



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**



**NUEVAS ALTERNATIVAS DE OXIDACION
DE ESTERES DE HANTZSCH**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A N I

GUTIERREZ CASTILLO CLAUDIA

MARTINEZ RESENDIZ RUTH

DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. RENE MIRANDA RUVALCABA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1992



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 está 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.

I N D I C E

	pag.
INTRODUCCION.....	1
GENERALIDADES.....	4
MONTMORILLONITA.....	6
BENTONITA.....	7
REACTIVOS SOPORTADOS.....	12
ESTERES DE HANTZSCH.....	19
DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	21
SINTESIS DE ESTERES DE HANTZSCH.....	23
PREPARACION DEL OXIDANTE SOPORTADO.....	24
OXIDACION DE DIHIDROPIRIDINAS.....	24
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	41
APENDICE.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	94

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N

El creciente interés en los reactivos soportados así como los avances y logros obtenidos con el empleo de este tipo de entidades son indicativo de que se trata de una ruta confiable y reproducible, además de que con ellos se obtienen buenos rendimientos de reacción. A raíz de esto se han extendido considerablemente las técnicas que emplean reactivos soportados, efectuándose muchas reacciones orgánicas en las cuales el reactivo es depositado sobre soportes inorgánicos. Estos nuevos reactivos tienen ventajas sobre las técnicas convencionales en solución homogénea: fácil control de trabajo, condiciones experimentales suaves e incremento en rendimientos y/o selectividad de los procesos.

En este sentido se ha venido trabajando en el laboratorio de investigación de Química Orgánica de la FES-CUNAM, desde hace más de 10 años utilizando como soporte a una arcilla bentonítica de origen nacional (Tonsil), logrando resultados favorables tal como lo muestran variadas publicaciones en revistas de divulgación científica, así como las varias ponencias llevadas a cabo en Congresos Nacionales e Internacionales de Química.

Por otro lado, se tiene conocimiento de la gran importancia a nivel biológico que tienen las 1,4-dihidropiridinas y/o sus correspondientes piridinas en sistemas de óxido-reducción; además de su uso como intermediarios en la síntesis de compuestos bactericidas y su acción como drogas cardiovasculares. A partir de esto se han sintetizado y estudiado una gran cantidad de 1,4-dihidropiridinas y la síntesis de Hantzsch ha sido el método principal para su obtención.

En el presente trabajo de Tesis se pone de manifiesto el uso de los nitratos de cobre⁽²⁺⁾, fierro⁽³⁺⁾, plata⁽⁺⁾ y cobalto⁽²⁺⁾, soportados en bentonita como una nueva alternativa para efectuar la oxidación de una serie de Esteres de Hantzsch, en condiciones suaves de reacción. El método aquí desarrollado es simple y altamente confiable, además los rendimientos de reacción son competitivos con respecto a otros métodos previamente reportados.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

Las arcillas se caracterizan por la extremada finura de sus partículas (a menudo de tamaño coloidal), pero muestran extensas variaciones en sus propiedades físicas y térmicas, así como en su composición mineral y química.

Para Searle, "arcilla es un material natural que tiene la composición química de un ácido aluminosilícico y que, por lo general, está mezclado con una cantidad definida de arena y otros minerales formando un conjunto que se hace plástico cuando se mezcla con la cantidad apropiada de agua". En un yacimiento de arcilla puede haber minerales y compuestos cristalinos y/o amorfos.

Estudios al respecto han organizado los minerales arcillosos en cuatro grupos cristalinos y un grupo no cristalino:

- a) Grupo del caolín.
- b) Grupo de la montmorillonita.
- c) Grupo diversamente llamado de la illita, la bravaisita o la hidromica.
- d) Grupo de la attapulgita.
- e) Grupo de la alofana, que no es cristalina

MONTMORILLONITA

Los minerales del grupo de la montmorillonita se han formado por descomposición mineral de rocas por los agentes atmosféricos, por procesos hidrotermales a baja temperatura, por la alteración del polvo volcánico en capas estratificadas y por la acción de las aguas circulantes a lo largo de fracturas y vetas; también pueden formarse por síntesis artificial.²

El medio óptimo para la descomposición de las rocas por los agentes atmosféricos es aquel en que se encuentran en concentración alta el calcio, fierro (II) y especialmente el magnesio. La proporción de potasio puede ser baja en relación al magnesio, calcio y el fierro (II); suele haber materia orgánica, que ejerce una acción reductora.

La capacidad general de cambio de cationes en el grupo de la montmorillonita es la más elevada de los minerales arcillosos, entre 80 y 90 meq por 100 g de arcilla sacada al aire. Evidentemente, la red cristalina está ligada débilmente; además, la red de la montmorillonita se dilata entre las capas de silicato cuando la arcilla se empapa de agua y pueda hincharse hasta alcanzar un volumen varias veces mayor que cuando está seca (por ejemplo, bentonitas).

BENTONITA

Bentonita es un término petrográfico usado para designar yacimientos terrosos, no consolidados, que se componen principalmente de minerales arcillosos montmorilloníticos resultantes de la meteorización de cenizas o tobas volcánicas

La definición³ actual de bentonita se aplica para todos aquellos suelos que contienen más del 50% de minerales del grupo de montmorillonitas, estando presentes otros minerales como la illita, la caolinita y la beidelita. La cristobalita está frecuentemente presente en cantidades que varían en más de el 30% del total de la roca.⁴

ESTRUCTURA Y COMPOSICION. La montmorillonita es un hidroxialuminosilicato $[Al_2Si_4O_{10}(OH)_2]^2$ de átomos tetraédricos de silicio enlazados a oxígeno y átomos de aluminio octaédricos también unidos a oxígeno, y entre cada capa de aluminosilicato quedan intercaladas moléculas de agua (fig. 1). Un cristal de la arcilla normalmente contiene 9 capas de hidroxialuminosilicato.

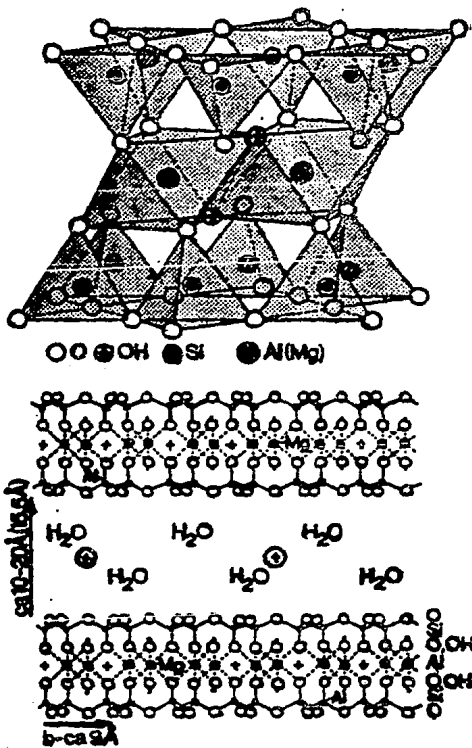


fig. 1: Estructura de la montmorillonita

Tomando en consideración el reemplazamiento de algunos iones de aluminio o silicio por iones de calcio y hierro, debe esperarse que la estructura tenga mayor carga negativa. Dichas cargas negativas se encuentran neutralizadas por cationes que generalmente suelen ser de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, dando por consecuencia la conexión en la capa de aluminosilicato.

La arcilla bentonítica usada en este trabajo fué la que comercialmente se expende como "Tonsil Optimun Extra". Los estudios de difracción de rayos X revelaron la siguiente composición química: SiO_2 , 75.43%; Al_2O_3 , 9.33%; MgO , 0.43%; Fe_2O_3 , 1.26%; CaO , 4.04%; K_2O , 0.4%; TiO_2 , 0.43%; H_2O 110°C, 9.46%. El material fué obtenido de "Tonsil Mexicana S.A. de C.V.",^{5,6} y tiene un área superficial específica de 307 m^2/g (BET N_2 con un volumen de poro de 0.479 cm^3/g), una acidez total por termodesorción de NH_3 de 0.099 meq/g y un tamaño de partícula de 325 mallas.

Se distinguen dos clases de bentonitas según las propiedades físicas y la susceptibilidad a la activación con ácidos:

- 1) El tipo 'Wyoming' se caracteriza por la capacidad para hincharse espontáneamente en el agua hasta adquirir un volumen de 8-15 veces mayor que su volumen en el aire seco. Las posiciones de cambio de base están ocupadas predominantemente por iones de sodio. Esta arcilla es difícil de activar con ácidos y el producto activado tiene un rendimiento relativamente bajo como decolorante.
- 2) El otro tipo de bentonita (secada al aire) se caracteriza por el poco hinchamiento en agua. Las posiciones de cambio de base suelen estar ocupadas por iones de calcio y magnesio. Esta bentonita se activa fácilmente con ácidos para producir adsorbentes muy eficaces. Algunas variedades selectas son adsorbentes eficientes para el vapor de agua después de su activación térmica.

YACIMIENTOS DE BENTONITA: Los principales yacimientos de arcilla bentonítica se encuentran localizados en regiones áridas (fig. 2). La explotación de la bentonita bruta se realiza en instalaciones mineras a cielo abierto, incluso parcialmente en minas subterráneas, para poder extraer también las capas de arcilla bruta situadas a más profundidad.

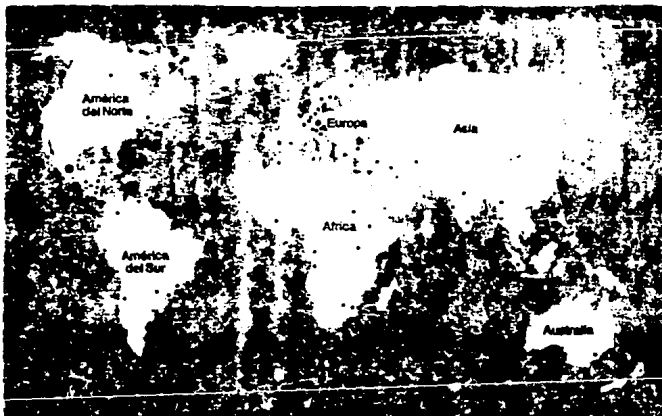


fig. 2

Cabe señalar que México cuenta con yacimientos ricos en bentonita, localizados principalmente en los estados de Tlaxcala, Durango y Puebla.

La bentonita de origen nacional posee importantes y únicas propiedades que le dan gran valor comercial para la decoloración de aceites, manufactura de catalizadores, soportes para reactivos inorgánicos, moldeo de arenas y otros usos. Las propiedades individuales de las bentonitas varían de manera significativa y no todas tienen los usos comerciales mencionados, de manera que algunas de ellas suelen tener usos muy específicos.

REACTIVOS SOPORTADOS

La definición de reactivos soportados se restringe a los sistemas obtenidos de la introducción deliberada de reactivos en o sobre un soporte inorgánico inerte.

Muchas reacciones se han llevado a cabo clara y rápidamente, así como en alto rendimiento bajo condiciones suaves usando reactivos soportados, mientras que el intento de llevar a cabo la misma reacción con reactivos no soportados frecuentemente no se dan algunas de las características anteriores, o resulta en la formación de mezclas de productos.

Un aspecto importante de una reacción con reactivos soportados es que en muchos casos el reactivo y el producto obtenido, es frecuentemente adsorbido sobre la superficie del soporte inorgánico o permanece intercalado en él; de ahí que sea muy poca o no haya contaminación de los productos orgánicos o de los disolventes por materiales inorgánicos.

Este tipo de reacciones son llevadas a cabo normalmente en disolventes orgánicos comunes (C_7H_8 , EtOH, CCl_4 , CH_2Cl_2 , etc.) y se aislan del producto simplemente por decantación o filtración para remover el soporte empleado del sistema, siguiendo con la evaporación del disolvente.

Dentro de los sistemas reactivo/soporte que se han venido utilizando en Síntesis Orgánica se tienen⁷ :

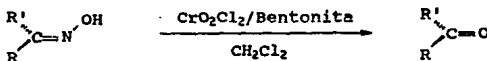
SOPORTES	REACTIVOS
Calita	Ag_2CO_3 , CrO_3 , C_3H_5N .
Silice	Agua, reactivos sulfurados, O_3 , MnO_2 .
Alúmina	Agua, alcoholes, tioles, aminas, $AcOH$.
Grafito	Haluros de metales, HNO_3 , CrO_3 , H_2SO_4 .
Carbono	Na , MnO_2 , K .
Montmorillonita.	$Ta(NO_3)_3$, trimetil o-formiato.

Por otro lado, la bentonita de origen nacional ha sido objeto de estudio en el laboratorio de Investigación de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores - Cuautitlán UNAM y otras Instituciones, siendo empleado tanto como catalizador como soporte. Algunos de los trabajos que se han publicado al respecto son los siguientes:

- 1) La Acción de la Bentonita sobre Epóxidos de Productos Naturales⁸.

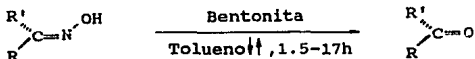


- 2) Ruptura Oxidativa de Aldo y Ceto Oximas con Cloruro de Cromilo adsorbido sobre Bentonita⁹.

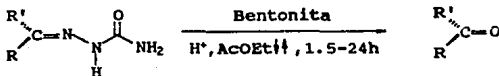


3) Regeneración de Compuestos Carbonílicos con una Bentonita Mexicana.

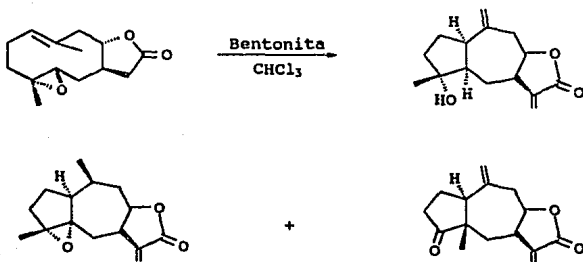
a) Tratamiento de Aldo y Cetoximas con Tierra Bentonítica¹⁰.



