



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



APLICACION DEL METODO DE MICROONDAS
PARA LA OXIDACION EN ESTADO SOLIDO, DE
ESTERES DE HANTZSCH EMPLEANDO
 MnO_2 SOPORTADO EN BENTONITA

33
2g

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
SOLEDAD MEDINA ALANIS

Directores de Tesis:

M. en C. J. Francisco Delgado Reyes

Q. F. B. Olivia García Mellado

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1992



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.

INDICE

	PAGINA
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- GENERALIDADES.....	2
II.1.- DIHIDROPIRIDINAS.....	2
1.1.- ESTRUCTURA, CONSTITUCION Y ESTABILIDAD.....	2
1.2.- CONFORMACION.....	3
1.3.- PREPARACION DE LAS DIHIDROPIRIDINAS.....	4
II.2.- PIRIDINAS.....	7
2.1.- CONCEPTO GENERAL DE OXIDACION.....	7
2.2.- DIFERENTES AGENTES OXIDANTES DE DIHIDROPIRIDINAS.....	8
2.3.- MECANISMO DE OXIDACION DE DIHIDROPIRIDINAS.....	9
2.4.- IMPORTANCIA BIOLOGICA DE DIHIDROPIRIDINAS Y PIRIDINAS..	12
II.3.- DIOXIDO DE MANGANESO.....	17
3.1.- CARACTERISTICAS GENERALES.....	17
3.2.- ESTRUCTURA Y USOS DEL DIOXIDO DE MANGANESO.....	18
II.4.- REACTIVOS SOPORTADOS.....	20
II.5.- BENTONITA.....	24
II.6.- MICROONDAS.....	26
III.- PARTE EXPERIMENTAL.....	33
IV.- DISCUSION DE RESULTADOS.....	45
V.- CONCLUSIONES.....	49
VI.- REFERENCIAS.....	50
VII.- APENDICE.....	53

I.-INTRODUCCION

Desde hace tiempo se conoce que las dihidropiridinas y las piridinas intervienen en sistemas de óxido-reducción a nivel biológico en los seres vivos. Además, independientemente de los diferentes métodos de obtención, se ha establecido que la SINTESIS DE HANTZSCH es fundamental para preparar y modificar la posible relación estructura-actividad en estos compuestos, como sería el caso de algunas drogas cardiovasculares que exhiben una acción antagonista del calcio.

Por otro lado, se ha venido desarrollando considerablemente el uso de reactivos soportados con el fin de favorecer reacciones orgánicas bajo condiciones más suaves y aumentar los rendimientos de los productos. Dentro de los reactivos soportados se pueden mencionar al carbonato de plata en celita, al dióxido de manganeso en carbón activado, etc.

Para llevar a cabo reacciones orgánicas se cuenta con una gran variedad de fuentes energéticas como son: la térmica, la ultravioleta, el ultrasonido y más recientemente las microondas. De todas estas fuentes energéticas ésta última, a partir de 1989, ha causado impacto e incrementado su uso en diferentes reacciones orgánicas.

El presente trabajo consiste en llevar a cabo la oxidación de diferentes dihidropiridinas mediante el dióxido de manganeso soportado en bentonita y utilizando como fuente de energía la irradiación de microondas en ausencia de disolvente.

II.- GENERALIDADES

II.1.- DIHIDROPIRIDINAS.

1.1.-ESTRUCTURA, CONSTITUCION Y ESTABILIDAD.

Teóricamente, existen cinco isómeros de dihidropiridinas (ESTRUCTURAS 1-5), sin embargo, las más comunmente encontradas son las 1,2-dihidropiridinas (1) y las 1,4-dihidropiridinas (2); esto se debe probablemente a que dichas estructuras involucran el par de electrones libres del heteroátomo en los sistemas con electrones π del anillo, constituyendo así estructuras de resonancia más estables.



1



2



3



4



5

Estructura de dihidropiridinas 1-5

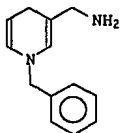
Durante años hubo confusión para determinar la diferencia estructural entre estos dos isómeros. Aunque existen numerosas pruebas, sólo el estudio de reacciones de equilibrio¹ y transferencia

de hidrógeno² manifestaron que las 1,4-dihidropiridinas son termodinámicamente más estables que su correspondiente isómero 1,2.

Por otro lado, algunos trabajos relacionan la reactividad de las dihidropiridinas respecto a la naturaleza y posición de los sustituyentes en el anillo, indicando que grupos electroatrayentes (como el $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$) en las posiciones 3 y 5 estabilizan a las dihidropiridinas por medio de estructuras de resonancia disminuyendo así la basicidad del compuesto. Mientras que, grupos en las posiciones 3 y 5 que sean electrodonadores por resonancia (como el $-\text{SC}_6\text{H}_5$ y $-\text{OC}_6\text{H}_5$) tienen un efecto desestabilizante sobre las dihidropiridinas.

1.2.- CONFORMACION.

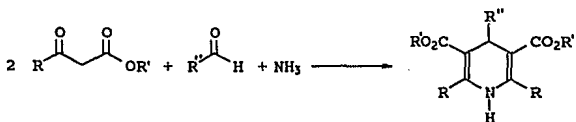
Algunos autores indican la interconversión de la conformación de bote a la conformación plana, en las dihidronicotinamidas (COMPUESTO 1.2.1) por espectrofotometría^{3,4}. Sin embargo, mediante estudios de difracción de Rayos X⁵⁻⁷ se demuestra que la geometría de las dihidropiridinas es prácticamente plana.



COMPUESTO 1.2.1.

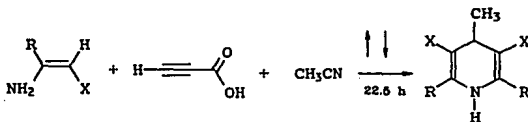
1.3.- PREPARACION DE LAS DIHIDROPIRIDINAS.

La síntesis más común para preparar las dihidropiridinas es la SINTESIS DE HANTZSCH⁸. Hantzsch utilizó un β -cetoéster, un aldehído y una fuente de amoníaco como reactivos, para formar 1,4-dihidropiridinas simétricas (REACCION 1.3.1).



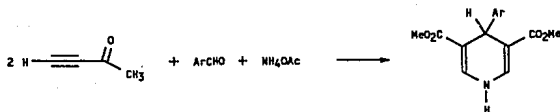
REACCION 1.3.1

Sin embargo, está reacción se encuentra limitada porque cada sustituyente afecta las propiedades de la 1,4-dihidropiridina por efecto estérico. Por lo tanto, existen diversas modificaciones al método propuesto por Hantzsch como la reportada por Schroll y colaboradores⁹ quienes utilizan una enamina y ácido propiólico (REACCION 1.3.2).



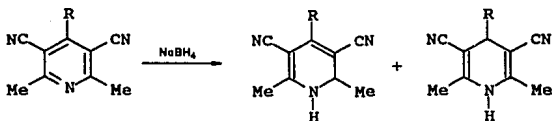
REACCION 1.3.2

Siguiendo este método, se han utilizado más recientemente compuestos acetilénicos para la preparación de dihidropiridinas¹⁰ como una ruta sintética para producir enqúinas. Un ejemplo de este tipo de reacción es la siguiente: (REACCION 1.3.3).



REACCION 1.3.3

Como otras rutas alternativas¹¹, se pueden mencionar una variedad de síntesis que generalmente son aplicadas para preparar compuestos de gran importancia biológica, encontrándose desde reacciones nucleofílicas hasta reacciones de reducción, que son aplicadas directamente sobre sales de piridonio o bien sobre una piridina ya constituida (REACCIONES 1.3.4 y 1.3.5), aunque existe el inconveniente de presentarse posibles mezclas de 1,2 y 1,4-dihidropiridinas, generalmente.



R= Me

29 %

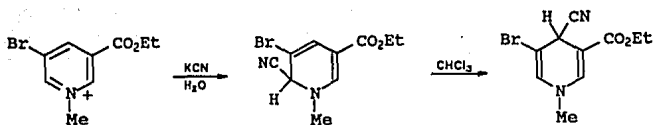
71 %

R= Et

14 %

86 %

REACCION 1.3.4



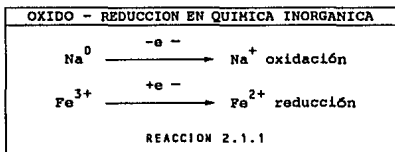
REACCION 1.3.5

En este tipo de reacciones nucleofílicas es importante denotar que las sales de piridonio son más electrofílicas que las piridinas debido a la rapidez con que reaccionan ante una gran variedad de nucleófilos.

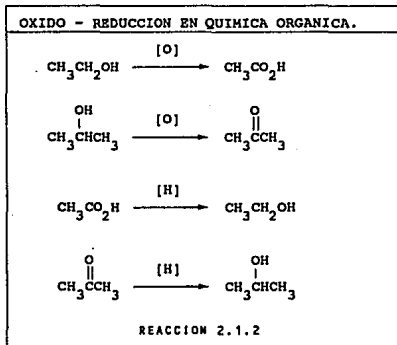
II.2.- PIRIDINAS.

2.1.- CONCEPTO GENERAL DE OXIDACION

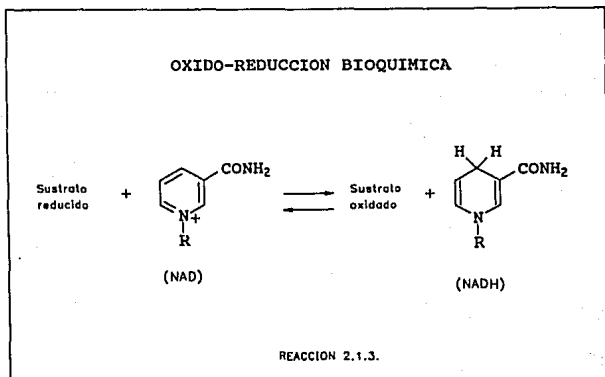
En química inorgánica, la oxidación se define como la "perdida" de electrones, mientras que la reducción es la "ganancia" de electrones por un átomo (REACCION 2.1.1).



En reacciones orgánicas la oxidación y reducción¹² son reacciones comunes, en donde si una molécula gana oxígeno o pierde hidrógeno entonces se dice que la molécula se ha oxidado y cuando pierde oxígeno o gana hidrógeno entonces se trata de una reducción. (REACCION 2.1.2).



A nivel bioquímico se debe indicar, que en ciertas reacciones de OXIDO-REDUCCION la transferencia del electrón se hace por medio de los átomos de hidrógeno, así la deshidrogenación equivale a la oxidación (REACCION 2.1.3)¹³.



2.2.- DIFERENTES AGENTES OXIDANTES.

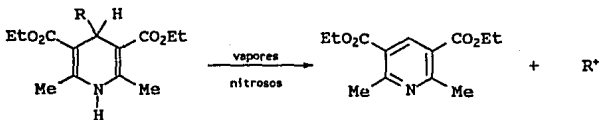
Entre los reactivos más comunes y ampliamente utilizados en las reacciones de oxidación de los ésteres de Hantzsch se encuentran: el ácido nítrico diluido, el ácido acético en nitrito de sodio, ácido nítrico, azufre, anhídrido crómico en ácido acético, dicromato de potasio en ácido sulfúrico, permanganato de potasio en ácido acético, etc.

También debe mencionarse el uso de paladio en disolventes hidrocarbonados conteniendo cantidades catalíticas de ácido acético en permanganato de potasio, o bien, sobre carbón activado.

Existe un gran número de dihidropiridinas que pueden oxidarse por calor usando oxígeno o aire.

2.3.- MECANISMO DE REACCION.

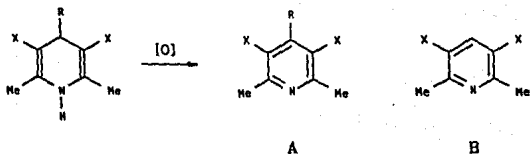
La oxidación que se lleva a cabo sobre derivados de dihidropiridinas se enmarca primordialmente en una deshidrogenación para que dichos compuestos conformen un derivado aromático. Sin embargo, algunas reacciones de oxidación sufren inesperadamente la pérdida del sustituyente en la posición 4. Engelmann¹⁴ y Jeanrenaud¹⁵ observaron que al oxidar 4-alkil (isopropilo, bencilo o alilo)-3,5-dicarbetoxi-2,6- dimetil-1,4- dihidropiridinas con vapores nitrosos el sustituyente en la posición 4 se pierde en el curso de la reacción. (REACCION 2.3.1).



REACCION 2.3.1.

Esto motivó que Loev y Snader¹⁶ hicieran un estudio del mecanismo de reacción, cuyos resultados se muestran en la TABLA 2.3.1.

