



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS DE COMPUESTOS ORGANICOS
HETEROCICLICOS HACIENDO USO DE LA
RADIACION DE MICROONDAS**

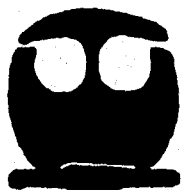
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

GLORIA ELISA TAPIA TORRES



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

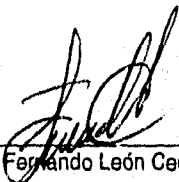
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. Gloria Pérez Cedejas
Vocal: Prof. Ernestina Cervera Flores
Secretario: Prof. Fernando León Cedeño
1er suplente: Prof. José Gustavo Avila Zarraga
2do suplente: Prof. Blas Flores Pérez

Sitio donde se desarrolló el tema:
Laboratorio 203. D.E.Pg., Facultad de Química

Asesor de tema:



Q. Fernando León Cedeño

Sustentante:



Gloria Elisa Tapia Torres

Este trabajo se lo dedico con mucho amor a mis padres, por el amor, apoyo y comprensión que siempre me han brindado.

M. Dolores Torres

Martín Tapia

A mis hermanos (Berenise, Armando, Daniel, Miriam, Martín, Dolores, Ulises y Víctor).

A Jorge por que siempre a estado presente.

Agradecimientos.

Al Q. Fernando León Cedeño por el tiempo y por su valioso asesoramiento el desarrollo de este trabajo de tesis.

A la Dra. Gloria Pérez Cedejas y a Ernestina Cervera Flores por sus sugerencias y comentarios al presente trabajo.

A todas las personas que de alguna manera colaboraron con la realización de ésta tesis.

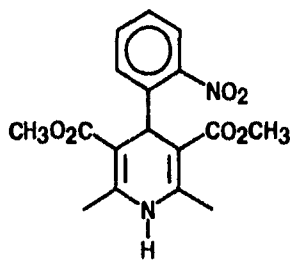
A la Facultad de Química.

INDICE

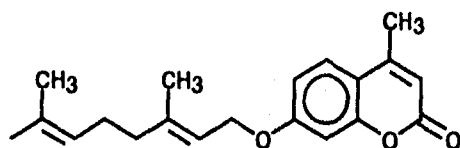
1.	INTRODUCCION	Pag. 1
2.	ANTECEDENTES	3
3.	RESULTADOS Y DISCUSION	37
4.	PARTE EXPERIMENTAL	63
5.	CONCLUSIONES	78
6.	BIBLIOGRAFIA	79

1. INTRODUCCION

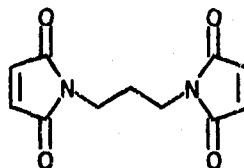
Los compuestos orgánicos heterocíclicos son un grupo importante de compuestos, debido a la gran variedad de aplicaciones que poseen. Por ejemplo estos compuestos presentan actividad farmacológica, por lo que su síntesis es importante en la industria farmacéutica. Por ejemplo, la nifedipina (1), es una importante droga cardiovascular. Por otro lado, el éter cumarínico (2) es muy efectivo contra las quemaduras del sol por lo que se ha incorporado en la preparación de cosméticos. La bismaleimida (3) se ha utilizado como herbicida, ya que inhibe el transporte de electrones.



(1)



(2)



(3)

ESQUEMA No. 1

Durante los últimos años algunos compuestos orgánicos se han sintetizado, llevando a cabo las reacciones utilizando diferentes fuentes de energía. El método

tradicional consiste en calentar externamente un disolvente, transmitiéndose el calor de la fuente calorífica, la cual es una resistencia, hacia la mezcla de reacción. Otro tipo de energía son las microondas, las cuales al irradiar a un disolvente orientan a las moléculas polares del mismo, desprendiéndose energía calorífica dentro del seno mismo de la mezcla de reacción. La eficiencia del proceso de irradiación con microondas ha implicado que se lleven a cabo las transformaciones químicas en tiempos de reacción más cortos y con mejores rendimientos

El objetivo de este trabajo consiste en llevar a cabo la síntesis de diversos compuestos orgánicos heterocíclicos (1,4-dihidropiridinas, cumarinas, bismaleimidias, maleimida y ftalimida) con el método de calentamiento tradicional, para que posteriormente se lleven a cabo las mismas reacciones utilizando como fuente de energía las microondas. Con estos datos se podrá establecer si la radiación de microondas resulta ser (o no) ventajosa, en comparación con la fuente de energía tradicional en la síntesis de este tipo de compuestos.

