

005737²



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE QUÍMICA**



SÍNTESIS DE PIRIDINAS 3-SUSTITUIDAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS
P R E S E N T A
Q. F. B. JUAN MANUEL JUÁREZ RUÍZ

(Química Orgánica)

MÉXICO D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

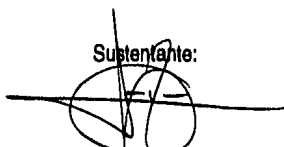
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado:

Presidente:	Dr. Eugene Bratoeff Titeff
Primer Vocal:	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Secretario:	Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer Suplente:	Dr. Roberto Martínez
Segundo Suplente:	M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez

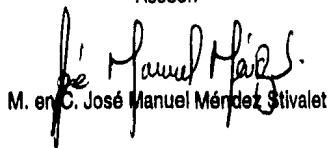
**El presente trabajo se realizó en el
laboratorio 201 de Química Orgánica de la
División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química, U.N.A.M.**

Sustentante:



Q.F.B. Juan Manuel Juárez Ruiz

Asesor:



M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

La presente tesis pudo llevarse a cabo gracias a las siguientes instituciones y personas de quienes estoy profundamente agradecido :

**CONACYT,
FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.,
MI FAMILIA,
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet,
M. en C. Blas Flores Pérez,
M. en C. Héctor Ríos Olivares.**

**"Ahora bien, si alguien, abusando de la
autoridad científica - la cual, que yo
sepa, no tiene por misión descascar al
hombre -, me dice : nada maravilloso
puede encontrarse en este mundo, me
negaré obstinadamente a prestarle
oídos. Con mis pobres medios, y con
toda mi pasión proseguiré mi búsqueda.
Y si no encuentro nada maravilloso en
esta vida, diré, al despedirme de ella,
que mi alma estaba embotada y mi
inteligencia ciega, no que no hubiese
nada que encontrar".**

**Louis Pauwels,
La rebelión de los brujos.**

Dedico esta tesis a los seres que más quiero :

Papá : Recuerdo tus pasos todas las mañanas cuando salías a trabajar y decían sin decirlo "te quiero", aún sigues trabajando y no quieres entender que Dios no estaba hablando en serio.

Mamá : Porque nunca nos has distinguido. Somos (tus hijos) tu vida misma, tu desvelo, angustia, preocupación y anhelo.

Adriana : Antes eran pellizcos ahora siempre me sonríes.

Mercedes : Que te preocupas por tus hijos y los siento como mis hermanos.

Abel : Por la dureza y nobleza de tu carácter.

Estela : Siempre muy alegre, despistada y cariñosa.

José : Porque no te cuesta trabajo dar.

Juljeta : Siempre responsable y cariñosa.

Marcela : Porque te ríes con los ojos.

Daniel : Porque eres de todos.

Manuel Í : Hiciste lo que quisiste, fuiste libre, nunca controlaste tus sentimientos, te recordaré porque te llevo dentro.

José Manuel : Un ejemplo, espero haberte aprendido algo.

Héctor : Siempre responsable y honesto.

Nidia : Quizá en otro momento y lugar.

Blas : Sarcástico, cafetero, chelero, una persona normal.

Con mucho cariño a la Facultad de Química de esta muy queridísima UNAM, mi hogar y orgullo.

Esta tesis no hubiese sido posible sin todos mis compañeros y amigos del laboratorio 201 donde en algunos momentos he sido feliz, con :

Ivette : Que nunca recibe postales de amor y no tanto cuando eleva el tono de su voz.

Bias : Que es un criticón, pero me defiende además juntos interpretamos bellas melodías.

Mago : Que nos regaña antes de saludarnos, pero siempre tiene tiempo para echarnos una mano.

Vero : Que abrió los ojos al nacer.

Héctor : Que aunque le guste café tacuba, siempre está disponible para conciertos, el cine, viajes (que no sean en combi) ; un buen amigo.

Charly : Que hacía reír a Panting y a quien no.

Josefo : Que se pule contando chistes, anécdotas y vivencias.

Lyz que responde por Toño.

Martín : Que tiene tiempo para hacer lo que quiere.

Alma : Que recuerdo con cariño.

Marcos y Angeles : Que están acostumbrados a comer bien.

George : Que le paga con la misma moneda al Harry.

Federico : Que ahora es mi primo.

Héctor Ríos : Que es todo un maestro en el arte de bailar.

Laura : Que nunca se "orilla a laurilla".

Saul, Roberto y Rafael : Que empiezan y ya dan guerra.

Pill y la quiere-Paco.

Fernando : Que me saluda : "Que onda PIPOPE".

Es importante que le de un espacio a todos los alicientes, dulces y demás que me han acompañado :

A los siempre placenteros cigarrillos, a las copichuelas y chelas, a Joaquín Sabina, Los Caifanes, Silvio Rodríguez, Mario Benedetti, Michael Ende, Los Héroes del Silencio, Mercedes Sosa, Pulp Fiction, Bitter Moon, Walt Disney, Cuernavaca, Cancún, Guanajuato y Mazatlán.

También quiero recordar a los que fueron juez y parte :

Gina y Enrique, Rodolfo, Armando y Alenka, Nomita, Margarita y Nieves.

Al Johnny el hipócrita, nacio, perdedor, vicioso, encimoso, cariñoso y soñador.

Resumen.

En la presente tesis se describe la síntesis de seis piridinas 3-sustituidas por la ciclización de glutaraldehídos 2-sustituidos con hidroxilamina. La obtención de los glutaraldehídos 2-sustituidos se realizó por una ruta sintética no descrita en la literatura, la cual consiste en alquilar los correspondientes nitrilos con 4-bromo-1-buteno, seguido por la reducción del grupo nitrilo con DIBAL-H para dar los alquenilaldehídos intermediarios, los cuales fueron finalmente sometidos a una reacción de ozonólisis.

Índice general

1. Objetivo	2
2. Introducción	3
2.1 Reacciones de la piridina	3
2.2 Predicciones	4
2.3 Sustitución electrofílica	5
3. Antecedentes	7
3.1 Métodos sintéticos generales de piridinas	7
3.2 Métodos sintéticos para piridinas 3-sustituidas	7
3.2.1 A partir de piridinas 3-sustituidas	7
3.2.1.1 Alquilación de 3-metilpiridina ó 3-picolina (β -picolina)	7
3.2.1.2 A partir de piridinas 3-carbonil funcionalizadas	7
3.2.1.2.1 A partir de 3-piridinocarboxaldehído	8
3.2.1.2.2 A partir de ácido 3-piridinocarboxílico	8
3.2.1.2.3 A partir de 3-piridinopropanol	9
3.2.1.3 A partir de 3-bromopiridina	9
3.2.2 Métodos descubiertos por casualidad o serendipia	10
3.2.3 A partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos	11
3.2.3.1 El método de Knoevenagel	11
3.2.3.2 Métodos industriales	12
3.2.3.3 Alquilación de nitrilos	13
4. Idea	14
5. Resultados y discusión	15
5.1 Reacción de alquilación	15
5.2 Reacciones de reducción, ozonólisis y ciclización	18
6. Desarrollo experimental	23
6.1 Reacción de alquilación	24
6.2 Reacción de reducción	26
6.3 Reacción de ozonólisis	27
6.4 Reacción de ciclización	28
7. Conclusiones	30
8. Bibliografía	31
9. Apéndice	34

1 OBJETIVO

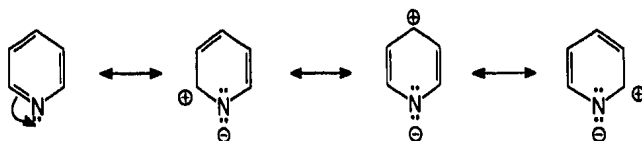
Obtener piridinas 3-sustituidas con sustituyentes alquilo o arilo, mediante un nuevo método sintético.

2 INTRODUCCIÓN

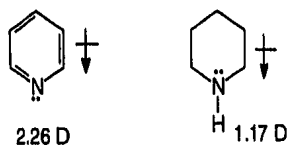
La piridina (azabenceno) es un compuesto heterocíclico aromático de seis miembros con un nitrógeno. Como el benceno, la piridina es plana, estando ligeramente deformado el hexágono debido a que los enlaces C-N son más cortos que los enlaces C-C, todos los átomos del hexágono tienen hibridación sp^2 . La piridina obedece la regla de Hückel, $4n+2 = \text{número de electrones-}\pi$, para $n=1$, por lo anterior podemos considerar aromática a la piridina.

2.1 Reacciones de la piridina ⁽¹⁾.

La piridina es un sistema aromático con 6 electrones π , de los llamados π -deficientes; la química del mismo está determinada por el efecto del nitrógeno electronegativo. La reactividad de la piridina se puede racionalizar fácilmente mediante la teoría de unión-valencia y la teoría de los orbitales moleculares (MO). Estructuras de resonancia de acuerdo a la unión valencia.

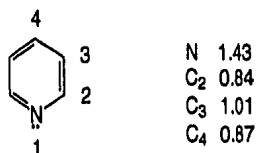


Como apoyo a la deslocalización de electrones propuesta, la piridina muestra un momento dipolo pronunciado.



La teoría de unión-valencia predice por lo tanto una densidad electrónica reducida en los átomos de carbono 2, 4 y 6 y un incremento de la densidad electrónica en el átomo de nitrógeno.

Los cálculos de orbitales moleculares confirman rotundamente la deslocalización supuesta por la teoría anterior, así las densidades de electrones π calculadas por el método de Hückel extendido dan los valores siguientes ⁽²⁾:



2.2 Predicciones.

Se espera que la sustitución electrofílica aromática sea en general, difícil de realizar.

Si llega a ocurrir la sustitución electrofílica, ésta debe de realizarse en el C-3. Debe existir una gran tendencia de los electrófilos para atacar el átomo de nitrógeno, como consecuencia de este hecho el aducto formado hace todavía más difícil que los electrófilos se adicionen a los átomos de carbono del anillo aromático, pero a su vez este hecho favorece la adición de nucleófilos.



Muy poco reactivo hacia los electrófilos, pero muy reactivo a los nucleófilos.

La sustitución nucleofílica debe ocurrir en los átomos de carbono 2, 4 y 6.

Las predicciones de la teoría unión-valencia y la teoría de orbitales moleculares están ampliamente confirmadas por los hechos experimentales, donde ha quedado plenamente demostrado, que el producto cinético de las reacciones de sustitución electrofílica es la coordinación del electrófilo con el nitrógeno, formándose la sal de piridonio, esto hace menos susceptibles a los átomos de carbono del anillo hacia el ataque por electrófilos, sin embargo cuando este ataque llega a suceder, la posición 3 es preferida sobre las posiciones 2, 4 y 6, ya que los intermediarios que se forman son más estables. Asimismo las reacciones de sustitución nucleofílica son muy conocidas y ocurren preferentemente en las posiciones 2 y 6. Cuando estas están bloqueadas sucede en el C-4. Estas tres posiciones están activadas por el átomo de nitrógeno hacia el ataque nucleofílico.

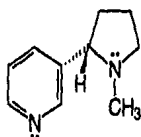
En suma podemos decir que la sustitución electrofílica en la piridina es muy difícil de llevar a cabo y cuando sucede es en el C-3, en cuanto a la sustitución nucleofílica ésta sucede más fácilmente, siendo el ataque al C-2.

2.3 Sustitución Electrofílica.

Como ha quedado establecido en el párrafo anterior la sustitución electrofílica en el anillo de la piridina es una reacción difícil de efectuar; si bien es cierto que ocurre en el carbono 3, también lo es que los rendimientos son malos y solo sucede esta reacción con electrófilos muy reactivos y condiciones drásticas. Así la acilación de Friedel-Crafts y otras acilaciones nunca se han podido realizar de manera directa con la piridina, esto también es correcto para la alquilación directa de este heterociclo. Estos hechos hacen imposible obtener piridinas 3-alkil o 3-aci-sustituidas de manera directa a partir de la piridina, por lo que ha sido necesario desarrollar otros métodos sintéticos para preparar este tipo de compuestos siendo este un reto sintético que ha sido resuelto de varias maneras como se discutirá más adelante.

Los compuestos orgánicos que tienen el anillo de la piridina en su estructura son muy importantes en química heterocíclica, numerosos agroquímicos y fármacos son derivados de la piridina⁽³⁾.

Muchos alcaloides piridínicos son conocidos, la química y síntesis de los mismos ha sido reseñada⁽⁴⁾, sin duda el producto natural más conocido que corresponde estructuralmente a una piridina 3-sustituida es la (S)-(-)-Nicotina, cuya fórmula se muestra a continuación:



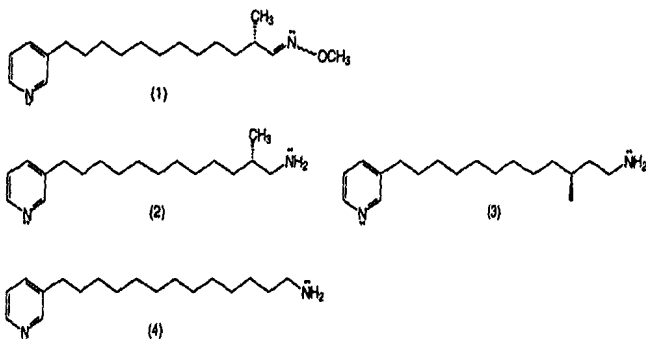
Esta sustancia tiene como actividad biológica principal ser el principio adictivo que se encuentra en las plantas de *Nicotinum tabacum* y *Nicotinum rustica*.⁽⁵⁾

La Nicotinamida ó 3-Piridíncarboxamida es un componente estructural de dos coenzimas muy importantes: la Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD) y su correspondiente fosfato (NADP).

Varias metil y etilpiridinas están disponibles en gran escala procedentes de la carbonización y destilación de la hulla. La 3-metilpiridina es comercial y es una materia prima importante para preparar otras piridinas 3-sustituidas como se comentará en los antecedentes de esta tesis.

Se sabe que las 3-alkilpiridinas son productos que se encuentran como sustituyentes del aceite de hulla, así por ejemplo recientemente fue informada la síntesis de la 3-pentadecilpiridina presente en él.⁽⁶⁾

Muy recientemente, han sido aislados de esponjas marinas numerosos alcaloides que son piridinas 3-alkil sustituidas, funcionalizadas en el extremo de la cadena, estos productos poseen actividad antimicrobiana y antineoplásica, a esta clase de compuestos pertenecen por ejemplo: la (±)-ikimina A (1), la nifafesina C y D (2,3), la teoneladina C (4), la síntesis de éstos compuestos es un campo muy activo actualmente.⁶⁷



En nuestro laboratorio hemos emprendido desde hace algunos años un programa de investigación que tiene como objetivo preparar compuestos heterocíclicos mediante métodos sintéticos que sean fáciles, cortos y versátiles, en esta tesis informamos un nuevo método de síntesis de piridinas 3-sustituidas a partir de nitrilos la cual pensamos es una aportación interesante a la metodología sintética conocida para este tipo de compuestos.

3 ANTECEDENTES

3.1 Métodos sintéticos generales de piridinas.

La síntesis de piridinas es un campo muy activo desde el siglo pasado, frecuentemente aparecen publicadas nuevas aproximaciones sintéticas para preparar este tipo de compuestos, en este trabajo no se mencionarán todos los métodos existentes ⁽⁶⁾, nos limitaremos tan solo a describir las principales metodologías sintéticas que permiten obtener piridinas 3-sustituidas.

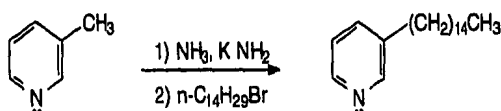
3.2 Métodos sintéticos para piridinas 3-sustituidas:

3.2.1 A partir de piridinas 3-sustituidas.

La disponibilidad de varias piridinas 3-sustituidas comercialmente ha dado lugar a que sean utilizadas para preparar otras piridinas 3-sustituidas por transformaciones del grupo funcional presente o aprovechando las propiedades químicas de dichos sustituyentes.

3.2.1.1 Alquilación de 3-metilpiridina ó 3-picolina (β -picolina).

Como es conocido los hidrógenos de los metilos unidos a un anillo de piridina presentan cierta acidez, esto ha originado que muchas piridinas se preparen aprovechando esta propiedad, así por ejemplo, la 3-pentadecilpiridina se preparó recientemente por alquilación del anión de la 3-metilpiridina, que es un producto comercial, con el bromuro de n-tetradecilo como se indica a continuación. ⁽⁶⁾

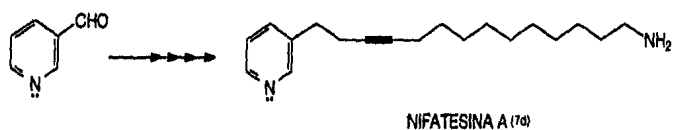
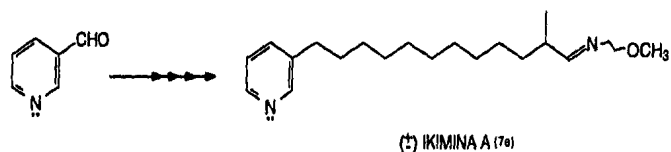


3.2.1.2 A partir de piridinas 3-carbonil funcionalizadas.

El 3-piridíncarboxaldehído, la 3-acetilpiridina, el ácido 3-piridíncarboxílico (ácido nicotínico) y sus ésteres metílico y etílico son comerciales, estas materias primas han sido utilizadas amplia y frecuentemente en la síntesis de otras piridinas 3-sustituidas a manera de ejemplos se mencionan los siguientes casos:

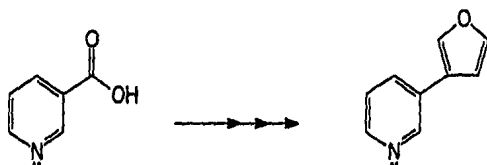
3.2.1.2.1 A partir de 3-piridíncarboxaldehído.

A continuación se mencionan dos ejemplos representativos de la utilidad de esta materia prima:



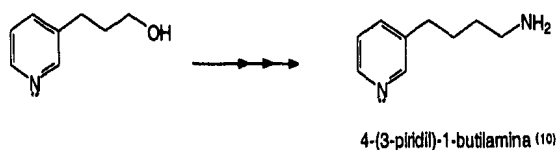
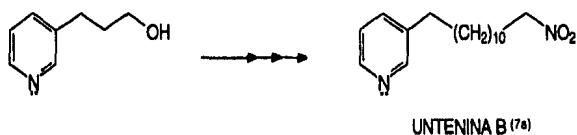
3.2.1.2.2 A partir de ácido 3-piridíncarboxílico.

Frecuentemente la síntesis de piridinas 3-heteroaril sustituidas se realiza a partir de la correspondiente piridina 3-sustituida, en donde el sustituyente posee ya la funcionalidad necesaria para construir el anillo heterocíclico restante, por ejemplo:⁽⁹⁾



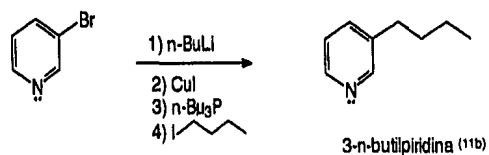
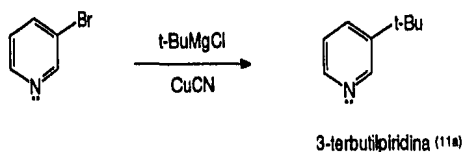
3.2.1.2.3 A partir de 3-piridínpropanol.

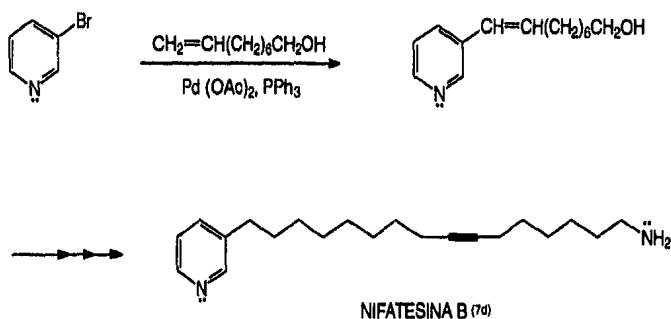
Muchos compuestos que son piridinas 3-sustituídas han sido preparadas a partir del 3-piridínpropanol, cuyo nombre sistemático es 3-(3-piridín)-1-propanol, que es un compuesto comercial relativamente barato. Mediante transformaciones de grupos funcionales y reacciones clásicas en síntesis orgánica como la de Wittig, acilación de Friedel-Crafts, alquilación de alquinos, entre otras. Como ejemplos del empleo de esta materia prima mencionaremos los siguientes:



3.2.1.3 A partir de 3-bromopiridina.

Este compuesto es comercial y se ha empleado en reacciones de acoplamiento de tipo organometálico para preparar piridinas 3-sustituídas, a continuación se mencionan algunos ejemplos:

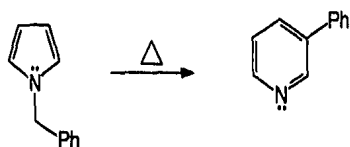




3.2.2 Métodos descubiertos por casualidad ó serendipia.

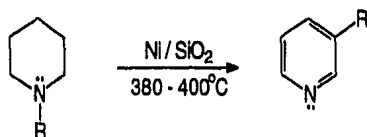
En este párrafo daremos cuenta de aquellos métodos sintéticos para obtener piridinas 3-sustituidas que todo parece indicar fueron descubiertos por casualidad.

