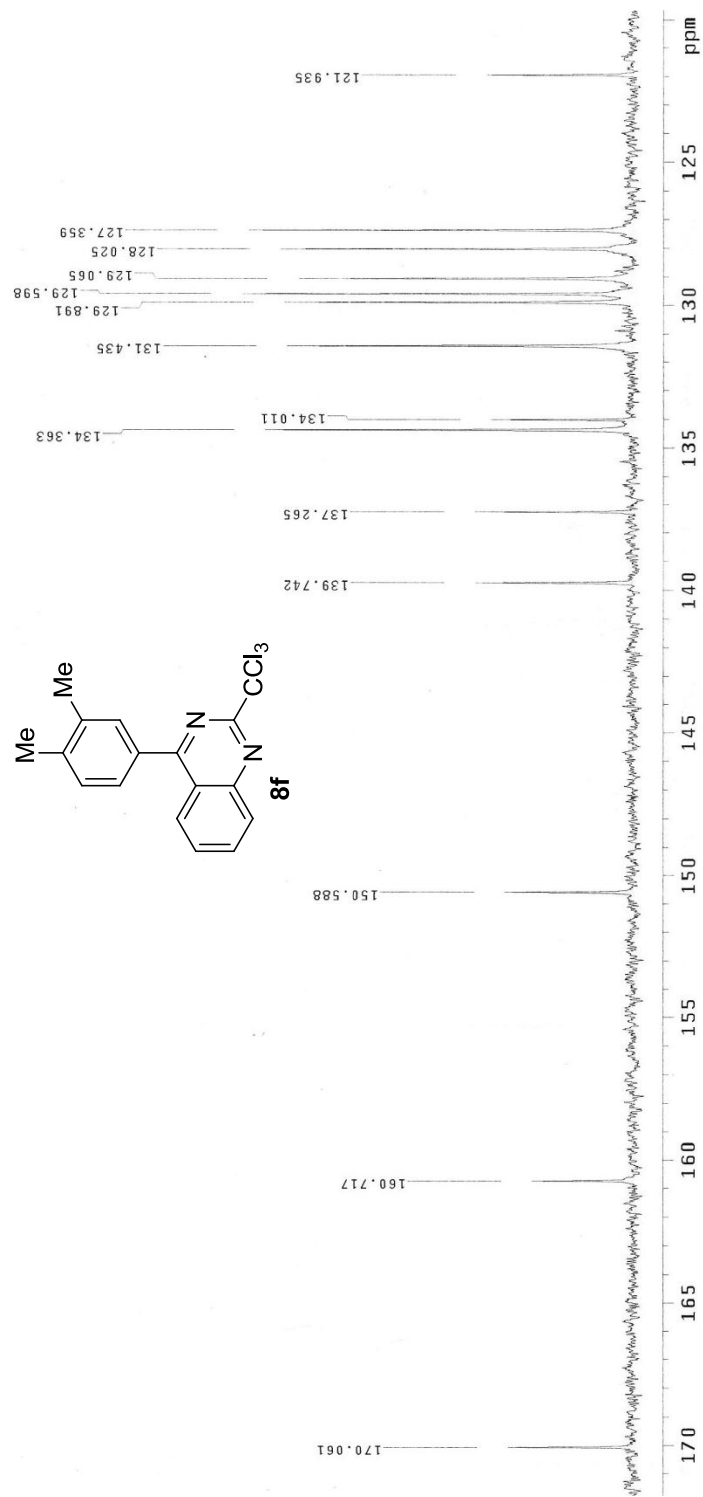
Pulse Sequence: s2pu1



Anexos



Anexos





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



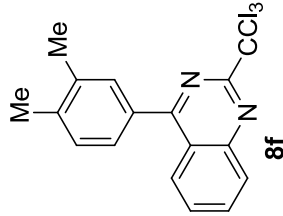
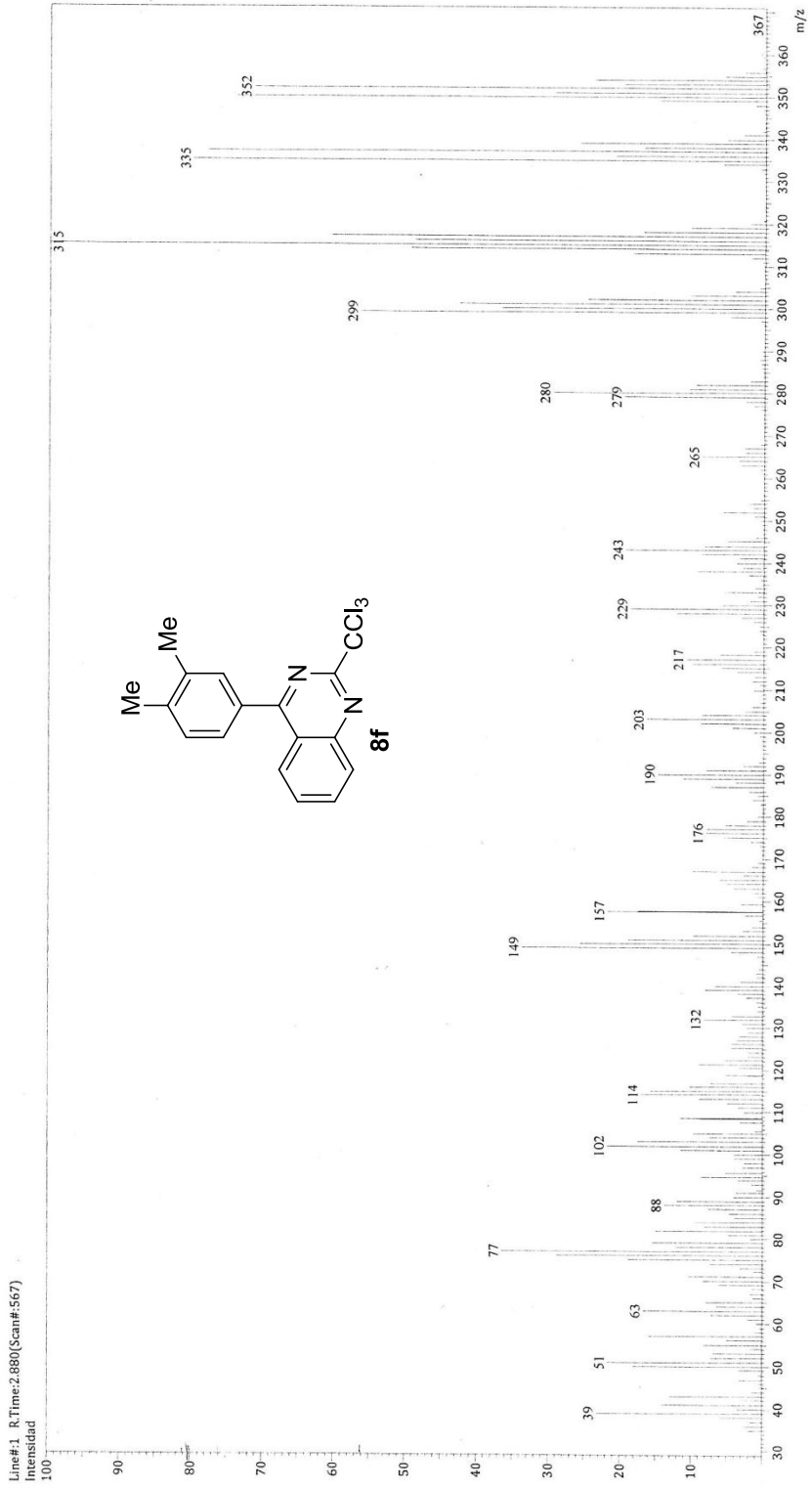
Información del Análisis

Fecha: 11/14/2012 4:21:42 PM
 Número de registro: 0484
 Nombre de la muestra: QNZ-HL-02-44
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C17H13N2Cl3, PM 351 g/mol
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI

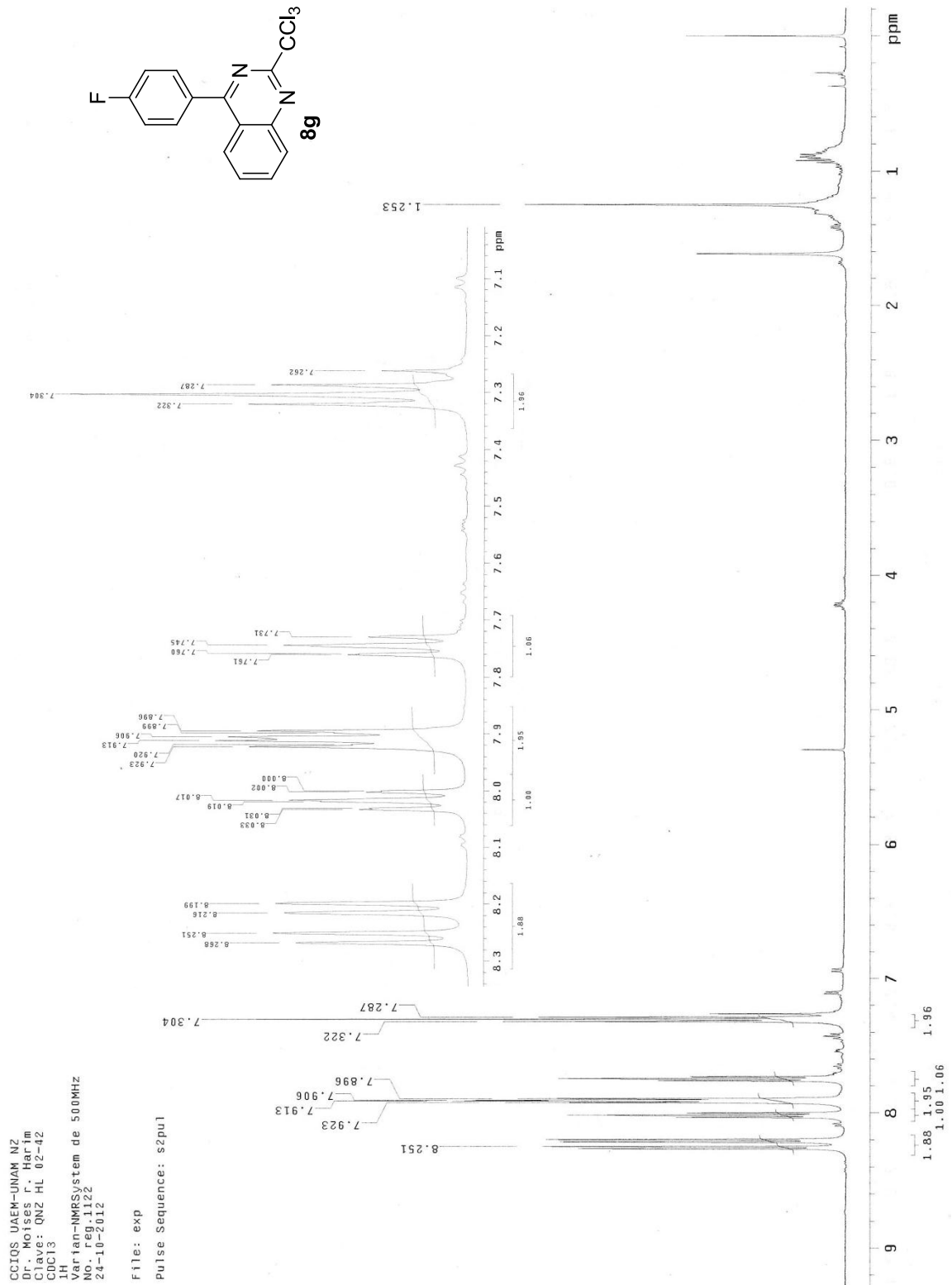
Investigador: Dr. Moisés Romero
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harrim Lechuga\0484.qgd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\01-EI 350 °C.qqm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\13112012.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

