

3
257



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN
OBTENIDOS EN LA SÍNTESIS DE HANTZSCH PARA
DIHIDROPIRIDINAS USANDO COMO REACTIVO EL
2-NITROBENZALDEHIDO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

DAYANARA CRUZ TAPIA

ASESORES: M. EN C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO
DR. ROBERTO MARTINEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

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.

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de:

Estudio de los productos de reacción obtenidos en la síntesis
de Hantzsch para dihidropiridinas usando como reactivo el
2-Nitrobenzaldehído.

que presenta 1a pasante: Dayanara Cruz Tapia

con número de cuenta: 9006551-8 para obtener el TITULO de:
Química

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

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de Noviembre de 1998

PRESIDENTE

M. en C. Enrique Angeles Anguiano

VOCAL

M. en C. José Luis Arias Téllez

SECRETARIO

Dra. Olivia García Mellado

PRIMER SUPLENTE

Q. Ma. Cristina Mayela García Ruiz

SEGUNDO SUPLENTE

Q. José Guadalupe García Estrada

*Con gran cariño y respeto
dedico este trabajo a los seres
más maravillosos que he conocido
y a quienes debo todo lo que soy*

Mis padres :

PETRA Y GENARO

*Gracias por haberme dado el don
más preciado de todos "la vida"
y por hacer realidad una de mis metas.*

A Dios

*Por que siempre esta conmigo
y me da la fuerza necesaria para
seguir adelante.*

A mis hermanos

*Por el apoyo incondicional
que siempre me brindan, ya
que sin el no hubiera sido
posible la culminación de este
trabajo*

Agradecimientos

Al Dr. Enrique Angeles

Asesor de este trabajo por la comprensión, paciencia y confianza depositada en mi y por su ayuda en el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Roberto Martínez

Por su asesoría y comentarios en este trabajo.

A la UNSAM

*Por darme la oportunidad
de vivir en ella una de las
etapas más bellas de la vida
"el ser estudiante".*

*A familiares, amigos y todas las personas
que de una u otra forma contribuyeron
a la realización de este trabajo.*

Índice

	PAGINAS.
1.- INTRODUCCION.....	2
2.- OBJETIVO.....	4
3.- ANTECEDENTES	6
3.1.- SINTESIS DE HANTZSCH.....	7
3.1.1.- CARACTERISTICAS.....	7
3.1.2.- MECANISMO DE REACCION DE LA SINTESIS DE HANTZSCH PARA LA FORMACION DE DIHIDROPIRIDINAS	12
3.1.3.- MODIFICACIONES DE LA SINTESIS DE HANTZSCH.....	15
3.2.- BENZO[C][2,7]NAFTIRIDINAS	28
3.2.1.- CARACTERISTICAS.....	28
3.2.2.- IMPORTANCIA.....	30
3.2.3.- METODOS DE PREPARACION DE LA BENZO[C][2,7] NAFTIRIDINA	32
4.- PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.....	40
4.1.- METODOLOGIA	42
4.2.- RESULTADOS.....	45
5.- DISCUSION.....	51
6.- CONCLUSIONES.....	71
7.- BIBLIOGRAFIA.....	74
8.- APENDICE	78

1.- INTRODUCCION

Introducción

Con el transcurso del tiempo la síntesis orgánica se ha consolidado como parte fundamental de la química, gracias a ella se han obtenido nuevos principios activos de gran valor para la humanidad, que son aplicados en áreas como la industria químico-farmacéutica.

En estas áreas son sintetizadas diversas sustancias que necesitan ser purificadas para eliminar impurezas, al purificarse la sustancia de interés, por lo general, queda una parte residual que contiene diversos productos de reacción y es eliminada, no importando que los subproductos pudieran tener mayor actividad biológica y mejores propiedades químicas que el producto de interés, o bien si estos subproductos fueran importantes para proponer nuevos mecanismos de reacción, o dieran lugar a la generación de nuevas rutas sintéticas más eficientes y en menos etapas modificando alguna de las condiciones de reacción y favoreciendo con esto la formación de alguno de los productos minoritarios como producto principal.

Estos motivos dieron lugar a la realización del presente trabajo, el cual trata de mostrar la importancia de la síntesis de Hantzsch con el 2-nitrobenzaldehído en la obtención de diversos productos de reacción, que no han sido reportados anteriormente en la literatura, tales como 1,2-dihidropiridinas y naftiridinas, por otra parte también se pretenden discutir algunas propuestas mecanísticas de manera tal que ayuden a comprender la formación de dichos productos.

Objetivo

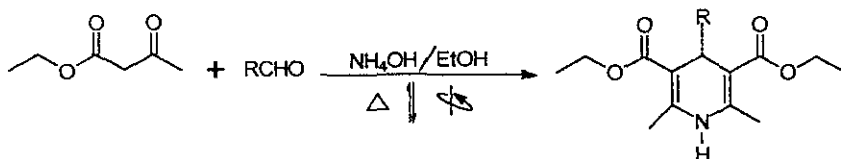
ESTUDIAR LOS PRODUCTOS GENERADOS DURANTE LA SINTESIS DE HANTZSCH CON EL REACTIVO 2-NITROBENZALDEHIDO PARA 1,4-DIHIDROPIRIDINAS, QUE NO HAN SIDO DESCRITOS HASTA LA FECHA, ASI COMO PROPONER MECANISMOS QUE EXPLIQUEN LA FORMACION DE ESTOS COMPUESTOS.

3.- ANTECEDENTES

3.1.- SINTESIS DE HANTZSCH

3.1.1.- Características

La síntesis clásica de Hantzsch^{1,2} de las 1,4-dihidropiridinas se desarrolló en 1882 y consiste en la condensación de: un aldehído, amoníaco y un β -cetoéster ó un compuesto 1,3-dicarbonilo dando como producto mayoritario de esta síntesis la 1,4-dihidropiridina correspondiente.



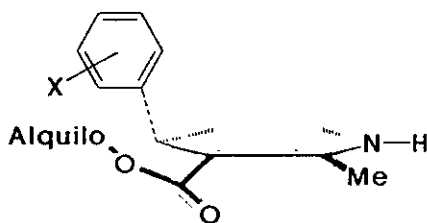
R= grupo alquil o aril.

Fig.1.- Síntesis de Hantzsch.

En general este tipo de compuestos se caracterizan por actuar como analgésicos débiles³ y por tener propiedades farmacológicas⁴ que incluyen estimulación de la actividad vasodilatadora coronaria⁵, actividad antitumoral e inducción de porfirinas, incluso se ha postulado que 1,4-dihidropiridinas del tipo NAD están involucradas en la reticulación de elastina y la biosíntesis de índoles alcaloides⁴.

Se piensa que la actividad farmacológica que se observa en estos compuestos puede relacionarse con la estructura de los mismos, es decir con el número, tipo, conexión y conformación estructural de sus átomos³; por lo que se han realizado estudios de relación estructura química - actividad biológica⁴ y se ha encontrado que la acción farmacológica esta relacionada con las características de los sustituyentes del anillo aromático, especialmente con el tipo de sustituyente y su posición. Por ejemplo las 1,4-dihidropiridinas que presentan actividad hipotensiva⁶ y una mejor acción farmacológica se caracterizan por tener en la posición 4 un sustituyente aril, así mismo se observa que la actividad de las dihidropiridinas va decreciendo cuando el sustituyente aril, que a su vez esta sustituido en posición *orto* se mueve a la posición *meta* y más cuando cambia a *para* en el anillo aromático; por otra parte se encontró que la actividad generalmente es independiente de la electronegatividad de los sustituyentes en el anillo aromático, pues tanto los compuestos que poseen algunos grupos electrodonadores como SC_6H_5 y OC_6H_5 o electroattractores como COR , CO_2R , CN y NO_2 en la posición *orto* del grupo 4-fenil presentan una marcada actividad farmacológica.

Ahora bien la presencia de un sustituyente aril en la posición 4 sugiere que los grupos grandes pueden mejorar la actividad farmacológica al mismo tiempo que originan una orientación perpendicular del sustituyente al plano del anillo de la dihidropiridina⁶.



X= Cualquier sustituyente

Fig. 2.- Conformación estructural de las 1,4-DHPs sustituidas en la posición 4.

También se observó que al haber una sustitución en el nitrógeno o ser reemplazados los grupos 3,5-carbalcoxi por otro sustituyente electroattractor; la actividad decrece, en contraste a esto los cambios realizados en el sustituyente éster (de metil a etil) no produce una diferencia muy notable en la potencia⁶.

Por otra parte algunas otras características que presentan este tipo de compuestos son la resistencia a la saponificación³, es decir hay una total deficiencia de la hidrólisis en los grupos carboxi cuando las dihidropiridinas se exponen a un reflujo prolongado con una solución alcalina, así mismo es muy importante tomar en cuenta la influencia de la posición del sustituyente en los rendimientos de reacción, ya que el uso de benzaldehídos *orto* sustituidos durante la síntesis produce bajos rendimientos en comparación de aquellos sustituidos en las posiciones *para* o *meta*⁶.

Actualmente la síntesis de Hantzsch provee acceso a la elaboración de una serie de 1,4-dihidropiridinas sustituidas, pero este no es el único tipo de dihidropiridina, existen teóricamente cinco tipos isoméricos de dihidropiridinas *a* - *e*, de las cuales las más conocidas tienen estructura 1,2-dihidro (*a*) ó 1,4-dihidro (*b*); de estas dos estructuras se ha encontrado por estudios de reacciones de transferencia de hidrógeno y equilibrio, que los compuestos con estructuras 1,4 son termodinámicamente más estables que sus correspondientes isómeros 1,2. ⁴.

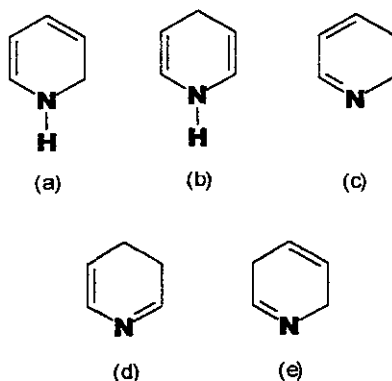
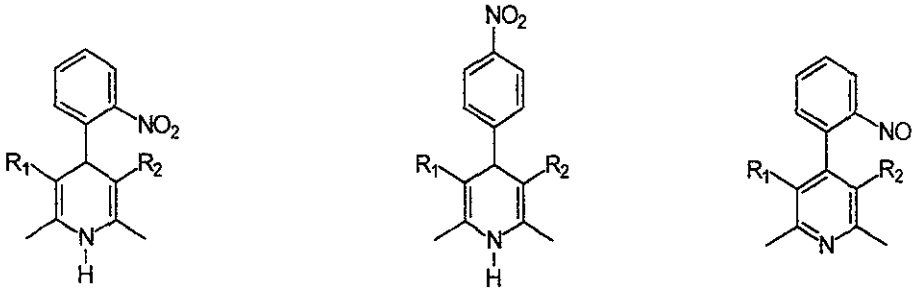


Fig. 3.- Isómeros de la dihidropiridina.

Los productos de Hantzsch son caracterizados por: ser productos no básicos⁷, tener bien definida la absorción del enlace N-H en el infrarrojo⁷; ser reactivos en el aire⁴ y por que algunos de estos compuestos son afectados por la luz⁸, esto se puede observar en el experimento realizado con los miembros de las series 4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridinas y 4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridinas en los cuales la posición del grupo NO₂ en el anillo aromático produce cambios drásticos, cualitativamente se observo que los miembros de la serie 4-(2-nitrofenil) Ia-c que estaban en estado sólido o en solución eran estables al permanecer en la oscuridad, sin embargo cuando estos se exponían a una luz tenue de laboratorio esta hacía que el compuesto sufriera rápidos y extensivos cambios dando lugar a la correspondiente 4-(2-nitrosofenil)piridinas IIIa.

Contrario a esto, los compuestos 4-(4-nitrofenil), IIa resultaron muy estables a condiciones de irradiación de luz solar o de lamparas de mercurio muy intensas.



- I) a $R_1, R_2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 b $R_1 = \text{COCH}_3, R_2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 c $R_1, R_2 = \text{COCH}_3$

- II) a $R_1, R_2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 b $R_1, R_2 = \text{COCH}_3$

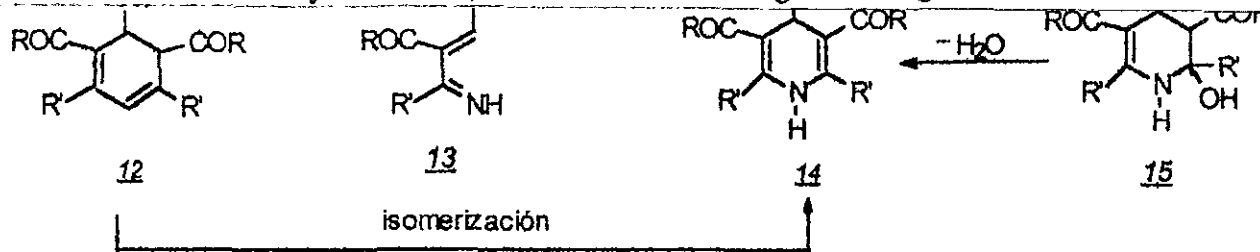
- III) a $R_1, R_2 = \text{COCH}$

Fig. 4.- Productos generados por acción de la luz sobre el compuesto número I.

Desde el punto de vista biológico estos compuestos son de gran importancia debido a que se utilizan fundamentalmente como modelos para elucidar el modo de acción de algunas enzimas ó coenzimas tales como el $\text{NAD}^{2,4,9}$ en su mecanismo de transferencia de hidruro^{2,4,9}, por usarse como materiales iniciadores ó intermediarios en la síntesis de productos naturales ó bien por ser intermediarios en la síntesis de piridina^{2,3,4,9}.

3.1.2.- Mecanismo de reacción de la síntesis de Hantzsch para la formación de dihidropiridinas

El mecanismo de reacción de Hantzsch que las dihidropiridinas siguen para su formación a sido muy discutido, dando con esto lugar a la generación de varias

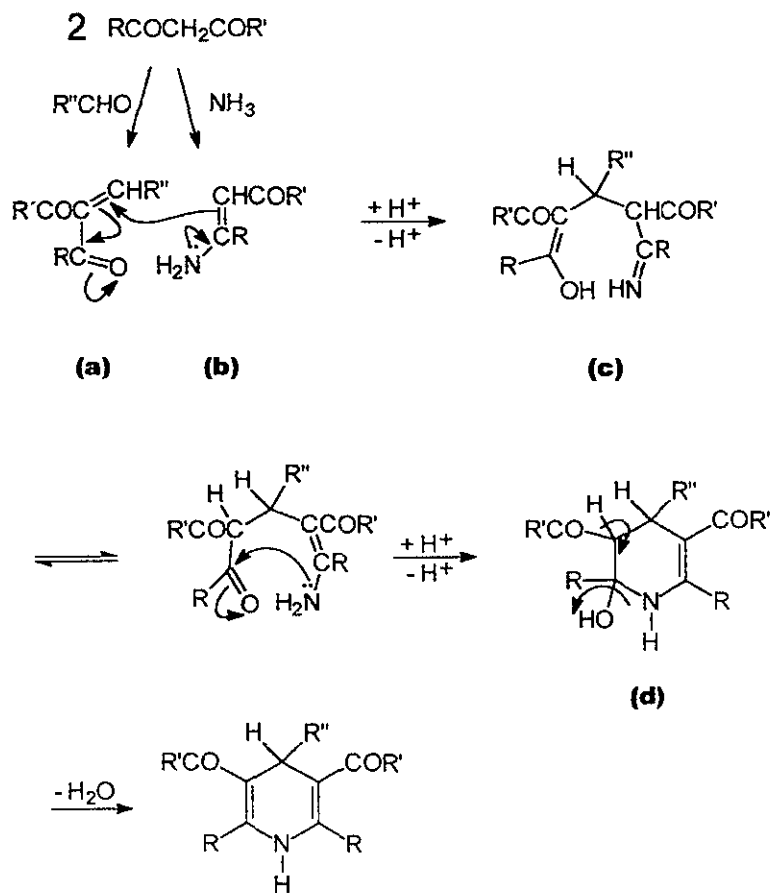


R= grupo alquil o aril

Fig. 5.- Propuestas mecanísticas generadas a partir de los intermediarios aislados durante la reacción de Hantzsch.

Estas propuestas se han originado o desechado a partir de los intermediarios de reacción que se han aislado durante la experimentación.

Actualmente el mecanismo de la reacción de Hantzsch^{4,7,10} más aceptado es el que describe la siguiente figura:



R, R', R'' = grupo alquil o aril

Fig. 6. Mecanismo de reacción de Hantzsch más aceptado

En esta propuesta 1 mol del compuesto 1,3-dicarbonílico reacciona con un aldehído para dar **a** y otra mol con amoníaco para dar **b**.

Posteriormente **a** y **b** se unen por una adición Michael dando como resultado un sistema tautomérico **c** que se cicla a la hidroxitetrahidropiridina **d** y mediante una pérdida de agua resulta la 1,4-dihidropiridina. Esta ruta esta soportada por el aislamiento de los intermediarios de la reacción, por ejemplo se ha establecido que las cetonas insaturadas **a**, las enaminas **b** y 1,5-dicetonas precursoras de **c** son materiales de partida para la preparación de dihidropiridinas y se ha mostrado que el acetoacetato de etilo con acetaldehído y amoníaco da los intermediarios **a** y **b**.

3.1.3.- Modificaciones a la síntesis de Hantzsch

La síntesis original de Hantzsch a sufrido varias modificaciones, las más comunes son las realizadas, en la materia prima o reactivos. Los reactivos que usualmente cambian o implementan son: el acetato de amonio - ácido acético (a)^{4,11}, las 1,5-dicetonas (b)⁴, las α,β -cetonas insaturadas (c)⁴, la formamida o aminas primarias (como fuente de nitrógeno)⁴ y las enaminas como el 3-aminocrotonato de etilo⁴ (que reemplaza al acetoacetato de etilo) este se usa para preparar una serie de dihidropiridinas de interés biológico. Algunos de los cambios realizados se muestran a continuación:

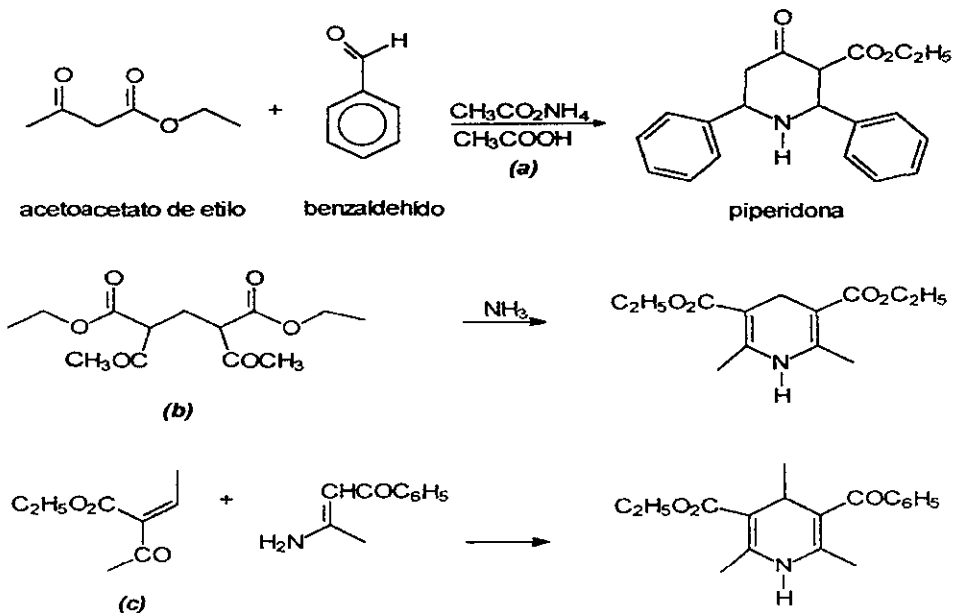


Fig. 7. Ejemplos de algunos reactivos que se han modificado en la reacción de Hantzsch

También la síntesis de Hantzsch se adaptó para obtener pirroles¹² mediante el uso de α -haloacetaldehídos para permitir remplazar acilacetatos (nitrogenados) muy grandes y también cuando se requería obtener pirroles 4-no sustituidos o cuando los productos finales necesitaban ser 3-metil sustituidos. La condensación de amoníaco, acetoacetato de etilo y α -halo derivados de acetaldehídos o cetonas, da lugar a los 2-metil-3-carbetoxipirroles o sus 5-alkil- y 4,5-dialquil derivados.

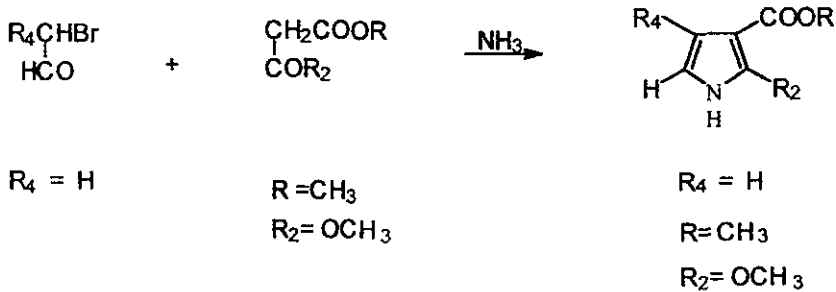
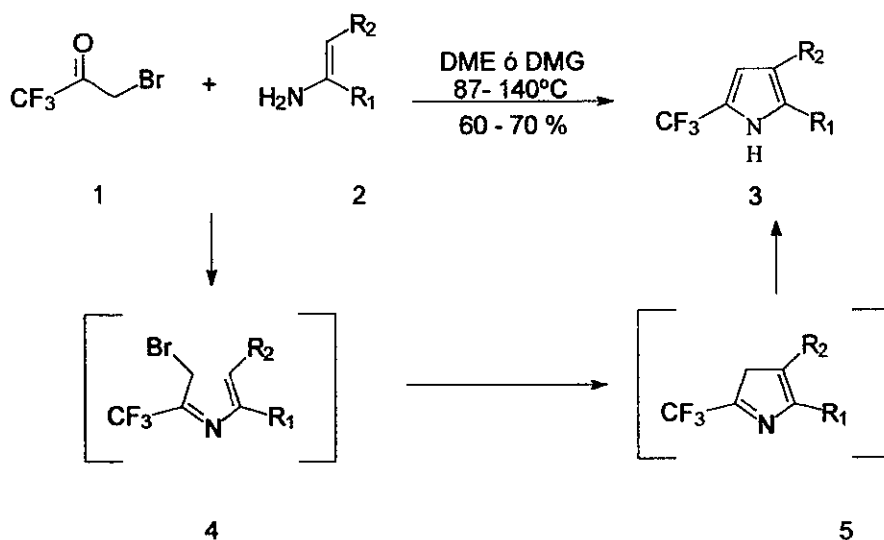


Fig. 8.- Obtención de pirroles por una modificación a la síntesis de Hantzsch.

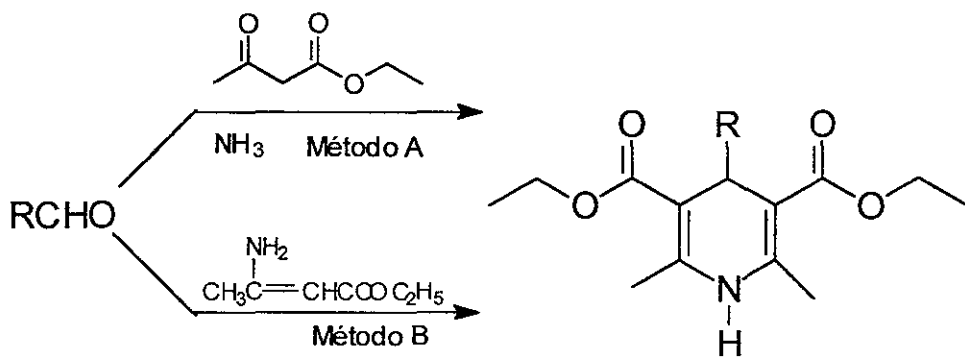
La obtención de pirroles por este método fue retomada por Venkataraman¹³ para generar 5-trifluorometilpirroles 3-sustituídos usando el 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano y una enamina como se muestra en la figura:



R₁, R₂ = alquil o aril.

Fig.9.- Variación al método anterior para obtener pirroles.

Otra modificación fue la realizada por collie⁶, quien sintetizó inicialmente el intermediario éster aminocrotónico y lo hizo reaccionar con un aldehído en condiciones ácidas (método b), este método en comparación con el procedimiento descrito por Hantzsch en 1882 (método a), permitió aislar intermediarios de reacción y la separación del producto en forma directa.



R= alquil, cicloalquil, cinamil y aril

Fig. 10.- Comparación del método de Hantzsch (A) y de Collie (B) en la obtención de dihidropiridina.

La variación de rendimientos en la síntesis de dihidropiridinas por estos dos métodos se puede observar en la síntesis de la 4-(2-trifluorometilfenil)-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina la cual se preparo por el método A usando acetoacetato de etilo y por el método B con β-aminocrotonitrilo dando un 24% de rendimiento para el método A y para B un 38% de producto puro.

Cabe mencionar que esta síntesis no solo se ha modificado en la materia prima usada, también se ha cambiado la cantidad de reactivo usado y el tiempo de reacción empleado⁹, un ejemplo de esto fue realizado en 1969 para un estudio del porcentaje de la dihidropiridina obtenida al variar la cantidad de formaldehído y amoniaco manteniendo constante la cantidad de acetoacetato de etilo, y calentando a diferentes periodos de tiempo que variaron de 15 a 60 minutos, esto se realizo para la síntesis de 2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina, encontrando que la tendencia a mejores rendimientos fue cuando había gran cantidad de amoniaco presente con un volumen constante de formaldehído y acetoacetato de etilo (fig. 11).

