

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**OBTENCION DE CICLONEXENONAS 3,5-
DISUSTITUIDAS A PARTIR DE 1,4-
DIHIDROPIRIDINAS DEL TIPO ESTERES DE HANTZSCH**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(Organica)

PRESENTA:

QUIM. HECTOR MARTIN MENDOZA CANDELARIA



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

El presente trabajo se realizó en el lab. 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo financiero del proyecto DGAPA IN-300293 y de una beca crédito otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Parte de este trabajo fué presentado en el XXXI Congreso Mexicano de Química celebrado en la Ciudad de Mazatlán, Sinaloa en Septiembre de 1995

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Lucía E. Valle, que siempre me ha brindado su apoyo confianza y amistad.
- Al Dr Roberto Martínez, por su paciencia durante la dirección de este trabajo.
- Al M. C Enrique Angeles A., por toda la valiosa ayuda prestada para la elaboración de este trabajo.
- Al M. C. Rubén A. Toscano, por la obtención de la estructura molecular de Rayos-X.
- Al M. C. Rubén Gaviño, por su ayuda en los experimentos de RMN ^1H y ^{13}C .
- A todo el personal del lab. de Síntesis Orgánica: Dra Elisa Leyva, M. C. Socorro Leyva, Q. F. B. Elena Monreal y Q. Marco González, por su amistad y consejos.
- A todos mis compañeros del laboratorio 1-2 del Instituto de Química.

DEDICATORIA

*A mis padres: Efrén Mendoza Ponce
Oralia Candelaria de Mendoza*

Con todo cariño, gracias por el apoyo y confianza que me han dado siempre.

Yo no lo sé de cierto.

*Yo no lo sé de cierto, pero supongo
que una mujer y un hombre
algún día se quieren,
se van quedando solos poco a poco,
algo en su corazón les dice que están solos,
solos sobre la tierra se penetran.*

*Todo se hace en silencio.
Como se hace la luz dentro del ojo.
El amor une cuerpos.
En silencio se van llevando el uno al otro.*

Yo no lo sé de cierto. Lo supongo.
Julme Sabines

*A mi esposa **Cony**
Por su amor y paciencia para soportar
todas mis ausencias durante la elaboración de esta tesis.*

*A Nayeli.... mi hija.
para que en un futuro este trabajo sea mi motivo de superación
y logre alcanzar todas las metas que se proponga.*

INDICE

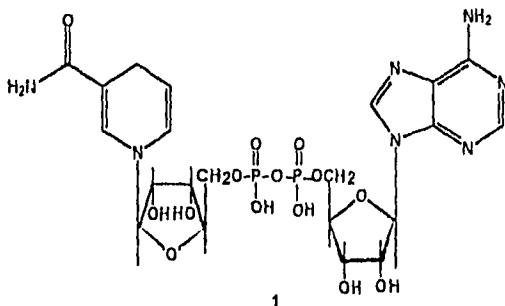
CONTENIDO	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVO	6
III. ANTECEDENTES	8
3.1 Dihidropiridinas	9
3.2 Métodos de síntesis	10
3.2.1 Reducción de piridinas y sus sales	10
3.2.2 Métodos misceláneos de preparación	11
3.2.3 Síntesis de Hantzsch	12
3.3 2-ciclohexenonas	14
3.4 Métodos de síntesis	15
3.4.1 Adiciones nucleofílicas	15
3.4.2 Alquilaciones	18
3.4.3 Reacciones del tipo Michael	19
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	25
4.1 Preparación de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas	26
4.1.1 Discusión	26
4.2 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas	37
4.2.1 Discusión	37
V. SECCION EXPERIMENTAL	52
5.1 Datos generales	53
5.2 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas	54
5.3 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas	55

5.4	Ciclohexenonas 7a y 7b en las condiciones de Danishefsky	56
5.5	Intento de obtención de las ciclohexenonas 7a y 7b en las condiciones de Danishefsky a temperatura ambiente.	56
5.6	Experimento de RMN ^1H y ^{13}C	56
VI.	CONCLUSIONES	57
VII.	APENDICE (Espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C masas e IR)	59
VIII.	BIBLIOGRAFIA	72

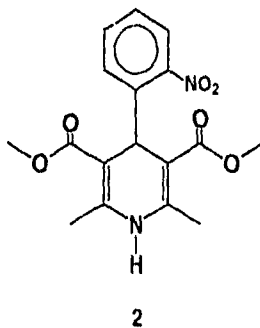
I INTRODUCCION

Desde 1882 cuando Hantzsch publicó la síntesis que ahora lleva su nombre,¹ las dihidropiridinas han sido ampliamente estudiadas, tanto en sus propiedades químicas como en las modificaciones a este método de síntesis. También, las dihidropiridinas juegan un papel importante como intermediarios en las reacciones de las piridinas como lo son las reacciones de sustitución nucleofílica de piridinas² y las acilaciones en presencia de piridinas.³

Así mismo las dihidropiridinas forman parte de moléculas biológicas, como es el caso de la coenzima NADH 1 (dinucleótido nicotinamida adenina reducido ; la forma oxidada o forma pirimidino se conoce como NAD), la cual ha sido extensamente estudiada para elucidar su forma de acción, ya que esta coenzima está involucrada en reacciones de óxido-reducción biológicas.⁴

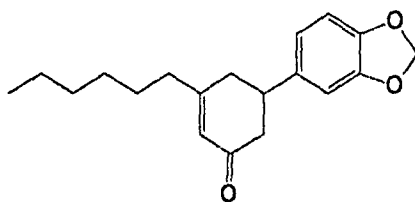


Además las dihidropiridinas han sido objeto de estudio debido a la actividad farmacológica que presentan algunas de ellas, tal como la nifedipina **2** la cual es un vasodilatador "antagonista del calcio".⁵

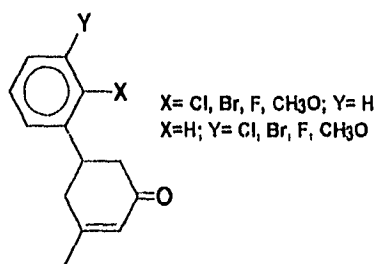


Por otro lado, las 2-ciclohexen-1-onas sustituidas son intermediarios usuales en síntesis de productos naturales como los esteroides, los terpenos y los alcaloides ya que algunos de ellos las contienen en su estructura.^{6,7,8,9} A continuación se citan algunos ejemplos de su uso :

(1) Principios activos contra los insectos y plantas como el insecticida llamado "piperonil cicloneno" **3**¹⁰ y los herbicidas **3a**.^{10b}

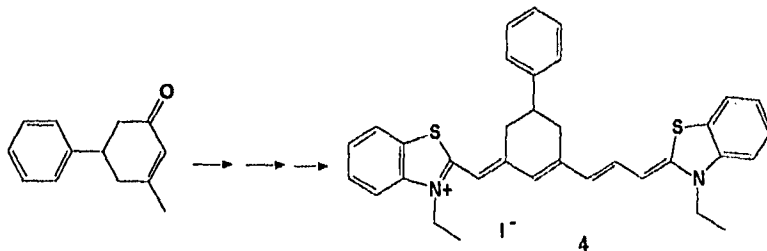


3



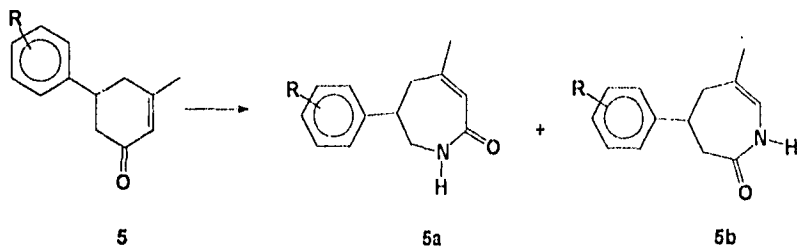
3a

(2) Materia prima en la preparación del agente sensibilizador **4**.¹¹

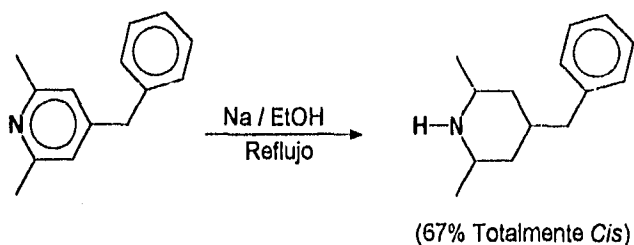


4

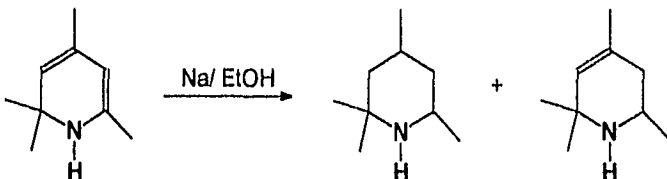
(3) Ciclohexenonas como **5** son precursoras en la síntesis de otros compuestos farmacológicamente activos como las caprolactamas **5a** y **5b**.¹²



Por otro lado, se ha reportado que al hacer reaccionar piridinas en condiciones básico-reductoras de sodio-etanol se obtiene la correspondiente piperidina.¹³



Igualmente, al hacer reaccionar 1,2-y 2,5-dihidropiridinas (no ésteres de Hantzsch) en condiciones similares se obtienen también productos de reducción.¹⁴

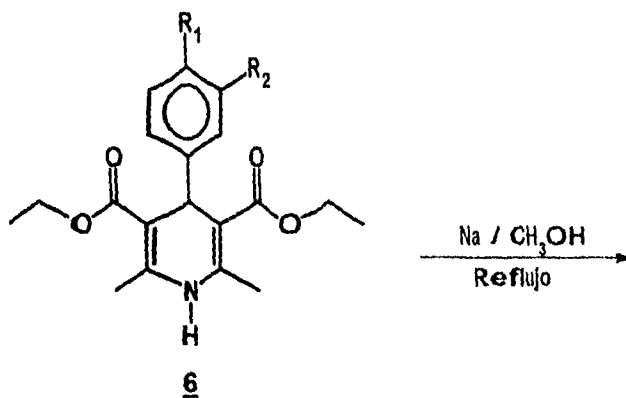


Como parte de una ruta sintética en la que se planeaba obtener piperidinas sustituidas a través de 1,4-dihidropiridinas del tipo ésteres de Hantzsch aplicando la técnica descrita en el párrafo anterior, se encontró que se obtenían 2-ciclohexenonas sustituidas y no las piperidinas.

En este trabajo se presentan y discuten los resultados obtenidos al hacer reaccionar una serie de 1,4-dihidropiridinas del tipo ésteres de Hantzsch frente a las condiciones ya mencionadas anteriormente (usando sodio-metanol).

I.- OBJETIVO

El análisis del comportamiento de las 1,4-dihidropiridinas del tipo esteres de Hantzsch frente a condiciones básico-reductoras de sodio-metanol.



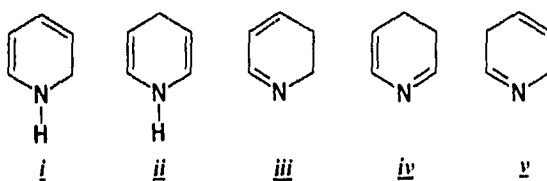
- 6a** R₁= Cl; R₂= H
6b R₁= OCH₃; R₂= H
6c R₁; R₂= H
6d R₁= H; R₂= OC₆H₅
6e R₁= Br; R₂= H
6f R₁= CH₃; R₂= H
6g R₁= OH; R₂= OCH₃
6h R₁= H; R₂= OH

III ANTECEDENTES

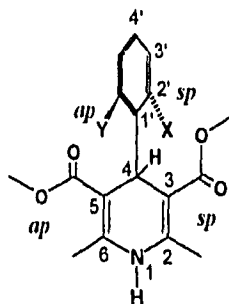
3.1 DIHIDROPIRIDINAS

9

Las dihidropiridinas son heterociclos de seis miembros, de la familia de las piridinas, las cuales a diferencia de éstas presentan una insaturación menos. Aunque en teoría deben de existir cinco dihidropiridinas isoméricas *i-v*, las más comunes son las 1,2-dihidropiridinas (*i*), y las 1,4-dihidropiridinas (*ii*), y de éstas las 1,4-dihidropiridinas son termodinámicamente más estables que los isómeros 1,2.¹⁵



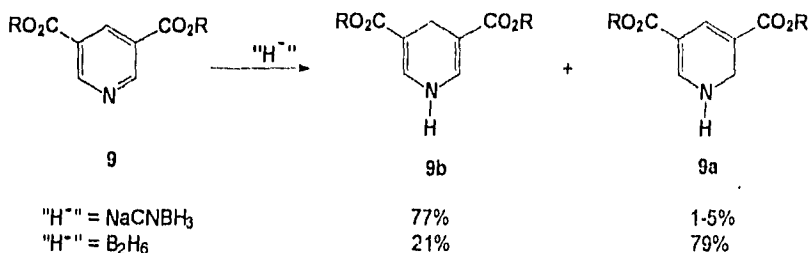
Por otra parte, las 4-fenil-1,4-dihidropiridinas, del tipo ésteres de Hantzsch, presentan una estructura no planar, tipo bote, y las conformaciones que pueden adoptar dependen del tipo y posición de los sustituyentes en el anillo aromático.^{16,17 18}



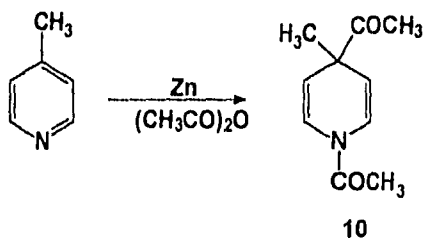
Así, un éster en las posiciones 3 ó 5 puede considerarse *sinperiplanar* (*sp*) si el grupo carbonilo eclipsa al doble enlace de la 1,4-dihidropiridina y *antiperiplanar* (*ap*) si el grupo carbonilo está orientado anti al doble enlace adyacente. Los sustituyentes de la posición *orto* del anillo aromático pueden encontrarse sobre el anillo de dihidropiridina (*ap*) o hacia afuera, eclipsando al hidrógeno de la posición 4 del anillo heterocíclico (*sp*); al parecer esta última conformación estando perpendicular el anillo aromático al anillo de dihidropiridina es la favorecida.¹⁸

aumenta a 96-98. También la relación de productos depende del agente reductor como se puede ver en el siguiente ejemplo :²⁰

11

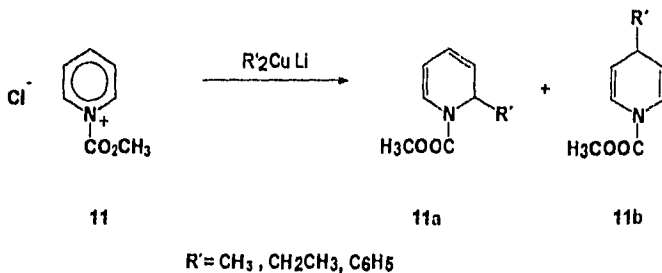


Otros agentes reductores como el zinc en anhídrido acético, reducen las piridinas y producen la correspondiente 1,4-diacil-1,4-dihidropiridina **10**.²¹

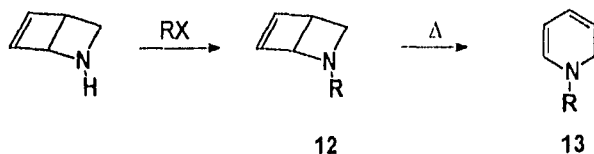


3.2.2 METODOS MISCELANEOS DE PREPARACION

Las adiciones nucleofílicas a piridinas y sus sales también dan como resultado mezclas de 1,2 y 1,4 dihidropiridinas. Así, un dialquilcuprato de litio se adiciona a la sal de piridonio **11** en las posiciones 2 y 4, para dar las 1,2 y 1,4 dihidropiridinas correspondientes **11a** y **11b**.²²



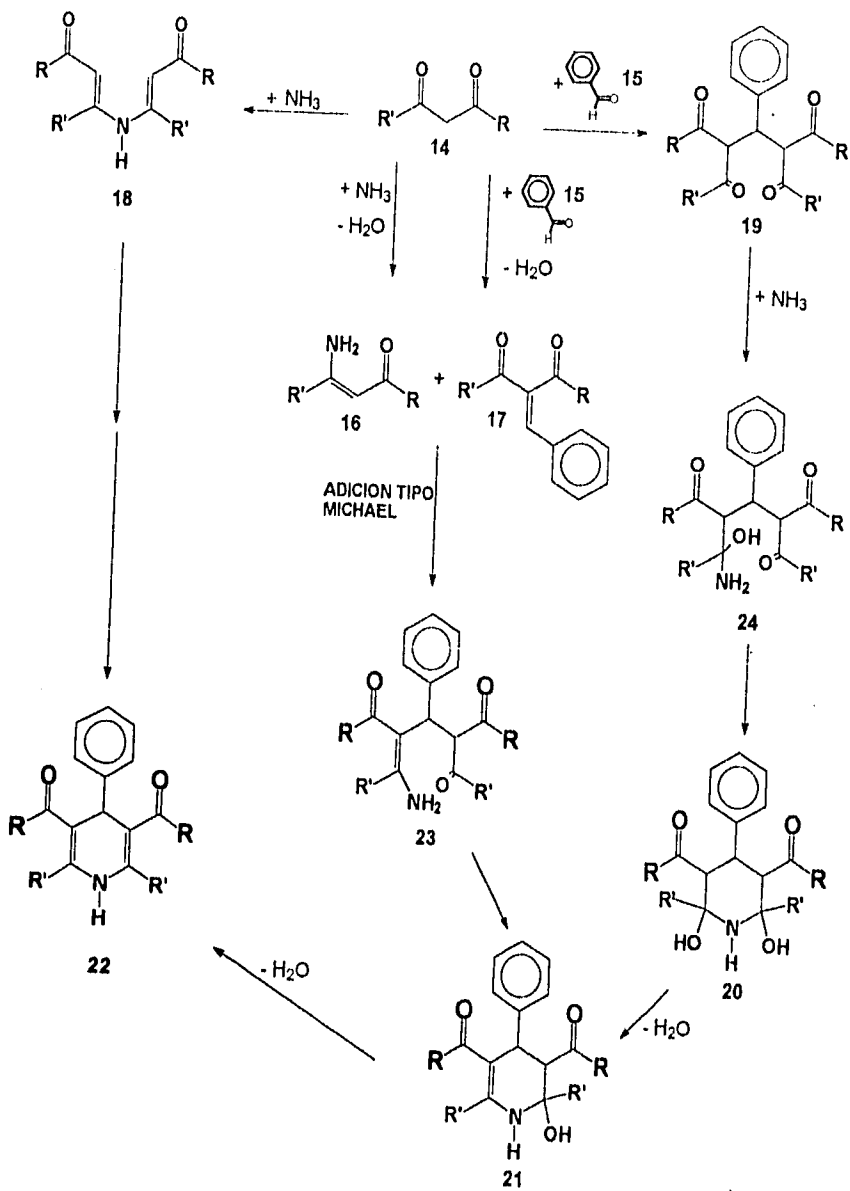
Existen también procedimientos que ocurren por medio de transposiciones como es el caso de la transposición del 2-azabicyclo[2,2,0]hex-5-eno **12**, el cual se puede considerar una 1,2-dihidropiridina enmascarada para la síntesis de dihidropiridinas 1,2-N sustituidas **13**.²³



3.2.3 SINTESIS DE HANTZSCH

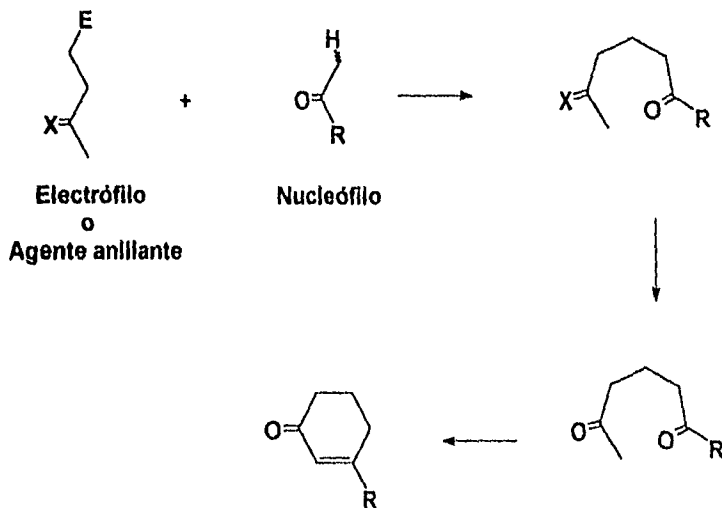
Es la más antigua e importante de las síntesis de dihidropiridinas.¹ La reacción se lleva a cabo entre un compuesto 1,3 dicarbonílico **14**, un aldehído aromático **15** y una amina primaria o amoníaco (**Esquema 1**). La primera proposición mecanística postula la formación del aminocrotonato **16**, el cual reacciona con la cetona α, β -insaturada **17** que proviene de la condensación entre el compuesto 1,3-dicarbonílico y el aldehído correspondiente.²⁴ Algunos investigadores como Marsi proponen que el proceso de la reacción de Hantzsch ocurre a través del aminocrotonato **16** \rightarrow enamina **21**, pero considera la posibilidad de la presencia de la dienamina **18**;²⁵ en los primeros trabajos de investigación con dihidropiridinas se postulaba que el proceso pasa por la dicetona 1,5 (**19**) como intermediario.^{26, 27} En el caso de la reacción de Hantzsch con el 4,4,4-trifluoroacetato de metilo como sustrato (**14** R= OMe; R' = CF₃) con diferentes benzaldehídos,²⁸ se han aislado dioles del tipo **20**. Sin embargo, el proceso de deshidratación **20** \rightarrow **21** \rightarrow **22** no ocurre.