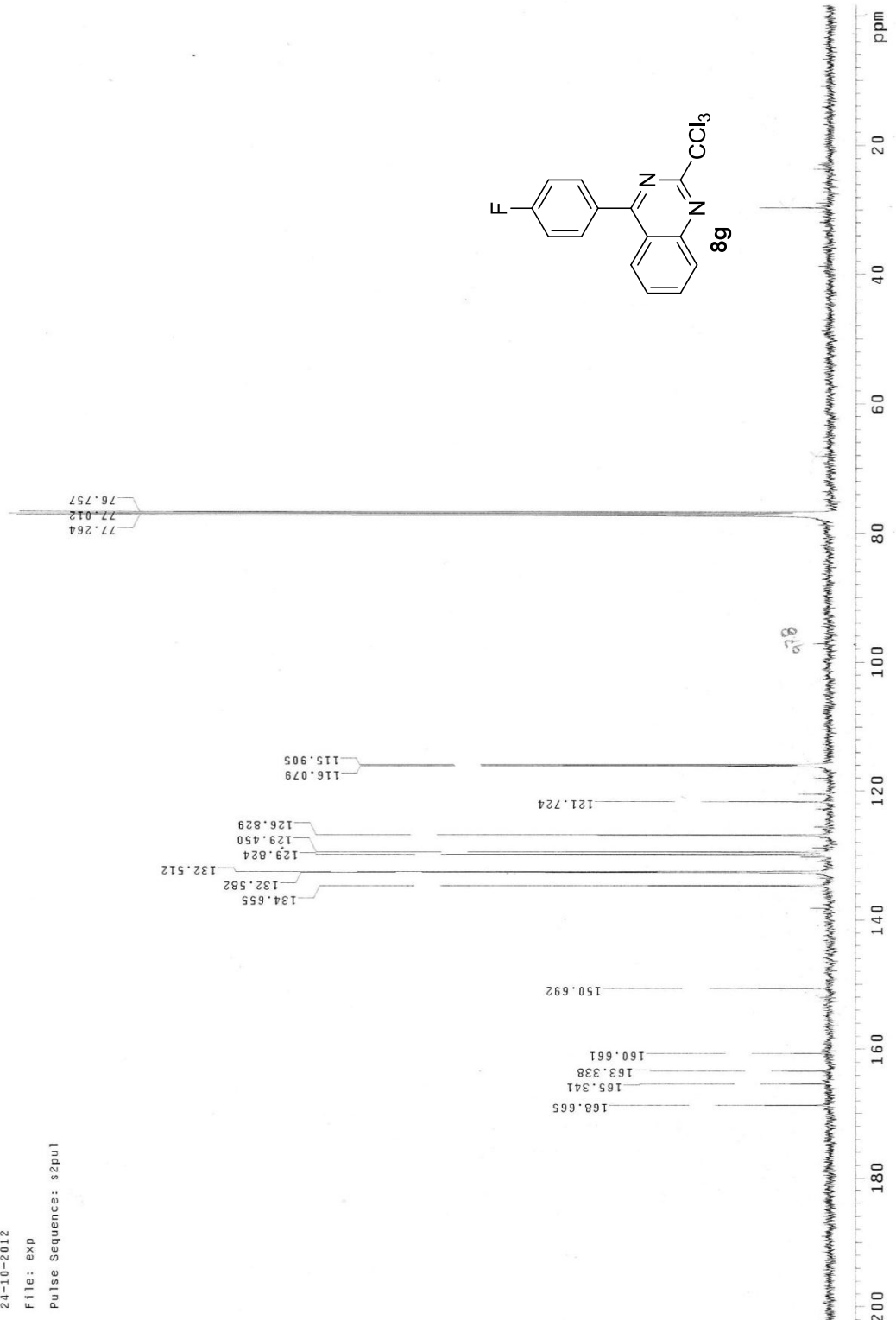


Anexos



Anexos

CCIQS_UAEM-UNAM_NZ
Cliv: Moises F. Hernandez
COCY3: QNZ HL 02-12
13C
Varian-NMRSystem de 500MHz
No. reg.1122
24-10-2012
File: exp
Pulse Sequence: s2pu1



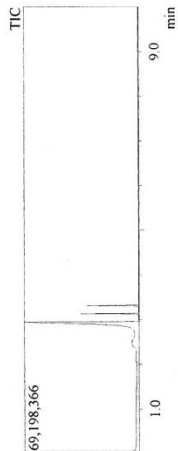
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

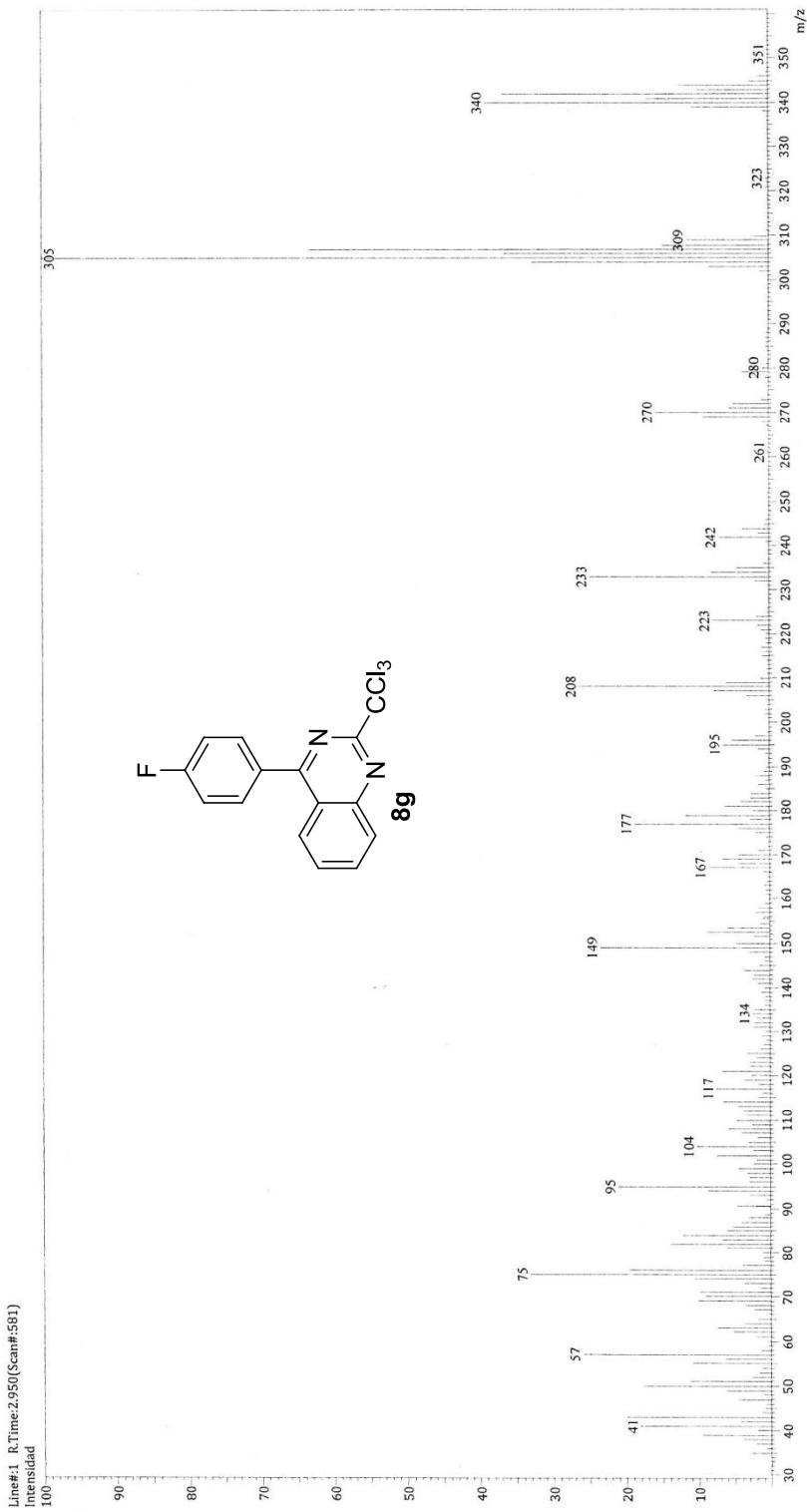


Información del Análisis

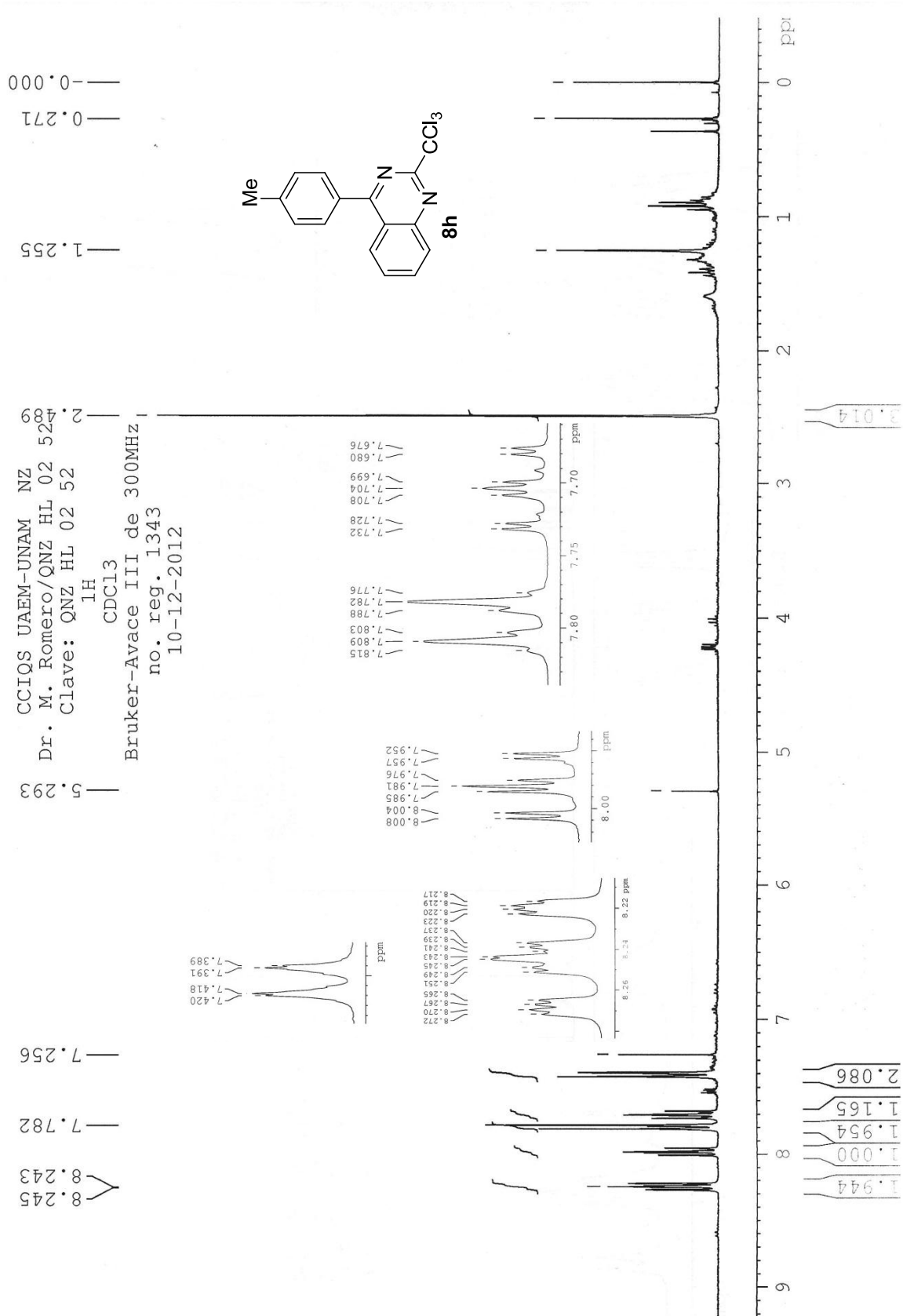
Fecha: 11/5/2012 11:14:50 AM
 Número de registro: 0472
 Nombre de la muestra: ONZ-HL-02-42
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C15H8Cl3N2F, PM:341 g/mo
 Modo de ionización: EI
 Investigador: Dr. Moisés Romero
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harim Lechuga\0472.agd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI-EI 350 °C.algh
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\05112012-2.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



