

62



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"SINTESIS DE ENAMINONITRILOS
CICLICOS"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA DE ALIMENTOS
P R E S E N T A :
LAURA RUIZ RUBIO



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2002



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: Prof. Rafael Castillo Bocanegra

Vocal: Prof. Santiago Capella Vizcaíno

Secretario: Prof. Blas Flores Pérez

1er Suplente: Prof. María Isabel Aguilar Laurents

2do. Suplente: Prof. Francisco Rojo Callejas

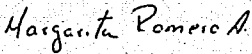
Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201, Depto. De Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, facultad de Química, U.N.A.M.

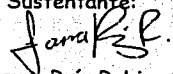
Asesor:


M. en C. Blas Flores Pérez

Supervisor Técnico:


M. en C. Margarita Romero Ávila

Sustentante:


Laura Ruíz Rubio

AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarme a lo largo de este gran camino de la vida.

Por darme siempre el mejor consejo, ser mis amigos y pilares de esta familia tan linda
Gracias Pápa y Mاما.

Al mejor hermano, que ha sido un ejemplo a seguir y por su gran apoyo incondicional.
Gracias Miguel.

Por esas sonrisas, jalones de orejas y sobre todo por tu enorme cariño.
Gracias Lety.

A mi niña hermosa quien vino a darme toda la alegría del mundo.
Gracias Mamechu.

Al ser más maravilloso, quien me enseñado el significado de una verdadera amistad,
gracias por compartir tu autismo, locuras, enseñanzas y todo momento; levantarte y
sonreírle a la vida día con día. Gracias mi angelito Carlos.

A mi flaquito, por todo el amor infinito que me has dado, ser la inspiración y razón
para hacer muchas cosas, despertar mi pasión y sobre todo por hacerme tan feliz.
Mil gracias PePe.

A los mejores cuates: Carlos, Liz y Toño, Gerardo, Ileana, Omar, Uwe, Heyra,
Gabriel, Chew, Hugo, Coquis, Pápa Beto, Elma, Cuñado Jorge, a la prima Ericka,
Edmundo¹(quien ahora vive en una estrella), a Chefo y a toda la banda, caramba mil
gracias a todos ustedes por todas las enseñanzas.

Por toda la colaboración y dedicación que tuvieron para hacer posible este trabajo,
pero sobre todo por su invaluable amistad y gran apoyo.
Gracias Blas y Magarita.

A cada uno de los miembros de este jurado y de la USAI : Q. Marisela Gutierrez
Franco (IR), Q.F.B Oscar Salvador Yáñez, Q.F.B Rosa Isela del Villar (RMN ¹H y
RMN¹³C) y Q. Georgina Duarte (EM). Gracias

ABREVIATURAS

IR: Infrarrojo

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

EM: Espectrometría de Masas

TMS: Tetrametilsilano

DMSO: Dimetilsulfóxido

s: singulete

d: doblete

m: multiplete

dd: doblete dobleteado

t: triplete

td: triplete doblete

J: constante de acoplamiento

Hz: hertz

ppm: partes por millón

PB: pico base

M: ion molecular

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Introducción	1
Antecedentes	
1.- Aplicaciones de los enamionitrilos	2
2.- Síntesis de los β -enamionitrilos	5
3.- Reacción Dominó	7
4.- Clasificación de las Reacciones Dominó	9
Objetivos	
Objetivo General	10
Objetivo Particular	10
Desarrollo Experimental	
Material y Reactivos	11
Método General	12
Resultados y Análisis de Resultados	
Ruta de Síntesis General	13
Datos Experimentales de los β -enamionitrilos	14
Discusión	
Interpretación de los Datos Experimentales	15
Interpretación de los Datos Espectroscópicos	
Espectros de IR	18
Espectros de Masas	19
Espectros de RMN de ^1H	20
Espectros de RMN de ^{13}C	25
Interpretación de los datos espectroscópicos del Arildenmalonitrilo	30
Conclusiones	32
Bibliografía	33
Anexo	35

INTRODUCCIÓN

Los β -enamionitrilos son reactivos versátiles, y su química ha recibido desde hace tiempo una considerable atención.^{1,2} Sin embargo, son pocos los reportes que se tienen acerca de enamionitrilos cíclicos de seis miembros.

Los β -enamionitrilos cíclicos pueden ser intermediarios útiles para la síntesis de piranopirimidinas, compuestos que han mostrado tener actividad antiviral, algunas poseen propiedades analgésicas y antiinflamatorias, además de diversas actividades fisiológicas asociadas con la inhibición de enzimas específicas en la biosíntesis de vitaminas.³

Por esta razón se pretende explorar las posibilidades sintéticas de diferentes enamionitrilos heterocíclicos de seis miembros para, en un futuro, usarlos como intermediarios en la obtención de pirano [2,3-e] pirimidinas.

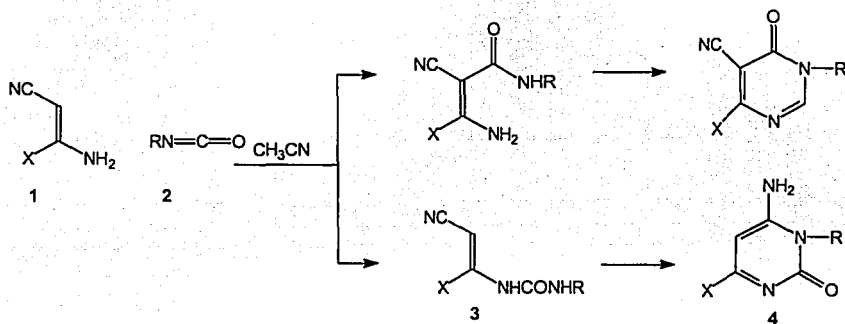
Por ello es necesario contar con rutas cortas para su obtención. En el siguiente trabajo se presenta una nueva síntesis de β -enamionitrilos a través de una reacción tipo dominó.

ANTECEDENTES

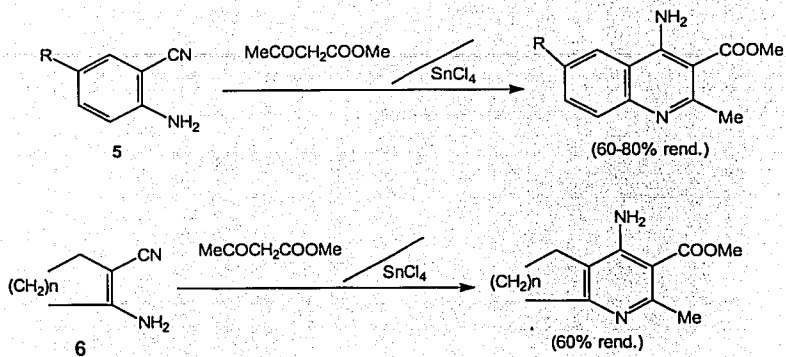
1.- Aplicaciones de los Enaminonitrilos.

Dentro de sus aplicaciones, que nos muestra su versatilidad como intermediario, podemos mencionar algunos ejemplos:

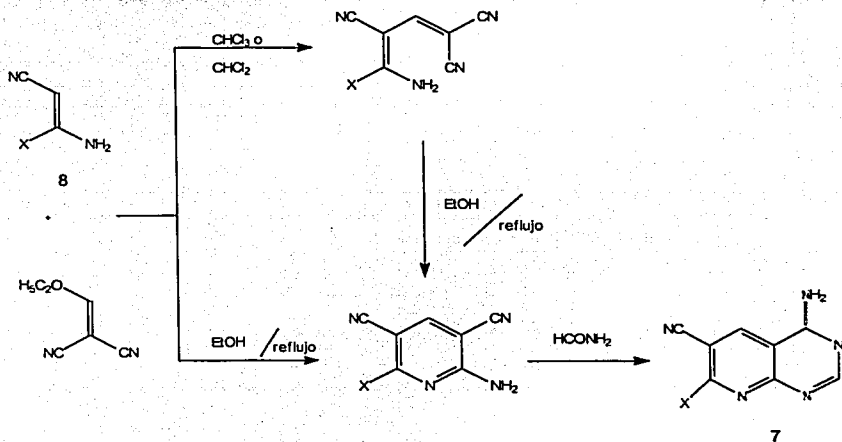
La reacción de enaminonitrilos (1) con aril o bencil isocianatos (2) da aductos que conducen a compuestos del tipo (3), éstos son intermediarios para la obtención de 2-oxo y 6-oxopirimidinas (4).⁴



Los *orto*-aminobenzonitrilos (5) reaccionan con β -cetoesteres o alquil malonatos en presencia de cloruro de estaño para dar 4-aminoquinolinas ó 4-amino-2-quinolinas. Similarmente, los β -enaminonitrilos (6) dan 4-aminopiridinas o 4-amino-2-piridonas.⁵

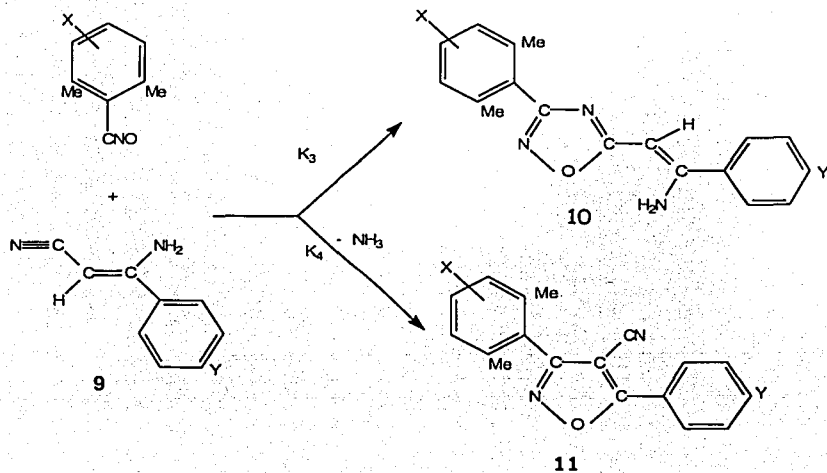


En los últimos años se han desarrollado nuevas rutas de síntesis para la obtención de heterociclos polifuncionalmente sustituidos (7), utilizando precisamente enamionitrilos simples (8) como materias de partida.⁶



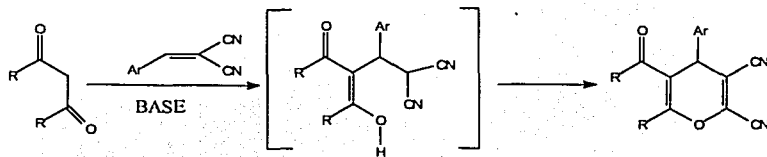
Otra parte importante que se ha explorado en los enamionitrilos, es su uso como dipolarófilos. Sustratos del tipo (9) reaccionan frente a óxidos de nitrilo dando como producto (10) ú (11), dependiendo de las condiciones de reacción.

7



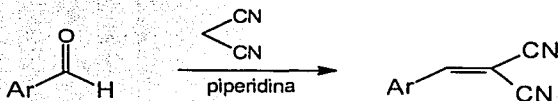
2.- Síntesis de los β -enaminonitrilos.

El método generalmente utilizado para la obtención de β -enaminonitrilos^{8,9} cíclicos es a través de una adición de Michael, donde el arilidenmalononitrilo respectivo reacciona con un compuesto 1,3-dicarbonílico en presencia de una base y etanol como disolvente, la ciclación final dependerá del intermediario oxo enaminonitrilo formado. (Esquema I.)



