

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

INTEGRACION Y DESARROLLO DE UN CURSO
PRACTICO DE QUIMICA ORGANICA HETEROCICLICA

162

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E
Q U I M I C O
P R E S E N T A
GRISELDA FUENTES GUZMAN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

CLAS TESTS 1976

ABQ H-T

FECHA _____

PROC 163

6 _____



QUIMICA

PAGINA 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INTEGRACION Y DESARROLLO DE UN CURSO PRACTICO
DE QUIMICA ORGANICA HETEROCICLICA

GRISELDA FUENTES GUZMAN

20730
J. Sánchez Sierra

QUIMICO

1976

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	DR. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA
VOCAL	DRA. CARMEN RIVERA DE REYES
SECRETARIO	DRA. ROCIO POZAS HORCASITAS
1er. SUPLENTE	PROFRA. NILDA NAVARRO DE H.
2o. SUPLENTE	PROFRA. MARIA REINA GOMEZ G.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE QUIMICA
U. N. A. M.

SUSTENTANTE:

Griselda Fuentes

GRISELDA FUENTES GUZMAN

ASESOR DEL TEMA:

F. Sánchez Viesca

DR. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA

SUPERVISOR TECNICO:

M^a Reina Gómez G.

PROFRA. MARIA REINA GOMEZ G.

I N T R O D U C C I O N

La Química Heterocíclica ha sido, excepto en Europa, objeto de un estudio tardío. Incluso actualmente son contados los libros sobre esta materia y más escasos aún son los libros de prácticas. Debido a esto se integró (y probó experimentalmente) un número de prácticas que se adaptaran a un curso teórico de licenciatura (Introducción a la Química Heterocíclica).

Dado que las referencias originales son por lo general muy escuetas, ya que se dirigen a personal especializado, la bibliografía que se seleccionó para el presente estudio proviene, en su mayoría, de material didáctico, el cual es más explícito y de más fácil reproducción experimental.

Se señalan con un asterisco las preparaciones menos complicadas. En cada síntesis se indica la técnica, el mecanismo de reacción y la bibliografía.

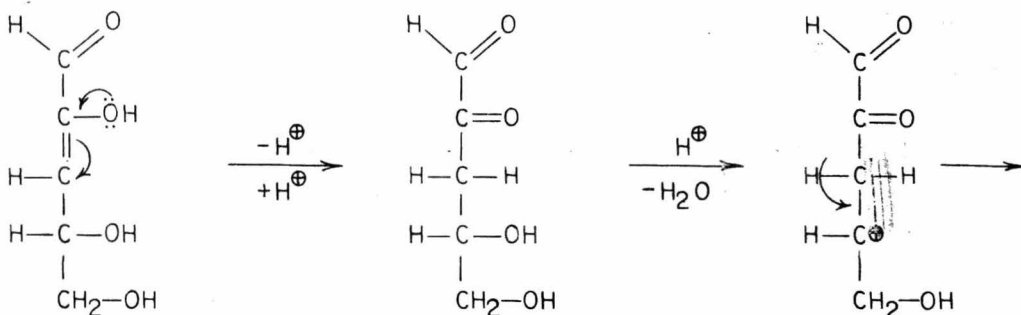
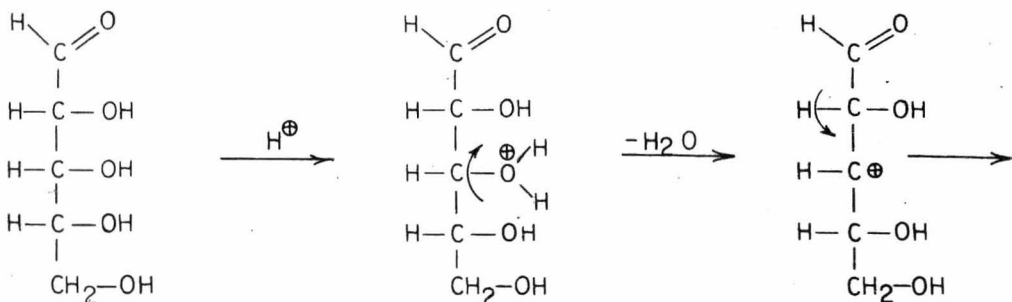
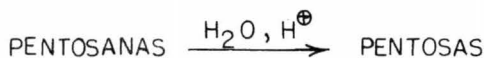
Ha sido el objeto de la presente tesis complementar, en la medida que la amplitud de la materia lo permite, los cursos teóricos con la parte experimental correspondiente.

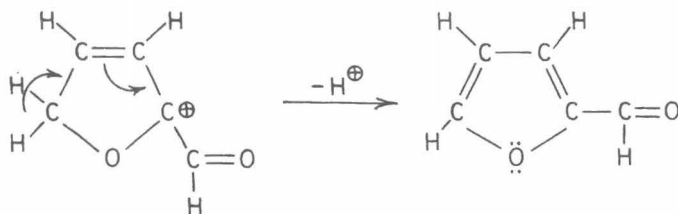
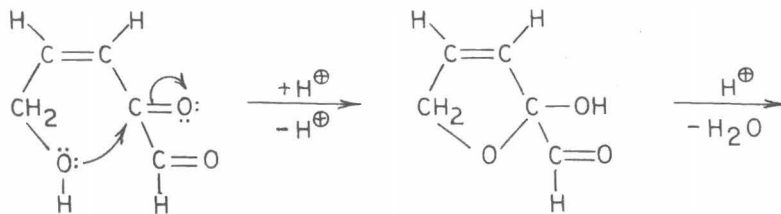
P R E P A R A C I O N E S

Furfural

En un matraz de 3 l se mezclan 300 g de salvado con 150 ml de H₂SO₄ conc. y 800 ml de agua. De la mezcla se destilan alrededor de 900 ml de agua; el destilado se neutraliza con Na₂CO₃ y se satura con 250 g de NaCl. De esta solución se redestilan 300 ml y el destilado se extrae con éter después de saturar con sal. El extracto se seca y el éter se evapora, quedando furfural como residuo, que se destila de nuevo. P.e. 162°. Rend: 5-7 g. (Ref. 2, p.386)

MECANISMO



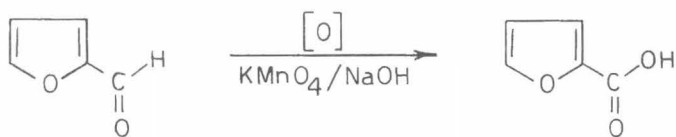


Acido 2-furoico *

Se prepara una solución de 17 g de KMnO_4 en 300 ml de agua y se coloca en un embudo de adición. En un vaso de precipitados de 1 l se disuelven 25 g de NaOH en 250 ml de agua, se enfría ésta solución en un baño de hielo-agua y se colocan sobre una parrilla con agitador (para permitir un posterior calentamiento). Se colocan con pinzas un termómetro y el embudo de adición. Se agrega un poco de hielo picado y luego 10.7 ml (12.5 g) de furfural recientemente destilado, y con agitación se va agregando a gotas, rápidamente, la solución de permanganato, agregando el hielo picado necesario para mantener la temperatura entre 10-15°. El volumen final es de 900 ml aproximadamente. Continuando la agitación, se calienta la mezcla casi hasta ebullición ($\sim 80^\circ$) durante 30 min. Después de este tiempo se filtra, se pasa la masa café de MnO_2 a un vaso de precipitados, se hierve con 100 ml de agua y se vuelve a filtrar. Los filtrados se juntan, se enfrían y acidulan con HCl conc. (aproximadamente 55 ml) hasta pH ligeramente ácido. Se concentran en rotavapor hasta 125 ml, calentando con un mechero; si aparecen cristales se redisuelven con un poco de agua. Se agrega carbón activado, se hierve unos minutos, y se filtra en caliente. El filtrado se acidula con 5 ml de HCl conc., se deja enfriar a temperatura ambiente y luego en hielo, la masa cristalina formada se filtra y lava con 25 ml de agua helada, obteniéndose cristales de color crema con p.f. 128-131°. Las aguas madres se extraen con éter (3 X 25 ml); el extracto etéreo se seca con Na_2SO_4 anh., se concentra, se enfría en hielo y se filtran los cristales (p.f. 124-30°); por recristaliza-

ción de agua (5 ml/g) el p.f. sube a 131-2°. Se obtienen alrededor de 12 g; el rendimiento baja al usar furfural sin destilar (8 g). (Ref. 8).

REACCION



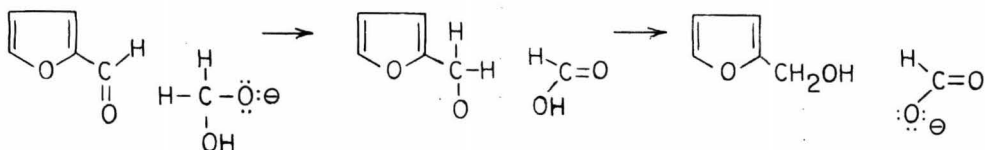
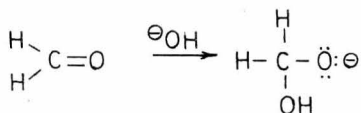
Alcohol furfúrico *

En un matraz redondo de 150 ml de 2 bocas, provisto de agitador magnético, embudo de adición, refrigerante a reflujo y termómetro (dentro del refrigerante), se colocan 12.42 ml de furfural, 37.5 ml de agua y 37.5 ml de solución de formaldehído al 40%. La mezcla se enfría a 5° y se van agregando gradualmente y con agitación constante, durante 25-30 min y mediante el embudo de adición, 34.5 g de solución de NaOH al 50% (17.5 g de NaOH-17.5 ml de agua), manteniendo la temperatura entre 15-20° mediante el baño de hielo y controlando la velocidad de adición de la sosa.

Una vez agregada toda la solución de sosa, se continúa la agitación, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 40-45°, durante 5 h. Después se deja en reposo a temperatura ambiente durante 15-18 h. La mezcla de reacción se extrae con 5 X 25 ml de éter; la fracción etérea se seca con Na₂SO₄ anh., se concentra y el residuo se destila a presión reducida. Se obtuvieron 9.8 g (8.6 ml) con p.e. 114-5°/103 mm Hg. (Ref. 6, Vol. II, p. 70-2).

Si el alcohol se va a almacenar, debe estabilizarse con 0.5 - 1 % de urea (Ref. 16).

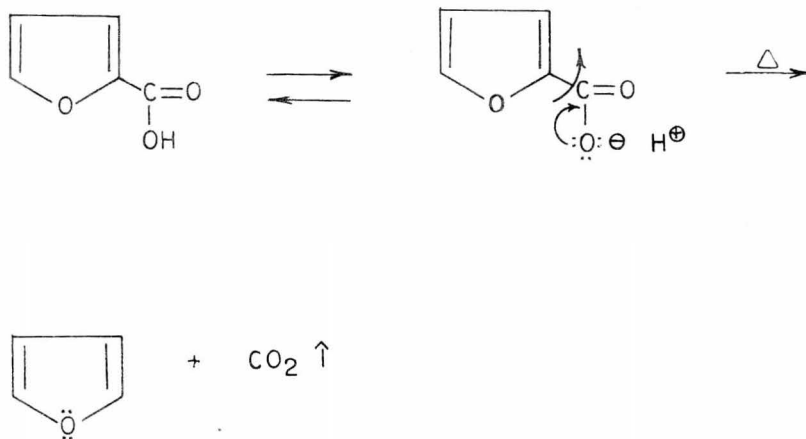
MECANISMO



✓ Furano

Se calienta ácido 2-furoico a 170° con bases piridínicas de alto punto de ebullición (alrededor de 3.5 partes por peso) que contenga 1/10 de óxido de cobre. Este procedimiento utiliza el hecho de que tales descarboxilaciones se efectúan de manera particularmente suave en presencia de bases terciarias de alto punto de ebullición y que se catalizan por cobre en polvo u óxido de cobre. Rend: 85-91 %. (Ref. 4, p. 1009)

MECANISMO

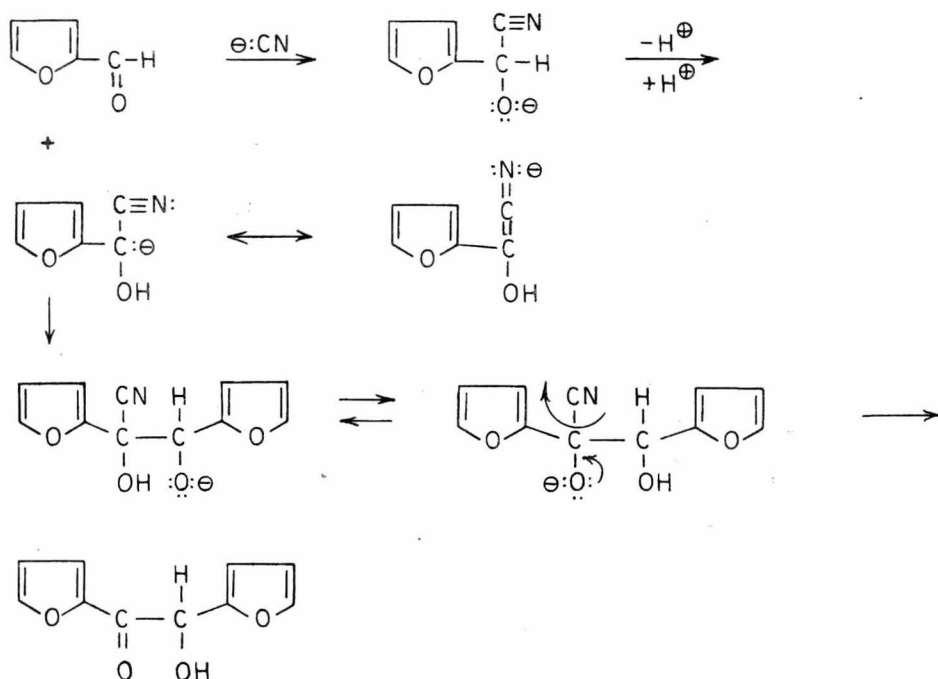


α,α' - Furoína *

En un matraz redondo de 150 ml se colocan 1 g de NaCN, 15 ml de agua, 10 ml de etanol y 6.9 ml de furfural recientemente destilado y se hierve a reflujo durante 30 min.

Se enfría el matraz en un baño de hielo-agua con agitación y se filtra el producto al vacío. Se lava con agua fría y un poco de etanol acuoso (50 %) frío. Se purifica por recristalización de etanol en presencia de carbón activado (para eliminar impurezas coloridas). Se obtienen 2.4 g con p.f. 136-7°. Usando furfural sin destilar se obtienen 1.9 g con p.f. 136-8°. (Ref. 5, p. 163).

MECANISMO



Diacetato de furfural *

En un matraz redondo de 100 ml se colocaron 18.8 ml de anhídrido acético y 0.02 ml de H_2SO_4 conc. (Nota 1). La mezcla se enfría a 10° agitando en un baño de hielo-agua y después se agregan, en aprox. 10 min, 16.6 ml de furfural recientemente destilado (Nota 2). La temperatura se mantiene entre $10-20^\circ$, conservando la agitación. Una vez completa la adición, se retira el baño de hielo-agua y se permite a la mezcla, ya sin agitación, calentarse espontáneamente. En aprox. 5 min se alcanza una temperatura máxima de 35° . Cuando la temperatura se haya igualado a la temperatura ambiente (20-30 min), se agregan 0.08 g de acetato de sodio anhidro (Nota 1). Se ajusta una columna de Vigreux de 10 cm para destilar a presión reducida. La cabeza de destilación (de 30 a $105^\circ/4$ mm) consiste principalmente en una mezcla de anh. acético, furfural y diacetato de furfural (Nota 3). Se obtienen 31.8 g (81%) con p.e. $114^\circ/4$ mm Hg. (Nota 4). P.f. $52-3^\circ$. (Ref. 6, Vol. I, p. 13-14)

NOTAS:

1) Para detener el equilibrio durante la destilación, es imperativo que el catalizador de ác. sulfúrico se haya neutralizado previamente con acetato de sodio; por lo tanto es importante que las pequeñas cantidades de H_2SO_4 y acetato de sodio se midan cuidadosamente.