Katritzky ha investigado la reacción de Hantzsch utilizando espectroscopía de resonancia magnética de carbono-13 y de nitrógeno-15 haciendo reaccionar β -dicetonas (**14** R=R'= Me; R= Fenilo y R= Metilo) y un β -cetoéster (**14** R=OMe, R'=Me) con benzaldehído y amoníaco. Este investigador llegó a la conclusión de que la síntesis de Hantzsch ocurre por el camino **16** + **17** \rightarrow **23** \rightarrow **21** \rightarrow **22**, ya que fueron detectados como intermediarios la chalcona **17** y la enamina **16**. Y además no detectó los intermediarios de las rutas alternativas (**Esquema 1**).²⁹ La adición tipo Michael **16** + **17** es el paso determinante de la reacción.



Las 2-ciclohexenonas se preparan, comúnmente, por reacciones de "anulación". En química orgánica el término "anulación" es empleado para describir el proceso de construcción de un anillo a partir de un sistema preexistente que puede ser cíclico o no cíclico. Por ser de uso más común y comprensivo se usa igualmente el término anillación en lugar de "anulación". La estrategia usual a seguir en el proceso de anillación consta de dos pasos: el primer paso consiste en hacer reaccionar un enol o enolato nucleófilo con la parte electrofílica de lo que se conoce como un agente "anulante" o anillante, el cual está constituido de una forma tal que contiene una función X transformable a un grupo carbonilo. Una vez efectuada esta transformación, el segundo paso puede ser una aldolización intramolecular del sistema 1,5-hexanodiona que se forma. En este paso la estrategia más socorrida es formar el enol o enolato en la parte de la molécula que inicialmente era el agente anillante y el carbonilo electrofílico será el que se encuentra en la parte de la molécula que originalmente era la molécula nucleofílica (**Esquema 2**). Por lo tanto cada uno de los fragmentos reaccionantes tiene la doble función de actuar como nucleófilo y como electrófilo.

Esquema 2



3.3.1 METODOS DE SINTESIS

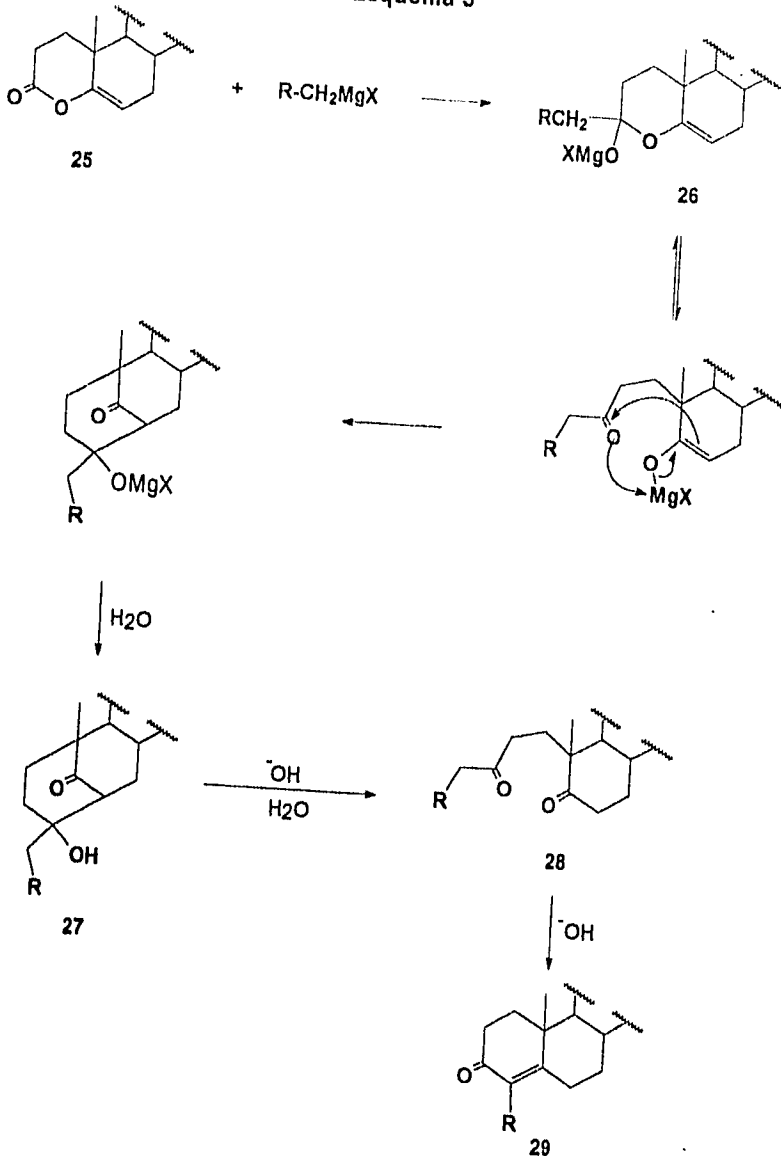
Reacciones como las de Diels-Alder, las ciclaciones poliolefinicas catalizadas por ácidos, las fotoquímicas, las radicálicas y las térmicas generalmente no se consideran como reacciones de anillación.³⁰ Por otro lado, las reacciones de anillación (y por tanto de preparación de 2-ciclohexenonas) pueden ser divididas en tres categorías, dependiendo del método que se use para hacer la unión carbono-carbono en el primer paso del proceso de anillación (Esquema 2):

- Adiciones nucleofílicas
- Alquilaciones
- Reacciones tipo Michael.

3.3.1.1 ADICIONES NUCLEOFILICAS

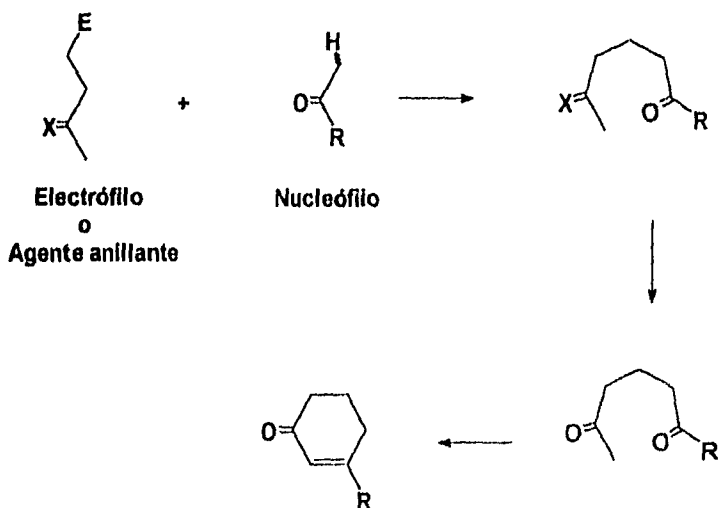
Este tipo de reacciones de anillación involucran, esencialmente, la adición de un reactivo organometálico, o un iluro, a un derivado carbonílico. Uno de los más comunes es el conocido como el proceso de Grignard sobre la lactona de enolol, desarrollado por Turner y Fujimoto,³¹ utilizado generalmente, para introducir un átomo de carbono marcado en la posición 4 de enonas esteroideas. En este método se adiciona un reactivo del tipo Grignard a una lactona enólica como **25** para así producir la sal bicíclica **26**; el cetol **27**, obtenido por la hidrólisis, sufre una condensación aldólica inversa, catalizada por una base, para dar la 1,5-dicetona **28** la cual reacciona intramolecularmente para generar la 2-ciclohexenona **29** (Esquema 3).

Esquema 3



Las 2-ciclohexenonas se preparan, comúnmente, por reacciones de "anulación". En química orgánica el término "anulación" es empleado para describir el proceso de construcción de un anillo a partir de un sistema preexistente que puede ser cíclico o no cíclico. Por ser de uso más común y comprensivo se usa igualmente el término anillación en lugar de "anulación". La estrategia usual a seguir en el proceso de anillación consta de dos pasos: el primer paso consiste en hacer reaccionar un enol o enolato nucleófilo con la parte electrofílica de lo que se conoce como un agente "anulante" o anillante, el cual está constituido de una forma tal que contiene una función X transformable a un grupo carbonilo. Una vez efectuada esta transformación, el segundo paso puede ser una aldolización intramolecular del sistema 1,5-hexanodiona que se forma. En este paso la estrategia más socorrida es formar el enol o enolato en la parte de la molécula que inicialmente era el agente anillante y el carbonilo electrofílico será el que se encuentra en la parte de la molécula que originalmente era la molécula nucleofílica (**Esquema 2**). Por lo tanto cada uno de los fragmentos reaccionantes tiene la doble función de actuar como nucleófilo y como electrofílico.

Esquema 2



3.3.1 METODOS DE SINTESIS

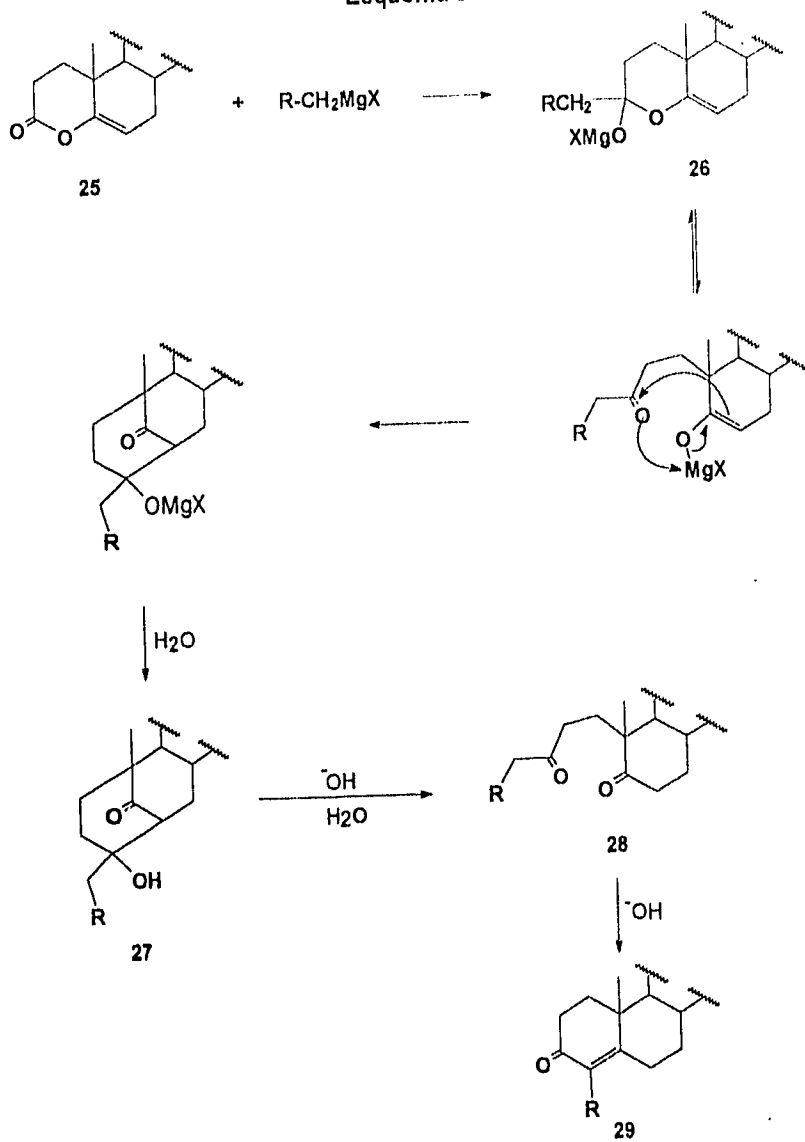
Reacciones como las de Diels-Alder, las ciclaciones poliolefinicas catalizadas por ácidos, las fotoquímicas, las radicálicas y las térmicas generalmente no se consideran como reacciones de anillación.³⁰ Por otro lado, las reacciones de anillación (y por tanto de preparación de 2-ciclohexenonas) pueden ser divididas en tres categorías, dependiendo del método que se use para hacer la unión carbono-carbono en el primer paso del proceso de anillación (**Esquema 2**):

- Adiciones nucleofílicas
- Alquilaciones
- Reacciones tipo Michael.

3.3.1.1 ADICIONES NUCLEOFILICAS

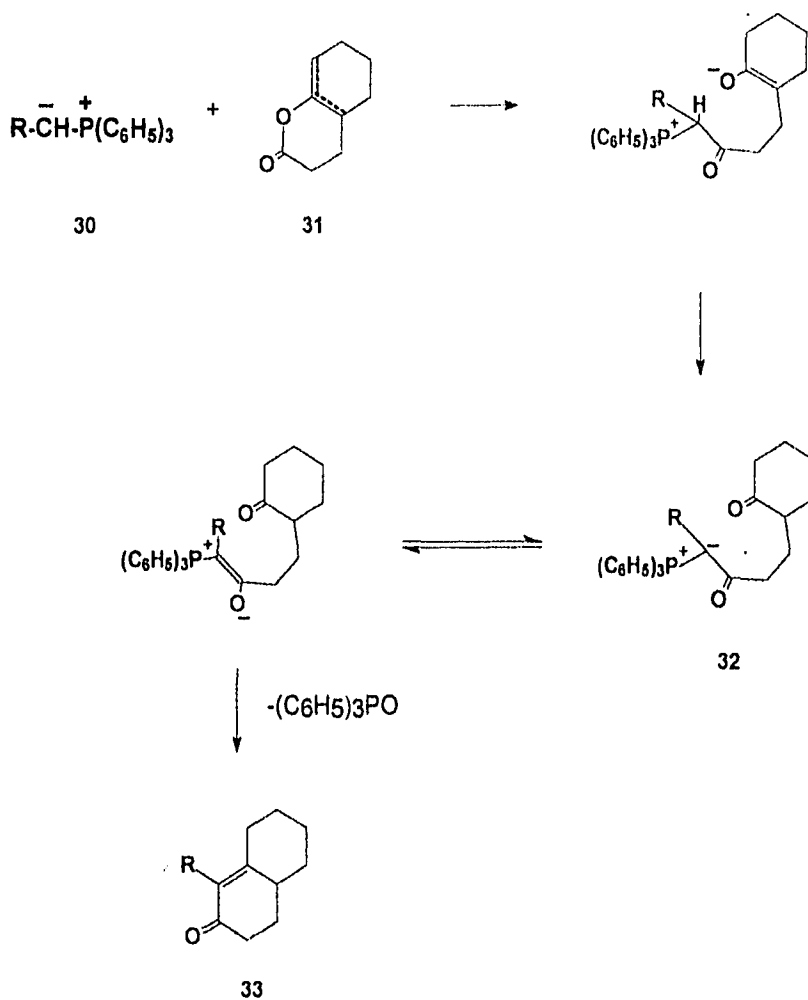
Este tipo de reacciones de anillación involucran, esencialmente, la adición de un reactivo organometálico, o un iluro, a un derivado carbonílico. Uno de los más comunes es el conocido como el proceso de Grignard sobre la lactona de enolol, desarrollado por Turner y Fujimoto,³¹ utilizado generalmente, para introducir un átomo de carbono marcado en la posición 4 de enonas esteroidales. En este método se adiciona un reactivo del tipo Grignard a una lactona enólica como **25** para así producir la sal bicíclica **26**; el cetol **27**, obtenido por la hidrólisis, sufre una condensación aldólica inversa, catalizada por una base, para dar la 1,5-dicetona **28** la cual reacciona intramolecularmente para generar la 2-ciclohexenona **29** (**Esquema 3**).

Esquema 3



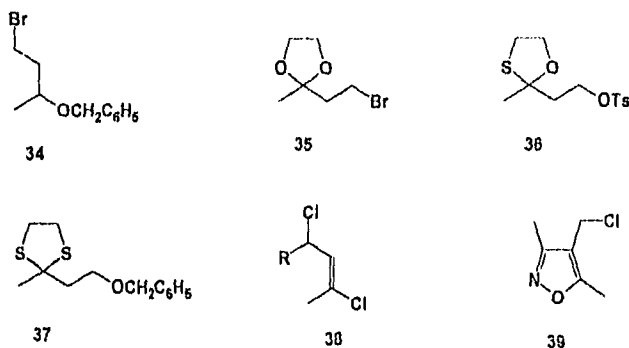
Otra secuencia para preparar 2-ciclohexenonas, en la que se emplea un iluro como **30**, es la conocida como el proceso lactona de enol-fosforano.³² El carbanión de iluro **30** se adiciona a la lactona de enol **31** para dar el anión cetofosforano **32**; y, la ciclación ocurre a través de una reacción intramolecular, tipo Wittig, para generar la 2-ciclohexenona **33** (Esquema 4).

ESQUEMA 4

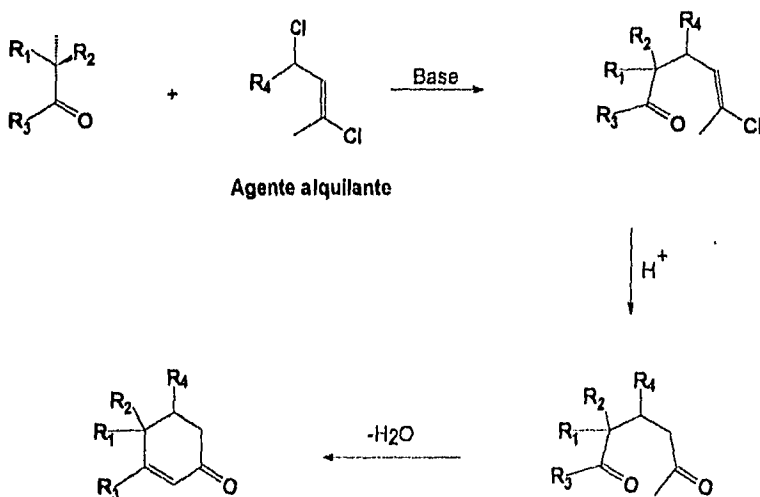


3.3.1.2 ALQUILACIONES

Como su nombre lo indica esta reacción de anillación procede por medio de la α -alquilación a un compuesto carbonílico. Los reactivos anillantes que se han utilizado son haloéteres como **34**, halocetales como **35**, hemioctetales del tipo **36**, tioctetales **37**, haluros alílicos **38** e isoxazoles como **39**. La manera general de proceder de este tipo de reacciones es el siguiente: en primer lugar el agente alquilante (por ejemplo **38**) reacciona con el enol o el enolato nucleofílico para formar el producto de alquilación, el cual en este caso es hidrolizado para producir una 1,5-dicetona y posteriormente ciclado a la 2-ciclohexenona (**Esquema 5**).



Esquema 5

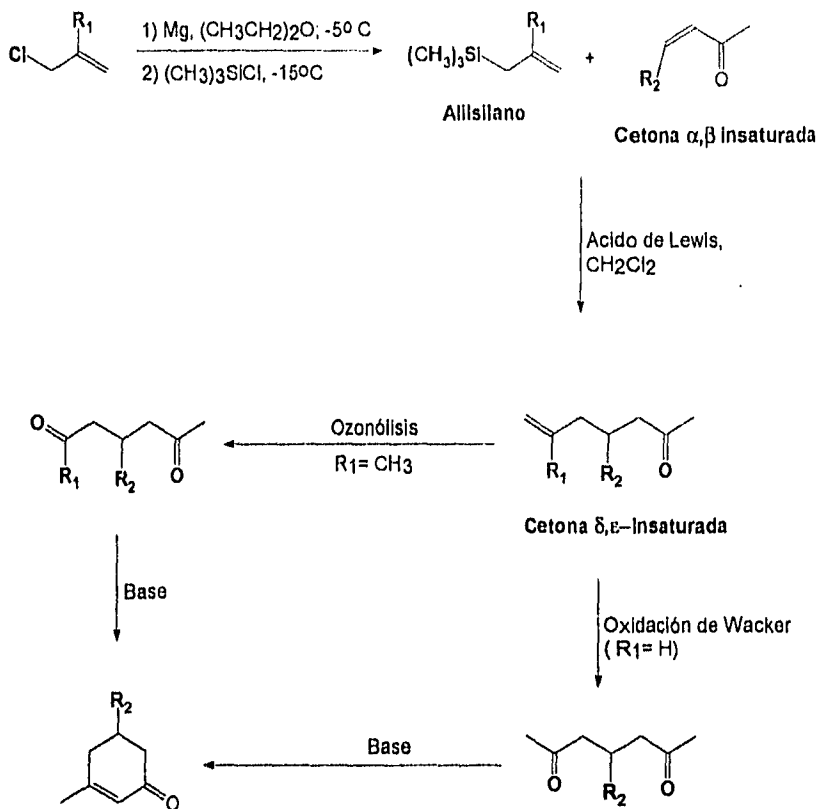


Los principales problemas en este tipo de reacciones son: la baja reactividad de algunos de los haluros y la tendencia de éstos a dehidrohalogenarse, así como el hecho de que ocurren paralelamente O- alquilaciones. Además, para el proceso de hidrólisis, de cloruros de vinilo, las condiciones que se requieren pueden ser drásticas para otros grupos funcionales presentes.