El primero de ellos consiste en la pirólisis de N-bencilpirrol, para dar como producto la 3-fenilpiridina: ⁽¹²⁾

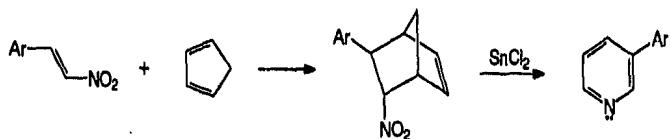


Sería interesante estudiar de nuevo ésta transposición, para conocer los alcances y limitaciones de la misma.

El segundo consiste en la deshidrogenación con transposición de piperidinas N-sustituidas: ⁽¹³⁾



El tercero es un método que permite obtener 3-aril y 3-heteroaril piridinas, donde se obtiene un resultado químico totalmente inesperado: ⁽¹⁴⁾



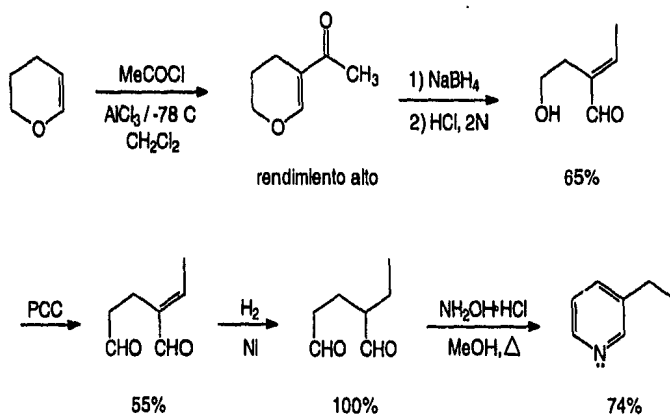
El método parece general para este tipo de compuestos, ya que funcionó para Ar=fenilo, *p*-tolilo, β -naftilo y 2-furilo.

3.2.3 A partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos.

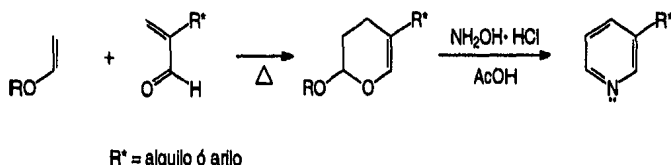
3.2.3.1 El método de Knoevenagel.

Desde su descubrimiento en 1894 por Knoevenagel ⁽¹⁵⁾ la ciclización de compuestos 1,5-dicarbonílicos con hidroxilamina es uno de los métodos más empleados para obtener piridinas. ⁽¹⁶⁾

La reacción de ciclización de glutaraldehídos α -sustituídos (1,5-dialdehídos) es una ruta excelente para obtener piridinas 3-sustituídas. El principal problema es que este tipo de compuestos con frecuencia no son fáciles de preparar, por ejemplo el α -etilglutaraldehído necesario para obtener la 3-etilpiridina mediante este método se preparó como se indica a continuación: ⁽¹⁷⁾



Muy pocos métodos permiten obtener a partir de precursores sencillos el anillo de la piridina que contenga sustituyentes alquilo o arilo en la posición 3 de una manera directa. Una aportación muy interesante a la resolución de este problema es la informada por Carlo Botteghi ⁽¹⁸⁾ y que se describe a continuación:

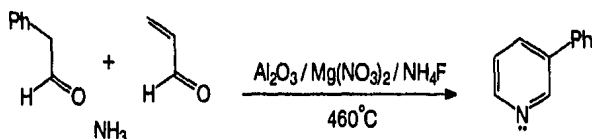


Como puede observarse este método utiliza dihidropiranos 2,5-disustituidos donde el sustituyente en la posición 5 puede tener un centro estereogénico lo que permite obtener piridinas 3-sustituidas ópticamente activas.

Si se observa, el dihidropirano 2,5-disustituido que se utiliza como materia prima corresponde a un glutaraldehído 2-sustituido doblemente "autoprotectido" como éter de enol uno de los grupos aldehído y como acetal interno el otro, este tipo de compuestos al ser tratados con hidroxilamina en medio ácido generan el correspondiente glutaraldehído 2-sustituido, formando posteriormente el producto de ciclización que es la piridina 3-sustituida.

3.2.3.2 Métodos Industriales.

Existen informados varios métodos para preparar piridinas 3-sustituidas industrialmente el más utilizado es el que emplea, por ejemplo para el caso de la 3-fenilpiridina, la reacción catalítica en fase gaseosa de fenilacetaldehído con acroleína y amoníaco: ⁽¹⁹⁾



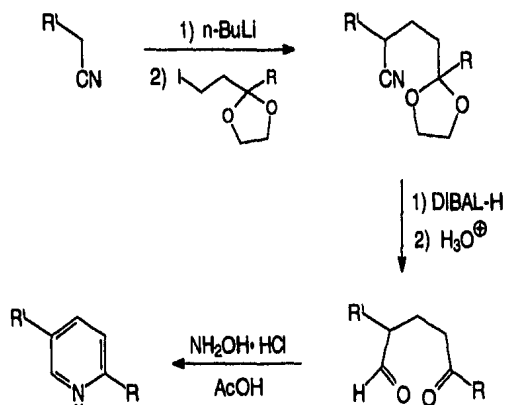
Como se ve este método requiere de temperaturas muy elevadas, hecho que lo limita.

Obviamente se puede usar en lugar de fenilo otros sustituyentes tanto alifáticos como aromáticos. Aunque el mecanismo no está determinado no es difícil suponer que dadas las materias primas y lo básico del catalizador lo primero que se forma es el producto de adición 1,4 esto es el correspondiente glutaraldehído 2-sustituido el cual con el amoníaco forma la 1,4-dihidropiridina intermedia, la cual al final se deshidrogena para dar la piridina 3-sustituida.

3.2.3.3 Alquilación de nitrilos.

En nuestro grupo de trabajo existe el interés por sintetizar compuestos heterocíclicos desde hace algunos años, nos hemos puesto como condición que los métodos de síntesis sean cortos, versátiles y que utilicen reacciones sencillas y conocidas.

Para resolver el problema de sintetizar piridinas 3-sustituidas desarrollamos la síntesis que se muestra a continuación: ⁽²⁰⁾



Para $R = H$; piridinas 3-sustituidas.

Para $R =$ alquilo; piridinas 2,5-disustituidas.

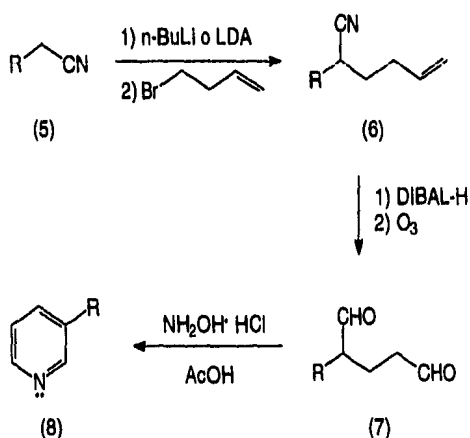
Este método resultó ser una buena aproximación para obtener este tipo de compuestos, sin embargo tiene las siguientes desventajas:

- Los yodoacetales necesarios no son comerciales siendo necesarios prepararlos.
- Este tipo de compuestos se descomponen con facilidad y es necesario utilizarlos recién preparados.
- La electrofilia de los yodoacetales es baja.

4 IDEA

Para hacer más eficiente el método desarrollado por nosotros y descrito anteriormente, se pensó en sustituir los yodoacetales por un agente electrofílico más accesible y estable, esto se logró al ver que el 4-bromo-1-buteno es comercial, el cual reúne las características de electrofilia necesarias para efectuar la reacción de alquilación y es estable.

De esta manera se pensó en la siguiente ruta sintética para preparar piridinas 3-sustituidas.

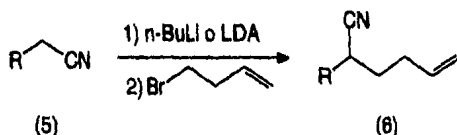


En donde ahora el grupo nitrilo sigue siendo el precursor de uno de los grupos aldehídos necesarios y la doble ligadura terminal es el grupo funcional latente para obtener el otro y así generar el glutaraldehído 2-sustituido (7) necesario.

Para nuestra fortuna esta idea fue posible realizarla experimentalmente como se verá en los páginas siguientes.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Reacción de alquilación.



La reacción implica una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) entre el nitrilo (5) y el correspondiente 4-bromo-1-buteno, para formar el producto de sustitución deseado (6).

Para esta reacción se utilizaron nitrilos alifáticos o aromáticos (5) usando n-BuLi o LDA como bases, la reacción se efectuó a bajas temperaturas en THF ó benceno como disolventes y un equivalente de 4-bromo-1-buteno, obteniéndose de esta manera los alquilenitrilos (6) en buenos rendimientos como se muestra en la siguiente tabla:

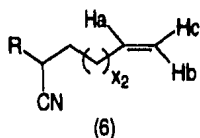
Nitrilos	R	Base	Producto	Rendimiento %
5a	fenilo	n-BuLi	6a	94
5b	3,4-dimetoxifenilo	n-BuLi	6b	83
5c	3,4-dioximetilfenilo	n-BuLi	6c	71
5d	2-naftilo	n-BuLi	6d	48
5e	bencilo	LDA	6e	72
5f	3-tienilo	LDA	6f	62
5g	n-propilo	LDA	6g	57
5h	n-decilo	LDA	6h	51

Los compuestos fueron caracterizados satisfactoriamente por espectroscopía de Infrarrojo y RMN¹H.⁽²¹⁾

Las bandas principales en Infrarrojo (ν, cm⁻¹, película) son el alargamiento del triple enlace carbono-nitrógeno del nitrilo (2260-2240) y el alargamiento del enlace carbono-carbono vinílico (1640).

Compuesto	R	(-CN)	(-CH=CH ₂)	Espectro No
6a	fenilo	2240	1640	1
6b	3,4-dimetoxifenilo	2238	1640	4
6c	3,4-dioximetilfenilo	2240	1640	6
6d	2-naftilo	2244	1641	9
6e	bencilo	2238	1640	11
6f	3-tienilo	2240	1640	13
6g	n-propilo	2236	1642	15
6h	n-decilo	2238	1642	17

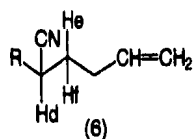
En resonancia magnética de protón (RMN¹H, δ ppm, CDCl₃), las constantes de acoplamiento para el sistema vinílico son muy características; el acoplamiento *trans* (12-18 Hertz) es mayor que el *cis* (6-12 Hertz) y el acoplamiento *gem* (0-2 Hertz) es muy pequeño.



Para el **Hidrógeno a** se observan cuatro constantes de acoplamiento, el acoplamiento *trans* (J_{a-b}), el *cis* (J_{a-c}) y el alílico (J_{a-x_2}), como se muestran en la siguiente tabla:

Comp.	R	δH_a , (dddd)	J_{a-b}	J_{a-c}	J_{a-x_2}	Esp. No
6a	fenilo	5.7	16.9	10.3	6.5, 6.4	2
6b	3,4-dimetoxifenilo	5.7	16.9	10.3	6.5, 6.4	5
6c	3,4-dioximetilfenilo	5.7	16.9	10.2	6.6, 6.4	7
6d	2-naftilo	5.8	16.9	10.3	6.5, 6.3	10
6e	bencilo	5.7	16.9	10.2	7.0, 6.2	12
6f	3-tienilo	5.7	17.0	10.3	6.5, 6.5	14
6g	n-propilo	5.7	17.1	9.9	6.3, 6.3	16
6h	n-decilo	5.7	16.9	10.2	6.8, 6.6	18

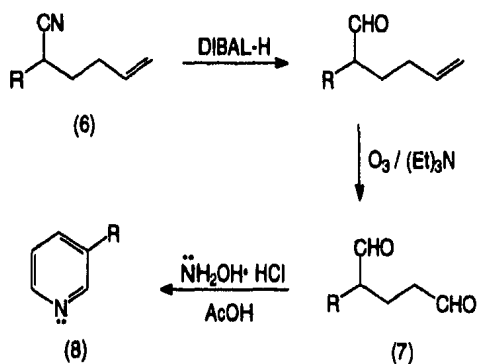
Para los **Hidrógenos b, c y alílicos** se observan señales múltiples.



El **Hidrógeno d** que se encuentra en un centro estereogénico se acopla con los **Hidrógenos e y f** del metileno vecino, los cuales no son geoméricamente equivalentes, debido a esto se observan dos diferentes constantes de acoplamiento (J_{d-e} , J_{d-f}), parece que el tamaño de R determina esto, porque para el compuesto 6f, con sustituyente tienilo (que no es muy grande), hace que los giros C-C sean rápidos observándose una señal triple.

Comp.	R	δH_d	multiplicidad	J	Esp. No
6a	fenilo	3.8	dd	J_{d-e} 8.3, J_{d-f} 6.3	2
6b	3,4-dimetoxifenilo	3.7	dd	J_{d-e} 8.2, J_{d-f} 6.6	5
6c	3,4-dioximetilfenilo	3.7	dd	J_{d-e} 8.4, J_{d-f} 6.6	7
6d	2-naftilo	3.9	dd	J_{d-e} 8.0, J_{d-f} 6.4	10
6e	bencilo	2.7	m	-----	12
6f	3-tienilo	3.8	t	7.4	14
6g	n-propilo	2.5	t	7.7	16
6h	n-decilo	2.5	m	-----	18

5.2 Reacciones de reducción, ozonólisis y ciclización.

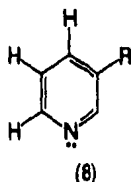


Los alquenilnitrilos (6) fueron sometidos sucesivamente a las siguientes reacciones; reducción del grupo nitrilo con DIBAL-H para formar los alquenilaldehídos, éstos sin purificar se hicieron reaccionar con ozono, seguido de un tratamiento reductivo con trietilamina, para obtener a los glutaraldehídos 2-sustituídos (7), éstos como productos crudos se ciclizaron por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en ácido acético, para dar piridinas 3-sustituídas (8) en rendimientos aceptables como se muestra a continuación.

Alquenilnitrilos	R	Producto	Rendimiento %
6a	fenilo	8a	65
6b	3,4-dimetoxifenilo	8b	70
6c	3,4-dioximetilfenilo	8c	60
6e	bencilo	8e	54
6f	3-tienilo	8f	43
6g	n-propilo	8g	28

Las piridinas 3-sustituídas (8) fueron caracterizadas satisfactoriamente por espectroscopía de Infrarrojo, RMN^1H , $RMN^{13}C$ así como por espectrometría de masas. A continuación, se discuten las señales más características:

En Infrarrojo (ν , cm^{-1} , película o pastilla) tres son las principales señales para las piridinas, de las cuales, dos de ellas son las mismas que presenta el benceno, estas son el alargamiento CH (3080-3010) y el alargamiento C=C, C=N (1600, 1300), hacemos mención de esto por que cinco piridinas aquí discutidas tienen sustituyentes arilo.

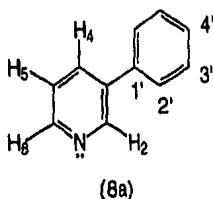


Sin embargo las bandas del doblamiento CH (810-750) debidas a los tres H adyacentes del anillo de la piridina 3-sustituida no pueden ser señales de algún sustituyente aromático por que ninguno presenta este patrón de sustitución.

En la siguiente tabla se muestran las señales discutidas en el párrafo anterior:

Comp.	R	C-H	C=C, C=N	C-H	Exp. No
8a	fenilo	3400, 3032	1582, 1472, 1406	814	20
8b	3,4-dimetoxifenilo	3402, 3000	1590, 1520, 1478	800	24
8c	3,4-dioximetilfenilo	3426, 3075	1608, 1512, 1478	802	27
8e	bencilo	3394, 3026	1602, 1574, 1422	780	31
8f	3-tienilo	3440, 3074	1572, 1524, 1472	784	34
8g	n-propilo	3388, 3028	1576, 1474	790	37

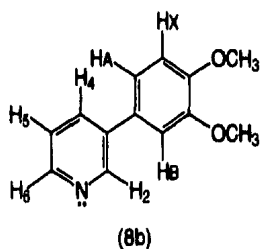
En resonancia magnética de protón (RMN^1H , δ ppm, CDCl_3), el desplazamiento químico de los protones de las piridinas es como sigue (de campo-bajo a campo-alto) H-2, H-6, H-4 y H-5. No fue posible realizar la espectroscopía de resonancia magnética de carbono-13 (RMN^{13}H , δ ppm, CDCl_3) de todas las piridinas, sólo se mencionarán los espectros que se realizaron. En espectrometría de masas por impacto electrónico (m/z , IE) se mencionarán las señales con mayor porcentaje de fragmentación.



RMN^1H (Espectro No 21) 8.8 (1H₂, d, J₂₋₄ 1.5), 8.5 (1H₆, dd, J₅₋₆ 4.8, J₄₋₆ 1.6), 7.8 (1H₄, ddd, J₄₋₅ 7.9, J₂₋₄ y ₄₋₆ 1.7, 1.6), 7.5-7.3 (5H, m), 7.37-7.3 (1H₅, m).

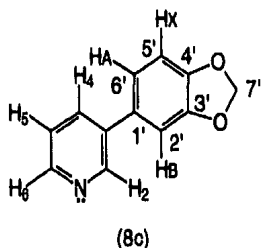
RMN^{13}C (Espectro No 22) C₂ 148.533, C₆ 148.423, C_{1'} 137.936, C₄ 136.716, C₃ 134.381, C_{3'} 129.129, C_{4'} 128.14, C_{2'} 127.211, C₅ 123.564.

m/z (IE), (Espectro No 23) 154.95 (M⁺, 100%), 126.95 (M-H, -HCN, 12).



RMN¹H (Espectro No 25) 8.8 (1H₂, s), 8.5 (1H₆, d, J₄₋₆ 2.7), 7.8 (1H₄, dd, J₄₋₅ 7.9, J₂₋₄ 1.7), 7.3 (1H₅, dd, J₄₋₅ 7.8, J₅₋₆ 4.7), 7.1 (1H_A, dd, J_{A-X} 8.3, J_{A-B} 2.1), 7.0 (1H_B, d, J_{A-B} 2.1), 6.9 (1H_X, d, J_{A-X} 8.3), 3.95 (3H, s, *p*-OCH₃), 3.93 (3H, s, *m*-OCH₃).

m/z (IE), (Espectro No 26) 216 (M+1, 17%), 215 (M⁺, 100%), 172 (M -CH₃, -CO, 53).

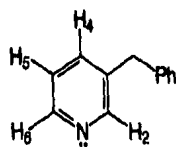


p.f. 82-84°C.

RMN¹H (Espectro No 28) 8.7 (1H₂, s ba), 8.5 (1H₆, d ba, J₅₋₆ 4.0), 7.7 (1H₄, ddd, J₄₋₅ 8.0, J₂₋₄ y 4-6 1.7), 7.2 (1H₅, dd, J₄₋₅ 7.3, J₅₋₆ 4.7), 7.0-6.9 (1H_A, dd, J_{A-X} 8.4, J_{A-B} 1.8), 7.0 (1H_B, d, J_{A-B} 1.8), 6.8 (1H_X, d, J_{A-X} 8.5), 5.9 (2H, s).

RMN¹³C, (Espectro No 29) C₂ 148.403, C₆, 4' y 3' 147.863, C₄ 136.417, C₃ 134.091, C_{1'} 131.871, C₅ 123.488, C_{6'} 120.801, C_{5'} 108.833, C_{2'} 107.451, C_{7'} 101.298.

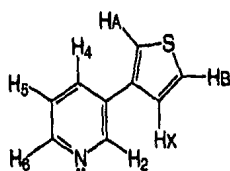
m/z (IE), (Espectro No 30) 200.05 (M+1, 12%), 199.05 (M⁺, 100%), 198.05 (M -H, 71).



(8e)

RMN¹H (Espectro No 32) 8.48 (1H₂, d, J₂₋₄ 1.7), 8.43 (1H₆, dd, J₅₋₆ 4.8, J₄₋₆ 1.5), 7.4 (1H₄, ddd, J₄₋₅ 7.9, J₂₋₄ 1.5), 7.3-7.1 (6H, m), 3.9 (2H, s).

m/z (IE), (Espectro No 33) 170 (M+1, 34%), 169 (M⁺, 100%), 141 (M -H, -H, -CN, 16).

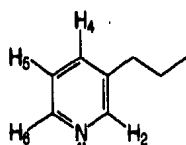


(8f)

p.f. 71-72°C.

RMN¹H (Espectro No 35) 8.8 (1H₂, s), 8.5 (1H₆, d ba, J₅₋₆ 4.0), 7.8 (1H₄, ddd, J₄₋₅ 8.0, J₂₋₄ 1.6), 7.5 (1H_A, dd, J_{A-B} 2.9, J_{A-X} 1.4), 7.4 (1H_B, dd, J_{B-X} 5.0, J_{A-B} 2.9), 7.37 (1H_X, dd, J_{B-X} 5.0, J_{A-X} 1.4), 7.3 (1H₅, ddd, J₄₋₅ 7.9, J₅₋₆ 4.8, J₂₋₅ 0.7).

m/z (IE), (Espectro No 36) 162 (M+1, 12%), 161 (M⁺, 100%), 160 (M -H 20).



