



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

**Abnormal Ring Closure and Oxidation *in situ* of 2-
Hydroxy-5-nitrobenzaldehyde in the Hantzsch
Synthesis**

**A R T I C U L O
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A**

ITALO JOSÉ MENCONI CARDIN.

**ASESOR: M en C. ENRIQUE ÁNGELES ANGUIANO
Dr. ROBERTO MARTÍNEZ.**

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX.

199

7

**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.

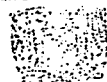
**CICLACIÓN ANORMAL DEL ANILLO Y OXIDACIÓN *IN SITU*
DE 2-HIDROXI-5-NITROBENZALDEHÍDO EN LA SÍNTESIS
DE HANTZSCH**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

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



Departamento de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
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: Abnormal Raing Closure and Oxidation in situ of 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Synthesis.

que presenta el pasante: Italo José Menconi Cardin,
con número de cuenta: 8857329-6 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

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 23 de Septiembre de 1976

PRESIDENTE M. en C. José Guillermo Penieres Carrillo
VOCAL M. en C. Enrique Ángeles Anguiano
SECRETARIO Q. F. B. M. Eugenio R. Posada Galarza
1er. SUPLENTE M. en C. José Luis Arias Téllez
2do. SUPLENTE Q. F. B. Brigida del Carmen Camacho Enriquez

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de investigación de la sección de Química Orgánica L-121, en la nueva sección de investigación ubicada en el segundo piso del edificio A-1.

Se agradece a DGAPA-UNAM por el apoyo brindado en el proyecto IN-300293.

Dedicado a Renato y Maxi

Agradecimientos

A mis padres:

Por enseñarme a soportar mis errores, estar cuando más se los necesita, esperar pacientemente el que yo tome mi rumbo, por enseñarme a amar y mostrarme que solamente la luz que está en mi interior es la que puede alumbrar mi camino. Los amo, gracias.

A mis hermanos:

Ana Claudia, Fulvio y Juan, sabiendo que somos la misma esencia pero con diferente expresión, agradezco que estemos juntos y que la vida nos mantenga unidos como hasta hoy. Todo mi amor y respeto para ustedes.

A Renata:

Toda una vida para decirte lo que todavía no comprendes.

A mis maestros:

Por transmitirme de forma humilde sus experiencia que han adquirido al paso del tiempo.

A Enrique Ángeles Anguiano:

Te agradezco tu plena confianza desde el principio, ya que cuando otros no creían en mí, solo tu me acogiste y me enseñaste lo poco que se de lo que se trata la investigación. También te agradezco tu amistad, tu dirección en esta tesis y espero que me permitas seguir trabajando a tu lado pues se bien que todavía tengo mucho que aprender de ti. Gracias Maestro.

Al Doctor Roberto Martínez:

Por facilitarme el acceso a su grupo de investigación, así como su acertada coasesoría en conjunto con el M en C. Enrique Ángeles Anguiano y por permitir mi humilde aportación en esta publicación en conjunto con usted.

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

A los Siguietes:

Luca: Tu comprensión y cariño son incalculables. Gracias por ser mi amiga y que la felicidad ilumine tu vida. Briscida: Aunque hace tiempo que somos amigos una vez más te digo que estas en mi corazón en todo momento. Negrita linda, mi corazón para ti. Karim: Podrían ser páginas y páginas de lo que tendría que expresar sobre de ti, más bien sabemos que no son necesarias porque en fin. Rosi y Víctor: Gracias por su larga amistad.

ÍNDICE

TEMA	PAG.
INTRODUCCIÓN	1
ARTÍCULO ORIGINAL	2
TRADUCCIÓN	3
CONCLUSIONES	11
ESPECTROSCOPIA	12

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

Durante el tiempo en el cual me encontraba realizando el trabajo experimental de tesis de licenciatura, surgió por parte de la FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN, una nueva opción de titulación llamada **Titulación por publicación y Examen Oral** con lo cual se pretende el aprovechar el arbitraje de una publicación en alguna revista nacional o internacional, avalando la calidad del trabajo.

El presente trabajo toma esta opción propuesta por esta facultad, presentandose aquí el artículo: **Abnormal Ring Closure and Oxidation *in situ* of 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Synthesis** publicado en *J. Heterocyclic Chem*, 32, 825 (1995)

En esta publicación se reporta un comportamiento de manera no conocida en la clásica síntesis de Hantzsch cuya síntesis reportada por el en 1882 es ampliamente conocida en nuestros días.

La condensación de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído bajo condiciones normales de Hantzsch mostró la formación de un compuesto desconocido, el 2-metil-3-etoxicarbonil-4-etoxicarbonilmetil-6-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-piridina.

Esta condensación, nunca antes ha sido reportada. Dentro de este trabajo se muestra una condensación anormal conjuntamente con una oxidación *in situ*. Dentro de la estructura de esta trabajo se presenta primeramente la carta de aceptación, posteriormente se presenta el escrito original seguido por la traducción de este trabajo al español. Finalmente, se anexa la espectroscopia del producto reportado.

ARTÍCULO ORIGINAL

Abnormal Ring Closure and Oxidation *in situ* of 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Synthesis

Iralo Menconi, E. Angeles, Luisa Martínez, and María E. Posada

FES Cuautitlán, UNAM, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

Rubén A. Toscano and Roberto Martínez* [1]

Instituto de Química [2], UNAM, Circuito Exterior, CU, Coyoacán 04510, México, D.F.