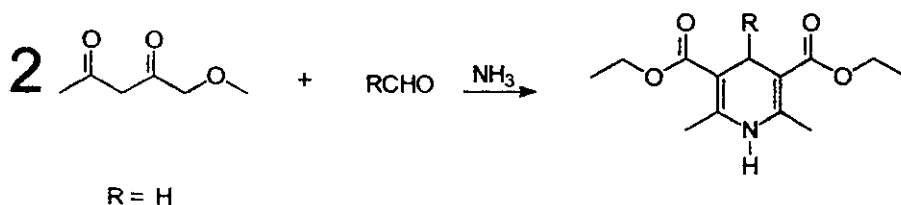
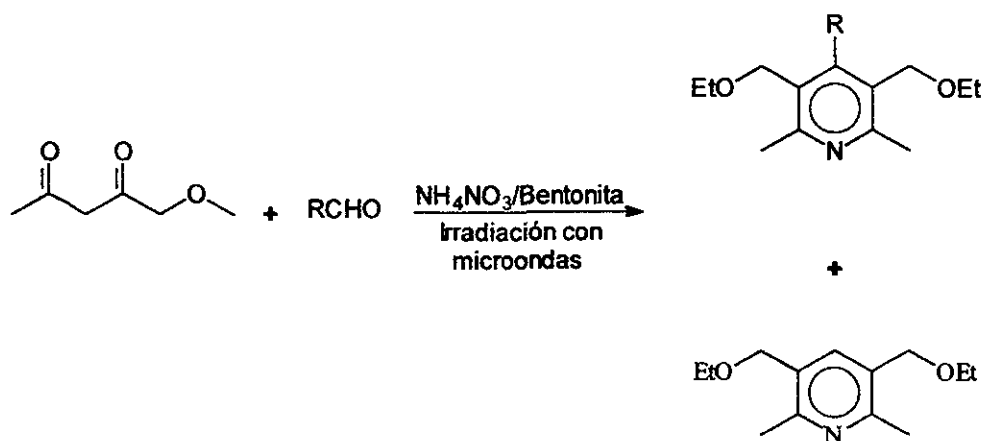


Fig. 11.- Ejemplo de una dihidropiridina obtenida al modificar la cantidad de reactivo y tiempo de reacción.

Así mismo, esta descrito el uso de un catalizador (bentonita) y energía de microondas en ausencia de disolventes generando con esto piridinas en un solo paso¹⁴:



R = H, Me, Pr, i-Pr o Ph

Fig. 12.- Ejemplo de una modificación en las condiciones de reacción al usar energía de microondas.

Posteriormente se realizó una investigación de los efectos de la temperatura^{15, 16} en la reacción de Hantzsch al usar benzaldehídos orto sustituidos con 3-aminocrotonato de metilo en ácido acético a temperatura ambiente, esto dio resultados muy interesantes ya que en lugar de generarse las 1,4-dihidropiridinas (a) como producto mayoritario se favoreció la formación de sus isómeras las 1,2-dihidropiridinas (b).

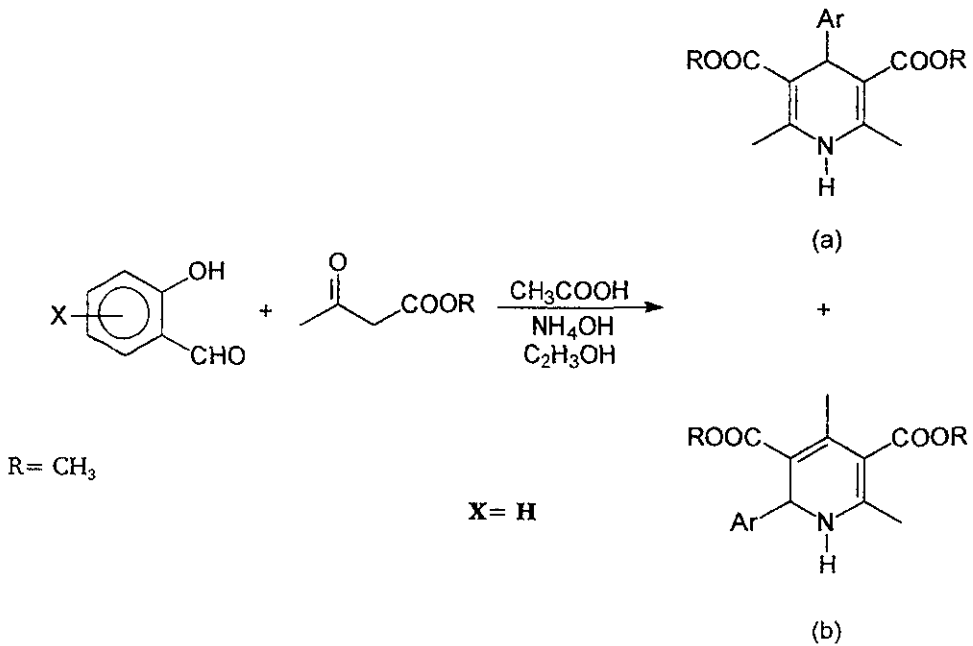


Fig. 13.- Productos de reacción obtenidos al realizar la síntesis de Hantzsch a temperatura ambiente.

Esto demostró que al trabajar a condiciones tradicionales (calentamiento de los reactivos en solución de ácido acético bajo reflujo toda la noche) se destruyen las 1,2-dihidropiridinas formadas por ser relativamente inestables, generando con esto un único producto estable la 1,4-dihidropiridina.

Como se observa las 1,4-dihidropiridinas han sido estudiadas por diversos investigadores y han sufrido varias modificaciones debido al uso que se les ha dado, es por eso que a continuación se mencionan algunos métodos para obtener 1,4-dihidropiridinas, y sus aplicaciones:

Por ejemplo Mikhail¹⁷ desarrollo un método para sintetizar derivados de la 1,4-dihidropiridina, bloqueadores de calcio, utilizando para esto 10 resinas, tales como la resina Rink o tentaGel Ram que se hicieron reaccionar con $\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ y un aldehído aromático generando la siguiente dihidropiridina: (Fig. 14).

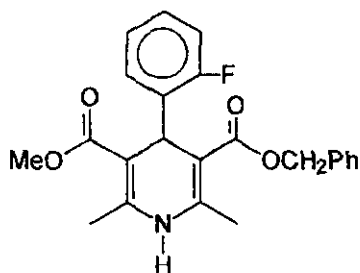
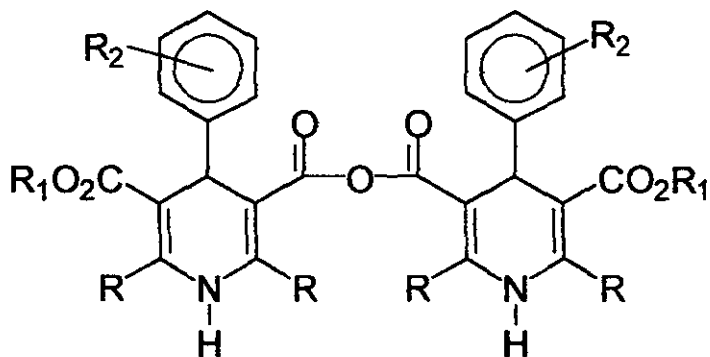


Fig. 14.- Dihidropiridina obtenida por el método de Mikhail por medio de resinas.

Posteriormente Mugrage¹⁸ preparo anhídridos dihidropirincarboxílicos, los cuales presentaron actividad antagonista de endotelina, al condensar dos moléculas de ácido-1,4-dihidro-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-(3-nitrofenil)-3-piridina carboxílico.



R= alquil, H; R₁= H, alquil o arilaquil; R₂= H, NO₂, CN, trifluorometil, halo, alcoxi, alquil, etc.

Fig. 15.- Dihidropiridina obtenida por Mugraje.

Posteriormente se describió una síntesis enantioespecífica¹⁹ para dihidropiridinas usando enaminas quirales. Este trabajo presenta un proceso diastereocontrolado nuevo y totalmente estereocontrolado de tres etapas para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas antihipertensivas a partir de (R) y (S)-1-amino-2-propanol, el estereocontrol obtenido en la ciclización del sistema oxazolopiridina da como resultado la configuración en el C-4 de las 1,4-dihidropiridinas finales. En esta forma la estereoquímica de los aminoalcoholes es trasladada a la 1,4-dihidropiridina en un proceso específico.

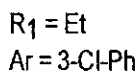
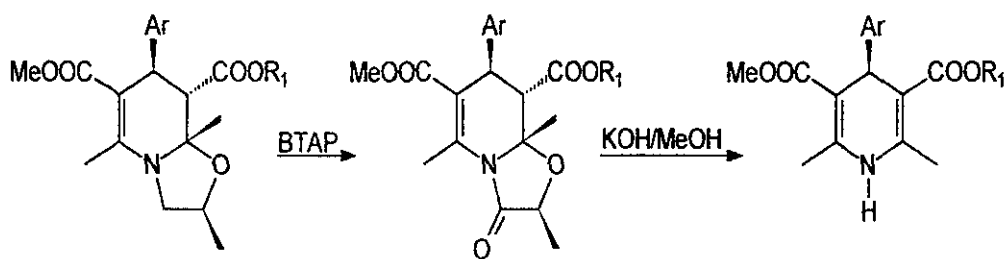


Fig. 16.- Síntesis enantioespecífica de 1,4-dihidropiridinas usando enaminas quirales.

Raussou²⁰ reportó la síntesis asimétrica de una DHP [1], mediante el uso de cloruro de clorobutanoilo ó cloruro de cloropropanoilo, las dihidropiridinas así obtenidas se usaron como precursoras del cierre de quinolizidinas (anillo de seis) e indolizidinas [2], vía una ciclización del doble enlace C2-C3.

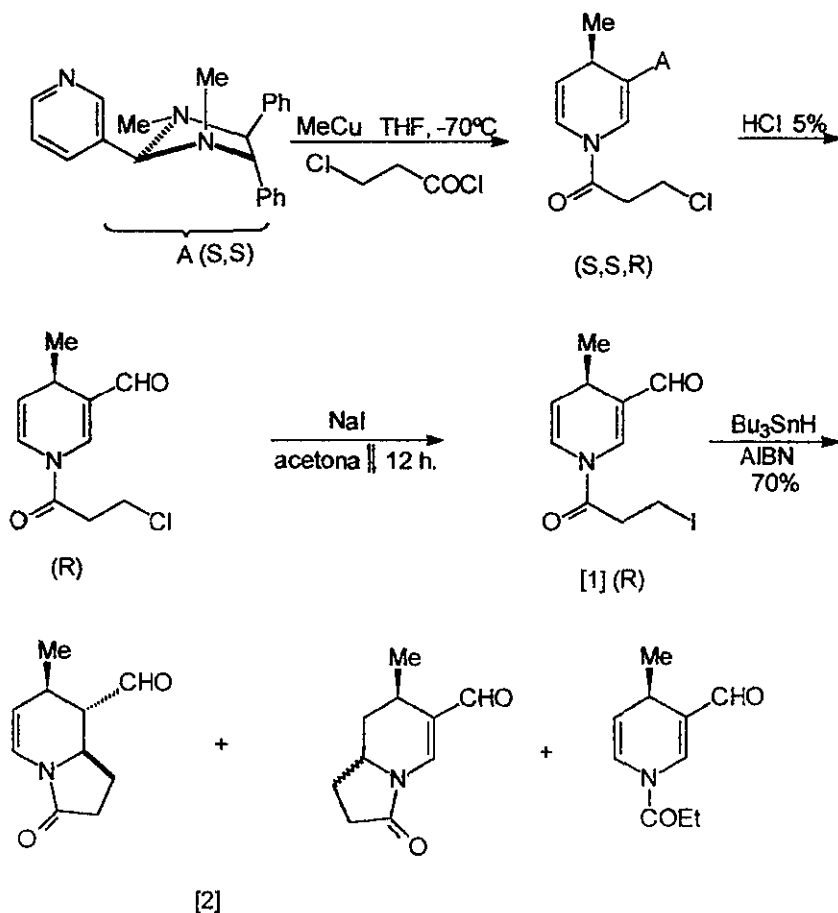


Fig. 17.- DHP asimétrica obtenida por Raussou y usada en la obtención de una indolizidina.

Posteriormente se encontró que se pueden sintetizar dihidropiridinas derivadas de β -aminoácidos²¹ a partir de una reacción Aza-Witting del fosfazeno (1) ($R' = \text{CH}_3$) y un aldehído generando con esto azadienos (2) los que al llevar a cabo una reacción de cicloadición regioselectiva [4+2] con una segunda molécula de fosfazeno (1) dan lugar a la dihidropiridina (3) (fig. 18).

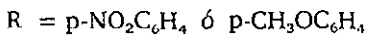
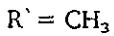
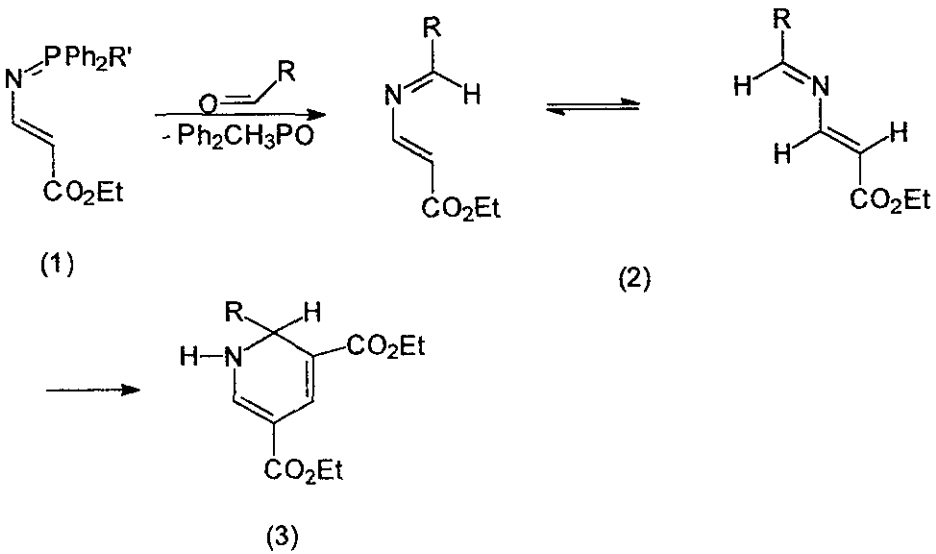
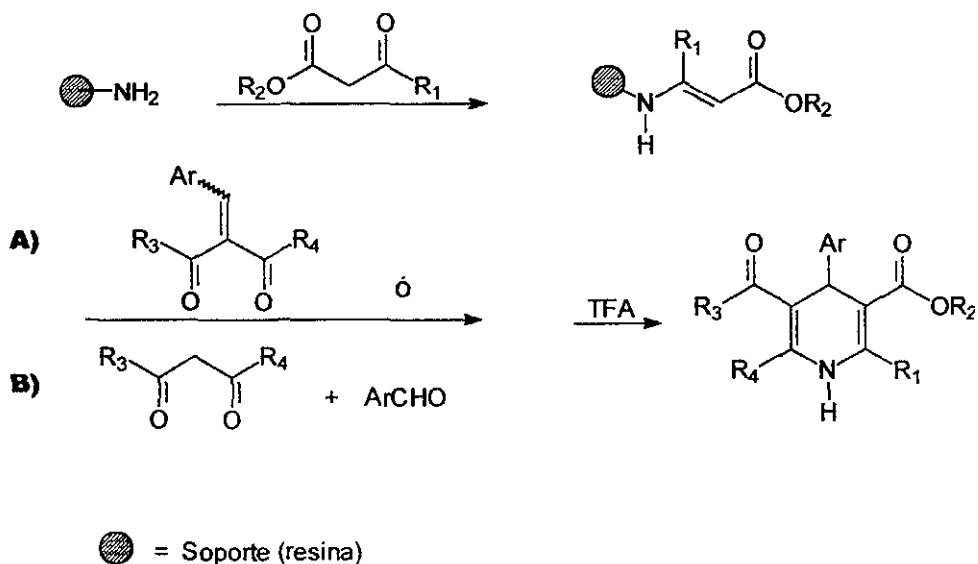


Fig.18.- Dihidropiridina derivada de β -aminoácidos.

Gordeev²² reportó la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en fase sólida (fig. 19), la estrategia esta basada en una reacción tipo Hantzsch. La reacción ocurre mediante la condensación de un β -cetoéster con una amina enlazada a una resina (la cual se emplea como soporte), enseguida se agrega un aldehído y a continuación un segundo β -cetoéster generando un enlace resina intermediario, el cual se rompe posteriormente con TFA y es ciclado para generar la 1,4-dihidropiridina (método B).

Este producto también puede ser obtenido por tratamiento del éster enamino inmovilizado con compuestos dicarbonilos arilidénicos (método A).



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ = grupo alquil o aril

Fig.19.- Síntesis de dihidropiridina en fase sólida.

3.2.- BENZO [C][2,7] NAFTIRIDINA

3.2.1.- Características

La benzo[c][2,7]naftiridina esta formado por un sistema anular tricíclico con fórmula molecular $C_{12}H_8N_2$ (fig. 20).

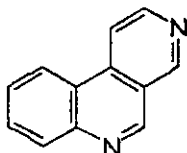


Fig. 20.- Benzo[c][2,7]naftiridina.

Los sistemas anulares de la benzo[c][2,7]naftiridina han sido identificados como sistema base de un gran número de productos naturales tales como las piridoacridinas²³,²⁴, estas han sido especialmente halladas en invertebrados marinos como son: esponjas (phylum Porifera), compuestos trópicos tunicados (ascidians, Subphylum Urochordata), una anémona (Cnidaria) y una prosobranch (Mollusca).

Antecedentes

Los compuestos tunicates se caracterizan por estar frecuentemente decorados con colores brillantes (pigmentos zoocromos) como son: amarillos, rojos, naranjas, azules y púrpuras, estos pigmentos, hacen que ciertos alcaloides de piridoacridina sean usados como indicadores de pH.

Algunos de los derivados alcaloides altamente coloridos de las piridoacridinas están basados en las estructuras de la 11H-pirido[4,3,2-mn]acridina (a) ó 8H-pirido[4,3,2-mn]acridona (b) (ver fig. 21).

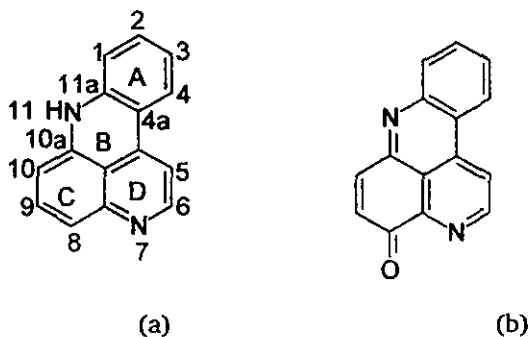


Fig. 21. - Alcaloides derivados de las piridoacridinas.

3.2.2.- Importancia

Actualmente el interés en el sistema anular de la benzo[c][2,7]naftiridina se ha incrementado debido al descubrimiento de actividad biológica que presentan los productos naturales que lo contienen como estructura base, especialmente las piridoacridinas²³ las que tienen gran importancia debido a que exhiben propiedades citotóxicas, inhiben la topoisomerasa II, muestran actividad anti HIV, actividad interruptora de iones calcio II, tienen propiedades quelativas de metales e intercalación de DNA.

La importancia de buscar nuevas rutas de preparación u obtención de las benzo[C][2,7]naftiridinas se debe a que estas se presentan como núcleo base de un gran número de alcaloides policíclicos aromáticos como la anfimedina y la cistoditina que han sido aislados de organismos marinos^{25, 26}, además estas se usan como intermediarios en la síntesis de ciertos compuestos que presentan una actividad biológica importante como son: interrupción o desprendimiento de iones calcio II, antivirales, antimicrobianos, y citotóxicos de L1210 murine en leucemia²⁶ y antitumorales específicas²⁷.

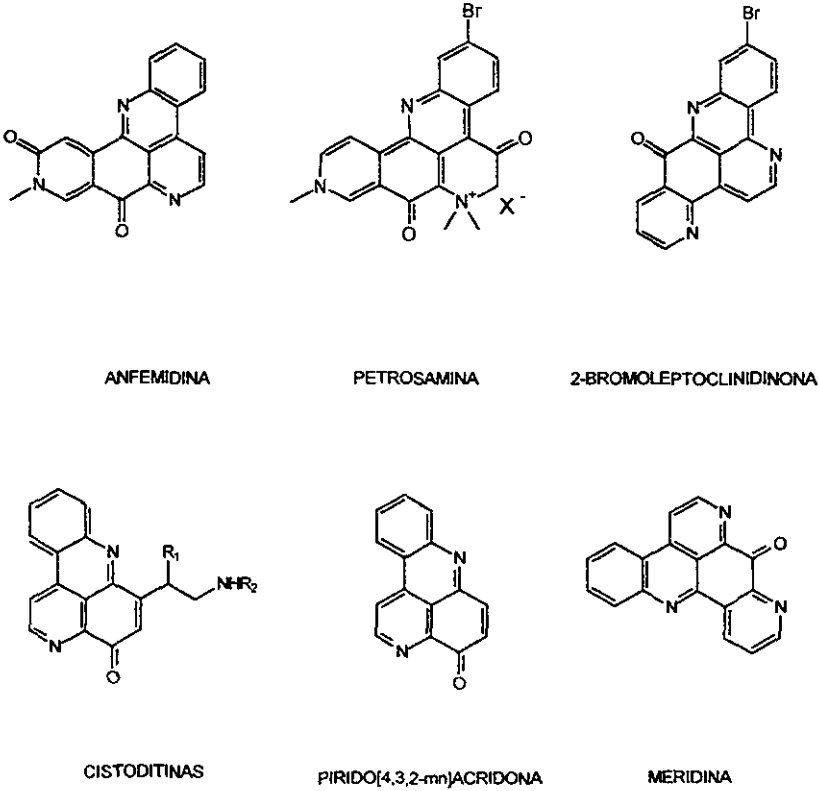


Fig. 22.- Ejemplos de alcaloides policíclicos que tienen como estructura base la benzo[c][2,7]naftiridina.

3.2.3.-Métodos de preparación de la Benzo[C][2,7]naftiridina

Uno de los primeros métodos del que se tiene conocimiento fue reportado por Vladimir²⁸ para 7,10-diazafenantrenos (mejor conocidos como benzo [c][2,7]naftiridinas) en este trabajo Vladimir realizó la síntesis de 9-amino-6,8-dimetil-7,10-diazafenantreno a partir de un aldehído (o-nitrobenzaldehído), un β -aminocrotononitrilo y un β -aminocrotonato de etilo, formando con esto la 4-(2-nitrofenil)-3-ciano-5-carboxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (I; R=CO₂Et), que al oxidarse da el ácido 3-ciano-4-o-nitrofenil-2,6-dimetilpiridin-5-carboxílico (II; R=CO₂Et), el cual se hidroliza con KOH en alcohol al 50% dando el correspondiente ácido (II; R=CO₂H) que al calentarse hasta su punto de fusión origina la descarboxilación dando el 3-ciano-4-o-nitrofenil-2,6-dimetilpiridina (II; R= H), cuya reducción de este compuesto con fierro en alcohol que contenía trazas de HCl se acompañó por la ciclización y formación de 9-amino-6,8-dimetil-7,10-diazafenantreno (III; R=H) (fig. 23).

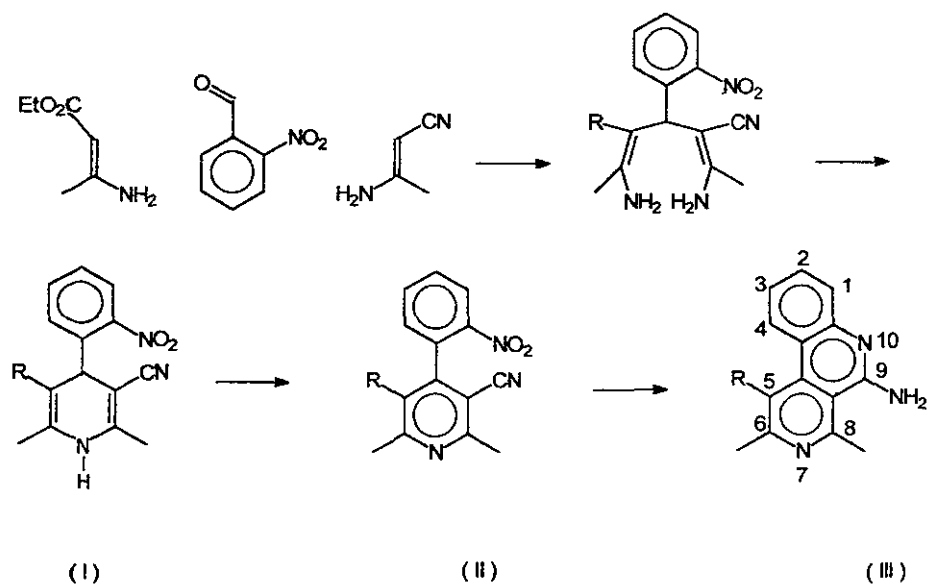
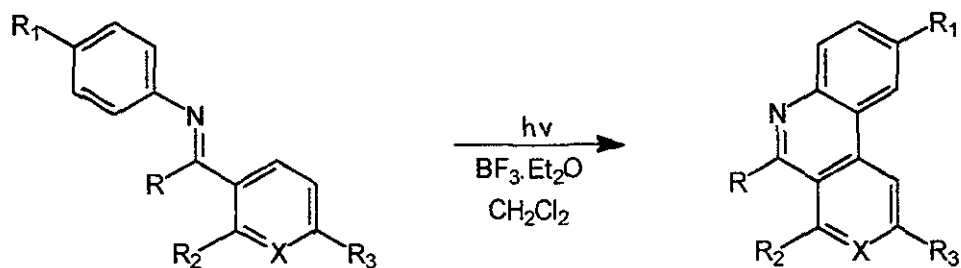


Fig. 23. Método empleado por Vladimír para obtener la benzo[*c*][2,7]naftiridina

Esta síntesis ha sido aplicada a 6-nitropiperonal y a la nitro vainilla, las cuales forman la 9-amino-2,3-metilenedioxi- y 9-amino-1,2-dimetil-7,10 diazafenantreno respectivamente.