(8g)

RMN¹H (Espectro No 38) 8.4 (1H₂, d, J₂₋₄ 1.7), 8.3 (1H₆, dd, J₅₋₆ 4.7, J₄₋₆ 1.6), 7.4 (1H₄, td, J₄₋₅ 7.6, J₂₋₄ 2.1), 7.1 (1H₆, dd, J₄₋₅ 6.9, J₅₋₆ 4.7), 2.5 (2H, t, J 7.3), 1.5 (2H, sexteto, J 7.6), 0.9 (3H, t, J 7.3).

m/z (IE), (Espectro No 39) 120.95 (M⁺, 39%), 91.95 (M - C₂H₅, 100), 64.90 (M - HCN, 14).

En dos de las seis piridinas (8c y 8f) el H-6 aparece como una señal doble banda ancha (d ba) y no, como se esperaba, doble de dobles (dd). Similares observaciones han sido hechas por otros autores en esta serie de piridinas 3-sustituídas.⁽²²⁾

Se lograron obtener por el método antes mencionado, seis piridinas 3-sustituídas, las cuales, se muestran en la siguiente tabla con sus respectivos rendimientos totales:

Compuesto	Nombre	Rendimiento total %
8a	3-fenilpiridina	61
8b	3-(3',4'-dimetoxifenil) piridina	58
8c	3-(3',4'-dioximetilfenil) piridina	43
8e	3-bencilpiridina	39
8f	3-(3'-tienil) piridina	27
8g	3-n-propilpiridina	16

6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Generalidades.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns. Los espectros de RMN fueron registrados en CDC13, con tetrametilsilano como estándar interno en los espectrómetros Varian Gemini (200 MHz), Varian VXR (300 MHz) -para el compuesto (8c)- y Varian EM-390 -para el compuesto (8g)-. Los valores de J son dados en Hertz; las multiplicidades -en partes por millón (ppm)- son las siguientes: banda ancha (ba), señal simple (s), doble (d), doble de dobles (dd), doble de doble de doble (ddd), doble de doble de doble de doble (dddd), doble triple (dt), triple (t), múltiple (m).

Los espectros de Masas fueron registrados en los espectrómetros Hewlett-Packard modelo 5945A y Hewlett-Packard modelo 5988A ambos mediante la técnica de Impacto Electrónico (70 eV).

Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro FTIR Perkin-Elmer 1600. Las determinaciones se realizaron en película o en pastilla de KBr, las unidades se expresan en cm^{-1} .

Se burbujó ozono con un aparato Polymetrics modelo T-816.

Las cromatografías en columna y en columna *flash* fueron llevadas a cabo en sílica gel Merck (230-400 mesh).

Antes de medir el p.f. de los productos 8c y 8f, estos fueron recrystalizados de éter-hexano.

Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro. Las soluciones fueron concentradas usando un evaporador rotatorio a presión reducida.

Todos los reactivos empleados fueron adquiridos de Aldrich. Cuando no se menciona la concentración molar de DIBAL-H es porque se encontraba puro.

El tetrahidrofurano (THF) fue destilado sobre sodio benzofenona previo a usarse.

El benceno se destiló sobre hidruro de calcio y también sobre sodio.

El diclorometano y el ácido acético fueron utilizados sin previa destilación.

6.1 Reacción de alquilación.

Obtención de 2-fenil-5-hexenonitrilo (6a).

En un matraz bola de una boca, seco y con agitador magnético, colocar una solución 1 g (8.5 mmoles) de fenilacetoneitrilo (5a) en 10 ml de THF, bajo atmósfera de N₂, a -78°C, adicionar gota a gota 5.8 ml (9.38 mmoles) de n-butil-litio 1.6 M, después de 20 minutos de reacción, agregar lentamente una solución 1.15 g (8.5 mmoles) de 4-bromo-1-buteno en 10 ml de THF, la reacción se mantiene en agitación a -78°C durante dos horas, al término de este tiempo, se deja subir la temperatura a ambiente y se mantiene por espacio de 12 horas. Después, se agregan, a la mezcla de reacción, 20 ml de agua, el producto se extrae 3 veces con 15 ml c/u de acetato de etilo. El producto se purifica por cromatografía *flash*, dando el compuesto (6a) (1.37 g, 94%) como un aceite. IR 3068, 2930, 2240, 1640, 1494, 1452, 918, 756, 700; RMN¹H 7.39-7.3 (5H, m), 5.7 (1H, dddd, J 16.9, 10.3, 6.5 y 6.4), 5.1-5.0 (2H, m), 3.8 (1H, dd, J 8.3 y 6.3), 2.3-2.1 (2H, m), 2.1-1.9 (2H, m); RMN¹³C 136.1, 135.7, 129.1, 128.1, 127.3, 120.6, 116.6, 36.5, 34.9, y 30.9.

Para la formación de los siguientes compuestos se utilizó el procedimiento descrito para la obtención del compuesto (6a).

Obtención de 2-(3',4'-dimetoxifenil)-5-hexenonitrilo (6b).

Reacciona 1.0 g (5.64 mmoles) de 3,4-dimetoxifenilacetoneitrilo (5b) con 2.5 ml (6.2 mmoles) de n-butil-litio 2.5 M, después, agregar, 0.76 g (5.64 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (6b) (1.08 g, 83%) como un aceite. IR 3000, 2934, 2238, 1710, 1640, 1592, 1516, 1260, 1144, 1026; RMN¹H 6.8-6.7 (3H, m), 5.7 (1H, dddd, J 16.9, 10.3, 6.5 y 6.4), 5.1-5.0 (2H, m), 3.8 (3H, s), 3.8 (3H, s), 3.7 (1H, dd, J 8.2 y 6.6), 2.2-2.1 (2H, m) y 2.1-1.8 (2H, m).

Obtención de 2-(3',4'-dioximetilfenil)-5-hexenonitrilo (6c).

Reaccionan 2.5 g (15.5 mmoles) de 3,4-dioximetilfenilacetoneitrilo (5c) con 6.8 ml (17.06 mmoles) de n-butil-litio 2.5 M, después, agregar, 2.09 g (15.5 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (6c) (2.37 g, 71%) como un aceite. IR 3076, 2978, 2904, 2240, 1640, 1504, 1490, 1444, 1250, 1040, 924; RMN¹H 6.7 (1H, dd, J 4.3 y 1.2), 6.7 (1H, dd, J 4.3 y 0.9), 6.7 (1H, s), 5.9 (2H, s), 5.7 (1H, dddd, J 16.9, 10.2, 6.6 y 6.4), 5.1-5.0 (2H, m), 3.7 (1H, dd, J 8.4 y 6.6), 2.2-2.1 (2H, m), 2.0-1.8 (2H, m); RMN¹³C 148.1, 147.4, 136.0, 129.2, 120.7, 116.6, 108.5, 107.6, 101.3, 36.0, 34.8, y 30.7.

Obtención de 2-(2'-nail)-5-hexenonitrilo (5d).

Utilizando benceno como disolvente en lugar de THF. Reaccionan 1.5 g (8.97 mmoles) de 2-naftilacetronitrilo (5d) con 3.9 ml (9.83 mmoles) de n-butillio 2.5 M, después, agregar, 1.2 g (8.9 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (5d) (0.96 g, 48%) como un aceite. IR 3020, 2244, 1710, 1641, 1510, 1224, 1213, 923, 818; RMN¹H 7.8-7.7 (4H, m), 7.5-7.2 (3H, m), 5.8 (1H, dddd, J 16.9, 10.3, 6.5 y 6.3), 5.1-5.0 (2H, m), 3.9 (1 H, dd, J 8 y 6.4), 2.3-2.2 (2H, m) y 2.1-2.0 (2H, m).

Obtención de 2-bencil-5-hexenonitrilo (5e).

En un matraz bola de una boca, seco y con agitador magnético, colocar una solución 2.3 ml (17.14 mmoles) de di-isopropilamina en 15 ml de THF, bajo atmósfera de N₂, a -78°C, adicionar gota a gota 6.8 ml (17.14 mmoles) de n-butillio 2.5 M, después de 15 minutos de reacción, agregar lentamente 1.5 g (11.43 mmoles) de 3-fenilpropionitrilo (5e), el cual, se encuentra disuelto en 3 ml (17.14 mmoles) de hexametilfosforotriamida (HMPA), después de 30 minutos de reacción, agregar gota a gota una solución 1.54 g (11.43 mmoles) de 4-bromo-1-buteno en 5 ml de THF, la reacción se mantiene en agitación a -78°C por dos horas, al término de este tiempo, se deja subir la temperatura a ambiente y se deja reaccionando por espacio de 12 horas. Después, se agregan, 30 ml de agua, el producto se extrae con acetato de etilo. El producto se purifica por cromatografía flash, dando el compuesto 6e (1.52 g, 72%) como un aceite. IR 3068, 3030, 2930, 2860, 2238, 1640, 1496, 1452, 918, 740, 700; RMN¹H 7.3-7.2 (5H, m), 5.7 (1H, dddd, J 16.9, 10.2, 7.0 y 6.2), 5.1-5.0 (2H, m), 3.2-2.8 (2H, m), 2.8-2.7 (1H, m), 2.4-2.1 (2H, m) y 1.7-1.6 (2H, m).

Para las siguientes reacciones fue utilizado el procedimiento descrito en el párrafo anterior.

Obtención de 2-(3'-tienil)-5-hexenonitrilo (5f).

Reaccionan 2.1 ml (15.8 mmoles) de di-isopropilamina con 6.3 ml (15.8 mmoles) de n-butillio 2.5 M, después, agregar 1.5 g (12.17 mmoles) de 3-tienilacetronitrilo (5f) en 2.7 ml (15.8 mmoles) de HMPA, y 1.65 g (12.17 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (5f) (1.33 g, 62%) como un aceite. IR 3102, 2930, 2240, 1640, 1449, 1416, 918, 786; RMN¹H 7.3 (1H, dd, J 5.0 y 2.9), 7.2 (1H, dd J 3.0 y 1.4), 7.0 (1H, dd, 5.0 y 1.4), 5.7 (1H, dddd, J 17.0, 10.3, 6.5 y 6.5), 5.1-5.0 (2H, m), 3.8 (1H, t, J 7.4), 2.3-2.0 (2H, m) y 1.99-1.91 (2H m).

Obtención de 2-n-propil-5-hexenonitrilo (6g).

Reaccionan 4.2 ml (31.2 mmoles) de di-isopropilamina con 19.5 ml (31.2 mmoles) de n-butil-litio 1.6 M, después, agregar 2.0 g (24.05 mmoles) de valeronitrilo (**5g**) en 5.5 ml (31.2 mmoles) de HMPA, y 2.0 g (24.05 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (**6g**) (1.9 g, 57%) como un aceite. IR 2960, 2938, 2872, 2236, 1642, 1458, 916; RMN¹H 5.7 (1H, dddd, J 17.1, 9.9, 6.3 y 6.3), 5.2-4.9 (2H, m), 2.5 (1H, t, J 7.7), 2.4-2.1 (2H, m), 1.7-1.3 (6H, m) y 0.9 (3H, t).

Obtención de 2-n-decil-5-hexenonitrilo (6h).

Reaccionan 1.08 ml (8.27 mmoles) de di-isopropilamina con 3.3 ml (8.27 mmoles) n-butil-litio 2.5 M, después, agregar 1.0 g (5.51 mmoles) de cianuro de undeciló (**5h**) en 5 ml de THF, y 0.744 g (5.51 mmoles) de 4-bromo-1-buteno, dando el compuesto (**6h**) (0.654 g, 51%) como un aceite. IR 3080, 2926, 2854, 2238, 1642, 1464, 992, 920; RMN¹H 5.7 (1H, dddd, J 16.9, 10.2, 6.8 y 6.6), 5.1-5.0 (2H, m), 2.6-2.4 (1H, m), 2.3-2.1 (2H, m), 1.7-1.4 (6H, m), 1.2 (14H, s), 0.8 (3H, t, J 6); RMN ¹³C 133.2, 121.8, 118.6, 36.3, 31.9, 31.7, 31.5, 29.5, 29.3, 29.1, 27, 22.6 y 14.1.

6.2 Reacción de reducción.

Obtención de 2-fenil-5-hexenal.

En un matraz bola de una boca, seco y con agitador magnético, colocar una solución 1.36 g (7.94 mmoles) de 2-fenil-5-hexenonitrilo (**6a**) en 15 ml de benceno seco, bajo atmósfera de N₂, a 0°C, adicionar gota a gota 5.8 ml (8.79 mmoles) de DIBAL-H 1.5 M, después de 2 horas de reacción a 0°C agregar poco a poco 15 ml de HCl 2N, el producto se extrae 3 veces con 15 ml c/u de acetato de etilo. Obteniéndose 1.4 g de producto crudo, como un aceite, el cual, se somete a la siguiente reacción sin purificar.

Para las siguientes reacciones fue utilizado el procedimiento descrito en el párrafo anterior.

Obtención de 2-(3',4'-dimetoxifenil)-5-hexenal.

Reaccionan 0.9 g (3.9 mmoles) de 2-(3',4'-dimetoxifenil)-5-hexenonitrilo (**6b**) con 0.75 ml (4.2 mmoles) de DIBAL-H. Obteniéndose 0.92 g.

Obtención de 2-(3',4'-dioximetilfenil)-5-hexenal.

Reaccionan 2.28 g (10.6 mmoles) de 2-(3',4'-dioximetilfenil)-5-hexenonitrilo (**6c**) con 7.8 ml (11.6 mmoles) de DIBAL-H 1.5 M. Obteniéndose 2.32 g.

Obtención de 2-bencil-5-hexenal.

Reaccionan 1.58 g (8.5 mmoles) de 2-bencil-5-hexenonitrilo (**6e**) con 6.2 ml (9.38 mmoles) de DIBAL-H 1.5 M. Obteniéndose 1.6 g.

Obtención de 2-(3'-tienil)-5-hexenal.

Reaccionan 1.3 g (7.3 mmoles) de 2-(3'-tienil)-5-hexenonitrilo (**6f**) con 1.4 ml (7.9 mmoles) de DIBAL-H. Obteniéndose 1.27 g.

Obtención de 2-n-propil-5-hexenal.

Reaccionan 1.4 g (10.2 mmoles) de 2-n-propil-5-hexenonitrilo (**6g**) con 7.5 ml (11.2 mmoles) de DIBAL-H 1.5 M. Obteniéndose 1.3 g.

6.3 Reacción de ozonólisis.

Obtención de 2-fenilglutaraldehído (7a).

En un matraz seco, apropiado para burbujear ozono, colocar una solución 1.4 g de 2-fenil-5-hexenal en 30 ml de diclorometano, a -78°C, se burbujea ozono durante 5 minutos, al término de ese tiempo, para eliminar el ozono residual, se burbujea oxígeno durante 15 minutos y después nitrógeno por otros 15 minutos, después, agregar 2.3 ml (16.5 mmoles) de trietilamina, a -78°C, se continúa burbujear N₂ por 15 minutos. Obteniéndose 2.5 g de producto crudo, como un aceite, el cual, se somete a la siguiente reacción sin purificar.

Para las siguientes reacciones fue utilizado el procedimiento descrito en el párrafo anterior.

Obtención de 2-(3',4'-dimetoxifenil) glutaraldehído (7b).

Reaccionan 0.92 g de 2-(3',4'-dimetoxifenil)-5-hexenal con ozono durante 5 minutos y 1 ml (7.8 mmoles) de trietilamina. Obteniéndose 1.8 g.

Obtención de 2-(3',4'-dioximetilfenil) glutaraldehído (7c).

Reaccionan 2.3 g de 2-(3',4'-dioximetilfenil)-5-hexenal con ozono durante 3 minutos y 2.9 ml (21 mmoles) de trietilamina. Obteniéndose 5.7 g.

Obtención de 2-bencilglutaraldehído (7e).

Reaccionan 1.6 g de 2-bencil-5-hexenal con ozono durante 5 minutos y 2.4 ml (16.9 mmoles) de trietilamina. Obteniéndose 2.8 g.

Obtención de 2-(3'-fenil) glutaraldehído (7f).

Reaccionan 1.27 g de 2-(3'-fenil)-5-hexenal con ozono durante 2 minutos y 1.9 ml (13.8 mmoles) de trietilamina. Obteniéndose 3.3 g.

Obtención de 2-n-propilglutaraldehído (7g).

Reaccionan 1.3 g de 2-n-propil-5-hexenal con ozono durante 5 minutos y 2.6 ml (18.5 mmoles) de trietilamina. Obteniéndose 2.5 g.

6.4 Reacción de ciclización.

Obtención de 3-fenil piridina (8a).

En un matraz bola de una boca seco y con agitador magnético, colocar una solución 2.5 g de 2-fenilglutaraldehído (7a) y 1 g (15.6 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 25 ml de ácido acético, la solución se calienta a reflujo durante 2 horas, se elimina el disolvente. Después, se agregan, a la mezcla de reacción, 30 ml de agua, las sustancias que no reaccionaron se extraen 3 veces con 10 ml c/u de éter. Posteriormente, se agrega, a la mezcla de reacción, una solución saturada de NaOH hasta alcanzar pH básico, el producto se extrae 3 veces con 15 ml c/u de éter. El producto se purifica por cromatografía en columna, dando el compuesto (8a) (0.79 g, 65%) como un aceite. IR 3400, 3032, 1582, 1472, 1406, 1004, 814, 756, 706; RMN¹H 8.8 (1H, d, J 1.5), 8.5 (1H, dd, J 4.8 y 1.6), 7.8 (1H, ddd, J 7.9, 1.7 y 1.6), 7.5-7.3 (5H, m), 7.37-7.3 (1H, m); RMN¹³C 148.533, 148.423, 137.936, 136.716, 134.381, 129.129, 128.14, 127.211, 123.564; m/z (IE), 154.95 (M⁺, 100%), 126.95 (12).

Para las siguientes reacciones fue utilizado el procedimiento descrito en el párrafo anterior.

Obtención de 3-(3',4'-dimetoxifenil) piridina (8b).

Reaccionan 1.8 g de 2-(3',4'-dimetoxifenil)glutaraldehído (7b) con 0.58 g (9 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, dando el compuesto (8b) (0.58 g, 70%) como un aceite. IR 3402, 3000, 2930, 1590, 1520, 1478, 1398, 1254, 1222, 1146, 1026, 800, 712; RMN¹H 8.8 (1H, s), 8.5 (1H, d, J 2.7), 7.8 (1H, dd, J 7.9 y 1.7), 7.3 (1H, dd, J 7.8 y 4.7), 7.1 (1H, dd, J 8.3 y 2.1), 7.0 (1H, d, J 2.1), 6.9 (1H, d, J 8.3), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s); m/z (IE), 216 (M+1, 17%), 215 (M⁺, 100%), 172 (53).

Obtención de 3-(3',4'-dioximetilfenil) piridina (8c).

Reaccionan 5.7 g de 2-(3',4'-dioximetilfenil)glutaraldehído (7c) con 2 g (28.8 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, dando el compuesto (8c) (1.26 g, 60%) como un sólido, p.f. 82-84°C. IR (KBr) 3426, 3075, 2912, 1608, 1512, 1478, 1410, 1238, 1036, 928, 802, 706; RMN¹H 8.7 (1H, s ba), 8.5 (1H, d ba, J 4.0), 7.7 (1H, ddd, J 8.0 y 1.7), 7.2 (1H, dd, J 7.3 y 4.7), 7.0-6.9 (1H, dd, J 8.4 y 1.8), 7.0 (1H, d, J 1.8), 6.8 (1H, d, J 8.5), 5.9 (2H, s); RMN¹³C 148.403, 147.863, 136.417, 134.091, 131.871, 123.488, 120.801, 108.833, 107.451, 101.298; m/z (IE), 200.05 (M+1, 12%), 199.05 (M⁺, 100%), 198.05 (71).

Obtención de 3-bencil piridina (8e).

Reaccionan 2.8 g de 2-bencilglutaraldehído (7e) con 1.1 g (15.8 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, dando el compuesto (8e) (0.77 g, 54%) como un aceite. IR 3394, 3026, 2922, 1602, 1574, 1422, 1028, 780, 744, 714, 700; RMN¹H 8.48 (1H, d, J 1.7), 8.43 (1H, dd, J 4.8 y 1.5), 7.4 (1H, ddd, J 7.9 1.5 y 1.5), 7.3-7.1 (6H, m), 3.9 (2H, s); m/z (IE), 170 (M+1, 34%), 169 (M⁺, 100%), 141 (16).

Obtención de 3-(3'-lilil) piridina (8f).

Reaccionan 3.3 g de 2-(3'-lilil)glutaraldehído (7f) con 0.81 g (11.6 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, dando el compuesto (8f) (0.5 g, 43%) como un sólido, p.f. 71-72°C. IR (KBr) 3440, 3074, 1572, 1524, 1472, 1422, 1320, 1222, 1180, 1018, 860, 784, 704; RMN¹H 8.8 (1H, s), 8.5 (1H, d ba, J 4.0), 7.8 (1H, ddd, J 8.0 1.6 y 1.6), 7.5 (1H, dd, J 2.9 y 1.4), 7.4 (1H, dd, J 5.0 y 2.9), 7.37 (1H, dd, J 5.0 y 1.4), 7.3 (1H, ddd, J 7.9, 4.8 y 0.7); m/z (IE), 162 (M+1, 12%), 161 (M⁺, 100%), 160 (20).