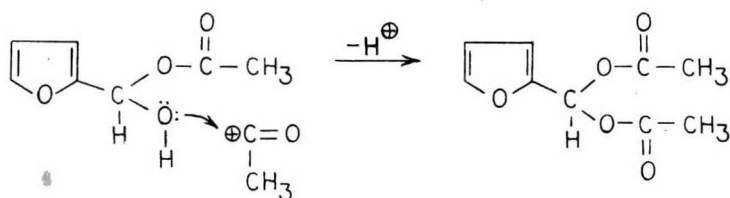
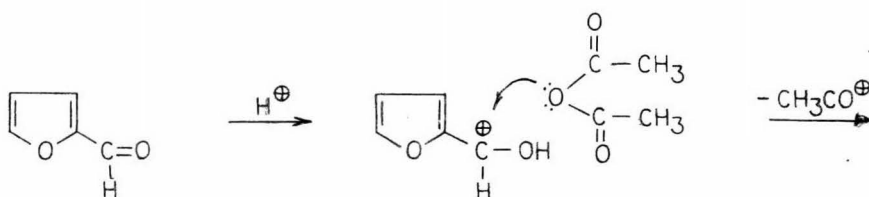
2) El furfural usado destila a $158-63^\circ$. Usando furfural de grado técnico, negro y opaco, el rendimiento de producto es de 45-53 %.

3) El rendimiento puede aumentarse en 5-10% redestilando la cabeza.

4) Si la recolección del producto se comienza demasiado pronto,

éste se oscurece y se vuelve parcialmente líquido al almacenarse. Es aconsejable empezar a recolectar el producto después de que una pequeña muestra del destilado, recolectada separadamente, haya cristalizado al enfriarse. Los productos recolectados de esta manera se oscurecen ligeramente pero permanecen sólidos después de 2 meses de almacenados. La destilación original de la mezcla de reacción a través de una columna de 50 cm no mejoró la estabilidad del producto al almacenaje, pero una muestra redestilada en un matraz de Claisen permaneció casi blanca después de 6 meses de almacenada. Todas las muestras almacenadas tienen un fuerte olor a ác. acético.

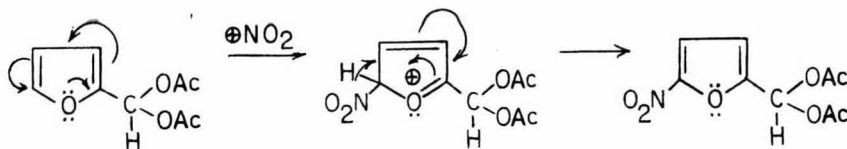
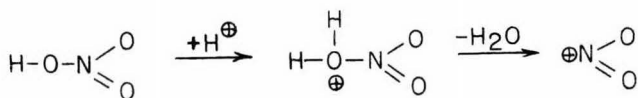
MECANISMO



Diacetato de 5-nitro-2-furaldehido *

En un matraz redondo de 150 ml, con 2 bocas, provisto de un termómetro, se prepara a 0° una mezcla de 26.45 ml de anh. acético y 8.74 g de HNO₃ fumante (d 1.5) y se agrega gota a gota durante 30-40 min (embudo de adición) una solución de 9.9 g de diacetato de 2-furaldehido en 9.43 ml de anh. acético, no permitiendo que la temperatura suba de -5°. La mezcla se conserva en baño de hielo y con agitación durante 3 h más. Se vierte sobre 200 g de hielo picado contenidos en un vaso de 600 ml. Agitando vigorosamente con una varilla de vidrio, se agrega solución de NaOH al 40% (40 g de NaOH en 60 ml de agua) hasta la total separación de un aceite (pH alcalino) (~ 23 ml). Se separa por decantación la capa acuosa y al aceite se le agrega un volumen igual de piridina (~ 50 ml), lenta y cuidadosamente, junto con un poco de hielo picado. La mezcla se diluye con aprox. 150 ml (2 a 3 veces su volumen) de agua helada. Se deja reposar 30-60 min, se filtra y lava con ác. acético diluido (1:4) frío, hasta que no huela a piridina, y posteriormente con agua fría. P.f. 74°. Rend: 0.85 g de producto crudo y 0.73 g de producto recristalizado de metanol. (Ref. 17)

MECANISMO



2-Furil-metil-cetona *

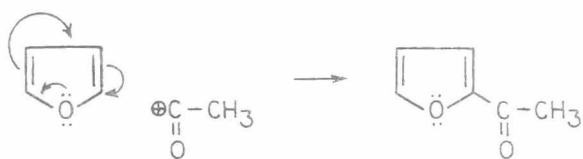
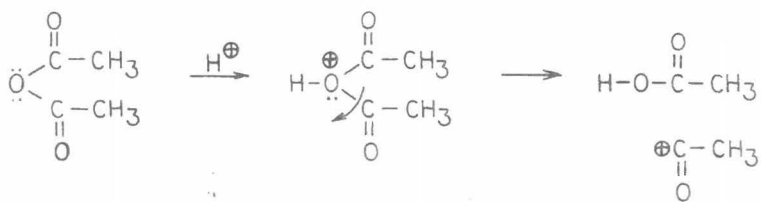
En un matraz redondo de 250 ml y 2 bocas, se mezclan 18.15 ml de furano y 23.5 ml de anh. acético recién destilado. El matraz se provee de un agitador magnético, un refrigerante a reflujo protegido con tubo de CaCl_2 , un termómetro y un embudo de adición. Comenzada la agitación, la mezcla se calienta a 35° y mediante el embudo de adición se agrega una mezcla de 2.5 g de ác. fosfórico al 85% y 22.12 ml de anh. acético al 95% (Nota 1), a una velocidad tal que la temperatura no exceda de 40° .

Una vez completada la adición, la temperatura se mantiene a $55-60^\circ$ (Nota 2) mientras se continúa la agitación durante 90 min más. La mezcla se enfría abajo de 20° , se agregan 100 ml de agua y después de 30 min la mezcla se extrae con benceno (3 X 50 ml). Los extractos bencénicos combinados se lavan con 25 ml de agua; finalmente se secan sobre Na_2SO_4 anh. El benceno se evapora y el residuo se destila a presión reducida, usando una columna de Vigreux de 8 cm. Se recoje la fracción con p.e. $57-8^\circ/6$ mm Hg. Se obtiene 2-furil-metil-cetona como un aceite incoloro. Rend: 11 ml (Nota 3) (Ref. 6, Vol. II, p. 12)

NOTAS:

- 1) La mezcla de ác. fosfórico y anh. acético debe prepararse un día antes y dejarse por la noche.
- 2) A temperaturas más altas el rendimiento es menor.
- 3) Cuando se enfría en hielo, la 2-furil-metil-cetona solidifica; después de recristalización de hexano, funde a $30-2^\circ$.

MECANISMO

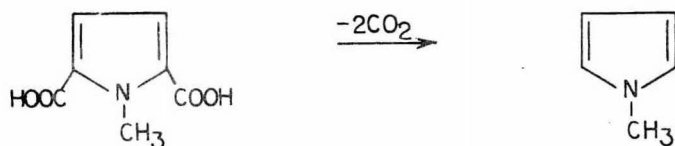
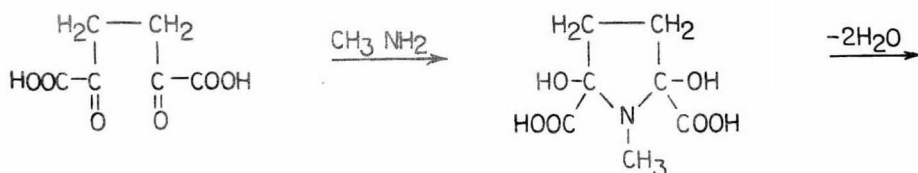
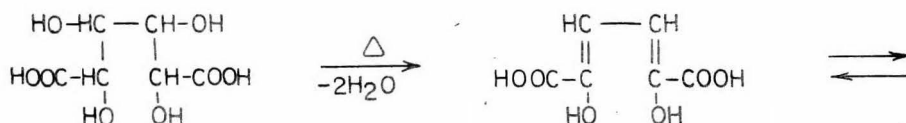


N-metil-pirrol

Se colocan 53 g de ác. mícico en una cápsula de porcelana de 250 ml y se le agregan (en la campana) 65 ml de metil-amina acuosa 10 N, con agitación vigorosa. Si la mezcla se vuelve demasiado espesa para agitar bien, pueden agregarse 20-25 ml más de agua. La mezcla se coloca en un baño de vapor, se agita frecuentemente durante 1 h y se le deja descubierta hasta que seque (24-48 h). El sólido café oscuro resultante se raspa de la cápsula y se pulveriza en un mortero. El polvo se coloca en un matraz redondo y se mezcla bien con 31 ml de glicerina hasta que esté homogéneo. El matraz que contiene la masa pastosa resultante, se ajusta con una cabeza de destilación y un refrigerante eficiente al fin del cual se conecta un matraz de destilación de 125 ml como receptor. La salida lateral del matraz receptor se conecta a una trampa de gases que contenga HCl 3 N para eliminar los vapores desagradables resultantes de la destilación. El matraz de destilación se calienta cuidadosamente a la flama y la temperatura de los vapores aumenta lentamente, acompañada de abundante espuma. Esta espuma puede controlarse calentando el matraz arriba de la superficie de la espuma con una flama pequeña. Después de aprox. 1 h la espuma disminuye bruscamente y la temperatura baja lentamente. La destilación se continúa durante 2 h más hasta que las gotas de destilado sean transparentes. Si es necesario, la destilación puede detenerse y reanudarse después de cualquier tiempo una vez que haya cesado la espuma. Todo el condensado se redestila hasta que una vez más las gotas de destilado no estén turbias. Una trampa de gases en el receptor puede ser deseable, aunque no esencial, durante esta segunda destilación.

El destilado con 2 fases se satura con NaCl y la fase acuosa se elimina. La fase aceitosa amarillo claro se seca agitando frecuentemente durante 1/2 h con 2-3 g de lentejas de NaOH de las cuales se decanta y destila, colectando la fracción que hierve a 105-112°. El rendimiento promedio es de 4.5-5.5 g. El producto se oscurece al contacto con el aire y es extremadamente higroscópico, debe guardarse en un envase perfectamente tapado y de preferencia oscuro (ampolleta ámbar). (Ref. 9, p. 188-9).

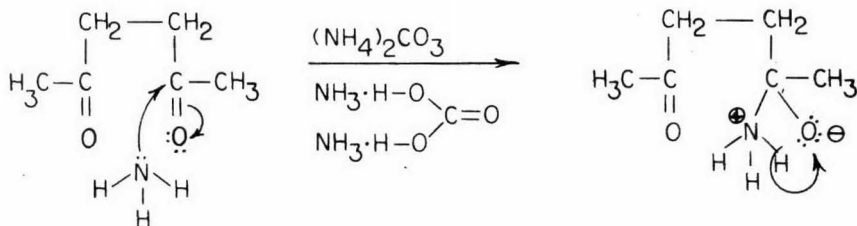
REACCION

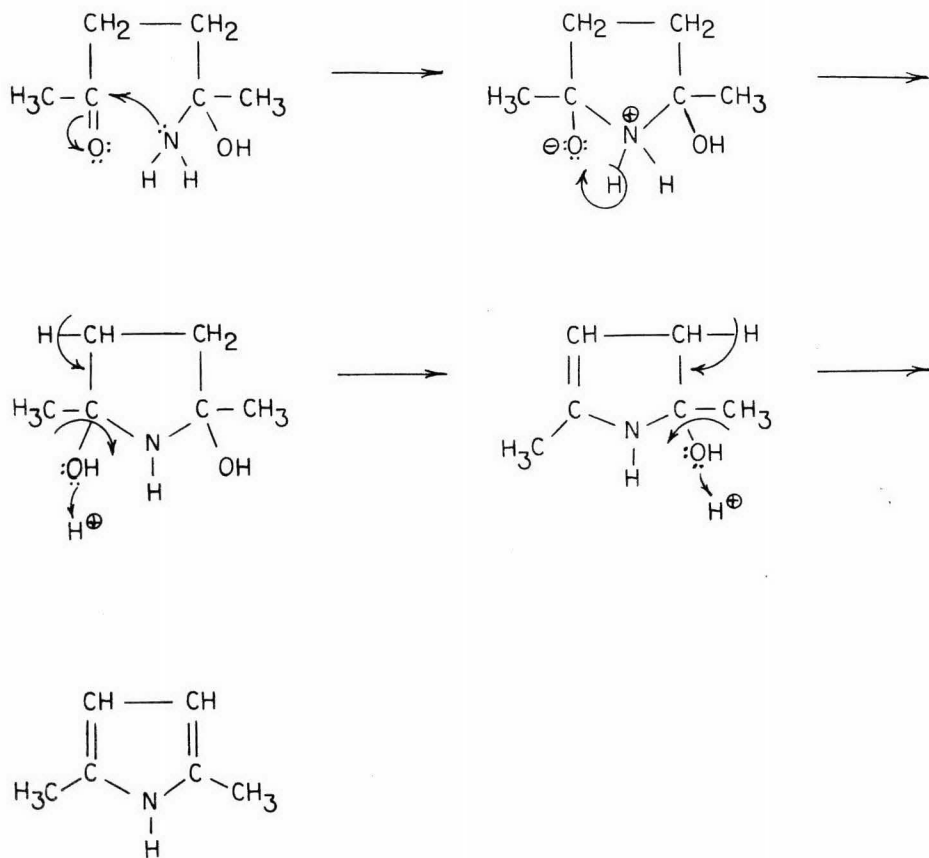


2,5-Dimetil-pirrol *

En un matraz redondo de 250 ml se ajusta un refrigerante de diámetro amplio, se colocan 25.8 ml (25 g) de acetoni-acetona y 50 g de carbonato de amonio, y se calienta el matraz a 100° durante 1.5 h, al fin de la cual la efervescencia habrá cesado y se habrá formado un depósito de material inorgánico en el refrigerante. Se quita este depósito lavando el refrigerante con 10 ml de agua y se completa la reacción calentando a reflujo durante 30 min más. La mezcla resultante se enfría, se transfiere a un embudo de separación y se separa la capa superior café-amarillenta. La capa acuosa se extrae con 10 ml de cloroformo, combinando este extracto con la capa orgánica. Se seca ($MgSO_4$), y después de evaporar el cloroformo, se destila el producto usando un refrigerante de aire. El 2,5-dimetil-pirrol se obtiene como un líquido incoloro con p.e. 154-6°/580 mm Hg. Rend: 14.56 g (Ref. 1, p. 2) Nota: El 2,5-dimetil-pirrol se oscurece por exposición al aire. Debe guardarse bajo nitrógeno en un frasco oscuro.