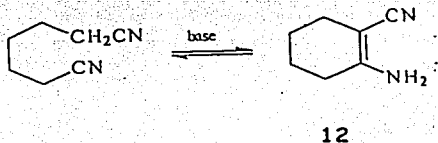
Esquema I.

Por otro lado, la obtención de los arilidenmalononitrilos se efectúa haciendo reaccionar cantidades equimoleculares de malononitrilo con un aldehído, utilizando un disolvente apropiado y piperidina en cantidades catalíticas¹⁰. (Esquema II.)



Esquema II.

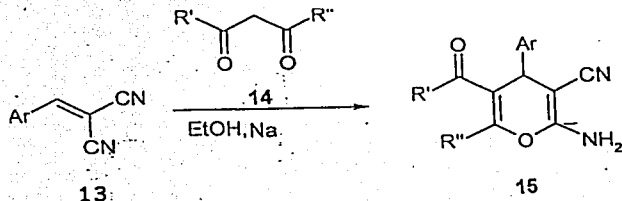
Un método muy conocido para la síntesis de los β -enaminonitrilos cíclicos es la reacción de Thorpe-Ziegler, que consiste en la ciclación intramolecular de los α, ϵ -dinitrilos (12).¹ (Esquema III)



Esquema III.

Cabe mencionar que durante la preparación de gem-dinitrilos α, β -insaturados mediante la condensación de aldehídos y cetonas con el malononitrilo, se observó la formación de β -enaminonitrilos cíclicos como subproductos.¹ De hecho, recientemente se han sintetizado β -enaminonitrilos a partir de cetonas y de β -aminocrotonitrilos,¹¹ así como a partir de un derivado de la acetofenona con un α -cianociamonitrilo.¹²

La síntesis de β -enaminonitrilos cíclicos de tipo 2-amino-3-ciano-4H-pirano (15) se ha hecho a partir de arilidenmalononitrilos (13) y compuestos 1,3-dicarbonílicos (14), tales como acetilacetona y acetoacetato de etilo en presencia de etanol y piperidina.⁸ (Esquema IV)



Esquema IV.

3.- REACCIÓN DOMINÓ

La síntesis de compuestos orgánicos es un campo excitante de la química. Lo fundamental en el diseño de una síntesis es la de encontrar caminos eficientes para la construcción de moléculas complejas, usando materias primas simples.

El procedimiento usual para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos¹³ consiste en construir la molécula objetivo, mediante la unión de diferentes partes de la molécula, en una secuencia de reacciones conocida como "ruta de síntesis". Sin embargo, cuando esto se realiza a nivel industrial surgen varios problemas, ya que se utilizan enormes cantidades de materias primas y energía, además de crear desechos tóxicos que influyen negativamente en el ambiente. Una estrategia para resolver dicho problema es la de crear alternativas en la síntesis química, es decir, diseñando procesos mucho más eficientes, por ejemplo, tratando de formar diversas ligaduras en una secuencia sin aislar al intermediario, no cambiando las condiciones de reacción y sin la adición posterior de reactivos.

A este tipo de transformaciones se les conoce como reacción dominó. Similar al juego donde se colocan varias piezas de dominó en una fila y si uno golpea sobre la primera ficha todas las demás caerán, una a una, solamente por el efecto de ese primer movimiento (como una reacción en cadena).

Así, una reacción dominó puede definirse como un proceso que involucra la formación de 2 o más enlaces (usualmente C-C), las cuales se realizan bajo las mismas condiciones de reacción sin añadir más reactivos o la subsiguiente adición de catalizadores, por lo que las posteriores reacciones resultan como una consecuencia de la funcionalidad formada en el paso previo.^{14,15}

En la naturaleza las reacciones dominó, podríamos decir, son comunes. Aunque una comparación directa con las reacciones que se realizan en un matraz no es posible, debido a que aquellas implican multienzimas, las cuales pueden permitir la catálisis en diferentes pasos.

Un sustrato con diversos grupos funcionales, los cuales sufren una transformación individual, en un mismo matraz, no es una reacción dominó.

La formación preliminar de un intermediario reactivo tal como un carbocatión o un carbanión no se cuenta como un paso de reacción, por otra parte, la formación de un dieno, vía retro-Diels-Alder, con una subsecuente cicloadición puede ser considerada como una reacción dominó.

La utilidad e importancia que potencialmente pueda tener una reacción dominó está relacionada primeramente con el número de ligaduras que serán formadas en la secuencia; segundo, el incremento en la complejidad de la estructura; y tercero que tenga una aplicación general.

Es obvio que este tipo de reacciones permitirá la reducción de residuos, la cantidad de disolventes, reactivos y adsorbentes, así como la carga de trabajo.

Por todo lo anterior, creemos que es importante introducir una clara clasificación de los diferentes tipos de reacciones dominó, lo cual no sólo permitirá un mejor entendimiento de su existencia, sino que también facilitará la exploración de nuevas reacciones dominó.

4.- CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DOMINÓ

La clasificación de una reacción dominó se basa en los mecanismos de reacción involucrados en las diferentes etapas, ya que el primer paso puede involucrar una transformación de tipo catiónica, aniónica, radicales libres, pericíclica, fotoquímica o metal de transición, y las etapas posteriores seguirán el mismo tipo de reacción o cualquier otro.

Si durante todas las etapas se observa un mismo tipo de mecanismo, la reacción es conocida como reacción homo-dominó, más si en la secuencia de reacción son involucrados diferentes mecanismos la reacción se define como hetero-dominó (ver tabla 1). Por lo que en la literatura se encuentran publicadas reacciones del tipo homo-dominó: catiónica-catiónica (1a/2a), aniónica-aniónica (1b/2b), etc. y como hetero-dominó: aniónica-pericíclica (1b/2d), o aniónica-pericíclica-pericíclica (1b/2d/3d).

CLASIFICACIÓN DE REACCIONES DOMINÓ SEGÚN EL MECANISMO DE REACCIÓN.

TABLA 1.

PRIMER PASO	SEGUNDO PASO	TERCER PASO
1a catiónica	2a catiónica	3a catiónica
1b aniónica	2b aniónica	3b aniónica
1c radical	2c radical	3c radical
1d pericíclica	2d pericíclica	3d pericíclica
1e fotoquímica	2e fotoquímica	3e fotoquímica
1f carbinoida	2f carbinoida	3f carbinoida
1g metal de transición	2g metal de transición	3g metal de transición
1h oxidación/reducción	2h oxidación/reducción	3h oxidación/reducción

OBJETIVOS

GENERAL:

El objetivo del siguiente trabajo es la síntesis de β -enaminonitrilos cíclicos mediante una reacción dominó.

PARTICULAR:

Obtener cuando menos cuatro piranos donde los grupos Ar serán:

- Fenilo
- 3,4-Dimetoxifenilo
- 2-Nitrofenilo
- 2-Hidroxifenilo
- 4-Hidroxi-3-metoxifenilo

DESARROLLO EXPERIMENTAL

MATERIAL Y REACTIVOS

Las materias primas así como los disolventes utilizados fueron adquiridos comercialmente de ALDRICH.

Los espectros de IR se determinaron en espectrofotómetros Perkin Elmer 559-B de rejilla y Perkin Elmer 1720-X. Las determinaciones se hicieron en pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity Inova empleando frecuencia de 300 MHz utilizando como disolvente DMSO y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en ppm relativas a TMS, utilizando el parámetro δ .

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102 A; utilizando la técnica de impacto electrónico (70 ev).

La pureza de los productos y el desarrollo de la reacción se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílica gel 60F254 ALDRICH como absorbente y cámara de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25) como reveladores.

La purificación de los productos se realizó por recristalización.

Tomando en cuenta la ruta de síntesis describiremos un método general de preparación para todos los enamionitrilos, en donde, se tendrá como variable la cantidad (moles) del aldehído aromático y el tiempo de reacción (ver tabla 2).

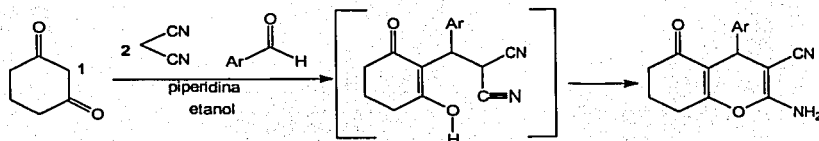
MÉTODO GENERAL

En un matraz Erlenmeyer de 125mL provisto con agitador magnético se colocaron 1.0g (0.0151 moles) de malononitrilo, 1.7g (0.0151 moles) de 1, 3-ciclohexanodiona y 1.6g (0.0151 moles) de benzaldehído en 20mL de etanol, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente con agitación, una vez que las materias primas se disolvieron, se adicionaron 4 gotas de piperidina. La solución se agitó por 5 minutos más. Después de este tiempo la solución se dejó en reposo y se formó un precipitado copioso, el cual se separó por filtración al vacío. El sólido obtenido se purificó por recristalización de etanol.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Dada la diferencia en acidez de los protones de los metilenos activos 1 ($pK_a=9$), 2 ($pK_a=11$) y que en las dos reacciones se utiliza piperidina ($pK_a=11.12$) como base, nos pareció interesante estudiar la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de estos enamionitrilos cíclicos por una reacción tipo dominó.

A continuación se esquematiza la Ruta de Síntesis general que se llevó a cabo para obtener los enamionitrilos cíclicos correspondientes:



Donde los grupos Ar fueron:

- fenilo
- 3,4-Dimetoxifenilo
- 2-Nitrofenilo
- 2-Hidroxifenilo
- 4-Hidroxi-3-metoxifenilo

Principales características físicas y rendimiento de reacción de los productos obtenidos.

TABLA 2.

Aldehído (Ar)	Estado físico Y color	Rendimiento	p.f. (°C)	Producto	Tiempo de Reacción (min.)
Fenilo	Sólido blanco	94.6%	215-216	(I)	10
3,4-dimetoxifenilo	Sólido blanco	50%	179-180	(II)	25
2-Nitrofenilo	Sólido amarillo	88%	183-184	(III)	20
2-Hidroxifenilo	-	-	-	(IV)	-
4-Hidroxi-3-metoxifenilo	Sólido blanco	45%	210-211	(V)	30

PRODUCTO (I), (II), (III), (IV), (V). Ver Datos espectroscópicos.

DISCUSIÓN.

Después de llevar a cabo la síntesis tipo dominó, encontramos que al hacer reaccionar malononitrilo, 1,3-ciclohexanodiona y el benzaldehído, en etanol, utilizando cantidades catalíticas de piperidina, se obtuvo el 4*H*-pirano (I) con 94.6% de rendimiento (ver tabla 1), comprobando su estructura con los datos espectroscópicos correspondientes.

Con la finalidad de explorar los alcances de este tipo de síntesis se decidió utilizar aldehídos que estuvieran funcionalizados con grupos atractores o donadores de electrones. Ver Tabla 2.

Cuando se utilizó 3,4-dimetoxibenzaldehído se obtuvo el 4*H*-pirano (II) con un rendimiento del 50%. El bajo rendimiento probablemente se debe al efecto que produce el grupo metoxilo en la posición 4, haciendo que la carga positiva esté distribuida en todo el anillo (Fig. 1), por lo que el arilidenmalononitrilo (aceptor de Michael) se vuelve menos electrofílico para la reacción posterior con el cabanión de la 1,3-ciclohexanodiona (donador de Michael).