3.3.1.3 REACCIONES DEL TIPO MICHAEL

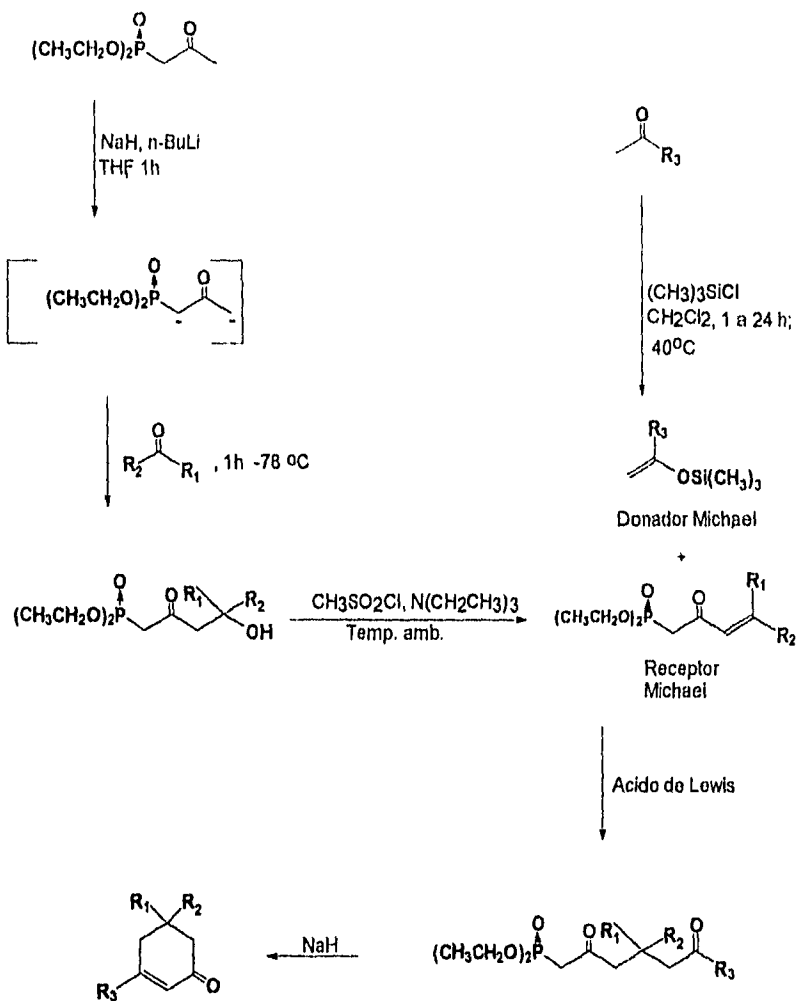
La preparación de 2-ciclohexenonas por este método es el más conocido de los tres tipos de anillaciones. Aquí se incluyen las reacciones que proceden a través de una adición tipo Michael en alguno de los pasos del proceso de anillación; las distintas variantes a este tipo de reacciones es de acuerdo al tipo de receptor de Michael presente y a los enolatos (o donadores de Michael) usados durante el proceso. La anillación de Robinson³³ y las reacciones del tipo Knoevenagel con acetoacetato de etilo, seguidas de una ciclación catalizada por ácidos³⁴ son clásicas de este tipo. En esta categoría de reacciones se encuentran también las llamadas anillaciones de Michael modificadas, las cuales son aquellas en las que el donador tipo Michael, el receptor o ambos están "modificados". El concepto de "modificado" se ejemplifica en el esquema 6, en donde el donador tipo Michael se encuentra "modificado" en forma de un alil silano³⁵ y al reaccionar con una cetona α,β -insaturada forma una cetona δ, ϵ -insaturada la cual se oxida a una 1,5-dicetona por una reacción de ozonólisis (si $R_1 = \text{Metilo}$) o por mediación de una oxidación tipo Wacker (si $R_1 = \text{Hidrógeno}$). Finalmente la 1,5-dicetona formada se cicla bajo condiciones básicas para producir la 2-ciclohexenona.

Esquema 6



Tanto el donador como el receptor de Michael pueden estar modificados, como lo es en la reacción secuencial de Michael-Homer-Emmons³⁶ en la cual el donador tipo Michael es un éter enólico de silicio y el receptor un 2-oxo-3-alquencilfosfonato. El producto resultante de la adición de Michael es el fosfonato de una 1,5-dicetona la cual se cicla por medio de una reacción de olefinación intramolecular tipo Homer-Emmons para dar la 2-ciclohexenona correspondiente (Esquema 7).

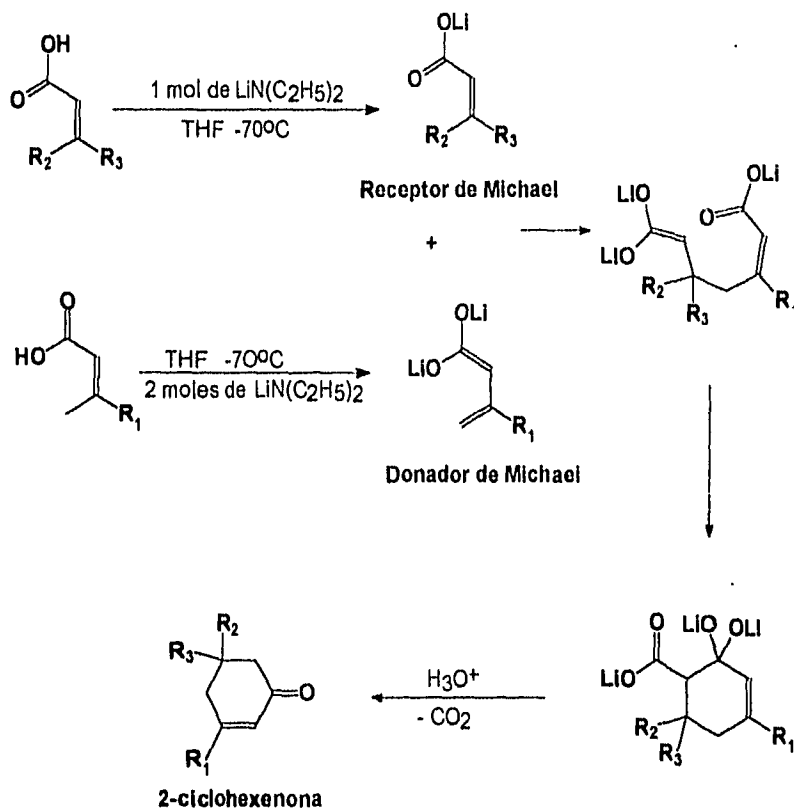
Esquema 7



El procedimiento en que ocurre una serie de reacciones tipo Michael-Dieckmann, utiliza un diendiolato de litio como donador de Michael y como receptor la sal de litio del mismo u otro ácido carboxílico α,β -insaturado. El mecanismo de esta anillación consiste primero, en la adición Michael del confórmero *s-cis* del diendiolato al carboxilato de litio, seguido de una

ciclación tipo aldólica; el carboxilato de litio resultante se transforma en un ácido β -oxo carboxílico cíclico. En el curso de la hidrólisis ácida, que se lleva a continuación ocurre una descarboxilación para obtener la 2-ciclohexenona correspondiente³⁷. (Esquema 8)

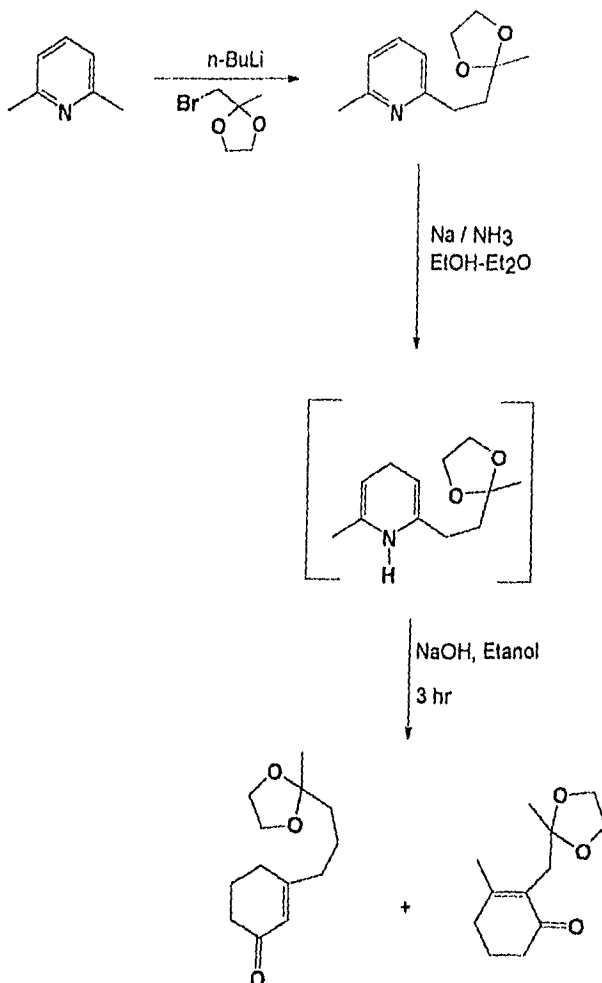
Esquema 8



La ruta de preparación de 2-ciclohexenonas usada por Birch,³⁸ que consiste en la reducción 1,4 de 2,6-dialquilpiridinas, seguida de un tratamiento en condiciones ácidas (Esquema 9) también se encuentra dentro de este tipo

Finalmente, en una variante del método de Birch, Danishefsky⁴⁰ efectuó la ciclación de la 1,4-dihidropiridina con NaOH etanólico. En este caso los autores asumen como intermediario la formación de una 1,4- ó una 3,4-dihidropiridina⁴⁰ (Esquema 10).

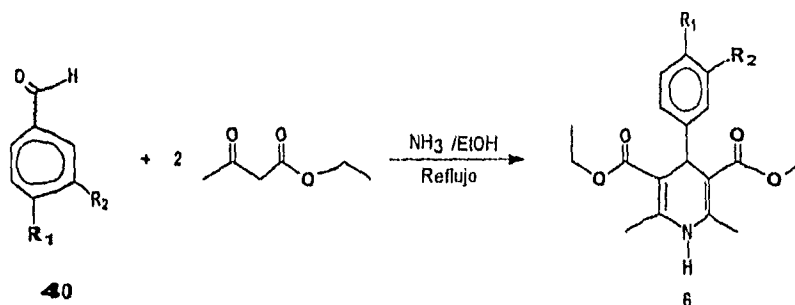
Esquema 10



IV RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. PREPARACION DE LAS 4-FENIL-2,6-DIMETIL-3,5-DICARBETOXI-1,4-DIHIIDROPIRIDINAS SUSTITUIDAS 6a-h.

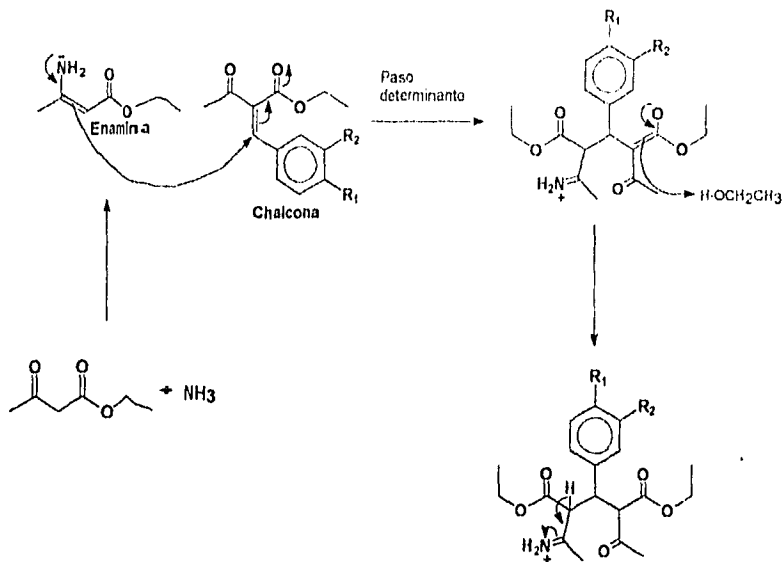
Para sintetizar las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas se empleó el método de Hantzsch, haciendo reaccionar una serie de aldehídos aromáticos 40a-h, con dos moles de acetoacetato de etilo, en presencia de amoníaco en solución (hidróxido de amonio al 20 %) y etanol para favorecer la disolución del aldehído.



- 40a R₁ = Cl; R₂ = H
- 40b R₁ = OCH₃; R₂ = H
- 40c R₁ ; R₂ = H
- 40d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
- 40e R₁ = Br; R₂ = H
- 40f R₁ = CH₃; R₂ = H
- 40g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
- 40h R₁ = OH; R₂ = H

4.1.1 DISCUSION

De acuerdo al mecanismo propuesto por Katritzky el paso determinante de esta reacción es la adición tipo Michael de la enamina, obtenida por la reacción entre el amoníaco y el acetoacetato de etilo, al producto de condensación de Knoevenagel o chalcona, producido a su vez por la reacción entre el aldehído aromático (40a-h) y el compuesto dicarbonílico:

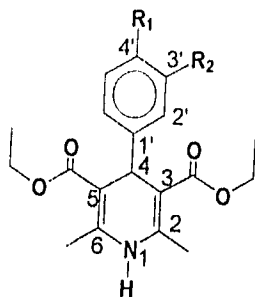


Si bien este método de síntesis es general, los rendimientos de los productos dependen de la naturaleza de los aldehídos empleados. Las dihidropiridinas **6a-h** se obtienen como sólidos amarillos cuyos rendimientos y puntos de fusión se muestran en la tabla I. Las estructuras de estas dihidropiridinas fué corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, de RMN de ¹H, RMN ¹³C y espectrometría de masas.

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

INFRARROJO

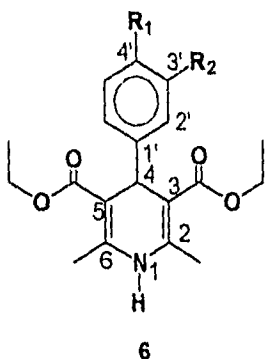
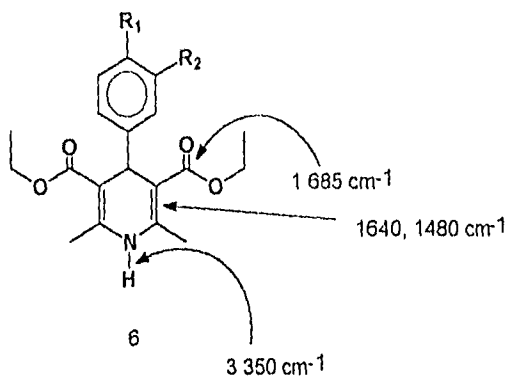
Las bandas principales que muestran los espectros de infrarrojo de los compuestos **6a-h**, se deben a la absorción de: alargamiento del enlace nitrógeno-hidrógeno alrededor de 3350 cm⁻¹ como una señal de intensidad media, típica para una amina secundaria; una banda debida al alargamiento carbono-oxígeno del grupo carbonilo alrededor de 1685 cm⁻¹ y bandas intensas y finas debidas al alargamiento del doble enlace carbono-carbono localizadas alrededor de 1640 cm⁻¹ y 1480 cm⁻¹ (espectro N°1; compuesto **6a**, tabla II).



6

Tabla I
Puntos de fusión y rendimiento de los compuestos 6a-h :

COMPUESTO	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	Pt. (Oxalato)
6a	Cl	H	67	147 ^o (149 ^{o 44})
6b	OCH ₃	H	63	163 ^o (159 ^{o 44})
6c	H	H	64	155-156 ^o (157-159 ^{o 5})
6d	H	OC ₆ H ₅	50	148 ^o (no descrito)
6e	Br	H	58	166-167 ^o (.46)
6f	CH ₃	H	40	138-139 ^o (140 ^{o 27})
6g	OH	OCH ₃	65	162-163 ^o (164 ^{o 45})
6h	H	OH	60	195-196 ^o (202 ^{o 44})



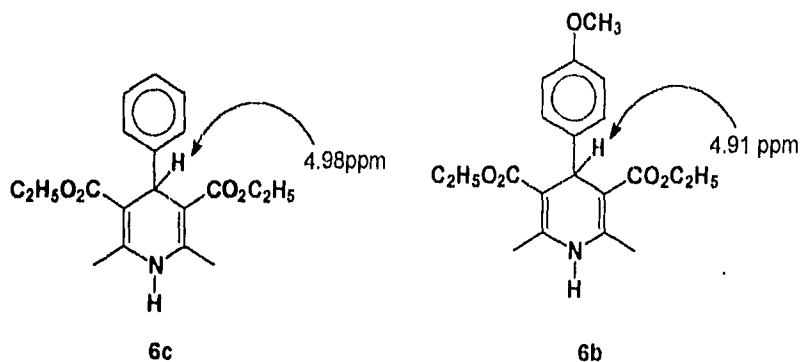
- 6a R₁= Cl; R₂= H
 6b R₁= OCH₃; R₂= H
 6c R₁; R₂= H
 6d R₁= H; R₂= OC₆H₅
 6e R₁= Br; R₂= H
 6f R₁= CH₃; R₂= H
 6g R₁= OH; R₂= OCH₃
 6h R₁= H; R₂= OH

TABLA II
 Datos de los espectros de IR (cm⁻¹) de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihidropiridinas sustituidas :

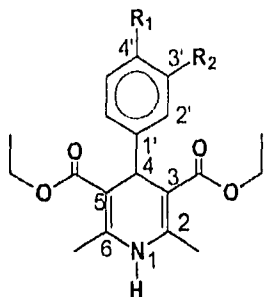
6a	3 357	1 696	1 652, 1 468
6b	3 341	1 686	1 620, 1 488
6c	3 343	1 690	1 623, 1 490
6d	3 343	1 698	1 653, 1 582
6e	3 360	1 694	1 651, 1 486
6f	3 359	1 696	1 652, 1 487
6g	3 363	1 681	1 653, 1 484
6h	3 352	1 651	1 594, 1 476

RESONANCIA MAGNETICA DE HIDROGENO

En los espectros de resonancia magnética de protón se observan las siguientes señales: el protón que se localiza en el átomo de carbono cuatro del anillo heterocíclico da una señal simple alrededor de 4.9 ppm; cabe hacer notar que la presencia de sustituyentes en el anillo aromático, desplaza esta señal a campo más alto.



Una señal simple ancha alrededor en 5.66 ppm, que se asignó al protón unido al nitrógeno, ya que además se intercambia con agua deuterada. Otra señal simple alrededor de 2.3 ppm, el cual integra para seis protones, que es asignada a los grupos metilo de las posiciones 2,6 del anillo de la 1,4-dihidropiridina. Además, la señal triple y la señal cuadruple características del etilo del éster, así como las señales para el sistema aromático de acuerdo a los sustituyentes (espectro N°2; compuesto 6a, tabla III).



