

10550



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUIMICAS**

**DESARILACION OXIDATIVA IN SITU DE
1,4-DIHIROPYRIDINAS EMPLEANDO UN SISTEMA
INORGANICO COMO CATALIZADOR Y MEDIO DE
REACCION**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

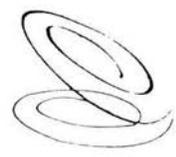
P R E S E N T A :

Q. OFELIA VEGA VAZQUEZ

TUTOR: DR. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO

CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.

2002



Posgrado
Ciencias
Químicas



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA D.G.P.A. POR EL APOYO ECONÓMICO BRINDADO DURANTE
EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

AL DR. GUILLERMO PENIERES C. POR SU GRAN APOYO, AMISTAD
Y POR DARME LA OPORTUNIDAD DE VER COMPLETO ESTE
TRABAJO.

A LA M. EN C. CARMEN MÁRQUEZ POR SU APOYO CON LOS
ANÁLISIS DE CROMATOGRFÍA DE GASES.

A MIS SINODALES, POR SUS COMENTARIOS, PARA LA
TERMINACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A MI ESPOSO (MARIO) Y A MIS HIJOS (MARISOL Y JUAN CARLOS)
POR SU APOYO, AYUDA Y COMPRESIÓN, LOS AMO.

AL SR. DRAUCIN JIMÉNEZ C. POR BRINDARME SU APOYO EN LA
REPARACIÓN DEL MATERIAL DE VIDRIO.

DEDICATORIAS

A DIOS, POR LA GRAN FORTALEZA QUE ME HA BRINDADO DURANTE MI VIDA Y A LA FES-C-UNAM POR TODO EL APOYO QUE ME HAN BRINDADO.

EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO DE
QUÍMICA ORGÁNICA L-121 DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN-UNAM.

LISTA DE ABREVIATURAS

1,4-DHP	1,4-dihidropiridina
Py	Piridina arilada o alquilada
Py-H	Piridina desalquilada
ccf	Cromatografía en capa fina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
IR	Infrarrojo
EM	Espectrometría de Masas
Mpa	megapascales
NADH	Nicotinamida reducida
NAD	Nicotinamida oxidada
CAN	Nitrato amonico cérico
ppm	Partes por millón
C. G.	Cromatografía de Gases
CG-EM	Cromatografía de gases-Espectroscopia de Masas.

ÍNDICE

	Página
Objetivos	1
Capítulo I. Introducción	2
Capítulo II. Generalidades	3
II.1 Arcillas	3
II.2 Microondas como una forma de Energía Alternativa en Reacciones	8
II.3 Síntesis de Piridinas.	11
Capítulo III. Parte Experimental	18
III.1 Materiales y Equipo	18
III.2 Metodología Experimental	19
Capítulo IV. Resultados y Discusión	21
IV.1 Análisis de los espectros de los compuestos Patrón	21
IV.1.1 Análisis de los espectros de la 3,5- Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(<i>p</i> -clorofenil)-1,4- dihidropiridina	21
IV.1.2 Análisis de los espectros de la 3,5- Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(<i>p</i> -clorofenil)piridina	22
IV.1.3 Análisis de los espectros de la 3,5- Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(<i>p</i> -metoxifenil)-1,4- dihidropiridina	22
IV.1.4 Análisis de los espectros de la 3,5-Dietoxicarbon 2,6-dimetil-4-(<i>p</i> -metoxifenil)piridina	23

IV.2 Resultados y Discusión	24
Capítulo V. Conclusiones	37
Capítulo VI Referencias	38
Apéndice	41

OBJETIVOS

I. Sintetizar piridinas en un solo paso mediante una modificación a la reacción de Síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas, mediante energía de microondas y usando como soporte-catalizador y medio de reacción a una arcilla bentonítica nacional.

II. Comprobar que la reacción de desarilación se efectúa bajo las condiciones de reacción propuestas, mediante el empleo de diferentes benzaldehídos monosustituidos.

III. Evaluar los resultados, de acuerdo con los productos formados.

CAPITULO I

I. INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la síntesis orgánica, ésta se realiza generalmente mediante la mezcla de los reactivos en un disolvente adecuado; pero durante los últimos años, se han considerado las reacciones, empleando sistemas inorgánicos (carbón activado, grafito, alúmina, arcillas, zeolitas, etc.), como soportes de reacción y/o catalizadores con la finalidad de encontrar otras rutas de síntesis para observar los efectos que se obtienen con este cambio. También, recientemente, mucha atención ha sido puesta en el uso de la irradiación de microondas en este tipo de transformaciones.

Combinando el sistema inorgánico con la energía de microondas en el proceso de síntesis orgánica, se ha observado que éstos cambios son favorables, ya que se logra en general un mayor rendimiento, una disminución considerable del tiempo de reacción, mayor selectividad en la formación de productos y un trabajo experimental más sencillo.

Por otro lado, la síntesis de las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP), fue propuesta por Hantzsch en 1882 y es una de las reacciones de mayor importancia en química orgánica, ya que estos compuestos pueden ser utilizados como fármacos, entre otros usos.

La aromatización de las 1,4-DHP se ha llevado a cabo a través de un sin fin de compuestos oxidantes, pero en 1996, Penieres y colaboradores⁴¹ propusieron un nuevo método sintético para obtener piridinas en un solo paso de reacción por una modificación del método de Hantzsch, donde utilizaron como materia prima aldehídos alifáticos, nitrato de amonio, acetoacetato de etilo (β -cetoéster) y como soporte de reactivos y medio de reacción a una bentonita, utilizando energía de microondas.

En la presente tesis, se presentan los resultados obtenidos en la síntesis de piridinas en un solo paso, mediante la metodología mencionada anteriormente, empleando una serie de benzaldehídos monosustituídos, con el fin de poder establecer el comportamiento químico del proceso.

CAPITULO II

II. GENERALIDADES

II.1 ARCILLAS.

La arcilla es un material natural y, desde el punto de vista técnico, se define como un sedimento natural terroso, de grano fino mineral (tamaño de partícula menor a 4μ) y está compuesto de silicatos de aluminio hidratados, además de contener otros minerales.

Las arcillas, aunque corresponden a una misma clasificación, llegan a presentar diferencias en su composición, área superficial, tamaño y volumen de poro, dependiendo del lugar donde hayan sido extraídas.¹

La arcilla conocida como bentonita, se define, según Wright, como un aluminosilicato que contiene cuando menos el 50% de montmorillonita, cuya composición es $M^{x+y}(Al_{2-x}Mg)(Si_{4-y}Al_y)O_{10}(OH)_2$, donde $x \geq 0.4$ y $x > y$ (mineral formado por descomposición superficial de rocas, por la acción de agentes atmosféricos, por procesos hidrotérmicos a bajas temperaturas, por alteración del polvo volcánico en capas estratificadas o por la acción de las aguas circulantes de origen desconocido a lo largo de las fracturas o vetas), además de otros componentes arcillosos en menor proporción.²

En las arcillas existen numerosas combinaciones constituidas por capas de aluminosilicato, formando láminas tetraédricas y octaédricas, coordinadas con cationes metálicos.

Hay arcillas de aluminosilicato, nombradas 1:1, porque cada capa individual está constituida de una lámina de tetraedro (sílica) y una lámina de octaedro (alúmina). Las láminas están enlazadas por los iones O^{2-} entre el catión octaédrico Al^{3+} y el catión tetraédrico Si^{4+} , como se muestra en la Figura 1.

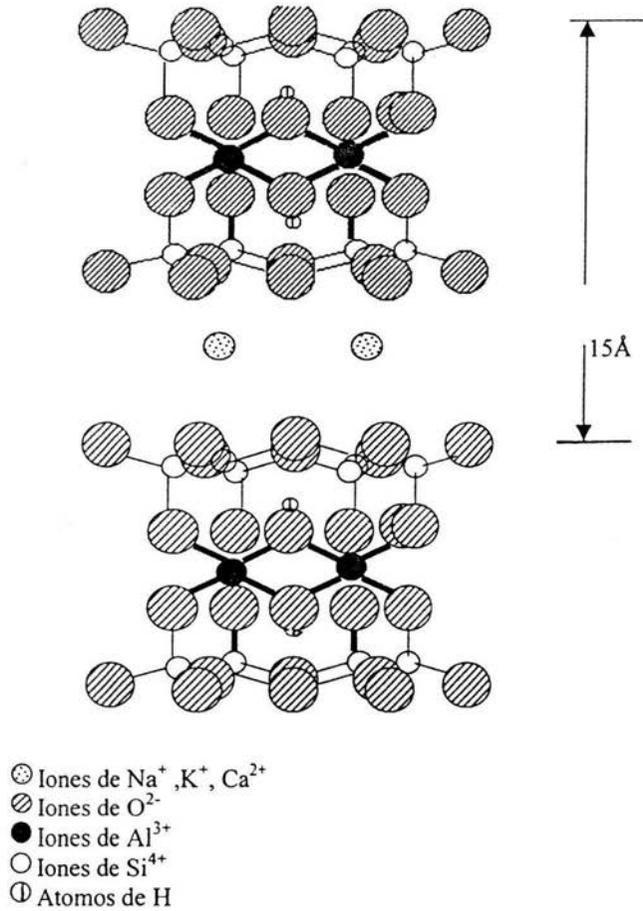


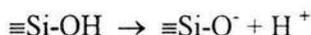
FIGURA 1: LA ESTRUCTURA DE LA MONTMORILLONITA.

La montmorillonita es un filosilicato constituido por capas laminares, cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna, en forma de sandwich, formando capas de silicato 2:1, donde existe un espacio entre cada capa, el cual se denomina espacio intersticial.

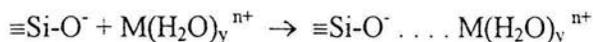
Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de grupos silanol $\equiv\text{Si-OH}$ unidos por tres vértices, formando anillos hexagonales. La unidad octaédrica tiene un arreglo bidimensional de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$, las cuales se concentran en 9 capas formando un cristal de la arcilla.³

Una unidad estructural está formada por 20 átomos de oxígeno y 4 grupos hidroxilo, donde existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos. Para el caso de la bentonita, se ha encontrado que el silicio de las estructuras externas puede ser reemplazado por aluminio y raramente por hierro y que también el aluminio de la unidad interna puede ser reemplazado por otros átomos, como litio, magnesio y hierro. A este proceso de cambio de los átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como Sustitución Isomórfica, lo que origina la formación de una carga negativa neta la cual es compensada por iones calcio, sodio, potasio e hidronio, generalmente, que se ubican en los espacios intersticiales; por lo que se sabe, estos iones pueden ser intercambiados si el mineral está expuesto a soluciones con otro tipo de cationes.⁴

Las arcillas de silicato poseen poca carga permanente, donde el grupo silanol es el sitio más importante para absorber cationes a valores de pH menores a 7, debido a la disociación de este grupo:

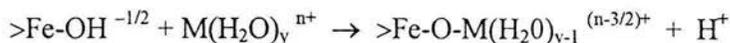


Este grupo atrae iones metálicos electrostáticamente, formando un enlace de acuerdo a la siguiente reacción:



Los iones metálicos sobre estos sitios son intercambiables. Otros sitios comunes están asociados con grupos $-\text{Fe-OH}_2$ y $-\text{Al-OH}_2$

Sin embargo, estos sitios están disponibles a los metales complejos con mayor carácter de enlace covalente:



Este último término que contiene el enlace de coordinación, está indicado por la unión del ion metálico con el grupo de superficie, sin la intervención de las moléculas de agua.⁵

La composición química de estos minerales se expresa en términos del contenido de los óxidos básicos: SiO₂, Fe₂O₃, Al₂O₃, FeO, MgO, CaO, K₂O, Na₂O entre otros, además de H₂O. Así, la gran diversidad de componentes hace que la bentonita se pueda encontrar en una variedad de colores que van desde el blanco hasta el rojo.

En México, la bentonita se encuentra en los estados de Puebla, Tlaxcala y Durango principalmente y se comercializa con el nombre de "Actisil FF", entre otras marcas presentes en el mercado.⁶

La bentonita utilizada en reacciones orgánicas puede catalizar estas reacciones químicas, debido a su carácter ácido de Bronsted-Lowry y de Lewis. La acidez de Bronsted-Lowry, proviene de los iones hidronio (H₃O⁺) que ocupan sitios de intercambio sobre la superficie. La actividad de estos sitios ácidos esta influenciada por el contenido de agua, relacionada con los cationes metálicos intercambiables, según el equilibrio siguiente:



donde este equilibrio depende de la naturaleza del ion metálico. Se establece que a mayor carga del ion éste estará más hidratado y se tendrá un ácido más fuerte. Así una arcilla con iones Fe³⁺ intercambiables es más fuerte como ácido de Lewis que una arcilla que contiene iones K⁺. También, según la teoría de ácidos y bases blandas y duras, propuesta por R. Pearson, las especies de radio iónico pequeño, son duras, como Fe³⁺ y las especies con radio grande son blandas como K⁺.

Por otra parte, existen sitios ácidos de Lewis en los cationes metálicos estructurales expuestos y capaces de aceptar electrones de un ligante.

Los aluminosilicatos contienen grupos silanol, los cuales algunos son terminales. Con la deshidratación de una arcilla a temperaturas entre 200-400 °C, se llega a la formación de grupos siloxano (O₃Si-O-SiO₃) y también de radicales sililoxi (O₃Si-O•) y de dímeros (O₃Si-O-O-SiO₃). El enlace silicio-oxígeno es muy fuerte y los radicales sililoxi son especies oxidantes fuertes.

Por otra parte, el estudio sistematizado sobre transformaciones químicas mediante el empleo de reactivos soportados como sistemas inorgánicos insolubles, ha permitido que la química preparativa contemple nuevas alternativas de síntesis.

Muchos son los investigadores que han utilizado sistemas inorgánicos, ya sea como soporte y/o catalizador de la reacción de síntesis orgánica, algunos de ellos son:

García y colaboradores,⁷ en 1993 emplearon ácido nítrico y bentonita como soporte y catalizador de la reacción de aromatización de 4-aril-1,4-dihidropiridinas, sin el uso de disolventes y con energía de microondas, obteniéndose altos rendimientos de piridinas en tiempos cortos de reacción (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentajes de conversión para la oxidación de 1,4-DHP con el sistema HNO₃/Bentonita.

R-	% de conversión*
H	98.6
C ₆ H ₅ -	92.3
<i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	91.6
<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄ -	78.7
<i>m</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	51.3

* cuantificado por cromatografía de gases.

Vanden Eynde y colaboradores,⁸ en 1994 utilizaron montmorillonita como soporte de reacción y cantidades catalíticas de permanganato de potasio como oxidante y a reflujo con diferentes solventes ya sea benceno o diclorometano en agua con tiempos de reacción de 1 a 6 h según la 4-aril-1,4-DHP ó 4-alquil-1,4-DHP, para obtener la respectiva piridina.

II.2 Microondas como una forma de Energía Alternativa en Reacciones.

En síntesis orgánica se ha utilizado desde 1960 varios tipos de radiación, entre ellas se encuentra la energía de microondas, ultravioleta, infrarrojo, etc., para la inducción, aceleración o modificación de diversos procesos químicos, dependiendo de la naturaleza y estado de agregación de los reactivos.

La región de microondas en el espectro electromagnético, corresponde a las longitudes de onda de 1 cm a 1 m y frecuencias de 30 GHz a 300 MHz, esta radiación se encuentra ubicada entre la radiación infrarroja, de menor longitud de onda, y la radiofrecuencia.

Por convención internacional, las siguientes frecuencias han sido destinadas para uso científico e industrial: 915 ± 25 , 2450 ± 13 , 5800 ± 7.5 y 22125 ± 125 MHz. De estas frecuencias, la de 2450 MHz es la más comúnmente empleada y es utilizada en todos los hornos de microondas caseros que tienen una potencia de salida de 600 a 700 W.

Esta forma de energía se considera no ionizante y causa un movimiento molecular por migración de iones y por rotación de dipolos que no altera la estructura molecular.

Cuando la energía de microondas penetra en una muestra, la energía es absorbida por ella a una velocidad que depende del factor de disipación y del tamaño de la misma. El factor de disipación depende tanto de la capacidad de la muestra para obstruir el paso de las ondas que pasan a través de ella, como de la capacidad para disipar esa energía en forma de calor.⁹

La energía de microondas se pierde en la muestra a través de dos mecanismos, que pueden ser simultáneos, los cuales son:

i) Conducción Iónica.- Es la migración de iones disueltos por efecto de un campo electromagnético aplicado. Por ser partículas cargadas, los iones al ser desplazados por la acción del campo, presentan una resistencia al movimiento generándose calor. Por lo tanto, esta pérdida de energía debida a la migración iónica depende del tamaño, carga y conductividad de los iones disueltos, así como de la concentración, movilidad iónica y temperatura de la solución.

ii) Rotación de dipolos.- En ausencia de un campo eléctrico, las moléculas de una muestra, (incluyendo el momento dipolo que puede ser permanente o inducido) se encuentran en equilibrio térmico, orientados al azar. Conforme se aplica un campo eléctrico se encuentran una mayor parte del tiempo alineados con los polos del campo. Al disminuir éste, el equilibrio térmico es recuperado.