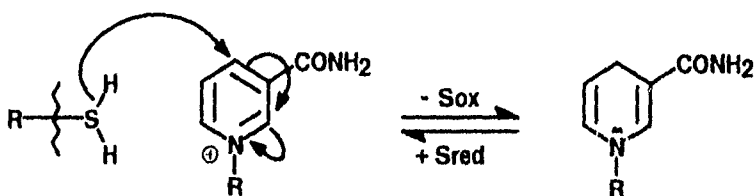
2. ANTECEDENTES

2.1 USOS DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS HETEROCICLICOS

2.1.1 USOS DE LAS 1,4-DIHIROPYRIDINAS

2.1.1.1 SISTEMAS BIOLÓGICOS.

Las 1,4-dihidropiridinas intervienen en sistemas de oxidación-reducción a nivel biológico en los seres vivos (Esquema No. 2)



ESQUEMA No. 2

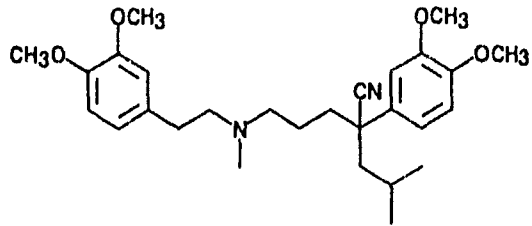
2.1.1.2 COMPUESTOS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

Las 1,4-dihidropiridinas son importantes drogas cardiovasculares, ya que muestran una gran actividad antagonista del calcio¹⁻⁷, como ejemplo tenemos a las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas.

De acuerdo a su estructura, existen tres grupos principales de antagonistas del calcio:

2.1.1.2.a Derivados de la fenilalquilamina.

Como un ejemplo de estos compuestos tenemos al Verapamil (Esquema No. 3).

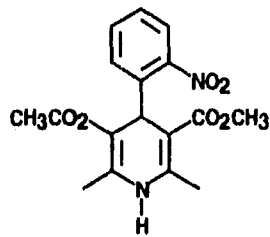


VERAPAMIL

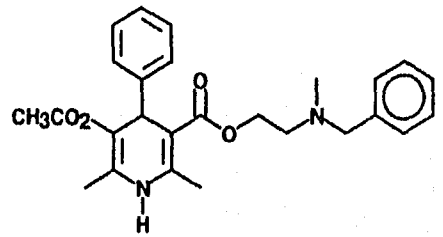
ESQUEMA No. 3

2.1.1.2.b Derivados de 1,4-Dihidropiridinas.

De entre de estos compuestos se encuentran la Nifedipina y la Nicardipina (Esquema No. 4).



NIFEDIPINA

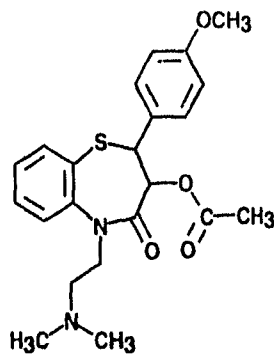


NICARDIPINA

ESQUEMA No. 4

2.1.1.2.c Derivados de la Benzodiazepina.

Como un ejemplo de este tipo de compuestos tenemos el Diltiazem (Esquema No. 5).

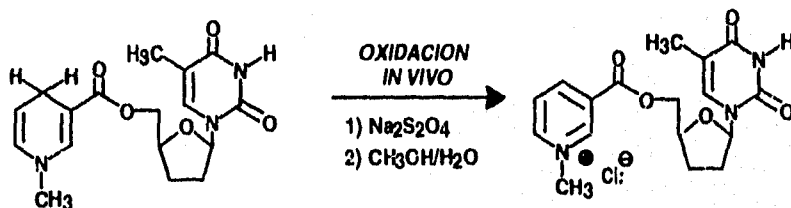


DILTIAZEM

ESQUEMA No. 5

2.1.1.3 Derivados

Se han utilizado en el tratamiento de pacientes que presentan una infección debido al virus tipo 1 (VIH-1) conocida como complejo de demencia en el SIDA, por lo que se han utilizado para evaluar la utilidad del sistema redox (DHP = sal de piridonio), el cual se presenta en el Esquema No. 6.