- 6a R₁= Cl; R₂= H
 6b R₁= OCH₃; R₂= H
 6c R₁; R₂= H
 6d R₁= H; R₂= OC₆H₅
 6e R₁= Br; R₂= H
 6f R₁= CH₃; R₂= H
 6g R₁= OH; R₂= OCH₃
 6h R₁= H; R₂= OH

6

TABLA III

Datos de los espectros de ¹H (ppm) de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihidropiridinas sustituidas :

	NH	C ₄ -H	C _{3,5} (OCH ₂ -CH ₃)	C _{3,5} (OCH ₃ -CH ₃)	C _{2,6} (CH ₃)	C ₄ (H Aromáticos)
	s (1H)	s (1H)	c (4H) J= (Hz)	t (6H) J= (Hz)	s (6H)	
6a	5.66	4.94	4.07 J= 7.12 Hz	1.20 J= 7.10 Hz	2.31	7.12-7.23 (m, 4H))
6b ^a	5.75	4.91	4.07 J= 7.10 Hz	1.21 J= 7.10 Hz	2.29	7.18 (AA', 2H, J=8.72 Hz), 6.73(BB', 2H; J= 8.72 Hz)
6c	5.75 (s)	4.98	4.08 J= 7.10 Hz	1.21 J= 7.10 Hz	2.32	7.11-7.30 (m, 4H)
6d	5.67	4.96	4.07 J= 7.4 Hz	1.18 J= 7.3 Hz	2.31	6.95-7.30 (m, 4H)
6e	5.59	4.94	4.08 J= 7.15 Hz	1.22 J= 7.20 Hz	2.33	7.32 (AA', 2H; J= 8.40 Hz), 7.15 (BB', 2H; J= 8.40 Hz)
6f ^b	5.65	4.94	4.08 J= 7.06 Hz	1.22 J= 7.05 Hz	2.31	7.16 (AA', 2H; J=8.20Hz), 7.00 (BB', 2H; J= 8.04Hz)
6g ^c	5.63	4.92	4.10 J= 7.10 Hz	1.23 J= 7.00Hz	2.32	6.74 (s, 2H) 8.85 (s, 1H)
6h ^d	2.71	4.92	4.07 J= 7.00 Hz	1.22 J= 6.90 Hz	2.30	6.55-7.03 (m, 4H)

a.- p-O-CH₃ en 3.73ppm

b.- p- CH₃ en 2.27 ppm

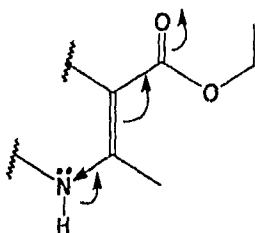
c.- p- OH en 5.46 ppm; m- O-CH₃ en 3.83ppm.

d.- p- OH en 8.37

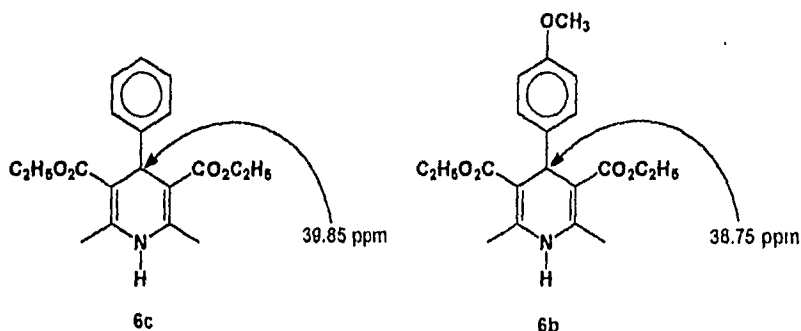
RESONANCIA MAGNETICA DE CARBONO 13

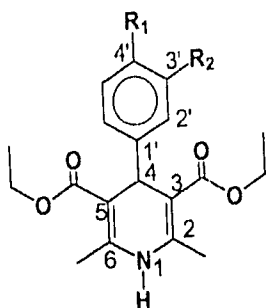
Las señales de cada átomo de carbono para todos los compuestos 6a-h fueron asignadas empleándose experimentos de resonancia magnética de carbono trece, desacoplados. Por ejemplo para el compuesto 6b (espectro N°3, tabla IV), que tiene una fórmula molecular de $C_{20}H_{25}NO_5$ se observan, debido a su simetría, doce señales. Para la asignación correcta de estas señales se empleó además un experimento del tipo DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Con este experimento se pueden observar el número de protones unidos a cada átomo de carbono en un espectro de carbono trece sin traslapes o problemas de distorsión, lo que permite asignar de esta manera los carbonos de metilo, metileno y metino, ya que las señales se pueden cambiar de fase 180° apareciendo las señales de los carbonos con uno y tres hidrógenos en la misma fase (hacia arriba) y los de los metilenos en fase opuesta (hacia abajo). Las señales de los átomos de carbono cuaternarios no se observan en este experimento. Al llevar a cabo este experimento (espectro N°4), se distinguen siete señales de las cuales tres corresponden a cinco metilos (14.27 ppm dos metilos de la parte alcohólica del ester, 19.52 ppm para los dos metilos de las posiciones 2,6 de la dihidropiridina y una señal en 55.15 ppm para el metilo del grupo metoxilo de la posición 4' del anillo aromático), tres más corresponden a cinco átomos de carbono unidos a un 1H (38.75 ppm el metino de la posición 4 del anillo de dihidropiridina , 113.20 ppm señal para los átomos de carbono de las posiciones 3',5' del anillo aromático y una señal a 128.95 ppm que corresponde a los carbonos de las posiciones 2',6' del anillo aromático), la señal restante a 59.6 ppm corresponde a los dos metilenos del ester. Así, de las doce señales del espectro normal sólo quedan cinco que deben corresponder a ocho átomos de carbono cuaternario y estas se asignaron apoyándose en tablas para cálculos de desplazamientos químicos ^{42,43} (para asignar las señales de los átomos de carbono de los sistemas aromáticos) y datos bibliográficos de 3,5-diacetil y 3,5-dicarbometoxidihidropiridinas,²⁹ (para la asignación correcta del desplazamiento químico de las señales de los átomos de carbono de las posiciones 2,3,5 y 6). Por lo tanto, de manera general en los espectros de carbono 13 se observan como señales características las señales de los carbonos C_2 , C_6 y C_3 , C_5 alrededor de 144 ppm y 104 ppm respectivamente, y de estas señales se puede hacer notar que las correspondientes a C_2 , C_6 aparecen a valores más altos que los esperados para un carbono olefínico (125 ppm).

Por el contrario las señales correspondientes a C_3 , C_5 aparecen a valores mucho menores, esto se debe al efecto electrotractor del grupo carbonilo el cual se encuentra conjugado con el doble enlace y este a su vez con el par electrónico del átomo de nitrógeno del heterociclo:



Esto provoca que los átomos de carbono C_2 y C_6 se encuentren desprotegidos mientras que los átomos de carbono C_3 y C_5 se encuentren protegidos. La señal para el átomo de carbono C_4 del anillo heterocíclico se encuentra alrededor de 39 ppm y cabe hacer mención que aquí también se observa como la presencia de sustituyentes en el anillo desplazan esta señal en todos los casos a campo ligeramente más alto debido a que todos los sustituyentes son electrodonadores:





6

- 6a R₁ = Cl; R₂ = H
 6b R₁ = OCH₃; R₂ = H
 6c R₁; R₂ = H
 6d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
 6e R₁ = Br; R₂ = H
 6f R₁ = CH₃; R₂ = H
 6g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
 6h R₁ = H; R₂ = OH

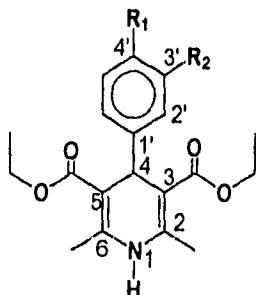
TABLA IV
 Datos de los espectros de ¹³C (ppm) de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihdropiridinas sustituidas :

	C ₃	C ₅	C _{2,6}	C ₁	CH ₃ (C _{2,6})	Carbonos Aromáticos
6a	144.10	104.10	167.0 60.0 14.0	39.46	19.70	151.90 C ^{4'(ipso)} , 146.52 C ^{1'(ipso)} , 129.60 C ^{3',5'} ; 126.15 C ^{2',6'}
6b ^a	143.59	104.36	167.72 59.6 14.27	38.75	19.52	157.89 C ^{4'(ipso)} 140.35 C ^{1'(ipso)} 126.95 C ^{2',6'} ; 113.20 C ^{3',5'}
6c	144.01	104.39	167.83 59.9 14.45	39.85	19.74	147.76 C ^{1'(ipso)} 128.19, 128.02 C ^{2',3',5',6'} 126.28 C ^{4'}
6d	144.24	104.08	167.0 59.95 14.45	39.72	19.69	157.80, 156.90 C ^{3',1'(ipso)} 150.00 C ^{1'(ipso)} 129.70 C ^{5',3',5'} 126.60 C ^{2',6'} 123.02, 123.50 C ^{6',4'} 118.80 C ^{2'} ; 116.00 C ^{4'}
6e	144.10	104.10	167.0 60.0 14.47	39.56	19.86	147.00 C ^{1'(ipso)} ; 131.10 C ^{3',4'} 130.05 C ^{2',6'} ; 128.90 C ^{4'}
6f ^b	143.88	104.57	167.0 59.92 14.48	39.34	19.83	145.07 C ^{1'(ipso)} 132.00 C ^{4'(ipso)} 128.79 C ^{3',5'} ; 128.05 C ^{2',6'}
6g ^c	143.68	104.63	167.89 59.92 14.57	39.36	19.66	144.12 C ^{3'} ; 141.00 C ^{1'(ipso)} 132.00 C ^{4'} ; 120.72 C ^{6'} 114.06 C ^{5'} ; 111.13 C ^{2'}
6h	144.75	103.22	167.62 59.40 14.27	39.65	19.06	156.60 C ^{4'} ; 148.00 C ^{1'} 128.39 C ^{5'} ; 119.00 C ^{6'} 115.00 C ^{2'} ; 113.00 C ^{4'}

- a.- p-OCH₃ en 55.15 ppm
 b.- p-CH₃ en 21.27 ppm
 c.- m-OCH₃ en 56.0 ppm

ESPECTROMETRIA DE MASAS

En todos los espectros de masas de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas se logra apreciar el ión molecular con intensidades variables que van del 3% al 23%. También, en todos los casos el pico base se genera por la pérdida del anillo aromático de la posición 4 para dar el ión a m/z 252. Otros fragmentos importantes son el m/z $[M-C_2H_5]^+$, m/z $[M-OC_2H_5]^+$, m/z $[M-(OC_2H_5 + C_2H_4)]^+$ y m/z $[M-(OC_2H_5 + CO)]^+$. A partir del pico base se observa la presencia de iones cuyo proceso de fragmentación es independiente del sustituyente aromático que se encuentra en la posición 4 del anillo heterocíclico como lo son: el m/z 224 $[b]^+$ ó $[P.B. -C_2H_4]^+$, m/z 196 $[c]^+$ ó $[P.B. -2C_2H_4]^+$. El patrón de fragmentación se presenta en el esquema 11 (espectro N° 5; compuesto 6c, tabla V).



6

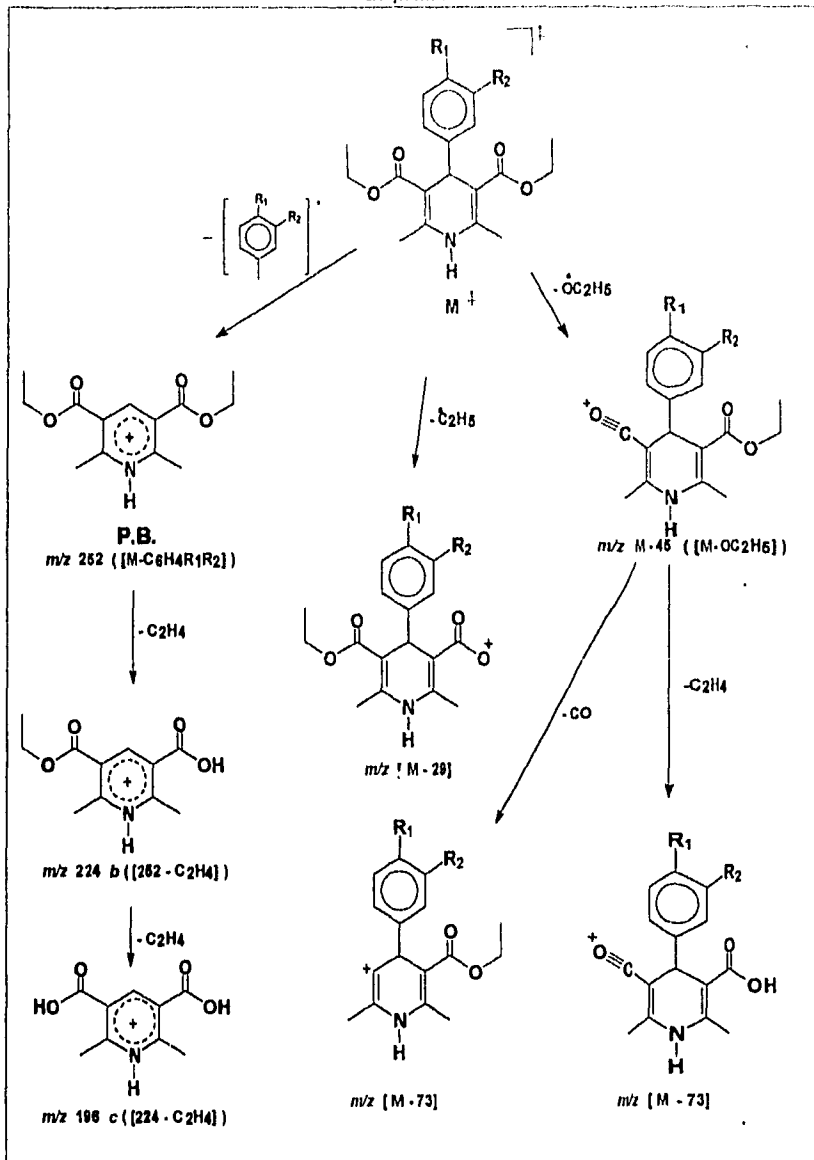
- 6a R₁= Cl; R₂= H
- 6b R₁= OCH₃; R₂= H
- 6c R₁; R₂= H
- 6d R₁= H; R₂= OC₆H₅
- 6e R₁= Br; R₂= H
- 6f R₁= CH₃; R₂= H
- 6g R₁= OH; R₂= OCH₃
- 6h R₁= H; R₂= OH

TABLA V

Datos de los espectros de masas de las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas:

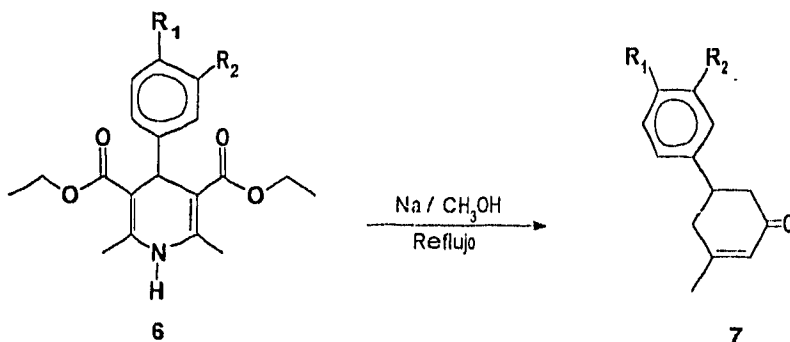
6a	3.0	3.0	4.0	8.9	100	9.3	18.0
6b	13.5	11.8	6.5	21.5	100	10.5	12.2
6c	16.7	10.0	15.0	20.8	100	25.8	30.0
6d	6.0	3.4	3.3	6.0	100	6.9	10.0
6e	4.0	4.0	3.2	6.4	100	10.6	9.8
6f	8.8	6.1	6.1	11.5	100	12.1	11.0
6g	23.9	11.9	6.8	17.9	100	10.2	10.2
6h	7.9	3.7	4.1	5.8	100	11.2	11.6

Esquema 10



4.2. 3-METIL-5-FENIL-2-CICLOHEXEN-1-ONAS SUSTITUIDAS 7 a-h.

Al hacer reaccionar las 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas con sodio-metanol, a reflujo, los productos de reacción aislados son las correspondientes 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h (tabla VI):

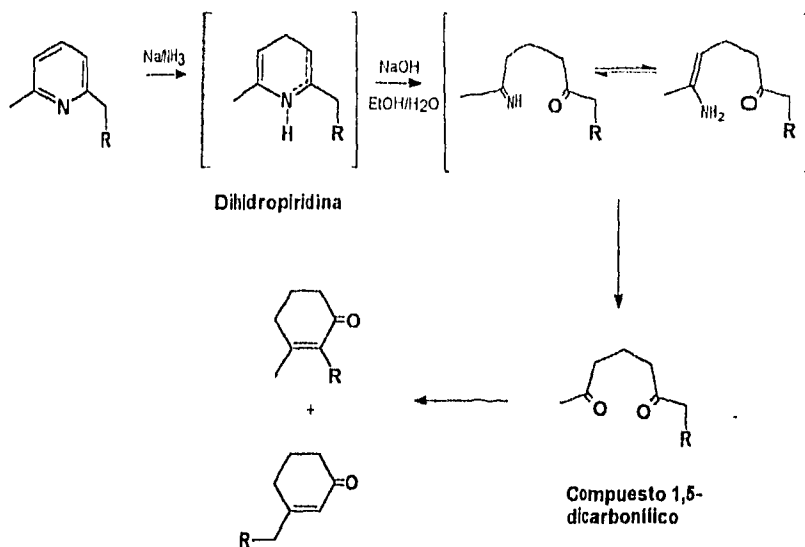


- 6a R₁ = Cl; R₂ = H
 6b R₁ = OCH₃; R₂ = H
 6c R₁; R₂ = H
 6d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
 6e R₁ = Br; R₂ = H
 6f R₁ = CH₃; R₂ = H
 6g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
 6h R₁ = H; R₂ = OH

4.2.1 DISCUSION

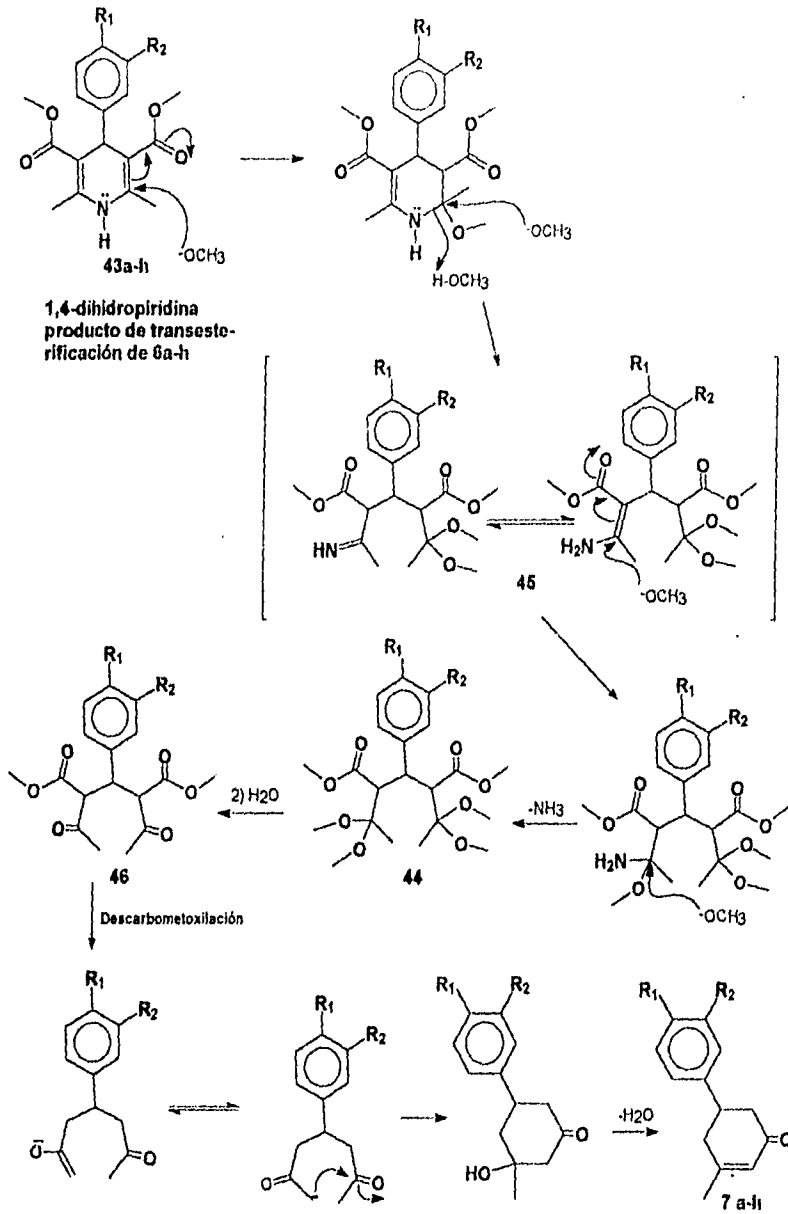
El mecanismo de ésta reacción puede ser como el señalado por Danishefsky en la reducción de piridinas en condiciones de Birch y posterior empleo de hidróxido de sodio alcohólico.³⁹ Este autor propone que la reacción ocurre a través de una 1,4 ó 3,4 dihidropiridina como intermediario, la cual posteriormente se transforma en un compuesto 1,5-dicarbonílico, por la hidrólisis de un intermediario imino o enamino,⁴¹ como se muestra en el esquema 11.

Esquema 11



Tratando de detectar los posibles intermediarios de nuestra reacción que nos permitiera proponer un mecanismo para esta transformación, se trató de seguir el curso de las mismas por resonancia magnética de protón y de carbono-13. Desafortunadamente, el progreso de la reacción no pudo ser seguido satisfactoriamente, debido a que se forma una mezcla de reacción muy viscosa y solamente se logró detectar el producto de transesterificación **43** (espectro N° 6 RMN ^{13}C compuesto **43b** y espectro N° 7 RMN ^{13}C experimento DEPT del compuesto **43b**). De esta manera, una primera propuesta para el mecanismo de esta reacción involucra como primer paso una transesterificación del éster de Hantzsch y, posteriormente un ataque del ión metóxido a los carbonos 2 y/o 6 de la 1,4-dihidropiridina, que son centros electrofílicos por ocupar posiciones β a los carbonilos (confirmado por RMN de ^{13}C , como ya se indicó en las páginas 31-32). Al ocurrir este ataque en los carbonos 2,6 de la dihidropiridina, puede formarse así un dicetal (**44**), existiendo como intermediario un compuesto imino-enamino (**45**). Se puede proponer que la descarboxilación ocurre en la etapa hidrolítica de la reacción seguida de una ciclación, vía el enolato, de la 1,5-dicetona simétrica intermediaria y posterior eliminación de agua para formarse así la 2-ciclohexenona (Esquema 12).