La fotociclización^{25,29,30} de ariliminas (fig. 24) también dio este compuesto, este método fue usado para sintetizar productos naturales pentacíclicos.



$R = CH_3$

$R_1, R_2, R_3 = H$

$X = N$

Fig. 24 . Síntesis de la benzo[c][2,7]naftiridina por fotociclización.

Akhtar³¹ reportó la síntesis de este compuesto a partir de la 1-(2,6-diclorobencil)-4-(2-oxociclohexiliden)-1,4-dihidro-3-piridincarboxamida (1) ver fig. 25.

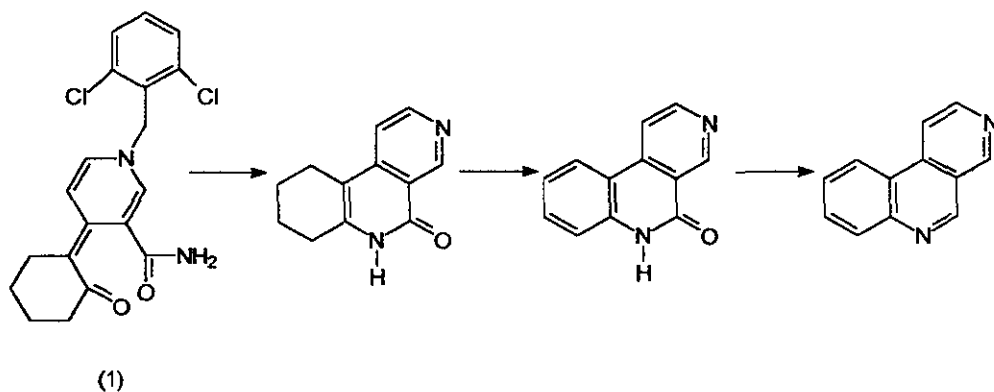


Fig. 25. Método de Akhtar para preparar la benzo[c][2,7]naftiridina

Por otra parte Kessar³² reportó la síntesis de 2,9-diazafenantreno y perlolidina a través de una reacción de ciclización de la piridina (fig. 26).

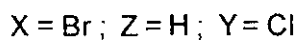
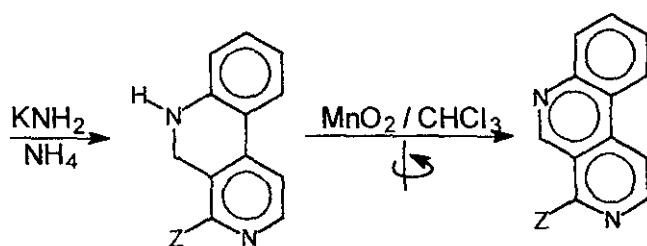
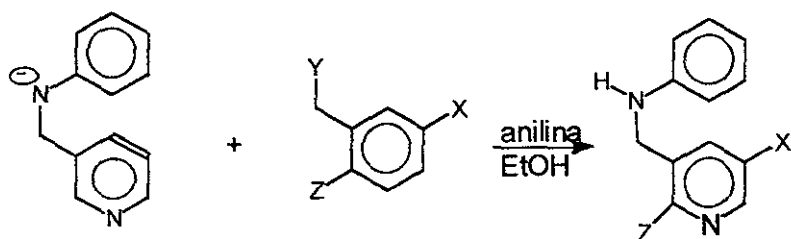


Fig. 26. Preparación de la benzo[c][2,7]naftiridina por ciclización de la piridina

Así mismo Kessar ³² describe la síntesis de este tipo de compuestos como se muestra a continuación.

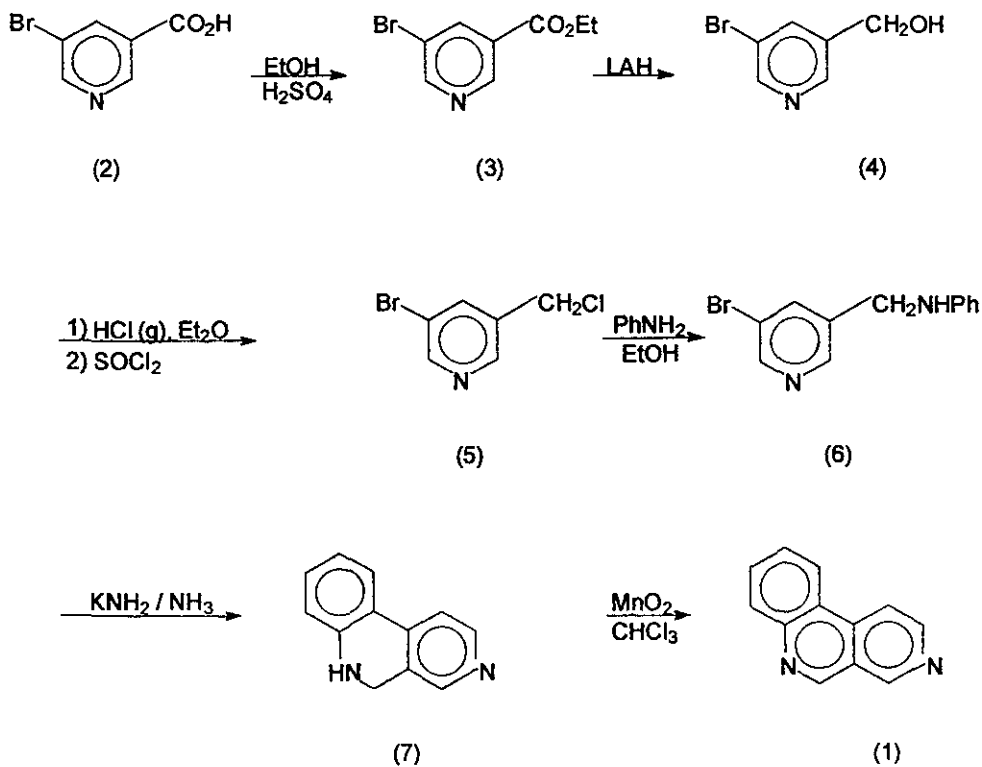


Fig.27. Método de Kessar para preparar benzo[c][2,7]naftiridina

Este método de preparación ha sufrido algunas modificaciones²³, entre las que se pueden mencionar la reducción del 5-bromonicotinato de etilo, con borohidruro de sodio en etanol, en lugar de LAH así como la conversión de 4 a 5 que originalmente requería la precipitación de hidrocloreuro con benceno, pero se encontró que el producto podía ser obtenido por adición de dietil éter (eliminando así el uso de solventes carcinogénicos) finalmente el paso de 5 a 6 se reflujo 5 en etanol por 17 horas con un exceso 5M de anilina ahora para la ciclización de 6 a 7.

Posteriormente Björk reporto la síntesis de la fenantridina³³ en una sola etapa, método que se extendió a algunos tricíclos (entre ellos la benzo[C][2,7]naftiridina): En esta estrategia se usa el Pd (0) o Pd(II) como catalizador en un método de acoplamiento cruzado de piridinas metil estanosas³³ o 4 formil y 4-acetil 3-piridiltrimetilestanosas³⁴ con o-bromoacetanilidas y óxido de Cobre como correactivo tal como se muestra en la figura 28:

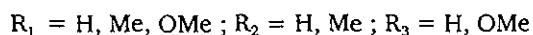
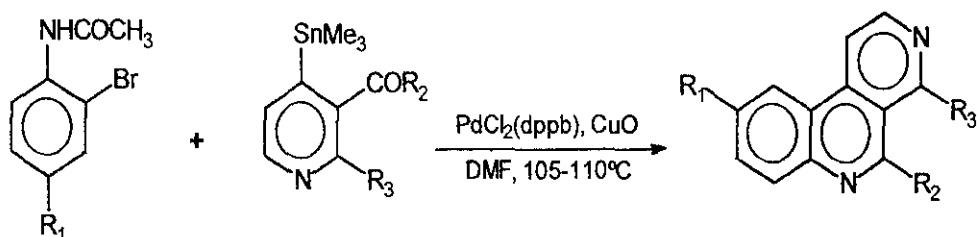


Fig. 28. Método de acoplamiento cruzado usando Pd como catalizador para preparar benzo[c][2,7]naftiridina

La ventaja de usar óxido de cobre en esta síntesis fue el incremento del rendimiento y además la disminución del tiempo de reacción (2 horas).

La técnica de acoplamiento cruzado y el uso de Paladio como catalizador fue utilizado también por Guillier²⁶ con 2-cloro-4-yodo-3-piridincarbaldéhído (a) para generar el compuesto deseado como se muestra en la figura 29:

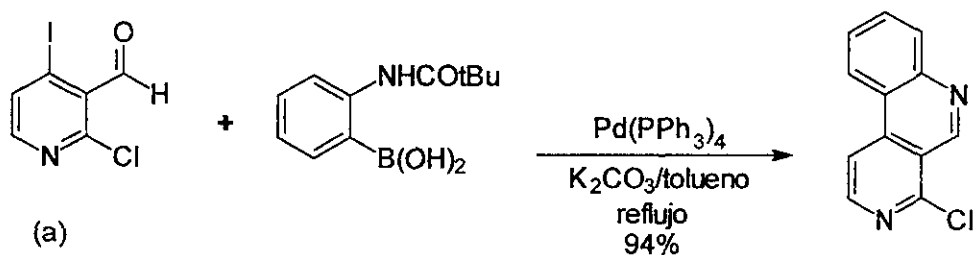


Fig.29. Variación al método anterior para obtener benzo[c][2,7]naftiridina

4. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Parte experimental y resultados

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron por medio de cromatoplasmas de sílica gel, usando como revelador luz ultravioleta y vapores de yodo. Las cromatografías en columna se realizaron con sílica gel 60 utilizando como eluyente en diferentes proporciones el sistema n-hexano-acetato de etilo.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los productos de reacción fueron caracterizados por métodos espectroscópicos tradicionales.

Los espectros de IR se determinaron en un equipo Nicolet FT-55X, utilizando la técnica de pastilla (KBr) para los productos sólidos y de película para los compuestos aceitosos; los espectros de RMN de hidrógeno (200 Hz) y de carbono-13 (75 Hz), fueron registrados en equipos Varian-Gemini-200 y Varian-VXR-300S y los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Jeol-SX-100.

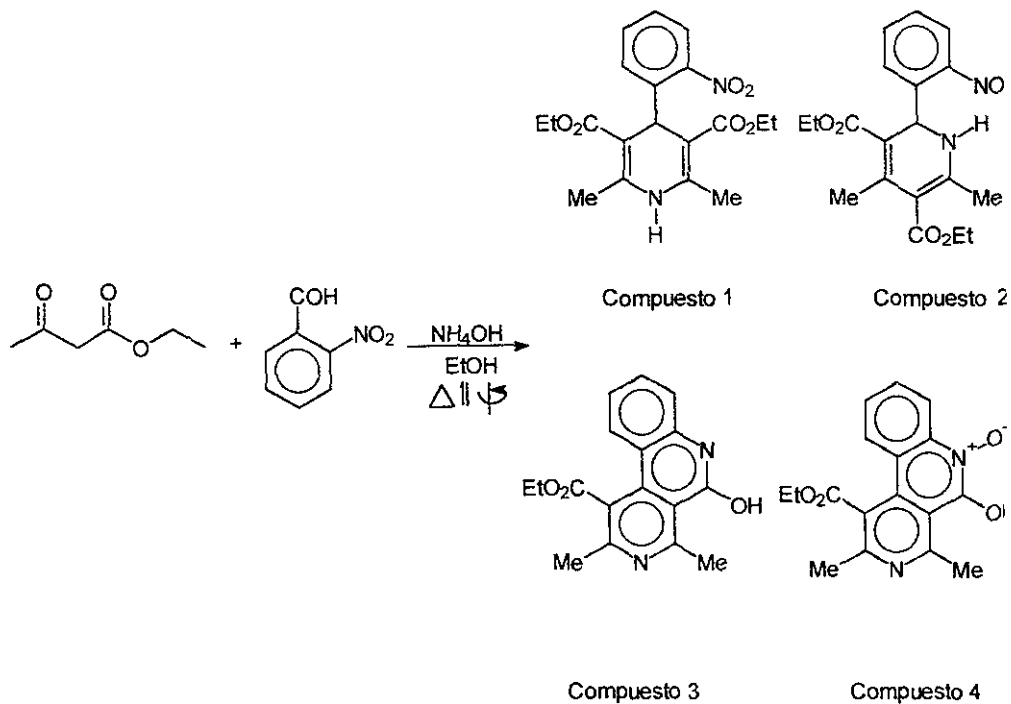
4.1.- METODOLOGIA

En un matraz bola de 50 ml se coloca 1 g (6.6 mmoles) de o-nitrobenzaldehído adicionándole a este 1.7 ml (13.2 mmoles) de acetoacetato de etilo y 1.8 ml de hidróxido de amonio en 10 ml de etanol, la mezcla de reacción se mantuvo tanto en condiciones normales de Hantzsch como modificadas (usando para esto atmósfera de nitrógeno, energía IR, eliminando la luz y el calentamiento) aproximadamente unas 3 horas. Al término de este tiempo se sigue el procedimiento siguiente:

La mezcla de reacción se concentra y el disolvente se evapora a vacío, posteriormente esta se extrae con acetato de etilo (3x25 ml), y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evapora a vacío. La mezcla se purifica por cromatografía en columna con sílica gel malla 70-230 usando como eluyente el sistema n-hexano-acetato de etilo 80:20 inicialmente y variando la polaridad de este a 70-30 y 50-50 dependiendo de la polaridad de los productos que se quieran separar. La recristalización de los productos obtenidos se realizó de acetona/hexano y/ó acetato de etilo/hexano.

Parte experimental y resultados

1) Reacción con o-nitrobenzaldehído y productos obtenidos de esta reacción:

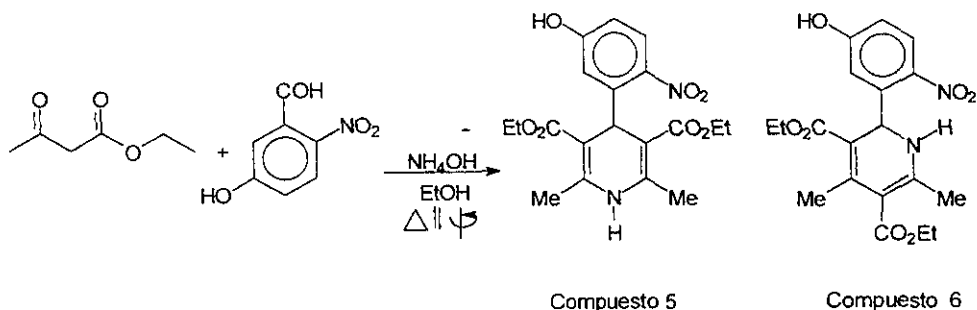


Parte experimental y resultados

Cabe mencionar que tanto a condiciones normales de Hantzsch como modificadas, las reacciones procedieron de forma semejante, esto se observó experimentalmente por CCF, por este motivo, se realizó una sola reacción con el 2-nitro-5-hidroxibenzaldehído a condiciones normales de Hantzsch, para corroborar la obtención de los compuestos generados con el o-nitrobenzaldehído.

Para esto se agregaron 5g (30 mmol) de 2-nitro-5-hidroxibenzaldehído, en 50 ml de etanol, 7.8 g de acetoacetato de etilo (60 mmol) y 25 ml de hidróxido de amonio, se mantuvo a reflujo por espacio de 2.5 h. La mezcla de reacción se trabajó de la misma forma que el caso anterior, se aislaron dos productos cristalinos, una 1,2-DHP con un rendimiento del 20% y una 1,4-DHP con un rendimiento del 48%.

2) Reacción con 2-nitro-5-hidroxibenzaldehído y productos obtenidos de esta reacción:

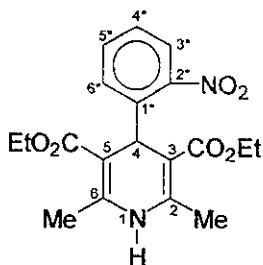


4.2 RESULTADOS

Los resultados espectroscópicos obtenidos son los siguientes, para verificar algún dato ver el apéndice respectivo:

2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo

Pf. 122-124°C, IR (Pastilla, KBr) (ν cm^{-1}), 3328(N-H), 3091(Csp₂-H), 2978(Csp₃-H), 1695(C=O), 1677(C=O). RMN-¹H (CDCl₃) (δ) 7.8-7.15(m,4H)aromático, 6.12 (s,1H)N-H, 5.8(s,1H)H-4 de la dihidropiridina, 4.0(q, J=7.4Hz, 4H)OCH₂CH₃, 2.28(s,6H)CH₃, 1.12(t, J=7.4 Hz, 6H)OCH₂CH₃. RMN-¹³C (CDCl₃) (δ) 168.5(C=O), 148(C2*), 145(C2,C6), 143(C5*), 133(C1*), 131(C6*), 127(C4*), 124(C3*), 104(C3,C5), 60(OCH₂CH₃), 35(C4), 20(CH₃), 14(OCH₂CH₃). E. Masas, IE, m/z (%): M⁺ 374(15), 358(20)[M⁺-O], 357(100)[M⁺-OH], 329(7)[M⁺-OCH₂CH₃], 252(28)[M⁺-C₆H₄NO₂], Rendimiento = 35%, (apéndices 1-4).

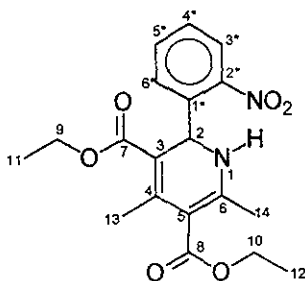


(Compuesto 1)

Parte experimental y resultados

4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo

Pf. 158-160°C, IR (Película), (ν cm^{-1}) 3450(N-H), 1710(C=O), 1650(C=O), RMN- ^1H (CDCl_3) (δ), 8.4-7.35(m, 4H)aromático, 4.35(q, $J=7.4$ Hz, 2H) OCH_2CH_3 , 4.09(q, $J=7.4$ Hz, 2H) OCH_2CH_3 , 2.51(s,3H) CH_3 , 2.14(s,3H) CH_3 , 1.65(s,1H)N-H, 1.35(t, $J=7.4$ Hz, 3H) OCH_2CH_3 , 0.95(t, $J=7.4$ Hz, 3H) OCH_2CH_3 . RMN- ^{13}C (CDCl_3) (δ) 167(C=O, C7), 165.3(C=O, C8), 162.8(C2*), 154.2(C6), 148.7(C4), 139.1(C1*), 138.8(C3), 106.8(C5), 127.6(C5*), 117.1(C4*), 116.4(C6*), 114.7(C3*), 59.0(C9), 58.9(C10), 50.2(C2), 20.8(C13), 18.6(C14), 13.8(C11), 13.4(C12). Rendimiento = 20%, (apéndices 5-7).

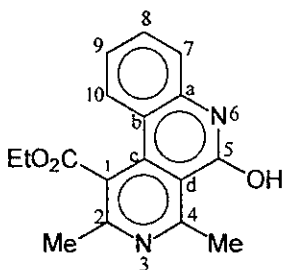


(Compuesto 2)

Parte experimental y resultados

5-hidroxi-2,4-dimetilbenzo[c][2,7]naftipiridinil-1-carboxilato de dietilo

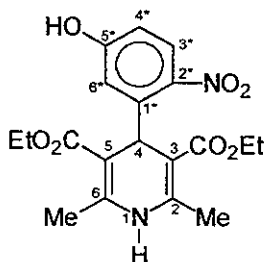
Pf 232-234°C, IR (Pastilla, KBr) (ν cm⁻¹), 2800-3500(O-H), 1720(C=O). RMN-¹H (CDCl₃) (δ) 11.65(s, 1H)OH, 7.8(d, J=7.7 Hz, 1H)H10, 7.5(m, J=1.1 Hz, J=7.7 Hz, 2H)H9,H8, 7.1(m, J=1.1 Hz, J=7.7 Hz, 1H)H7, 4.5(q, J =8.0 Hz, 2H)OCH₂CH₃, 3.05(s, 3H)CH₃, 2.6(s,3H)CH₃, 1.4(t, J=8.0 Hz, 3H)OCH₂CH₃. RMN-¹³C (CDCl₃) (δ) DEPT 8 carbonos protonados, (4 metinos, 1 metileno, 3 metilos), 170(C=O), 162(C4), 161(C-a), 155(C5), 139(C2), 138(C-c), 131(C8), 125(C7), 121(C9), 117(C1), 116(C10), 114(C-d), 113(C-b), 61(OCH₂CH₃), 27(C12), 22(C11), 13(OCH₂CH₃). E. Masas, IE, m/z (%): C₁₇H₁₆N₂O₃, M⁺ 296(100), 267(24)[M⁺-C₂H₅], 251(94)[M⁺-OCH₂CH₃], 223(19)[M⁺-CO₂CH₂CH₃]. Rendimiento = 15%, (apéndices 8-12).



(Compuesto 3)

2,6-dimetil-4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo

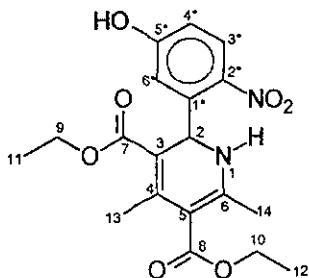
Pf. 162-164°C, IR (película) (ν cm^{-1}) 3370(O-H), 3300(N-H), 1678(C=O), RMN- ^1H (CDCl_3) (δ) 9.80(s, 1H)O-H, 3.15(s, 1H)NH, 7.6(d, $J=8.8$ Hz, 1H)H3*, 6.81(d, $J=2.6$ Hz, 1H)H6*, 6.55(dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.6$ Hz, 1H)H4*, 5.79(s, 1H)H4 , 3.89(q, $J=14.1$ Hz, 4H)OCH $_2$ CH $_3$, 2.19(s, 6H)CH $_3$, 1.02(t, $J=14.1$ Hz, 6H)OCH $_2$ CH $_3$. RMN- ^{13}C (CDCl_3) (δ) 166.8(C=O), 161.3(C5*), 146.2(C2*), 145.2(C2, C6), 139.5(C1*), 125.8(C3*), 117(C6*), 113.1(C4*), 102.3(C3,C5), 58.8(OCH $_2$ CH $_3$), 33.7(C4), 18.2(CH $_3$), 13.6(OCH $_2$ CH $_3$). E. Masas, IE, m/z (%): M^+ 390(10), 373(100)[M^+ -OH]. Rendimiento = 48%, (apéndices 17-21).



(Compuesto 5)

4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo

Pf. 206-208°C, IR (Película), (ν cm^{-1}) 3346(O-H), 3240(N-H), 1701(C=O), 1656(C=O). RMN- ^1H (CDCl_3) (δ) 10.3(s,1H)O-H, 7.96(d, J=6 Hz, 1H)H3*, 6.97(d, J=1.8 Hz, 1H)H4*, 6.80(dd, J=6 Hz, J=1.8 Hz, 1H)H6*, 6.52(d, J=2.5 Hz, 1H)N-H, 6.18(d, J=2.5 Hz, 1H)H2, 4.2(q, J=9.4 Hz, 2H)OCH $_2$ CH $_3$, 4.0(q, J=9.4 Hz, 2H)OCH $_2$ CH $_3$, 2.51(s, 3H)CH $_3$, 2.14(s,3H)CH $_3$, 1.28(t,J=9.4 Hz, 3H)OCH $_2$ CH $_3$, 1.06(t, J=9.4 Hz, 3H)OCH $_2$ CH $_3$. RMN- ^{13}C (CDCl_3) (δ) 167(C=O, C7), 165(C=O, C8), 163(C5*), 154(C6), 148(C4), 139(C2*), 138.5(C3), 127(C3*), 116.4(C6*), 114.7(C4*), 107(C1*), 102(C5), 59.0(C10), 58.8(C9), 50.2(C2), 20.80(C13), 18.6(C14), 13.8(C11) 13.4(C12). E. Masas, IE, m/z (%): M $^+$ 390(15), 373(18)[M $^+$ -OH], 345(30)[M $^+$ -C $_2$ H $_5$ O], 299(100)[M $^+$ -C $_6$ H $_5$ O], 252(62)[M $^+$ -C $_6$ H $_5$ NO $_3$]. Rendimiento = 20%, (apéndices 22-25).



(Compuesto 6)

5. DISCUSSION

De acuerdo a la interpretación y análisis de los datos espectroscópicos se confirmó la obtención de seis compuestos entre los que se incluyen 1,4-DHPs, 1,2-DHPs y benzo[c][2,7]naftiridinas. Los desplazamientos químicos de RMN-¹³C experimentales de estos compuestos se compararon con los calculados en los programas Chemwind ver 3.0, y ACD/LABS™ (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto-Canada, 1997).

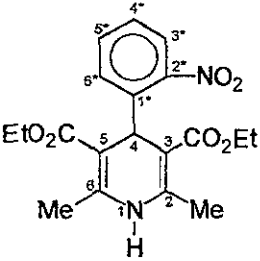
A continuación se muestra la forma como se llegó a dichos resultados:

El **2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo** en IR exhibe una banda en 3328 cm⁻¹ debida al enlace N-H, la presencia de esta banda es característica de la formación de una DHP; también se mostraron dos bandas a 1677 y 1695 cm⁻¹ correspondientes al grupo C=O.