MECANISMO





2,4-Dietoxicarbonil-3,5-dimetil-pirrol *

En un matraz redondo de 150 ml, con 2 bocas, provisto de un agitador magnético, un termómetro cuyo bulbo alcance tan cerca del fondo del matraz como permita el agitador y un embudo de goteo, coloque 9.8 ml de acetoacetato de etilo y 22.5 ml de ácido acético glacial y enfriando con agua-hielo mantenga la temperatura de la mezcla agitada a menos de 4° mientras agrega lentamente una solución de 2.7 g de NaNO_2 en 4 ml de agua, con el embudo de goteo (la adición toma alrededor de 15 min). Continúe agitando durante 30 min más, retire el enfriamiento externo y permita que la mezcla alcance lentamente la temperatura ambiente.

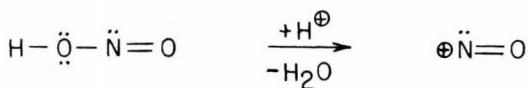
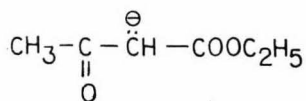
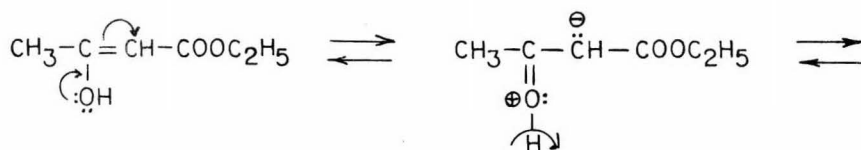
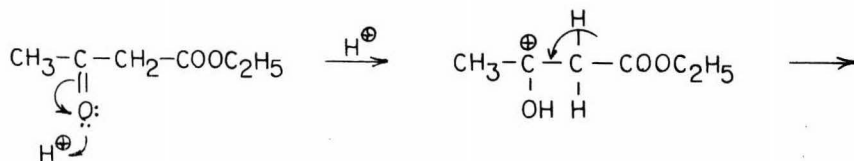
Después de 3 h, reemplace el embudo de adición por un refrigerante a reflujo, y el termómetro por un tapón. Agregue 5.5 g de polvo de cinc en pequeñas porciones (quitando el tapón) a una velocidad tal que hierva el líquido (inicialmente 2 porciones de 1 g cada una) y después se mantenga hirviendo suavemente. Evite la adición demasiado rápida del cinc o la reacción se volverá demasiado vigorosa y será necesaria la inmersión en agua-hielo para controlar la efervescencia. Una vez que se haya completado la reacción, caliente la mezcla agitada cuidadosamente a reflujo con mechero y tela de alambre durante 1 h; si la mezcla espesa demasiado para agitarla eficientemente, agregue hasta 7.5 ml de ác. acético. Decante la mezcla caliente en 250 ml de agua helada, con agitación vigorosa, lave bien el cinc residual con ác. acético glacial (2 X 1 ml). El ester dietílico solidifica rápidamente con agitación. Se deja reposar por la noche en el refrigerador. Filtre la

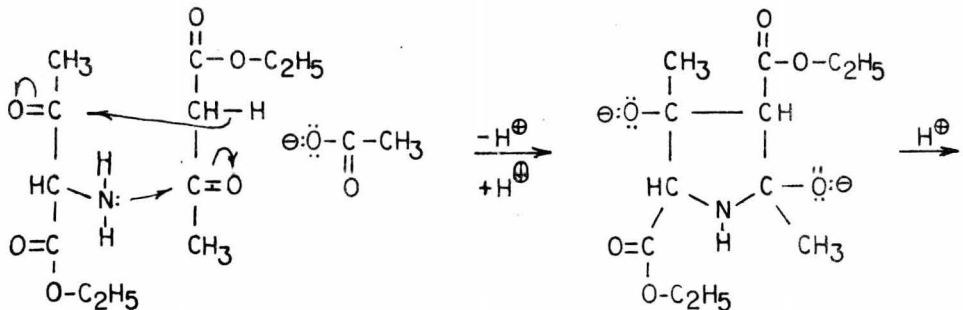
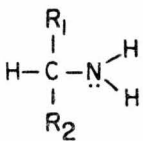
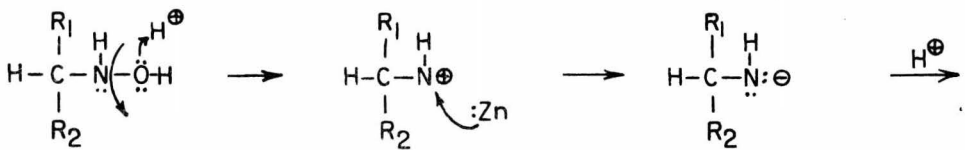
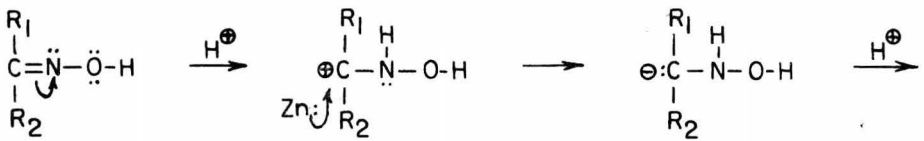
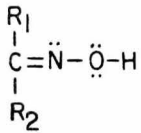
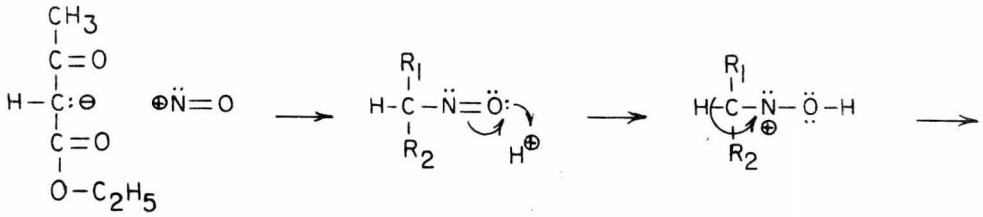
solución fría, lave con agua (2 X 10 ml) recristalícelo de metanol (1 g/12-15 ml) o de etanol al 95% (3 ml/g). Se forman cristales amarillo pálido con p.f. 135-6° crudo y 137° recristalizado.

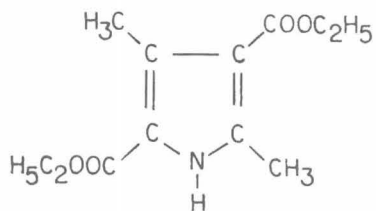
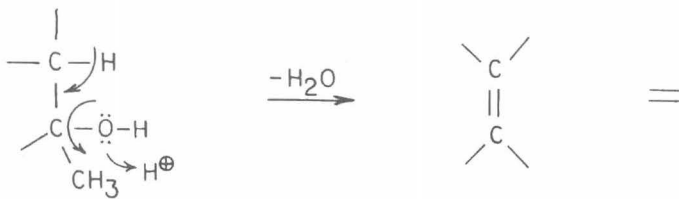
Rend: 6.15 g de producto crudo y 4.47 recristalizado.

(Ref. 10, p. 291-2)

MECANISMO







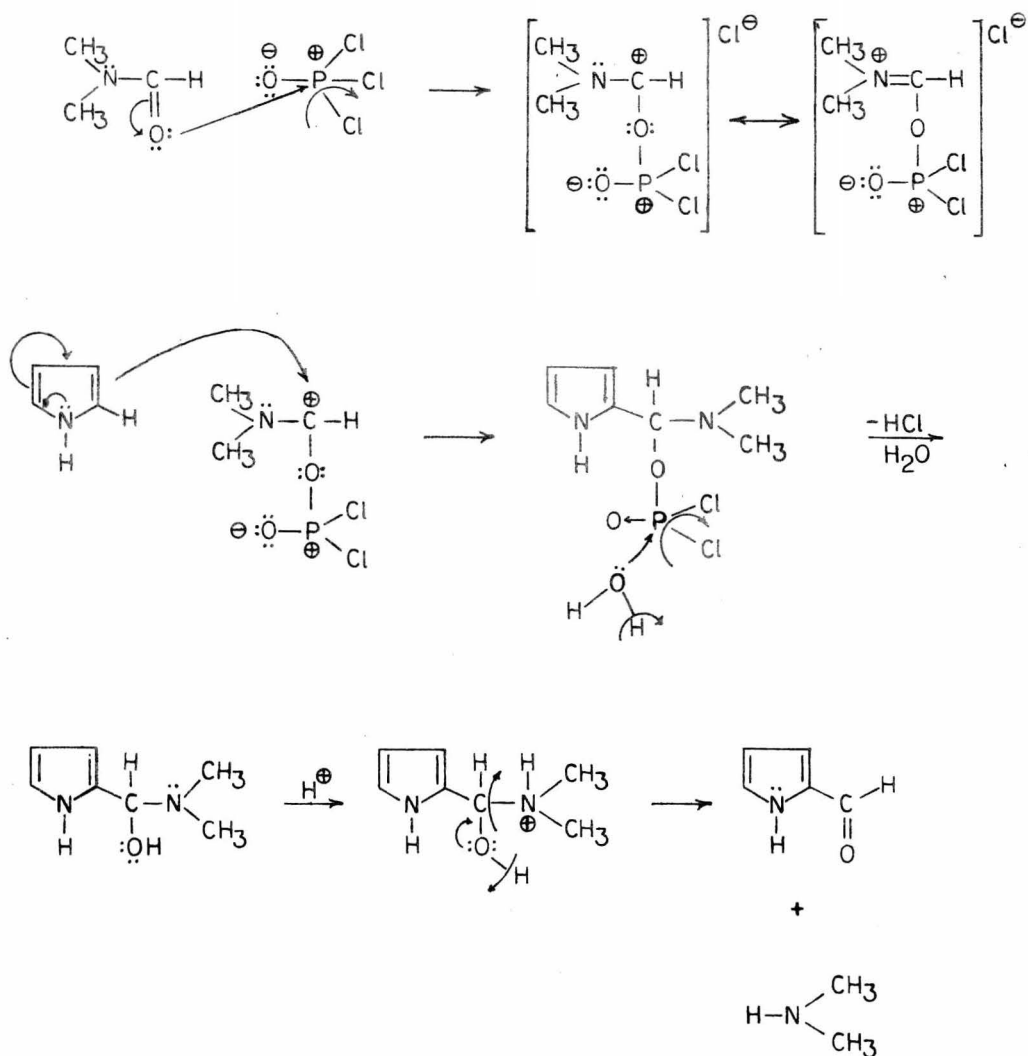
2-Pirrol-aldehido

A un matraz de 3 l con 3 bocas ajuste un agitador, un embudo de goteo y un refrigerante a reflujo. Agregue gota a gota durante 15 min 169 g (1.1 moles) de cloruro de fosforilo a 80 g (1.1 moles) de dimetil-formamida enfriada en hielo; la reacción es exotérmica y la temperatura debe mantenerse entre 10-20° durante la adición. La mezcla se agita durante 15 min sin enfriar. A continuación restituya el baño de hielo y agregue 250 ml de 1,2-dicloro-etano. Durante 1 h agregue, gota a gota, con agitación, 67 g (1 mol) de pirrol recién destilado en 250 ml de cloruro de etileno, mientras que la temperatura interna es de 5°. Finalmente la mezcla se hierve a reflujo durante 15 min, desprendiéndose HCl. La mezcla se enfría a 25-30° y se agrega goteando de un embudo de separación, una solución de 750 g (5.5 moles) de trihidrato de acetato sódico en 1 l de agua, lentamente al principio y después rápidamente. La mezcla se calienta 15 min a reflujo con agitación vigorosa. Después de enfriar se separan 2 capas, la acuosa se extrae con 3 porciones de 500 ml de éter. Las soluciones etéreas y de cloruro de etileno se unen y lavan 3 veces con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (porciones de 100 ml), con cuidado, ya que hay desprendimiento de CO₂. La fase orgánica se seca sobre carbonato de sodio anhidro, los disolventes se eliminan por destilación y el residuo se destila al vacío en un baño de aceite. Se obtiene 2-pirrol-aldehido (85-90 g ; 89-95 %) como un líquido casi transparente que pronto cristaliza. P.e. 78°/2 mm; una muestra se-

cada en un plato poroso funde a 35-40°. Recristaliza de éter de petróleo hirviente (p.e. 40-60° ; 25 ml por g) que se enfría a temperatura ambiente y después se guarda algunas horas en el refrigerador (matraz tapado). El aldehido puro funde a 44-45°.

Rend: 78-79 %. (Ref. 4, p. 975-6)

MECANISMO



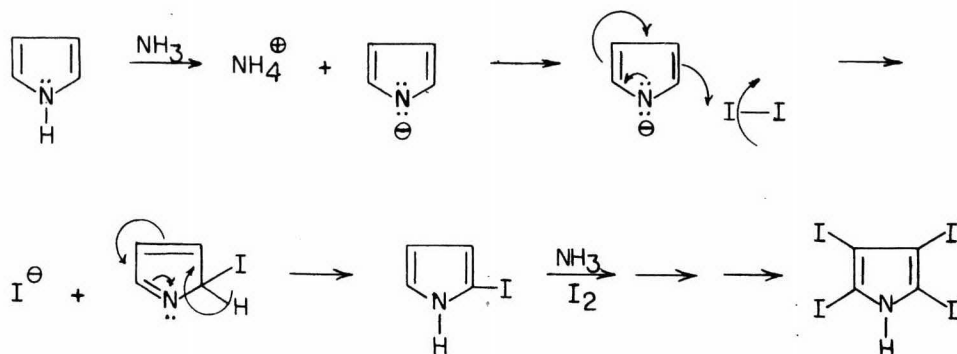
Tetrayodo-pirrol

Se agitan 5 ml de pirrol con 200 ml de agua y se agrega la cantidad necesaria de amoníaco para que se disuelva. Con agitación mecánica, se deja caer en chorrito fino una solución de 75 g de yodo y 150 g de KI en 600 ml de agua.

Se produce un abundante y voluminoso precipitado blanco que se filtra al vacío, se lava con agua y se cristaliza de ác. acético glacial. La cristalización debe hacerse de tal manera que no llegue a hervir el acético al disolver el yodol (caliéntese en baño maría), pues por encima de 100° el ác. acético descompone el yodol. Rend: 40 g. (Ref. 11, p. 1777-8)

Propiedades: Agujas de color amarillo claro o polvo pardo grisáceo (sin cristalizar), fino y ligero, inodoro y algo volátil. Calentando, no funde, sino que se descompone entre 140-50° desprendiendo vapores de yodo. 1 g es soluble en 5 l de agua fría, en 9 ml de alcohol, en 1.5 ml de éter, en 105 ml de cloroformo y en 155 ml de glicerina. Soluble en ác. acético glacial, en aceites grasos y en potasa alcoholica. Se altera a la luz tomando un color oscuro.