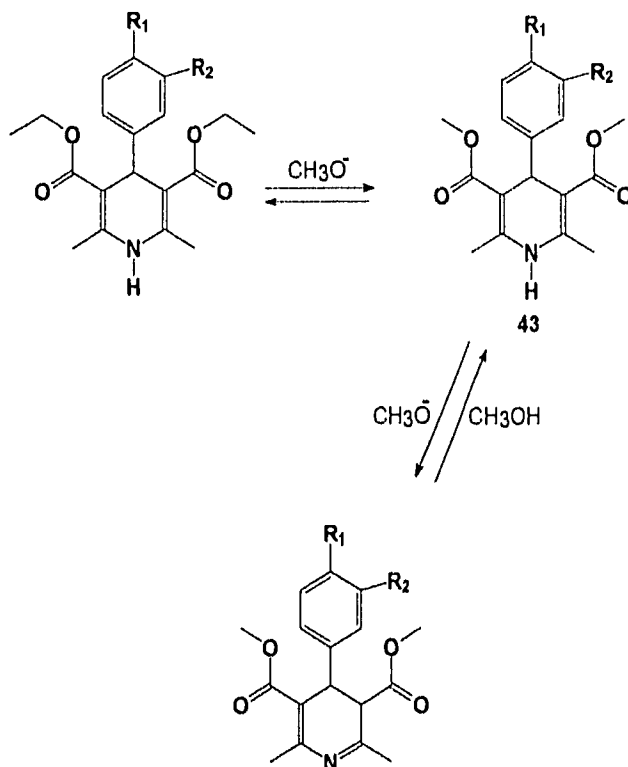
Esquema 12



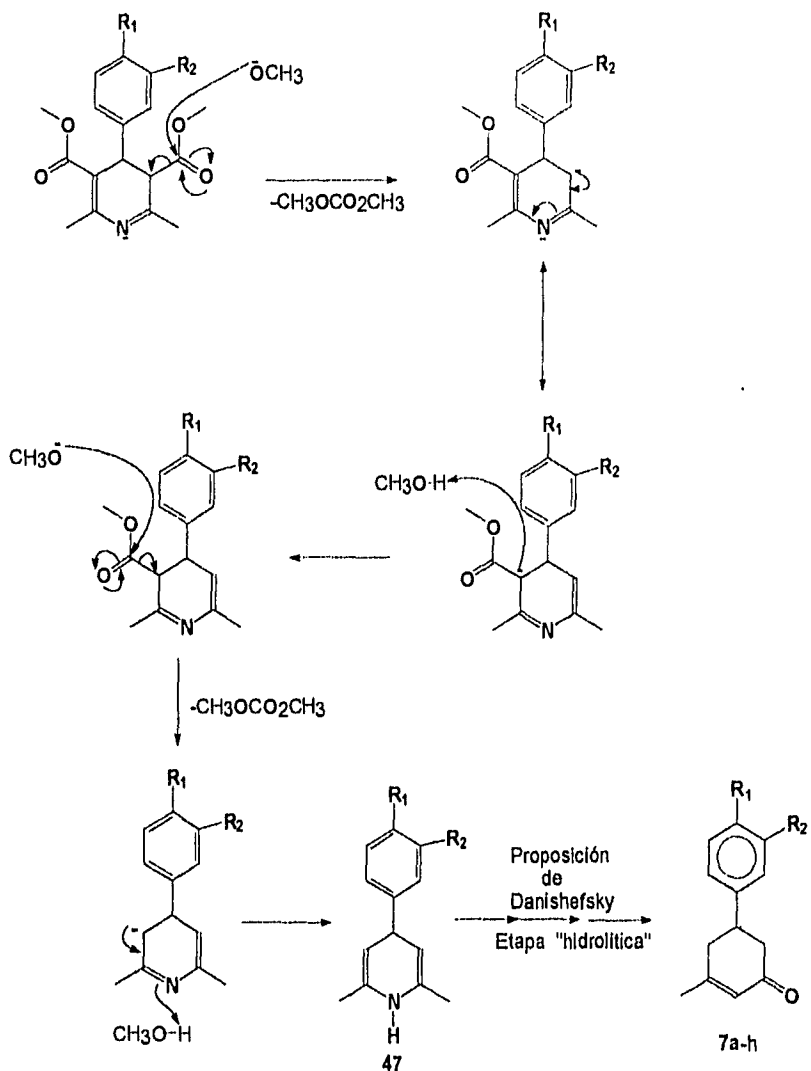
Esta propuesta se apoya sobretodo en el ataque nucleofílico a los átomos de carbono electrofílicos de las posiciones 2 y 6, pero tiene como principal objeción la dificultad para que ocurra la hidrólisis del cetal **44** al compuesto 1,5-dicarbonílico **46**.

De esta manera, una segunda propuesta mecanística para dicha ciclación pudiera consistir de los siguientes pasos:

- Una doble transesterificación del éster de Hantzsch para producirse el compuesto **43**, seguida de una desconjugación (favorecida por la presencia de la base):



- El isómero imino, producto de la desconjugación puede sufrir una doble descarbometoxilación para producirse la 2,6-lutidina-3-sustituída 47. Hasta este punto la reacción ocurre en condiciones anhidras, a continuación el proceso de ciclación ocurre en la etapa hidrolítica de la reacción al igual que en la propuesta de Danishefsky.



También se llevaron a cabo experimentos en las condiciones propuestas por Danishefsky esto es, un tratamiento de las 1,4 dihidropiridinas en condiciones básicas (etanol-agua-NaOH). Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente,⁴⁰ se recupera cien por ciento la 1,4-dihidropiridina. Pero al llevarse a cabo a reflujo se obtienen las 2-ciclohexen-1-onas correspondientes, con rendimientos similares pero tiempos de reacción mayores (tabla VI).

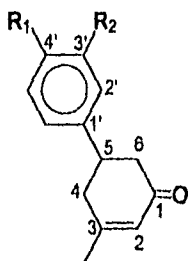


Tabla VI
Puntos de fusión y rendimiento de los compuestos 7a-h :

7a	Cl	H	25 (9.8 ^a)	54-55 ^o (54-55 ^o 10)	5.0 (26 ^a)
7b	OCH ₃	H	30 (34 ^a)	56-58 (57- 60 ^o 34)	4.0 (24 ^a)
7c	H	H	25	* (210 ^o /26mm 47)	2.0
7d	H	OC ₆ H ₅	22	112 ^o (No descrito)	2.5
7e	Br	H	49	65 ^o (No descrito)	3.0
7f	CH ₃	H	80	* (No descrito)	3.2
7g	OH	OCH ₃	10	* (No descrito)	6.0
7h	H	OH	34	108-109 ^o (106-108 ^o 12)	4.0

* Aceite

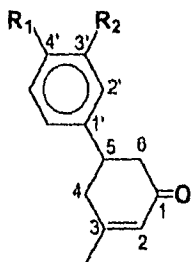
a.- Tiempo de reacción y rendimiento en las condiciones de Danishefsky.

ANALISIS ESPECTROSCOPICO

Las estructuras de todas las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas fué corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, de RMN de ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas. Además del compuesto 7b se obtuvo su difractograma de rayos x.

INFRARROJO

Las bandas principales que se observan son la debida al alargamiento carbono-oxígeno del grupo carbonilo conjugado con la doble ligadura cíclica alrededor de 1655 cm^{-1} , como una banda fina e intensa. En el mismo intervalo anterior y en algunos casos traslapándose pero observable, se encuentra la banda debida a las vibraciones de alargamiento del enlace C=C alrededor de 1625 cm^{-1} (espectro N° 8 compuesto 7a ; tabla VII).



- 7a $\text{R}_1 = \text{Cl}; \text{R}_2 = \text{H}$
 7b $\text{R}_1 = \text{OCH}_3; \text{R}_2 = \text{H}$
 7c $\text{R}_1; \text{R}_2 = \text{H}$
 7d $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{OC}_6\text{H}_5$
 7e $\text{R}_1 = \text{Br}; \text{R}_2 = \text{H}$
 7f $\text{R}_1 = \text{CH}_3; \text{R}_2 = \text{H}$
 7g $\text{R}_1 = \text{OH}; \text{R}_2 = \text{OCH}_3$
 7h $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{OH}$

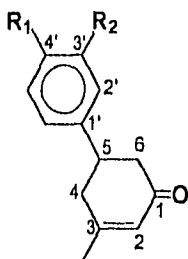
TABLA VII

Datos de los espectros de IR (cm^{-1}) de las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h :

Compuesto	Bandas de IR (cm^{-1})
7a	1660.5, 1634
7b	1661.9, 1612
7c	1661.8, 1632
7d	1658.8, 1626
7e	1657.6, 1632
7f	1665.5, 1633
7g	1656.1, 1603
7h	1645.4, 1584

RESONANCIA MAGNETICA DE HIDROGENO

En los espectros de resonancia de protón se observan las siguientes señales características: la señal del protón vinílico en 5.90 ppm, una señal múltiple de 3.20 a 3.30 ppm que integra para un protón y que corresponde al protón de la posición 5 de la 2-ciclohexenona, y la señal múltiple que corresponde a los cuatro hidrógenos de las posiciones 4 y 6 de la 2-ciclohexenona en 2.50 ppm (espectro N° 9; compuesto 7a ; tabla VIII).



- 7a R₁= Cl; R₂= H
 7b R₁= OCH₃; R₂= H
 7c R₁; R₂= H
 7d R₁= H; R₂= OC₆H₅
 7e R₁= Br; R₂= H
 7f R₁= CH₃; R₂= H
 7g R₁= OH; R₂= OCH₃
 7h R₁= H; R₂= OH

TABLA VIII
 Datos de los espectros de ¹H (ppm) de las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h :

Señal	C ₁ -H (1H)	C ₄ -H ₂ m(4H)	C ₅ -H m(1H)	C ₃ -C-H ₃ s(3H)	Aromáticos
7a	5.97 (d, J=0.98Hz)	2.42-2.68	3.22-3.39	2.01	7.15-7.33 (m, 4H)
7b ^a	5.97 (señal ancha)	2.43-2.68	3.19-3.57	2.00	6.88 (AA', 2H; J=8.8Hz), 7.16 (BB', 2H; J=8.8Hz)
7c	5.95 (d, J=1.18Hz)	2.48-2.61	3.22-3.89	1.99	7.20-7.33 (m, 5H)
7d	5.96 (s)	2.43-2.70	3.21-3.38	1.99	7.25-7.39 (m, 9H)
7e	5.98 (d, J=0.92Hz)	2.42-2.68	3.21-3.37	2.00	7.48 (AA', 2H; J=8.2Hz) 7.10 (BB', 2H; J=8.2Hz)
7f ^b	5.98 (d, J=1.18Hz)	2.44-2.69	3.20-3.37	2.00	7.10-7.20 (m, 4H)
7g ^c	5.94 (s)	2.45-2.59	3.14-3.31	1.98	6.70-6.88 (m, 3H)
7h ^d	6.00 (d, J=1.77Hz)	2.40-2.71	3.18-3.35	2.00	6.75-7.2,0 (m, 4H)

a.- p-OCH₃ en 3.8 ppm (s, 3H)

b.- p-CH₃ en 2.33 ppm (s, 3H)

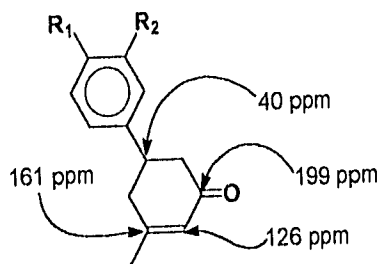
c.- m-OCH₃ en 3.87 ppm (s, 3H); p-OH en 5.5 ppm (s, 1H)

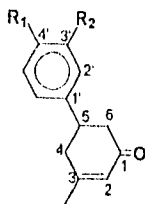
d.- p-OH se encuentra dentro de las señales de los protones aromáticos.

RESONANCIA MAGNETICA DE CARBONO 13

Las señales de cada átomo para todos los compuestos **7a-h** fueron asignadas empleándose experimentos de resonancia magnética de ^{13}C desacoplado. Por ejemplo para el compuesto **7a** (espectro N° 10; compuesto **7a** ; tabla IX), que tiene una fórmula molecular de $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}$ se observan once señales. Para la asignación correcta de estas señales se empleó además un experimento del tipo DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Al llevar a cabo este experimento (espectro N°11, compuesto **7a**), se distinguen siete señales de las cuales una corresponde al metilo (24.27 ppm, de la posición tres del anillo de ciclohexenona), cuatro más corresponden a seis átomos de carbono unidos a un ^1H (40.09 ppm átomo de carbono metínico de la posición cinco del anillo de ciclohexenona, 125 ppm átomo de carbono olefínico de la posición dos del anillo de ciclohexenona, 128.02 ppm señal para los átomos de carbono de las posiciones 2' y 6' y 128.80 ppm correspondiente a los átomos de carbono de los metílenos de las posiciones 4 y 6 a 38.77 ppm y 43.87 ppm respectivamente. Así, de las once señales del espectro normal, sólo quedan cuatro que deben corresponder a cuatro átomos de carbono cuaternario y éstas se asignaron apoyándose, además, en tablas para cálculo de desplazamientos químicos.^{42, 43} En general, en los espectros de carbono 13 de las ciclohexenonas preparadas se observan como señales características la del carbonillo la cual se encuentran alrededor de 199 ppm, las señales de los carbonos olefínicos C_2 y C_3 de las cuales la señal para el átomo de

carbono tres se encuentra desplazada a campo más bajo que lo esperado para una olefina,⁴¹ debido a que este carbono se encuentra desprotegido por la conjugación existente con la cetona cíclica. Otra señal característica es la del carbono 5 del anillo de ciclohexenona, dicha señal se encuentra a campo ligeramente más bajo en comparación con la señal correspondiente al átomo de carbono cuatro, esto debido al efecto del sustituyente aromático en tal posición.





- 7a R₁ = Cl; R₂ = H
 7b R₁ = OCH₃; R₂ = H
 7c R₁; R₂ = H
 7d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
 7e R₁ = Br; R₂ = H
 7f R₁ = CH₃; R₂ = H
 7g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
 7h R₁ = H; R₂ = OH

TABLA IX
 Datos de los espectros de ¹³C (ppm) de las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h :

	C=O	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C-CH ₃	Aromáticos
7a	198.50	126.57	161.19	38.77	40.09	43.87	24.27	C 1'(ipso) 141.68 C 2',6' 128.02 C 3',5' 128.8 C 4'(ipso) 132.82
7b ^a	199.00	126.47	162.00	39.22	39.93	44.11	24.31	C 1'(ipso) 136.00 C 2',6' 127.60 C 3',5' 114.04 C 4'(ipso) 158.00
7c	199.07	126.54	161.58	38.98	40.75	43.83	24.33	C 1'(ipso) 143.27 C 2',6' 126.94 C 3',5' 128.70 C 4' 126.60
7d ^b	198.70	126.60	161.31	38.80	40.62	43.76	24.28	C 1'(ipso) 145.40 C 3'(ipso) 157.70 C 6' 121.40 C 4',2' 117.120 C 5' 130.00
7e	198.48	126.60	162.20	38.72	40.18	43.82	24.28	C 1'(ipso) 142.20 C 2',6' 128.40 C 3',5' 131.80 C 4'(ipso) 120.80
7f ^c	199.15	126.50	161.59	39.07	40.33	43.95	24.28	C 1'(ipso) 140.30 C 2',6' 126.50 C 3',5' 129.36 C 4'(ipso) 136.5
7g ^d	199.40	126.76	162.00	39.56	40.74	44.50	24.56	C 1'(ipso) 144.76 C 2,3,4,5,6' 160.00, 119.42, 114.56
7h	200.04	126.34	162.80	38.88	40.50	43.85	24.40	C 1'(ipso) 144.80 C 4'(ipso) 156.80 C 2',6',3',5',6' 128.8, 114.00

a.- p-O-CH₃ en 55.25 ppm

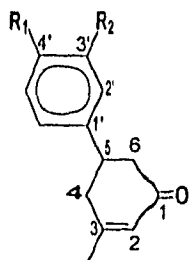
b.- Las señales para m-OC₆H₅ son: C 1'(ipso) 156.99ppm, C 3',5' 156.99ppm, C 2',6' 119.02, C 4'' 123.40ppm

c.- p-CH₃ en 20.94ppm

d.- m-CH₃ en 56.1ppm

ESPECTROMETRIA DE MASAS

En todos los espectros de masas de las 2-ciclohexenonas el ión molecular es intenso, sobrepasando en promedio el 50 por ciento de abundancia relativa y llega en algún caso a ser del 99% (7c). En todos los casos el pico base proviene de una ruptura retro Diels-Alder, RDA₁ que tiene una m/z de 82 y RDA₂ de m/z M-82 (esquema 13, tabla XI), de la 2-ciclohexenona. Otros fragmentos característicos son el M-15, el M-42, M-43, M-44. En el esquema 13 se muestra el patrón de fragmentación (Espectro N° 12; compuesto 7c. Tabla X).



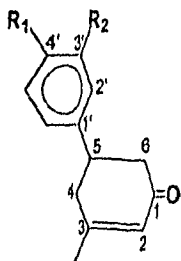
- 7a R₁ = Cl; R₂ = H
 7b R₁ = OCH₃; R₂ = H
 7c R₁; R₂ = H
 7d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
 7e R₁ = Br; R₂ = H
 7f R₁ = CH₃; R₂ = H
 7g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
 7h R₁ = H; R₂ = OH

TABLAX
 Abundancia relativa de los principales fragmentos en los espectros de masas de las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h :

COMPUESTO	M ⁺	[M-15] ⁺	[M-42] ⁺	[M-43] ⁺	[M-44] ⁺	RDA ₁	RDA ₂
7a	34.6	1.5	0.8	1.5	1.5	100	13.0
7b	80.0	4.0	2.50	3.0	1.2	8.8	100
7c	99.0	5.8	10.0	11.0	18.3	100	42.5
7d	90.0	5.0	4.1	4.2	4.13	16.5	100
7e	30.4	1.0	1.6	1.0	1.0	100	11.2
7f	61.6	6.6	1.7	4.1	2.0	54.2	100
7g	77.3	1.6	1.8	3.0	1.0	10.3	100
7h	38.7	4.8	7.2	8.0	9.6	100	51.2

ESPECTROMETRIA DE MASAS

En todos los espectros de masas de las 2-ciclohexenonas el ión molecular es intenso, sobrepasando en promedio el 50 por ciento de abundancia relativa y llega en algún caso a ser del 99% (7c). En todos los casos el pico base proviene de una ruptura retro Diels-Alder, RDA₁, que tiene una *m/z* de 82 y RDA₂ de *m/z* M-82 (esquema 13, tabla XI), de la 2-ciclohexenona. Otros fragmentos característicos son el M-15, el M-42, M-43, M-44. En el esquema 13 se muestra el patrón de fragmentación (Espectro N° 12; compuesto 7c. Tabla X).

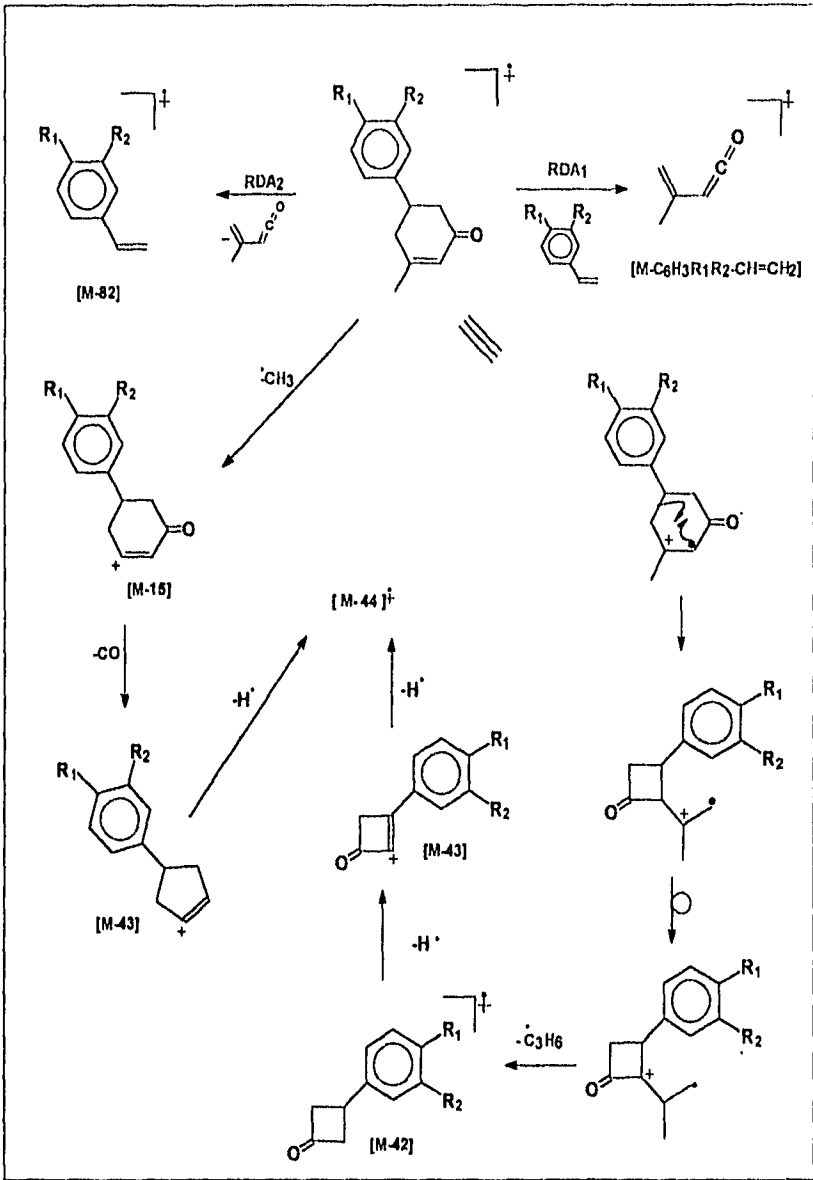


- 7a R₁ = Cl; R₂ = H
- 7b R₁ = OCH₃; R₂ = H
- 7c R₁; R₂ = H
- 7d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
- 7e R₁ = Br; R₂ = H
- 7f R₁ = CH₃; R₂ = H
- 7g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
- 7h R₁ = H; R₂ = OH

TABLA X
Abundancia relativa de los principales fragmentos en los espectros de masas de las 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas 7a-h :

COMPUESTO	M+	(M-15)	(M-42)	(M-43)	(M-44)	RDA ₁	RDA ₂
7a	34.6	1.5	0.8	1.5	1.5	100	13.0
7b	80.0	4.0	2.50	3.0	1.2	8.8	100
7c	99.0	5.8	10.0	11.0	18.3	100	42.5
7d	90.0	5.0	4.1	4.2	4.13	16.5	100
7e	30.4	1.0	1.6	1.0	1.0	100	11.2
7f	61.6	6.6	1.7	4.1	2.0	54.2	100
7g	77.3	1.6	1.8	3.0	1.0	10.3	100
7h	38.7	4.8	7.2	8.0	9.6	100	51.2

Esquema 13



DIFRACTOMETRIA DE RAYOS X

La estructura de las 2-ciclohexenonas, se corroboró con el difractograma de rayos-x del compuesto 7b.