TABLA 2.3.1



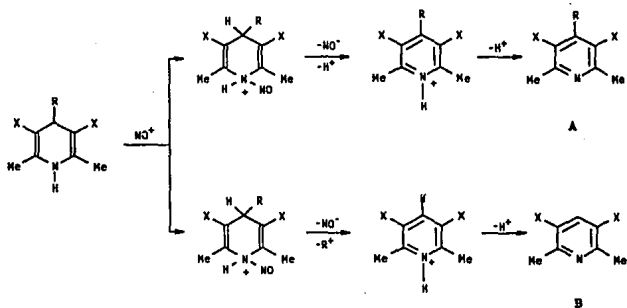
(X = COOEt)	(X = CN)	Producto ^a	p.f. (A) °C	% producto (A)
R	R			
metilo		A	líquido	87
	metilo	A	111	46
etilo		A ^b		
	etilo	A ^b		
i-propilo		B ^b		
	i-propilo	A	líquido	90
	t-butilo	B (48%)		
3-ciclohexe- nilo		B (70%)		
	3-ciclohe- xenilo	A	160-162	70
ciclohexilo		B (91%)		
fenilo		A	63-64.5	53
bencilo		B (90%)		
	bencilo-	B (48%)		
$C_6H_5CH=CH-$		A	162-165	60

^a El porcentaje del producto B se da entre paréntesis, la mezcla de A y B en algunas reacciones no se reportan.

^b Porcentos no determinados¹⁴.

La tabla anterior nos indica que, dihidropiridinas conteniendo grupos -COET en las posiciones 3 y 5 , además de estar sustituidas en la posición 4 por isopropilo o bencilo (que tienen un carácter electrodonador fuerte o moderado) así como también con grupos -CN (posiciones 3 y 5) y radical t-butilo o bencilo en posición 4, que tienen efecto electrodonador, sufren la desalquilación formando el producto B.

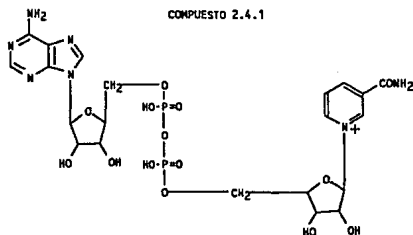
El carbocatión que se libera es bastante estable. Lo importante es establecer que la desalquilación o deshidrogenación depende mucho del efecto estérico de los grupos en posiciones 3 y 5. El mecanismo que se propone es el siguiente:



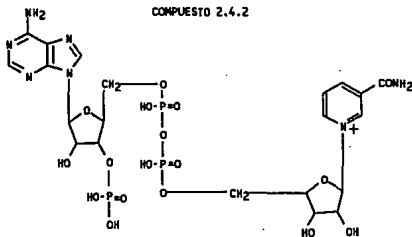
2.4.- IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE DIHIDROPIRIDINAS Y PIRIDINAS

Existe una gran cantidad de compuestos de interés biológico, microbiológico y farmacológico que incluyen dentro de su estructura una piridina o dihidropiridina.

Así por ejemplo, el ácido nicotínico es una vitamina necesaria para muchos mamíferos y la falta de esta produce la enfermedad de la Pelagra en el hombre¹³⁻¹⁷. Este ácido es utilizado por el organismo para sintetizar la nicotinamida que a su vez, es un componente de dos coenzimas importantes (COMPUESTOS 2.4.1 y 2.4.2), las cuales intervienen en reacciones de OXIDO-REDUCCION a nivel celular.

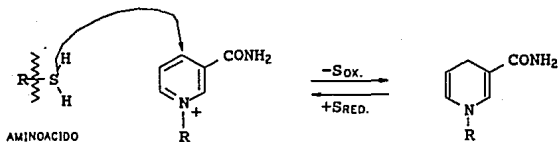


Nicotinamida-adenin-dinucleotido (NAD)



Fosfato de nicotinamida-adenin-dinucleotido (NADP)

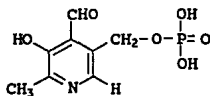
Para ambas coenzimas se propone la siguiente reacción (REACCIÓN 2.4.1).



REACCIÓN 2.4.1

En general, estas coenzimas se encargan de sistemas de deshidrogenación ligadas a las piridinas.

Hay una coenzima derivada de la vitamina B₆ a la que se conoce como fosfato de piridoxal (COMPUESTO 2.4.3) que actúa en la desaminación de los aminoácidos formando reversiblemente una base de Schiff.



FOSFATO DE PIRIDOXAL

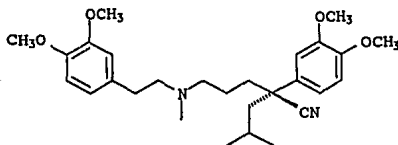
COMPUESTO 2.4.3

A partir de estas observaciones, se han sintetizado y estudiado una gran cantidad de dihidropiridinas y piridinas siendo la síntesis de Hantzsch el método principal para prepararlas. Diferentes estudios indican que las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas son importantes drogas cardiovasculares, ya que muestran una gran actividad antagonista de calcio¹⁸⁻²⁴.

Existen tres grupos principales de antagonistas de calcio, de acuerdo a su estructura:

A: Derivados de la fenilalquilamina por ejemplo el verapamil

(COMPUESTO 2.4.4)



verapamil

COMPUESTO 2.4.4

B: Derivados de la benzodiazepina, por ejemplo el diltiazem

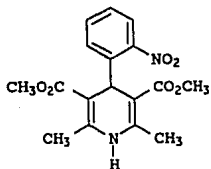
(COMPUESTO 2.4.5)



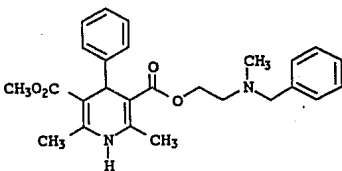
diltiazem

COMPUESTO 2.4.5

C: Derivados de las 1,4-dihidropiridinas, por ejemplo la nefedipina y nicardipina (COMPUESTOS 2.4.6 y 2.4.7)

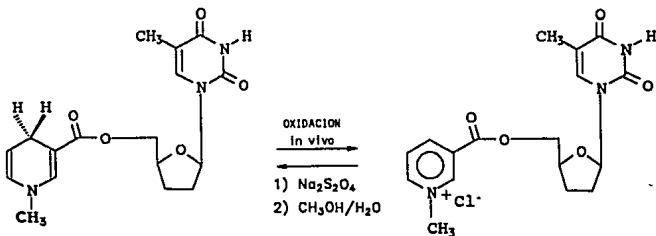


nifedipina
COMPUESTO 2.4.6



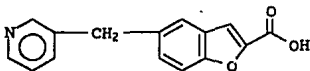
nicardipina
COMPUESTO 2.4.7

Otro tipo de estudio relacionado con las dihidropiridinas es su uso en el tratamiento de pacientes que presentan una infección debido al virus tipo 1 (VIH-1) causante de la inmunodeficiencia conocida como complejo de demencia en el SIDA, por lo que se ha evaluado la utilidad del sistema REDOX [DHP \rightleftharpoons sal de piridonio] (REACCION 2.4.2) para la liberación específica de dideoxynucleósidos al cerebro para producir agentes que detengan los desordenes neurológicos del SIDA^{25,26}



En estudios más recientes se han visto las aplicaciones de las 4-alquil o aril- 2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo, preparadas por el método de Balogh y Laszlo²⁷ quienes utilizan el clayfen y claycop para oxidarlas, su actividad es como acaricida, insecticida, bactericida y herbicida, además son reactivos importantes para sintetizar compuestos antibacterianos como los 1,6-naftiridina y los 1,2- benzisoozalenos.

También, como un ejemplo general, podemos mencionar al Furegrelato (ácido 5-(3'-piridinilmetil) benzofuran-2-carboxílico) que presenta dos derivados: como β -piridinas y γ -piridinas (COMPUESTO 2.4.8).



furegrelato (beta-piridina)

COMPUESTO 2.4.8

Estas sustancias se encargan de bloquear la acción de la TX sintetasa en plaquetas humanas bajo condiciones *in vivo* y evitando con ello desordenes de tipo cardíaco^{28,29}.

II.3.- DIOXIDO DE MANGANESO (MnO_2).

3.1.- CARACTERISTICAS GENERALES.

Una de las reacciones más importantes en química orgánica es la reacción de oxidación, para la cual se han utilizado diferentes métodos y reactivos.

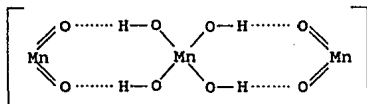
En los últimos años las reacciones de oxidación en fase heterogénea han tenido auge³⁰. Entre los reactivos reportados para llevar a cabo reacciones en fase heterogéneas se encuentran: el óxido de cobre, óxido de mercurio, óxido de plata, dióxido de plomo, bismutato de sodio, peróxido de níquel, acetato de manganeso (III), el dióxido de manganeso, etc.

De todos estos agentes oxidantes el dióxido de manganeso ha adquirido un lugar prominente, ya que ha mostrado una mayor selectividad bajo condiciones suaves para oxidar en fase heterogénea diversas clases de compuestos orgánicos.

El MnO_2 ha sido preparado por diversos métodos generando productos que muestran diferente actividad. El procedimiento general para prepararlo en su forma activa, involucra la precipitación de reactivos en soluciones acuosas en caliente y a diferentes valores de pH. El método donde se utilizan condiciones alcalinas fue reportado por Attemburrow y colaboradores³¹ el cual ha mostrado la mayor actividad y uso de este agente oxidante. Independientemente del pH utilizado para preparar el MnO_2 , este tiene que ser activado a temperaturas entre 110-150 °C.

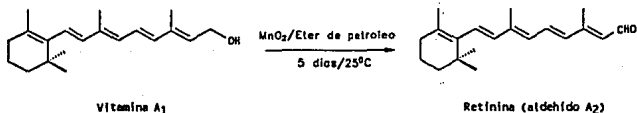
3.2.- ESTRUCTURA Y USOS DEL DIOXIDO DE MANGANESO.

Varios estudios de difracción de Rayos X muestran que la forma más activa del MnO_2 como un cristal amorfo oscuro, donde se propone una estructura tal como se muestra en la ESTRUCTURA 3.2.1.

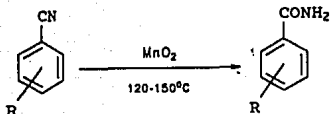


ESTRUCTURA 3.2.1

Dentro de los diversos compuestos orgánicos que pueden ser oxidados por este reactivo se encuentran los alcoholes alifáticos y bencílicos, fenoles, aminas, etc., (REACCIONES 3.2.1, 3.2.2 y 3.2.3)³⁰⁻³².



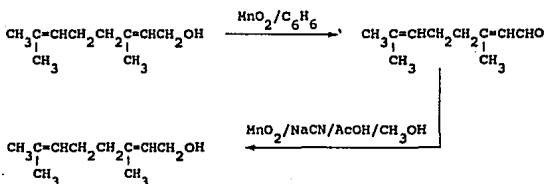
REACCION 3.2.1



30-91 X

R = -H, p-CH₃O, o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂, o-Br, p-CH₃

REACCION 3.2.2



REACCION 3.2.3

Sin embargo, a pesar de ser un agente oxidante bastante versátil el MnO₂ no se ha reportado a la fecha en la oxidación de dihidropiridinas.

II.4.- REACTIVOS SOPORTADOS.

Durante años los químicos han empleado la técnica de reactivos soportados para algunas reacciones orgánicas principalmente la hidrogenación catalítica, estas han sido planeadas de tal manera que el reactivo es depositado sobre soportes sólidos inorgánicos, simplificando en forma conjunta tanto el trabajo experimental como las condiciones de reacción, obteniéndose productos con una alta selectividad y excelentes rendimientos^{34,35}, superando así, las técnicas convencionales realizadas en fase homogénea.

Entre las ventajas presentadas al inmovilizar reactivos en un soporte inorgánico sólido, poroso son:

a) Mayor selectividad que las reacciones en fase homogénea correspondientes y por lo tanto, algunas transformaciones poco probables en fase homogénea, mediante este método son posibles, de realizar.

b) Las condiciones de reacción son más suaves, permitiendo así que algunas moléculas altamente sensibles sean usadas como reactantes.

c) La manipulación para la obtención del producto de reacción es mucho más sencilla ya que todo se reduce a una decantación o filtración para eliminar el reactivo soportado seguida de una evaporación del disolvente usado como medio de reacción.

Parece ser que la efectividad de los reactivos soportados es debido a la combinación de varios factores:

a) Un incremento en el área de la superficie efectiva para la reacción.

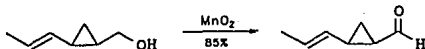
b) La presencia de poros, que restringen tanto al sustrato como al reactivo, disminuyendo la entropía de la reacción.

c) Un sinergismo (para reacciones de desplazamiento) resultante para llevar al electrófilo y nucleófilo a aproximarse, mientras que al mismo tiempo se aumenta la nucleoficidad y basicidad de éste.

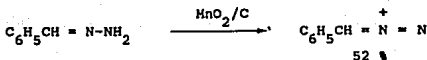
Uno de los aspectos importantes es que, en muchos casos el reactivo y el producto inorgánico son fuertemente adsorbidos en la superficie del soporte inorgánico o permanecen intercalados, por lo cual hay poca o ninguna contaminación en los productos de reacción. Las reacciones en general se llevan a cabo en disolventes orgánicos comunes como: tolueno, etanol, hexano, etc. y el producto es aislado por decantación o filtración.

Dentro de los soportes comúnmente utilizados se tienen: sílice, alúmina, grafito, carbón activado, montmorillonita, etc.