A 2450 MHz, el alineamiento de las moléculas, seguido por el retorno al equilibrio térmico (tiempo de relajación), se ha calculado que ocurre unas 4.9×10^9 veces por segundo, resultando en un rápido calentamiento, el cual está en función del tiempo de relajación, que a su vez depende de la temperatura y de la viscosidad de la muestra.

Existen tres tipos de materiales de acuerdo a la interacción que presenta con las microondas: reflectivos (como los metales), transparentes (baja pérdida de calor) y los absorbivos (alta pérdida de calor).

Así, la razón por la que las reacciones que se llevan a cabo por medio de las microondas, es por el sobrecalentamiento que sufren los compuestos en tiempos cortos, generando altas presiones en el sistema de reacción.

En general, cuando la energía de microondas es utilizada en síntesis orgánica, se estima que existe un incremento en la rapidez de la reacción, resultando en un factor de 5 hasta 1200 veces más rápida una reacción con esta energía que por los métodos convencionales (este factor se encuentra dividiendo el tiempo requerido por el método convencional entre el tiempo requerido por el método de microondas).¹⁰

Las primeras reacciones orgánicas asistidas con energía de microondas, fueron llevadas a cabo con microondas domésticos y envases de reacción rudimentarios, que se deforman con las microondas y pueden existir explosiones. Para retener los beneficios y minimizar las pérdidas, los investigadores exploraron condiciones en medio seco, usando sólidos inorgánicos como medio de reacción, ya sea alúmina, arcilla, sílice, etc.

En 1995 Raner y colaboradores,¹¹ elaboraron un horno reactor de microondas para un laboratorio a escala, que ha sido desarrollado para síntesis orgánica o estudios cinéticos, con un volumen entre 20-100 ml, con límites superiores a los 260 °C y 10 Mpa (100 atm), sin embargo, en los microondas domésticos el calentamiento no es uniforme y falta un medidor de

temperatura. En la mayoría de los laboratorios de investigación no se cuenta con este moderno aparato ya que el costo es alto comparado con los microondas domésticos, por lo que éstos son utilizados en el laboratorio. Algunos ejemplos del uso de las microondas en reacciones químicas son:

En 1991, Delgado y colaboradores,¹² oxidaron algunas 4-alkil-1,4-dihidropiridinas, con MnO_2 /Bentonita usando energía de microondas obteniendo altos rendimientos.

En el año 2001, Yadav y colaboradores,¹³ sintetizaron algunos compuestos de 1,4-dihidropiridinas, obteniéndose altos rendimientos, utilizando como oxidante urea, y como soporte gel de sílice y energía de microondas.

También en el 2002, Marimuthu y colaboradores,¹⁴ oxidaron algunos compuestos de 1,4-dihidropiridinas con nitrato de urea y utilizando energía de microondas con tiempos de reacción cortos, que van de 0.5 a 2 min., obteniéndose altos rendimientos de la piridina, Tabla 2.

Tabla 2. Porcentajes de conversión de la oxidación de 1,4-DHP con nitrato de urea.

R-	% de conversión*
H	98
CH ₃ -	97
CH ₃ -CH=CH-	91
PhCH=CH-	92
n-C ₄ H ₉ -	95

*cuantificado por cromatografía de gases.

Muchas han sido las investigaciones en química que se han llevado a cabo con el empleo de la energía de microondas, por lo que se desprenden las siguientes conclusiones: los rendimientos son superiores a los obtenidos por métodos convencionales y los tiempos de reacción son cortos, comparándolos con las reacciones que utilizan solventes y a reflujo, además del aporte ecológico que esto implica, junto con el no empleo de disolventes en las reacciones.

Además, se resume que los resultados obtenidos dependen exclusivamente de la temperatura alcanzada en tiempos cortos y no al modo de calentamiento.

Cuando se llegan a obtener productos de reacción exclusivos por microondas, se debe a que se alcanzan las energías de activación a esa temperatura.

II.3 SÍNTESIS DE PIRIDINAS.

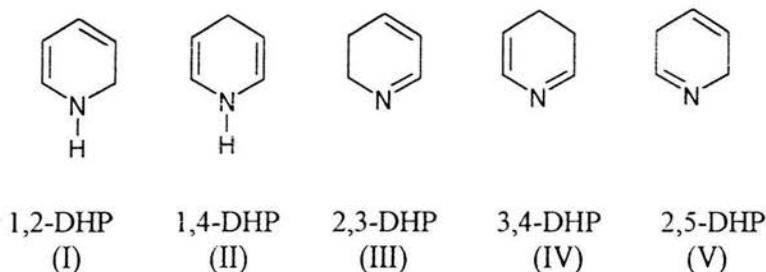
Como ya se mencionó anteriormente, la química de las 1,4-dihidropiridinas, precursoras de las piridinas, empezó cuando Hantzsch¹⁵ en 1882 publicó la síntesis que lleva su nombre.

En los posteriores 50 años, diversas modificaciones fueron desarrolladas a la síntesis original. En 1930, el descubrimiento del derivado reducido de la nicotinamida, NADH una coenzima que transfiere hidrógeno, estimuló los trabajos sobre las 1,4-dihidropiridinas.

Las estructuras de la coenzima NADH (nicotinamida reducida y su forma oxidada, conocida como NAD) fueron completamente esclarecidas hasta 1950.

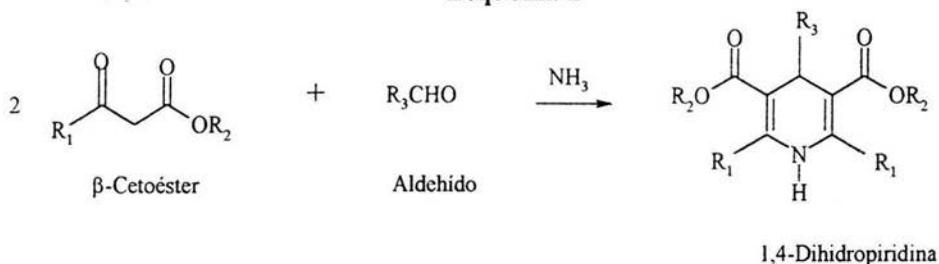
Se conocen cinco formas isoméricas de la dihidropiridina (Esquema 1), pero las formas 1,2-DHP y la 1,4-DHP, son las más comunes; sin embargo, de las dos estructuras, la 1,4-DHP es el isómero termodinámico más estable. La geometría de las dihidropiridinas fue determinada por cristalografía de rayos X, la cual muestra que el anillo de la dihidropiridina es planar. La razón de porque I y II son más comunes comparadas con las estructuras IV y V es presumible que se involucre el par solitario del nitrógeno en el sistema π electrónico.¹⁶ Los isómeros I y II tienen un gran número de centros con hibridación sp^2 .

Esquema 1



La síntesis de Hantzsch para la obtención de 1,4-dihidropiridinas consiste en la reacción entre dos moles de un β -cetoéster con un mol de un aldehído alifático o aromático y con un mol de amoníaco (Esquema 2).

Esquema 2



De la reacción anterior, Katritzky y colaboradores¹⁷ propusieron un mecanismo de reacción donde un mol del β -cetoéster se condensa con el aldehído empleado para generar el intermediario de reacción (A).

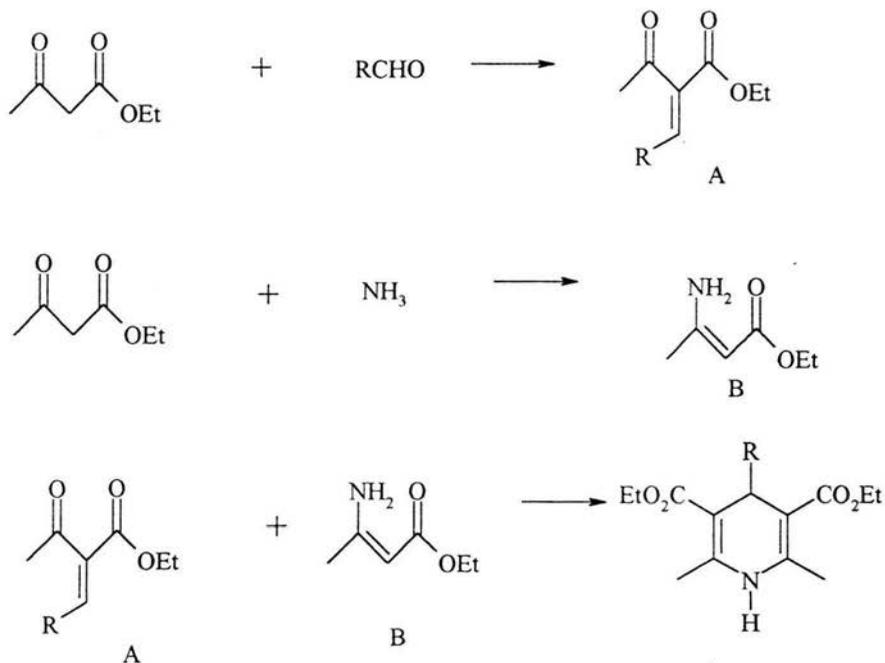
De forma alterna, el segundo mol del β -cetoéster reacciona con el amoníaco presente en la mezcla de reacción para generar la enamina (B).

Resultando finalmente la reacción entre los intermediarios (A) y (B) para obtener así la 1,4-dihidropiridina (Esquema 3).

La aromatización de las 1,4 dihidropiridinas (1,4-DHP), ha tenido considerable atención en años recientes, esencialmente desde el

descubrimiento del metabolismo de estos compuestos, ya que es catalizada la reacción por el citocromo P-450 en el hígado de los humanos.¹⁸

Esquema 3



Las piridinas sustituidas tiene un gran número de aplicaciones, como agentes anticorrosivos,¹⁹ insecticidas,²⁰ medicamentos potenciales como el clorhidrato de barnipina (Dilacor), la nifedipina, como agentes antihipertensivos y como bloqueadores del canal de calcio.²¹⁻²³

Además, el NADH tiene acción protectora contra la radiación ionizante. Ha sido postulado que las 1,4-DHP, están involucradas en la ruptura-unión de la elastina²⁴ y en la biosíntesis de alcaloides del Indol.^{25,26}

De acuerdo con los estudios realizados por Bocker R. y Guengerich P.¹⁸ en 1986, acerca de la actividad de la nifedipina en los microsomas del hígado

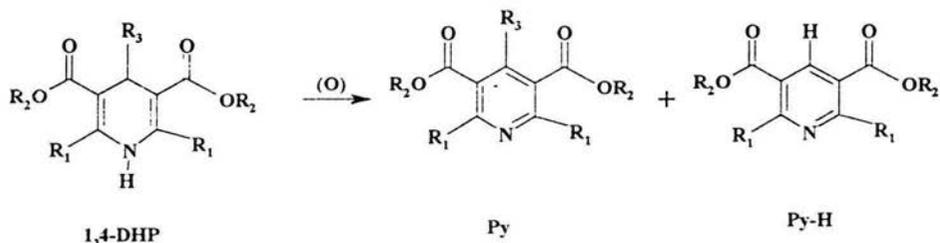
humano, indican que el producto mayoritario de la oxidación enzimática de los compuestos conteniendo un grupo arilo en posición 4, el derivado obtenido fue la piridina conteniendo el grupo arilo. Los compuestos 4-alquilados, en contraste, forman un derivado de la piridina en el cual un átomo de hidrógeno está presente en la posición 4 y el grupo alquilo fue eliminado, con lo cual los compuestos que perdieron el grupo alquilo, inactivan el citocromo P-450 y causan la pérdida de la actividad oxidativa de la nifedipina, después de la oxidación enzimática.

La relación estructura-actividad de los derivados de las 1,4-dihidropiridinas, es parcialmente conocida. Los sustituyentes en el anillo de la 1,4-DHP en la posición 4, donde el grupo fenilo posee uno o más sustituyentes en posición *orto* y *meta* son preferibles a otros grupos funcionales semejantes, como alquilo, arilalquilo o grupos fenilo, teniendo un sustituyente en posición *para*.²³

La reacción de aromatización ha sido objeto de un gran número, de investigaciones, algunas relacionadas con los reactivos oxidantes, y continúa siendo atractiva para los investigadores. Muchos de los reactivos empleados que involucran el uso de oxidantes fuertes como el KMnO_4 ,⁸ HNO_3 /bentonita,⁷ oxidación catalítica con RuCl_3 /ácido acético,²⁷ MnO_2 /bentonita,¹² nitrato amonico cérico(CAN),²⁸ y otras sales menos oxidantes como triacetato de manganeso,²⁹ NaNO_2 /ácido acético,³⁰ NH_4NO_3 /bentonita³¹ y recientemente BaMnO_4 /benceno, en reflujo³² y nitrato de urea/microondas y $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ en presencia de Cobalto III./acetonitrilo bajo reflujo¹⁴ entre otras más³³⁻³⁶.

La oxidación de los ésteres de Hantzsch 1,4-DHP, generalmente producen las correspondientes piridinas (Py)^{12,14,27-29,33-35}. Sin embargo, algunos procesos son variados, ya que en algunos casos se obtiene la piridina (Py) alquilada^{12,14,27,29,33,34,35,36} o arilada (Py)^{14,27,29,34-36} y en otros la piridina desalquilada (Py-H)^{7,8,30,32,36,37} o la mezcla de Py y Py-H, para compuestos alquilados^{8,12,14,31} y para compuestos con grupo arilo en posición cuatro^{14,31} (Esquema 4).

Esquema 4



Históricamente, en 1885, Engelmann,³⁷ observó que la oxidación de 2,6-dimetil-3,5-dicarbeto-4-isopropil-1,4-DHP, con vapores nitrosos, el grupo isopropilo en posición 4 del anillo de la dihidropiridina fue eliminado.

En 1965 Loev y Snader,³⁰ observaron que la oxidación de ciertas 4-alkil-1,4-DHP con $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ causan la pérdida del sustituyente en posición 4, en adición a la aromatización y concluyeron que mientras el grupo R en la posición 4, es un grupo con moderada o fuerte habilidad electrodonadora (grupo alquilo secundario o bencilo), éste es eliminado durante la oxidación.^{7,8,32,36,37}

Para los compuestos 3,5-diciano-1,4-DHP, sin embargo, únicamente cuando el grupo R en la posición 4 es un fuerte electrodonador (benzilo o terbutilo), ocurre la desalquilación.³⁰

Estos resultados son consistentes con un mecanismo que involucra la eliminación de un carbocatión durante el curso de la reacción, esto también sirve para indicar la importante influencia de factores estéricos.

En dos reacciones de oxidación de 4-benzil-3,5-dicarbeto y 3,5-diciano-1,4-dihidropiridinas, usando $\text{NaNO}_2/\text{ácido acético}$, el grupo saliente en la posición 4, fue determinado, ya que proviene de un carbocatión bencílico, resultando ser alcohol benzílico, acetato benzílico y benzaldehído. De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluye que la obtención de Py o Py-H, depende de ciertos factores, como el tamaño del grupo sustituyente en posición 4 del anillo de la 1,4-DHP, así como del tamaño del sustituyente en posición 3 y 5 (CO_2Et vs CN).

En 1994 Vanden Eynde y colaboradores,⁸ realizaron la oxidación de algunas 1,4-DHP, con permanganato de potasio soportado en montmorillonita, con benceno y a reflujo. Indicaron que la estructura del producto final depende drásticamente de la naturaleza del sustituyente en la posición 4 del anillo y de las condiciones experimentales.

Cuando las reacciones son llevadas a cabo en un sistema homogéneo la Py alquilada es obtenida selectivamente.

Cuando el oxidante es sólo parcialmente soluble en el solvente o en el medio conteniendo el heterociclo, se obtiene una mezcla de Piridina alquilada (Py) y piridina desalquilada (Py-H). La relación Py-H/Py se incrementa cuando la temperatura de la reacción disminuye.^{8,14}

Finalmente, cuando el oxidante es insoluble en el medio de reacción, se obtiene un solo producto la Py-H. En el año 2002 estas mismas observaciones fueron obtenidas por Marimuthu y colaboradores¹⁴ oxidando las dihidropiridinas con nitrato de urea bajo microondas.

Para interpretar estas observaciones, Vanden Eynde sugiere que el proceso de desalquilación es iniciado por un rompimiento homolítico del enlace N-H, con transferencia de un electrón a la especie oxidante y eliminación de un protón para producir el radical de la 1,4-DHP.

Esto propone que se lleva a cabo el rompimiento homolítico del enlace alquilo-heterocíclico para generar el producto Py-H y un radical alquilo, el cual posteriormente puede sufrir diferentes reacciones de acoplamiento o éste puede reiniciar el proceso de radicales.

Estos resultados revelan que en el compuesto 4-alquil-1,4-DHP, pueden ocurrir dos mecanismos competitivos, dependiendo de las condiciones experimentales: el esperado camino iónico, resultando Py y el camino de los radicales, produciendo Py-H.