Los espectros de RMN-¹H presentan dos señales simples que integran para un hidrógeno cada una en 6.12 y 5.8 ppm, correspondientes a los hidrógenos situados en las posiciones 1 y 4 de las 1,4-DHPs, esto se confirma ya que en la literatura se ha reportado para el H1 una señal simple y ancha, en el intervalo de 5-6 ppm; por otra parte la señal reportada para el H4 cuando hay presente sistemas aromáticos en la posición cuatro de la molécula se localiza en un intervalo de 4.65-5.4 ppm.

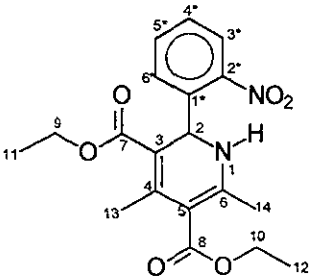
En el espectro de EM, el pico base se debe a una pérdida de 17 unidades [M⁺-OH], lo que confirma que la molécula presenta un grupo nitro, ya que esta pérdida es característica de este grupo, también hay una pérdida de 45 unidades debida a un C₂H₅O de la molécula; otra de las pérdidas de este compuesto es la del sustituyente aromático en la posición 4, pérdida característica de las DHPs. En cuanto a RMN-¹³C se dan los datos calculados y experimentales para cada parte de la molécula en la tabla N° 1:

Tabla No. 1
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 1

	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
	CH ₃	20.6	20.0
	C2, C6	138.1	145.0
	C3, C5	109.9	104.0
	C=O	165.0	168.5
	OCH ₂ CH ₃	59.9	60.0
	OCH ₂ CH ₃	13.7	14.0
	C4	25.4	35.0
	C1*	133.9	133.0
	C2*	148.2	148.0
	C3*	123.7	124.0
	C4*	126.7	127.0
	C5*	134.7	143.0
	C6*	129.2	131.0

El **4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo** presenta bandas en IR semejantes al compuesto 1, esto conduce a pensar que se trata de una dihidropiridina, la diferencia de este con respecto al compuesto anterior se observa en su espectro de RMN-¹H el cual presenta una señal simple que integra para un hidrógeno en 1.65 ppm, lo que indica que ahora se trata del isómero del compuesto 1, ya que este valor de desplazamiento es característico del protón unido al N-1 de las 1,2-dihidropiridinas, además las señales para los hidrógenos de los ésteres etílicos son en este compuesto no equivalentes por lo que se observan dos tripletes (1.35 y 0.95 ppm) y dos cuartetos (4.35 y 4.09 ppm), así mismo los metilos en las posiciones 4 y 6 de la dihidropiridina se observan como dos señales simples (en 2.51 y 2.14 ppm). En RMN-¹³C se confirma que los ésteres etílicos de la molécula no son equivalentes, puesto que se observan dos desplazamientos químicos para el grupo carboetoxietilo (167 y 165.3 ppm), dos para el OCH₂CH₃ (13.8 y 13.4 ppm) y dos para los metilos (20.8 y 18.6 ppm) (ver tabla N° 2).

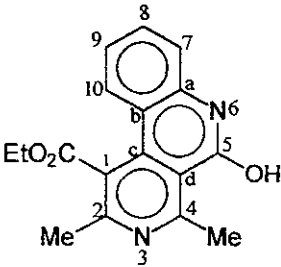
Tabla No. 2
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 2

	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
 <p>The chemical structure shows a pyridine ring with a nitro group (NO₂) at position 2. A pyrazole ring is fused to the pyridine ring at positions 3 and 4. The pyrazole ring has a methyl group at position 5, a methoxy group at position 6, and a propyl ester group at position 3. The pyridine ring carbons are labeled C1* through C6*. The pyrazole ring carbons are labeled C1 through C6. The methyl group is labeled C14, the methoxy group is labeled C8, and the propyl ester group is labeled C9, C10, and C11.</p>	C2	55.64	50.2
	C3	132.26	138.8
	C4	138.9	148.7
	C5	111.9	106.8
	C6	142.4	154.2
	C7	169.8	167.0
	C8	165.4	165.3
	C9	60.7	59.0
	C10	59.9	58.9
	C11	13.6	13.8
	C12	13.5	13.4
	C13	18.4	20.8
	C14	16.27	18.6
	C1*	132.6	139.1
	C2*	145.8	162.8
	C3*	125.9	114.7
	C4*	128.5	117.1
	C5*	134.8	127.6
C6*	126.4	116.4	

El **5 - hidroxí - 2,4 - dimetilbenzo[c][2,7]naftipiridinil - 1 - carboxilato de dietilo** en IR muestra una banda en $2800-3500\text{ cm}^{-1}$ para el grupo OH y otra banda en 1720 cm^{-1} para el C=O. En RMN- ^1H este compuesto exhibe señales en el intervalo de 7-8 ppm lo que indica que este compuesto tiene hidrógenos aromáticos ya que presenta las siguientes señales: una señal que integra para un hidrógeno (H10) en 7.8 ppm, otra señal múltiple para los hidrógenos (H8, H9) a 7.5 ppm y una señal múltiple para un hidrógeno (H7) en 7.1 ppm, estos resultados concuerdan con los datos obtenidos en la literatura para la benzo[c][2,7]naftiridina, que es la estructura base de este compuesto; la presencia de un OH se verifica con una señal simple en 11.65 ppm que intercambia con D_2O , también hay un triplete (1.4 ppm) y un cuarteto (4.5 ppm) lo que revela que hay un éster etílico, de igual forma se observan dos señales simples en 3.5 y 2.6 ppm que integran para tres hidrógenos cada una, lo que indica que hay dos metilos no equivalentes, en RMN ^{13}C se confirma la presencia de un éster etílico ya que hay una señal en 170 ppm para el carbono del grupo C=O, otra en 61 ppm para un CH_2CH_3 y una última en 13 ppm para un CH_2CH_3 . Para los metilos hay dos señales en 22 y 27 ppm. En cuanto a EM se encontró que el pico base se debe al fragmento M^+ (296), por esta técnica se comprobó también la presencia de un $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ya que hay una pérdida de 73 unidades y otra de 45 unidades debido al fragmento OC_2H_5 .

Para la comprobación de la estructura se realizó la comparación de los desplazamientos químicos calculados y experimentales de RMN ^{13}C en la tabla 3:

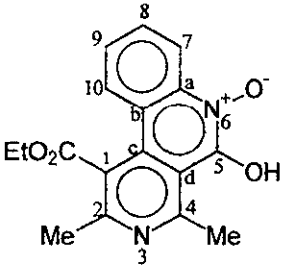
Tabla No. 3
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 3

	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
	C=O	172.8	170
	OCH ₂ CH ₃	62.1	61
	OCH ₂ CH ₃	14.3	13
	C1	117.4	117
	C2	157.8	139
	C4	171.5	162
	C5	158.5	155
	C7	127.9	125
	C8	128.7	131
	C9	127.0	121
	C10	126.9	116
	C11	24.9	22
	C12	25.0	27
	C-a	161.8	161
	C-b	163.7	113
C-c	141.3	138	
C-d	113.7	114	

La estructura del **6 - olato de 1 - (etoxicarbonil) -5 - hidroxil - 2,4 - dimetilbenzo[c][2,7]-6-naftipiridinium** es semejante a la del compuesto 3 solo varía en la presencia de un oxígeno de más el cual fue asignado como N-óxido, así mismo muestra en IR una banda de 3400-2400 cm^{-1} para el grupo OH y otra en 1710 cm^{-1} para el grupo C=O, su espectro de RMN- ^1H , al igual que el del compuesto 3 indica que hay un éster etílico ya que se observa un triplete que integra para tres hidrógenos (1.4 ppm), y un cuarteto que integra para dos hidrógenos (4.5 ppm); de igual forma este presenta dos señales simples que integran para tres hidrógenos cada una (2.6 y 3.2 ppm), indicio de que hay dos metilos no equivalentes, también hay una señal simple debida a un grupo OH en 10.87 ppm; la diferencia entre el compuesto 3 y este se debe a la señal simple que hay en 11.3 ppm, la cual se atribuye a la quelatación entre el oxígeno de la posición seis del compuesto con el hidrógeno del OH que se encuentra en la posición cinco; el oxígeno del N-óxido influye en el desplazamiento químico del hidrógeno de la posición siete ya que este aparece en 7.97 ppm, mientras que en el compuesto 3 este aparece en 7.1 ppm, por otra parte la presencia del oxígeno del N-óxido se detecto por el espectro de EM ya que hay una pérdida de 16 unidades, lo cual indica la pérdida de un oxígeno, otras fragmentaciones importantes son las del pico base que en este caso corresponden a la pérdida de 61 unidades correspondientes al $\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_5$ y finalmente se puede ver otro pico en 312 el cual corresponde al fragmento M^+ .

Para la comprobación de la estructura se realizó la comparación de los desplazamientos químicos calculados y experimentales de RMN ^{13}C en la tabla 4:

Tabla No. 4
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 4

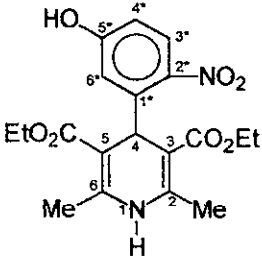
	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
	C=O	172.80	170
	OCH_2CH_3	62.10	61
	OCH_2CH_3	14.32	13
	C1	118.05	121
	C2	158.70	156.2
	C4	167.60	162
	C5	151.30	137
	C7	118.80	116
	C8	129.60	131.7
	C9	127.70	125.5
	C10	124.60	122
	C11	24.9	22
	C12	25.0	27
	C-a	151.4	155.8
	C-b	105.8	113
C-c	135.5	136.2	
C-d	115.6	114	

El **2,6 - dimetil - 4 - (5 - hidroxí - 2 - nitrofenil) - 1,4 - dihidro - 3,5 - piridinilcarboxilato de dietilo** en IR muestra bandas semejantes a las del compuesto 1, solo hay una que es diferente en 3370 cm^{-1} correspondiente a un grupo OH.

El espectro de RMN de ^1H exhibe una señal simple que integra para un hidrógeno debida al O-H en 9.8 ppm y que se intercambia con D_2O . La presencia de este grupo en la molécula hace que las señales varíen con respecto al compuesto 1, ya que ahora la señal del N-H que también se intercambia con D_2O se desplaza a campos más bajos (8.23 ppm) y en lugar de aparecer una señal múltiple para los hidrógenos aromáticos (8.7-7.15 ppm), ahora aparece un doblete a 7.6 ppm para $\text{H}3^*$, para el $\text{H}6^*$ hay un doblete en 6.81 ppm y finalmente para el $\text{H}4^*$ hay un sistema doble de doble en 6.55 ppm.

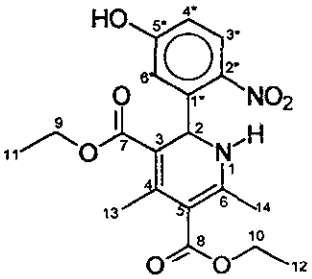
Al igual que el compuesto 1 en EM presenta una pérdida de 17 unidades [$\text{M}^+ - \text{OH}$], característica del grupo nitro y de la misma forma que a su compuesto análogo a este también se le comparo sus valores de RMN de ^{13}C en la tabla 5:

Tabla No. 5
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 5

	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
	CH ₃	20.6	18.2
	C2, C6	138.1	145.2
	C3, C5	109.9	102.3
	C=O	165.0	166.8
	OCH ₂ CH ₃	59.9	58.8
	OCH ₂ CH ₃	13.7	13.6
	C4	25.7	33.7
	C1*	135.3	139.5
	C2*	140.8	146.2
	C3*	125.1	125.8
	C4*	113.9	113.1
	C5*	163.5	161.3
	C6*	116.4	117.0

El **4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo** en IR muestra señales semejantes al compuesto dos, la diferencia radica en que este tiene una banda en 3346 cm^{-1} lo que indica que hay un OH, lo cual hace suponer que se trata de su análogo. En RMN- ^1H hay una señal simple que integra para un hidrógeno en 10.3 ppm, la presencia de este grupo hace que la señal del N-H se desplace a campos bajos (6.52 ppm) y en lugar de aparecer una señal múltiple para los hidrógenos aromáticos ahora se observa un doblete para el H3* (en 7.96 ppm), doblete para H4* (6.97 ppm) y dos dobletes para H6* (6.80 ppm), por otra parte las señales de los ésteres etílicos son en este compuesto no equivalentes ya que se observan dos tripletes (1.28 y 1.06 ppm) y dos cuartetos (4.2 y 4.0 ppm), de la misma forma los metilos en las posiciones 4 y 6 de la dihidropiridina se observan como dos señales simples (en 2.51 y 2.14 ppm). La RMN- ^{13}C verifica la no equivalencia de los ésteres etílicos, por la presencia de dos señales para el grupo C=O (167 y 165 ppm), dos para el OCH_2CH_3 (13.8 y 13.4 ppm), dos para el OCH_2CH_3 (58.8 y 59 ppm) y dos para los metilos (20.8 y 18.6 ppm). Para comprobar que la estructura propuesta es la correcta para este compuesto se comparan a continuación los valores calculados y experimentales de C^{13} en la tabla número 6:

Tabla No. 6
Desplazamientos de ^{13}C para el compuesto 6

	Parte de la molécula	Valores calculados (ppm)	Valores experimentales (ppm)
 <p>The chemical structure shows a central pyridine ring with a nitro group (NO₂) at position 2 and a hydroxyl group (HO) at position 5. A 2-ethoxyacetyl group is attached at position 3, and a 2-ethoxyacetyl group is attached at position 6. The pyridine ring carbons are labeled C1 through C6, and the acetyl carbonyl carbons are labeled C1* through C6*.</p>	C2	49	50.2
	C3	125.2	138.5
	C4	144.9	148
	C5	106.8	102
	C6	153.7	154
	C7	171	167
	C8	165	165
	C9	59.9	58.8
	C10	60	59.0
	C11	13.7	13.8
	C12	13.7	13.4
	C13	15.5	20.80
	C14	20.6	18.6
	C1*	135.3	107
	C2*	140.8	139
	C3*	125.1	127
	C4*	113.9	114.7
	C5*	163.5	163
C6*	116.4	116.4	

En resumen para el caso de RMN de hidrógeno, al analizar los espectros se observó que hay señales similares en estos compuestos, es por eso que a continuación se presentan las siguientes tablas que contienen las señales más representativas para los diferentes compuestos:

Parte de la molécula	Compuesto 1	Compuesto 5
s (1H) N-H	6.12	3.15
s (1H) H-4	5.8	5.79
q (4H) OCH ₂ CH ₃	4.0	3.89
s (6H) CH ₃	2.28	2.19
t (6H) OCH ₂ CH ₃	1.12	1.02

Tabla No. 8
Tabla general de Desplazamientos de RMN-¹H para 1,2-DHP

Parte de la molécula	Compuesto 2	Compuesto 6
(1H) N-H	1.65 (s)	6.52 (d)
q (2H) OCH ₂ CH ₃	4.35	4.2
q (2H) OCH ₂ CH ₃	4.09	4.0
s (3H) CH ₃	2.51	2.51
s (3H) CH ₃	2.14	2.14
t (3H) OCH ₂ CH ₃	1.35	1.28
t (3H) OCH ₂ CH ₃	0.95	1.06

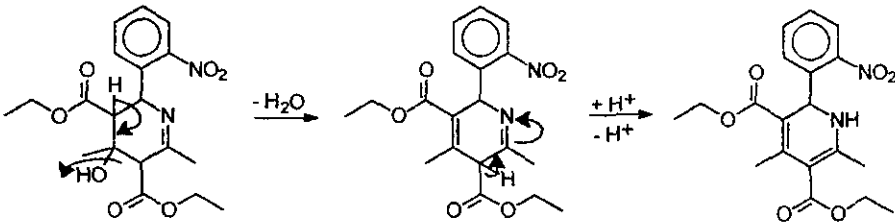
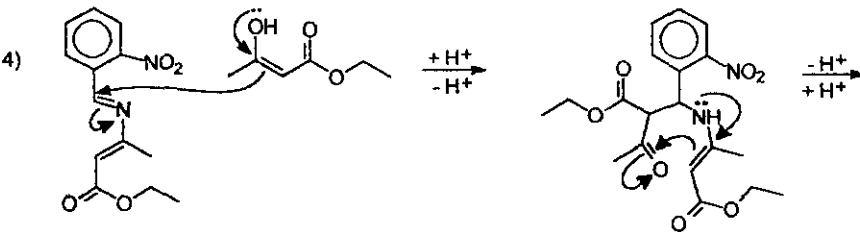
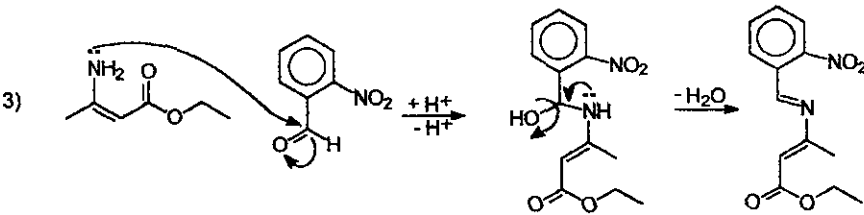
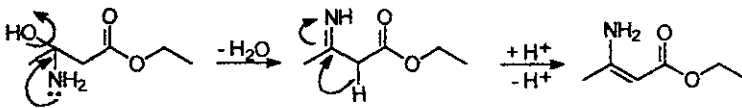
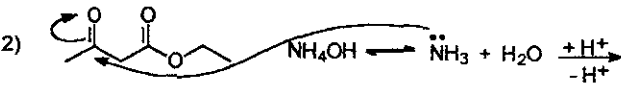
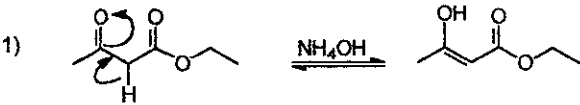
Tabla No. 9
Tabla general de Desplazamientos de RMN-¹H para
Benzo[c][2,7]naftiridinas

Parte de la molécula	Compuesto 3	Compuesto 4
s (1H) O-H	11.65	10.87
(1H) H7	7.1(m)	7.95 (d)
(1H) H10	7.8 (d)	7.87(dd)
q (2H) OCH ₂ CH ₃	4.5	4.45
s (3H) CH ₃	3.05	3.20
s (3H) CH ₃	2.6	2.6
t (3H) OCH ₂ CH ₃	1.4	1.4

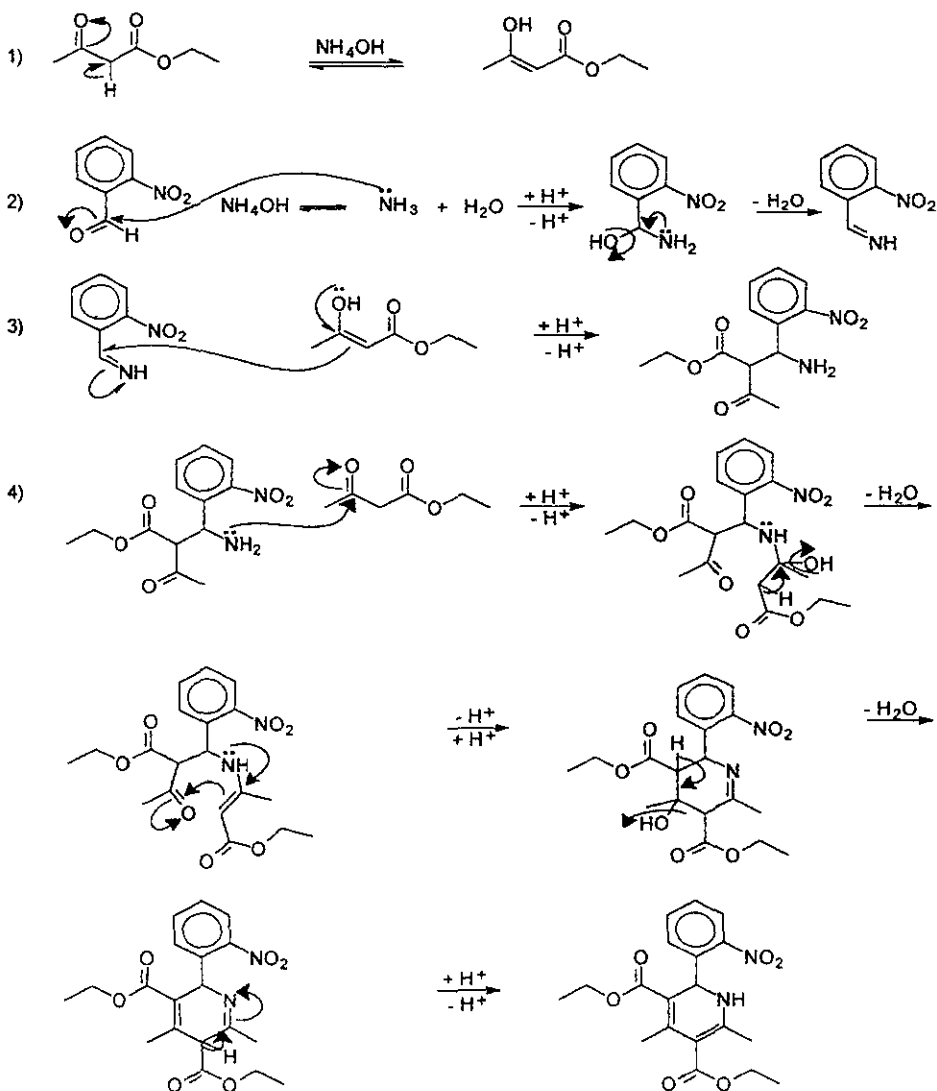
En general para los compuestos 1, 2, 5 y 6 en RMN-¹H se observa que la variación en los desplazamientos de la señal del hidrógeno del N-H, la aparición de más señales doble de doble (dd) o doble (d) para los hidrógenos aromáticos en lugar de una señal múltiple y la no equivalencia de ciertas partes de la molécula como $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, CH_3 ; son debidas al efecto de la posición del nitrógeno en el anillo de la dihidropiridina y a la presencia del grupo OH en el anillo aromático.

Con estas pruebas espectroscópicas se confirma la formación de seis compuestos, dos 1,4-dihidropiridinas (compuesto 1 y 5), generadas por un mecanismo normal de Hantzsch, y otros cuatro productos no descritos hasta la fecha en este tipo de reacción y para los cuales se proponen mecanismos de reacción que expliquen su formación durante esta síntesis; a continuación se muestran 2 propuestas mecanísticas para la formación de las 1,2-dihidropiridinas (compuestos 2 y 6):

Propuesta Mecanística N°1 para la formación de 1,2-DHP (compuestos 2 y 6)



Propuesta Mecánica N°2 para la formación de 1,2-DHP (Compuestos 2 y 6)

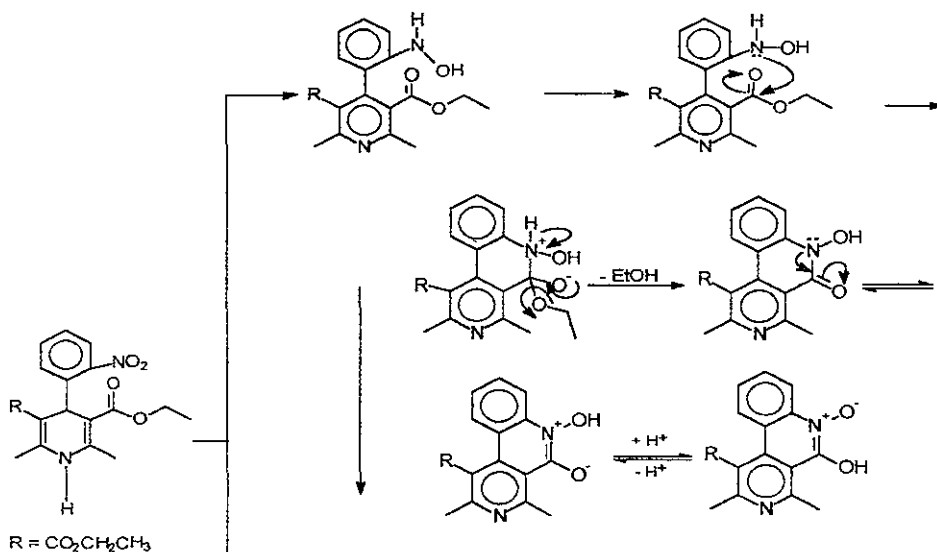


Por otra parte la presencia de los compuestos 5 y 6 durante la reacción se explica por medio de un proceso de cierre anormal y oxidación in situ del nitrobenzaldehído durante la síntesis de Hanzstch³⁵ debido a que:

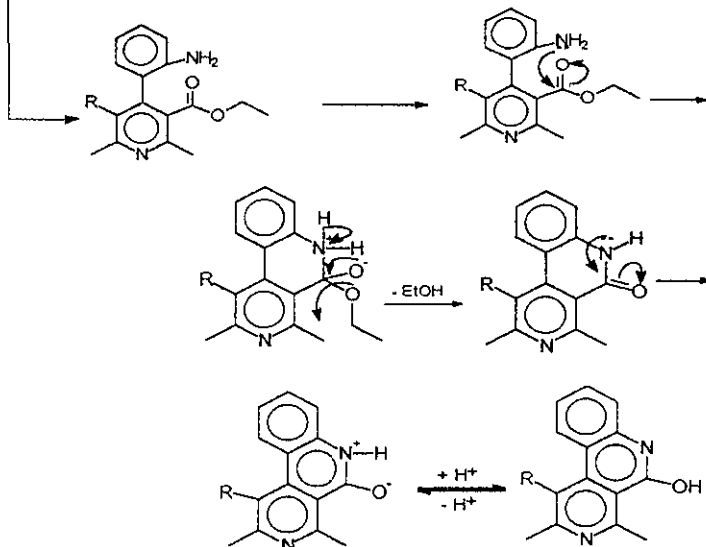
Las dihidropiridinas actúan como agentes reductores, tal y como lo es el NADPH en los sistemas biológicos, y por otro lado los nitroaromáticos actúan como agentes oxidantes, resultando de esto un proceso de óxido - reducción intramolecular.