Carpino³⁶ en 1970 reporta el uso de KMnO_4 y carbón activado para producir el MnO_2 soportado en el carbón; éste reactivo soportado se ha utilizado satisfactoriamente en la oxidación de alcoholes, aminas, hidrazinas e hidrazonas entre otros. (REACCIONES 4.1 y 4.2)



REACCION 4.1



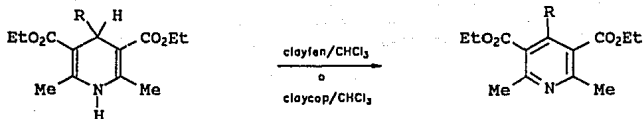
REACCION 4.2

Otro ejemplo, es el soporte de algunos nitratos metálicos sobre montmorillonita K-10. El nitrato puede coordinarse al centro metálico en tres formas diferentes: unidentado, bidentado o ligantes cruzados. De estas tres formas de coordinación de los nitratos la que presenta mayor reactividad es la bidentada. Se puede indicar que existen diferentes clases de nitratos metálicos como por ejemplo nitrato de titanio (IV), nitrato de manganeso (II), nitrato de cobre (II), nitrato de hierro (III), etc.; éstos dos últimos reactivos, son soportados en una arcilla que actúa como catalizador y a estas formas se les conoce con el nombre de claycop y clayfen, respectivamente.

El claycop y clayfen tienen una amplia aplicación en química orgánica como por ejemplo en reacciones de: cicloadición de Diels-Alder, síntesis de porfirinas, oxidación de alcoholes, preparación de azidas, aromatización de dihidropiridinas, etc.^{27,37}.

Con respecto a la aromatización de dihidropiridinas, el uso del clayfen o claycop no requiere de condiciones severas lo importante es que estos reactivos liberan el ion nitrosonio rápidamente y así oxidan eficientemente a las 1,4-dihidropiridinas (TABLA 4.1).

TABLA 4.1



Radical (R)	CLAYFEN		CLAYCOP	
	tiempo (h)	%	tiempo (h)	%
H	1.0	28	1.0	40
C ₆ H ₅	1.0	91	1.5	92
4-ClC ₆ H ₄	1.0	72	1.5	86
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	1.0	62	1.5	89
2-NO ₂ C ₆ H ₄	1.0	59	1.5	93
3-NO ₂ C ₆ H ₄	1.0	87	6.0	93
4-NO ₂ C ₆ H ₄	1.0	86	7.0	78
3-piridinilo	6.0	85	12.5	92
5-NO ₂ -2-furilo	6.0	75	8.0	80

Los resultados obtenidos muestran generalmente que el claycop da rendimientos más elevados, pero requieren de un período mayor de reacción.

II.5.- BENTONITA

La bentonita fué descubierta en abril de 1906 en Moosburg, Alta Baviera (Alemania). Los análisis químicos demostraron ser iguales a las tierras de Fuller americanas, utilizadas en grandes cantidades para la purificación de aceites y grasas.

En México se localizan fondos mineros en zonas áridas de los estados de Tlaxcala, Puebla y Durango que contienen esta arcilla, y desde 1965 han sido explotados por la compañía Tonsil Mexicana.

El tratamiento de la arcilla bruta es someterla al ataque de ácido mineral (HCl) en forma de suspensión, resultando una estructura porosa de silicato con una superficie interior muy elevada y activa a la adsorción, posteriormente es pasada por unos filtros-prensa, lavando después para eliminar el exceso de ácido³⁸.

En la actualidad Wright³⁹ aplica la definición de bentonita a todos aquellos suelos que contienen más del 50% de minerales del grupo de las montmorillonitas, estando presentes otros minerales como la illita, caolinita y beidelita.

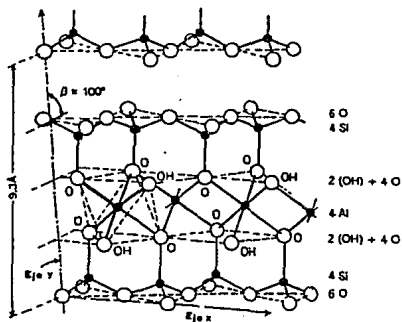
Estructuralmente hablando la montmorillonita es un hidroxialuminosilicato $[Al_2 Si_4 O_{10} (OH)_2 \cdot n H_2O]$ formado por capas en donde, cada una esta constituida por 2 estructuras tetraédricas externas de silicio unido a átomos de oxígeno y una estructura central octaédrica de aluminio, también unido a átomos de oxígeno y entre cada capa de aluminosilicato suelen quedar intercalados cationes y moléculas de agua. (ESTRUCTURA 5.1).

Adicionalmente la bentonita posee importantes propiedades que le dan gran valor comercial para la decoloración de aceites y otros

usos. De manera general las montmorillonitas bajas en hierro son requeridas para la manufactura de catalizadores e incluso como soporte de reactivos en síntesis orgánica.⁴¹

La formación de dioles⁴⁰ en productos naturales fue el primer reporte del empleo de la bentonita como soporte. A continuación, se mencionan algunos ejemplos en donde la bentonita se ha utilizado como soporte o catalizador.

- a) En la regeneración de grupos carbonilo a partir de imino-derivados⁴¹.
- b) Oxidación de anilinas a azocompuestos con el sistema MnO_2 /Bentonita⁴².
- c) Desalquilación oxidativa de dihidropiridinas con el sistema Ag_2CO_3 /Bentonita⁴³.
- d) Bromación de orto, meta y para-metoxitolueno con el sistema bromo/Bentonita⁴⁴.



ESTRUCTURA 5.1

II.6.- MICROONDAS

RADIACIONES ELECTROMAGNETICAS.- La radiación electromagnética es energía transmitida a través del espacio en forma de ondas, cada tipo de radiación se caracteriza por su longitud de onda (λ), que es la distancia entre la cresta de una onda con respecto a la cresta de ondas próximas¹² FIGURA 6.1

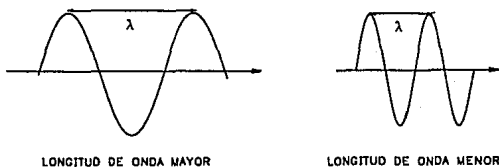
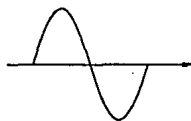


FIGURA 6.1

Además, las radiaciones pueden caracterizarse también por su frecuencia (γ), que se define como el número de ciclos completos por segundo. FIGURA 6.2.



FRECUENCIA DE RADIACION ELECTROMAGNETICA

tiempo → 1 ciclo/seg = 1Hz

tiempo → 1 ciclo/cm = 1cm⁻¹

FIGURA 6.2

Esto nos indica que no todas las ondas electromagnéticas que se conocen son iguales. Estas pueden ser de diferentes formas y tamaños, o sea, diferentes longitudes o frecuencias. TABLA 6.1

TABLA 6.1

	λ (m)	ν Frecuencia (MHz)
U.V. y Visible	10^{-8} - 10^{-6}	3×10^{10} - 3×10^8
Infrarrojo	10^{-6} - 10^{-3}	3×10^8 - 3×10^4
Microondas	10^{-3} - 1	3×10^4 - 3×10^2
Radio y T.V.	1 \rightarrow	3×10^2 \rightarrow

Como puede observarse en la TABLA 6.1 las microondas poseen una longitud de onda superior a los rayos infrarrojos y a la luz visible, pero inferior a las radiaciones magnéticas de radio y televisión.

Las microondas durante más de cuarenta años han sido empleadas por el hombre en su provecho, y ha construido el magnetrón, que es un aparato transmisor de microondas. Estos magnetrones presentan una serie de aplicaciones y usos, como los hornos de microondas domésticos, que tienen como componente esencial un magnetrón⁴⁵.

Las ventajas que brindan las microondas en las telecomunicaciones (como el radar, ondas de radio y televisión) y en la industria (pasteurización de la leche). Así mismo, los científicos han descubierto que esta energía puede ser utilizada en diferentes campos de la investigación, tanto a nivel biológico, minero, como médico

(por ejemplo el tratamiento del cáncer en la piel). Recientemente en el área de la química, el uso de microondas en un laboratorio fué reportada por primera vez en 1974 para la determinación de humedad en materiales biológicos y geológicos para efectuar el control de algunos procesos de tipo Bach de productos inorgánicos.

En 1981 se utilizó para la determinación de funciones termodinámicas. En 1984 las microondas se emplearon en la disolución de metales en medio ácido para su análisis. En 1986 fueron utilizadas por Gedy⁴⁶ en síntesis orgánica, encontrando que existe una considerable disminución en los tiempos de reacción además de mejorar los rendimientos, en comparación con los métodos tradicionales (ver TABLA 6.2).

TABLA 6.2

Compuesto sintetizado	Procedimiento desarrollado	tiempo de reaccion	Producto	Reactivo
Hidrolisis de benzamida a acido benzoico.				
C_6H_5COOH	clasico	1 h	90 %	5 %
C_6H_5COOH	microondas	10 min.	99 %	2 %
Oxidacion de tolueno a acido benzoico.				
C_6H_5COOH	clásico	25 min.	40 %	---
C_6H_5COOH	microondas	5 min.	40 %	---
Esterificacion de acido benzoico con metanol				
C_6H_5COOHe	clásico	8 h.	74 %	19 %
C_6H_5COOHe	microondas	5 min.	76 %	11 %

Posteriormente, Ciguere⁴⁷ y colaboradores aplicaron la energía de microondas en reacciones de Diels-Alder y de Claisen, observando también una disminución de los tiempos de reacción.

Toda reacción que se lleve a cabo por microondas, se debe al sobrecalentamiento que sufren las sustancias en un tiempo corto generando con esto altas presiones en el sistema. Esto es porque las moléculas que presenta un dipolo bien establecido absorben energía de microondas.

Lo anterior se ha demostrado mediante un estudio en el que se irradiaron una serie de disolventes bajo las mismas condiciones de tiempo de irradiación y volumen, en la TABLA 6.3 se muestran los resultados reportados.

TABLA 6.3

Disolventes	Temperatura ($^{\circ}$ C) despues de 1 min.	Punto de ebullicion ($^{\circ}$ C)
agua	81	100
metanol	65	65
etanol	78	78
1-propanol	98	97
hexano	25	68
heptano	26	98

En esta tabla se observa que el disolvente de mayor polaridad alcanza temperaturas altas en los mismos tiempos de irradiación.

La gran disminución en el tiempo de reacción e incrementos en los

rendimientos por el uso de microondas ha despertado un gran interés en el área química, y Smith⁴⁶ estableció algunas variables que pueden afectar el uso del horno de microondas. A pesar de ser un método eficiente, este procedimiento se encuentra limitado debido al uso de disolventes ya que se generan temperaturas y presiones elevadas provocando con ello situaciones peligrosas.

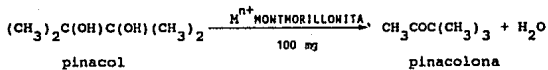
Gutiérrez⁴⁸ describió una alternativa para inducir reacciones orgánicas utilizando reactivos soportados en ausencia de disolventes, eliminando de esta manera problemas experimentales.

Los dos modelos que utilizó fueron los siguientes:

- 1.- Transformaciones del pinacol a pinacolona desarrollado sobre un filosilicato (M^{n+} -montmorillonita) como un soporte sólido utilizando diferentes iones (Na^+ , Ca^{2+} , etc.) y comparando las técnicas convencionales contra el método de microondas. (TABLA 6.4).

Reacción General

TABLA 6.4



Ión	% conversión	
	Calor	Activación con Microondas
Na^+	5	38
Ca^{2+}	2	23
Cu^{2+}	30	94
La^{2+}	80	94
Cr^{3+}	99	98
Al^{3+}	98	99

2.- Alquilación aniónica llevada sobre sílice o alúmina.

Reacción General

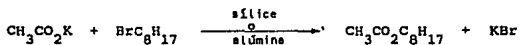


TABLA 6.5

% conversión de $\text{BrC}_8\text{H}_{17}$ para dar $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_8\text{H}_{17}$		
Soporte	Calor de conversión (100° C/5 h)	Activación con microondas (600 W/10 min.)
Al_2O_3	93 ± 1	91 ± 3
SiO_2	69.5 ± 0.5	81 ± 12

$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ + soporte 1.00 g

$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$: 0.2 g (1.7 mmol)

$\text{BrC}_8\text{H}_{17}$: 0.17 g (0.88 mmol)

Esta última reacción continúa siendo estudiada por Bram⁴⁹, y Villemin⁵⁰.

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

III.1.- METODOS Y APARATOS.

Las diferentes 1,4-dihidropiridinas (1-6) fueron preparadas utilizando acetoacetato de etilo, hidróxido de amonio y los aldehídos correspondientes marca Aldrich, de los cuales no se verificó su pureza.

Las reacciones de oxidación se llevaron a cabo en un matraz Erlenmeyer y utilizando un horno de microondas doméstico marca Kenmore modelo 569978018 (2450 Mhz). Los porcentajes de conversión fueron determinados por cromatografía de gases en un aparato Hewlett Packard 58301 con detector de ionización de flama (FID) utilizando como fase móvil hidrógeno y una columna de 25 m x 0.33 mm al 5% de fenil-metil silicón.

Los productos fueron purificados por recristalización, cromatografía en columna utilizando sílica gel Merck (70-230 mallas) y/o cromatografía preparativa en sílica gel Merck (F-24). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones y no fueron corregidos.

