

00573

6



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA

**REACCION DE CICLOIMIDAS Y DERIVADOS CON  
REACTIVOS DE VILSMEIER-HAACK**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS**  
**P R E S E N T A :**  
**MOISES ROMERO ORTEGA**

*(Química Orgánica)*

MEXICO, D. F.

1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
DISCUSION	10
PARTE EXPERIMENTAL	40
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFIA	78

## ABSTRACT

The reaction of N-alkyl-succinohemiamidals (3) under the formylation conditions of Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) give N-alkyl-chloroformylpyrroles (21) or (22). The product formed depends upon the reaction conditions used. 1-Alkyl-2-chloro-5-formylpyrroles (21) are formed as the main product if the reaction is carried out with three equivalents of the reagent at  $25^\circ\text{C}$ , meanwhile the 1-alkyl-2-chloro-3,5-diformylpyrrole (22) are formed with 5 equivalents of the reagent at a temperature of  $50^\circ\text{C}$  as the major product in good yield. A possible mechanism is proposed for this transformation.

On the other hand, when N-alkyl derivatives of glutarimide are treated with the reagent of Vilsmeier-Haack at  $25^\circ\text{C}$ , followed of a partial hydrolysis, the 2,6-dichloro-3-dimethylaminomethylene-5-formyl-3,4-dihydropyridines (30) are formed in good yield. Acid hydrolysis of these compounds give 2,6-dichloro-3,5-diformyl-1,4-dihydropyridines (19) that by oxidation with cerium ammonium nitrate afford the corresponding pyridines (31). Some nucleophilic substitution reactions on the 1,4-dihydropyridines (19c) and (19d) are discussed.

On a similar manner, the 3,4-dihydro-2-pyridine (34), under the same reaction conditions of the Vilsmeier-Haack, gives the 2-chloro-3,5-diformyl-1,4-dihydropyridine (35). The oxidation of this compound with cerium ammonium nitrate forms the 2-chloro-3,4-diformylpyridine (16).

## RESUMEN

La reacción de N-alquil-succinhemiamidales (3) bajo las condiciones de formilación de Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) produce N-alquil-cloroformil pirroles (21) o (22). El producto que se forma depende de las condiciones de reacción utilizadas. 1-alquil-2-cloro-5-formil pirroles (21) se forman principalmente si la reacción se realiza con 3 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack a  $25^\circ\text{C}$ , mientras que 1-alquil-2-cloro-3,5-diformil pirroles (22) se forman como productos mayoritarios en rendimientos aceptables, con 5 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack a una temperatura de  $50^\circ\text{C}$ . Se propone un mecanismo probable para esta transformación.

Por otro lado, al tratar derivados de la glutarimida con el reactivo de Vilsmeier-Haack a  $25^\circ\text{C}$  seguido de una hidrólisis parcial, se forman las 2,6-dicloro-3-dimetilaminometiliden-5-formil-3,4-dihidropiridinas (30) en buenos rendimientos. La hidrólisis ácida de éstas, producen 2,6-dicloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridinas (19) que por oxidación con nitrato cérico amoniacal se transforman en las piridinas correspondientes (31). Se discuten algunas reacciones de sustitución nucleofílica sobre las 1,4-dihidropiridinas (19c y 19d).

De manera similar, la 3,4-dihidro-2-piridona (34) bajo las mismas condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack forma la 2-cloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridina (35). La oxidación de este compuesto con nitrato cérico amoniacal forma la 2-cloro-3,4-diformilpiridina (16)

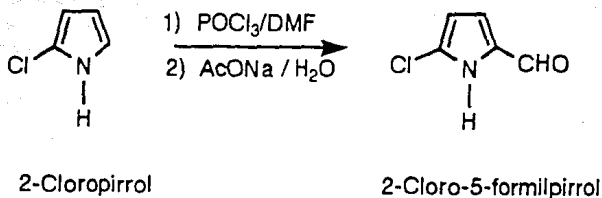
## ANTECEDENTES

Los compuestos del tipo 2-acil-5-halopirroles juegan un papel muy importante en el campo de la química orgánica heterocíclica, ya que se utilizan para la preparación de derivados farmacológicamente activos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, en la literatura se han descrito pocos ejemplos de su síntesis<sup>3,4</sup>.

La importancia de estos compuestos radica en la posible formación de otros derivados, por la sustitución de el átomo de halógeno por reactivos nucleofílicos buenos, tales como  $\text{RS}^\ominus$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\ominus$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\ominus$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\ddot{\text{N}}\text{H}\text{NH}_2$ ,  $\text{N}_3^\ominus$ <sup>5-10</sup>.

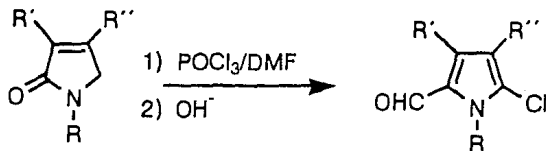
Es muy conocido que la sustitución electrofílica aromática en pirroles, ocurre regioselectivamente en la posición C-2 a una velocidad más alta que en la serie de los furanos y tiofenos.<sup>12</sup> Sin embargo, la cloración en el pirrol da un compuesto sumamente inestable que se caracterizó como el 2-cloropirrol.<sup>13</sup> Este compuesto es estable por algún tiempo, sólo si se mantiene en solución etérea a 0°C; pero en la mayoría de otros disolventes se descompone. También se encontró que este compuesto es muy sensible a sustancias ácidas lo que dificulta enormemente su purificación.<sup>14</sup>

La formilación de 2-cloropirrol,<sup>3</sup> bajo las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack utilizando oxiclóruo de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) y dimetilformamida (DMF), produce un sólido blanco más estable que la materia prima. Este compuesto fue identificado como 2-cloro-5-formilpirrol.



En conexión con metodologías sintéticas nuevas que se desarrollan en los laboratorios de investigación de SYNTEX S.A. se tuvo la necesidad de desarrollar una síntesis de 2-cloro-5-formilpirrol que fuera más conveniente y efectiva que con la que se cuenta hasta ahora.

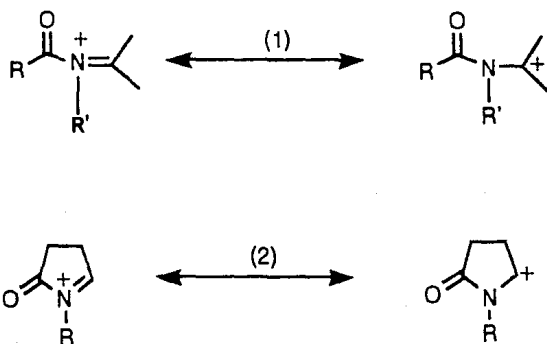
Se conoce que las  $\Delta^3$ -pirrolinonas reaccionan con el reactivo de Vilsmeier-Haack para formar 2-acil-5-cloropirroles,<sup>14,15</sup> como lo muestra la siguiente ecuación.



El mayor problema con este tipo de transformación, es la disponibilidad de las  $\Delta^3$ -pirrolinonas, ya que no se pueden preparar fácilmente<sup>16-21</sup> debido a su gran tendencia a polimerizarse; por lo tanto en el presente trabajo se trató de formar estas sustancias en el medio de reacción sin aislarlas (in

situ), para que al momento de formarse reaccionaran con el reactivo de Vilsmeier-Haack dando así los productos deseados.

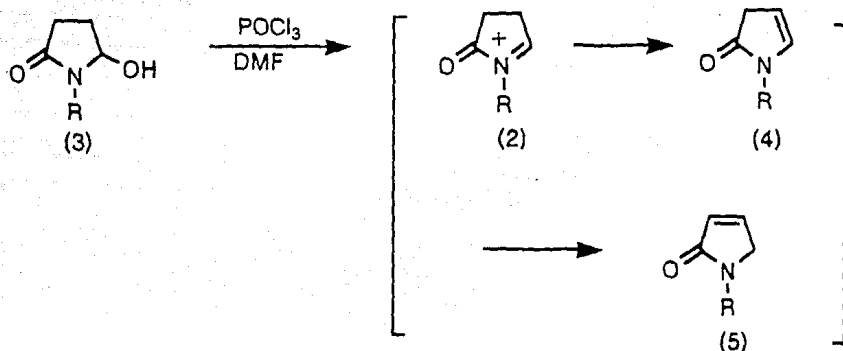
Los intermediarios lineales del tipo N-acilimonio (1) son muy conocidos ya que tienen gran importancia en el área de la síntesis orgánica<sup>22,23</sup>. Actualmente sus equivalentes cíclicos (2) han adquirido un gran valor como intermediarios para la síntesis de varios alcaloides y como posibles precursores de compuestos heterocíclicos<sup>24-28</sup>.



Existen en la literatura,<sup>29</sup> algunos métodos para la preparación de succinhemiamidales (3) por reducción de la succinimida correspondiente con  $\text{NaBH}_4$  a pH controlado<sup>30</sup>. Estas sustancias podrían utilizarse como precursores de las  $\Delta^3$ -pirrolinonas (5) al deshidratarse a través de la sal de N-acil-imonio (2) (esquema 1).



ESQUEMA 1

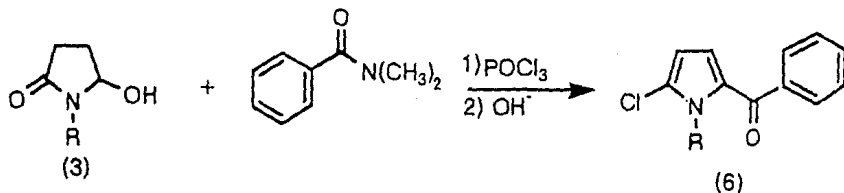


Teóricamente, es muy probable que suceda lo descrito en el esquema anterior tomando en cuenta la gran reactividad de los hemiamidales formados (3). Estos al reaccionar con el reactivo de Vilsmeier-Haack formarían el ion acilimonio (2), que por eliminación de un protón daría la estructura (4) y ésta mediante una transposición prototópica conduciría a la  $\Delta^3$ -pirrolinona (5) que de acuerdo a lo descrito anteriormente, daría lugar a la formación del 2-cloro-5-formil-pirrol.

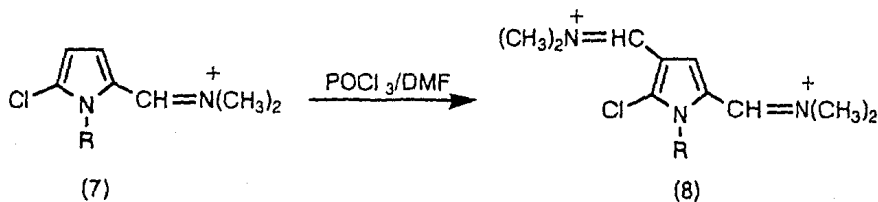
Si los razonamientos descritos anteriormente se llevaran a cabo, se tendría entonces un procedimiento nuevo y fácil para la síntesis de estos compuestos a partir de materias primas accesibles.

Ahora bien, de aquí surgirían algunos estudios interesantes que podrían contribuir significativamente a este trabajo. Uno de ellos sería, el estudio de la naturaleza del reactivo de Vilsmeier-Haack, ya que existirá la posibilidad de obtener 2-

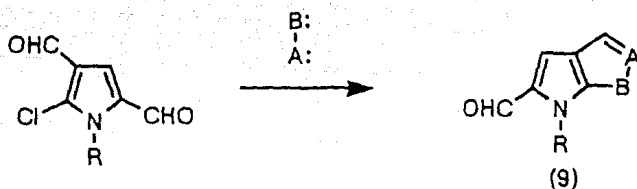
aróil-5-halopirroles (6) usando el correspondiente reactivo <sup>31-32</sup> de aroilación de Vilsmeier-Haack sobre los hemiamidales (3).



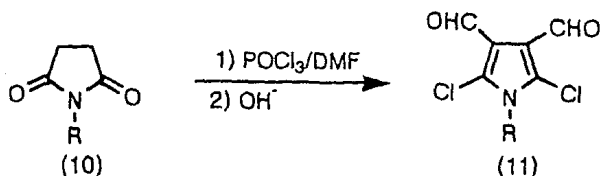
Un segundo estudio sería determinar si la concentración del reactivo de Vilsmeier-Haack tiene afecto en la reacción, ya que teóricamente el anillo pirrólico (7) formado inicialmente podría reaccionar una vez más con el reactivo, a través de una reacción de sustitución electrofílica aromática <sup>11,12</sup>, formando de esta manera el compuesto hipotético (8)



La importancia de esta clase de derivados radicaría, en que se podrían utilizar como materias primas en la síntesis de anillos heterocíclicos más complejos (9) por reacción con algunos reactivos bidentados <sup>5-10,33</sup>.



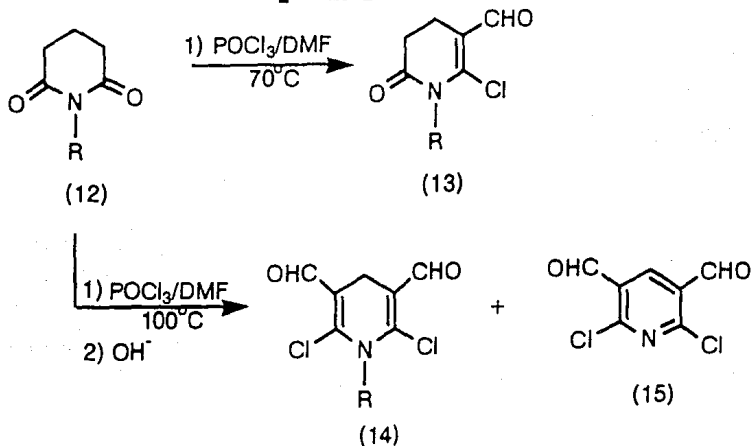
En el año de 1973<sup>34</sup>, se reportó que la reacción de N-alkil-succinimidas (10) con el reactivo de Vilsmeier-Haack formaba derivados del 1-alkil-2,5-dicloro-3,4-diformilpirrol (11),



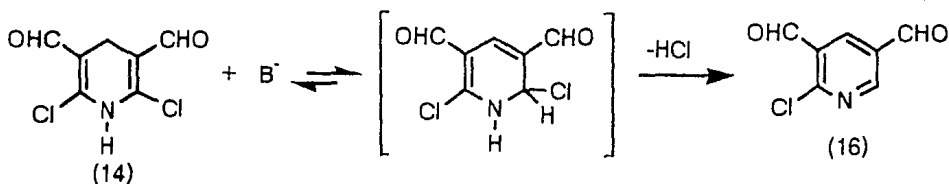
por lo tanto resultó lógico aplicar el mismo principio a derivados de la glutarimida para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas. Los estudios correspondientes fueron publicados por Kaubisch en 1982,<sup>35</sup> quien trató algunas N-arilglutarimidas (12) bajo las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) a  $70^\circ\text{C}$  y obtuvo las N-aril-3,4-dihidro-5-formil-6-cloro-2-piridonas (13) como productos mayoritarios. Cuando la misma reacción se hizo a una temperatura de  $100^\circ\text{C}$ , este investigador logró obtener las 2,6-dicloro-3,4-diformil-1,4-dihidropiridinas (14) en rendimientos regulares. También observó que al aplicar esta reacción a la glutarimida (12a), además de

obtener la 1,4-dihidropiridina (14a) en 66% de rendimiento, se formaba la 2,6-dicloro-3,5-diformilpiridina (15) en 2% (esquema 2). No se publicaron mayores detalles acerca de esta reacción y del comportamiento químico de la 1,4-dihidropiridina (14a).