Received November 14, 1994

1
U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SOCIOPOLÍTICOS
Cuautitlán
Departamento de
Investigación y
Desarrollo Científico

The Hantzsch condensation of 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde, ethyl acetoacetate and ammonia gave the hitherto unknown 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonylmethyl-6-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)-pyridine via an unusual condensation and oxidation *in situ*.

4-ethoxycarbonylmethyl

J. Heterocyclic Chem., 32, 0000 (1995)

1,4-Dihydropyridines are Ca^{2+} antagonists with wide-spread pharmacological use [3]. Among the methods for the preparation of 1,4-dihydropyridines, the Hantzsch cyclization [4] is one of the oldest and most versatile; it is widely used, specifically in pharmaceuticals [5]. As part of our program on drug design [6] we became interested in the Hantzsch condensation of 5-nitrosalicylaldehyde **1** with ethyl acetoacetate **2** and ammonia (Scheme 1). The new compound **3** is a pale yellow solid of mp 176°. The molecular formula $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$ was assigned by high resolution mass spectrometry (M^+ , m/z 388, 100%) to **3**. Its ir spectrum showed absorption for a phenolic hydroxyl ($3600\text{--}3350\text{ cm}^{-1}$) and carbonyl ester groups ($1700, 1680\text{ cm}^{-1}$). The $^1\text{H NMR}$ spectrum of **3** showed four signals for the ethyl ester groups instead of the two expected signals at δ 1.30 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.21 (q, 2H) and 4.44 (q, 2H). Two singlets at 2.75 (3H) and 3.92 (2H) were assigned to the methyl group joined to C-2 and the methylene group linked to C-4 of the pyridine ring, respectively. Likewise, it showed a series of five signals in the aromatic region as follows: a doublet at 7.06 ($J = 9.3\text{ Hz}$) for H-5', a singlet at 7.78 for H-5, a partially split doublet at 8.20 ($J = 9.3, 2.4\text{ Hz}$) for H-4', a doublet at 8.76 ($J = 2.4\text{ Hz}$) for H-2' and one singlet at 15.56 for the phenolic hydroxyl group. The $^{13}\text{C NMR}$ spectrum of **3** and $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ correlation (HETCOR) confirmed the structure proposed. The final elucidation of the tridimensional structure was achieved by X-ray diffraction of a single-crystal (Figure 1). The single-

Scheme 2

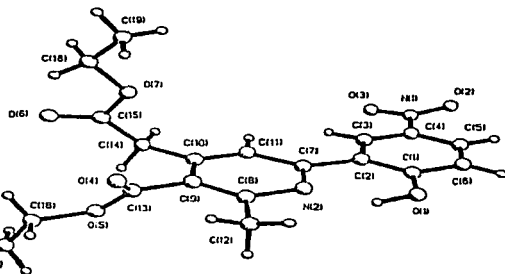
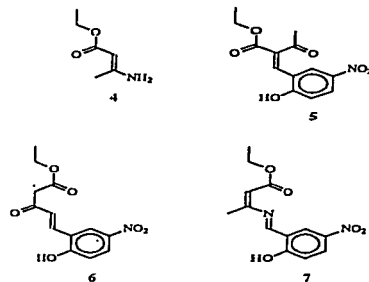
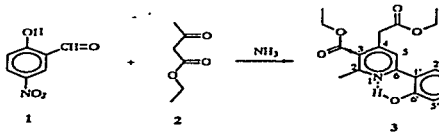


Figure 1. Crystal structure of compound **3**.

Scheme 1



crystal analysis showed the ethyl ester groups joined to C-3 and C-4 in different magnetic environments. This can explain the different chemical shift of the methyl and methylene groups in the ^1H and ^{13}C nmr spectra of 3; also there is a hydrogen bond between the phenolic hydrogen and the pyridine ring nitrogen atom. The Hantzsch synthesis of dihydropyridines [7] has generally been assumed to proceed through the intermediacy of the aminocrotonate 4 and the α,β -unsaturated ketone 5 with Michael addition of 4 to 5 being the rate determining stage (Scheme 2). In our case the aminocrotonate 4 and the chalcone-like intermediate 6 can be the two possible intermediates to obtain 3; another possible intermediate can be 7 and the kinetic enol of ethyl acetoacetate. To the best of our knowledge, this kind of ring closure and oxidation *in situ* on the Hantzsch condensation has never been described. On preliminary biological tests 3 has shown analgesic and anti-inflammatory activity. Further investigation of the general course of this reaction is presently being carried out with substituted salicylaldehydes.

EXPERIMENTAL

The melting point is uncorrected. The ir spectra were recorded on a Nicolet FT-55X spectrophotometer. The ^1H and COSY nmr spectra were determined on a Varian Gemini-200 instrument; the ^{13}C and ^1H - ^{13}C nmr spectra were determined on a Varian VXR-300S instrument. All nmr spectra were obtained with the pulse sequence as part of the spectrometer's software and were determined in deuteriochloroform solution containing tetramethylsilane as the internal standard with chemical shifts (δ) expressed downfield from TMS. Mass spectra were obtained with a Jeol SX-100 mass spectrometer. The X-ray diffraction of the single crystal was determined on the Nicolet R3m diffractometer.

Synthesis of 2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonyl-6-methyl-6-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)pyridine 3.