Todos los productos fueron caracterizados por métodos espectroscópicos (I. R., RMN^1H y E. M.). Los espectros de I.R. se registraron en un aparato Perkin Elmer 283B, los espectros de RMN^1H en un aparato Varian FT-80A tomando como referencia interna tetrametilsilano y usando como disolvente deuterocloroformo o acetona deuterada, y los espectros de masas en un espectrofotómetro Hewlett Packard 5985 B.

III.2.- PREPARACION DE SOPORTE MnO_2 /BENTONITA.

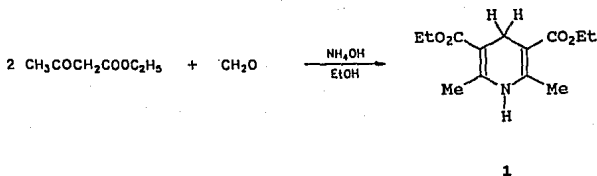
A una solución de 50g de permanganato de potasio en 1000 ml de acetona se adicionaron 100g de bentonita. Esta mezcla fue agitada magnéticamente a temperatura ambiente hasta desaparición del color púrpura. Posteriormente esta disolución fue filtrada al vacío obteniéndose un sólido color café, el cual fue lavado con acetona, secado y activado a una temperatura de $120^{\circ}C$ durante 24 hrs. Finalmente se obtuvieron 120g del sistema MnO_2 /bentonita.

III.3.- PREPARACION DE 1.4-DIHIROPYRIDINAS.

Todas las 1,4-dihidropiridinas (1-6) utilizadas como sustrato de este trabajo fueron preparadas según el método reportado por Hantzsch⁸ variando únicamente el aldehído para cada caso.

En un experimento típico fueron colocados en un matraz 0.1 mol del aldehído correspondiente, 0.2 mol de aceto acetato de etilo, 0.3 mol de hidróxido de amonio y 20 ml de etanol absoluto a temperatura de reflujo y agitación magnética, siguiendo el curso de la reacción por cromatografía en capa fina, la mezcla de reacción fue enfriada y vertida sobre hielo y finalmente el producto fue purificado por recristalización y/o en cromatografía en columna. Los diferentes productos de reacción muestran los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (1).



- SOLIDO AMARILLO con p.f. 135°C

- RENDIMIENTO 91%

- I.R. (KBr, cm^{-1}): 3340 (N-H); 1690 (C=O)

- RMN¹H (CDCl₃; δ ppm): 1.25 (t, 6H, CH₃-CH₂-O-C=O);

2.15 (s, 6H, -CH₃(2,6));

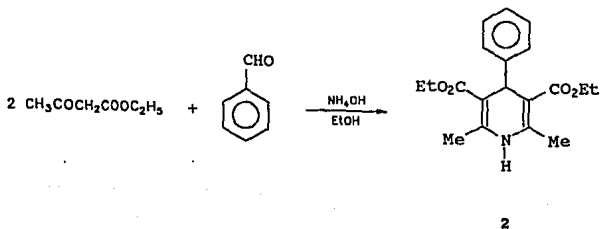
3.25 (s, 2H, H₄);

4.10 (c, 4H, CH₂-O-C=O)

5.3 (sa, 1H, N-H)

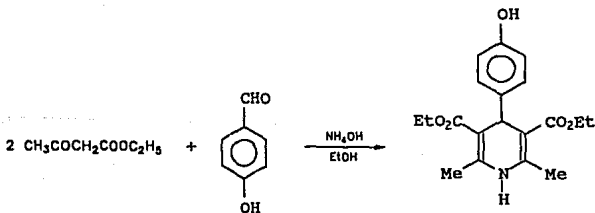
- E.H. (m/z): M⁺ = 267, p.b. = 196

3,5-dietoxicarbonil-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (2)



- SOLIDO AMARILLO OSCURO con p.f. 142-144 °C.
- RENDIMIENTO 70%
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 3340 (N-H); 1650 (C=O)
- RMN¹H (CDCl₃; δ ppm): 1.2 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 2.35 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6));
 4.05 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 4.95 (s, 1H, H_4);
 5.62 (sa, 1H, N-H);
 7.25 (m, 5H, H_{arom})
- E.M. (m/z): M^+ =329, p.b.= 252

3,5-dietoxicarbonil-4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4
dihidropiridina.(3)



3

- SOLIDO AMARILLO CLARO con p.f. 200°C.
- RENDIMIENTO 55%
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 3340 (N-H), 1660 (C=O)
- RMN¹H (C₃D₆O : δ ppm): 1.2 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 2.3 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6))

4.0 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$)

4.9 (s, 1H, H_4)

6.6 (dd, 2H, $\text{J}=10\text{Hz}$, H_{arom})

7.1 (dd, 2H, $\text{J}=10\text{Hz}$, H_{arom})

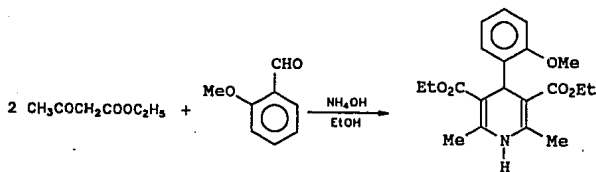
7.65 (sa, 1H, N-H)

7.85 (s, 1H, OH)

-E.M. (m/z): $\text{M}^+ = 345$, p.b. = 252.

3,5-dietoxicarbonil-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

(4)



4

- SOLIDO AMARILLO CLARO con p.f. $122\text{-}124^\circ\text{C}$

- RENDIMIENTO: 65%

- I.R. (KBr , cm^{-1}): $3620(\text{N-H})$, $1670(\text{C=O})$.

- RMN^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$; δ ppm): 1.15 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$)

2.26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ [2,6])

3.70 (s, 3H, $-\text{O-CH}_3$)

3.90 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$)

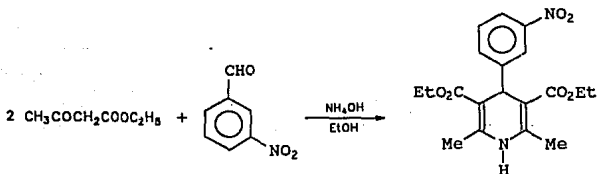
5.25 (s, 1H, H_4)

7.0 (m, 4H, H_{arom})

7.6 (sa, 1H, N-H)

- E.M. (m/z): $\text{M}^+ = 359$, p.b. = 252

3,5-dietoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-
1,4 dihidropiridina (5)



5

- SOLIDO AMARILLO ORO con p.f. 145°C .

- RENDIMIENTO 38 %

- I.R. (KBr , cm^{-1}): 3640 (N-H); 1700 (-C=O)

- RMN¹H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$; δ ppm): 1.20 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);

2.35 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6));

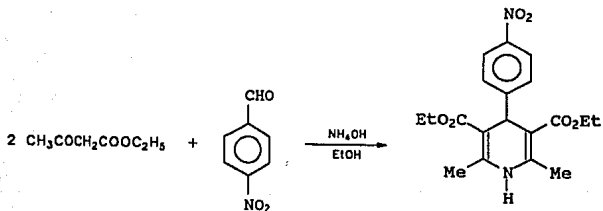
4.00 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);

5.15 (s, 1H, H_4);

7.35-8.15 (m, 5H, (4 H_{arom}, N-H))

- E.M. (m/z): H^+ = 374, p.b. = 252

3,5-dietoxicarbonil-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-
1,4-dihidropiridina (6)



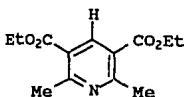
6

- SOLIDO AMARILLO OSCURO con p.f. 105 °C.
- RENDIMIENTO: 66%.
- I.R. (KBr, cm⁻¹): 3310 (N-H); 1650 (-C=O)
- E.M. (m/z): M⁺ = 374, p.b. = 252

III.- OXIDACION DE DIHIDROPIRIDINAS.

En un experimento típico fueron colocados, en un matraz Erlenmeyer, 0.5 g (1×10^{-3} mol) de 1,4-dihidropiridina (1-6) y 5g del sistema MnO_2 /bentonita e irradiados en un horno de microondas a diferentes tiempos (2, 4, 6, 8 y 10 min). Al término de la reacción, cada mezcla fue extraída con acetato de etilo y filtrada sobre celita. Mediante cromatografía de gases se determinó los porcentajes de conversión para cada caso (TABLA 1). La solución resultante fué concentrada y los productos purificados por cromatografía en columna y/o cromatografía preparativa para su caracterización. Los datos físicos y espectroscópicos que muestran cada producto son los siguientes:

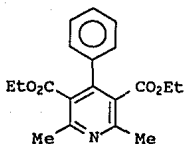
3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil piridina (7).



7

- SOLIDO AMARILLO con p.f. $68^{\circ}C$.
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 1690 (C=O)
- RMN¹H: ($CDCl_3$, δ ppm): 1.4 (t, 6H, $\underline{CH_3}$ - $\underline{CH_2}$ -O-C=O);
2.85 [s, 6H, $\underline{CH_3}$ (2,6)]
4.35 (c, 4H, $\underline{CH_3}$ - $\underline{CH_2}$ -O-C=O)
8.60 (s, 1H, $\underline{H_4}$)
- E.M. (m/z): M^+ = 251

3,5-dietoxicarbonil-4-fenil-2,6-dimetil piridina (8)



8

- SOLIDO AMARILLO con p.f. 58 °C.

- I.R. (KBr, cm^{-1}): 1690 (C=O)

- RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 0.9 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$)

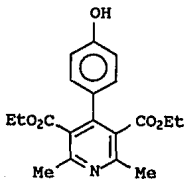
2.6 [s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6)]

4.98 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$)

7.3 (m, 5H, H_{arom})

- E.M. (m/z): M^+ = 327

3,5-dietoxicarbonil-4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil piridina (9)

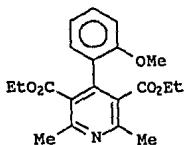


9

41

- SOLIDO AMARILLO con p.f. 157-158°C.
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 3680 (OH); 1680 (C=O)
- RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 0.95 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 2.55 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6));
 4.00 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 5.55 (s, 1H, O-H);
 6.72 (dd, 2H, H_{arom});
 7.1 (dd, 2H, H_{arom}).
- E.M. (m/z): M⁺ 343.

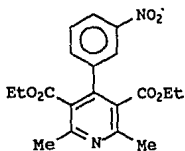
3,5-dietoxicarbonil-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetil piridina (10)



10

- SOLIDO AMARILLO con p.f. 44-46°C.
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 1680 (C=O).
- RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 0.9 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 2.6 (s, 6H, $-\text{CH}_3$ (2,6));
 3.7 (s, 3H, O- CH_3);
 3.98 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);
 7.05 (m, 4H, H_{arom}).
- E.M. (m/z): M⁺ = 357

3,5-dietoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-2,6-dimetil-piridina (11)



11

- LIQUIDO AMARILLO.

- I.R. (película, cm^{-1}): 1685 (C=O)

- RMN'H (CDCl_3 , δ ppm): 1.0 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);

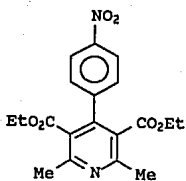
2.65 [s, 6H, -CH_3 (2,6)];

4.0 (c, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$);

7.65 y 8.2 (m, 4H, H_{arom})

- E.M. (m/z): M^+ = 372

3,5-dietoxicarbonil- 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil- piridina (12)



12

- SOLIDO AMARILLO con p.f. 93-94°C.
- I.R. (KBr, cm^{-1}): 1685 (C=O)
- E.M. (m/z): H^+ = 372

IV.- DISCUSION DE RESULTADOS.

Las 1,4-dihidropiridinas (1-6) fueron preparadas siguiendo el método propuesto por Hantzsch y los rendimientos obtenidos fueron entre 38-91%. Su caracterización fue en base a los datos espectroscópicos y puntos de fusión correspondientes.

Los compuestos (1-6) muestran en sus espectros de I.R. las siguientes bandas características: en 3340 cm^{-1} una banda fina e intensa que fue asignada al enlace N-H y otras dos bandas que se observan en aproximadamente $1650-1700\text{ cm}^{-1}$ atribuidos a un grupo carbonilo α, β - insaturado (ESPECTROS 1-5).

Por otro lado, en sus espectros de RMN^1H también pueden observarse las siguientes señales en común: una señal triple en aproximadamente 1.2 ppm que integra para 6 hidrógenos, un cuarteto aproximado a 4.05 ppm que integra para cuatro hidrógenos atribuidas a los hidrógenos de los metilos y metilenos, respectivamente, de los grupos carboxi, en las posiciones 3 y 5 de las dihidropiridinas; también una señal simple en 2.3 ppm que integra para seis hidrógenos atribuidas a los hidrógenos de los metilos en la posición 2 y 6 (ESPECTROS 6-9).

Faltando por discutir las señales de los protones en posición 4 y del enlace N-H. En un reporte de Djerassi y colaboradores⁹ se indica que estas dependen del tipo de disolvente utilizado, o bien, del sustituyente (electrodonadores o electroatrayentes) en posición 4. Así por ejemplo, debido a la solubilidad de los compuestos 3, 4 y 5 se utilizó $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ en los que la señal del enlace N-H aparece en 7.4-8.15 ppm (ESPECTROS 8 y 9), y la señal del protón en posición 4 entre 4.9-5.2 ppm.