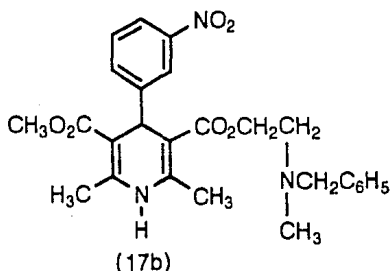
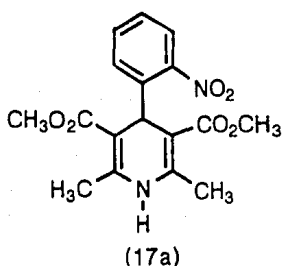
ESQUEMA 2



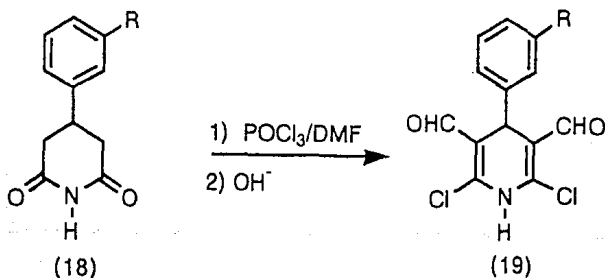
Nosotros creemos que la 2,6-dicloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridina (14a) podría ser un intermediario para la formación de la piridina (15), por lo tanto encontrando un buen método de oxidación de (14a) a (15) se podría tener una síntesis eficiente de esta última sustancia. De la misma manera, teóricamente el tratamiento con base de (14a) formaría la piridina (16), como se muestra enseguida.



Por otro lado las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas son sustancias que tienen mucha importancia en el área biológica, ya que actúan como moduladores en los canales de calcio de la membrana celular. Entre este tipo de compuestos se encuentran la nifedipina (17a) y la nicardipina (17b). En la actualidad una de las síntesis más empleadas para la formación de este tipo de sustancias es la desarrollada por Hantzsch<sup>36,38</sup>.



Ahora bien, si se usaran las mismas condiciones de reacción publicadas por Kaubisch para la formación de la 1,4-dihidropiridina (14) sobre las 4-arylglutarimidias (18) se obtendrían fácilmente las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas (19). Estas sustancias podrían tener actividad biológica parecida a los compuestos anteriormente mencionados.<sup>40</sup>



## **DISCUSSION**

La discusión esta dividida en dos partes:

- 1.-La reacción de derivados de la succinimida con el reactivo de Vilsmeier-Haack.
- 2.-La reacción de derivados de la glutarimida con el reactivo de Vilsmeier-Haack.

#### PRIMERA PARTE

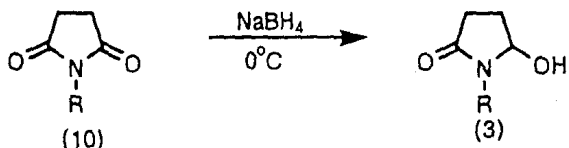
#### REACCION DE DERIVADOS DE LA SUCCINIMIDA CON EL REACTIVO DE VILSMEIER-HAACK

La succinimida (10a) y la N-metilsuccinimida (10b) necesarias para este estudio son sustancias disponibles comercialmente. La N-bencilsuccinimida (10c) y N-amilsuccinimida<sup>41</sup> (10d) se prepararon utilizando el método reportado por Arcoria,<sup>42</sup> obteniéndose en 70% y 80% de rendimiento respectivamente. La N-t-Boc-succinimida (10e) se preparó en 40% usando una técnica similar; la succinimida se trató con dicarbonato de di-t-butilo en DMF a temperatura ambiente durante 5 hr. Este rendimiento pudo mejorarse utilizando la técnica de Ragnarsson<sup>43</sup> para la formación de N-t-Boc-pirroles. Así, la succinimida se disolvió en acetonitrilo, se adicionaron 0.1 equivalentes de 4-N,N-dimetilamino piridina (DMAP)<sup>44</sup> y 2 equivalentes de dicarbonato de di-t-butilo, se observó al instante el desprendimiento de bióxido de carbono. La reacción además de ser rápida es muy limpia, obteniéndose el compuesto (10e) en rendimiento del 88%. Su espectro de infrarrojo (IR) muestra absorciones carac-

terísticas de los grupos carbonílicos en 1820, 1767 y en 1709  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) presenta en 1.60 ppm el singulete característico para los nueve protones del grupo N-t-Boc.

La reducción de la succinimida (10a), N-metilsuccinimida (10b), N-bencilsuccinimida (10c) y N-amilsuccinimida (10d) a los correspondientes N-alquilsuccinohemiamidales (3) se realizó utilizando el método reportado por Hubert<sup>30</sup>. A una solución de la N-alquilsuccinimida disuelta en metanol o etanol se le adicionó un exceso de  $\text{NaBH}_4$  a una temperatura inferior a  $0^\circ\text{C}$ . De esta manera se obtuvieron los compuestos deseados (3) con los rendimientos que se muestran en la tabla I.

TABLA I

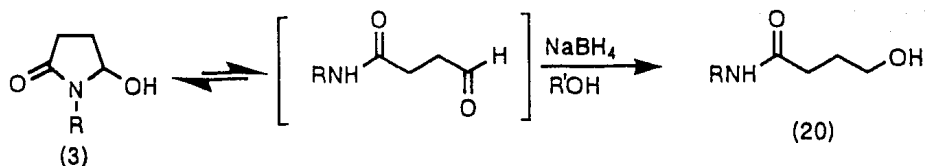


a R= -H	a	(60%)
b R= -CH <sub>3</sub>	b	(65%)
c R= -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c	(50%)
d R= -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	d	(87%)
e R= -t-Boc	e	(70%)

De la misma manera que en estudios ya publicados<sup>45</sup>, en esta transformación el principal subproducto presente fue el amido alcohol (20). Este se forma por reducción del amido-aldehído,



el cual esta en equilibrio con el hemiamidal.



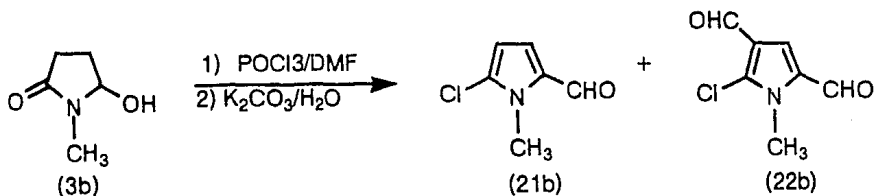
R: a= -H, c=  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , d=  $-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ , e= -t-Boc

Los compuestos 3a y 3b han sido reportados anteriormente. El espectro de IR del N-bencilsuccinhemiamidal (3c) presenta la absorción característica del grupo hidroxilo alrededor de  $3350\text{ cm}^{-1}$  y del grupo carbonílico en  $1670\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN muestra en 3.85 ppm un doblete que integra para un protón que intercambió con agua deuterada y fue asignado al protón del hidroxilo, en 5.1 ppm se observa un multiplete para el protón de C-5 del hemiamidal, las señales restantes están de acuerdo con la estructura asignada a (3c). De manera similar fue identificado el N-amilsuccinhemiamidal (3d).

Cuando se intentó la reducción de N-t-Boc-succinimida (10e) con  $\text{NaBH}_4$  a  $-20^\circ\text{C}$ , se encontró que el único producto formado fue el amido-alcohol (20e). Posiblemente el equilibrio entre el hemiamidal y el amido-aldehído se desplaza hacia éste último debido a los efectos electroatrayentes de los dos grupos sustituyentes en el nitrógeno. Conforme se bajó la temperatura de  $-20$  a  $-50^\circ\text{C}$  la proporción de (3e) con respecto a (20e) aumentó significativamente. Las condiciones óptimas de reducción fueron con un exceso de  $\text{NaBH}_4$  usando etanol (96%) como

disolvente y llevando a cabo la reducción a  $-50^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento obtenido del compuesto (3e) bajo estas condiciones fue del 70%. Este compuesto se identificó de manera similar al compuesto (3c), discutido anteriormente.

Una vez obtenidos los hemiamidales requeridos, se prosiguió el estudio que se planeó anteriormente. Al efectuar la reacción de Vilsmeier-Haack sobre el N-metilsuccinhemiamidal (3b) con 3 equivalentes del reactivo en dicloroetano a  $25^{\circ}\text{C}$ , se observó la formación de 2 productos principales en bajo rendimiento. Estos se identificaron como (21b) y (22b), donde (21b) fue el compuesto mayoritario.



Habiendo tenido éxito la reacción clave de este estudio, el objetivo inmediato fue encontrar las mejores condiciones para esta transformación. Se encontró que si la reacción se realizaba a  $50^{\circ}\text{C}$  con exceso del reactivo de Vilsmeier-Haack el producto mayoritario en este caso era el compuesto diformilado (22b), contrario a lo observado inicialmente. Esto favoreció bastante a nuestro estudio, ya que de esta manera cambiando las condiciones de reacción, se podía obtener el producto monoformilado (21b), o el producto diformilado (22b).

En la tabla II se muestran las mejores condiciones para efectuar la reacción de Vilsmeier-Haack sobre el N-metil-succin-hemiamidal (3b) que se utilizó como modelo para encontrar las condiciones óptimas de la reacción.

TABLA II

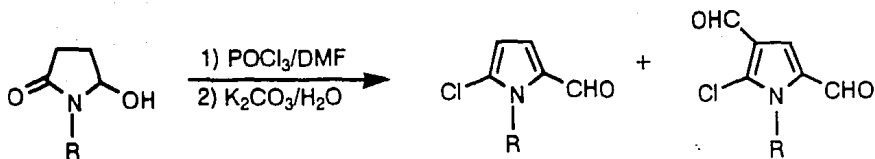
POCl <sub>3</sub> / DMF (equivalentes)	Tiempo (hr)	Temp ( ° C )	21b(%)	22b(%)
6 / 3	15 - 20	25	33	trazas
6 / 3	1 - 2	80	--	40
4 / 2	1 - 2	80	13	24
10 / 5	15 - 20	25	trazas	57
10 / 5	15 - 20	50	5	62

Como se puede observar en la tabla anterior, las mejores condiciones para obtener el compuesto monoformilado (21b) fueron cuando se realizó la reacción con 6 equivalentes de POCl<sub>3</sub> y 3 equivalentes de DMF a 25 ° C. Mientras que con 10 equivalentes de POCl<sub>3</sub> y 5 equivalentes de DMF a 50 ° C se favoreció la formación del pirrol diformilado (22b). Las constantes físicas del 1-metil-2-cloro-5-formilpirrol (21b) están de acuerdo con las reportadas en la literatura . El espectro de IR del 1-metil-2-cloro-3,5-diformilpirrol (22b) muestra bandas en 2800 y en 1670 cm<sup>-1</sup> características de los grupos formilo, el espectro de RMN presenta tres singuletes en 7.40, 9.60, y 9.95 ppm que

se asignaron a H-4 y a los protones de los formilos en C-5 y C-3 respectivamente. El espectro de masas de este compuesto muestra picos en  $m/z$  171(90%) y  $m/z$  142(20%) que corresponden al peso molecular y al fragmento de masa (M-CHO) respectivamente.

Determinadas las mejores condiciones para llevar a cabo estas transformaciones y con el propósito de generalizar este trabajo, se continuó el estudio con otros N-alquilsuccinhemiamidales. Enseguida se presentan los resultados obtenidos con los compuestos (3a) y (3c-3e) (tabla III). Los productos respectivos se identificaron de la misma manera que para (21b) y (22b). Los rendimientos tan bajos de los compuestos (21a) y (22a) fueron inesperados y hasta ahora no se tiene una explicación razonable del por qué la reacción de cloroformilación del succinhemiamidal (3a) no procede de la misma manera que los N-alquil-succinhemiamidales (3b-3e).

TABLA III



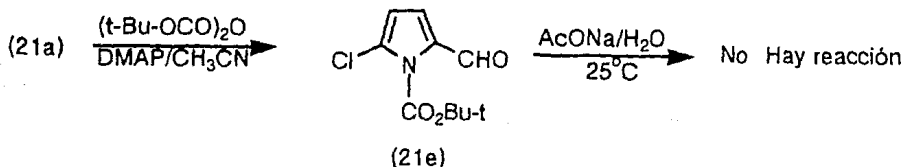
R	POCl <sub>3</sub> / DMF (equivalentes)	Temp. (°C)	21 (%)	22 (%)
a. -H	6 / 3	25	1.5	----
	10 / 5	50	---	2
c. -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6 / 3	25	57	trazas
	10 / 5	50	---	87
d. -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	6 / 3	25	35	trazas
	10 / 5	50	4	56
e. -t-Boc	3 / 3	25	46 (21a)	trazas (22a)
	5 / 5	25	25 (21a)	9 (22a)

Al realizar la reacción de cloroformilación del N-t-Boc-succinohemiamidial (3e) con 6 equivalentes de POCl<sub>3</sub> y 3 de DMF ésta transcurrió con descomposición de la materia prima, los mismos resultados se observaron al efectuarla con 10 equivalentes de POCl<sub>3</sub> y 5 de DMF. Sólo al usar 3 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack a 25<sup>o</sup>C seguido de hidrólisis con acetato de sodio acuoso, se observó la formación de los productos esperados, aunque en este caso la reacción se llevó a

cabo con ruptura del grupo protector, obteniéndose el 2-cloro-5-formilpirrol (21a) en 46% de rendimiento y únicamente trazas del 2-cloro-3,5-diformilpirrol (22a). El espectro de IR del 2-cloro-3,5-diformilpirrol (22a) muestra la señal característica del grupo (N-H) en  $3200\text{ cm}^{-1}$ , y en  $1686\text{ cm}^{-1}$ , se observa la absorción de los grupos carbonílicos de los aldehídos. Su espectro de RMN no presenta la señal para los protones del grupo t-Boc y solo muestra tres singuletes en 7.30, 9.50 y 9.90 ppm para los protones de C-4 y de los formilos en C-5 y C-3 además de 13.15-13.55 ppm presenta una señal ancha que intercambia con agua deuterada y que se asignó al protón de la posición 1 del pirrol. Así de esta manera aunque no se había previsto, se pudo resolver el problema que se tenía del bajo rendimiento del pirrol monoformilado (21a), al usar el succinhemiamidal (3a) en la reacción de Vilsmeier-Haack.