Espectro



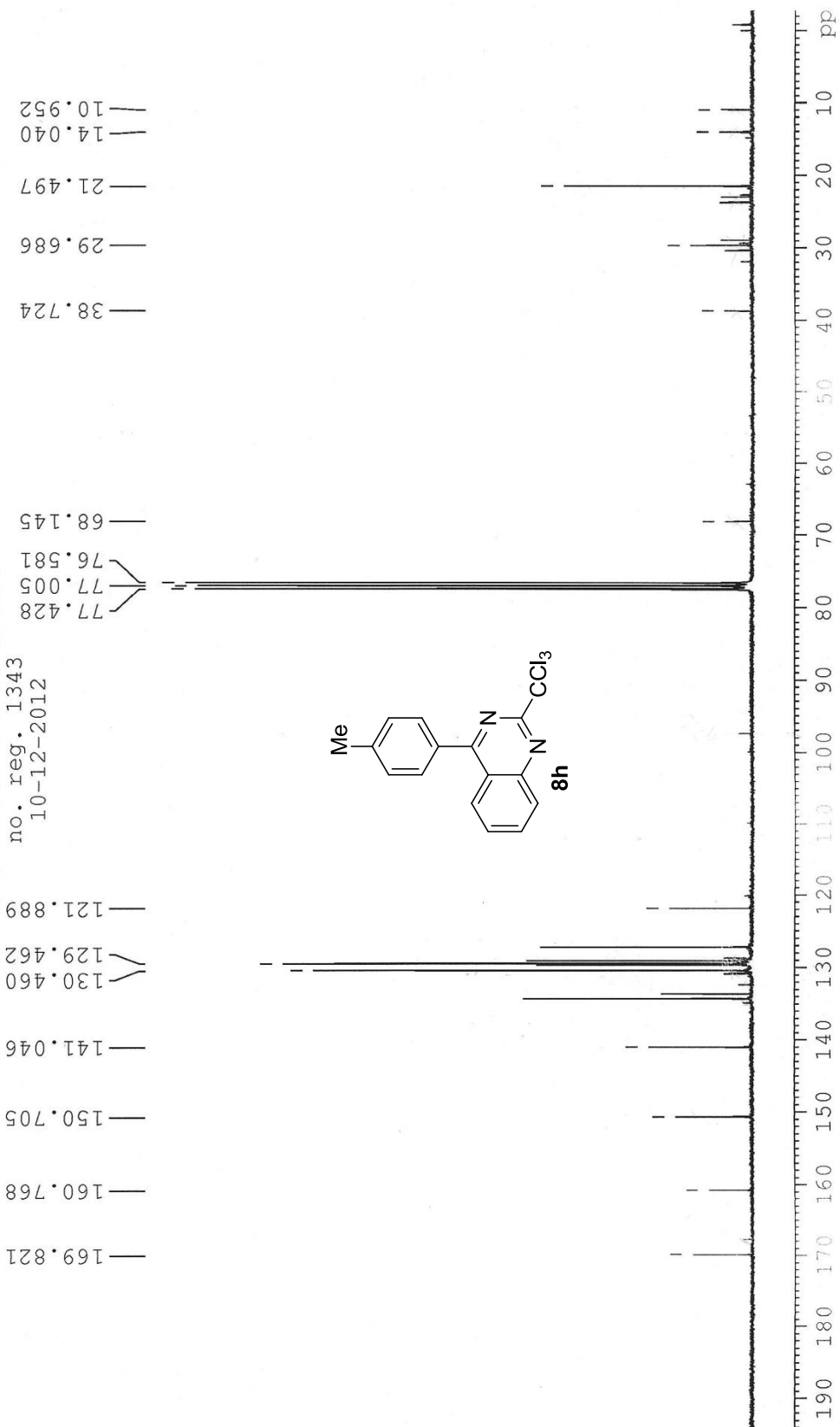
Anexos

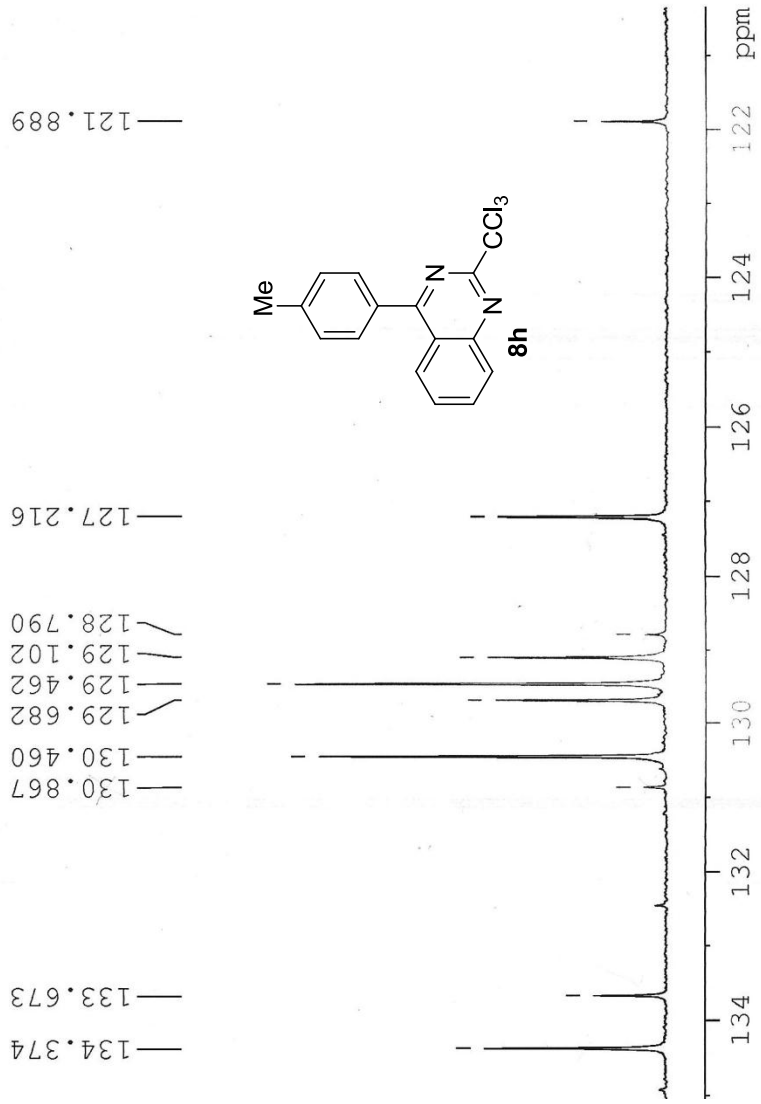


Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
Dr. M. Romero/Harim
Clave: QNZ HL 02 52

¹³C
CDC13
Bruker-Avace III de 300MHz
no. reg. 1343
10-12-2012





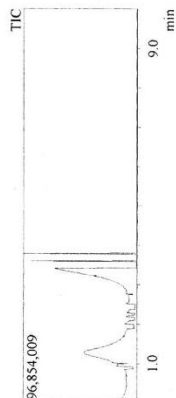
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

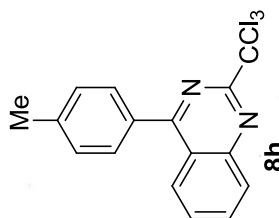
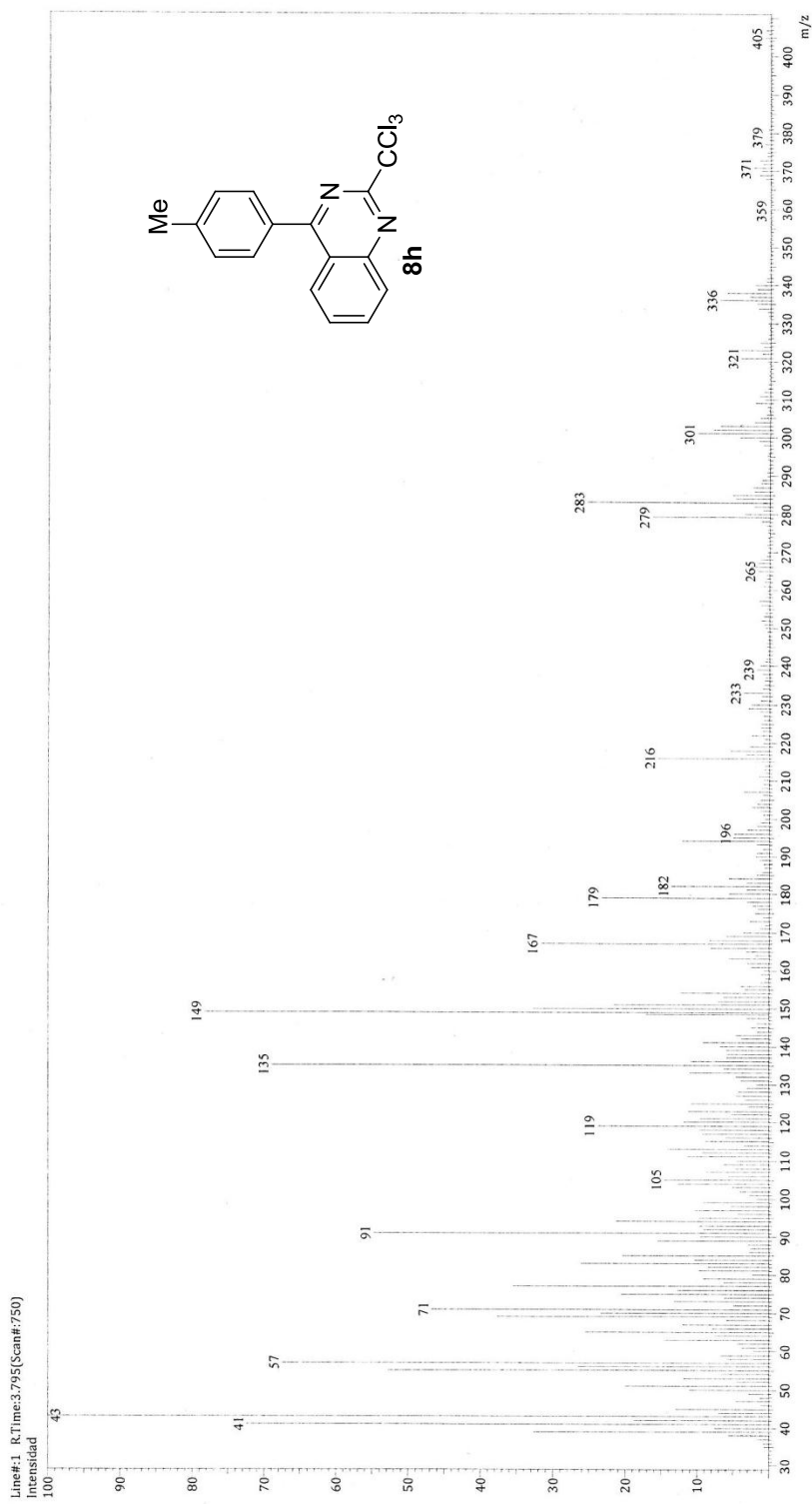