Mientras que en los compuestos 1 y 2, en donde se utilizó CDCl_3

la señal del enlace N-H se observa en 5.3 y 5.6 ppm y la señal del protón en posición 4 aparece en 3.3 ppm (ESPECTRO 6) y 5 ppm (ESPECTRO 7).

Finalmente en este trabajo, se prepararon ésteres de Hantzsch sustituidos en posición 4 (excepto el compuesto 1), por diferentes radicales arilo mostrando las señales correspondientes al tipo y grado de sustitución en donde se observa para los diferentes hidrógenos aromáticos señales entre 6.6-8.0 ppm (ESPECTROS 7,8 y 9).

Así mismo, en Espectrometría de Masas los compuestos (1-6) muestran un ion molecular, el cual coincide con el P.M. respectivo, y un pico base en 252 m/z (excepto para el compuesto 1). El pico base se atribuye a la pérdida sistemática del sustituyente en posición 4, además también estos compuestos presentan otros fragmentos comunes como se observa en los ESPECTROS 10, 11 y 12. El esquema 1 muestra el mecanismo de fragmentación para los diferentes compuestos preparados.

Siendo los fragmentos con m/z: 252, 224, y 196 algunos de los que presentan estos compuestos en común. (ver ESPECTROS 10, 11 y 12). De esta forma fueron preparados y caracterizados los sustratos para ser transformados a las piridinas correspondientes.

Por otro lado, dentro de los sistemas oxidantes para transformar ésteres de Hantzsch a piridinas, hasta el momento no se ha reportado el uso de MnO_2 .

Con el fin de probar el poder oxidante del MnO_2 fué soportado sobre una arcilla bentonítica y una vez preparado el sistema MnO_2 /Bentonita se intentó oxidar en fase heterogénea diversas dihidropiridinas empleando como disolvente hexano y/o benceno a temperatura de reflujo, sin lograr observar ningún cambio en la mezcla de reacción después de 4 horas.

Sin embargo, aquí se reporta que la oxidación de las dihidropiridinas puede ser inducida convenientemente por la irradiación de microondas en el sistema H_2O_2 /Bentonita en ausencia de disolvente, a diferentes tiempos (2, 4, 6, 8 y 10 min) para formar las correspondientes piridinas en excelentes rendimientos (TABLA 1). Así mismo los resultados obtenidos indican que un mayor tiempo de irradiación mejora los porcentajes de conversión (GRAFICA 1).

Los porcentajes de conversión de cada evento mostrados en la TABLA I fueron determinados por cromatografía de gases y los productos purificados fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas siguientes I.R., RMN^1H , E.M. y C.G.

Por comparación de los espectros tanto de los sustratos como de los productos, los cuales presentan señales características que permiten deducir la estructura del producto de oxidación o deshidrogenación. Estas señales son atribuidas precisamente a la pérdida de los hidrógenos en las posiciones 1 y 4 en los sustratos, las cuales no son observadas en los espectros del correspondiente producto.

Así por ejemplo, en la espectroscopía de I.R. de los productos no se observa la banda asignada al enlace N-H (aproximadamente a 3340 cm^{-1}) del correspondiente sustrato (ESPECTROS 13-16). En forma similar los espectros de RMN^1H no muestran las señales asignadas a los enlaces N-H y $\text{C}_4\text{-H}$ (aproximadamente 7.1 ó 5.7 ppm y 3.3 ó 5 ppm, respectivamente dependiendo del disolvente utilizado) característica de los respectivos sustratos. Además presentan en común las señales correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático, a los grupos carboxilo en posición 3 y 5 y a los hidrógenos de los radicales metilo en posiciones 2 y 6 (ESPECTROS 17-20).

La única excepción a este respecto, es el espectro de la

3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil piridina (7), cuyo espectro (ESPECTRO 17) muestra el hidrógeno aromático en la posición 4, en 8.6 ppm.

Mientras que en espectrometría de masas se indican los iones moleculares de las piridinas que coinciden con el P.M. de cada producto (dos unidades de masa/carga menos, respecto al sustrato correspondiente) y el pico base en todos es diferente (las 1,4-dihidropiridinas muestran el mismo p.b.) ESPECTROS 21-23.

Finalmente en cromatografía de gases, las piridinas presentan siempre un tiempo de retención menor, respecto a las dihidropiridinas (ver ESPECTROS 24-26).

V.- CONCLUSIONES.

- 1.- En este estudio se presenta al dióxido de manganeso soportado en una arcilla bentonítica como un nuevo y excelente agente oxidante de 1,4-dihidropiridinas^{51,52}.
- 2.- De acuerdo a los resultados obtenidos y presentados en la Tabla I, se mejoraron en mucho los rendimientos de reacción, disminuyendo a su vez los tiempos de reacción respecto a los diferentes métodos reportados para la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas.
- 3.- El uso de la irradiación con microondas en transformaciones orgánicas, de acuerdo a este trabajo, en los próximos años deberá tener una mayor aplicación.
- 4.- Llevar a cabo reacciones con irradiación de microondas en ausencia de disolvente y utilizando un soporte inorgánico, como la bentonita, elimina totalmente las limitantes del método de microondas, generadas por el uso del disolvente.
- 5.- De esta manera, el uso de reactivos soportados, seguirá incrementándose debido a su utilidad y a las características antes mencionadas.

VI REFERENCIAS

REFERENCIAS.

- 1.- R. E. Lyle y G. J. Gauthier, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 11, 4615.
- 2.- P. T. Lansbury y J. O. Peterson., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2236.
- 3.- H. R. Levy y B. Vennesland, *J. Biol. Chem.*, 1957, 228, 85.
- 4.- K. Wallenfeld y D. Hoffman, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 15, 10.
- 5.- I. L. Karle, *Acta Cryst.*, 1961, 14, 497.
- 6.- H. Koyama, *Kristallographic.*, 1963, 118, 51.
- 7.- H. Koyama, J. M. Robinson y F. Laves, *Nature.*, 1963, 50, 40.
- 8.- A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann Chem.*, 1882, 1, 215.
- 9.- G. Schroll, S. Nygaard, A. M. Duffield y C. Djerassi, *Arkiv For Kemi Ban29nr45*, 1968, 525.
- 10.- T. Chennat y U. Eisner, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1975, 926.
- 11.- U. Eisner y J. Kuthan, *Chem. Rev.*, 1972, 72, 1.
- 12.- R. J. Fessenden, *Química Orgánica*, Grupo Editorial Iberoamericana 1983.
- 13.- A. L. Lehninger, *Bioquímica*, Ediciones Omega 7.^a Edición, 1977.
- 14.- F. Engelmann, *Ann.*, 1985, 231, 37.
- 15.- A. Jeanrenaud, *Ber.*, 1888, 21, 1783.
- 16.- B. Loev y K. M. Snader, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1914.
- 17.- H. Valdecasas, *Farmacología*, Libros Espaxs, 7.^a Edición, 1978.
- 18.- A. M. Triggle, E. Snefter y D. J. Triggle, *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 1442.
- 19.- J. E. Arrowamith, S. Campbell, P. Crooe, R. Burges y D. Gardier, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 562.
- 20.- D. Alker, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2275.
- 21.- N. R. Natale, D. J. Triggle, R. Palmer, B. Lefler y W. Edwards, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2255.
- 22.- S. Goldmann, L. Born, S. Kazda, B. Pittel y M. Scharamm, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1413.
- 23.- A. Ashimori, T. Ono, T. Uchida y C. Fukaya, *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38, 2446.
- 24.- G. Marciniaik, A. Delgado, G. Leclere, J. Velly, N. Duker y J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1402.
- 25.- E. Palomino, D. Kessel y J. Horwitz, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 622.
- 26.- T. Murakami, E. Shek, E. Pop y N. Bodor, *J. Pharm. Sci.*, 1989, 78, 732.
- 27.- M. Balogh, *Hel. Chim. Acta.*, 1984, 67, 2270.

- 28.- D. Lakings y J. Friis, *J. Pharm. Sci.* 1985, 72, 455.
- 29.- T. Tanouchi, M. Kawamura, I. Ohyama y M. Hayashi, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1149.
- 30.- A. J. Fatiadi, *Synthesis*, 1976, 66.
- 31.- J. Attemburrow, A. F. Cameron y J. H. Chapman, *J. Chem. Soc.*, 1952, 1094.
- 32.- A. J. Fatiadi, *Synthesis*, 1976, 133.
- 33.- A. J. Fatiadi, *Synthesis*, 1976, 83.
- 34.- A. McKillop y D. W. Young, *Synthesis*, 1979, 401.
- 35.- A. McKillop y D. W. Young, *Synthesis*, 1979, 481.
- 36.- L. A. Carpino, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3971.
- 37.- A. Cornells y P. Laszlo, *Synthesis*, 1985, 909.
- 38.- Tonsil Mexicana, S.A., de C.V., Puebla, México.
- 39.- P. C. Wright, *J. Geol. Soc. Aust.*, 1968, 15, 347.
- 40.- M. A. Dominguez, *Apertura de Epóxidos con Tierra Bentonítica*
Tesis de Licenciatura FES-Cuautitlán 1982.
- 41.- C. Alvarez, A. C. Cano, V. Rivera y C. Márquez, *Synthetic Comm.*, 198, 17, 279.
- 42.- A. Galindo Campos. *Formación de azocompuestos a partir de anilina vía oxidación.* Tesis de Licenciatura, FESC, 1989.
- 43.- S. Chiapa, *Desalquilación Oxidativa de 1,4-dihidropiridinas con Carbonato de Plata Soportado en una Arcilla Bentonítica.* Tesis de Licenciatura, FESC, 1991.
- 44.- J. Pacheco, *Sistema Br₂/Bentonita en la bromación de o, m y p-Metoxitolueno.* Tesis de Licenciatura, FESC, 1990.
- 45.- H. M. Kingston y L. B. Jessie, *Introduction to microwave sample preparation*, Professional Reference Book. Washinton D.C. 1988.
- 46.- R. Gedye, F. Smith, K. Westaway y H. Ali, *Tetraedron Lett.*, 1986, 27, 279.
- 47.- R. J. Ciguere, T. Bray y S. Duncan, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4945.
- 48.- E. Gutierrez y A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 945.
- 49.- G. Bram, A. Loupy y Mustafa, *Synthetic Commun.*, 1990, 20, 125.
- 50.- D. Villemin y A. Ben Alloum, *Synthetic Commun.*, 1990, 20, 925.
- 51.- C. Alvarez, F. Delgado, O. Garcia, S. Medina y C. Marquez, *Synthetic Commun.*, 1991, 21, 619.
- 52.- C. Alvarez, F. Delgado, O. Garcia, G. Penieres y C. Marquez, *Synthetic Commun.*, 1991, 21, 2137.