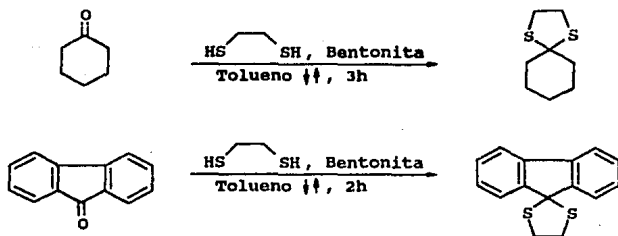
b) Tratamiento de diferentes Semicarbazonas con Tierra Bentonítica¹¹.



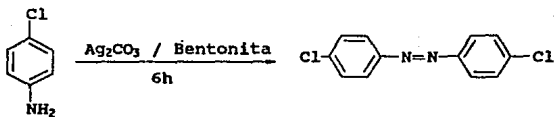
4) Transformación en un paso de un 4- α -5- β -Epoxigermano a un Pseudoguayano¹².



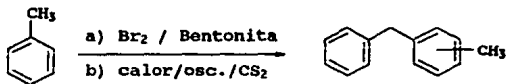
5) Preparación de Ditiolanos por catálisis con Bentonita¹³.



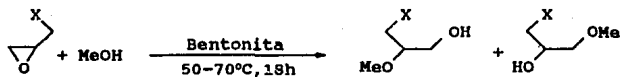
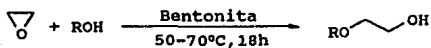
- 6) Oxidación de Anilinas con Carbonato de Plata soportado en Bentonita ¹⁴.



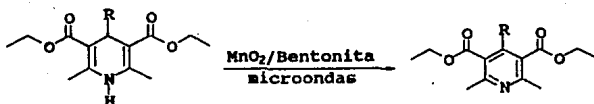
- 7) Obtención de Fenilmetanos a partir de Tolueno utilizando el Sistema Bromo/Bentonita ¹⁵.



- 8) Apertura Solvolítica de Oxiranos catalizada por una Arcilla Bentonítica¹⁶.

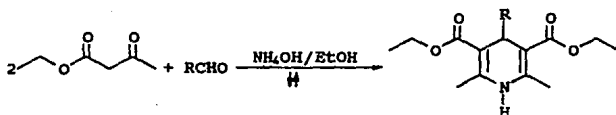


- 9) Oxidación de dihidropiridinas de Hantzsch usando Irradiación de Microondas, en ausencia de disolvente utilizando MnO_2 /Bentonita.¹⁷



ESTERES DE HANTZSCH

Hay dos métodos básicos para la preparación de dihidropiridinas, uno es por adición de varios reactivos al anillo piridínico y la otra implica su formación con reactivos específicos como en la síntesis de Hantzsch¹⁸⁻²⁰. En su forma original esta síntesis es un proceso de condensación entre un aldehído, un β -cetoéster y una fuente de amoníaco; obteniéndose como producto una 1,4-dihidropiridina.



Entre las reacciones importantes de las dihidropiridinas se contempla su oxidación a la correspondiente piridina. Numerosos métodos son empleados para efectuar tal proceso (Tabla 1), pero muchos de ellos suelen efectuarse bajo condiciones drásticas. La nueva alternativa que propone este trabajo, pretende precisamente suavizar las condiciones de reacción en la aromatización de ésteres de Hantzsch utilizando especies oxidantes soportadas en bentonita y a temperaturas de reacción relativamente bajas.

TABLA 1:

DIFERENTES METODOS OXIDATIVOS DE
DIHIDROPIRIDINAS A PIRIDINAS.

CONDICIONES	RENDIMIENTO(%)	REP.
EtOH, N_2O_3 , 2-6h	80	21
HNO_3 , H_2SO_4 , calor	65	22
Ac. pirúvico, $100^\circ C$, 18h	--	20
HNO_2 , EtOH, $78^\circ C$	67.5	23
Cloranilo, Benceno, 16h	90	24
HCl, O_2 , 24h	--	25
$AgNO_3$, calor	--	26
$SOCl_2$, $100^\circ C$, 1h	80	27
NH_2OH	--	20
HNO_3 20-25%	70-90	20
$K_3Fe(CN)_6$	--	28-29
I_2 , $NaHCO_3$	--	30
S^0 , $200^\circ C$, 1.5h	80	31
Luz, EtOH	90	32
O_2 , lactoflavina	--	26
Ni, H_2 , $150^\circ C$, 1h	61	33-34
Electroquímico	70-90	35
MnO_2 /Bent. (Microondas, $10'$)	60-100	17

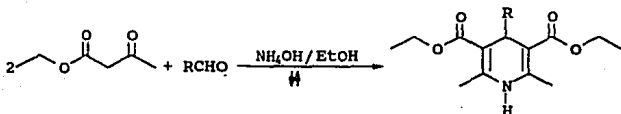
DESARROLLO EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron por c.c.f., mediante cromatofolios de gel de sílice F_{254} , usando como revelador luz ultravioleta y vapores de yodo. Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice gránulo de 0.2-0.5 mm (35-70 mallas), utilizando como eluyente al sistema *n*-hexano-acetato de etilo en proporción 1:1.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Los productos de reacción fueron caracterizados por métodos espectroscópicos comunes. Los espectros de masas (EM-IE), se obtuvieron en un espectrómetro Hewlett Packard 5985-B a 70 eV. Los correspondientes espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN- ^1H : CDCl_3 -TMS) se registraron en un aparato Variant FT-80. La espectrofotometría infrarroja (IR) se determinó en los espectrofotómetros Pye Unicam SP3-200 y Perkin Elmer, utilizando la técnica de pastilla (KBr) para los productos sólidos y de película para los compuestos aceitosos.

SINTESIS DE ESTERES DE HANTESCH



R = H, Me, Et, n-Bu, 2-Tiofenilo, Fenilo, p-Hidroxifenilo, Cínamilo.

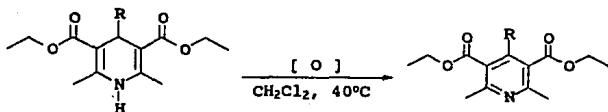
4-ALQUIL(ARIL)-3,5-DICARBOXO-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

Se disuelven aproximadamente 0.06 mol de aldehído con 10 ml de hidróxido de amonio en 10 ml de etanol y 0.08 mol de acetoacetato de etilo, la mezcla se somete a reflujo durante 3 h, siguiendo la reacción por c.c.f. (n-Hexano/AcOEt 1:1). Transcurrido dicho tiempo la mezcla de reacción se vierte en un recipiente con agua/hielo, seguido de agitación vigorosa hasta la cristalización del producto. Finalmente el producto se recrystaliza de EtOH/H₂O.

PREPARACION DEL OXIDANTE SOPORTADO

Se disuelven 18 g del nitrato metálico (Ag^+ , Co^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+}) en 50 ml de Me_2CO (EtOH para Ag^+), a esta disolución se le adicionan 24 g de bentonita previamente activada (250°C). La mezcla se agita a temperatura ambiente por espacio de 1 h, posteriormente se elimina por completo el disolvente a presión reducida.

OXIDACION DE DIHIDROPIRIDINAS



4-ALQUIL(ARIL)-3,5-DICARBOXI-2,6-DIMETILPIRIDINA

500 mg de la 1,4-dihidropiridina se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y posteriormente se añaden 3 g del oxidante correspondiente, la mezcla se somete a agitación continua y temperatura de reflujo (40°C), siguiendo la reacción por c.c.f. (*n*-Hexano/AcOEt, 1:1) utilizando como revelador luz ultravioleta o vapores de yodo.

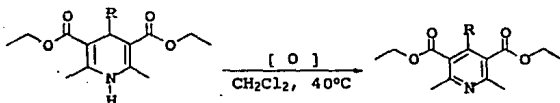
Una vez concluida la reacción la mezcla se filtra sobre celita, las sales del oxidante se extraen con agua (3x15 ml) y posteriormente la disolución de cloruro de metileno se seca con Na_2SO_4 anh. El disolvente se evapora al vacío, y el producto de reacción se purifica por cromatografía en columna empacada con sílice (*n*-Hexano/AcOEt, 1:1). Todos los productos son caracterizados por métodos espectroscópicos comunes (IR, EM, RMN- ^1H). En la Tabla 2, se resumen los resultados obtenidos.

RESULTADOS

TABLA 2:

OXIDACION DE ESTERES DE HANTZSCH CON LOS SISTEMAS

NITRATO METALICO / BENTONITA



R	AgNO ₃		Cu(NO ₃) ₂		Fe(NO ₃) ₃		Co(NO ₃) ₂	
	t (h)	rend. %	t (h)	rend. %	t (h)	rend. %	t (h)	rend. %
H	0.25	90	6.0	71	2.5	65	10.0	40
Me	1.5	70	6.0	60	3.0	68	10.0	32
Et	1.5	72	0.33	63	5.0	65	10.0	38
n-Bu	1.5	60	0.75	50	0.3	70	1.75	50
2-Tio fenilo	6.0	56	0.5	85	0.5	80	3.0	70
Fenilo	6.0	64	0.33	50	0.3	85	3.5	47
p-OH-fenilo	--	-- ^a	2.0	-- ^b	0.5	-- ^b	--	-- ^a
Cinamico	6.0	67	0.75	80	0.5	70	6.0	36

Todos los rendimientos son del producto puro.

a = sin reacción.

b = Py-R₄ 30% ; Py-N₄ 32% ; Py-R₄(quinoidal) 35%.

TABLA 3:

PUNTOS DE FUSION DE LAS DIHIDROPIRIDINAS Y
PIRIDINAS OBTENIDAS.




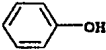

R	DHPy P.f. (°C)	Py P.f. (°C)
H	183-184	59-61
CH ₃	124-126	aceite
CH ₂ CH ₃	107-108	aceite
	85-87	aceite
	169-170	63-64
	152-153	44-46
	220-222	aceite
	146-148	aceite

TABLA 4:


ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

(Bandas de absorción comunes para los compuestos trabajados)





Enlace	ν (cm^{-1})	intensidad
COO	1730-1690	fuerte
C-N	1230-1030	fuerte
N-H	3350-3310	variable
N=C	1630-1580	fuerte
-C-H	sobre 3000	media (varias bandas)
=C-H	bajo 3000	media
C=C	1650-1570	variable
OH	3500-3650	media

TABLA 5:

DATOS ESPECTROSCOPICOS DE RESONANCIA MAGNETICA
NUCLEAR PROTONICA

R	δ	DHPy ppm (CDCl ₃)	Py δ ppm (CDCl ₃)
H	t	1.25 (6H) COOCH ₂ CH ₃	t 1.4 (6H) COOCH ₂ CH ₃
	m	2.2 (6H) CH ₃	s 2.8 (6H) CH ₃
	m	3.27 (2H) H-4	q 4.3 (4H) COOCH ₂ CH ₃
	q	4.16 (4H) COOCH ₂ CH ₃	s 8.6 (1H) H-4
	sa	5.3 (1H) H-1	
CH ₃	d	1.0 (3H) CH ₃ *	t 1.4 (6H) COOCH ₂ CH ₃
	t	1.25 (6H) COOCH ₂ CH ₃	s 2.27 (3H) CH ₃ *
	s	2.25 (6H) CH ₃	s 2.55 (6H) CH ₃
	q	3.8 (1H) H-4	q 4.4 (4H) COOCH ₂ CH ₃
	q	4.25 (4H) COOCH ₂ CH ₃	
sa	5.8 (1H) H-1		
CH ₂ CH ₃	t	0.75 (3H) CH ₃ CH ₂ *	t 1.2 (3H) CH ₃ CH ₂ *
	t	1.25 (6H) COOCH ₂ CH ₃	t 1.4 (6H) COOCH ₂ CH ₃
	q	1.4 (2H) CH ₃ CH ₂ *	s 2.5 (6H) CH ₃
	s	2.3 (6H) CH ₃	q 2.5 (2H) CH ₃ CH ₂ *
	t	3.9 (1H) H-4	m 4.4 (4H) COOCH ₂ CH ₃
	q	4.2 (4H) COOCH ₂ CH ₃	
sa	5.9 (1H) H-1		
	t	0.85 (3H) CH ₃ (CH ₂) ₃ *	sa 0.8 (3H) CH ₃ (CH ₂) ₃ *
	m	1.2 (6H) CH ₃ (CH ₂) ₃	mc 1.3 (6H) CH ₃ (CH ₂) ₃
	t	1.3 (6H) COOCH ₂ CH ₃	mc 1.3 (6H) COOCH ₂ CH ₃
	s	2.3 (6H) CH ₃	s 2.5 (6H) CH ₃
	t	3.95 (1H) H-4	mc 4.3 (4H) COOCH ₂ CH ₃
	q	4.2 (4H) COOCH ₂ CH ₃	
sa	5.85 (1H) H-1		

s=s.síuple; d=doble; t=triple; q=cuádruple; m=múltiple
mc=múltiple complejo; sa=s.ancha; *señales para el radical.