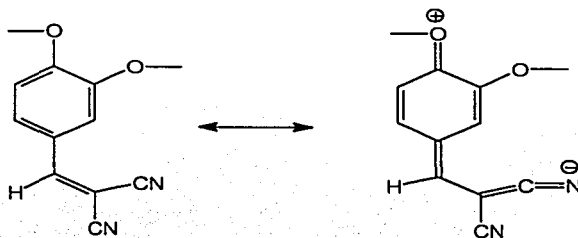
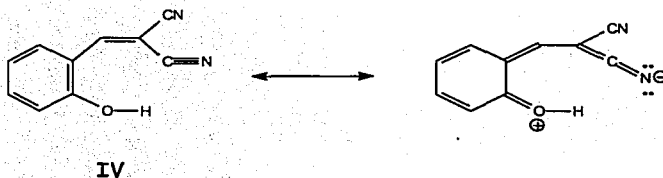


Fig.1

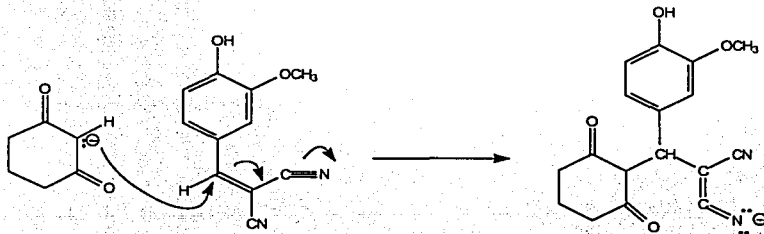
Por otro lado, cuando se utilizó el 2-nitrobenzaldehído se obtuvo un rendimiento del 88% para el 4*H*-pirano (III), aquí se observa un efecto contrario al anteriormente descrito, ya que el grupo nitro induce un

desplazamiento de electrones hacia él, disminuyendo la densidad electrónica en todo el anillo, confiriéndole a la molécula un mejor carácter como aceptor de Michael, por lo que en este caso sólo se aisló el compuesto (III).

El siguiente aldehído aromático en estudio fue el 2-hidroxibenzaldehído. Con él, la reacción no procedió, debido a que el grupo hidroxilo (grupo electrodonador) se encuentra en la posición 2, por lo que la reacción con el carbanión de la ciclohexanodiona se vió inhibida. Aislándose el arilidenmalononitrilo (IV).



Finalmente con la vainillina se obtuvo el 4H-pirano (V) con un rendimiento del 51%, observándose el mismo efecto de disminución de electrofilia por parte del hidroxilo en la posición 4, éste se encuentra más alejado del carbón electrofílico por lo que el efecto inductivo no es tan fuerte y la reacción sí procedió.



La asignación de la estructura para cada uno de los compuestos aislados se realizó a través de sus datos espectroscópicos, espectrométricos y un análisis elemental, que nos indicó la composición global.

A continuación se analizarán los datos espectroscópicos de cada uno de los enaminonitrilos obtenidos.

DATOS ESPECTROSCÓPICOS

INFRARROJO (IR)

BANDA	PRODUCTOS			
	(I)	(II)	(III)	(V)
Vibración longitudinal C≡N	v= 2192 cm ⁻¹	v= 2191 cm ⁻¹	v= 2184 cm ⁻¹	v= 2192 cm ⁻¹
Vibración longitudinal del NH ₂	v= 3322 cm ⁻¹ v= 3170 cm ⁻¹	v= 3325 cm ⁻¹ v= 3184 cm ⁻¹	v= 3410 cm ⁻¹ v= 3338 cm ⁻¹	v= 3325 cm ⁻¹
Flexión de tijera N-H	v= 1652 cm ⁻¹	v= 1645 cm ⁻¹	-	v= 1637 cm ⁻¹
Vibración longitudinal C-N	v= 1134 cm ⁻¹	-	v= 1136 cm ⁻¹	v= 1130 cm ⁻¹
Vibración longitudinal del Ar-C=O	v= 1682 cm ⁻¹	v= 1680 cm ⁻¹	v= 1682 cm ⁻¹	v= 1673 cm ⁻¹
Vibración longitudinal asimétrica C-O-C	v= 1210 cm ⁻¹ v= 1244 cm ⁻¹ v= 1000 cm ⁻¹	v= 1200 cm ⁻¹ v= 1259 cm ⁻¹ v= 1001 cm ⁻¹	v= 1216 cm ⁻¹ v= 1246 cm ⁻¹ v= 1002 cm ⁻¹	v= 1214 cm ⁻¹ v= 1003 cm ⁻¹
Vibración C=C del anillo	v= 1610 cm ⁻¹ v= 1494 cm ⁻¹	v= 1602 cm ⁻¹ v= 1512 cm ⁻¹	v= 1596 cm ⁻¹	v= 1598 cm ⁻¹ v= 1463 cm ⁻¹
Vibración =C-H absorción por alargamiento	v= 2932 cm ⁻¹	v= 2932 cm ⁻¹	-	v= 2952 cm ⁻¹
Flexión fuera del plano C-H	v= 700 cm ⁻¹ v= 730 cm ⁻¹	v= 847 cm ⁻¹ v= 749 cm ⁻¹	v= 736 cm ⁻¹	v= 823 cm ⁻¹ v= 862 cm ⁻¹
Vibración longitudinal del OCH ₃	-	v= 2828 cm ⁻¹	-	v= 2899 cm ⁻¹
Vibración asimétrica del NO ₂	-	-	v= 1662 cm ⁻¹	-
NO ₂ aromático	-	-	v= 1524 cm ⁻¹	-
simétrica del NO ₂	-	-	v= 1368 cm ⁻¹	-
Vibración longitudinal del OH	-	-	-	v= 3422 cm ⁻¹
flexión en el plano OH	-	-	-	v= 1250 cm ⁻¹
longitudinal del C-OH	-	-	-	v= 1202 cm ⁻¹

ESPECTROMETRÍA DE MASAS (EM)

MS, M/z (Intensidad relativa)

PRODUCTOS			
(I)	(II)	(III)	(V)
266 (M ⁺ , 62)	326 (M ⁺ , 67)	311 (M ⁺ , 62)	312 (M ⁺ , 62)
189 (PB, 100)	295 (PB, 100)	294 (PB, 100)	189 (PB, 100)
PB corresponde al ion C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₂ ⁺ M ⁺ -77 (189)(PB)	PB corresponde al ion C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₃ ⁺ M ⁺ -31 (295)(PB)	PB corresponde al ion C ₁₆ H ₁₁ N ₂ O ₄ ⁺ M ⁺ -17 (294)(PB)	PB corresponde al ion C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₂ ⁺ M ⁺ -123 (189)(PB)

En los espectros de masas se observa que el peso del ión molecular corresponde al peso molecular calculado para las estructuras de los productos esperados.

Para el producto (I), el pico base indica la pérdida del fenilo M⁺-77(189)(PB).

En el caso del producto (II), observamos que la pérdida es de un metoxilo M⁺-31(295)(PB).

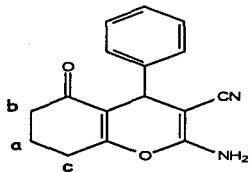
Para el producto (III) la pérdida es de amoniaco, debido a que el efecto inductivo del grupo nitro incrementa la acidez del hidrógeno adyacente del anillo.

Finalmente en el producto (V) el pico base indica la pérdida de 1-hidroxi,2-metoxibenceno M⁺-123(189)(PB).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN-¹H)

Considerando que en todas las estructuras de los productos se tiene el mismo sistema fusionado, se describirá a continuación las señales que corresponden a dicho sistema.

Aparecen tres señales a campos altos, los desplazamientos químicos así como las multiplicidades son muy similares, por lo que éstas, corresponden a los protones a, b y c de los respectivos grupos metilenos de cada producto.



La primera señal es un multiplete que corresponde a los protones a del grupo metileno que interaccionan con los protones b y c. Enseguida aparece la señal de los protones del grupo metileno b, los cuales se encuentran cercanos al oxígeno del grupo carbonilo, provocándoles una desprotección, por lo que la señal aparece a campo bajo. La tercera señal es un multiplete que corresponde a los protones c del grupo metileno, esta señal se desplaza a campo más bajo debido al efecto atrayente de electrones del carbono sp², creando corrientes paramagnéticas.

El singulete que aparece dentro del rango 4-4.9 ppm integra para 1 hidrógeno, el cual corresponde al protón del grupo metino, que al encontrarse aislado no presenta multiplicidad.

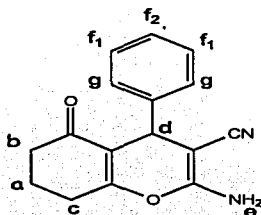
La señal de los protones del grupo amino que se presenta como un singulete ancho, aparece a campos bajos, debido a las corrientes paramagnéticas, esta señal intercambia con agua deuterada, lo que confirma que se trata de estos protones.

Las siguientes señales que aparecen a campos más bajos corresponden a los protones del anillo aromático.

Este desplazamiento es debido a que dicho sistema crea corrientes paramagnéticas grandes, generando desprotección en los protones del sistema.

Como la diferencia entre cada estructura de los productos es la sustitución del anillo aromático, a continuación se describirá para cada uno dichas señales:

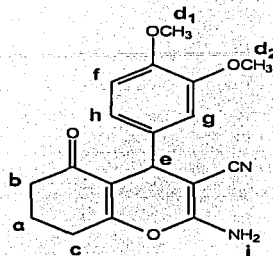
PRODUCTO (I)



Asignación	Señales	Desplazamiento químico (ppm)
a	(m, 2H)	1.8-1.99
b	(m, 2H)	2.17-2.35
c	(m, 2H)	2.57-2.64
d	(s, 1H)	4.17
e	(s, 2H, D ₂ O)	7.02
f ₁ , f ₂ , f ₁	(m, 3H)	7.10-7.2
g	(tt, 2H, J= 1.2, 6.5 Hz)	7.27

La señal que se presenta en 7.10-7.2 ppm es un multiplete que integra para tres hidrógenos, los cuales corresponden a los protones f₁ (posición *meta*) que se encuentran interaccionando con el protón f₂ (posición *para*). La señal en 7.27 ppm corresponde a los protones g, éstos tienen un acoplamiento simultáneo con los protones f₁ y f₂.

PRODUCTO (II)

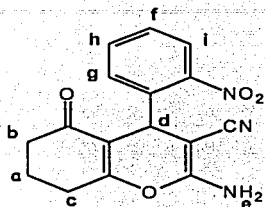


Asignación	Señal	Desplazamiento químico (ppm)
a	(m, 2H)	1.8-2.0
b	(m, 2H)	2.2-2.34
c	(m, 2H)	2.54-2.64
d ₁	(s, 3H)	3.69
d ₂	(s, 3H)	3.70
e	(s, 1H)	4.13
f	(dd, 1H, J=2.1, 8.25 Hz)	6.61
g	(d, 1H, J=2.1 Hz)	6.69
h	(d, 1H, J=8.1 Hz)	6.83
i	(s, 2H, D ₂ O)	6.88

El singulete 3.69 ppm corresponde a los protones equivalentes d₁ del grupo metoxi, debido al desplazamiento químico se asumió que era el metoxi en posición *para* del anillo aromático, ya que éstos se encuentran menos desprotegidos en comparación a los protones equivalentes d₂ del grupo metoxi en posición *orto* del anillo aromático, señal que aparece como un singulete 3.70 ppm.