Con objeto de saber si el grupo protector se destruía en la etapa de la reacción de cloroformilación o en la etapa de la hidrólisis con el acetato de sodio, se preparó de manera independiente el 1-t-Boc-2-cloro-5-formilpirrol (21e), tratándose el 2-cloro-5-formilpirrol (21a) en solución de acetoni-<sup>43</sup>trilo con dicarbonato de di-t-butilo en presencia de DMAP como catalizador. El producto deseado (21e) se obtuvo en 70% de rendimiento. El espectro de RMN de esta sustancia presenta la señal característica de los nueve hidrógenos del grupo t-Boc como un singulete en 1.50 ppm. Este compuesto se sometió a las mismas condiciones de la hidrólisis (ACONa/H<sub>2</sub>O) empleada en

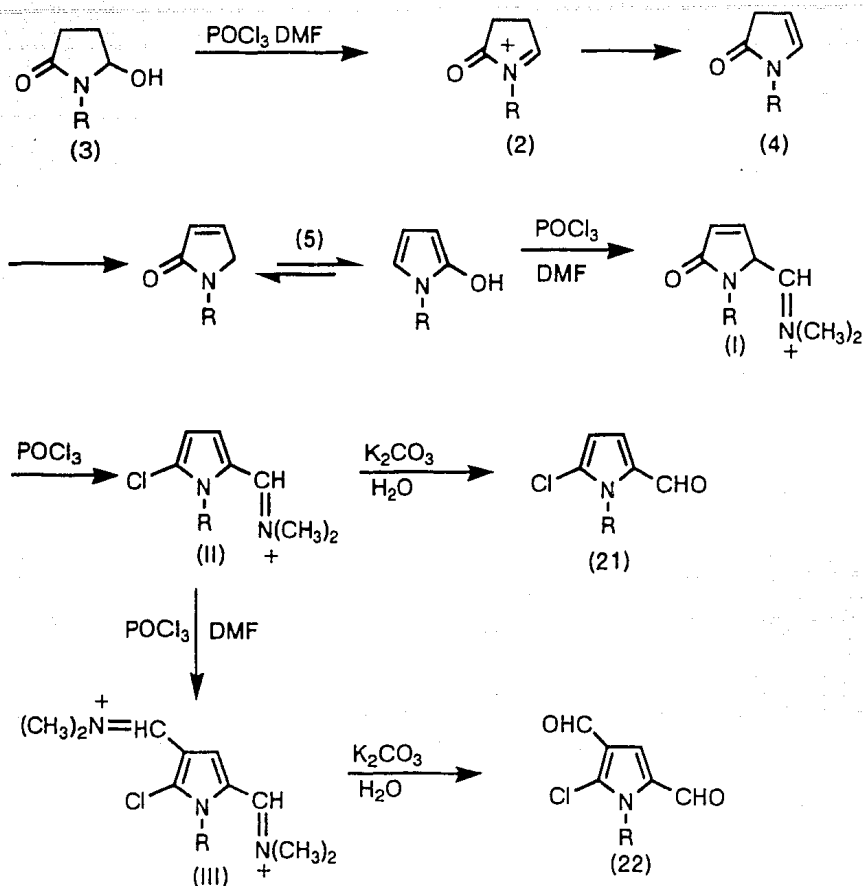
la reacción de Vilsmeier-Haack anterior, recuperándose totalmente el 1-t-Boc-2-cloro-5-formilpirrol (21e). De esta manera se demostró que la ruptura del grupo protector se llevó a cabo en la etapa de la reacción de cloroformilación, previa al tratamiento hidrolítico con el acetato de sodio acuoso, lo cual hasta cierto punto es lógico, dada la acidez del medio de reacción.



Con el propósito de mejorar el rendimiento del monoformilpirrol (21a) en la reacción anterior, ésta se realizó utilizando 5 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack a  $25^\circ\text{C}$ . Bajo estas condiciones se obtuvo únicamente 25% de (21a) y 9% de (22a). Al aumentar la temperatura de reacción a  $50^\circ\text{C}$ , utilizando la misma cantidad del reactivo de Vilsmeier-Haack, el rendimiento disminuyó aún más, formándose en este caso solamente 12% de (21a) y trazas de (22a).

Un mecanismo probable para este tipo de transformaciones,<sup>6</sup> está representado en el esquema 3.

ESQUEMA 3



La reactividad de los hemiamidales (3) frente a reactivos electrofílicos es conocida, por lo tanto es de esperar que éstos se deshidraten con el reactivo de Vilsmeier-Haack formando la sal de iminio (2), ésta al perder un protón formará la estructura (4) y mediante una transposición prototópica dará origen a la  $\Delta^3$ -pirrolinona (5) que puede verse como una forma tautomérica del 2-hidroxipirrol. La sustitución electrofílica



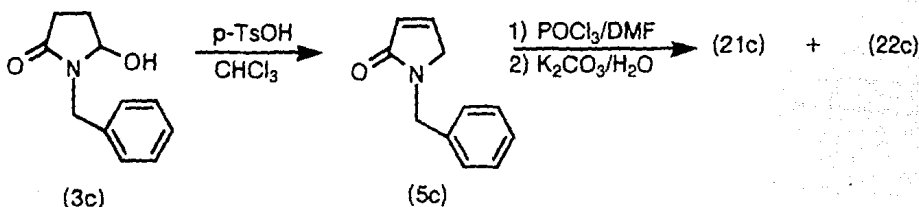
de (5) con el reactivo de Vilsmeier-Haack seguido de la cloración con  $\text{POCl}_3$  y consecuente aromatización, da lugar a la sal (II), la cual al hidrólizarse formará el cloroformilpirrol (21). Si la concentración del reactivo y la temperatura son las ya mencionadas, se llevará a cabo una nueva reacción de sustitución electrofílica en la posición menos desactivada de el anillo pirrólico (II), dando origen al producto (III). La subsecuente hidrólisis de este intermediario producirá el diformilpirrol (22).

Una de las maneras de demostrar el mecanismo anteriormente descrito, sería aislar e identificar algún posible intermediario de los que se han propuesto y someterlo a las mismas condiciones de reacción de Vilsmeier-Haack, si se obtienen resultados similares a los de la reacción normal, ésta sería una fuerte evidencia de que esta transformación procede a través del mecanismo que se ha sugerido.

Por la dificultad que se encontró al tratar de aislar a un posible intermediario, se optó por demostrar que al menos la reacción transcurre a través de la  $\Delta^3$ -pirrolinona (5). Para esto, esta sustancia se preparó usando el método reportado por Hubert,<sup>30</sup> así el N-bencilsuccinohemiamidal (3c) se hizo reaccionar con ácido p-toluensulfónico (p-TsOH) en cloroformo a temperatura ambiente, obteniéndose la N-bencil -  $\Delta^3$ -pirrolinona (5c) en 50% de rendimiento. Su espectro de IR presenta la absorción característica del grupo carbonilo de la amida en  $1675 \text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN se observan las dos señales

de los protones olefinicos en C-3 y C-4 respectivamente, las cuales aparecen como multipletes en 6.20 y 7.15 ppm .

Cuando se trató el compuesto (5c) con 3 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack a 25<sup>31</sup>° C, se formó una mezcla de 1-bencil-2-cloro-5-formilpirrol (21c) en 10% de rendimiento y de 1-bencil-2-cloro-3,5-diformilpirrol (22c) en 63% de rendimiento. El mayor rendimiento de (22c) bajo estas condiciones, puede ser atribuido a que se usó un ligero exceso de reactivo de Vilsmeier-Haack, ya que teóricamente se necesita un equivalente de éste, para deshidratar al succinhemiamidal (3) y dar lugar a la formación de la  $\Delta^3$ -pirrolinona (5), y en este caso ésta es la materia prima de la reacción.



Por otra parte, en los intentos realizados para extender la síntesis a los 2-aróil-5-cloropirroles (6) utilizando el correspondiente reactivo de aróilación de Vilsmeier-Haack sobre los hemiamidales (3), no dieron algún resultado positivo, sólo se observó descomposición de la materia prima cuando se usó un exceso del reactivo de Vilsmeier-Haack (10 equivalentes) a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas.

Este comportamiento, es muy probable que se deba al menor carácter electrofílico que presentan los reactivos de aroilación si se comparan con los reactivos de formilación.

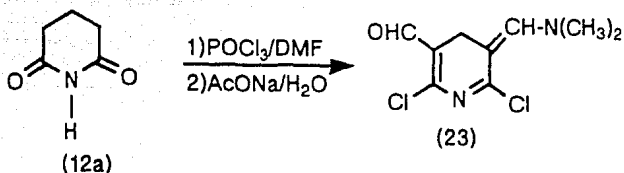
## SEGUNDA PARTE

### REACCION DE DERIVADOS DE LA GLUTARIMIDA CON REACTIVOS DE VILSMEIER-HAACK

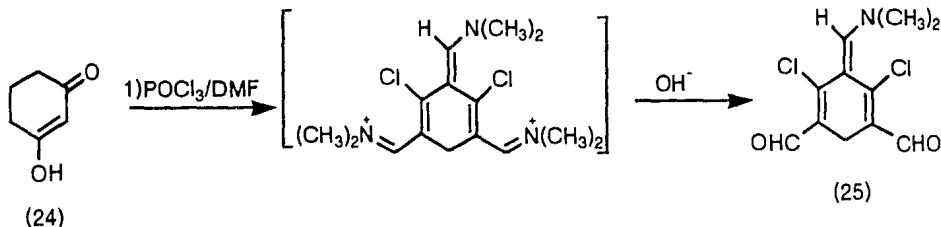
Como se tenía interés en estudiar más a fondo la reacción publicada por Kaubisch<sup>35</sup> entre la glutarimida (12a) con el reactivo de Vilsmeier-Haack, con la cual sintetizó la 1,4-dihidropiridina (14a); se repitió el experimento usando un exceso del reactivo de Vilsmeier-Haack (6 equivalentes) preparado a partir de  $\text{POCl}_3$  y DMF en el mismo oxiclورو de fósforo como disolvente a  $100^\circ\text{C}$ . La 1,4-dihidropiridina (14a) se obtuvo bajo estas condiciones en 32% de rendimiento, a diferencia de lo reportado (66%). Sin embargo, al cambiar las condiciones de reacción a 4 equivalentes del reactivo, usando como disolvente dicloroetano a  $25^\circ\text{C}$ , al adicionar la glutarimida (12a) se observó inmediatamente la formación de un color rojo púrpura. Después de 15 a 20 hs (determinado como el tiempo óptimo de reacción) la mezcla se hidrolizó con acetato de sodio a temperatura ambiente durante 48 horas obteniéndose ahora en este caso, únicamente la piridina (15) en 24% de rendimiento. Se encontró que esta transformación era reproducible solo en es-

calas no mayores de 2 g, ya que al realizar la misma reacción sobre 10 g de la glutarimida (12a) el rendimiento bajó a 6%.

Con el propósito de determinar la estructura del producto responsable de la coloración rojo púrpura en la reacción anterior, se realizó nuevamente ésta, sólo que hidrolizando la mezcla de reacción bajo atmósfera inerte durante 30 minutos. Se obtuvo el compuesto que fue identificado como la 2,6-dicloro-3-dimetilaminometiliden-5-formil-3,4-dihidropiridina (23) en forma de cristales rojos. Este compuesto es bastante sensible al aire y a la humedad del medio ambiente. Su espectro de IR presenta una absorción en  $1635\text{ cm}^{-1}$  que se asignó al grupo formilo. El espectro de RMN muestra 4 señales singuletes en 3.20, 3.69, 7.50 y 8.87 ppm que se asignaron a los seis hidrógenos del grupo dimetilamino, al metileno de C-4 de la dihidropiridina, al protón olefínico del grupo metilideno y al hidrógeno aldehídico respectivamente. Es importante notar que el singulete que se observa para los protones del grupo dimetilamino, se debe a la libre rotación del enlace carbon-nitrogeno. Su espectro de masas presenta un pico en  $m/z$  232 (100%) que corresponde a su peso molecular y otro en  $m/z$  203 (18%) para el fragmento de masa (M-CHO). La estereoquímica del doble enlace exocíclico de este compuesto no fue posible determinarla.



Este producto hasta ahora no había sido aislado y su formación no es sorprendente ya que estructuras análogas han sido preparadas previamente. Por ejemplo, la reacción de 1,3-ciclohexanodiona (24) con el reactivo de Vilsmeier-Haack produce el 2,4-dicloro-3-dimetilaminometiliden-1,4-ciclohexadien-1,5-dicarboxaldehído (25).



En un intento para obtener la 1,4-dihidropiridina (14a) directamente, se hizo nuevamente la reacción anterior cambiando la manera de efectuar la hidrólisis usando en este caso  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso a temperatura ambiente, no obstante lo que se obtuvo fue una vez más la 3,4-dihidropiridina (23) sólo que en menor rendimiento que en la hidrólisis anterior catalizada con acetato de sodio.

La 1,4-dihidropiridina (14a) se aisló en bajo rendimiento (17%) cuando se efectuó la hidrólisis de la 3,4-dihidropiridina (23) con acetato de sodio a temperatura de reflujo de una solución de agua-dioxano (1:1).

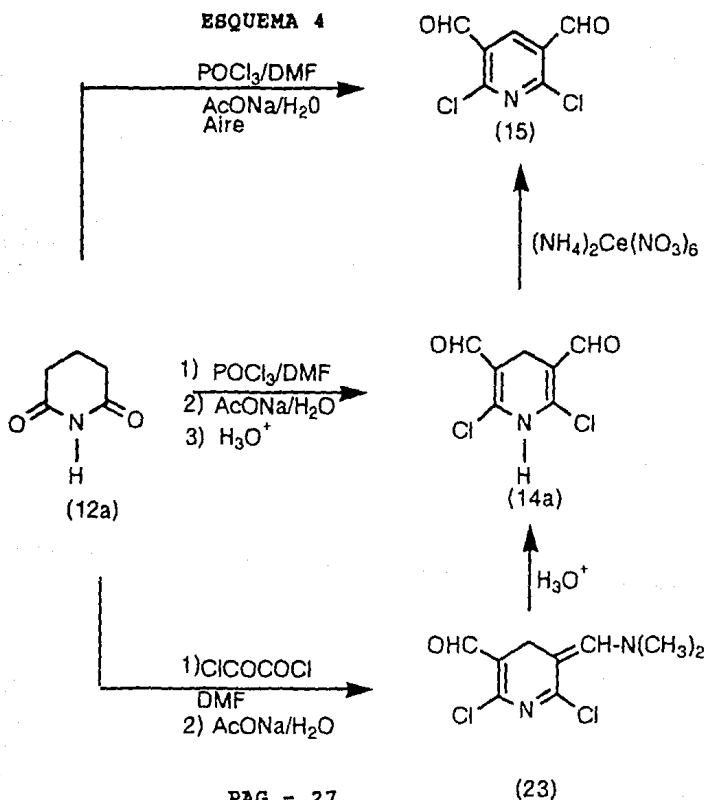
Al tratar de preparar el bromohidrato de la 3,4-dihidropiridina (23) con HBr en solución de éter, se observó que la enamina se hidrolizaba rápidamente formando cuantitativa y limpiamente la 1,4-dihidropiridina (14a). Este resultado ayudó a establecer un método para efectuar la hidrólisis de una manera fácil. Este método consistió en efectuar la hidrólisis de la 3,4-dihidropiridina (23) en solución de THF con HCl acuoso el rendimiento total de la 1,4-dihidropiridina (14a) a partir de la glutarimida (12a) fue del 44% un poco bajo si se compara con el obtenido por Kaubisch (66%).

Reportes previos han descrito que la reacción de Vilsmeier-Haack sobre pirroles utilizando para la formación del reactivo, cloruro de oxalilo en lugar de  $\text{POCl}_3$ , en ocasiones da mejores resultados. Con el objeto de mejorar el rendimiento en la preparación de la 1,4-dihidropiridina (14a), se realizó la reacción de cloroformilación bajo estas condiciones. La reacción transcurrió en este caso un poco más limpia, lo cual facilitó la purificación de la 3,4-dihidropiridina (23). La hidrólisis ácida de este compuesto formó la 1,4-dihidropiridina (14a) en 56% de rendimiento global.