R	DHPy δ ppm (CDCl ₃)	Py δ ppm (CDCl ₃)
	t 1.25 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.3 (6H) CH ₃ q 4.3 (4H) COOCH ₂ CH ₃ s 5.4 (1H) H-4 sa 6.1 (1H) H-1 mc 6.8 (2H) α, γ [*] mc 7.05 (1H) β [*]	t 1.1 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.6 (6H) CH ₃ q 4.15 (4H) COOCH ₂ CH ₃ m 7.05 (2H) α, γ [*] mc 7.4 (1H) β [*]
	t 1.2 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.3 (6H) CH ₃ q 4.1 (4H) COOCH ₂ CH ₃ s 5.0 (1H) H-4 sa 6.1 (1H) H-1 mc 7.25 (5H) C ₆ H ₅ [*]	t 0.8 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.65 (6H) CH ₃ q 4.1 (4H) COOCH ₂ CH ₃ m 7.4 (5H) C ₆ H ₅ [*]
	t 1.2 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.3 (6H) CH ₃ q 4.05 (4H) COOCH ₂ CH ₃ s 4.85 (1H) H-4 d 6.65 (2H) α [*] sa 6.85 (1H) H-1 s 7.05 (2H) β [*] sa 7.9 (1H) OH [*]	t 1.3 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.3 (6H) CH ₃ q 4.1 (4H) COOCH ₂ CH ₃ d 6.7 (2H) α [*] d 7.1 (2H) β [*] s 8.5 (1H) OH [*]
	t 1.3 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.3 (6H) CH ₃ m 4.2 (4H) COOCH ₂ CH ₃ d 4.65 (1H) H-4 sa 5.8 (1H) H-1 m 6.2 (2H) β-CH=CH [*] mc 7.3 (5H) β-CH=CH [*]	t 1.3 (6H) COOCH ₂ CH ₃ s 2.6 (6H) CH ₃ q 4.8 (4H) COOCH ₂ CH ₃ s 6.85 (1H) β-CH=CH [*] s 7.0 (1H) β-CH=CH [*] m 7.3 (5H) β-CH=CH [*]

s=s.simple; d=d.doble; t=t.triple; q=q.cuádruple; m=s.múltiple
 mc=s.múltiple compleja; sa=s.ancha; *señales para el radical.

TABLE 6:

ESPECTROMETRIA DE MASAS PARA DIHIDROPIRIDINAS
(FRAGMENTOS CARACTERISTICOS)









R	M ⁺ (m/z)	M ⁺ -15 (m/z)	M ⁺ -29 (m/z)	M ⁺ -45 (m/z)	M ⁺ -73 (m/z)	m/z252	m/z196
H	(253) 1%	(238) 1%	(224) 5%	(208) 1%	(180) 1%	5%	10%
Me	(267) 4.5%	(252) 95%	(238) 2.5%	(222) 40%	(194) 10%	95%	97.5%
Et	(281) --	(266) --	(252) 10%	(236) 10%	(208) 12%	10%	5%
Bu	(309) --	(294) --	(280) --	(264) 8%	(236) 1%	100%	35%
	(335) 45%	(320) 1%	(304) 45%	(290) 15%	(262) 100%	52%	56%
	(329) 7.5%	(314) --	(300) 6%	(284) 8%	(256) 10%	100%	35%
	(355) 30%	(340) 3%	(326) 57.5%	(310) 12%	(282) 71%	100%	70%
	(345) 12.5%	(330) 1%	(316) 30%	(300) 8%	(272) 23%	100%	23%

TABLA 71

ESPECTROMETRIA DE MASAS PARA PIRIDINAS
(FRAGMENTOS CARACTERISTICOS)

R	M ⁺ (m/z)	M ⁺ -15 (m/z)	M ⁺ -29 (m/z)	M ⁺ -45 (m/z)	M ⁺ -73 (m/z)	m/z252	m/z196
H	(251) 6%	(236) 2%	(222) 2%	(206) 25%	(178) 19%	1%	1%
Me	(265) 27%	(250) 7.5%	(236) 27%	(220) 70%	(192) 40%	7.5%	5%
Et	(279) 2%	(264) --	(250) 20%	(234) --	(206) 13%	20%	4%
Bu	(307) 5%	(292) --	(278) 40%	(262) 42%	(234) 7.5%	15%	15%
	(333) 100%	(318) --	(304) --	(288) 37.5%	(260) 40%	--	--
	(327) 100%	(312) 2%	(308) 2%	(282) 55%	(254) 38%	--	8%
	(343) 100%	(328) 1%	(314) 5%	(298) 40%	(270) 38%	1%	3%
	(353) 54%	(338) --	(324) 1%	(308) 27.5%	(280) 24.2%	23%	11.5%

DISCUSSION

DISCUSION

La caracterización de los compuestos obtenidos (sustratos y productos) se realizó en base a métodos espectroscópicos comunes (IR, RMN-¹H, EM-IE); el análisis e interpretación de cada uno de los espectros hacen evidente la oxidación de los éteres de Mantzsch.

IR. Todas las dihidropiridinas presentan una banda de absorción en $3350-3310\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al enlace N-H, misma que desaparece en las piridinas, apareciendo para éstas la banda de C=N en $1630-1580\text{ cm}^{-1}$.

RMN-¹H. Las señales que permiten la diferenciación entre dihidropiridinas y piridinas son las asignadas para H-1 y H-4. Para las dihidropiridinas la señal asignada para H-1 suele ser simple y ancha, en la mayoría de los casos en el intervalo de 5-6 ppm. Por otro lado, el desdoblamiento para H-4 depende del tipo de radical que se encuentra unido al anillo en la misma posición; los desplazamientos químicos de estas señales son mayores cuando el radical es aromático (4.65-5.4 ppm). En el caso de las piridinas, como es de esperarse, ambas señales desaparecen.

De manera general tanto las dihidropiridinas como las piridinas presentan: una señal triple centrada en 1.3 ppm que integra para 6 protones correspondiente a los hidrógenos metílicos de los grupos carboxilo, en 4.2 ppm se presenta una señal cuádruple que integra para 4 hidrógenos debida a los hidrógenos metilénicos de los mismos grupos carboxilo, y finalmente en todos los casos también está presente una señal simple que integra para 6 hidrógenos y que se asignan a los metilos unidos directamente a las posiciones α y α' del heterociclo; estas señales como es de esperarse se desplazan a campos más bajos en las piridinas por efectos de desprotección.

EM-IX. Para la mayoría de las dihidropiridinas el pico base m/s 252 es debido al fragmento M^+-R , seguido en abundancia relativa por el fragmento asignado a la pérdida consecutiva de R y de $CH_2=CH_2$ en ambos lados de la estructura promoviéndose un reacondo a el ácido dicarboxílico correspondiente.

Particularmente para las piridinas, el fragmento con una abundancia relativa considerable es el correspondiente al ión molecular (M^+) cuando el sustituyente en 4 es aromático, y al parecer al fragmento $CH_3-CH=NH$ para sustituyentes en 4 de carácter alifático; el segundo fragmento en abundancia es el que implica la pérdida de CH_3CH_2O (M^+-45). En las figuras 3 y 4 se muestran los patrones de fragmentación.

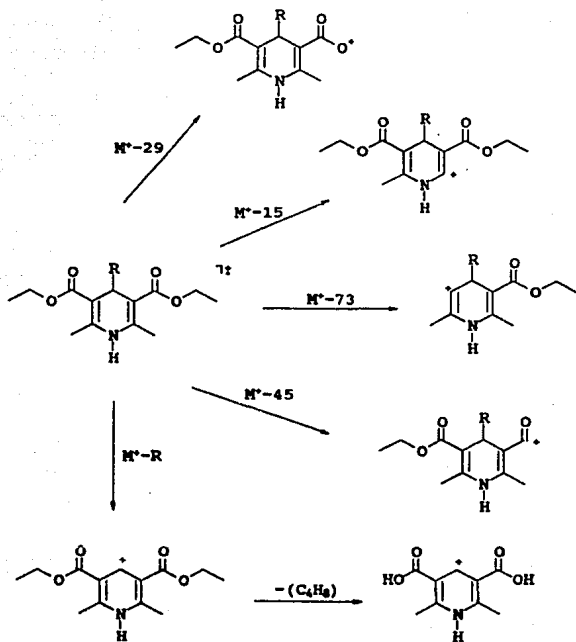


Fig. 3: Patrón de fragmentación de dihidropiridinas

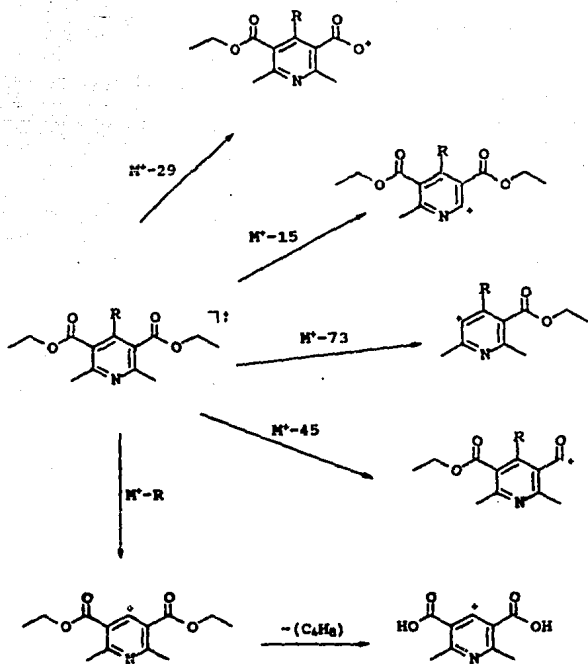


fig. 4: Patrón de fragmentación de piridinas

Por lo que respecta al método de oxidación aquí utilizado, se tiene que los nitratos de Co^{2+} , Fe^{3+} , Ag^+ y Cu^{2+} , soportados en bentonita, actúan como agentes oxidantes en la aromatización de ésteres de Hantzsch. La reacción procede con rendimientos iguales o superiores al 50%, salvo cuando se utiliza en $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ con el que se obtienen rendimientos inferiores a éste. Los tiempos de reacción registrados varían de un nitrato a otro para un mismo sustituyente en posición 4, así como para un mismo nitrato con diferente sustituyente en 4 de la dihidropiridina.

Es claro que no se puede hablar de una relación bien definida entre tiempo de reacción y radical para un mismo nitrato; sin embargo, parece ser que la oxidación con $\text{AgNO}_3/\text{Bent.}$ es más eficiente para la aromatización de las dihidropiridinas con radicales alifáticos, en cuanto a tiempo de reacción y rendimiento; por su parte, los oxidantes $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/\text{Bent.}$ y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{Bent.}$ ofrecen mejores resultados cuando el radical es aromático. El $\text{Co}(\text{NO}_3)_2/\text{Bent.}$ no resulta competitivo con ninguno de los otros oxidantes, por lo cual no se recomienda para tal efecto.

En general, la oxidación procede hacia la formación de un solo producto de reacción (4-alkil(aril)-3,5-dicarbeto xil-2,6-dimetilpiridina), salvo cuando $R=p-OH-C_6H_4$. En este caso se obtienen tres productos de oxidación con los nitratos de Cu^{2+} y Fe^{3+} , uno de ellos la correspondiente piridina, otro la piridina con la pérdida del sustituyente en 4 y, por último, otra piridina cuyo grupo fenólico es oxidado a un sistema de tipo quinoidal; cada uno de ellos se obtiene en una proporción aproximada de 1:1:1.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

1. El método que se presenta en este trabajo de tesis, ofrece una ruta alterna para efectuar la aromatización de ésteres de Hantzsch.

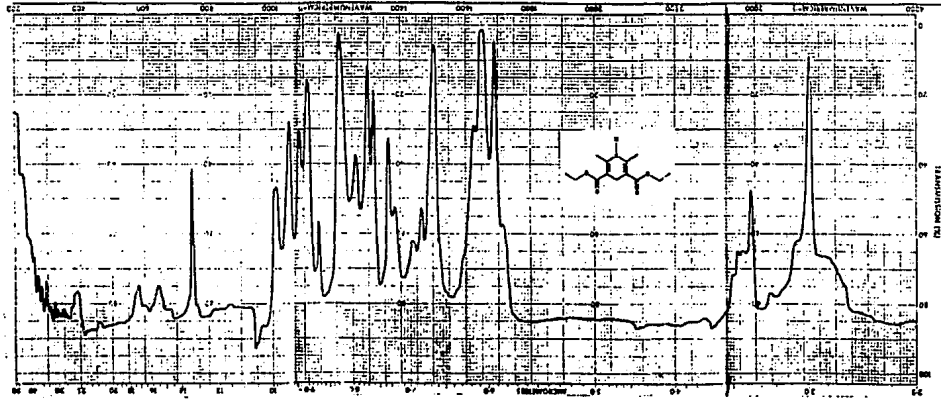
2. Esta nueva alternativa proporciona ventajas convenientes para efectuar la oxidación de los sustratos utilizados; ya que no se requieren temperaturas elevadas para su realización y la preparación de los reactivos soportados es sencilla.

3. Los tiempos y rendimientos de reacción obtenidos son competitivos con los previamente reportados en la literatura química.

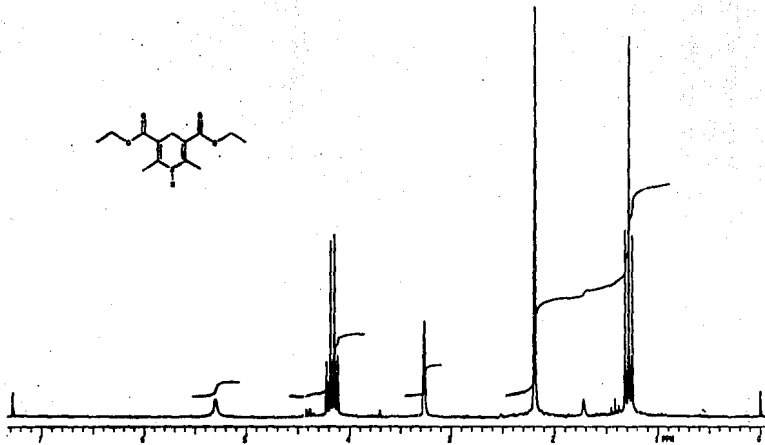
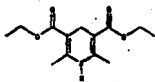
4. Este método resulta por demás económico ya que el uso de la bentonita presenta ventajas relevantes, como el hecho de ser de origen nacional, económico y accesible en comparación con otros soportes comunes (sílice, alúmina, grafito, celita, etc.), los cuales son de importación.

5. Considerando la gran importancia a nivel biológico que presentan en general las dihidropiridinas y piridinas se recomienda realizar una serie de pruebas de actividad biológica a los compuestos estudiados.