MECANISMO



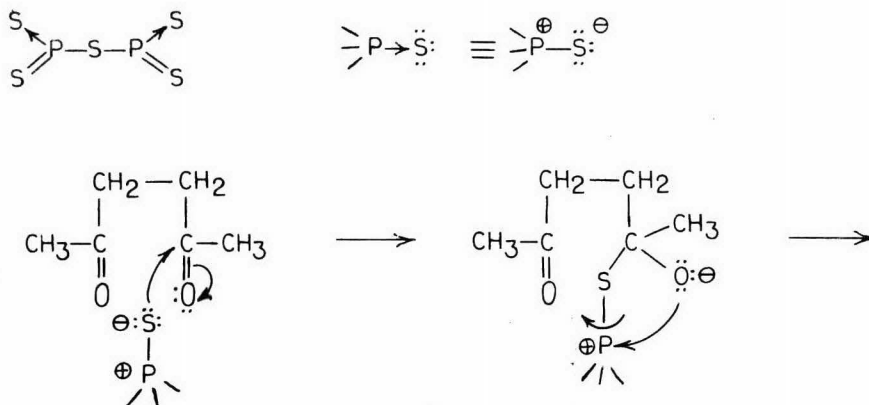
2,5-Dimetil-tiofeno

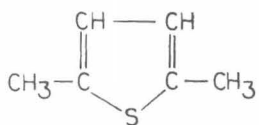
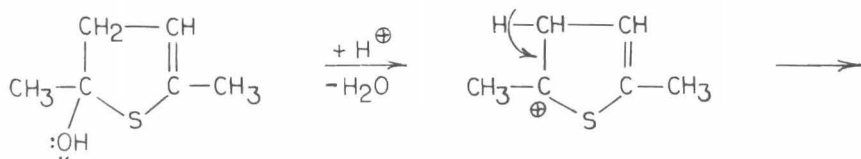
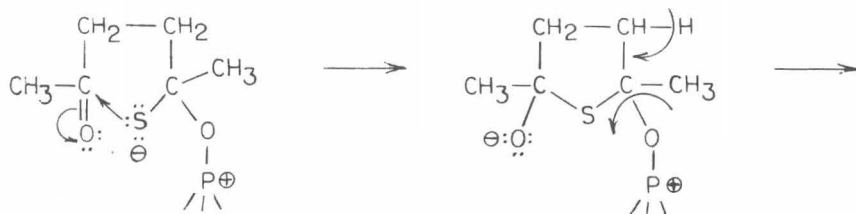
En un matraz de 100 ml, de 2 bocas, de fondo redondo, ajustado a un refrigerante a reflujo y un embudo de goteo, coloque 11.1 g de pentasulfuro de fósforo. Agregue 4.85 g (5 ml) de acetnil-acetona. Caliente la mezcla suavemente hasta que ocurra una reacción exotérmica. Quite la flama, y después que la reacción se haya detenido, agregue el remanente de acetnil-acetona (18 g ; 18.5 ml) del embudo de goteo a una velocidad tal que la mezcla hierva suavemente (la adición se lleva de 15-30 min). Finalmente, complete la reacción calentando a reflujo suavemente durante 1 h más.

Enfríe y agregue el contenido del matraz a 100 g de hielo-agua y extraiga la mezcla con éter (3 X 30 ml). Combine los extractos, seque (MgSO₄) y después de evaporar el éter, destile el aceite residual a presión atmosférica. Se obtiene 2,5-dimetil-tiofeno como un líquido incoloro de mal olor. P.e. 134-6°. Rend: 11-13 g.

(Ref. 1, p. 5)

MECANISMO

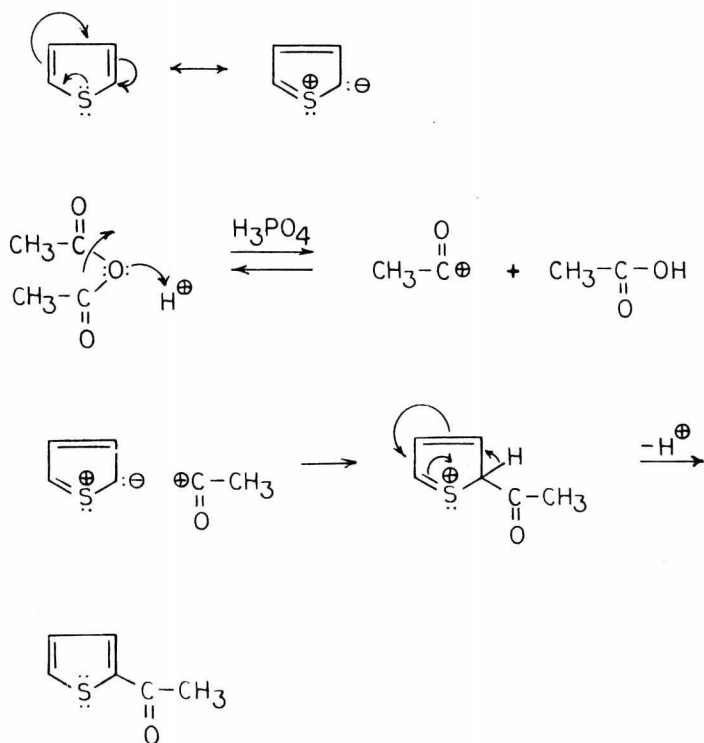




2-Acetil-tiofeno *

Una mezcla de 14.3 ml de anh. acético y 6 gotas de ác. perclórico al 60% (d 1.535) se agrega, con agitación, a 2 ml de tiofeno. Se deja reposar durante 30 min y se vierte en 50 ml de hielo agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter (2 X 25 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (1 X 25 ml) y después con solución al 5% de Na₂CO₃ (1 X 25 ml). Se seca sobre Na₂SO₄ anh. y se destila, obteniendo 2-acetil-tiofeno.
P.e. 192-4°/580 mm Hg. Rend: 5.9 ml (Ref. 4, p. 939)

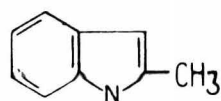
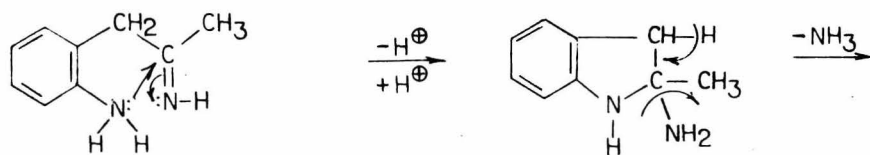
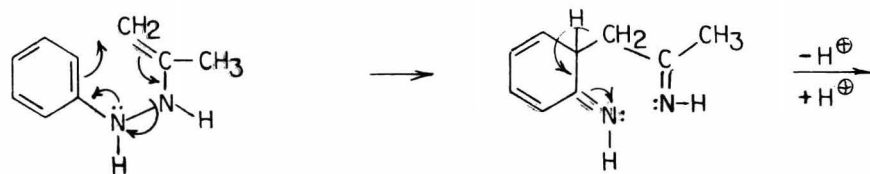
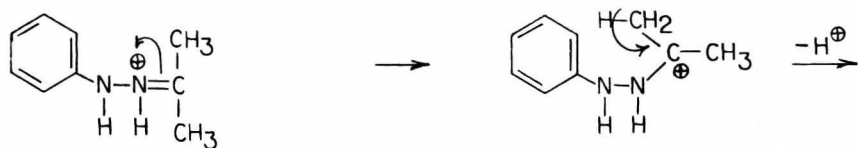
MECANISMO



2-Metil-indol

En un matraz redondo de 100 ml, se mezclan 30 g (1 mol) de fenilhidracina con 18 g (ligeramente más de 1 mol) de acetona destilada (p.e. 56-8°). La mezcla se calienta y se separa bastante agua. El matraz se calienta a baño maría por 15 min, probando ocasionalmente una pequeña porción con solución de Fehling. Mientras haya fenilhidracina presente en exceso, la solución de Fehling se reduce; ocasionalmente se agrega más acetona hasta que la acción reductora de la mezcla haya casi cesado. El aceite turbio (fenilhidrazona de la acetona, cruda) se coloca en un matraz y se elimina el exceso de acetona calentando a baño maría por 30 min. A continuación se agregan 200 g de cloruro de cinc anhidro y la mezcla se calienta en el baño con agitación frecuente. Toda la masa se calienta en un baño de aceite a 180° y, cuando después de unos minutos haya adquirido un color oscuro, el matraz se retira inmediatamente del baño y se agita su contenido. En poco tiempo la reacción se ha completado y es seguida por un cambio de color del producto de fusión y desprendimiento de vapores. La masa oscura fundida se trata con 3.5 veces su peso de agua caliente y después de acidular con un poco de HCl se destila con vapor. El 2-metil-indol destila, lenta pero completamente, como un aceite amarillo pálido el cual pronto solidifica. Se filtra, funde para eliminar el agua y destila. Se obtienen cristales amarillo claro de olor desagradable. Debe guardarse en un frasco bien tapado. P.f. 59°. Rend: 20 g (55 %). (Ref. 12, p. 175-6)

MECANISMO



2-Fenil-indol *

Fenil-hidrazona de la acetofenona.

En un matraz redondo de 50 ml, coloque 5.6 ml (6 g) de acetofenona y 5 ml (5.4 g) de fenil-hidracina recién destilada (destilarla en la campana). Caliente la mezcla a 100° durante 1 h. Para el calentamiento se utilizó un baño de silicon (recipiente Pyrex, Fluido Dow Corning 200/350, resistencia de alambre de nicromel) controlado con un transformador variable. Después enfríe y agite hasta que la mezcla de reacción solidifique. Agite con 10 ml de etanol helado. Se obtiene la fenil-hidrazona de la acetofenona en forma de un sólido cristalino amarillo, con p.f. 106-8°, suficientemente puro para usarlo en el siguiente paso. La fenil-hidrazona se lava y seca perfectamente y se guarda en envase ambar bien tapado y al abrigo de la luz. Rend: 5.85 g.

2-Fenil-indol.

Agregue 5 g de fenil-hidrazona de la acetofenona a 50 g de ác. polifosfórico precalentado (80°). Agite la mezcla a 100° durante 1 h. Enfríe la solución, agítese con 200 g de hielo-agua y filtre el precipitado gris. Lave el residuo con agua fría (2 X 100 ml) y seque a 100°. El 2-fenil-indol cristaliza de metanol o de etanol (4 ml/g)(carbón decolorante) en forma de placas blancas con p.f. 185-6°. Rend: 2.55 g (Ref. 1, p.13)

MECANISMO: Similar al anterior.

Isatina *

Isonitroso-acetanilida.

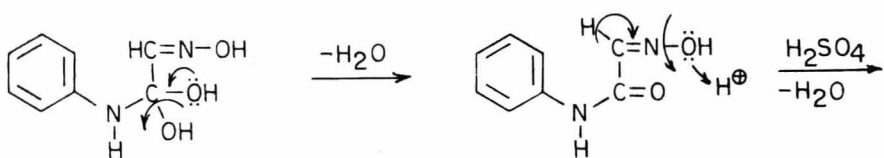
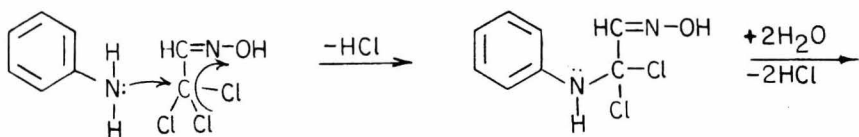
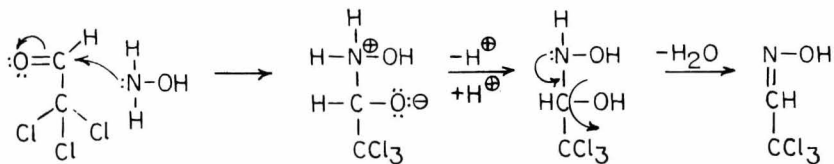
Disuelva 2.25 ml (2.32 g) de anilina recién destilada en 2.15 ml de HCl conc. y 15 ml de agua. Agregue una solución de 4.5 g de hidrato de cloral y 65 g de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ en 65 ml de agua. A continuación agregue una solución de 5.5 ml de clorhidrato de hidroxilamina en 75 ml de agua y caliente la mezcla resultante durante 15 min hasta alcanzar la temperatura de reflujo, calentando a reflujo por 5 min más. Déjese enfriar la solución a temperatura ambiente, después enfríe con hielo, filtre el producto separado, lávelo con agua fría y seque a 100° . Se obtiene isonitroso-acetanilida en forma de placas nacaradas café claro con p.f. $181-3^\circ$, lo suficientemente pura para usarla en el siguiente paso. Rend: 3.56 g.

Isatina (2,3-Dioxoindolina).

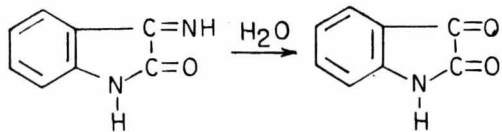
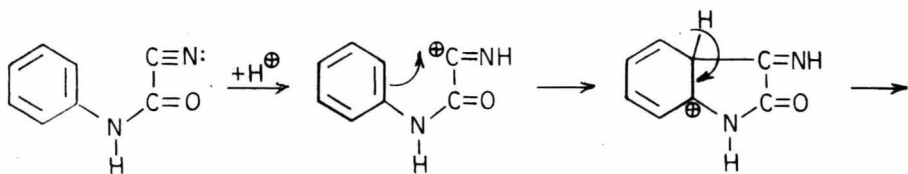
A 1 g de isonitroso-acetanilida se le agregan 20 g de ác. polifosfórico y se agita la mezcla a 56° durante 6 h. Para el calentamiento se utilizó un baño de silicón (recipiente Pyrex, Fluido Dow Corning 200/350, resistencia de alambre de nicromel) controlado con un transformador variable. Durante el calentamiento la mezcla va tomando un color rojo cada vez más oscuro hasta llegar a negro. La mezcla resultante se vierte en 100 ml de hielo-agua, se agita vigorosamente, se filtra el producto precipitado y se lava con agua fría. La isatina cristaliza de ác. acético glacial (8 ml/g) en forma de prismas anaranjados con p.f. $203-4^\circ$. Rend: 0.53 g.

(Ref. 1, p. 11)

MECANISMO



Isonitroso acetanilida

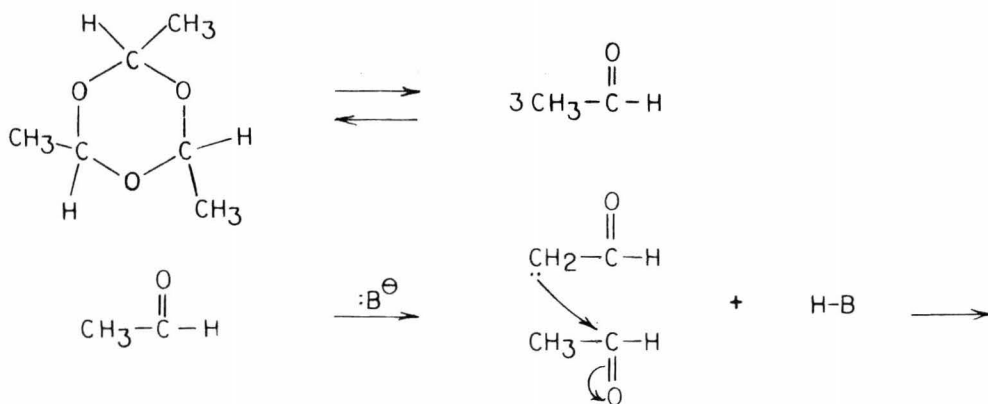


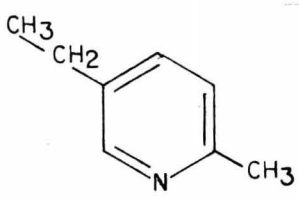
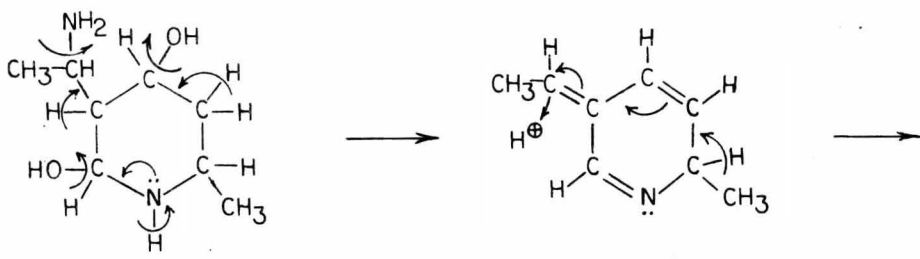
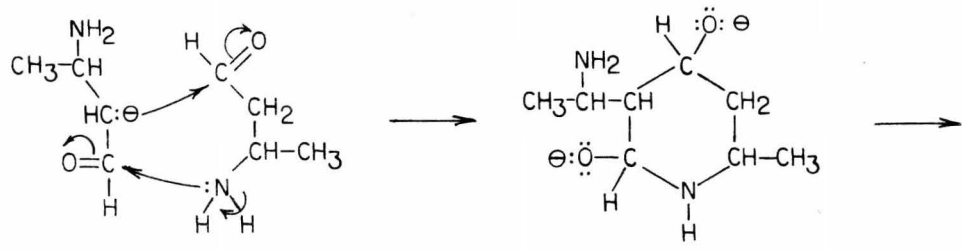
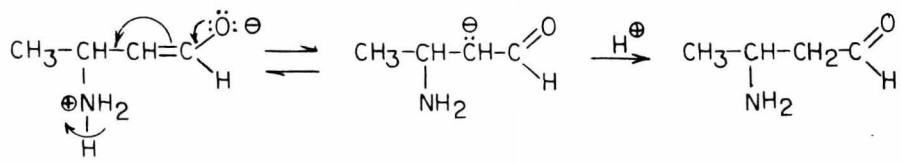
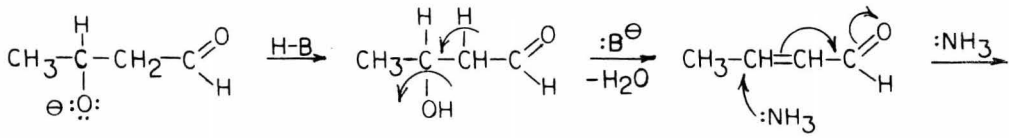
Isatina