Información del Análisis

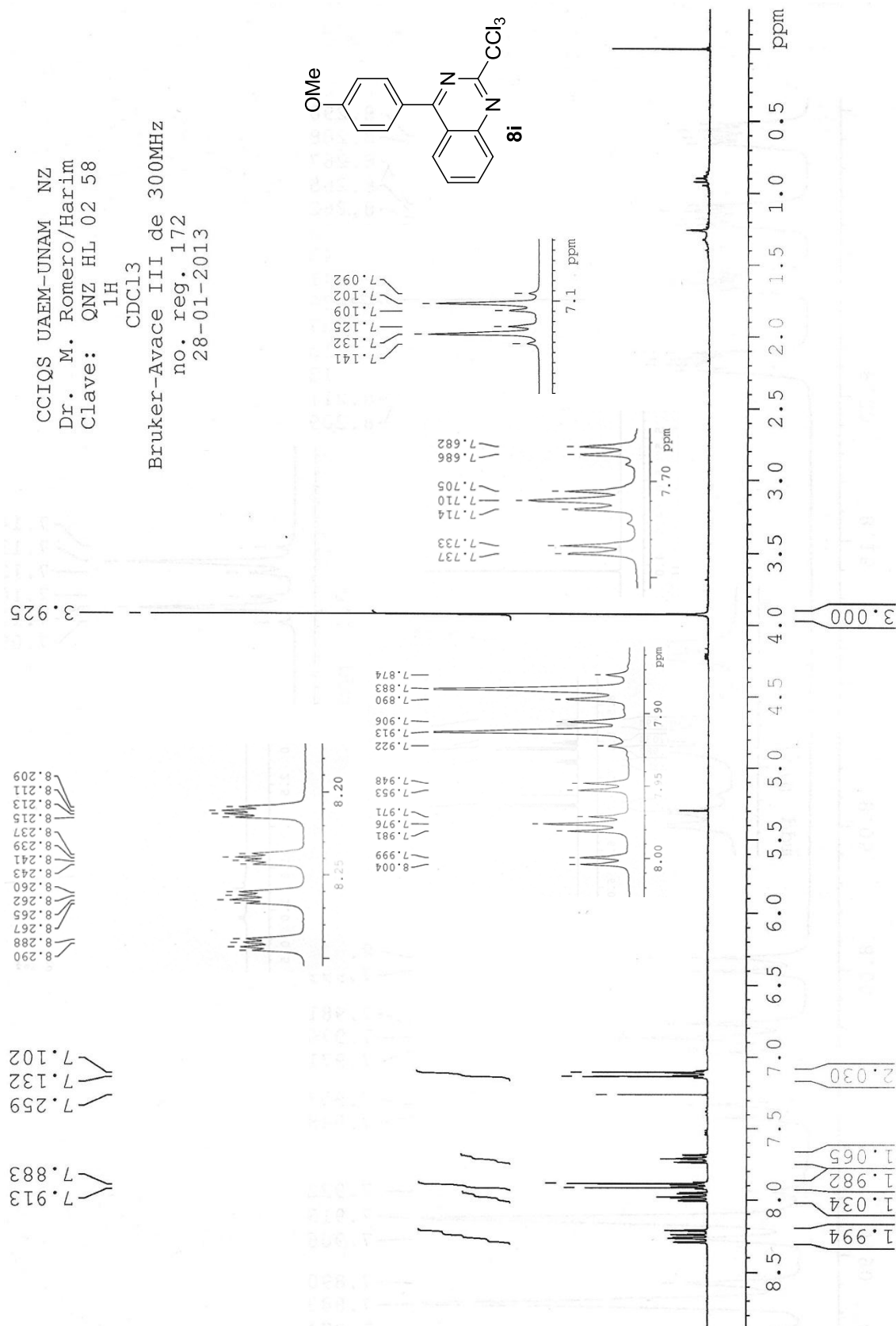
Fecha: 12/13/2012 9:40:42 AM
 Número de registro: 0498
 Nombre de la muestra: QNZ-HL-02-52
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C16H11Cl3N2, PM 337 g/mol
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI
 Investigador: Dr. Moisés Romero
 Data File: C:\GCMsSolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harim Lechuga\0498.qgd
 Method File: C:\GCMsSolution\Data\Project1\Métodos\DI-EI 350 °C.qgm
 Tuning File: C:\GCMsSolution\System\Tune1\13122012.qgt
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



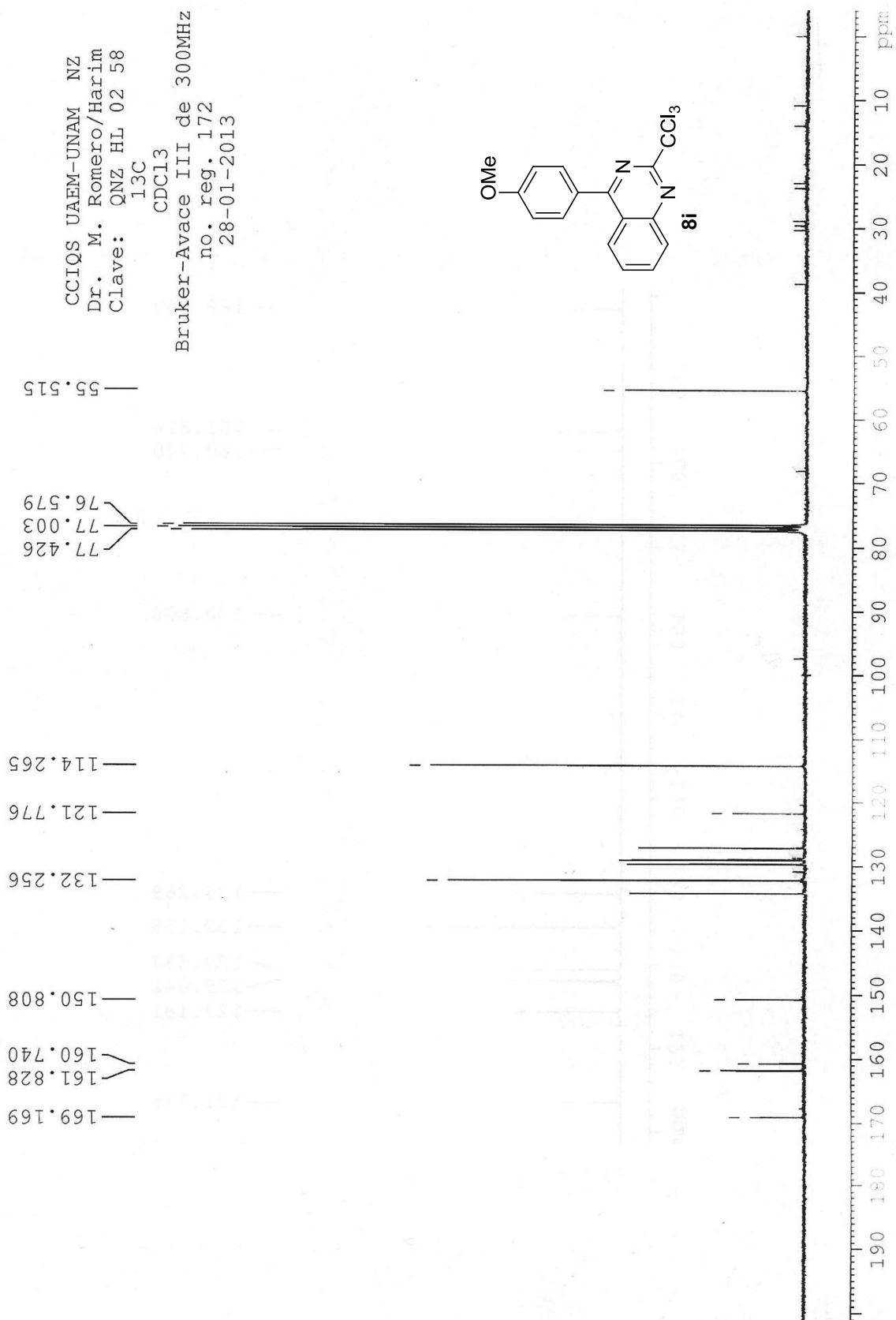
Espectro

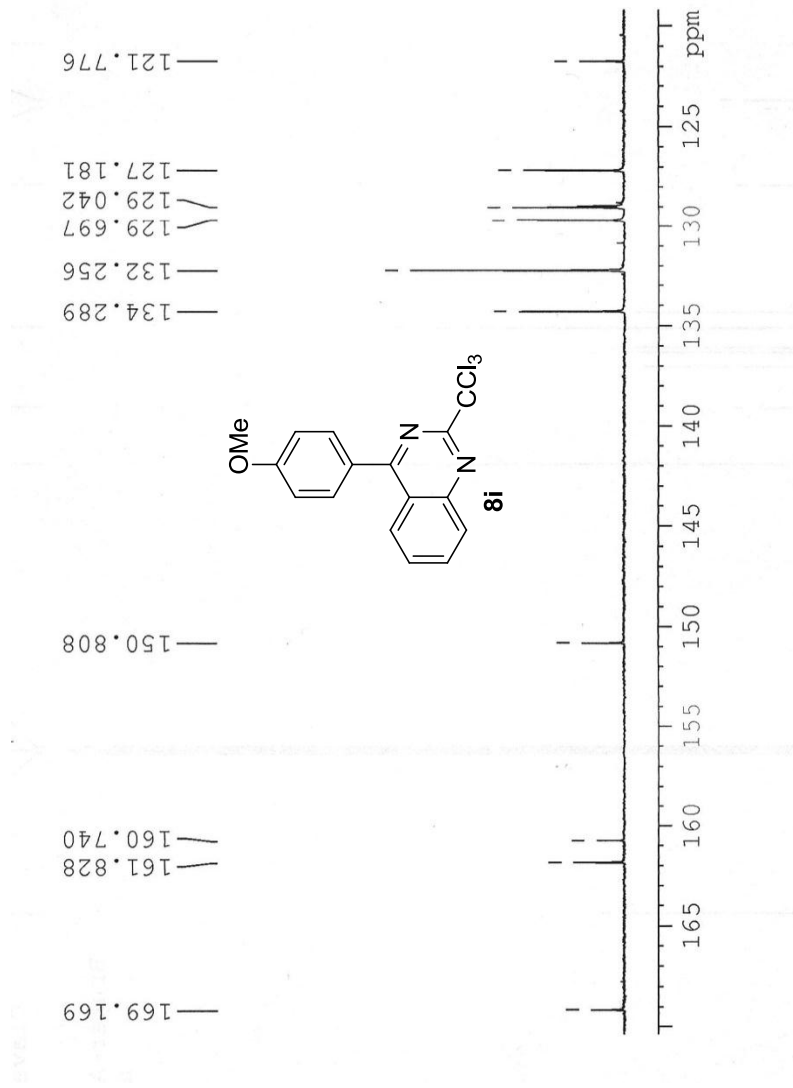


Anexos



Anexos





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

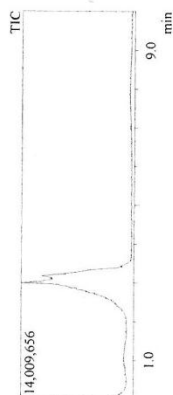
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