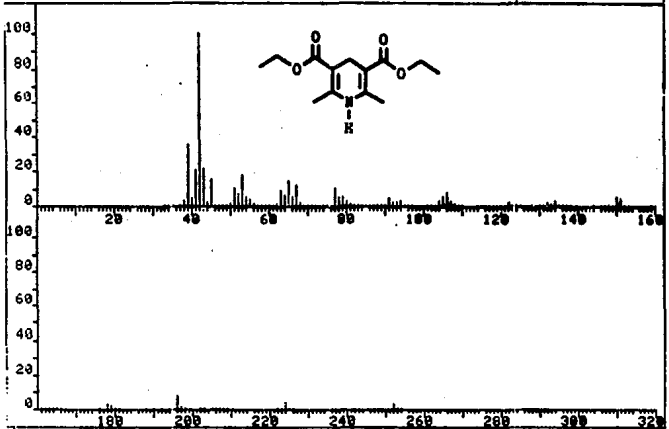
APENDICE

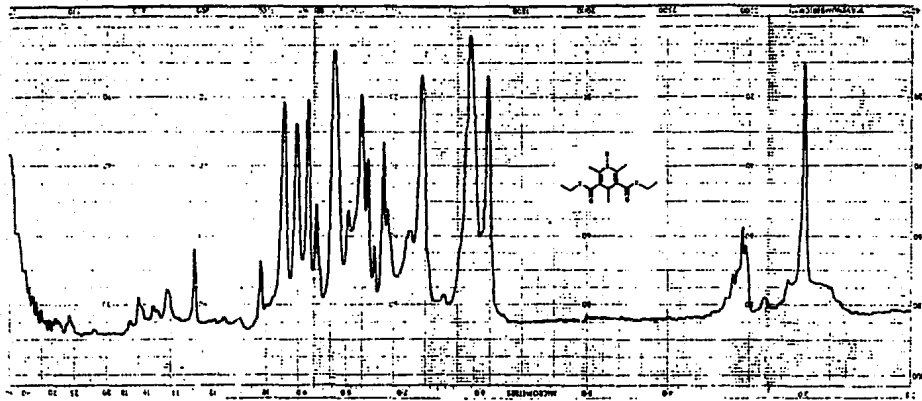


①
 100
 200
 300
 400
 500
 600
 700
 800
 900
 1000
 1100
 1200
 1300
 1400
 1500
 1600
 1700
 1800
 1900
 2000
 2100
 2200
 2300
 2400
 2500
 2600
 2700
 2800
 2900
 3000
 3100
 3200
 3300
 3400
 3500
 3600
 3700
 3800
 3900
 4000
 4100
 4200
 4300
 4400
 4500
 4600
 4700
 4800
 4900
 5000
 5100
 5200
 5300
 5400
 5500
 5600
 5700
 5800
 5900
 6000
 6100
 6200
 6300
 6400
 6500
 6600
 6700
 6800
 6900
 7000
 7100
 7200
 7300
 7400
 7500
 7600
 7700
 7800
 7900
 8000
 8100
 8200
 8300
 8400
 8500
 8600
 8700
 8800
 8900
 9000
 9100
 9200
 9300
 9400
 9500
 9600
 9700
 9800
 9900
 10000

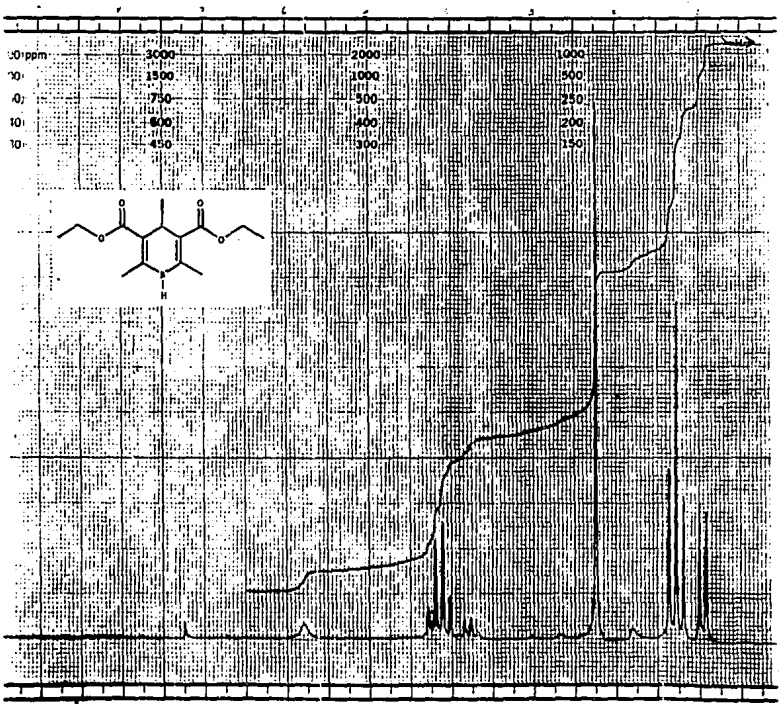


FRN 9881	SPECTRUM 32	RETENTION TIME 2.2
LARGST 4: 42.1, 100.0	39.1, 35.7	43.1, 21.7 41.1, 21.3
LAST 4: 237.1, .1	252.2, 3.4	253.1, .5 254.2, .1
		PAGE 1 Y = 1.00

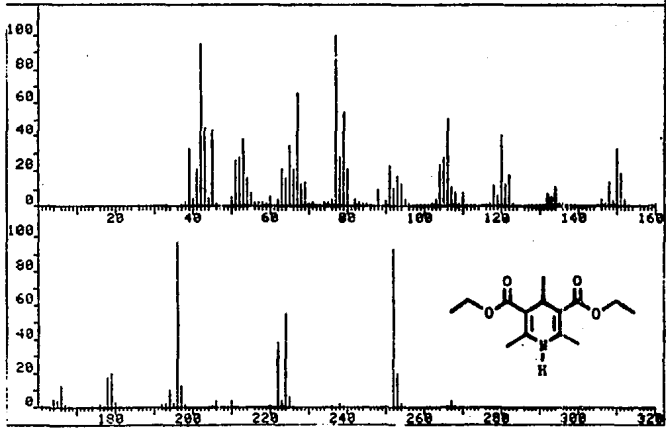


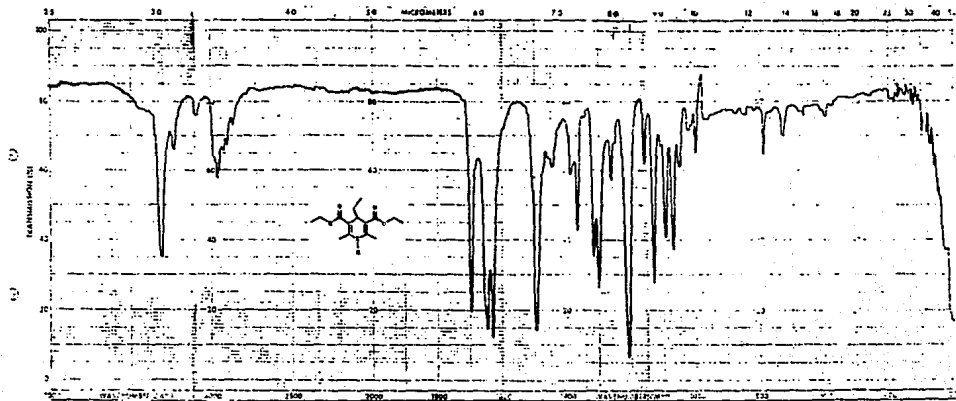


①
②
③
④
⑤
⑥
⑦
⑧
⑨
⑩
⑪
⑫
⑬
⑭
⑮
⑯
⑰
⑱
⑲
⑳
㉑
㉒
㉓
㉔
㉕
㉖
㉗
㉘
㉙
㉚
㉛
㉜
㉝
㉞
㉟
㊱
㊲
㊳
㊴
㊵
㊶
㊷
㊸
㊹
㊺

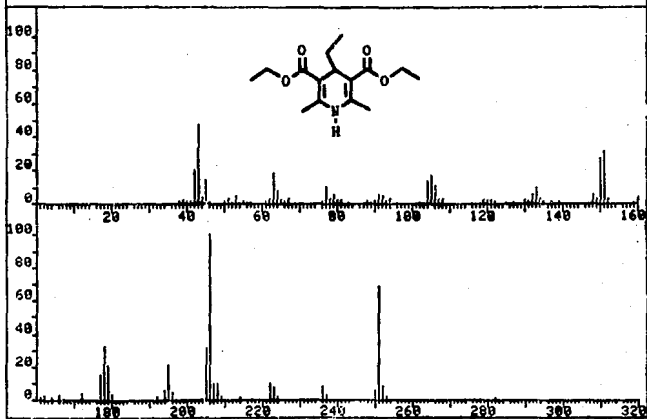


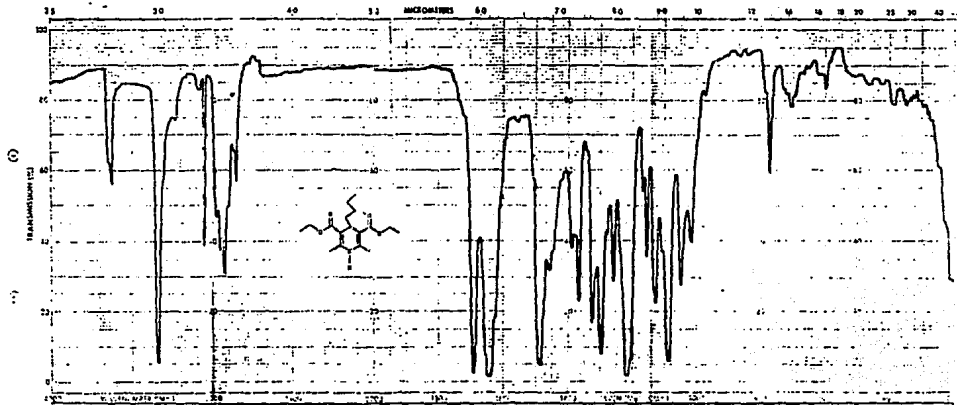
FRN 9133	SPECTRUM 24		RETENTION TIME 1.8
LARGST 4:	77.1, 100.0	196.0, 96.0	42.1, 94.7 262.0, 92.7
LAST 4:	255.1, .2	266.1, .5	257.1, 4.0 268.1, .0
			PAGE 1 Y = 1.00

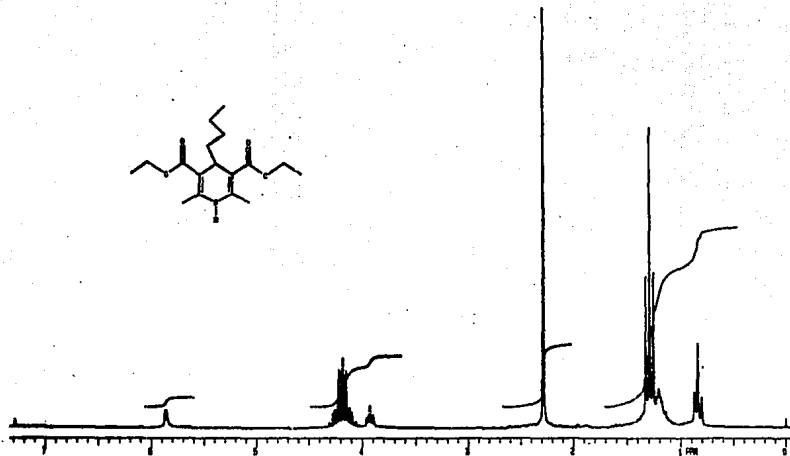
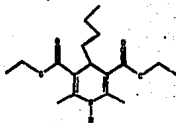




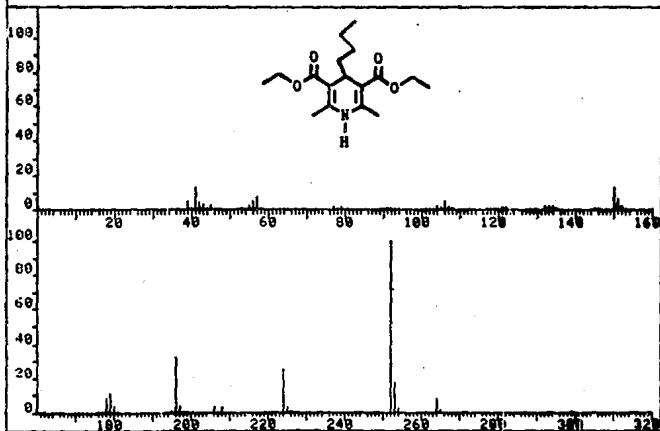
FRN 5139	SPECTRUM 17		RETENTION TIME 1.3
LARGST 4:	206.1, 108.8	251.1, 68.5	43.1, 47.8 178.1, 33.4
LAST 4:	252.1, 8.9	253.1, 1.7	281.9, 1.8 327.2, 1.3
PAGE 1 Y = 1.00			