TABLA XI
ANGULOS DE VALENCIA (grados) PARA EL COMPUESTO 7b (fig 1):

Átomo	Angulo	Átomo	Angulo
C(2)-C(1)-C(6)	120.9	C(2)-C(1)-C(7)	123.9
C(6)-C(1)-C(7)	115.1	C(1)-C(2)-C(3)	124.9
C(2)-C(3)-O(1)	122.8	C(2)-C(3)-C(4)	114.1
O(1)-C(3)-C(4)	123.1	C(3)-C(4)-C(5)	116.0
C(4)-C(5)-C(6)	114.1	C(4)-C(5)-C(8)	116.4
C(6)-C(5)-C(8)	114.8	C(1)-C(6)-C(5)	113.7
C(5)-C(8)-C(9)	121.3	C(5)-C(8)-C(13)	120.2
C(8)-C(9)-C(13)	118.5	C(8)-C(9)-C(10)	118.7
C(9)-C(10)-C(11)	122.5	C(10)-C(11)-C(12)	120.3
C(10)-C(11)-O(2)	116.3	C(12)-C(11)-O(2)	124.4
C(11)-C(12)-C(13)	117.3	C(8)-C(13)-C(12)	122.7
C(11)-O(2)-C(14)	117.8		

TABLA XII
DISTANCIA DE ENLACES (Å) PARA EL COMPUESTO 7b (fig 1):

C(1)-C(2)	1.326	C(1)-C(6)	1.493
C(1)-C(7)	1.487	C(2)-C(3)	1.438
C(3)-O(1)	1.218	C(3)-C(4)	1.606
C(4)-C(5)	1.431	C(5)-C(6)	1.497
C(5)-C(8)	1.628	C(6)-C(9)	1.386
C(8)-C(13)	1.371	C(9)-C(10)	1.371
C(10)-C(11)	1.360	C(11)-C(12)	1.377
C(11)-O(2)	1.381	C(12)-C(13)	1.390
O(2)-C(14)	1.409		

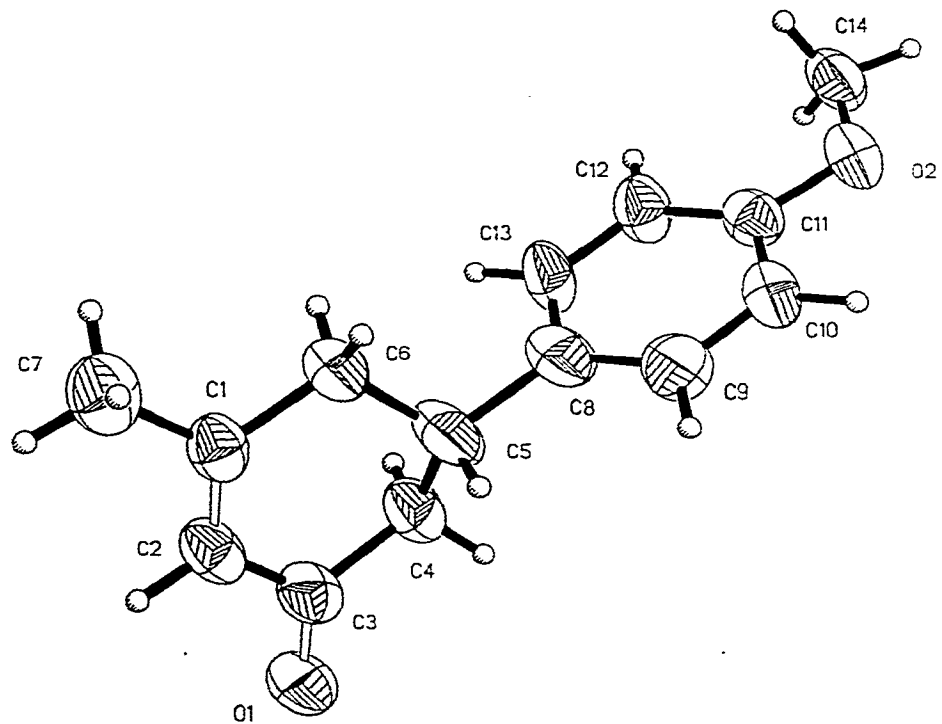


Figura 1. Estereo estructura de rayos x del compuesto 7b [3-metil-5(4-metoxifenil)-2-ciclohexen-1-ona]

**V SECCION
EXPERIMENTAL**

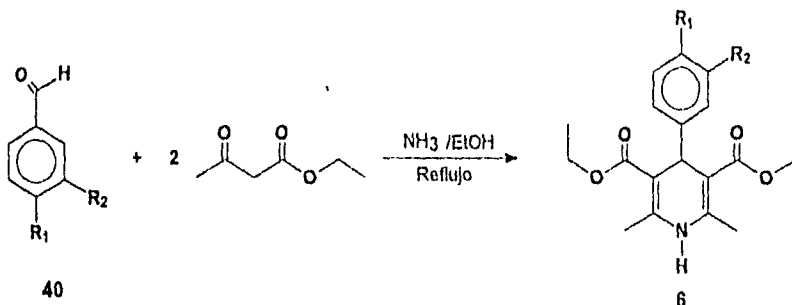
5.1 DATOS GENERALES

Los puntos de fusión fueron registrados en un aparato Melt-Temp II y se dan en °C y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT Magna-IR 750. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Resonancia Magnética de Carbono trece (RMN ^{13}C) se obtuvieron en los equipos Varian Gemini 200 y UNITY-300, el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ y están referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en los espectros de RMN- ^1H y a la línea central de CDCl_3 en 77.23 ppm para los espectros de RMN ^{13}C . Para la espectrometría de masas (EM) se utilizó el espectrómetro de masas Jeol JMS AX505HA de doble enfoque empleándose la técnica de ionización química e impacto electrónico.

La pureza de los productos y el curso de las reacciones se siguieron con cromatofolios para cromatografía de capa fina de gel de sílice 60F-254 Merck, usando como revelador luz *uv*. La purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna empleando gel de sílice Merck 60G 70-230 mallas.

El difractograma del compuesto **7b** $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ PM = 216.3 g/mol se realizó en un difractómetro automático Nicolet P3/F, equipado con radiación de cobre monocromatizada con un cristal de grafito ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$), utilizando un modo de barrido ω con un intervalo de barrido de 1.60° y velocidades de barrido variables de 3.00 a 29.3° /min. Se realizaron 3 mediciones cada 97 reflexiones en el intervalo $0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 6$, $-20 \leq l \leq 20$, produciéndose 1514 datos de intensidad. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó mediante el método de cuadrados mínimos. Los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente, y los hidrógenos fueron incluidos en sus posiciones idealizadas. En el último ciclo de refinamiento los índices de confiabilidad fueron $R = 7.96\%$ y $wR = 10.43\%$. Este compuesto (**7b**) cristaliza en un sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, $a = 10.408(6) \text{ \AA}$, $b = 6.078(2) \text{ \AA}$, $c = 20.058(8) \text{ \AA}$, $\beta = 103.64(2)^\circ$. Los datos de intensidad se colectaron con un cristal incoloro de dimensiones aproximadas de $0.52 \times 0.36 \times 0.2 \text{ mm}$.

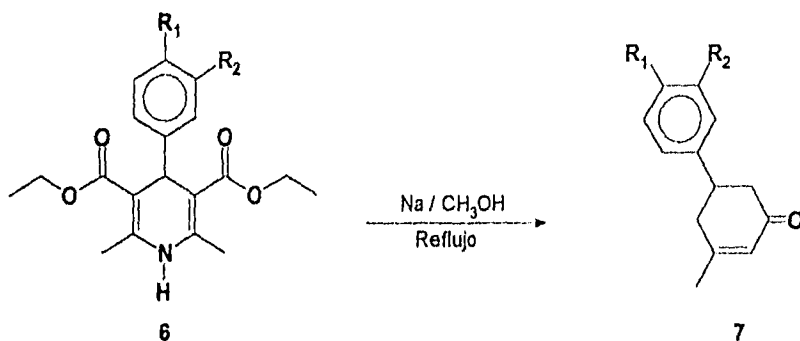
5.2 OBTENCIÓN DE LAS 4-FENIL-2,6-DIMETIL-3,5-DICARBOETOXI-1,4-DIHIROPIDRIDINAS SUSTITUIDAS (6 a-h)



- 40a R₁ = Cl; R₂ = H
 40b R₁ = OCH₃; R₂ = H
 40c R₁; R₂ = H
 40d R₁ = H; R₂ = OC₆H₅
 40e R₁ = Br; R₂ = H
 40f R₁ = CH₃; R₂ = H
 40g R₁ = OH; R₂ = OCH₃
 40h R₁ = OH; R₂ = H

En un matraz bola provisto de un condensador a reflujo y agitación magnética, se mezclaron 5 mmoles de aldehído con 10.1 mmoles (1.3 ml) de acetoacetato de etilo; a continuación se le añaden 0.8 ml de hidróxido de amonio (solución al 20 %) mezclado con un volúmen igual de etanol. Esta mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente, por un espacio de media hora, después de la cual la mezcla de reacción se calienta a reflujo siguiendo el proceso de la reacción hasta la desaparición del aldehído. Al finalizar el reflujo se agrega un volúmen de agua igual al volúmen de etanol añadido anteriormente y a continuación se destila el etanol. Posteriormente se extrae el residuo con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra en rotavapor. El residuo semisólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un sistema 70:30 hexano:acetato de etilo. Los compuestos así obtenidos son cristales amarillos. Los rendimientos y puntos de fusión de los compuestos 6 a-h se muestran en la tabla I.

5.3 OBTENCIÓN DE LAS 3-METIL-5-FENIL-2-CICLOHEXEN-1-ONAS SUSTITUIDAS 7 a-h.



- 6a $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}$
 6b $R_1 = \text{OCH}_3; R_2 = \text{H}$
 6c $R_1; R_2 = \text{H}$
 6d $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OC}_6\text{H}_5$
 6e $R_1 = \text{Br}; R_2 = \text{H}$
 6f $R_1 = \text{CH}_3; R_2 = \text{H}$
 6g $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{OCH}_3$
 6h $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OH}$

En un matraz equipado con un condensador a reflujo eficiente se disuelven 1.2 *mmoles* de la dihidropiridina (6 a-g) en 2 ml de metanol anhidro, la disolución se mantiene en una atmósfera de nitrógeno anhidro. Una vez disuelta la dihidropiridina, se agregan en trozos pequeños 14.4 *mmoles* de sodio metálico y después que todo el sodio se ha añadido, la reacción se mantiene a reflujo por un espacio de 2-7 horas (después de añadir el sodio la solución se toma amarilla y viscosa, pero al finalizar la reacción este color cambia a café oscuro). Al terminar el período de reflujo se añaden 2.5 ml de agua y el metanol se evapora a presión atmosférica, el residuo se extrae con 3 porciones de cloruro de metileno; las fracciones orgánicas se juntan, se secan con sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo aceitoso se purifica por cromatografía de columna, utilizando gel de sílice como soporte y eluyendo con un sistema 90:10 de hexano:acetato de etilo. Los compuestos obtenidos son cristales o aceites. Los rendimientos y los puntos de fusión de los compuestos 7a-h se muestran en la tabla II.

5.4 OBTENCION DE LAS CICLOHEXENONAS 7a Y 7b EN LAS CONDICIONES DE DANISHEFSKY I.³⁸

En un matraz bola, equipado con un condensador a reflujo, se le coloca una solución que contiene 55 mg de hidróxido de sodio en 1.2 ml de agua y 2.4 ml de etanol. A esta solución se le adiciona 0.52 *mmoles* de la dihidropiridina (**6a** o **6b**) y se calienta a reflujo siguiendo el progreso de la reacción por cromatografía de capa fina. Al finalizar la reacción (26 horas para **6a** y 24 horas para **6b**) se hacen extracciones con cloruro de metileno, la solución resultante se seca, se concentra y se purifica por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como soporte, y eluyendo con un sistema 90:10 de hexano:acetato de etilo. Los rendimientos son : para **7a** = 9.8% y para **7b** =34 %.

5.5 INTENTO OBTENCION DE LAS CICLOHEXENONAS 7a Y 7b EN LAS CONDICIONES DE DANISHEFSKY A TEMPERATURA AMBIENTE.

Se procede igual que en las condiciones Danishefsky, pero manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 24 horas no se observaron cambios en la mezcla de reacción.

5.6 EXPERIMENTO DE RMN DE ¹H Y DE ¹³C

Se procedió como en 5.3 con una cantidad molar de acuerdo a un tubo de resonancia de 5mm, añadiendo trozos de sodio metálico al tubo, y permitiendo que el calor de la reacción del sodio con el metanol mantuviera la reacción.

VI CONCLUSIONES

- Se encontró que una serie de 4-fenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridinas sustituidas, en condiciones básico reductoras de sodio-metanol dan como productos las correspondientes 3-metil-5-fenil-2-ciclohexen-1-onas sustituidas.

- Aunque los rendimientos son moderados, este método posee las siguientes ventajas:

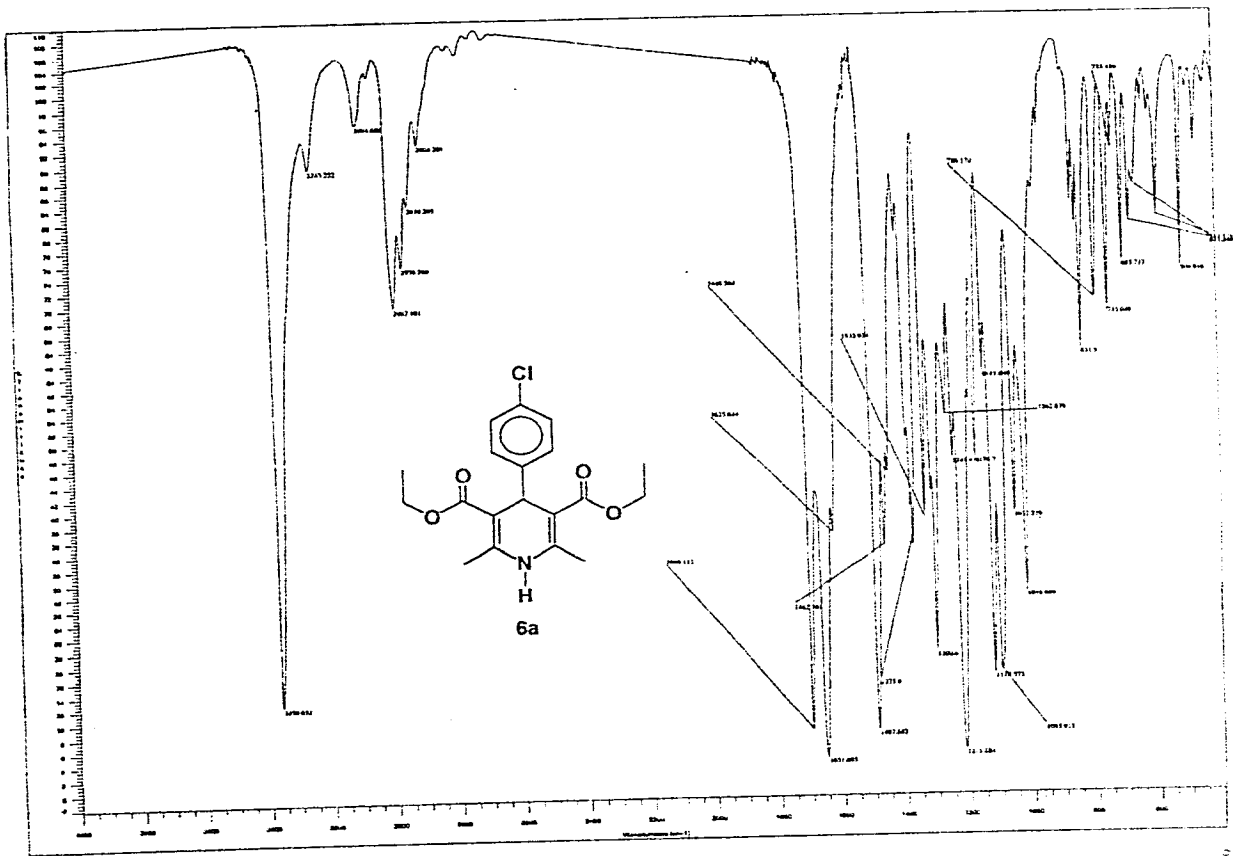
- 1.- Comparado con el método propuesto por Danishefsky utiliza tiempos de reacción más cortos.
- 2.- Comparado con otros métodos en los que se obtienen ciclohexenonas similares (por ejemplo la reacción de Michael-Horner-Emmons o el método de Akira H.) no hay que preparar aceptores y/o receptores de tipo Michael especiales y/o sofisticados (alil-silanos, alquenilfosfonatos, etc.)
- 3.- Utiliza como materias primas ésteres de Hantzsch que son fácilmente accesibles.

- Para tratar de detectar los intermediarios que participan en esta transformación, se hizo un seguimiento de la reacción utilizando la técnica de la resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . Sin embargo, solo se pudo identificar al producto de transesterificación **43** como intermediario inicial.

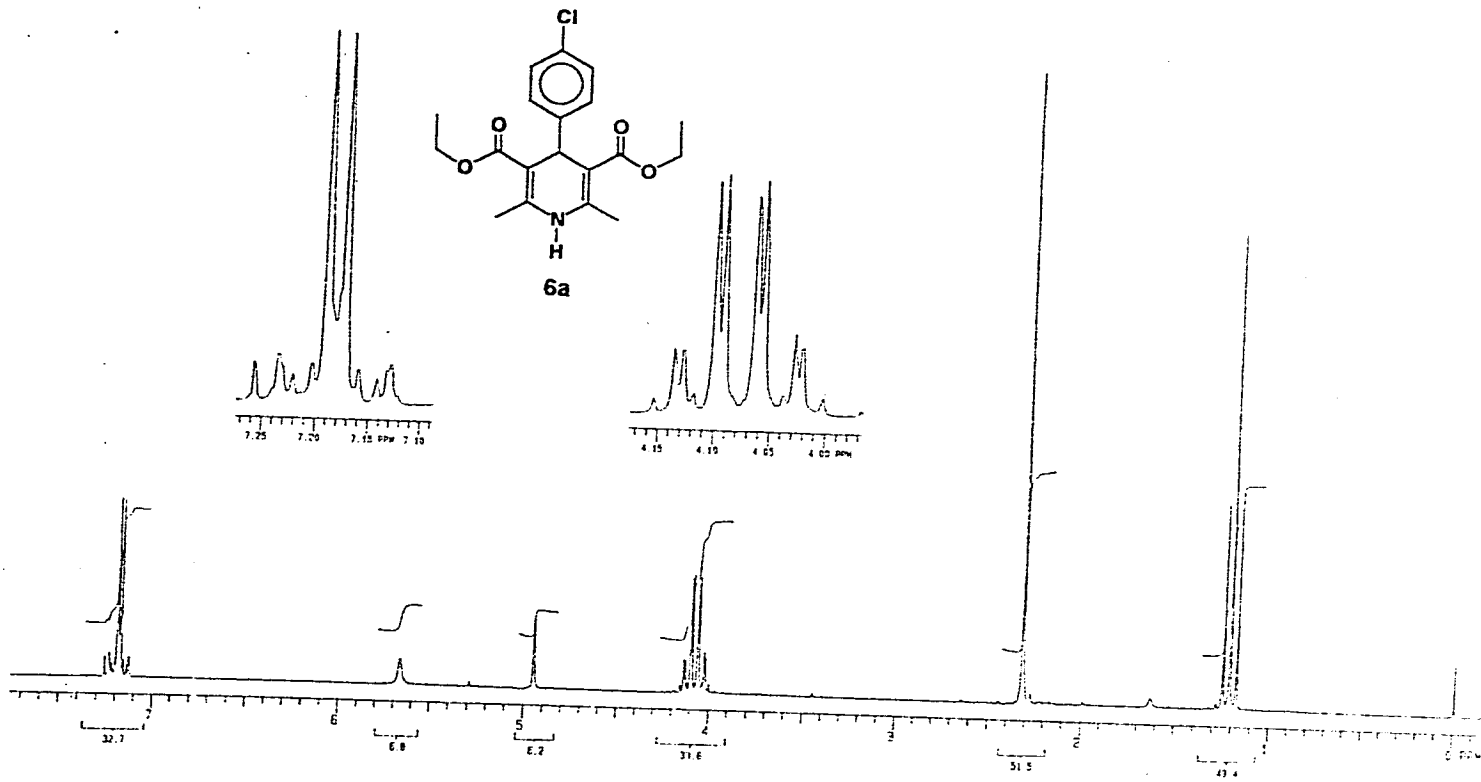
- Nuestros resultados confirman que el proceso de obtención de 2-ciclohexenonas a partir de piridinas propuesta por Danishefsky ocurre a través de una 1,4-dihidropiridina,

- Todos los compuestos fueron caracterizados empleando RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo y para el compuesto **7b** se obtuvo un difractograma de rayos X. Además, los compuestos: **6d**, **7d**, **7e**, **7f** y **7g**, no se encuentran descritos en la literatura.