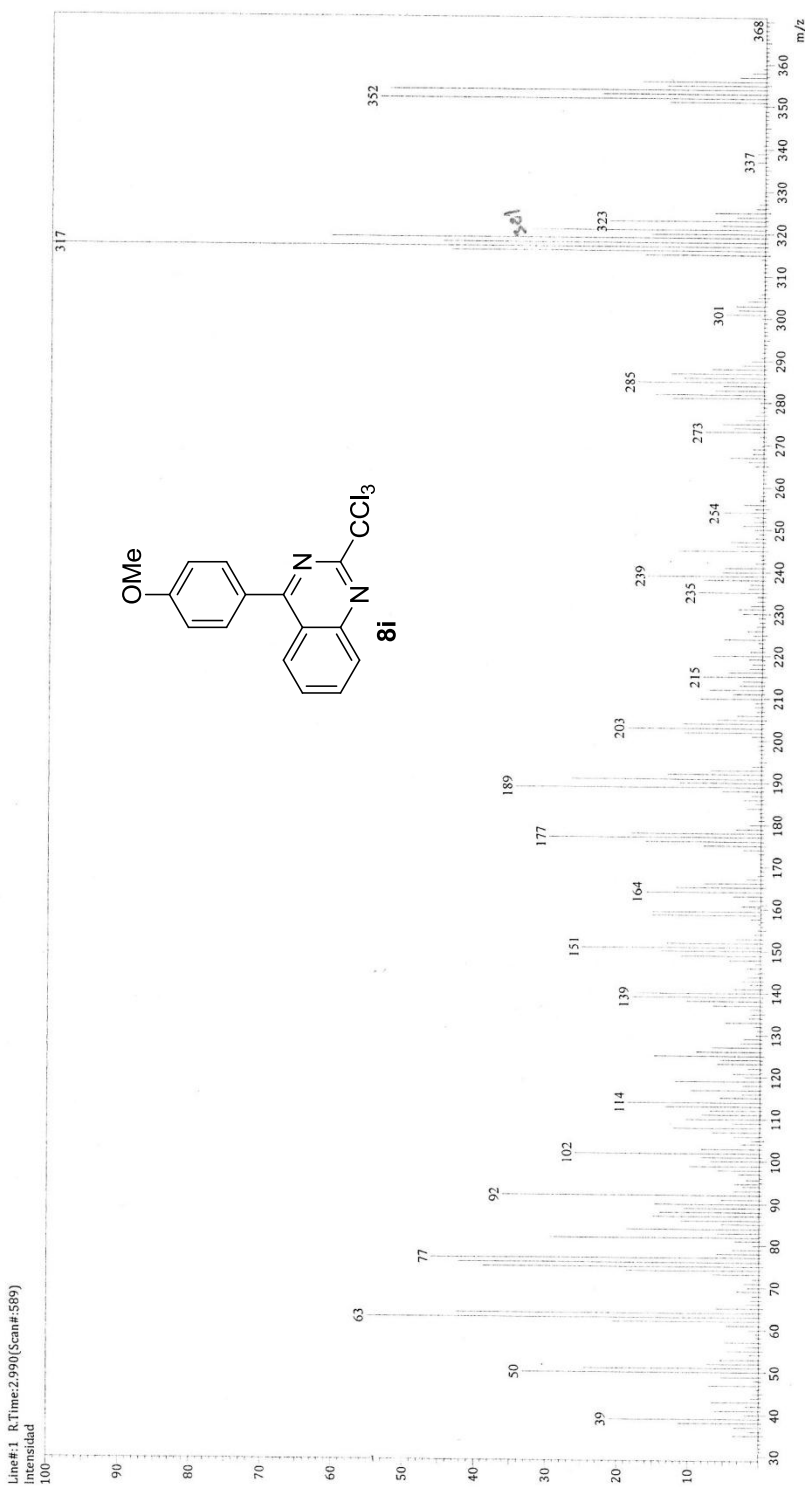
Información del Análisis

Fecha: 1/31/2013 5:26:07 PM
Número de registro: 0550
Nombre de la muestra: QN2-HI-02-58
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₆H₁₁N₂OCl₃, PM 353 g/mol
Modo de inyección: EI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero Ortega
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harim Lechuga\0550.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI-EI_250 °C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune\1_31012013EI02.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

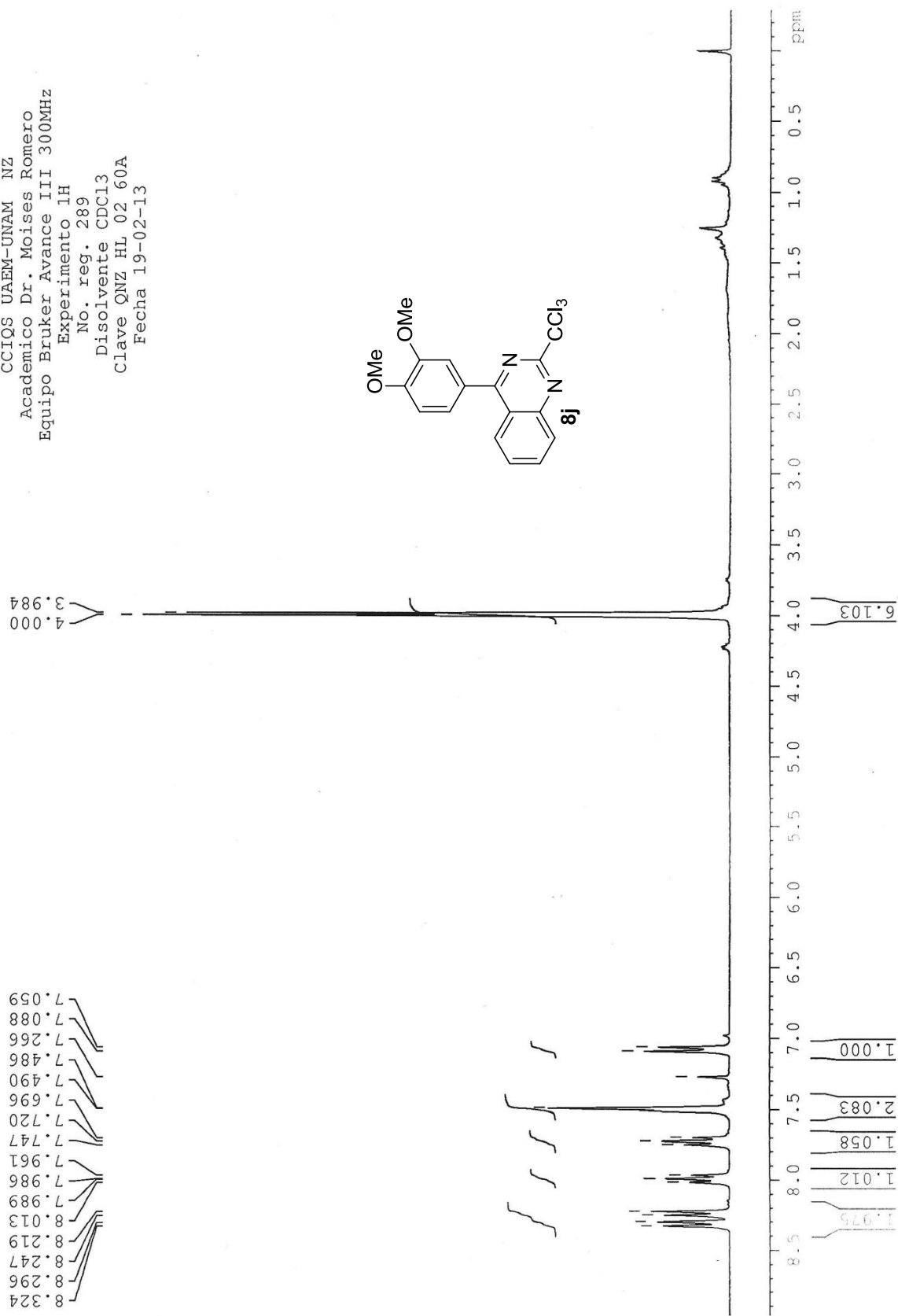
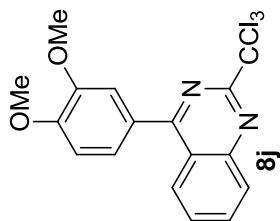


Espectro

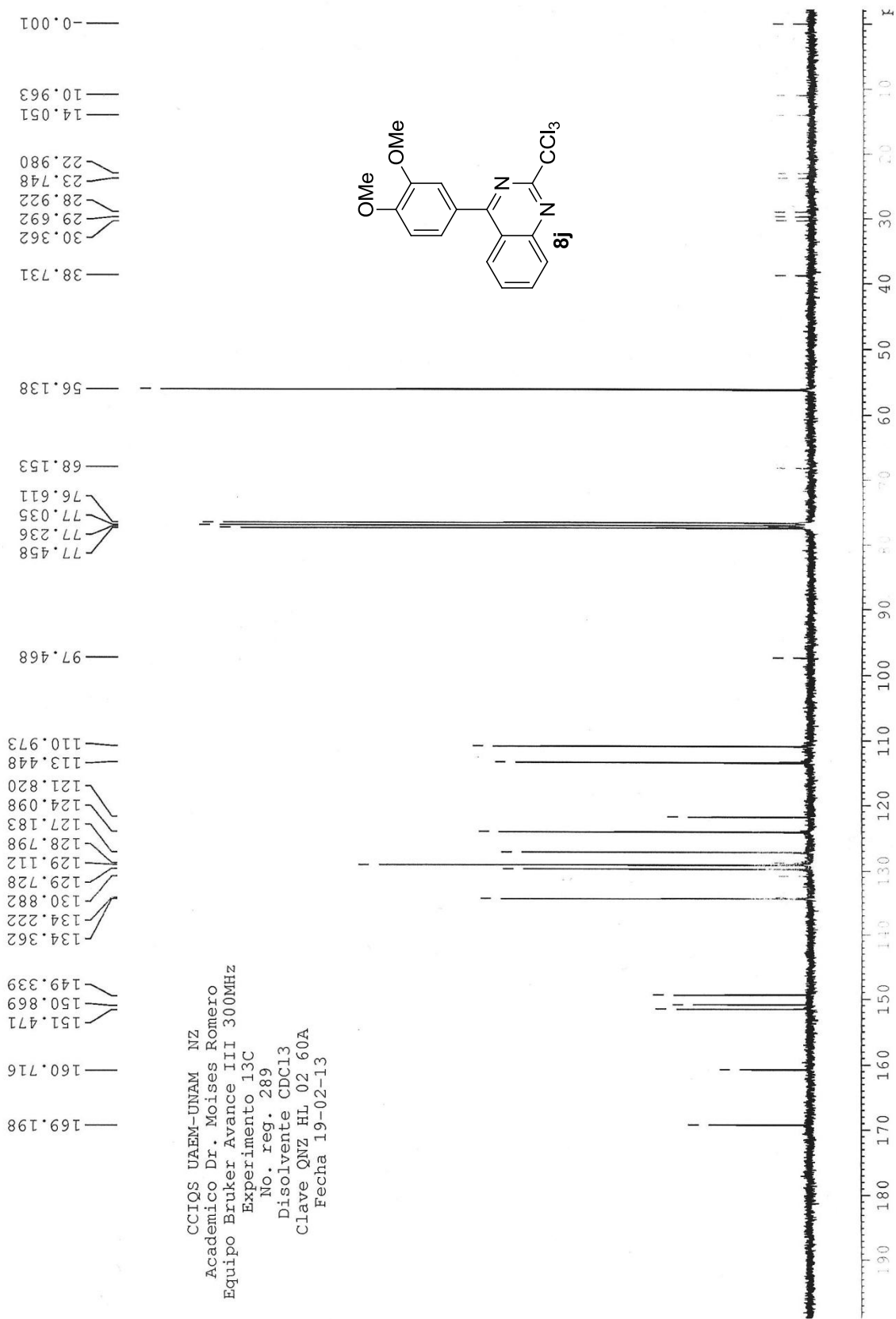


Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. Moises Romero
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 289
 Disolvente CDCl3
 Clave QNZ HL 02 60A
 Fecha 19-02-13