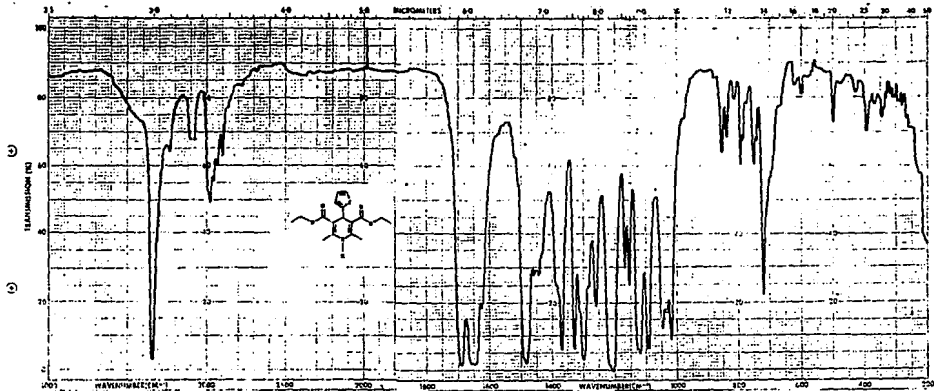


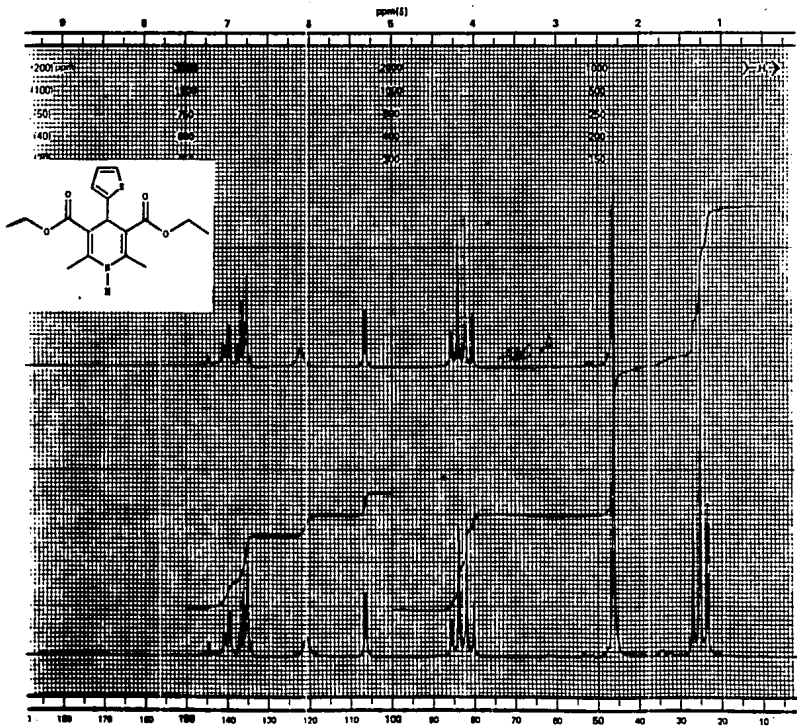




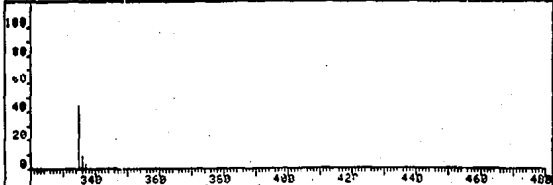
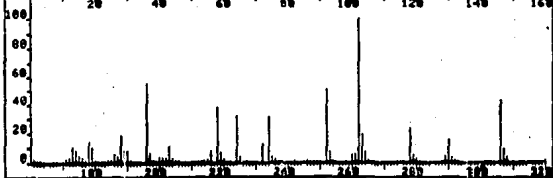
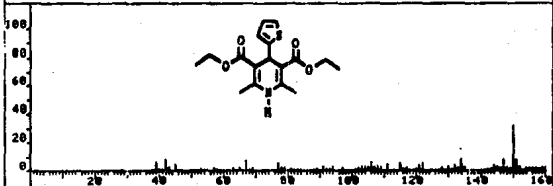
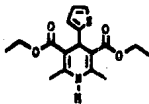
FRN 9121	SPECTRUM 56		RETENTION TIME 3.0	
LARGST 4:	252.0, 100.0	196.0, 32.4	224.0, 26.0	283.0, 17.4
LAST 4:	254.0, 1.8	264.0, 7.6	265.1, 1.1	299.1, .5
				PAGE 1 Y = 1.00

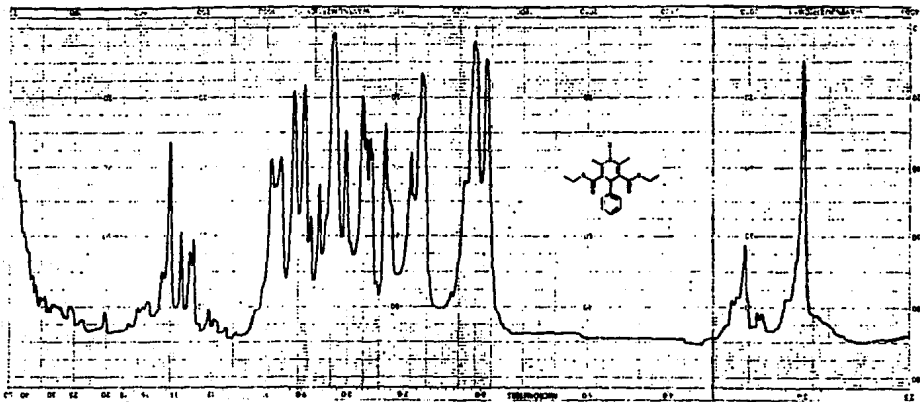


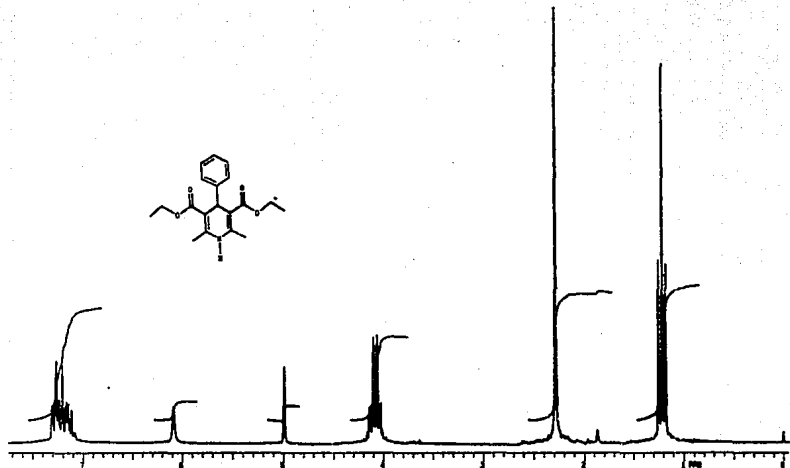
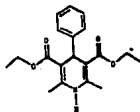




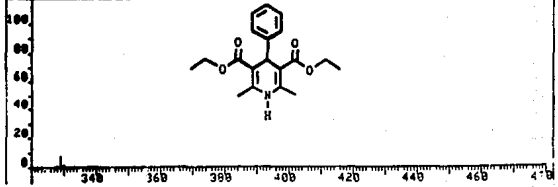
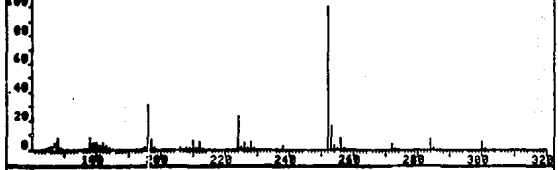
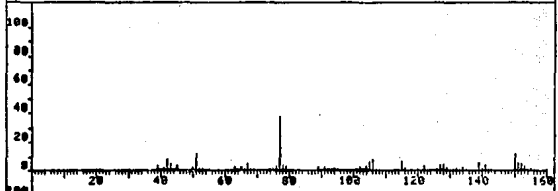
PNH 9886	SPECTRUM 38		RETENTION TIME 2.6	
LARGST 4:	262.0, 100.0	196.0, 85.7	252.0, 61.7	334.0, 43.9
LACT 4:	336.0, 0.9	336.0, 3.3	344.2, .1	346.0, .1
			PAGE 1 Y = 1.00	

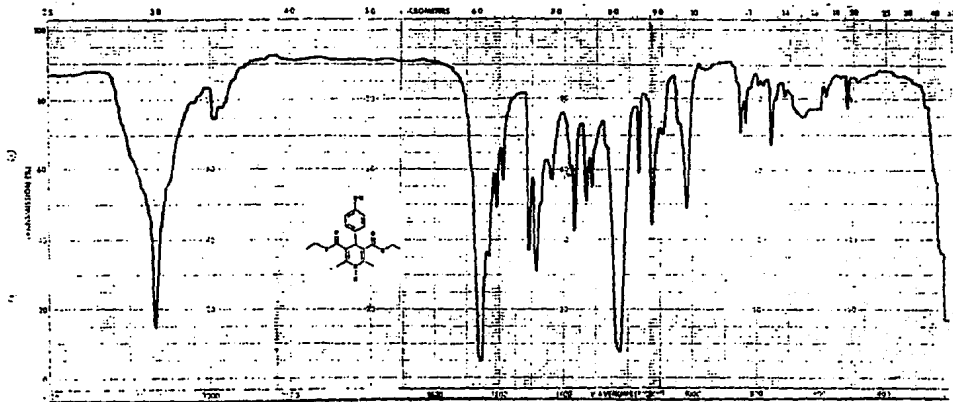


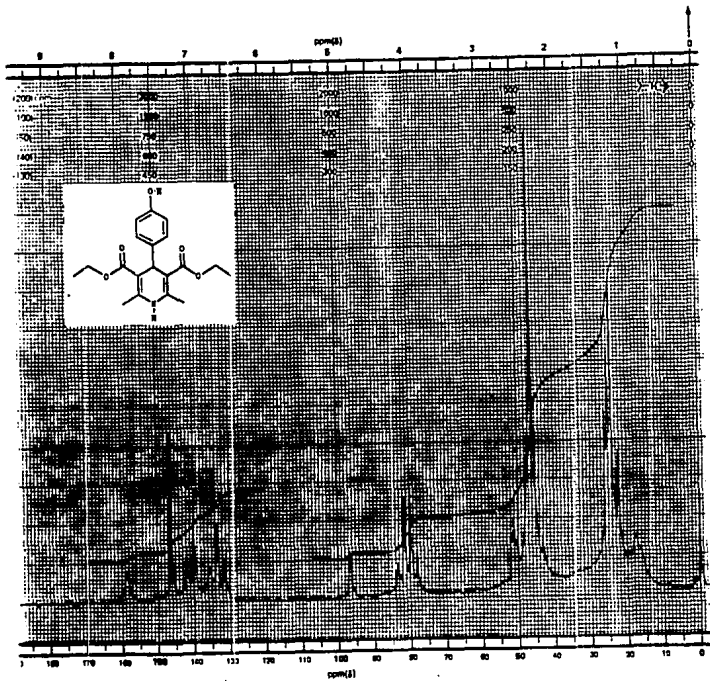




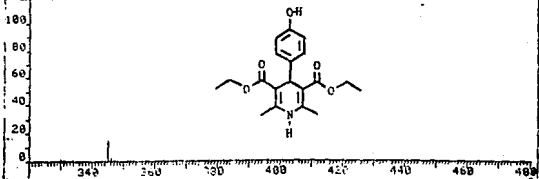
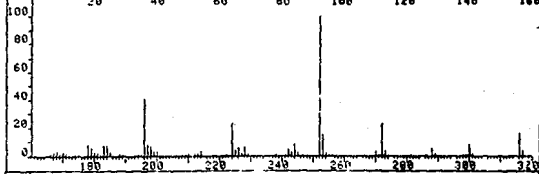
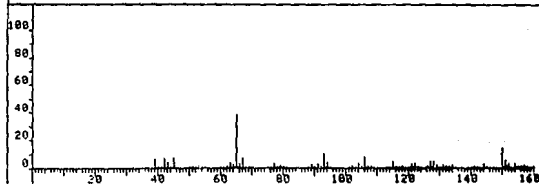
PRM 9123	SPECTRUM 47	RETENTION TIME 3.2
LARGST 4: 252.1, 100.0	77.1, 38.1	196.0, 31.0 224.0, 22.9
LAST 4: 301.0, 1.3	320.1, .5	329.1, 7.4 330.1, 1.0
PAGE 1 Y = 1.00		

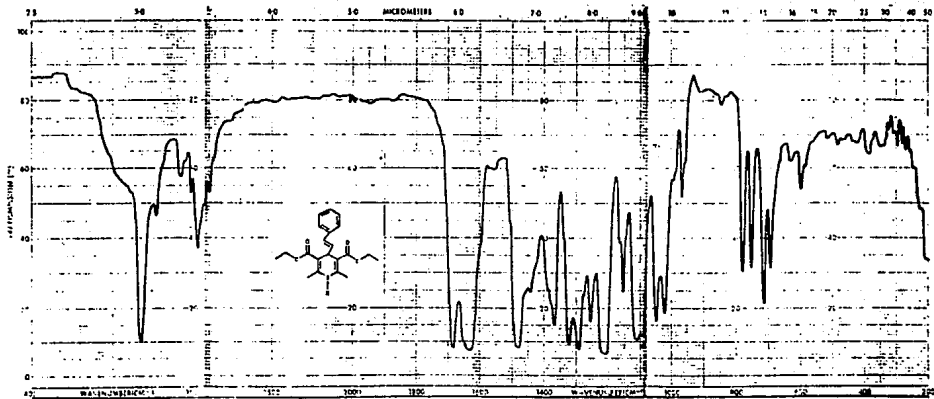


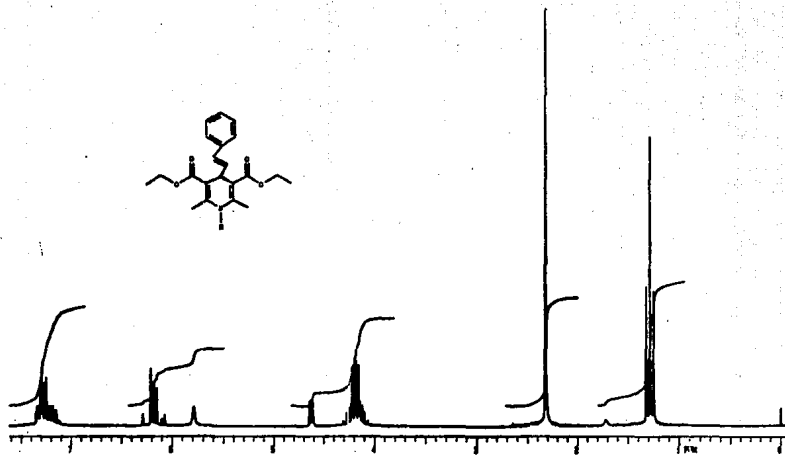
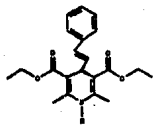




