

3
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN



**" A MODIFICATION TO THE HANTZSCH METHOD TO OBTAIN
PYRIDINES IN ONE POT REACTION: USE OF A BENTONITIC
CLAY IN A DRY MEDIUM"**

A R T Í C U L O
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA
P R E S E N T A :

AURORA KARINA FRANCO FRANCISCO

ASESOR: M.C. GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1996.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

"UNA MODIFICACIÓN AL MÉTODO DE HANTZSCH

PARA OBTENER PIRIDINAS EN UN SOLO PASO:

USO DE BENTONITA EN MEDIO SECO"



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Artículo: "A modification to the Wäntzsch method to obtain pyridines in one pot reaction: use of a Bentonitic clay in a dry medium"

que presenta la pasante: Franco Francisco Aurora Karina
con número de cuenta: 8407698-4 para obtener el TÍTULO de:
Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de Abril de 1996

PRESIDENTE	M. en C. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	M. en C. Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	M. en C. Enrique Angeles Angulano	
1er. SUPLENTE	M. en C. Olivia García Mellado	
2do. SUPLENTE	Q. José Guadalupe García Estrada	

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Investigación de la sección de Química Orgánica L-121 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y en el Laboratorio 2-3 del Instituto de Química-U.N.A.M., bajo la dirección del M. en C. Guillermo Penieres Carrillo.

Se agradece a DGAPA-UNAM por el apoyo brindado en el proyecto DO-104593

Dedico este trabajo a :

Jaime, Luis Fernando y Abril Montserrat

Gracias por darle sentido a mi vida

los quiero mucho

Agradecimientos

**A mis padres:
Virginia Francisco y René Franco;
ya que sin las bases que ustedes
me inculcaron desde la niñez,
no hubiera llegado hasta aquí,
especialmente a tí Mamá,
mil gracias.**

**A mis hermanas:
Dalila y Wendy,
por todos esos momentos
que disfrutamos juntas,
y los que nos faltan.**

**Al Maestro Guillermo
Penieres Carrillo,
por su acertada dirección
y por sobre todo su amistad.**

**A la Maestra Olivia
García Mellado, por su ayuda
en la parte correspondiente a
cromatografía.**

**Al Dr. Cecilio Alvarez
Toledano, por las facilidades
prestadas a la realización de
este trabajo.**

**Al Profesor Rafael
García Barrera, por sus
consejos y ayuda.**

**A la Maestra Ana María
Velázquez, detalles como el
suyo son difíciles de olvidar,
gracias.**

**A toda la sección de
Química Orgánica
de la FES-C.**

**A mis suegros y cuñado(a)s
por su apoyo a lo largo de este tiempo.**

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
CARTA DE ACEPTACIÓN	2
ARTÍCULO ORIGINAL	3
TRADUCCIÓN	6
APÉNDICE	9

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La Universidad Nacional Autónoma de México se ha caracterizado históricamente como un centro de cambios en nuestra sociedad. Estos cambios se han reflejado tanto en docencia, investigación, así como en la divulgación de los trabajos en ella realizados. Actualmente esta dialéctica se ve reflejada en los apoyos hacia los alumnos para que puedan ejercer profesionalmente los conocimientos adquiridos, especialmente en lo que se refiere al diseño de diferentes mecanismos de titulación.

El presente trabajo se trata de la, hasta ahora, nueva opción de titulación llamada "Titulación por publicación y Examen Oral", la cual pretende aprovechar, dentro de otras ideas, el arbitraje realizado por las instancias de alguna revista nacional o internacional, que avalan la calidad de un trabajo aprobado. En este caso, se presenta el artículo "**A modification to the Hantzsch method to obtain pyridines in an one pot reaction: use of a bentonitic clay in a dry medium**", aceptado en Marzo de 1996 para su publicación en la revista *Heterocyclic Communications*.

La publicación se refiere a una modificación de la síntesis de Hantzsch para la obtención de piridinas en un solo paso mediante el uso de una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador, empleando energía de microondas y en ausencia de disolvente en la mezcla de reacción.