Por tanto para tratar de explicar la formación de estos compuestos se propone el siguiente mecanismo de reacción:

Propuesta Mecanística para la formación del compuesto N° 4



Propuesta Mecanística para la formación del compuesto N° 3



6. CONCLUSIONES

Conclusiones

- 1.- La reacción de Hantzsch para el caso particular del o-nitrobenzaldehído además de generar el 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo dio tres compuestos adicionales: el 4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo, el 5-hidroxi-2,4-dimetilbenzo[c][2,7]naftipiridinil-1-carboxilato de dietilo y el 6-olato de 1-(etoxicarbonil)-5-hidroxi-2,4-dimetilbenzo[c][2,7]-6-naftipiridinium.
- 2.- En el caso del 2-nitro-5-hidroxibenzaldehído se obtuvieron dos compuestos análogos al caso anterior: el 2,6-dimetil-4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo y el 4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo.
- 3.- Las modificaciones (de luz, energía I.R., temperatura y atmósfera) realizadas a las condiciones de reacción no repercutieron en la misma, ya que tanto a condiciones normales de Hantzsch como modificadas se originaron los mismos productos en una proporción semejante.
- 4.- Cabe mencionar que los productos reportados en este trabajo no son los únicos generados en esta reacción, ya que se han aislado algunos más que en este momento se encuentran en análisis espectroscópico con la finalidad de determinar la estructura.
- 5.- Es importante mencionar que se aislaron en total seis compuestos diferentes, dos 1,4-dihidropiridinas, dos 1,2-dihidropiridinas y dos benzo[c][2,7]naftiridinas, cuatro de ellos no han sido descritos: el 2,6-dimetil-4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo, el 4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-

Conclusiones

nitrofenil)-1,2 - dihidro - 3,5 - piridinilcarboxilato de dietilo, el 5-hidroxi-2,4-dimetilbenzo [c][2,7]naftipiridinil - 1 - carboxilato de dietilo y el 6-olato de 1- (etoxicarbonil)-5 -hidroxi- 2,4 -dimetilbenzo[c][2,7]- 6 - naftipiridinium, debido a esto se propone continuar con el estudio de los otros compuestos aislados en esta reacción para que más adelante esto permita establecer ó proponer rutas alternativas en la obtención de compuestos, así como enriquecer las propuestas mecanísticas de la reacción de Hantzsch.

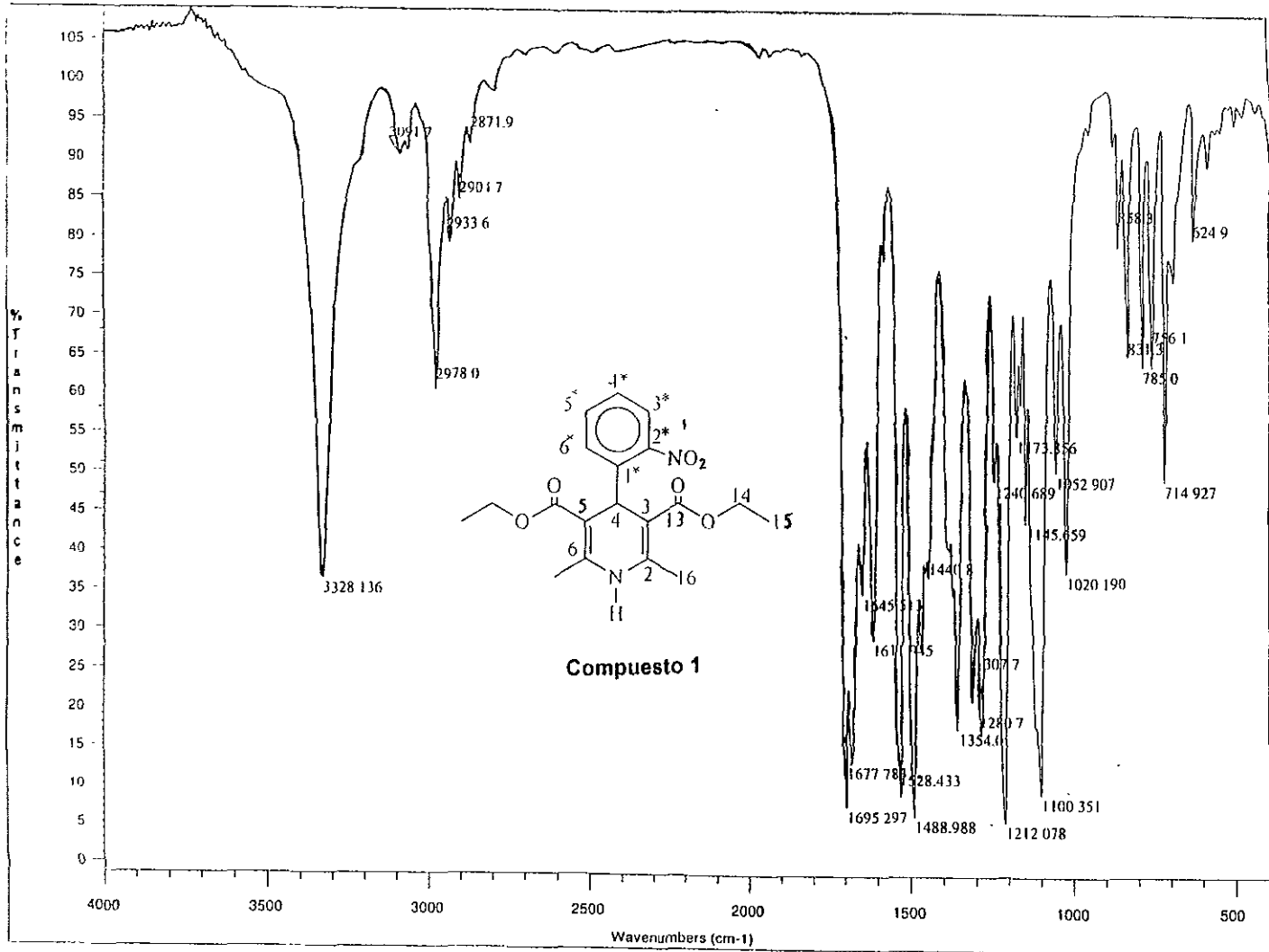
7.- BIBLIOGRAFIA

1. A. Hantzsch, *Lieb. Ann. Chem.*, 1882, **1**, 215.
2. D. Stout and A. Meyers, *Chem. Rev.* 1982, **82**, 223-243.
3. A. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 4003-7.
4. U. Eisner and J. Kuthan, *Chem. Rev.*, 1972, **72**, 1-42.
5. J. Suetlik, F. Turecek and V. Hanus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1987, 563-566.
6. B. Loev, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi and E. Macko, *J. Med. Chem.*, 1974, **17**, 950-965.
7. J. Berson and E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 444 - 447.
8. J. Berson and E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 447-450.
9. B. Norcross, G. Clement and M. Weinstein, *J. Chem. Educ.*, 1969, **46**, 694-5.
10. A. Katritzky, D. Ostercamp and T. Yousaf, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 5171-5186.
11. V. Baliah, V. Gopalakrishnan and T.S. Govindarajan, *J. Indian Chem. Soc.*, 1954, **31**, 832-834.
12. M. Roomi and S. MacDonald, *Can. J. Chem.*, 1970, **48**, 1689-97.
13. V. Kameswaran and V. Jiang, *Synthesis*, 1997, **5**, 530-532.
14. Karina Franco. Francisco, *Una modificación al método de Hantzsch Para obtener piridinas en un solo paso: uso de bentonita en medio seco, México*, 1995, 11p., Tesis (Químico) UNAM.
15. O' Callaghan, C. N., *Synthesis*, 1987, 499-503.
16. D. Tanner and C. Yang, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1840-1846.
17. M. Gordeev and D. Patel, (Glaxo Group United UK), U.S. **patent** PCT Int. Appl. WO 96 33,972; *Chem. Abstr.*, 1997, **126**, 47111x.
18. B. Mugrage, (Ciba-Geigy Corporation, U.S.A), U.S. **patent** 5,576,439; *Chem. Abstr.*, 1997, **126**, 47106z.

19. E. Caballero, P. Puebla, M. Sánchez, M. Medarde L. Morán and A. San Feliciano, *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, **7**, 1985-1994.
20. S. Raussou, N. Urbain, P. Mangeney, A. Alexakis and N. Platzler *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 1599-1602.
21. F. Palacios and G. Rubiales, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6379-6382.
22. A. Nefzi, J. Ostresh and R. Houghten, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 449-472.
23. C. Nutaitis and M. Ledebuer, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1992, **24**, 143-146.
24. F. Tadeusz, *Chem. Rev.* 1993, **93**, 1825-1838.
25. C. Thompson and S. Docter, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5213-5216.
26. F. Guillier, F. Nivoliers, C. Cochennec, A. Godard, F. Marsais and G. Quéguiner, *Synt. Commun.*, 1996, **26**, 4421-36.
27. R. Prager, C. Tsopeles and T. Heisler, *Aust. J. Chem.*, 1991, **44**, 277-285.
28. A. Vladimir, *J. Chem. Soc.*, 1946, 884-888.
29. H. H. Perkampus and B. Behjati, *J. Heterocycl. Chem.*, 1974, **11**, 511-514.
30. H. H. Perkampus and G. Kassebeer, *Ann. Chem.*, 1966, 696, 1-14; *Chem. Abstr.*, 1966, **65**, 20112f.
31. M.A. Akhtar and A.D. Jeffreys, *Tetrahedron Lett.*, 1970, **38**, 3329-3330.
32. S.V. Kessar, Y.P. Gupta, P.S. Pahwa and S. Paramjit, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **36**, 3207-3208.
33. J. Malm, P. Björk, S. Gronowitz and A. Hornfeldt, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3195-96.
34. P. Björk, J. Malm A. Hornfeldt and S. Gronowitz, *Heterocycles*, 1997, **44**, 237-253.
35. I. Menconi, E. Angeles, R. Toscano and R. Martínez, *Heterocyclic Chem.*, 1995, **32**, 831-833.
36. O'. Callaghan, C. N. *Synthesis*. 1986, 136.

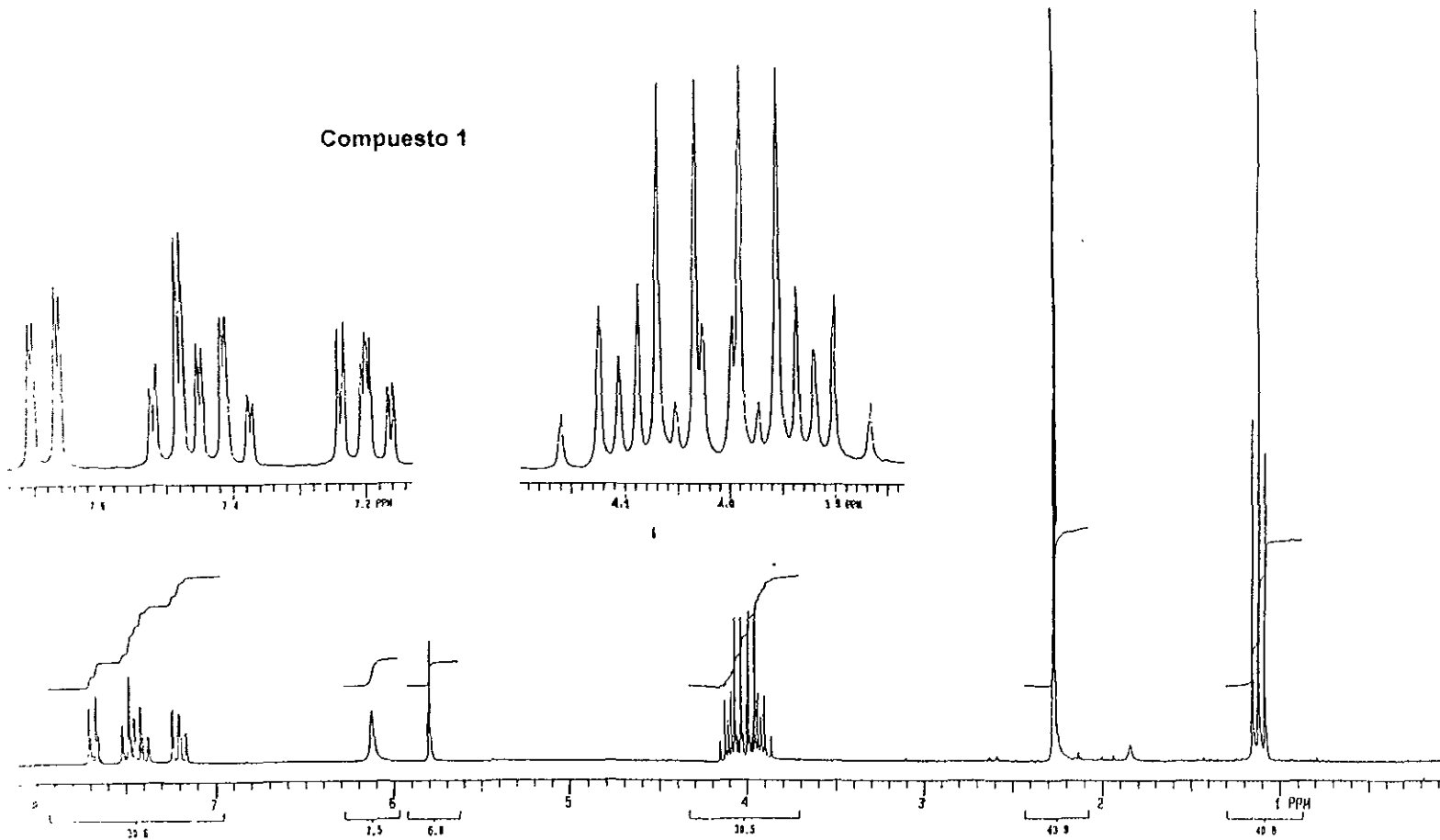
37. J. Suetlik, F. Turecek and V. Hanus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1988.
38. S. Akio and M. Hiroshi, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1312.
39. A. Sakurai and H. Midorikawa., *J. Chem. Soc. Trans I*, 1975, 2025.
40. K. Rajyalakshmi and R. Srinivasan, *J. Heterocyclic. Chem.*, 1980, **17**, 1737.
41. Leung-Foung, R. Chung Soon Hin, K. Khasharyar and T. Tim Fat (Apotex Inc., Can.), Can. **Patent** 2,188,071; *Chem. Abstract*, 1997, **127**, 190648d.
42. G. Falsone, *Pharm. Pharmacol Lett.*, 1997, 7, 21-23; *Chem. Abstr*, 1997, **127**, 161679j.
43. M. Cid, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6033-6036.
44. Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hisaeda, and O. Hayashida, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 721-758.
45. A. Sarukai, Y. Motomura and H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1973, **46**, 973-977.
46. A. Sarukai, Y. Motomura and H. Midorikawa, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1523-1526.