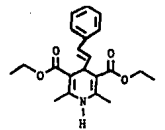
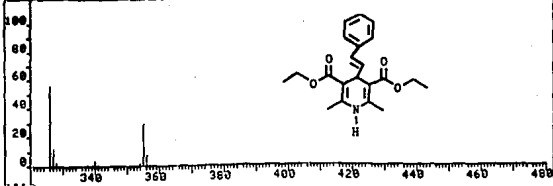
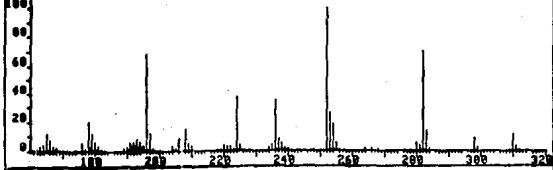
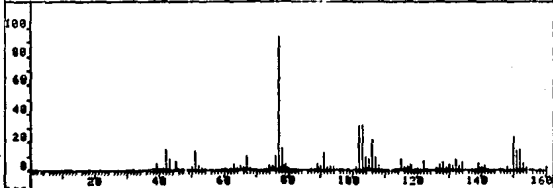
RAW 9135	SPECTRUM 81	RETENTION TIME 6.4
LARGST 4: 252.0, 100.0	196.0, 41.1	65.1, 39.0
LAST 4: 344.0, 1.5	346.0, 16.7	346.0, 2.7
		224.0, 22.9
		346.0, .4
PAGE 1 Y = 1.00		

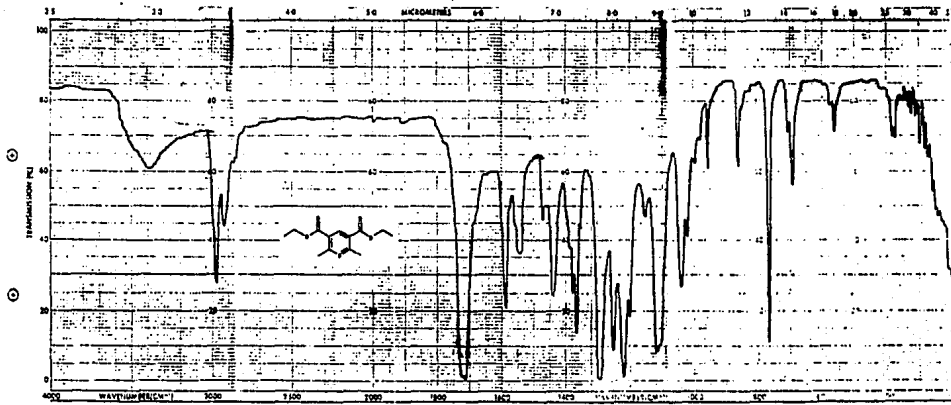


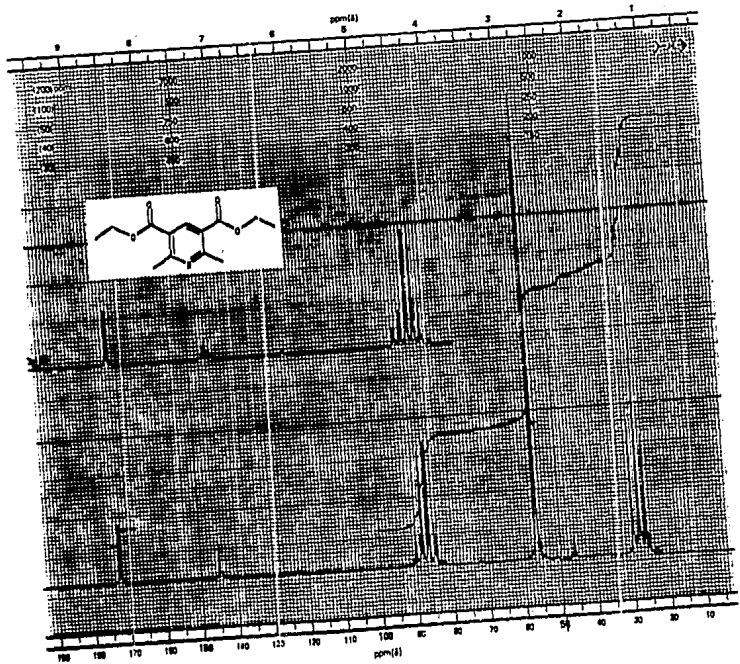




PKN 9134	SPECTRUM 57		RETENTION TIME 3.8	
LARGST 41	282.1, 100.0	77.1, 93.7	202.0, 69.2	196.0, 67.7
LAST 41	354.1, 1.5	355.0, 28.7	356.0, 6.9	357.0, .9
PAGE 1 Y = 1.00				







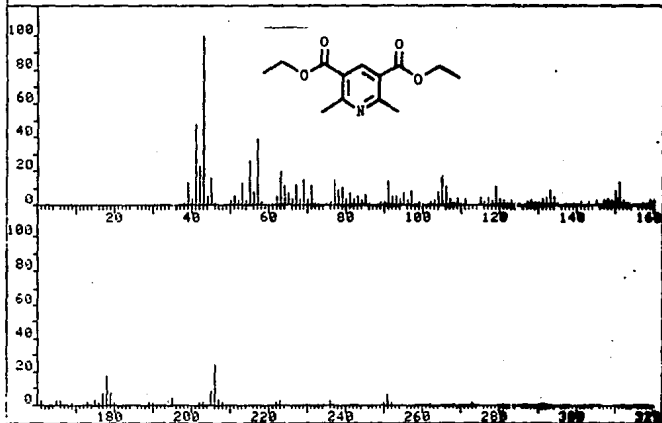
2300
2100
1900
1700
1500
1300

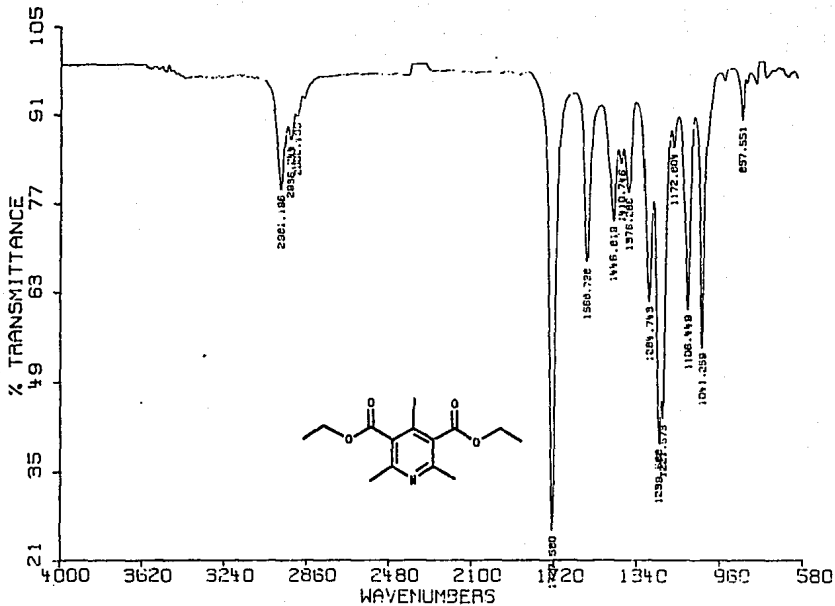
1700
1500
1300
1100
900
700

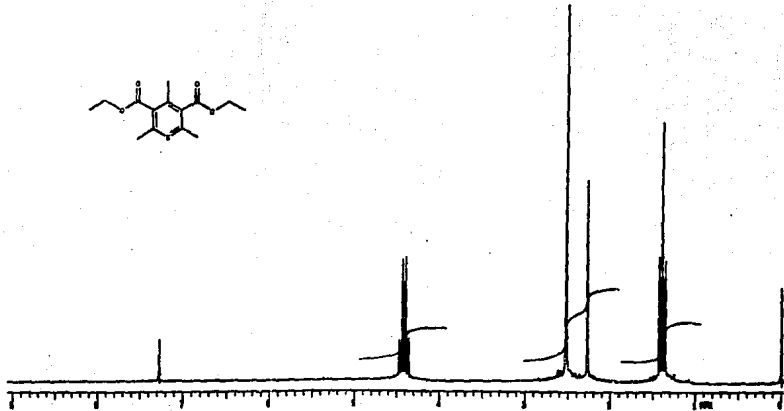
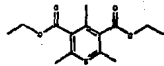
ppm(δ)

ppm(δ)

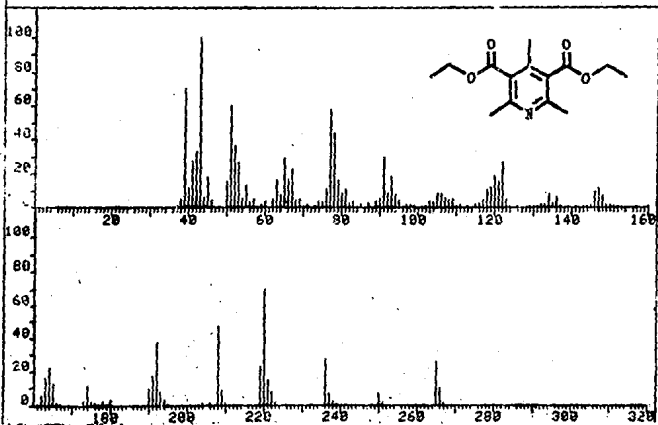
FRN 9132	SPECTRUM 7	RETENTION TIME	7
LARGST 4:	43.1, 100.0	41.1, 47.3	57.1, 39.9
LAST 4:	250.1, 1.1	251.0, 6.1	252.0, 1.4
			55.1, 26.1
			273.0, 1.1
			PAGE 1 Y = 1.00

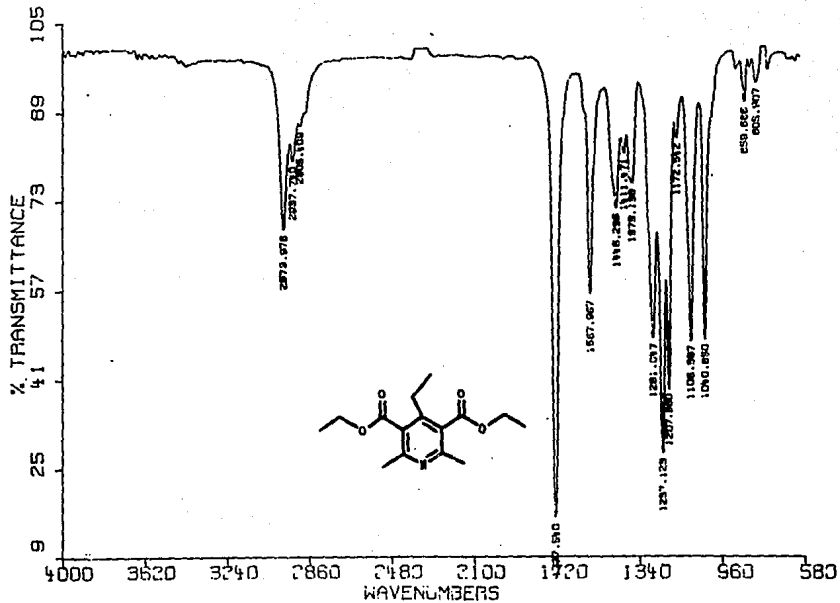


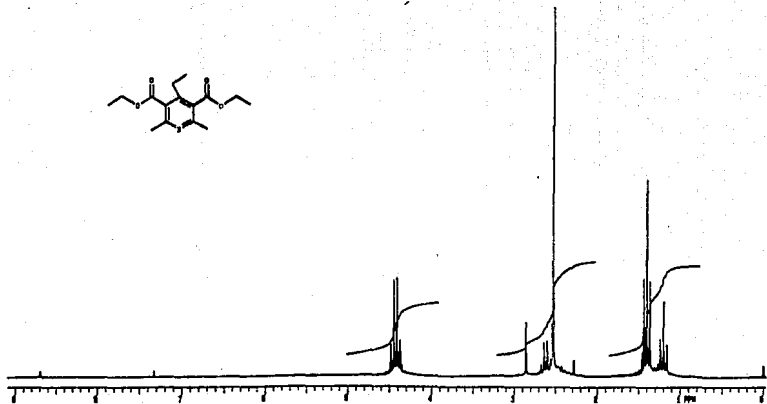
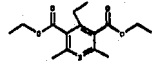




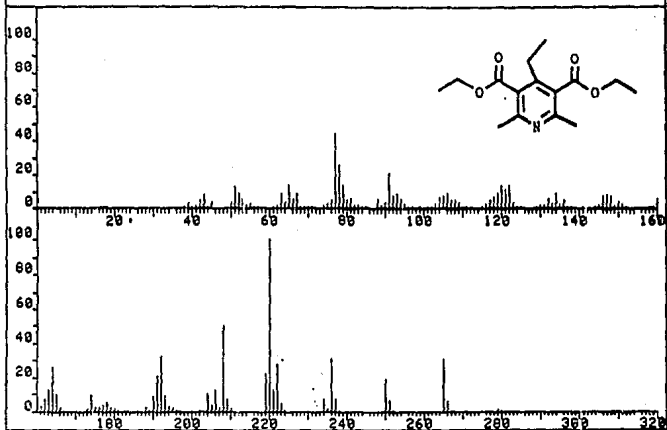
PKN 5076	SPECTRUM 18	RETENTION TIME 1.3
LARGST 4: 43.1, 100.0	30.1, 70.7	220.2, 69.9 51.1, 60.1
LAST 4: 251.1, 1.1	265.0, 26.1	266.0, 10.4 267.0, 1.3
		PAGE 1 Y = 1.00