Debido a la presencia de dos grupos electrodonadores metoxi, la posición *orto* y para que corresponden al protón f y g respectivamente, son las más protegidas, por lo que las señales de estos protones se localizan a campos más altos que la señal del benceno. El doblete que aparece a 6.83 ppm corresponde al protón h, encontrándose en la posición meta, siendo la menos protegida, por lo que la señal de este protón se encuentra a campos más bajos que las señales de los protones f y g.

PRODUCTO (III)



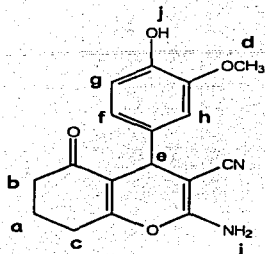
Asignación	Señales	Desplazamiento químico (ppm)
A	(m, 2H)	1.8-2.0
B	(m, 2H)	2.06-2.32
C	(m, 2H)	2.52-2.64
D	(s, 1H)	4.94
E	(s, 2H, D ₂ O)	7.16
F	(dd, 1H, J=1.28, 7.81 Hz)	7.36
G	(td, 1H, J=1.5, 7.82 Hz)	7.42
H	(td, 1H, J=1.32, 7.6 Hz)	7.64
I	(dd, 1H, J=1.24, 8.02 Hz)	7.8

La señal que aparece en 7.36 ppm corresponde al protón f, ya que es el menos desprotegido, éste interacciona con el protón i y h. Enseguida se encuentra la señal (7.42 ppm) que corresponde al protón g que ocupa, así como el protón f, una posición *meta* al grupo nitro.

Las siguientes señales corresponden a los protones que se encuentran en posiciones *orto* y *para* el protón i aparece a campo más bajo en comparación con el protón h, debido a que éste es el más cercano al grupo electroatrayente, por lo que es el más desprotegido.

Como podemos observar, todas las señales a campo más bajo que la señal de los protones del benceno son ocasionadas por el grupo atractor de electrones (NO₂), ya que éste disminuye la densidad electrónica en los carbonos del anillo aromático, caso contrario para las señales presentadas en el producto (II), el cual presenta grupos electrodonadores.

PRODUCTO (V)



Asignación	Señales	Desplazamiento químico (ppm)
a	(m, 2H)	1.8-2.0
b	(m, 2H)	2.19-2.36
c	(m, 2H)	2.52-2.62
d	(s, 3H)	3.72
e	(s, 1H)	4.09
f	(dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz)	6.51
g	(d, 1H, J=2.1 Hz)	6.66
h	(d, 1H, J=8.1 Hz)	6.67
i	(s, 2H, D ₂ O)	6.91
j	(s, 1H, D ₂ O)	8.88

Nuevamente se tienen dos grupos electrodonadores, por lo que las señales se desplazan a campo más alto.

La señal (6.51 ppm) corresponde al protón f, que presenta un acoplamiento con los protones g y h. La señal en 6.66 ppm es un doblete que corresponde al protón g que interacciona con el protón f, el doblete (6.67 ppm) corresponde al protón h. Las últimas dos señales intercambian con el agua deuterada, debido a que el singulete (6.91 ppm) integra para dos hidrógenos, se asumió que corresponde a los protones i, y el singulete a (8.88 ppm) corresponde a los protones j.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN- ^{13}C)

La interpretación de los espectros de RMN de ^{13}C se llevó a cabo con la ayuda de los programas de cómputo Chem Win3, versión 3.1 y ACD Labs.

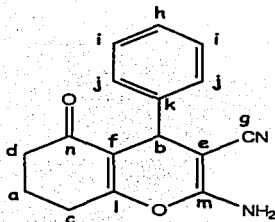
En los espectros se puede observar que a campos altos se presenta la señal del carbón del grupo metileno a; los carbonos de los metilenos c y d aparecen a campos más bajos que a debido a las corrientes paramagnéticas generadas por los electrones tipo π .

La señal del carbono b aparece a campo alto por tratarse de un carbón con grupo alquilo terciario.

La señal del carbono sp del nitrilo se encuentra desplazada a un campo relativamente bajo (alrededor de 119 ppm), debido a la desprotección ocasionada por el triple enlace.

Las señales de los carbonos con hibridación sp^2 se presentan a campos bajos, debido a la desprotección generada por el doble enlace.

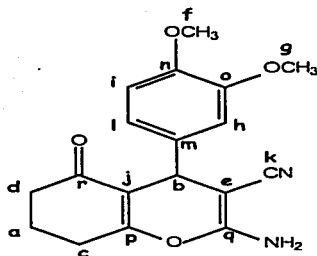
PRODUCTO (I)



La siguiente tabla muestra los desplazamientos experimentales y teóricos obtenidos:

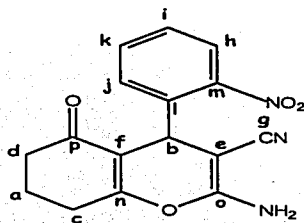
Asignación	Desplazamiento químico experimental (ppm)	Desplazamiento químico teórico (ppm)
a	19.7	16.7
b	26.35	24.9
c	35.30	36.3
d	36.22	40.7
e	58.07	55.1
f	113.67	117.2
g	119.70	117.2
h	126.44	125.7
i	127.02	128.3
j	128.24	128.3
k	144.69	139.4
l	158.37	158.8
m	164.4	177.7
n	195.78	197.6

PRODUCTO (II)



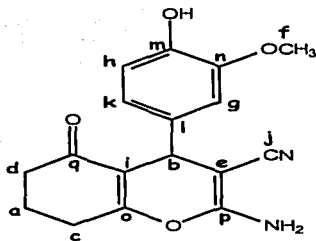
Asignación	Desplazamiento químico Experimental (ppm)	Desplazamiento químico Teórico (ppm)
a	19.85	16.7
b	26.46	25.2
c	34.87	36.2
d	36.38	40.7
e	55.49	55.1
f	55.55	56.3
g	58.39	56.3
h	111.23	114.9
i	111.94	114.9
j	113.94	117.2
k	118.99	117.2
l	119.85	121.6
m	137.37	132.7
n	147.57	144.8
ñ	148.46	147.4
o	158.42	158.8
p	164.21	177.7
q	195.88	197.6

PRODUCTO (III)



Asignación	Desplazamiento químico Experimental (ppm)	Desplazamiento químico Teórico (ppm)
a	19.67	16.7
b	26.34	20.3
c	30.09	36.3
d	35.92	40.7
e	56.38	55.1
f	113.26	117.2
g	119.04	117.2
h	123.61	123.4
i	127.74	126.6
j	130.39	129.2
k	133.34	134.4
l	138.96	134.5
m	148.92	148.2
n	159.00	158.8
o	164.64	177.7
P	195.92	197.6

PRODUCTO (V)



Asignación	Desplazamiento químico Experimental (ppm)	Desplazamiento químico Teórico (ppm)
a	19.85	16.7
b	26.46	25.2
c	34.79	36.3
d	36.41	40.7
e	55.63	55.1
f	58.61	56.3
g	111.57	115.3
h	114.11	116.5
i	115.37	117.2
j	119.23	117.2
k	119.93	122.0
l	135.83	133.0
m	145.26	140.1
n	147.21	149.0
o	158.39	158.8
p	164.09	177.7
q	195.92	197.6

Los desplazamientos químicos teóricos nos ayudaron a corroborar y complementar la información obtenida en los espectros de cada uno de los compuestos.

De esta manera logramos comprobar que los resultados obtenidos correspondían a los compuestos sintetizados.

Finalmente a continuación se describe la interpretación de los datos espectroscópicos del arilidenmalononitrilo aislado (IV).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS INFRARROJO (IR)

BANDA	PRODUCTO (IV)
Vibración longitudinal C≡N	$\nu = 2191 \text{ cm}^{-1}$
Vibración longitudinal Ar-C=O	$\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$
Vibración del C=C del anillo	$\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$
Vibración longitudinal del OH	$\nu = 3382 \text{ cm}^{-1}$

ESPECTROMETRIA DE MASAS (EM)

MS, m/z (intensidad relativa)

M⁺ (m/z) 170

PB (m/z) 143 (-HCN) El pico base indica la pérdida de HCN.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN- ¹H)

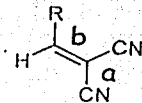
SEÑAL	Desplazamiento químico ppm
Singlete	6.458
Singlete, OH	4.8932
3H, m	6.815-6.882
3H,4H, td	6.910-6.990
5H, td	7.054-7.139

La señal que aparece a 6.458 ppm corresponde al hidrógeno del grupo metino.

La señal que se observa a 4.893 ppm desaparece con agua deuterada, lo que indica que se trata del hidrógeno del hidroxilo.

También aparecen las señales (entre 6.821 y 7.092 ppm) de los hidrógenos aromáticos.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN- ^{13}C)



Tal y como se esperaba, la señal del carbono b se encuentra desplazada a campo alto (96.881 ppm), debido a su hibridación sp^3 .

Las señales de los carbonos con hibridación sp^2 aparecen a campos más bajos, tal es el caso del carbono a, que además, sufre el efecto de desprotección del hidroxilo por encontrarse relativamente cercano a éste.

Las señales de los carbonos aromáticos se aprecian en la región de 120 a 129 ppm, excepto el carbono b, que se desplaza a campo más bajo (158.025 ppm) por encontrarse directamente unido al oxígeno.

CONCLUSIONES

- ♦ La reacción dominó para la obtención de β -enaminonitrilos cíclicos a partir de aldehídos aromáticos, malononitrilo y 1,3-ciclohexanodiona en presencia de piperidina es viable.
- ♦ Los mejores resultados se obtienen cuando no existen grupos electrodonadores en el benzaldehído.
- ♦ El procedimiento emplea reactivos simples y accesibles, además de sencillo es rápido y los rendimientos se pueden considerar como satisfactorios.