A mixture of 16.7 g (0.1 mole) of 5-nitrosalicylaldehyde, 25.2 g (0.21 mole) of ethylacetoacetate and 3.85 g (0.11 mole) of ammonia hydroxide in ethanol (50 ml) was stirred under reflux for 8 hours. The solution was concentrated (rotatory evaporator) to afford a solid. Crystallization of this material from dichloromethane-hexane yield 11.6 g (30%) of 3, mp 176°; ir (chloroform): ν cm^{-1} 3600-3350, 1700, 1680; ^1H -nmr (deuteriochloroform): δ 1.3 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H, $\text{Cl}_1\text{-Ar}$), 3.92 (s, 2H, $\text{Cl}_2\text{-CO}$), 4.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{Cl}_2\text{-O}$), 4.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{Cl}_1\text{-O}$), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H, 11-5'), 7.78 (s, 1H, 11-3'), 8.2 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H, 11-4'), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 11-2'), 15.56 (s, 1H, -OH); ^{13}C -nmr (deuteriochloroform): δ 169.2 (C=O), 166.2 (C=O), 155.7 (Cq), 154.4 (Cq), 144.7 (Cq), 139.7 (Cq), 127.6 (Cq), 127.2 (C-4'), 123 (C-2'), 119.3 (C-3'), 119.2 (C-5'), 117.2 (Cq), 62 (-OCH₃), 61.5 (-OC(CH₂)), 39.8 (-CH₂(C-4')), 23.3 (CH₃-py), 14.1 (CH₃-CH₂), 14.08 (CH₃-CH₂).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 58.76; H, 5.19; N, 7.21. Found: C, 58.80; H, 5.21; N, 7.19.

Table 1
Bond Lengths (Å)

O(1)-C(1)	1.346 (8)	O(2)-N(1)	1.225 (8)
O(3)-N(1)	1.212 (8)	O(4)-C(13)	1.187 (10)
O(5)-C(13)	1.307 (10)	O(5)-C(16)	1.437 (12)
O(6)-C(15)	1.190 (9)	O(7)-C(15)	1.312 (9)
O(7)-C(18)	1.449 (10)	N(1)-C(4)	1.451 (9)
N(2)-C(7)	1.342 (8)	N(2)-C(8)	1.342 (8)
C(1)-C(2)	1.396 (8)	C(1)-C(6)	1.409 (9)
C(2)-C(3)	1.388 (9)	C(2)-C(7)	1.472 (8)
C(3)-C(4)	1.371 (9)	C(4)-C(5)	1.381 (9)
C(5)-C(6)	1.352 (10)	C(7)-C(11)	1.389 (8)
C(8)-C(9)	1.397 (9)	C(8)-C(12)	1.487 (9)
C(9)-C(10)	1.403 (9)	C(9)-C(13)	1.486 (10)
C(10)-C(11)	1.390 (8)	C(10)-C(14)	1.507 (8)
C(14)-C(15)	1.490 (9)	C(16)-C(17)	1.269 (21)
C(18)-C(19)	1.316 (15)		

Table 2
Bond Angles (°)

C(13)-O(5)-C(16)	117.9 (7)	C(15)-O(7)-C(18)	117.2 (6)
C(2)-N(1)-O(3)	121.8 (6)	O(2)-N(1)-C(4)	119.0 (6)
C(7)-N(2)-C(8)	119.1 (6)	C(1)-C(2)-C(3)	121.0 (5)
O(1)-C(1)-C(2)	122.3 (5)	O(1)-C(1)-C(6)	116.6 (5)
C(2)-C(1)-C(6)	121.1 (6)	C(1)-C(2)-C(3)	117.1 (5)
C(1)-C(2)-C(7)	122.1 (5)	C(3)-C(2)-C(7)	120.8 (5)
C(2)-C(3)-C(4)	121.2	N(1)-C(4)-C(3)	119.3 (6)
N(1)-C(4)-C(5)	119.4 (6)	C(3)-C(4)-C(5)	121.2 (6)
C(4)-C(5)-C(6)	119.5 (6)	N(2)-C(6)-C(5)	119.9 (6)
C(2)-C(7)-C(11)	115.9 (5)	N(2)-C(7)-C(11)	120.4 (5)
C(2)-C(7)-C(8)	123.7 (5)	C(1)-C(8)-C(9)	120.9 (6)
N(2)-C(8)-C(12)	115.8 (6)	C(9)-C(8)-C(12)	123.3 (6)
C(8)-C(9)-C(10)	119.4 (5)	C(8)-C(9)-C(13)	119.6 (6)
C(10)-C(9)-C(13)	121.0 (5)	C(9)-C(10)-C(11)	117.8 (5)
C(9)-C(10)-C(14)	123.1 (5)	C(11)-C(10)-C(14)	119.1 (5)
C(7)-C(11)-C(10)	120.5 (5)	O(2)-C(13)-O(5)	124.2 (7)
O(3)-C(13)-O(5)	124.3 (7)	O(5)-C(13)-C(9)	111.5 (6)
C(10)-C(14)-C(15)	115.8 (5)	O(6)-C(15)-O(7)	123.3 (7)
O(6)-C(15)-C(14)	123.8 (7)	O(7)-C(15)-C(14)	112.9 (6)
O(5)-C(16)-C(17)	114.1 (11)	O(7)-C(18)-C(19)	111.5 (8)

Crystallography.

X-Ray Analysis Data for 2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonyl-6-methyl-6-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)pyridine 3.