La estructura del presente escrito se basa en el siguiente orden: primero la carta de aceptación del trabajo en la revista antes mencionada; posteriormente se presenta el texto original aceptado para la publicación, seguido de una traducción a nuestro idioma. Finalmente, a manera de apéndice, se exponen algunas ideas y resultados fundamentales obtenidos durante la experimentación que dieron origen al escrito final aceptado, así como las conclusiones pertinentes; esto se considera necesario para lograr una mejor comprensión del trabajo realizado.

ARTÍCULO ORIGINAL

HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS

An International Journal in Heterocyclic Chemistry

David W. Boykin
Editor for North America
Department of Chemistry
Georgia State University
Atlanta, GA 30303-3083
USA

Tel. 404 651 1800
Fax 404 651 1542
E-mail chedwb@gsusg1.Gsu.EDU

March 15, 1996

Prof. Cecillio Alvarez Toledano
Instituto de Química
Circuito Exterior, Ciudad Universitaria
Mexico D.F. 04510

fax(525)616-22-17

Manuscript number 2-1-96-1 (Please quote this number in all correspondence) A Modification---

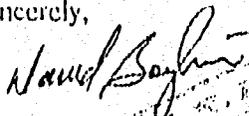
Dear Prof. Alvarez Toledano :

Thank you for the modification of your manuscript in response to the reviewers comments. I pleased to tell you that it is now accepted for publication. I have forwarded your manuscript to the central office and it will appear in due course. Please complete the enclosed reprint form and mail it directly to the Publisher (address on the form).

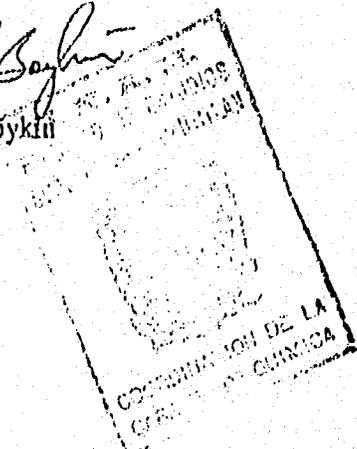
Thank you for using *Heterocyclic Communications* to publish your work.

Best regards.

Sincerely,



David W. Boykin



A MODIFICATION TO THE HANTZSCH METHOD TO OBTAIN PYRIDINES IN ONE POT REACTION: USE OF A BENTONITIC CLAY IN A DRY MEDIUM

Guillermo Penleres C.^{*a}, Olivia García M.^a, Karina Franco F.^a, Ofelia Hernández L.^a, Cecilio Alvarez T.^{*b}

^a Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-U.N.A.M. Campo 1, Av. 1° de Mayo, Colonia Santa María Las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. C.P. 54740, México.

^b Instituto de Química-U.N.A.M. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D.F. C.P. 04510, México.

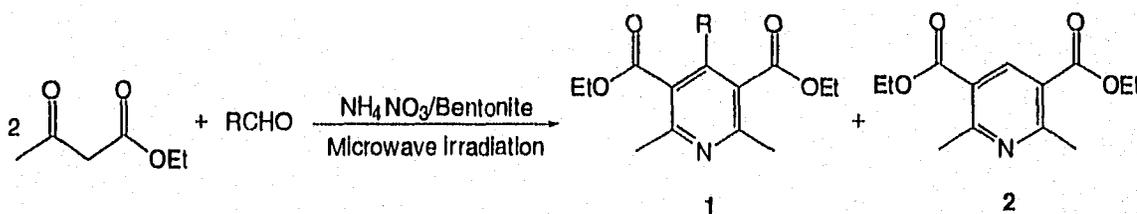
Abstract: A new synthetic method to obtain pyridines in a one pot reaction by a modification of the Hantzsch method, in a dry medium using the NH_4NO_3 /bentonite system and microwave energy is described.