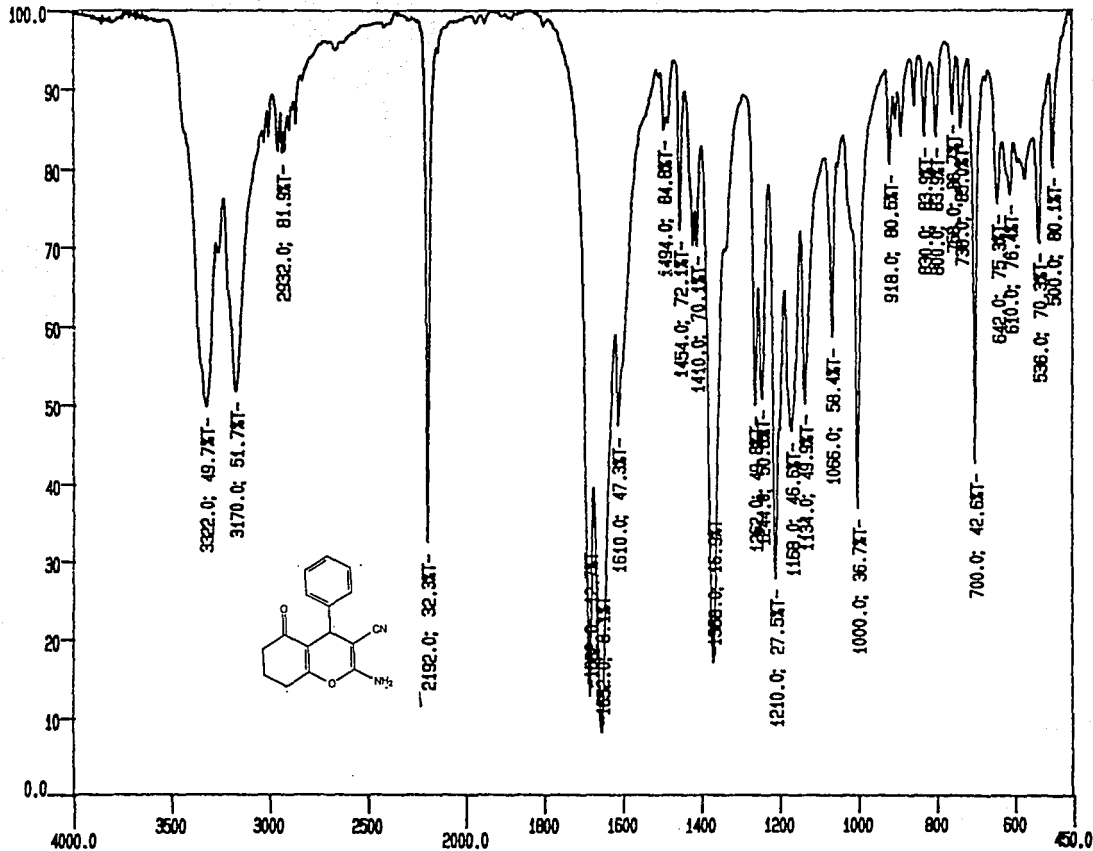
BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Taylor, R. C. ; Mc. Killop, A., The Chemistry of Cyclic enamionitriles and Aminonitriles. Interscience. New York, 1970.
- 2.- Cocco, M.T. ; Congiu, C. ; Onnis, V. J. Heterocyclic Chem. 1995, 32, 1679.
- 3.- Kuo, Sh. Ch. ; Huang, L. J. ; Nakamura, H. ; J. Med. Chem. 1984, 27, 539. Y referencias ahí citadas. Lewitt, G. U. S. Patent 4339267. Chem. Abstr. 1983, 98, 215602g. Senda, S.; Fujimura, H.; Izumi, H. Japan Patent 6824. Chem. Abstr. 1969, 70, 78001r. Wrigglesworth, R.; Inglis, W. D.; Livingstone, D. B.; Snekling, C. J.; Wodd, H. C. S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 959. O'Callaghan, C. N.; Conalty, M. L. Proc. R. Ir. Acad. Sect. B. 1983, 83B, 241. Chem. Abstr. 1984, 100, 103286K.
- 4.- Cocco M.T.; Congiu C.; Maccioni A.; Onnis V. J. Heterocyclic Chem. 1994, 31 (2) 329.
- 5.- Veronese A. C.; Callegari R.; Salah A. S. Tetrahedron. 1990, 31 (24) 3485.
- 6.- Cocco, M.T. ; Congiu, C. ; Maccioni A. ; Onnis V. J. Heterocyclic Chem. 1993, 30, 253.
- 7.- Gelli G.; Cadoni E.; Deriu A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990, 2, 245.
- 8.- Zayed, S. E. ; Elmayed, E. I. A. Metwally, S. A.; Elnadgi, M. H. Collect. Czech. Chem. Commun. 1991, 56, 2175.
- 9.- Martín-Leone, N.; Quintero, M.; Seone, C.; Soto, J. L. Liebig Ann. Chem. 1990, 101.
- 10.- Corson, B. ; Stoughton, R. J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 2825.
- 11.- Katritzky, A. R. ; Deniseko, A.; Arend, M.J. Org. Chem. 1999, 64(16),6076.
- 12.- Emam, H. A. ; Asan, S. M ; El Maghraby, A. A.J. Serb. Chem. Soc. 1997, 62(7), 541.

13. - R. Carlson. *Design and Optimization in Organic Synthesis*, Elsevier. 1992, Vol.8.
14. - Tietze, L. F. ; Beifuss, U. *Angew. Chem.* 1993, 105, 137. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 131.
15. - Tietze, L. F. *Chemical Reviews*, 1996, 96, 115.

ANEXO

ST



CF-1

[Mass Spectrum]

Data : Camacho-E001

Date : 27-Sep-97 23:32

Sample: JMM-01

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.20 min Scan# : (30,71)

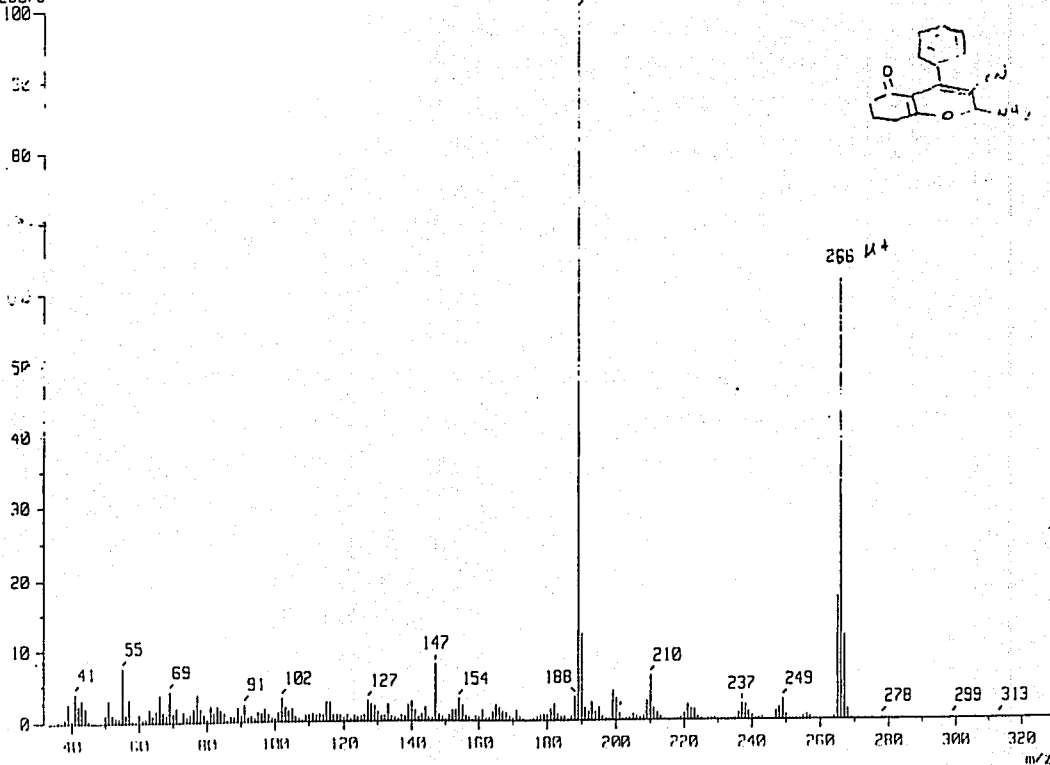
Temp : 59.6 deg.C

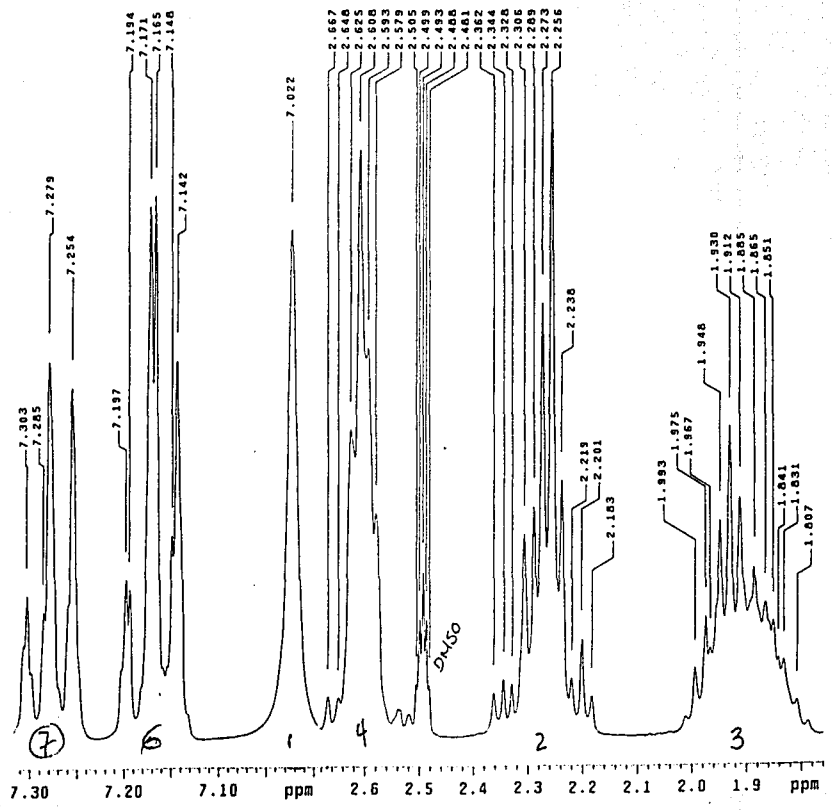
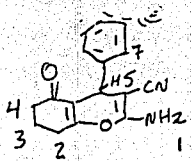
BP : m/z 189.0000 Int. : 336.46