Crystals were grown from hexane-dichloromethane; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$, $M = 388.4$, monoclinic space group $P2_1/c$, $a = 7.301(2)$, $b = 33.186(7)$, $c = 7.704(2)$ Å, $\beta = 92.51(3)^\circ$, $U = 184.9(9)$ Å³, $F(000) = 816$, $Z = 4$, $D_c = 1.383$ g cm^{-3} , $\mu = 9.00$ cm^{-1} (Cu-K α). Intensities were recorded for 1919 unique reflections with a ω scan, $2\theta_{\text{max}} = 100^\circ$ on a Nicolet P3F four circle diffractometer with Cu-K α radiation (Ni-filter, $\lambda = 1.54178$ Å) at 293K. Intensity data were corrected for Lorentz and polarization effects. The structure was solved by direct methods and full-matrix least-squares refinement with SHELXTL [8] converged at $R = 0.073$, $R_w = 0.090$ for 1336 terms with $F \geq 4\sigma F$. The non-H atoms were given anisotropic temperature factors and the H-atoms were added at idealized positions with common fixed isotropic temperature factor $U = 0.06$ Å². The function minimized was $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ with $w^{-1} = \sigma^2(F_o) + 0.0057F_o^2$. At convergence $\Delta\rho(\text{max}, \text{min}) = +0.24, -0.36$ eÅ⁻³ (Tables 1 and 2).

Acknowledgments.

We wish to thank DGAPA-UNAM for financial support (project IN-300293). We are also grateful to R. Patiño, I. Chavez, A. Gutierrez, F. J. Perez, and L. Velasco for their assistance in obtaining the ir, nmr and ms data.

REFERENCES AND NOTES

- [1] To whom correspondence should be addressed.
- [2] Contribution No. 0000 of Instituto de Química, UNAM.
- [3] F. Basseri, H. Meyer, and E. Welinger, *Angew. Chem.*, **93**, 755, (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 762 (1981); M. Malinoudian, R. A. Janis, and D. J. Triggie, *J. Med. Chem.*, **26**, 775 (1983); W. G. Richards, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 739 (1986).
- [4] J. Kuthan and A. Kurfürst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **21**, 191 (1982); *Chem. Abstr.*, **96**, 199434c (1982); D. M. Stout and A. J. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 223 (1982).
- [5] D. Lednicer and L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol 2, Wiley, New York, 1982, p 283.
- [6] E. Angeles, M. E. Posada, I. Menconi, P. García, P. E. Flores, L. J. González, K. González, O. Pacheco, G. M. Valázquez, J. A. Cogordan, and R. Martínez, Abstract P10.1.58, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **72**, Suppl. 1, 273 (1994); XIII International Congress of Pharmacology, Montréal, Canada, July 24-29, 1994.
- [7] A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, and T. I. Yousaf, *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987).
- [8] G. M. Sheldrick, SHELXTL-PC User's Manual, Siemens Analytical X-ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA, (1990).

TRADUCCIÓN

Ciclación Anormal y Oxidación *in situ* de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído en la Síntesis de Hantzsch.

Italo Menconi, E. Ángeles, Luisa Martínez, y María E. Posada.

FESC Cuautitlán, UNAM, Campo 1, Cuautitlán IZCALLI. Estado de México, México.

Rubén A Toscano y Roberto Martínez* [1]

Instituto de Química [2], UNAM, Circuito Exterior, CU, Coyoacán
04510, México D.F.

Recibido Noviembre 14, 1994

La condensación de Hantzsch del 2-Hidroxi-5-nitrobenzaldeído, acetoacetato de etilo y amoniaco dio la formación de un compuesto hasta hoy desconocido el 2-metil-3-etoxicarbonil-4-etoxicarbonilmetil-6-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-piridina vía oxidación *in situ* y una condensación inusual.

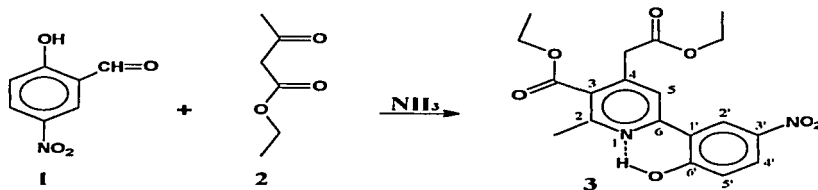
Las 1,4-dihidropiridinas son antagonistas del Ca^{2+} con amplio uso en farmacología.[3]. Numerosos métodos para la preparación para la preparación de 1,4-dihidropiridinas ,en la ciclación de Hantzsch[4] conociéndose como uno de los más viejos y versátiles, ampliamente utilizados especialmente en farmacología [5]. Como parte de nuestro programa en diseño molecular[6] Nos hemos interesado en la condensación de Hantzsch del 5-nitrosalaldeído 1 con acetoacetato de etilo 2 y amoniaco (Esquema 1) . El nuevo compuesto 3 es un sólido amarillo p' <lido con un p.f. de 176°. La fórmula molecular es $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$ asignado por espectroscopia de masas de alta resolución (M^+ , m/z 388, 100%) para 3. El espectro de i.r. muestra absorción para el hidroxifenol ($3600\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$) y grupos ésteres carbonílicos ($1700, 1680\text{ cm}^{-1}$).

El espectro de $\text{rnm } ^1\text{H}$ de 3 mostró cuatro señales para los grupos ésteres etílicos en lugar de dos señales esperadas en δ 1.30 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), y 4.44 (q, 2H).

Dos singuletes a 2.75 (3H) y 3.92 (2H) fueron asignados para el grupo metilo unido en C-2 y el grupo metileno unido en C-4 del anillo piridínico, respectivamente.