Introduction

A synthetic method to obtain pyridines is the oxidation of 1,4-dihydropyridines. To obtain the 1,4-dihydropyridines, the most important chemical method is the Hantzsch synthesis⁽¹⁾, which is the condensation reaction of 2 moles of β -ketoester, 1 mole of an aldehyde and 1 mole of ammonia. The 1,4-dihydropyridines are generally oxidized to produce the heteroaromatic system. Several oxidizing agents have been used, such as nitric acid, nitrous acid, and chromic anhydride⁽²⁾. Recently, the use of manganese dioxide or nitric acid supported on a bentonitic clay in a dry medium, has been reported⁽³⁾⁻⁽⁵⁾. Loev and Snader⁽⁶⁾ found that the oxidation product of the 1,4-dihydropyridine depends on the nature of the substituent in the 4th position. When it is possible to eliminate this substituent as a stable reaction intermediate, either as a carbocation or free radical, the dealkylated pyridine is produced; if not, the alkylated pyridine is obtained.

Results and Discussion

We present here the first results on a new synthetic method to obtain pyridines in a one pot reaction by a modification of the Hantzsch method, in a dry medium using microwave energy (Scheme 1).



Scheme 1

To our best knowledge, this is the first report of a simple and straight one pot reaction to obtain pyridines, using the Hantzsch method. We assume that the reaction occurs as a result of decomposition of ammonium nitrate into ammonia and nitric acid, due to the microwave irradiation, and the acidic character of bentonitic clay^{(7),(8)}. The ammonia produced serves in a first step as the nitrogen source in the Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines. In a second step the HNO_3 /Bentonite system formed *in situ*, oxidizes the 1,4-dihydropyridine into pyridine, as we had reported previously⁽⁸⁾.

The results obtained in the present work are summarized in the Table 1. In each case the optimized reaction conditions are showed. In every case a pyridine was produced as the major product.

Table 1

R	Time ^a (min.)	% Conversion ^b		
		DHP	Py-R (1)	Py-H (2)
H	3	--	--	100
Me	3	9	91	--
Pr	15	3	15	82
<i>i</i> -Pr	15	3	77	20
Ph	15	16	5	75

^a Reaction time for maximum yield.

^b The % conversion was determined by GC.

The best results were obtained in the reactions with formaldehyde or acetaldehyde. The expected results were obtained in a very short reaction time and with excellent yield. Furthermore, the reaction with acetaldehyde leads only to alkylated pyridine as reported by Loev and Snader⁽⁶⁾.

When *n*-butyraldehyde, *i*-butyraldehyde or benzaldehyde were used, a mixture of the pyridines, 1 and 2, were obtained. With *n*-butyraldehyde, the dealkylated pyridine (abnormal product) was obtained in major yield, according to our previous observation using microwave irradiation⁽⁴⁾. However benzaldehyde leads to the dealkylated pyridine (not expected) in major yield. The *i*-butyraldehyde produced the alkylated pyridine in major yield⁽⁶⁾.

Experimental

In a typical experiment, a mixture of 40 mmol of ethyl acetoacetate, 20 mmol of an aldehyde, 20 mmol of ammonia (as ammonium nitrate) and 5 g of Bentonite^{(7),(8)} in an open Pyrex flask was irradiated in a domestic microwave oven (2450 MHz, Goldstar model NOMA-1465M, single phase). After extraction of the reaction mixture with ethyl acetate and subsequent filtration over celite, the percentages of conversion were determined by G.C. (Hewlett Packard 58901 FID with H₂ as carrier gas, crosslinked 5% PhMe silicone column 25 m X 0.32 mm), using authentic samples as references.

Acknowledgment. We deeply thank the DGAPA-UNAM for financial support.