8.- APENDICE



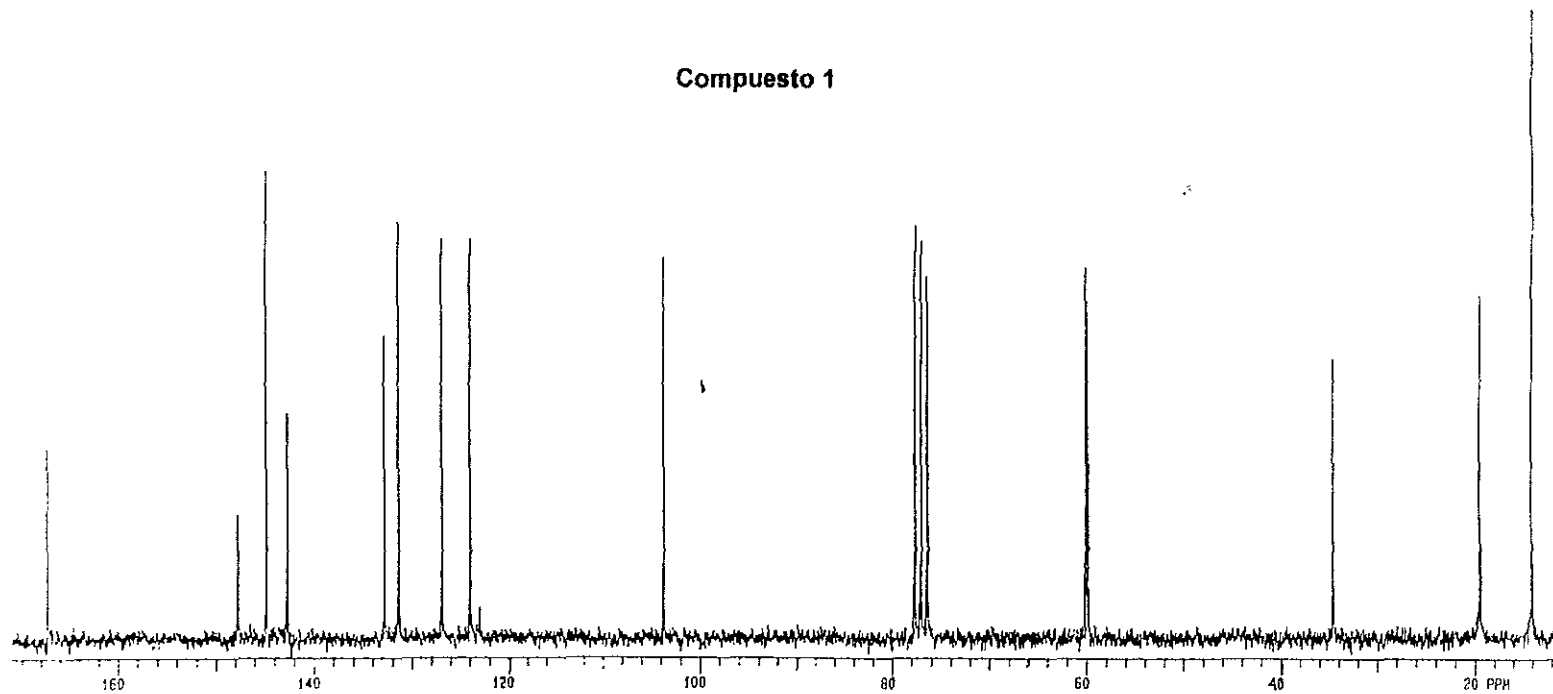
Apéndice 1. Espectro de Infrarrojo

Compuesto 1

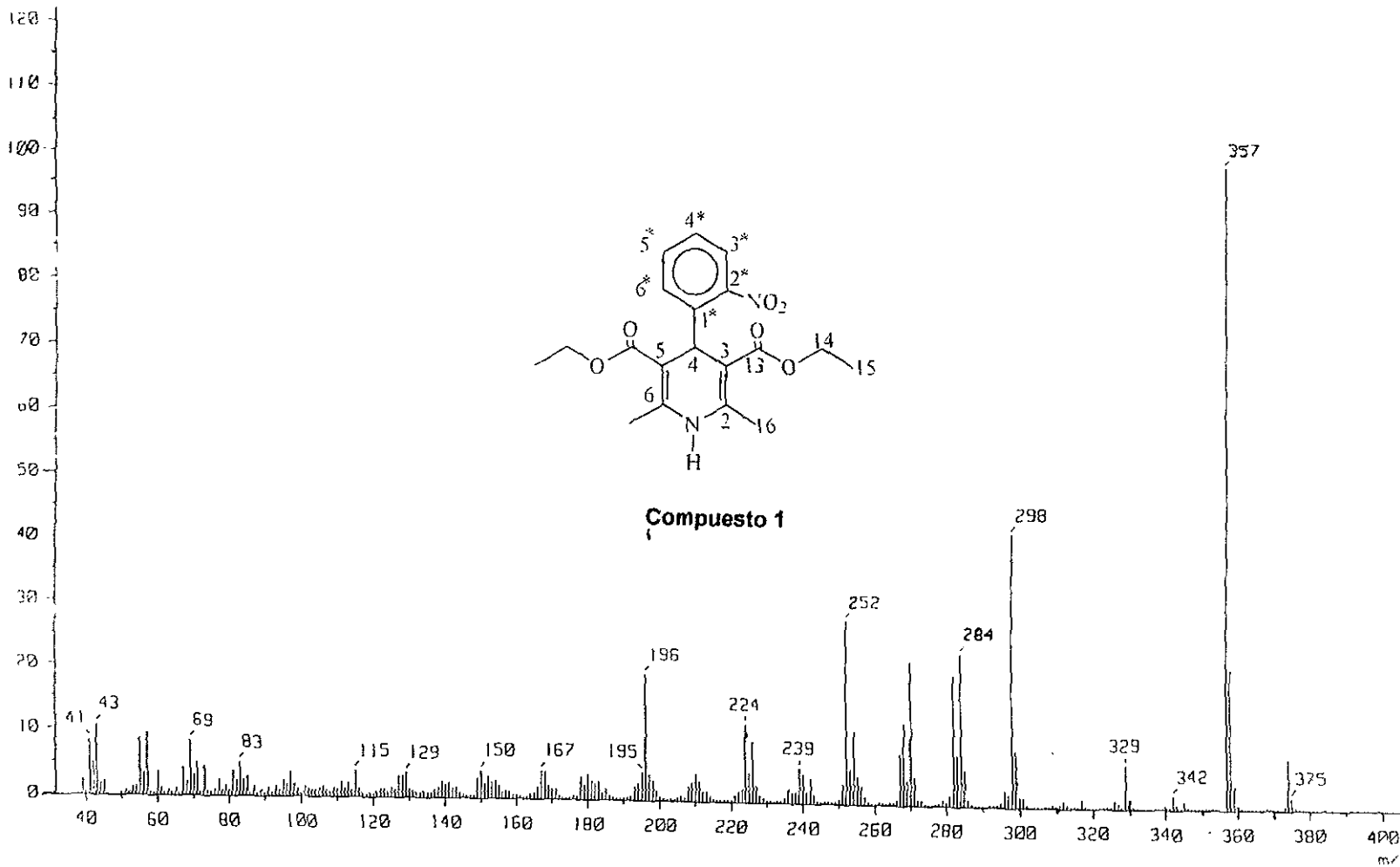


Apéndice 2. Espectro de RNM- ^1H

Compuesto 1

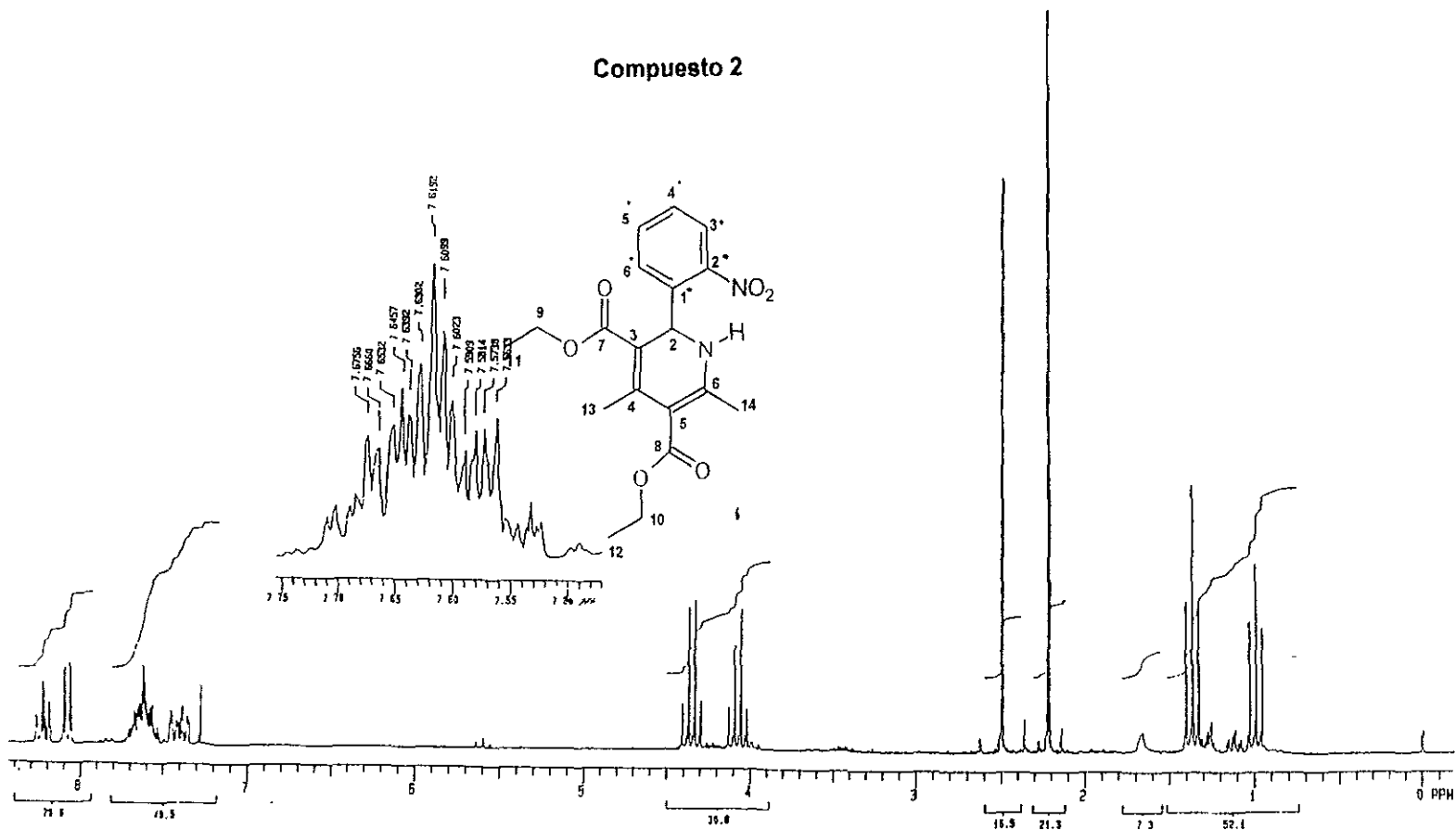


Apéndice 3. Espectro de RMN- ^{13}C

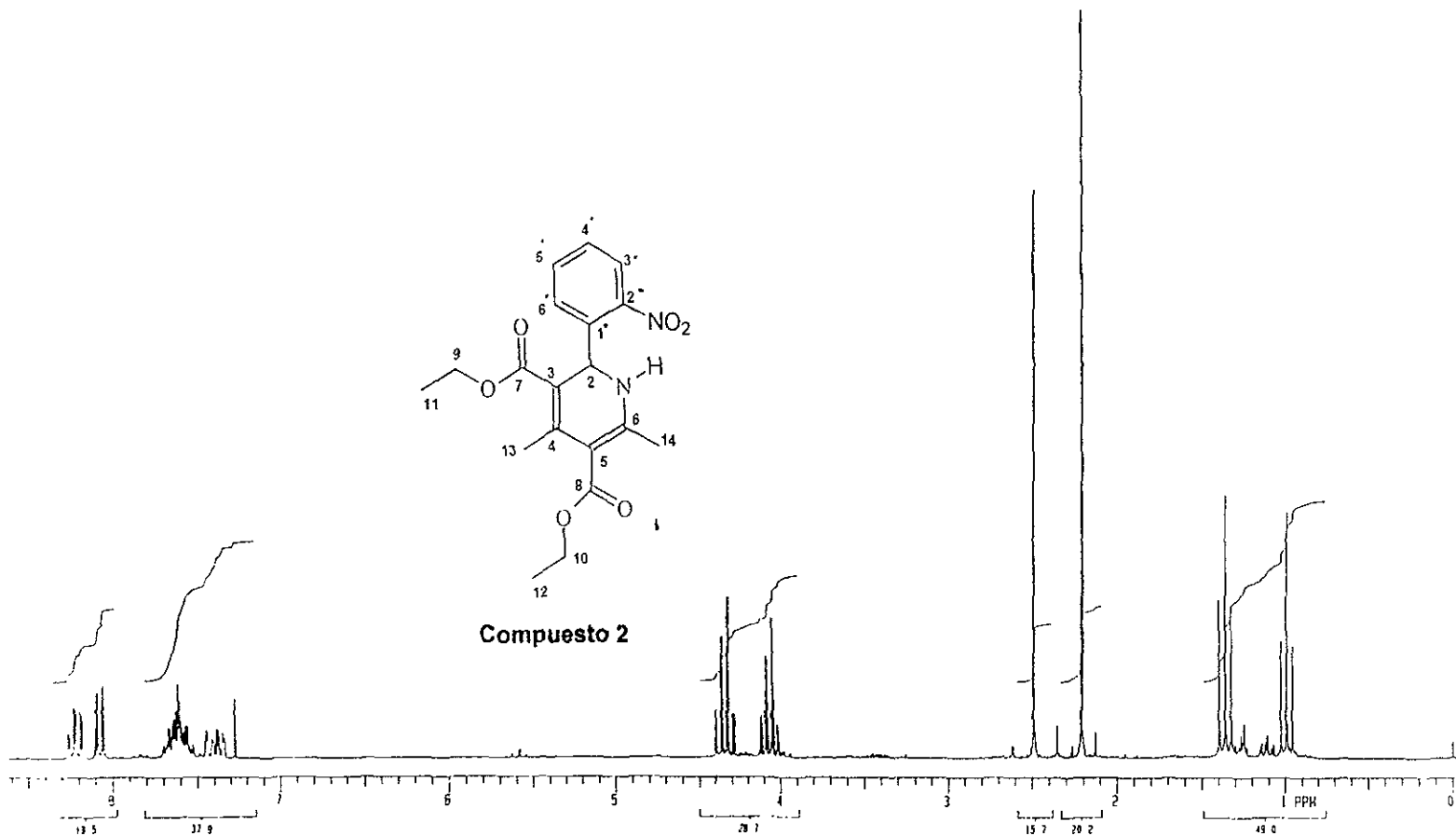


Apéndice 4. Espectro de Masas

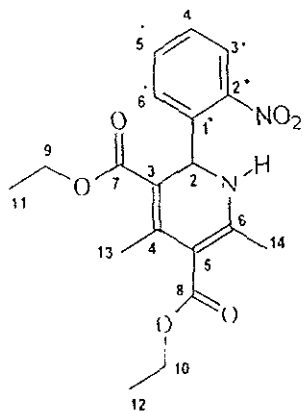
Compuesto 2



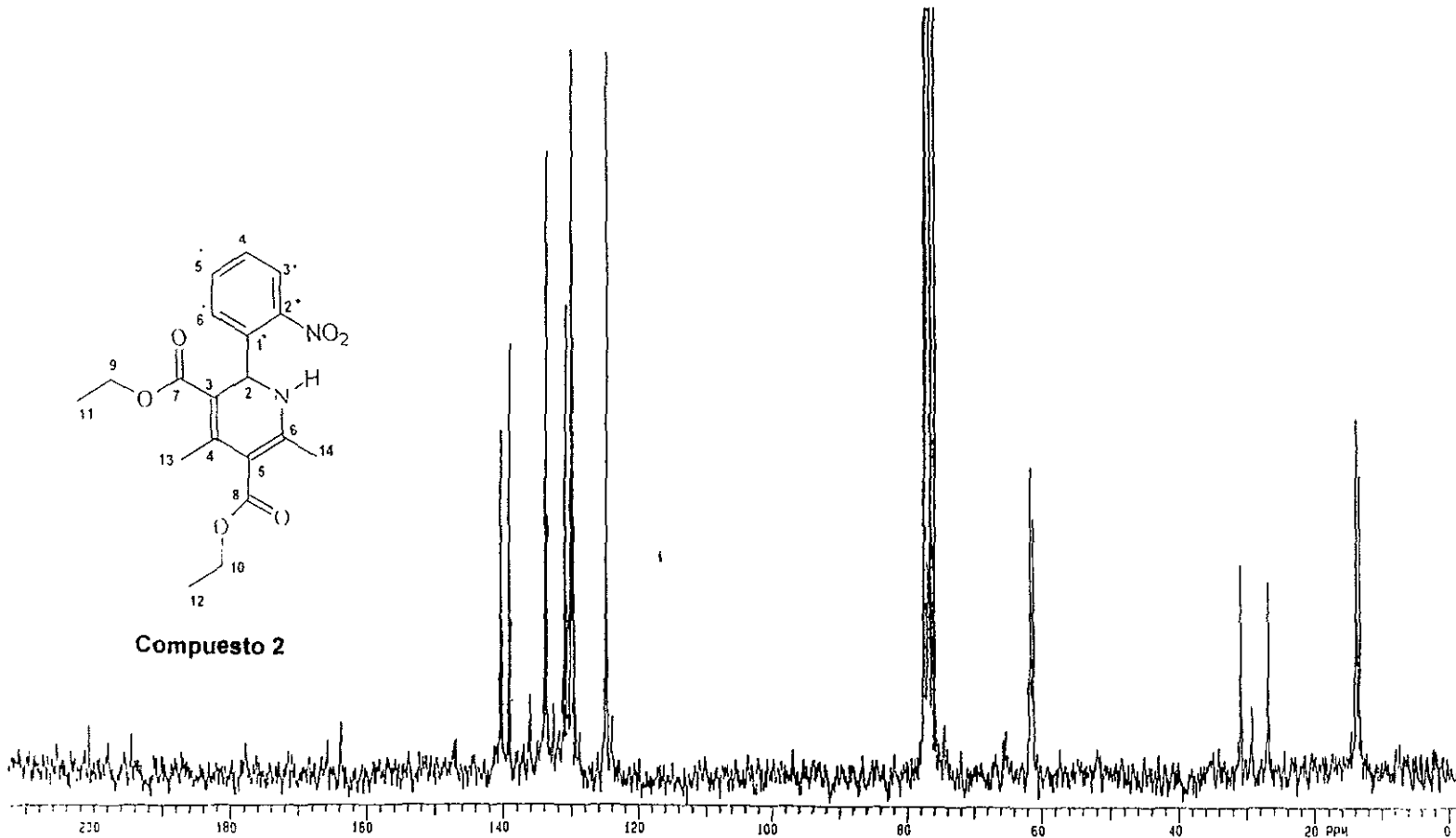
Apéndice 5. Espectro de RNM-¹H



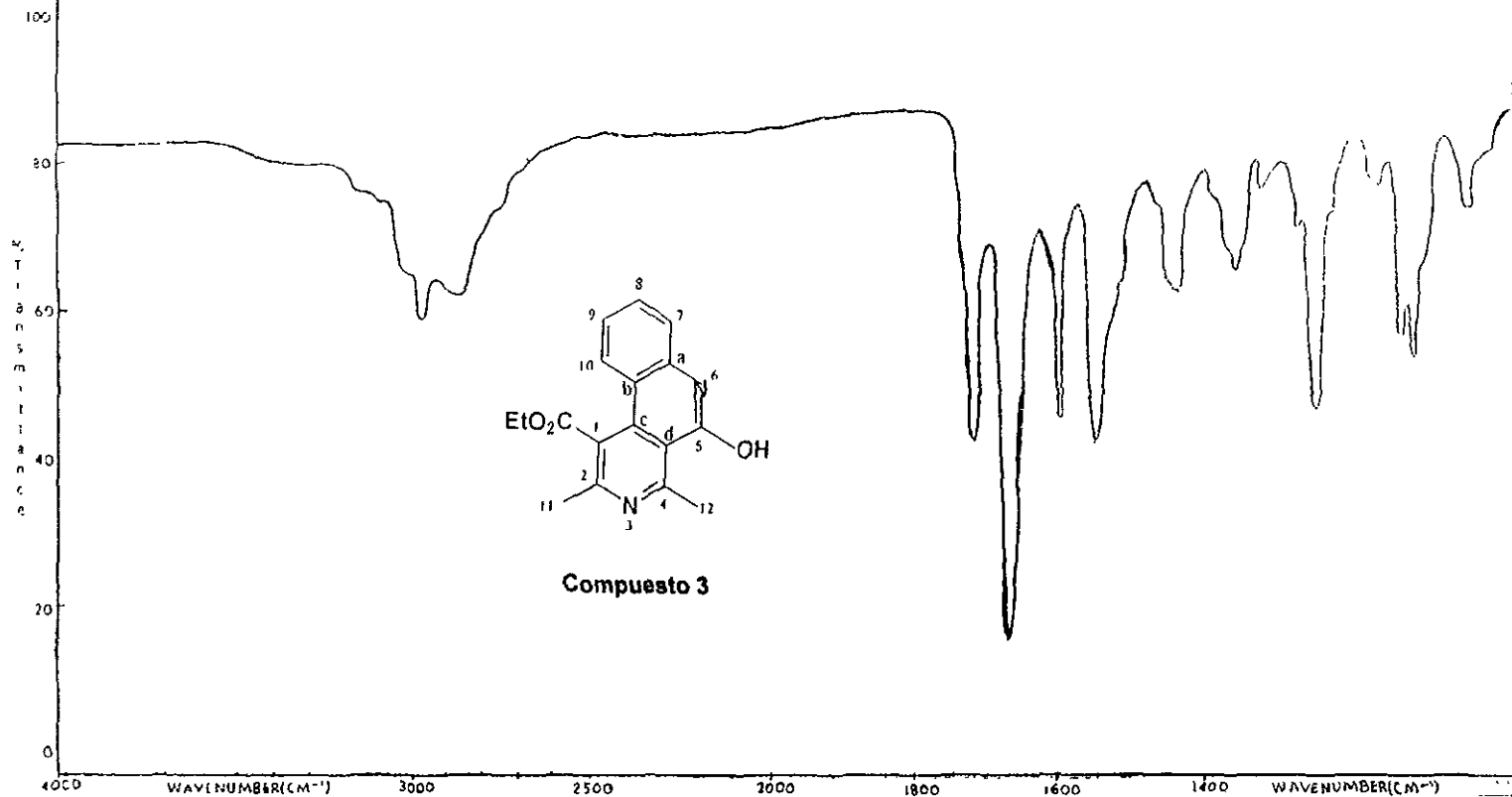
Apéndice 6. Espectro de RNM- ^1H con D_2O