VII APENDICE

MECANISMO DE FRAGMENTACION DE DIHIDROPIRIDINAS

ESQUEMA 1

E.M

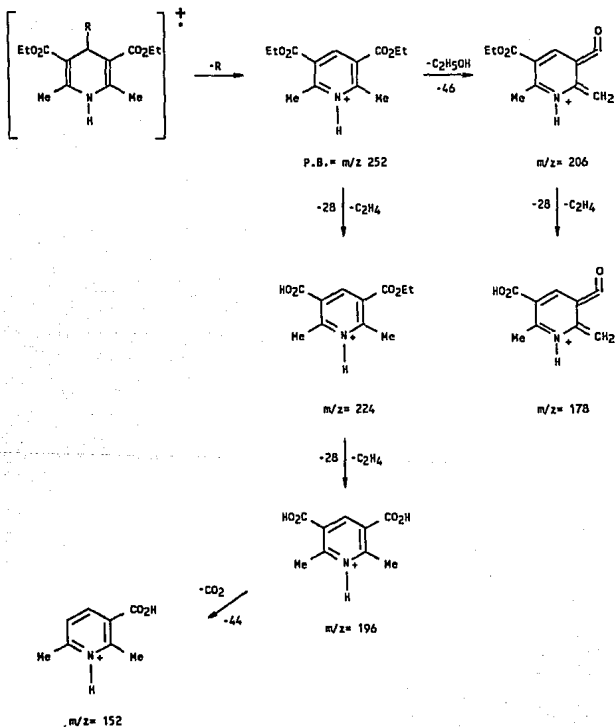







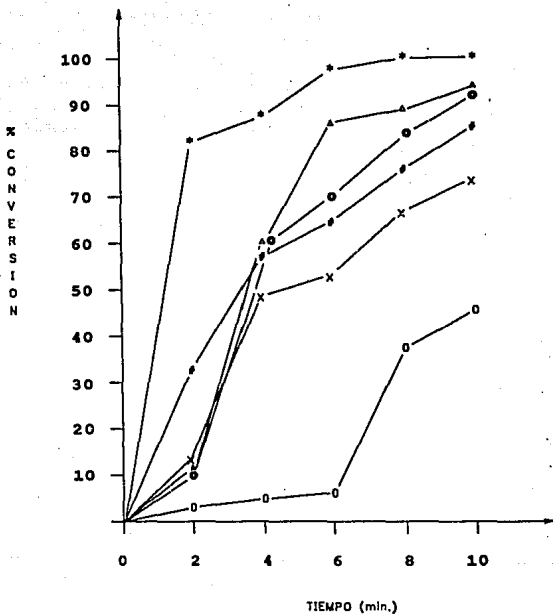


TABLA 1

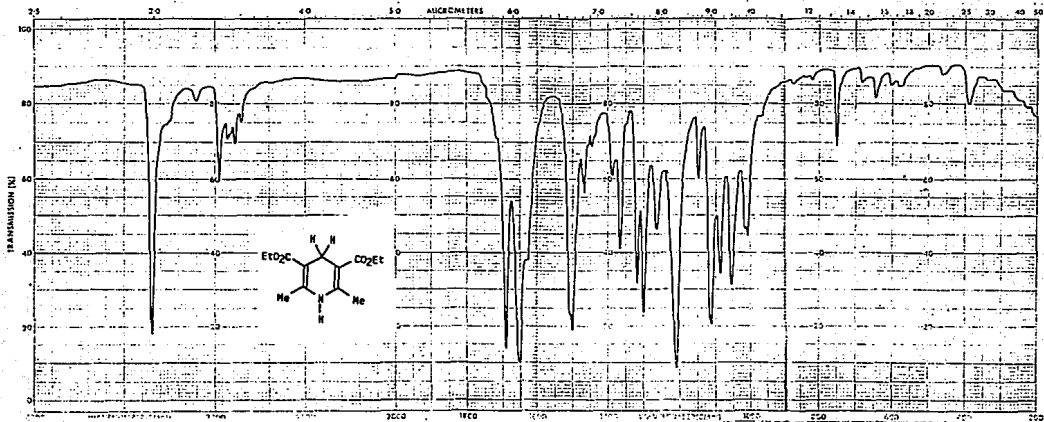
No.	R	TIEMPO DE IRRADIACION (minutos)	TEMPERATURA FINAL (°C)	% CONVERSION
1	H	2	78	82
		4	81	88
		6	95	99
		8	105	100
		10	106	100
2		2	57	13
		4	106	81
		6	112	87
		8	109	92
		10	118	95
3		2	48	3.42
		4	87	5.8
		6	70	8.5
		8	92	39
		10	125	47
4		2	34	12
		4	115	61
		6	115	70
		8	125	85
		10	135	92
5		2	74	10.5
		4	112	49
		6	113	54
		8	115	67
		10	115	74
6		2	72	33
		4	100	67
		6	114	64
		8	115	75
		10	124	84

La temperatura de la mezcla de reaccion fue tomado utilizando un termometro digitoi.

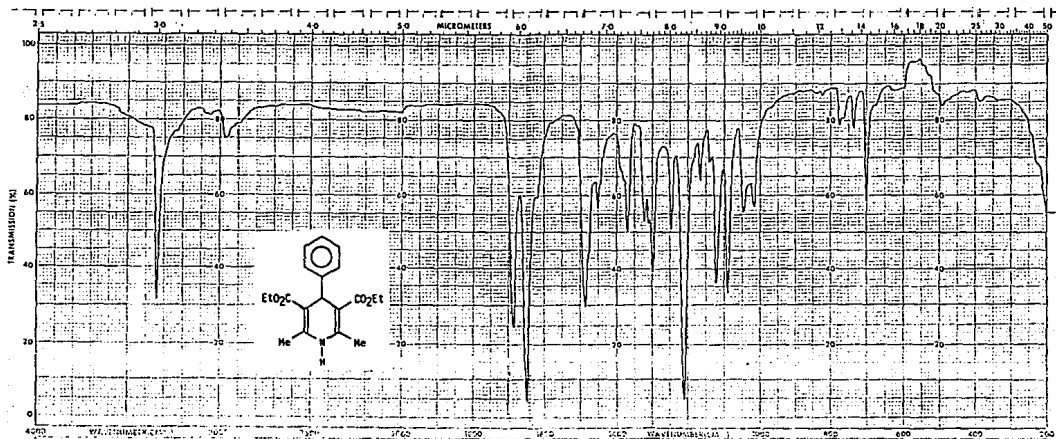
GRAFICA 1



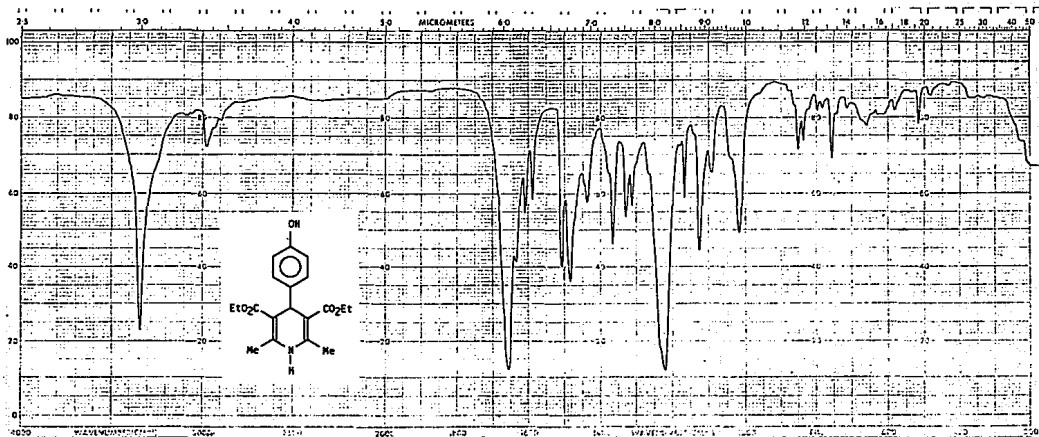
- COMPUESTO 1
- △ COMPUESTO 2
- COMPUESTO 3
- ⊙ COMPUESTO 4
- x COMPUESTO 5
- # COMPUESTO 6