Output m/z range : 33.0000 to 328.8754

Cut Level : 0.00 %

3528076



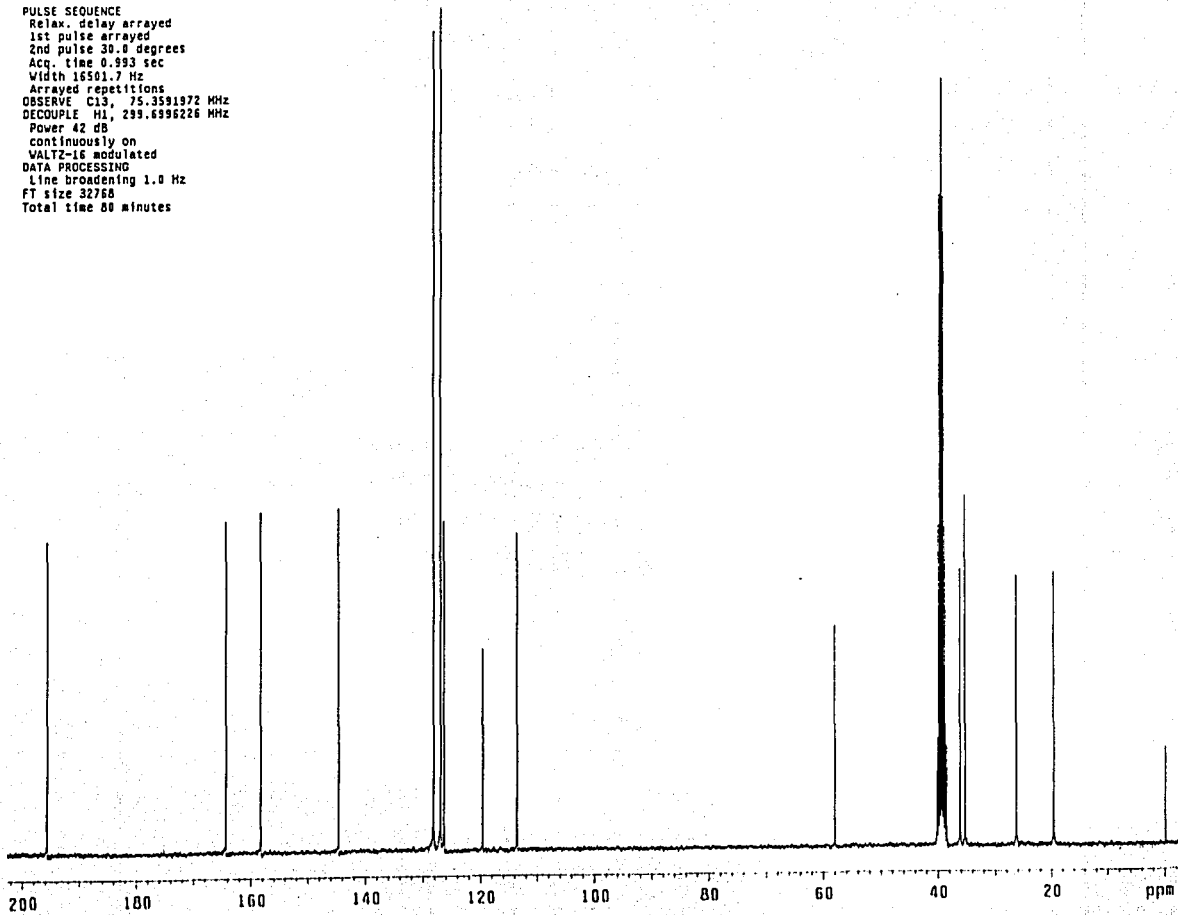


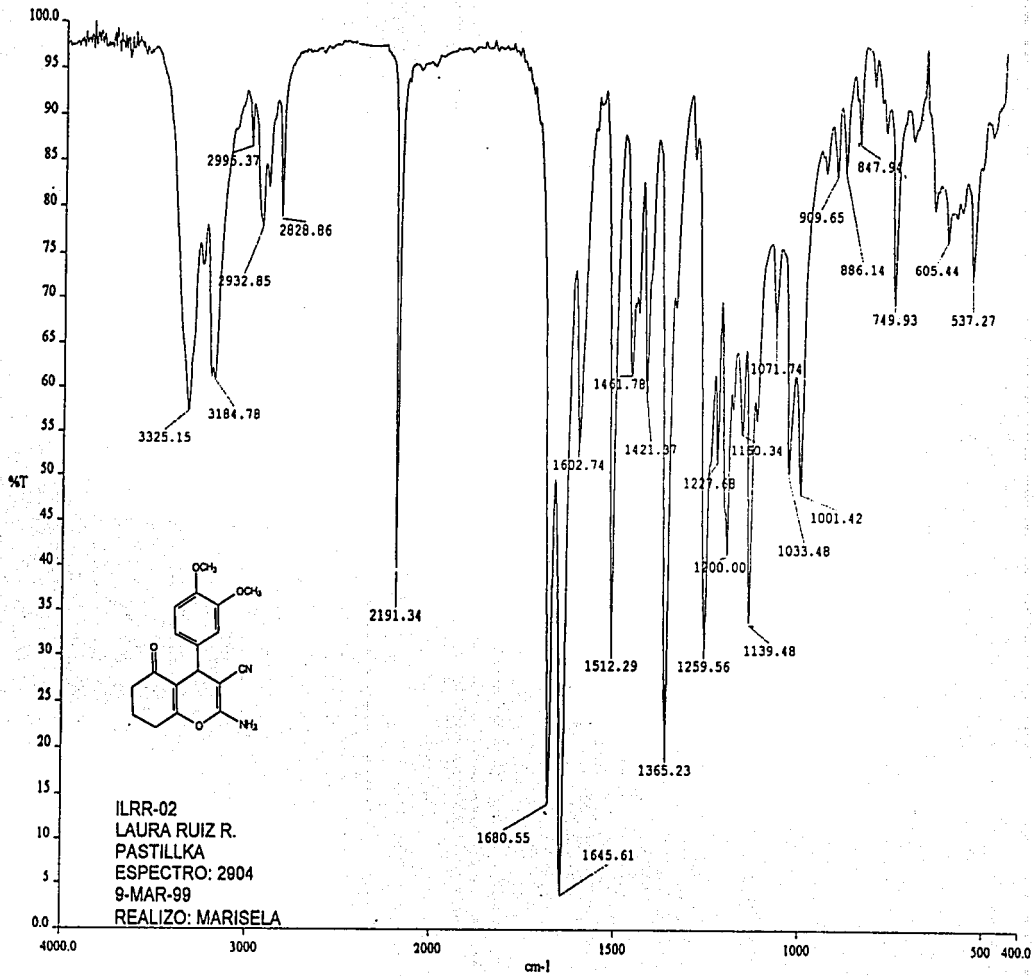
JHM-01 Dra. E. Canacho 2-XII-97 AA

Solvent: DMSO
Ambient temperature
INOVA-300 "Inv300-2"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 30.0 degrees
Acq. time 0.393 sec
Width 16501.7 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 75.3591972 MHz
DECOUPLE H1, 299.6996226 MHz
Power 42 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 89 minutes





[Mass Spectrum]

Data : Camacho-E002

Date : 27-Sep-97 23:36

Sample: JMM-02

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.82 min

Scan# : (45,105)

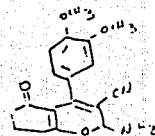
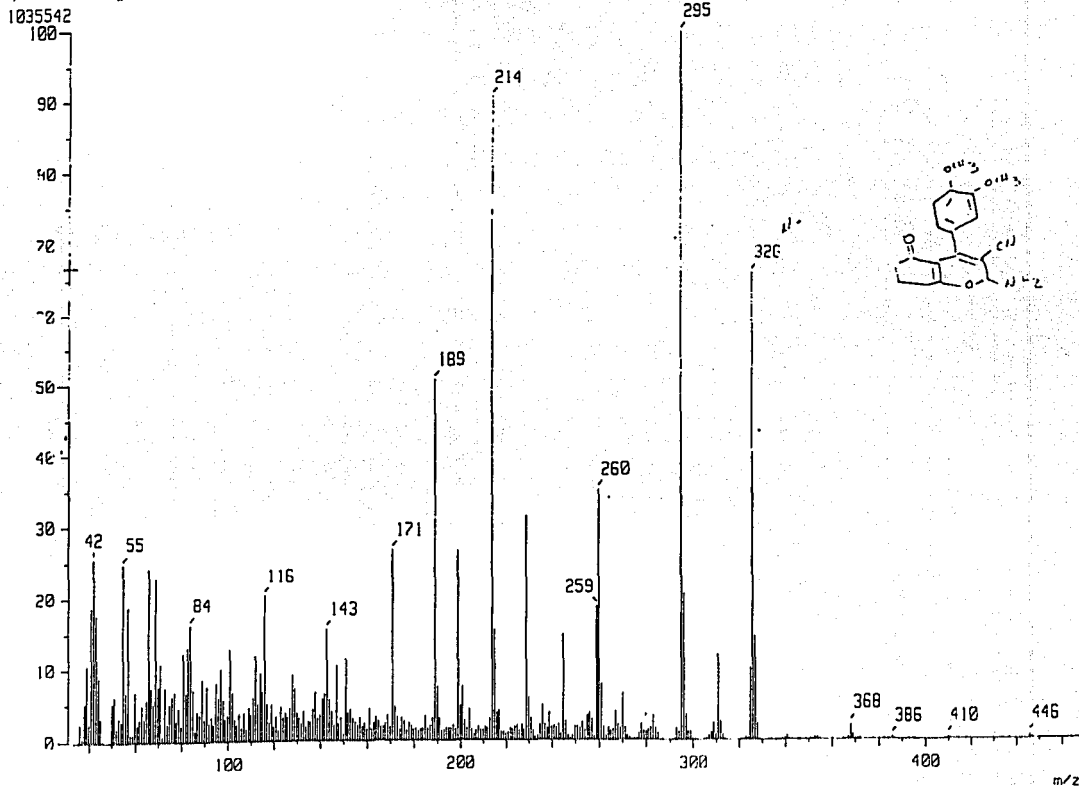
Temp : 44.8 deg.C