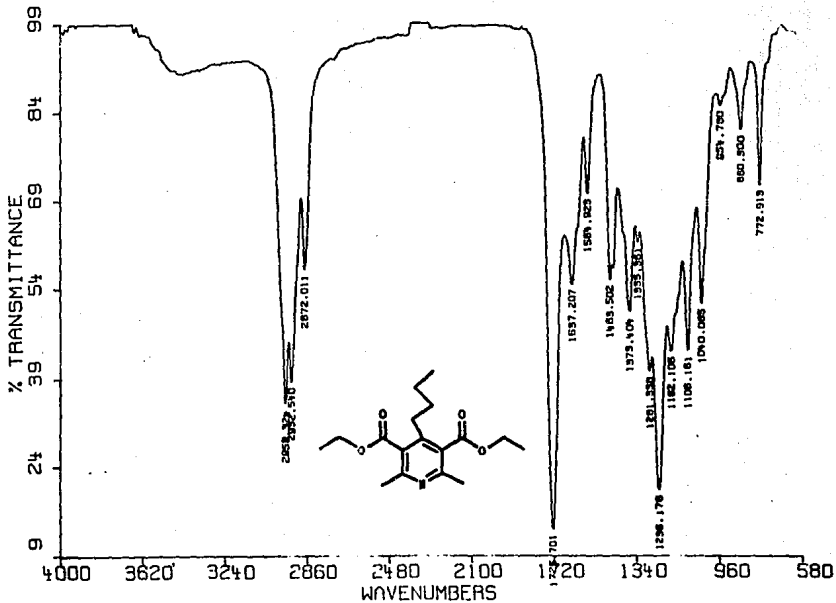


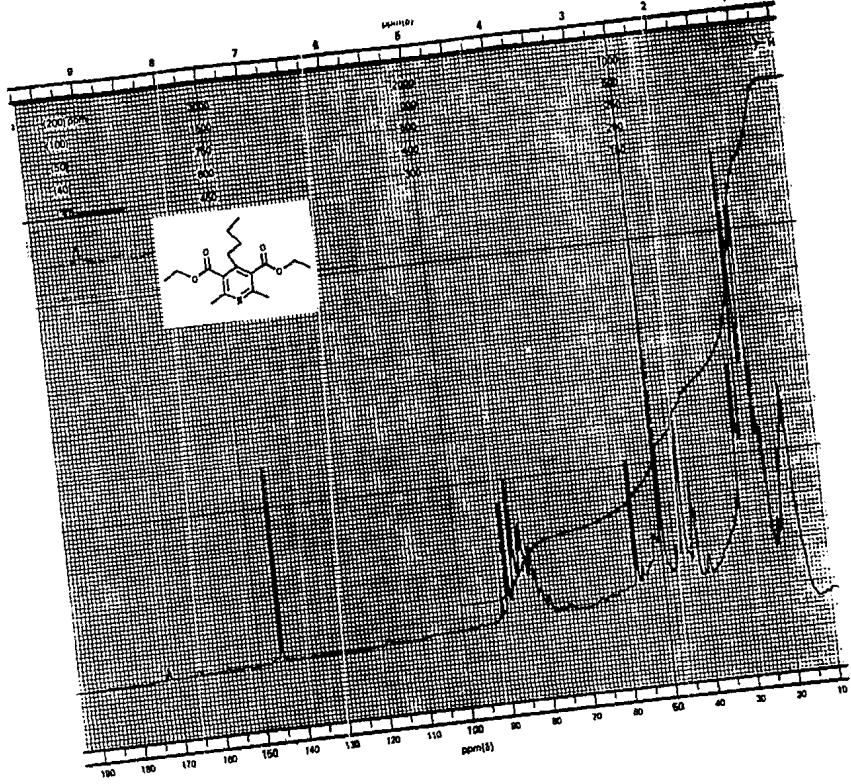




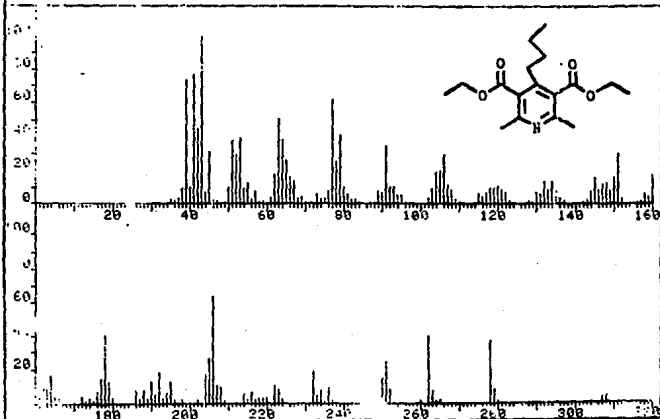
FRN 5824	SPECTRUM 4	RETENTION TIME .4
LARGST 4: 220.4, 100.0	208.3, 50.5	77.3, 44.4 192.3, 22.4
LAST 4: 266.4, 6.0	267.4, .7	279.4, 1.5 280.6, .5
PAGE 1 Y = 1.00		



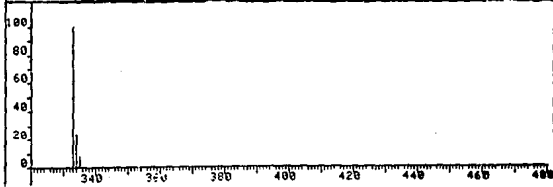
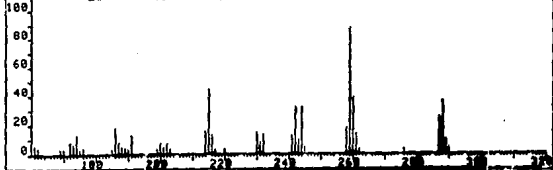
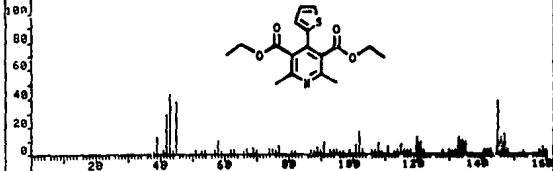
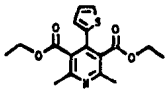


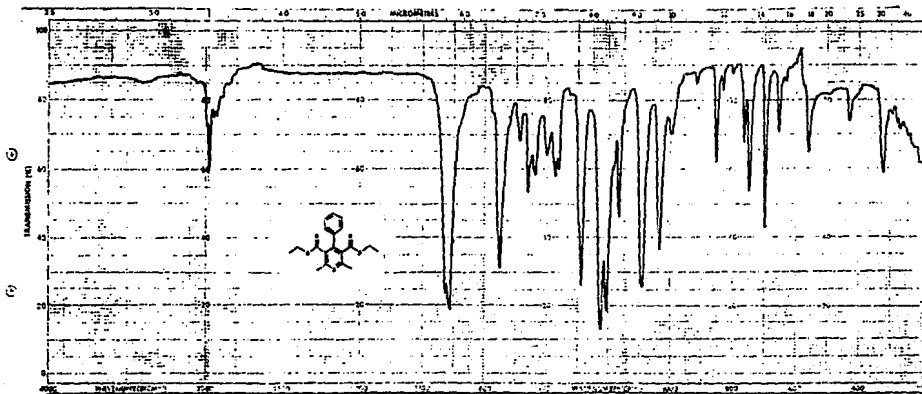


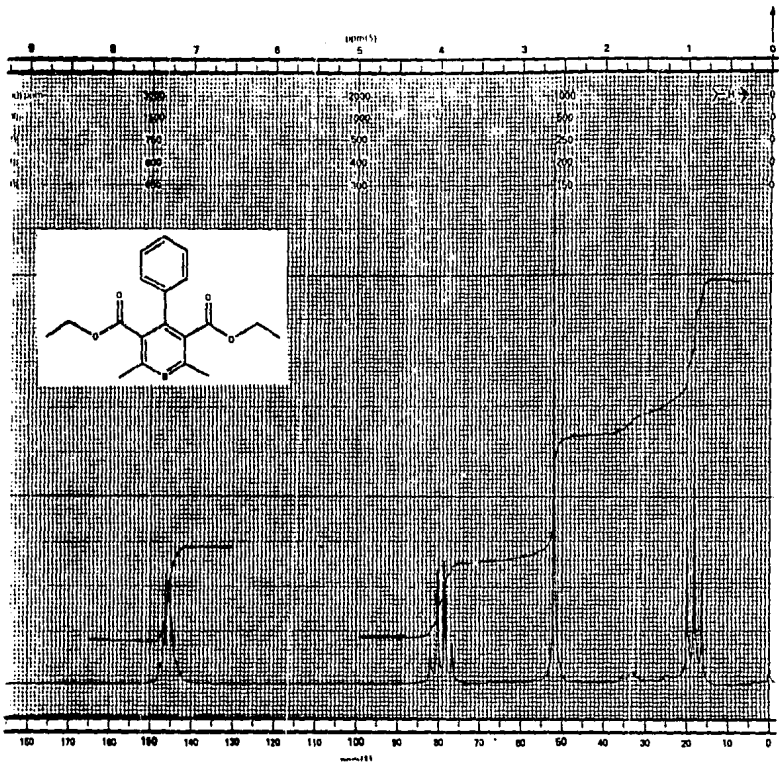
*PN 078 SPECTRUM 25 RETENTION TIME 1.7
 1-350 41 4.1, 100.0 41.1, 76.3 39.1, 73.1 286.1, 63.4
 CHST 200.0, 6.1 280.1, 1.1 307.1, 3.5 308.1, 4.2
 PAGE 1 Y = 1.00

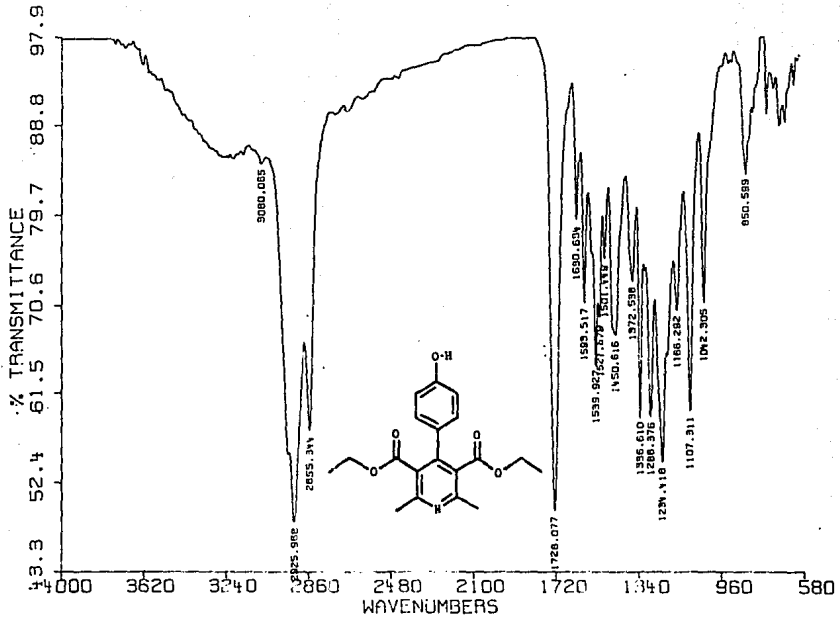


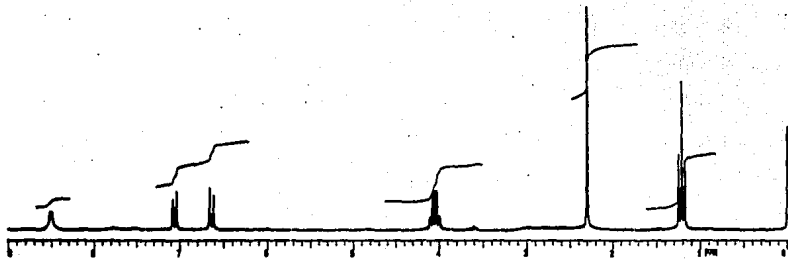
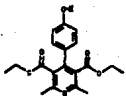
RUN 9138 SPECTRUM 55 RETENTION TIME 3.8
 LARGST 4: 333.1, 100.0 269.0, 87.9 216.1, 44.7 43.1, 43.0
 LAST 4: 209.8, 3.9 333.1, 100.0 333.9, 24.3 334.9, 7.8
 PAGE 1 Y = 1.00



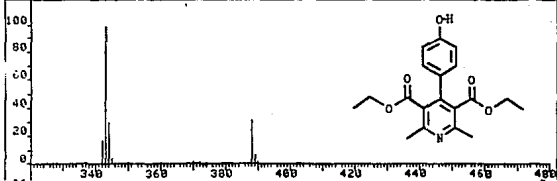
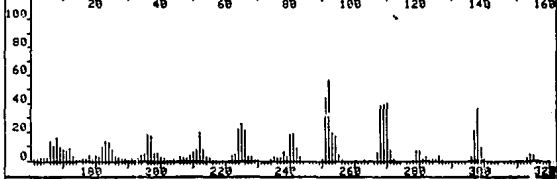
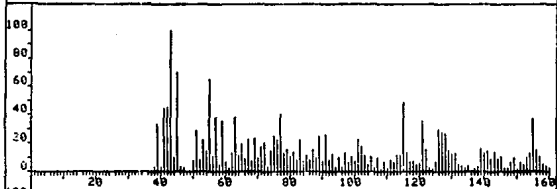