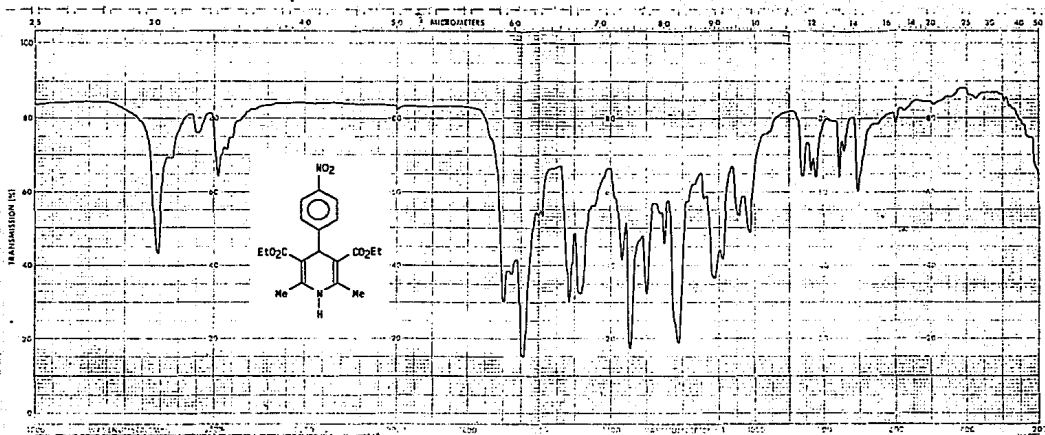
ESPECTRO 1



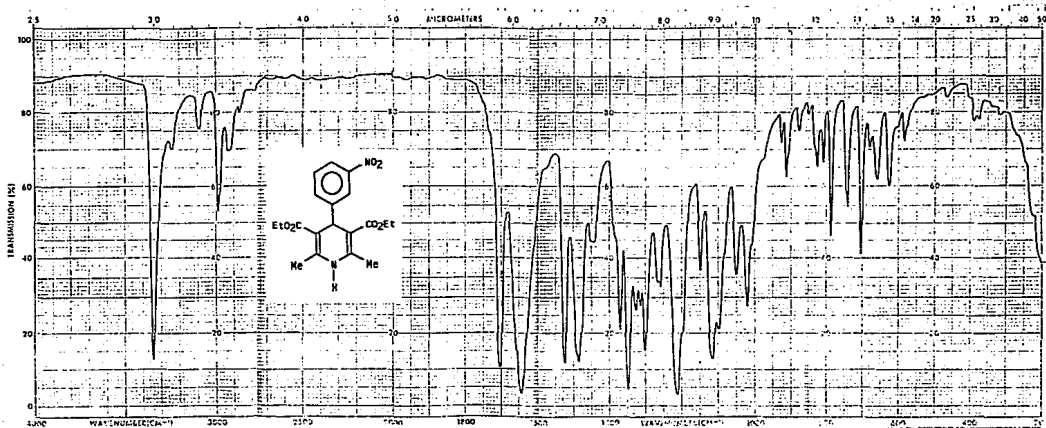
ESPECTRO 2



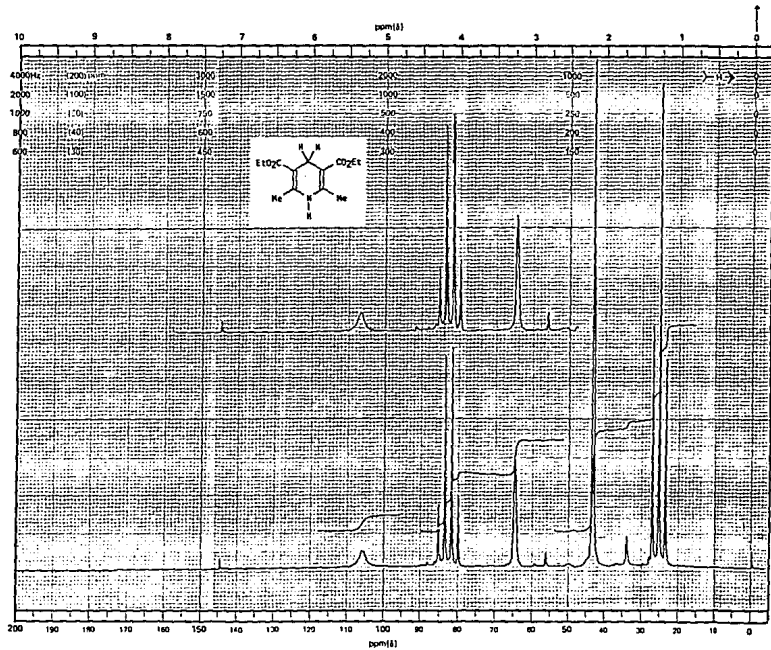
ESPECTRO 3



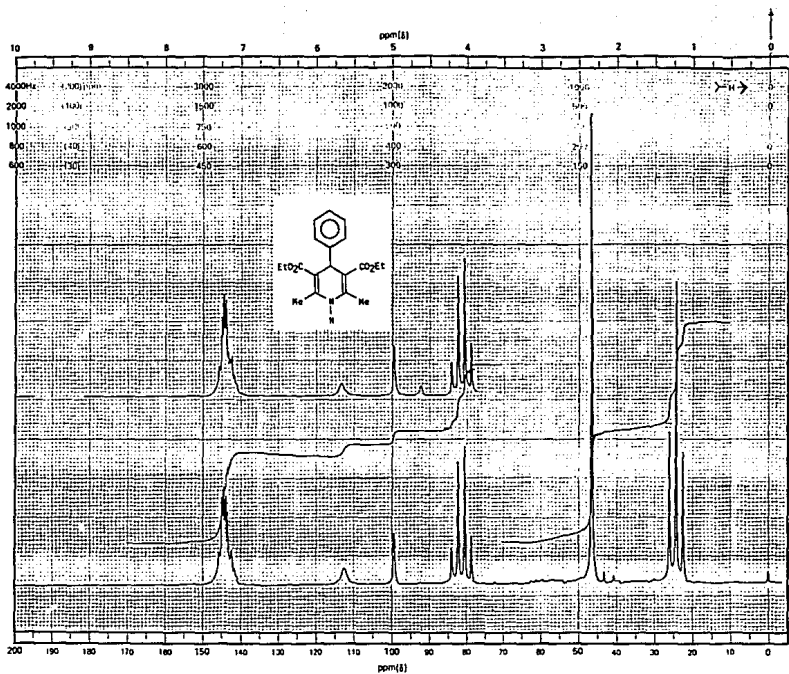
ESPECTRO 4



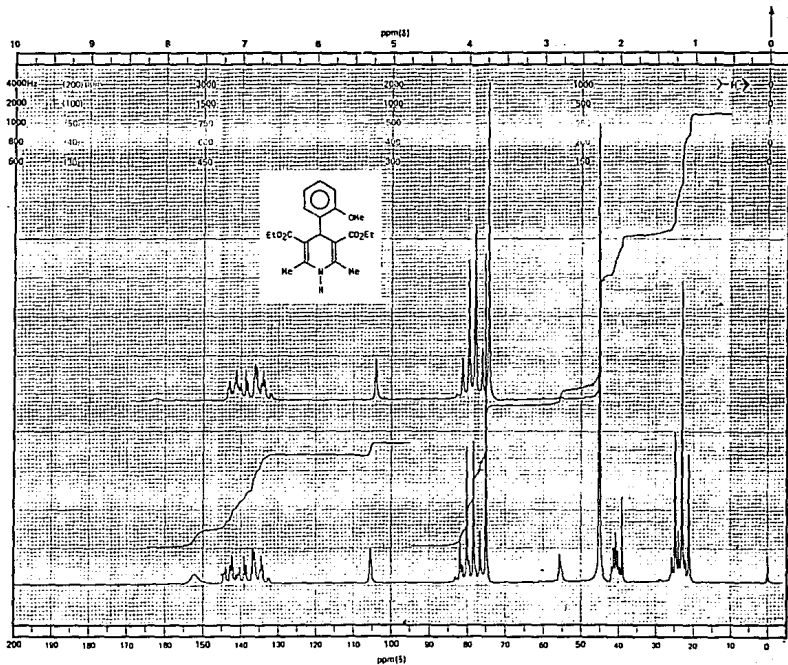
ESPECTRO 5

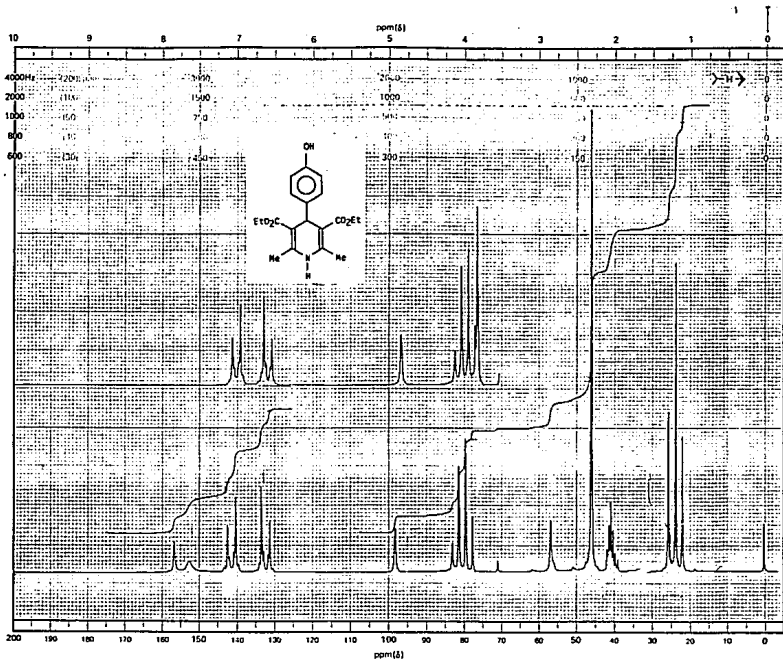


ESPECTRO 6

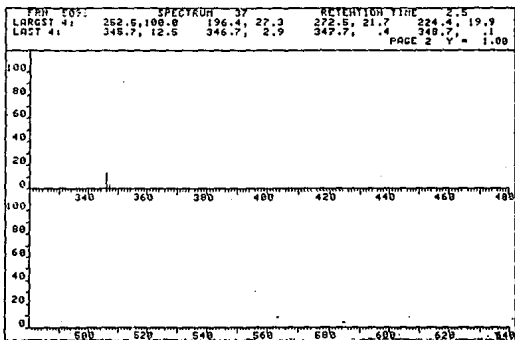
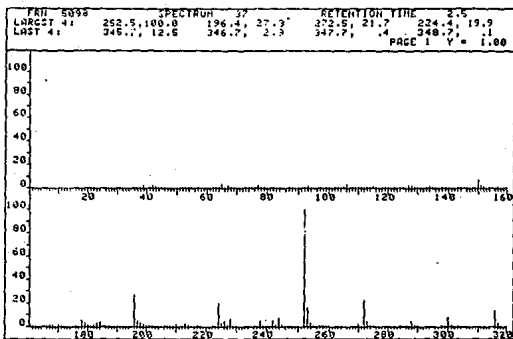
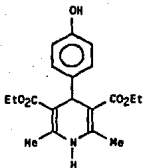


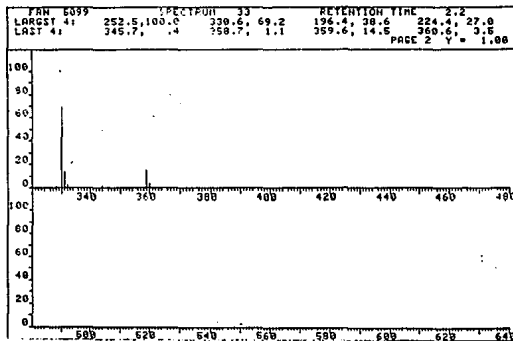
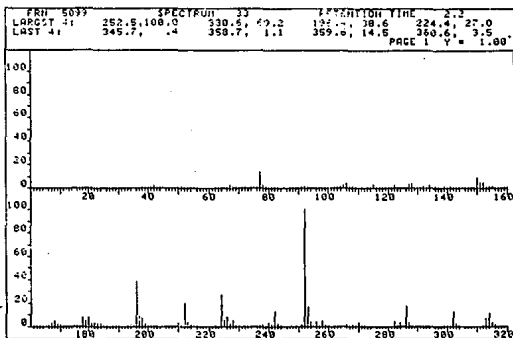
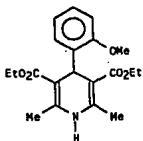
ESPECTRO 7

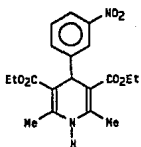




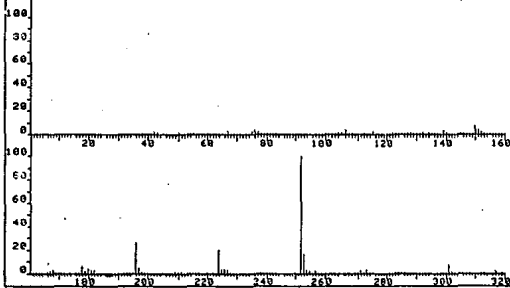
ESPECTRO 9



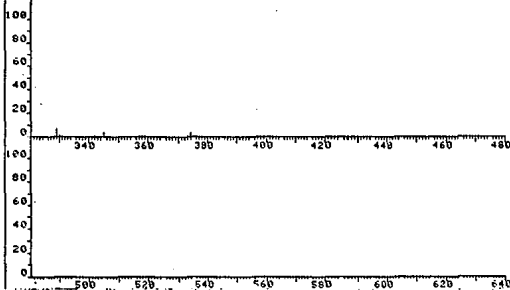


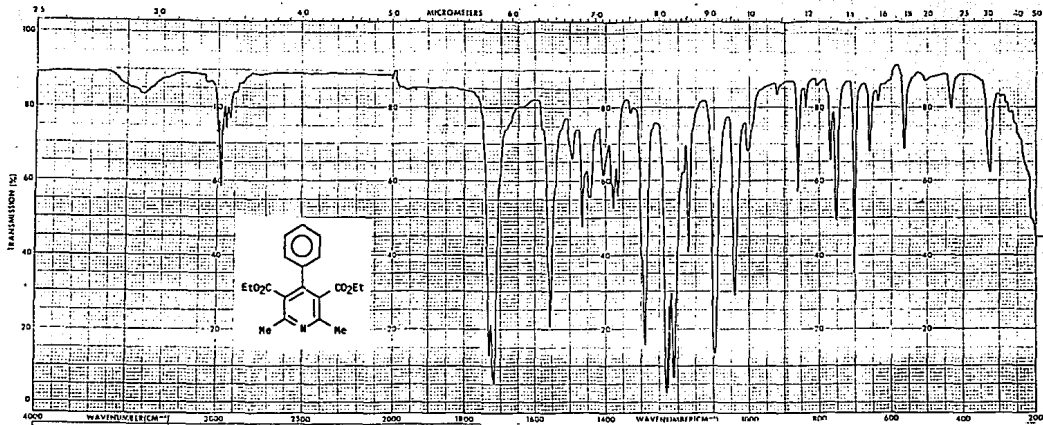


FRN 5129	SPECTRUM 35		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	262.0, 100.0	196.0, 25.0	224.0, 20.1	253.0, 16.2
LAST 4:	372.9, .3	373.9, 3.2	374.9, .7	376.0, .1
PAGE 1 Y = 1.00				

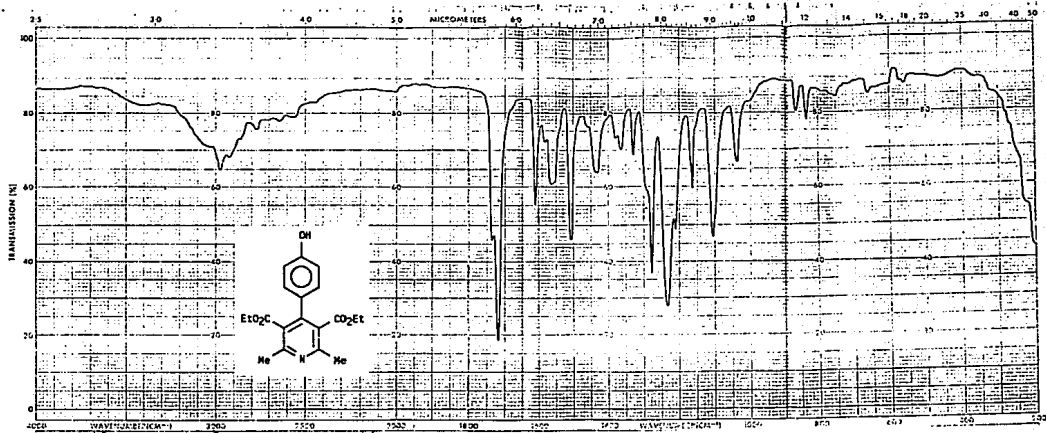


FRN 5129	SPECTRUM 39		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	262.0, 100.0	196.0, 25.0	224.0, 20.1	253.0, 16.2
LAST 4:	372.9, .3	373.9, 3.2	374.9, .7	376.0, .1
PAGE 2 Y = 1.00				