ESQUEMA No. 6

Estos trabajos han permitido estudiar la liberación específica de didesoxinucleósidos al cerebro, para producir agentes que detengan los desórdenes neurológicos del SIDA⁸⁻⁹.

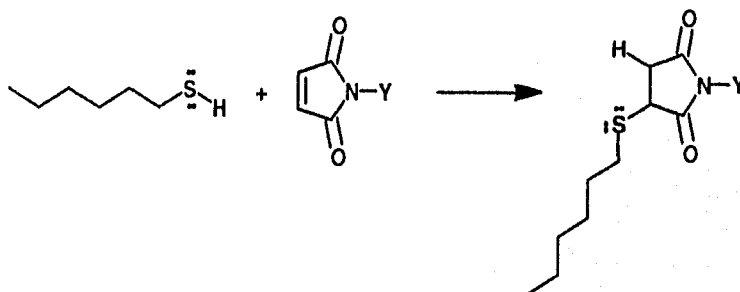
2.1.1.4. Usos diversos

Las 4-alkil o (4-aril)-3,5-dietoxicarbonilpiridinas¹⁰, además de ser reactivos importantes para sintetizar compuestos antibacterianos como la 1,6-naftiridina y los 1,2-benzisoalenos, tienen actividad de acaricida, insecticida, bactericida y herbicida,.

2.1.2 USOS DE MALEIMIDAS

2.1.2.1 Reactivos de entrecruzamiento

Las maleimidas se han usado como reactivos de entrecruzamiento, ya que estos compuestos reaccionan con grupos $-SH$ ¹¹ formando uniones covalentes (Esquema.No.7).



ESQUEMA No. 7

Se ha descrito que la N-etilmaleimida inhibe parcialmente la fosforilación cuando se iluminan los cloroplastos en su presencia¹²⁻¹³. Así mismo se encontró que las maleimidas bifuncionales de entrecruzamiento (la *o*-fenilbismaleimida (OPDM) y la ditiobis-N-etilmaleimida (DTED)) son inhibidores 500 veces más efectivos que la maleimida monofuncional N-etilmaleimida (NEM)¹⁴⁻¹⁵

2.1.2.2 Usos diversos

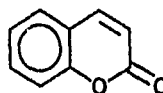
Las maleimidas se han utilizado como materias primas para la obtención de recubrimientos adhesivos, resinas fotosensitivas, bactericidas, fungicidas y agroquímicos. Así mismo se han utilizado en la vulcanización de hule, en la formulación de barnices aislantes, y como intermediarios en la obtención de productos farmacéuticos. Esta amplia gama de usos, se debe a que algunas maleimidas tienen propiedades de fotosensibilidad, actividad bactericida como por ejemplo la N-fenilmaleimida, por lo que su campo de aplicación es muy amplio.

2.1.3 USOS DE LAS CUMARINAS

Las aplicaciones de las cumarinas son diversas y a continuación se comentan algunos de sus principales usos.

2.1.3.1 Aditivo saborizante

La cumarina (Esquema No. 8) se ha utilizado en la industria alimenticia como un aditivo saborizante, con el objeto de aumentar y fijar tanto el sabor como el aroma de productos como la mantequilla y otros alimentos. Así mismo se ha utilizado con el mismo fin en varias bebidas y en el tabaco¹⁶.



CUMARINA

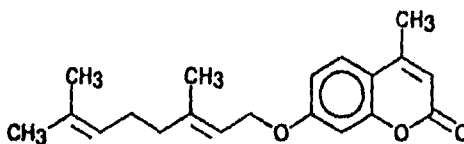
ESQUEMA No. 8

2.1.3.2 Fijador

En la industria de la perfumería, la cumarina se utiliza para intensificar el olor de los aceites esenciales.

2.1.3.3 Preparación de cosméticos¹⁷

El éter cumárico (Esquema No. 9) fue sintetizado por E.T.Theimer. Este compuesto es efectivo contra las quemaduras del sol, por lo que ha sido incorporado en la preparación de cosméticos¹⁷.