De igual manera, se muestra una serie de cinco señales en la región de aromáticos como sigue: Un doblete en 7.06 ($J = 9.3$ Hz) para H-5', un singulete en 7.78 para H-5, un doblete particularmente desplazado a 8.20 ($J = 9.3, 2.4$ Hz) para H-4', un doblete en 8.76 ($J = 2.4$ Hz) para H-20 y un singulete en 15.56 para el grupo hidroxifenol. EL espectro de $\text{rnm } ^1\text{H}$ ^{13}C para 3 fue correlacionado (HETCOR) confirmando la estructura propuesta. La elucidación final de la estructura tridimensional fue lograda por difracción de rayos X para un cristal simple (Figura 1).

ESQUEMA 1



El análisis del cristal simple mostró grupos ésteres unidos a C-3 y C-4 en diferentes ambientes magnéticos. Esto puede explicar la diferencia de los desplazamientos químicos de los grupos metilo y metileno en los espectros de $\text{rnm } ^1\text{H}$ y ^{13}C de 3; también hay un enlace de hidrogeno entre el hidrogeno fenólico y el átomo de nitrógeno del anillo piridínico.

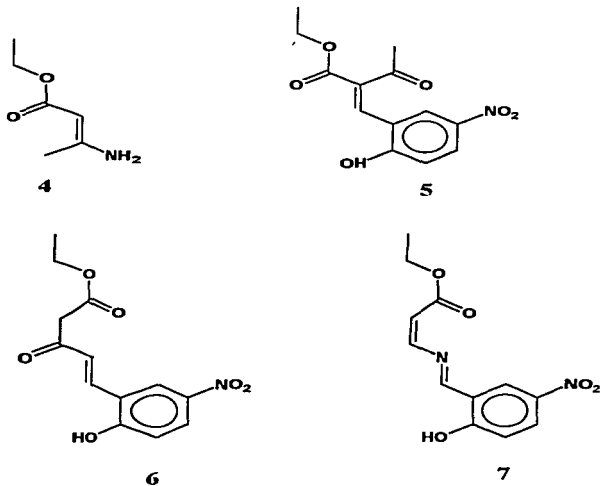
En la síntesis de Hantzsch de las dihidropiridinas[7], se ha asumido que procede a partir de un intermediario aminocrotonónico 4 a 5 siendo el estado de determinación del rango (Esquema 2).

En nuestro caso el aminocrotonato 4 y el intermediario tipo chalcona 6 pueden ser dos de los posibles intermediarios para obtener 3 otro posible intermediario puede ser 7 y el enol cinético del acetoacetato de etilo.

Dentro de nuestro mejor conocimiento, este tipo de ciclación del anillo y la oxidación in situ en la condensación de Hantzsch nunca ha sido descrita. En los estudios biológicos preliminares de 3 mostró una actividad analgésica y antiinflamatoria.

Futuras investigaciones el curso general de la reacción se están llevando a cabo actualmente con salicilaldehídos sustituidos.

ESQUEMA 2



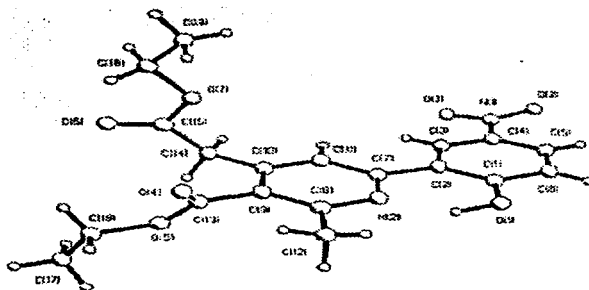


Figura 1. Estructura cristalina simple del compuesto 3.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de ir se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet RT-55X. Los espectros de rmn ^1H y COSY fueron determinados en un aparato Varian Gemini-200; Los espectros de ^1H y ^{13}C se determinaron en un aparato Varian VXR-300S.

Todos los espectros de rmn se obtuvieron por secuencia de pulso como parte del software del espectrofotómetro y se determinaron en un solución de deuteroformo conteniendo tetrametilsilano como estándar interno con desplazamientos químicos (δ) expresados en campos bajos de TMS. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Jeol SX-100. La difracción de rayos X para un cristal simple se determinó en un difractor Nicolet R3m.

Síntesis de 2-metil-3-etoxicarbonil-4-etoxicarbonilmetil-6-(2-hidroxi-5-nitrofenil) piridina.

A una mezcla de 16.7 g (0.1 moles) de 5-nitrosalaldehído, 25.2 g (0.21 moles) de acetoacetato de etilo y 3.85 g (0.11 moles) de hidróxido de amoniaco en etanol (50 mL) se puso en agitación y reflujo por 8 Horas. La solución fue concentrada (rotavapor) aforando un sólido.

La cristalización de este material se efectuó de diclorometano-hexano dando 11.6 g (30%) de 3, pf 176°; ir (cloroformo): ν cm^{-1} 3600-3350, 1700,1680; rmn ^1H (deuterocloroformo): δ 1.3 (t, J=7.5 Hz,3H),2.27 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.92 (s,2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$)4.21 (q,J=7.5 HZ,2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.44 (q, J=7.5 HZ 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.06 (d, J= 9.3 HZ, 1H,H-5'), 7.78 (s, 1H, H-3), 8.2(dd, J= 9.3, 2.4 Hz, 1H, H-4'),8.76 (d, J= 2.4 Hz, 1H, H-2'), 15.56 (s, 1H, -OH); Rmn ^{13}C - (deuterocloroformo): δ 169.2 (C=O), 166.2 (C=O), 155.7 (Cq), 154.4 (CQ), 144.7 (CQ), 139.7 (CQ), 127.6 (CQ), 127.2 (C-4'), 123 (C-2'), 119.3 (C-3'), 119.2 (C-5'), 117.2 (Cq), 62(-OCH₂), 61.5 (-OCH₂), 39.8 [-CH₂-(C-4')], 23.3 (CH₃-py), 14.1 (CH₃-CH₂), 14.08 (CH₃-CH₂).

Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 58.76; H, 5.19; N, 7.21.

Encontrado: C, 58.80; H, 5.21; N, 7.19.

Cristalografía: Los datos de rayos X para el 2-metil-3-etoxicarbonil-4-etoxicarbonilmetil-6-(2-hidroxi-5-nitrofenil)piridina 3. El crecimiento de los cristales se obtuvo a partir de hexano-diclorometano; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$, M= 388.4, espacio de grupo monocíclico P_{21} /c, $a= 7.301(2)$, $b= 33.186(7)$, $c= 7.704(2)$ Å, $\beta= 92.51(3)^\circ$, $U= 1864.9(9)$ Å³, $F(000)= 816$, $Z= 4$, $D_c= 1.383\text{g cm}^{-3}$, $\mu= 9.00\text{ cm}^{-1}$ (Cu-K α). Las intensidades fueron gravadas para 1919 reflexión única para ω localizado, $2\theta_{\text{max}} 100^\circ$ en un

Nicolet P3F para difractómetro circular con radiación Cu-K α (filtro-Ni, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA} = \alpha 293\text{K}$.

Los datos de intensidad fueron corregidos por Lorentz y efectos de polarización. La estructura fue resuelta por métodos directos y matrices completas de cuadrados menores refinado con SHELXTL [8] convertido a $R = 0.073$, $R_w = 0.090$ para 1336 términos con $F \geq 4\sigma F$. Los no átomos de H fueron dados por factores de temperatura anisotrópica Y los átomo de hidrogeno fueron adicionados en posiciones ideales por factores de temperatura anisotrópica arreglados $U = 0.06 \text{ \AA}^2$.

La función minimizada fue $\sum w (|Fo| - |Fc|)^2$ con $w^1 = \sigma^2 (Fo) + 0.0057 F^2$. A la convergencia $(\Delta\rho)_{\max}$, $(\Delta\rho)_{\min} + 0.24, -0.36 \text{ e } \text{ \AA}^{-3}$ (tablas 1 y 2).

Agradecimientos.

Deseamos agradecer a DGPA-UNAM por el soporte financiero (proyecto IN-300293). También estamos agradecidos con R. Patiño, A. Gutiérrez, F.J. Pérez, y L. Velazco por su asistencia en la obtención de los datos de ir y rmn.

TABLA 1
Longitud de enlace(Å)

O(1)-C(1)	1.346 (8)	O(2)-N(1)	1.225 (8)
O(3)-N(1)	1.212 (8)	O(4)-C(13)	1.187 (10)
O(5)-C(13)	1.307 (10)	O(5)-C(16)	1.437 (12)
O(6)-C(15)	1.190 (9)	O(7)-C(15)	1.312 (9)
O(7)-C(18)	1.449 (10)	N(1)-C(4)	1.451 (9)
N(2)-C(7)	1.342 (8)	N(2)-C(8)	1.342 (8)
C(1)-C(2)	1.396 (8)	C(1)-C(6)	1.409 (9)
C(2)-C(3)	1.388 (9)	C(2)-C(7)	1.472 (8)
C(3)-C(4)	1.371 (9)	C(4)-C(5)	1.381 (9)
C(5)-C(6)	1.352 (10)	C(7)-C(11)	1.389 (8)
C(8)-C(9)	1.397 (9)	C(8)-C(12)	1.487 (9)
C(9)-C(10)	1.403 (9)	C(9)-C(13)	1.486 (10)
C(10)-C(11)	1.390 (8)	C(10)-C(14)	1.507 (8)
C(14)-C(15)	1.490 (9)	C(16)-C(17)	1.269 (21)
C(18)-C(19)	1.316 (15)		

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2

Ángulos de enlace (°)

C(13)-O(5)-C(16)	117.9 (7)	C(15)-O(7)-C(18)	117.2 (6)
O(2)-N(1)-O(3)	121.8 (6)	O(2)-N(1)-C(4)	119.0 (6)
O(3)-N(1)-C(4)	119.1 (6)	C(7)-N(2)-C(8)	121.0 (5)
O(1)-C(1)-C(2)	122.3 (5)	O(1)-C(1)-C(6)	116.6 (5)
C(2)-C(1)-C(6)	121.1 (6)	C(1)-C(2)-C(3)	117.1 (5)
C(1)-C(2)-C(7)	122.1 (5)	C(3)-C(2)-C(7)	120.8 (5)
C(2)-C(3)-C(4)	121.2	N(1)-C(4)-C(3)	119.3 (6)
N(1)-C(4)-C(5)	119.4 (6)	C(3)-C(4)-C(5)	121.2 (6)
C(4)-C(5)-C(6)	119.5 (6)	C(1)-C(6)-C(5)	119.9 (6)
N(2)-C(7)-C(2)	115.9 (5)	N(2)-C(7)-C(11)	120.4 (5)
C(2)-C(7)-C(11)	123.7 (5)	N(2)-C(8)-C(9)	120.9 (6)
N(2)-C(8)-C(12)	115.8 (6)	C(9)-C(8)-C(12)	123.3 (6)
C(8)-C(9)-C(10)	119.4 (5)	C(8)-C(9)-C(13)	119.6 (6)
C(10)-C(9)-C(13)	121.0 (5)	C(9)-C(10)-C(11)	117.8 (5)
C(9)-C(10)-C(14)	123.1 (5)	C(11)-C(10)-C(14)	119.1 (5)
C(7)-C(11)-C(10)	120.5 (5)	O(2)-C(13)-O(5)	124.2 (7)
O(4)-C(13)-C(9)	124.3 (7)	O(5)-C(13)-C(9)	111.5 (6)
C(10)-C(14)-C(15)	115.8 (5)	O(6)-C(15)-O(7)	123.3 (7)
O(6)-C(15)-C(14)	123.8 (7)	O(7)-C(15)-C(14)	112.9 (6)
O(5)-C(16)-C(17)	114.1 (11)	O(7)-C(18)-C(19)	111.5 (8)