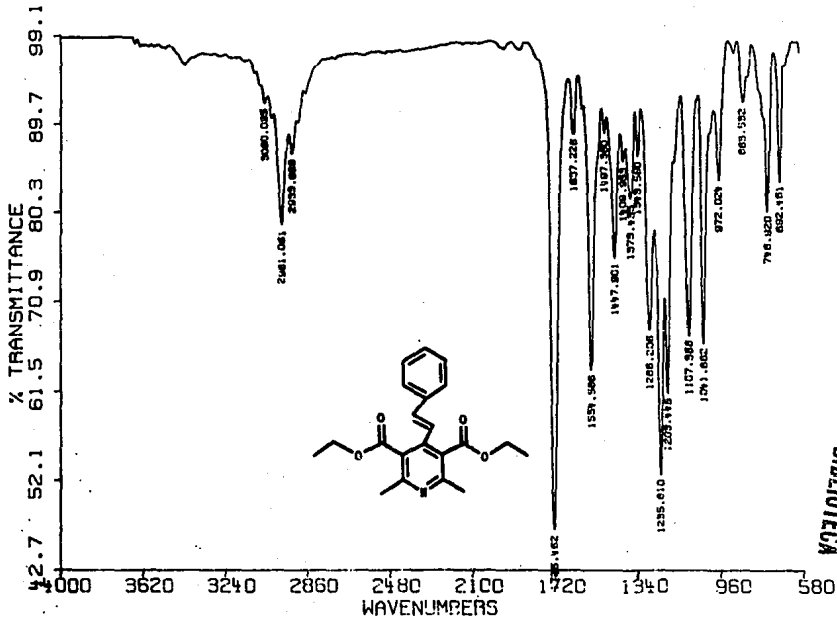




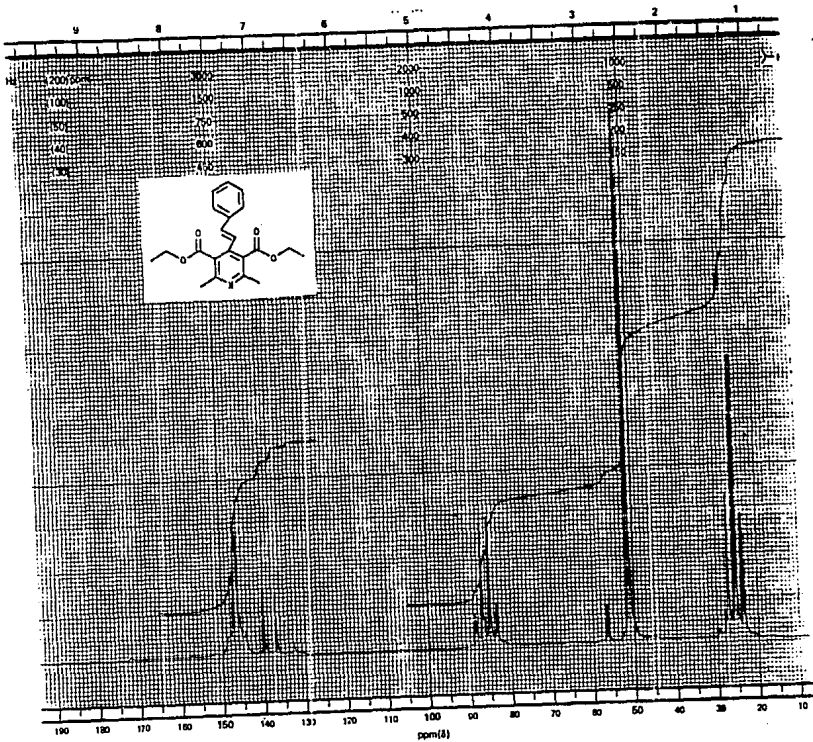


PRH 9364	SPECTRUM 34		RETENTION TIME 2.3
LARGST 4:	43.1, 108.0	343.1, 98.9	46.1, 78.0
LAST 4:	374.0, .7	388.1, 31.0	398.1, 1.3
			PAGE 1 Y = 1.00

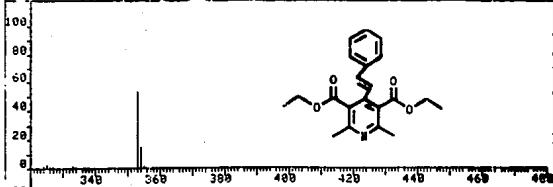
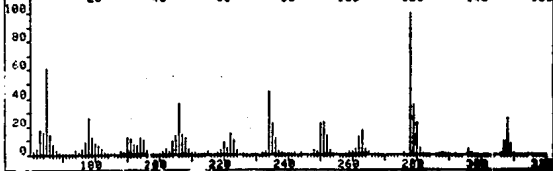
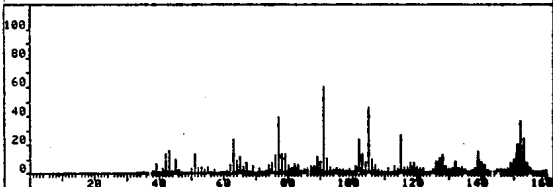


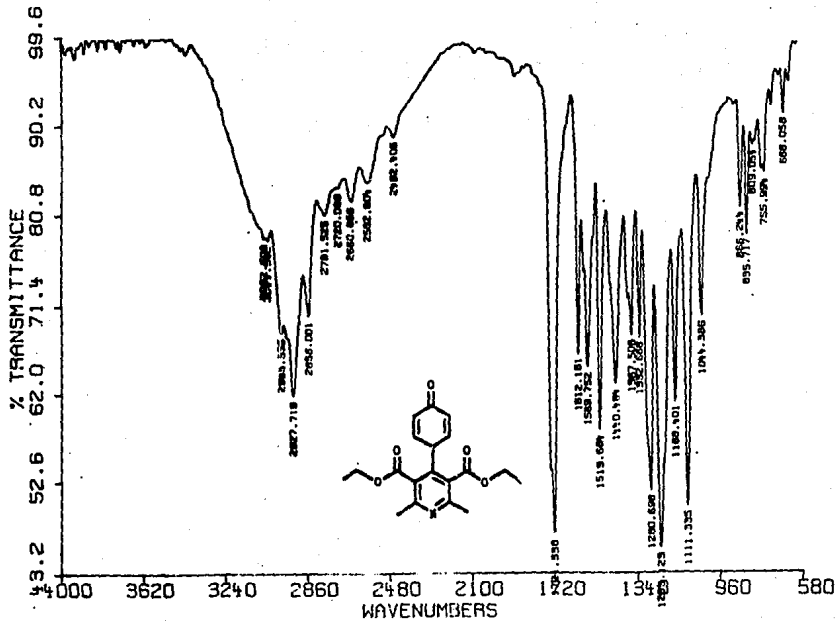


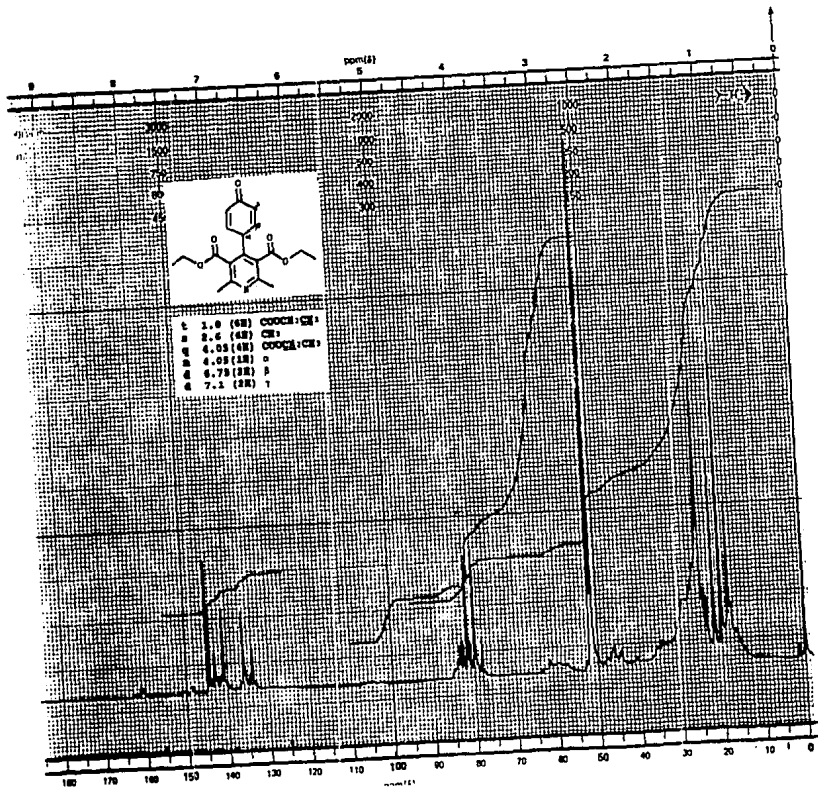
ESTA TITULO NO DEBE
 SER DE LA BIBLIOTECA



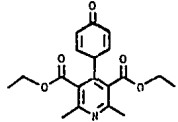
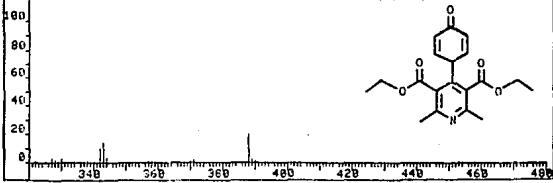
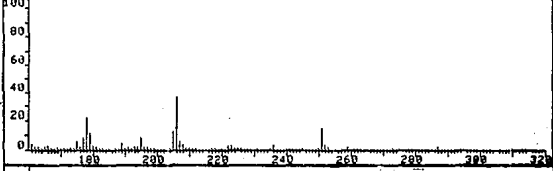
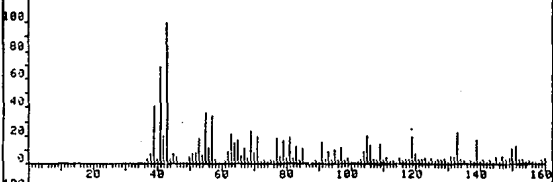
FRN 9084	SPECTRUM 40		RETENTION TIME 2.7
LARGST 4:	278.0, 100.0	165.1, 68.0	91.1, 68.1 353.1, 53.4
LAST 4:	333.9, .6	363.1, 53.4	364.0, 14.0 366.2, 1.6
PAGE 1 Y = 1.00			







FRN 9367	SPECTRUM 23		RETENTION TIME 1.6	
LARGST 4:	49.1, 100.0	41.1, 69.2	39.1, 41.1	286.1, 36.9
LAST 4:	371.3, .2	388.1, 2.6	389.1, .3	390.3, .2
			PAGE 1	Y = 1.00



BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Searle, A. B., *Refractory Materials*, Griffin, Londres, 1924.
- 2.- Berry L.G., Mason B., *Mineralogy Concepts, Descriptions, Determinations*, 2ed. W.H. Freeman and Co., New York, N.Y., 1983.
- 3.- Wright P.C., *J. Geol. Soc. Aust.*, 15(1968), 347.
- 4.- Gruper J.W., *Econ. Geol.*, 35(1940), 867; *C.A.* 35(1941), 711.
- 5.- TONSIL MEXICANA S.A. de C.V. Tierras Decolorantes Superactivas, Apartado Postal 19-201, México D.F., México. Telex 01771020.
- 6.- Química Sumex, S.A. de C.V., Especificaciones Productos Tonsil, México D.F., (1979) (Folleto).
- 7.- McKillop A., Young D., *Organic Synthesis Using Supported Reagents.*, Part I. *Synthesis* (6) (1979) 401; *ibid* Part II (7), 481.
- 8.- Salmón M., Penieres G., Miranda R., Alvarez C., *J. Heterocyclic Chem.*, 18(1981), 1475.
- 9.- Salmón M., Angeles E., Miranda R., *Synth. Commun.*, 16(1986), 1827.
- 10.- Alvarez C., Cano A. C., Rivera V., Márquez C., *Synth. Commun.*, 17(1987), 279.

- 11.- Cano A. C., Delgado F., Córdoba A. A., Márquez C. Alvarez C., *Synth. Commun.*, 18(1988), 2051.
- 12.- Ortega A., Maldonado E., *Heterocycles*, 29(1989), 635.
- 13.- Miranda R., Cervantes H., Joseph-Nathan P., *Synth. Commun.*, 20(1990), 153.
- 14.- Miranda R., Trejo E., Cano A., *Rev. Latinoamer. Quím.*, 21(1990), 144.
- 15.- Salmón M., Angeles E., Miranda R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 17(1990), 1188.
- 16.- Cabrera A., Rosas N., Angeles E., Miranda R., Lozano R., *Gazz. Chim. Ital.*, 120(1991), 127.
- 17.- Álvarez C., Delgado F., García O., Medina S., Márquez C., *Synth. Commun.*, 21(1991), 619; Alvarez C., Delgado F., García O., Panières G., Márquez C., *ibid* 21(1991), 2137.
- 18.- Hantzsch A., *Ann. Chem.*, 251(1882).
- 19.- Loev B., Snader K.N., *J. Org. Chem.*, 30(1965), 1914.
- 20.- Barnes R.A., Brody F., Ruby P. R., 'Pyridine and its Derivates, Part I', in 'The Chemistry of Heterocyclic Compunds', E. Kilingsberg, Interscience Publishers, Inc. New York, N.Y., 1960.
- 21.- Mohr R., Schneider J., *Prakt. Chem.*, 69(1904), 245.

- 22.- Tsuda K., Ikekawa N., Mishima H., *J. Org. Chem.*, 21(1956), 800.
- 23.- Meyer J., *Prakt Chem.*, 78(1908), 497.
- 24.- Berson J.A., Brown E., *J. Am. Chem. Soc.*, 77(1955), 444.
- 25.- U. S. Patent 2, 493, 520, Bergel and Cohen to Hoffmann-La Roche Inc. (1950); *C.A.*, 44(1950), 8380g.
- 26.- Karrer P., Ringier B.H., B'chi J., Fritzsche H., Solmssen U., *Helv. Chim. Acta*, 20(1937), 55.
- 27.- Bohlsann F., Engliach A., Politt J., Sander H., Weise W., *Chem. Ber.*, 88(1955), 1831.
- 28.- Karrer P., Stare F.J., *Helv. Chim. Acta*, 20(1937), 418.
- 29.- Karrer P., Schwarzenbach G., Benz F., Solmssen U., *Helv. Chim. Acta*, 19(1936), 811.
- 30.- Karrer P., Ringier B.H., *Helv. Chim. Acta.*, 20(1937), 622.
- 31.- Huntress E.H., Shaw E.N., *J. Org. Chem.*, 13(1948), 674.
- 32.- Berson J.A., Brown E., *J. Am. Chem. Soc.*, 77(1955), 447.
- 33.- U. S. Patent 2, 704, 759, Gluessenkamp and Patrick to Monsanto Chemical Co. (1955), *C.A.*, 50(1956), 1926c.
- 34.- Patrick T.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 74(1952), 2984.