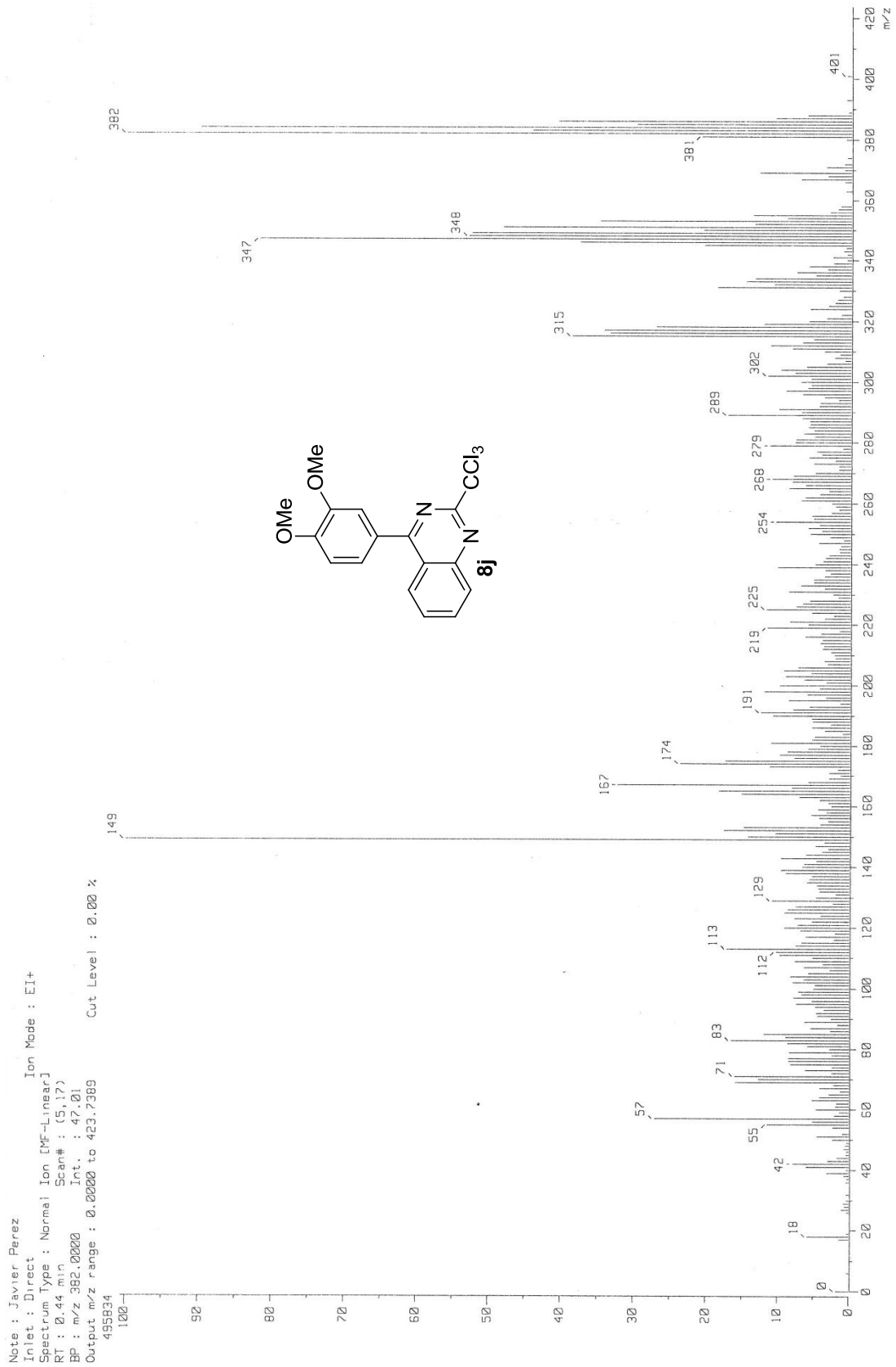


Anexos



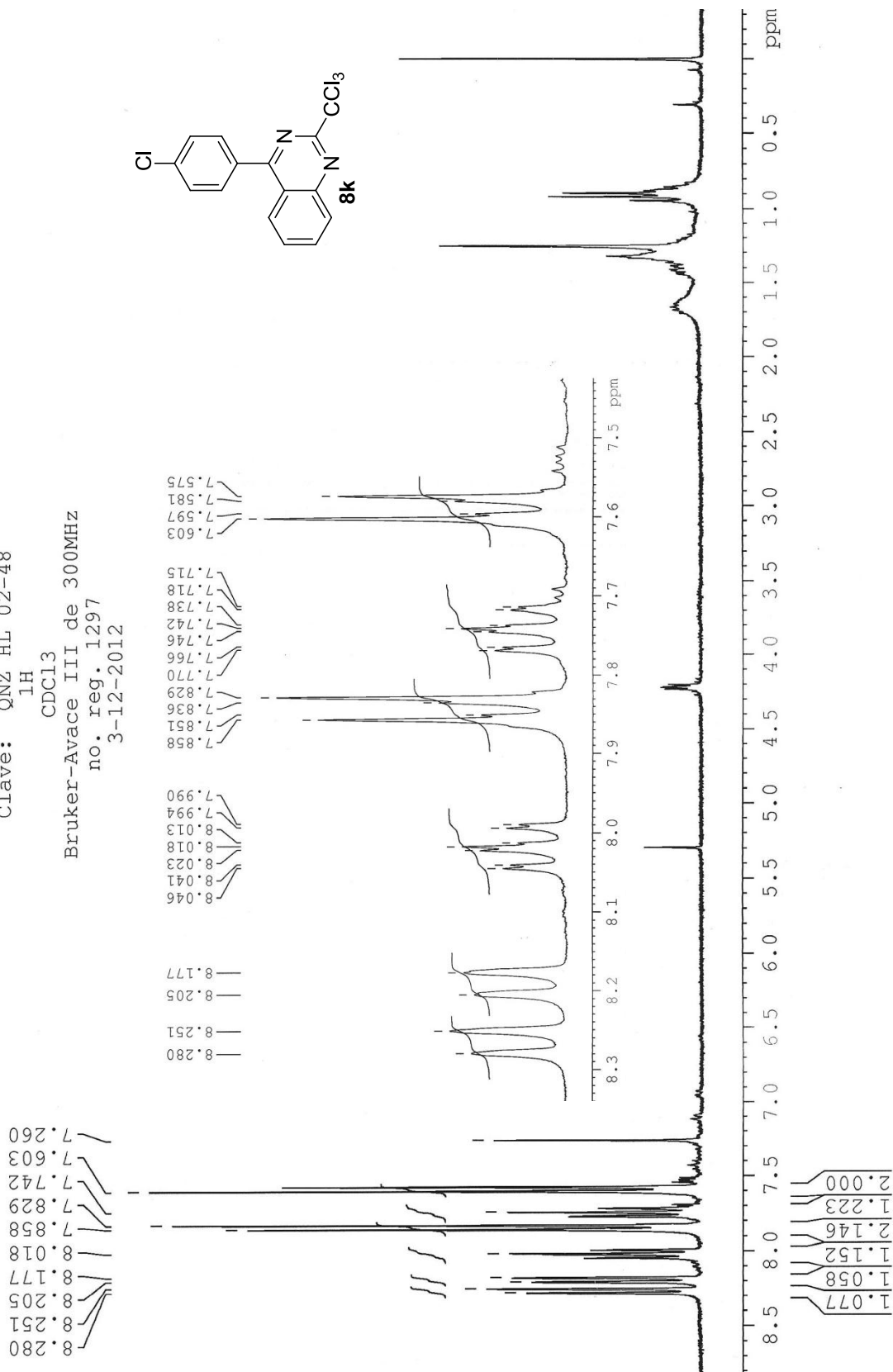
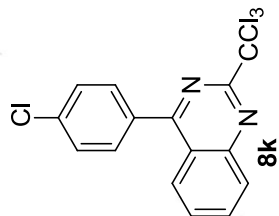
CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Académico Dr. Moises Romero
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 13C
 No. reg. 289
 Disolvente CDCl3
 Clave QNZ HL 02 60A
 Fecha 19-02-13

Anexos



CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. Moises R./Harim
 Clave: QNZ HL 02-48

1H
 CDC13
 Bruker-Avace III de 300MHz
 no. reg. 1297
 3-12-2012

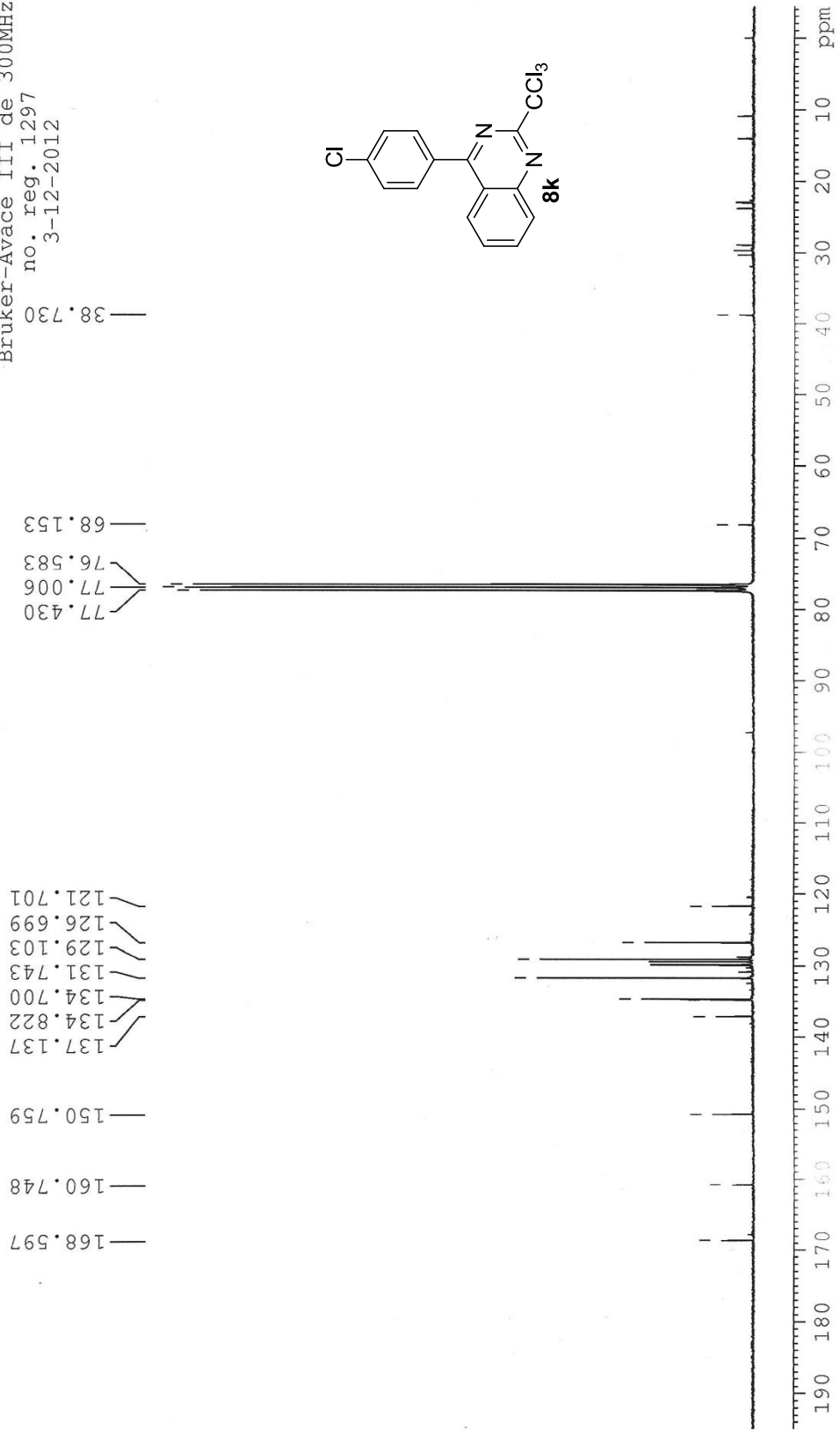
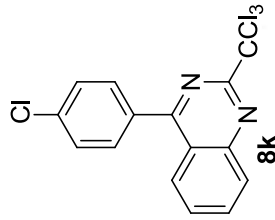