Cuando se intentó oxidar la 1,4-dihidropiridina (14a) con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ)<sup>38</sup> se obtuvo producto

de descomposición y únicamente 5% de la correspondiente piridina (15). Similares resultados se tuvieron al utilizar tetracloro benzoquinona (cloranilo) o  $MnO_2$  activado.

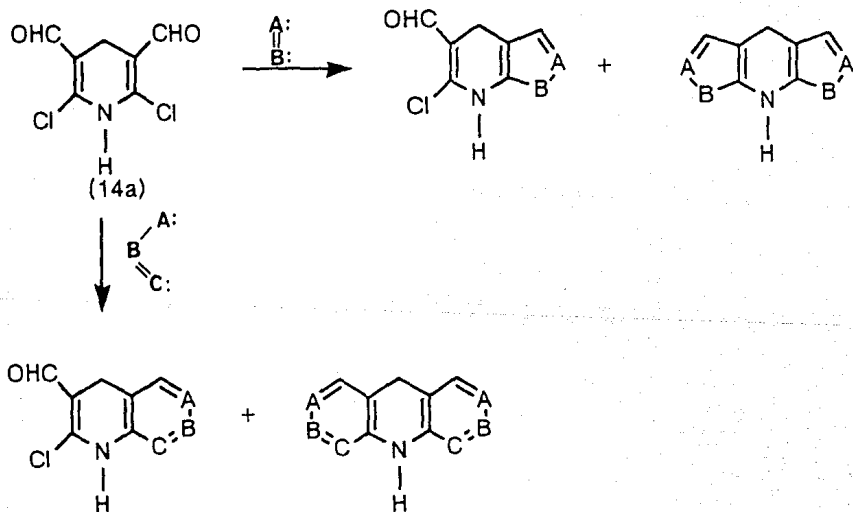
En estudios recientes se ha demostrado que el nitrato cérico amoniacal  $[(NH_4)_2 Ce(NO_3)_6]^{51}$  oxida diversos tipos de 1,4-dihidropiridinas a las respectivas piridinas en rendimientos casi cuantitativos;<sup>52</sup> así, la 1,4-dihidropiridina (14a) se disolvió en acetona y se le adicionaron 2 equivalentes del oxidante en agua, de esta manera se obtuvo 91% de rendimiento de la piridina (15) (esquema 4).



Hechas estas últimas modificaciones, el método de preparación del compuesto (15) ya no mostró problemas de reproducibilidad a escalas mayores, como se habían tenido al principio de este estudio.

La importancia de esta síntesis directa de 1,4-dihidropiridinas, es que puede ser aplicada para la obtención de derivados 4-aryl-2,6-dicloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridinas (19), una clase de compuestos que podrían tener aplicación en el campo farmacológico, como agentes bloqueadores de los canales del calcio. Otra utilidad más de estos derivados, podría ser la de precursores de compuestos heterocíclicos, cuando se hicieran reaccionar con algunos nucleófilos bidentados (esquema 5).

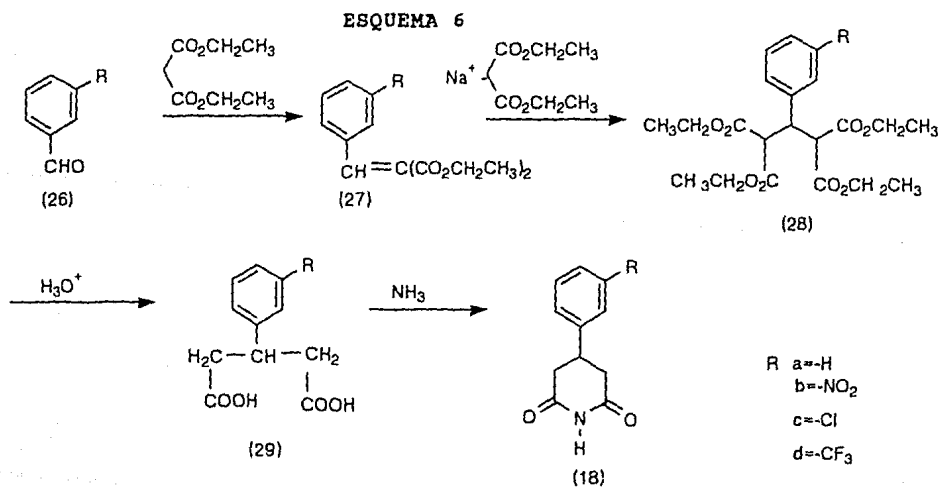
ESQUEMA 5





A fin de utilizar la metodología antes mencionada para la preparación de derivados de 4-aril-1,4-dihidropiridinas (19) y con el propósito de analizar también sus propiedades biológicas se sintetizaron algunas  $\beta$ -aril-glutarimidias (18). La selección del sustituyente en el grupo arilo se basó en los antecedentes estructurales de otros compuestos, de los cuales se sabe que tienen buena actividad como bloqueadores de los canales de calcio<sup>53</sup>. Por ejemplo se sabe que la actividad de este tipo de compuesto aumenta, si el grupo arilo en la posición-4 está preferentemente sustituido con algún grupo electroatrayente en las posiciones orto o meta; así que se escogieron los sustituyentes m-NO<sub>2</sub>, m-Cl, m-CF<sub>3</sub>.

Existe descrita en la literatura<sup>54</sup> una ruta de síntesis para la  $\beta$ -fenilglutarimida (18a), este método se empleó para obtener este tipo de derivados, y se resume en el esquema 6.



La síntesis comenzó con el correspondiente benzaldehído meta sustituido (26), el cual fue sometido a una condensación de Knoevenagel con el malonato de dietilo, obteniéndose los derivados benciliden malonato de dietilo en los rendimientos indicados (27a) 57%, (27b) 62%, (27c) 79% y (27d) 98%. Todos estos compuestos a excepción del m-CF<sub>3</sub> (27d) están reportados en la literatura. El compuesto (27d) presenta en su espectro de IR las absorciones características para los carbonilos de los ésteres etílicos en 1728 cm<sup>-1</sup> y para las dobles ligaduras de tipo aromáticas en 1639 cm<sup>-1</sup>. En el espectro de RMN se observa un triplete en 1.30 ppm y un cuarteto en 4.30 ppm característico de los grupos carboxilo, además de un multiplete de 7.40-7.80 ppm para los protones aromáticos y el protón olefínico. Los compuestos obtenidos se hicieron reaccionar con el anión sodico del malonato de dietilo y mediante una adición de Michael, se formaron en buenos rendimientos los correspondientes tetraesteres etílicos (28a) 85%, (28b) 85%, (28c) 92% y (28d) 78%. El único compuesto de esta serie no reportado en la literatura es el derivado m-CF<sub>3</sub> (28d). Su espectro de IR presenta las absorciones características para los grupos carbonílicos en 1735 cm<sup>-1</sup> y en 1370 cm<sup>-1</sup> el estiramiento del grupo trifluorometilo. Su espectro de RMN muestra dos multipletes, uno de 0.98-1.34 ppm para los doce protones de los grupos metílicos y otro de 3.87-4.35 que incluye once protones para los protones metilénicos  $\alpha$ -carbonílicos y el bencílico, además de 7.30-7.85 ppm presenta otro multiplete para los hidrógenos aromáticos.

La hidrólisis de estos compuestos a los correspondientes ácidos glutáricos (29) se llevó a cabo con HCl acuoso al 36%, calentando a temperatura de reflujo <sup>60</sup> de 24 a 48 hs. En todos los casos el producto precipitó de la solución cuando se alcanzó la temperatura ambiental, lo que facilitó su purificación. Los rendimientos obtenidos fueron (29a) <sup>61</sup>70%, (29b) <sup>62</sup>98%, (29c) <sup>63</sup>56% y (29d) 78%. Nuevamente el único derivado no reportado es el correspondiente  $m\text{-CF}_3$ . Su espectro de IR muestra la absorción característica del (COOH) de 3450 a 3000  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de los grupos carbonílicos ahora se observa en 1700  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN muestra un multiplete de 2.46 a 2.97 ppm para los hidrógenos  $\alpha$ -carbonílicos, un quinteto en 3.72 ppm para el protón bencílico y en 10.10 ppm se observa una señal ancha que desaparece con agua deuterada para los protones ácidos del compuesto.

La formación de las cicloimidias (18) se llevó a cabo utilizando el método reportado por Vorlander <sup>55</sup>. Este consistió en calentar el respectivo ácido dicarboxílico hasta su fusión y enseguida pasarle una corriente de amoníaco gas durante 1 hr. La mezcla de reacción se transformó en una masa negra y en algunos casos comenzó a sublimar la correspondiente fenilglutarimida (18). Después de su purificación estos compuestos se obtuvieron con los siguientes rendimientos (18a) <sup>54</sup>62%, (18b) <sup>64</sup>64%, (18c) <sup>63</sup>65% y (18d) 63%. Con excepción de la  $\beta$ -( $m$ -trifluorometilfenil) glutarimida (18d) las sustancias (18a-18c) están reportadas en la literatura y las propiedades físicas observadas en este trabajo están de acuerdo con ellas. El espectro

de IR de (18d) presenta las bandas características del grupo (N-H) en  $3190\text{ cm}^{-1}$  y del grupo carbonilo de la cicloimida en  $1690\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN presenta dos multipletes, uno de 2.80-3.02 ppm para los 4 protones  $\alpha$ -carbonílicos y otro de 3.47-3.82 ppm para el hidrógeno de la posición- $\beta$  respectivamente, también muestra en 9.00 ppm una señal ancha que intercambió con agua deuterada y que se asignó al protón del nitrógeno de la imida.

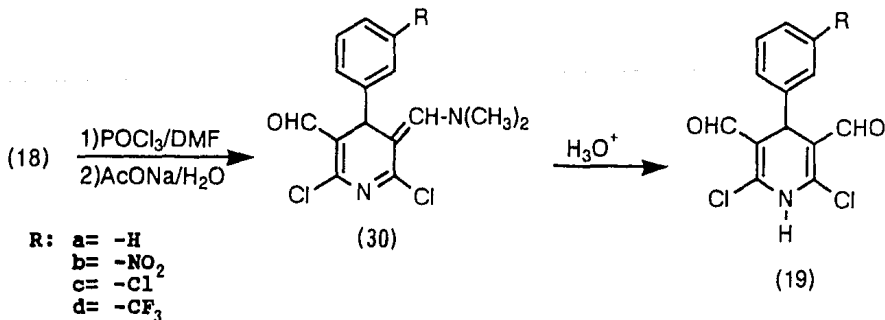
Una vez obtenidas estas sustancias se continuó con el estudio desarrollado anteriormente para el modelo de la glutarimida. Se prepararon 4 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) y se le adicionó un equivalente de la respectiva fenilglutarimida (18). La mezcla se agitó durante un periodo de entre 15 a 20 hs a temperatura ambiente, observándose desde el principio la coloración roja intensa característica para este tipo de reacciones

Como se tenía interés en las propiedades biológicas de las 4-aril-3,4-dihidropiridinas (30), éstas se aislaron hidrolizando parcialmente la mezcla de reacción con acetato de sodio en agua. Se obtuvieron los productos deseados con los rendimientos siguientes: (30a)72%, (30b)61%, (30c)80% y (30d)75%. A diferencia del compuesto obtenido con el modelo de la glutarimida (12a), éstos son sólidos de color naranja muy estables al aire y que fueron fácilmente identificados y caracterizados. El compuesto (30a) muestra en el espectro de IR la absorción para el grupo aldehído en  $1640\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de

RMN muestra un singulete en 3.20 ppm que se asignó a los seis hidrógenos de los metilos del grupo dimetilamino, otro singulete en 5.35 ppm para el hidrógeno del C-4 de la dihidropiridina, en la región de 7.30 ppm se observa un multiplete para los hidrógenos aromáticos y finalmente en 7.90 y 9.95 ppm dos singuletes uno para el hidrógeno olefinico y otro para el grupo formilo respectivamente. Su espectro de masas muestra picos en m/z 308 (30%) que corresponde al peso molecular del compuesto y m/z 231 (100%) debido a la fragmentación del grupo fenilo, una característica observada para este tipo de compuestos. De manera análoga fueron identificados los productos 30b-30d (ver parte experimental).

La hidrólisis de estas sustancias con HCl acuoso al 5% en tetrahidrofurano (THF) forma las 1,4-dihidropiridinas (19) en buenos rendimientos (19a) 87%, (19b) 87%, (19c) 98% y (19d) 88% (esquema 7). Estos compuestos son cristalinos de color amarillo, de gran estabilidad pero insolubles en disolventes orgánicos de baja polaridad.

ESQUEMA 7

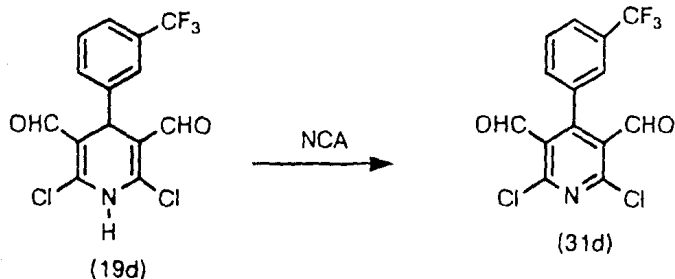


La 4-aril-1,4-dihidropiridina(19a) presenta en su espectro de IR la absorción del (N-H) en  $3150\text{ cm}^{-1}$ , mientras que en RMN no se observa el singulete correspondiente a los hidrógenos de los metilos del grupo dimetilamino que presentaba el compuesto (30a), en 9.90 ppm aparece el singulete típico de los protones del grupo formilo, que en este caso integra para dos hidrógenos. De manera similar se identificaron los restantes productos 19b-19d.

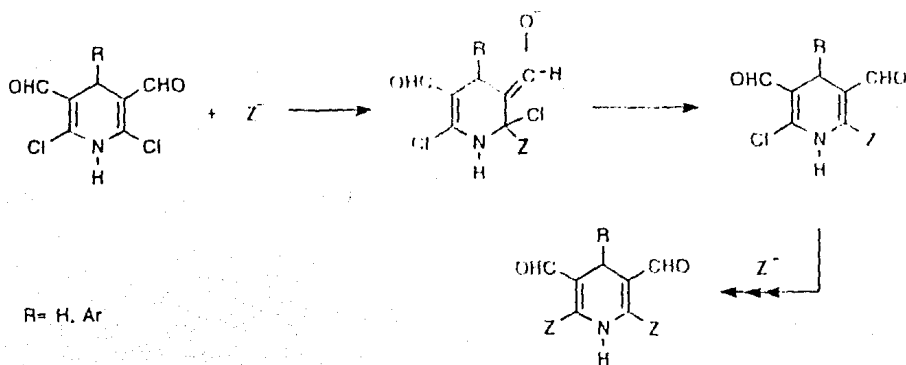
Con la serie de dihidropiridinas obtenidas anteriormente, el objetivo principal del presente estudio se llevó a cabo tal y como se había planeado; se desarrolló una ruta nueva y hasta cierto punto sencilla para la síntesis de estos derivados. Es importante señalar que estas sustancias contienen una funcionalidad interesante poco común y que por los métodos ya existentes sería difícil de obtener.