BP : m/z 295.0000

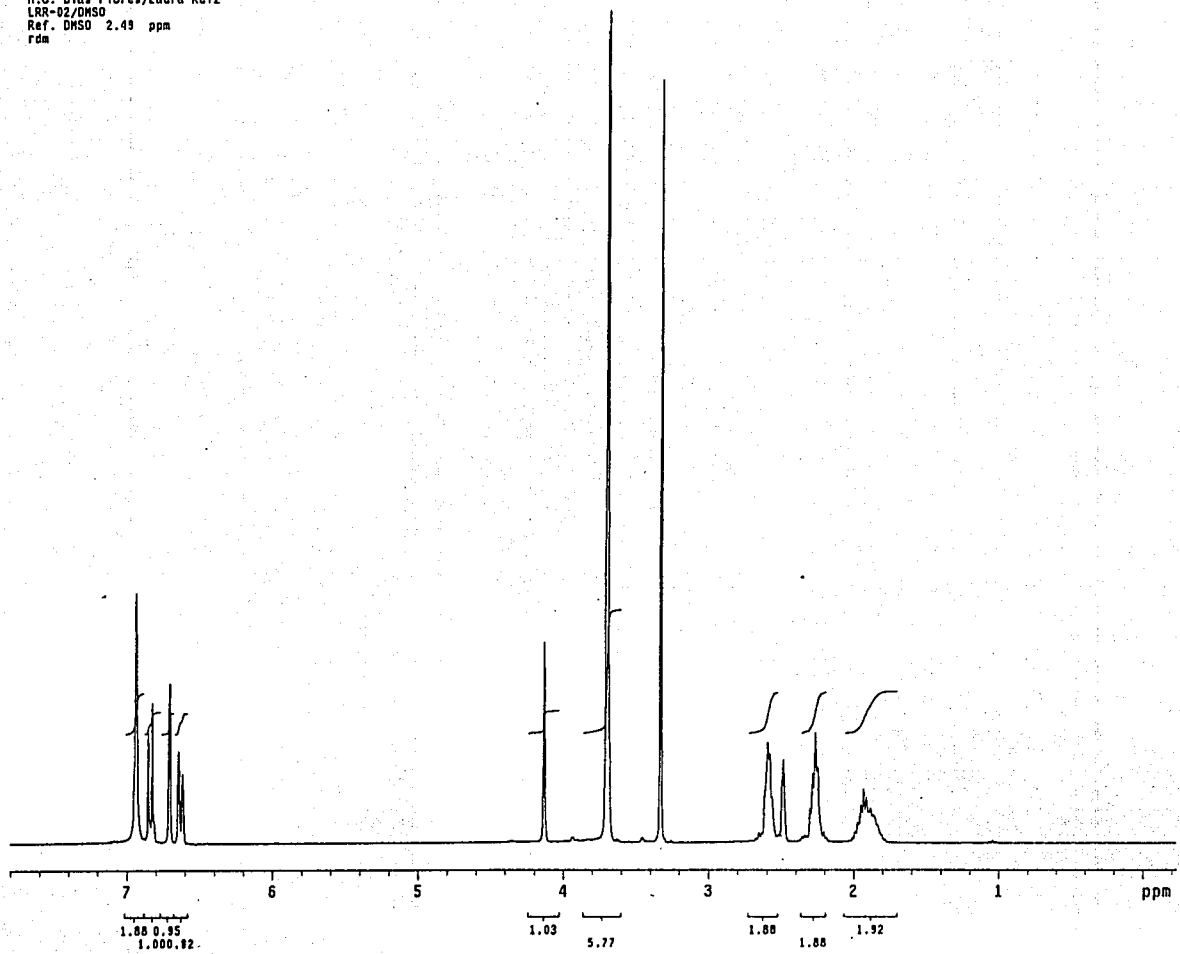
Int. : 98.76

Output m/z range : 33.0000 to 467.7092

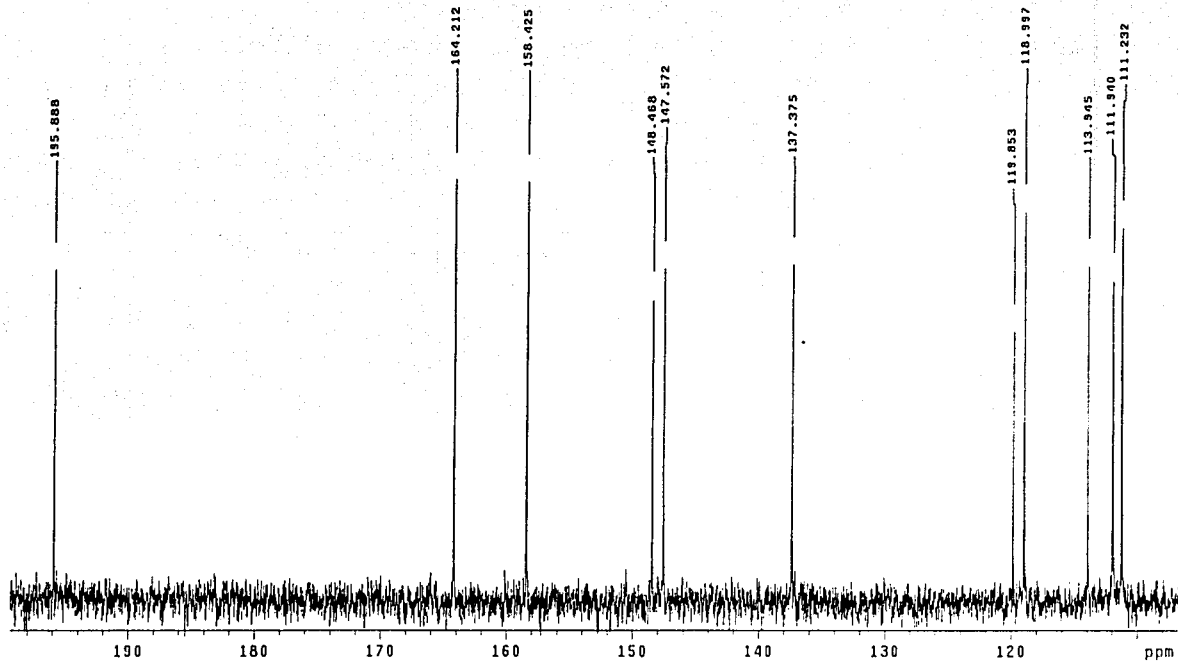
Cut Level : 0.00 %



USA1
IH 299.7 MHz
300-2
10/MARZO/1999
M.C. Blas Flores/Laura Ruiz
LRR-02/DMSO
Ref. DMSO 2.49 ppm
rdm

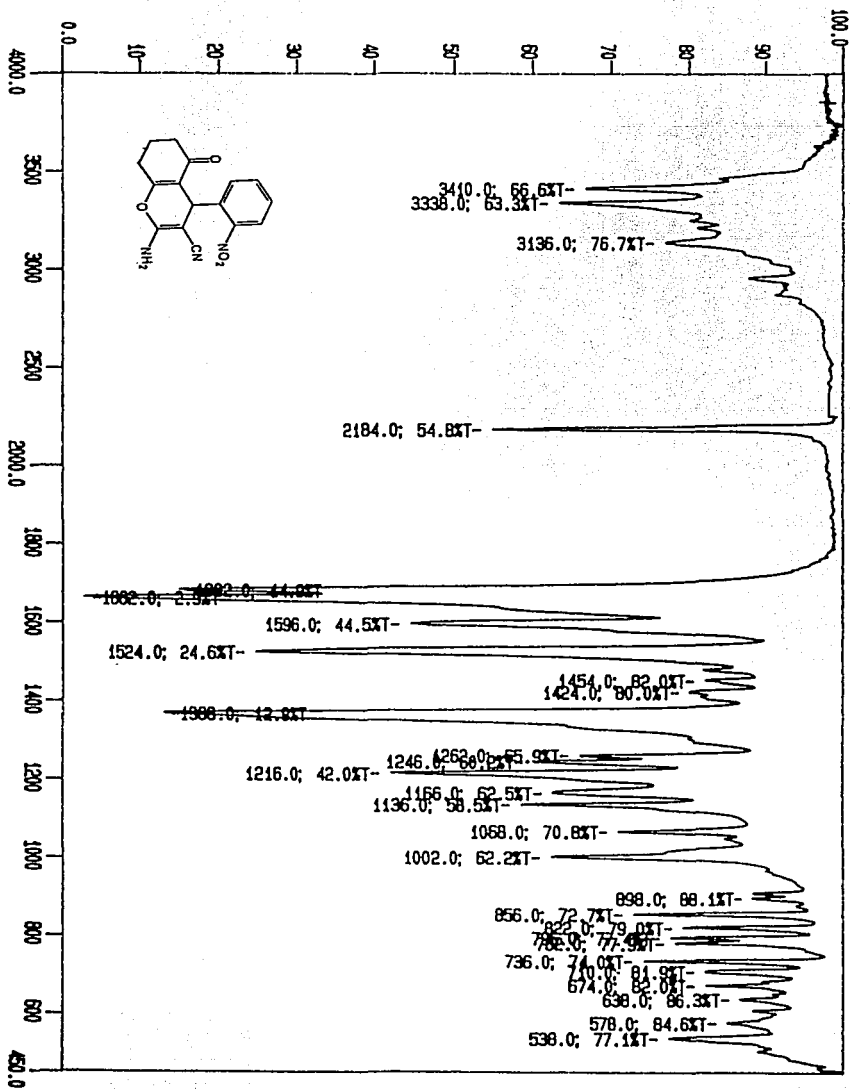


USAI
13C 75.3 MHz
300-2
10/marzo/1999
M.C. Blas Flores/Laura Ruiz
LR-02/DMSO
Ref. DMSO 39.5 ppm
rdm



IT

DM-1



[Mass Spectrum]

Data : Camacho-E003

Date : 27-Sep-97 23:43

Sample: JMY-03

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 1.99 min

Scan# : (56,100)

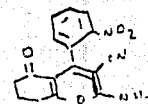
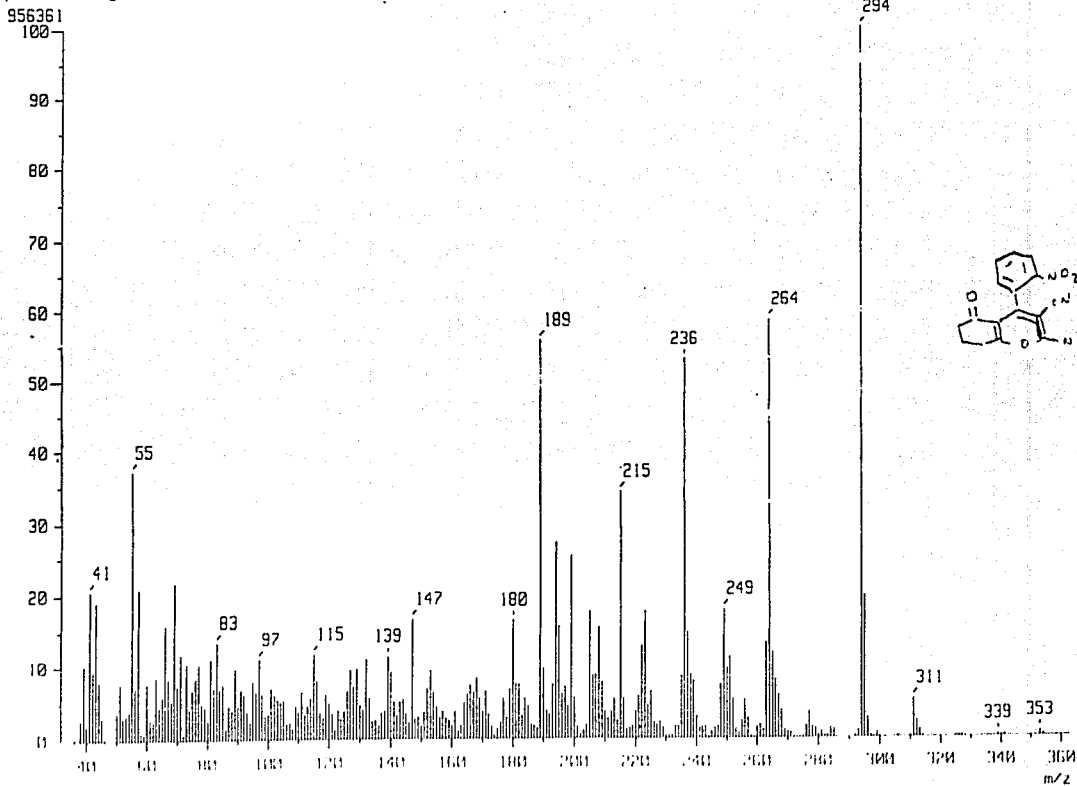
Temp : 62.5 deg.C