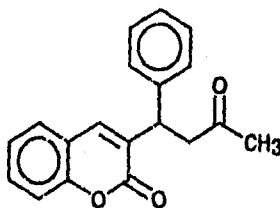


ETER CUMARICO

ESQUEMA No. 9

2.1.3.4 Raticidas

Algunas cumarinas se han empleado como raticidas, de entre ellas podemos mencionar la Warfarina (Esquema No. 10), la cual actuó Interfiriendo en la cuagulación de la sangre, por lo que causa la muerte debido a hemorragias internas¹⁸.



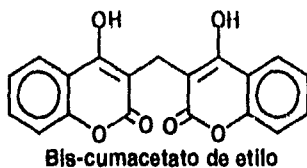
WARFARINA

ESQUEMA No. 10

2.1.3.5 Intoxicación

Varios de los derivados de la cumarina son farmacológicamente activos y se les utiliza como drogas anticoagulantes por su acción prolongada¹⁹. En humanos la causa de los accidentes producidos por las cumarinas son especialmente las hemorrágicas,

siendo la causa de estos accidentes un exceso de dosis. La droga mas peligrosa es el dicumarol-(bishidroxicumarina) La menos tóxica es el biscumacetato de etilo (Esquema No. 11).



Bis-cumacetato de etilo

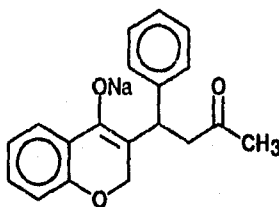
ESQUEMA No. 11

2.1.3.6 Propiedades antimicrobianas

Otro de los usos de las cumarinas son en base de las propiedades antimicrobianas que tienen. Por ejemplo, la 7,8-hidroxicumarina, la 6,7-hidroxicumarina, la 6,7-diacetoxicumarina y la 8-hidroxicumarina²⁰ presentaron actividad bactericida.

2.1.3.7 Actividad inmuno-estimulante

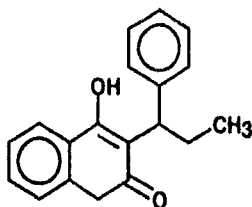
Debido a que las cumarinas presentan actividad inmuno-estimulante, se han utilizado en la terapia auxiliar del cáncer recurrente. Por ejemplo la sal de sodio de la Warfarina (Esquema No. 12). se utiliza en la terapia del cancer al disminuir lentamente el crecimiento de tumores, por lo que es usada como un auxiliar en el tratamiento periódico del cáncer en combinación con la quimioterapia²².



SAL DE SODIO DE LA WARFARINA

ESQUEMA No. 12

La Fenprocumon reduce extensas colonias cancerosas, el cual es independiente de la coagulación de la sangre, por lo que se presenta en este derivado una propiedad farmacológica única dentro de las cumarinas²³.



FENPROCUMON

ESQUEMA No. 13

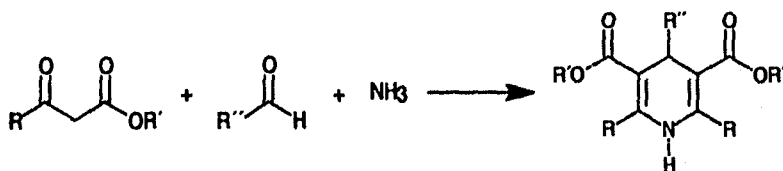
2.2 SINTESIS DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS HETEROCICLICOS

2.2.1 SINTESIS DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS

2.2.1.1 Síntesis de 1,4-dihidropiridinas simétricas

2.2.1.1.a

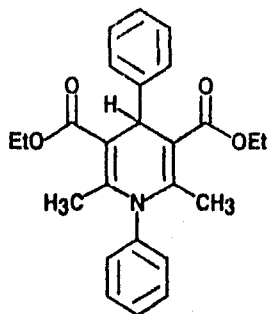
Una de las síntesis más versátiles para obtener 1,4-dihidropiridinas es la propuesta por Arthur Hantzsch²⁴, en la cual se utilizan como materias primas: un β -cetoéster, un aldehído y una fuente de amoníaco, para formar 1,4-dihidropiridinas simétricas (Esquema. No. 14)



ESQUEMA No. 14

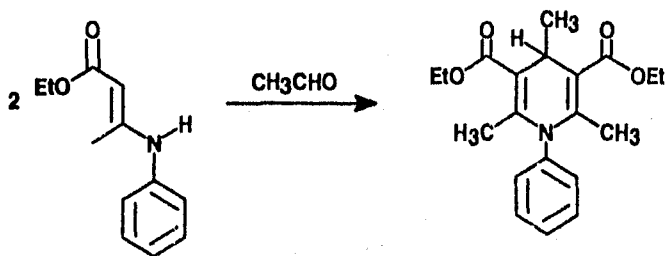
2.2.1.1.b A partir de ésteres del ácido β -anilincrotónico.