Zhao y colaboradores³⁸ en el año 2000, realizaron un estudio cinético de 4-aril-1,4-DHP, donde indican que el debate del mecanismo de reacción se centra en dos posturas:

La reacción ocurre por un paso de transferencia de protón o por un mecanismo electrón-protón-electrón, iniciado por transferencia de un electrón.

El centro de la reacción es sobre el átomo de carbono en la posición 4 ó sobre el nitrógeno.

La evidencia experimental está soportada por el mecanismo directo de transferencia de protón^{39,40,41} y por el mecanismo multipaso.⁴²

Por otro lado, el paso inicial de la deshidrogenación se establece que toma lugar en la posición 4 del átomo de la DHP.^{39,41,43}, aunque también hay argumentos a favor de que el paso inicial es en el átomo de nitrógeno.^{8,30,37}

Realizando experimentos con sistemas deuterados, el efecto isotópico de la cinética, sugiere que la ruptura del enlace C-H sucede en el paso límite de velocidad, lo cual indica la remoción de un protón de la posición 4 del anillo de la dihidropiridina.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1 MATERIALES Y EQUIPOS.

Los aldehídos aromáticos utilizados, así como el acetoacetato de etilo y el nitrato de amonio fueron grado reactivo analítico y no se purificaron. La arcilla bentonítica es comercialmente conocida como Actisil FF de la compañía Química Sumex, S. A. de C.V. y se utilizó sin ningún tratamiento previo.

Las reacciones que se realizaron fueron seguidas por cromatografía en capa fina (ccf), empleando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.54 mm de espesor.

Se sintetizaron las 1,4 dihidropiridinas y las piridinas como blanco, para tener de referencia los tiempos de retención, obtenidos por cromatografía de gases y en el caso de las dihidropiridinas, por ver si se obtienen, dentro de la reacciones efectuadas con los aldehídos aromáticos, el acetoacetato de etilo, el nitrato de amonio, la arcilla y la energía de microondas. Estas muestras de referencia se caracterizaron por I.R., E.M, ^1H -R.M.N, y ^{13}C -RMN, para comprobar la pureza de los compuestos patrón.

La espectroscopía de infrarrojo se obtuvo del equipo Nicolet-Magna-IR 750.

Los espectros de masas fueron determinados en un aparato JEOL JMS-SX102A, mediante la técnica de impacto electrónico a 70 eV.

La espectroscopía de ^1H -RMN se realizó en un aparato Varian ST a 200 y 300 MHz, utilizando disolventes deuterados y como referencia interna al tetrametilsilano.

El horno de microondas empleado es de tipo casero convencional marca Samsung, modelo MW5594WH, de fase simple y de 2450 MHz.

Las dihidropiridinas y las piridinas patrón, así como las piridinas sintetizadas en microondas se analizaron en un cromatógrafo de gases marca

AGILENT 6890 con un detector de ionización de flama de hidrógeno-aire, con una columna capilar de fenilmetilsiloxano de 30 m x 0.33 mm de diámetro y un espesor de 0.25 μm y Helio como gas acarreador, empleando las siguientes condiciones para el corrido de muestras:

T. inyector = 290 °C

T. detector = 290 °C

T. horno = 170°C por 1 minuto programado a 10 °C/min hasta 290 °C durante 5 minutos.

III.2 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

Las 1,4 dihidropiridinas fueron preparadas usando los siguientes aldehídos aromáticos: Benzaldehído, 2-Metoxibenzaldehído, 3-Metoxibenzaldehído, 4-Metoxibenzaldehído, 2-Clorometoxibenzaldehído, 3-Clorobenzaldehído, 4-Clorobenzaldehído, 3-Nitrobenzaldehído, 4-Nitrobenzaldehído, 4-Metilbenzaldehído, 4-Hidroxibenzaldehído y Formadehído, de acuerdo con el método tradicional de Hantzsch. Estos compuestos fueron preparados para sintetizar las piridinas correspondientes, y ambos fueron utilizados como referencias para los tiempos de retención y para los análisis de las reacciones en microondas, como ya se mencionó anteriormente.

Las piridinas patrón fueron preparadas de acuerdo con el método propuesto por Loev y Snader.³⁰

Las piridinas de las reacciones mediante el uso de energía de microondas fueron preparadas de la siguiente manera:

Se mezclan 10 mmol de acetoacetato de etilo, 5 mmol del benzaldehído, 5 mmol de amoniaco, como nitrato de amonio, y 1.25 g de la arcilla bentonita, se colocó la mezcla en un matraz erlenmeyer y se homogeneizó durante dos minutos con agitación y se colocaron en el microondas por 15 minutos, en tiempos de 5 minutos y se tomó ccf para valorar el avance de reacción.

Después, se tomó una porción de 0.5 g. de la mezcla de reacción, se agregó 5 ml. de acetona y se agitó durante 2 minutos y se filtro al vacío. Estas muestras se enviaron a cromatografía de gases, para cuantificar el porcentaje de conversión, de los correspondientes productos de reacción.

Se determinaron los tiempos de retención de los aldehídos aromáticos, del acetoacetato de etilo, con el fin de verificar su presencia o no en la mezcla de reacción final. Se presenta en el apéndice los cromatogramas de gases del *p*-clorobenzaldehído (cromatograma 1), de la 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)-1,4-dihidropiridina (cromatograma 2), de la 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)piridina (cromatograma 3) así como de la reacción en microondas con el mismo aldehído aromático (cromatograma 4).

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.1. Análisis de los espectros de los compuestos patrón.

A continuación se presenta el análisis de espectros de Infrarrojo, Espectrometría de Masas, y Resonancia Magnética Nuclear para algunas de las 1,4-dihidropiridinas y piridinas, sintetizadas y utilizadas como referencia.

IV.1.1. Análisis de los espectros del 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)-1,4-dihidropiridina.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 1), de manera significativa se asignan las siguientes bandas: se observa una banda a 3347.6 cm^{-1} , asignada al enlace N-H de la dihidropiridina, en 2985 cm^{-1} se presenta una banda asignada a los enlaces C-H. Además, se observa una banda en 1662 asignada al grupo carbonilo. Finalmente, en 1021.4 cm^{-1} se tiene una banda que corresponde a los enlaces C-O-C.

En espectrometría de masas (Espectro 2), se observan, entre otros, en m/z 363 un pico asignado al ion molecular que corresponde al peso molecular del compuesto esperado, así como un pico en m/z 252 correspondiente al pico base $[M^+ - 111]$, donde se propone la pérdida del grupo *p*-clorofenilo. También, se observa un fragmento en m/z 318, correspondiente a la pérdida de 45 unidades, proponiéndose para un fragmento del tipo $[M^+ - OEt]$. Otro pico de poca abundancia relativa se encuentra en m/z 290, que corresponde a la pérdida de 73 unidades, donde se propone que corresponde al fragmento $[M^+ - CO_2Et]$.

Por RMN 1H (Espectro 3), se observa un señal cuádruple a 4 ppm que integra para cuatro protones, acoplada con una señal triple centrada a 1.2 ppm que integra para 6 protones, asignada a los hidrógenos de los metilenos y metilos, respectivamente, de los grupos carbetoxilo de las posiciones 3 y 5. También, se observa una señal sencilla a 2.3 ppm que integra para 6 protones de los hidrógenos de los metilos en las posiciones 2 y 6. También, se observa una señal simple a 5.7 ppm que integra para el protón unido al nitrógeno y otra señal simple a 4.9 ppm que integra para un protón de la posición 4.

Finalmente, se observa un sistema AA' BB' centrada en 7.15 ppm que integra para 4 protones, asignada a los hidrógenos del anillo bencénico. Estos resultados están de acuerdo por los publicados por Vanden-Eynde y colaboradores.^{36,37}

IV.1.2. Análisis de los espectros del 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)piridina.

En el infrarrojo (Espectro 4), de manera significativa se asignan las siguientes bandas: en 3000 cm^{-1} se observa una banda para los enlaces C-H. Además, se observa otra banda en 1700 cm^{-1} asignada al grupo carbonilo. Finalmente, en 1050 cm^{-1} se tiene una banda que corresponde a los enlaces C-O-C.

En espectrometría de masas (Espectro 5), se observa un pico en m/z 361 correspondiente al pico base y al ion molecular del compuesto. También se observa un fragmento en m/z 316 que corresponde al pico $[M^+-45]$, proponiéndose para un fragmento del tipo $[M^+ - OEt]$. Otro fragmento en m/z 288 que corresponde a la pérdida de .73 unidades, donde se propone el fragmento $[M^+ - CO_2Et]$.

Por RMN 1H (Espectro 6) se observa un cuadruplete centrado a 3.9 ppm que integra para 4 protones, acoplada con una señal triple centrada a 0.85 ppm que integra para 6 protones, asignada a los hidrógenos de los metilenos y metilos, respectivamente, de los grupos carboxilo de las posiciones 3 y 5. Por último, se observa un sistema AA' BB' centrada en 7.22 ppm y que integra para 4 hidrógenos, asignada para los hidrógenos del anillo bencénico.

IV.1.3 Análisis de los Espectros del 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)-1,4-dihidropiridina.

Por Infrarrojo (Espectro 7) de manera significativa se asignan las siguientes bandas: se observa una banda a 3439 cm^{-1} , asignada al enlace N-H de la dihidropiridina, en 2984.7 cm^{-1} se presenta una banda asignada a los enlaces C-H. Además, se observa otra banda en 1693.8 cm^{-1} asignada al grupo carbonilo. Finalmente, en 1050.2 cm^{-1} se tiene una banda que corresponde a los enlaces C-O-C.

Por espectrometría de masas (Espectro 8), se observan, entre otros, un fragmento en m/z 359 correspondiente al ion molecular, también se encuentra entre otros un pico de poca abundancia relativa en m/z 314 correspondiente al ion $[M^+-45]$, se propone la pérdida del grupo OEt; así como el pico base en m/z 252 correspondiente al $[M^+-107]$, se propone la pérdida de C_7H_7O .

Por RMN 1H (Espectro 9), se observa una señal simple a 5.7 ppm que integra para el protón unido al nitrógeno, además de otra señal simple a 4.8 que integra para el protón de la posición 4, también, se observa un señal cuádruple a 4.05 ppm que integra para cuatro protones, acoplada con una señal triple centrada a 1.2 ppm que integra para 6 protones, asignada a los hidrógenos de los metilenos y metilos, respectivamente, de los grupos carboxilo de las posiciones 3 y 5. También, se observa una señal simple a 2.28 ppm que integra para 6 protones de los metilos en las posiciones 2 y 6. Además, se observa una señal simple a 3.70 ppm que integra para 3 protones del grupo metilo del éter. Finalmente, se observa una sistema AA'BB' del anillo bencénico, centrada en 6.90 ppm. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado.^{14,36,37}

IV.1.4 Análisis de los espectros del 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)piridina.

Por infrarrojo (Espectro 10) de manera significativa se asignan las siguientes bandas: se observan dos bandas a 2984.7 y 2933.3 cm^{-1} que corresponden a los carbonos con hibridación sp^3-H y sp^2-H respectivamente, también existe otra banda a 1693.8 cm^{-1} asignada al enlace $C=O$ de la piridina. Finalmente, se tiene una banda aproximadamente en 1019.7 cm^{-1} que corresponde a los enlaces C-O-C.

Así en espectrometría de masas (Espectro 11), se observa un pico en m/z 357 correspondiente al pico base y al ion molecular del compuesto; entre otros se encuentra un fragmento en m/z 284 que corresponde a la pérdida de 73 unidades, donde se propone el fragmento $[M^+-CO_2Et]$. También, se observa un fragmento en m/z 265, que corresponde a la pérdida de 92 unidades, proponiendo la pérdida de C_6H_4O .

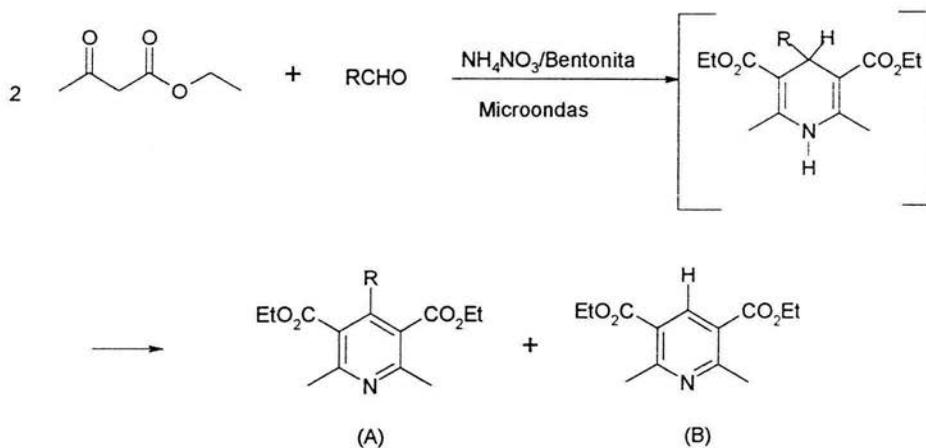
Por RMN 1H (Espectro 12) se observa un cuádruple centrado a 4.07 ppm que integra para 4 protones, acoplada con una señal triple centrada a 0.98 ppm que integra para 6 protones, asignada a los hidrógenos de los metilenos y

metilos, respectivamente, de los grupos carboxilo de las posiciones 3 y 5. También, se observa una señal simple a 2.59 ppm que integra para seis protones de los grupos metilo de las posiciones 2 y 6. Además, se presenta una señal simple en 3.81 ppm que integra para 3 hidrógenos, asignada al grupo metilo de la función éter. Por último, se observa un sistema AA'BB' centrado en 7.19 ppm, asignada a los hidrógenos del anillo benzénico. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado.^{14,36,37}

IV.2. Resultados de la obtención de piridinas en un paso, empleando energía de microondas.

Como ya se mencionó anteriormente, una de las técnicas químicas más utilizadas para la obtención de derivados de la piridina es mediante la oxidación de dihidropiridinas. En este trabajo se realizó la síntesis de piridinas mediante una modificación a la síntesis de Hantzsch para 1,4-dihidropiridinas, llegando al producto final de la oxidación, en un solo paso, como se propone en el Esquema 5.

Esquema 5



Se emplearon varios aldehidos aromáticos (benzaldehído, *o*-clorobenzaldehído, *m*-clorobenzaldehído, *p*-clorobenzaldehído, *o*-

metóxi-benzaldehído, *m*-metoxibenzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído, *m*-nitrobenzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído, *p*-hidroxibenzaldehído y *p*-metilbenzaldehído), así como el formaldehído, para reaccionar con el acetoacetato de etilo y el nitrato de amonio en presencia de la arcilla “bentonita”, utilizando energía de microondas durante 15 minutos.

Dentro de los resultados obtenidos podemos apreciar que todas las reacciones se llevaron a cabo, obteniéndose las piridinas ariladas y/o desariladas, identificadas por cromatografía en capa fina y por cromatografía de gases, usando en ambos casos muestras auténticas de cada compuesto obtenido. Estas últimas, fueron preparadas durante el desarrollo del presente trabajo, de acuerdo a la técnica descrita por Loev y Snader,³⁰ en la Tabla 3 se presentan los tiempos de retención de los compuestos de referencia, para así poder identificar los productos de las reacciones en microondas.

Tabla 3. Tiempos de retención para los compuestos de referencia^a

R	ALDEHIDO	DHP	Py
H	2.24	5.915	5.905
C ₆ H ₅	2.253	11.448	9.283
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	2.553	12.641	10.150
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	2.537	12.660	17.394
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2.557	12.936	10.337
<i>o</i> -OMeC ₆ H ₄	2.869	12.390	10.098
<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	2.982	12.866	10.669
<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	2.992	13.226	11.042
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2.494	12.085	9.853
<i>p</i> -OHC ₆ H ₄	3.240	14.226	5.209
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3.287	14.543	11.951
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3.232	15.454	12.034

^a tiempos en minutos

De acuerdo a lo anterior, se confirma que el amoniaco requerido para la formación de las 1,4-dihidropiridinas y el ácido nítrico necesario para su oxidación, provienen de la descomposición del nitrato de amonio bajo las condiciones de reacción empleadas.

Según la literatura química, se sabe que las sales de amonio de ácidos fuertes tienden generalmente a perder amoniaco y convertirse en sistemas

ligeramente ácidos durante su almacenamiento. El nitrato de amonio es considerada una sal muy estable, resultando su descomposición sólo por estallido o por uso de elevadas temperaturas.³⁹ De esta manera, a una temperatura arriba de 169 °C sucede una disociación endotérmica, la cual se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



Como ya se mencionó anteriormente, el ácido nítrico ya ha sido utilizado como agente oxidante, en la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas, por García y colaboradores,⁷ empleándolo soportado en la bentonita.

Con base a la metodología sugerida en el presente trabajo, se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Porcentajes de conversión para las reacciones con diferentes benzaldehídos.

R	% DE CONVERSIÓN	
	Py	Py-H
H	-----	100
C ₆ H ₅	98.93	1.06
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	41.43	58.06
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	48.64	51.35
<i>p</i> -Cl C ₆ H ₄	85.57	14.42
<i>o</i> -OMeC ₆ H ₄	100	-----
<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	92.63	7.36
<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	100	-----
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	98.17	1.82
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	76.25	23.74
<i>p</i> -Me C ₆ H ₄	100	-----
<i>p</i> -OH C ₆ H ₄	100	-----

De acuerdo con la Tabla 4 se observa que la reacción de desarilación se lleva a cabo durante el proceso presentado, aunque para algunas reacciones solamente se determinó la formación de la piridina arilada correspondiente. Esta reacción de desarilación está de acuerdo con los resultados publicados por Penieres y colaboradores.³¹

Con el objeto de interpretar los resultados de la Tabla 4, se puede aludir a la naturaleza electrónica de cada sustituyente unido al anillo bencénico, con base a los efectos electrónicos inductivo y resonante, ya que se sabe que mediante una asociación entre éstos se regula la reactividad química.

Un efecto inductivo es la atracción o la donación de densidad electrónica a través de un enlace σ (polarización de enlace) a causa de la diferencia de electronegatividad en los compuestos químicos. Por ejemplo, los halógenos, grupos carbonilo, grupos oxhidrilo, alcoxilo y nitro, entre otros, atraen inductivamente a los electrones; por otro lado, los grupos alquilo son donadores inductivos de densidad electrónica.

El efecto de la resonancia es la atracción o donación de electrones a través de un enlace π , generado a partir del traslape de un orbital "p" de un sustituyente con un orbital "p" del anillo aromático. Los sustituyentes carbonilo, nitro, entre otros, extraen electrones del anillo aromático por resonancia, dejando una carga positiva en el anillo. A la inversa, los sustituyentes halógeno, hidroxilo, etc. donan electrones por resonancia al anillo aromático. Los electrones π fluyen de los sustituyentes al anillo y dejan una carga negativa en él.

El efecto inductivo y el efecto de resonancia no actúan necesariamente en la misma dirección, para un mismo grupo funcional. Los sustituyentes halógeno, hidroxilo, alcoxilo y amino tienen efectos inductivos para atraer electrones, debido a la mayor electronegatividad del átomo -X, -O ó -N unido al anillo aromático; pero por efecto de resonancia son donadores de electrones a causa del par de electrones sin compartir en esos mismos átomos.⁴⁰

La naturaleza electrónica de los grupos funcionales unidos a sistemas aromáticos se ha utilizado como modelo en un gran número de reacciones para poder explicar satisfactoriamente los resultados obtenidos en ellas. Sin embargo, en el presente trabajo es claro observar que no se tiene un comportamiento regular acerca del tipo de sustituyente con respecto a los productos de reacción obtenidos.

Pero, observando los resultados se pueden hacer las siguientes consideraciones:

a) Se nota una tendencia a que cuando se presenta un sustituyente en posición *para*, se favorece la formación de la piridina arilada con respecto a los otros regioisómeros correspondientes. Este comportamiento no se da en el caso del grupo nitro.

b) Cuando el grupo sustituyente es del tipo electrodonador, se presenta la tendencia a no favorecer la reacción de desarilación.

c) Para el caso de los sistemas clorados, excepto el isómero *para*, se observa la formación de la mezcla de piridinas arilada y desarilada en una relación aproximada de 1:1.

Con lo anterior, es importante señalar que si bien los resultados no presentan un comportamiento uniforme, si es necesario insistir en lo novedoso del método presentado, en donde se propone un marcado y trascendente sinergismo entre la energía de microondas, caracterizada por los tiempos cortos de reacción cuando se le emplea, y la arcilla bentonítica que actúa como un eficiente material catalítico y medio de reacción.

Respecto al tiempo de reacción empleado en este trabajo, que fue de 15 minutos, éste fue elegido como tiempo referencia tomando en consideración lo publicado por Penieres y colaboradores³¹, en donde se determinó que era el tiempo mínimo para la conversión al 100% de piridina empleando al formaldehído. Además, este tiempo de reacción es más corto respecto a los tiempos que generalmente son empleados para reacciones de síntesis de Hantzsch para la formación de las 1,4-dihidropiridinas, las cuales requieren de 2 a 4 horas a reflujo, a lo que se debe de añadir el tiempo requerido para la oxidación de las 1,4-DHP.

Otra ventaja del trabajo realizado y de gran relevancia es el impacto ecológico, y el no uso de disolventes en la mezcla de reacción, lo que representa ser una importante contribución a los trabajos que se realizan dentro de la filosofía de la Química Verde, en donde se postula el favorecimiento de técnicas químicas experimentales que impliquen un menor detrimento del entorno ecológico.

Finalmente, desde el punto de vista de mecanismo de reacción, diferentes propuestas se tiene a la fecha para las reacciones de síntesis de Hantzsch de 1,4-DHP, presentadas anteriormente, así como para las de

oxidación de éstas, las cuales se pueden resumir de acuerdo a las condiciones de reacción empleadas principalmente en fase homogénea o heterogénea.

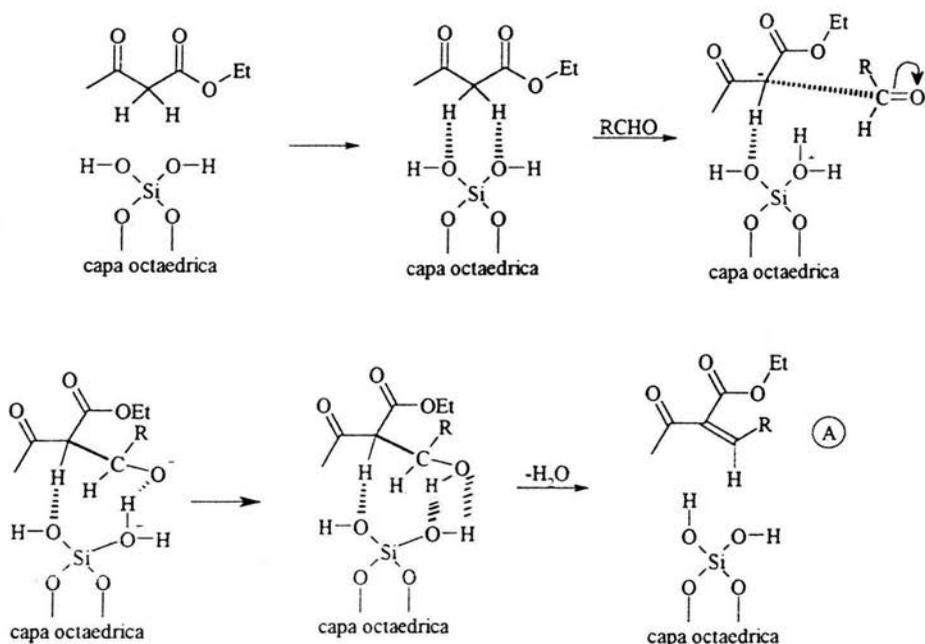
Para las reacciones de oxidación de 1,4-DHP en fase homogénea, Loev y Snader,³⁰ proponen originalmente un mecanismo de reacción que actualmente es considerado como el mejor modelo para este tipo de reacciones y que ha sido apoyado por muchos investigadores con base a diversas evidencias experimentales.

Loev y Snader,³⁰ al oxidar una serie de 3,5-dicarbetoxi- 4-sustituidas y 3,5-dicianodihidrolutidinas con ácido nitroso, también obtienen la piridina desalquilada, por lo que ellos proponen un mecanismo involucrando eliminación de un carbocatión, ya que ellos cuando oxidan la 1,4-dihidropirina con el sustituyente en posición 4 (bencilo), este grupo es eliminado y al analizar los subproductos de la reacción, ellos obtienen alcohol bencilico, acetato de bencilo y benzaldehído, como ya se mencionó en el capítulo II.

Por lo que corresponde a reacciones de oxidación en fase heterogénea, Vandén-Eydne y colaboradores⁸ realizaron la oxidación de diferentes 1,4-DHP utilizando como agente oxidante el permanganato de potasio, soportado en montmorillonita. Dentro de sus resultados indican que cuando el oxidante es parcialmente soluble en el medio de reacción el proceso de desalquilación ocurre, formándose una mezcla de Py y Py-H, por lo que ellos proponen un mecanismo vía radicales libres, ya que al oxidar el derivado 4-nonilo en benceno y con reflujo, en la presencia de cantidades catalíticas de permanganato de potasio, soportado en montmorillonita, obtienen la Py-H, y analizando el extracto por CG-EM, fueron detectados tres alcanos con peso molecular alto.

El mecanismo de reacción propuesto para la generación de las 1,4-DHP de acuerdo al diseño de Hantzsch y en presencia de la arcilla bentonítica, se presenta en los Esquemas 7-9. En primer lugar, en el Esquema 7 se presenta la interacción entre un mol de acetoacetato de etilo con el aldehído necesario para la reacción. Esta interacción, mediada por la presencia de la arcilla, da origen a la formación de un carbanión mediante la abstracción de uno de los hidrógenos ácidos doblemente α a grupo carbonilo. Este anión realiza un ataque nucleofílico sobre el aldehído presente dando origen al producto de adición, el cual es deshidratado bajo las condiciones de reacción para dar el producto de condensación de Knoevenagel, presentado como el compuesto A.

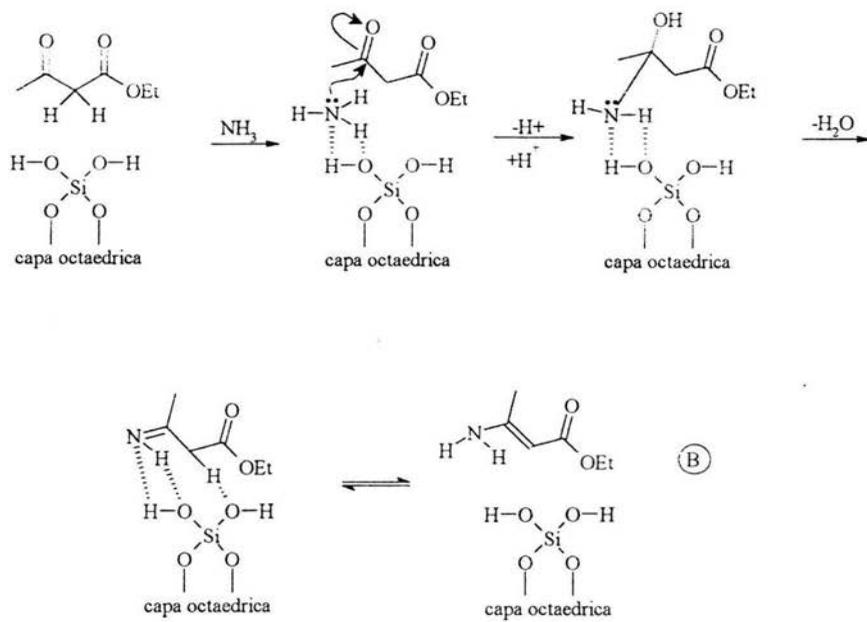
Esquema 7



En el Esquema 8 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la interacción entre el otro mol de acetoacetato de etilo y el amoniaco generado *in situ* para la formación de los correspondientes tautómeros imina-enamina, en presencia de la arcilla bentonítica.

En este Esquema, se presenta, en primer lugar, la interacción entre el acetoacetato de etilo con el amoniaco y la arcilla, proponiéndose posteriormente la formalización de un enlace carbono-nitrógeno mediante un ataque nucleofílico del amoniaco al grupo carbonilo de la cetona. Las posteriores interacciones dan origen a la formación de la imina, la cual es transformada a su tautómero enamina (B), el cual debe de ser más estable que la primera.

Esquema 8

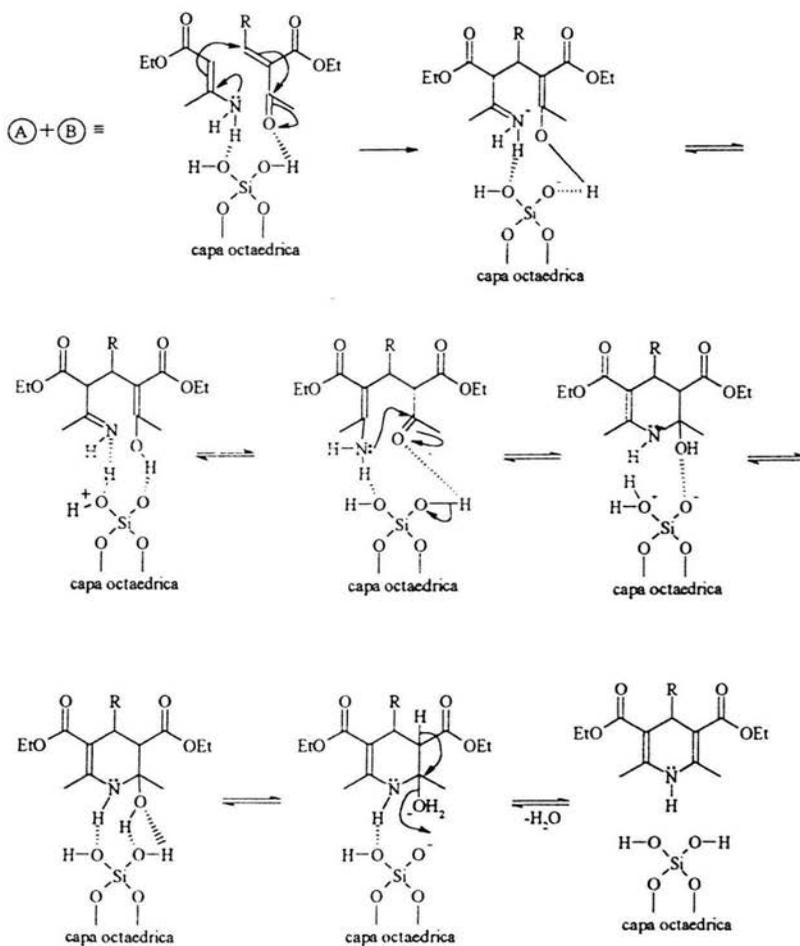


Una vez que se propone la formación de los dos intermediarios de reacción A y B, lo que ha sido demostrado experimentalmente por Katritzky que si son participantes en estas reacciones, ulteriormente se propone la reacción de condensación entre estas dos entidades para la formación de una 1,4-DHP en presencia de la bentonita.

En el caso del Esquema 9, se propone inicialmente que una vez que los intermediarios de reacción A y B interactúan con la arcilla, éstos dan lugar a una reacción de adición 1,4 tipo Michael entre el doble enlace de la enamina con la posición cuatro del sistema conjugado del intermediario A, originándose luego las interacciones correspondientes a la neutralización de los átomos participantes, hasta llegar a la formación de otro intermediario de reacción que presenta un sistema imina y otro de tipo enol, los cuales dan

lugar a los correspondientes tautómeros enamina y ceto, respectivamente. A partir de estos últimos, finalmente se da la reacción de adición nucleofílica entre la función amino y el grupo carbonílico de la cetona presente, lo que lleva a formar el anillo heterocíclico de seis miembros parcialmente insaturado con nitrógeno como heteroátomo.

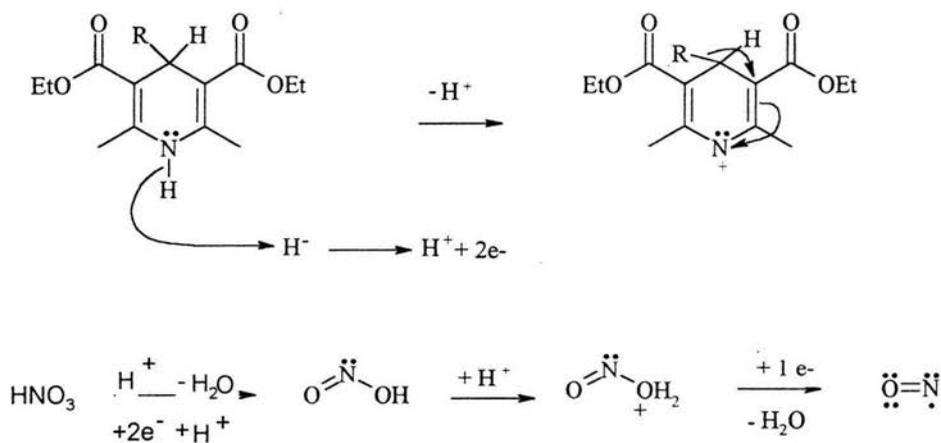
Esquema 9



Posteriormente, se propone el mecanismo de reacción para la oxidación de la 1,4-dihidropiridina, mediante la acción del ácido nítrico presente en la mezcla de reacción.

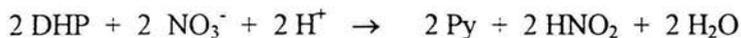
Considerando las dos rutas oxidativas propuestas anteriormente, en el Esquema 10 se presenta la propuesta para la ruta iónica. En este sentido, se conoce que cuando los iones nitrato se emplean como agentes oxidantes en medio ácido diluido, entonces es transformado a óxido nítrico con la formación de agua durante el proceso.³⁹ Se propone la formación de ácido nitroso, que se sabe es el primer estado reducido de los iones nitrato bajo las condiciones de reacción. Luego, el ácido nitroso es reducido a óxido nítrico bajo las mismas condiciones propuestas. Estas reacciones consecutivas se pueden expresar como se muestra en el Esquema 11.

Esquema 10



Esquema 11

1ª Reacción



2ª Reacción



3ª Reacción

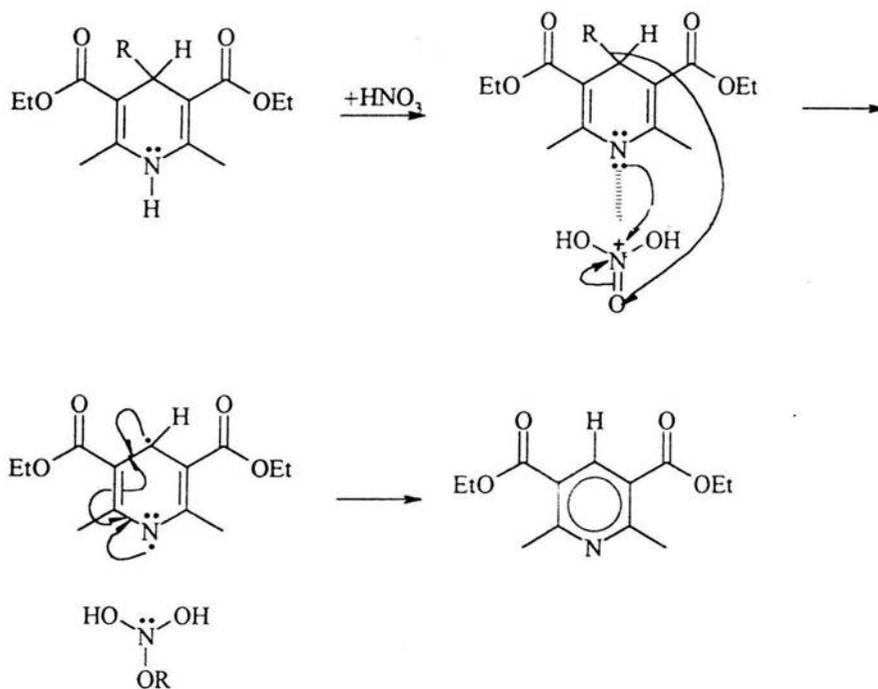


(DHP = derivado de la 1,4-dihidropiridina Py = derivado de la piridina)

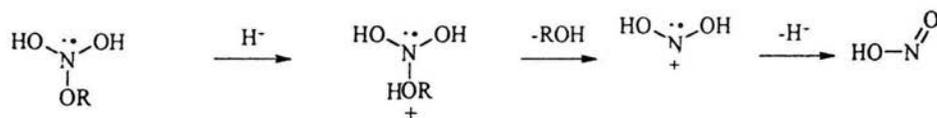
Por otro lado, se propone el mecanismo de reacción para la ruta vía radicales libres, Esquema 12, en donde se considera la pérdida del sustituyente en posición 4 de la 1,4-dihidropiridina, como se mencionó anteriormente.

En este caso se plantea la formación del derivado de la piridina desalquilada, además de la formación de un intermediario de reacción que proviene de la migración de un radical libre R de la dihidropiridina hacia el ion nitrato original. Este intermediario de reacción, podría reaccionar, como se muestra en el Esquema 13, para originar la formación del alcohol como subproducto de reacción. Sin embargo, en reacciones anteriores de desarilación no ha sido posible detectar el producto que contiene al fragmento aromático eliminado durante el proceso oxidativo.

Esquema 12

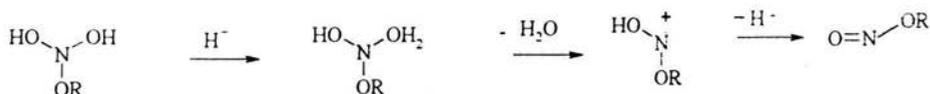


Esquema 13



Por lo anterior, se propone la formación de un nitrito de alquilo para este tipo de reacciones, como se muestra en el Esquema 14. Esta propuesta se basa en el conocimiento de que, de manera general, los nitritos de alquilo son sistemas estables y presentan puntos de ebullición bajos.

Esquema 14



En este trabajo se demuestra el carácter catalítico de la arcilla de bentonita empleada en reacciones orgánicas, ya que se realizaron, además pruebas bajo las mismas condiciones de reacción, pero sin agregar el arcilla, donde los resultados arrojados mostraron la no formación de las piridinas. Además, el no empleo de disolventes en la mezcla de reacción incrementa la importancia de la arcilla en el proceso, ya que resulta ser el medio donde se lleva a cabo las colisiones entre los reactivos y sustratos.

También, dentro de diferentes perspectivas que se pueden decir acerca de esta nueva reacción, se considera probable que con cambios en las condiciones de reacción (tiempo de reacción, empleo de arcilla activada, concentración del nitrato de amonio, entre otras), se podría llegar a la formación de la piridina desarilada, como único producto de reacción y por lo tanto tener una mayor selectividad del producto, así como un mayor rendimiento en la reacción.

V. CONCLUSIONES

1. Se presenta el trabajo de síntesis de piridinas en un solo paso, utilizando aldehídos aromáticos, acetoacetato de etilo, nitrato de amonio, bentonita y energía de microondas, un método que pertenece a la “Química Verde”. Se confirma la reacción de desarilación mediante éste método y único conocido hasta la fecha para éste tipo de reacción.
2. Es un excelente método de obtención de piridinas en un solo paso, ya que se obtienen en un corto tiempo de reacción, ya que generalmente lo reportado es primero la síntesis de dihidropiridinas y después la oxidación para formar la piridina correspondiente.
3. Se obtiene la mezcla tanto de la piridina arilada como de la piridina desarilada, para los sustituyentes clorados, en todas las posiciones *orto*, *meta* y *para*, y en las piridinas con sustituyentes en *orto* y *meta*-metoxilo así como el grupo *p*-NO₂ y *m*-NO₂.
4. Se obtiene sólo la piridina arilada (Py) para los sustituyentes *p*-OH, *p*-Me, *p*-OMe, clasificados como electrodonadores.
5. Se confirma que la sal de nitrato de amonio es una fuente de amoniaco para la formación del intermediario dihidropiridina, así como el ácido nítrico que se forma para oxidar y obtener la piridina correspondiente.
6. Considerando las mezclas de las piridinas (Py/Py-H), se podría proponer algún cambio en las condiciones de reacción, como el uso de microondas monomodo, así como variar la cantidad de bentonita, etc. para la obtención de una mayor selectividad en la reacción.
7. Se recomienda continuar con estos estudios con la finalidad de completar la visión en el comportamiento químico de las reacciones, así como la confirmación del mecanismo de reacción.

CAPITULO VI

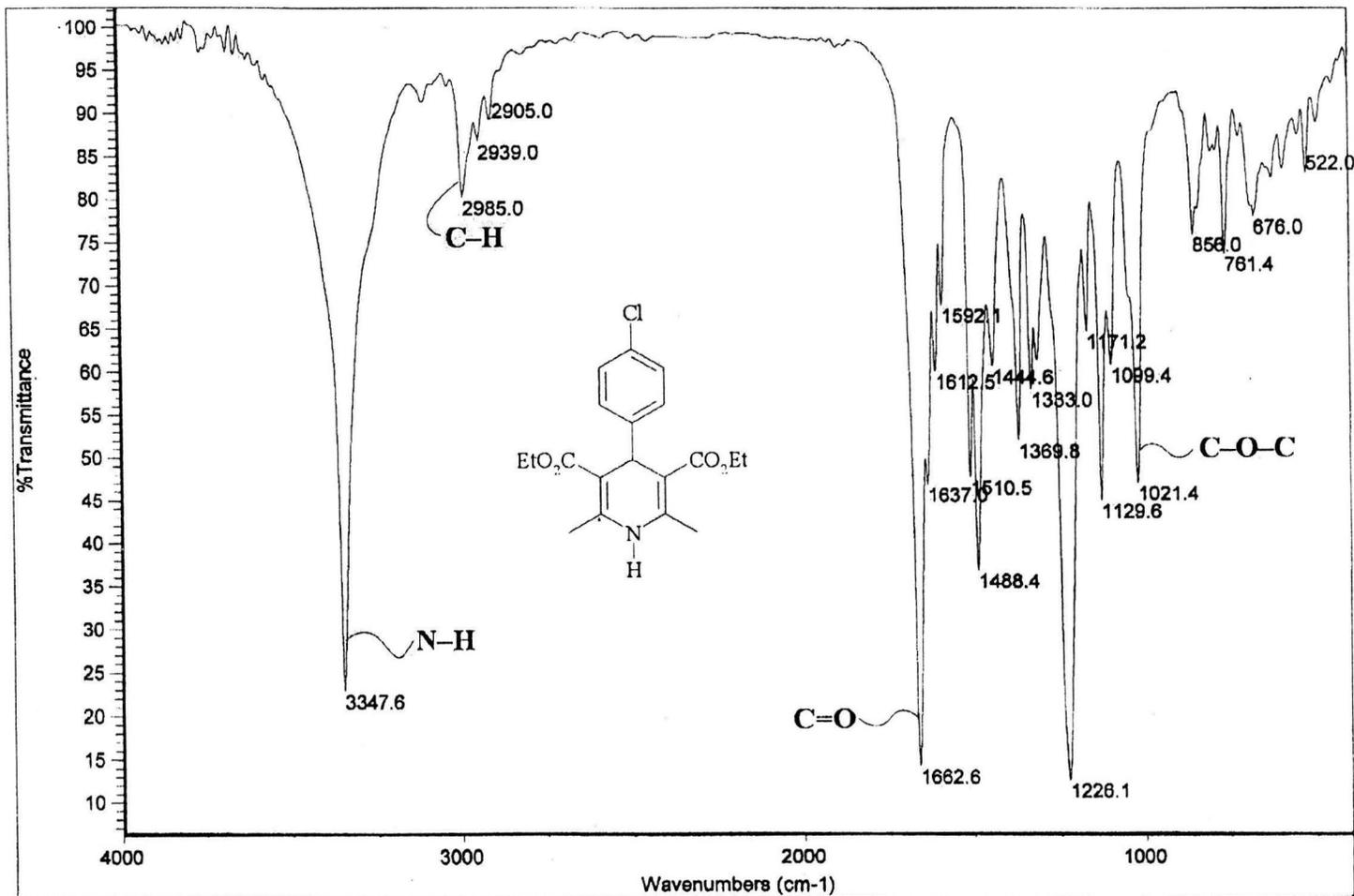
REFERENCIAS

1. J. M. Domínguez, I. Schifter, "Las Arcillas: El Barro Noble", Fondo de Cultura Económica, La Ciencia 109, México D. F., 1992.
2. P. C. Wright, *J. Geol. Soc. Aust.*, 1968, 15, 347.
3. L. G. Berry, B. Mason R. V. Dietrich, "Mineralogy: Concepts, Descriptions, Determination", 2nd. Ed. W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1983.
4. J. Pinnavia, *Science*, 1983, 220, 365.
5. B. Murray and Mc. Bride, "Environmental Chemistry of Soils", Ed. Oxford University Press, New York, 1994.
6. "Tonsil. Tierras Decolorantes Super Activas", Tonsil Mexicana, S. A. de C. V., Puebla, 1979.
7. O. García, F. Delgado, A. C. Cano, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 4, 623.
8. J. J. Vanden Eynde, R. D'Orazio, I. Van Haverbeke, *Tetrahedron*, 1994, 50, 8, 2479.
9. H. Kingston, L. Jessie, "Introduction to Microwave Sample Preparation", A. C. S., Washington D. C., 1988.
10. R. N. Geyde, F. E. Smith, K. C. Westaway, *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 17.
11. K. D. Raner, Ch. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2456.
12. F. Delgado, C. Alvarez, O. García, G. Penieres, C. Márquez, *Synth. Commun.*, 1991, 21, 2137.

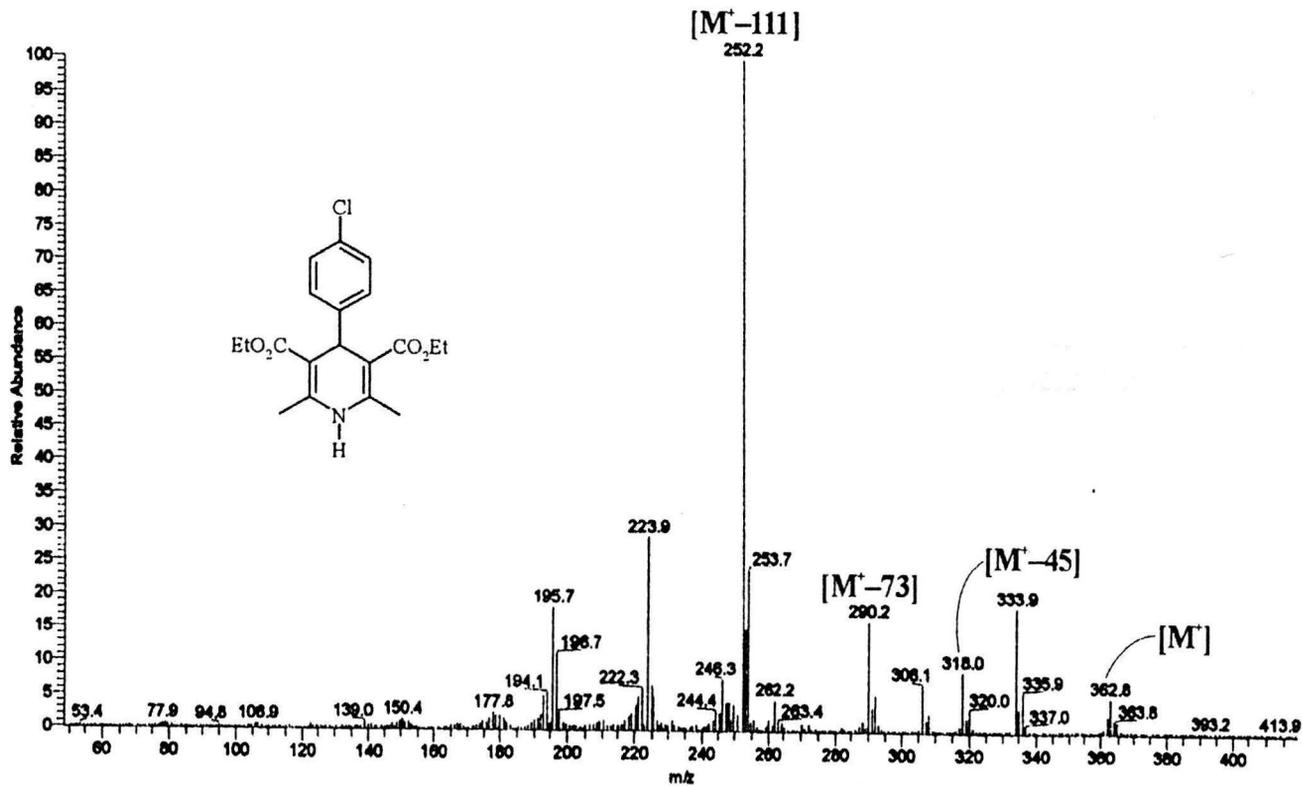
13. J. S. Yadav, B. V. Subba, P. T. Reddy, *Synth Commun.*, **2001**, 31,3, 425.
14. M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5069.
15. A. Hantzsch, *Lieb. Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
16. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, 72 ,1, 1.
17. A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 5729.
18. H. R. Bocker, and F. P. Guengerich, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1596.
19. X. Y. Wei, A. Rutledge, D. Triggle, *J. Org. Pharmacol.* **1989**, 35, 541.
20. M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 924.
21. B. Khadikar, S. Borkat, *Synth. Commun.* **1998**, 28 207.
22. X. Y. Wei, A. Rutledge. *J. Mol. Pharmacol.*, **1989**, 35, 541.
23. A. Ashimori, T. Ono, T. Uchida, Y. Ohtaki, Ch. Fukaya, M. Watanabe, K. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**,38,9, 2446.
24. N. R. Davis, R. A. Anwar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 3778.
25. A. A. Qureshi, A. I. Scott, *Chem. Commun.*, **1960**, 945, 947.
26. E. Wenkert, *Accounts.Chem. Rev.*, **1968**, 1, 78.
27. S. H. Mashraqui, M. R. Karni, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4875.
28. J. R. Pfister, *Synthesis*, **1990**, 689.
29. S. R. Varma D. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 21.

30. B. Loev and K. M. Snader, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1914.
31. G. Penieres, O. García, K. Franco, O. Hernández, C. Alvarez, *Heterocycl. Commun.*, **1996**, 2,4, 359.
32. R. H. Mamariam, M. M. Sadeghi, A. R. Mosuri, *Synth. Commun.*, **2002**, 31,15, 2241.
33. I. Takashio, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36,13, 2269.
34. A. Maquestiau, A. Mayence, J. J. Vanden Eynde, *Synth. Commun.*, **1991**, 32,31,3839.
35. B. Khadilkar, S. Borkar, *Synth. Commun.*, **1998**, 28(2) 207.
36. J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, A. Maquestiau, *Tetrahedron*, **1992**, 48,3,463.
37. J. J. Vanden Eynde, F. Delfosse, A. Mayence, Y. V. Haverbeke, *Tetrahedron*, **1995**, 51,23,6511.
38. B. Zhao, X. Zhu, Y. Lu, Ch. Xia, and J. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 257.
39. J. E. Brady, "General Chemistry", 5th Ed., John Wiley & Sons, New York. **2001**.
40. J. Mc Murry, Química Orgánica, 5^a Ed., Internacional Thomson Editores S. A. de C. V. México, D. F., **2001**.
41. J. G. Penieres. Síntesis de Compuestos Heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes. Tesis Doctoral U.N.A.M. **1999**.

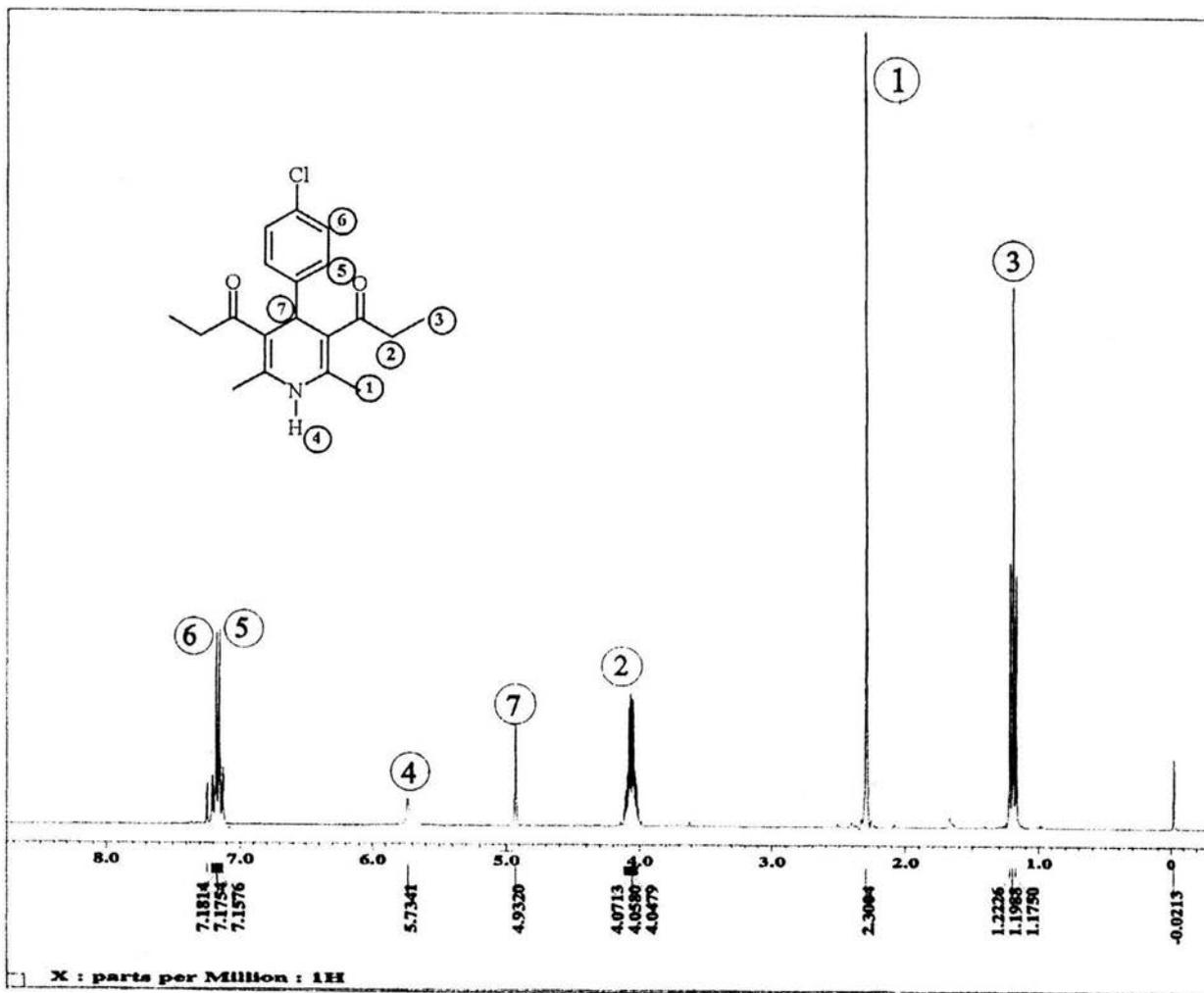
APÉNDICE



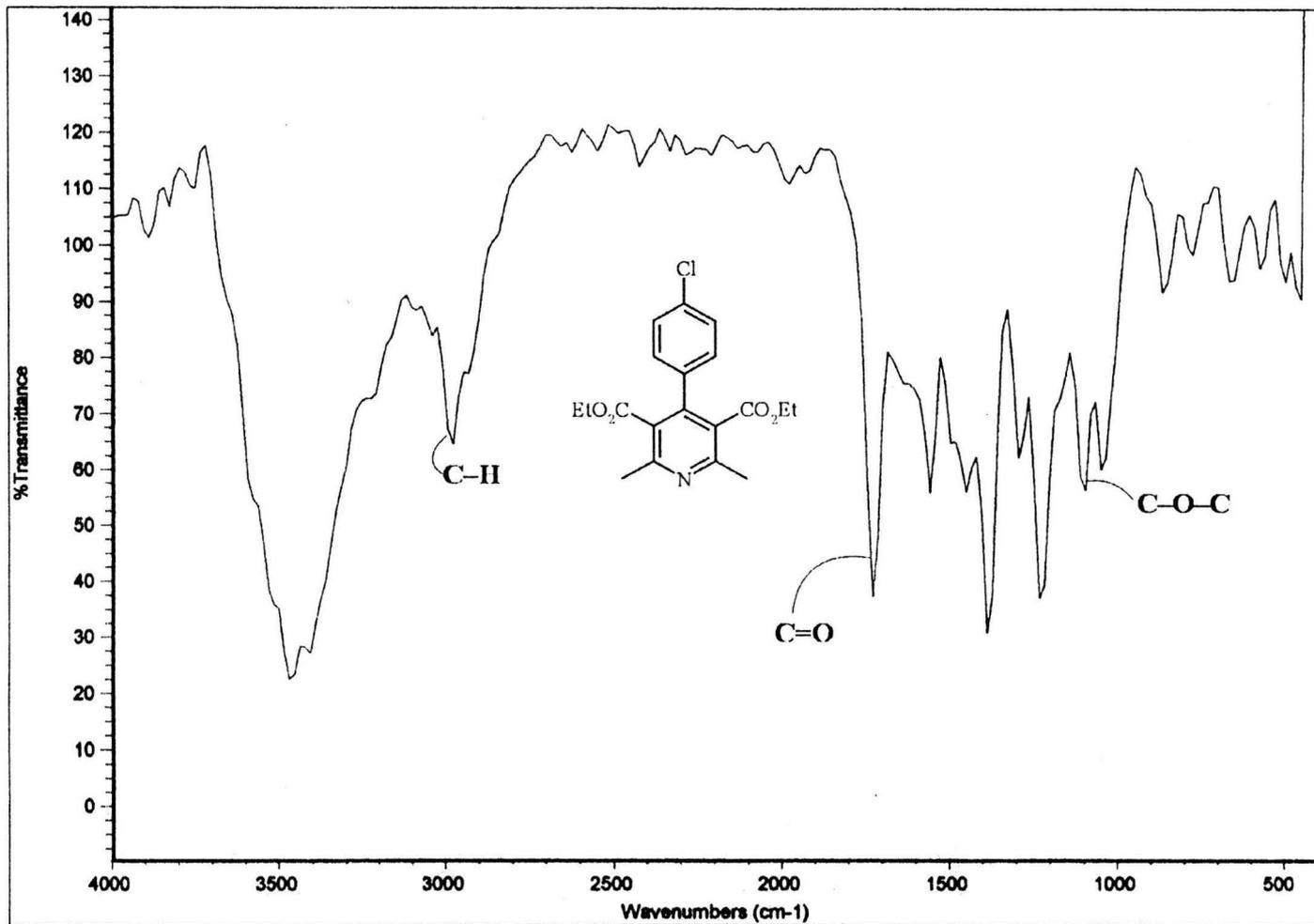
Espectro 1.- 3,5-Dietoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)-1,4-dihidropiridina



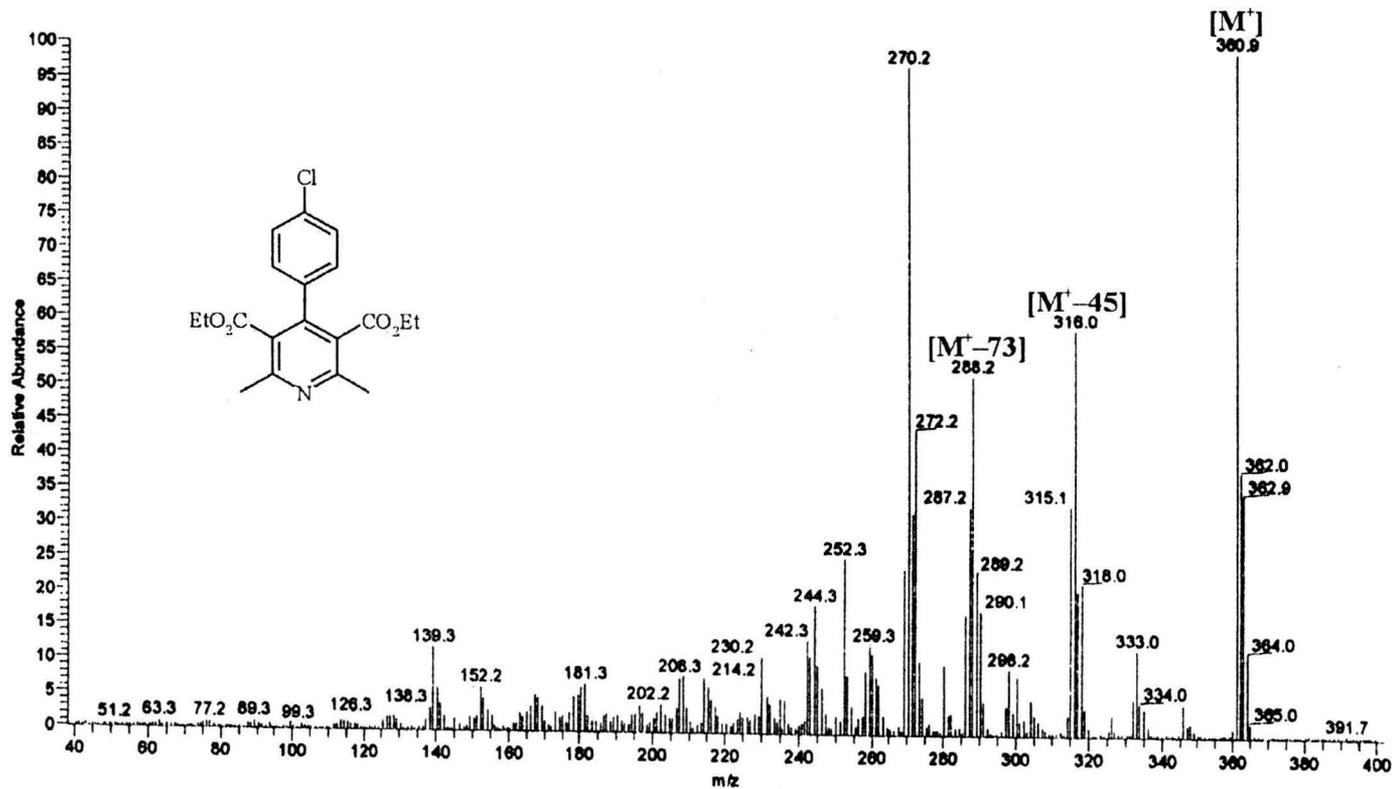
Espectro 2.- 3,5-Dietoxycarbonyl-2,6-dimetil-4-(p-clorofenil)-1,4-dihidropiridina



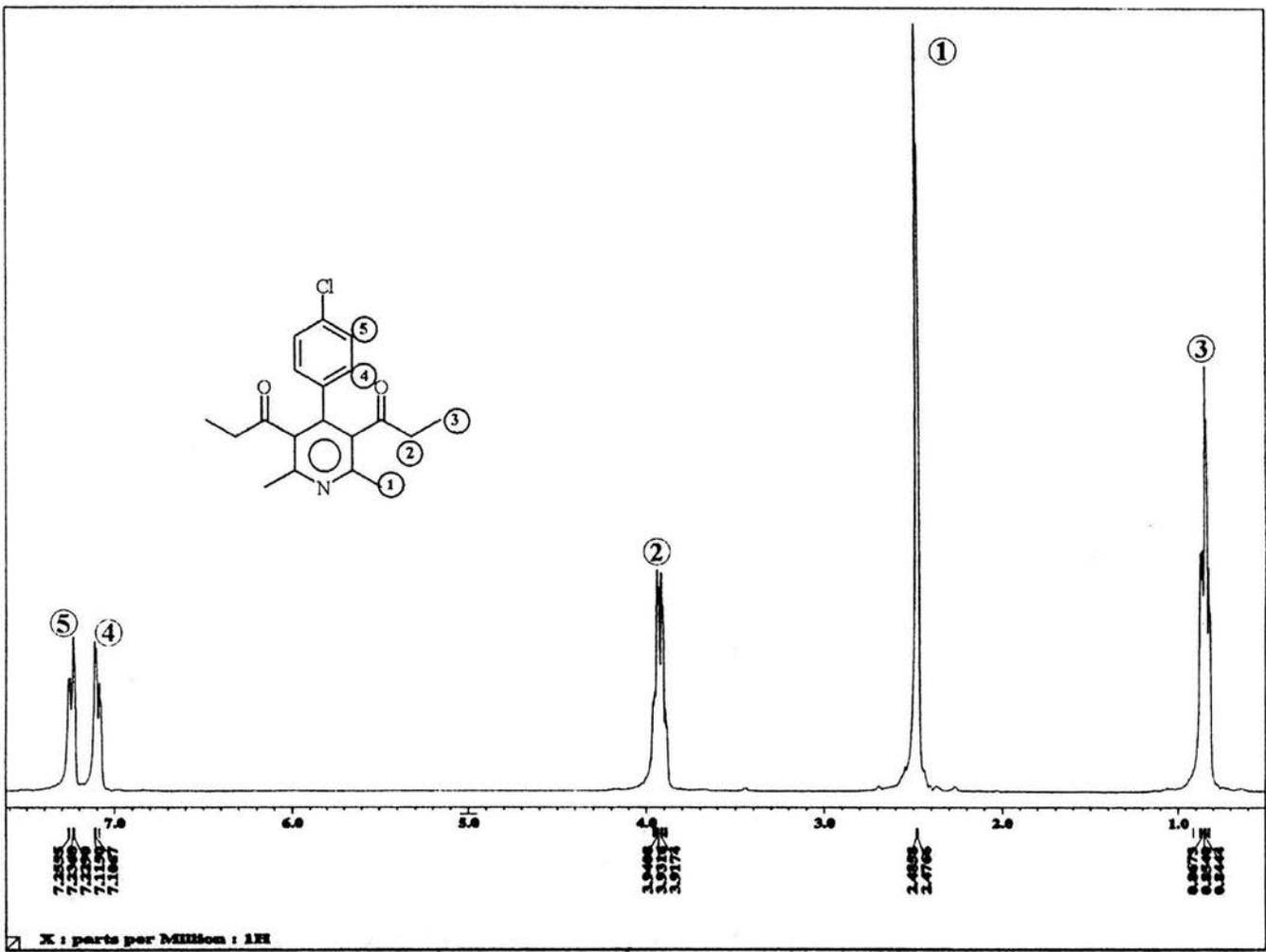
Espectro 3.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)-1,4-dihidropiridina



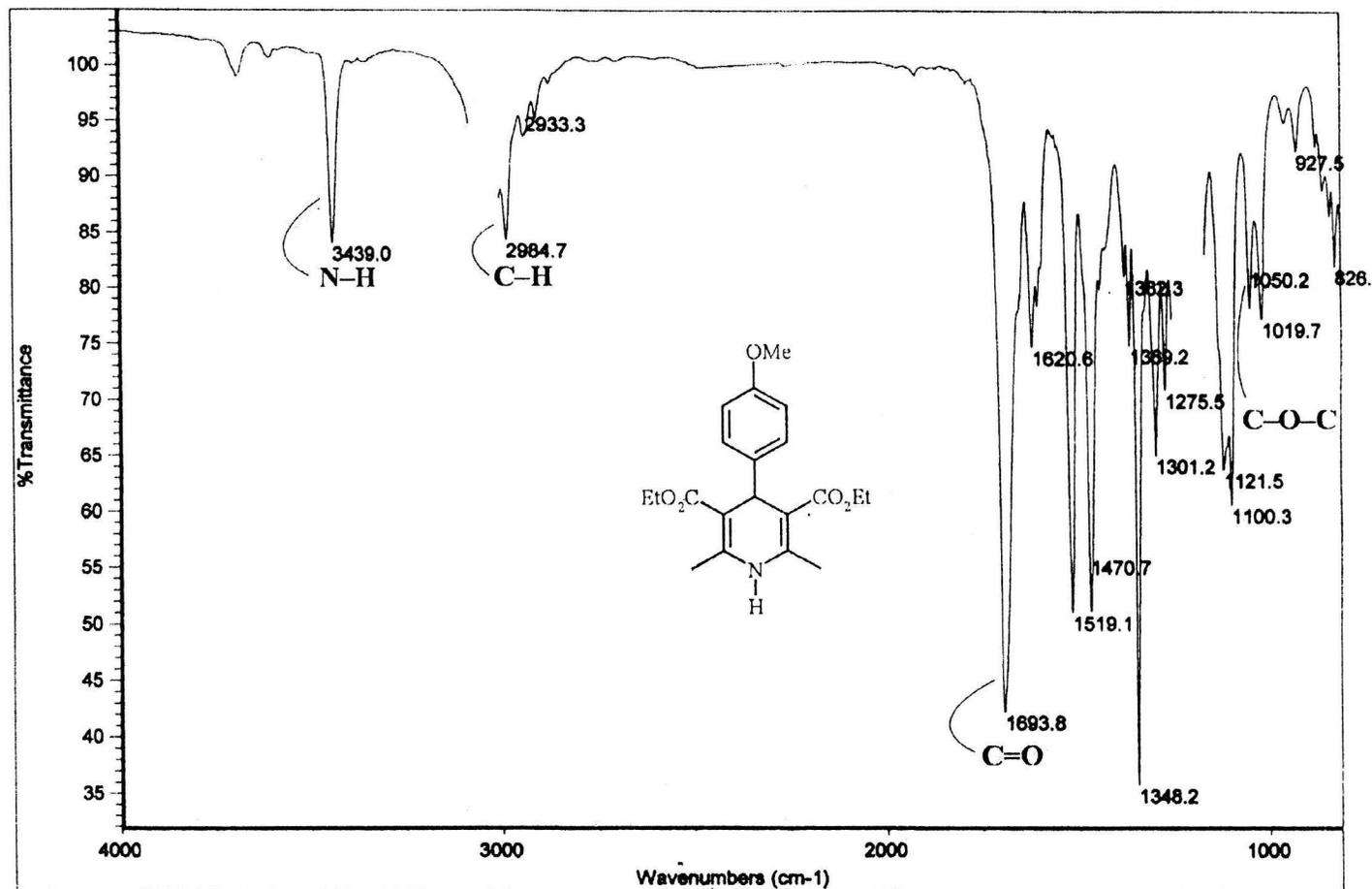
Espectro 4.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)piridina



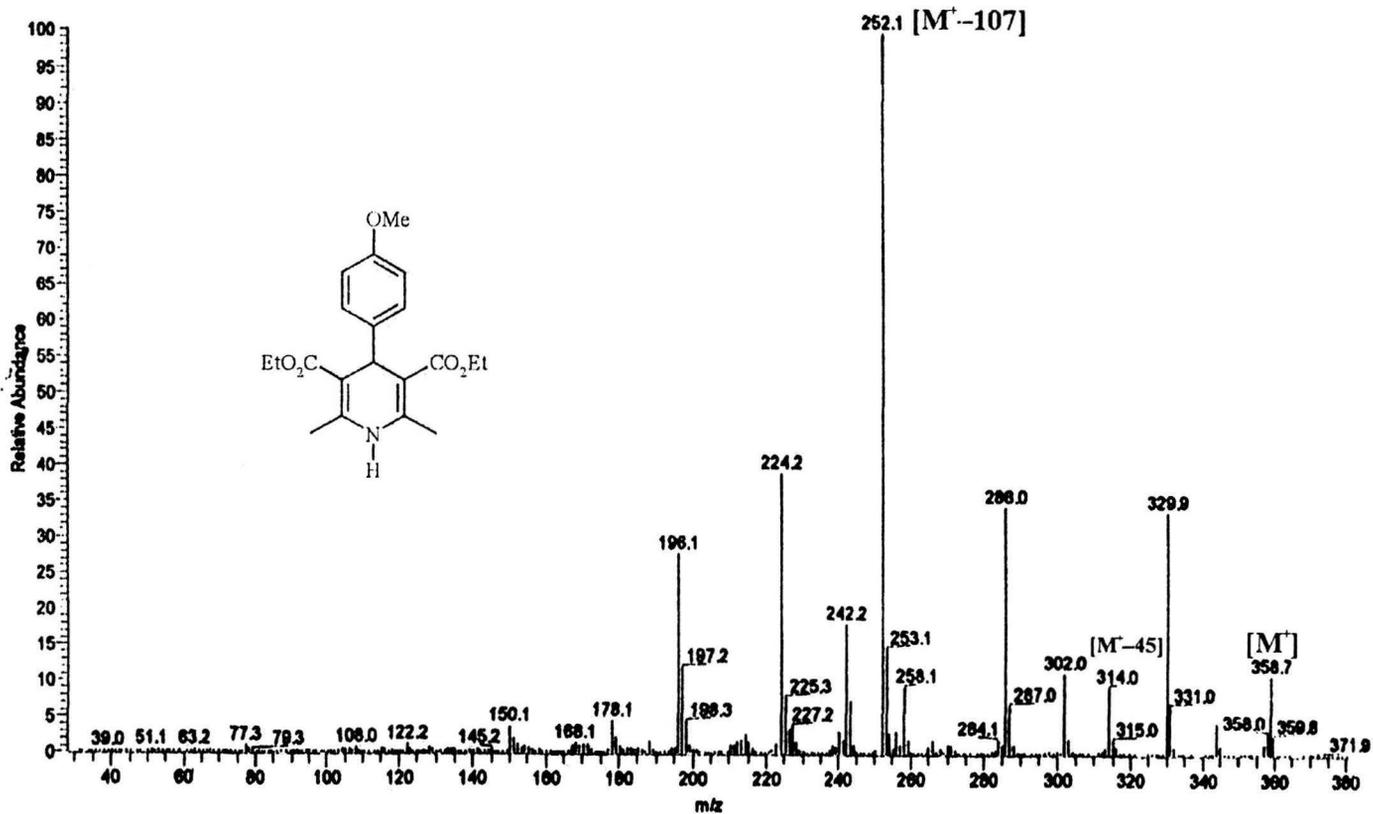
Espectro 5.- 3,5-Diethoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)piridina



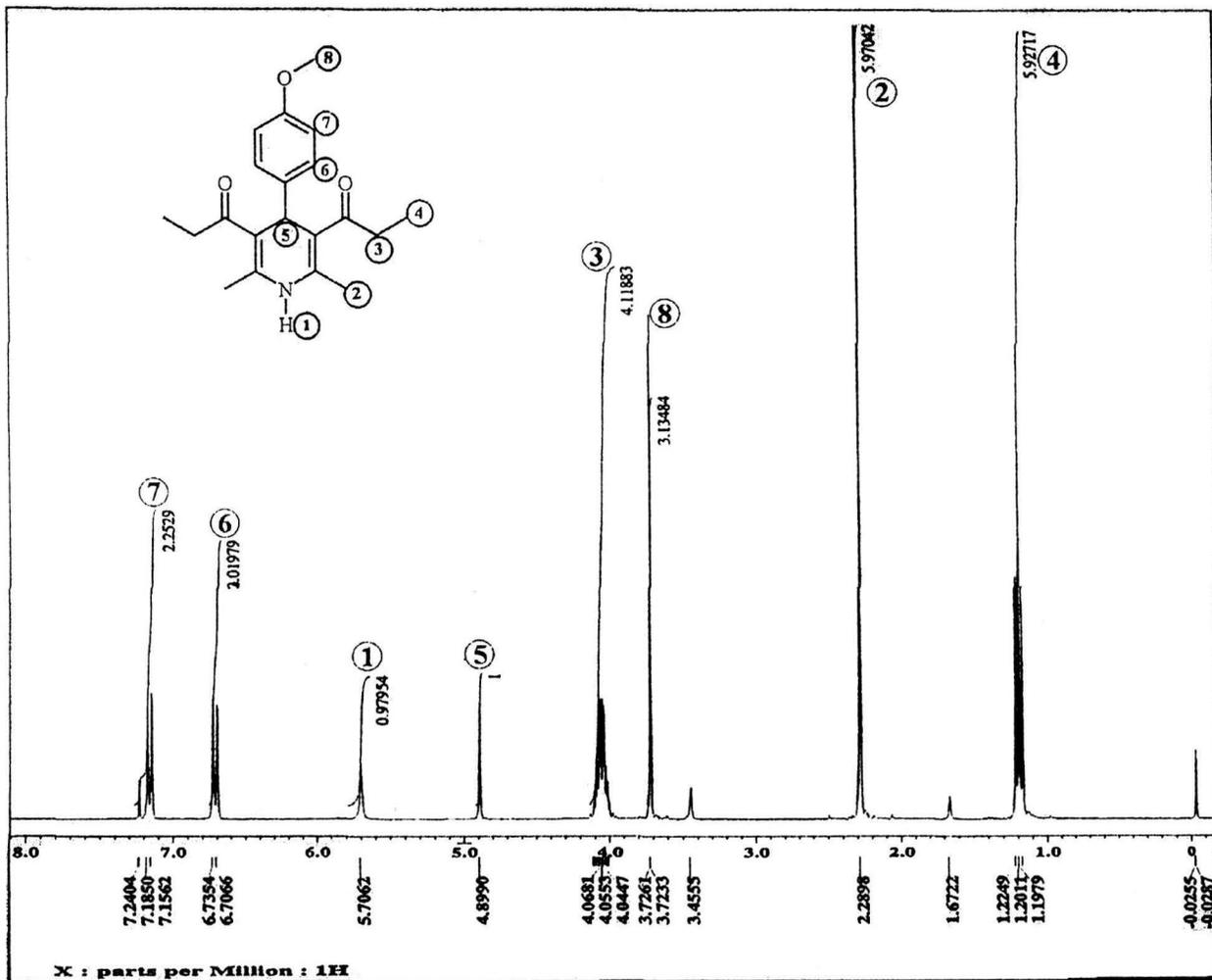
Espectro 6.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-clorofenil)piridina



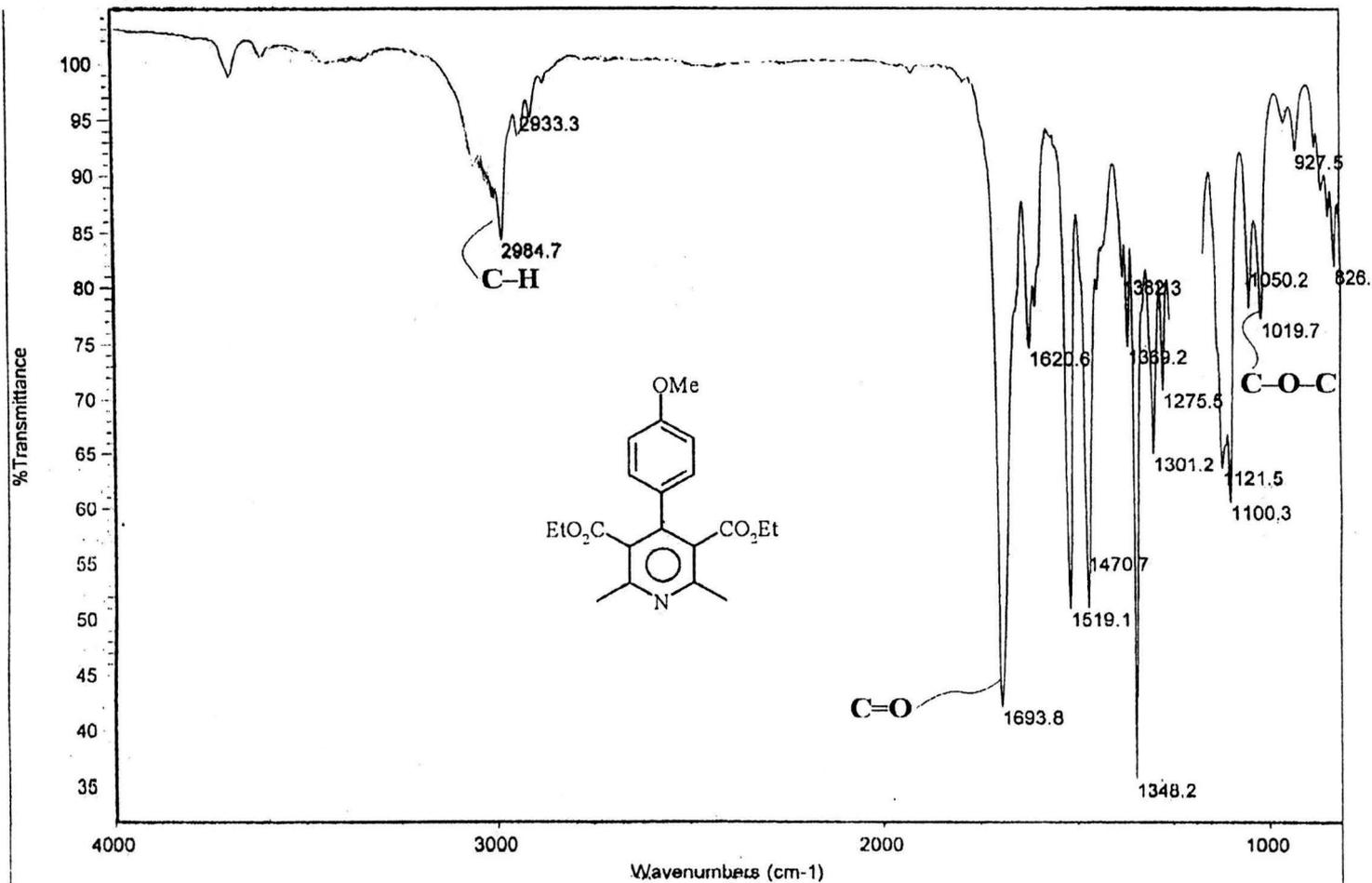
Espectro 7.- 3,5-Dietoxycarbonyl-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)-1,4-dihidropiridina



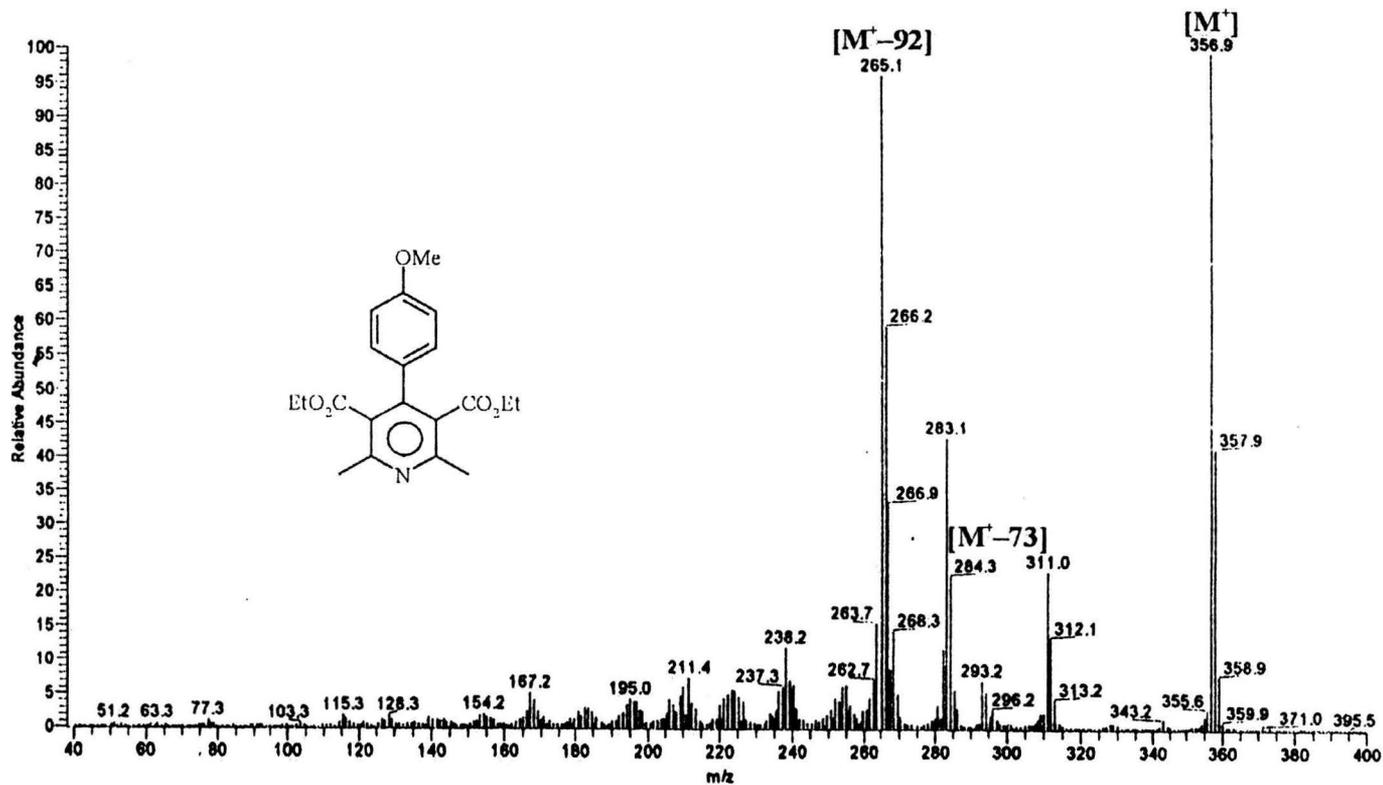
Espectro 8.- 3,5-Dietoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)-1,4-dihidropiridina



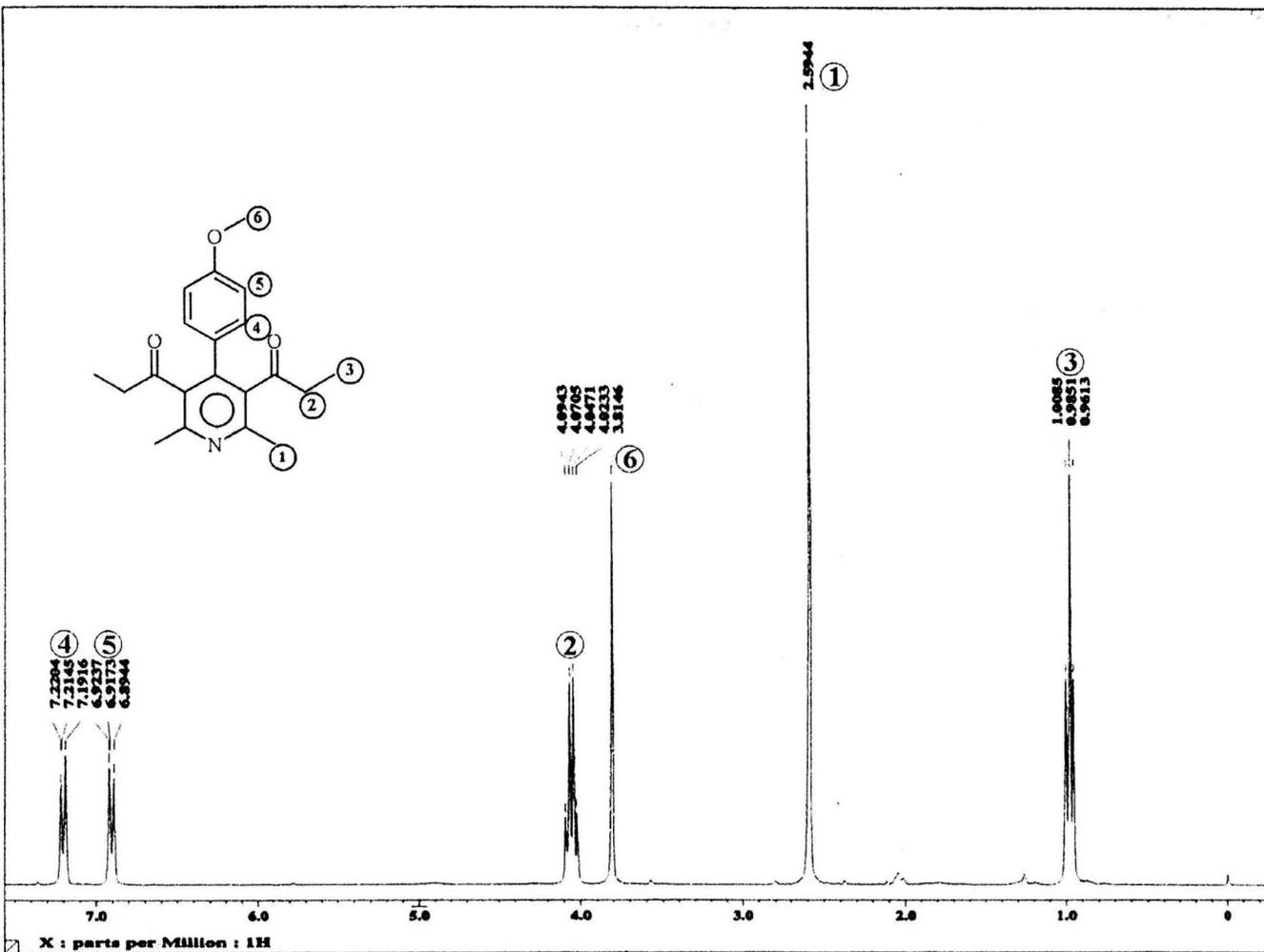
Espectro 9.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)-1,4-dihidropiridina



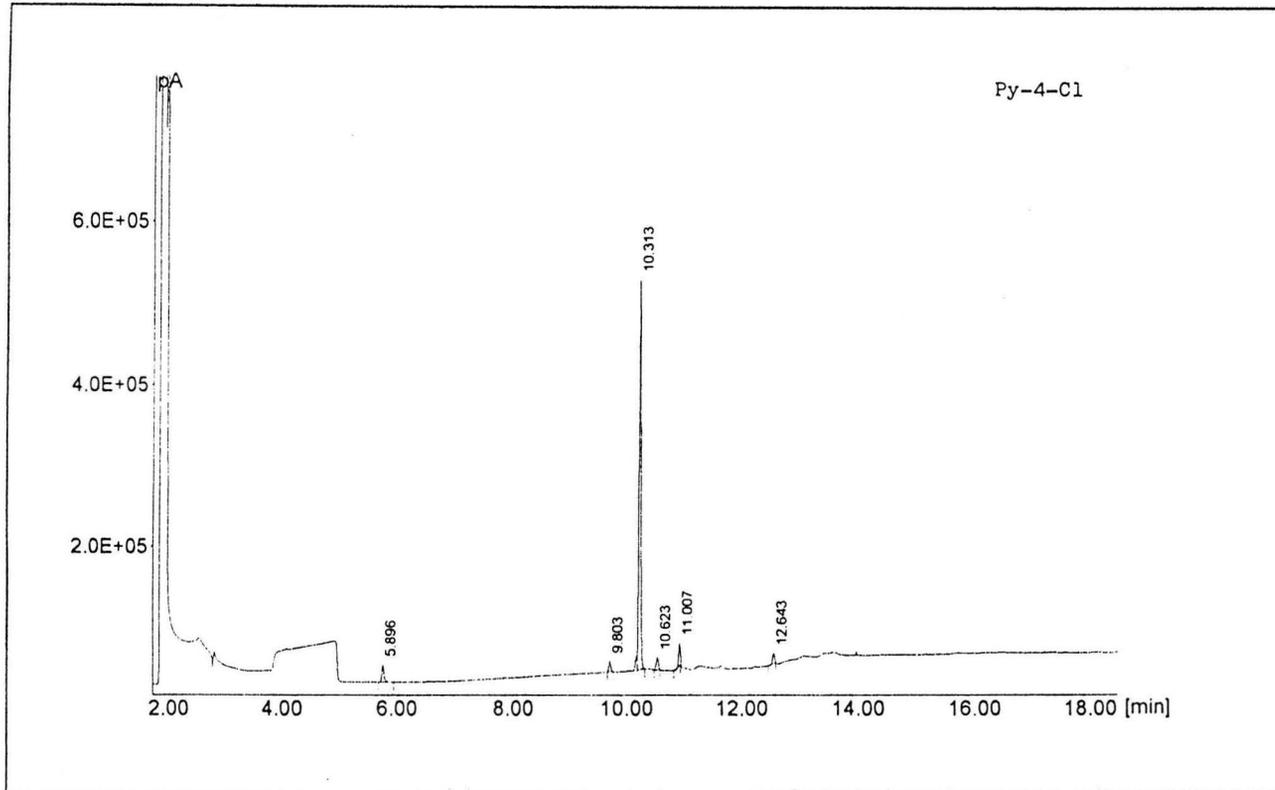
Espectro 10.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)piridina



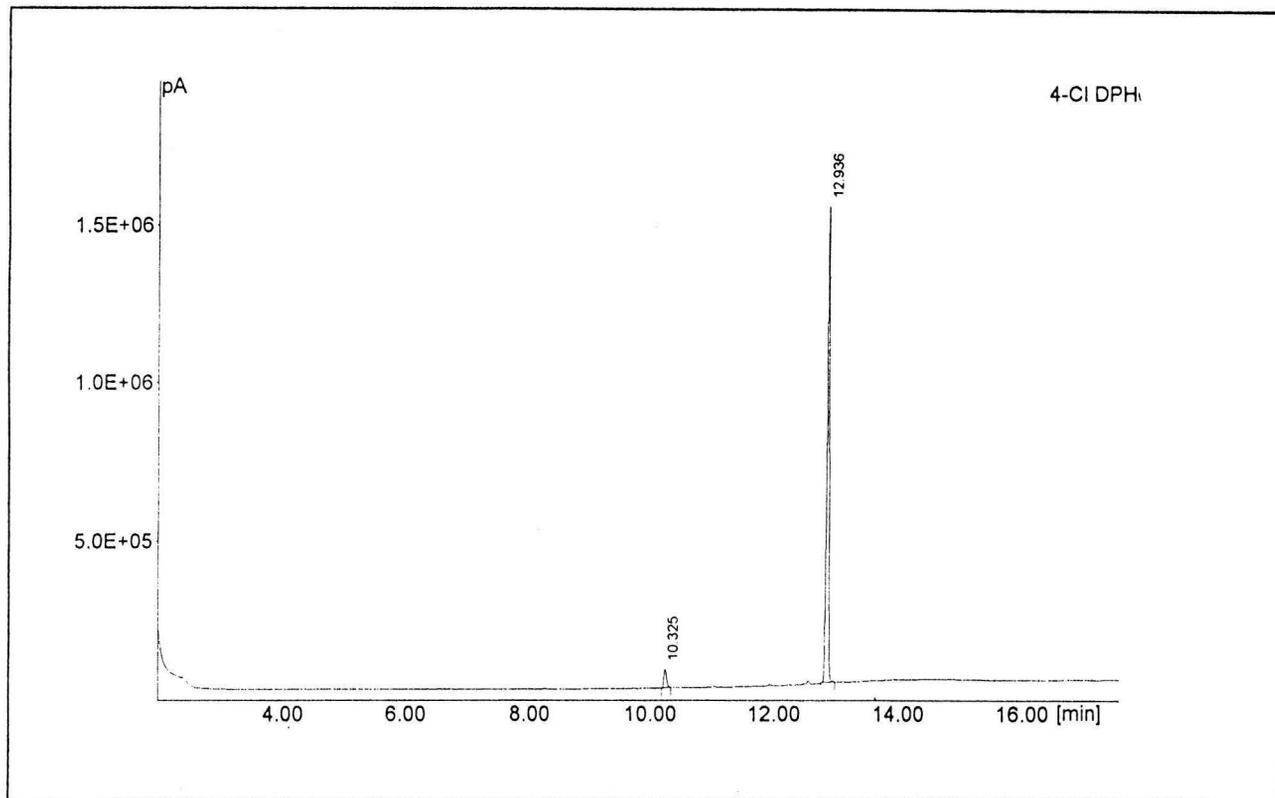
Espectro 11.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)piridina



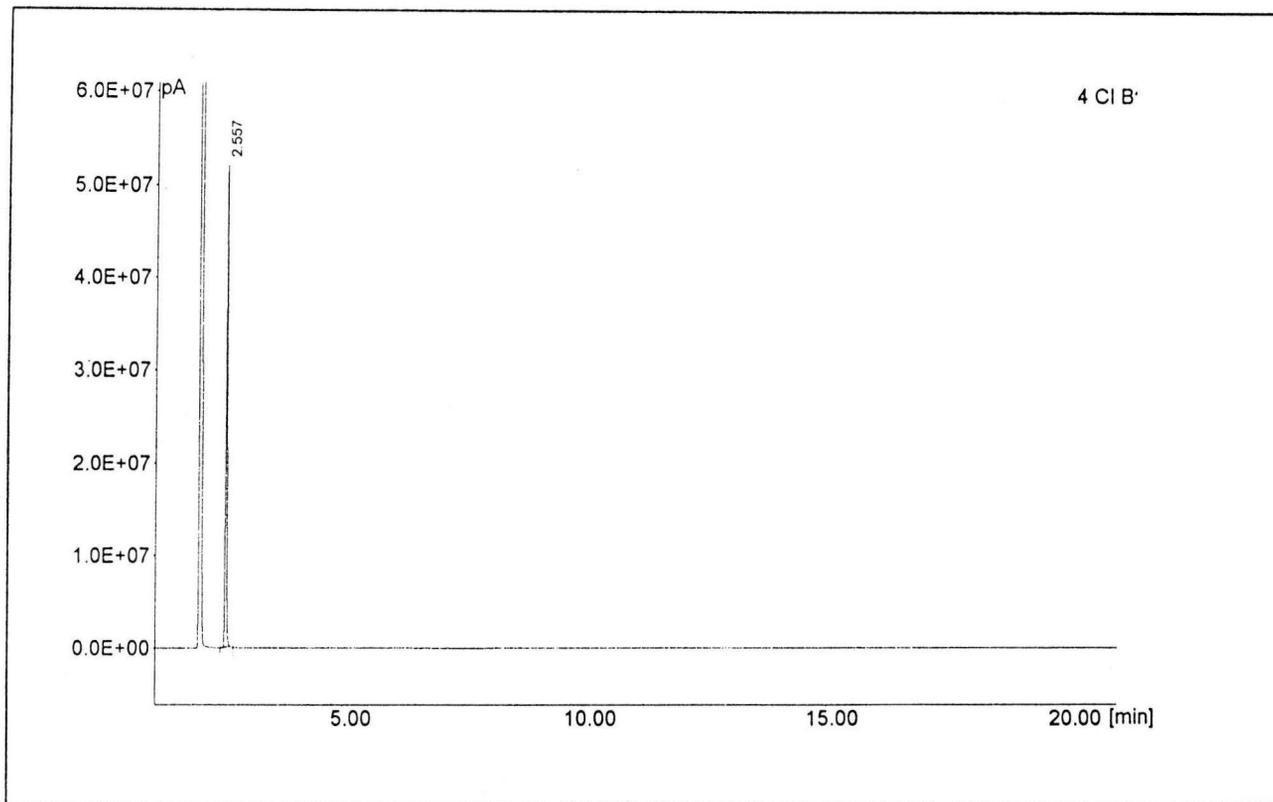
Spectro 12.- 3,5-Dietoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(*p*-metoxifenil)piridina



CROMATOGRAMA 3.- 3,5-Dietoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(4-clorofenil)piridina

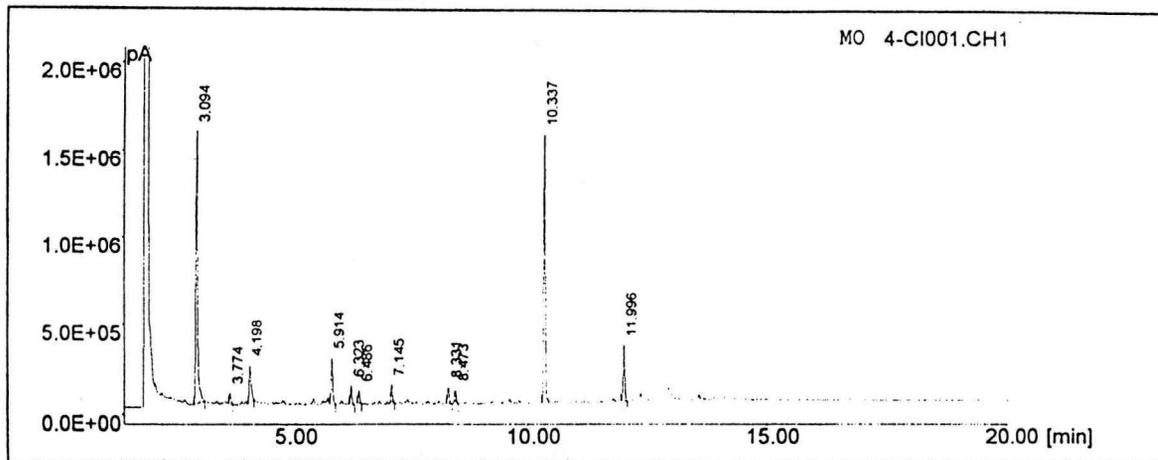


CROMATOGRAMA 2.- 3,5-Dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(4-clorofenil)-1,4-dihidropiridina.



CROMATOGRAMA 1.- 4-clorobenzaldehído

HP3398A GC Chemstation



CROMATOGRAMA 4.- reacción de microondas del 4-clorobenzaldehído