References

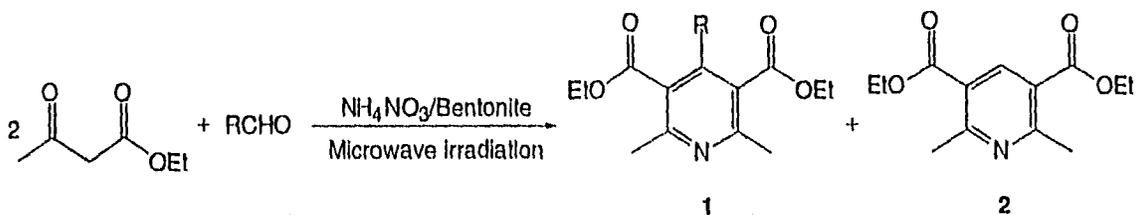
- (1) Häntzsch, A. *Lieb. Ann. Chem.*, **215**, 1 (1882).
- (2) Newkome, G. *Heterocyclic Compounds. Pyridine and Derivatives*, Interscience Publishers, New York, 1984, Vol. 14, part 5, p. 106.
- (3) Alvarez, C.; Delgado, F.; García, O.; Medina S.; Márquez, C. *Synth. Commun.*, **21**, 619 (1991).
- (4) Delgado, F.; Alvarez, C.; García, O.; Penleres, G.; Márquez, C. *Synth. Commun.*, **21**, 2137 (1991).
- (5) García, O.; Delgado, F.; Cano, C.; Alvarez, C. *Tet. Lett.*, **34**, 623 (1993).
- (6) Loev, B.; Snader, K. M. *J. Org. Chem.*, **30**, 1914 (1965).
- (7) Salmón, M.; Angeles, E.; Miranda, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1188 (1990).
- (8) Salmón, M.; Cabrera, A.; Vázquez, D.; Velasco, L.; Arlas, J.L. *J. Mol. Cat.*, **75**, 101 (1992).

A MODIFICATION TO THE HANTZSCH METHOD TO OBTAIN PYRIDINES IN ONE POT

REACTION: USE OF A BENTONITIC CLAY IN A DRY MEDIUM. Guillermo Penieres C.^a, Olivia García M.^a, Karina Franco F.^a, Ofella Hernández L.^a, Cecilio Alvarez T.^b. ^a Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-U.N.A.M., Campo 1, Av. 1° de Mayo, Colonia Santa María Las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. C.P. 54740, México.

^b Instituto de Química-U.N.A.M. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D.F. C.P. 04510, México.

A new synthetic method to obtain pyridines in a one pot reaction by a modification of the Hantzsch method, in a dry medium by the NH_4NO_3 /bentonite system and microwave energy is reported.



TRADUCCIÓN

UNA MODIFICACIÓN AL MÉTODO DE HANTZSCH PARA OBTENER PIRIDINAS EN UN SOLO PASO: USO DE BENTONITA EN MEDIO SECO.

Guillermo Penieres C.^a, Olivia García M.^a, Karina Franco Francisco^a, Ofelia Hernández L.^a, Cecilio Alvarez T.^b

^aFacultad de Estudios Superiores Cuautitlán-U.N.A.M. Campo 1, Av. 1º de Mayo, Colonia Santa María Las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. C.P. 54740, México.

^bInstituto de Química-U.N.A.M. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D.F. C.P. 04510, México.

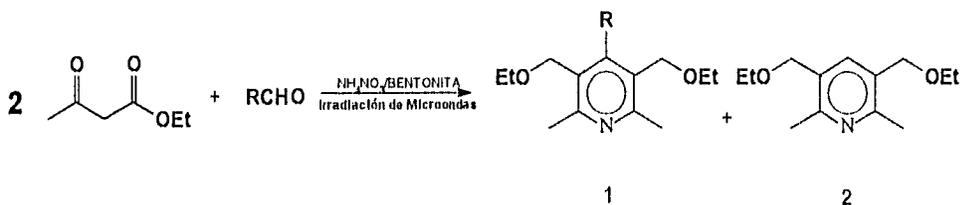
Resumen: Se describe un nuevo método sintético para obtener piridinas en un sólo paso por modificación del método de Hantzsch, en medio seco usando el sistema NH_4NO_3 /Bentonita y energía de microondas.

Introducción

Un método sintético para obtener piridinas es por oxidación de 1,4-Dihidropiridinas. Para obtener 1,4-Dihidropiridinas, el método químico más importante es la síntesis de Hantzsch⁽¹⁾, la cual es una reacción de condensación de 2 moles de un β -cetoéster, 1 mol de un aldehído y 1 mol de amoníaco. Las 1,4-Dihidropiridinas son oxidadas generalmente para producir el sistema aromático. Diversos agentes oxidantes han sido usados, tales como ácido nítrico, ácido nitroso y anhídrido crómico⁽²⁾. Recientemente, el uso de bióxido de manganeso o ácido nítrico soportados en una arcilla bentonítica en medio seco han sido reportados⁽³⁾⁻⁽⁵⁾. Loev y Snader encontraron que el producto de oxidación de la 1,4-Dihidropiridina depende de la naturaleza del sustituyente en la posición 4. Cuando es posible eliminar este sustituyente ya sea como carbocatión o como radical libre, se produce la piridina desalquilada; si no es así entonces el producto es la piridina sustituida.