Con el objeto de conocer un poco más el comportamiento químico de las dihidropiridinas (19), se hicieron algunas modificaciones a la estructura de las mismas. Una de las reacciones que se realizaron fue la oxidación a la correspondiente piridina (31). Se utilizó el procedimiento encontrado para la obtención de la piridina (15), para esto se trató la 1,4-dihidropiridina (19d) con nitrato cérico amoniacal  $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$  (NCA). Obteniéndose 94% de rendimiento de la 4-aril-piridina (31d) en forma de cristales blancos. Su espectro de IR presenta las absorciones correspondientes a los grupos aldehídicos en  $2882$  y  $1690\text{ cm}^{-1}$ . En RMN se observan únicamente dos señales

un multiplete de 7.39-7.80 ppm para los hidrógenos aromáticos y un singulete en 10.10 ppm para los protones de los aldehidos. Su espectro de masas presenta un pico en  $m/z$  347 (100%) y que corresponde al peso molecular de este compuesto.

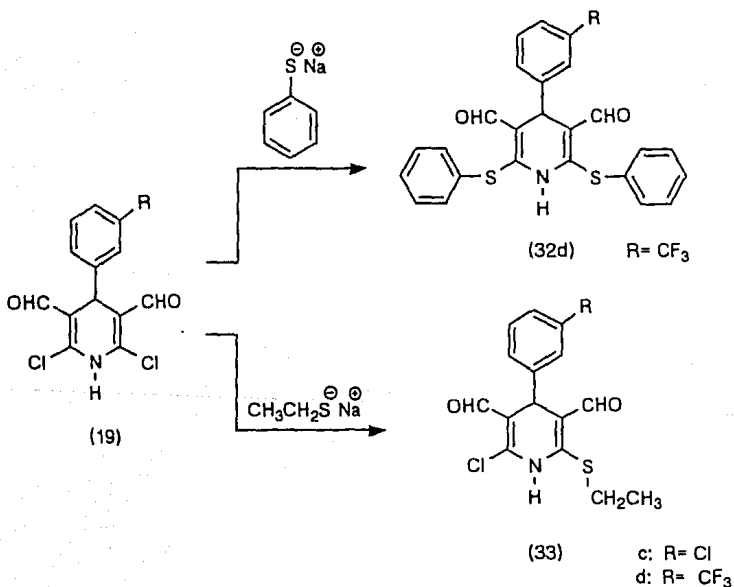


En base a los estudios realizados por Kaubisch<sup>35</sup> sobre el sistema  $\beta$ -cloro vinil aldehido en las 1,4-dihidropiridinas (19), los átomos de halógeno son potencialmente sustituibles por nucleófilos y es posible lograr ya sea el producto de monosustitución por el desplazamiento de un átomo de halógeno o el de disustitución. Por lo tanto nos pareció interesante realizar algunas de estas reacciones sobre los compuestos obtenidos a fin de extender la utilidad de este método.



Cuando se intentó la reacción de sustitución nucleofílica con etóxido de sodio en THF sobre la 4-aryl-1,4-dihidropiridina (19d) solo se formó la sal de sodio de este compuesto, precipitándose en el medio de reacción sin la formación de algún producto importante. Los mismos resultados se observaron cuando se realizó la misma reacción utilizando DMF como disolvente. Aparentemente la alta basicidad que presenta el ion etóxido es la causa del resultado observado, por lo tanto se procedió a cambiar la naturaleza del nucleófilo, utilizando tiofenóxido de sodio en THF a 20°C. En este caso el producto de disustitución (32d) es el único que se obtiene en buen rendimiento (75%) (esquema 8).

ESQUEMA 8





El espectro de IR de (32d) presenta la absorción característica del (N-H) en  $3340\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los grupos carbonílicos en  $1650\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN es muy semejante al de la materia prima, aumentando únicamente el número de protones aromáticos. El espectro de masas presenta en  $m/z$  497 (40%) el pico que corresponde al ion molecular, además del fragmento de masa en  $m/z$  308 (100%) debido a la eliminación de un grupo tiofenoxi.

Cuando se trató la 4-aril-1,4-dihidropiridina (19d) con tioetóxido de sodio bajo condiciones similares a las usadas en la reacción anterior, se observó la formación del producto monosustituido (33d) en 77% de rendimiento. Cuando se utilizaron 5 equivalentes del nucleófilo y a temperatura de reflujo del THF se obtuvieron los mismos resultados. Esto se debe en parte al mayor carácter básico que presenta el tioetóxido de sodio si se compara con el tiofenoxido de sodio. El espectro de RMN del compuesto (33d) muestra las señales características para los protones metílicos del grupo tioetoxi en 1.31 ppm (triplete) y de 2.7 a 3.05 ppm (multiplete) para los hidrógenos metilénicos.

Similarmente, cuando se realizó la misma reacción con la 4-aril-1,4-dihidropiridina (19c) se obtuvo el producto monosustituido (33c) en 73% de rendimiento. Este producto se identificó de manera semejante a (33d).

A los compuestos (19a-d, 30a-d, 32d y 33c-d) se les probó farmacológicamente como bloqueadores de los canales de calcio encontrándose que la mayoría de estos compuestos presentan <sup>66-67</sup> baja actividad.

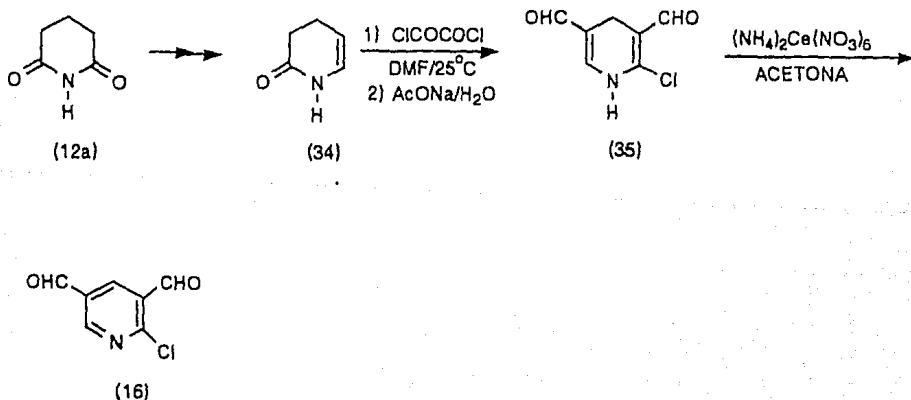
La transformación de la 2,6-dicloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridina (14) a la 2-cloro-3,5-diformilpiridina (16) que se había planeado al principio de este estudio (pagina 8) no fue posible llevarla a cabo, ya que al tratarla con NaH utilizando THF o DMF como disolvente, se formó la sal correspondiente. Este resultado es similar al observado anteriormente cuando se trató la 1,4-dihidropiridina (19d) con etóxido de sodio. Por tal motivo se trató de proteger el nitrógeno de la 1,4-dihidropiridina (14) con el grupo t-Boc, para esto se utilizó dicarbonato de di-t-butilo y catálisis con DMAP en solución de acetonitrilo. Sin embargo, esta protección no se efectuó. Los mismos resultados se observaron al tratar de proteger la dihidropiridina (14) con cloruro de t-butildimetilsilano, al igual que en el caso anterior no hubo reacción y se recuperó la materia prima.

La síntesis de la 2-cloro-3,5-diformilpiridina (16) pudo realizarse a partir de la 3,4-dihidro-2-piridona (34)<sup>30</sup>, esta se hizo reaccionar con 4 equivalentes del reactivo de Vilsmeier-Haack (COCl)<sub>2</sub> /DMF en dicloroetano anhidro a 25<sup>o</sup> C de temperatura, formándose de esta manera la 2-cloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridina (35) en 75% de rendimiento. La oxidación de este compuesto con nitrato cérico amoniacal (NCA) en agua a

temperatura ambiente produjo la 2-cloro-3,5-diformilpiridina (16) en 80% de rendimiento (esquema 9).

El espectro de IR de (35) muestra la banda característica del (N-H) en  $3205\text{ cm}^{-1}$ , además la absorción del grupo carbonilo de los formilos en  $1635\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de RMN presenta cuatro singuletes en 2.9, 7.23, 9.37, 9.81 ppm para los hidrógenos del C-4 de la 1,4-dihidropiridina, del protón de C-2 y de los protones de los formilos en C-3 y C-5 respectivamente. Su espectro de masa presenta el ion molecular en  $m/z$  171 (56%). El espectro de RMN del compuesto (16) presenta dos dobletes con  $J = 2.38\text{ Hz}$  en 9.08 y 8.66 ppm y que se asignaron a los hidrógenos de C-6 y C-4 respectivamente, en 10.17 y 10.49 ppm los dos singuletes para los hidrógenos de los formilos de C-3 y C-5. Su espectro de masa muestra en  $m/z$  169 (100%) el pico que corresponde a su ion molecular.

#### ESQUEMA 9



**PARTE EXPERIMENTAL**

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt--Temp y no están corregidos.

Los espectros de absorción ultravioleta (UV) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 402.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) fueron realizados como dispersiones en bromuro de potasio (KBr) o soluciones en cloroformo en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 1420 o en Nicolet 5 PC FT.

Los espectros de resonancia magnética nuclear para protón (RMN) se determinaron en los espectrofotómetros Varian-EM-390 (90 Mz) y Bruker WM-300 (300 Mz) usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están representados en partes por millón (ppm) y los acoplamientos (J) en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de los espectros representan lo siguiente; s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, q=quinteto, m=multiplete dd= doble doblote, tt= triple triplete.

Los espectros de masas (E.M) se determinaron en un espectrómetro Varian MAT-311A de baja resolución. Entre paréntesis se da la intensidad relativa al pico base.

Los análisis elementales se realizaron en Micro-Tech laboratories Inc. en Skokie Illinois, E.U.A.

El curso de las reacciones se observó por cromatografía en capa fina(ccf) de gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck usan-

do como reveladores, luz ultravioleta de una lámpara minera - light UVS11, vapores de yodo y/o una solución de cloruro de cobalto en ácido sulfúrico-agua(1:10) seguida de calentamiento.

La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleando sílice de malla 70-230 y 230-400 A.S.T.M. de Merck.

La DMF necesaria para preparar el reactivo de Vilsmeier-Haack se destiló a presión reducida sobre hidruro de calcio ( $\text{CaH}_2$ ) y se almacenó bajo atmósfera inerte.

El  $\text{POCl}_3$  se destiló fraccionariamente y se almacenó bajo atmósfera inerte.

El dicloroetano se secó sobre pentóxido de fosforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) y se mantuvo bajo atmósfera inerte.

El tetrahidrofurano (THF) se destiló sobre sodio al momento de usarse.

El acetonitrilo, la acetona y el benceno se utilizaron como reactivo analítico (R.A).

Las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.

N-CARBOTERBUTOXI SUCCINIMIDA (10e)

A una solución de 5g (50 mmol) de succinimida en 100 ml de acetonitrilo (R.A), se adicionaron a temperatura ambiente y con agitación magnética, 0.610 g (5 mmol) de DMAP y 13.1 g (60 mmol) de dicarbonato de dterbutilo. Se observó al instante evolución de dióxido de carbono. El curso de la reacción se siguió por ccf(SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 80:20). Después de 1 hr se evaporó el acetonitrilo a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 80:20) para obtener 8.8 g de (10e) como un sólido blanco (88% de rendimiento).

p.f. 86<sup>o</sup>C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1806, 1767, 1709, 1425, 1375, 1334, 1145 cm<sup>-1</sup>  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.60 (s, 9H, t-Boc); 2.80 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CO)

**Análisis Elemental**

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> :	%C= 54.26	%H= 6.57	%N= 7.03
Encontrado:	%C= 53.98	%H= 6.61	%N= 7.01

N-BENCILSUCCINHEMIDAL (3c)

A una solución de 4 g (0.02 mol) de N-bencilsuccinimida en 30 ml de etanol (96%) y 30 ml de THF con agitación magnética y a 0°C, se le adicionaron lentamente 2 g (0.04 mol) de NaBH<sub>4</sub> en polvo. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 50:50). Después de 5 hr se adicionaron a la mezcla de reacción 10 ml de HCl al 10% en agua y se filtró el sólido formado, el cual se lavó con 100 ml de AcOEt. El filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionaron 20 ml de agua y el producto se extrajo con AcOEt (3X50), los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 50:50). Se obtuvieron 2.6 g de (3c) como un sólido blanco (50% de rendimiento).

p.f. 105-7<sup>o</sup> (AcOEt)

IR: (CHCl<sub>3</sub>): 3355, 1685, 1453, 1168, 1050 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.90-2.70 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3.85 (d, 1H intercambia con D<sub>2</sub>O, -OH), 4.20 (d, J=15 Hz 1H, -CH-φ), 4.80 (d, J=15 Hz 1H, -CH-φ), 7.30 (m, 5H, Arom).

**Análisis Elemental**

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: %C= 69.09    %H= 6.85    %N= 7.32

Encontrado:                    %C= 69.12    %H= 6.78    %N= 7.17



N-AMILSUCCINHEMIAMIDAL (3d)

A una solución de 12 g (0.071 mol) de N-amilsuccinimida en 50 ml de metanol enfriada a 0°C, se le adicionaron lentamente con agitación magnética 4 g (0.106 mol) de NaBH<sub>4</sub> en polvo. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 70:30). Después de 2 hr se adicionaron 50 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se filtró el sólido formado, se lavó con AcOEt y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionaron 50 ml de agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno (3X 50) los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex:AcOEt, 50:50) para obtener 7 g de (3d) como un aceite (60% de rendimiento).

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 3350, 1685, 1680, 1410, 1278, 1062 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.90 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.10-1.80 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)  
1.90-2.70 (m, 4H, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 2.90-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N)  
4.50 (m, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, -OH), 5.15  
(m, 1H, C<sub>2</sub>)

**Análisis Elemental:**

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>:      %C= 63.12      %H= 10.00      %N= 8.17

Encontrado:                      %C= 63.11      %H= 10.08      %N= 8.17

N-CARBOTERBUTOXISUCCINHEMIAMIDAL (3e)

Este compuesto se preparó de la misma manera que (3c), a excepción de que la reducción se llevó a cabo a  $-50^{\circ}\text{C}$ . Después del trabajo usual el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 30:70) para obtener (3e) en forma de cristales blancos en 70% de rendimiento.

p.f.  $78-9^{\circ}\text{C}$  (Hex- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IR, ( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 1788, 1750, 1710, 1372, 1317, 1151  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.55 (s, 9H, t-Boc), 1.80-2.80 (m, 4H,  $\text{C}_3, \text{C}_4$ )  
3.80 (d, 1H, intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , -OH), 5.70  
(tt,  $J=2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{C}_2$ )

Análisis Elemental;

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : %C= 53.72 %H= 7.51 %N= 6.86

Encontrado; %C= 53.88 %H= 7.73 %N= 6.85

2-CLORO-5-FORMIL-1-METILPIRROL (21b)

El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó bajo atmósfera de nitrógeno mediante la adición lenta de 2.43 ml (26.06 mmol) de  $\text{POCl}_3$  sobre 1 ml (13.04 mmol) de DMF anhidra a  $0^\circ\text{C}$ . Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr; enseguida se adicionaron 0.5 g (4.34 mol) de N-metilsuccinohemiamidial (3b) en 10 ml de dicloroetano anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. El curso de la reacción se siguió por  $\text{ccf}(\text{SiO}_2, \text{Hex-AcOEt}, 80:20)$ ; al final de la reacción se adicionaron 30 ml de solución saturada de carbonato de sodio y se continuó la agitación durante 2 h más. El producto se extrajo con diclorometano (3X50), los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 70:30) para obtener 250 mg de (21b) como un aceite (33% de rendimiento).