5-Etil-2-metil-piridina

Se calientan a 230° en una autoclave, 296 ml (267 g ; 4.38 moles) de hidróxido de amonio acuoso al 28 % , 209 ml (207.5 g ; - 1.57 moles) de paraldehido y 5 g (0.065 moles) de acetato de amonio con agitación constante en un matraz de 2 l. La temperatura se mantiene a 230° durante 1 h. Se permite a la autoclave enfriarse y las 2 capas de la mezcla de reacción se separan (en caso de tenerse una emulsión, se filtra). A la fase no acuosa se le agregan 60 ml de cloroformo, ocasionando la separación de agua. La fase acuosa se extrae con cloroformo (3 X 50 ml) y los extractos se combinan con la porción principal de la solución clorofórmica. Después de eliminar el cloroformo por destilación a presión atmosférica; una destilación fraccionada a presión reducida, a través de una columna de 30 cms del tipo Fenske, da como cabeza de destilación, agua, paraldehido y α -picolina, p.e. 40-60°/17 mm seguida por 72-76 g (50-53 %) de 5-etil-2-metil-piridina, p.e. 65-6°/17 mm; -- n_D^{20} 1.4971. (Ref. 7, p. 451)

MECANISMO





3-Cloro-2,6-dimetil-piridina

Tricloro-acetato de sodio.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml con 2 bocas, prepare una solución de 32.8 g de ácido tricloroacético en 30 ml de metanol seco. Enfríe el matraz y su contenido en un baño de hielo-agua y agregue rápidamente una solución fría de 4.6 g de sodio en 80 ml de metanol seco. Evapore al vacío la solución resultante hasta sequedad y a una temperatura que no exceda de 40°. Se obtiene tricloro-acetato de sodio como un sólido cristalino blanco en forma de hojuelas; cuando esté seco se puede usar directamente en el siguiente paso.

3-Cloro-2,6-dimetil-piridina.

A 58 g del tricloro-acetato de sodio contenido en el matraz de 250 ml del experimento anterior, agregue 10.2 ml (9.5 g) de 2,5-dimetil-pirrol y 100 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Caliente la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno seco durante 24 h; enfríe, y filtre el material inorgánico. Separe por destilación el disolvente del filtrado y después de enfriar, disuelva el residuo en 120 ml de HCl 2 N, helado. Lave bien la solución resultante con éter (6 X 25 ml) para quitar el pirrol recuperado, descarte los extractos etéreos. Haga básica la solución acuosa con 15 ml de NaOH 4 N, filtre cualquier precipitado que pueda formarse y extraiga el filtrado con éter (3 X 40 ml). Combine los extractos, seque ($MgSO_4$) y después de evaporar el éter, destile el residuo al vacío.

Colidina

Dihidrocolidín-dicarboxilato de etilo.-

En un vaso de 400 ml caliente suavemente a la flama (tela de alambre) una mezcla de 32 ml (32 g) de acetoacetato de etilo y 10 g de aldehído-amoníaco (recien preparado) y agite la mezcla cuidadosamente con un termómetro. Tan pronto como comience la reacción deje de calentar y vuelva a hacerlo cuando la reacción disminuya, pero no permita que la temperatura de la mezcla exceda de 100-110°; la reacción se completa rápidamente (3 min). Agregue a la mezcla 2 veces su volumen de HCl 2 N, y agite la masa hasta que el depósito se vuelva sólido o forme una pasta espesa de acuerdo con la calidad del aldehído-amoníaco que se haya empleado. Decante la capa acuosa ácida, repita la extracción del depósito con más ácido y decante de nuevo el ácido o filtre el precipitado si este ya está sólido. Transfiera el precipitado a un Erlenmeyer y recristalícelo 2 veces de etanol (o de metanol) diluido con un volumen igual de agua. Se obtiene el éster dietílico del ácido 1,4-dihidrocolidín-3,5-dicarboxílico (I) en forma de cristales incoloros. P.f. 130-19°
Rend: 12.5 g.

Colidín-dicarboxilato de etilo.-

Para deshidrogenar, agregue el éster obtenido a HNO₃ diluido (20 ml del ácido concentrado diluidos con 40 ml de agua). Hierva la mezcla de reacción 5 min a reflujo, durante los cuales el éster produce efervescencia suave y finalmente da una solución clara. Enfríe esta solución en hielo-agua, hágala alcalina con solución acuosa de Na₂CO₃ y extráigala con éter (2 X 50 ml). Seque el extracto con Na₂SO₄, filtre y después destile usando un matraz de

destilación pequeño, dentro del cual se le permite al extracto etéreo gotear de un embudo de adición a la misma velocidad a la que el disolvente está destilando. Cuando se haya quitado el éter, ajuste un tubo capilar y un termómetro y continúe la destilación a presión reducida. Destila 3,5-dietoxicarbonil-colidina como un aceite dorado pálido con p.e. 176-8°/14 mm. Rend: 5 g a partir de 6 g del éster (I). (Ref. 10, p. 294-5).

Colidín-dicarboxilato de potasio.-

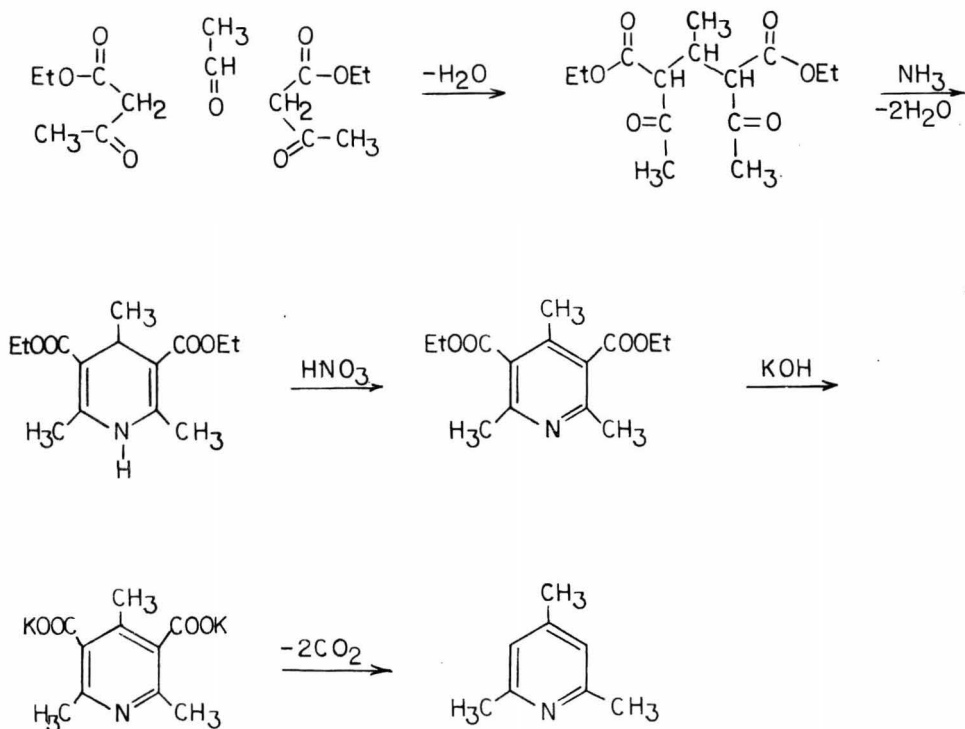
En un matraz redondo de 250 ml se disuelven 30 g de KOH en 100 ml de alcohol absoluto, calentando la mezcla a reflujo sobre una tela metálica; a la disolución se le agregan lentamente 15 g del éster colidín-carboxílico y la mezcla se continúa hirviendo a reflujo durante 3-4 h, calentando a baño maría. La sal potásica, poco soluble en alcohol, se va separando gradualmente. Una vez terminada la hidrólisis los cristales se separan de la solución ya fría, se filtran y lavan; primero con alcohol y después con éter. Rend: 12-14 g.

Colidina.-

Los grupos carboxilo se eliminan calentando la sal anterior con hidróxido de calcio. La sal se mezcla perfectamente con 2 veces su peso de Ca(OH)_2 moliendo en un mortero. Con esta mezcla se llena un tubo de combustión (aprox. 60 cm largo), se cierra a 10 cm de uno de sus extremos con un tapón de asbesto. Mediante otro tapón de asbesto se sostiene la mezcla en posición; uno de los 2 extremos se cierra con un corcho que ajuste bien, y el otro se une mediante un adaptador al recipiente colector. El tubo se coloca en un horno de combustión, inclinado de manera que el extremo cerrado quede más

alto, y se calienta poco a poco después de golpear suavemente, para que se forme en la parte superior de la columna una canal que permita el paso de los vapores. Cuando se ha calentado todo el tubo suavemente, se comienza a dar más fuego por la zona próxima al extremo cerrado y colocando progresivamente las tejas y aumentando la flama de los diferentes mecheros se lleva todo el tubo a la temperatura del rojo oscuro. La colidina que destila se recoge sobre éter, se seca sobre un poco de KOH sólido y se destila. P.e. 172°. Rend: 3-4 g. (Ref. 2, p. 361).

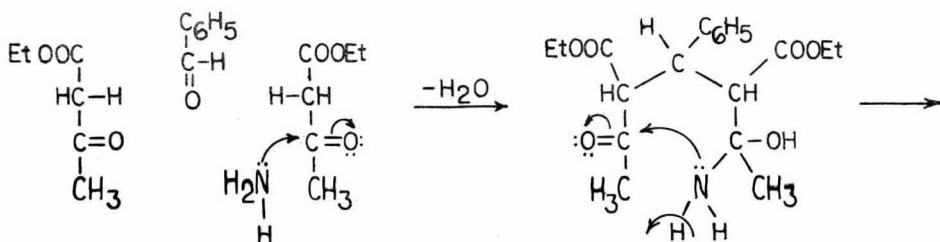
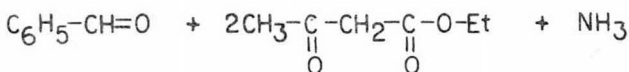
REACCION

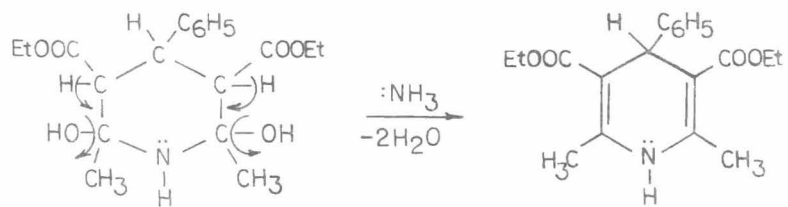


3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina *

Se ponen 9 ml de ester acetoacético y 6 g de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ en un Erlenmeyer de 25 ml y se calienta la mezcla de reacción lo suficiente para que se descomponga el $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y se libere amoniaco (tomar pH). Se continúa el calentamiento y la agitación ocasionales durante 75 min adicionando las cantidades de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ necesarias para un constante abastecimiento de amoniaco. Si se produce una capa de agua, se quita con una pipeta o con un gotero. Terminada la reacción, se agregan 3.5 ml de benzaldehido y 3 g más de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, se calienta la mezcla a 100° durante 2 h y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Después se agregan 30 ml de metanol, se calienta (para disolver cualquier sólido precipitado) y se enfría la solución en hielo-agua. Se filtran al vacío los cristales amarillos, se lavan con un pequeño volumen de metanol frío, y se dejan secar en una estufa a 100° . P.f. 158° .
 Rend: 3.84 g (A diferencia de la técnica descrita en la bibliografía, se obtuvieron cristales blancos bastante puros, no amarillos).

MECANISMO

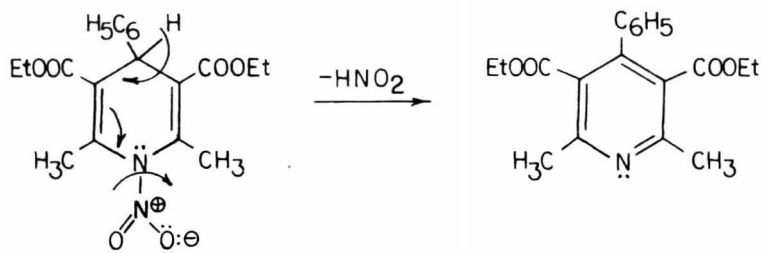
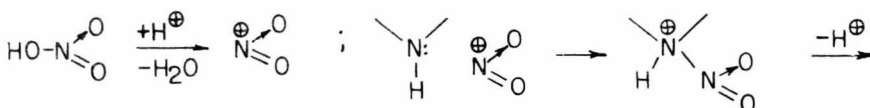




3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-fenil-piridina *

En un matraz de 50 ml de fondo redondo, se disuelven 3 g de la dihidropiridina anterior en 15 ml de ác. acético glacial. Aparte se disuelven 1.5 g de trióxido de cromo en el mínimo volumen de agua fría, diluyendo la solución a 15 ml con ác. acético glacial y se colocan en un embudo de adición. Se agrega gradualmente la solución de CrO_3 a la solución hirviente de dihidropiridina con agitación, hasta que el color naranja del agente oxidante pueda observarse claramente, así como la sal crómica verde formada durante la oxidación. Se continúa hirviendo la solución a reflujo durante 15 min, se enfría a temperatura ambiente y se vierte con agitación a 100 g de hielo picado en un vaso de 250 ml. El aceite solidifica raspando las paredes y enfriando (aunque esto puede no ocurrir tan pronto como el hielo se haya derretido). Se filtra el producto sólido y se recristaliza de etanol acuoso. Se obtienen cristales blancos con p.f. 62° una vez recristalizados. Rend: 2.04 g de producto crudo y 1.86 de recristalizado. (Ref. 5, p. 75)

MECANISMO



3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-piridina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, prepare una solución de 15.1 g de m-nitrobenzaldehído, 28 ml (28.6 g) de acetoacetato de etilo y 8 ml de NH_4OH concentrado en 60 ml de etanol y caliente a reflujo durante 3 h. A la mezcla resultante agregue 40 ml de agua tibia y déjela enfriar. Filtre el producto separado y lave con 10 ml de etanol acuoso al 60 %. Se obtiene 3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil) piridina en forma de prismas amarillos con p.f. 165-7°, lo bastante puros para el siguiente paso. Rend: 16-18 g (43-48 %).