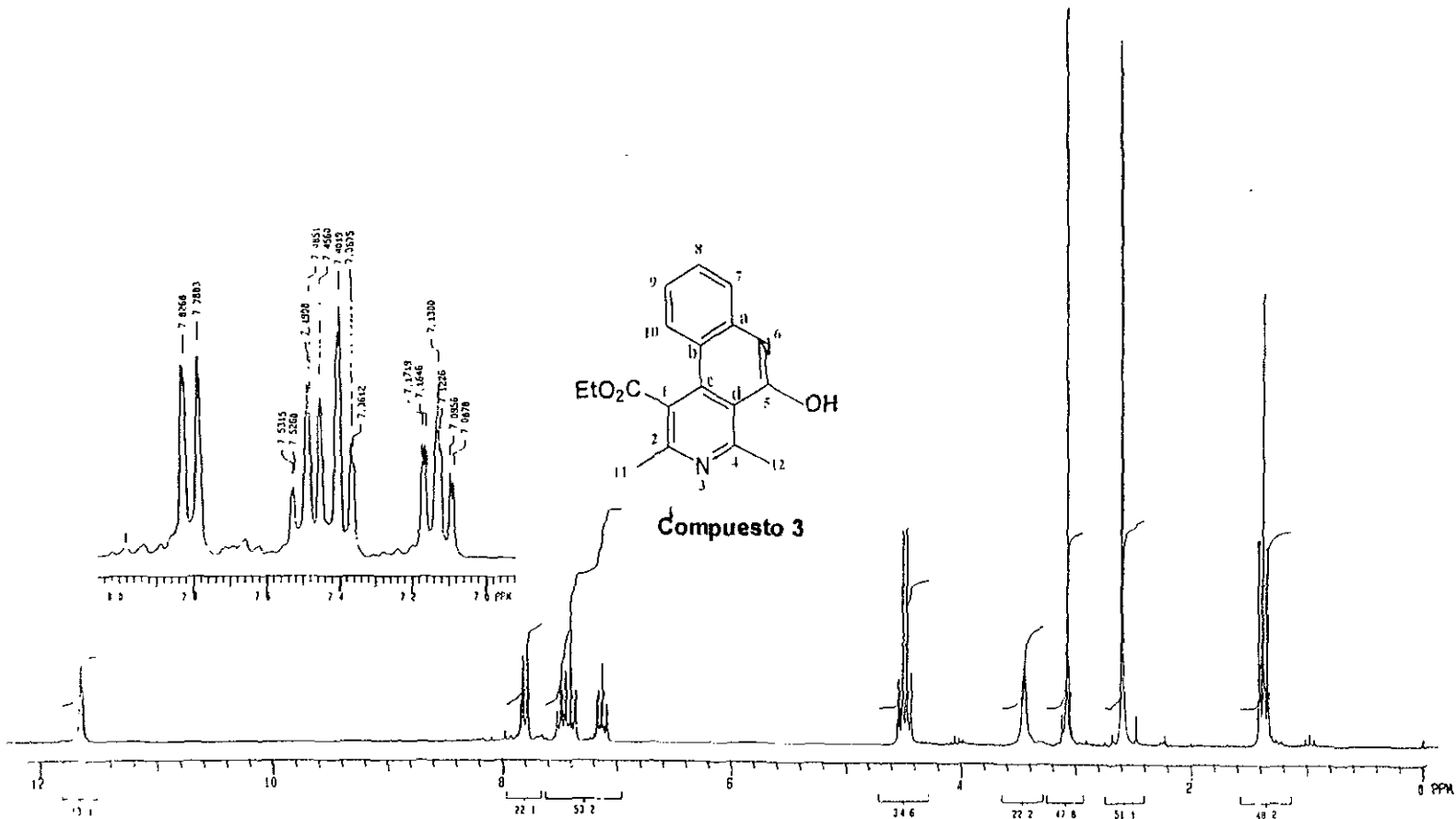
Compuesto 2



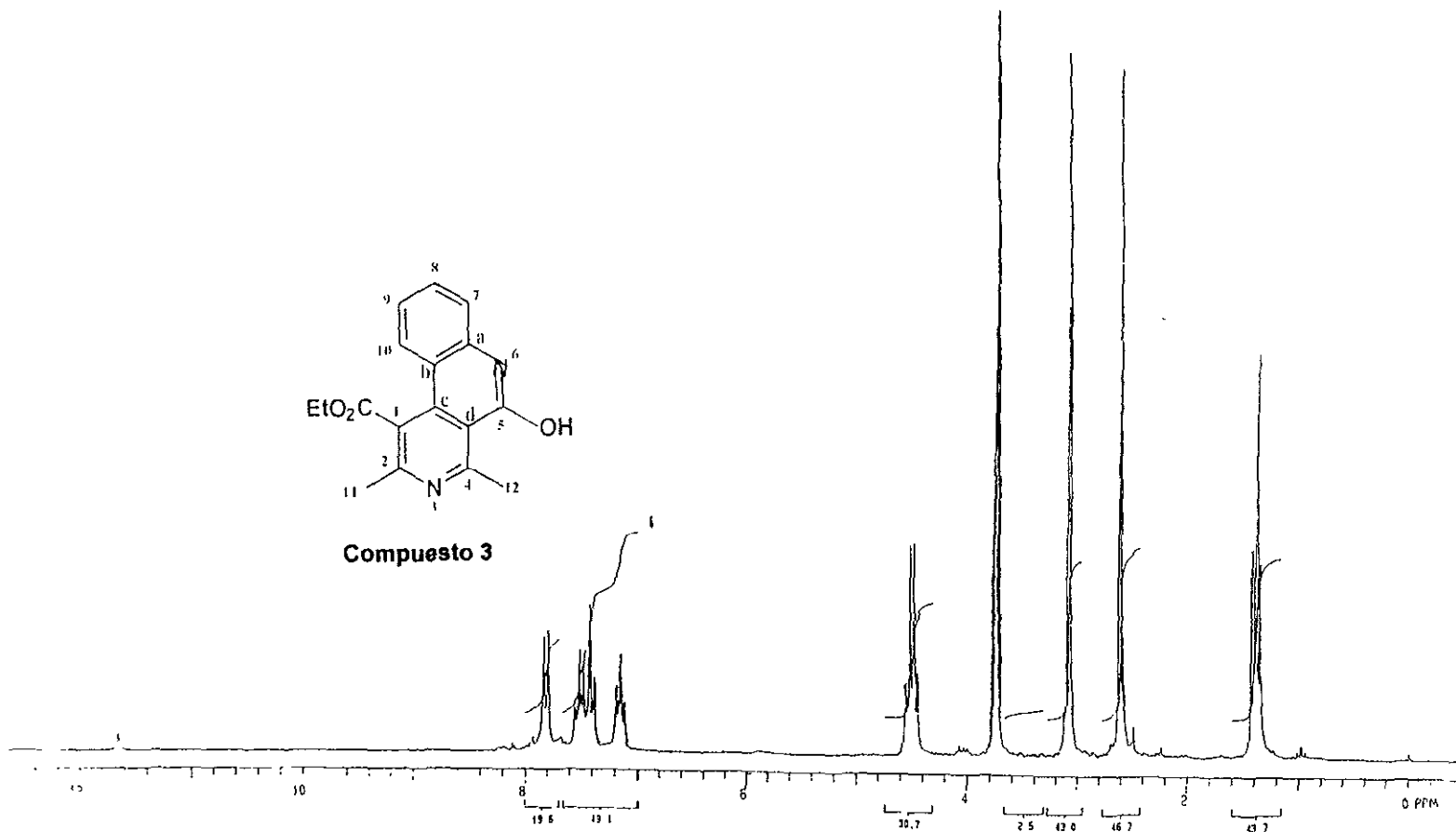
Apéndice 7. Espectro de RMN- ^{13}C



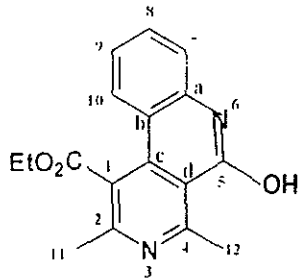
Apéndice 8. Espectro de Infrarrojo



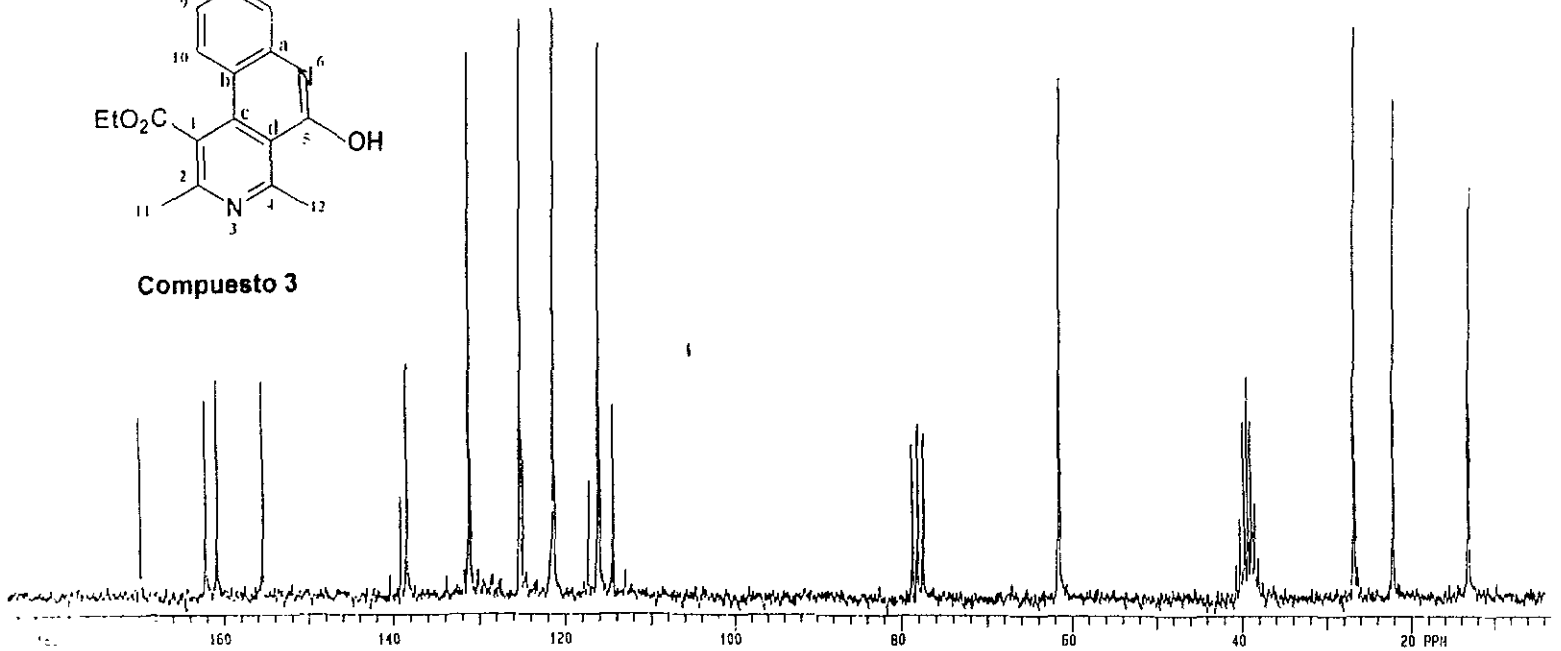
Apéndice 9. Espectro de RNM- ^1H



Apéndice 10. Espectro de RNM-¹H con D₂O

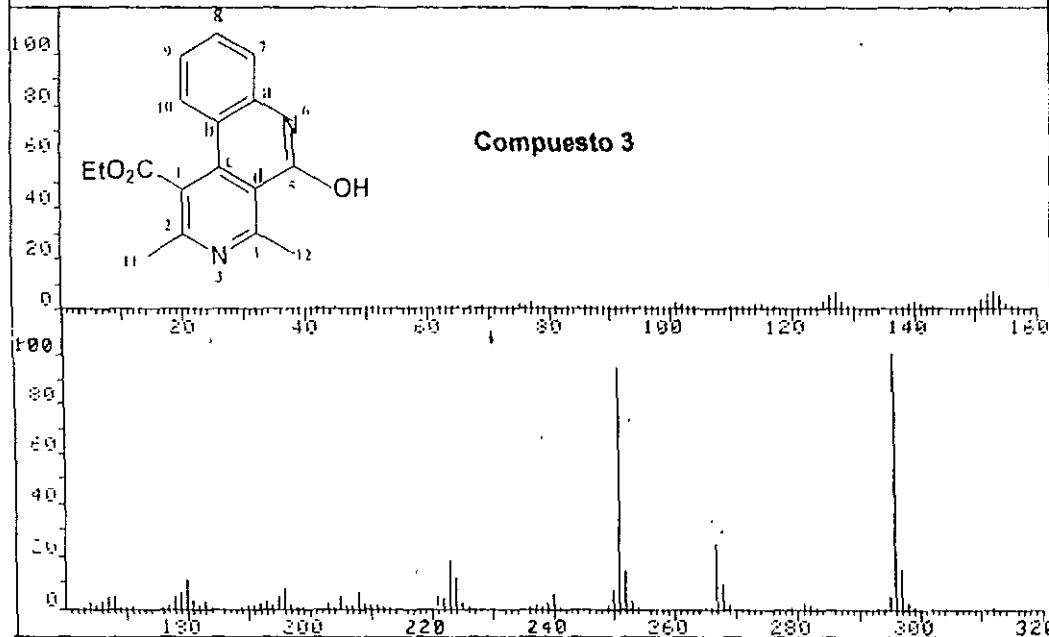


Compuesto 3

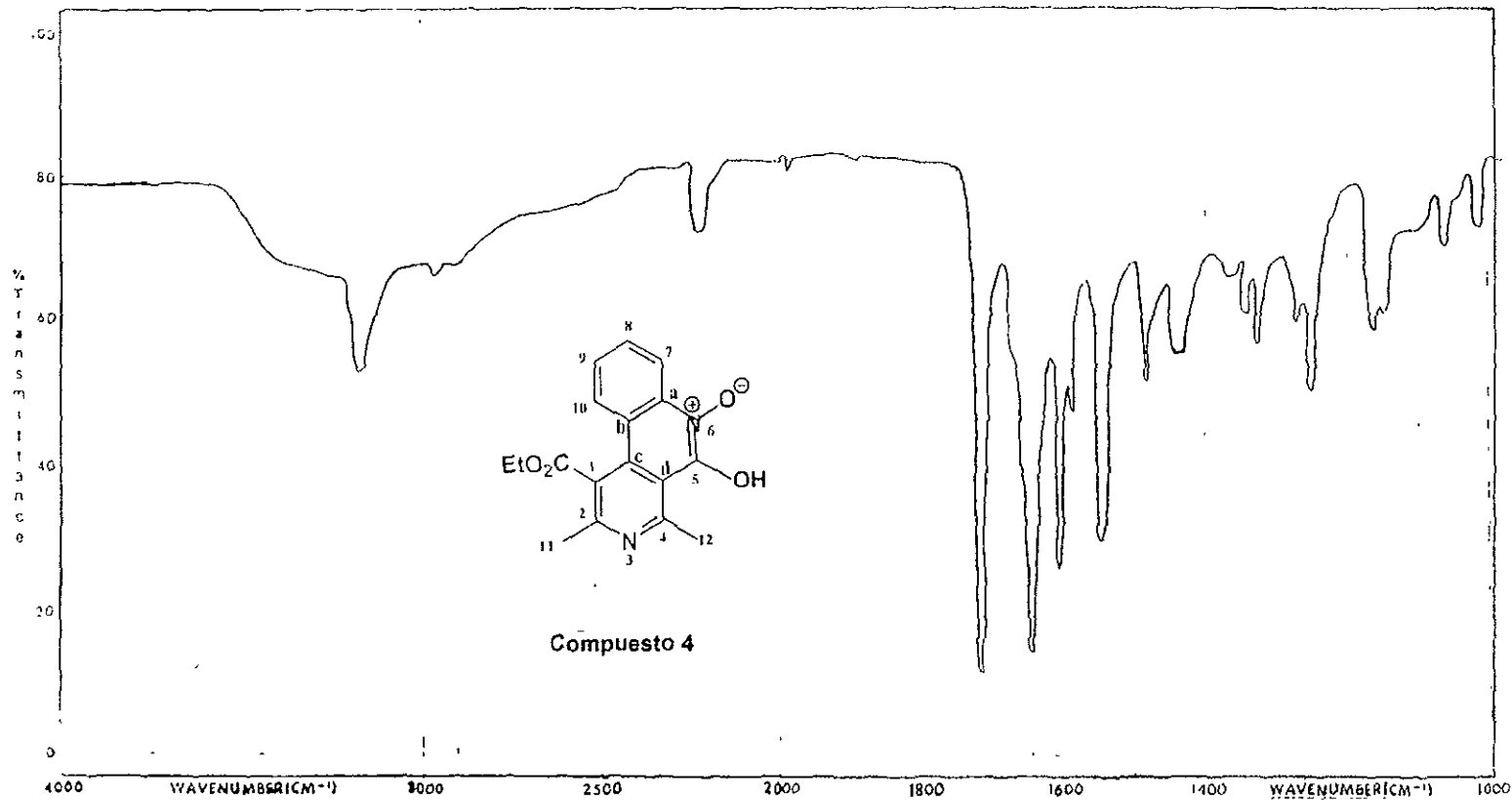


Apéndice 11. Espectro de RMN-¹³C

FFN 9231	SPECTRUM 40	RETENTION TIME 2.7
LAST 4: 295.0, 100.0	291.0, 94.7	366.9, 24.7
297.0, 15.3	298.0, 2.2	223.0, 18.7
		299.0, .3
		312.0, .5
		PAGE 1 7 = 1.00