BP : m/z 294.0000

Int. : 91.21

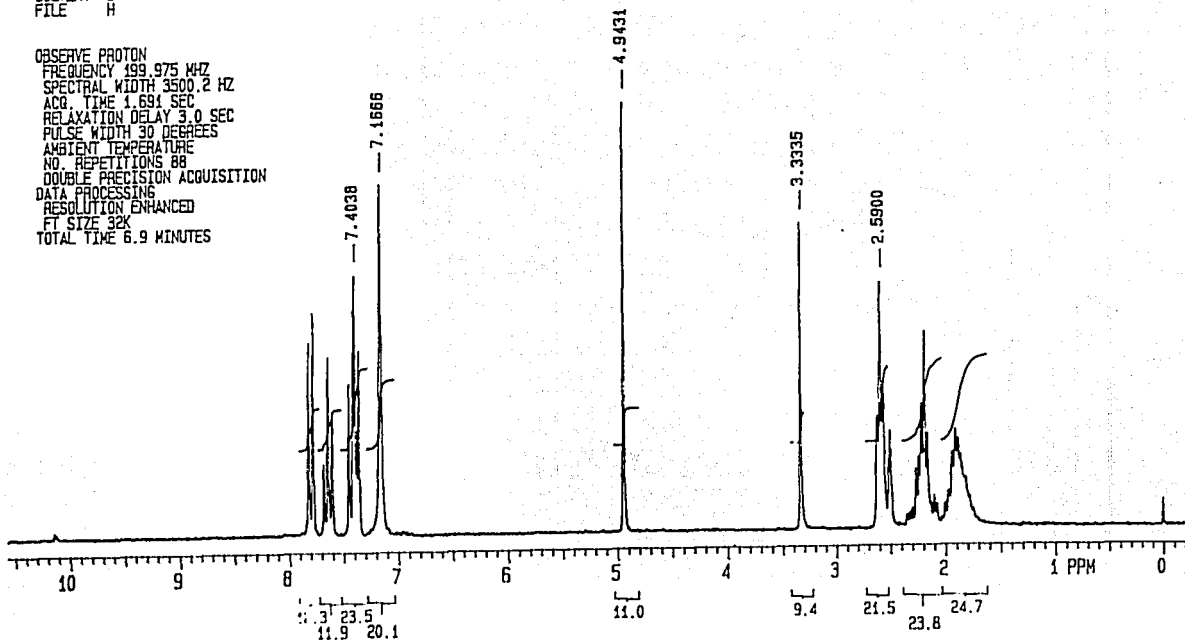
Output m/z range : 33.0000 to 363.0148

Cut Level : 0.00 %



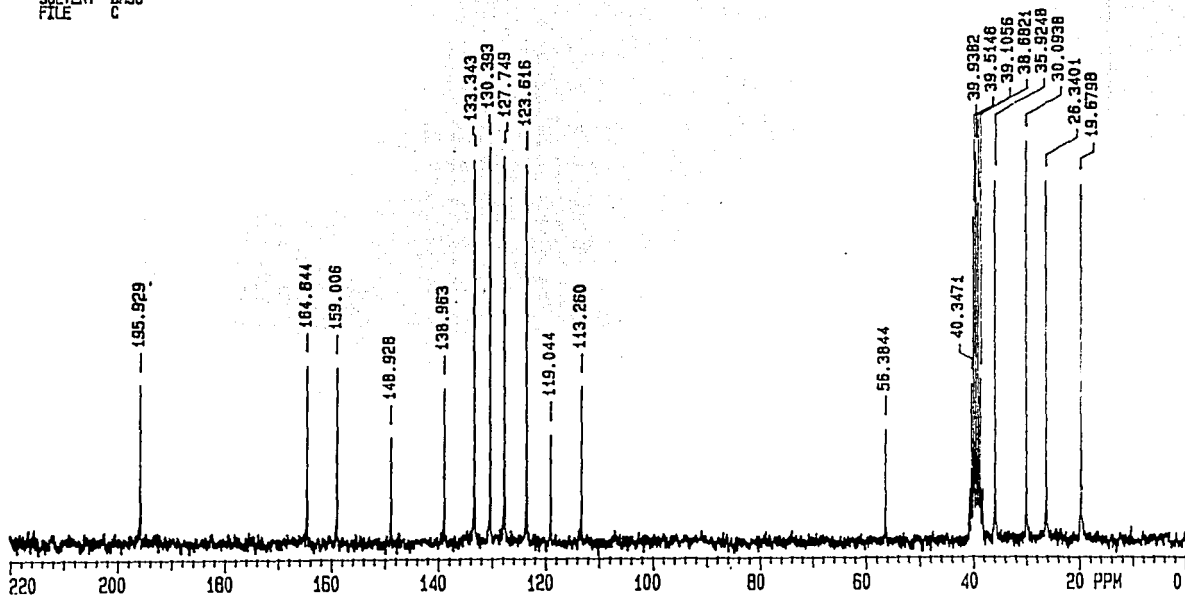
EVANGELINA CAMACHO JMM 03
WILBER MATUS MEDINA
INSTITUTO DE QUIMICA UNAM
DISOLVENTE : DMSO
EXP7 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 12-04-97
SOLVENT C
FILE H

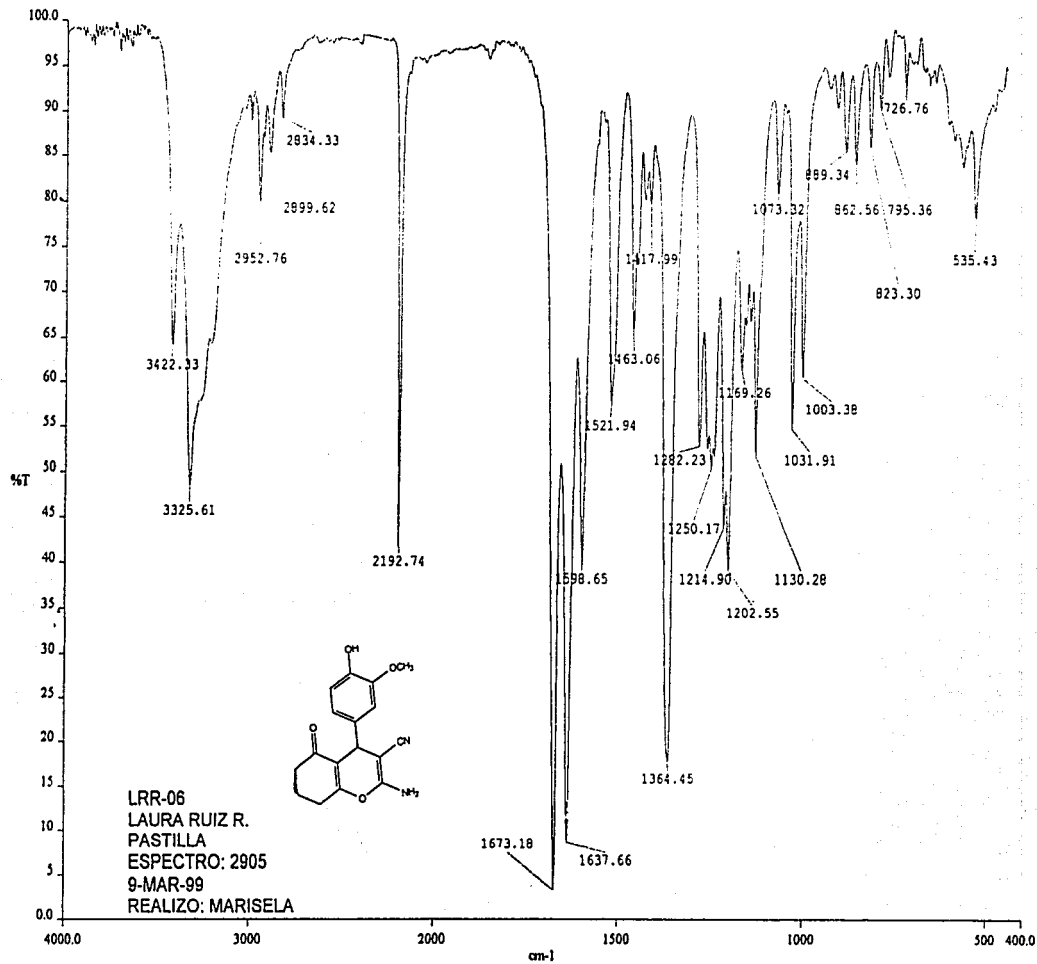
OBSERVE PROTON
FREQUENCY 199.975 KHZ
SPECTRAL WIDTH 3500.2 HZ
ACQ. TIME 1.684 SEC
RELAXATION DELAY 3.0 SEC
PULSE WIDTH 30 DEGREES
AMBIENT TEMPERATURE
NO. REPETITIONS 88
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
RESOLUTION ENHANCED
FT SIZE 32K
TOTAL TIME 6.9 MINUTES



EVANGELINA CAMACHO J004 03
WILBER MATUS MEDINA
INSTITUTO DE QUIMICA UNAM

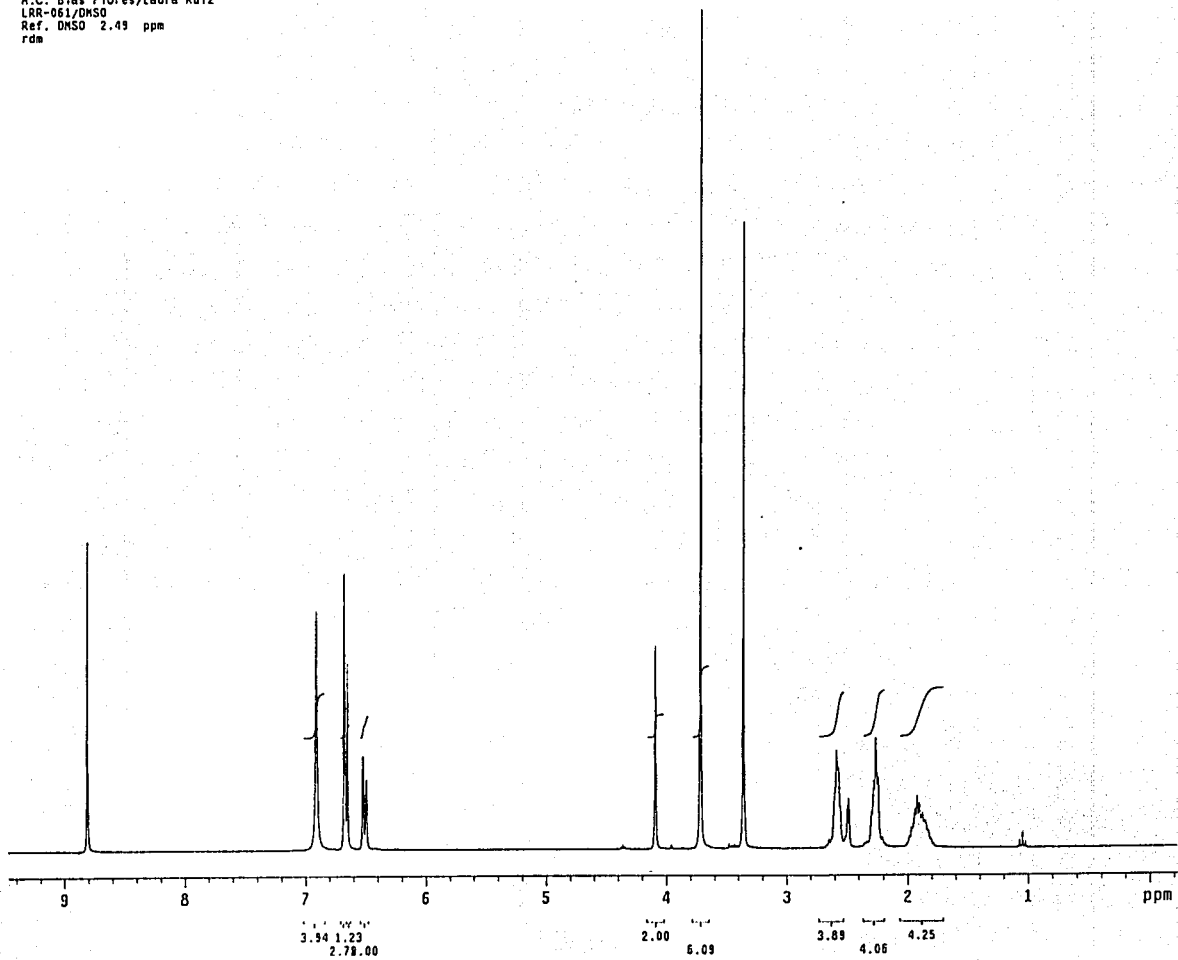
EXPS PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 12-04-97
SOLVENT DMSO
FILE C





LRR-06
 LAURA RUIZ R.
 PASTILLA
 ESPECTRO: 2905
 9-MAR-99
 REALIZO: MARISELA

USAI
1H 299.7 MHz
300-2
10/MARZO/1999
H.C. Blas Flores/Laura Ruiz
LRR-061/DMSO
Ref. DMSO 2.49 ppm
rdm



USAI
13C 75.3 MHZ
300-2
10/MARZO/1999
M.C. Blas Flores/Laura Ruiz
LRR-062/DMSO
Ref. DMSO 39.5 ppm
rdm