En un Erlenmeyer de 250 ml caliente una solución de 10 g de la dihidro-piridina anterior en 150 ml de HNO_3 4 N en baño-maría a 100° durante 1 h. Enfríe y haga básica la solución con NaOH acuoso al 30 %, extraiga el aceite liberado con éter (3 X 50 ml). Combine los extractos, seque (MgSO_4) y después de evaporar el éter, destile el residuo al vacío. El derivado piridínico se obtiene en forma de un aceite casi incoloro con p.e. 187-8°/1.5 mm Hg, el cual fácilmente solidifica. P.f. 60-2°. Rend: 7.5-8.5 g (75-85 %).

(Ref. 1, p. 69)

MECANISMO: Igual al anterior

3-Ciano-4,6-dimetil-2-piridona *

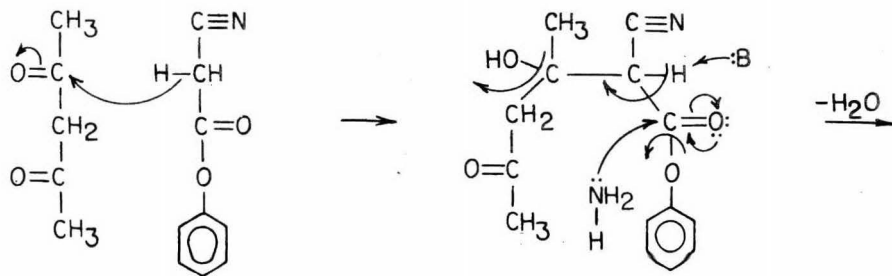
Método I.-

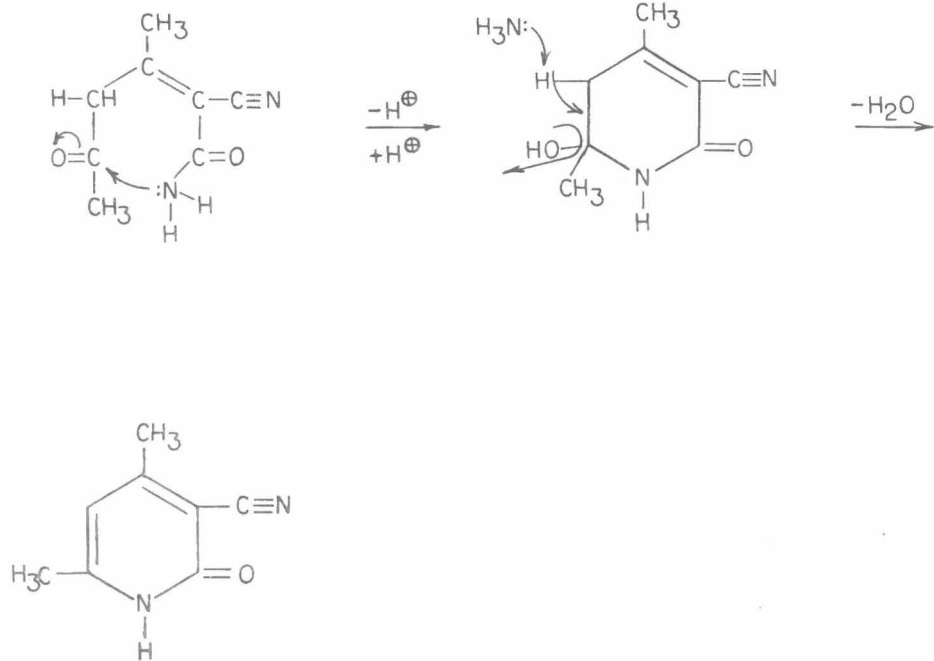
A una solución de 5 ml (4.85 g) de acetyl-acetona y 4.5 g de ciano-acetamida en 35 ml de etanol acuoso al 90 %, en un matraz redondo de 100 ml, agregue 2.3 ml (2 g) de piperidina. Caliente la mezcla a reflujo durante 30 min, enfríe y filtre el producto cristalino. Lave el residuo con etanol. El producto cristaliza de etanol (ca. 100 ml/g) en forma de agujas lustrosas. P.f. 298-300°. Rend: 5-5.5 g (63-69 %).

Método II.-

En un erlenmeyer de 100 ml coloque 1.68 g de ciano-acetamida y 2.05 ml (2 g) de acetyl-acetona, agregue 1 ml de etanol y una solución de 0.8 g de K_2CO_3 en 40 ml de agua. Tape el matraz y deje la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Filtre el producto y lave con 10 ml de etanol acuoso al 90 %. Se obtienen agujas blancas con p.f. 288-90°. Rend: 2.5-2.8 g (85-95 %) (Ref. 1, p.71-73)

MECANISMO

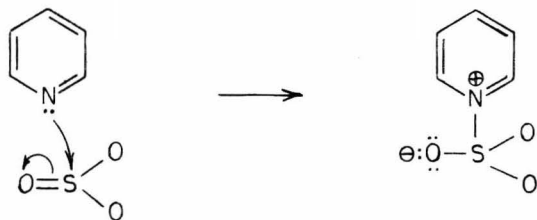




Piridina, complejo con SO_3 . *

Agregue, con agitación y enfriamiento, 1 mol de piridina a 1 mol de trióxido de azufre en 3 partes de tetracloruro de carbono. El aducto producido se filtra, lava con un poco de agua-hielo (para eliminar pequeñas cantidades de sulfato de piridinio) y se seca. Rend: 90 %. Se sigue el mismo procedimiento si en lugar de trióxido de azufre se emplea ác. clorosulfónico. (Ref. 4, p. 623)

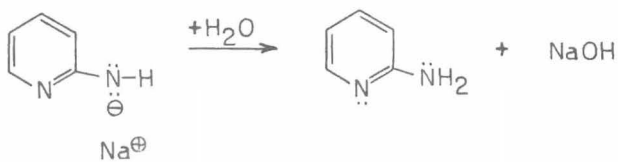
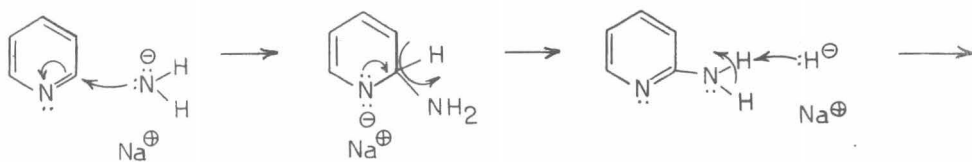
MECANISMO



2-Amino-piridina

A un matraz redondo de 250 ml, con 3 bocas, ajuste un agitador mecánico sellado con mercurio, un refrigerante a reflujo y un tubo de entrada para nitrógeno. Agregue 19 g de sodamida finamente granulada recién preparada, 75 ml de tolueno seco y pase una corriente continua de nitrógeno seco a través del tolueno. Caliente el matraz en un baño de aceite, con agitación vigorosa, hasta que la temperatura de la mezcla de reacción sea de 110°. Agregue 25 g de piridina seca gota a gota, a través del refrigerante (durante 1 h), agite y continúe pasando la corriente de nitrógeno. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla se torna muy oscura y después de 3 h viscosa, produciéndose burbujas debido al desprendimiento de hidrógeno. Caliente por 2 h más a 110°; al final de este tiempo la agitación se dificulta por la separación de material sólido. Suspenda la corriente de nitrógeno, apague el agitador mecánico y permita que la mezcla se enfríe. Agregue 45 ml de agua gradualmente durante 30 min y pase de nuevo la corriente de nitrógeno. Tan pronto como la temperatura alcance 50° comience de nuevo a agitar mecánicamente. Vierta la mezcla de reacción en un embudo de separación y separe la fracción acuosa inferior. Extráigala con tolueno (2 X 40 ml). Combine los extractos con la fracción de tolueno principal, seque con K_2CO_3 anh. durante 1 h, filtre y destile el tolueno. Finalmente destile el residuo espeso en un baño de aceite (a 120-30°) a presión reducida; recoja la fracción que destila a 95°/10 mm Hg, la cual solidifica al enfriarse, dando 2-amino-piridina como un sólido incoloro. P.f. 55°. Rend: 20 g (66 %). (Ref. 5, p.23; Cf Ref. 2, p. 365)

MECANISMO



Nitración de 2-amino-piridina

Método I.-

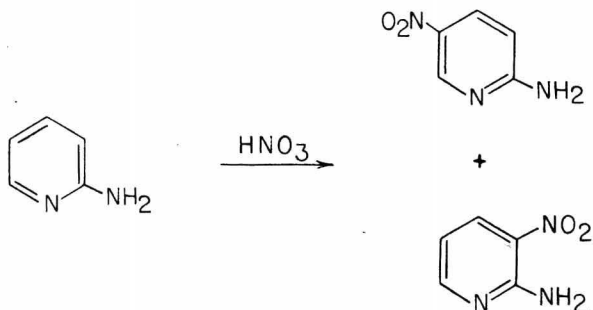
Se agregan, con agitación mecánica eficiente, 200 g (2.13 moles) de 2-amino-piridina a 800 ml de H_2SO_4 conc. mientras se mantiene la temperatura abajo de 50° por enfriamiento en hielo. Se gotean 120 ml (2.53 moles) de HNO_3 fumante (d 1.49) a menos de 40° . La solución se mantiene a 45° con enfriamiento ocasional en hielo, hasta que la temperatura no suba espontáneamente de 45° , indicando así que la transposición de 2-nitramino-piridina a 2-amino-3 o 5-nitropiridina ya está completa (45 min). La mezcla de reacción se mantiene a 45° durante 1 h y a temperatura ambiente durante varias horas y se neutraliza vaciándola cuidadosamente a una mezcla de amoníaco conc. y hielo. Si se desea aislar la 2-amino-3-nitropiridina, la mezcla se destila a vapor hasta que se han colectado 18 lts. Este destilado al enfriarse precipita 20-21 g de 2-amino-3-nitropiridina, rend: 7 %. La mezcla neutralizada, con o sin destilación al vapor, se enfría, filtra y el producto se lava con agua helada. La 2-amino-5-nitropiridina se disuelve en 1500 ml de agua con 200 ml de H_2SO_4 conc., se agrega carbón decolorante y se filtra la mezcla. Se agrega gota a gota y manteniendo la temperatura a $10-15^\circ$, una solución conc. de 140 g de nitrito de sodio. Es esencial agitación mecánica eficiente. La mezcla densa se calienta hasta ebullición, se enfría a 0° y el producto: 5-nitro-2-piridona se filtra, lava con agua y seca. Rend: 59 %, basado en 2-amino-piridina.

(Ref. 13)

Método II.-

Se agregan, con agitación y a menos de 90°, 54 g de 2-amino-piridina a 240 ml de H₂SO₄ (d 1.84). La solución se enfría a 0° y una mezcla fría de 39 ml de HNO₃ (d 1.42) y 42 ml de H₂SO₄ (d 1.84) se agregan con agitación entre 10 y 20°. La mezcla se agita durante 1 h más a 15° (si en esta etapa se trata con hielo, se obtiene 2-nitro-amino-piridina, p.f. 190° (desc), con 70 % de rendimiento), y después se calienta a 35°; la temperatura aumenta espontáneamente a 65°. Al agregar hielo, agua y alcalinizar con Na₂CO₃ anh., se forma una mezcla de 5 y 3-nitro-2-amino-piridinas, de la cual pueden separarse los 2 isómeros mediante un tedioso fraccionamiento de alcohol y acetona. Sin embargo, no es necesario separarlos para obtener 2-cloro-5-nitro-piridina. El rendimiento de nitración es de aproximadamente 70 %. (Ref. 14). Para el mecanismo de la transposición de la nitramina véase el capítulo citado en la ref. 15.

REACCION



N-Oxido de piridina

En un matraz de 1 l con 3 bocas, equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo, se colocan 110 g (1.39 moles) de piridina. La piridina se agita y se le agregan 250 ml (285 g ; 1.5 moles) de ác. peracético al 40 % a una velocidad tal que la temperatura alcance 85 y se mantenga así. Después de la adición, la cual requiere 50-60 min, la mezcla se agita hasta que la temperatura decae a 40°.

A.- Clorhidrato del N-óxido de piridina. *

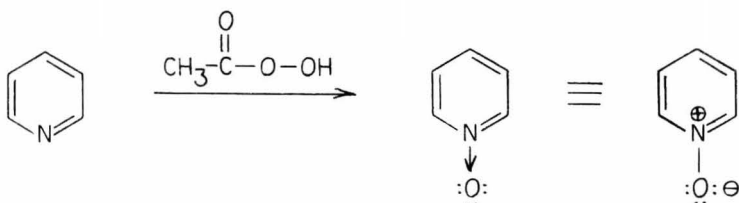
El acetato se convierte a clorhidrato burbujeando un ligero exceso de la cantidad teórica (51 g) de HCl gaseoso en la mezcla de reacción, mediante un tubo de 7 mm de entrada del gas, el cual sustituye al embudo de goteo en el matraz de reacción. El ác. acético y el exceso de ác. peracético se eliminan calentando en baño de vapor y al vacío. El clorhidrato del N-óxido de piridina se purifica por calentamiento a reflujo durante 30 min con 300 ml de isopropanol, enfriando a temperatura ambiente y filtrando. Los cristales se lavan con 50 ml de isopropanol seguidos de 50 ml de éter. P.f. 179-81°. Rend: 139-52 g (76-83 %).

B.- N-óxido de piridina.

La solución de ác. acético se evapora en baño de vapor bajo la presión de un aspirador de agua, y el residuo (180-90 g) se destila a 1 mm de presión o menos en un aparato apropiado para recolectar un destilado sólido (NOTA: antes de destilar debe asegurarse la ausencia de peróxido con la prueba de ioduro de potasio).

La bomba de vacío debe protegerse con una trampa de hielo seco capaz de detener 60 ml de ác. acético, el cual destila mientras el acetato del N-óxido de piridina se disocia a baja presión. Se provee calor con un baño de aceite, no permitiendo que la temperatura de éste sea mayor de 130° (NOTA: es imperativo que la presión se mantenga a 1 mm o menos). El producto se recolecta a 100-5°/1 mm (95-98°/0.5 mm). Rend: 103-110 g (78-83 %) de un sólido incoloro. P.f. 65-6° (capilar sellado). La base es delicuescente y debe taparse inmediatamente. (Ref. 7, p. 828)

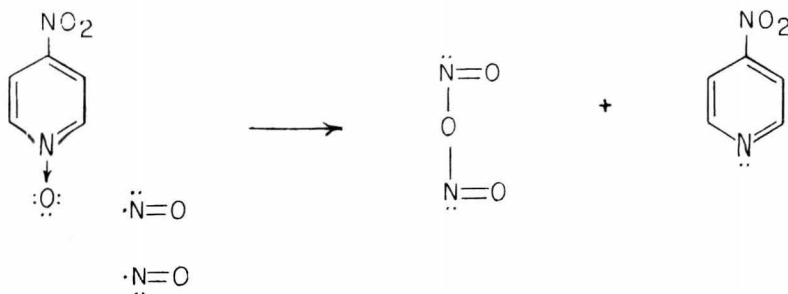
REACCION



4-Nitro-piridina.