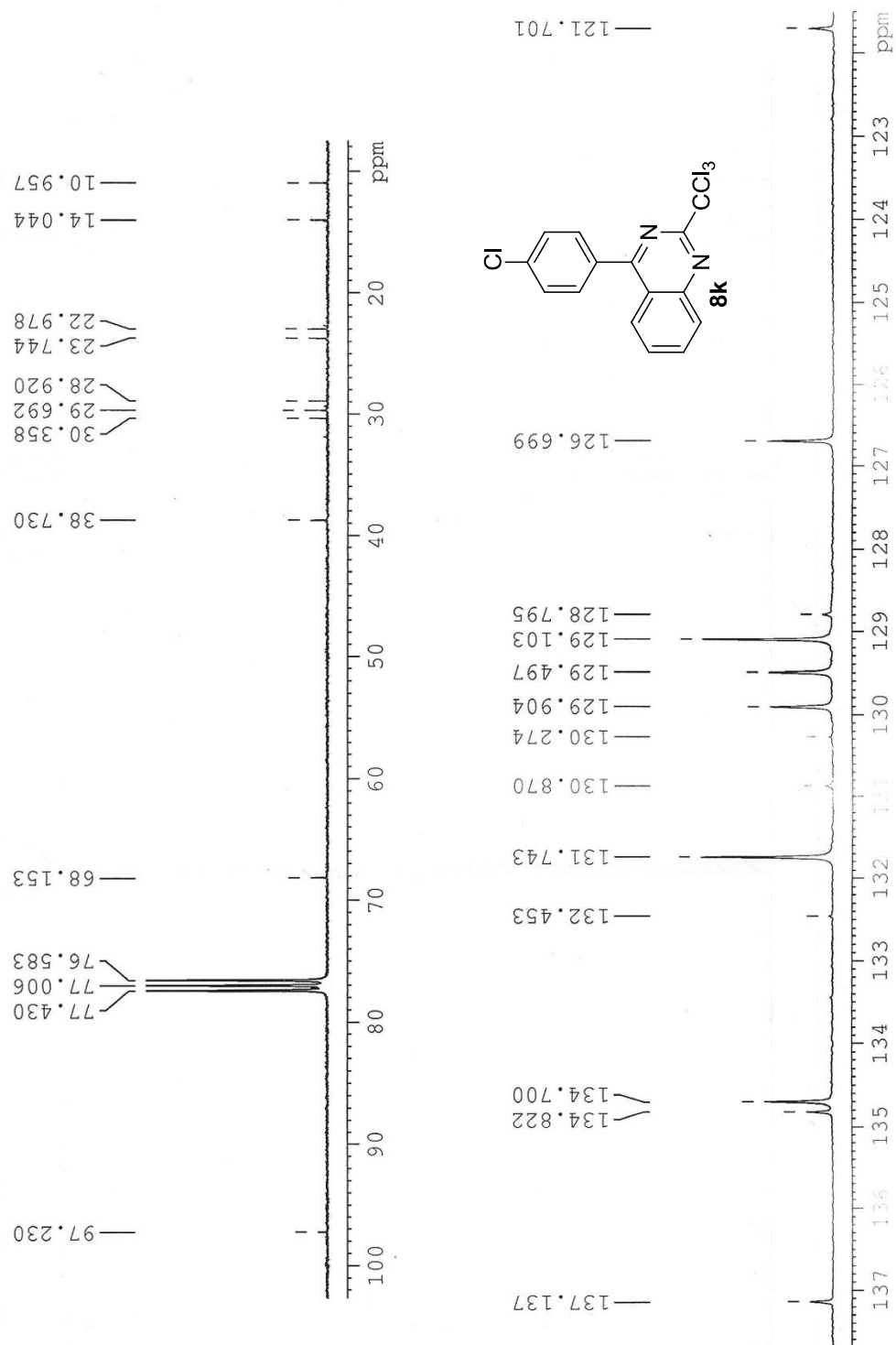
Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
Dr. Moises R./Harim
Clave: QNZ HL 02-48

¹³C
CDCl₃

Bruker-Avace III de 300MHz
no. reg. 1297
3-12-2012





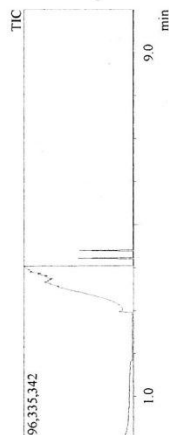


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

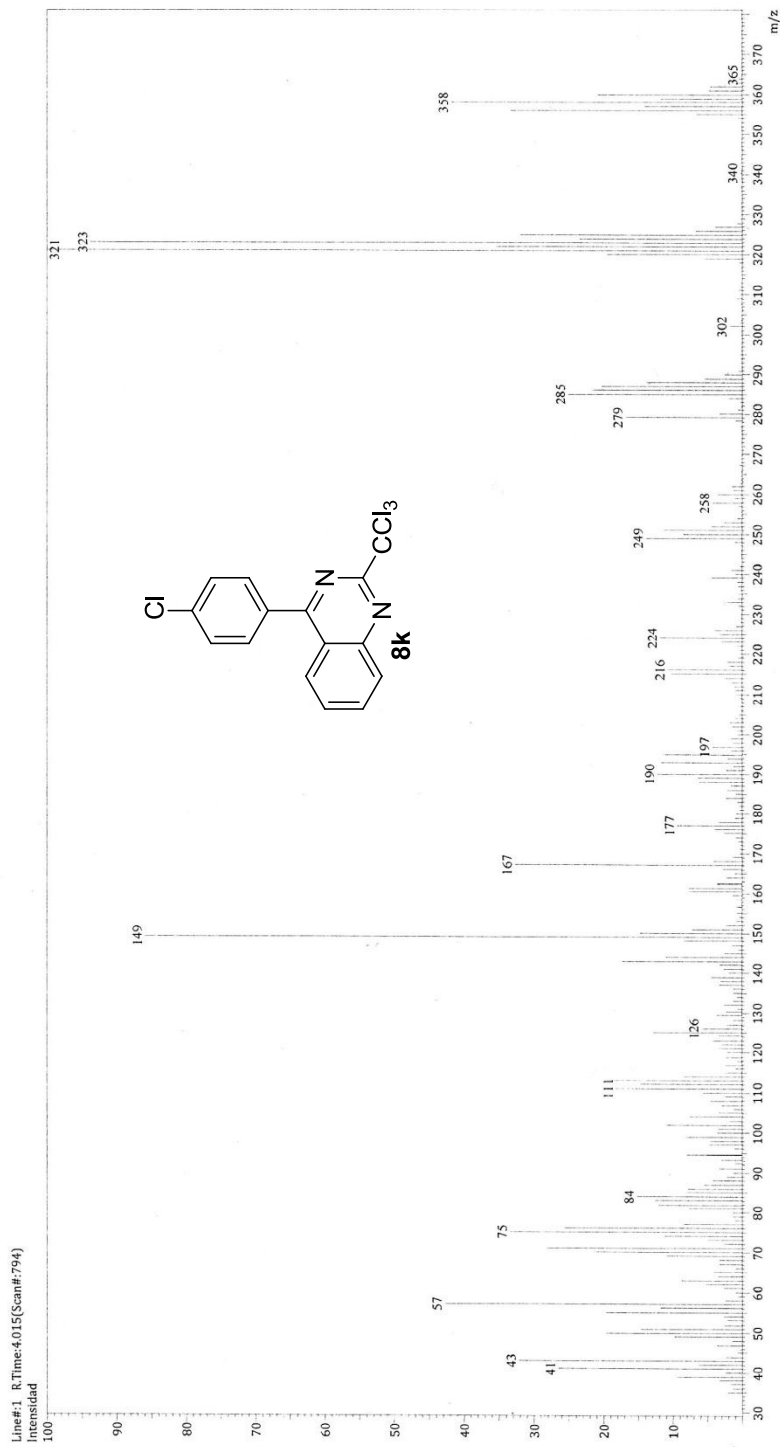


Información del Análisis

Fecha: 11/29/2012 10:02:52 AM
 Número de registro: 0494
 Nombre de la muestra: QNZ-HL-02-48
 Tipo de muestra: Sólido
 Descripción de la muestra: C15H8ClN2, PM 358 g/mol.
 Modo de inyección: DI
 Modo de ionización: EI
 Investigador: Dr. Moisés Romero
 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Harm Lechuga\0494.agd
 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI-EI 350°C.agm
 Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune\129112012.qit
 Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

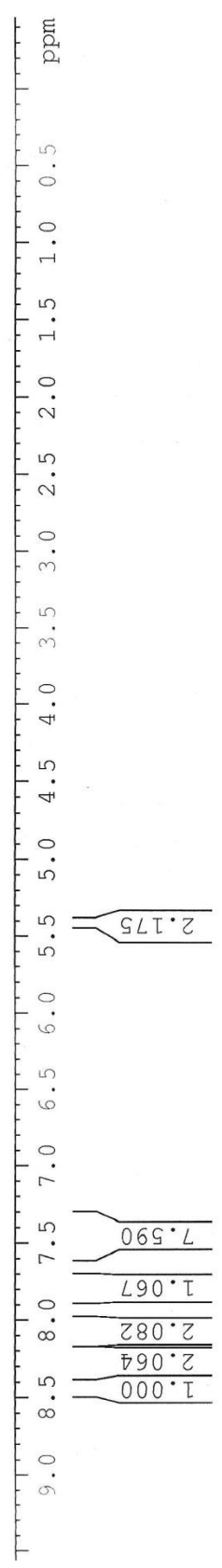
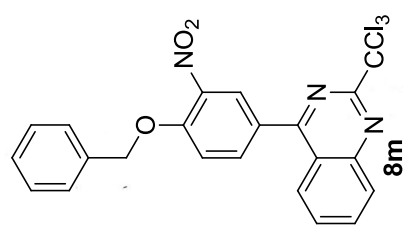