Obtención de 3-n-propil piridina (8g).

Reaccionan 2.5 g de 2-n-propilglutaraldehído (7g) con 1.4 g (20.1 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina, dando el compuesto (8g) (0.34 g, 28%) como un aceite. IR 3388, 3028, 2932, 2872, 1576, 1474, 1422, 1026, 790, 714; RMN¹H 8.4 (1H, d, J 1.7), 8.3 (1H, dd, J 4.7 y 1.6), 7.4 (1H, td, J 7.6 y 2.1), 7.1 (1H, dd, J 6.9 y 4.7), 2.5 (2H, t, J 7.3), 1.5 (2H, sexteto, J 7.6), 0.9 (3H, t, J 7.3); m/z (IE), 120.95 (M⁺, 39%), 91.95 (100), 64.90 (14).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7 CONCLUSIONES

Se aportó a la química orgánica heterocíclica otro importante método sintético de piridinas 3-sustituidas.

El método resultó ser versátil ya que se obtuvieron piridinas con sustituyentes arilo ó alquilo.

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, los rendimientos totales probablemente se puedan optimar, sin embargo se demostró que el método sirve, que es corto, fácil de llevar a cabo y que permite resolver dos problemas sintéticos muy importantes: construir el anillo de la piridina y lograr la obtención de piridinas 3-sustituidas que por otros procedimientos no son fáciles de sintetizar.

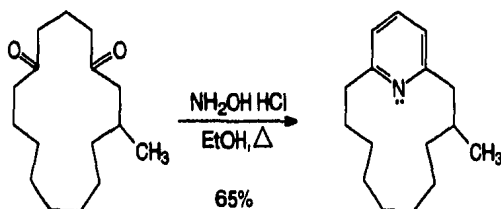
En un futuro cercano se llevará a cabo el estudio de cada paso de la secuencia para tratar de obtener mejores rendimientos totales y se emplearán nitrilos funcionalizados en la posición ω de la cadena alquímica, lo que permitirá adaptar nuestro método de síntesis para la obtención de varios productos naturales.

Se siguió una ruta sintética que involucra cuatro pasos, dos de ellos son reducción con DIBAL-H y ozonólisis, que son sucesivos y sus intermediarios carbonílicos no se purificaron debido a la inestabilidad que éstos presentaban.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Six Membered Rings with one N atom.*, Vol. 2, part 2a, Pergamon Press, New York, (1984).
2. W. Adam, A. Grimson, *Tetrahedron*, **21**, 3417, (1965).
3. D. Lednicer, L.A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol 1, pp. 253-256, John Wiley and Sons, New York, (1977).
4. *The Pyridine and Piperidine Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, G. B. Fodor, B. Colasanti. In: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 3, pp. 1-90, Ed. S. William Pelletier, John Wiley and Sons, New York, (1985).
Con frecuencia el área de los alcaloides piridínicos es revisada en la revista: *Natural Products Reports*, por lo que es necesario consultarla periódicamente por los interesados en este campo, ver por ejemplo: A. R. Pinder, *Nat. Prod. Rep.*, **9**, 491, (1992).
5. Merck Index, 12th. Ed., 1119-1120, (1996).
6. W. M. Stalick, J. H. Murray, *Org. Prep. Proc. Int.*, **26**, 677, (1994).
7. a) G. Y. S. Wang, M. Kuramoto, D. Uemura, A. Yamada, K. Yamaguchi, K. Yazawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1813, (1996). Esta referencia contiene una revisión de la bibliografía de productos naturales aislados de organismos marinos que son alcaloides cuya estructura corresponde a varias piridinas 3-sustituídas.
b) F. Bracher, T. Papke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2323, (1995).
c) A. Teubner, H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.*, 161, (1993).
d) A. V. Rama Rao, G. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8329, (1993).
e) F. Bracher, T. Papke, *Natural Product Letters*, **4**, 223, (1994).
8. Para una recopilación excelente de los métodos generales más útiles para obtener piridinas es necesario consultar:
a) A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, pp. 395-524, Pergamon Press, New York, (1984).
b) Recientemente apareció el anuncio de la actualización de la obra mencionada arriba:
Comprehensive Heterocyclic Chemistry. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven. *Editors in Chief*, Pergamon, New York.
El volumen 5 editado por A. Mc Killop está dedicado completamente a las piridinas. Esta obra se publicará en 1997.
c) Vale la pena mencionar aquí las referencias de tres síntesis de piridinas que son muy interesantes:
D. L. Boger, *Chem. Rev.*, **86**, 761, (1986).
T. Ross Kelly, H. Liu, *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 4998, (1985).
F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4577, (1996).
En esta última referencia hay una compilación excelente de la literatura relacionada con la síntesis de piridinas.

9. P. Ribereau, G. Queguiner, *Can. J. Chem.*, **61**, 334, (1983).
10. E. M. Hawes, H. L. Davis, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 39, (1973).
11. a) T. W. Bell, L. Hu, S. U. Patel, *J. Org. Chem.*, **52**, 3847, (1987).
b) Goshaev, M. G., *Chemical Abstracts*, **123**, 256417d, (1995).
12. A. Pictet, *Ber.*, **38**, 1946, (1905).
13. A. B. Tereshko, V. A. Tarasevich, N. G. Kozlov, *Chemical Abstracts*, **123**, 285716f, (1995).
14. T. L. Ho, P. Y. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2211, (1994).
15. E. Knoevenagel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **281**, 25-126, (1894).
16. El método es general así por ejemplo la ciclización con hidroxilamina de la 1,5-dicetona cíclica que se ilustra a continuación permitió obtener el producto natural *d*-Muscopiridina.

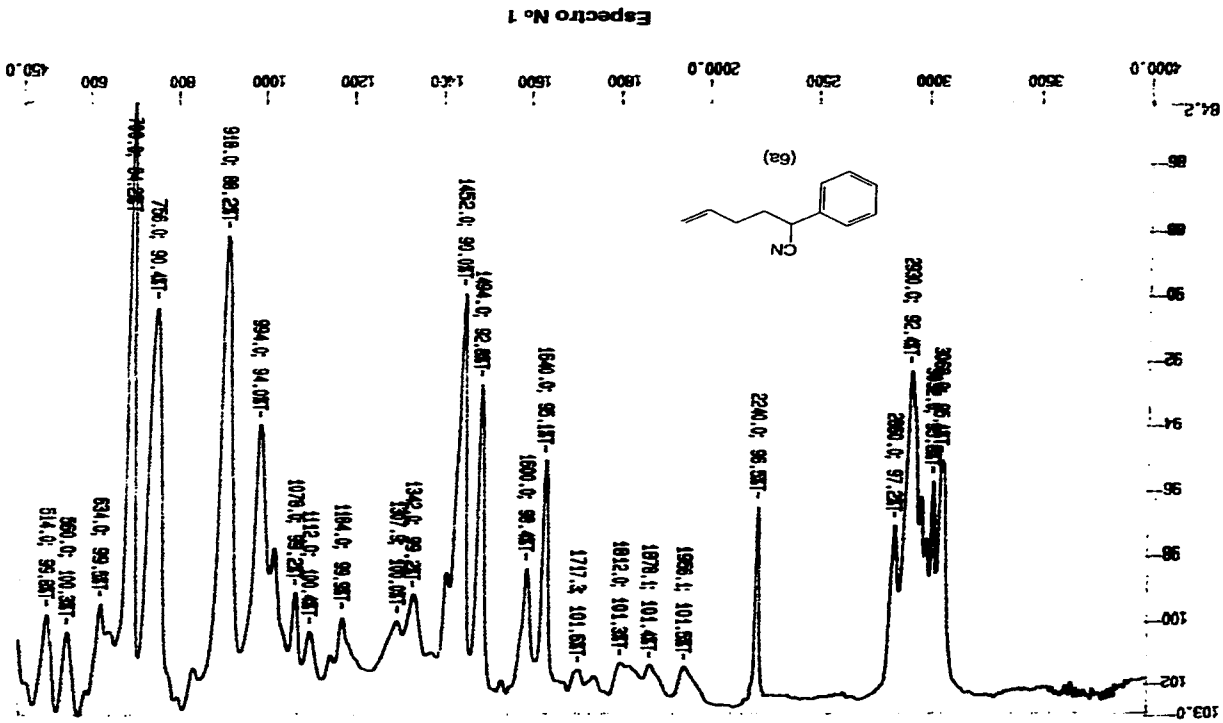


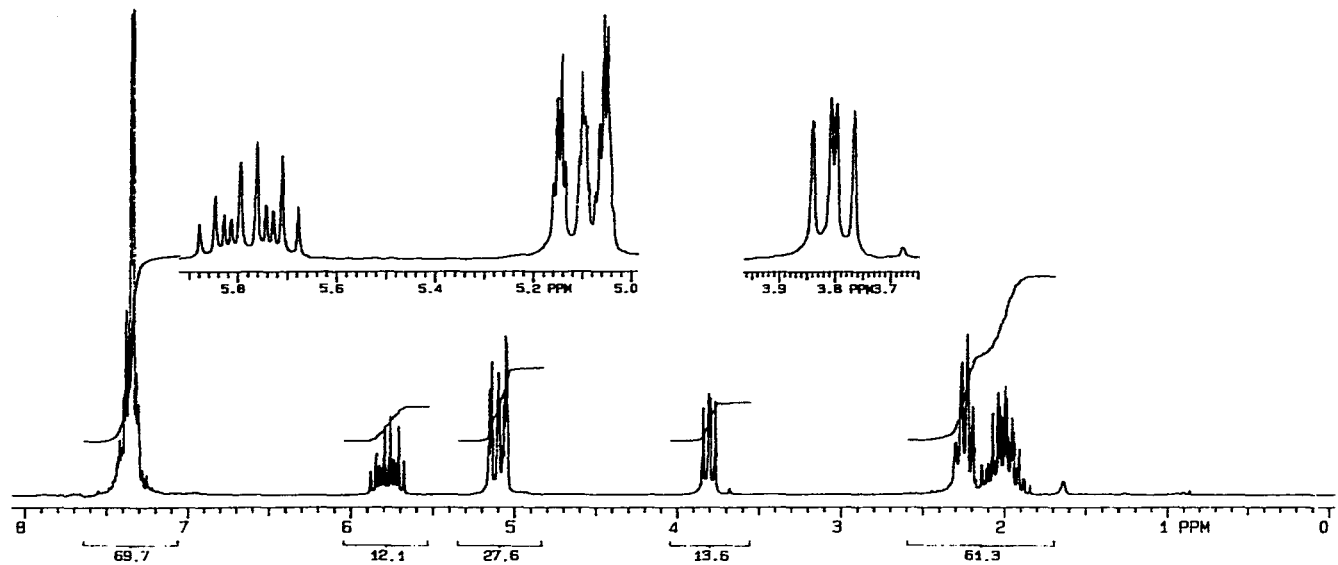
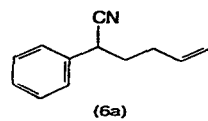
- H. Saimoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3897, (1980).
17. R. L. Garnick, P. W. Le Quesne, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 4213, (1978).
18. U. Azzena, C. Botteghi, G. Chelucci, G. Delogu, S. Gladiali, M. Marchetti, F. Soccolini, *Gazz. Chim. Ital.*, **116**, 307, (1986). C. Botteghi, G. Chelucci, *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 71, (1989).
19. H. Beschke, *Aldrichimica Acta*, **14**, 13, (1981).
20. Juan Manuel Juárez Rufz. Síntesis de piridinas 3-sustituidas y 2,5-disustituidas. Tesis. Químico Farmacobiólogo. Escuela de Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Pue., 1992.
J. M. Méndez S., F. León C., J. M. Juárez R., R. Caballero M., P. Elizalde G., B. Flores P., VI Simposio de Estudiantes de Posgrado en Química Fernando Romo. Memorias VI, 153-156, (1992). Universidad Autónoma Metropolitana. Iztapalapa, México, D. F.
21. Como apoyo en la elucidación espectroscópica es necesario consultar los siguientes libros:
a) A. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy -Practical-* Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Company Limited, Tokyo, *second printing*, (1964).
b) R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, *fifth edition*, John Wiley and Sons, Inc., New York, (1991).
c) J. Nathan, E. Díaz, *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*, Limusa-Wiley, México, (1970).
Para interpretar señales múltiples en RMN¹H se recomienda consultar el siguiente artículo :

- T. R. Hoya, P. R. Hanson, J. R. Vyvyan, *J. Org. Chem.*, **59**, 4096, (1994).
22. R. K. Boeckman, Jr. and S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1033, (1982).

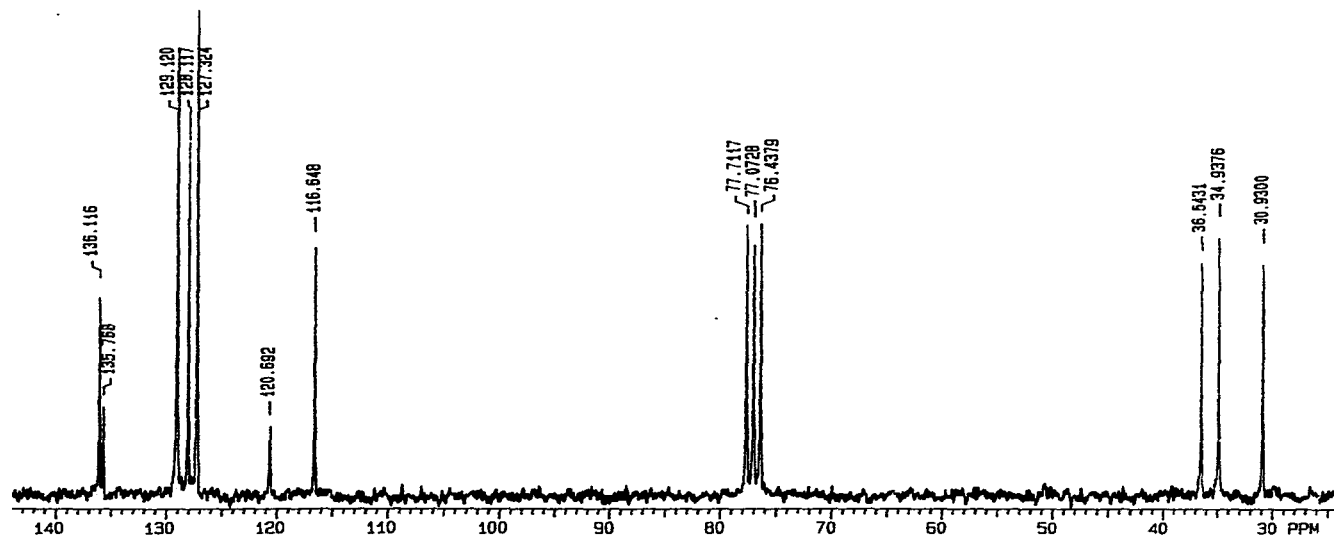
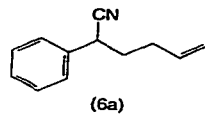
9 APÉNDICE

...



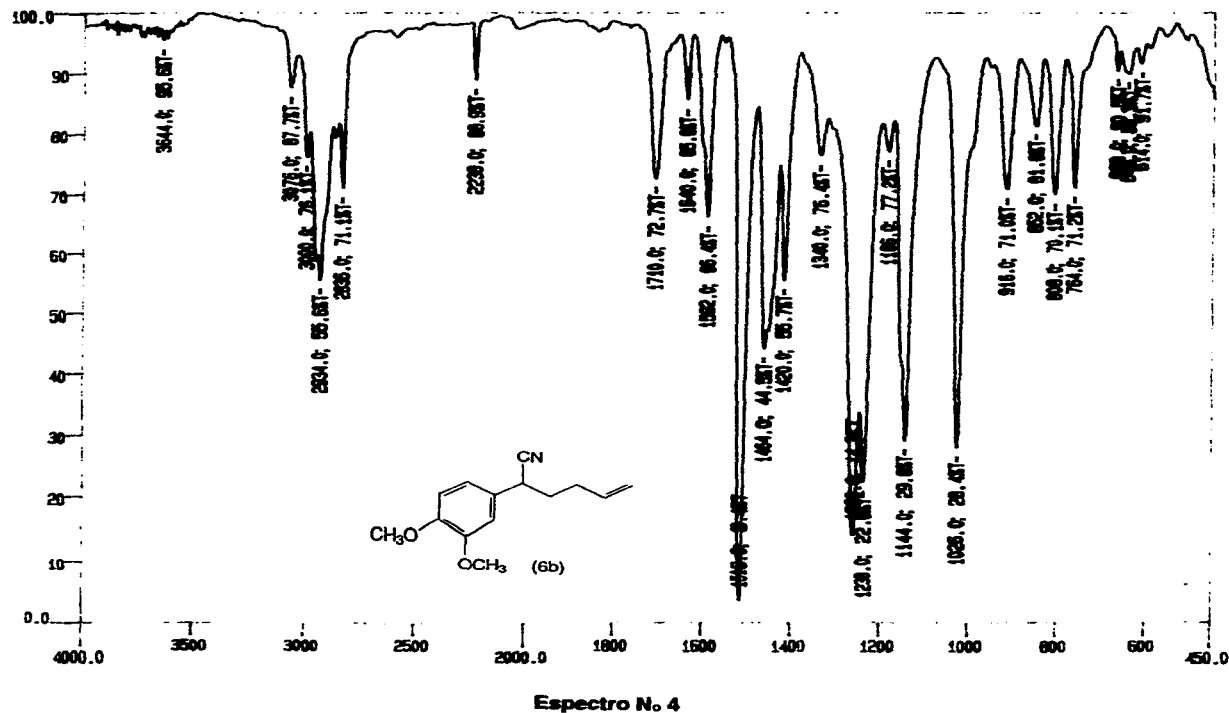


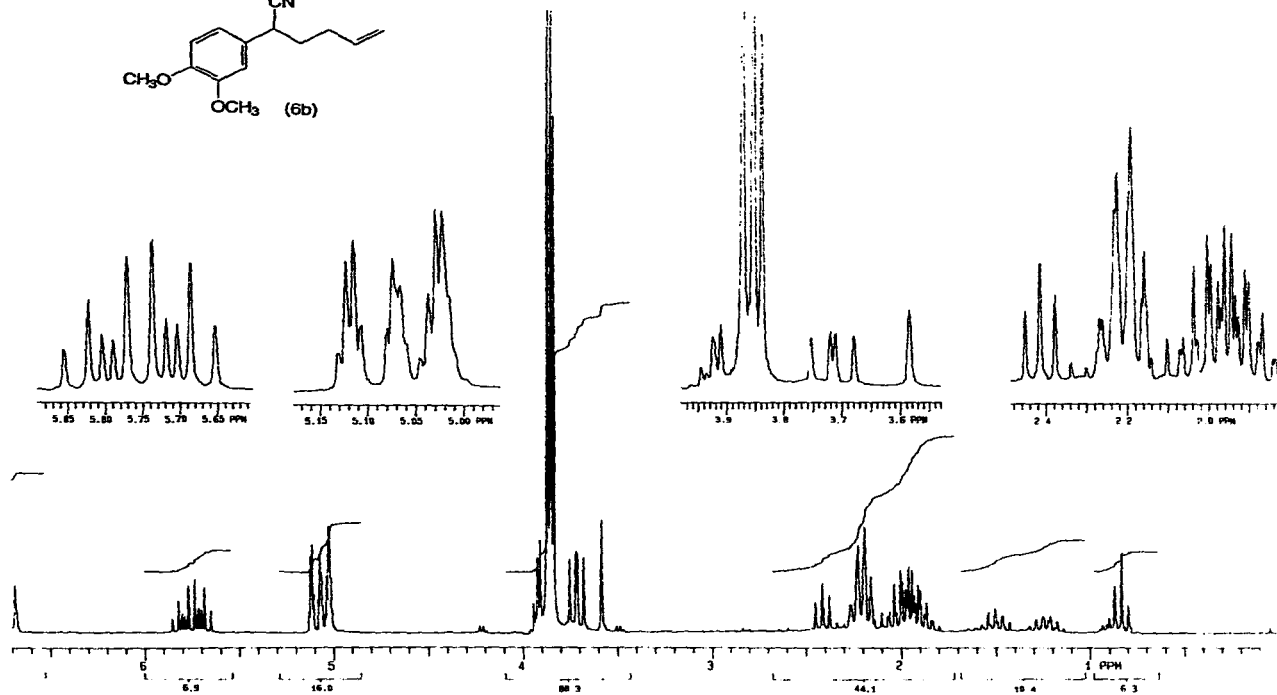
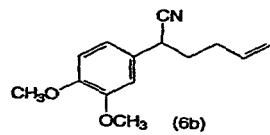
Espectro No 2



Espectro No. 3

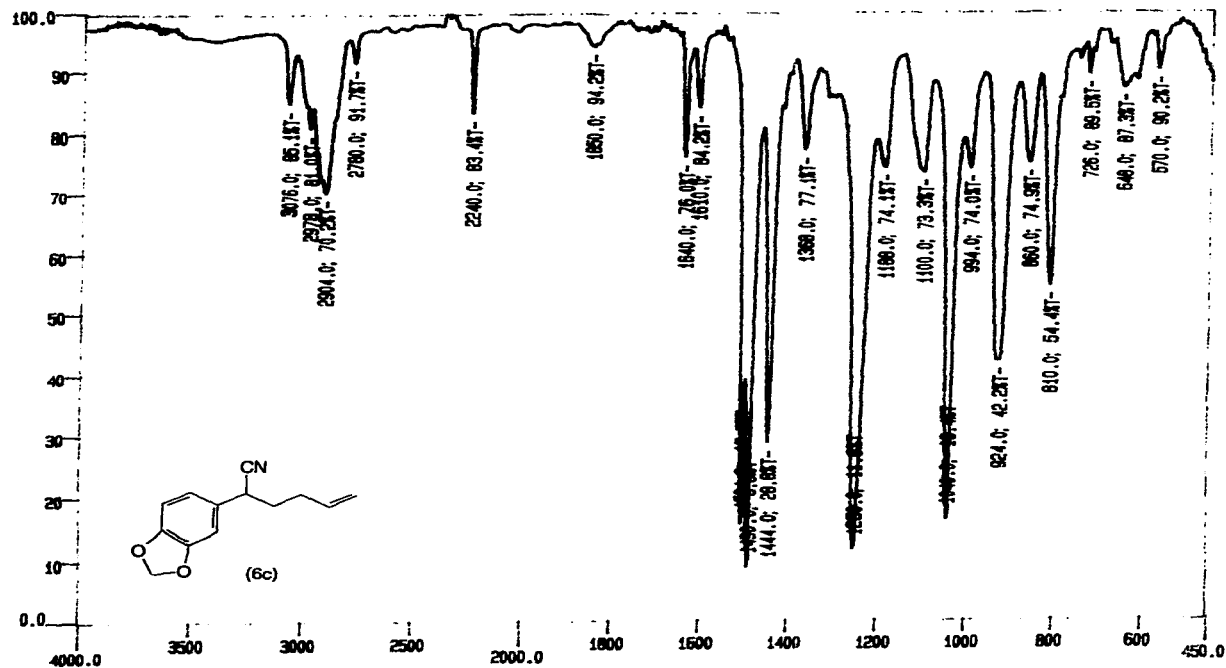
XT





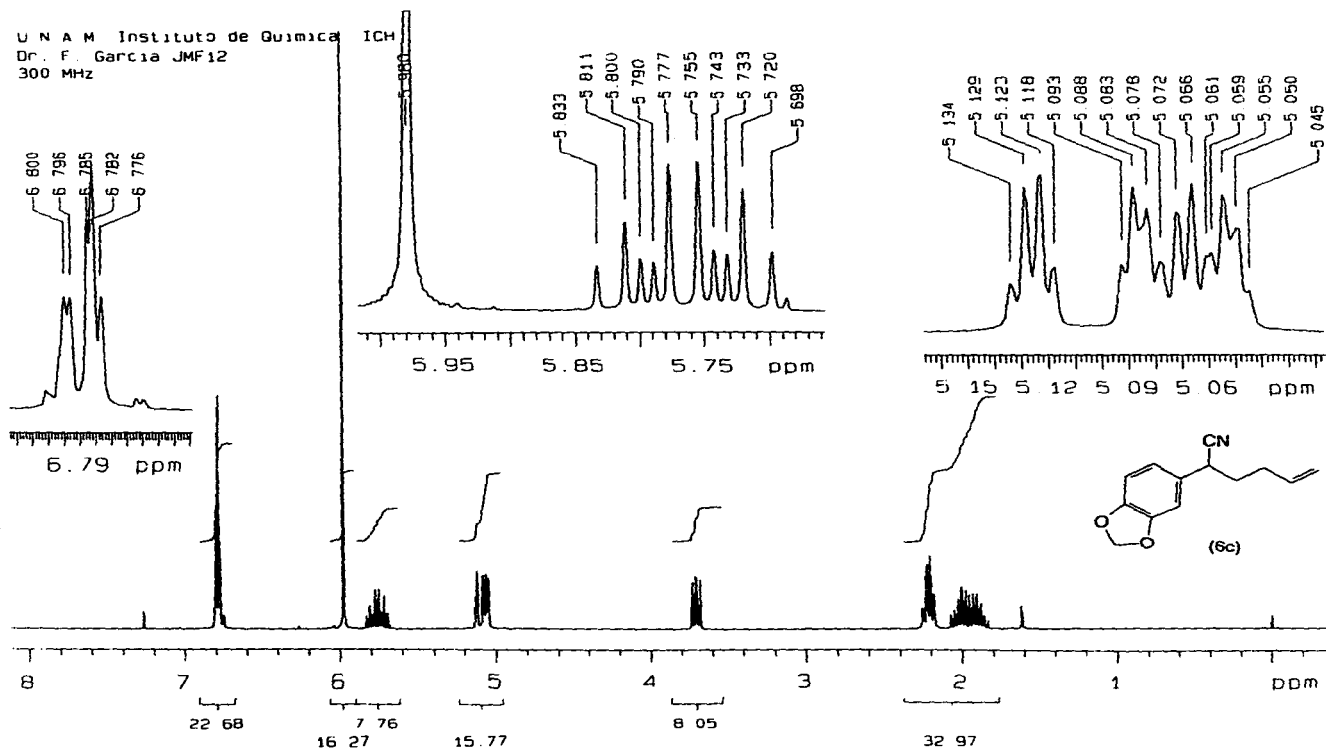
Espectro No 5

21

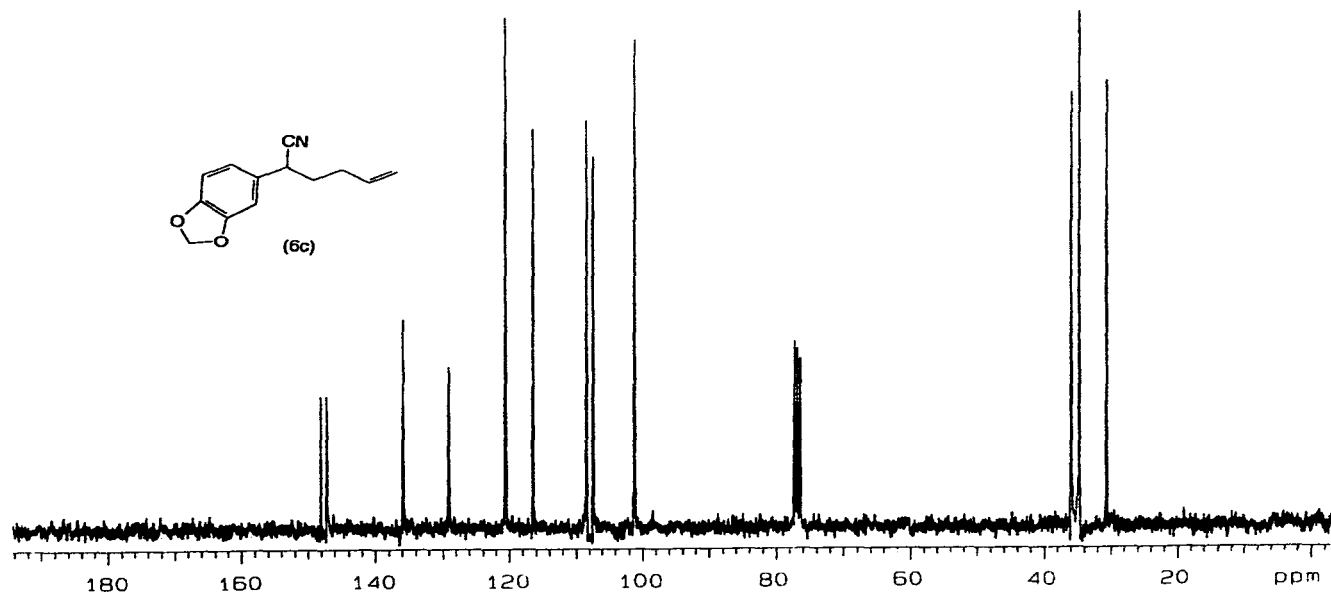
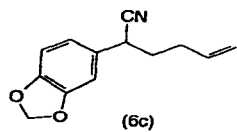


Especro No 6

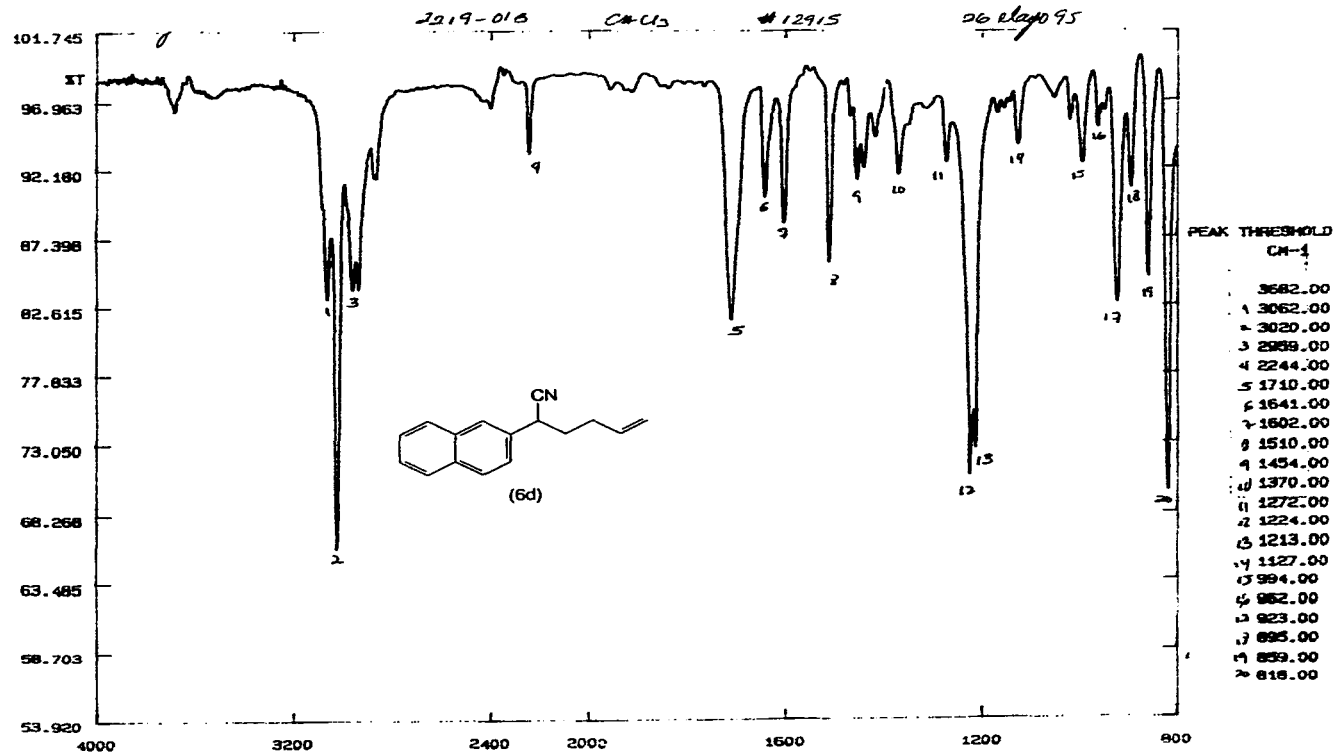
U N A M Instituto de Química
Dr. F. García JMF12
300 MHz