Caliente a baño maría durante 24 h, 26 g de piridina, 100 ml de ác. acético glacial y 50 ml de perhidrol (conc: 30 % de O₂), elimine después el ác. acético al vacío. El óxido residual se disuelve, con enfriamiento en hielo, en 70 ml de H₂SO₄ conc., se trata con una mezcla de 110 ml de HNO₃ conc. (d 1.52) y 70 ml de H₂SO₄ conc. y se calienta en baño de aceite a 130° (temperatura interna) durante 2.5 h. A continuación burbujee óxido nítrico mientras aumenta gradualmente la temperatura a 200°. Una vez que haya cesado el desprendimiento de vapores nitrosos, se enfría la mezcla con una corriente de óxido nítrico y se vierte en hielo. El pH se ajusta a 6 con Na₂CO₃, el precipitado se filtra y disuelve en cloroformo. El filtrado se hace débilmente alcalino y se agita 3 veces con cloroformo. Las soluciones clorofórmicas unidas se extraen con agua, decoloran con carbón animal, secan sobre Na₂SO₄ y evaporan al vacío. El residuo forma hojuelas blancas cuando se disuelve en éter de petróleo, se lleva al punto de ebullición y se deja cristalizar enfriando en hielo. P.f. 50°. Rend: 26.4 g (71 %). Nota: La 4-nitropiridina puede dañar la piel. (Ref. 4, p. 427)

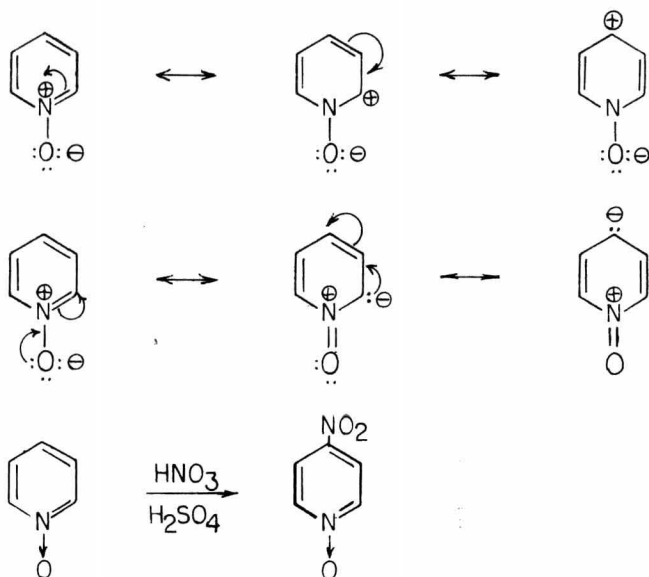
MECANISMO



N-óxido de 4-nitro-piridina

Disuelva 10 g de N-óxido de piridina seco en una mezcla de 10 ml de HNO_3 fumante (d 1.52) y 30 ml de H_2SO_4 conc. contenida en un matraz redondo de 250 ml y 2 bocas provisto de un termómetro interno. Caliente la solución durante 3.5 h a $128-30^\circ$ en un baño de aceite. Enfríe la mezcla de reacción, viértase en hielo picado (250 g) y neutralice la solución resultante con NH_4OH conc. Filtre el producto amarillo pálido y seque a 100° . Extraiga el filtrado con cloroformo (2 X 30 ml), combine los extractos, seque (MgSO_4) y evapore el cloroformo para obtener un residuo amarillo pálido. Combine este residuo con el obtenido por filtración, triture con 100 ml de éter y filtre el producto. El N-óxido cristaliza de acetona (ca. 5 ml/g) en forma de prismas amarillo pálido con p.f. $158-9^\circ$. Rend: 9.8 - 10.2 g (66.5-69 %). (Ref. 1, p. 70)

MECANISMO

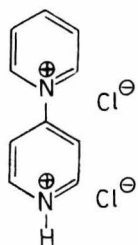
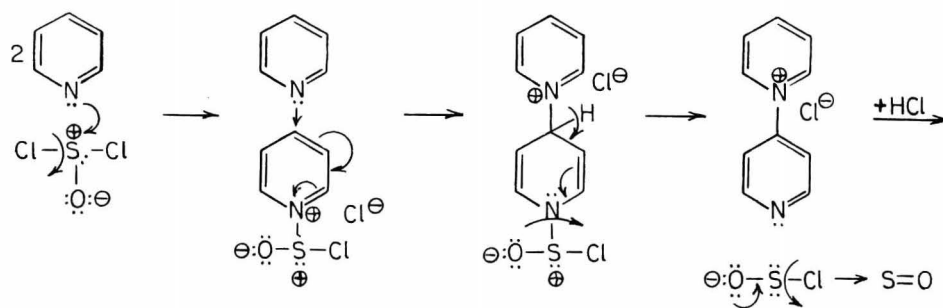


4-Cloro-piridina *

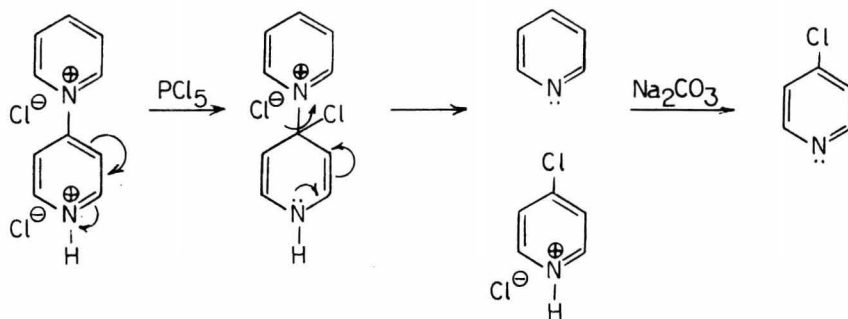
Se agrega gota a gota, con agitación y enfriamiento a 8-12° con hielo, 200 g de piridina (seca sobre KOH) a 600 g de SOCl_2 . La mezcla se agita durante algunas horas mientras se permite a la temperatura aumentar lentamente a 20° y a esta temperatura se deja reposar 3 días. El exceso de SOCl_2 se destila al vacío y el residuo se calienta 1 h a baño maría. La masa cristalina café-grisácea resultante se enfría a 0°, se tritura con 250 ml de etanol seco helado (enfriamiento con hielo), se filtra y seca al vacío y se disuelve en una mezcla de 100 ml de agua y 300 ml de HCl 2 N. Esta solución se hierve durante 5 min con carbón activado, se concentra al vacío hasta 180 ml y se enfría a 0°. Se separa el clorhidrato del cloruro de N-(4'-piridil)-piridinio, amarillo pálido; se lava con etanol seco y se seca al vacío. P.f. 158-60°. Rend: 167 g.

120 g del dicloruro se mezclan con 110 g de PCl_5 y se funden en un baño de aceite a 130-40°. El fundido pronto solidifica pero vuelve a fundir cuando la temperatura alcanza 150° durante 10 min. Entonces se enfría, se trata con hielo-agua, y se alcaliniza ligeramente con solución de Na_2CO_3 . Toda la masa se extrae bien con éter, y los extractos se lavan con agua y secan sobre Na_2SO_4 . El éter se elimina a través de una columna y el residuo se destila al vacío. Se agrega agua al destilado, ocasionando que se separe un aceite pesado, el cual se extrae con éter, se seca y destila. Se obtiene 4-cloro-piridina. P.e. 53-55°/20 mm Hg. Rend: 30 g (50 %). Utilizando PBr_5 puede prepararse similarmente 4-bromo-piridina (p.e. 130°). (Ref. 4, p. 200)

MECANISMO



Clorhidrato del cloruro de N-(4'-piridil)-piridinio



Quinolina (Síntesis de Skraup). *

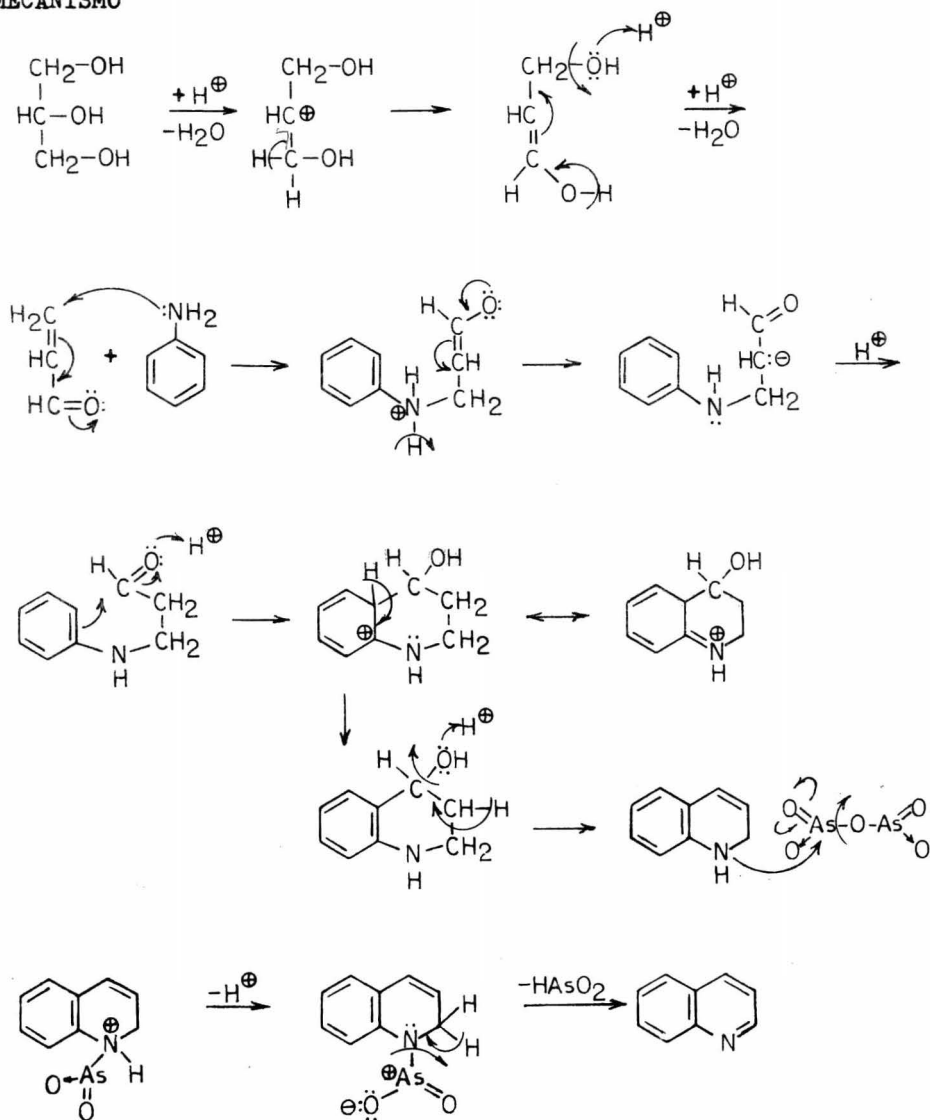
Ajuste a un matraz de 3 bocas de 250 ml, un termómetro, un agitador sellado con mercurio y un refrigerante. Coloque 9.8 ml (10 g) de anilina redestilada, 15 g de glicerina grado técnico y 0.5 g de yodo en el matraz. Monte el aparato en la campana ya que se desprenderá dióxido de azufre durante la reacción. Agite la mezcla de reacción y adicione 16.4 ml (30 g) de H_2SO_4 conc. a través del refrigerante. Tan pronto como empiece la reacción, la temperatura subirá a 100-5°. Caliente el matraz gradualmente con agitación en un baño de aire a 140°. Ahora se llevará a cabo la reacción principal, se desprenderán vapores de yodo y SO_2 y el líquido comienza a hervir. Caliente a 170° por 1 h y después permita al matraz enfriarse. Agregue cuidadosamente, con agitación, el suficiente NaOH 5 N (aprox. 85 ml) para hacer la solución alcalina. Arregle el aparato para destilación a vapor y destile hasta que el destilado se encuentre libre de quinolina y anilina recuperada (ésto se verá por la desaparición de gotas aceitosas en el destilado). Extraiga el destilado con éter (2 X 25 ml) y combine los extractos. Destile el éter y disuelva el material crudo en 100 ml de HCl 2.5 N en un vaso de 250 ml y caliente a 60°, agregue con agitación una solución de 13 g de cloruro de cinc en 22 ml de HCl 2.5 N. Enfríe bien la solución en hielo-agua mientras agita, filtre al vacío cuando la cristalización sea completa. Lave el producto con HCl diluido (2 X 10 ml) y seque bien. Transfiera el sólido a un vaso de 250 ml, agregue agua y solución acuosa de NaOH al 10% de manera que el precipitado de hidróxido de cinc se disuelva. Transfiera a un embudo de separación y extraiga con éter (2 X 25 ml), combine los extractos y se-

que sobre MgSO_4 anh. (1 g). Destile el éter en baño maría y luego el residuo en un matraz de destilación usando un baño de aire.

P.e. 238-9°. Rend: 6.9 g (49% del teórico). (Ref. 5, p. 133; Cf. Ref. 10, p. 295-8).

NOTA: La preparación de glicerina anhidra es innecesaria cuando se emplea yodo como agente oxidante.

MECANISMO



Quinaldina *

La reacción se lleva a cabo en el mismo aparato usado en la preparación de quinolina.

Agregue con agitación 60 ml de HCl conc. a 30 ml de anilina en el matraz, enfríe la mezcla a 50° y entonces agregue 45 ml de paraldehído y algunas piedras para ebullición, sin tardanza, arme el aparato en la campana con el refrigerante inclinado a 60°.

Proceda como en la síntesis de Skraup calentando la mezcla sobre una tela de alambre con mechero hasta que comience la reacción, teniendo a la mano el trapo mojado con agua fría para que cuando la reacción comience pueda retirarse la flama y con el trapo enredado alrededor de la parte superior del matraz ayudar a la condensación.

Cuando la reacción haya disminuido, hierva la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h, entonces alcalinice con solución de NaOH y destile a vapor hasta que en el destilado acuoso ya no vengan gotas aceitosas (1.5-2 lt). Extraiga concienzudamente con éter (ca. 150 ml) y seque el extracto etéreo sobre NaOH. Filtre el extracto seco por un papel filtro con pliegues, mojado con éter, a un matraz de 200 ml. Ajuste el matraz con una cabeza de destilación y destile el éter. Reemplace la cabeza de destilación por un refrigerante de agua a reflujo, agregue 10 ml de anhídrido acético y hierva la mezcla a reflujo durante 10-15 min.