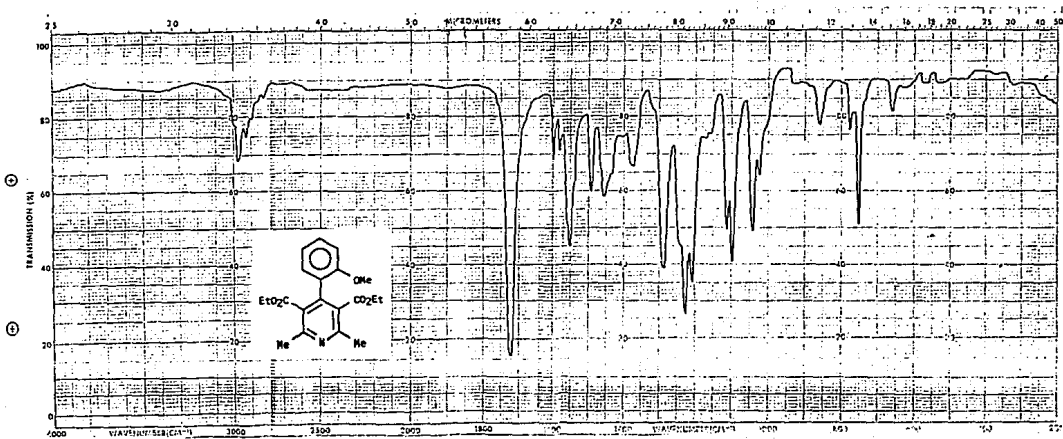




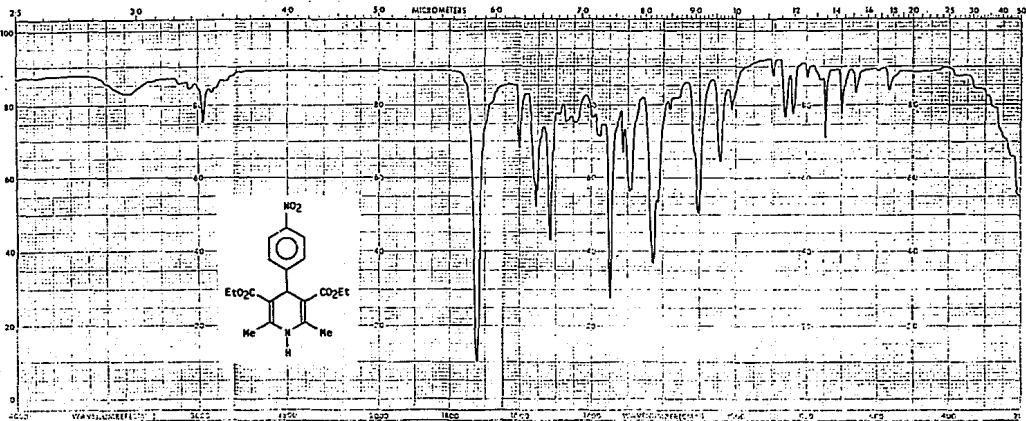
ESPECTRO 13



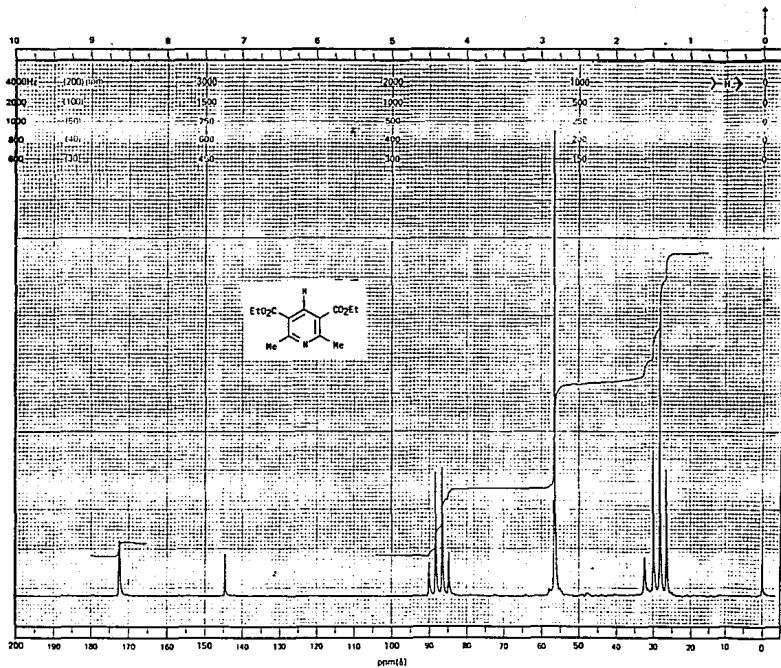
ESPECTRO 14



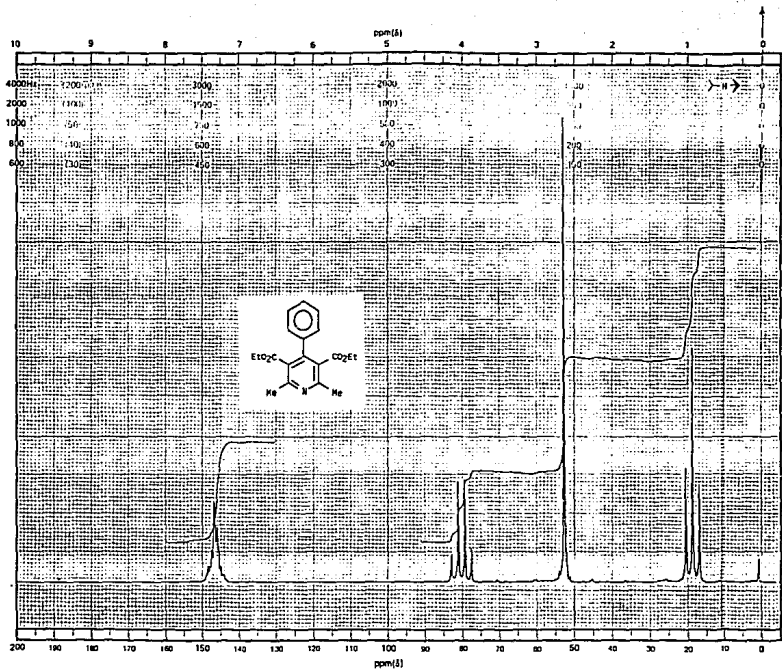
ESPECTRO 15



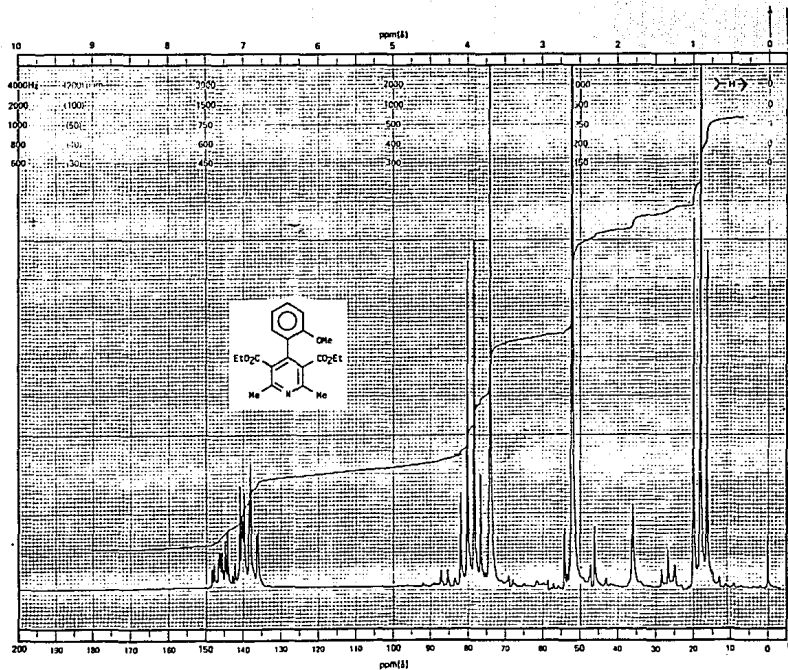
ESPECTRO 16



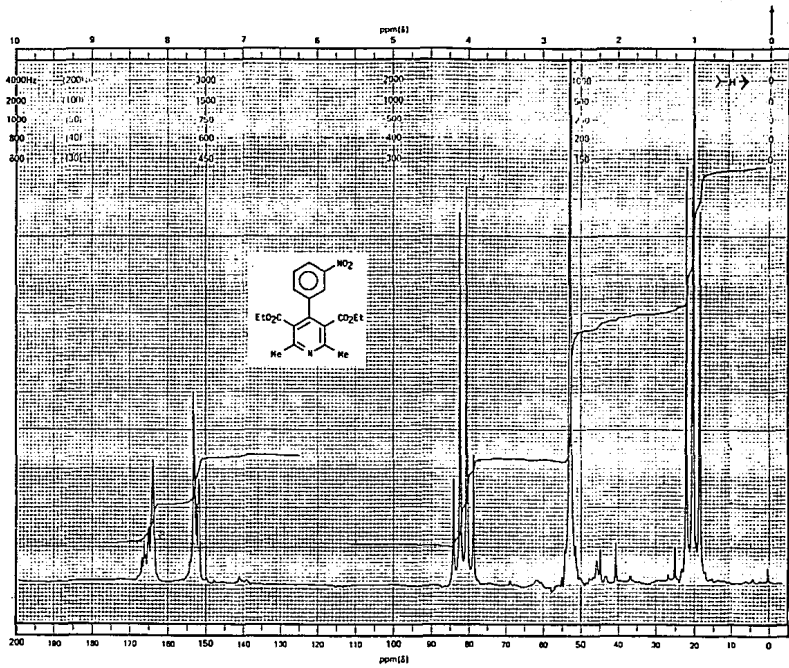
ESPECTRO 17



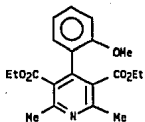
ESPECTRO 18



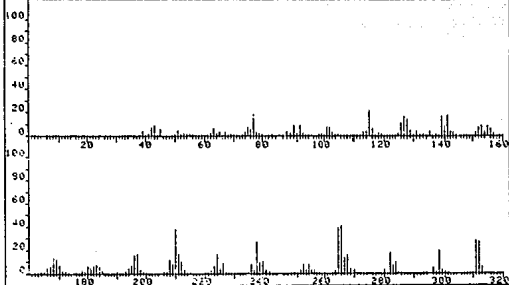
ESPECTRO 19



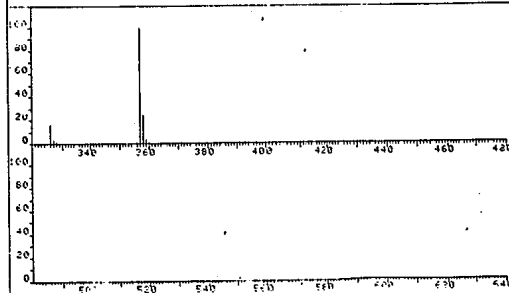
ESPECTRO 20

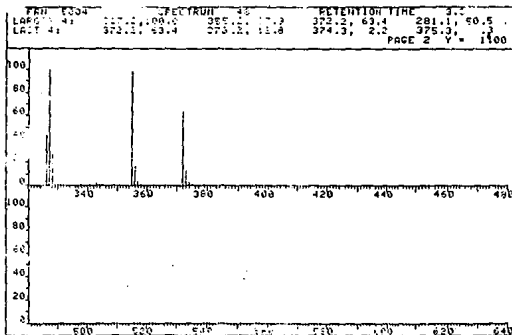
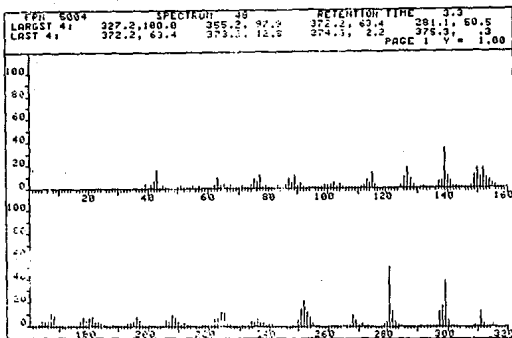
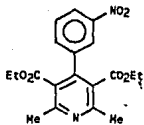


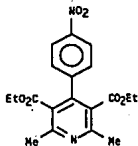
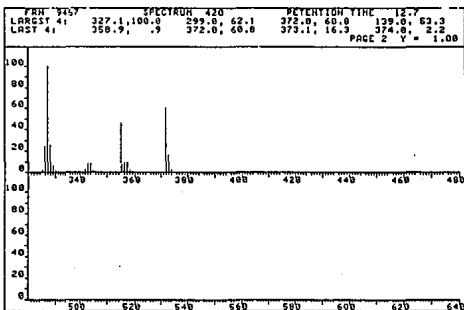
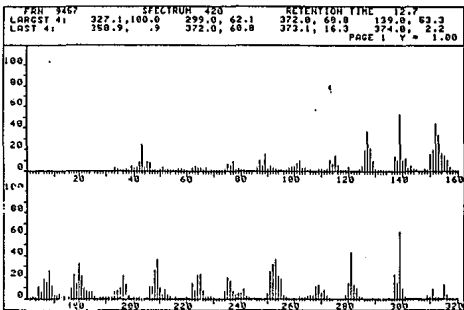
PRN	0002	SPECTRUM	13	RETENTION TIME	1.3
LARGST 4:	357.2, 100.0	359.2, 40.3	360.3, 29.4	210.1, 38.6	
LAST 4:	359.2, 29.3	359.2, 3.2	360.3, .2	371.4, .1	
					PAGE 1 Y = 1.00



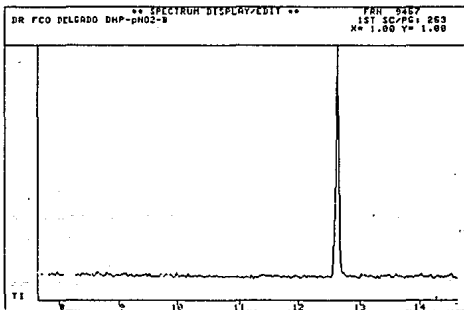
PRN	0002	SPECTRUM	18	RETENTION TIME	1.3
LARGST 4:	357.2, 100.0	359.2, 40.3	360.3, 29.4	210.1, 38.6	
LAST 4:	359.2, 29.3	359.2, 3.2	360.3, .2	371.4, .1	
					PAGE 2 Y = 1.00



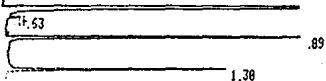




ESPECTRO 23



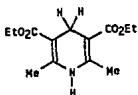
STAKOS



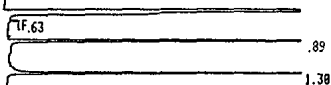
RUN # 269
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DAPP 3

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
0.63	0.63	145	BB	0.009	0.292
0.89	0.89	43749	PB	0.011	88.072
1.30	1.30	5780	BB	0.016	11.636

TOTAL AREA= 49674
 MUL FACTOR= 1.0000E+00



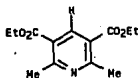
STAKOS

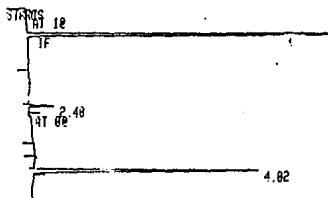


RUN # 270
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DAPP-2

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
0.63	0.63	148	BP	0.010	0.317
0.89	0.89	38611	PB	0.010	82.666
1.30	1.30	7948	VB	0.016	17.017

TOTAL AREA= 46787
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

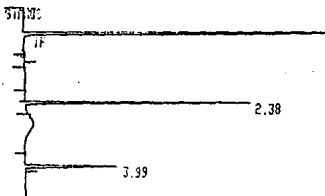
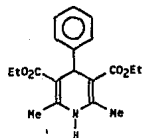




RUN # 37
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DHP 1

AREA#	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
1	2.48	2444	PB	0.03	13.349
2	4.02	15865	PB	0.044	86.651

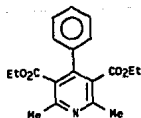
TOTAL AREA= 18309
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

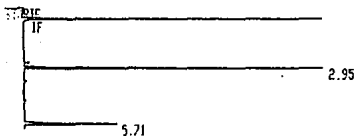


RUN # 38
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DHP 2

AREA#	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
1	2.38	9796	PB	0.027	61.606
2	3.99	6105	PB	0.042	38.394

TOTAL AREA= 15901
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

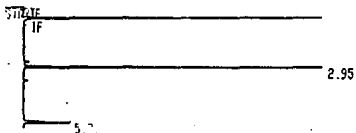
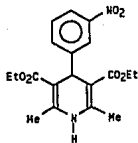




RUN # 135
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DHPMNO₂ 03

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
64.284	2.95	16330	BB	0.031	
35.716	5.71	9078	BB	0.062	

TOTAL AREA= 25417
 MUL FACTOR= 1.0000E+00



RUN # 135
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME: DHPMNO₂ 05

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
84.458	2.95	25459	BB	0.031	
15.542	5.71	4685	BB	0.061	

TOTAL AREA= 30144
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