Referencias y notas.

- [1] To whom correspondence should be addressed.
- [2] Contribution No. 0000 of Instituto de Química, UNAM.
- [3] F. Bassert, H. Meyer, and E. Welinger, *Angew. Chem.*, **93**, 755, (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 762 (1981); M. Mahmouddian, R. A. Janis, and D. J. Triggle, *J. Med. Chem.*, **26**, 775 (1983); W. G. Richards, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 739 (1986).
- [4] J. Kuthan and A. Kurfürst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **21**, 191 (1982); *Chem. Abstr.*, **96**, 199434c (1982); D. M. Stout and A. J. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 223 (1982).
- [5] D. Lednicher and L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol 2, Wiley, New York, 1982, p 283.
- [6] E. Angeles, M. E. Posada, I. Menconi, P. García, P. E. Flores, L. J. González, K. González, O. Pacheco, G. M. Valázquez, J. A. Cogordan, and R. Martínez, Abstract P10.1.58, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **72**, Suppl. 1, 273 (1994); XIIth International Congress of Pharmacology, Montréal, Canada, July 24-29, 1994.
- [7] A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, and T. I. Yousaf, *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987).
- [8] G. M. Sheldrick, *SHELXTL-PC User's Manual*. Siemens Analytical X-ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA, (1990).

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.

1.- La síntesis de Hantzsch puede presentar casos diferentes a los esperados y descritos por la literatura.

2.- Se hace necesario continuar con futuras investigaciones de la clásica síntesis de Hantzsch en otros sistemas análogos.

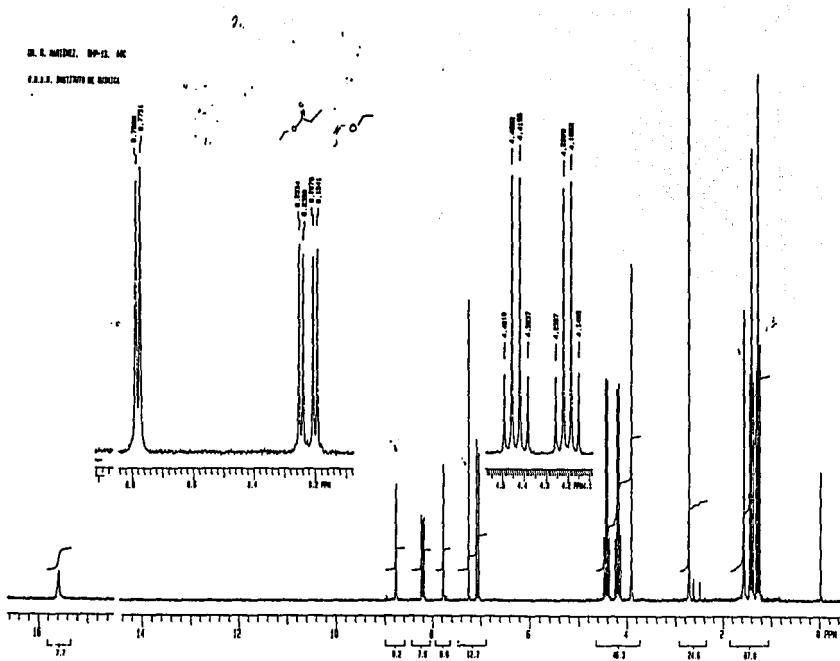
3.- Existe la posibilidad mecánica de que se encuentren involucrados otros intermediarios durante el proceso de reacción.