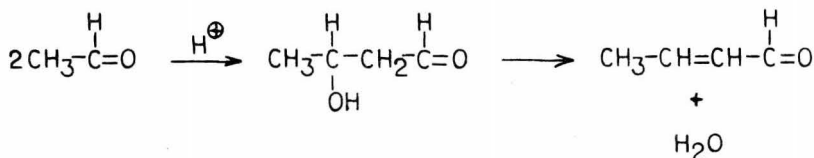
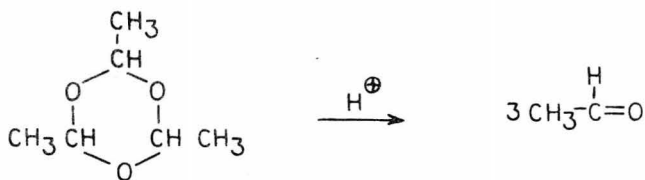
La quinaldina pura puede ahora aislarse del éter por cualquiera de los métodos siguientes:

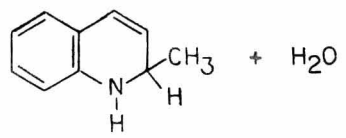
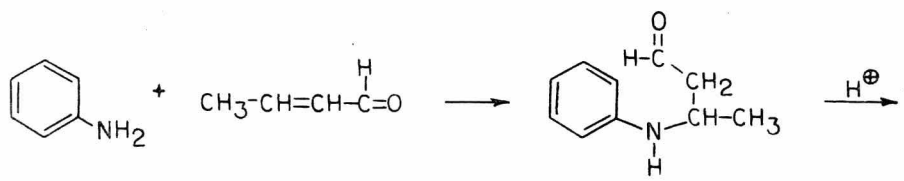
- a) Transfiera la mezcla acetilada a un matraz, adapte una columna fraccionadora y destile la mezcla lentamente calentando el ma-

traz en un baño de aceite. La primera fracción de p.e. 50°/15 mm contiene ác. acético y anhídrido. La siguiente fracción es un líquido dorado p.e. 120-30°/15 mm de quinaldina casi pura pesando 18 g. Si esta fracción se ha destilado lentamente, la destilación terminará cuando esta fracción esté completa. Un calentamiento fuer te ocasiona un rápido ascenso del punto de ebullición mientras los productos secundarios destilan, lo cual debe evitarse. La quinaldi na debe redestilarse y se obtiene como un líquido incoloro, higros cópico, p.e. 120-23°/15 mm. Rend: 15-16 g.

b) El segundo método requiere mucho más tiempo. Enfríe el líquido acetilado, hágalo alcalino con Na₂CO₃ acuoso saturado, reemplace el refrigerante por una cabeza de destilación al vapor y de nuevo des tile a vapor hasta que toda la quinaldina haya pasado. Extraiga el destilado con éter, seque el extracto como antes y destile el ex tracto filtrado quitando el éter a presión atmosférica y la quinal dina al vacío. Recoja la quinaldina de p.e. 120-22°/15 mm. Rend: 15 g. (Ref. 10, p. 298-300 ; Cf Ref. 9, p. 197-8)

REACCION

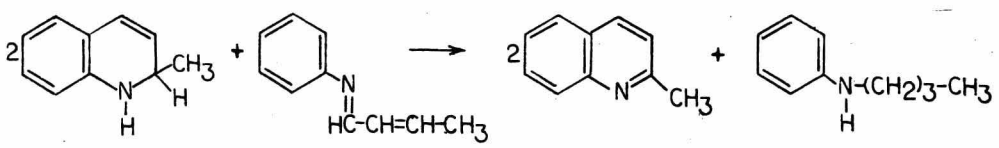
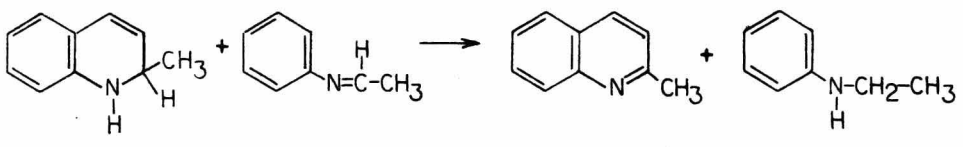




Reacciones secundarias



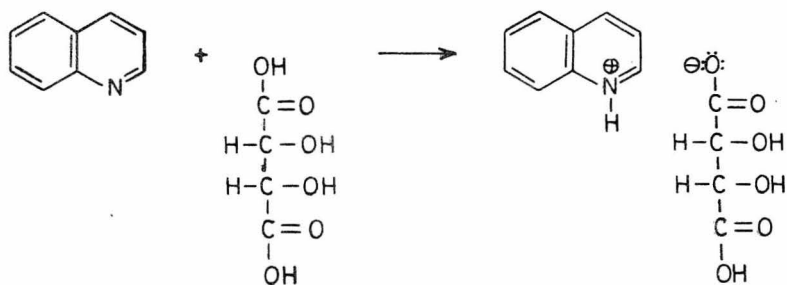
Reacción final



Tartrato de quinolina *

Una solución caliente de 16 g de ác. tartárico en 80 ml de agua se añade a otra solución caliente de 10 g de quinolina en 50 ml de alcohol. La sal preparada al enfriarse se enjuga, se lava con poco alcohol y se seca sobre plato poroso. Rend: 22-3 g. (agujas brillantes). Sol. en 70-80 p. de agua, más fácilmente a la ebullición; sol. en 150 p. de alcohol, difícilmente sol. en éter. P.f. 125° (desc.). (Ref. 11, p. 1856)

MECANISMO



8-Nitroquinolina

En un matraz se agitan bien 100 g de H_2SO_4 conc. y 51.5 g de ác. arsénico con 110 g de glicerina y 50 g de o-nitro-anilina. Se ajusta al matraz un refrigerante a reflujo y se calienta cuidadosamente en un baño de arena. Tan pronto como comience la reacción, se retira el matraz del baño hasta que la reacción se modere; continúe hirviendo por 3 h. Cuando se haya enfriado, se agrega al matraz un volumen grande de agua y se deja reposar por la noche, filtrando después. Agregue sosa cuidadosamente al filtrado hasta que aparezca un precipitado café el cual se filtra y descarta. De nuevo agregue sosa al filtrado hasta que esté alcalino. La nitroquinolina obtenida se lava con agua, se hierve con alcohol y carbón decolorante y después de filtrar, se precipita por la adición de agua. Se obtienen agujas incoloras, monoclinicas, insolubles en agua y solubles en alcohol. P.f. 88°. Rend: 35 g (55 %).

(Ref. 12, p. 172)

MECANISMO: véase mecanismo de Quinolina

6-Nitro-quinolina

En un matraz de 500 ml caliente cuidadosamente (refrigerante a reflujo) una mezcla de 11.6 g de ác. arsénico, 11.2 g de p-nitro-anilina, 24 g de glicerina y 22 g de H_2SO_4 conc., hasta que se observe la reacción exotérmica y entonces quite la flama. Cuando la velocidad de ebullición haya disminuido considerablemente, caliente de nuevo para sostener la ebullición durante 3 h más. Diluya la mezcla con agua y déjela reposar por la noche. Filtre y haga el filtrado alcalino con solución acuosa de NaOH. Filtre el sólido precipitado, disuélvalo en HCl dil. caliente y trate la solución con carbón activado. Filtre y sature el filtrado con amoníaco gaseoso, filtre el precipitado sólido y recristalícelo de etanol acuoso. P.f. 148-9°. Rend: 9.8 g (70 %). (Ref. 5, p. 134)

MECANISMO: véase mecanismo de Quinolina

6-Cloro-quinolina

En un matraz redondo de 500 ml, prepare una mezcla íntima de 1.75 g de sulfato ferroso finamente pulverizado, 7.6 g de p-cloro-anilina, 5.8 g de ác. m-nitro-bencensulfónico, 14.8 ml (18.7 g) de glicerina y 3.1 g de ác. bórico. Agregue 11 ml de H₂SO₄ conc., coloque un refrigerante a reflujo y caliente cuidadosamente la mezcla a 140° en un baño de aceite durante 15 min. Inmediatamente comienza la reacción exotérmica, retire el matraz del baño de aceite y permita que la reacción proceda durante 20 min. Coloque de nuevo el matraz en el baño de aceite y caliente a 130° durante 2 h. Enfríe y vierta la mezcla en 300 ml de agua-hielo contenidos en un matraz redondo de 1 lt. Lave el recipiente de la reacción con 200 ml de agua y haga básica la solución acuosa combinada, con NaOH al 10 %. Destila la mezcla con vapor y extraiga el destilado con cloroformo (2 X 60 ml). Combine los extractos, seque (MgSO₄) y evapore el disolvente para obtener un aceite amarillo pálido que solidifica con reposo. La 6-cloro-quinolina cristaliza (con dificultad) de éter (ca 4 ml/g) en forma de prismas amarillo pálido con p.f. 40-1°. Rend: 7-7.5 g (72-77 %). (Ref. 1, p.82)

MECANISMO: véase mecanismo de Quinolina

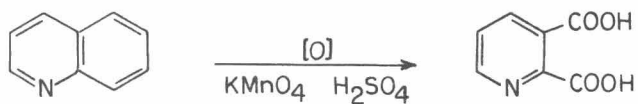
Acido quinolínico (Acido piridín-dicarboxílico-2,3) *

A un matraz redondo de 4 l, se adapta un refrigerante a reflujo y un pequeño embudo de llave y se disuelven 100 g de KMnO_4 en 2 l de agua. Se calienta a 70-80° en baño de arena y, con el mechero apagado, se dejan caer, agitando a mano, 10 g de quinolina desde el embudo de llave, y se vuelve a calentar haciendo que el líquido hierva a reflujo. La ebullición se prolonga varias horas, las necesarias para que desaparezca el color del KMnO_4 . Se filtra el dióxido de manganeso insoluble y se concentra a un pequeño volumen. Se neutraliza con H_2SO_4 dil. y se vuelve a concentrar, eliminando repetidas veces el K_2SO_4 separado, hasta consistencia de jarabe. Se enfría con hielo y se acidula con H_2SO_4 dil. con un volumen igual de agua. La adición del ácido debe hacerse poco a poco y con cuidado, pues se produce efervescencia. Al poco tiempo comienza a cristalizar el ác. quinolínico de color rojizo. La cristalización se acelera frotando las paredes con una varilla de cantos agudos. Se filtra y se le quita el K_2SO_4 que le acompaña recristalizándolo repetidas veces en agua hirviendo, acidulada con un poco de H_2SO_4 y decolorando con carbón. Las soluciones filtradas, incoloras y transparentes, se dejan enfriar lentamente. Rend: 5 g. Propiedades: Prismas monoclinicos, de color blanco, brillantes, inodoros. no tiene p.f. definido; calentando lentamente comienza a descomponerse desde 110°; calentando rápidamente se descompone entre 190-5°. En todo caso, la descomposición se debe a pérdida de CO_2 con formación de ác. nicotínico. Soluble en 180 p. de agua fría, difícilmente soluble en alcohol, benceno y éter (1 lt de éter anh. disuelve 0.2 g). Insoluble en bencina. Soluble en álcalis. El ác.

quinolínico tiene propiedades de vitamina antipelagrosa.

(Ref. 11, p. 1842-3)

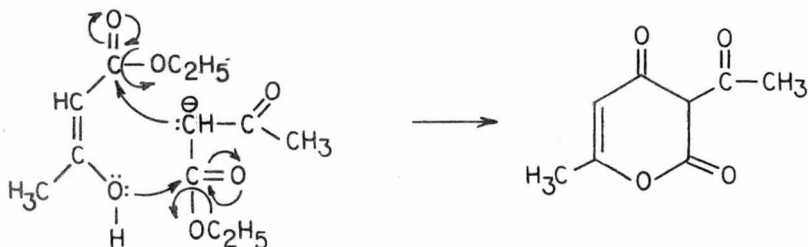
REACCION



Acido dehidracético

20 g de acetoacetato de etilo (recién destilado al vacío) y 10 mg de bicarbonato de sodio se hierven durante 6 h a reflujo con piedras de ebullición. Se destila el líquido a 200° pudiendo fraccionar el destilado al vacío para recuperar el éster acetoacético que no reaccionó. El residuo café solidifica en una masa cristalina al enfriarse. Se hierve con solución 5 N de NaOH, se le agrega carbón decolorante y se filtra en caliente. La sal de sodio cristaliza del filtrado, precipitando la lactona requerida al acidular con H₂SO₄ dil. Se obtienen agujas incoloras e insolubles en agua. P.f. 108°. Rend: 80 %, tomando en cuenta el éster acetoacético recuperado (10 g). (Ref. 12, p. 139 ; Cf. Ref. 3)

MECANISMO



I N D I C E

✓ 1) Furfural	5
2) Acido 2-furoico.....	7
3) Alcohol furfurílico.....	9
4) Furano	10
✓ 5) α, α' -Furoína	11
6) Diacetato de furfural	12
7) Diacetato de 5-nitro-2-furaldehido	14
8) 2-Furil-metil-cetona	15
9) N-metil-pirrol	17
✓ 10) 2,5-Dimetil-pirrol	19
11) 2,4-Dietoxicarbonil-3,5-dimetil-pirrol	21
12) 2-Pirrol-aldehido	25
✓ 13) Tetrayodo-pirrol	27
✓ 14) 2,5-Dimetil-tiofeno	28
✓ 15) 2-Acetil-tiofeno.....	30
16) 2-Metil-indol	31
✓ 17) 2-Fenil-indol	33 *
18) Isatina	34
19) 5-Etil-2-metil-piridina	36
20) 3-Cloro-2,6-dimetil-piridina	38
21) Colidina	40
22) 3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-fenil- 1,4-dihidropiridina	43
23) 3,5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-fenil-piridina	45
24) 3,5- Dicarbetoxi-2,6-dimetil- 4-(m-nitrofenil)-piridina	46

✓ 25) 3-Ciano-4,6-dimetil-2-piridona	47
26) Piridina, complejo con SO ₃	49
27) 2-Amino-piridina	50
✓ 28) Nitración de 2-amino-piridina	52
29) N-Oxido de piridina	54
30) 4-Nitro-piridina	56
31) N-Oxido de 4-nitro-piridina	57
32) 4-Cloro-piridina	58
33) Quinolina (Síntesis de Skraup)	60 ✓
34) Quinaldina	62
35) Tartrato de quinolina	65
36) 8-Nitroquinolina	66
37) 6-Nitroquinolina	67
38) 6-Cloro-quinolina	68
39) Acido quinolínico	69
40) Acido dehidracético	71

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

- 1) A.O. Fitton y R.K. Smalley, Practical Heterocyclic Chemistry, 3^a ed. Academic Press. Londres, 1968.
- 2) L. Gattermann, Laboratory Methods of Organic Chemistry. Macmillan. Londres, 1943.
- 3) F. Arndt, Organic Syntheses, Coll. Vol. III, pag. 231-33. J. Wiley. N. York, 1955.
- 4) G. Hilgetag y A. Martini, Preparative Organic Chemistry, 4^a ed. J. Wiley. Toronto, 1972.
- 5) R.J.W. Cremllyn y R.H. Still, Named and miscellaneous reactions in Practical Organic Chemistry. Heinemann. Londres, 1967.
- 6) A.L. Mndzhoian Ed., Syntheses of Heterocyclic Compunds. Vol. I y II. Chapman & Hall. Londres, 1959.
- 7) N. Rabjohn Ed., Organic Syntheses, Coll. Vol. IV. J. Wiley. N. York, 1963.
- 8) E.C. Wagner y J.K. Simons, J. Chem. Educ. 13, 270 (1936).
- 9) J. Cason y H. Rapoport, Laboratory Text in Organic Chemistry. Prentice Hall, N. Jersey, 1959.
- 10) F.G. Mann y B.C. Saunders, Practical Organic Chemistry, 4^a ed. Longmans Green. Londres, 1960.
- 11) F. Giral, Productos Químicos y Farmacéuticos, Vol. III. Editorial Atlante. México, 1946.

- 12) W.M. Cumming, I.V. Hopper y T.S. Wheeler, Systematic Organic Chemistry, 4^a ed. Constable. Londres, 1950.
- 13) W.T. Caldwell, J. Am. Chem. Soc. 64, 1695 (1942).
- 14) M.A. Phillips, J. Chem. Soc. 1941 p. 12-3.
- 15) B.S. Thyagarajan, Mechanisms of Molecular Migrations. Vol. III. p. 109-143. Wiley-Interscience. N. York, 1971.
- 16) H. Gilman Ed., Organic Syntheses, Coll. Vol. I. 2^a ed. p. 279, Nota 6. J. Wiley. N. York, 1941.
- 17) H. Gilman y G.F. Wright, J. Am. Chem. Soc. 52, 2551 (1930).