Este método de síntesis fue estudiado por Knoevenagel²⁵, y el cual consiste en la reacción entre ésteres del ácido β -anilincrotónico y aldehídos con ésteres β -anilincrotónico. Lachowicz²⁵ reportó la reacción del benzaldehído con una mezcla de β -anilincrotonato de etilo en presencia del acetoacetato de etilo, obteniendo la 1,4-difenil-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina (Esquema No. 15).



ESQUEMA No.15

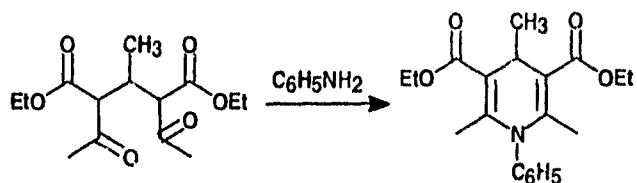
Cuando se hace reaccionar al acetaldehído con el β-anilinoacetonato de etilo²⁵, se obtiene el 1-fenil-2,4,6-trimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina (Esquema No. 16).



ESQUEMA No. 16

2.2.1.1.c A partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos.

La 1-fenil-2,4,6-trimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina también se puede preparar con el bis-acetoacetato de etiletilidina (3,5-dietoxicarbonil-4-metil-2,6-heptanodiona, un compuesto 1,5-dicarbonílico), el cual al hacerlo reaccionar con la anilina (Esquema.No. 17).

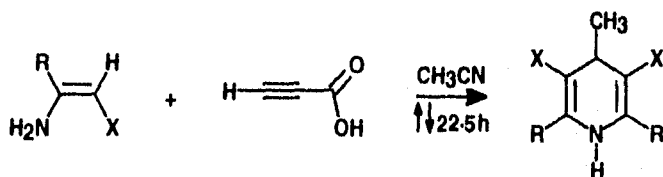


ESQUEMA No. 17

2.2.1.1.d Síntesis utilizando alquinos.

2.1.1.1.d.1 Síntesis a partir de enaminas y el ácido propiólico.

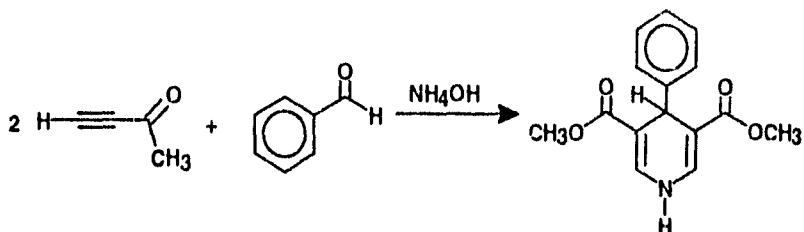
Shroll y colaboradores²⁶ modificaron la síntesis de Hantzsch, al utilizar una enamina y el ácido propiólico, para obtener la 1,4-dihidropiridina correspondiente (Esquema No.18).



ESQUEMA No. 18

2.1.1.1.d.2 Síntesis a partir de alquinos y de aldehídos.

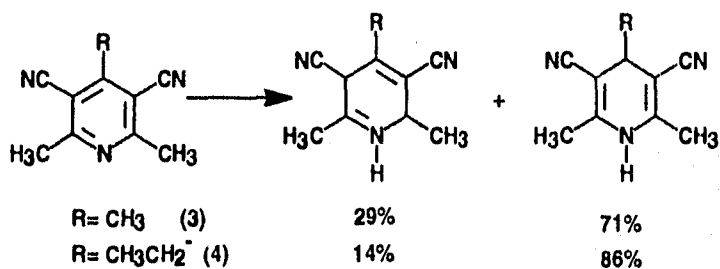
Recientemente se han utilizado compuestos acetilénicos para la preparación de 1,4-dihidropiridinas²⁷, los cuales al hacerlos reaccionar con aldehídos en presencia de hidróxido de amonio, dan lugar a las 1,4-dihidropiridinas correspondientes (Esquema No. 19).