IR, ( $\text{CHCl}_3$ ): 2805, 1658, 1471, 1429, 1363, 1030  $\text{cm}^{-1}$

$\text{RMN}^1_{\text{H}}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm : 3.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.21 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-3)  
6.89 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, H-4), 9.50 (s, 1H, H-CO )

$\text{RMN}^{13}_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 32.73 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 108.85 (d, C-4), 123.79  
(d, C-3) 130.92 (s, C-5), 131.25 (s, C-2)  
178.61 (d, CHO).

E.M. m/z 142 (100), 114(45), 78(60), 73(65).

1-BENCIL-2-CLORO-5-FORMILPIRROL (21c)

Este compuesto fue preparado de la misma manera que (21b) a excepción de que en la purificación por columna se usó como eluente Hex-AcOEt (95:5). El compuesto (21c) se obtuvo como aceite transparente en 57% de rendimiento.

U.V (Metanol)  $\lambda_{MAX}$  : 206 ( $\epsilon$ 10,000) 253 (5500) 294 (15500) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2715, 1695, 1582, 1535, 1352, 1063, 1011. cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 5.70 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ar), 6.30 (d, J=4Hz, 1H, H-3)  
6.95 (d, J=4Hz, 1H, H-4), 7.3 (m, 5H, Arom), 9.50 (s, 1H, H-CO).

**Análisis Elemental.**

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClNO: %C= 65.61 %H= 4.58 %N= 6.37

Encontrado: %C= 65.96 %H= 4.17 %N= 6.09

1-PENTIL-2-CLORO-5-FORMILPIRROL (21d)

Se preparó de la misma manera que (21b) excepto que la purificación por cromatografía en columna se realizó con un eluente de Hex-AcOEt (95:5). El compuesto (21d) se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 57% junto con trazas de (22d).

U.V. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$  : 203 ( $\epsilon$ 4000) 254 (5400) 294 (17000) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2910, 1670, 1530, 1420, 1370 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.50 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C )  
1.75 (q, 2H, -CH<sub>2</sub> ), 4.40 (t, -CH<sub>2</sub>-N), 6.20 (d, J=4.5Hz  
H-4), 6.90 (d, J=4.5Hz, H-3), 9.45 (s, 1H, H-CO).

E.M. m/z (%): 199 (38), 170 (25), 164 (100), 136 (20).

Análisis Elemental.

Calculado para C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ClNO:	%C= 60.15	%H= 7.06	%N= 7.01
Encontrado:	%C= 60.40	%H= 7.18	%N= 6.96

2-CLORO-5-FORMIL-PIRROL (21a)

Se preparó de la misma manera que (21b) a excepción de que la materia prima en este caso fue el N-t-Boc-succinhemiamidal (3e) y se usaron 3 equivalentes molares de DMF y POCl<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se hidrolizó con acetato de sodio acuoso (10 equivalentes). El producto se purificó por cromatografía en columna (Hex-AcOEt, 70:30), obteniéndose (21a) como un sólido blanco en 46% de rendimiento junto con trazas de (22a).

p.f. 110<sup>o</sup> C<sup>3</sup> (Lit. 110-11)

IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3440, 2722, 1650, 1060 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 6.30 (d, J=3.9Hz, 1H, H-3), 6.90 (d, J=3.9Hz, H-4), 9.40 (s, 1H, H-CO).

2-CLORO-3,5-DIFORMIL-1-METILPIRROL (22b)

El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó de manera similar a la descrita en la preparación de (21b) a excepción de que se usaron 5 equivalentes molares de DMF y 10 equivalentes molares de  $\text{POCl}_3$ . Se adicionaron 500 mg de N-metilsuccinohemial (3b), en 10 de dicloroetano anhidro y la mezcla se agitó durante 15 hr a  $50^\circ\text{C}$ . La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se le adicionaron 50 ml de solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se continuó la agitación durante 2 hr más. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3X50), los extractos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron a presión reducida. EL producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 70:30) para obtener 460 mg de (22b) como cristales blancos (62% de rendimiento) y 37 mg de (21b) (5% de rendimiento).

p.f.  $153-4^\circ\text{C}$  (Hex- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

U.V. (Metanol)  $\lambda_{\text{MAX}}$ : 235 ( $\epsilon$  20600)

IR, ( $\text{CHCl}_3$ ): 2810, 1676, 1533, 1490, 1412, 1150  $\text{cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 4.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 7.40 (s, 1H, H-4), 9.60 (s, 1H, H-C=O), 9.95 (s, 1H, H-C=O).

RMN<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 32.89 (c,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 121.47 (s, C-3), 122.13 (s, C-3), 131.78 (s, C-5), 133.54 (s, C-2), 179.59 (d, H-C=O), 183.25 (d, H-C=O)

E.M. m/z (%): 171(90), 170(100), 142(20), 114(20), 73(50).

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_2$ :	%C= 49.00	%H= 3.52	%N= 8.16
Encontrado:	%C= 48.83	%H= 3.50	%N= 8.03

1-BENCIL-2-CLORO-3,5-DIFORMIL PIRROL (22c)

Se preparó de la misma manera que (22b) a excepción de que en la purificación del producto por cromatografía en columna, se utilizó un eluente de Hex-AcOEt(80:20). El compuesto (22c) se obtuvo en forma de cristales blancos en 87% de rendimiento

p.f. 103-4<sup>o</sup> C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

U.V. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$  : 237 (ε21400) 270 (11700) 289 (12900) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>); 2720, 1680, 1546, 1485, 1373, 1140 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm; 5.70 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>-Ar), 7.20 (m, 5H, Ar),  
7.45 (s, 1H, H-4), 9.60 (s, 1H, CHO )  
10.00 (s, 1H, CHO )

E.M. m/z(%): 347(100), 319(58), 250(90), 214(50)

**Análisis Elemental**

Calculado para C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> :	%C= 63.04	%H= 4.06	%N= 5.65
Encontrado;	%C= 63.08	%H= 4.11	%N= 5.68



N-AMIL-2-CLORO-3,5-DIFORMIL PIRROL (22d)

Se preparó de la misma manera que (22b) a excepción de que en la purificación del producto se utilizó un eluyente de Hex-AcOEt (90:10), se obtuvo (22d) como un sólido blanco en 56% de rendimiento, junto con (21d) en 4% de rendimiento.

p.f. 70<sup>o</sup> C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 236.5 ( $\epsilon$  22000)

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 3109, 2815, 1678, 1541, 1488, 1436, 1372 cm<sup>-1</sup>

RMN, <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), ppm; 0.95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 a 2.00 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)  
4.50 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>N), 7.40 (s, 1H, H-4),  
9.55 (s, 1H, H-CO), 9.95 (s, 1H, H-CO)

E.M. m/z (%): 227(45), 192(100), 170(38), 156(50)

**Análisis elemental**

Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>: %C= 58.02 %H= 6.19 %N= 6.15

Encontrado: %C= 57.94 %H= 6.17 %N= 5.83

2-CLORO-3,5-DIFORMIL PIRROL (22a)

Se preparó de la misma manera que (22b) a excepción de que la materia prima fue la (N-t-Boc-succinimida) 500 mg) y se utilizaron 5 equivalentes tanto de  $\text{POCl}_3$  como de DMF, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en la purificación del producto por cromatografía en columna, se utilizó un elute de Hex-AcOEt (70:30). Se obtuvieron 35 mg de (22a) como un sólido blanco (9% de rendimiento) más 98 mg de (21a) (25% de rendimiento)

p.f. 180  $^{\circ}\text{C}$  (Metanol)

UV. (Metanol)  $\lambda_{\text{MAX}}$  : 230 ( $\epsilon$ 16600) 270 (11700) 292 (13500) nm

IR, ( $\text{CHCl}_3$ ); 3441, 3204, 2735, 1686, 1653, 1478, 1149  $\text{cm}^{-1}$

RMN.  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm; 7.30 (s, 1H, H-4), 9.50 (s, 1H, CHO),  
9.90 (s, 1H, CHO), 13.00 (m, 1H, N-H)

**Análisis Elemental**

Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNO}_2$ : %C= 45.93 %H= 2.50 %N= 8.88

Encontrado: %C= 46.10 %H= 2.72 %N= 8.70

1-CARBO-t-BUTOXI-2-CLORO-5-FORMIL PIRROL (21e)

A una solución de 100 mg de 2-cloro-5-formil pirrol (21a) ( 0.77 mmol) en 5 ml de acetonitrilo, se le adicionaron con agitación magnética y a temperatura ambiente 10 mg(0.07 mmol) de DMAP y 335 mg (1.54 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 80:20). Después de 2 hr se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 80:20). Se obtuvieron 124 mg de (21e) como un aceite amarillo (70% de rendimiento).

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 1767, 1686, 1610, 1537, 1320, 1200, 1105 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.50(s,9H,t-Boc), 6.25(d,J=4.1 Hz, H-4),  
6.95(s,J=4.1, 1H,H-3), 9.60 (1H,CHO).

**Análisis Elemental**

Calculado para C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> :	C= 52.29	H= 5.27	N= 6.10
Encontrado:	C= 52.37	H= 5.28	N= 5.99

2,6-DICLORO-3,5-DIFORMIL PIRIDINA (15)

El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó por la adición lenta bajo atmósfera inerte de 1.64 ml (17.68 mmol) de  $\text{POCl}_3$  sobre 1.36 ml (17.68 mmol) de DMF anhidra a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, enseguida se adicionaron 500 mg (4.42 mmol) de glutarimida en 5 ml de dicloroetano anhidro a la misma temperatura. El curso de la reacción se observó por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 90:10). Después de 15 hr se adicionaron 6 g (70.7 mmol) de acetato de sodio en 10 ml de agua y se agitó durante 48 hr más. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno (3X50), los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70 a 230 mallas, Hex-AcOEt, 95:5) para obtener 215 mg de la piridina (15) como un sólido blanco (24% de rendimiento).

p.f.  $159 - 60^\circ\text{C}$  (Hex-  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

UV. (Metanol),  $\lambda_{\text{MAX}}$  219 ( $\epsilon$ 9490) 272 (4080) 296 (6100) nm

IR ( $\text{CHCl}_3$ ); 2725, 1687, 1680, 1582, 1498, 1040  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 8.70 (s, 1H, H-4), 10.50 (s, 2H, H-CO)

E.M. m/z (%): 203(78), 202(100), 146(25), 110(35)

**Análisis Elemental**

Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO}_2$ : %C= 41.21 %H= 1.48 %Cl= 34.75

%N= 6.86

Encontrado: %C= 41.32 %H= 1.33 %Cl= 34.69 %N= 6.91

1,6-DICLORO-3-DIMETILAMINOMETILIDEN-5-FORMIL-3,4-DIHIROPIRIDINA (23),

El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó bajo atmósfera inerte adicionando lentamente 6.2 ml de cloruro de oxalilo sobre una solución enfriada a 0°C de 5.5 ml (0.07 mol) de DMF anhidra en 25 ml de dicloroetano seco. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Enseguida se adicionaron 2 g de glutarimida (0.017 mol) en 20 ml de dicloroetano. Después de 15 hr se adicionaron 23 g de acetato de sodio en 50 ml de agua y se agitó durante 30 min más. El producto se extrajo con cloruro de metileno (3X100), los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporaron a presión reducida. El sólido de color rojo se recrystalizó de acetona obteniéndose 2.5 g de (23) (60% de rendimiento).

p.f. 152°C dec (Acetona)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 215 ( $\epsilon$ 20400) 279 (63100) 494 (22900) nm  
IR, (CHCl<sub>3</sub>): 2771, 1635, 1613, 1581, 1460, 1416, 1311. cm<sup>-1</sup>

RMN, <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 3.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-N), 3.69 (s, 2H, C-4 )  
7.50 (s, 1H, CH=N), 9.87 (s, 1H, H-CO)

E.M. m/z (%): 232(100), 203(15), 197(20), 161(20).

Análisis Elemental

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O:	%C= 46.37	%H= 4.32	%N= 12.01
Encontrado:	%C= 46.10	%H= 4.25	%N= 12.10

2,6-DICLORO-3,5-DIFORMIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA (14a)

El sólido obtenido en la reacción anterior, se disolvió en una mezcla de 50 ml de THF (R.A) y 50 ml de acetona (R.A) y cuidadosamente se le adicionaron a temperatura ambiente 20 ml de HCl acuoso al 5%. Después de 15 min el disolvente se evaporó a presión reducida, cristalizando en el agua el producto; éste se filtró, se lavó con agua fría y se disolvió en acetona caliente de donde cristaliza, obteniéndose 2.1 g de (14a) como un sólido amarillo con rendimiento global del 56%.

p.f. 178<sup>o</sup> C (Acetona)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 269.5 ( $\epsilon$  24500) 475 (8780) nm

IR, (KBr): 3434, 2822, 1705, 1667, 1628, 1481, 1338,  
1271, 1180  $cm^{-1}$

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d-6) ppm: 3.00 (s, 2H, C-4), 3.50 (m, 1H, N-H)  
9.85 (s, 2H, H-CO).

E.M. m/z (%): 205 (100), 141(85), 112(90), 76(90).

**Análisis Elemental**

Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: %C= 40.80 %H= 2.44 %N= 6.79

Encontrado: %C= 40.57 %H 2.41 %N= 6.72

OXIDACION DE LA 2,6-DICLORO-3,5-DIFORMIL-1,4-DIHIROPYRIDINA (14).

A una solución de 500 mg (2.42 mmol) de la 1,4 dihidropiridina (14) en 20 ml de acetona se le adicionó con agitación magnética y a temperatura ambiente una solución de 2.66 g (4.8 mmol) de  $[(\text{NH}_4)_2 \text{Ce} (\text{NO}_3)_6]$  en 5 ml de agua. El curso de la reacción se observó por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 90:10). Después de 15 min el producto se extrajo con AcOEt (3X50), los extractos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70 a 230 mallas, Hex-AcOEt, 90:10), para obtener 450 mg de 2,6-dicloro-3,5-diformil piridina (15) en rendimiento del 91 %. Sus constantes físicas y espectroscópicas se encuentran reportadas en la pagina 56.

m-TRIFLUOROMETIL BENZALMALONATO DE DIETILO (27d)

A una solución de 12 g (68.91 mmol) de m-trifluorobenzaldehído en 100 ml de benceno (R.A) se le adicionaron 13.5 g (83 mmol) de malonato de dietilo y 0.5 ml (6.8 mmol) de piperidina. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 hr. El curso de la reacción se siguió por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 90:10). Después de 20 hr la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 100 ml más de benceno, la fase orgánica se lavó con agua (2x100), con HCl 1N (2X100) y finalmente con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2X100). Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 95:5) para obtener 21.3 g de (26d) como un aceite transparente (98% de rendimiento).

IR, ( $\text{CHCl}_3$ ): 1728, 1639, 1446, 1264, 1231, 1264, 1130  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.30 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.30 (c, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ )  
7.4 a 7.8 (m, 5H, Arom,  $\text{CH}=\text{C}$ ).