Resultados y Discusión

Se presentan los primeros resultados sobre un método para obtener piridinas en un sólo paso por una modificación del método de Hantzsch, en medio seco usando energía de microondas. (Esquema 1).



Esquema 1

Es de nuestro conocimiento, que éste es el primer reporte de una sencilla y directa reacción para obtener piridinas en un sólo paso, usando el método de Hantzsch. Asumimos que la reacción ocurre como un resultado de la descomposición de nitrato de amonio hasta amoníaco y ácido nítrico, debido a la irradiación de microondas y el carácter ácido de la bentonita^{(7),(8)}. El amoníaco producido sirve en esta primera etapa como fuente de nitrógeno en la síntesis de Hantzsch de 1,4-Dihidropiridinas. En una segunda etapa el sistema HNO₃/Bentonita formado *in situ*, oxida la 1,4-Dihidropiridina, tal como hemos reportado previamente⁽⁸⁾.

El resultado obtenido en el presente trabajo se resume en la Tabla 1. En cada caso las condiciones óptimas de reacción son mostradas. En todos los casos la piridina producida fue el producto de mayor rendimiento.

Tabla 1

R	Tiempo ^a (min)	% de Conversión ^b		
		DHP	Py-R(1)	Py-H(2)
H	3	--	--	100
Me	3	9	91	--
Pr	15	3	15	82
<i>i</i> -Pr	15	3	77	20
Ph	15	16	5	75

^aTiempo de reacción para máximo rendimiento.

^bEl % de conversión fue determinado por CG.

Los mejores resultados fueron obtenidos en la reacción con formaldehído o acetaldehído. Los resultados esperados fueron obtenidos en tiempos de reacción muy cortos y con excelentes rendimientos. Además, en la reacción con acetaldehído se tiene sólo la piridina alquilada como reportan Loev y Snader⁽⁶⁾.

Cuando *n*-butiraldehído, *i*-butiraldehído o benzaldehído son usados, se obtiene una mezcla de piridinas, 1 y 2. Con *n*-butiraldehído, la piridina desalquilada (producto anormal) fue obtenido en mayor rendimiento, acorde a nuestras previas observaciones usando irradiación de microondas. Sin embargo, con el benzaldehído se obtiene la piridina desalquilada (no esperado) en mejor rendimiento. El *i*-butiraldehído produce la piridina alquilada en mayor rendimiento⁽⁶⁾.

Parte Experimental

En un típico experimento, una mezcla de 40 mmol de acetoacetato de etilo, 20 mmol de un aldehído, 20 mmol de amoníaco (como nitrato de amonio) y 5 g de Bentonita en un matraz Pyrex abierto fue irradiado en un horno de microondas doméstico (2450 MHz, Goldstar modelo NOMA-1465M, fase simple). Se realiza extracción de la mezcla de reacción con acetato de etilo y subsecuente filtración sobre celita, los porcentajes de conversión fueron determinados por C.G. (Hewlett Packard 58901 FID con H₂ como gas de arrastre, en una columna 5% PhMe Silicona 25 m X 0.32 mm), usando muestras auténticas como referencias.

Agradecimientos. Agradecemos profundamente a DGAPA-UNAM por el apoyo financiero.