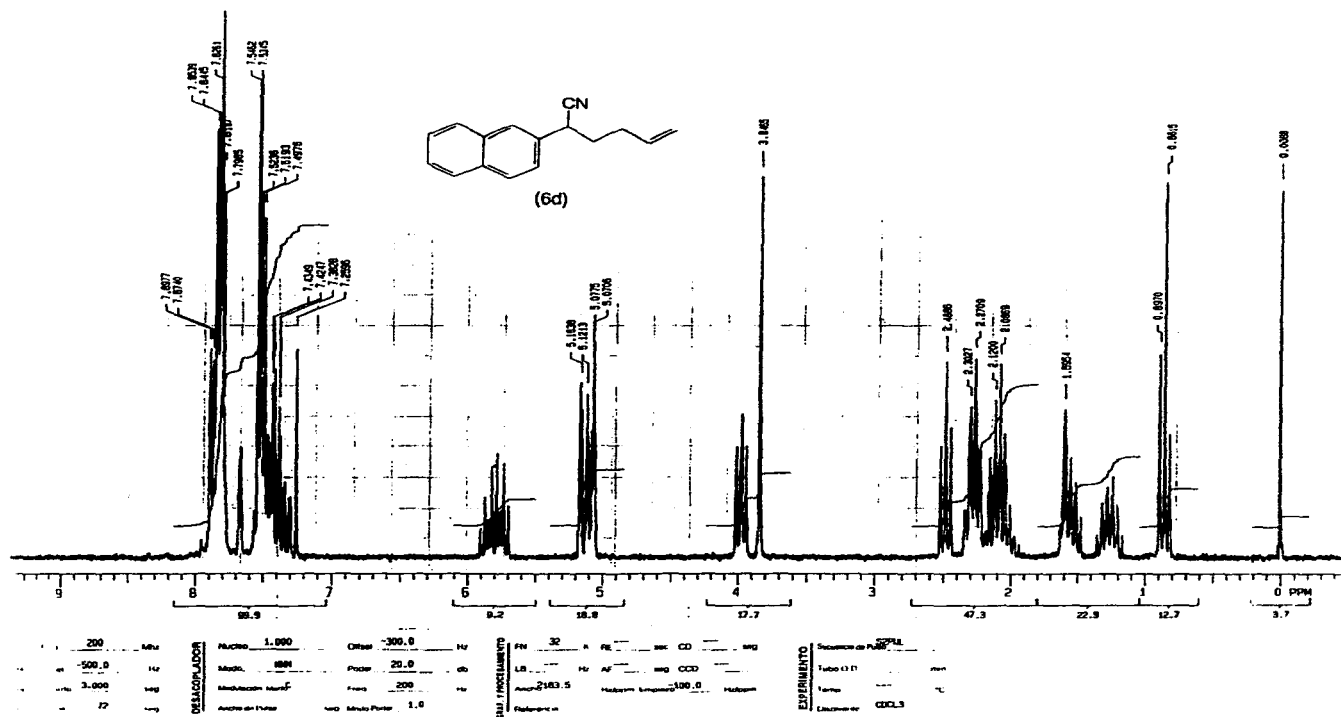


Espectro No 7



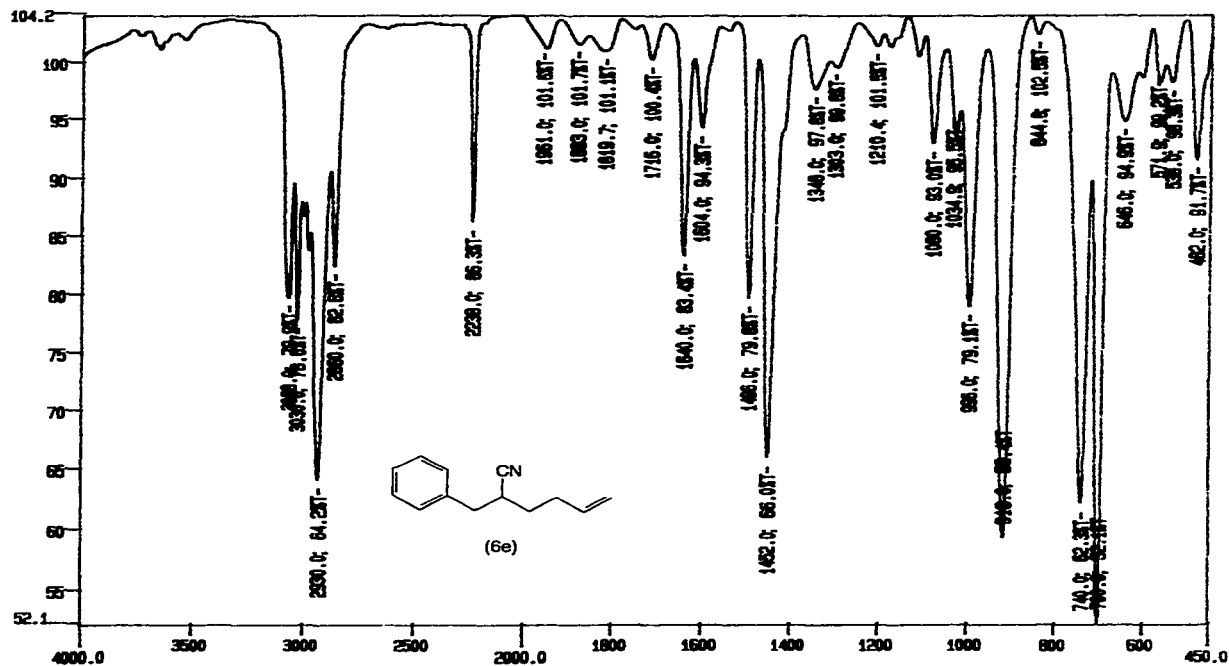
Espectro N.º 8



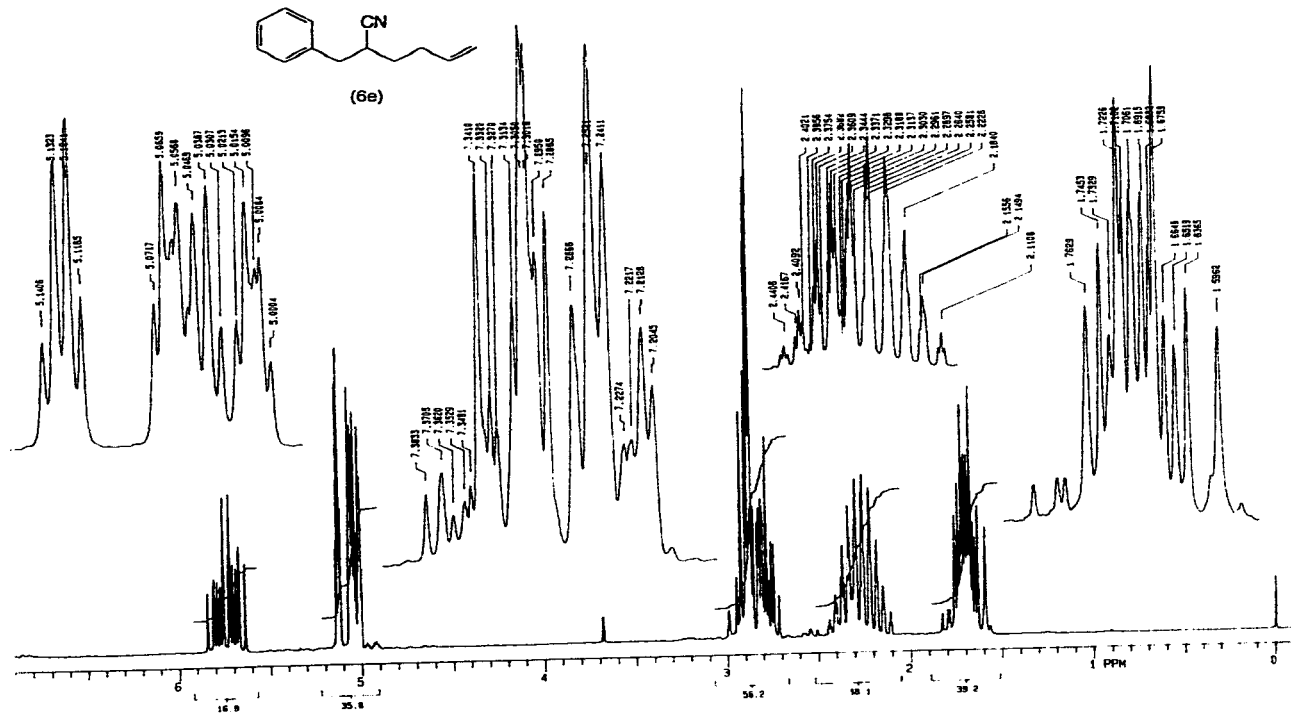


Espectro No. 10

KT

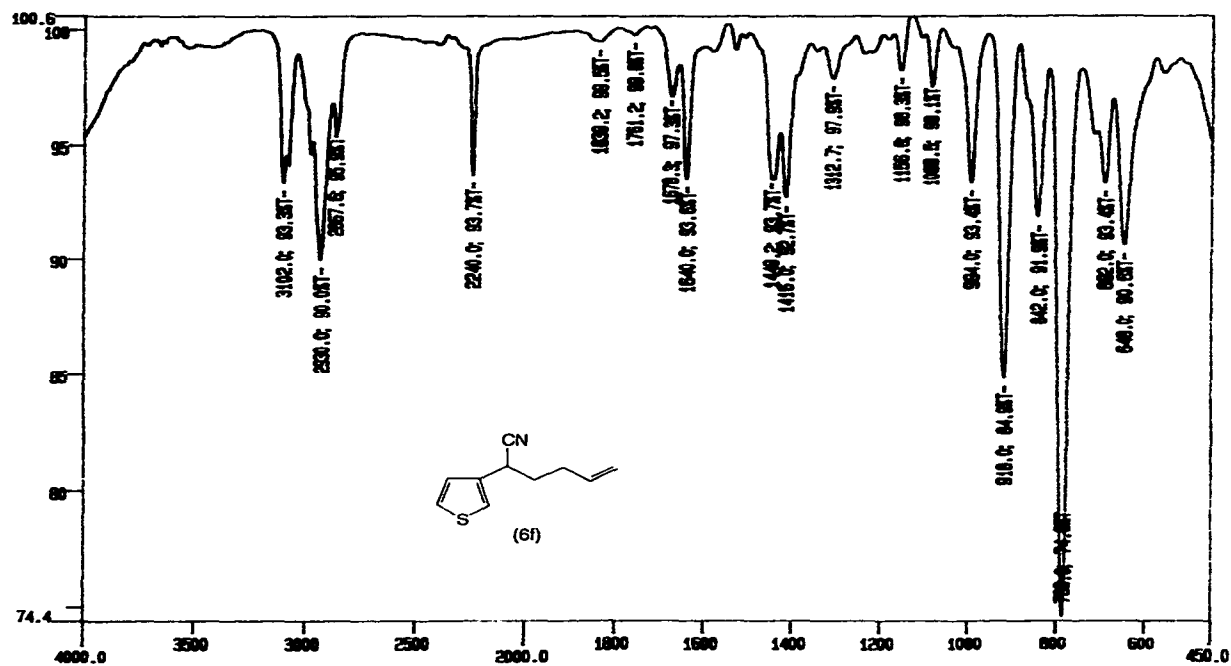


Espectro No. 11

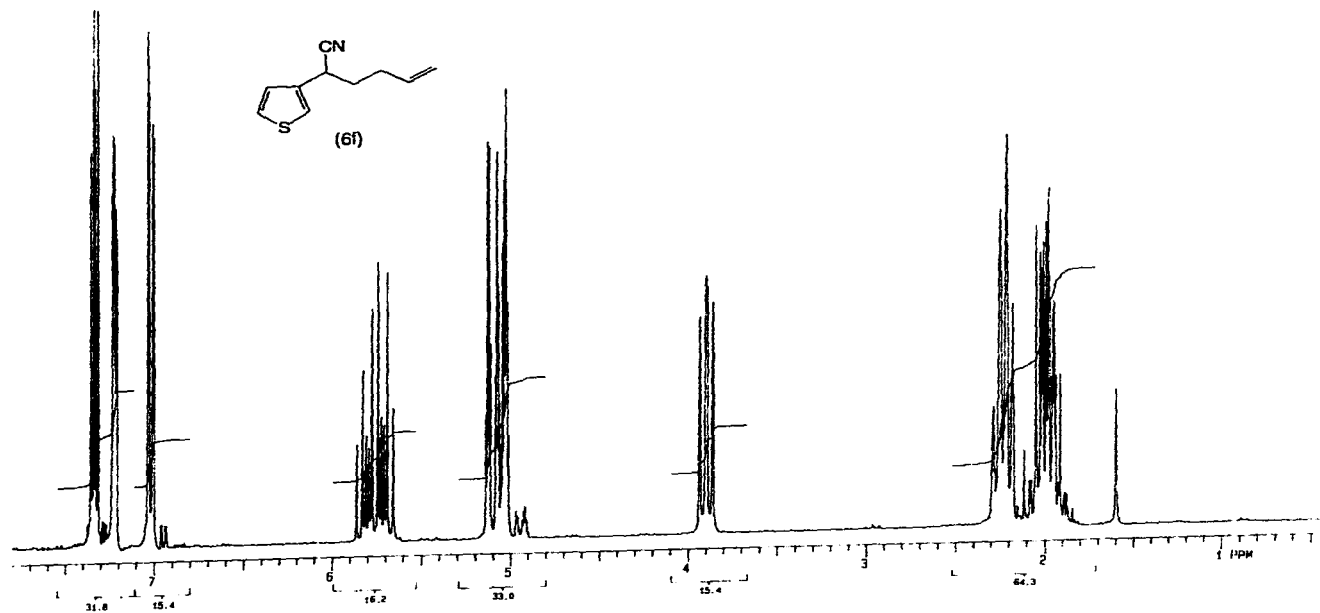


Espectro N° 12

21

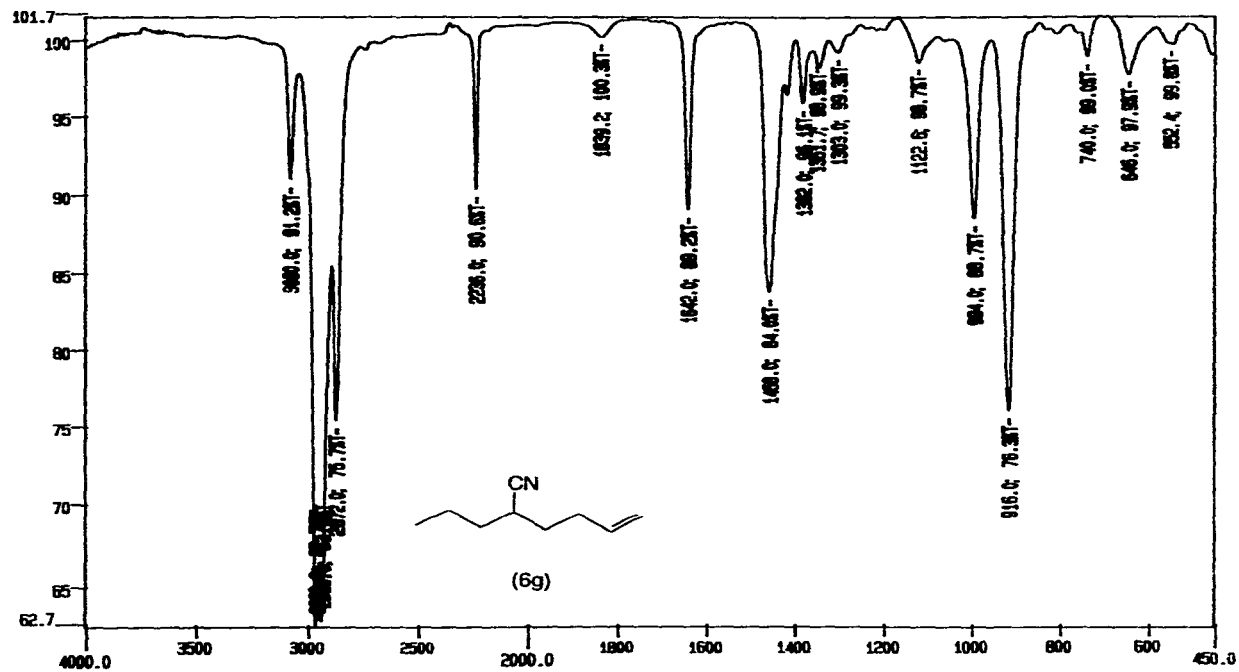


Espectro No 13

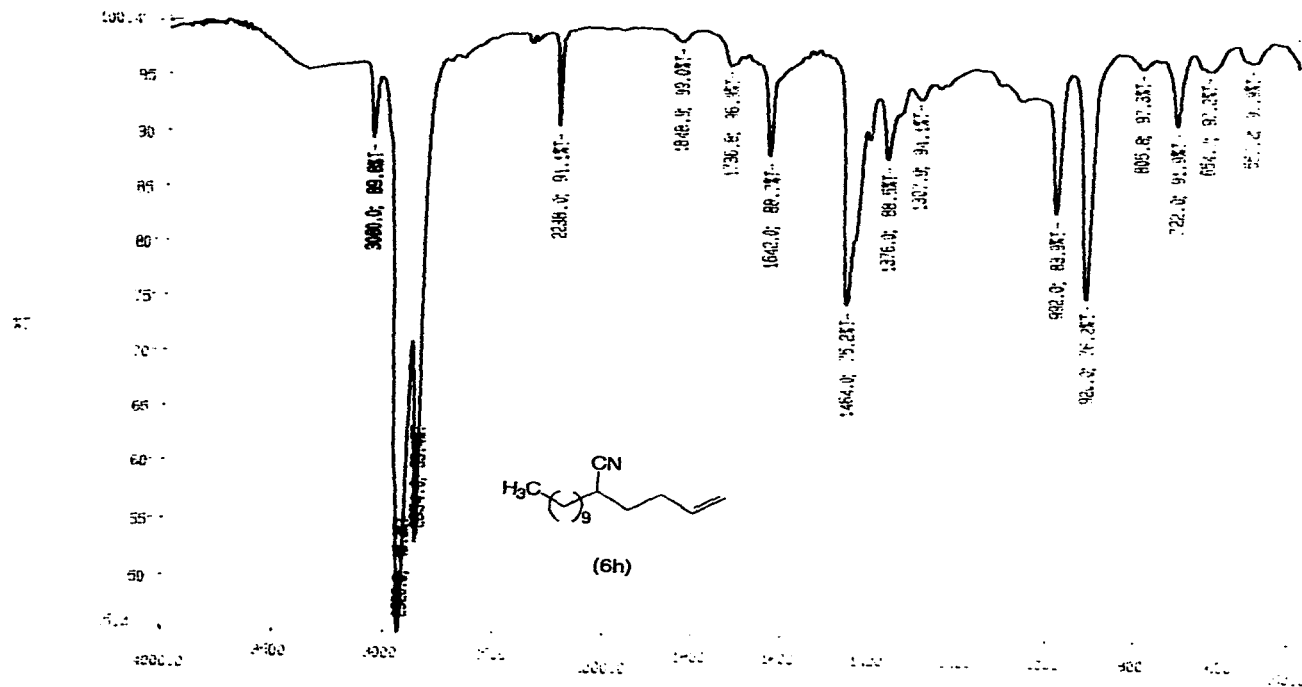


Espectro No 14

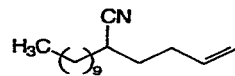
KT



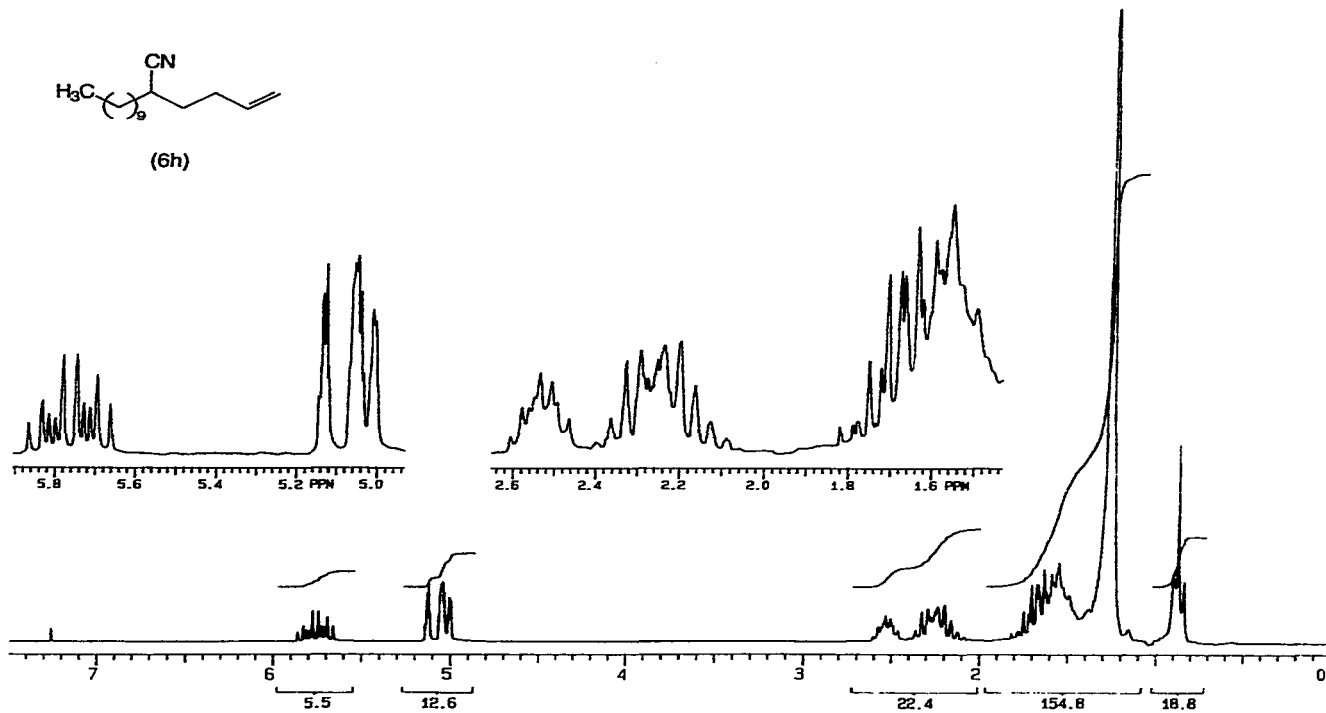
Espectro No 15



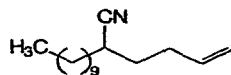
Espectro No 17



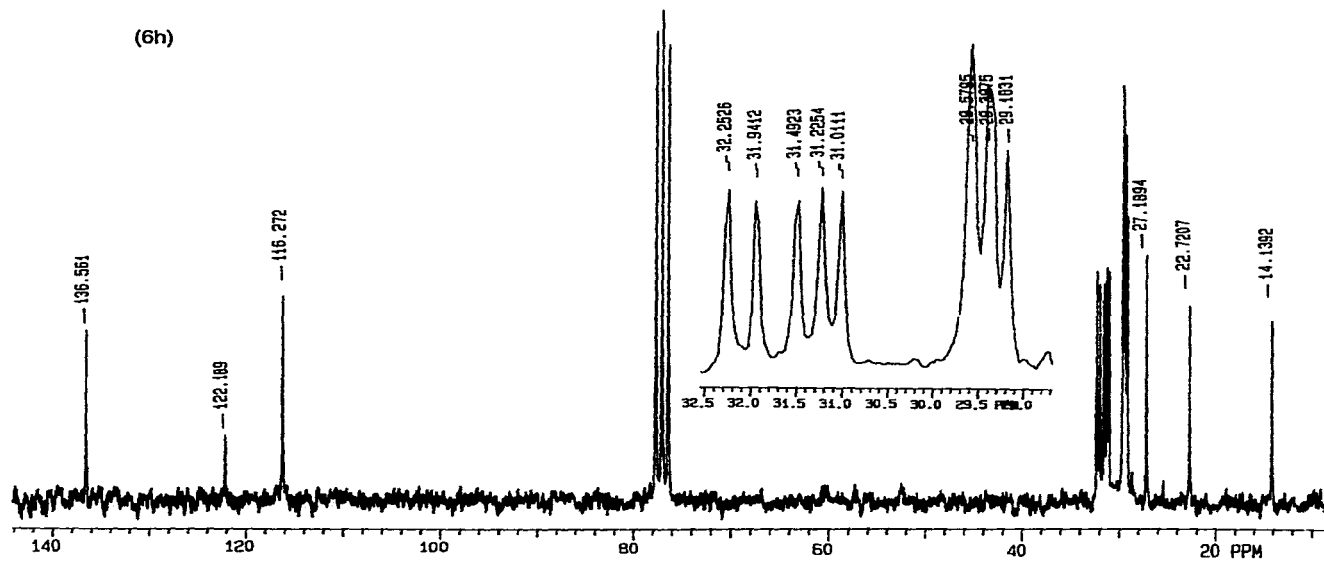
(6h)



Espectro No. 18

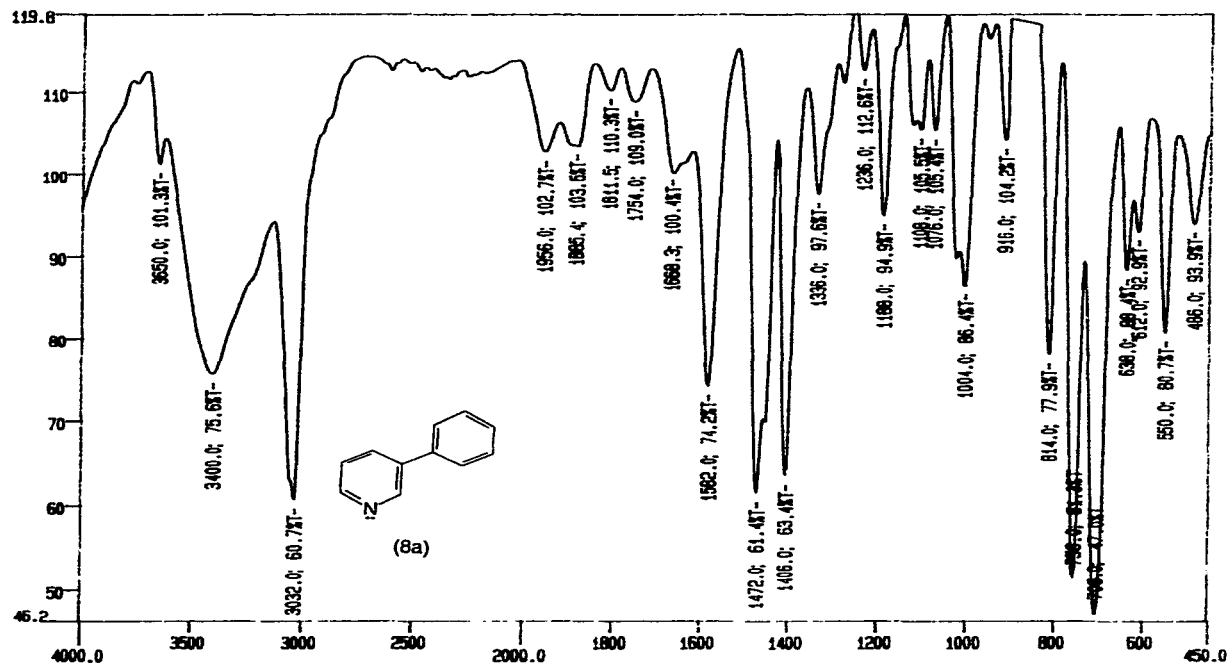


(6h)

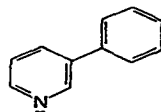


Espectro N.º 19

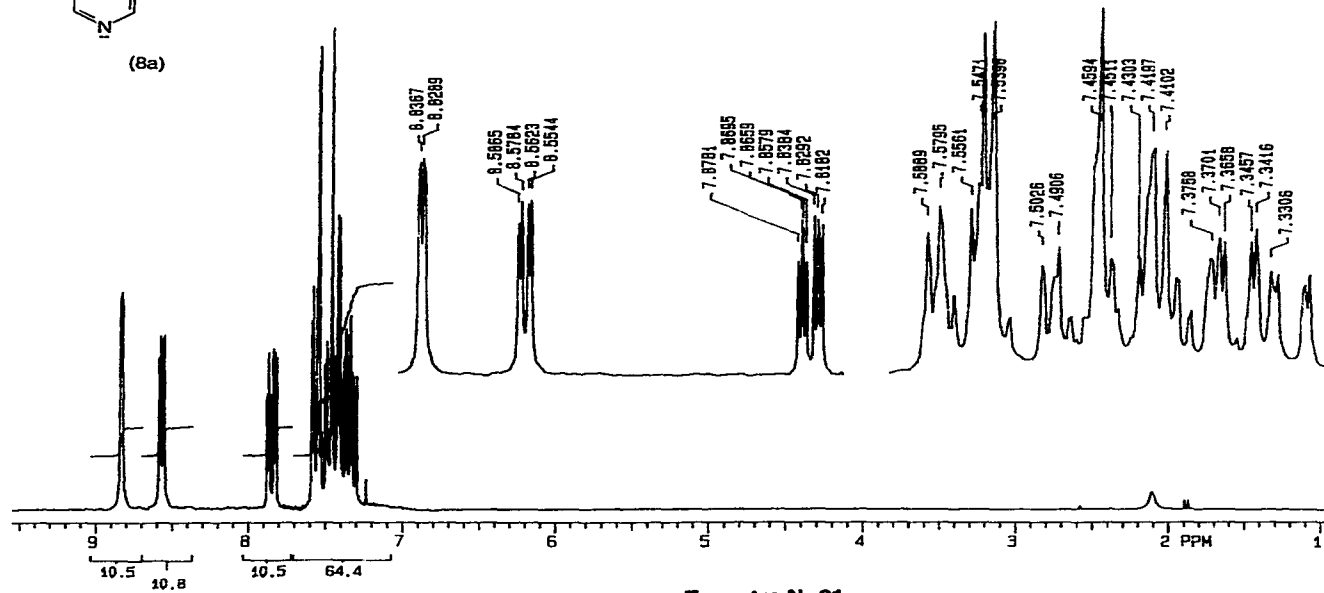
KT



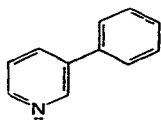
Espectro No 20



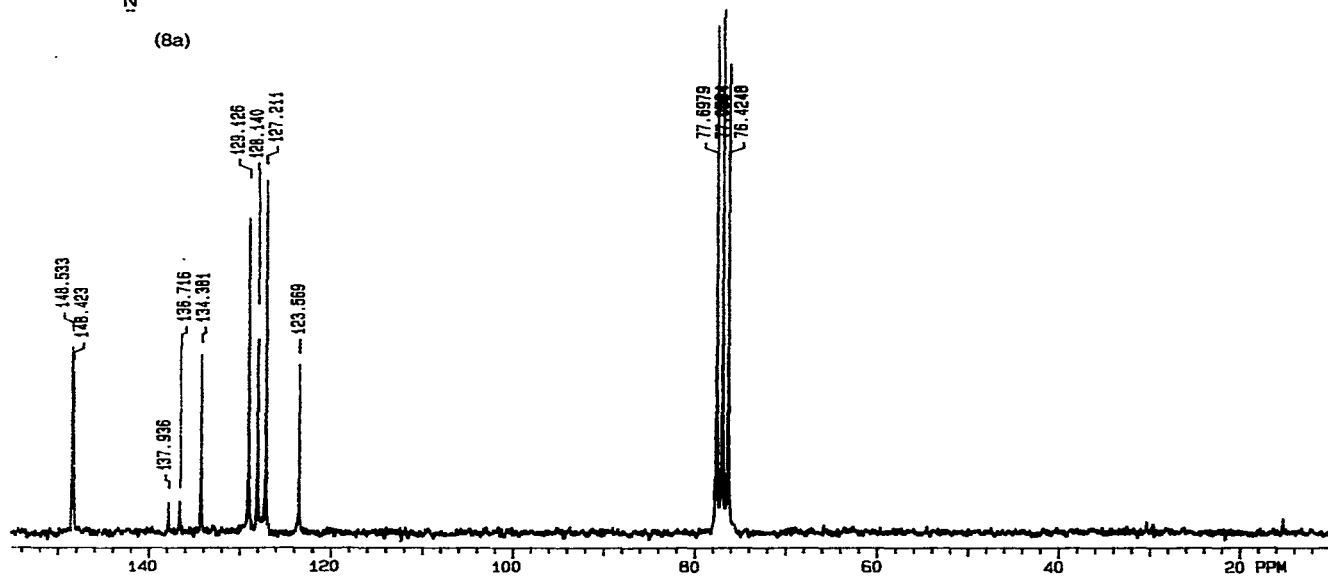
(8a)