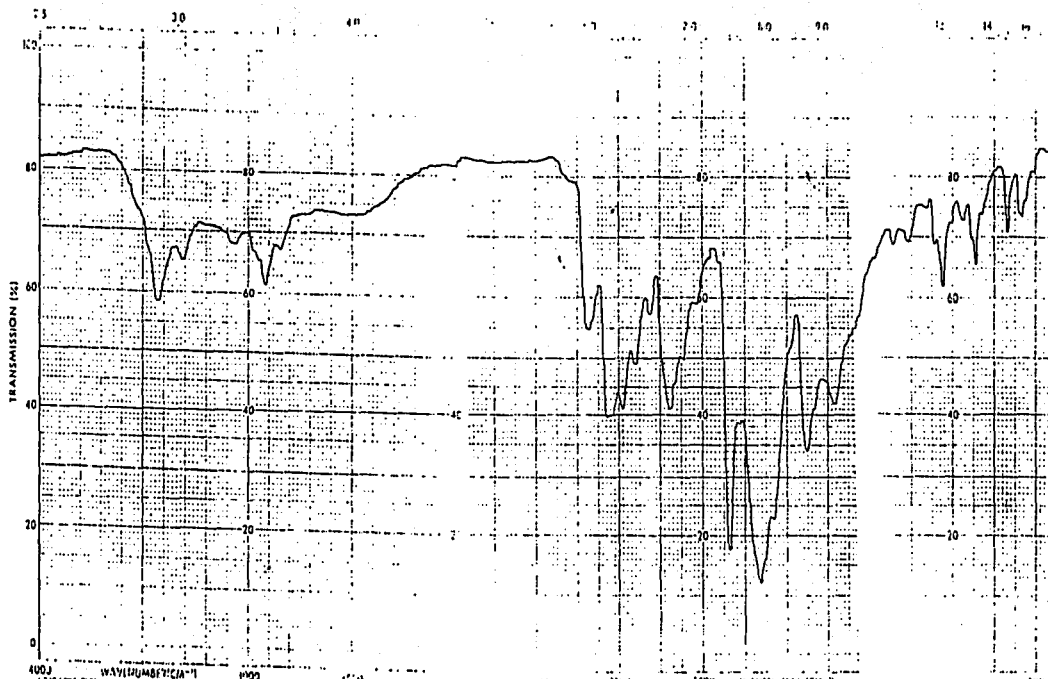
4.- Los estudios de actividad biológica de este nuevo compuesto serán evaluados a nivel cardiovascular.

ESPECTROSCOPIA

Dr. R. HARTZEL, DPM-11, AKC

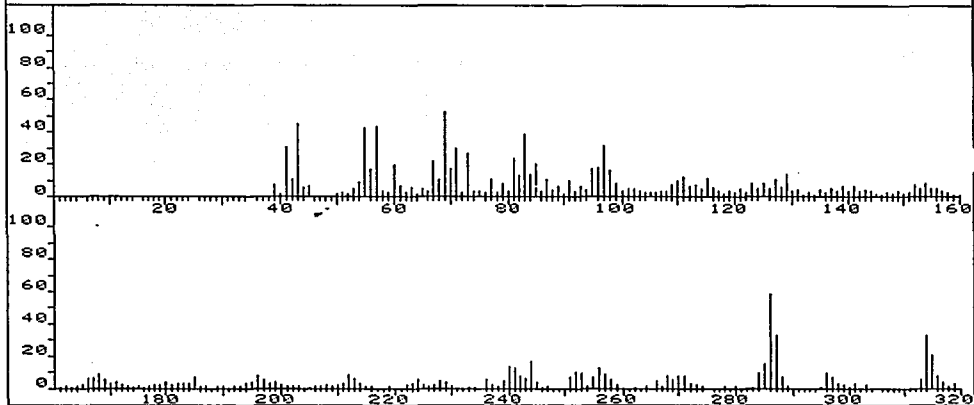
C.S.A.S. INSTITUTION DE RECHERCHE



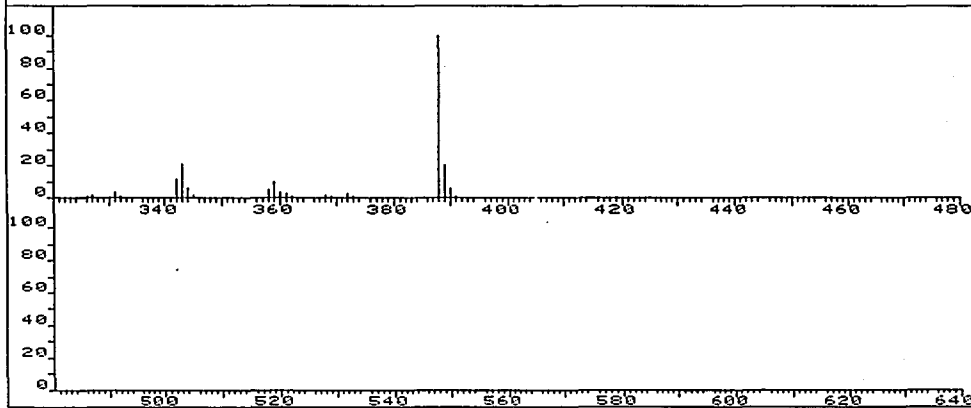


SAMPLE DHP-13	PREPARED BY R. Marlowe	DATE 5/2/68	INSTRUMENT PerkinElmer 521	OPERATOR W. J. ...	SCANNING 10	SCAN RATE 12	RESOLUTION 10	GAS STATE 10	ABS.
-------------------------	----------------------------------	-----------------------	--------------------------------------	------------------------------	-----------------------	------------------------	-------------------------	------------------------	------

FRN 9063	SPECTRUM 33		RETENTION TIME 43.3	
LARGST 4:	388.1, 100.0	386.1, 58.2	69.2, 52.2	43.3, 44.9
LAST 4:	388.1, 100.0	389.2, 20.5	390.1, 6.0	391.2, 1.0
			PAGE 1	Y = 1.00



FRN 9063	SPECTRUM 33		RETENTION TIME 43.3	
LARGST 4:	388.1, 100.0	386.1, 58.2	69.2, 52.2	43.3, 44.9
LAST 4:	388.1, 100.0	389.2, 20.5	390.1, 6.0	391.2, 1.0
			PAGE 2	Y = 1.00



PM-300

0.0 mlz OMR-15