Referencias

- 1) Häntzsch, A. *Lieb. Ann. Chem.*, **215**, 1 (1882).
- 2) Newkome, G. *Heterocyclic Compounds. Pyridine and Derivates*, Interscience Publishers. New York, 1984, Vol. 14, part 5, p.106.
- 3) Alvarez, C.; Delgado, F.; García, O.; Medina, S.; Márquez, C. *Synth. Commun.*, **21**, 619 (1991).
- 4) Delgado, F.; Alvarez, C.; García, O.; Penieres, G.; Márquez, C. *Synth. Commun.*, **21**, 2137 (1991).
- 5) García, O.; Delgado, F.; Cano, C.; Alvarez, C. *Tet. Lett.*, **34**, 623 (1993).
- 6) Loev, B.; Snader, K.M. *J. Org. Chem.*, **30**, 1914 (1965).
- 7) Salmón, M.; Ángeles, E.; Miranda, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1188 (1990).
- 8) Salmón, M.; Cabrera, A.; Vázquez, D.; Velasco, L.; Arias, J.L. *J. Mol. Cat.*; **75**, 101 (1992).

APÉNDICE

Es importante señalar que los resultados dados en la Tabla 1 son las mejores condiciones dentro de una serie de reacciones, de las cuales en la Tabla 2 se muestran los resultados.

Los puntos a remarcar en la Tabla 2, son los siguientes:

1. La obtención de la piridina con buenos rendimientos en cortos tiempos; como se observa claramente para el formaldehído y acetaldehído.
2. En los casos en que se obtiene la 1,4-dihidropiridina, el porcentaje de la(s) piridina(s) formada(s) es siempre mayor al de la 1,4-dihidropiridina.
3. Se obtiene en algunos casos la mezcla de piridinas (alquilada y desalquilada) tal como lo reportan Loev y Snader⁽⁶⁾.
4. Se reporta la formación de piridinas "anormales" (piridinas desalquiladas, aún cuando no se esperaba esta), semejantes a trabajos reportados por García y colaboradores⁽⁵⁾.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2

R	TIEMPO	DHP(%)	Py-R(%)	Py-H(%)
H	3'	--	--	100
	6'	--	--	100
	9'	--	--	100
	12'	--	--	100
	15'	--	--	100
	18'	--	--	100
	21'	--	--	100
	24'	--	--	100
	27'	--	--	100
	30'	--	--	100
Me	3'	9.100	90.900	--
	6'	8.814	91.186	--
	9'	8.483	91.517	--
	12'	7.322	92.678	--
	15'	5.674	94.326	--
	18'	6.071	93.929	--
	21'	7.180	92.820	--
	24'	6.595	93.406	--
	27'	6.099	93.902	--
	30'	2.632	97.368	--
Pr	3'	5.427	--	94.573
	6'	5.258	2.082	92.659
	9'	6.117	--	93.883
	12'	--	37.097	62.903
	15'	2.765	15.305	81.930
	18'	3.655	4.042	89.253
	21'	8.077	3.537	88.386
	24'	--	9.071	90.930
	27'	3.653	1.359	86.813
	30'	3.932	--	83.784
I-Pr	3'	12.609	51.805	35.585
	6'	2.183	82.084	15.734
	9'	2.475	72.793	24.732
	12'	2.636	74.765	16.554
	15'	2.602	77.196	20.202
	18'	1.013	77.407	16.543
	21'	--	77.500	22.500
	24'	1.854	78.764	17.417
	27'	3.120	74.280	20.354
	30'	2.528	79.620	15.069
Ph	3'	33.818	65.084	1.299
	6'	14.429	51.508	34.063
	9'	19.210	19.249	61.541
	12'	7.710	37.146	55.144
	15'	15.945	5.834	74.650
	18'	7.577	2.277	88.653
	21'	3.976	12.197	82.211
	24'	--	33.070	66.930
	27'	--	33.082	66.918
	30'	--	33.397	66.603

CONCLUSIONES

- * Se presenta un método novedoso para la obtención de piridinas en un sólo paso mediante la síntesis de Hantzsch, en ausencia de disolvente en la mezcla de reacción y con el uso de irradiación de microondas y empleando una arcilla de origen nacional como catalizador.
- * Se reporta al NH_4NO_3 con un doble comportamiento, en la síntesis de piridinas.
- * Se reporta la obtención de piridinas "anormales" como en otros métodos en donde se emplea a la bentonita y la irradiación de microondas.
- * Los resultados obtenidos serán comparados con el uso de otras fuentes de irradiación y otros sistemas equivalentes al NH_4NO_3 .