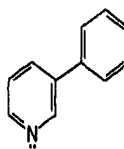
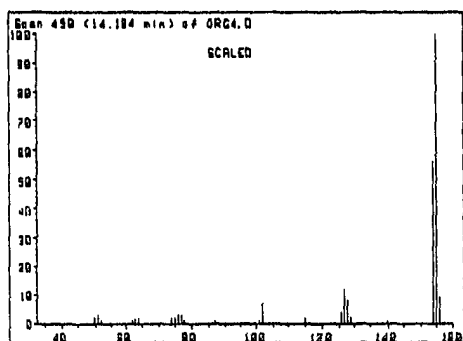
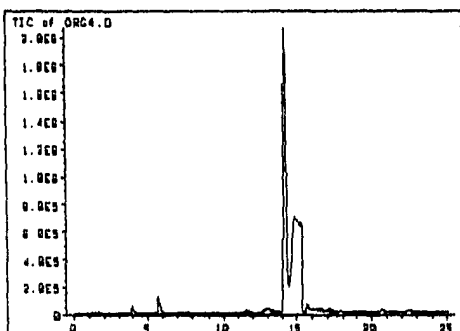
Espectro No 21



(8a)



Espectro No. 22



(8a)

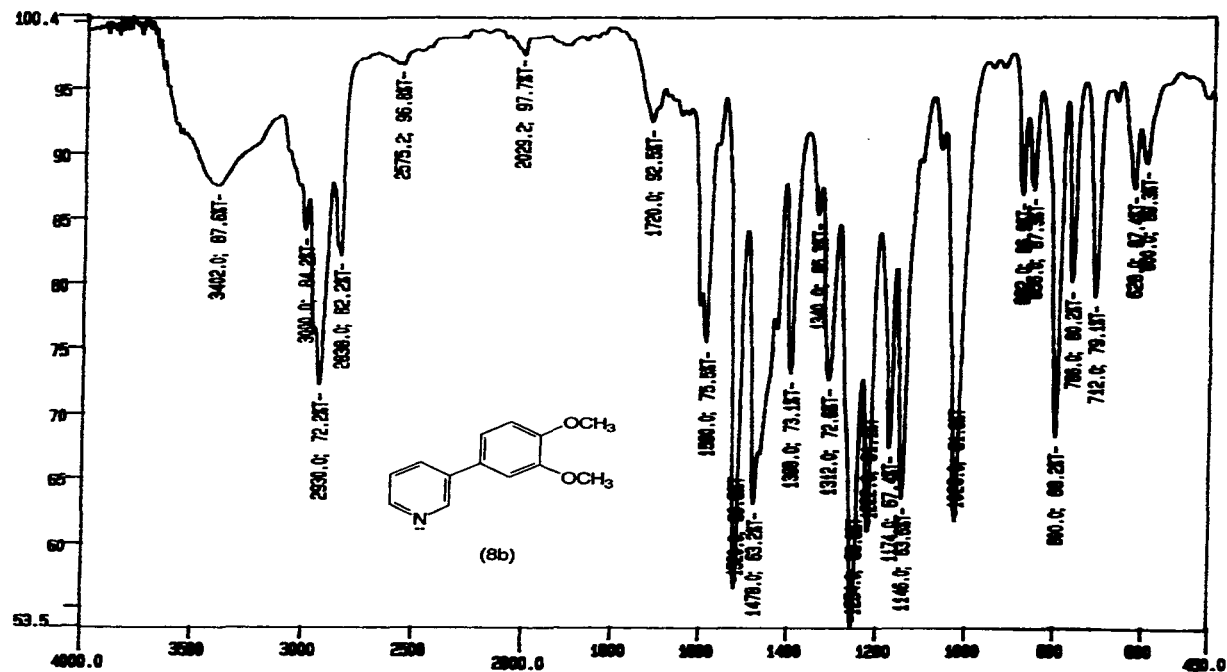
Scan 450 (14.184 min) of ORG4.D

JMJ-16

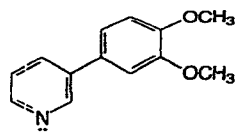
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
49.90	2	73.95	2	100.95	1	128.95	2
50.90	3	74.95	2	101.95	7	139.95	1
51.90	1	75.95	3	114.95	2	153.95	56
61.90	1	76.95	3	125.95	4	154.95	100
62.90	2	77.95	1	126.95	12	155.95	9
63.90	2	86.95	1	127.95	6		

Espectro No 23

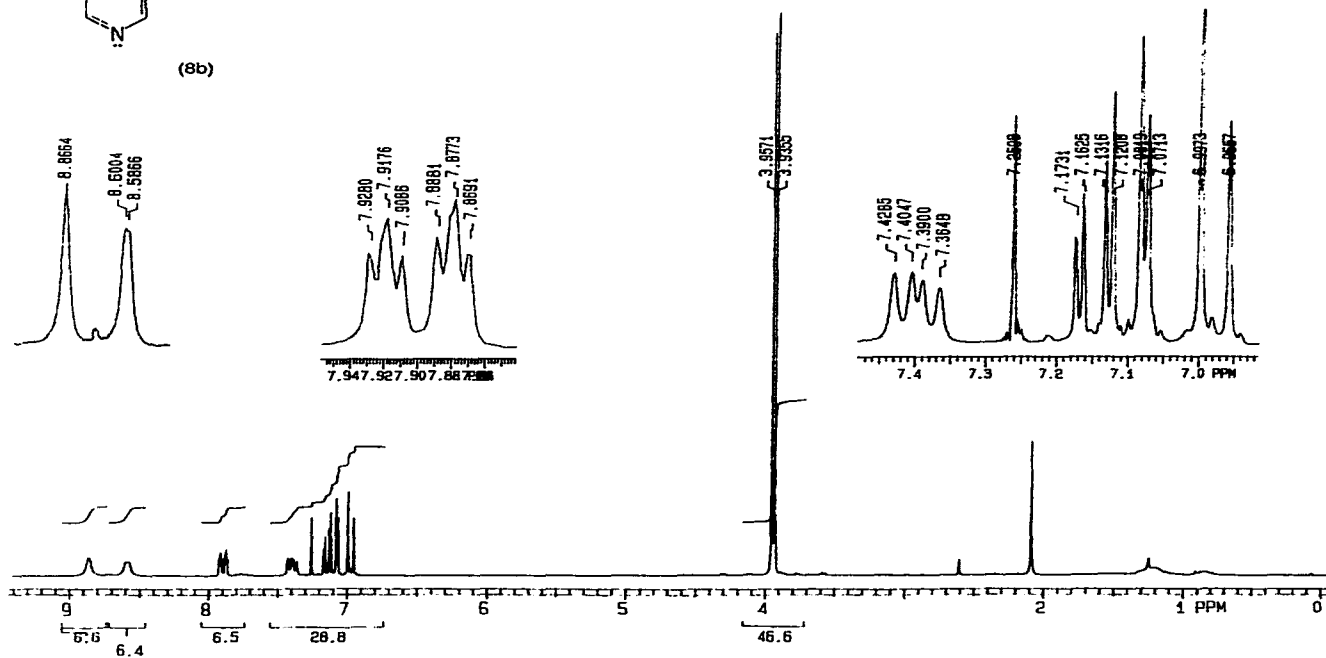
21



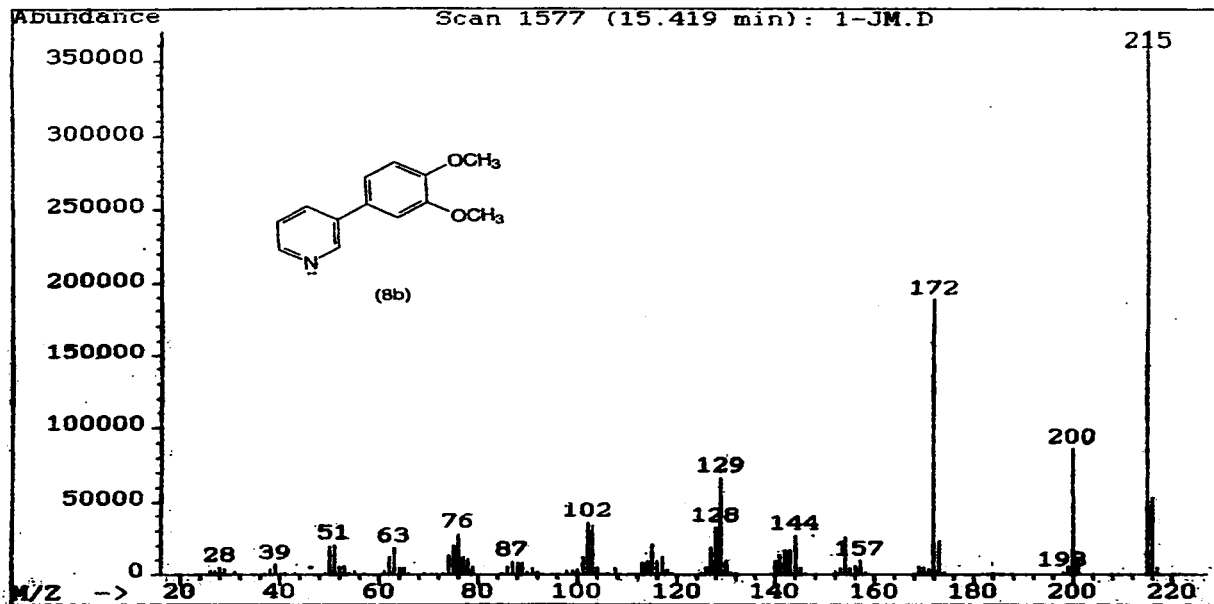
Espectro N.º 24



(8b)



Espectro No. 25



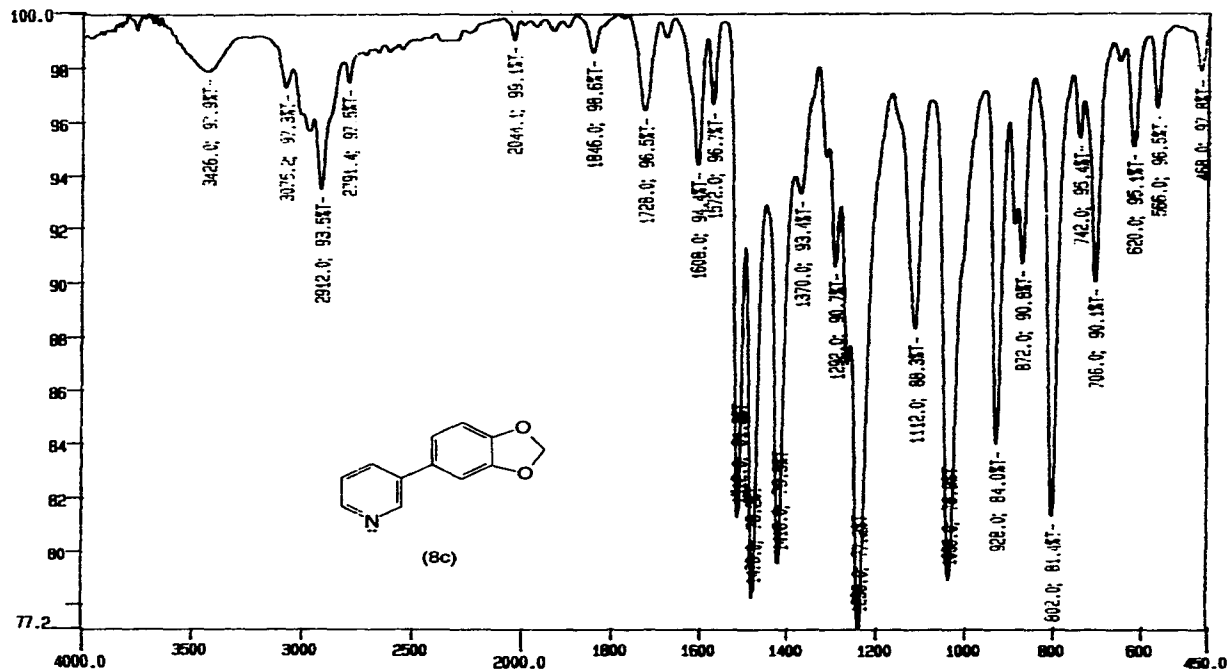
TIC: 1-JM.D

Piridina, PM= 215 g/mol.

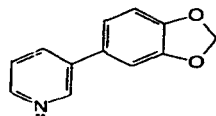
Peak#	Ret Time	Type	Width	Area	Start Time	End Time
1	15.418	BB	0.082	68377851	15.234	15.778
2	16.105	PB	0.053	2449853	16.040	16.351

Espectro No 26

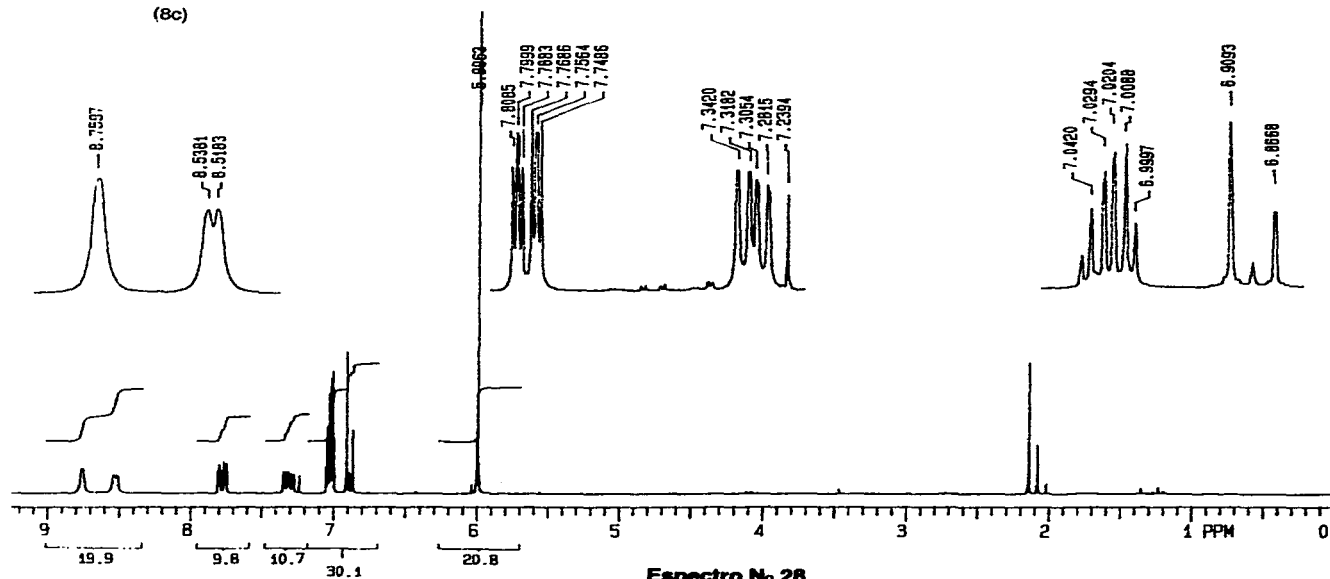
27

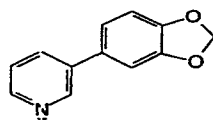


Espectro No 27

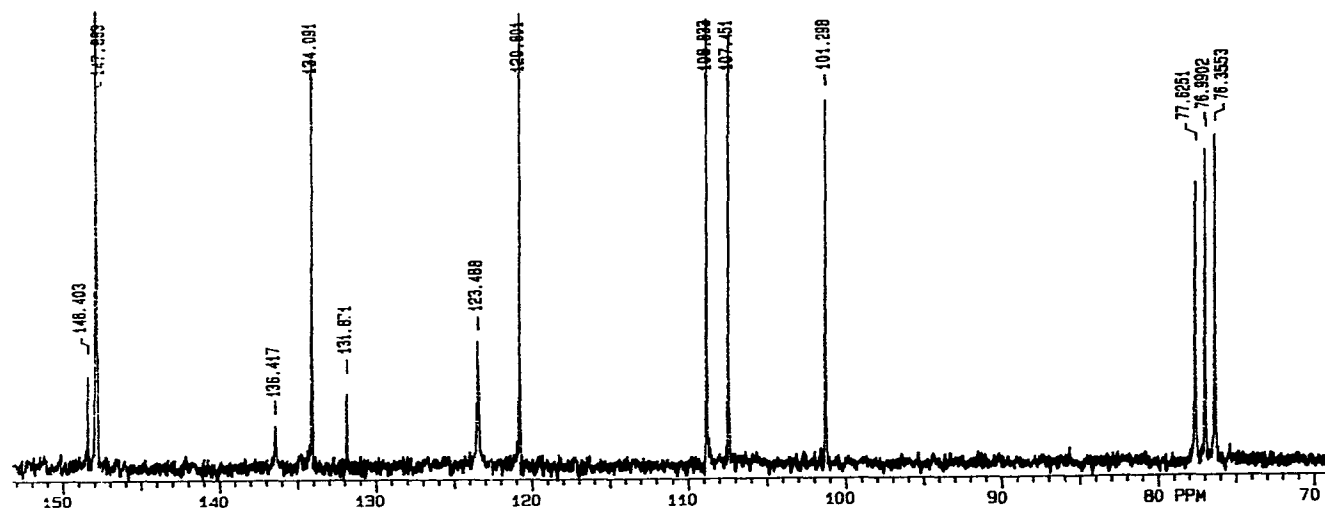


(8c)

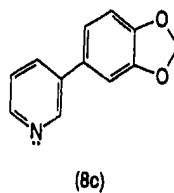
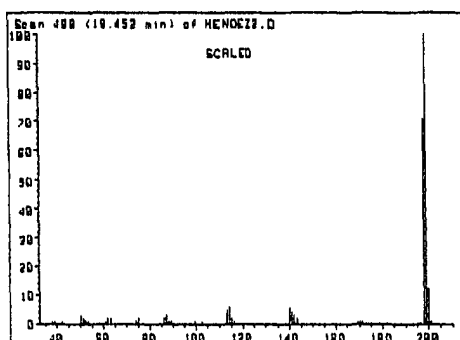
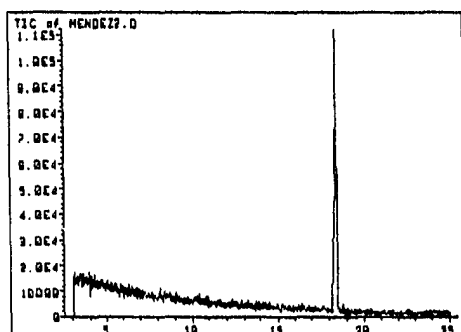




(8c)