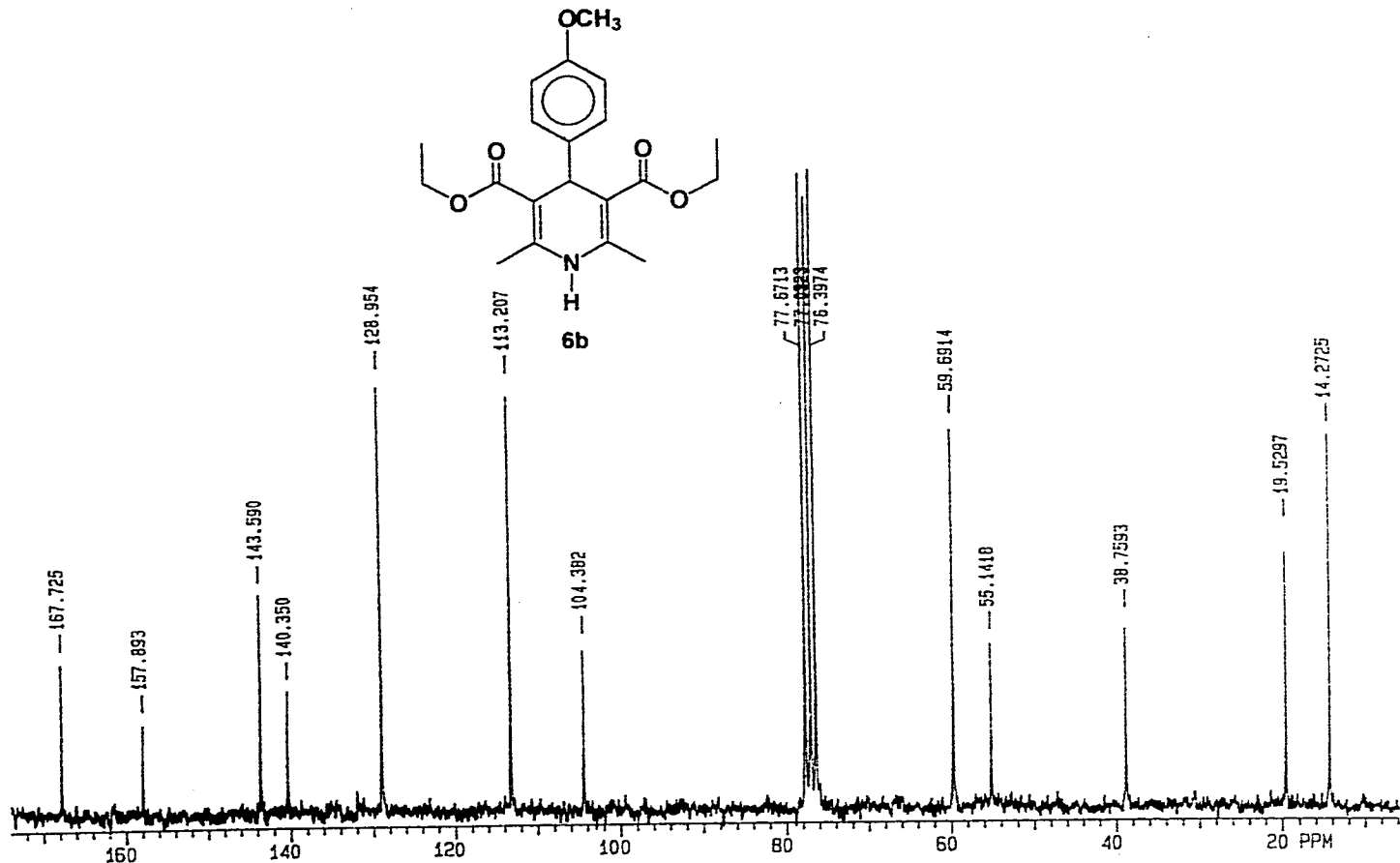
VII APENDICE
(ESPECTROS DE: RMN¹H,
RMN ¹³C, MASAS E IR)



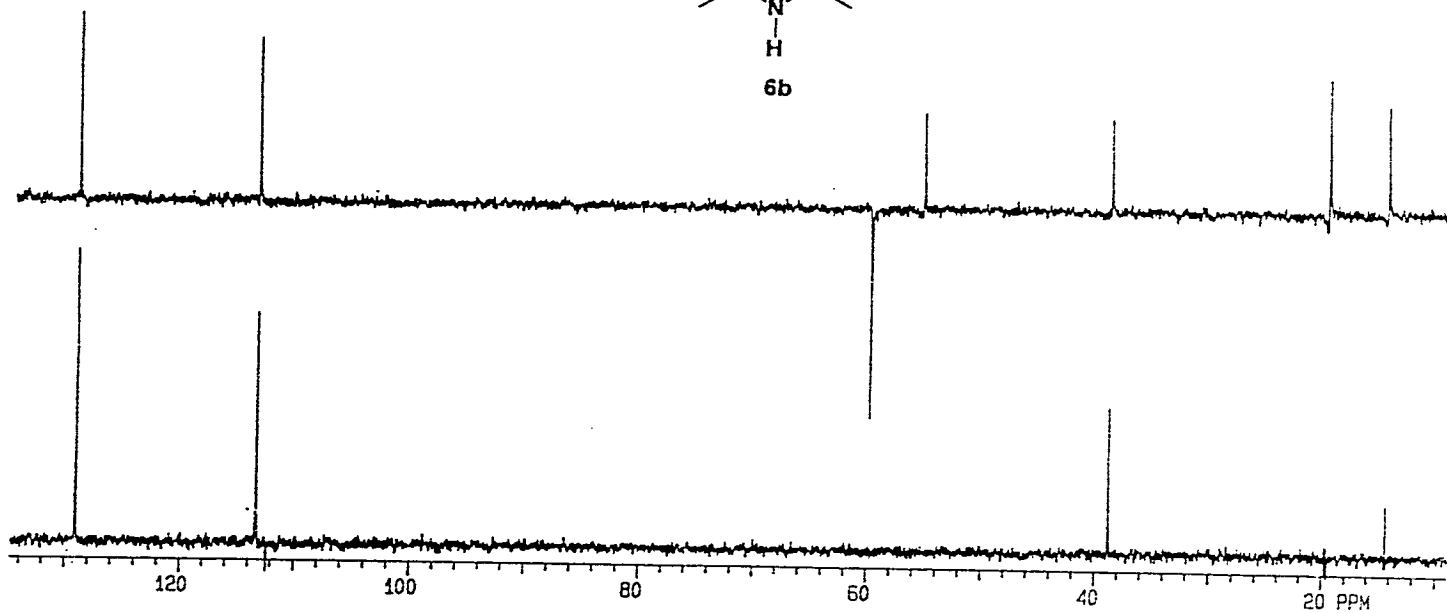
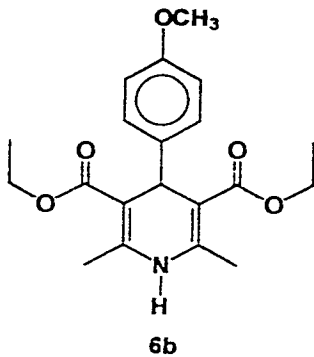
ESPECTRO Nº1



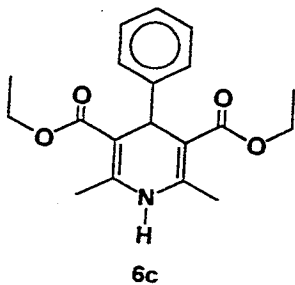
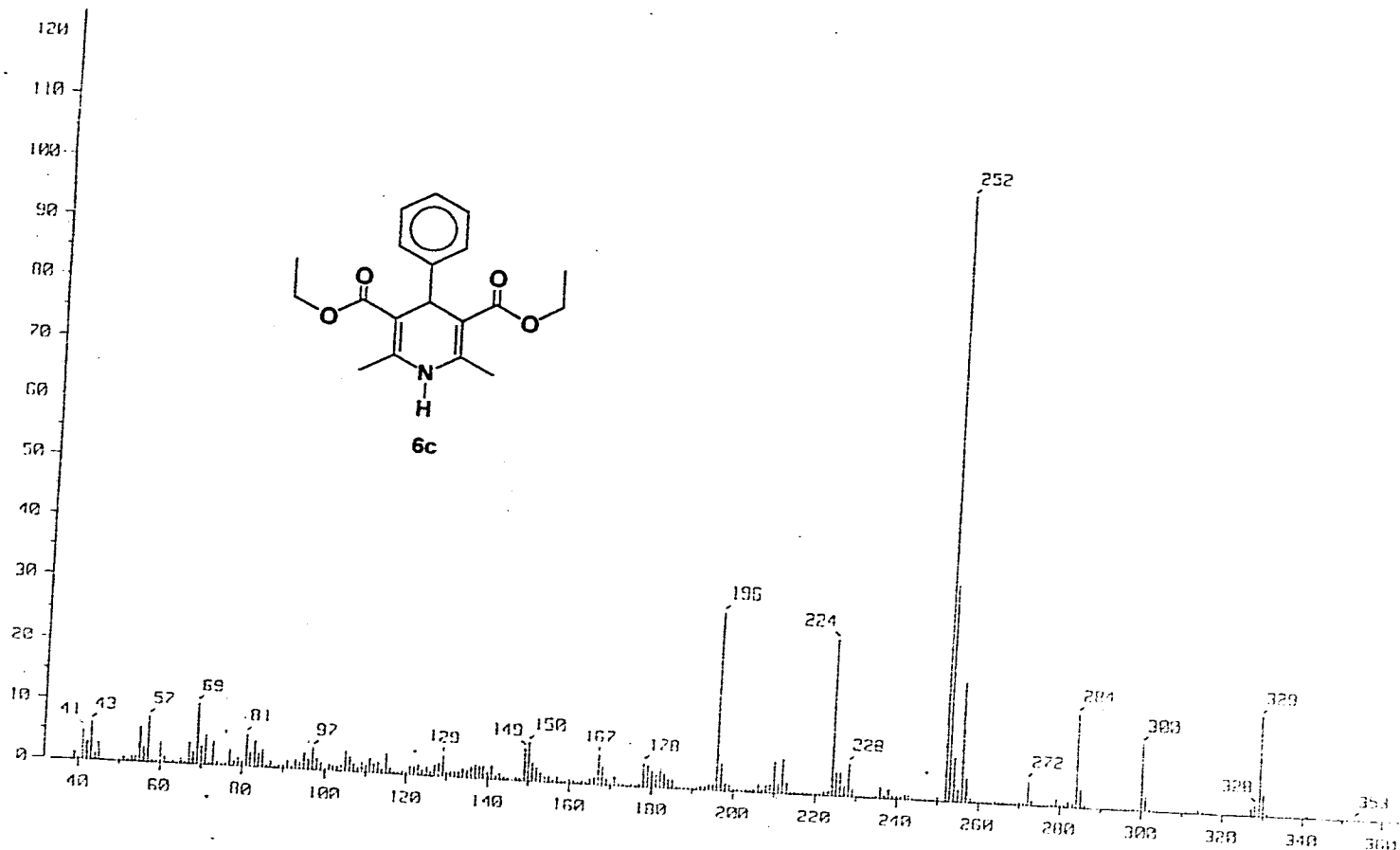
ESPECTRO Nº2



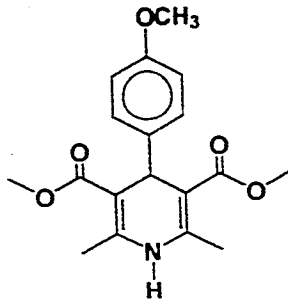
ESPECTRO N°3



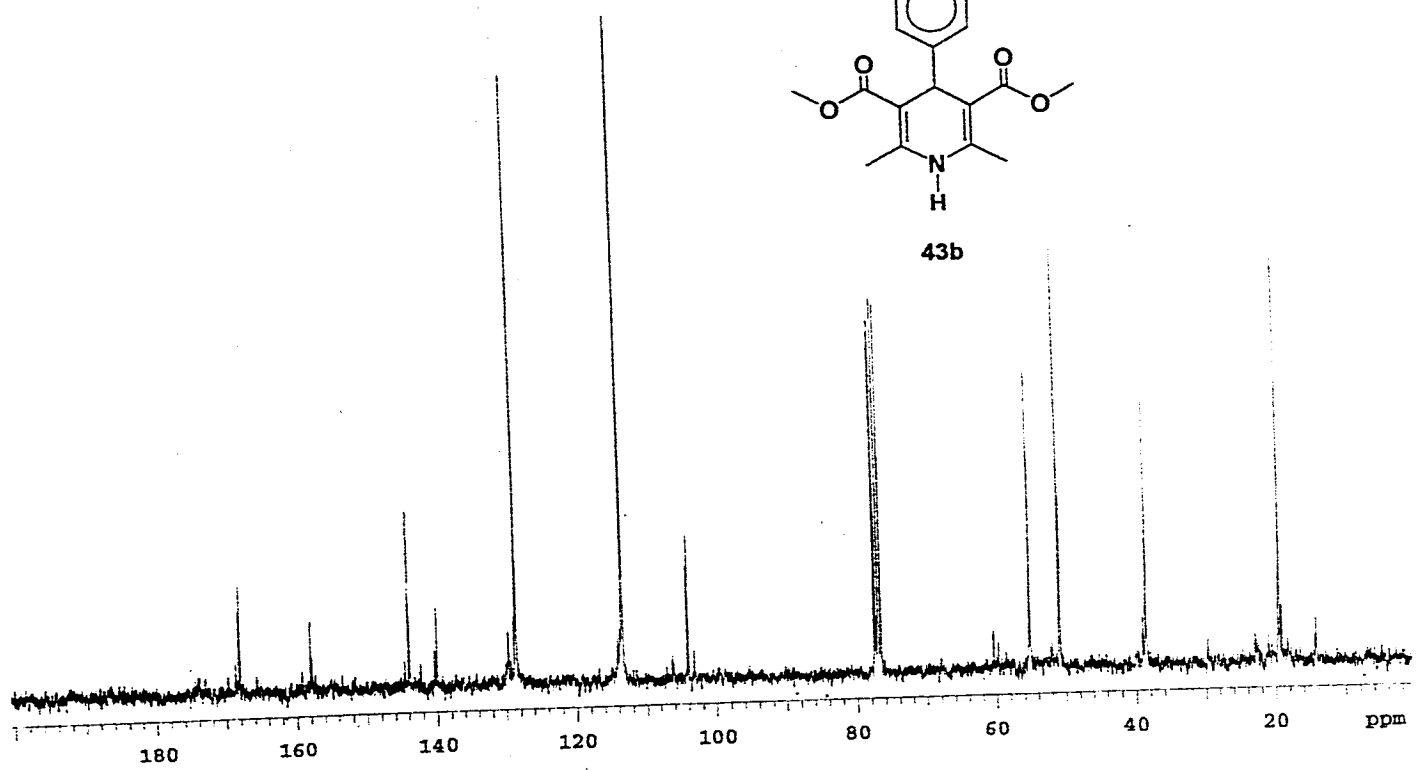
ESPECTRO Nº4



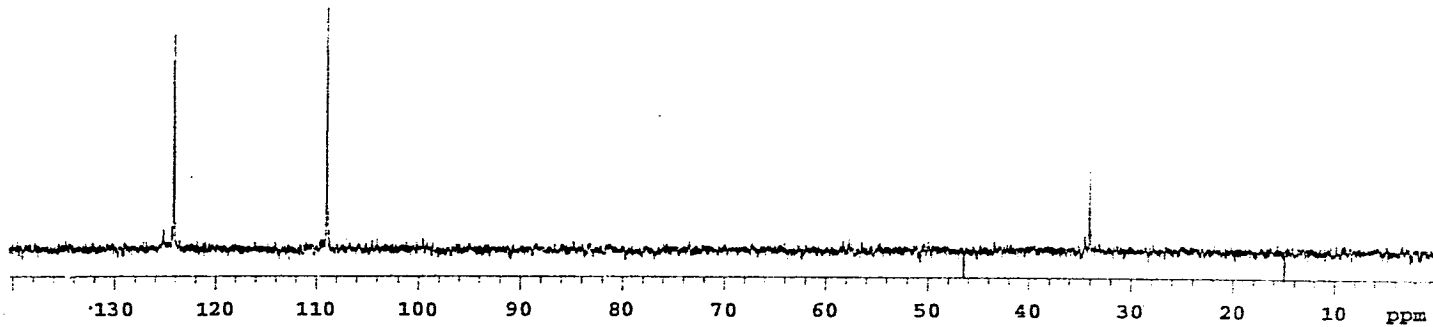
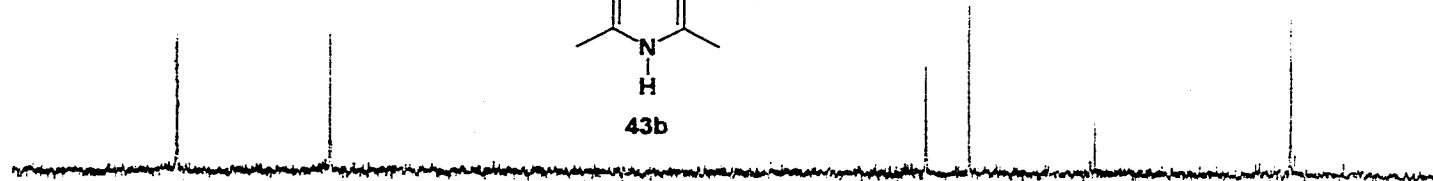
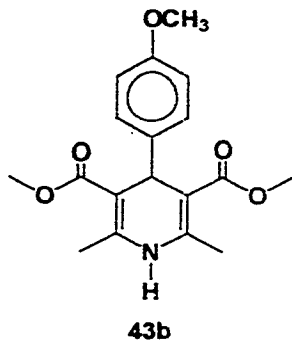
ESPECTRO N05