**Análisis Elemental**

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$ :	%C= 56.96	%H= 4.78
Encontrado:	%C= 56.97	%H= 5.02



$\alpha$ ,  $\alpha$ - DICARBETOXI- $\beta$ -(*m*-TRIFLUOROMETILFENIL)GLUTARATO DE DIETILO (28d)

Se preparó etóxido de sodio adicionando lentamente 1.7 g (0.075 g/átomos) de sodio en trozos a 50 ml de etanol absoluto, se esperó a que se consumiera totalmente el sodio y enseguida se adicionaron con agitación magnética 12.4 ml de malonato de dietilo, la mezcla se agitó durante 15 min, y se adicionaron a temperatura ambiente 20 g (0.063 mol) de (27d). Se observó el curso de la reacción por ccf(SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 90:10) Después de 3 h a temperatura ambiente se le adicionaron 15 ml de ácido acético glacial y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X100), los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 90:10) se obtuvieron 24.7 g de (28d) como un aceite (82% de rendimiento).

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 1749, 1731, 1450, 1371, 1330, 1169. cm<sup>-1</sup>

RMN, <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 1.10 (m, 12H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (m, 11H, CH<sub>2</sub>O )  
7.50 (m, 4H, Arom).

Análisis Elemental

Calculado para C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> O <sub>8</sub> :	%C= 55.40	%H= 5.71
Encontrado:	%C= 55.09	%H= 5.71

ACIDO  $\beta$ -(*m*-TRIFLUOROMETILFENIL)GLUTARICO (29d)

20 g (0.042 mol) de (28d) se adicionaron a 100 ml de HCl concentrado y la mezcla se calentó a 93 °C durante 20 hr. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 90:10). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, con lo cual precipitó el ácido formado, se filtró el producto cristalino, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida para obtener 9 g de (29d) (78% de rendimiento).

p.f. 129-31 °C (Metanol)

IR, (KBr): 3250, 1705, 1700, 1422, 1161, 1120 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+ DMSO d-6) ppm: 2.70 (m, 4H, C- $\alpha$ ) 3.70 (q, 1H C- $\beta$ ), 7.50 (m, 4H, Arom), 10.10 (m, 2H, -COOH).

**Análisis Elemental**

Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> :	%C= 52.18	%H= 4.01
Encontrado	%C= 52.07	%H= 4.10

$\beta$ -(m-TRIFLUROMETILFENIL)GLUTARIMIDA (18d)

8 g (0.028 mol) del ácido (29d) se calentaron hasta su fusión y enseguida se pasó una corriente de amoníaco durante 30 minutos, se formó una pasta café oscuro al instante; se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se disolvió en cloruro de metileno para su purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70 a 230 mallas, Hex-AcOEt, 70:30) obteniéndose 4.6 g de (18d) como cristales blancos (63% de rendimiento)

p.f. 163 - 64<sup>o</sup> C (Metanol)

IR, (KBr): 3182, 1731, 1690, 1379, 1331, 1275, 1121  $\text{cm}^{-1}$

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>- DMSO d-6), ppm: 2.80 (m, 4H, C- $\alpha$ ), 3.50 (m, 1H, C- $\beta$ ), 7.50 (m, 4H, Arom), 9.00 (m, 1H, intercambia con agua deuterada, N-H)

Análisis Elemental

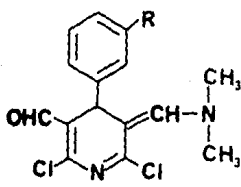
Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ :	%C= 56.03	%H= 3.91	%N= 5.44
Encontrado:	%C= 55.88	%H= 3.96	%N= 5.41

4-ARIL-2,6-DICLORO-3-DIMETILAMINOMETILIDEN-5-FORMIL-3,4-DIHI-  
DRÓPIRIDINA (30).

PROCEDIMIENTO GENERAL:

Se preparó el reactivo de Vilsmeier-Haack adicionando lentamente a 0° C con agitación magnética y bajo atmósfera inerte 35.39 mmol de POCl<sub>3</sub> sobre 35.39 mmol de DMF anhidra. La agitación se mantuvo durante 3 hr a 35° C y enseguida se adicionaron 8.94 mmol de la β-aril-glutarimida correspondiente en 25 ml de diclorostano anhidro. Se continuo agitando a temperatura ambiente durante 15 hr. Se adicionaron 358 mmol de acetato de sodio en 50 ml de agua y se volvió a agitar durante 1 hr a la misma temperatura, el producto se extrajo con cloruro de metileno (3X50), los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas) usando como eluente una mezcla de (Hex-AcOEt) en la proporción indicada en la tabla V. En la misma tabla se indican los rendimientos obtenidos.

TABLA V

	RENDIMIENTO (%)	ELUENTE (Hex-AcOEt)
		
30 a: R= -H	72	50:50
b: R= -NO <sub>2</sub>	61	60:40
c: R= -Cl	80	50:50
d: R= -CF <sub>3</sub>	75	60:40

CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS

30a: p.f. 166<sup>O</sup>C (Hex-AcOEt)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$  : 275 ( $\epsilon$  23900) 322 (4100) 462 (12400) nm

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 2835, 1645, 1619, 1461, 1378, 1297, 1192  
1143 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.35 (s, 1H, C-4), 7.30  
(m, 5H, Arom), 7.90 (s, 1H, CH=N), 9.95 (s, 1H, H-CO).

E.M. m/z (%): 308 (30), 231 (100).

Análisis Elemental.

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: %C=58.26 %H=4.56 %Cl=22.93  
%N= 9.06

Encontrado: %C=58.24 %H= 4.58 %Cl= 23.11 %N= 8.93

30b: p.f= 152-53<sup>O</sup> C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$  : 278 ( $\epsilon$  24500) 314 (4200) 322 (3500)  
459 (8600) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2825, 1672, 1644, 1615, 1580, 1530,  
1375, 1348, 1297, 1182, 1151 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.30 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.60 (s, 1H, C-4), 7.40-  
7.80 (m, 5H, Arom, CH=N), 10.00 (s, 1H, H-CO).

E.M. m/z (%): 253 (25), 231 (100).

Espectro de masa de alta resolución

Masa calculada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> := 353.0333  
Masa encontrada= 353.0340

Continuación...

30c: p.f. 143-44°C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 275 ( $\epsilon$ 2700) 321 (4600) 460 (13600) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2827, 1646, 1629, 1570, 1461, 1380, 1295  
1190, 1140, 1039. cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.25(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.40(s, 1H, C-4), 7.30  
(m, 4H, Arom), 7.90(s, 1H, CH=N), 9.95(s, 1H, H-CO)

E.M. m/z(%): 342(18), 313(10), 231(80), 223(100).

Análisis Elemental;

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: %C= 52.42 %H= 3.81 %Cl= 30.95

%N= 8.15

Encontrado: %C= 52.54 %H= 3.78 %Cl= 30.81 %N= 8.06

29d: p.f. 156°C (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 275 ( $\epsilon$ 24600) 311 (4000) 320 (4300  
460 (13600) nm

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 2805, 1646, 1619, 1568, 1461, 1380, 1300  
1190, 1140 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 3.30(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5.50(s, 1H, C-4), 7.50  
(m, 4H, Arom), 8.00(s, 1H, CH=N), 10.00 (s, 1H, H-CO)

E.M. m/z(%): 376(38), 347(18), 231(100).

Análisis Elemental

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: %C= 50.94 %H= 3.47

%F= 15.11 %Cl= 18.79 %N= 7.42

Encontrado: %C= 50.06 %H= 3.43 %F= 15.17 %Cl= 18.88

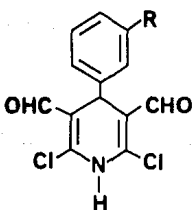
%N= 7.36

4-ARIL-2,6-DICLORO-3,5-DIFORMIL-1,4-DIHIROPYRIDINA (19)

Procedimiento general:

A una solución de 2.65 mmol de la respectiva 3,4-dihidropiridina (30) en 50 ml de THF se le adicionaron, con agitación magnética y a temperatura ambiente, 5 ml de HCl al 5%. La coloración de la solución pasa de rojo a amarillo. Después de 30 min se evaporó el THF a presión reducida y el producto precipita en el agua, se filtró y se lavó con agua fría. Los cristales se disolvieron en acetona calentando ligeramente y se dejó cristalizar el producto. Los rendimientos de las dihidropiridinas preparadas se encuentran reportados en la tabla V.

TABLA V

	Rendimiento (%)
	
19: R: a= -H	87
b= -NO <sub>2</sub>	87
c= -Cl	98
d= -CF <sub>3</sub>	88

CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS

19a: p.f. 215<sup>o</sup> C (Metanol-AcOEt)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 252 ( $\epsilon$ 19960) 368 (4074) 450 (4266) nm

IR, (KBr): 3190, 3105, 2709, 1661, 1640, 1622, 1594, 1492,  
1325, 1238, 1167  $cm^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+ DMSO d<sub>6</sub>) ppm: 5.20 (s, 1H, H-4), 7.25 (m, 5H  
Arom), 9.90 (s, 2H, H-CO ).

Análisis Elemental

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: %C= 55.34 %H= 3.21 %N= 4.96

Encontrado: %C= 55.36 %H= 3.53 %N= 4.73

19b: p.f. 232<sup>o</sup> C (Acetona-Hex)

UV. (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 266 ( $\epsilon$ 3200) 301 (34000) 450 (12595) nm

IR, (KBr): 3180, 2705, 1652, 1620, 1532, 1464, 1377,  
1350, 1226, 1168  $cm^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>+ DMSO d<sub>6</sub>), ppm: 5.20 (s, 1H, H-4), 7.40-8.20  
(m, 4H, Arom), 9.90 (s, 2H, H-CO)

E.M. m/z(%): 326(18), 309(50), 204(100), 168(20).

Análisis Elemental

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: %C=47.73 %H= 2.46 %N= 8.56

Encontrado: %C= 47.77 %H= 2.56 %N= 8.42



Continuación....

19c: p.f.  $220^{\circ}\text{C}$  (Acetona-Hex)

UV. (Metanol)  $\lambda_{\text{MAX}}$  : 267 ( $\epsilon$ 29300) 303 (3900) 449 (12700) nm

IR, (KBr): 3192, 3113, 2700, 1656, 1620, 1577, 1478,  
1295, 1190, 1140, 1039  $\text{cm}^{-1}$

RMN, ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d-6$ ) ppm: 5.05 (s, 1H, H-4), 7.20 (m, 4H, Arom)  
9.90 (s, 2H, H-CO), 11.50 (m, 1H, N-H).

E.M. m/z (%): 315 (40), 280 (15), 204 (100).

Análisis Elemental;

Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2$ : %C= 49.52 %H= 2.59 %N= 4.42

Encontrado: %C= 49.76 %H= 2.89 %N= 4.25

19d: p.f.  $281^{\circ}\text{C}$  (Acetona-Hex)

UV. (Metanol)  $\lambda_{\text{MAX}}$  : 266 ( $\epsilon$ 17400) 375 (2200) 448 (6020) nm

IR (KBr): 3113, 2714, 1658, 1622, 1583, 1493, 1327,  
1240, 1172, 1074  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d-6$ ) ppm: 5.00 (s, 1H, H-4), 7.50 (m, 4H, Arom)  
9.70 (s, 2H, H-CO).

E.M. m/z (%), 349 (90), 320 (10), 204 (100).

Análisis Elemental.

Calculado para:  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ : %C= 48.02 %H= 2.30  
%N= 4.00

Encontrado : %C= 47.99 %H= 2.32 %N= 3.91

2,6-DICLORO-3,5-DIFORMIL-4-(m-TRIFLUOROMETIL FENIL) PIRIDINA  
(31d)

A una solución de 300 mg (0.85 mmol) de (19d), en 10 ml de acetona, se le adicionó a temperatura ambiente una solución de 1.096 g (1.7 mmol) de  $[(\text{NH}_4)_2 \text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$  en 5 ml de agua. El curso de la reacción se observó por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 80:20). Después de 15 min el producto se extrajo con AcOEt (3X50), las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 80:20) para obtener 280 mg de (31d) como cristales amarillos (94% de rendimiento).

p.f.  $115^\circ \text{C}$  (acetona-Hex)

UV. (Metanol)  $\lambda_{\text{MAX}}$ : 208 ( $\epsilon 25100$ ) 275 (4700) nm

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2882, 1699, 1526, 1327, 1190, 1176  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 7.39-7.80 (m, 4H, Arom), 10.10 (s, 2H, H-CO).

E.M. m/z(%): 347(100), 319(50), 284(40), 250(90), 214(50)

Análisis Elemental.

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ : %C= 48.30 %H= 1.73 %N= 4.02

Encontrado: %C= 48.39 %H= 1.76 %N= 3.81

3,5-DIFORMIL-4 (m-TRIFLUOROMETILFENIL)-2,6-DITIOFENOXI-1,4-DI-HIDROPIRIDINA (32d)

105 mg (2.2 mmol) de NaH al 50% en aceite se lavaron bajo atmósfera inerte con hexano anhidro (3X5ml); en seguida se adicionaron 5 ml THF anhidro y lentamente a temperatura ambiente 0.25 ml (2.2 mmol) de tiofenol. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se agregaron 350 mg (1 mmol) de (19d) en 5 ml de THF; se continuo la agitación durante 3 hr. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 70:30). La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua y el producto se extrajo con AcOEt (3X50), los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 75:25), para obtener 348 mg de (32d) como cristales amarillos en rendimiento del 75%.

p.f. 144-45<sup>o</sup>C(AcOEt-Hex)

IR, (CHCl<sub>3</sub>): 3441, 1651, 1633, 1597, 1441, 1327, 1165 cm<sup>-1</sup>

RMN, <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 5.35(s, 1H, H-4), 6.25(m, 1H, N-H), 7.20 - 7.60(m, 1H, Arom), 10.00(s, 2H, H-CO).

E.M. m/z(%): 497(35), 468(40), 388(100), 352(90).

Análisis Elemental.

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: %C= 62.76 %H= 3.64 %N= 2.81

Encontrado : %C= 62.56 %H= 4.01 %N= 2.52

2-CLORO-3,5-DIFORMIL-4(m-TRIFLUOROMETILFENIL)-6-TIOETOXI-1,4-DIHIDROPIRIDINA (33d).

144 mg (3.0 mmol) de NaH al 50% en aceite se lavaron bajo atmósfera inerte con hexano anhidro (2X5ml), y se suspendieron en 5 ml de THF anhidro; después se agregaron 0.5 ml (6.0 mmol) de etil mercaptano; la mezcla se agitó durante 10 minutos y enseguida se adicionaron 350 mg (1 mmol) de (19d) en 5 ml de THF. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 50:50). Después de 5 hr la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrajo con AcOEt (3X50), los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 70-230 mallas, Hex-AcOEt, 70:30) para obtener 290 mg de (36d) (77% de rendimiento).

p.f. 48 °C dec (Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

UV. (Metanol).  $\lambda$  : 204 ( $\epsilon$ 16200) 269 (14100) 360 (12300)  
MAX 452 (3500) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3437, 3200, 2924, 1657, 1612, 1469, 1329,  
1167, 1097 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.31(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72-3.05(m, 2H, -CH<sub>2</sub>S-),  
5.28(s, 1H, H-4), 7.31-7.61(m, 4H, Arom), 8.10-8.40  
(m, 1H, N-H), 9.85(s, 1H, H-CO), 10.10(s, 1H, H-CO).

**Análisis Elemental**

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S: %C= 51.13 %H= 3.48 %N= 3.72

Encontrado: %C= 51.19 %H= 3.83 %N= 3.72

2-CLORO-3,5-DIFORMIL-4(m-CLOROFENIL)-6-TIOETOXI-1,4-DIHI-DRO-PIRIDINA (33c).