Espectro No 29

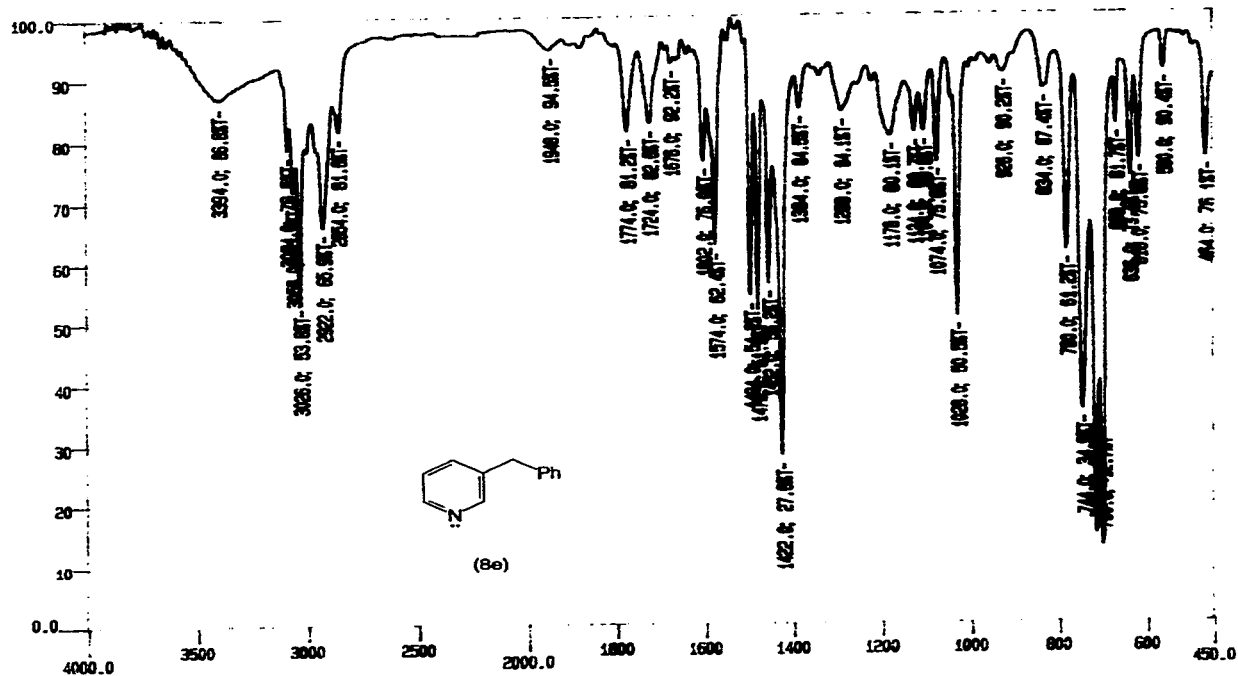


Scan 498 (18.452 min) of MENDEZ2.D
JMJ-20

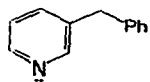
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
37.90	1	61.90	2	102.90	1	143.05	2
39.00	1	63.00	2	113.00	5	168.95	1
42.00	1	74.15	1	114.00	6	170.20	1
49.90	3	75.00	2	115.00	2	171.05	1
50.90	2	86.00	2	115.90	1	198.05	71
51.75	1	87.00	3	140.05	6	199.05	100
52.00	1	87.90	1	141.05	4	200.05	12
53.00	1	88.90	1	142.05	3	200.95	1
60.75	1	99.25	1				

Espectro N.º 30

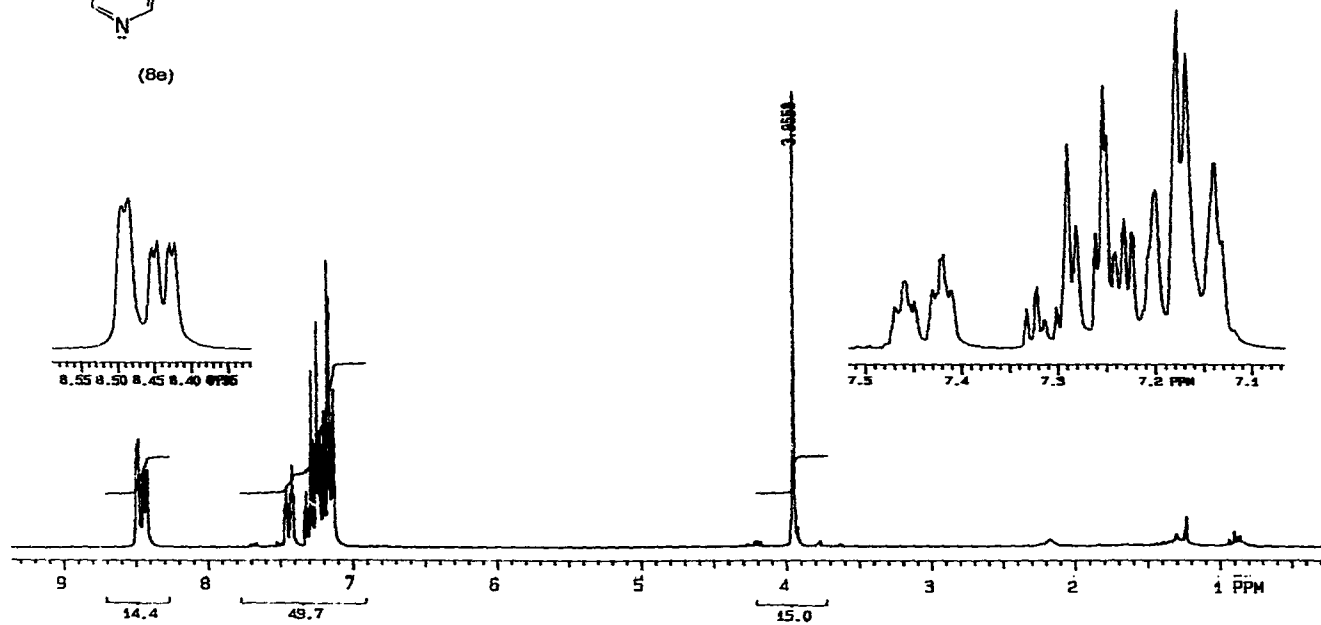
KT



Espectro No 31

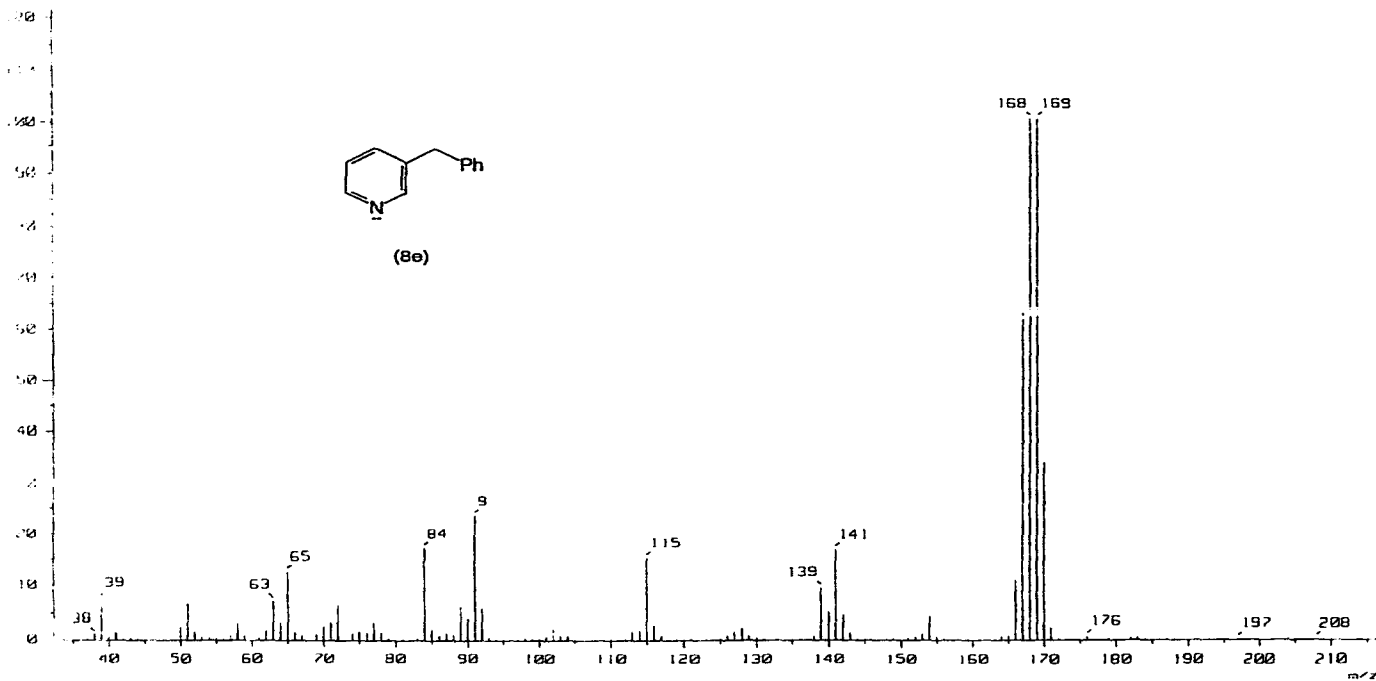


(8e)

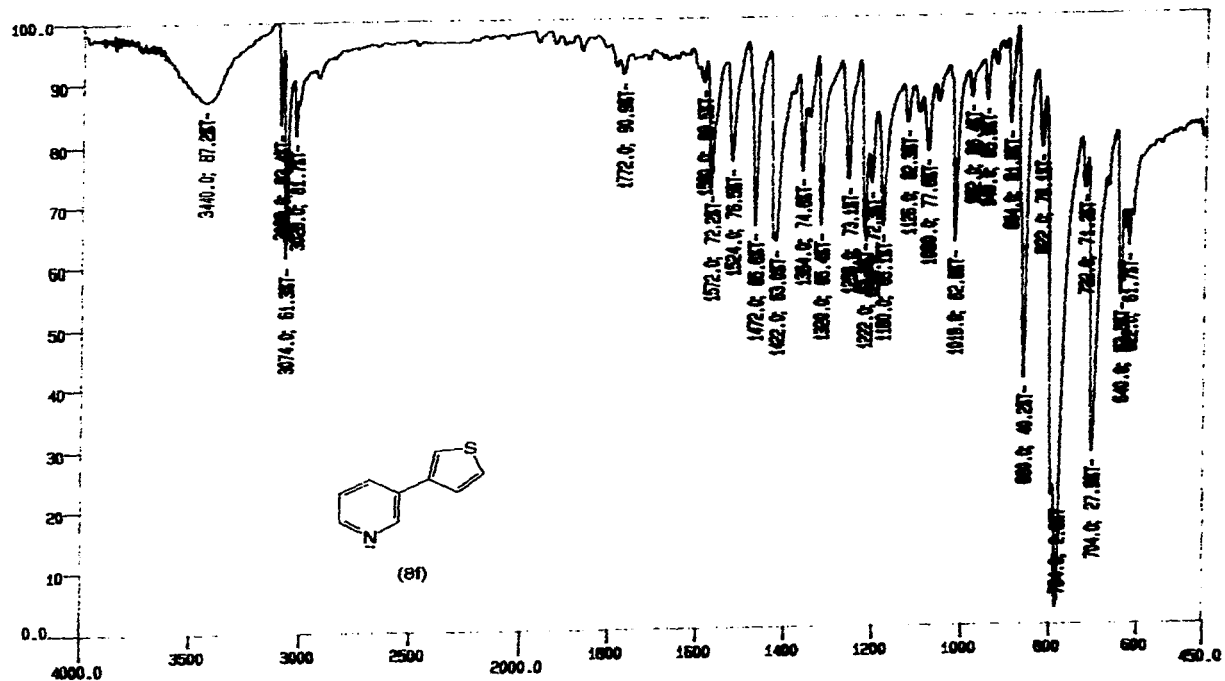


Espectro N.º 32

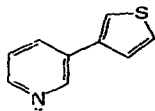
Mass Spectrum 1
Sample : Garcia-F
Temp : JMS-11
Note : #
Inlet : Direct Ion Mode : E1+
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
Time : 0.25 min Scan# : (6,7)
Temp : 29.9 deg.C
m/z : 168.0000 Int. : 999.99
Output m/z range : 33.0000 to 216.4750 Cut Level : 0.00 %
02/0917



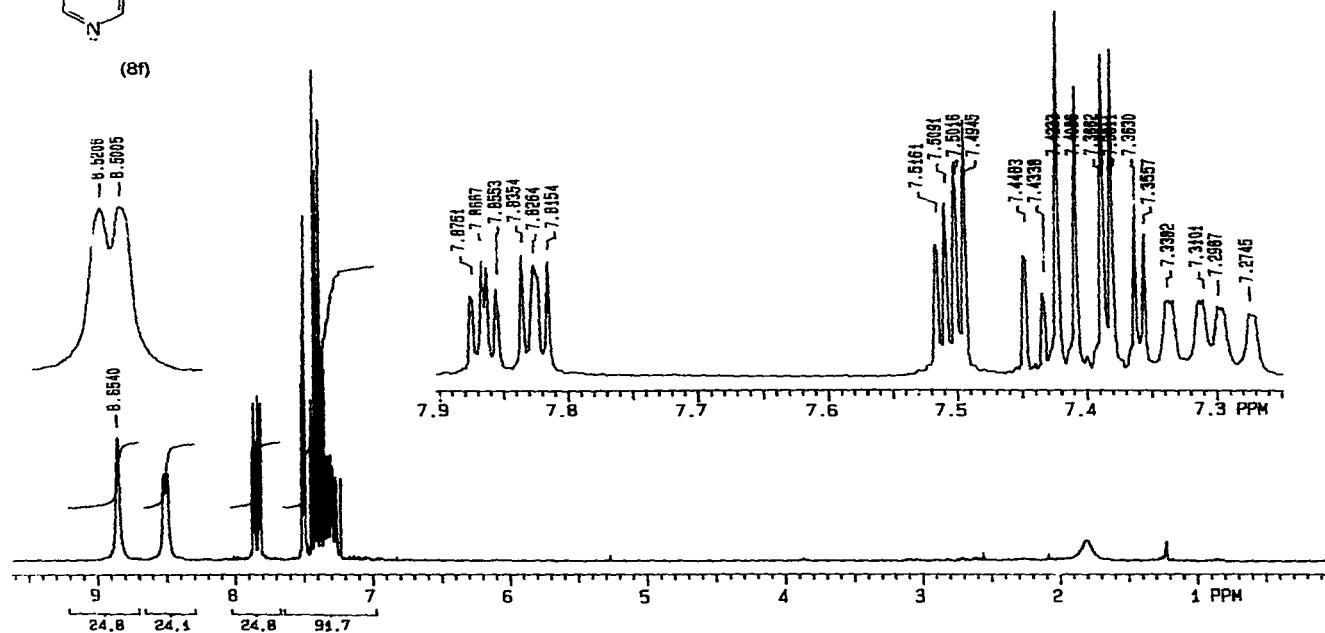
Espectro No. 33



Espectro No. 34



(8f)



Espectro No 35

[Mass Spectrum]

Date : 27-Sep-95 16:21

Sample : JMI-10

Note : Dr-Federico-G-AXS05

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 0.15 min Scan# : 4

Temp : 32.8 deg.C

Scan m/z range : 33.0000 to 182.1570

Cut Level : 0.00 %

1894

1200

1100

1000

900

800

700

600

500

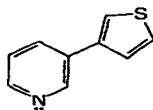
400

300

200

100

0



(8f)

39

40

57

67

89

116

117

135

138

160

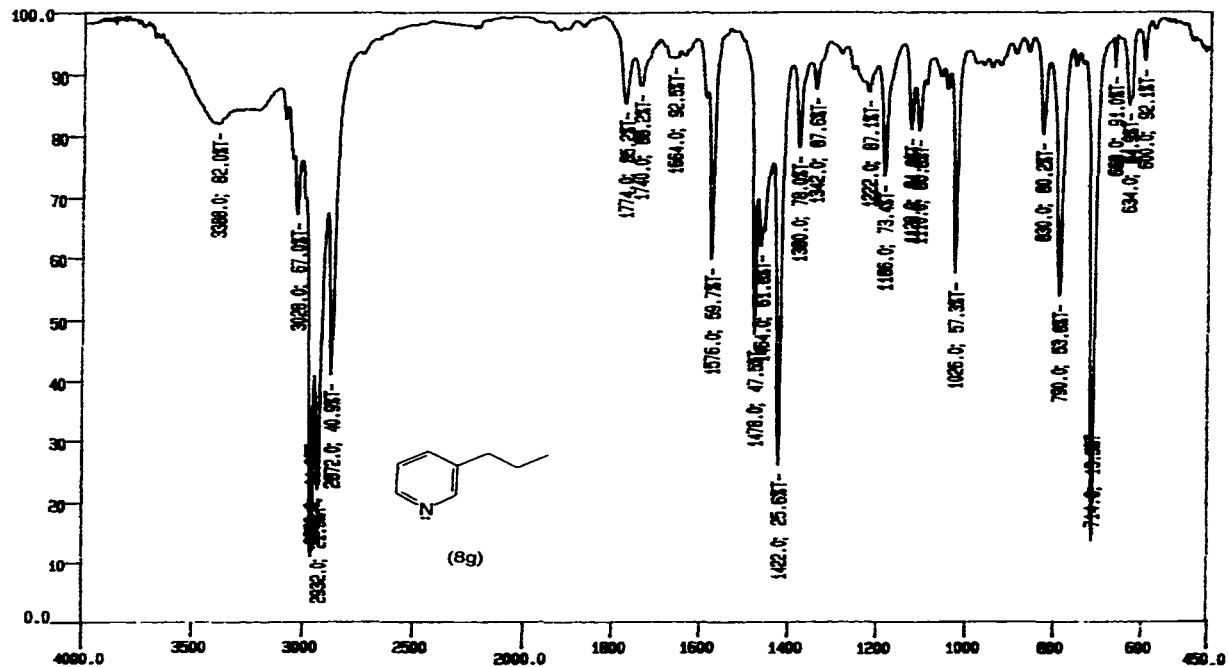
161

181

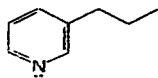
m/z

Espectro No. 36

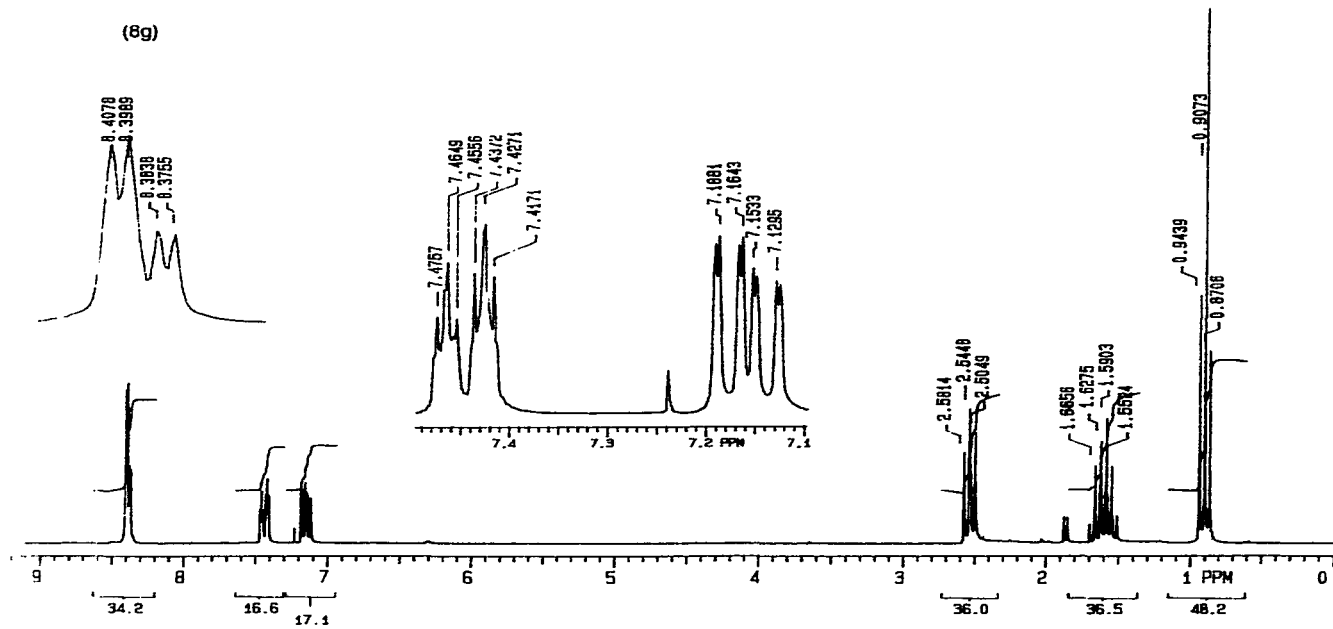
KT



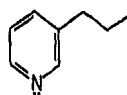
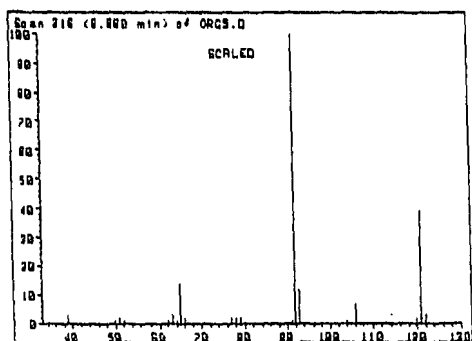
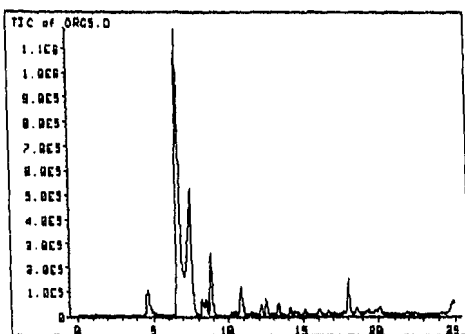
Espectro N° 37



(8g)



Espectro No. 38



(8g)

Scan 216 (6.650 min) of ORGS.D

JMJ-15

m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
38.90	3	62.90	3	77.95	2	103.95	1
49.90	1	63.90	1	78.95	2	105.95	7
50.90	2	64.90	14	90.95	1	119.95	2
51.90	1	66.00	2	91.95	100	120.95	39
61.90	1	76.95	2	92.95	12	122.05	3