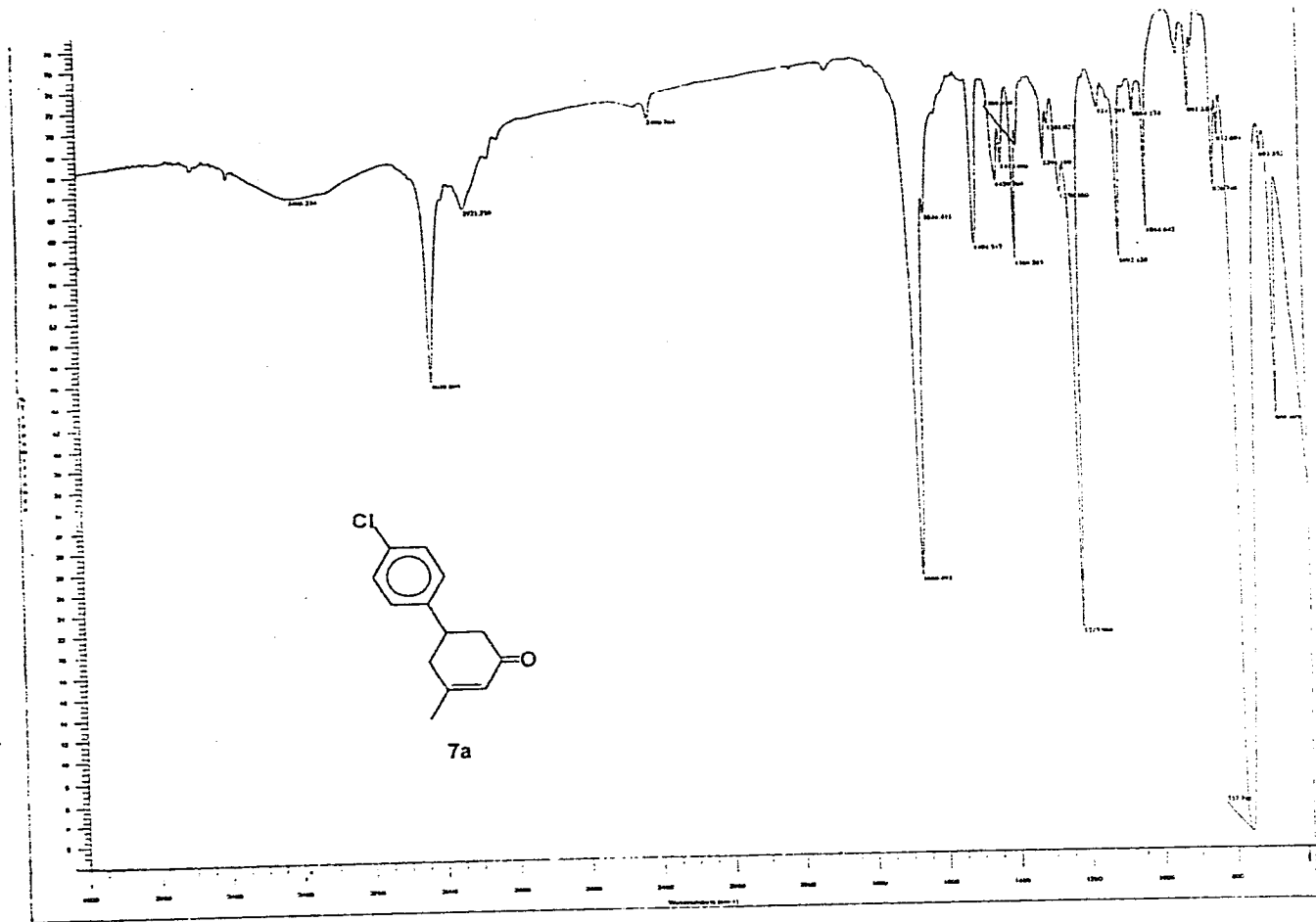
43b



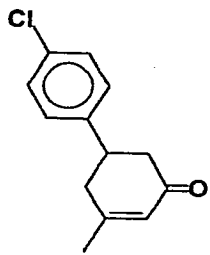
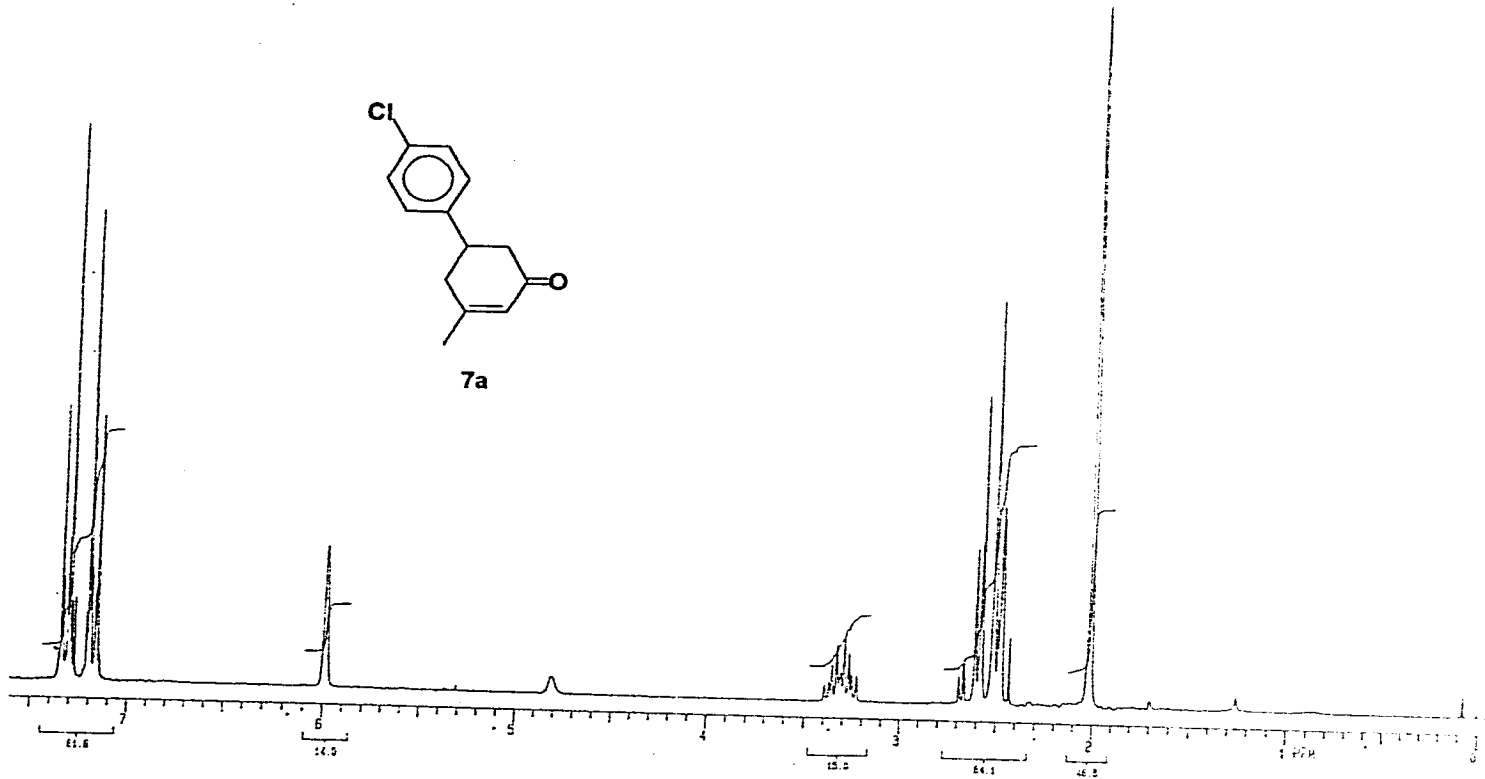
ESPECTRO N°6



ESPECTRO Nº7

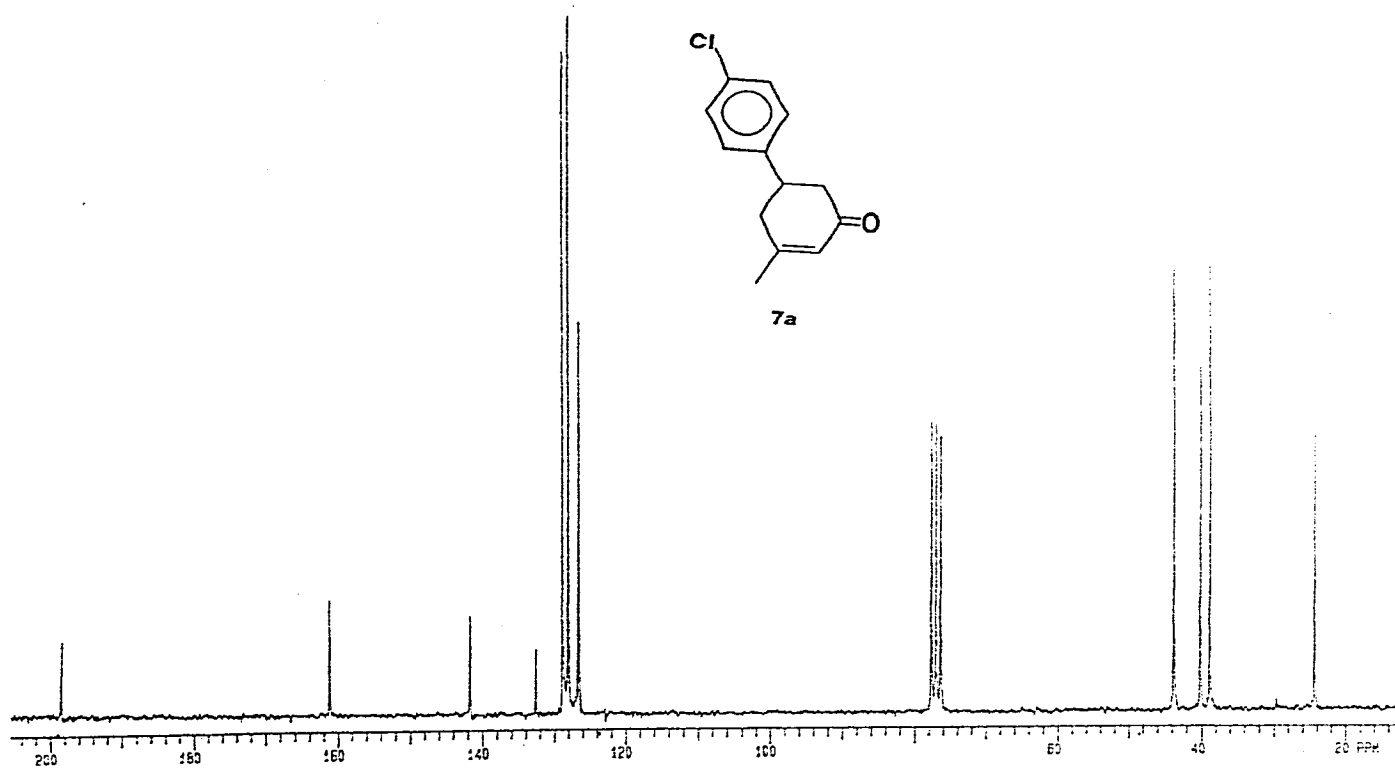
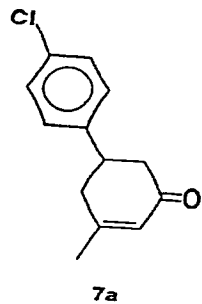


ESPECTRO N°8



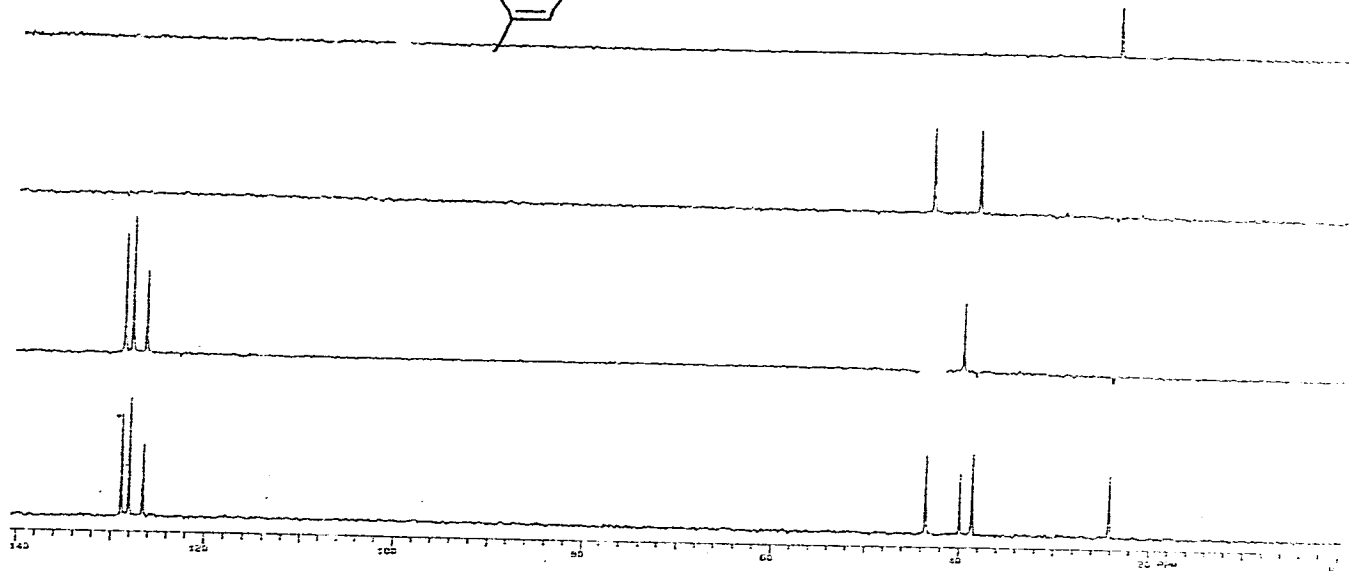
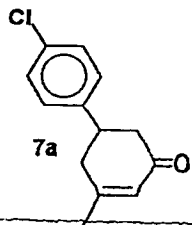
7a

ESPECTRO Nº9

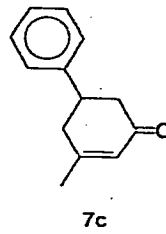
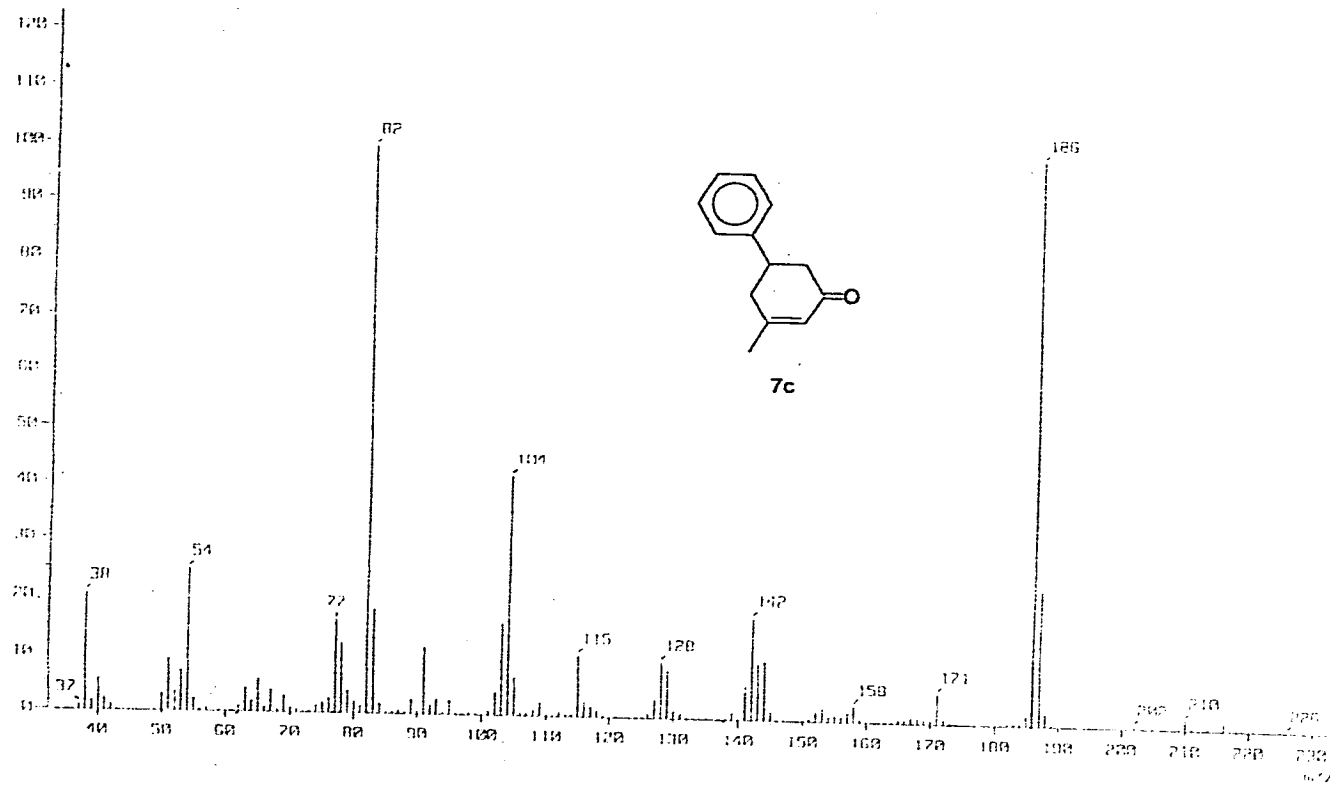


ESPECTRO Nº10

ESTAS
SALIN DE LA
BIBLIOTECA
DE
DE
DE



ESPECTRO Nº11



ESPECTRO N°12

VIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hantzsch A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **215**, 1 (1882).
- 2.- Abramovitch R. A., Sha J. G., *Advan. Heterocycl. Chem.*, **6**, 224 (1996)
- 3.- Von Doering W., McEwen W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2104 (1951)
- 4.- Kito N., Ohnishi Y., Kagami M., Ohno A. *Chem. Letts.*, **1974**, 353.
- 5.- Loev B., Goodman M., Snader K., Tedeschi R., Macko E., *J. Med. Chem.*, **17** (9), 956 (1974).
- 6.- Danishefsky S, Solomon D., Crawley L., Heggs P., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**(9), 2356 (1971).
- 7.- Demole E., Enggist P., Winter M., Furrer A., Schlte-Elte K., Hegger B. , Ohloff G., *Helv. Chim. Acta.*, **62**, 67 (1979).
- 8.- Vecchletti V., Casagrande C., Ferrari G., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 578 (1981).
- 9.- Zarghami N., *Phytochemistry*, **10**, 2755 (1971).
- 10.- Smith W., Eftax D., *J. Org. Chem.*, **21**, 174 (1956).
- 10b.- Gino R., Kenneth T. , Kenneth P. U.S. 3,273.992, Sep 20, 1966.
Chem. Abstr., **65**, 20065d (1966)
- 11.- Takanori H., Tadashi Y., JPN Kokai Tokkyo JP, 244, 667, 31 Oct 1991.
Chem. Abstr., **116**, 108314h (1992)
- 12.- Doung T., Prager R., Tippet J., Ward A. D., Kerr D. I., *Aust. J. Chem.*, **29**, 2667 (1976).
- 13.- Tischler A., Thompson M., Libertini L., Calvin M., *J. Med. Chem.*, **17** (9), 949 (1974).
- 14.- Hancox N. C., *Aust. J. Chem.*, **6**, 143 (1953).
- 15.- Elsener U., Kuthan J., *Chem. Rev.*, **1**, (1972).
- 16.- Hofmann H-J., Cimraglia R., *J. Mol. Struct. (TEOCHEM)*, **205**, 1 (1990).

- 17.- Brewster M. E. Pop M., Huang M., Bodor N., *Heterocycles*, **37** (2), 1373 (1994).
- 18.- Bikker J. A., Weaver D. F., *Can. J. Chem.*, **70**, 2429 (1992).
- 19.- Flower F., *J. Org. Chem.*, **37** (9)1321 (1972).
- 20.- Booker E., Einsner U., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 929 (1975).
- 21.- Atlani P. M., Biellman J. F., Moron J., *Tetrahedron*, **29**, 391 (1973).
- 22.- Piers E., Soucy M., *Can. J. Chem.*, **52**, 3563 (1974).
- 23.- Bonfiglio J. N., hsan I. Piwinsky J. J., Weinstein B. Fowler F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (8), 2344 (1976).
- 24.- Jones G. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Katritzky A. R., Pergamon Press: Oxford; **2**, 482 (1984).
- 25.- Marsi K. L., Torre K., *J. Org. Chem.*, **29**, 3102 (1964).
- 26.- Haley C., Matland P., *J. Chem. Soc.*, 1835 (1931)
- 27 - Hinkel L. E., Ayling E. E., Morgan W. H., *J. Chem. Soc.*, 1931, 1835.
- 28.- Sigh B. , Leshner G. Y. , *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1109 (1980).
- 29.- Katritzky A. R., Ostercamp D. L., Yousaf T. I., *Tetrahedron*, **42**(20), 5729 (1986).
- 30.- Jung M. E., *Tetrahedron*, **32**, 3 (1976).
- 31.- Fujimoto G. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1856 (1951).
- 32.- Henrick C. A., Bihme E., Edwards J. A., Fried J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **90** (21), 5926 (1968).
- 33.- Robinson R., Rapson W. S., *J. Chem. Soc.*, 137, 1285 (1935).
- 34.- Horning E. C. , Field R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 384 (1946).
- 35.- Hosomi A., Kobayashi H., Sakurai H., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 955 (1980).
- 36.- Wada E., Funakoshi J., Kanemasa S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2456 (1992).

- 37 - Aurell M. J., Gaviña P. , Mestres R., *Tetrahedron*, **50** (8), 2571 (1994).
- 38.- Birch A. J., *J. Chem. Soc.*, 1270 (1947).
- 39.- Kamikawaji Y., Sakoda R., Seto K., *Chem. Pharm. Bull.* **43**(2), 315 (1995).
- 40.- Danishefsky S., Nagel A., Peterson D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 374 (1972).
- 41.- Danishefsky S., Cain P., Nagel A. *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (2), 380 (1975).
- 42.- Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5^a Ed., Silverstein R. M., Bassler G. C., John Wiley & Sons, Inc., Singapore (1991).
- 43.- Tablas para la Elucidacion Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos espectroscópicos, 2^a Ed. Dr Pretsch E. , Clerc T., Ed. Alhambra, Madrid (1985)
- 44.- Hinkel L. E. , Madel W. R. , *J. Chem. Soc.*, **131**, 750 (1929).
- 45.- Hinkel L. E., Ayling E. E., Morgan W. H., *J. Chem. Soc.*, **137**, 817 (1935).
- 46.- Dato no disponible de : Dommissse R., Lepoivre J., *Bull Soc. Chim. Belg.*, **86** (4), 267 (1977). *Chem. Abstr.*, **87**, 6785s (1978).
- 47.- Henze H. R., Wilson C. R., Townley R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 963 (1943).