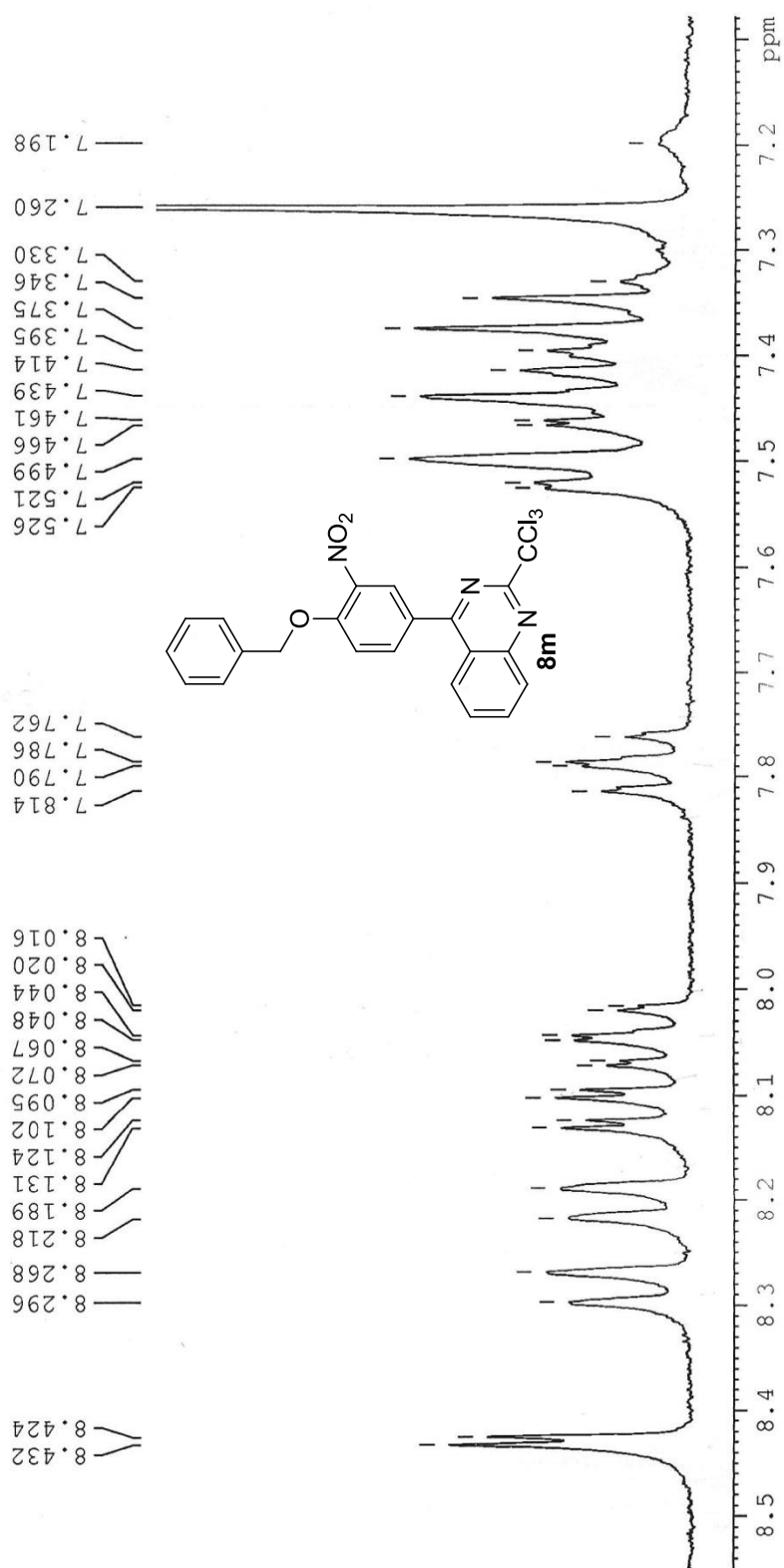
Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. Moises Romero
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 323
 Disolvente CDCl3
 Clave QNZ HL 02 62A
 Fecha 22-02-13

5.389
 5.299
 5.197
 5.177
 5.156
 5.136
 5.114

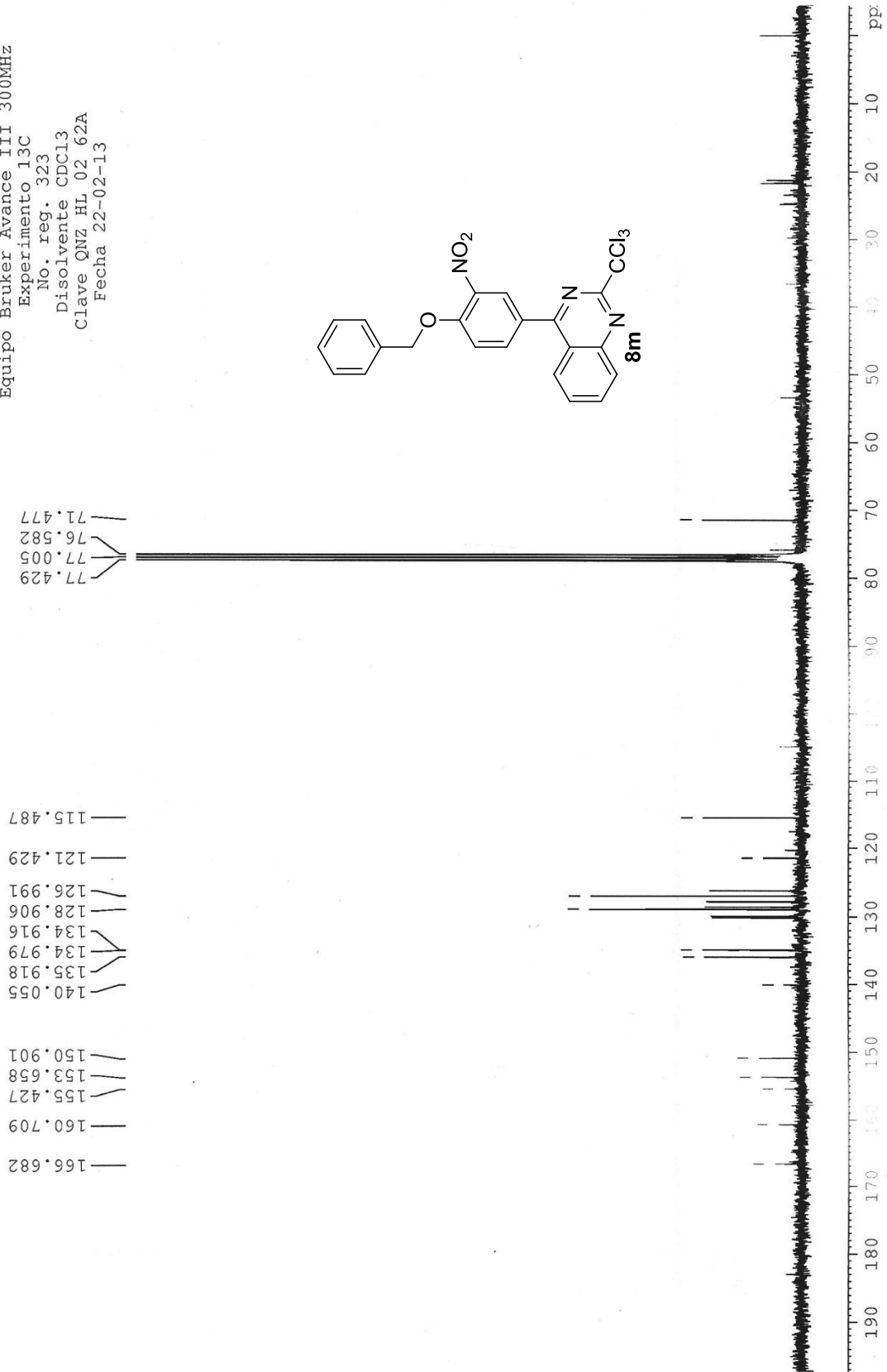
8.432
 7.260
 1.490



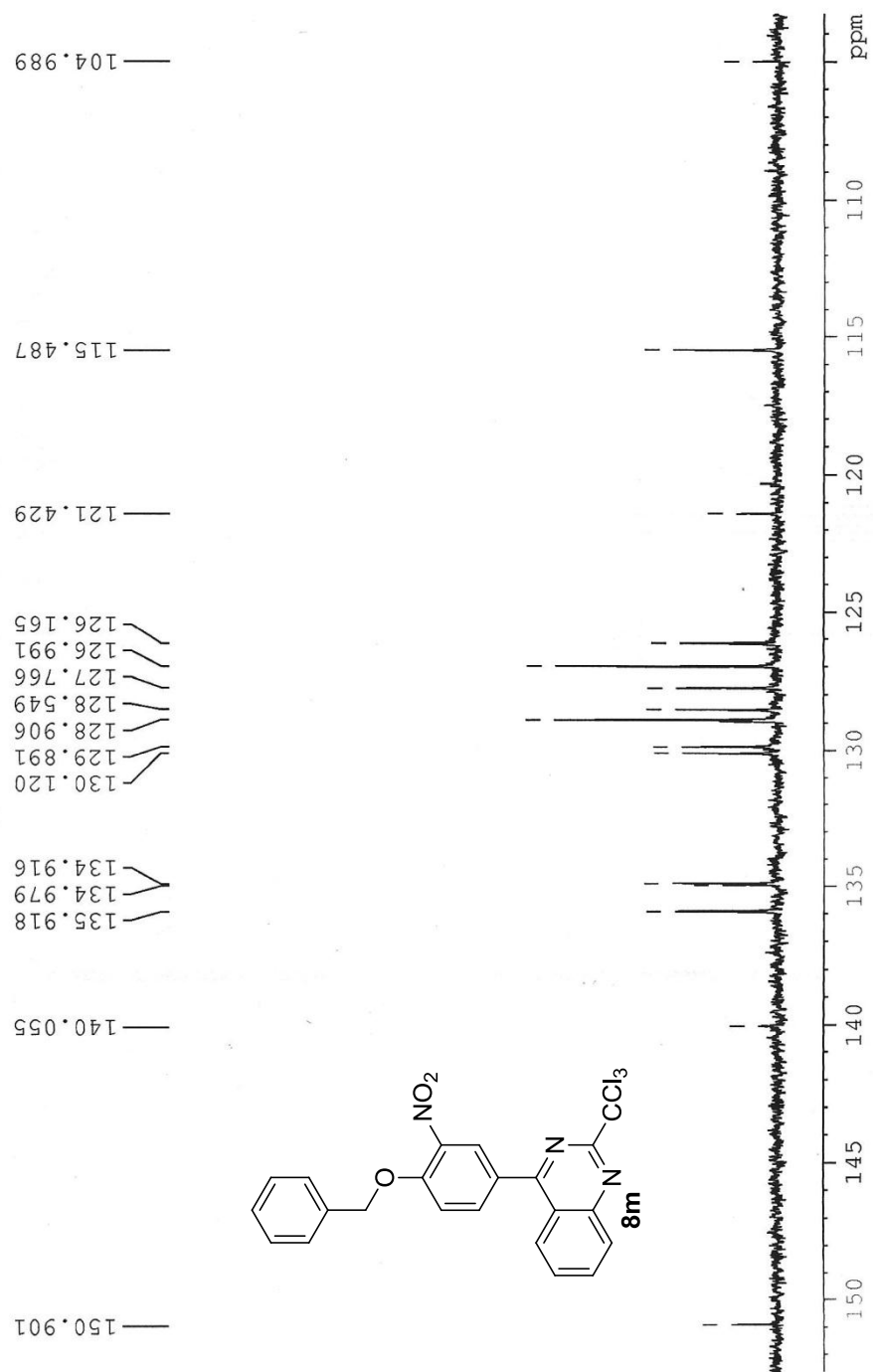


Anexos

CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. Moises Romero
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 323
Disolvente CDCl₃
Clave QNZ HL 02 62A
Fecha 22-02-13



Anexos



Anexos