Se siguió el mismo procedimiento realizado en la anterior reacción usando en este caso 120 mg (5.0 mmol) de NaH, 1 ml (12 mmol) de etil mercaptano y 316 mg (1 mmol) de (19c). Se obtuvieron 255 mg de (36c) como una espuma, en 73% de rendimiento. El compuesto presentó las siguientes constantes espectroscópicas.

UV, (Metanol)  $\lambda_{MAX}$ : 245 ( $\epsilon$ 16200) 268 (11700) 365 (6000) nm

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3188, 2922, 1660, 1608, 1471, 1290, 1169 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80-3.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>S-),  
5.30 (s, 1H, H-4), 7.11-7.32 (m, 4H, Arom), 8.00-8.21  
(m, 1H, N-H), 9.97 (s, 1H, H-CO), 10.25 (s, 1H, H-CO).

**Análisis Elemental**

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S: %C= 52.64 %H= 3.82 %N= 4.09

Encontrado: %C= 52.38 %H= 4.04 %N= 3.88

2-CLORO-3,5-DIFORMIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA (35)

El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó adicionando lentamente con agitación magnética bajo atmósfera inerte y temperatura ambiente, 0.9 ml (10.3 mmol) de cloruro de oxalilo sobre una solución de 0.8 ml (10.3 mmol) de DMF en 20 ml de dicloroetano anhidro. La mezcla se dejó agitando durante 2 hr y enseguida se adicionaron 250 mg (2.5 mmol) de 3,4-dihidro-2-piridona (34) en 5 ml de dicloroetano anhidro. Se continuó agitando a la misma temperatura durante 15 hr. El curso de la reacción se observó por ccf (SiO<sub>2</sub>, Hex-AcOEt, 50:50). Se adicionaron 8.5 g (103 mmol) de ACoNa en 20 ml de agua y se agitó durante 2 hr más. Se evaporó el dicloroetano a presión reducida, el residuo se vertió sobre 10 g de hielo, el producto precipitó y se filtró, se lavó con agua fría y se secó al alto vacío durante 5 h, se obtuvieron 305 mg de un sólido amarillo (75% de rendimiento).

p.f. 210-212°C (DMSO)

UV. (Metanol)  $\lambda$  : 242 ( $\epsilon$  22500) 262 (5400) 385 (7500) nm  
MAX

IR (KBr): 3205, 2835, 1630, 1605, 1485, 1180, 1130, 1025 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d-6) ppm: 2.95(s, 2H, H-4), 7.23(s, 1H, H-6), 9.31(s, 1H, H-CO), 9.81(s, 1H, H-CO).

E.M. m/z. (%): 171(58), 142(60), 197(100), 79(87).

Análisis Elemental;

Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>: C=49.00 H= 3.52 N= 8.16

Encontrado: C=48.76 H= 3.68 N= 8.00

## 2-CLORO-3,5-DIFORMIL PIRIDINA (16)

A una solución de 158 mg (1.0 mmol) de la 1,4-dihidropiridina (35) en 10 ml de acetona se le adicionaron a temperatura ambiente 1.10 g (2 mmol) de nitrato cérico amoniacal en 5 ml de agua. El curso de la reacción se observó por ccf ( $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 90:10). Después de 30 min la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua y el producto se extrajo con AcOEt (3X50), los extractos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporaron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (20 g,  $\text{SiO}_2$ , Hex-AcOEt, 90:10). Se obtuvieron 124 mg de un sólido blanco (80% de rendimiento).

p. f =  $72-3^\circ\text{C}$  (Hex- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 2830, 1696, 1581, 1308, 1069  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm: 8.66 (d, J=2.38 Hz, 1H, H-4), 9.08 (d, J=2.38 Hz, 1H, H-6), 10.17 (s, 1H, H-CO), 10.49 (s, 1H, H-CO).

E.M. m/z. (%). 169(100), 140(30), 133(38), 112(25), 76(47).

### Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_2$ :	%C= 49.58	%H= 2.37	%N= 8.26
Encontrado:	%C= 49.61	%H= 2.59	%N= 7.87

## CONCLUSIONES

Los compuestos 2-cloro-5-formilpirroles y 2-cloro-3,5-diformilpirroles pueden ser sintetizados utilizando la reacción de Vilsmeier-Haack sobre succinhemiamidales. Aunque los rendimientos son solamente regulares, la simplicidad y la brevedad del proceso, acompañado con el bajo costo de las materias primas hace que esta ruta sea particularmente atractiva para la síntesis de estos derivados pirrólicos.

El tratamiento del succinhemiamidal (3a) con el reactivo de Vilsmeier-Haack dió inicialmente bajo rendimiento, este problema se resolvió protegiendo el átomo de nitrógeno con el grupo t-Boc. Utilizando el N-t-Boc-succinhemiamidal (3e) se obtiene el 2-cloro-5-formilpirrol (21a) en 46% de rendimiento. Este grupo protector se destruye durante el transcurso de la reacción.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo y según las observaciones de Dobeneck es muy probable que esta metodología pueda ser aplicada para la síntesis de 2-bromopirroles mono y diformilados.

Usando el mismo procedimiento se encontró a diferencia de lo reportado anteriormente por Kaubisch, que la reacción de Vilsmeier-Haack a 25<sup>o</sup> C de temperatura sobre los derivados de la glutarimida, seguido de una hidrólisis suave produce 3,4-dihidropiridinas. Estos compuestos que hasta ahora no se han reportado, se parecen estructuralmente a algunas sustancias que tienen actividad biológica como agentes bloqueadores de los canales de calcio a nivel celular. Por lo tanto se some-



tieron a las pruebas biológicas respectivas, encontrándose que presentan baja actividad farmacológica. La hidrólisis ácida de estos compuestos rinden en buenos rendimientos las 1,4-dihidropiridinas correspondientes. Estas sustancias según Kaubisch únicamente podrían ser obtenidos si la reacción de Vilsmeier-Haack se llevaba a cabo a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Esta ruta se puede utilizar para la síntesis de derivados de la 2,6-dicloro-3,5-diformilpiridinas sustancias que se forman en buen rendimiento y de una manera bastante sencilla por oxidación con nitrato cérico amoniacal de las correspondientes 2,6-dicloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridinas, esto hace que la ruta sea muy atractiva para sintetizar este tipo de derivados.

Finalmente la síntesis de la 2-cloro-3,5-diformilpiridina pudo lograrse en buen rendimiento utilizando la reacción de Vilsmeier-Haack sobre la 3,4-dihidro-2-piridona, que es una materia prima que puede ser fácilmente obtenida a partir de la glutarimida. Esta reacción presenta la ventaja de poder aislar si se desea la 2-cloro-3,5-diformil-1,4-dihidropiridina. La funcionalidad que presentan estos compuestos y la facilidad para obtenerlos es lo que hace valioso e interesante este proceso.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.M. Muchowski, E. Galeazzi, R. Greenhouse, A. Guzmán,  
J. Med. Chem., 32, 1202 (1989)
- 2.- H. Carpio, E. Galeazzi, R. Greenhouse, A. Guzmán, J.M. Muchowski, Can. J. Chem., 60, 2295 (1982).
- 3.- G.A. Cordell, J. Org. Chem., 40, 3161 (1975).
- 4.- H.M. Gilow, D.E. Burton, J. Org. Chem., 46, 2221 (1981)
- 5.- J. Becher, K. Pluta, N. Krade, K. Brondum, N.J. Christensen  
M.V. Vinader, Synthesis, 530 (1989)
- 6.- L. H. Schleger, Arch. Pharmaz., 296, 758 (1963)
- 7.- K. E. Schulte, J. Reisch and U. Stoess, Arch. Pharmaz.,  
305, 523 (1972)
- 8.- A.D. Dunn and R. Norrie, J. Heterocyclic Chem., 24, 85,  
(1987).
- 9.- K. Brewster, J.M. Harrison, T. D. Inch, J. Heterocyclic  
Chem., 15, 1497 (1978).
- 10.- D. Bonnetaud, G. Queguiner, P. Pastour, J. Heterocyclic  
Chem., 9, 165 (1972).
- 11.- A.H. Corwin, "Heterocyclic compounds" primera edición  
Vol 1. R.C. Elderfield Ed. Wiley, New York. N.Y. 277 (1950)
- 12.- L.A. Paquette "Modern Heterocyclic Chemistry" W.A. Benjamin,  
New York, N.Y. 1968.
- 13.- G. Massara and A. Borgo, Gazz Chim. Ital., 35, 20 (1905).
- 14.- F. Schinierle, H. Reinhard, N. Dieter, E. Lippachar, and  
H. Von Dobeneck, Justus Liebigs Ann. Chem., 715, 90  
(1968)

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 15.- H. V. Dobeneck and T. Messerschmitt, Justus Liebigs Ann. Chem., 751, 32 (1971)
- 15a.- V.T.Messerschmitt, U.V.Specht, H.V.Dobeneck, Justus Liebigs Ann. Chem., 751, 50 (1971)
- 16.- G. Stork and R. Matthews, Chem. Commun., 445 (1970).
- 17.- H.Plieninger and A. Müller, Synthesis, 586 (1970).
- 18.- P. Zoretic and P. Soja, J. Org. Chem., 41, 3587 (1976).
- 19.- A.Guzmán, J.M.Muchowski, J.Saldaña, Chemistry and Industry, 357 (1977).
- 20.- A. Guzman, J.M. Muchowski, A.M. Strosberg and J.M. Sims Can. J. Chem., 59, 3241 (1981).
- 21.- R.J.F. Corriu, J.J.E. Moreau and C. Vernhet, Tetrahedron Lett., 28, 2963 (1987).
- 22.- H.E.Zaugg and W.B.Martin, Org. Reactions, 14, 52 (1965).
- 23.- H.E. Zaugg, Synthesis, 49 (1970).
- 24.- U.Tsuda, K. Isobe and A. Ukai, Chem. Comm.,1554 (1971).
- 25.- G.C.Morrison, W.Al. Catenko and J. Shavel., J.Org.Chem., 36, 3624 (1971).
- 26.- A. Rahaman, M.Ghazala, N.Sultana and M.Bashir, Tetrahedron Lett., 21, 1773 (1980).
- 27.- P.Rosenmund, S.Gektidis, H.Brill, Tetrahedron Lett., 30, 61 (1989).
- 28.- T. Kametani, H. Yukawa and T. Honda, J.Chem.Soc., 651 (1986).
- 29.- J.B.P.A. Wijnberg, H.E.Schoemaker and W.N. Speckamp, Tetrahedron, 34, 179 (1977).

- 30.- J.C.Hubert, J.B.P.A.Winberg, and W.N. Speckamp, Tetrahedron, 31, 1437 (1975).
- 31.- G.G. Kleinspehn and A.E. Briod, J.Org.Chem., 26, 1652 (1961).
- 32.- R.Imhof, D.W.Ladner and J.M.Muchowski, J.Org.Chem., 42, 3709 (1977).
- 33.- G.P.Dick and H.C.Wood, J.Chem.Soc., 1379 (1955).
- 34.- I.Y.Kvitko and E.A.Panfilova, Chem.Abstr., 79, 31775s (1973)
- 35.- M.Weibenfels and S.Kaubisch, Z.Chem., 22, 23 (1982).
- 36.- A.R.Katritzky, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" primera edición, Vol 4, Pergamon Press, 1984.
- 37.- K.Meguro, M.Aizawa, T.Sohda, Y.Kawamatsu and A.Nagaoka, Chem. Pharm. Bull.Jap., 33, 3787 (1982)
- 38.- U.Eisner and J.Kuthan, Chem.Rev., 72, 1 (1972).
- 39.- L.B.Bray and J.M.Muchowski. J.Org.Chem., 53, 6115 (1988).
- 40.- M.Frigerio, A.Zaliani, C.Riva, G.Palmisano, Tetrahedron Lett., 39, 6335(1988).
- 41.- L.M.Rice, E.E.Reid and C.H.Grogan, J.Org.Chem., 19, 884 (1954).
- 42.- A.Arcoria, J.Barassin and H.Lumbroso. Bull.Soc.Chim.Fr., 11, 2509 (1963)
- 43.- L.Grehn and U.Ragnarsson, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 23, 296 (1984).
- 44.- G.Höfle, W.Steglich and H.Verbrüggen, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 17, 569 (1978)
- 45.- W.Flitsch, Chem.Ber., 103, 3205 (1970).

- 46.- A.R.Katritzky, C.M.Marson, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4715 (1985).
- 47.- A.R.Katritzky and C.M.Marson, *J.Org.Chem.*, 52, 2726 (1987)
- 48.- A.R.Katritzky C.M.Marson and Z.Wang, *J.Org.Chem.*, 52, 2730 (1987).
- 49.- A.R.Katritzky, Z.Wang, C.M. Marson. R.J.Offerman, A.E.Kosiol, G.J.Palenik, *Chem Ber.*, 121, 999 (1988).
- 50.- A.R.Katritzki, C.M.Marson, G.Palenik, A.E. Kosiol, K. Korelson, B.C.Chen and W.Brey, *Tetrahedron*, 44, 3209 (1988)
- 51.- H.Tomioka, K.Oshima, *Tetrahedron Lett.*, 23, 539 (1982).
- 52.- J.Pfister, *Synthesis in Press.*
- 53.- M.D.Taylor, E.W.Badwer, R.P.Steffen, S.J.Haleen, T.A.Pugsley, Y.H.Shih and R.E.Weishaar, *J.Med.Chem.*, 31, 1659 (1988).
- 54.- J.H.Paden and H.Adkins, *J.Amer.Chem.Soc.*, 58, 2487 (1936).
- 55.- V.Vorländer, *Justus Liebigs Ann.Chemm.*, 320, 86 (1902).
- 56.- C.F.Allen and F.W.Spangler, *Org. Synthesis*, Vol III, 377 (1955).
- 57.- H.Cho, M.Veda, Y.Ohwaka, M.Hayashimatsu, *Heterocycles*, 22, 1959 (1984)
- 58.- H.T.Clarke and T.F.Murray, *Org. Synthesis Vol I*, 272 (1932)
- 59.- M.Ferappi, A.Corotti, G.Casini, *J.Heterocyclic Chem.*, 20, 439 (1983).
- 60.- H.T.Clarke and T.F.Murray, *Org. Synthesis Vol I*, 523, (1932).

- 61.- A.Burger and A. Hofstetter J.Org.Chem., 24, 1290 (1959).
- 62.- J.Degutis and D.Sukeliene, Chem.Abstr.,64, 19481g(1966).
- 63.- G.Ferrand, H.Dumas, J.C.Depin, G.Chavernac, Eur.J.Med. Chem., 22, 337 (1987)
- 64.- J.Degutis and D.Sukeliene, Chem. Abstr.,72, 3189r(1970).
- 65.- G.P.Dick and H.C.Wood, J.Chem.Soc., 1379 (1955).
- 66.- H. Glossman, D.R. Ferry, A.Goll, J.Streissnig and G. Zernig, Arzneim. Forsch./Drug Res. 35, 1917-1935.
- 67.- Se agradece la ayuda del Dr. Najam Sharif del "Institute of Experimental Pharmacology. SYNTEX RESEARCH, Palo Alto Cal. E.U.A." quien determinó las propiedades biológicas de los compuestos obtenidos en este trabajo.