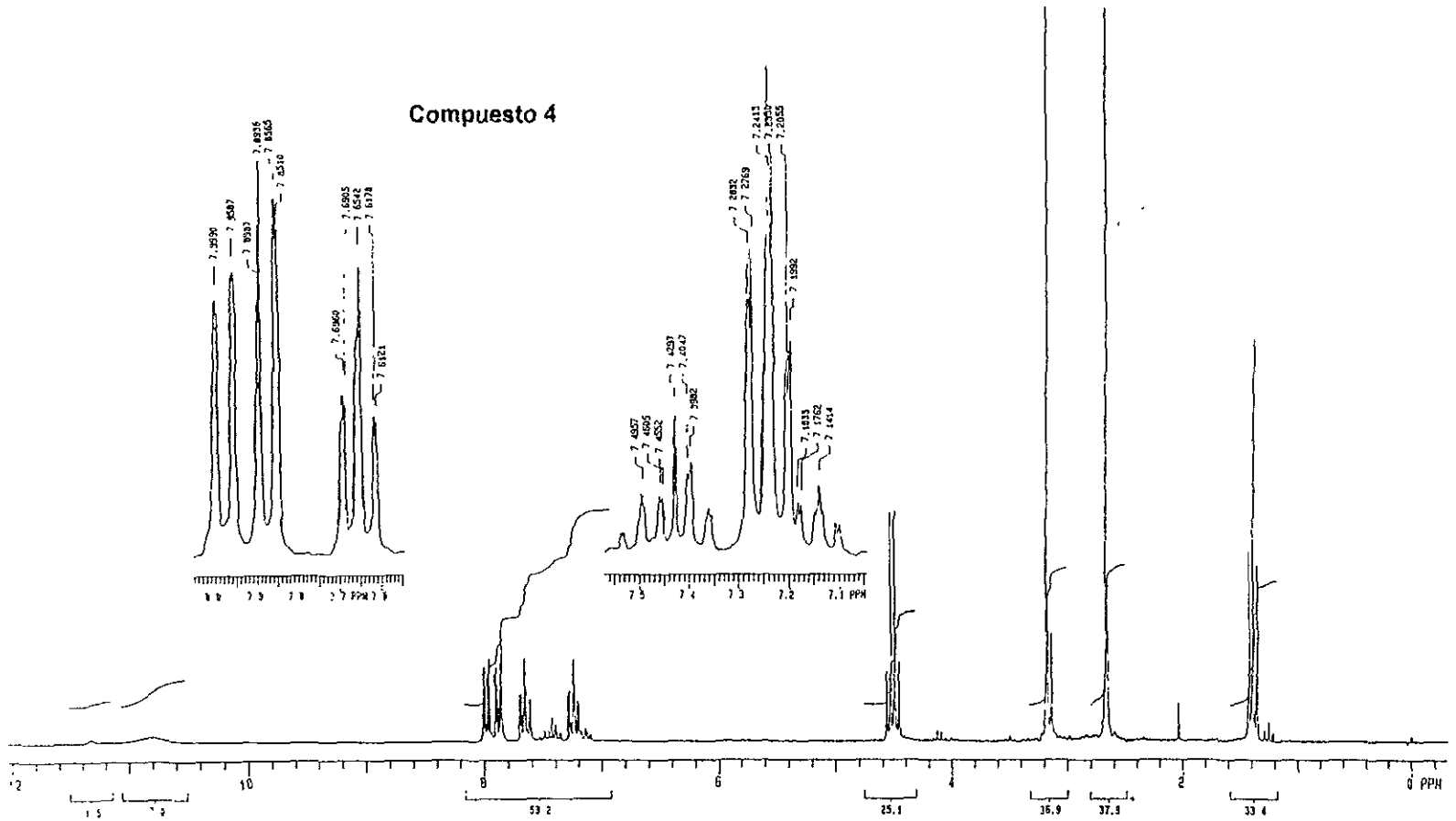


Apéndice 12. Espectro de Masas

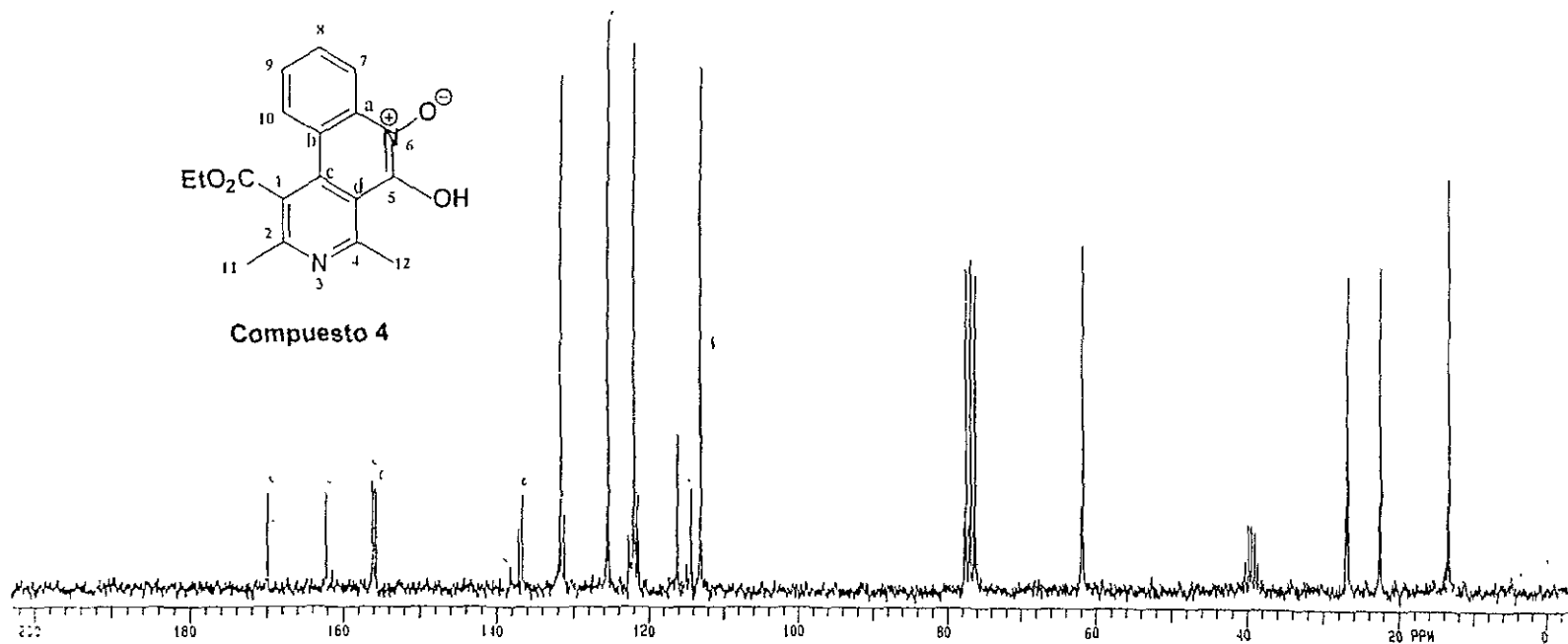


Apéndice 13. Espectro de Infrarrojo

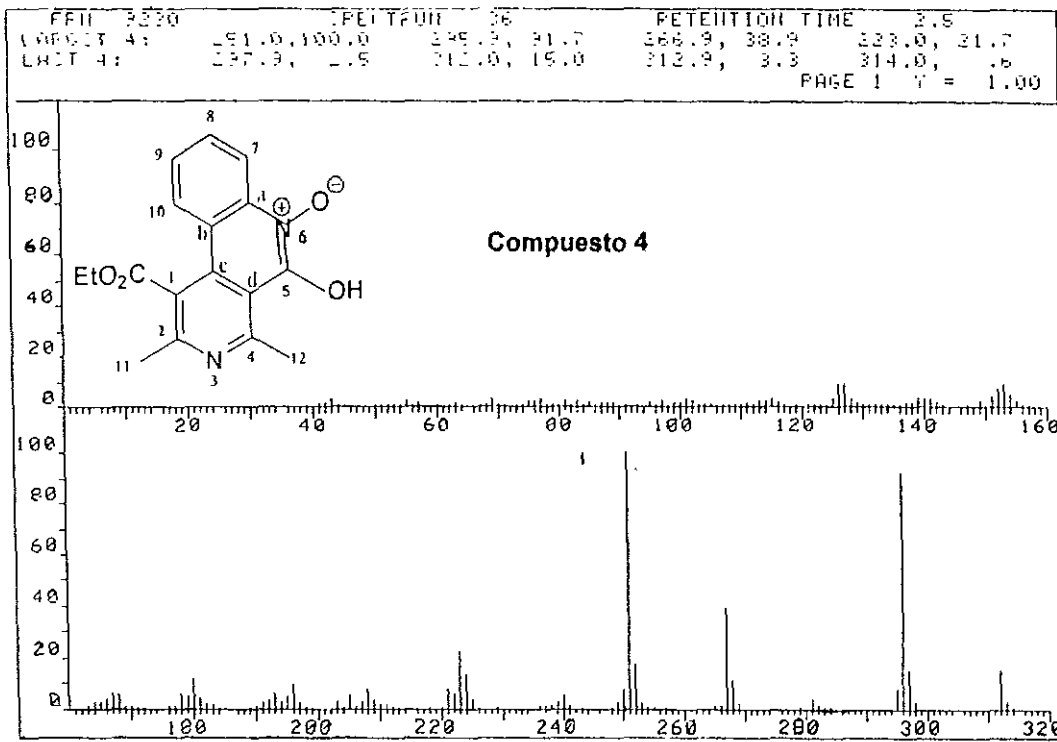
Compuesto 4



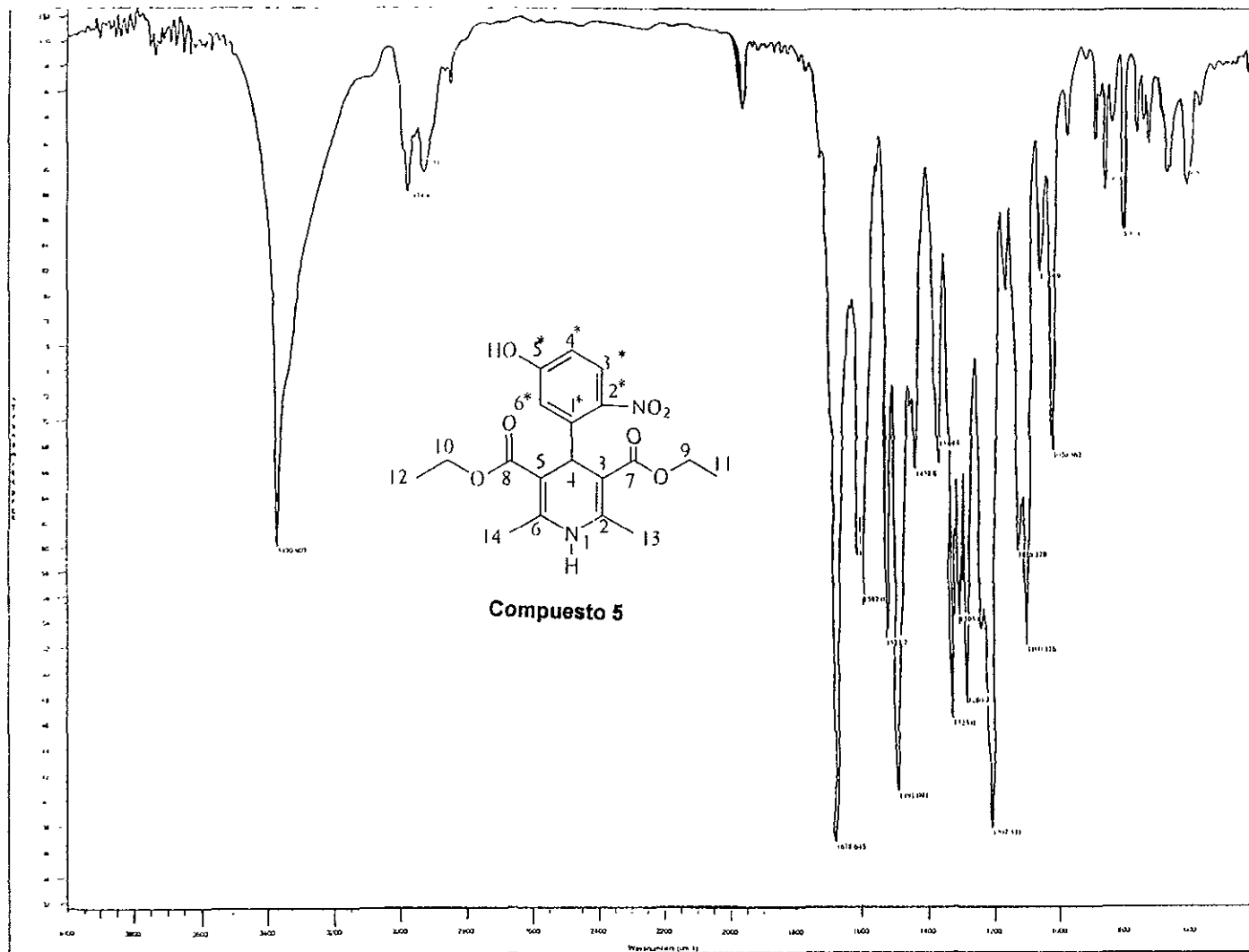
Apéndice 14. Espectro de RNM-¹H



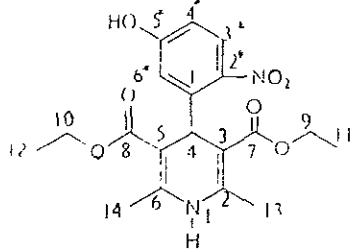
Apéndice 15. Espectro de RMN-¹³C



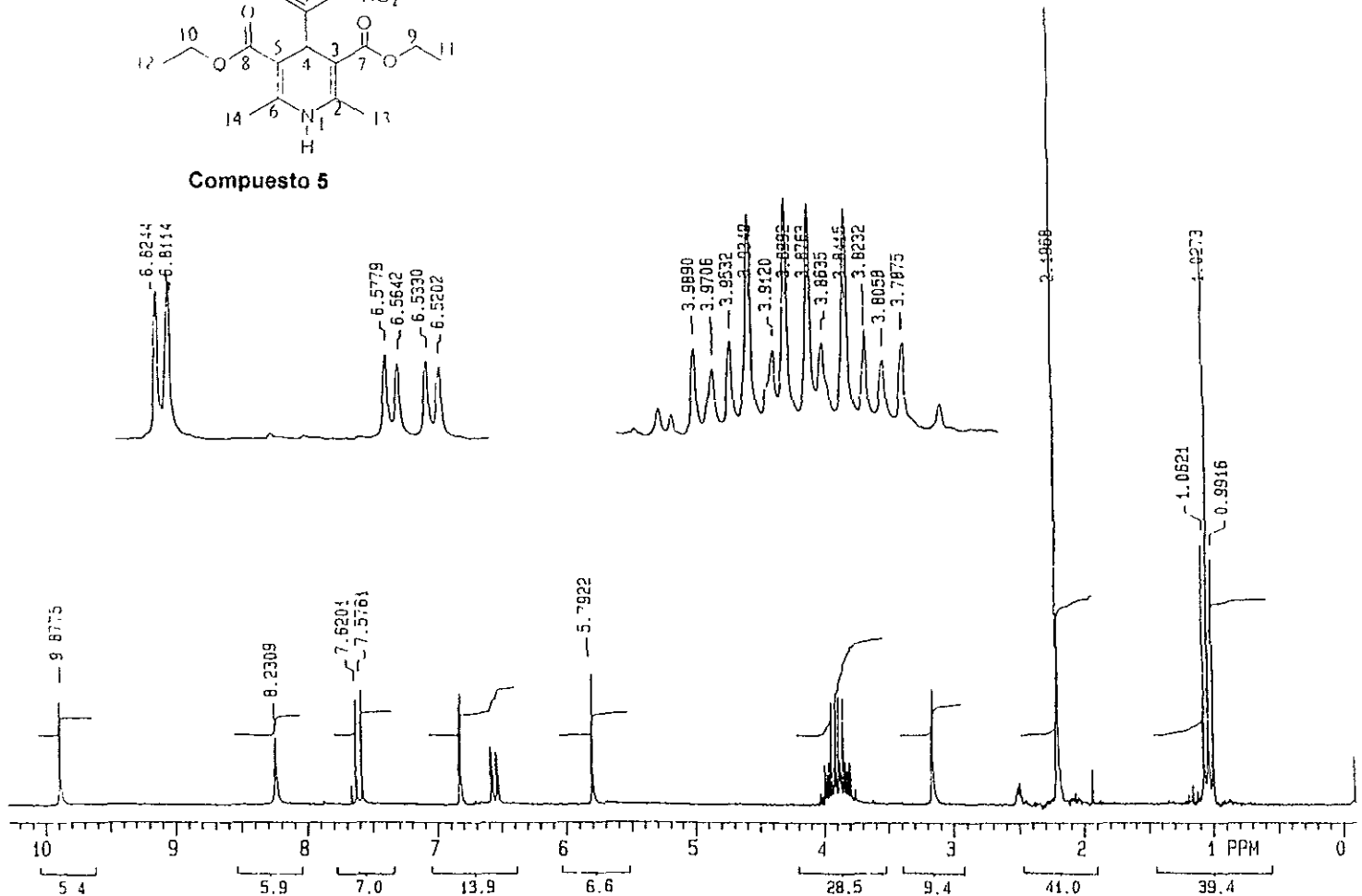
Apéndice 16. Espectro de Masas



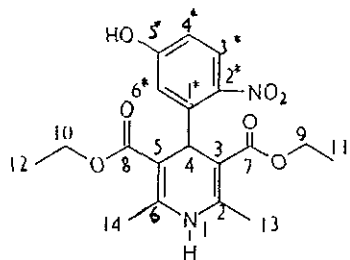
Apéndice 17. Espectro de Infrarrojo



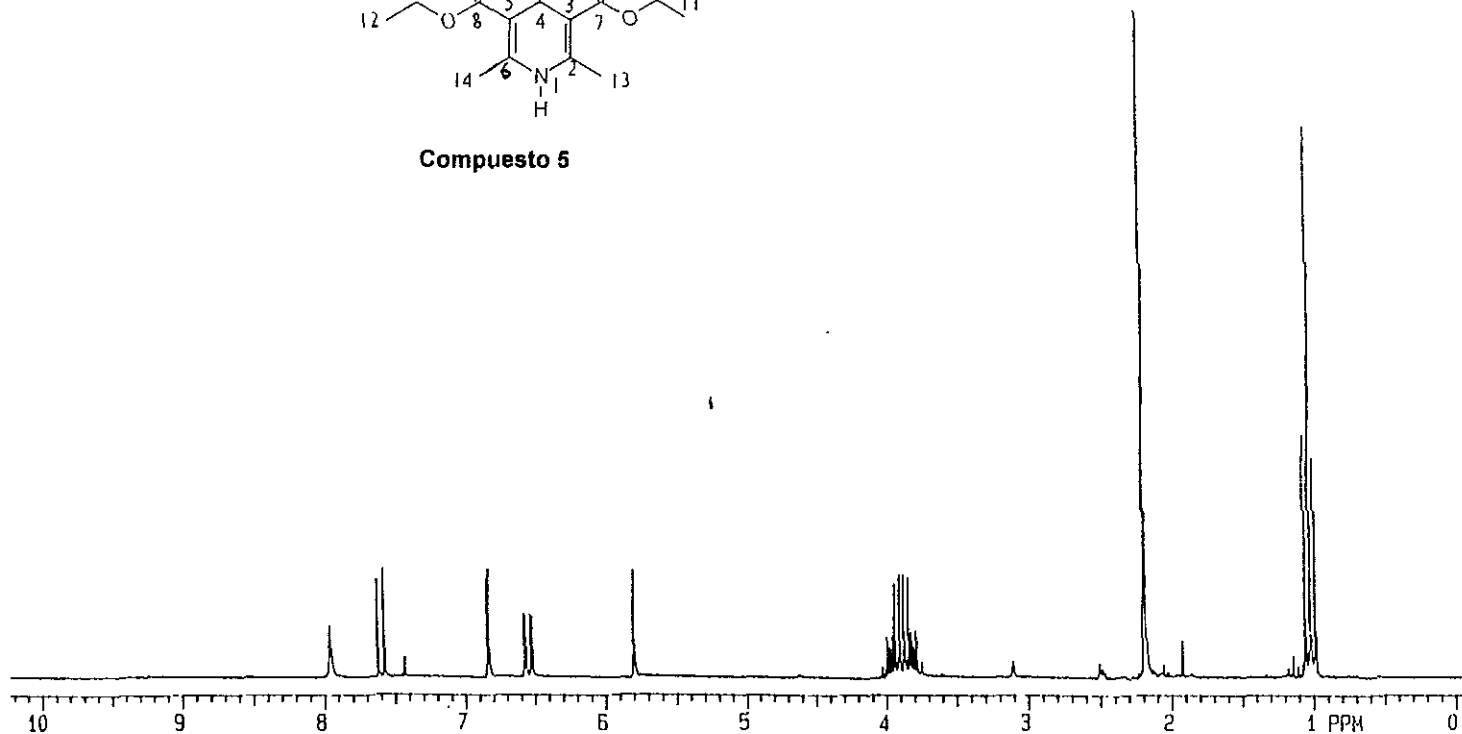
Compuesto 5



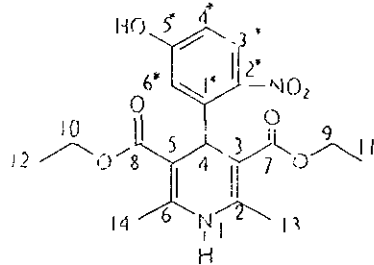
Apéndice 18. Espectro de RNM-¹H



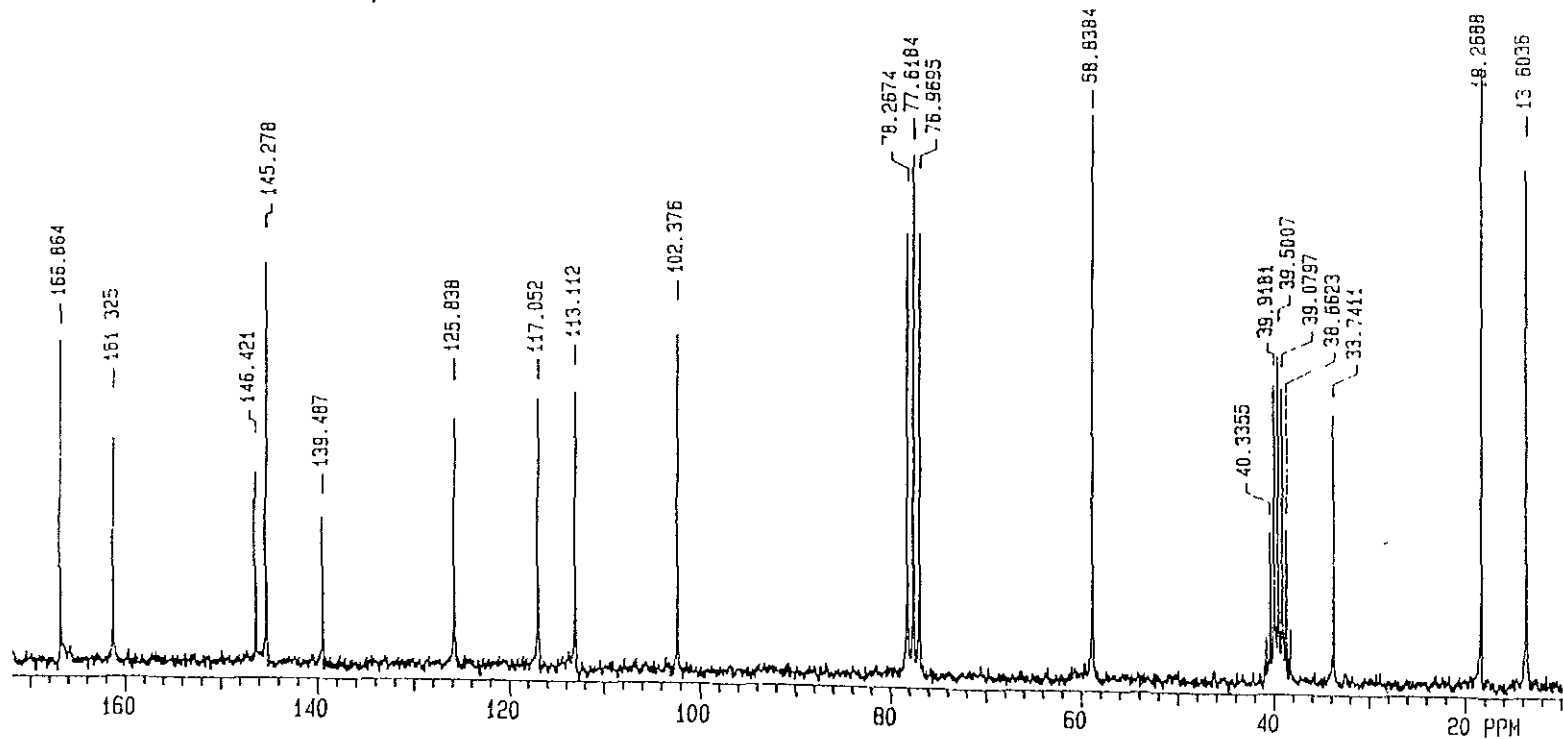
Compuesto 5



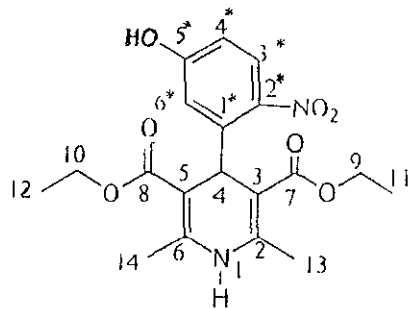
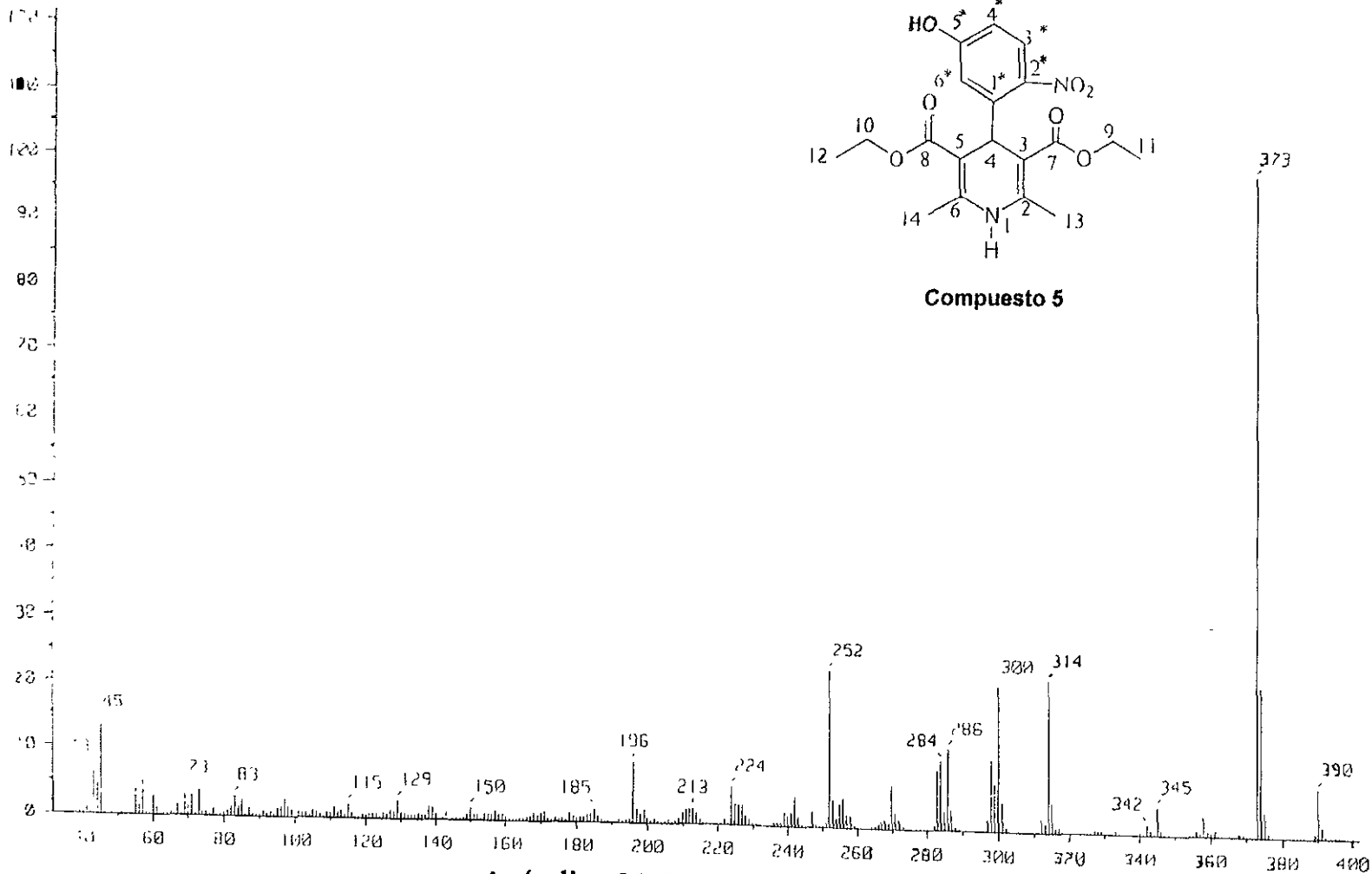
Apéndice 19. Espectro de RNM-¹H con D₂O



Compuesto 5



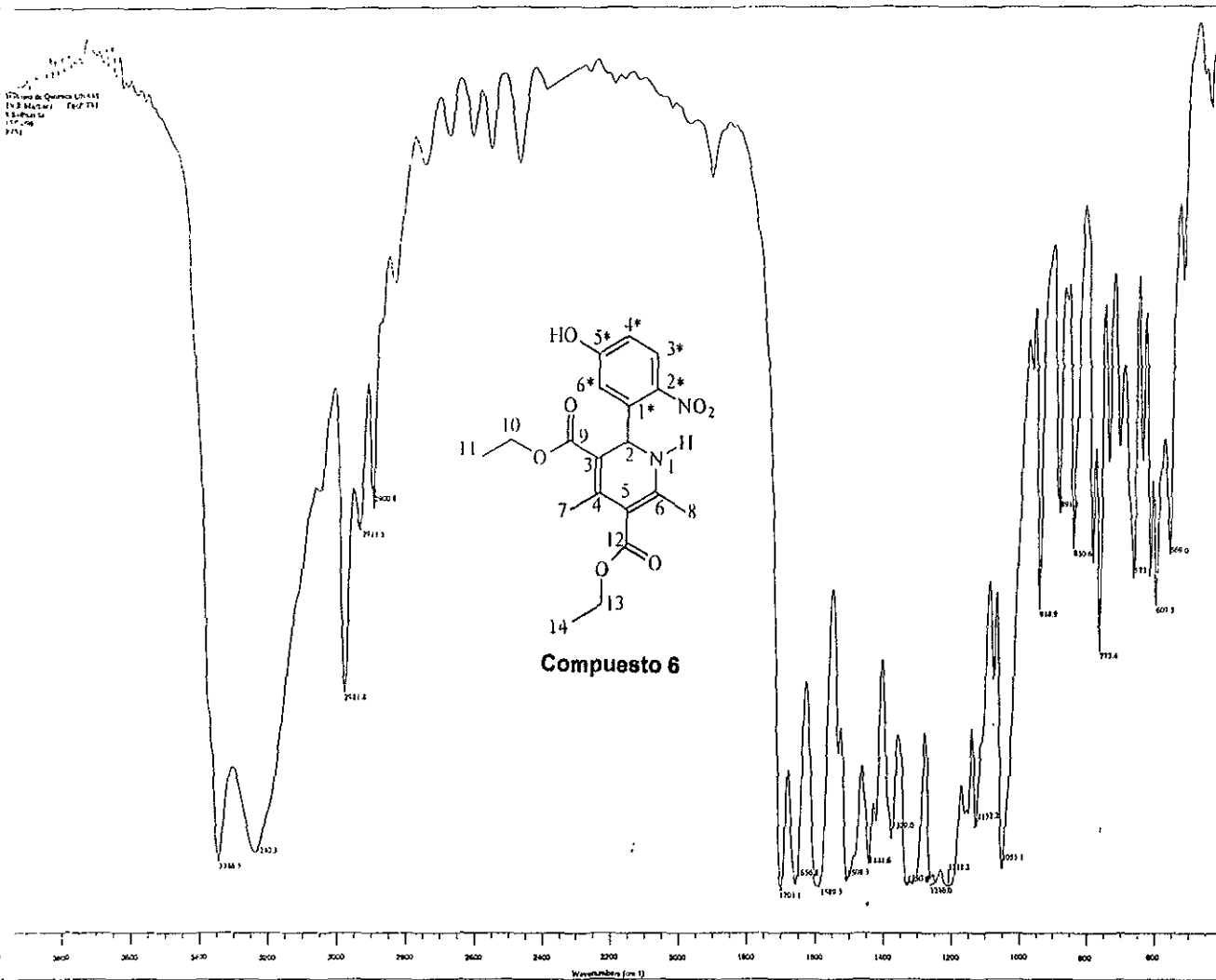
Apéndice 20. Espectro de RMN-¹³C



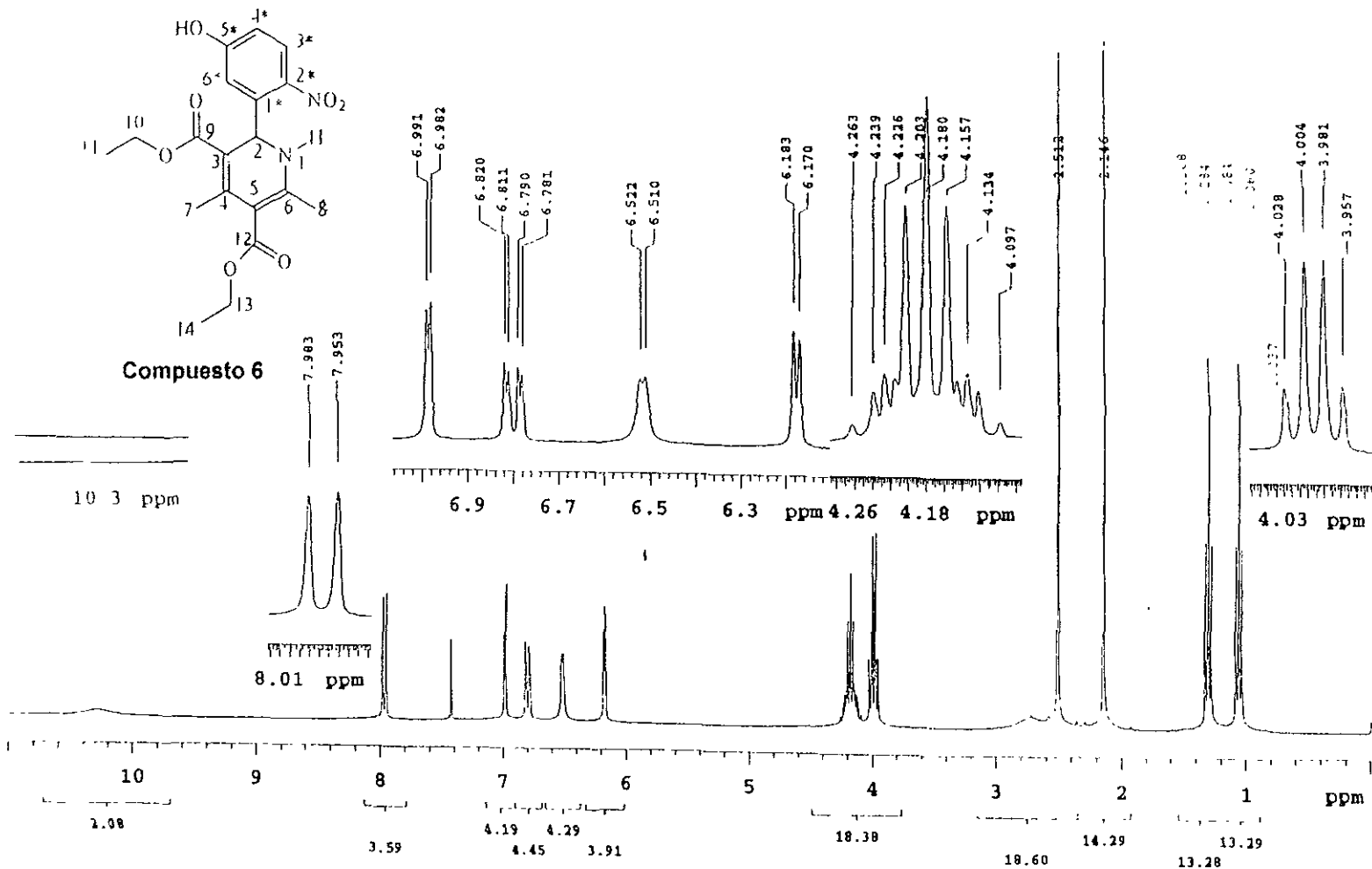
Compuesto 5

Apéndice 21. Espectro de Masas

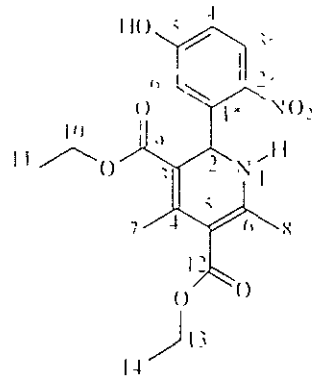
24
 23
 22
 21
 20
 19
 18
 17
 16
 15
 14
 13
 12
 11
 10
 9
 8
 7
 6
 5
 4
 3
 2
 1



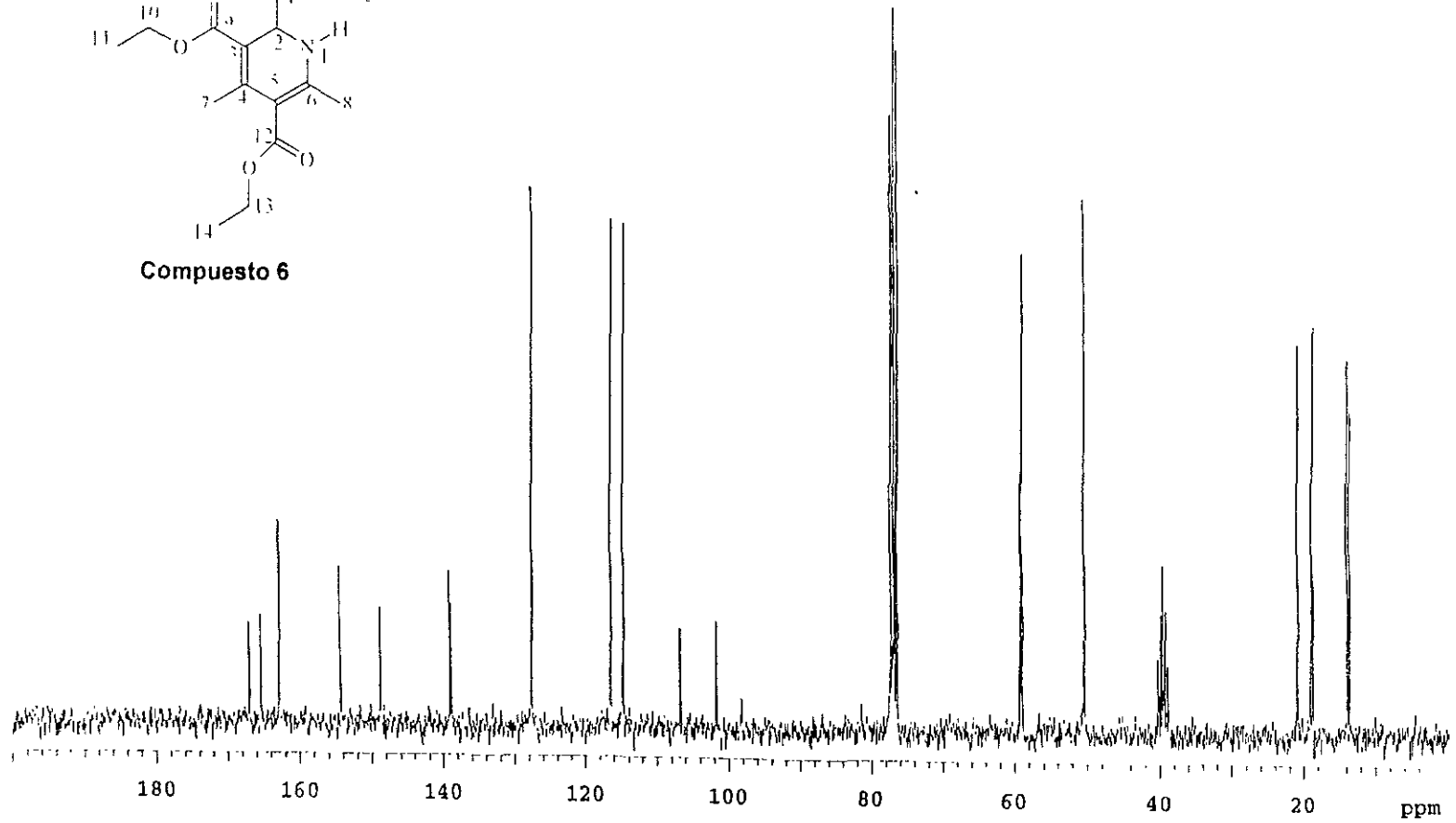
Apéndice 22. Espectro de Infrarrojo



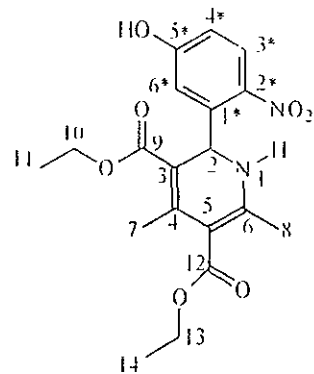
Apéndice 23. Espectro de RNM-¹H



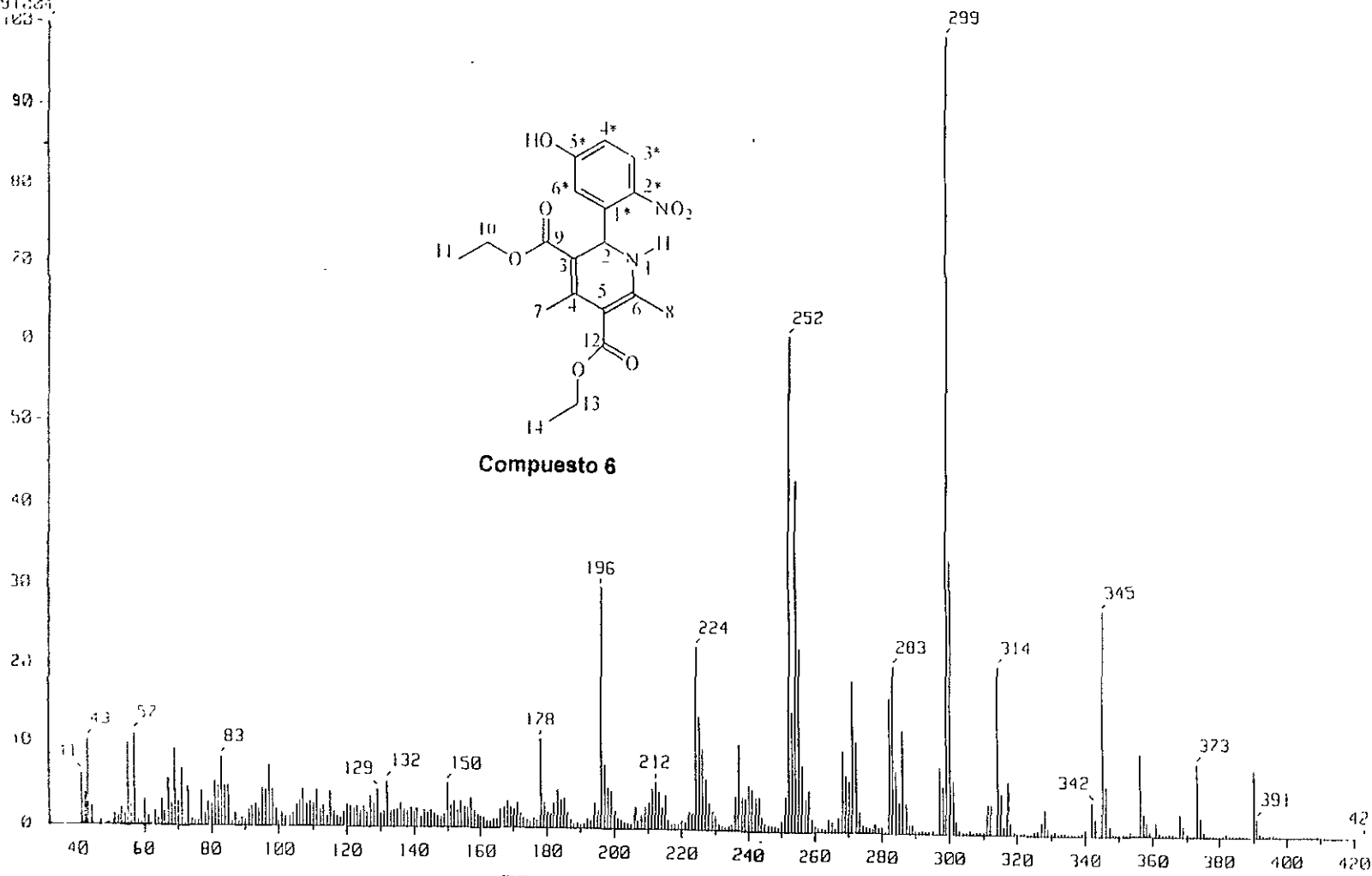
Compuesto 6



Apéndice 24. Espectro de RMN-¹³C



Compuesto 6



Apéndice 25. Espectro de Masas

LISTA DE ACRONIMOS

<i>ACRONIMO</i>	<i>SIGNIFICADO</i>
EtOH	Etanol
NAD	Dinucleotido nicotinamida adenina
DHP	Dihidropiridina
DHPs	Dihidropiridinas
DME	Dimetoxietano
DMG	Diglima
Ph	Fenil
MeOH	Metanol
BTAP	Permanganato de bencil trietilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
BF ₃ ·Et ₂ O	Etearato de Trifluoruro de boro
DMF	Dimetil formamida
LAH	Hidruro de litio aluminio
PdCl ₂ (dppb)	Dicloro[1,6-bis(difenilfosfina)butano]paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetra(trifenilfosfina) paladio
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética Nuclear
EM	Espectroscopia de masas
CCF	Cromatografía capa fina
Hz	Hertz
ACOH	Ácido acético
CDCl ₃	Cloroformo deuterado

Apéndice N° 26

LISTA DE ACRONIMOS

ACRONIMO	SIGNIFICADO
AIBN	2,2-Azobis(isobutironitrilo)
Bu ₃ SnH	Ácido tributilestanoso
IE	Impacto electrónico
D ₂ O	Agua deuterada
Et	Etil
Me	Metil
NADPH	<i>Dinucleotido nicotinamida adenina fosforilada reducida</i>
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer