



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ESTUDIO DE LA OXIDACIÓN DE ÉSTERES DE
HANTZSCH *vía* UNA REACCIÓN
TIPO-CANNIZZARO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A:

SAÚL GÓMEZ SÁNCHEZ

ASESORES: Dr. RENÉ MIRANDA RUVALCABA.
cDr. JOEL OMAR MARTÍNEZ



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.



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

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Estudio de la oxidación de ésteres de Hantzsch vía una reacción
tipo-Cannizzaro.

Que presenta ^{el} pasante Saúl Gómez Sánchez

Con número de cuenta: 402049199 para obtener el título de:
Químico

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Mex. a 3 de marzo de 2011

PRESIDENTE Dr. Rene Miranda Ruvalcaba
VOCAL Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
SECRETARIO MC. Olivia Noguez Cordova
1er SUPLENTE Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo
2º SUPLENTE MC. Bernardo Francisco Torres

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

De manera especial dedico esta tesis a mi mamá LAURA SÁNCHEZ, a quien le tengo como muy mi joya preciada del mundo ante los ojos de todos; como amor y ternura incondicional con alta pureza de alma y razón de amar, a ella que forma parte de este logro, a quien le sé como fuerza y apoyo en mis dificultades; formadora y guía de mi interior.

De manera especial también agradezco al resto de mi familia: mi tío Antonio Sánchez, a mi tía Juanita Guzman, a mis primas Isabel y Silvia, a mis sobrinos Juan y Fernanda por el cariño y apoyo brindado; asimismo a mi prima Guadalupe Sinecio y a su familia por su ayuda y los momentos alegres que me otorgaron.

Gracias, a todos mis amigos: Agustín y Jorge Alejo, Alejandro Ayala D., a Juan Manuel Ignacio (I.Q.); Erika Ivonne, Ramón I.Q. y Hernán Cortés Castañeda por este tiempo de gran amistad que hemos llevado, a Evelin mi mejor amiga, a Mirna Perez (descanse en paz), Pedro Padilla un amigo que como él no hay dos, a Chucho, Humberto y al señor Guillermo (EVAE); a Hilda, Isela, Diana Martínez R., Yessica, quienes resultan ser para mí, amigos (as) incomparables y que llenaron mi vida con su forma de ser, y a todos los amigos que la vida me ha puesto enfrente por que han sido el complemento ideal para vivir en plenitud.

También entre otras personas excepcionales y únicas agradezco al Dr. René por su apoyo en este trabajo, su trato afable y cordialidad que al mismo tiempo se expresa en la sección de química orgánica con todas las personas que lo conforman.

De igual manera dedico un especial agradecimiento a Joel Martínez, por su apoyo brindado a lo largo de este trabajo, y por haber compartido sus conocimientos de química en el transcurso de este trabajo, también por el hecho de haber contribuido a mi formación en etapa de estudiante, lo cual le tengo como valor enorme.

Se agradece también al Sr. Draucin por brindar sus servicios al departamento de Química Orgánica en el arreglo y/o composturas del material de laboratorio, mismo que se ocupó eventualmente durante la parte experimental de este trabajo de tesis.

Por último, mi agradecimiento va dirigido a una persona que le tengo gran estima, y la tengo como mujer insondable de amor, hablo de mi amiga la maestra GEMA Ruth Hernandez Villagomez, que la guardo en el corazón permanentemente.

Gracias a todos, de verdad.....

Este trabajo se realizó en el laboratorio L-122 de la sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM bajo la dirección del **Dr. René Miranda Ruvalcaba** y el **cDr. Joel Omar Martínez**.

ÍNDICE

| | Página |
|---|------------|
| GLOSARIO | i |
| INTRODUCCIÓN | iii |
| GENERALIDADES | |
| DIHIDROPIRIDINAS..... | 1 |
| <i>Estructura y estabilidad</i> | 1 |
| <i>Síntesis de las 1,4-dihidropiridinas</i> | 2 |
| CONCEPTO GENERAL DE OXIDACIÓN | 4 |
| REACCIÓN DE CANNIZZARO | |
| <i>Protocolo</i> | 7 |
| <i>Mecanismo de reacción</i> | 8 |
| <i>Aplicaciones</i> | 9 |
| PIRIDINAS | |
| <i>Estructura y estabilidad</i> | 10 |
| <i>Síntesis de las piridinas</i> | 11 |
| <i>Usos y aplicaciones de las piridinas</i> | 13 |
| <i>Importancia farmacológica</i> | 18 |
| HIPÓTESIS | 27 |

OBJETIVOS

| | |
|-----------------------------|----|
| OBJETIVO GENERAL..... | 28 |
| OBJETIVOS PARTICULARES..... | 28 |

DESARROLLO EXPERIMENTAL

| | |
|--|----|
| <i>Materiales químicos y equipos</i> | 29 |
| <i>Primera etapa: Síntesis de las 1,4-dihidropiridinas</i> <i>(Preparación de sustratos)</i> | 30 |
| <i>Segunda etapa: Oxidación de la 1,4-dihidropiridina 1a</i> <i>(Determinación del disolvente y del tiempo de reacción)</i> | 30 |
| <i>Tercera etapa: Oxidación de las dihidropiridinas 2a y 3a</i> <i>(Oxidación de dihidropiridinas que tienen un grupo G</i> <i>electrodonador y electroattractor</i> | 33 |

| | |
|-------------------------|----|
| RESULTADOS | 34 |
|-------------------------|----|

| | |
|--------------------------------------|----|
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 41 |
|--------------------------------------|----|

| | |
|---------------------------|----|
| CONCLUSIONES | 57 |
|---------------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| REFERENCIAS | 58 |
|--------------------------|----|

APÉNDICE

| | |
|--|----|
| <i>Revisión sobre métodos de oxidación de ésteres de Hantzsch</i> <i>para la obtención de piridinas</i> | 65 |
|--|----|

GLOSARIO

ABREVIATURAS Y

SÍMBOLOS

| | SIGNIFICADO |
|-------------------|--|
| ar | Abundancia relativa |
| anh. | Anhidro |
| °C | Grados centígrados |
| <i>ccf</i> | Cromatografía en capa fina |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado |
| CG-EM | Cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas |
| cit P-450 | Citocromo P-450 |
| cols. | Colaboradores |
| δ | Desplazamiento químico |
| DHP | Dihidropiridina |
| DHP's | Dihidropiridinas |
| e ⁻ | Electrones |
| EM | Espectrometría de masas |
| eq. | Equivalentes |
| EtOH | Etanol |
| eV. | Electrón Voltios |
| [H] | Proceso de reducción |
| hrs. | Horas |
| IE | Impacto electrónico |

| | |
|--------------------|--|
| IR | Infrarrojo |
| M ⁺ | Ión molecular |
| MHz | Mega Hertcios |
| min. | Minutos |
| m/z | Relación masa a carga |
| <i>n</i> -hexano | Hexano normal |
| [o] | Proceso de oxidación |
| pf | Punto de fusión |
| PM | Peso molecular |
| ppm | Partes por millón |
| Py | Piridina |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear protónica |
| TA | Temperatura ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |

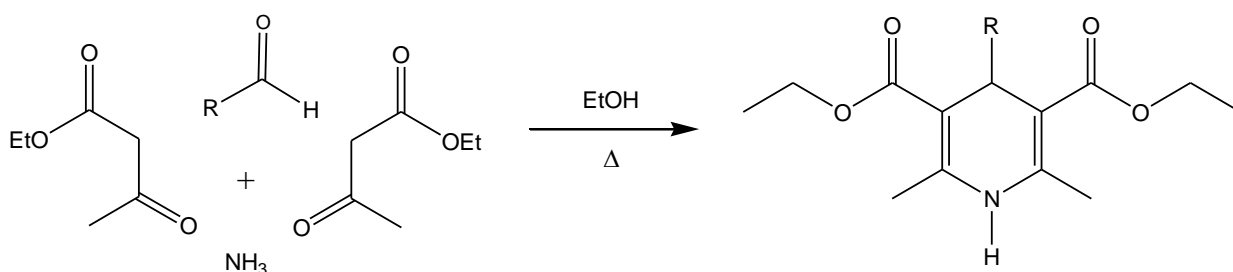
SÍMBOLOS

| | |
|----|-----------------------|
| α- | Alfa |
| β- | Beta |
| Δ | Calentamiento térmico |
| ↑↓ | Reflujo térmico |
| % | Porcentaje |

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo se han estudiado con detenimiento las propiedades de las 1,4-dihidropiridinas, conocidas también como ésteres de Hantzsch, cuyo nombre se adjudica a A. Hantzsch¹ quien estableció en 1882 una ruta fundamental de preparación para dichos compuestos (Esquema 1); en su forma original, ésta es un proceso de ciclocondensación entre un β -cetoéster, un aldehído y una fuente de amoníaco, obteniéndose como producto una 1,4-dihidropiridina que potencialmente se puede oxidar a la piridina correspondiente; dicho proceso está considerado como el método general y el más importante en este campo de investigación.



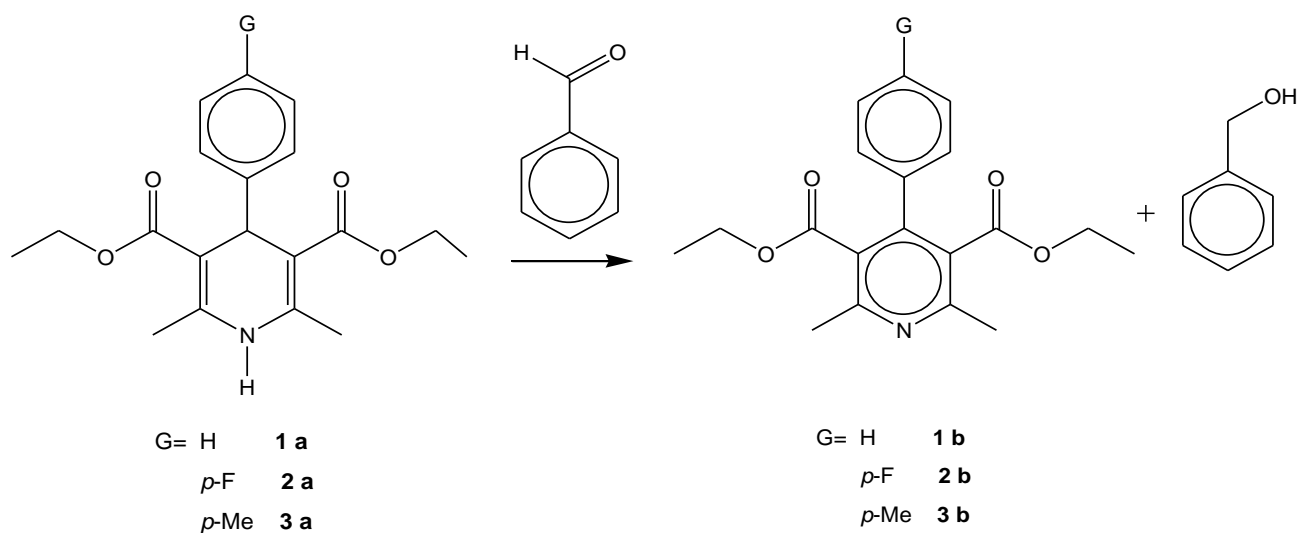
Esquema 1. Obtención de 1,4-dihidropiridinas

Con respecto a lo anterior, ha surgido el interés por estudiar la relación estructura-actividad de las 1,4-dihidropiridinas como es el caso de la Nifedipina, la Felodipina, la Nicardipina, etc. que son fármacos cardiovasculares que exhiben una acción antagonista del calcio.⁸⁵⁻⁹¹

Por otro lado, las 1,4-dihidropiridinas pueden experimentar varias reacciones, la más importante dentro de éstas es la oxidación, que consiste en la pérdida de dos hidrógenos en las posiciones 1 y 4 del anillo heterocíclico, lo cual consecuentemente origina su aromatización convirtiéndose en la respectiva piridina; al respecto, en el transcurso del tiempo se ha podido encontrar en las piridinas numerosas funciones que son de gran importancia,¹⁸ y lo son más aun puesto que existen compuestos bioactivos que tienen un sistema piridínico en su estructura molecular y

que son necesarios para que se realicen correctamente ciertas funciones en el organismo del ser humano.³¹

Con relación a lo mencionado en los párrafos anteriores, en el presente trabajo se describe primeramente la obtención de una serie homóloga de 1,4-dihidropiridinas (**1-3a**), las cuales, mediante una posterior reacción de oxidación empleando benzaldehído, da lugar a las correspondientes piridinas (**1-3b**) (Esquema 2), manifestándose un proceso *vía* una reacción tipo-Cannizzaro.



Esquema 2. Proceso de oxidación de 1,4-dihidropiridinas *vía* una reacción tipo-Cannizzaro

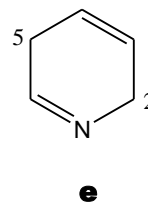
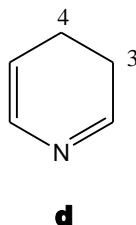
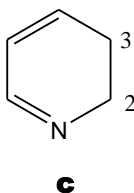
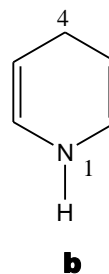
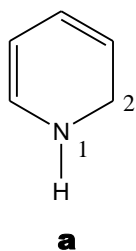
GENERALIDADES

GENERALIDADES

DIHIDROPIRIDINAS

Estructura y estabilidad

Teóricamente existen cinco isómeros estructurales de dihidropiridinas (Esquema 3), sin embargo las más comúnmente encontradas son las 1,2-dihidropiridinas (**a**) y las 1,4-dihidropiridinas (**b**); esto se debe a que dichas estructuras involucran un par de electrones libres del heteroátomo en los sistemas con electrones π del anillo, constituyendo así estructuras de resonancia más estables.²

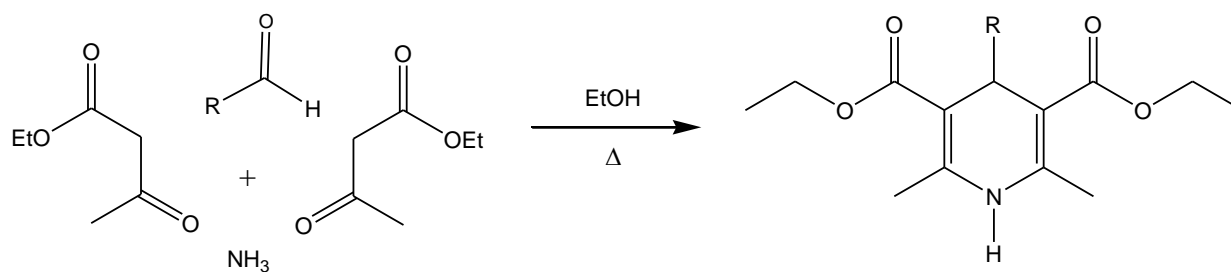


Esquema 3. Estructuras de dihidropiridinas

Con respecto a la estabilidad de las dihidropiridinas, se han realizado estudios especializados en las reacciones de equilibrio³ y transferencia de hidruro⁴ los cuales manifestaron que las 1,4-dihidropiridinas son termodinámicamente más estables que sus correspondientes isómeros 1,2; 2,3; 3,4 y 2,5.

Síntesis de las 1,4-dihidropiridinas

Existen varios métodos para la preparación de las 1,4-dihidropiridinas, pero el más ampliamente utilizado es el que desarrolló originalmente A. Hantzsch¹ en 1882, designado actualmente como el método general para la preparación de 1,4-dihidropiridinas (Esquema 4).

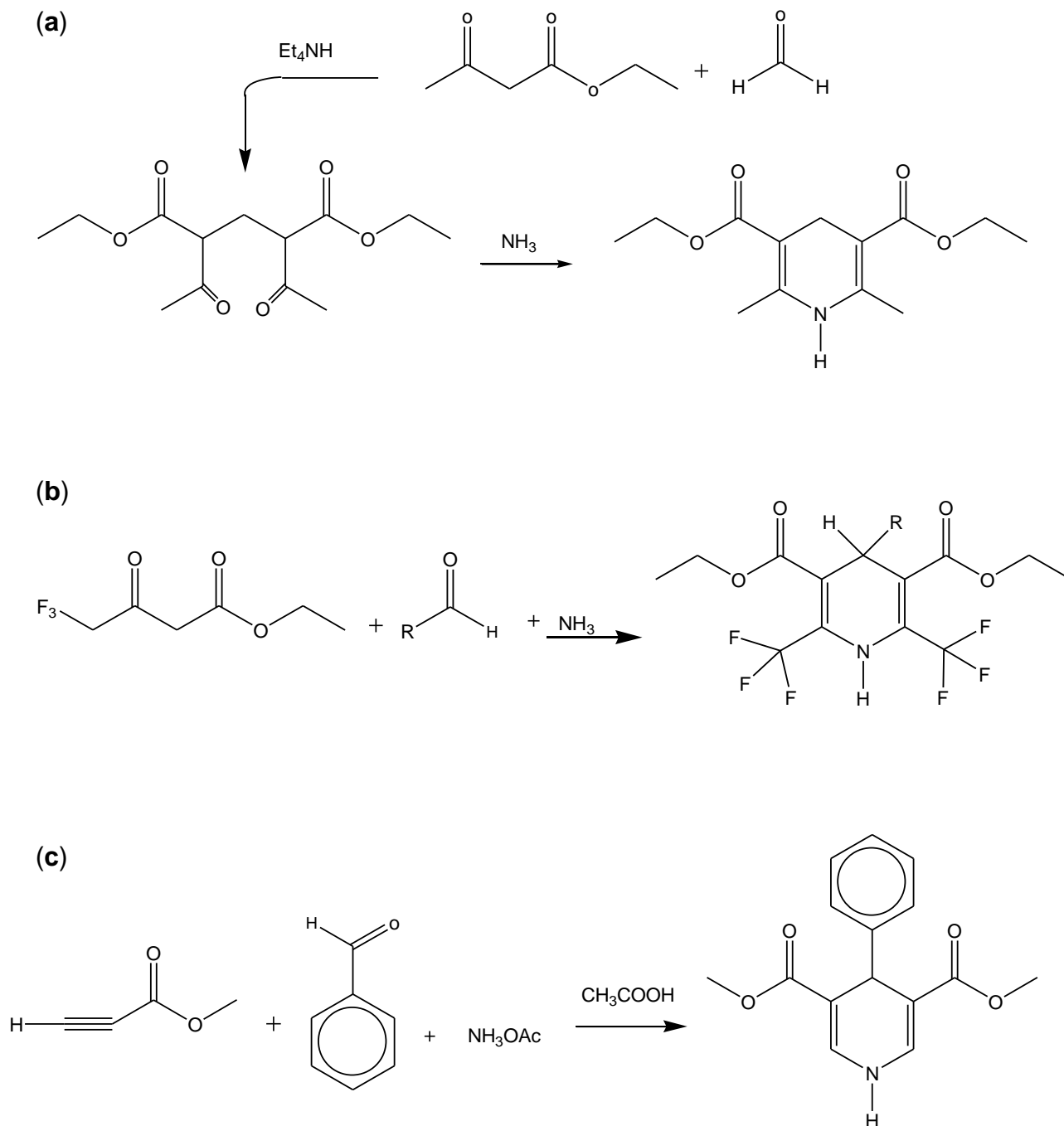


Esquema 4. Método general de obtención de 1,4-dihidropiridinas

Con respecto a lo anterior, la síntesis de Hantzsch ha sido objeto de estudio a través del tiempo, asimismo han surgido paralelamente modificaciones de ésta en las cuales se utilizan distintos sustratos derivados y/o análogos, sin embargo su forma de síntesis no se aparta del todo del método clásico general.

Entre algunos ejemplos de modificaciones y/o variaciones de reactivos en la síntesis de Hantzsch son los que a continuación se mencionan, cuyos productos son derivados de 1,4-dihidropiridinas; el empleo de 1,5-dicetonas en presencia de amoniaco (**a**)² ejemplifica lo anteriormente expuesto, también, otro ejemplo, lo enmarca la introducción del reactivo 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo con amoniaco

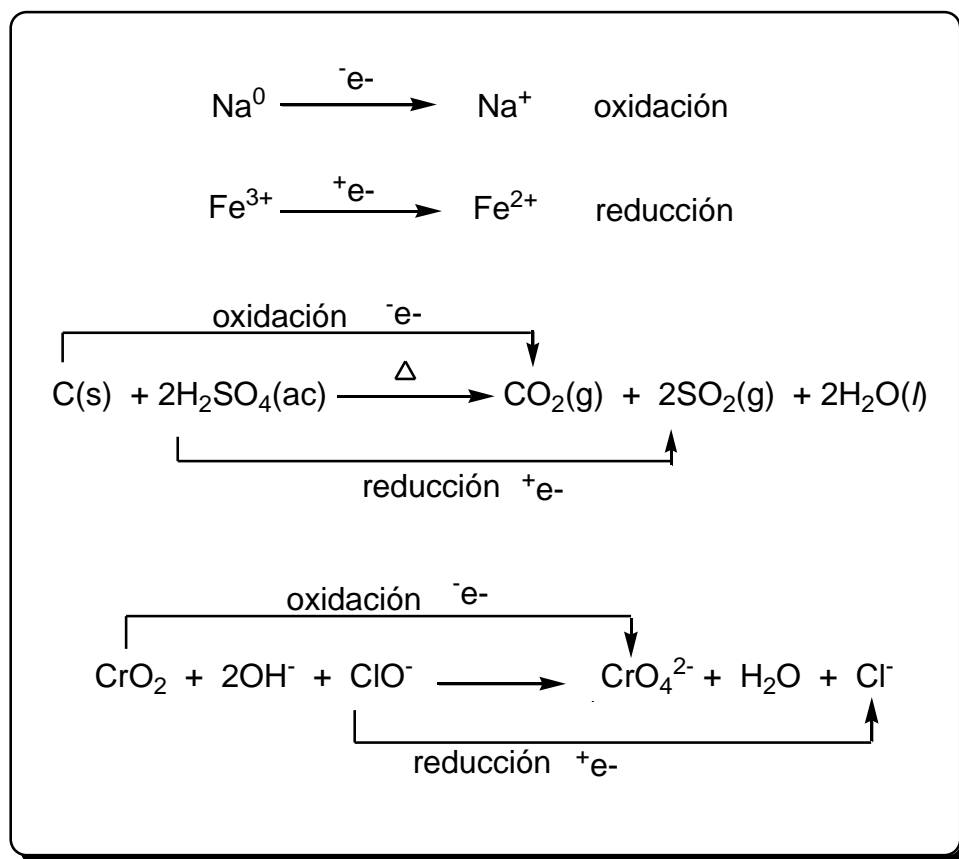
y un aldehído los cuales generan un derivado de 1,4-dihidropiridina **(b)**,⁵ por otro lado, el uso de propiolato de metilo con un aldehído aromático y acetato de amonio en ácido acético constituye un claro ejemplo de modificaciones en síntesis de Hantzsch **(c)**⁵ (Esquema 5).



Esquema 5. Ejemplos de las modificaciones realizadas en la síntesis de Hantzsch.

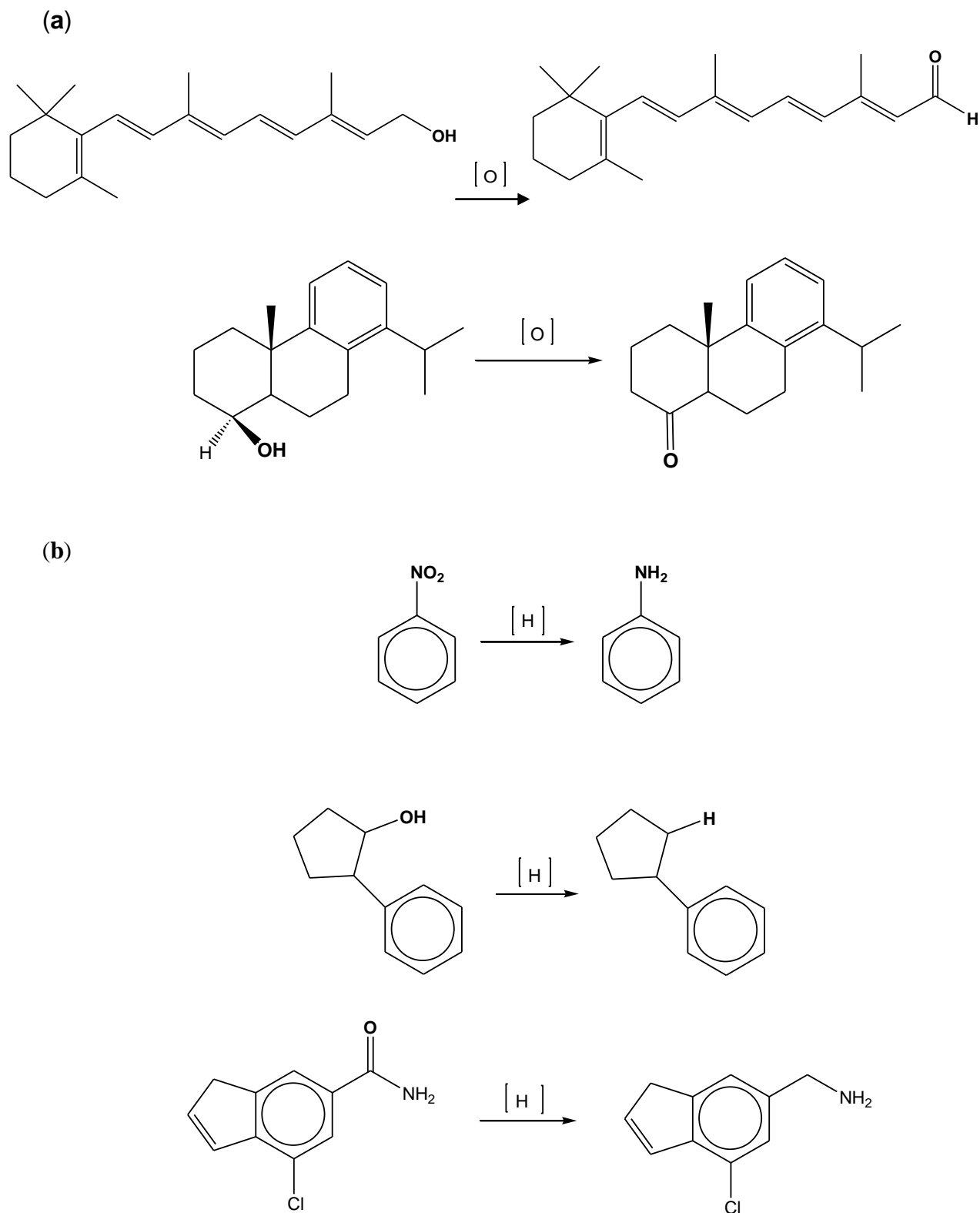
CONCEPTO GENERAL DE OXIDACIÓN

En el contexto de la química inorgánica se define a la oxidación como la “pérdida” de electrones por un átomo, ión o una molécula; mientras que la reducción es descrita como la “ganancia” de electrones por un átomo, ión o molécula (Esquema 6).⁶



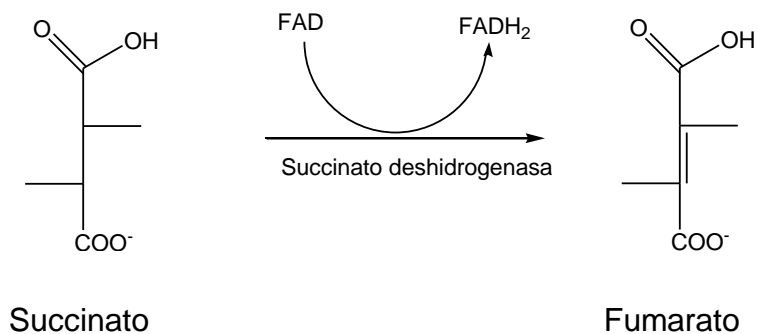
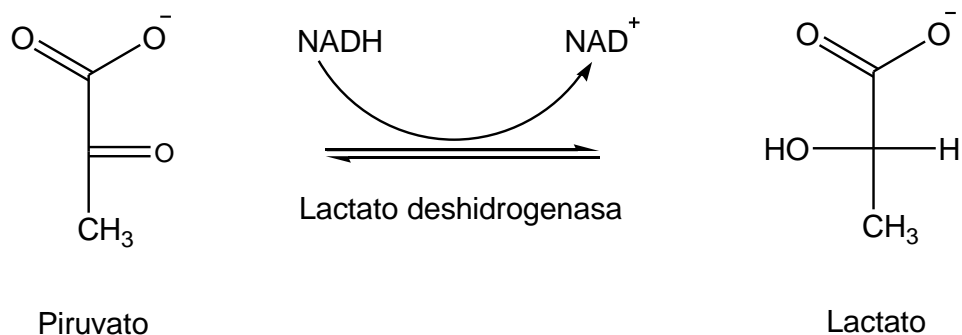
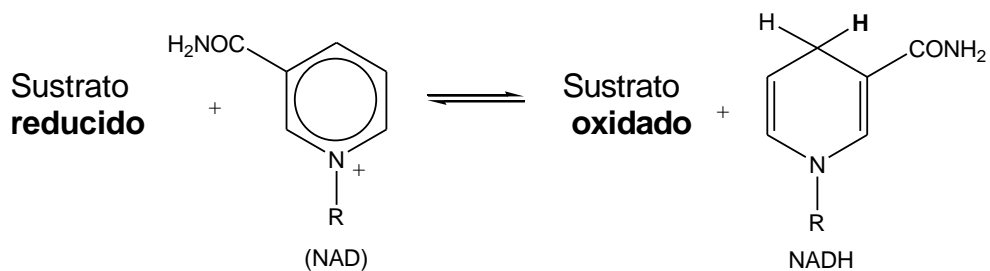
Esquema 6. Óxido-reducción en química inorgánica

Por otro lado, en reacciones orgánicas, la oxidación y la reducción⁷ son reacciones comunes, en donde: si (a) una molécula gana oxígeno y/o pierde hidrógeno entonces se dice que la molécula se ha oxidado y (b) cuando pierde oxígeno y/o gana hidrógeno entonces se trata de una reducción (Esquema 7).



Esquema 7. Ejemplos de reacciones de óxido-reducción en química orgánica

A nivel bioquímico las reacciones de óxido-reducción implican la transferencia de un electrón que se hace por medio de los átomos de hidrógeno; durante la transferencia participan enzimas, proteínas, etc. que fungen como transportadores de electrones, es así, entonces, que una deshidrogenación equivale a una oxidación⁸ (Esquema 8).

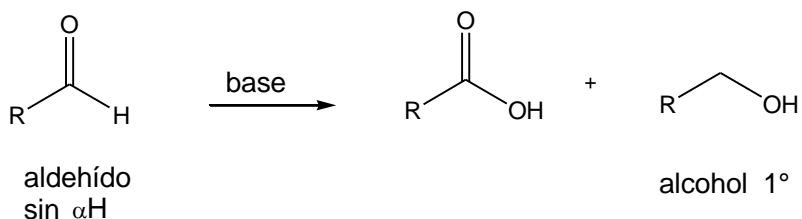


Esquema 8. Ejemplos de óxido-reducción bioquímica

REACCIÓN DE CANNIZZARO

Protocolo

Básicamente se describe la reacción de Cannizzaro⁹ como la desproporción de un aldehído en medio básico, este medio comprende el uso de bases fuertes como alcóxidos, hidróxidos de metales alcalinos en solución etanólica, también se emplean suspensiones de disolventes inertes a temperaturas altas, o bien, amidas en amoniaco líquido; así, el resultado de esta reacción es la formación de una sal de ácido carboxílico y un alcohol primario de cuyos productos normalmente se obtiene un 50% de rendimiento en cada uno (Esquema 9), sin embargo este tipo de reacción se restringe a aldehídos que carecen de α -hidrógenos y que por ende no pueden dar origen a productos de condensación aldólica. En términos generales la reacción de Cannizzaro involucra la transferencia intermolecular de un hidruro.



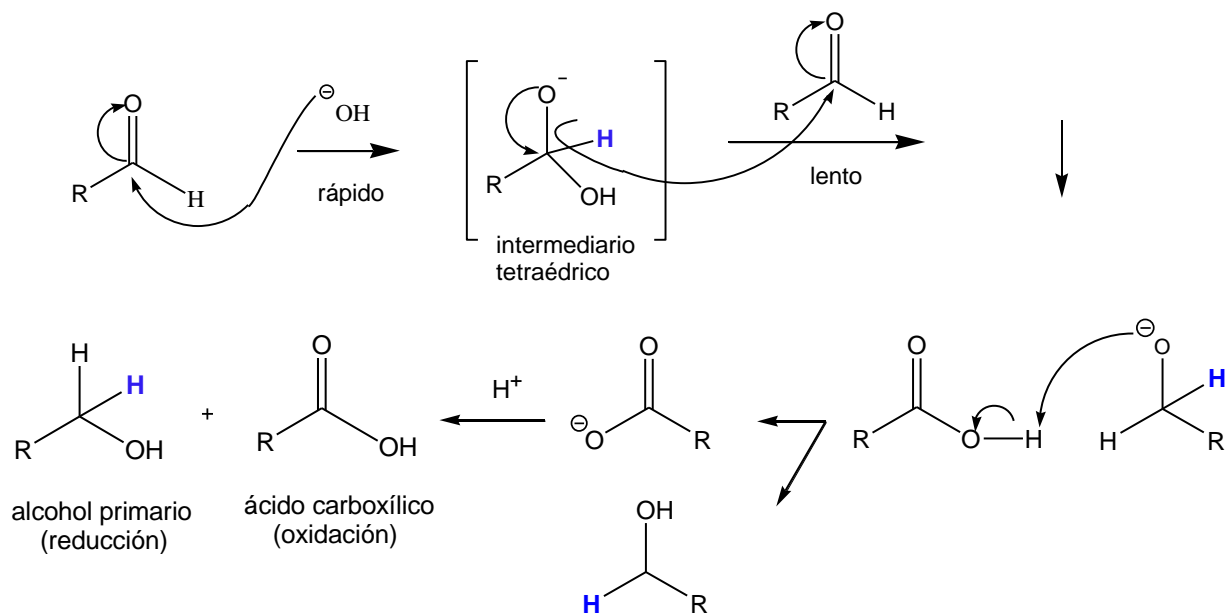
Esquema 9. Reacción general de Cannizzaro

Por otro, lado existe una variación de la reacción de Cannizzaro que permite la obtención en altos rendimientos del alcohol primario correspondiente, en este caso se emplea un determinado aldehído y se realiza la reacción con un exceso de formaldehído, donde este último se oxida a ácido fórmico casi en su totalidad durante el proceso y simultáneamente se reduce el otro aldehído a su alcohol respectivo, esta variación se ha designado como reacción cruzada de Cannizzaro; en relación con lo anterior, cabe mencionar que se han realizado modificaciones en esta reacción en cuanto a condiciones experimentales de trabajo; por ejemplo, se han efectuado reacciones con glioxales en presencia de un apropiado catalizador ácido de Lewis dando lugar a una reacción intramolecular de Cannizzaro misma que presenta estereoselectividad produciendo directamente α -hidroxiésteres⁹; de igual

manera se ha efectuado dicha reacción empleando irradiación con microondas a ultrasonido (ambos en ausencia de disolventes); igualmente en la reacción cruzada de Cannizzaro se ha utilizado procesos fase-gas, foto inducción y catálisis con ácidos de Lewis. En el caso de nitrobenzaldehídos, también se han hecho reaccionar con γ - Al_2O_3 /microondas en presencia de bases como NaOH y $\text{Ba}(\text{OH})_2$ para obtener alcoholes y ácidos carboxílicos, sin embargo no son condiciones adecuadas para aldehídos alifáticos.

Mecanismo de reacción

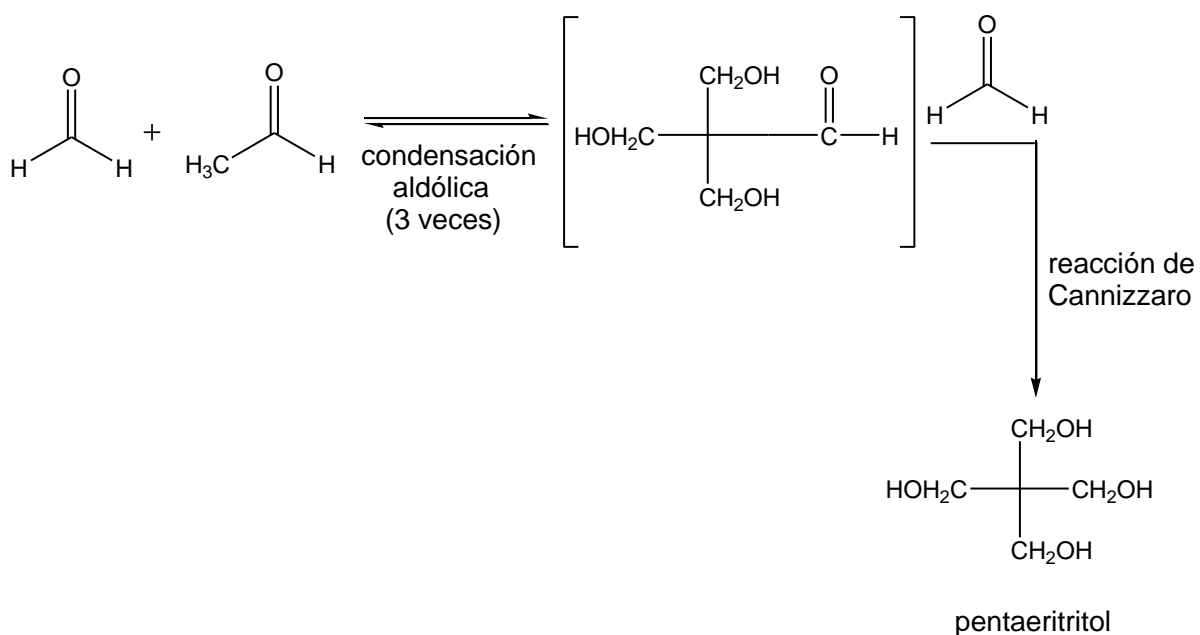
La propuesta del mecanismo de reacción de Cannizzaro comprende como primer paso la adición nucleofílica del ión hidróxido al grupo carbonilo del aldehído que produce un intermediario tetraédrico inestable; el carácter electrodonador fuerte del oxígeno facilita la habilidad en la molécula para desplazar el hidrógeno aldehídico con su par de electrones (ion hidruro) a una segunda molécula de aldehído en la cual, posteriormente se forma un alcóxido que abstrae al hidrógeno del ácido carboxílico (generado a partir del intermediario tetrahédrico), de esta manera se protona el alcóxido y a su vez se produce un ión carboxilato que también eventualmente se protona formando así dos productos; un ácido carboxílico y el respectivo alcohol primario,⁷ tal como se muestra en el Esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo propuesto de la reacción de Cannizzaro

Aplicaciones

Una de las aplicaciones en la cual toma parte la reacción de Cannizzaro es en la síntesis del pentaeritritol (2,2-bis-hidroximetil-1,3-propanodiol) a partir de acetaldehído y formaldehído. Este tipo de síntesis constituye una combinación interesante ya que ocurre una condensación aldólica y la reacción de Cannizzaro en el transcurso del proceso (Esquema 11). El pentaeritritol se utiliza en la fabricación de detergentes para uso doméstico, para la producción de explosivos, además en medicina funge como vasodilatador en forma de tetranitrato de pentaeritritol.⁹



Esquema 11. Síntesis del pentaeritritol

La reacción intramolecular de Cannizzaro catalizada por Yb(OTf)₃ promueve la síntesis de ésteres isopropílicos y ácidos α -hidroxiarilacéticos partiendo de compuestos arilgloxal y arilmetilcetonas, respectivamente; lo anterior conduce a derivados de ácido mandélico, los cuales son utilizados en la industria cosmética especialmente en afecciones de la piel tal como acné e hiperpigmentación; otros derivados sustituidos de ácidos α -hidroxiarilacéticos se ocupan como intermediarios sintéticos de varios compuestos naturales y semisintéticos biológicamente activos como las prostaglandinas.⁹

PIRIDINAS

Estructura y estabilidad

La piridina es un sistema heterocíclico análogo al benceno en términos de estructura y estabilidad general, el sistema aromático tiene una conjugación cíclica la cual se deduce por su energía de estabilización de 21kcal/mol¹⁰ y por las longitudes del enlace C-C y C-N que son intermedias entre las observadas para dobles enlaces y enlaces sencillos;¹¹ este sistema posee cinco átomos de carbono y un átomo de nitrógeno con un par de electrones que es perpendicular al sistema conjugado, dichos átomos se encuentran en un plano hexagonal cuya hibridación es sp^2 y geometría es trigonal, de esta manera se encuentran los seis pares de electrones π disponibles para formar un orbital molecular deslocalizado y estable en la molécula de la piridina¹² (Figura 1).

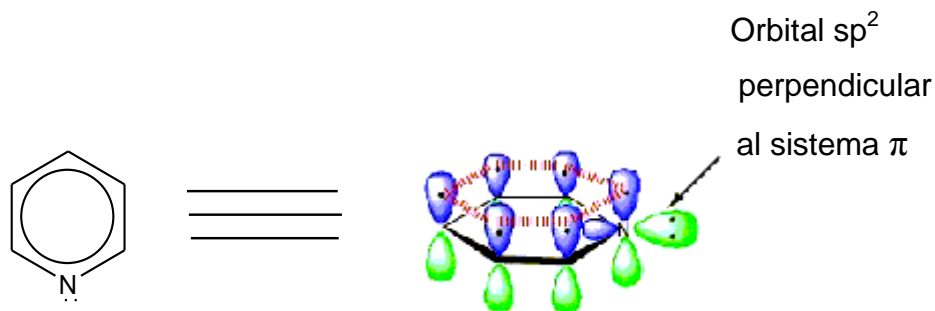
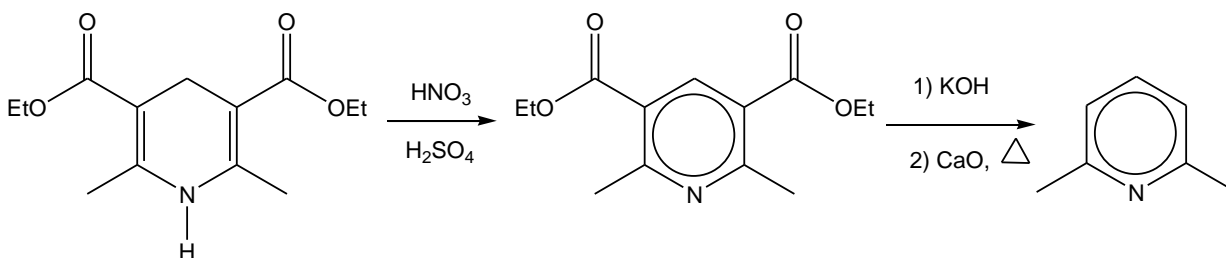


Figura 1. Estructura de la piridina

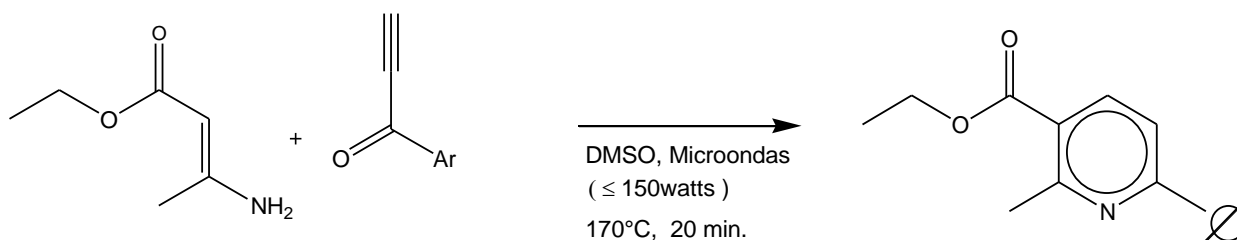
Síntesis de piridinas

Aunque se conocen diversos métodos de síntesis para obtener derivados de la piridina,¹³ muchos de éstos se obtienen con mayor facilidad mediante sustitución de otras más sencillas;¹⁴ no obstante la síntesis de piridinas por deshidrogenación oxidativa ha generado interés en el área de la química orgánica debido a la actividad en los sistemas biológicos de éstas. Este método de oxidación de 1,4-dihidropiridinas ha resultado eficaz para la preparación de piridinas, por lo cual se ha empleado con mayor frecuencia y se han variado los agentes oxidantes, un ejemplo de obtención de piridinas por deshidrogenación oxidativa es donde se utiliza una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico como agentes oxidantes¹⁵ tal y como se muestra en el Esquema 12.



Esquema 12. Obtención de piridinas sustituidas por deshidrogenación oxidativa empleando mezclas sulfonítricas.

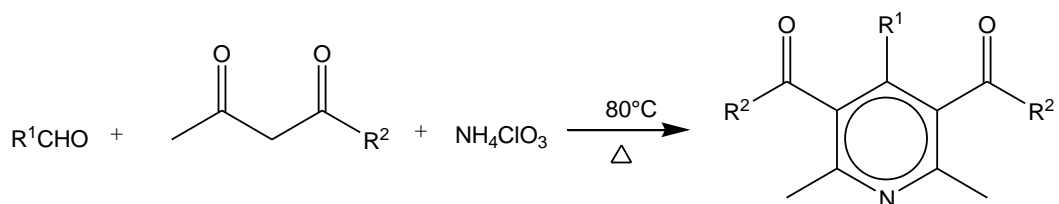
Cabe señalar que la síntesis directa sigue siendo un método optativo y asequible en la obtención de piridinas. Un ejemplo que ilustra este tipo de síntesis es el trabajo realizado por Bagley M. C.; y cols., en el cual obtienen derivados de piridina en un solo paso bajo condiciones de microondas.¹⁶ (Esquema 13).



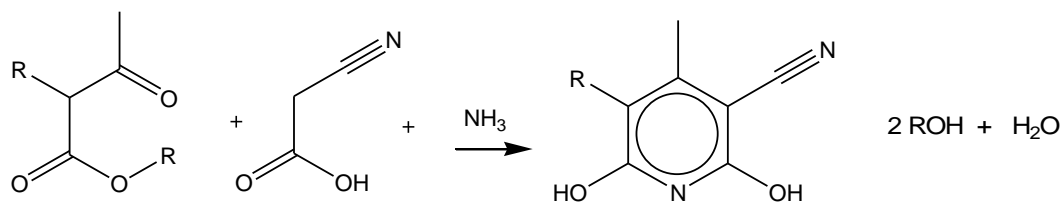
Esquema 13. Síntesis directa de un derivado de piridina bajo condiciones de microondas

De igual manera se han desarrollado otros métodos de obtención de piridinas, como el realizado por Nasr-Esfahani y cols.¹⁷ **(a)** quienes emplean un aldehído, compuestos β -dicarbonílicos y clorato de amonio aplicando una temperatura de 80°C. Asimismo la síntesis de Guareschi-Thorpe¹⁷ **(b)** hace alusión a los tipos de síntesis mencionadas con antelación, (Esquema 14).

(a)



(b)



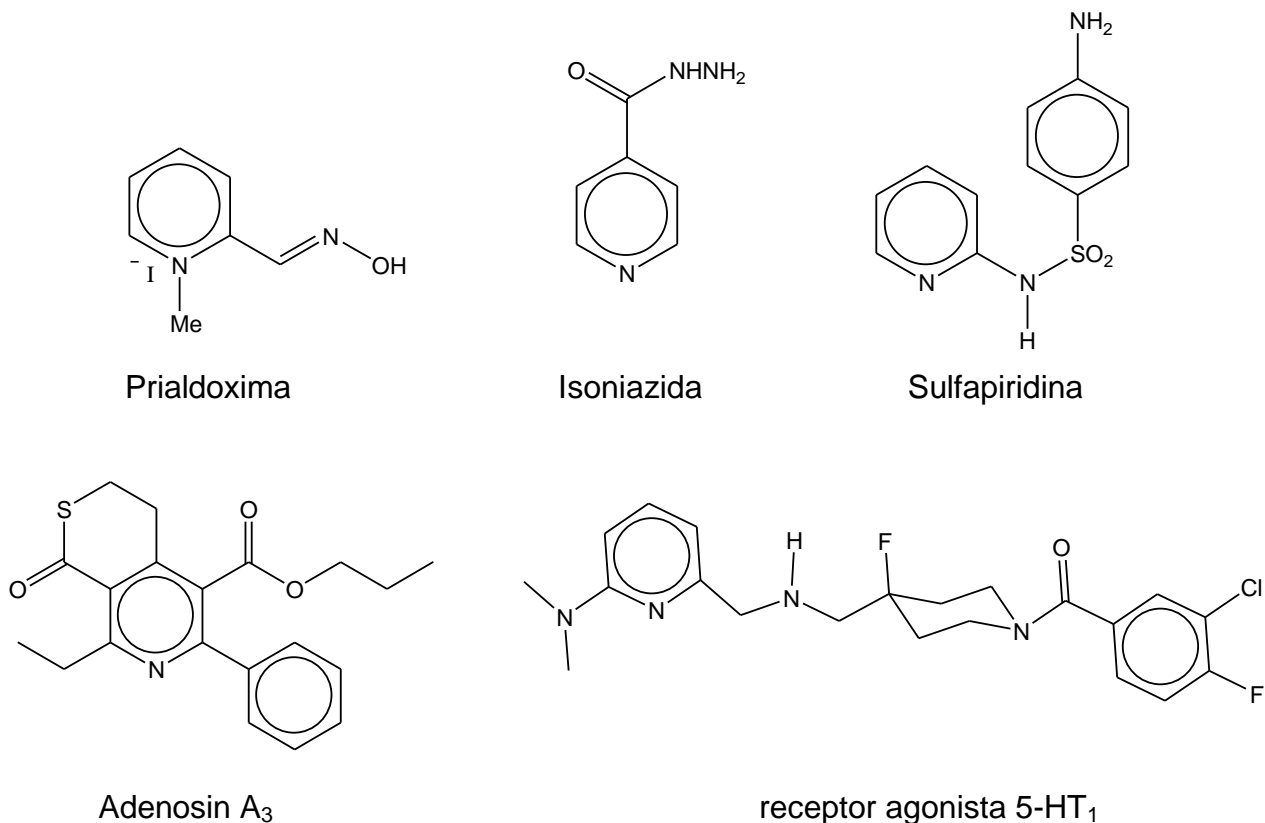
Esquema 14. Ejemplos de síntesis directa de derivados de piridina donde se emplean reactivos y condiciones distintos.

Usos y aplicaciones de las piridinas

Las piridinas han asumido un importante papel en el campo de la química, tanto por efectuar reacciones orgánicas, como por las funciones que realizan en sistemas biológicos; es por eso que la piridina tiene diversas aplicaciones en diferentes subáreas de la química.

Área farmacéutica

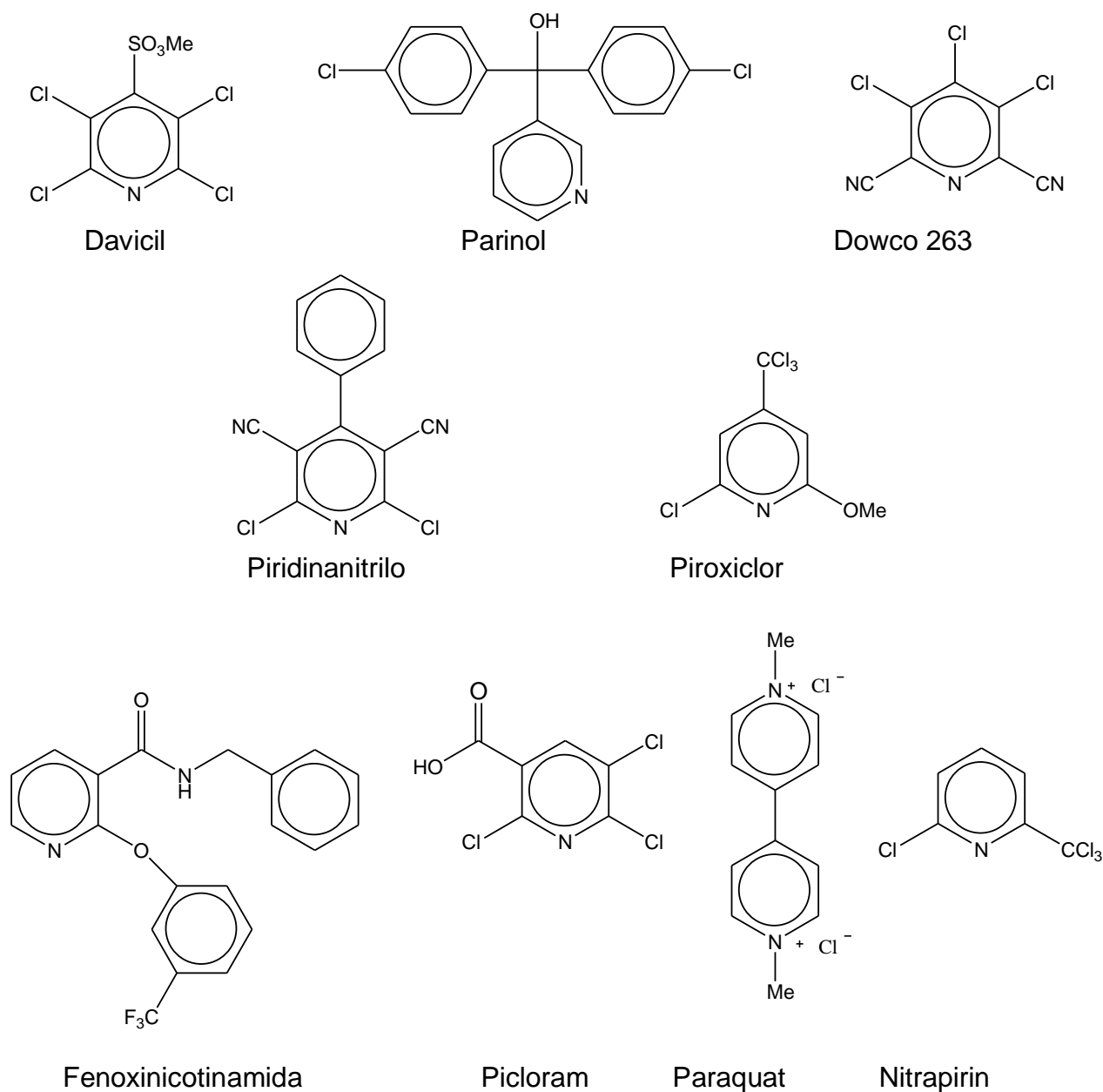
En esta área la piridina se ha convertido en un compuesto de gran interés, ya que se han sintetizado muchos derivados de la piridina a partir de su estructura base,^{18,19} dentro de estos derivados se encuentran: la Prialdoxima, que es un antídoto contra venenos, la Isoniazida, la cual se emplea para el tratamiento contra la tuberculosis, la Sulfapiridina, que funge como antibacterial, el receptor antagonista Adenosin A₃ que posee actividad antiinflamatoria y antiasmática o el receptor agonista 5-HT_{1A} el cual funge como antidepresivo (Esquema 15).²⁰⁻²⁵



Esquema 15. Ejemplos de algunos derivados de la piridina empleados en el área farmacéutica

Agroquímica

Por otro lado, en la agroquímica, las piridinas han tenido gran participación por su acción fungicida como en el caso del Davicil, el Parinol, el Dowco 263, el Piridinanitrilo, el Piroxiclor, etc.; sin embargo existen derivados de la piridina que tienen otras funciones, entre ellos la Fenoxinicotinamida, el Picloram y el Paraquat que son herbicidas ó el nitrapirin que es bactericida (Esquema 16).²⁶



Esquema 16. Ejemplos de derivados de piridina empleados en el área agroquímica

Aplicaciones a nivel industrial

El papel que desempeña la piridina en la industria ha sido significativo en el avance de la tecnología ya que algunos derivados de la piridina se emplean como adhesivos,²⁷ otros, son polímeros, como la Vinilpiridina que se ocupa como recolector de ácidos, agente de soporte para llevar a cabo reacciones de óxido-reducción y como material para separaciones químicas²⁸ (Figura 2).

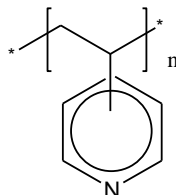


Figura 2. Polímero de la Vinilpiridina

Usos en medicina

En esta área han tenido gran relevancia las propiedades de las piridinas por su acción antibacterial, antipalúdica, por su actividad antiviral, antiproliferativa, antihipóxica y antiisquémica,²⁹ por ejemplo, algunas de estas propiedades las presentan las 1*H*-pirazolo [3,4-*b*] piridinas³⁰ (Figura 3).³⁰

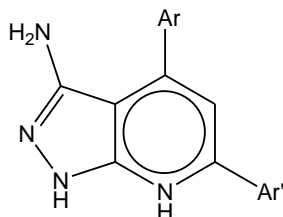


Figura 3. Estructura de las 1*H*-pirazolo [3,4-*b*] piridinas

Otros derivados usados en medicina son los analépticos (agentes o medicamentos restauradores) inespecíficos, que tienen la facultad de producir un estímulo difuso del sistema nervioso central, un ejemplo de un derivado de la piridina que realiza este efecto es la dietilamida del ácido nicotínico (Figura 4).³¹

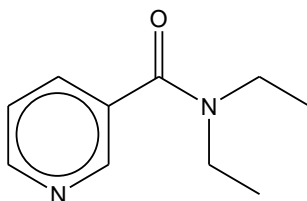


Figura 4. Dietilamida del ácido nicotínico

Otras aplicaciones

Finalmente cabe mencionar que, la utilidad aprovechable de la piridina ha alcanzado a cubrir ciertas expectativas a nivel laboratorio en síntesis orgánicas, por ejemplo el derivado 4-dimetilaminopiridina (DAMP) (Figura 5), se emplea en procesos a escala para reacciones de acilación y en la activación de ácidos carboxílicos.³² Asimismo, la piridina se utiliza como disolvente, específicamente se emplea con otros agentes oxidantes como el trióxido de cromo para efectuar la oxidación de algunas moléculas orgánicas.³³

Sin embargo las funciones de las piridinas ocupan también un lugar importante en los sistemas biológicos, ya que tienen biodisponibilidad como vitaminas, por tal motivo se han sintetizado industrialmente estas vitaminas para su ingesta frecuente, por ejemplo la Piridoxina (vitamina B₆)²⁰ (Figura 6), cuyas funciones son: metabolizar aminoácidos y grasas, de igual manera evita la dermatitis y las posibles alteraciones en el crecimiento del ser humano por ausencia de ésta.³¹

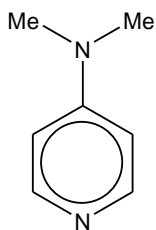


Figura 5. DAMP

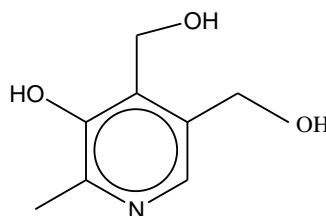
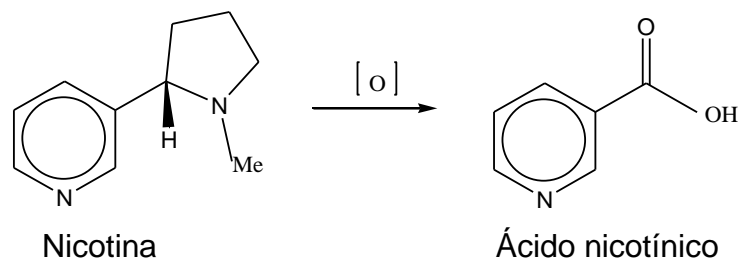


Figura 6. Piridoxina

La piridina se encuentra también en alcaloides, tal es el caso de la Nicotina que es un alcaloide del tabaco, el cual, potencialmente se oxida a Ácido nicotínico, mismo que es aprovechado también en la industria farmacéutica (Esquema 17).



Esquema 17. Obtención de ácido nicotínico por oxidación de nicotina

Importancia farmacológica

Con la síntesis de las 1,4-dihidropiridinas ha surgido un interés por el estudio de su actividad farmacológica, dichos estudios han revelado que estos compuestos fungen como fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares^{34,35} como la hipertensión, la arritmia cardiaca y la angina de pecho, debido a que presentan una gran actividad antagonista del calcio;³⁶⁻⁴² es decir, bloquean la entrada de este ión en la subunidad α_1 del canal L en el músculo liso vascular o miocardio, propiciando una vasodilatación, misma que disminuye la resistencia vascular periférica. Existen tres grupos principales de antagonistas de calcio de acuerdo a su estructura:

- Derivados de la fenilalquilamina por ejemplo: el Verapamil (Figura 7), Ludopamil.
- Benzotiazepinas por ejemplo: el Diltiazem (Figura 8).
- Derivados de la 1,4-dihidropiridina por ejemplo: la Nifedipina, Felodipina, Nicardipina, Amlodipina, Nimodipina (Esquema 18).

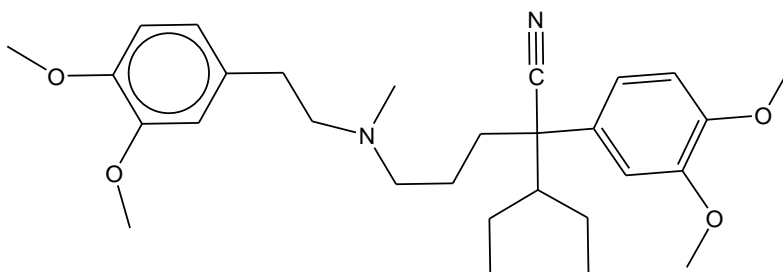


Figura 7. Verapamil

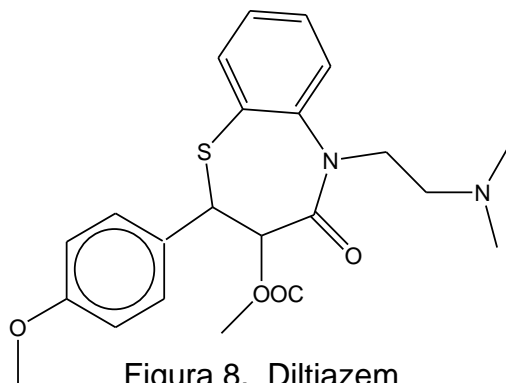
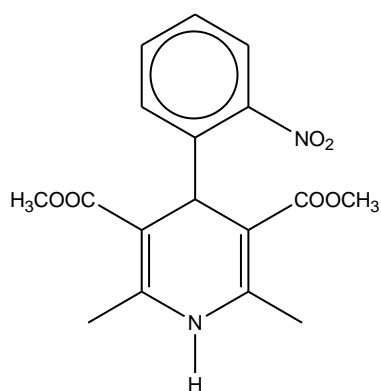
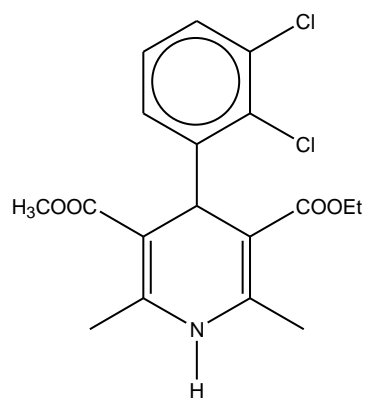


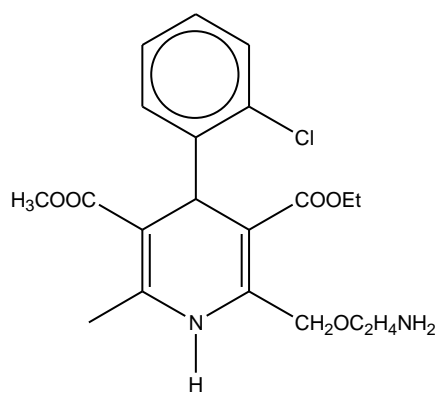
Figura 8. Diltiazem



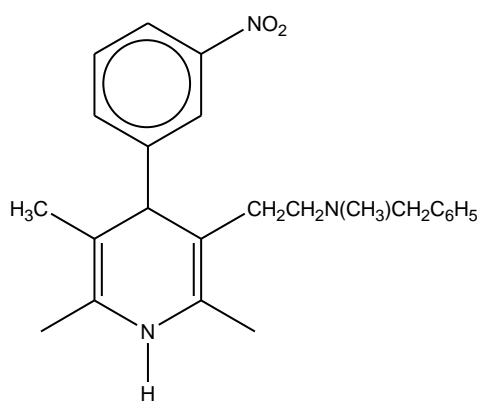
Nifedipina



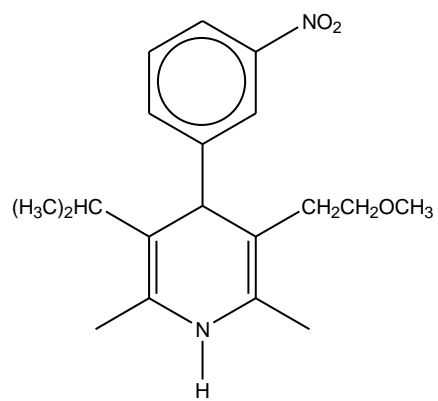
Felodipina



Amlodipina



Nicardipina



Nimodipina

Esquema 18. Ejemplos de derivados de la 1,4-dihidropiridina

La síntesis de las dihidropiridinas y piridinas, pero, principalmente la oxidación de las primeras, favoreció fortuitamente una creciente atención a la investigación de sus propiedades farmacológicas,⁴³⁻⁴⁸ debido a la manifestación inherente de su actividad biológica con la estructura molecular que poseen.

Por lo anterior, los múltiples estudios realizados acerca de la actividad biológica de las dihidropiridinas dieron lugar al descubrimiento del metabolismo oxidativo de estos compuestos por acción catalítica del citocromo P-450,⁴⁹⁻⁵³ enzima presente en los seres vivos y responsable de muchos procesos metabólicos.

Al respecto, se han realizado experimentos de oxidación *in vivo* de algunas dihidropiridinas como la Nifedipina y Felodipina entre otras, con la enzima P-450IIIA 4 (enzima perteneciente a la familia del cit P-450) en preparaciones microsomales de hígado humano.⁵⁴ De acuerdo a los resultados experimentales de éste y otros trabajos realizados, se concluyó formalmente algunos aspectos importantes que contribuyeron significativamente al entendimiento del proceso de oxidación de los ésteres de Hantzsch, entre ellos: la enzima P-450 es el catalizador oxidativo principal de las 1,4-dihidropiridinas entre otras moléculas en los seres humanos;⁵⁵ que dicha catálisis oxidativa origina la formación de las piridinas correspondientes; y por último, que el mecanismo de oxidación involucra un proceso redox el cual implica una transferencia de electrón-protón.⁵⁶⁻⁵⁹ Este último argumento sirvió como modelo análogo para elucidar el modo de acción del dinucleótido de nicotinamida en la reacción redox del NAD y NADP,^{60,61} (Figuras 9 y 10 respectivamente).

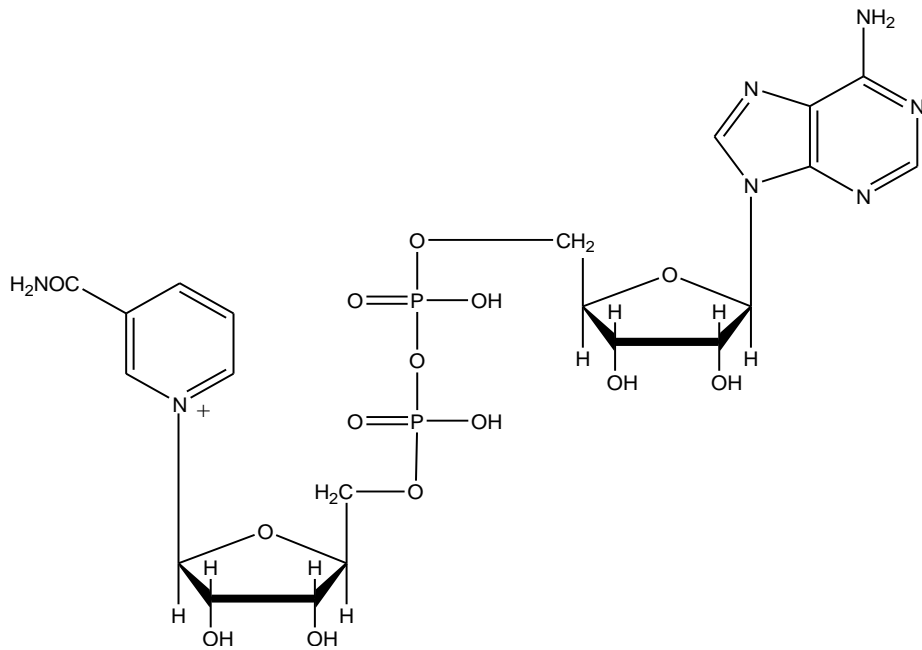


Figura 9. Adenin dinucleótido de nicotinamida (NAD)

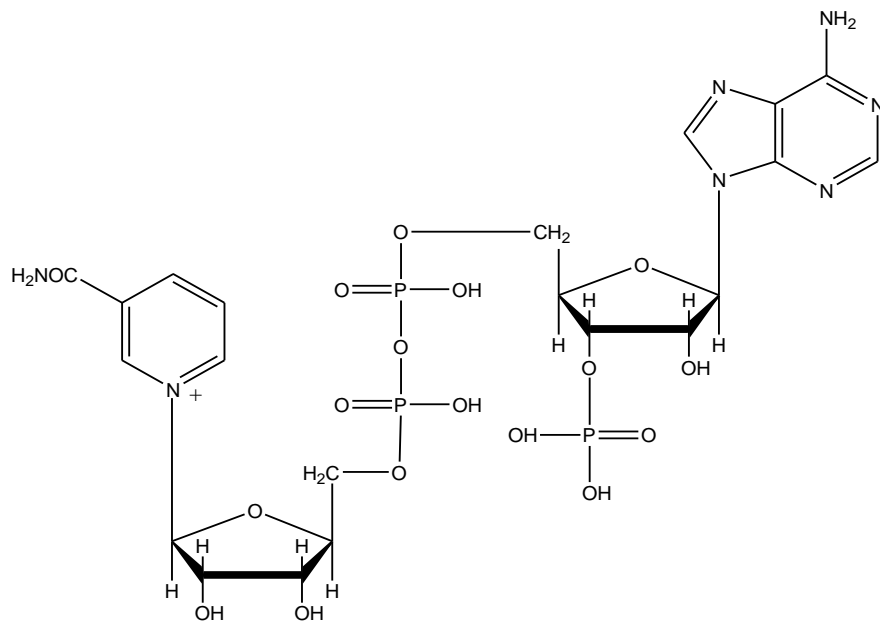
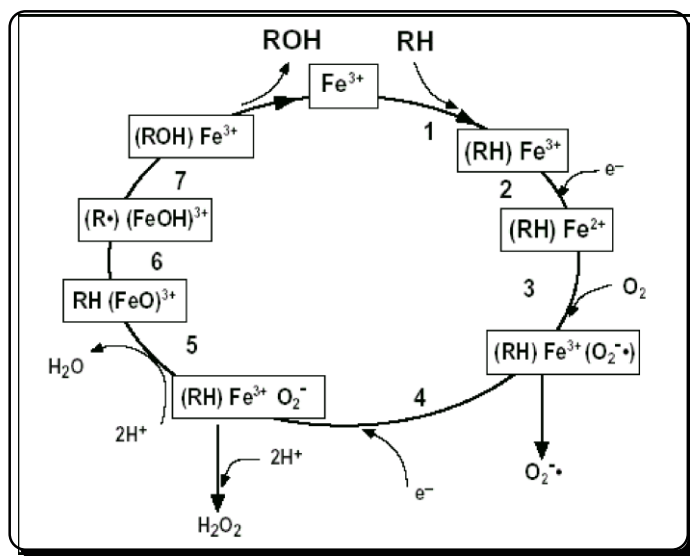


Figura 10. Adenin dinucleótido fosfato de nicotinamida (NADP)

En referencia al cit P-450 se sabe que es una enzima de las más importantes que predomina en abundancia en el ser humano, en especial el tipo de las P-450III A;⁶² el cit P-450 es el principal catalizador que interviene en la oxidación de varios xenobióticos que penetran en el cuerpo por medio de la sangre, la piel o los pulmones. La poca biodisponibilidad de esta enzima en el organismo manifiesta toxicidad crónica ante cualquier alérgeno, fármaco, etc., susceptibilidad cancerosa y enfermedades congénitas. Algunas especies de cit P-450's se encuentran en tejidos extrahepáticos, las principales como el cit P-450IIIA se localizan en el retículo endoplásmico (aisladas como "microsomas"), Estructuralmente todas las enzimas de P-450's son diferentes, sin embargo algunas conservan en una parte de su secuencia, una cisteína unida a un grupo hemo (un grupo tetrapirrólico ligado a un átomo de hierro), mismo que constituye el sitio activo de las enzimas P-450. Una propuesta del ciclo de óxido-reducción del cit P-450 para cualquier sustrato exógeno o endógeno fue descrita ampliamente por Coon y cols.⁶³ en donde el Fe^{3+} representa el hierro del grupo hemo contenido en el citocromo en su forma oxidada, RH es el sustrato que experimentará en todo el ciclo una reacción redox con el átomo Fe^{+3} del grupo hemo del cit P-450, donde al término del ciclo se convertirá en el producto ROH. Asimismo en el transcurso del proceso redox se liberan aniones superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (Esquema 19).



Esquema 19. Ciclo de óxido-reducción del citocromo P-450 frente a un sustrato (RH)

Coon propone que la catálisis del cit P-450 en diferentes sustratos es llevada a cabo por un sistema de monooxigenasas, que a su vez, son un complejo multienzimático cuya oxidasa tiene un grupo hemo, en este ciclo se genera un radical libre sustrato (R•) el cual posteriormente se forma como producto hidroxilado (Figura 11).

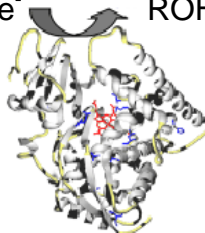
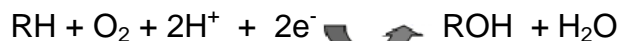


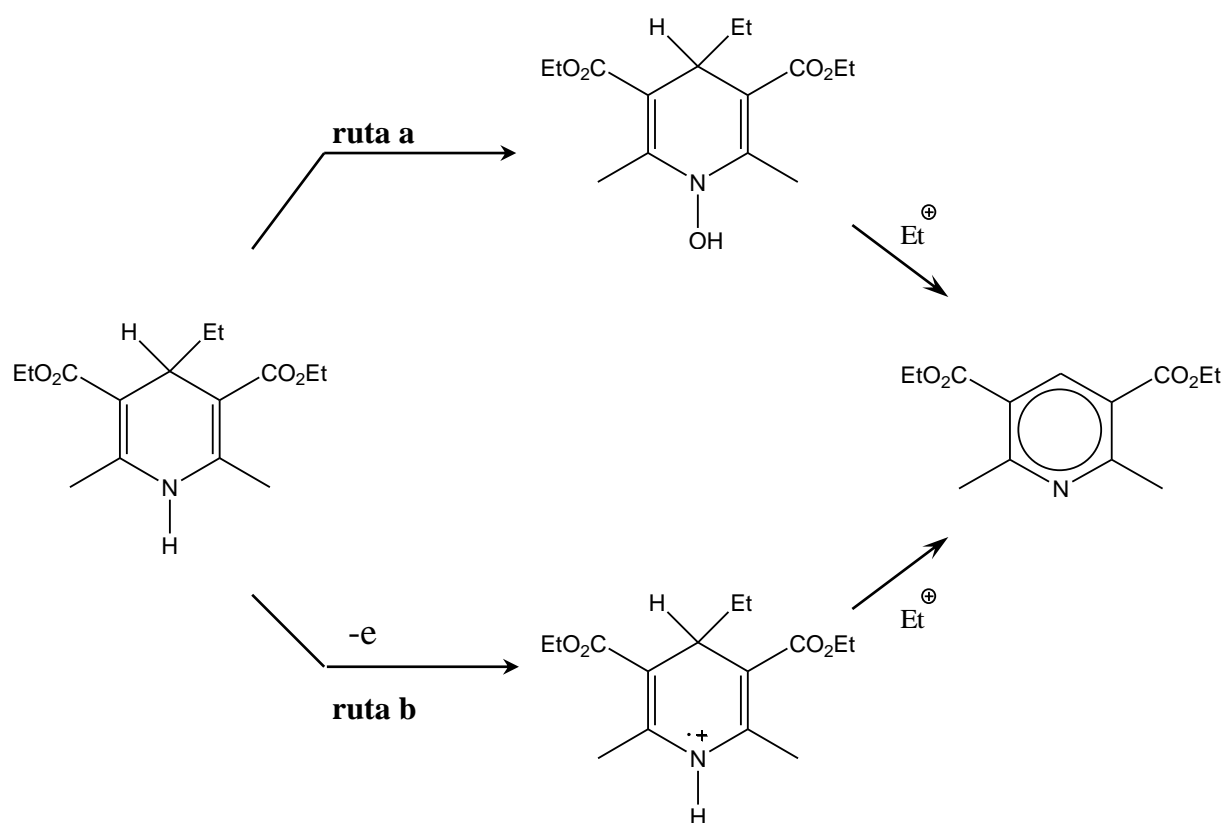
Figura 11. Proceso general de óxido-reducción del citocromo P-450

Al respecto, se ha tratado de estudiar el mecanismo catalítico de las enzimas P-450, en vista de que todas efectúan diferentes tipos de reacciones, sin embargo se ha asentado en base a la evidencia experimental que la mayoría de estas proteínas llevan a cabo tres tipos de oxidación generales:⁶³

- Por inserción de un átomo de oxígeno al enlace entre otros dos átomos, donde uno de ellos es un hidrógeno, posteriormente se forma su correspondiente derivado hidroxilado.
- Por adición de un átomo de oxígeno a través de dos carbonos con enlace π , en el cual se genera un epóxido.
- Por adición de un átomo de oxígeno al par de electrones de un heteroátomo en el cual se forma un óxido dipolar.

En consecuencia Augusto y cols.⁶⁴ realizaron la oxidación de unos derivados de ésteres de Hantzsch con cit P-450, para el estudio y elucidación del paradigma del mecanismo catalítico de esta enzima en las 1,4-dihidropiridinas. Fue así como se llevó a cabo la oxidación *in vivo* e *in vitro* con la enzima P-450, donde se consideraron dos posibles rutas mecanísticas de oxidación del cit P-450; la primera de ellas fue, por adición de un átomo de oxígeno a los enlaces N-H del heterociclo

para obtener un derivado hidroxilado, el cual posteriormente se aromatiza formándose la piridina respectiva (**ruta a**), y la segunda ruta de oxidación considerada fue, por transferencia de un electrón que implicaría la formación de un catión radical en el anillo de la 1,4-dihidropiridina, el cual, igualmente se aromatiza (**ruta b**) obteniéndose así la correspondiente piridina. Esta última propuesta mostró mayor consistencia y se tomó como fundamento concluyente de acuerdo a los resultados obtenidos (Esquema 20).



Esquema 20. Propuestas de rutas de oxidación catalítica del citocromo P-450 en las 1,4-dihidropiridinas

Por otra parte, se debe mencionar su notable significación de las piridinas como apoyo en los estudios de algunas reacciones biológicas del ser humano, por ejemplo, el proceso redox que llevan a cabo estas piridinas ha sido comparado con el de las coenzimas NAD y NADP, y es que dichas coenzimas poseen en su estructura un

anillo piridínico, mismo que experimenta este tipo de reacciones a nivel celular⁶⁵⁻⁶⁸ (Figura 12), por lo tanto, estas coenzimas se encargan de sistemas de deshidrogenación ligadas a las piridinas, mismas que intervienen en procesos metabólicos en el ser humano.

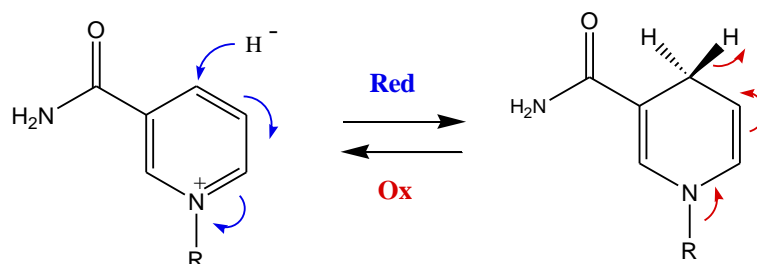


Figura 12. Anillo heterocíclico de las coenzimas NAD y NADP similar al de las 1,4-dihidropiridinas

Con respecto a la importancia de las piridinas en un sistema biológico se puede mencionar la participación activa que mantienen éstas como vitaminas, un ejemplo de ello es el ácido nicotínico; estructuralmente su esqueleto base es una piridina (Figura 13), dicha vitamina es necesaria para muchos mamíferos ya que es utilizada por el organismo para sintetizar la nicotinamida (Figura 14) que a su vez es un componente de las coenzimas NAD y NADP; además participa en las reacciones liberadoras de energía, así como en el metabolismo de los lípidos, inhibe la producción de colesterol y ayuda al desdoblamiento de las grasas.⁶⁹

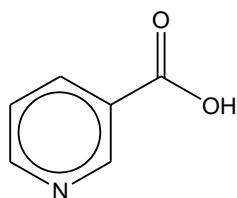


Figura 13. Ácido nicotínico

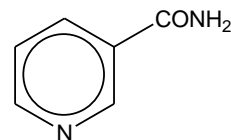
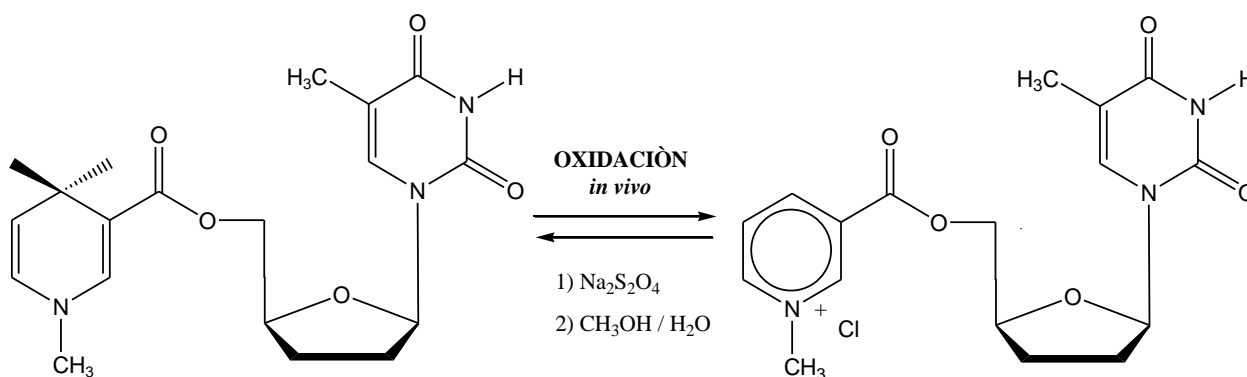


Figura 14. Nicotinamida

Finalmente, un estudio relacionado con la actividad biológica de las piridinas, consiste en el tratamiento de pacientes que presentan una infección debido al virus tipo 1 (VIH-1) conocida como complejo de demencia en el SIDA, por lo que ha surgido un interés por analizar la utilidad del sistema redox (DHP \rightleftharpoons sal de piridonio) (Esquema 21), ya que se ha observado que durante dicho proceso ocurre una liberación específica de didesoxinucleósidos en el cerebro y al mismo tiempo una producción de antígenos que detienen los desórdenes neurológicos del SIDA.⁷⁰



Esquema 21. Proceso redox de un sistema dihidropiridina-sal de piridonio

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La aromatización de 1,4-dihidropiridinas ha sido llevada a cabo con un sinnúmero de reactivos, a raíz de esto se han extendido de manera notable y considerable los métodos para la preparación de piridinas, en virtud de sus propiedades antihipóxicas y antiisquémicas. Por otro lado, el grupo carbonilo de un aldehído es susceptible de presentar una reacción de desproporción tipo Cannizzaro. En este sentido, es posible llevar a cabo la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas, moléculas, que pueden perder los hidrógenos de las posiciones 1 y 4, empleando benzaldehído como agente oxidante, es decir, puede ocurrir simultáneamente la aromatización de los ésteres de Hantzsch y una reducción del benzaldehído.

OBJETIVOS GENERAL Y PARTICULARES

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ◆ Estudiar la aromatización de una serie de ésteres de Hantzsch mediante una reacción tipo-Cannizzaro, contribuyendo de esta manera al acervo de los ésteres de Hantzsch para la obtención de piridinas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Llevar a cabo la oxidación de una serie de 1,4-dihidropiridinas utilizando benzaldehído como agente oxidante, recurriendo a una reacción *vía* tipo-Cannizzaro como modelo de estudio y como apoyo para la elucidación de los productos obtenidos por dicho efecto de oxidación.

- ◆ Determinar las condiciones de reacción óptimas, disolvente, así como tiempo de reacción para la formación de las piridinas correspondientes.

- ◆ Realizar los respectivos estudios de CG-EM para determinar el porcentaje de formación de las piridinas obtenidas.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Materiales químicos y equipos

Reactivos

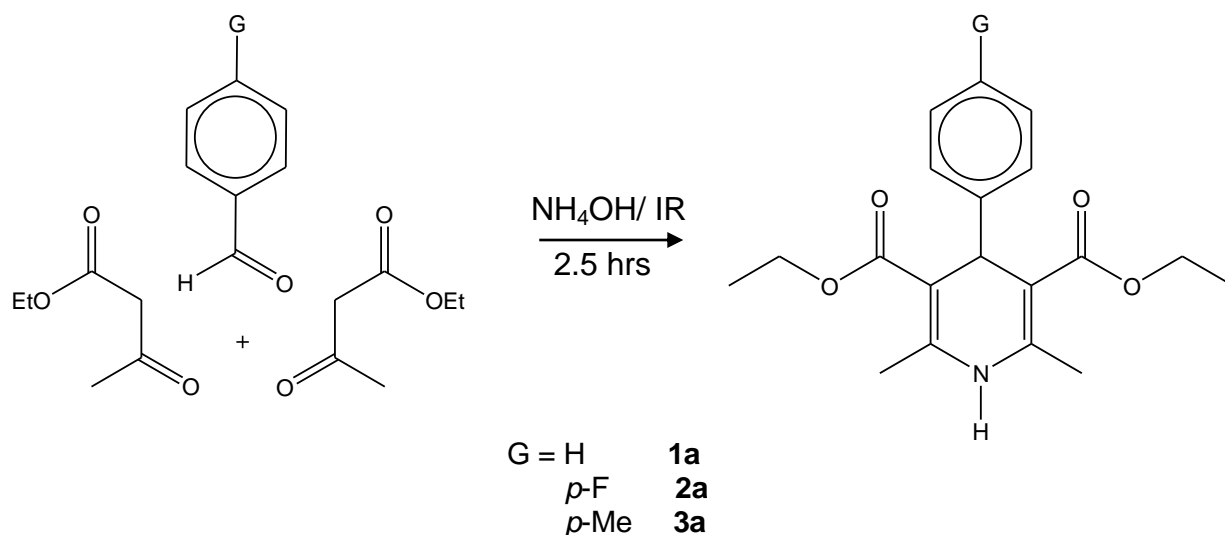
Los reactivos: benzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 4-metilbenzaldehído, acetoacetato de etilo e hidróxido de amonio, fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich, éstos fueron empleados sin tratamiento previo. Los disolventes *n*-hexano, tolueno, THF, AcOEt, y EtOH fueron obtenidos de la compañía J. T. Baker; los tres primeros se sometieron a reflujo térmico por un tiempo de 2 hrs. con Na metálico y benzofenona como indicador para obtenerlos anhídros; los reactivos AcOEt y EtOH se emplearon sin tratamiento alguno, siendo grado analítico. Las cromatografías en capa fina se efectuaron utilizando aluminofolios con gel de sílice 60_{F254}; utilizando como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (70:30); el revelado de éstos, se llevó a cabo por diferentes métodos: con luz ultravioleta, haciendo uso de una lámpara UVP (modelo UVLS-24), y vapores de yodo.

Equipos

Los espectros de RMN ¹H fueron obtenidos con un espectrómetro Variant Unity 200 (modelo Mercury-200), a 200 MHz en disolución de CDCl₃ usando TMS como referencia interna. Los estudios de CG-EM se realizaron en un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas Trace G. C. Ultra, Thermoelectron. Los puntos de fusión de las 1,4-dihidropiridinas no se corrigieron y se determinaron en un aparato Fisher-Johns de la marca Fisher Scientific. Para la formación de las DHP's se utilizó un reactor que fue diseñado por el grupo de investigación perteneciente a la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, teniendo como base, un equipo casero de microondas, donde la fuente de microondas se sustituyó por una lámpara de irradiación infrarroja (marca OSRAM de 250 Watts). Para la oxidación de las 1,4-DHP's se emplearon mantillas de calentamiento con agitación de 50 mL de la marca SEV.

➔ *Primera etapa: Síntesis de las 1,4-dihidropiridinas (Preparación de sustratos)*

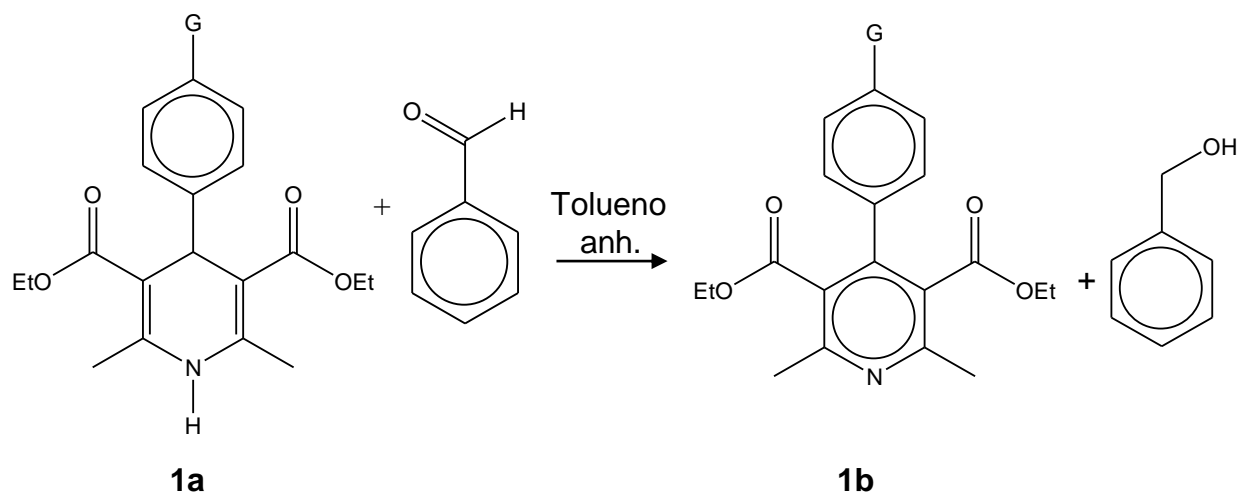
Se sintetizaron las 1,4-dihidropiridinas (**1a-3a**) de acuerdo al procedimiento reportado por Gómez,⁷¹ las cuales fueron empleadas como sustratos (Esquema 22).



Esquema 22. Obtención de las 1,4-dihidropiridinas

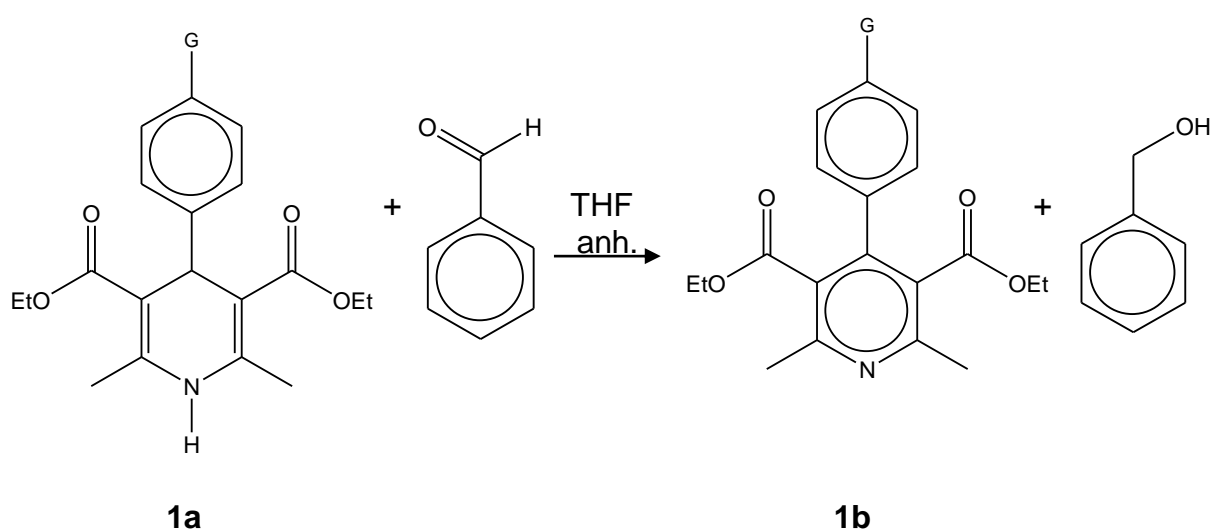
➔ *Segunda etapa: Oxidación de la 1,4-dihidropiridina 1a (Determinación del disolvente y del tiempo de reacción)*

En un experimento típico fueron colocados en un matraz de bola, 40 mg (0.121 mmol) de la dihidropiridina **1a**, 20 mg (0.188 mmol) de benzaldehído y 15 mL de tolueno anhidro a reflujo térmico y agitación magnética a diferentes tiempos de reacción 4, 8, 12, 16, 20 y 24 hrs. (Esquema 23), el progreso de la reacción se siguió por *ccf*, concluido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para la eliminación de disolvente y finalmente se llevó a RMN para su análisis.



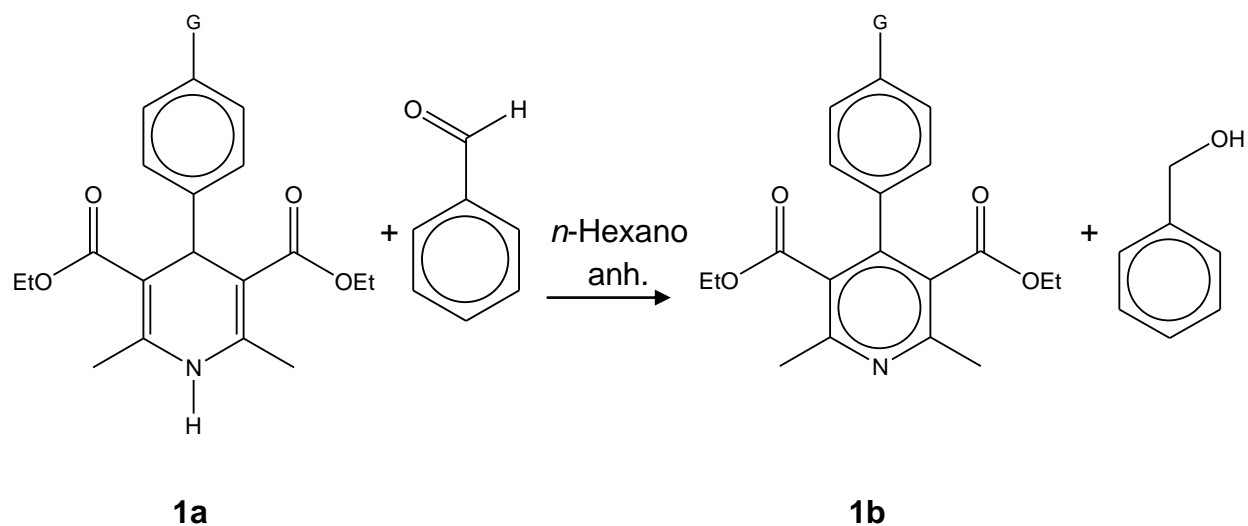
Esquema 23. Tratamiento de sustrato y reactivo con tolueno anhidro a 4, 8, 12, 16, 20 y 24hrs. ↓↑

Por otro lado, se llevó a cabo el experimento con las mismas cantidades de reactivos, por lo cual se adicionaron 15 mL de THF anhidro, en condiciones de reflujo y agitación magnética a diferentes tiempos de reacción 4, 8, 12, 16, 20 y 24 hrs. (Esquema 24), el progreso de la reacción se llevó a cabo mediante *ccf*, al término de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para la eliminación del remanente de disolvente, posteriormente se realizó su análisis por RMN.



Esquema 24. Tratamiento de sustrato y reactivo con tetrahidrofurano anhidro a 4, 8, 12, 16, 20 y 24hrs. ↓↑

Finalmente, una tercera reacción se llevó a cabo, ocupando nuevamente los reactivos mencionados en los pasos anteriores, adicionando en este caso 15 mL de *n*-hexano anhidro, en condiciones de reflujo térmico y agitación magnética a diferentes tiempos de reacción 4, 8, 12, 16, 20, 24 hrs. (Esquema 25); siguiendo el progreso de la reacción por medio de *ccf*, finalizada la reacción se procedió a concentrar la mezcla obtenida a presión reducida para que pudiera llevarse a cabo la eliminación del disolvente y su respectivo análisis por RMN.

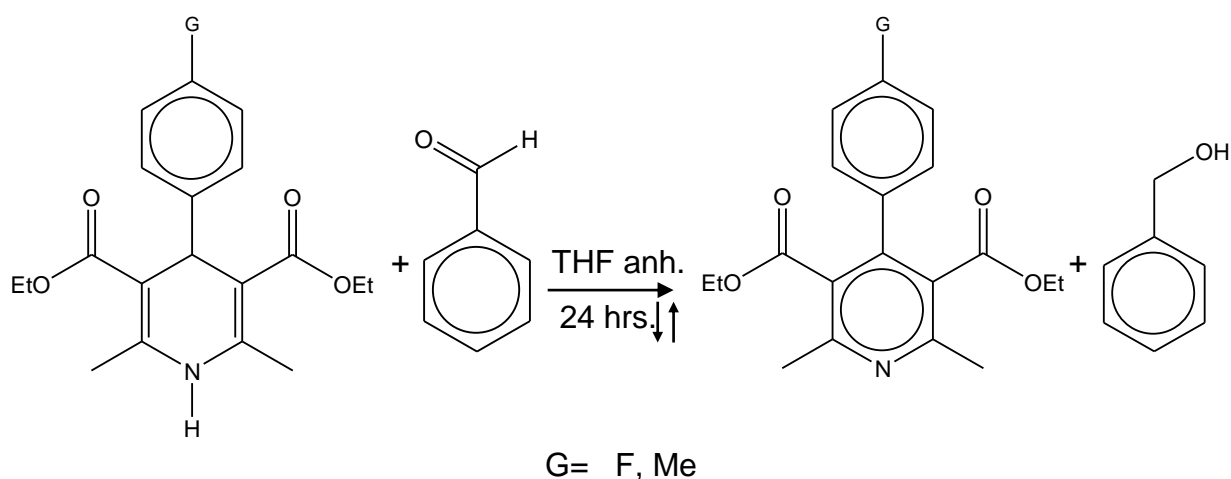


Esquema 25. Tratamiento de sustrato y reactivo con *n*-hexano anhidro a 4, 8, 12, 16, 20, 24hrs. ↓↑

Una vez establecidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la oxidación de las DHP's, se prosiguió a realizar la oxidación de los derivados de 1,4-dihidropiridinas, que tienen fluor y metilo como sustituyentes en la posición 4 del grupo fenilo unido al anillo heterocíclico.

➤ Tercera etapa (Oxidación de dihidropiridinas que tienen un grupo G electrodonador y electroattractor)

Se colocó en un matraz de bola 40 mg (0.115 mmol) de la 1,4-dihidropiridina **2a** o 40 mg (0.116 mmol) de la 1,4-dihidropiridina **3a** con 20 mg de benzaldehído y 15 mL de THF; la mezcla se sometió a reflujo y agitación magnética por un tiempo de 24 hrs. (Esquema 26), al concluir el tiempo de reacción la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, finalmente el producto de reacción se analizó por CG-EM.



Esquema 26. Oxidación de 1,4-dihidropiridinas que tienen fluor o metilo como sustituyente electroattractor y electrodonador respectivamente.

RESULTADOS

RESULTADOS

Primera Etapa: Síntesis de ésteres de Hantzsch

En la primera etapa se generaron tres derivados de ésteres de Hantzsch (**1-3a**) los cuales se obtuvieron mediante el protocolo de la Química Verde, esto es, ausencia de disolvente orgánico y empleo de irradiación infrarroja como fuente de activación. Sus datos de puntos de fusión fueron comparados con los de la literatura tal como se muestra en la **Tabla 1**.

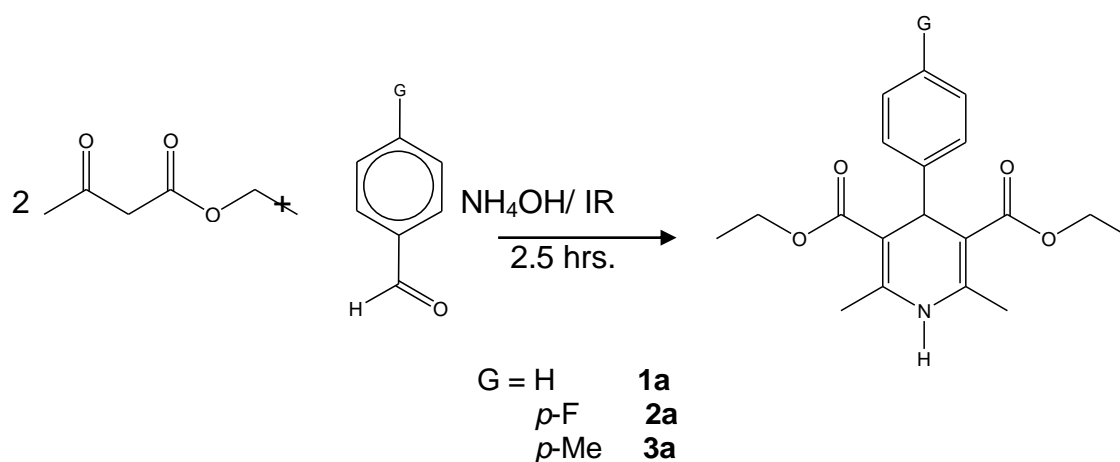
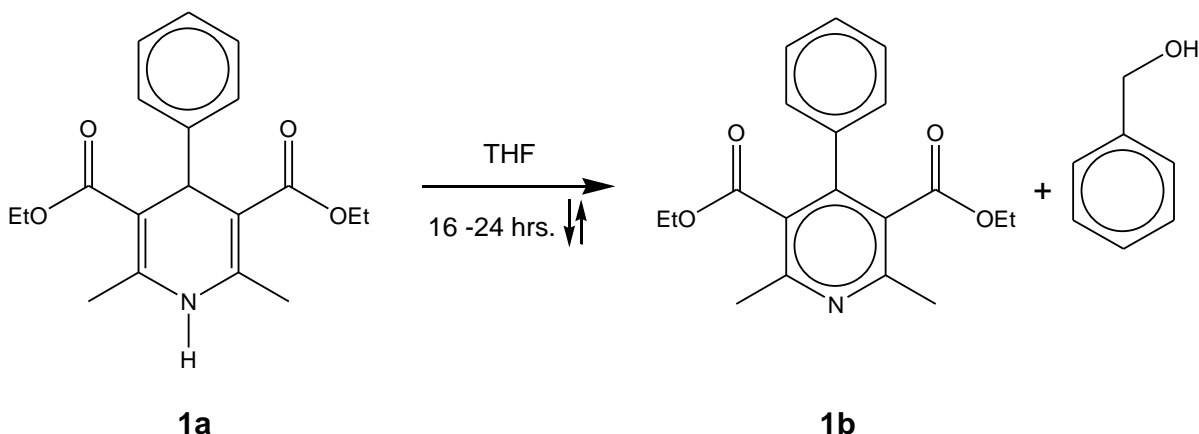


Tabla 1. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas

| 1,4-DHP's | pf (°C) | | Referencia | Estado Físico |
|-----------|--------------|------------|------------|---------------|
| | Experimental | Literatura | | |
| 1a | 151 | 153-154 | 72 | Sólidos |
| 2a | 135-136 | 139-140 | 71 | amorfos |
| 3a | 150-151 | 152-154 | 71 | amarillos |

Segunda etapa (Determinación de disolvente y tiempo de reacción óptimo)

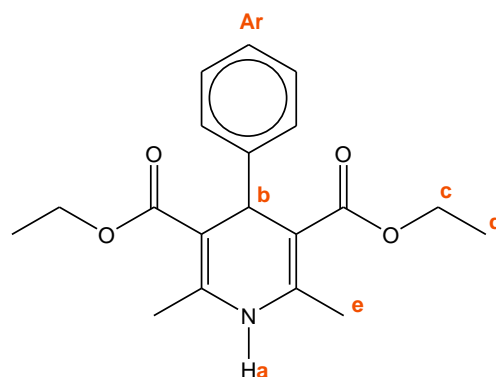
Una vez concluida la reacción a reflujo térmico de un período de tiempo de 4 a 24 hrs. de la 1,4-dihidropiridina **1a** con benzaldehído se obtuvo que, se produjo su correspondiente piridina (producto **1b**) en la reacción con tetrahidrofurano anhidro como disolvente, en los períodos de tiempo de 16 a 24 hrs. de reflujo térmico. Con respecto al resto de las reacciones se obtuvo como producto la 1,4-DHP **1a**.

*Espectroscopia de resonancia magnética protónica*

La resonancia magnética nuclear se utiliza para estudiar los diferentes procesos que permiten que los espines nucleares alcancen las poblaciones de equilibrio después de que sus niveles de energía sean desdoblados mediante la aplicación de un campo magnético externo; así se puede deducir la estructura del esqueleto carbonado observando los contornos magnéticos de los átomos de hidrógeno. La espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) es básicamente otra forma de espectrometría de absorción, similar a la espectrometría IR o UV. Bajo las condiciones apropiadas en un campo magnético, una muestra puede absorber radiación electromagnética en el radio de frecuencia (rf) de la región de frecuencias gobernada por las características de la muestra.⁷³

Al respecto, en la **Tabla 2**, se presentan los datos de RMN ^1H de la dihidropiridina **1a** y la Piridina **1b**, obtenidas bajo las condiciones de reacción mencionadas (*vide supra*); así, se puede observar en la **Tabla 2** la multiplicidad, desplazamiento químico (δ) y el número de hidrógenos que integran cada señal de los compuestos resultantes, con la cual se determinó finalmente la elección de las condiciones óptimas.

Datos Espectroscópicos de resonancia magnética nuclear protónica



Compuesto **1a**

Tabla 2. Desplazamientos químicos y multiplicidad de las señales de hidrógenos de los productos 1,4-DHP **1a** y la piridina (Py) **1b** obtenidos.

| H | DHP 1a δ ppm (CDCl_3) | Py 1b δ ppm (CDCl_3) |
|--------------|---|--|
| Ha | 5.86 (1H, s) | — |
| Hb | 4.98 (1H, s) | — |
| Hc | 4.08 (4H, q) | 4.33 (4H, q) |
| Hd | 1.21 (6H, t) | 1.29 (6H, t) |
| He | 2.31 (6H, s) | 2.42 (6H, s) |
| H aromáticos | 7.20 (5H, m) | 7.45 (5H, m) |

s= señal simple; t= señal triple; q= señal cuádruple; m= señal múltiple

Tercera etapa: (Oxidación de dihidropiridinas que tienen un grupo G electrodonador y electroattractor)

De acuerdo a las condiciones óptimas de trabajo establecidas en la segunda etapa experimental (THF como disolvente a 24 hrs de reflujo térmico) y una vez efectuadas las reacciones de las 1,4-DHP's 2a y 3a con benzaldehído con este mismo tratamiento, se prosiguió a realizar sus respectivos estudios de cada uno de los productos de oxidación, lo que implicó, la identificación de éstos mismos; la determinación de los porcentajes de formación así como los tiempos de retención de columna de las tres moléculas generadas (**1b-3b**), mismos que se muestran en la **Tabla 3**, mediante la técnica, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) por IE.

Es adecuado mencionar que la CG-EM es una técnica de separación de compuestos volátiles y térmicamente estables; en términos generales, es un potente método analítico utilizado para la identificación y cuantificación de compuestos, para elucidar la estructura química de sustancias orgánicas, organometálicas así como gases. La detección de los compuestos por EM requiere cantidades de material sumamente inferiores (tan bajas como 10^{-12} g). Un espectrómetro de masas es un instrumento que funciona en combinación con un cromatógrafo de gases y que mide la relación masa/carga (m/z); en él, las moléculas de la muestra pasan por un sistema de entrada en la que se encuentra adjunta una fuente de ionización que se encarga de ionizar la muestra (Figura 15); esto es, las fuentes de ionización tienen energía suficiente (≈ 70 eV) para romper los enlaces químicos en las moléculas de la muestra y transformarlas en iones, pero no para descomponerlas en sus átomos; los iones pasan después al analizador donde se separan según su relación masa/carga; por último, los iones detectados pasan al detector de iones donde producen una señal eléctrica que se registra y se representa gráficamente con el sistema de datos;

cabe mencionar que existen distintas fuentes de ionización en espectrometría de masas, una de las más comúnmente empleadas es la de impacto electrónico (EI).⁷³



Figura 15. Representación general de los componentes de un espectrómetro de masas.

Tabla 3. Porcentajes de formación y tiempos de retención de los productos **1b-3b** obtenido mediante Cromatografía de Gases con Espectrometría de Masas (EG-EM) por IE.

| Productos de Oxidación | % de Formación | Tiempo de Retención (min.) |
|------------------------|----------------|----------------------------|
| 1b | 67.53 | 14.79 |
| 2b | 64.17 | 14.05 |
| 3b | 95.38 | 16.19 |

Por otro lado, en la **Tabla 4**, se presentan los correspondientes datos de espectrometría de masas obtenidos por CG-EM para cada uno de los compuestos (**1b-3b**) considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación m/z de este mismo ión. Dicho espectro contiene las señales másicas correspondientes no sólo de peso molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ión molecular. Asimismo en el espectrómetro de masas, las moléculas de la muestra son bombardeadas en fase vapor con un haz de electrones de alta energía y registra el impacto electrónico como un espectro de iones positivos y los separa en base a la masa/carga (m/z). El pico de un ión positivo que se muestra con un electrón por la irradiación del impacto y se asigna como $M^{+\bullet}$ y se llama ion molecular.⁷³

Tabla 4. Datos de espectrometría de masas de las piridinas **1b-3b** mediante CG-EM por IE a 70 eV.

| Piridinas | M ⁺ m/z (% ar.) | Pico base m/z (% ar.) [*] | Otros fragmentos m/z (% ar.) [*] |
|-----------|-------------------------------|----------------------------------|---|
| 1b | 327 (41) | 236 (100) [M-91] ⁺ | 281 (39) [M-46] ⁺⁺ 208 (38) [M-119] ⁺ 180 (30) [M-147] ⁺ |
| 2b | 345 (17) | 318 (100) [M-27] ⁺ | 284 (25) [M-61] ⁺ 272 (18) [M-73] ⁺ 254 (39) [M-87] ⁺ |
| 3b | 341 (51) | 250 (100) [M-91] ⁺ | 284 (52) [M-57] ⁺ 267 (39) [M-74] ⁺⁺ 222 (35) [M-119] ⁺ |

[*] = asignaciones

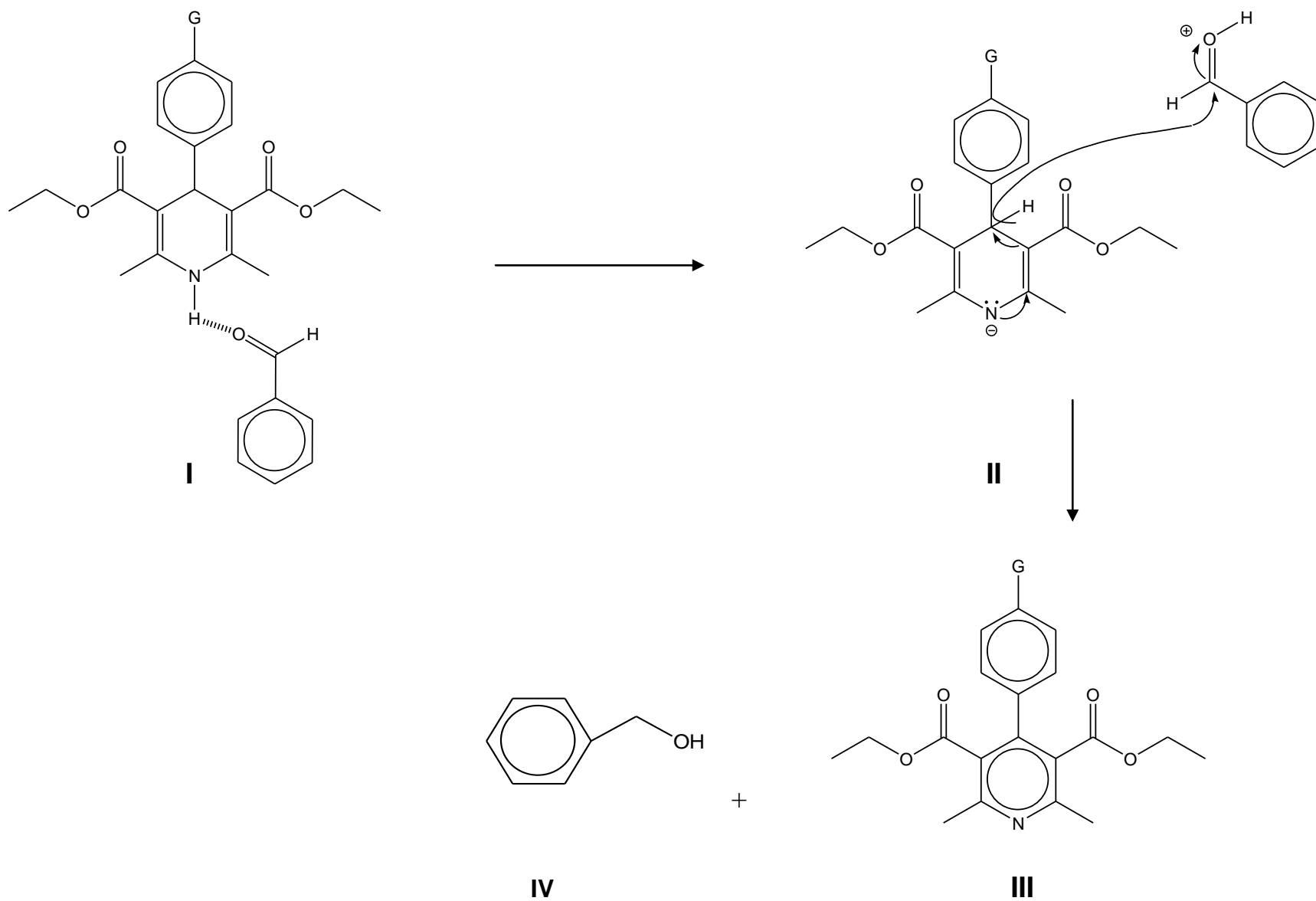
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo, se busca contribuir al acervo de los ésteres de Hantzsch para la obtención de piridinas, estableciendo para ello, un estudio de la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas frente a un aldehído aromático; al respecto se sabe que la parte reactiva de las 1,4-dihidropiridinas sustituidas sujeta a las condiciones estudiadas es el sistema heterocíclico. Es así, como se sugiere que la formación de las piridinas **1b-3b** sigue un proceso de óxido-reducción a través de una reacción *vía* tipo-Cannizzaro (Esquema 27).

En referencia al método de oxidación de DHP's que se hace alusión en esta tesis, dada una exhaustiva búsqueda de investigación bibliográfica en la cual no se encontró trabajos citados acerca de este método de obtención de piridinas, se establece que el empleo de benzaldehído como agente oxidante implica un método alternativo e innovador de síntesis de piridinas.

De ésta manera es adecuado proponer que, mediante la reactividad de **I** (Esquema 27) el átomo de hidrógeno unido al de nitrógeno, experimenta una interacción intermolecular de puente de hidrógeno con el átomo de oxígeno del benzaldehído, esto implica, una polarización del átomo de oxígeno hacia el átomo de nitrógeno y subsecuentemente la formación del intermediario **II** en donde se genera una carga neta negativa soportada en el átomo de nitrógeno, misma que, por efecto de resonancia induce el desplazamiento del hidrógeno situado en posición 4, en forma de ión hidruro; en este paso, la molécula de la dihidropiridina sufre el proceso de oxidación; asimismo se considera la adición del ión hidruro al sistema carbonílico del benzaldehído que estabiliza su deficiencia electrónica, lo que conduce a la formación del sistema aromático **III** (la formación de las piridinas correspondientes para cada sustrato) y el producto **IV**, que surge como resultado del proceso de reducción del carbonilo del benzaldehído convirtiéndose en alcohol bencílico.

Esquema 27. Mecanismo de reacción redox para la obtención de piridinas *vía* una reacción tipo-Cannizzaro

Síntesis de ésteres de Hantzsch

Con respecto a los datos presentados en la **Tabla 1**, para la primera etapa, los compuestos obtenidos se presentaron en su estado físico como sólidos amorfos de color amarillo. Por otro lado, al haber determinado el punto de fusión de cada compuesto y compararlos con los de la literatura se considera que se tratan de los mismos; así, para la dihidropiridina **1a** se obtuvo un punto de fusión de 151°C, en la literatura⁷² se reporta un rango de 153 a 154°C; para la DHP **2a** se tuvo un p.f. de 135-136°C, en tanto que en la literatura se publicó⁷¹ un p.f. de 139-140°C y por último, en la DHP **3a** se observó un p.f. de 150-151°C, y en la literatura⁷¹ se encontró un valor de p.f. de 152-154°C.

Nomenclatura de los compuestos obtenidos

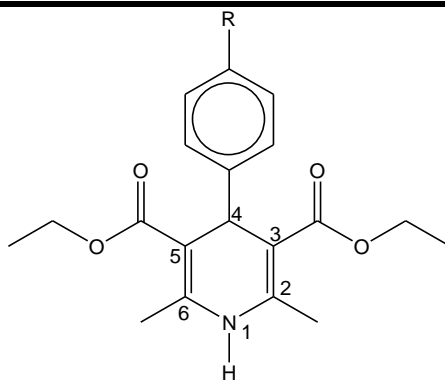
La nomenclatura es un conjunto de reglas que se utilizan para nombrar todas aquellas combinaciones que se dan entre elementos y compuestos químicos; actualmente la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés) es la máxima autoridad en nomenclatura, la cual se encarga de establecer las reglas correspondientes; así con base a lo anterior, en las **Tablas 5 y 6** se presenta la nomenclatura de cada una de las 1,4-DHP's (**1a-3a**) y las piridinas sintetizadas (**1b-3b**), respectivamente.⁷⁴

Determinación de disolvente y tiempo de reacción óptimo

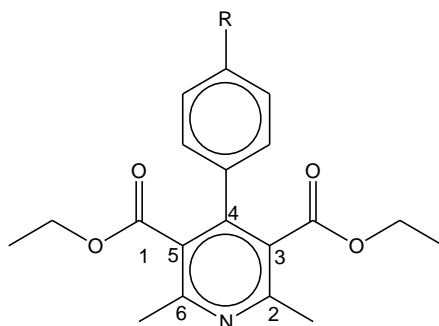
Con respecto a la segunda etapa, con base al seguimiento de la reacción que se hizo mediante *ccf* y el estudio realizado por RMN ¹H, se determinó finalmente que el disolvente tetrahidrofurano anhidro fue el reactivo apropiado que favoreció la formación de la piridina **1b**, al respecto, se considera como propuesta en este trabajo de tesis que, el THF fungió como solvador en el puente de hidrógeno intermolecular en el transcurso de la reacción oxidativa, de esta manera se sugiere que, al tener la molécula de THF un átomo de oxígeno que posee una polaridad de carga parcial negativa, éste, se puede orientar hacia el hidrógeno (del enlace N-H) que tiene carga parcial positiva producida por la acción electroattractora de los átomos nitrógeno, del heterociclo y

oxígeno, del benzaldehído; es así entonces que las moléculas de THF aumentan las fuerzas electrostáticas existentes entre el oxígeno del benzaldehído y el átomo de hidrógeno del enlace N-H; lo que consecuentemente origina de manera paulatina el debilitamiento de éste último enlace mencionado y la polarización de los átomos nitrógeno y oxígeno del puente intermolecular. Sin embargo, se continua la investigación para elucidar la intervención del THF en la reacción redox de derivados de 1,4-dihidropiridina.

Asimismo quedó establecido que el tiempo de reflujo térmico necesario para llevar a cabo la formación de la piridina **1b** fue de 16 hrs. (*vide supra*) (**Tabla 2**) por lo que se concluyó que, al efectuar las reacciones con THF a un tiempo de reflujo térmico de 24 hrs. se obtendría la mayor formación de piridina, por cuya razón se trabajó las reacciones oxidativas de las dihidropiridinas **2a** y **3a** (*vide supra*), las cuales produjeron las piridinas **2b** y **3b**.

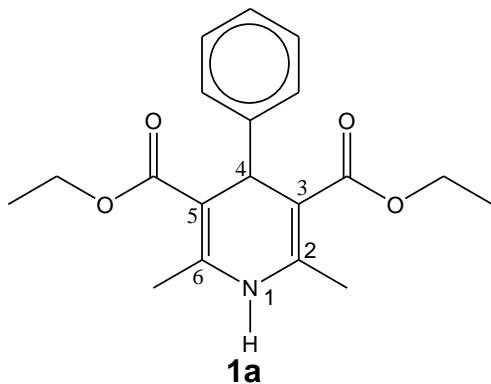
**Tabla 5.** Nomenclatura IUPAC de las 1,4-dihidropiridinas

| DHP's | R | Nombre |
|-----------|----|---|
| 1a | H | 3,5-dicarbetoxi-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina |
| 2a | F | 3,5-dicarbetoxi-4-(4-fluorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina |
| 3a | Me | 3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,4-dihidropiridina |

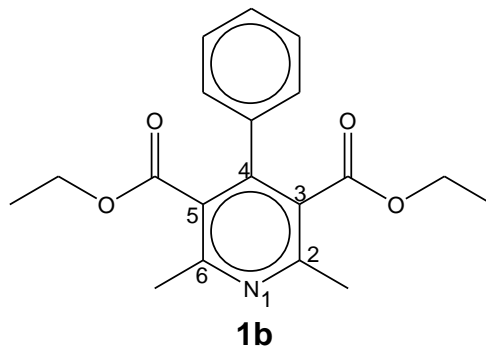
**Tabla 6.** Nomenclatura IUPAC de piridinas

| Py | R | Nombre |
|-----------|----|---|
| 1b | H | 3,5-dicarbetoxi-4-fenil-2,6-dimetilpiridina |
| 2b | F | 3,5-dicarbetoxi-4-(4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridina |
| 3b | Me | 3,5-dicarbetoxi-4-(4-metilfenil)-2,6-dimetilpiridina |

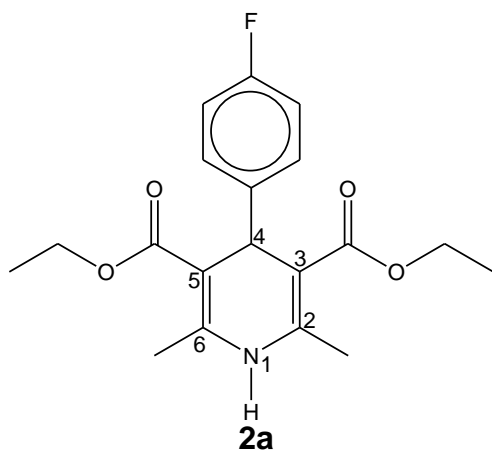
A continuación se presentan las estructuras de las dihidropiridinas **1a-3a** así como de las correspondientes piridinas **1b-3b**.



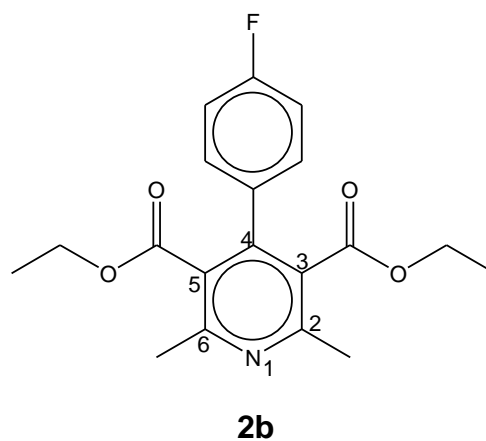
FM: C₁₉H₂₃O₄N
PM. 329 g/mol



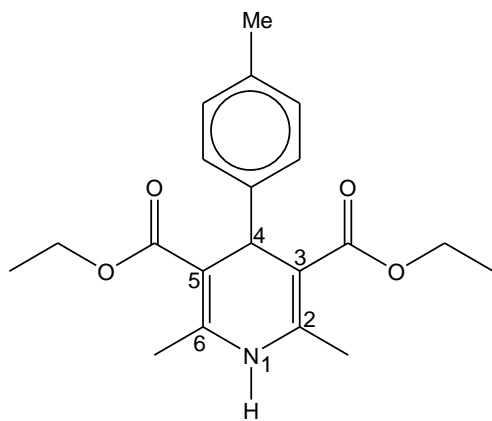
FM: C₁₉H₂₁O₄N
PM. 327 g/mol



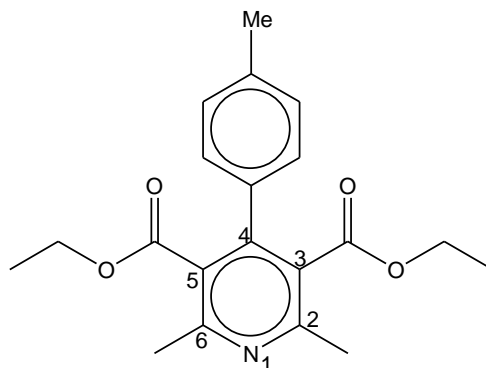
FM: C₁₉H₂₂O₄N F
PM. 347 g/mol



FM: C₁₉H₂₀O₄N F
PM. 345 g/mol



FM: C₂₀H₂₅O₄N
PM. 343 g/mol



FM: C₂₀H₂₃O₄N
PM. 341 g/mol

Caracterización espectroscópica de los productos 1a y 1b por RMN ¹H

Fue posible la identificación y distinción de los productos **1a** y **1b** de la segunda etapa a partir de los resultados mencionados, *vide supra* (**Tabla 2**), así, para todas las reacciones donde no se llevó a cabo la aromatización, se obtuvo como producto resultante el compuesto **1a**, como se puede observar en su espectro (**Espectro 1, Tabla 2**), aparecen las señales de los hidrógenos **Ha** y **Hb** señalados en las posiciones 1 y 4 del anillo dihidropiridínico respectivamente, los cuales son característicos para identificar un éster de Hantzsch, de esta forma la señal de **Ha** se ubica con un desplazamiento químico (δ) de 5.86 ppm y **Hb** con un δ de 4.98 ppm. Sin embargo para las reacciones donde se trabajó con THF de 16 a 24 hrs se obtuvo el compuesto **1b**, en el que se concluyó de forma inmediata que se trataba de una piridina al observar en su espectro (**Espectro 2, Tabla 2**) la desaparición de las señales de los hidrógenos **Ha** y **Hb**.

Por otro lado, las señales de los hidrógenos restantes marcados como **Hc**, **Hd**, y **He** del producto **1a**, (**Espectro 1, Tabla 2**) presentaron en el espectro de RMN ¹H variaciones en sus desplazamientos químicos con respecto a los mismos tipos de hidrógenos del producto **1b** (**Espectro 2, Tabla 2**); de tal forma que el hidrógeno **Hc** del compuesto **1a** se localizó en un δ de 4.08 ppm cuya señal cuádruple integra para 4 hidrógenos metilénicos de los grupos carboxilo, en tanto que en el compuesto **1b** aparece un δ de 4.33 ppm para el hidrógeno **Hc** que es una señal cuádruple que integra para 4 hidrógenos metilénicos; para **Hd** del producto **1a** el desplazamiento químico mostrado fue de 1.21 ppm siendo una señal triple que integra para 6 hidrógenos metílicos de los grupos carboxilo, sin embargo para el producto **1b**, el hidrógeno **Hd** presentó un δ de 1.29 ppm siendo una señal triple que integra para 6 hidrógenos metílicos de los grupos carboxilo; en el compuesto **1a** la señal del hidrógeno **He** se sitúa en un δ de 2.31 ppm y se presenta como una señal simple que integra para 6 hidrógenos pertenecientes a los metilos unidos directamente en las posiciones 2 y 6 en el anillo heterocíclico, en el compuesto **1b** la señal de **He** se encuentra en un δ de 2.42 ppm observándose para este tipo de hidrógenos una señal simple que integra igualmente 6 hidrógenos en las posiciones 2 y 6 del anillo; finalmente los hidrógenos

del anillo aromático del producto **1a** se presentan como una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos, señales que se presentan propiamente en la región de los aromáticos y que comprende un intervalo de δ de 7.30-7.11 ppm, a su vez, **en la región de los hidrógenos aromáticos** del producto **1b** se da la aparición de una señal múltiple que integra para 5 hidrógenos del anillo aromático contando con un δ de 7.67-7.37 ppm; como es de esperarse, todas las señales en el espectro de RMN ^1H de la piridina **1b** se desplazan a campos más bajos con respecto a las señales del producto **1a** por efectos de desprotección.

Muestra DHP

Pulse sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient Temperature

Mercury-200 "Mercury200"

Relax Delay 1.000 sec.

Pulse 40.0 degrees

Acq. time 1.994 sec.

Width 1951.2 Hz

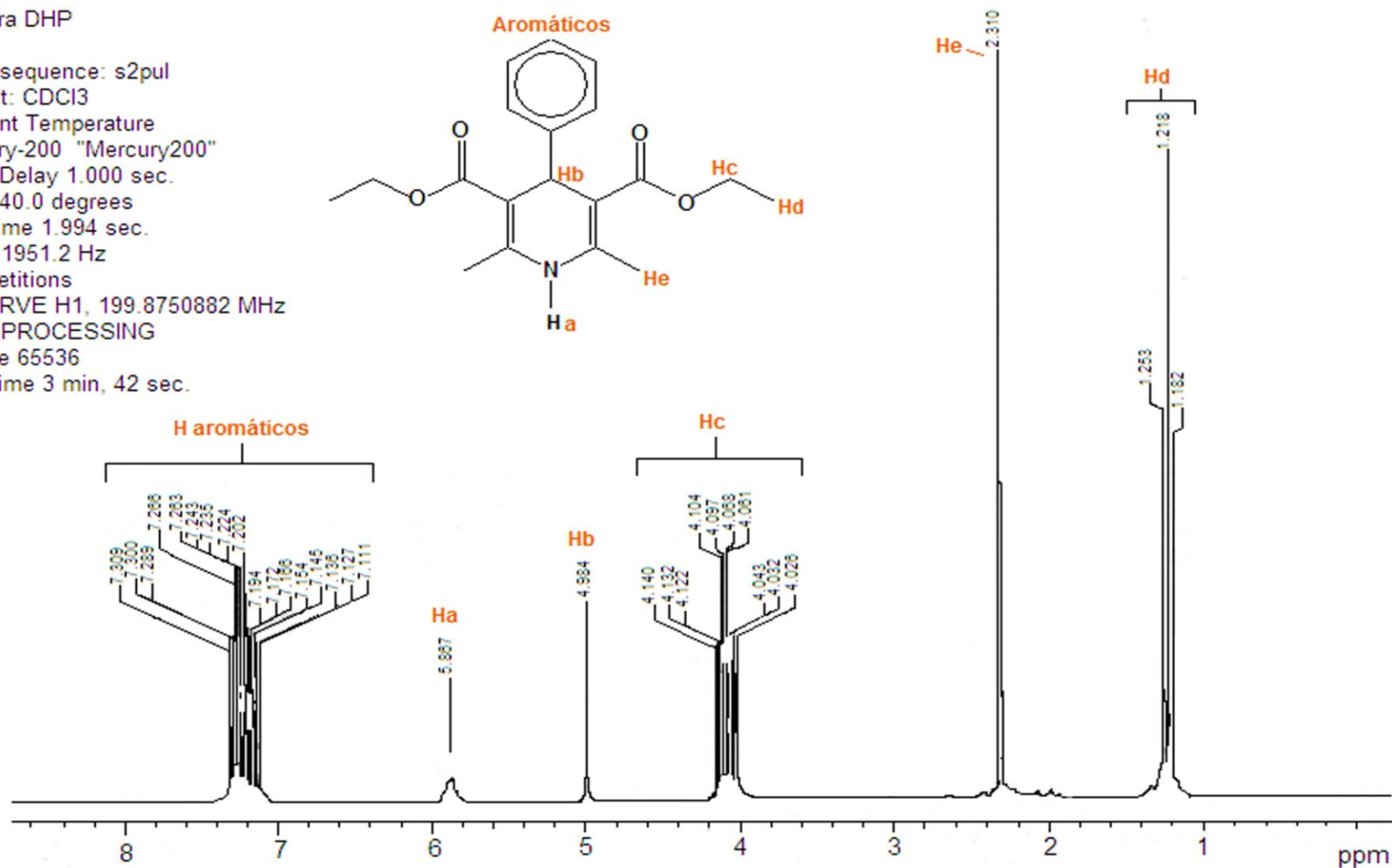
35 repetitions

OBSERVE H1, 199.8750882 MHz

DATA PROCESSING

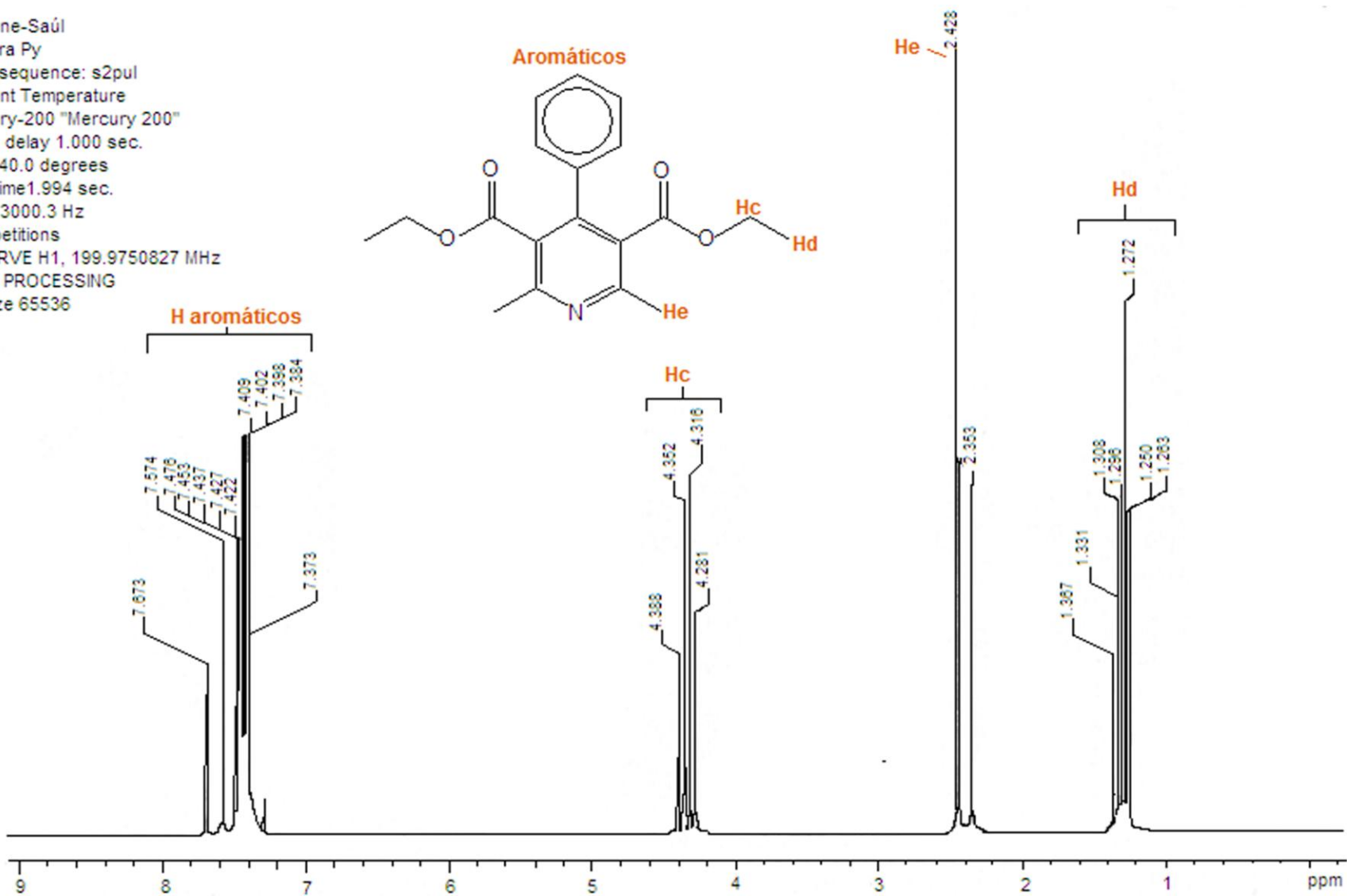
FT size 65536

Total time 3 min, 42 sec.



Espectro 1. Espectro de RMN ¹H correspondiente al producto **1a** (CDCl₃) determinado a 200 MHz.

Dr. Rene-Saúl
 Muestra Py
 Pulse sequence: s2pul
 Ambient Temperature
 Mercury-200 "Mercury 200"
 Relax. delay 1.000 sec.
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec.
 Width 3000.3 Hz
 35 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9750827 MHz
 DATA PROCESSING
 FT. size 65536



Espectro 2. Espectro de RM N ¹H correspondiente al producto **1b** (CDCl₃) determinado a 200 MHz.

Determinación de porcentaje de formación de piridinas 1b, 2b y 3b mediante CG-EM por IE

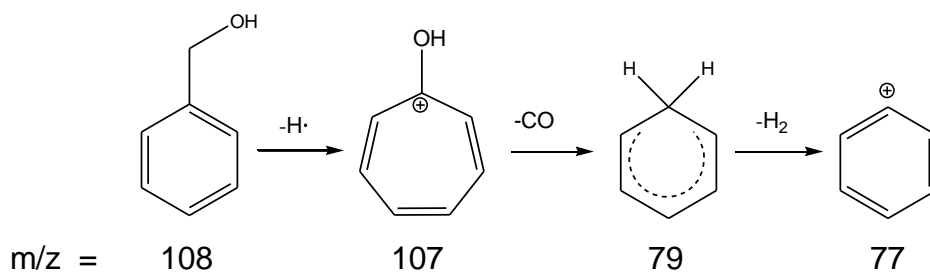
Al término de la tercera etapa experimental, como se puede observar en la **Tabla 3** se indica el porcentaje de formación de los productos de oxidación (**1b**, **2b** y **3b**), porcentaje que fue determinado por sus respectivos estudios de CG-EM por IE (**Cromatogramas 1, 2 y 3**) respectivamente, donde los cromatogramas revelaron para la piridina **1b** un 67.53% de piridina formada con un tiempo de retención de 14.79 min.; en **2b**, presenta con un tiempo de retención de 14.05 min. y se produjo un 64.17% de piridina, cabe destacar que el porcentaje obtenido en este producto señala la menor formación de piridina y el menor tiempo de retención de la molécula en la columna con respecto a los demás productos. Finalmente el compuesto **3b**, en términos comparativos de formación de producto con **1b** y **2b**, resultó con tendencia hacia la mayor formación de piridina y mayor retención de la molécula en la columna, teniendo un 95.38% de formación de piridina con retención de 16.19 min en la columna.

Espectrometría de Masas por IE

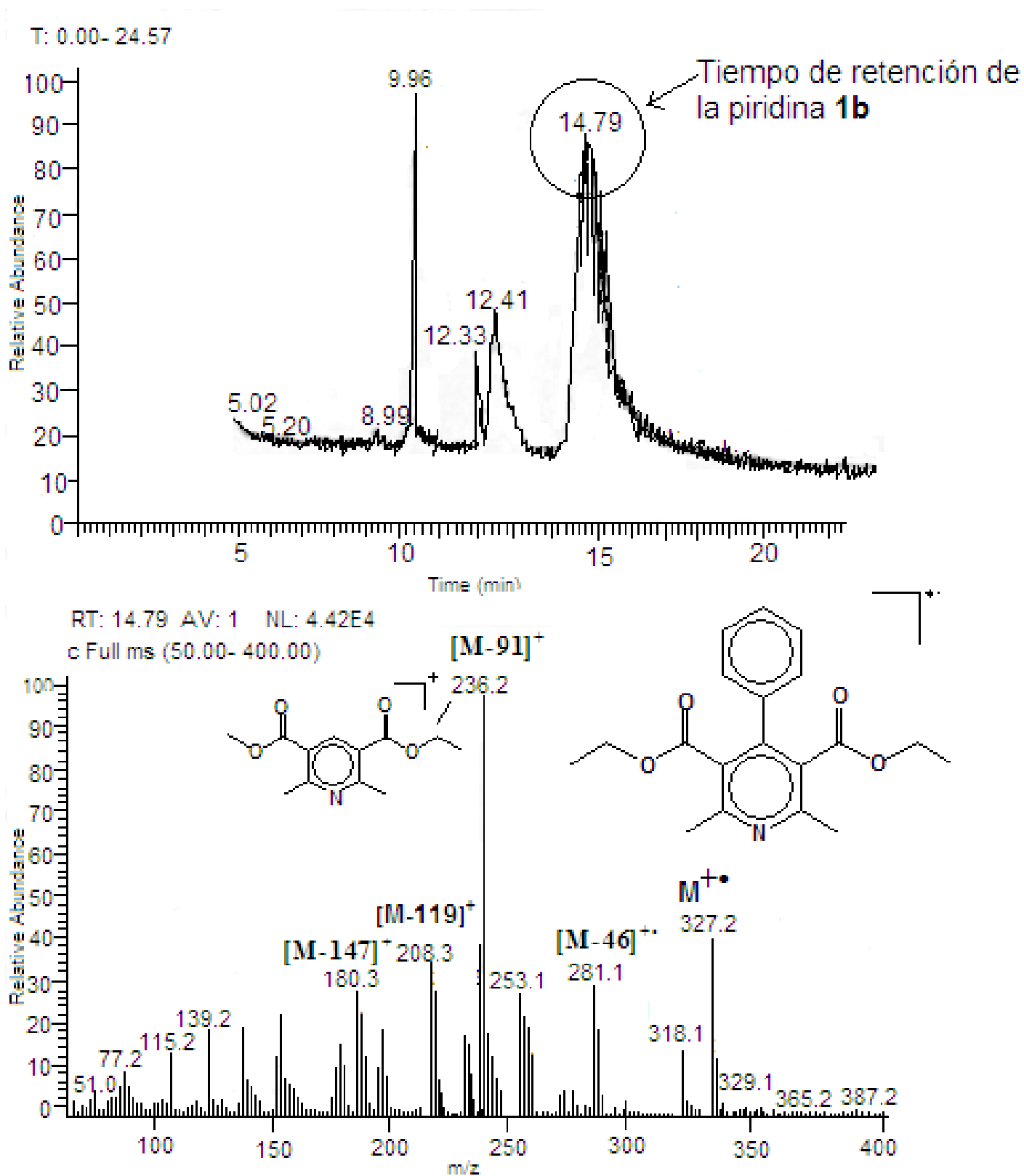
De manera general se puede observar en los espectros de masas por IE (**Espectros 3, 4 y 5**) el ión molecular de las piridinas obtenidas (**1b-3b**), el cual corresponde al P.M. de cada producto, siendo posible su identificación de manera individual; por otro lado, a partir del ión molecular, los espectros de CG-EM revelan los diferentes fragmentos a lo largo de la escala de la relación m/z de cada compuesto en cuestión. Así, en la piridina **1b** obtenida, se observa en su cromatograma (**Cromatograma 1**), el pico respectivo de dicho producto con un tiempo de retención de 14.79 min. asimismo se pueden observar en su espectro de masas (**Espectro 3, Tabla 4**), las siguientes asignaciones: m/z 327 (41) M^{+} , el pico base es atribuido a una desarilación en posición 4 seguido de una desalquilación en los grupos carboxilo en la cual aparece una relación m/z de 236 (100) $[M-91]^{+}$, para el resto de los iones se encontró a lo largo de la escala una m/z de 281 (39) $[M-46]^{+}$, 208 (38) $[M-119]^{+}$ y 180 (30) $[M-147]^{+}$; en la piridina **2b**, el pico representativo de este producto en el cromatograma de gases (**Cromatograma 2**) tiene un tiempo de retención de 14.05 min., donde se puede apreciar simultáneamente en la

parte inferior de dicho cromatograma el espectro de masas ((**Espectro 4, Tabla 4**) correspondiente a la piridina **2b** en el cual se encontró una m/z 345 (17) M^{+} , el pico base posee una m/z 318 (100) $[M-27]^{+}$, para los demás fragmentos se obtuvo en la escala de m/z 284 (25) $[M-61]^{+}$, 272 (18) $[M-73]^{+}$, 254 (39) $[M-87]^{+}$, en la piridina **3b**, su cromatograma de gases (**Cromatograma 3**) evidencia en su pico un valor de tiempo de retención de 16.19 min. en donde a su vez esta representado por su espectro de masas (**Espectro 5, Tabla 4**) que proporciona sus datos espectroscópicos, los cuales se mencionan a continuación : inicialmente se observa un m/z 341 (51) M^{+} , el pico base obedece a una desarilación del anillo heterocíclico en posición 4, en la cual se presenta una relación masa/carga de 250 (100) $[M-91]^{+}$, en otros fragmentos se da una m/z de 284 (52) $[M-57]^{+}$, 267 (38) $[M-74]^{+}$, 222 (35) $[M-119]^{+}$.

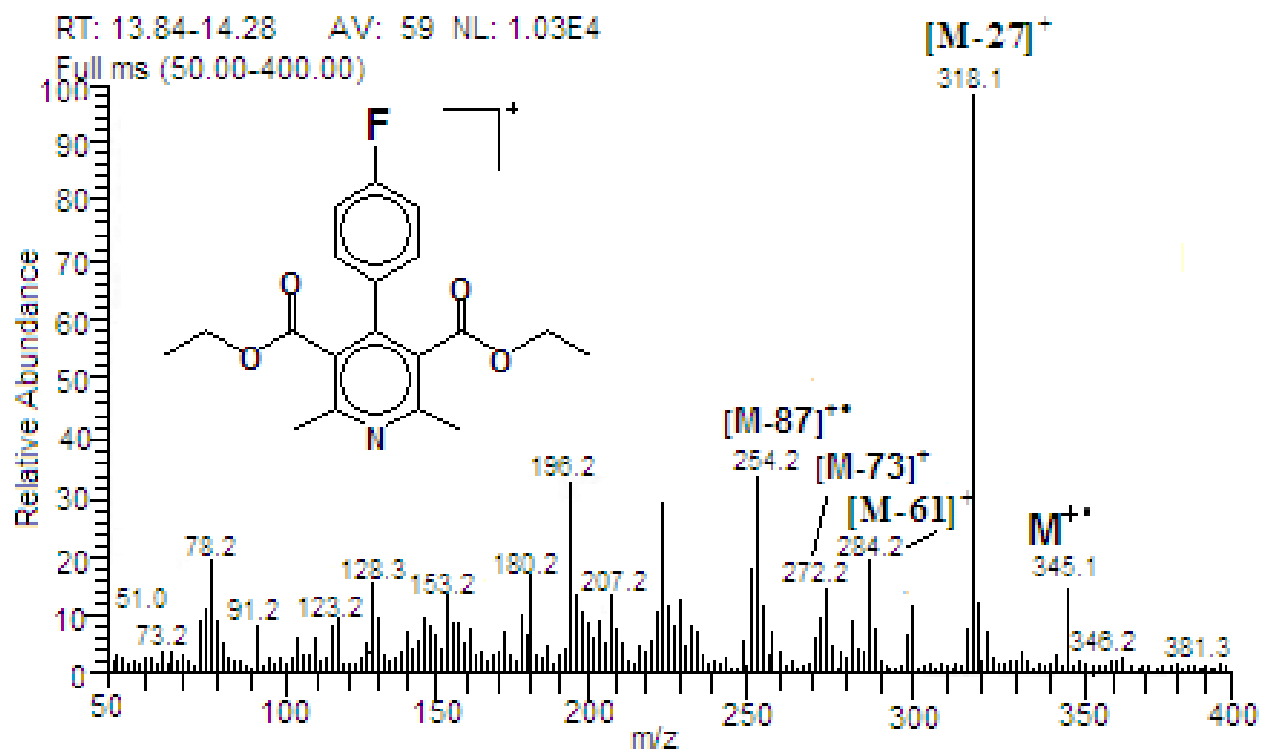
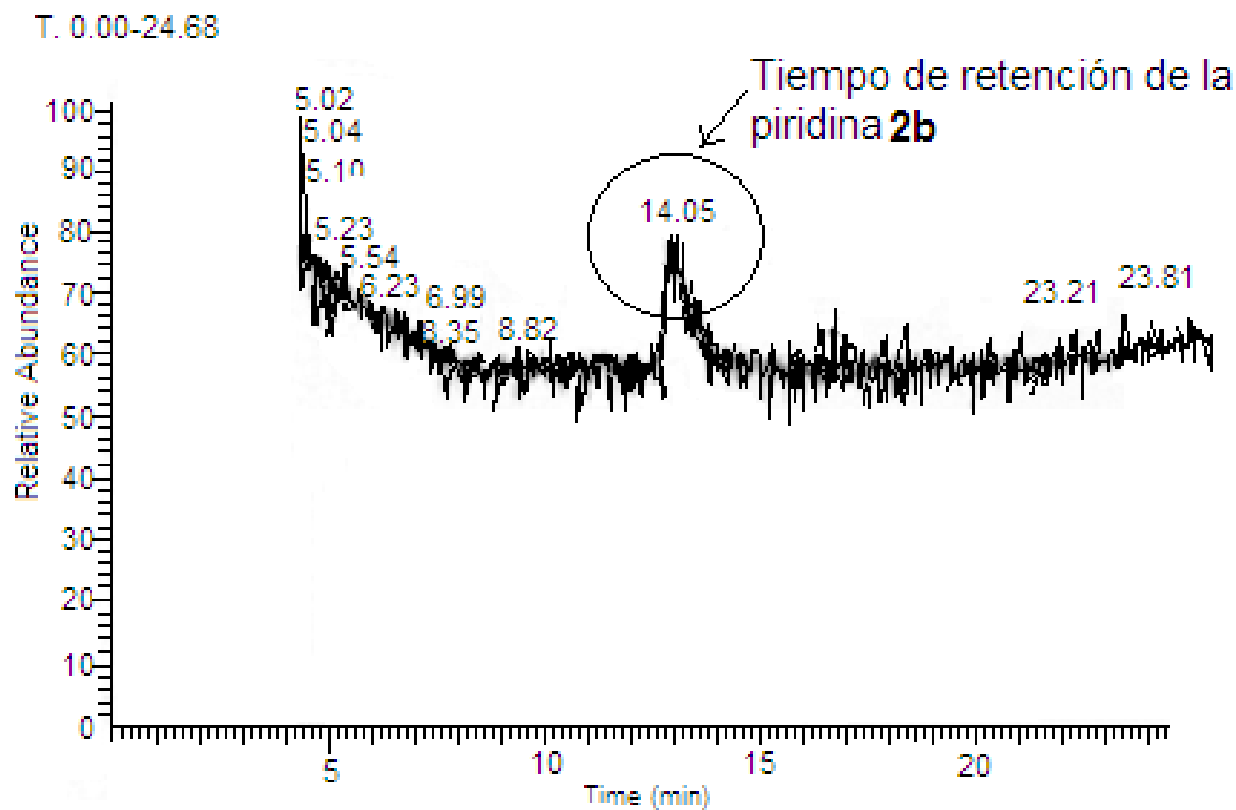
Con respecto al producto **alcohol bencílico**, formado por la reducción del benzaldehído, de acuerdo a la literatura,⁷³ se reporta una fragmentación típica, la cual se presenta a continuación:



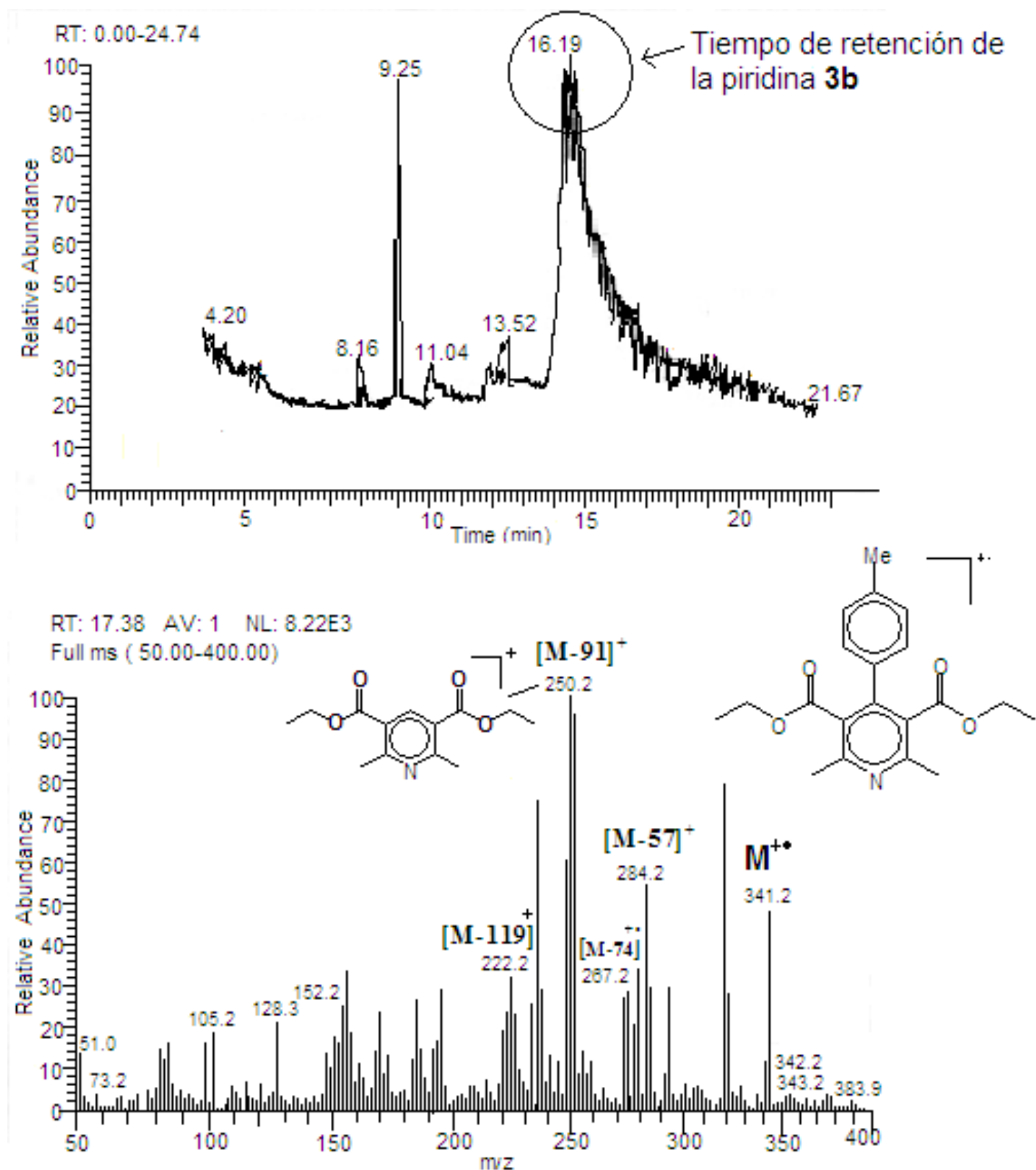
En correlación con lo anterior, el espectro de masas del **alcohol bencílico (Espectro 6)**, se encuentra representado en el **Cromatograma 4**, que revela un pico con un tiempo de retención de 9.98 min., al respecto, de acuerdo al espectro de masas del pico referido, se sugieren las siguientes fragmentaciones para dicho producto: inicialmente se tiene un M^{+} no observado, por otro lado se encontró un m/z 107 (89) $[M-H]^{+}$, 91 (11) $[M-H-16]^{+}$, 79 (30) $[M-H-16-12]^{+}$ y por último 77 (29) $[M-H-16-12-2]^{+}$.



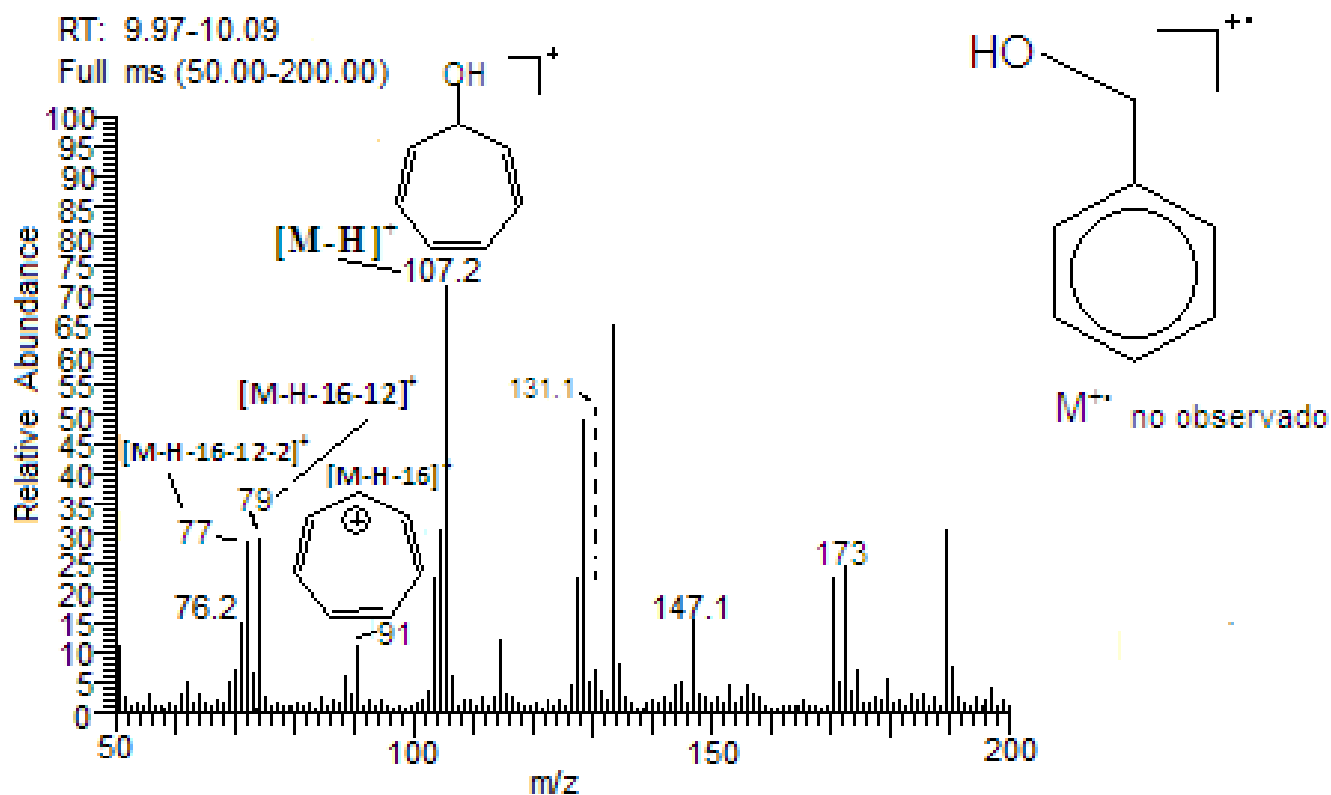
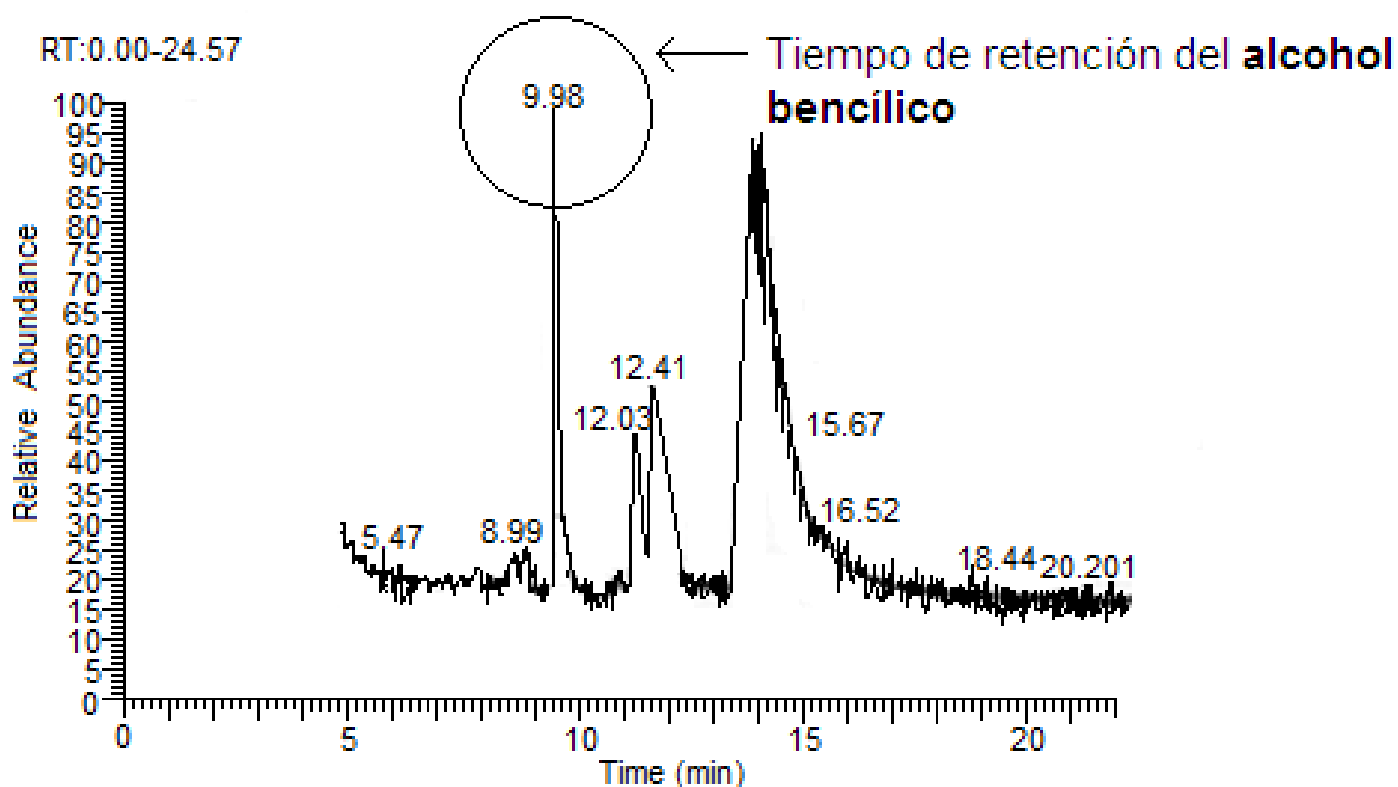
Espectro 3, Cromatograma 1. Cromatograma y espectro de masas correspondiente a la piridina **1b** obtenido mediante CG-EM por IE a 70 eV.



Espectro 4, Cromatograma 2. Cromatograma y espectro de masas correspondiente a la piridina **2b** obtenido mediante CG-EM por IE a 70 eV.



Espectro 5, Cromatograma 3. Cromatograma y espectro de masas correspondiente a la piridina **3b** obtenido mediante CG-EM por IE a 70 eV



Espectro 6, Cromatograma 4. Cromatograma y espectro de masas correspondiente al **alcohol bencílico** obtenido mediante CG-EM por IE a 70 eV.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- ❖ Como primer punto, cabe mencionar que los objetivos propuestos, así como la hipótesis planteada se cubrieron satisfactoriamente.
- ❖ El reactivo aromático benzaldehído, resulta ser un oxidante efectivo para los ésteres de Hantzsch con los cuales se trabajó (**1a-3a**); por lo cual se concluye que se ha desarrollado una nueva ruta de aromatización de dihidropiridinas, logrando así con esto enriquecer el acervo de los ésteres de Hantzsch.
- ❖ Con respecto al punto anterior, se sugiere que el proceso de óxido-reducción de las moléculas de DHP's (**1a-3a**) sigue de manera general una ruta de reacción *vía* tipo-Cannizzaro.
- ❖ En un contexto generalizado se logró sintetizar tres moléculas de piridinas, las cuales, teniendo un sustituyente diferente en el anillo en posición 4 del anillo heterocíclico cada una; se caracterizaron con sus datos correspondientes por RMN ^1H y CG-EM por IE.
- ❖ El método de oxidación de ésteres de Hantzsch presentado en esta tesis permite la indagación para trabajos de investigación ulteriores, permitiendo experimentar con múltiples derivados de aldehídos aromáticos y distintas condiciones de reacción.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1 Hantzsch, A. *Justus Liebig Ann. Chem.* 1882, **215**, 1.
- 2 Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* 1972, **72**, 1.
- 3 Lyle, R. E.; Gauthier, J. G. *Tetrahedron Lett.* 1965, **6**, 4615.
- 4 Lansbury, T. P.; Peterson, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 2236.
- 5 M., Stout, D.; I. Meyers, A. *J. Chem. Rev.* 1982, **82**, 243.
- 6 Manku, S. G. *Principios de Química Inorgánica*, Edit. Mc Graw-Hill. México, D.F. 1983.
- 7 Smith, B. M.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*, ed. 5^a. Edit. John Wiley. Nueva York. 2001.
- 8 Lehninger, Nelson David. *Principios de Bioquímica*, ed. 4^a. Edit. Omega. Barcelona. 2006.
- 9 (a) Cannizzaro, S. *Ann.* 1853, **88**, 129; (b) Martínez, C, M. Compendio de reacciones orgánicas comunes en los cursos de química orgánica, como apoyo didáctico a las licenciaturas en química; (c) Russell, A. E.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 8381
- 10 Roberts, D. J.; Caserio, C. M. *Basic Principles of Organic Chemistry*, Edit. A. Benjamín Inc. Nueva York. 1964.
- 11 (a) Schomaker, V.; Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**, 1769. (b) De More, B. B.; Wilcox, S. W.; Goldstein, H. J. *J. Chem. Phys.* 1954, **32**, 876. (c) Bak, B.; Hansen, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **22**, 2013.
- 12 Paquette, A. Leo. *Fundamentos de química heterocíclica*, Edit. Limusa. México D.F. 2005.
- 13 Brody, F.; Ruby, R. P.; Klingsberg E. *Pyridine and Its Derivatives*, Capítulo II, Part 1. Edit. Interscience. New York. 1960.
- 14 (a) Thomas, K.; Jerchel, D. *Angew. Chem.* 1958, **70**, 719. Traducido al inglés *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, 1964, **3**, 53. (b) Mosher, S. H.; Elderfiel, C. R. *Heterocyclic Compounds*, Capítulo 8. Vol. 1. ed. Wiley. Nueva

- York. 1950. (c) Campbellen, N.; Rodd, H. *Chemistry of Carbon Compounds*, Capitulo 7. Vol. 4. Edit. Elsevier. Nueva York. 1957.
- 15 Tsuda, K.; Ikekawa, N.; Mishima, H. *J. Org. Chem.* 1956, **21**, 800.
- 16 Bagley, M. C.; Lunn, R.; Xiong, X. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 8334.
- 17 (a) Nasr-Esfahani, M.; Karami, B.; Behzadi, M. *J. Heterocyclic Chem.* 2009, **46**, 931. (b) Guareschi, I. *Reale Accad. Sci. Torino II.* 1905, **55**, 287. Thorpe, F. J. *J. Chem. Soc.* 1911, **99**, 422.
- 18 Roth, H. J.; Kleemann, A. *Pharm. Chem. Drug Synth.* Vol. 1. Edit. Prentice Hall Europe. London. 1988.
- 19 MDDR: *MDL Drug Data Registry*, by MDL informations Systems, Inc. San Leandro California. USA.
- 20 Joule, J. A.; Smith, G.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, ed. 3^a. Edit. Chapman and Hall. London. 1995.
- 21 Li, A.-H.; Moro, S.; Forsyth, N.; Melman, N.; Ji, X.-D.; Jacobsen, K. A. *J. Med. Chem.* 1999, **42**, 706.
- 22 Vacher, B.; Bonnaud, B.; Funes, F.; Jubault, N.; Koek, W.; Assie, M.-B.; Cosi, C.; Kleven, M. *J. Med. Chem.* 1999, **42**, 1648.
- 23 Choi, W. B.; Houppis, I. N.; Churchill, H. R. O.; Molina, A.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; King, A. O. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4457.
- 24 Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 4062.
- 25 Song, Z. S.; Zhao, M.; Desmond, R.; Devine, P.; Tschaen, D. M.; Tillyer, R.; Frey, L.; Heid, R.; Xu, F.; Foster, B.; Li, J.; Reamer, R.; Volante, R.; Grabowski, E. J.; Dolling, U. H.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 9658.
- 26 Matolcsy, G. *Pesticide Chemistry*. edit. Elsevier Scientific. Amsterdam. Oxford. 1988.
- 27 Golunski, S. E.; Jackson, D. *Appl. Catal.* 1986, **23**, 1.
- 28 Gabin, D. H. *Tetrahedron* 2004, **60**, 6043.
- 29 Khadikar, B.; Borkat, S. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 207.
- 30 Fatma, E. G.; Abdel-Aziz, M.-A. A.; Attef, A. O. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, **12**, 1845.

- 31 Tortora, J. G. *Principios de Anatomía y Fisiología*. ed. 6^a. Edit. Harla. México D.F. 1996.
- 32 Scriven, E.; Berry, D. *Speciality Chem. Mag.* 2001, **2**, 24.
- 33 Poss, I. G.; Arth, E. G.; Beyler, E. R.; Sarett, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 422.
- 34 Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Sohwarz, J.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* 1990, **33**, 1510.
- 35 Galán, L.; Talavera, K.; Vossort, G.; Álvarez, L. J. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, **357**, 93.
- 36 Triggle, M. A.; Snefter, E.; Triggle, D. J. *J. Med. Chem.* 1980, **23**, 1442.
- 37 Arrowsmith, E. J.; Campbell, S.; Croee, P.; Burgues y Gardier, D. *J. Med. Chem.* 1989, **32**, 562.
- 38 Alker, D. *J. Med. Chem.* 1990, **33**, 2255.
- 39 Natale, N. R.; Triggle, J. D.; Palmer, R.; Lefler, A.; Edwards, W. *J. Med. Chem.* 1990, **33**, 2254.
- 40 Goldmann, S.; Born, L.; Kazda, S.; Pittel, B.; Scharam, M. *J. Med. Chem.* 1990, **33**, 1413.
- 41 Ashimori, A.; Ono, T.; Uchida, T.; Fukaya, C. *Chem. Pharm. Bull.* 1990, **24**, 2446.
- 42 Marciniak, G.; Delgado, G.; Leclere, J.; Velly, N.; Duker, N.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* 1989, **32**, 1402.
- 43 Katritzky, A.; Ostercamp, D.; Yousaf, T. *Tetrahedron* 1987, **43**, 5171.
- 44 Baliah, V.; Gupalakrishnan, V.; Govindarajan, T. S. *J. Indian Chem. Soc.* 1954, **31**, 832.
- 45 (a) Saushins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* 1988, **27**, 269. (b) Mager, P. P.; Caburn, R. A.; Solo, A. J.; Triggle, D. J.; Rothe, H. *Drug. Des. Discovery.* 1992, **8**, 273.
- 46 Manhold, R.; Jablonka, B.; Voight, W.; Shoenfinger, K. F.; Shravan, K. *Eur. J. Med. Chem.* 1992, **27**, 229.
- 47 Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 2775.
- 48 Moseley, J. D. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 3179.
- 49 Bäärnhelm, C.; Skanberg, I.; Borg, K. O. *Xenobiotica* 1984, **14**, 719.

- 50 Guengerich, F. P.; Martin, M. V.; Beaune, P. H.; Kremess, P.; Wolff, T.; Woxman, D. J. *J. Biol. Chem.* 1986, **261**, 5051.
- 51 Böcker, R. H.; Guengerich, F. P. *J. Med. Chem.* 1986, **29**, 1596.
- 52 de Matteis, F.; Hollands, C; Gibbs, A. H.; de Sa, N.; Rizzardini, M. *FEBS Lett.* 1982, **145**, 87.
- 53 Mc Cluskey, S. A.; Riddick, D. S.; Mackie, J. E.; Kimmet, S. M.; Whitney, R. A.; Marks, G. S. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1992, **70**, 1069.
- 54 Guengerich, F. P.; Brian, W. R.; Iwasaki, M.; Sari, M.-A.; Bäärnhielm, C.; Berntson, P. *J. Med. Chem.* 1991, **34**, 1834.
- 55 Wrighton, S. A.; Brian, W. R.; Sari, M.-A.; Iwasaki, M.; Guengerich, F. P.; Raucy, J. L.; Molowa, D. T.; Vandenbranden, M. *Mol. Pharmacol.* 1990, **38**, 207.
- 56 Böcker, R. H.; Guengerich, F. P. *J. Med. Chem.* 1986, **29**, 1596.
- 57 Guengerich, F. P.; Böcker, R. H. *J. Biol. Chem.* 1988, **263**, 8168.
- 58 Augusto, O.; Beilan, H. S.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Biol. Chem.* 1982, **257**, 11288.
- 59 Guengerich, F. P.; Mcdonald, T. L. *FASEB J.* 1990, **4**, 2453.
- 60 Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, 2005, **61**, 2465.
- 61 Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron Lett.* 2004, **45**, 9011.
- 62 Guengerich, F. P. *Chem.-biol. Interact.* 1997, **106**, 170.
- 63 (a) Coon, M. J.; Ding, X.; Pernecky, S. J. *FASEB J.* 1992, **6**, 669. (b) Guengerich, F. P. *Chem. Res. Toxicol.* 2001, **6**, 612.
- 64 Augusto, O.; Beilan, S. H.; Ortiz de Montellano, R. P. *J. Biol. Chem.* 1982, **257**, 11288.
- 65 Westheimer, D. *Adv. Enzymol. Relat Greas Mol. Biol.* 1962, **24**, 469.
- 66 Sund, H.; Diekmann, K.; Wallenfels, K. *Enzymol.* 1964, **26**, 115.
- 67 Colowick, P. S.; Eys van, J.; Park, H. J. *Comp. Biochem.* 1966, **14**, 1.
- 68 Chaykin, S. *Annu. Rev. Biochem.* 1967, **36**, 149.
- 69 Palomino, E.; Kessel, D.; Horwitz, J. *J. Med. Chem.* 1989, **32**, 622.
- 70 Murakami, T.; Shek, E.; Pop, E.; Bodor, N. *J. Pharmacol. Sci.* 1989, **78**, 732.
- 71 Gómez-Pliego, R.; Hosannilla, R.; Velasco, B. B.; Arroyo, G.; Ramírez-San Juan, E.; Trujillo J.; Delgado, F.; Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* 2007, **51**, 181.

- 72 Shu-Xiang, W.; Zhi-Yan, L.; Jin-Chao, Z.; Ji-Tai, L. *Ultrason. Sonochem.* 2008, **15**, 677.
- 73 Silverstein, R.; Webster, F. *Spectrometry Identification of Organic Compounds*, ed. 5^a. Edit. Wiley. USA. 2005.
- 74 García, B.; Bertomeu, S. T. *Nombrar la materia*, El Serbal. Barcelona. 1999. 55.
- 75 Engelmann, F. *Ann.* 231, **37**, 1885.
- 76 Jeanrenaud, A. *Ber.* 1888, **21**, 1783.
- 77 Ayling, E. E. *J. Chem. Soc.* 1938, 1014.
- 78 Loev, B.; Snader, M. K. *J. Org. Chem.* 1964, **30**, 1914.
- 79 Redmore, D. *J. Org. Chem.* 1976, **41**, 2148.
- 80 Zhang, Dong; Wu, L.-Z.; Zhou, L.; Han, X.; Yang, Q.-Z.; Zhang, L.-P.; Tung, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 3440.
- 81 Odlnokov, V. N.; Bakeeva, R. S.; Ishmuratov, G. Y.; Tolstikov, G.; A. Izh. A. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Kh/m. 1979, 1912; *Chem. Abstr.* 1979, **91**, 211483.
- 82 Ponomarenko, S. P.; Yasnikov, A. A.; *Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B.* 1972, **34**, 936; *Chem. Abstr.* 1073, **78**, 28927.
- 83 Duburs, G. Y.; Kumerova, A.O.; Uldrikis, Y. R. *Latv. PSR Zinat. Akad Vestis, Khim. Ssr.* 1970, 73. *Chem. Abstr.* 1970, **73**, 9413.
- 84 Bacon, R. G. R.; Osuntogun, B. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 1179.
- 85 Boduszek, B.; Wleczorek, J. S. *Synthesis* 1979, 454.
- 86 Killminster, K. N.; Sainsbury, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1972, **1**, 2264.
- 87 Alekseev, V. I.; Kaminskil, V. A.; Tilichenko, M. N. *Khin Geterotsikl Soedin* 1975, 235. *Chem. Abstr.* 1975, **82**, 170637.
- 88 Colchester, J. E.; Carey, J. G.; Taylor, M. D. Ger. Offen. 2011048, 1970; *Chem. Abstr.* 1970, **73**, 120512.
- 89 Colchester, J. E.; Carey, J. G.; Ger. Offen. 1974175, 1970; *Chem. Abstr.* 1971, **73**, 66457.
- 90 Eisner, U.; Sadeghl, M. M.; Hambright, W. P. *Tetrahedron Lett.* 1978, **7**, 303.
- 91 Colchester, J. E.; Carns, J. F.; Carey, J. G. Ger. Offen. 1964566, 1970; *Chem. Abstr.* 1971, **73**, 77072.
- 92 Kurfürst, A.; Ludvfk, J.; Rauch, P.; Marek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1081, **46**, 1141.

- 93 Morh, R.; Schneider, J. *Prakt. Chem.* 1904, **69**, 245.
- 94 Barnes, R. A.; Brody, F.; Ruby, P. R. Pyridine and its derivatives, Part I in “*The Chemistry of Heterocyclic Compounds.*” edit. E. Klingsberg, Interscience Publishers, Inc. New York. 1960.
- 95 Meyer, J. *Prakt. Chem.* 1908, **78**, 497.
- 96 Huntress, E. H.; Shaw, E. N. *J. Org. Chem.* 1948, **13**, 674.
- 97 U. S. Patent 2, 493, 520, Bergel and Cohen to Hoffmann-La Roche Inc. 1950. C.A. 1950, **44**, 8380g.
- 98 Karer, P.; Ringler, B. H. *Helv. Chim. Acta* 1937, **20**, 622.
- 99 Berson, J. A.; Brown, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**, 447.
- 100 U. S. Patent 2, 704, 759, Gluesenkamp and Patrick to Monsanto Chemical Co. 1955, C. A. 1956, **50**, 1926c.
- 101 Patrick, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 2954.
- 102 Bohlmann, F.; Englisch, A.; Politt, J.; Sander, H.; Weise, W. *Chem. Ber.* 1955, **88**, 1831.
- 103 Álvarez, C.; Delgado, F.; García, O.; Medina, S.; Márquez, C. *Synth. Commun.* 1991, **21**, 619. Alvarez, C.; Delgado, F.; García, O.; Penieres, G.; Márquez, C. *Synth. Commun.* 1991, **21**, 2137.
- 104 Franco, F. K. Una modificación al método Hantzsch para obtener piridinas en un solo paso: uso de bentonita en medio seco. México, 1997, Tesis (Químico) UNAM.
- 105 Memarian, R. H.; Sadeghi, M. M.; Momeni, R. A. *Synth. Commun.* 2001, **31**, 2241.
- 106 Zolfigol, M.; Shirini, F.; Choghamarani, A. G.; Mohammadpoor-Baltork, I. *Green Chem.* 2002, **4**, 564.
- 107 Choghamarani, A. G.; Zolfigol, M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Shirini, F. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Element.* 2003, **178**, 1709.
- 108 Wu, B.-L.; Chen, Z.-B. *OPPI BRIEFS* 2005, **1**, 80.
- 109 Reza, M. A.; Sameh, T.; Golmohammadi, H.; Javaherian, N. H.; Aliyan, H.; Reza, M. M.; Solati, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2006, **3**, 355.
- 110 Zolfigol, M. *Synth. Commun.* 2007, **37**, 1817.
- 111 Liu, Z.; Yu, W.; Liu, Z.-L. *Tetrahedron Lett.* 2007, **48**, 5321.

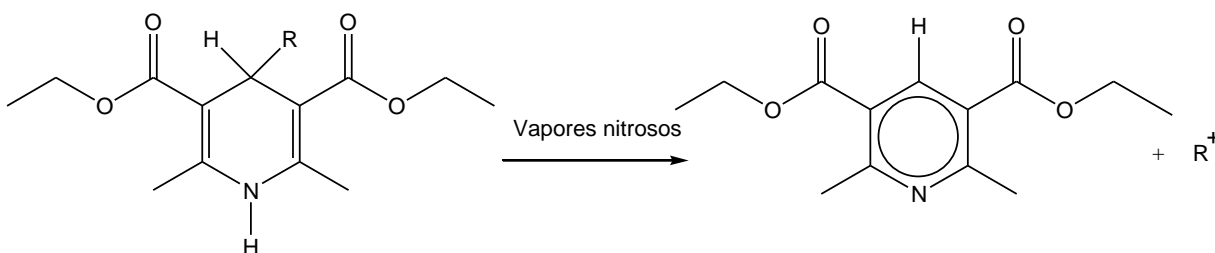
- 112 Peng, L.; Wang, J.-T.; Lu, Z.; Liu, Z.-q.; Wu, L.-m. *Tetrahedron Lett.* 2008, **49**, 1586.
- 113 Das, P.; Baruah, A. *Indian J. Chem.* 2008, **47B**, 1568.
- 114 Singh, R.; Singh, N. K. *Indian J. Chem.* 2008, **47B**, 1735.
- 115 Karade, N. N.; Gampawar, V. S.; Kondre, M. J.; Shinde, V. S. *ARKIVOC.* 2008, **12**, 9.
- 116 Shamim, T.; Gupta, M.; Paul, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2009, **302**, 15.
- 117 Kumar, P. *Chinese J. Chem.* 2009, **27**, 1487.
- 118 Chen, J.-M.; Zeng, X.-M. *Synth. Commun.* 2009, **39**, 3521.
- 119 Kumar, A.; Maurya, A. R.; Sharma, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, **19**, 4432.
- 120 Nasr-Esfahani, M.; Moghadam, M.; Valipour, G. *Synth. Commun.* 2009, **39**, 3867.
- 121 Kormos, M. C.; Hull, M. R.; Leadbeater, E. N. *Aust. J. Chem.* 2009, **62**, 51.
- 122 Su, J.; Zhang, C.; Lin, D.; Duan, Y.; Fu, X.; Mu, R. *Synth. Commun.* 2009, **40**, 595.
- 123 Liu, D.; Gui, J.; Wang, Ch.; Lu, F.; Yang, Y.; Sun, Z. *Synth. Commun.* 2010, **40**, 1004.

APÉNDICE

Revisión sobre métodos de oxidación de ésteres de Hantzsch para la obtención de piridinas

A continuación se presenta en este apartado a manera de una revisión (“review”) dada una indagación en la literatura, algunos métodos referidos a la oxidación de 1,4-dihidropiridinas.

Para llevar a cabo la oxidación de los ésteres de Hantzsch es necesario una deshidrogenación del anillo heterocíclico en las posiciones 1 y 4; de esta manera, simultáneamente se origina su piridina correspondiente permaneciendo sin cambio alguno el resto de la estructura con respecto al compuesto inicial. Sin embargo cabe resaltar que en algunas reacciones de aromatización las dihidropiridinas sufren otras modificaciones (independientes a las deshidrogenaciones mencionadas anteriormente), por efecto de la oxidación misma; estas modificaciones consisten en la pérdida del sustituyente en posición 4 del anillo piridínico, por ejemplo: en 1885, Engelmann⁷⁵ observó que al utilizar vapores nitrosos para la oxidación de la 2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxy-4-isopropilo-1,4-dihidropiridina, se obtenía la piridina respectiva y que además el grupo isopropilo se perdía durante la oxidación, lo anterior se ilustra en el siguiente esquema.



De igual forma, Jeanrenaud⁷⁶ notó que al oxidar con trióxido de nitrógeno un derivado de 1,4-dihidropiridina sustituida con un radical bencil en posición 4 en el anillo heterocíclico, dicho sustituyente se perdía en el curso de la reacción.

Asimismo, Ayling⁷⁷ en 1983 reportó que todas las piridinas anteriormente mencionadas, al deshidrogenarlas con azufre se obtenía la piridina normal, es decir, no sufría cambio alguno en el resto de la estructura con respecto al sustrato inicial.

En el año de 1964 Loev y Snader⁷⁸ llevaron a cabo la oxidación de una serie de derivados de 1,4-dihidropiridina con ácido nitroso y a su vez propusieron un mecanismo de oxidación. Los resultados que ellos obtuvieron revelaron que, aquellas dihidropiridinas sustituidas con grupos CO₂Et en posiciones 3 y 5 no sólo se aromatizaban para generar la piridina, sino que algunas de estas piridinas sufrían una desalquilación en la posición 4 del anillo heterocíclico durante la reacción de oxidación, es decir, los productos de oxidación perdieron los sustituyentes que tenían en dicha posición, sustituyentes tales como grupos isopropilo o bencilo (grupos alquilo que tienen un carácter electrodonador fuerte o moderado) así, lo indica el siguiente esquema (Tabla 7).

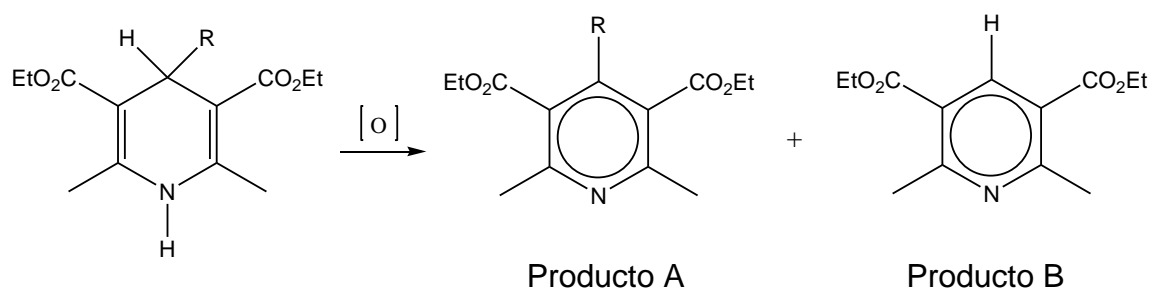
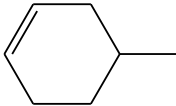
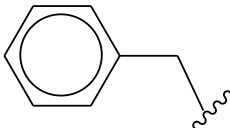
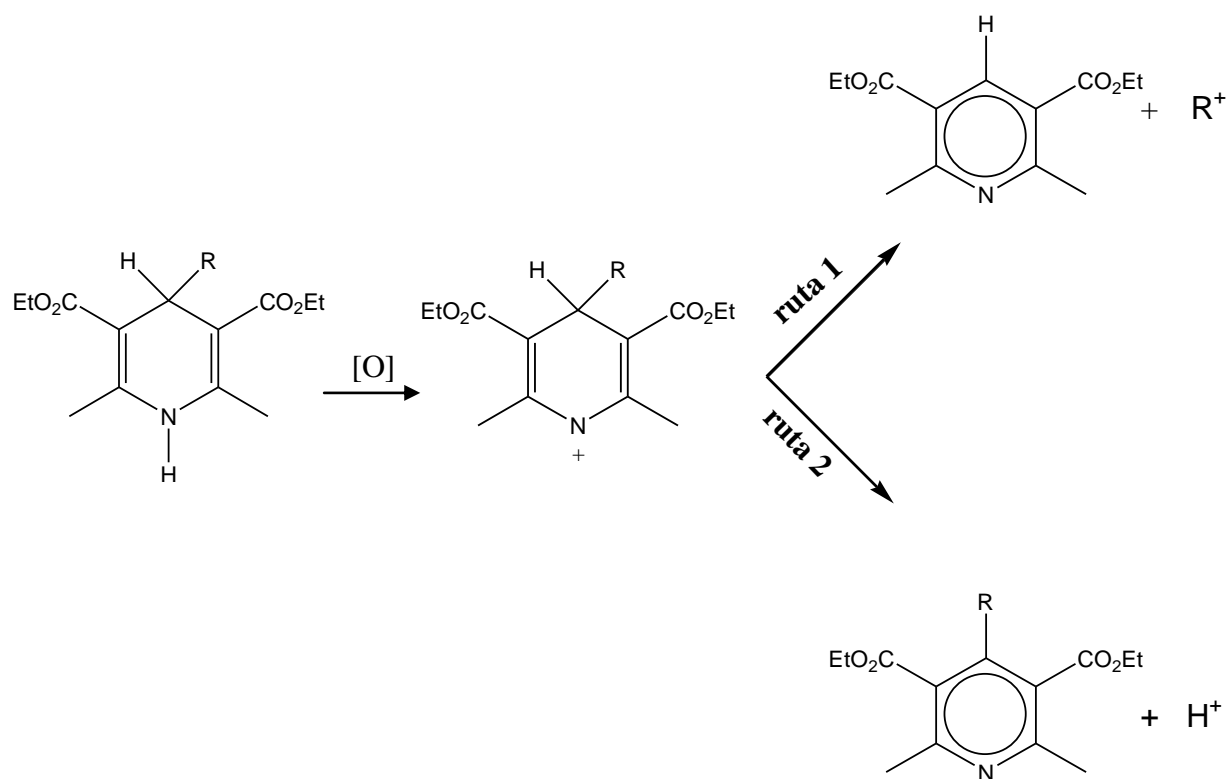


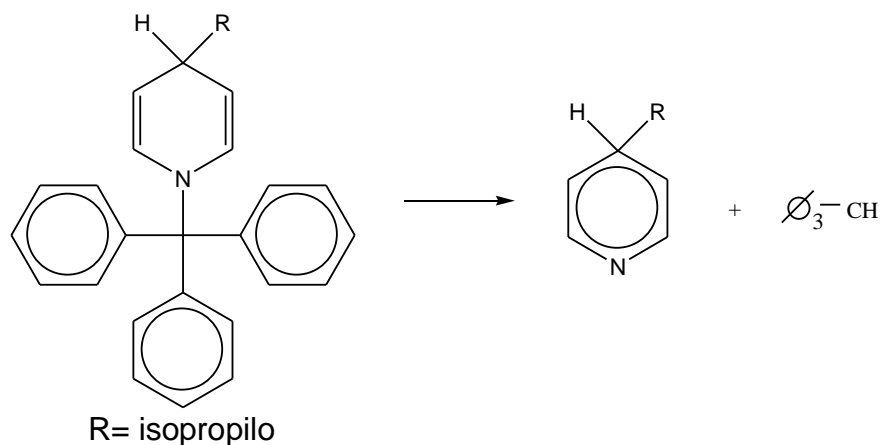
Tabla 7. Resultados del experimento de Loev y Snader

| R | PRODUCTOS |
|---|-----------|
| CH ₃ | A |
| Et | A |
| Isopropilo | B |
|  | B |
|  | B |

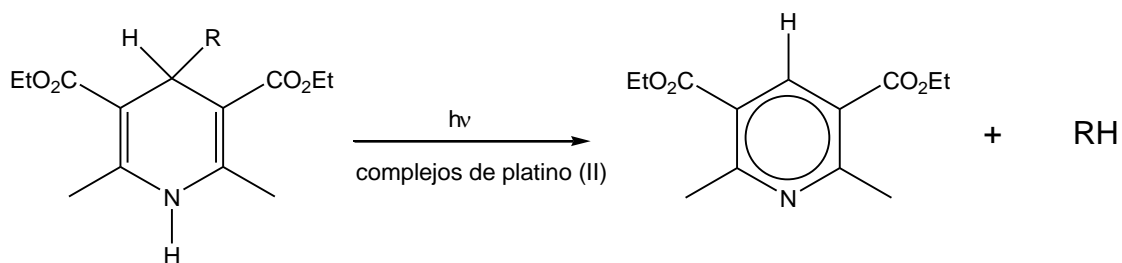
Finalmente, en este trabajo Loev y Snader concluyeron que, el efecto estérico de los sustituyentes (localizados en la posición 3, 5 y 4 del anillo) y su carácter electrodonador y/o electroatractor influyen significativamente en la pérdida de estos mismos sustituyentes durante la oxidación; asimismo los autores destacan que la formación de un ión carbonio (carbocatión) (sustituyente expulsado del anillo con carga positiva) es punto angular durante el curso de la oxidación para dar origen a una desalquilación (**ruta 1**) o bien, la pérdida de un protón, donde se mantiene el sustituyente en el anillo piridínico (**ruta 2**).



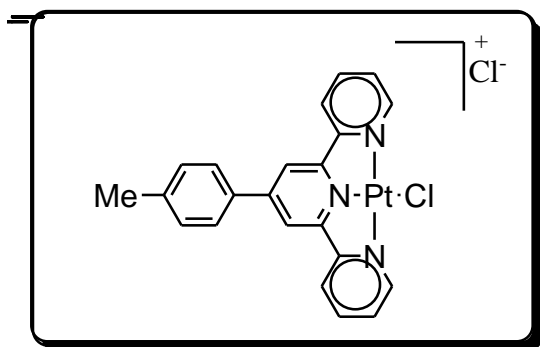
Otro ejemplo de las modificaciones que se presentan durante la conversión de dihidropiridinas a piridinas es el de las estructuras homólogas *N*-alquil-1,4-dihidropiridinas,⁷⁹ éste es el caso de un derivado de dihidropiridina el cual presenta la tendencia de una desalquilación del sustituyente trifenilmetilo y sucede en la posición 1 del anillo heterocíclico tal como se muestra en el siguiente esquema.



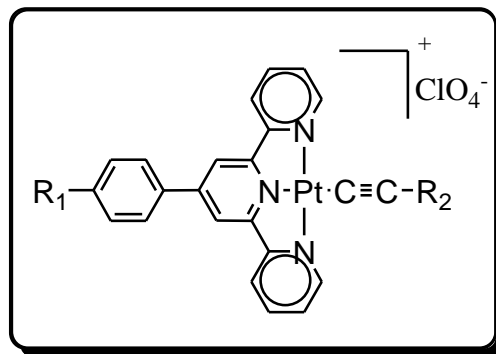
En este contexto, se puede asociar también la participación de la fotoquímica en la obtención de piridinas, donde se presenta en algunos casos una desalquilación de la piridina; tal efecto lo manifiesta la síntesis realizada por Zhang y col.,⁸⁰ la forma de su método esta centralizada en una oxidación fotocatalítica de sustratos de 1,4-dihidropiridinas con sustituyentes aromáticos y alifáticos (en posición 4 del anillo piridínico); empleando asimismo complejos de terpiridilo de platino (II) en disolución homogénea. Los resultados obtenidos señalaron que sólo las piridinas obtenidas con sustituyentes aromáticos habían sufrido una desalquilación, mientras que las piridinas que tenían grupos alifáticos, conservaban los sustituyentes en el anillo.



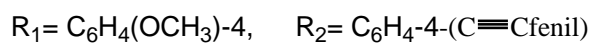
Complejos de platino (II)



Complejo 1



Complejo 2



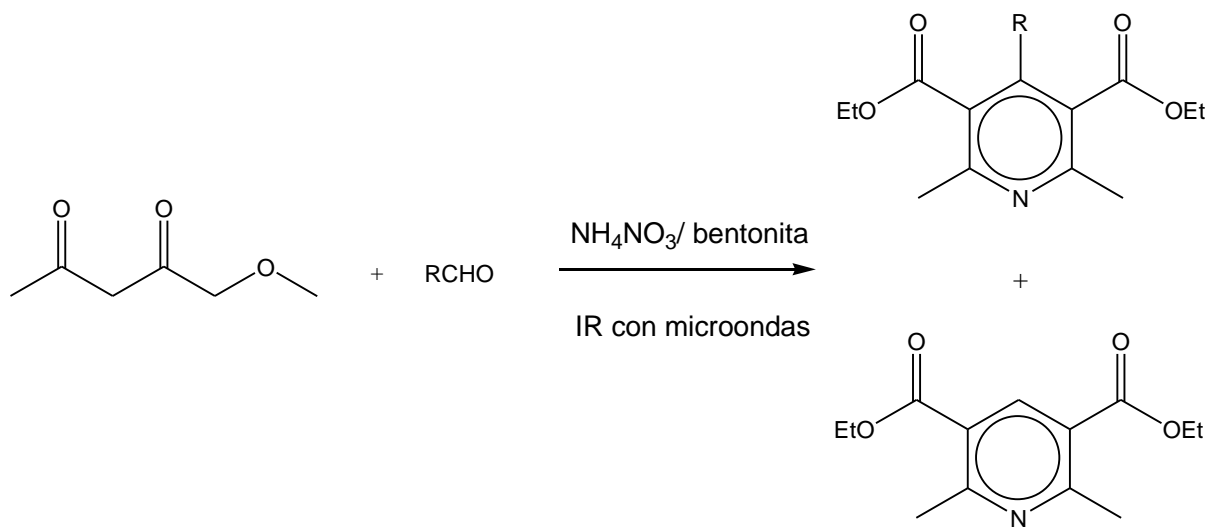
Dada la importancia de los métodos de oxidación de ésteres de Hantzsch para obtener piridinas, a continuación se cita en la **Tabla 8**, algunos trabajos precursores que han contribuido a la continua investigación en este campo de trabajo.

Tabla 8. Métodos de oxidación de ésteres de Hantzsch para la obtención de piridinas

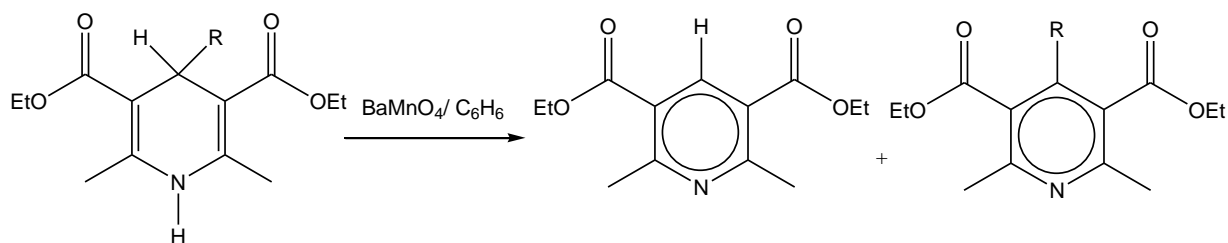
| AGENTES OXIDANTES | REFERENCIA |
|--|------------|
| O ₃ | 81 |
| H ₂ O ₂ | 82 |
| H ₂ O ₂ + peroxidasa | 83 |
| Br ₂ , Cl ₂ , I ₂ | 84 |
| (SCN) ₂ | 85 |
| CrO ₃ | 86 |
| CCl ₄ | 87 |
| Quinonas | 88 |
| Azul de metileno | 89 |
| Difenilpicrilhidrazilo | 90 |
| Fenazina | 91 |
| Hg(AcO) ₂ | 85 |
| Deshidrogenación mitocondrial | 92 |
| Etanol con trióxido de dinitrógeno | 93 |
| Mezclas sulfonítricas | 15 |
| Ácido pirúvico, 100°C | 94 |
| Ácido nitroso, EtOH, 78°C | 95 |
| Cloranilo con benceno | 96 |
| HCl, O ₂ | 97 |
| HNO ₃ | 94 |
| NaHCO ₃ /I ₂ | 98 |
| Azufre, 200°C | 96 |
| Oxidación en etanol con luz | 99 |
| Lactoflavina, O ₂ | 98 |
| Ni/H ₂ , 150°C | 100,101 |
| NH ₂ OH | 94 |
| SOCl ₂ , 100°C | 102 |
| K ₃ Fe(CN) ₆ | 98 |
| MnO ₂ /bentonita | 103 |

Por otra parte, actualmente se ha seguido la línea de investigación acerca de los métodos de oxidación de las 1,4-dihidropiridinas cuyos trabajos presentan características particulares de innovación y gran optimización en sus procedimientos experimentales. A continuación se presentan algunos de éstos métodos relativamente nuevos, tomados de la literatura.

Un ejemplo adecuado es el uso de catalizadores arcillosos en la oxidación de ésteres de Hantzsch debido a la importante optimización que presenta en las reacciones químicas para la obtención de piridinas en un solo paso; empleando bentonita y energía de microondas en ausencia de disolventes.¹⁰⁴

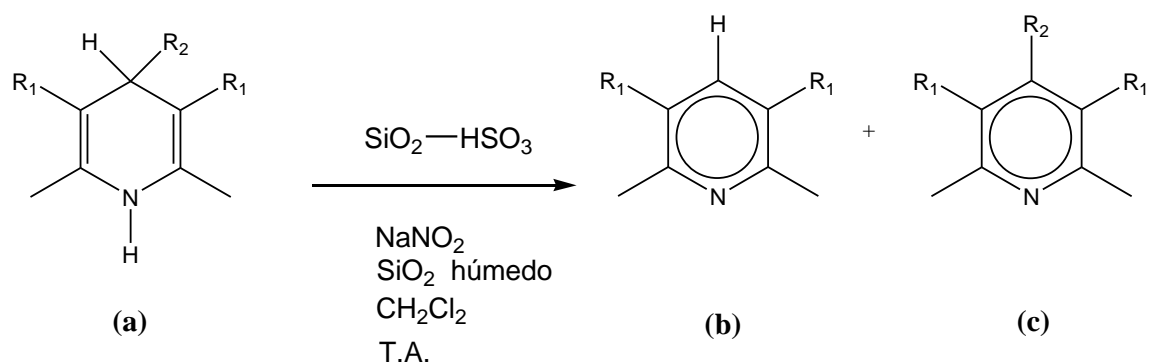


Otro ejemplo que enmarca un método de oxidación de ésteres de Hantzsch es la aromatización de 1,4-dihidropiridinas usando manganato de bario, el cual fue usado por Hamid R.¹⁰⁵ en el año 2001.

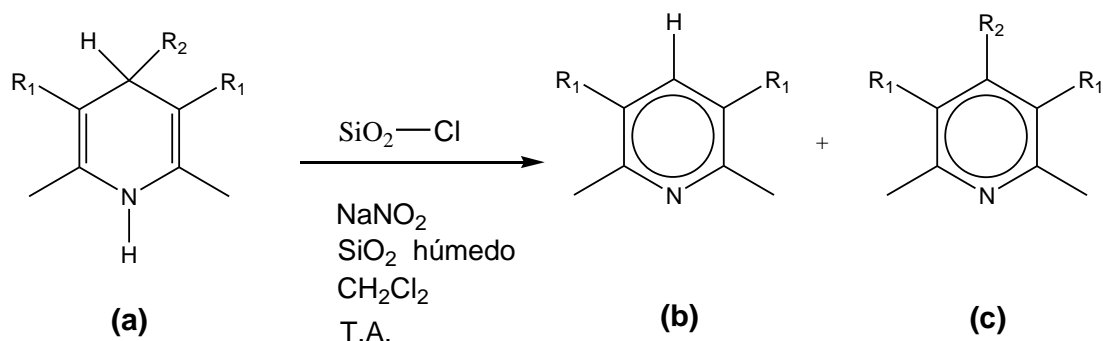


Por otro lado, el método de oxidación de 1,4-dihidropiridinas con sílice modificada usando NaNO_2 y SiO_2 húmedo en condiciones heterogéneas;¹⁰⁶ surge como resultado del estudio de aplicaciones de las sales ácidas inorgánicas en conjunción con la oxidación de ésteres de Hantzsch.

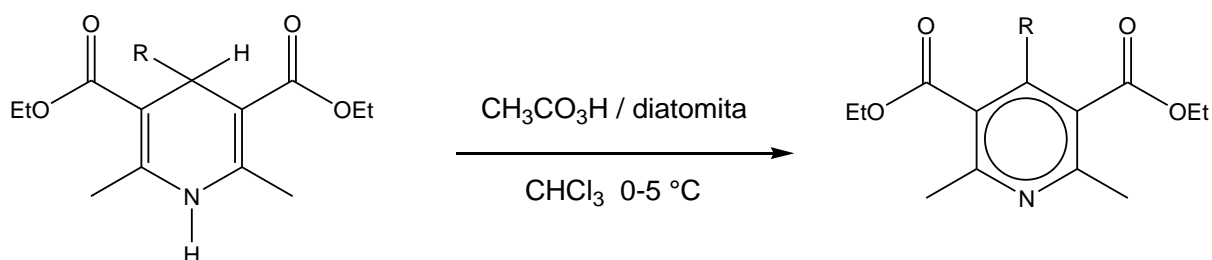
Este procedimiento sugiere como primer paso la obtención de una resina de sílice, para ello se hace reaccionar gel de sílice con ácido clorosulfónico a temperatura ambiente, de esta manera se forma una resina modificada de sílice con ácido sulfúrico. Por consiguiente, nuevamente se hace reaccionar la resina obtenida con NaNO_2 y SiO_2 húmedo utilizando simultáneamente los sustratos de dihidropiridina **(a)** para así producir las correspondientes piridinas **(b ó c)**.



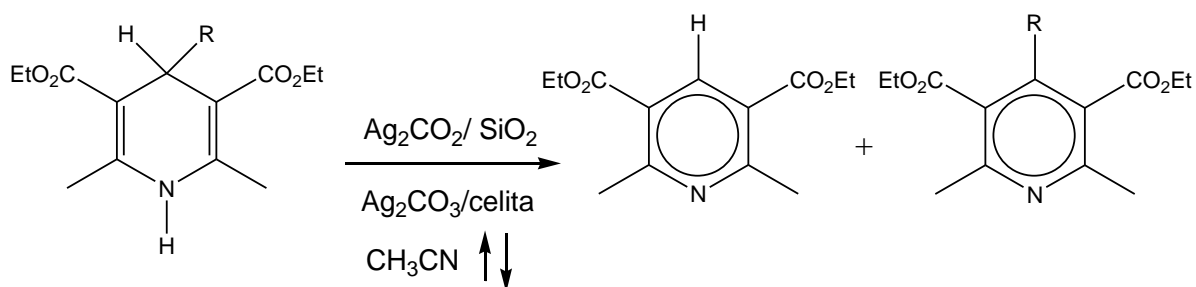
En conjunción con la síntesis anterior se puede mencionar la oxidación de 1,4-dihidropiridinas (**a**) con una superficie de cloruro de sílice y nitrito de sodio en presencia de SiO_2 húmedo en condiciones heterogéneas, la cual genera las correspondientes piridinas (**b ó c**).¹⁰⁷



En el año 2005 Bu-Lan Wu y Zhau-Bin Chen efectuaron la oxidación de derivados de 1,4-dihidropiridinas con ácido peracético soportado en diatomita.¹⁰⁸

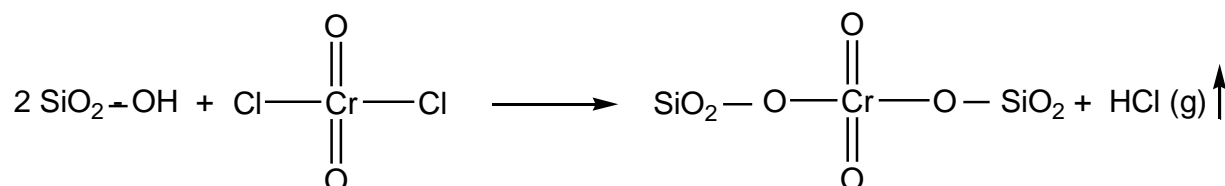


Otro ejemplo adecuado de métodos de oxidación de 1,4-dihidropiridinas es el que se realizó con carbonato de plata en gel de sílice y/o celita en condiciones de reflujo térmico empleando acetonitrilo como disolvente.¹⁰⁹

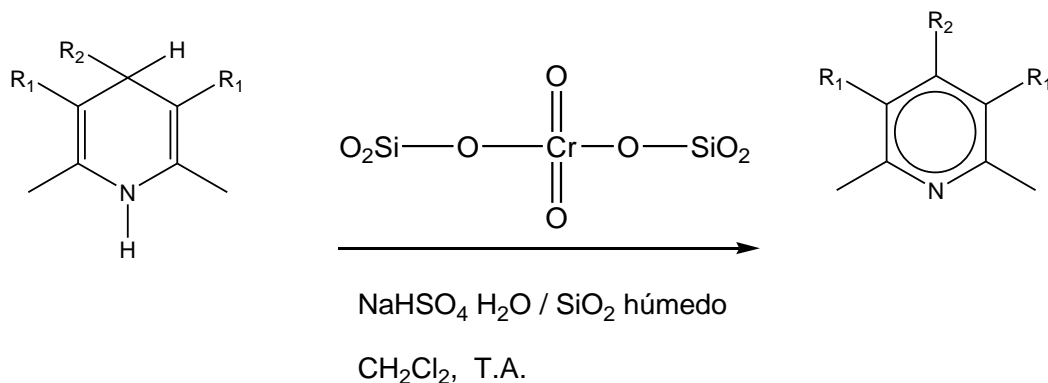


Dentro de los métodos que proporcionan oxidaciones óptimas de dihidropiridinas destaca también el empleo de cromato de sílice como agente oxidante.¹¹⁰

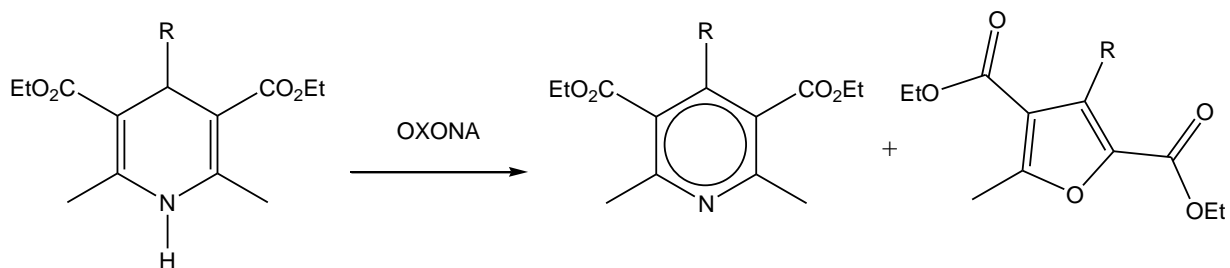
Como paso inicial se genera la resina inorgánica que actúa como oxidante, cuya síntesis está basada en gel de sílice con dicloro óxido de cromo para dar cromato de sílice.



Posteriormente se hace reaccionar la 1,4-dihidropiridina con el cromato de sílice, el cual a su vez se encuentra en medio acuoso con sulfato ácido de sodio, óxido de silicio húmedo y diclorometano, generando así la correspondiente piridina.

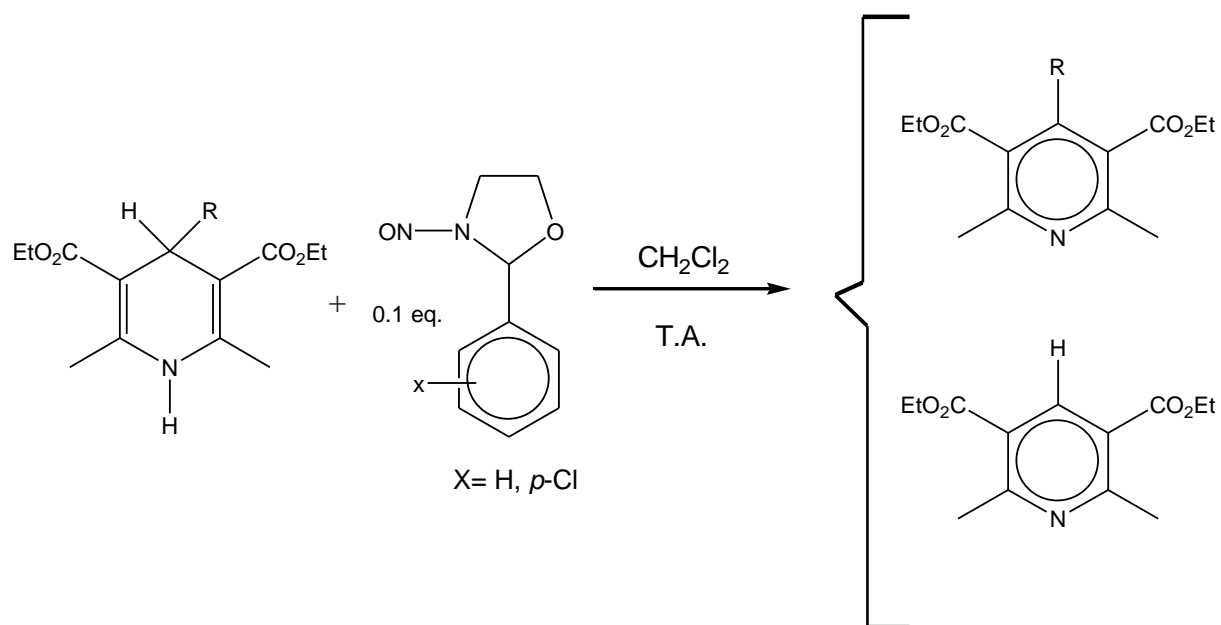


Un ejemplo adicional de métodos de oxidación, es el reportado por Zhengang Liu y col.¹¹¹ quienes utilizan oxona como agente oxidante, en este trabajo se manifiesta un resultado singular con respecto a la obtención de piridinas. Los autores exponen en su experimentación el uso de KHSO_5 (oxona) con acetonitrilo a temperatura de reflujo para dos sustratos de 1,4-dihidropiridina (uno sin sustitución y otro sustituido con un radical fenilo, ambos en posición 4), posteriormente se generan las piridinas correspondientes, sin embargo en el derivado con sustituyente fenilo no sólo se genera la piridina respectiva sino que se produce un furano polisustituido.



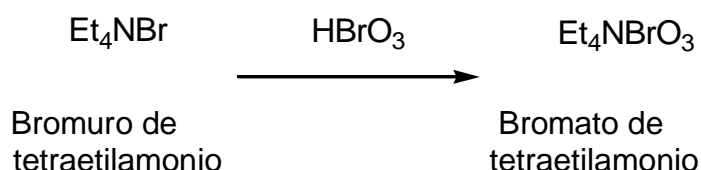
R= H, Fenilo

También, se ha llevado a cabo la oxidación de 1,4-dihidropiridinas con *N*-nitroso-2-aryl-1,3-oxazolidinas,¹¹² que muestra el efecto oxidante de las *N*-nitrosaminas en los ésteres de Hantzsch.

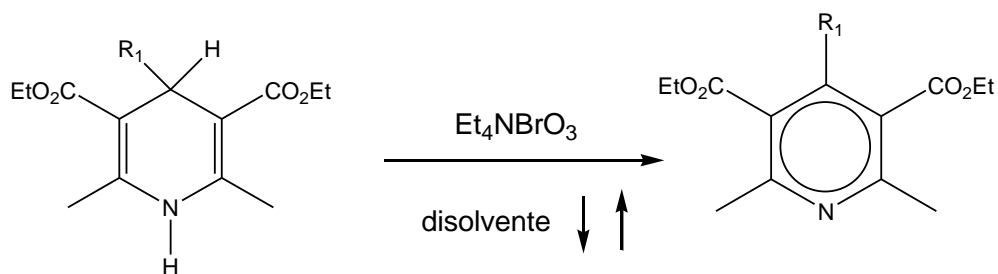


Otro método inusitado de oxidación de 1,4-dihidropiridinas para obtener piridinas es el uso de bromato de tetraetilamonio como agente oxidante.¹¹³

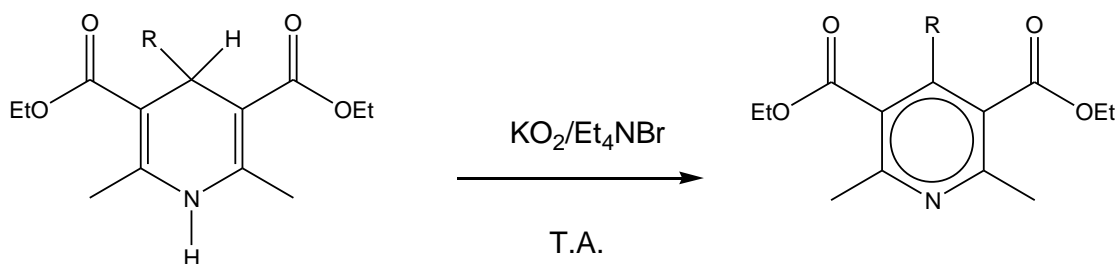
Este método sugiere como paso inicial la síntesis del agente oxidante, haciendo reaccionar bromuro de tetraetilamonio con ácido brómico para dar bromato de tetraetilamonio.



En seguida se mezclan el agente oxidante y los derivados de dihidropiridina así como los disolventes respectivos (dioxano ó acetonitrilo), todos ellos sometidos a temperatura de reflujo.

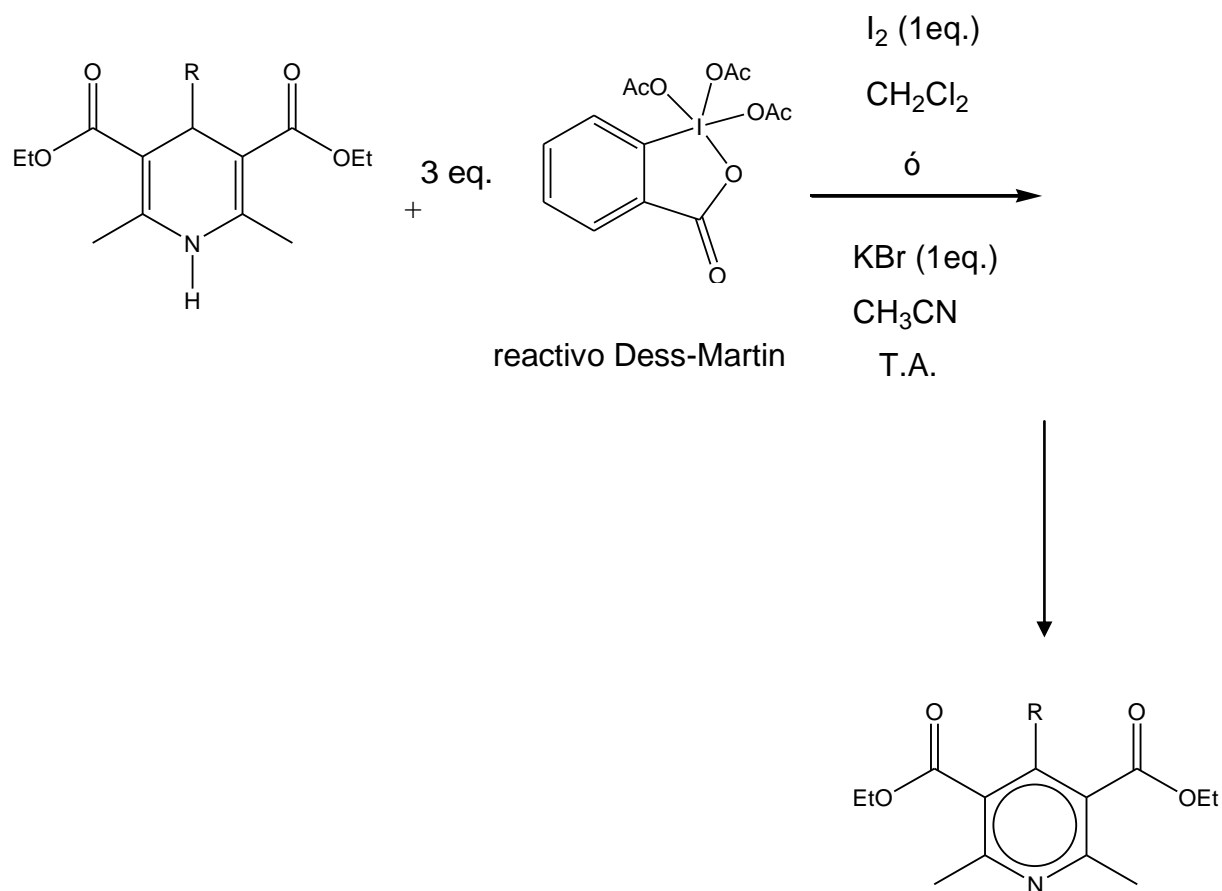


Por otra parte, se encuentra en la literatura reportado otro método de oxidación de ésteres de Hantzsch; se trata del uso de superóxido (O_2^-) en combinación con bromuro de tetraetilamonio para dar la especie oxidante superóxido de tetraetilamonio (Et_4NO_2), este método surge como aprovechamiento de la fuerza oxidante del superóxido de potasio (KO_2).¹¹⁴

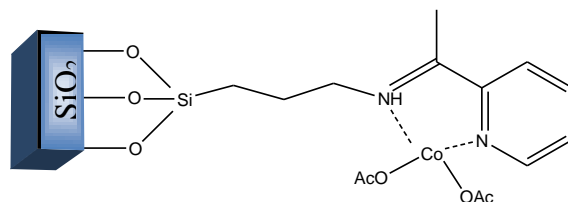


Se ha llevado a cabo la aromatización de 1,4-dihidropiridinas Hantzsch usando una eficiente combinación del reactivo de Dess-Martin con yodo molecular o KBr.¹¹⁵ Este tipo de oxidación consiste en el uso de especies químicas de yodo hipervalente, en este caso se emplea el reactivo de Dess-Martin (DMP; 1,1,1-tris (acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-1*H*-ona) combinado con yodo molecular ó bromuro de potasio. Este reactivo es utilizado comúnmente para la oxidación de alcoholes primarios y secundarios.

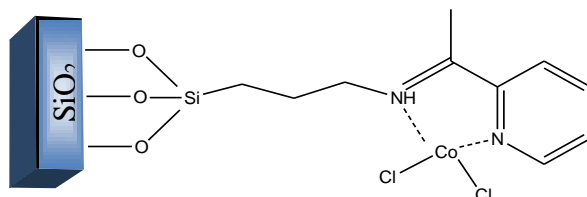
Cabe señalar que este tipo de reacción ofrece algunas características y ventajas con respecto a las condiciones de reacción, entre ellas, que se lleva a cabo a temperatura ambiente, se requiere de un pH neutro, posee alta quimioselectividad y es muy conveniente para la síntesis de productos naturales.



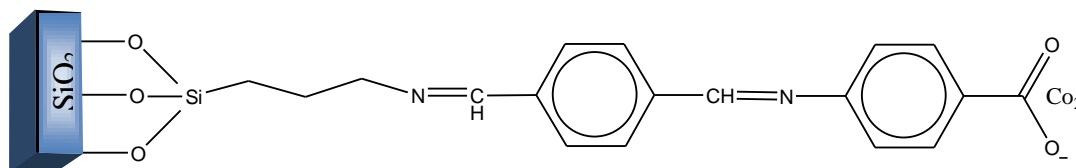
Otro ejemplo adecuado es la oxidación de 1,4-dihidropiridinas con oxígeno molecular usando catalizadores de cobalto soportados en una superficie funcionalizada de gel de sílica.¹¹⁶ En este tipo de oxidación de ésteres de Hantzsch se utiliza complejos de cobalto unidos a una superficie de gel de sílice en condiciones heterogéneas, esto se logra a partir de los reactivos 3-aminopropil (trimetoxi) silano y tereftaldehído, para producir así tres tipos de catalizadores con cobalto.



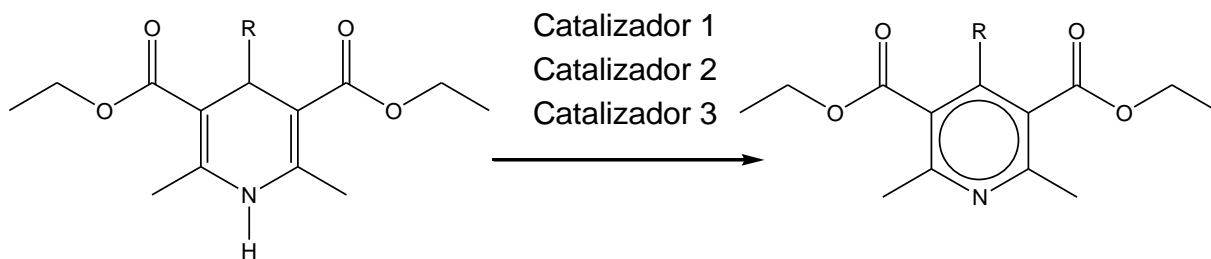
CATALIZADOR 1



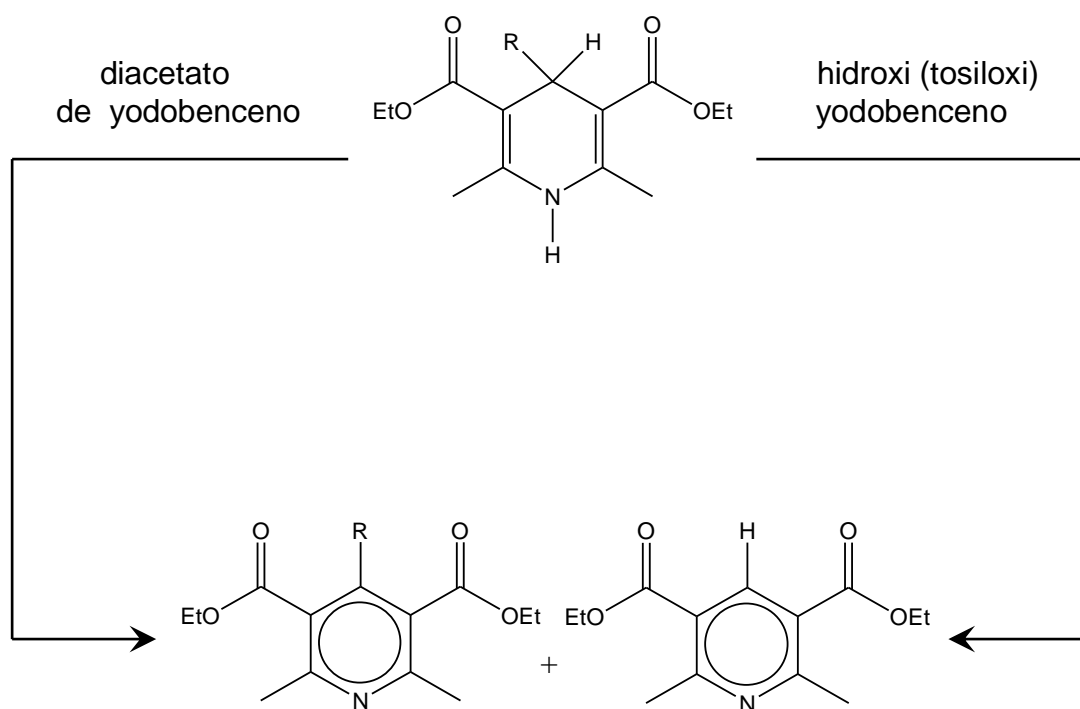
CATALIZADOR 2



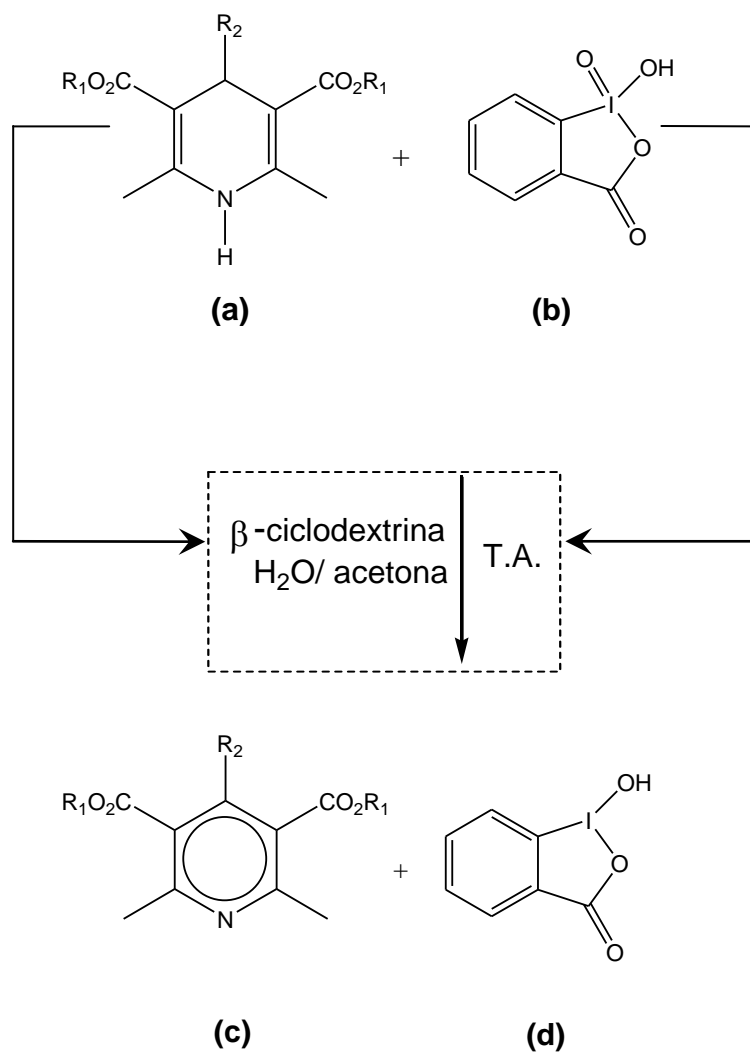
CATALIZADOR 3



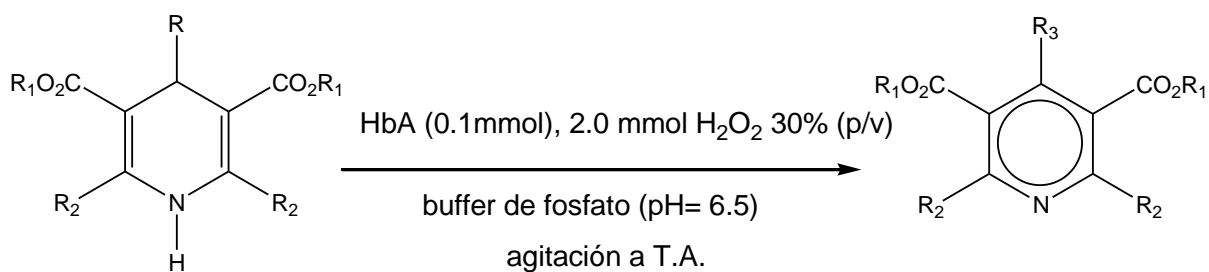
Oxidación de 1,4-dihidropiridinas a piridinas usando diacetato de yodobenceno o hidroxi (tosiloxi) yodobenceno.¹¹⁷ Este método lo desarrolló Kumar Parvin, como resultado del estudio de la síntesis orgánica con moléculas de yodo hipervalente, asimismo, él aplica las propiedades oxidativas que poseen, para la aromatización de ésteres de Hantzsch.



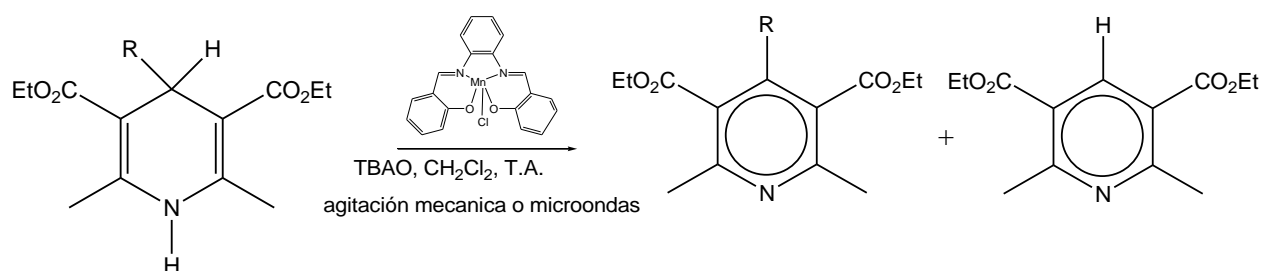
Otro método adicional que pone de relieve la efectividad del yodo hipervalente para la oxidación de ésteres de Hantzsch es el efectuado por Jiang-Min y Xiao-Mei,¹¹⁸ su síntesis consiste en mezclar una serie de derivados de 1,4-dihidropiridinas (**a**) con ácido *o*-yodoxibenzoico (**b**) en una disolución de agua-acetona con agitación a temperatura ambiente incluyendo además en esta mezcla el catalizador β -ciclodextrina, donde se obtienen como productos las correspondientes piridinas (**c**) y la reducción del ácido *o*-yodoxibenzoico a ácido yodobenzoico (**d**).



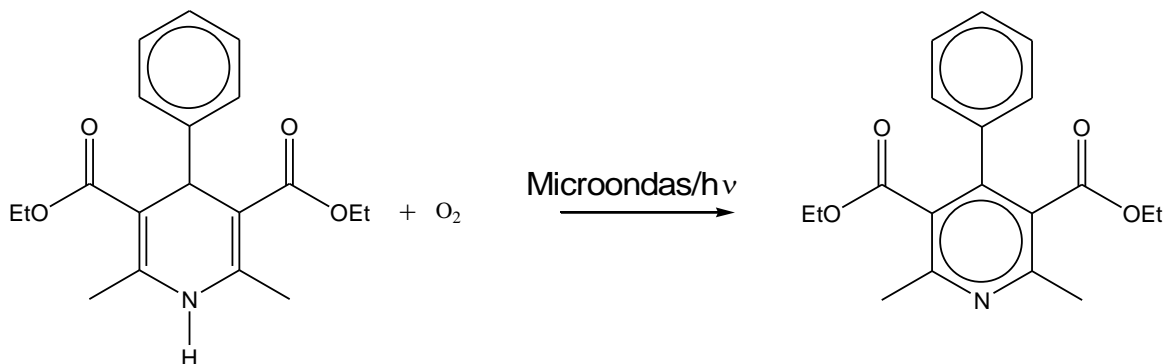
En el año 2009 se reportó un método acerca de oxidaciones de 1,4-dihidropiridinas y pirazolinas con un sistema de hemoglobina y peróxido de hidrógeno (HbA-H₂O₂) como agente oxidante.¹¹⁹



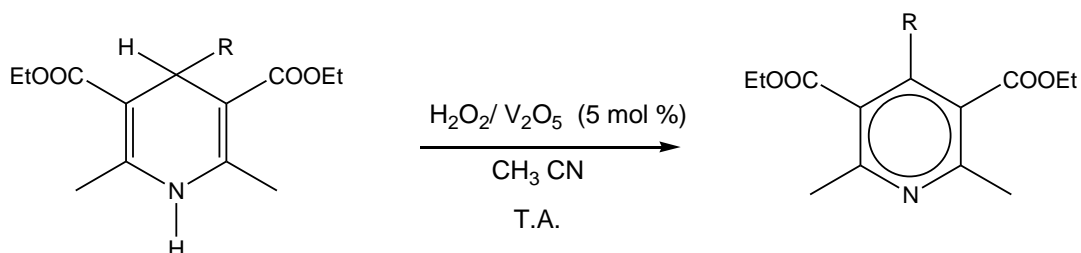
Por otra parte, los efectos oxidativos de las bases de Schiff en 1,4-dihidropiridinas, se convirtió para Masoud N. y col.¹²⁰ como un método optativo para llevar a cabo una oxidación eficiente. En este caso se realiza la oxidación de 1,4-dihidropiridinas con peroxomonosulfato de tetrabutilamonio (TBAO). Dicho método se fundamenta en la reacción de una base de Schiff que está unida a un átomo de manganeso trivalente, la cual a su vez reacciona con la sal de peroxomonosulfato de tetrabutilamonio [TBAO; $2(\text{Bu}_4\text{N})\text{HSO}_5(\text{Bu}_4\text{N})\text{HSO}_4(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{SO}_4$] a temperatura ambiente, asimismo se agrega diclorometano y se mantiene con agitación mecánica ó en irradiación de microondas.



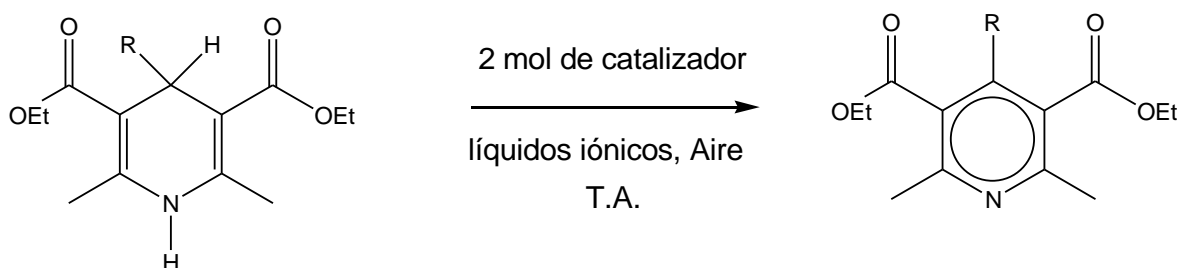
Dentro de los métodos que presentan gran innovación para la obtención de piridinas esta la técnica de oxidación de 1,4-dihidropiridinas empleando microondas en conjunción con irradiación UV.¹²¹



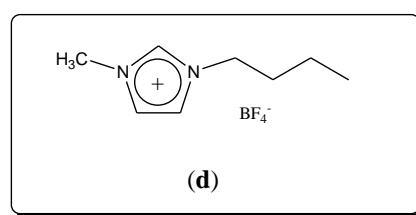
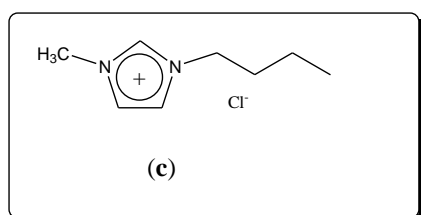
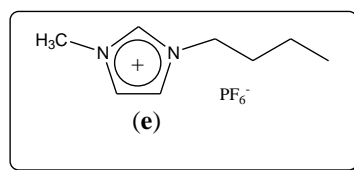
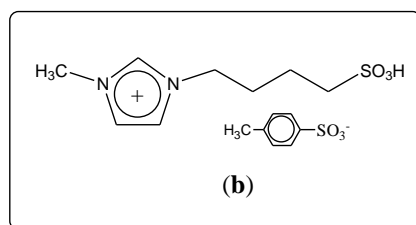
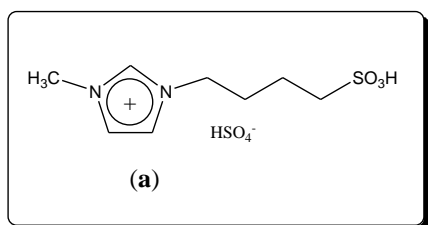
De igual manera se ha llevado a cabo la aromatización de ésteres de Hantzsch con un sistema ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{V}_2\text{O}_5$),¹²² el cual es usado frecuentemente como agente oxidante de alcoholes.



Finalmente en el año 2010, se ha reportado un método que representa modificaciones de sumo interés, se trata de la catálisis de una serie de derivados de 1,4-dihidropiridinas con perclorato férrico en líquidos iónicos en presencia de aire.¹²³



Líquidos iónicos empleados



- a= 1-(4-ácido sulfónico) butil-3-metilimidazonio-sulfato de hidrógeno;
([(CH₂)₄SO₃HmIm] [HSO₄])
- b= 1-(4-ácido sulfónico) butil-3-metilimidazonio-*p*-toluensulfonato; [(CH₂)₄SO₃HmIm]
[Tos])
- c= cloruro de 1-metil-3-butimidazonio; ([bmim]Cl)
- d= tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazonio; ([bmim] [BF₄])
- e= hexafluorofosforato de 1-*n*-butil-3-metilimidazonio; ([bmim] [PF₆])