ESQUEMA No. 19

2.2.1.1.e. Síntesis a partir de sales de piridinio.

En esta ruta se llevan a cabo reacciones sobre sales de piridinio²⁸ (o bien sobre una piridina ya formada), aunque existe la posibilidad de que se presenten mezclas de la 2,5-dihidropiridina y de la 1,4-dihidropiridina (Esquema No.20).



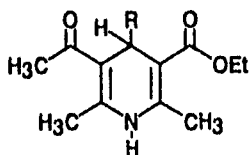
ESQUEMA No. 20

2.2.1.2 Síntesis de 1,4-dihidropiridinas asimétricas

2.2.1.2.a Modificaciones de la síntesis de Hantzsch.

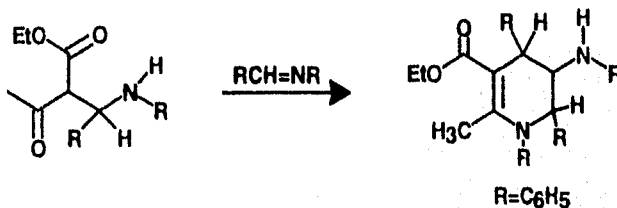
La síntesis de Hantzsch fue modificada por Bayer y posteriormente por Knoevenagel²⁵, para preparar 1,4-dihidropiridinas asimétricas, a través de una condensación entre un aldehído (alifático o aromático) y un compuesto 1,3-dicarbonílico, para formar un compuesto alquiliden-1,3-dicarbonílico (o ariliden-1,3-

dicarbonílico). El compuesto alquiliden-1,3-dicarbonílico, se hace con un compuesto carbonílico β -amino- α,β -insaturado para formar finalmente la 1,4-dihidropiridina asimétrica. Por ejemplo, al hacer reaccionar al β -aminocrotonato de etilo con la benzilidenacetilacetona, se produce la 5-acetil-3-etoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina (Esquema No. 21).



ESQUEMA No. 21

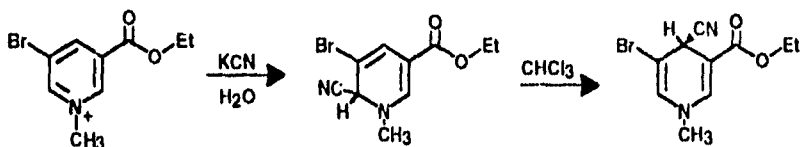
2.2.1.2.b Bertini²⁵ preparó 1,4-dihidropiridinas por medio de la reacción entre la benzalanilina y el α -acetil- β -anilino-hidroxinamato de etilo, lo cual se muestra en el Esquema No. 22.



ESQUEMA No. 22

2.2.1.2.c A partir de sales de piridinio.

Otra manera de obtener 1,4-dihidropiridinas asimétricas es a partir de reacciones con sales de piridinio, las cuales se hacen reaccionar con algún nucleófilo (Esquema No. 23).



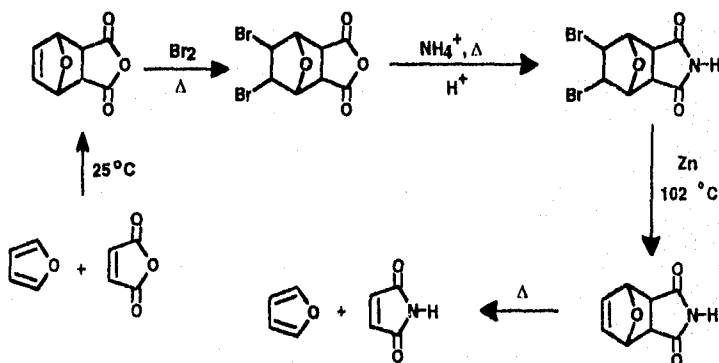
ESQUEMA No. 23

2.2.2 SINTESIS DE MALEIMIDAS

2.2.2.1 La maleimida se sintetizó a través de la oxidación del pirrol con ácido crómico con un rendimiento del 9%²⁹.

2.2.2.2 A partir del furano y haciendo uso de las reacciones de Diels-Alder.

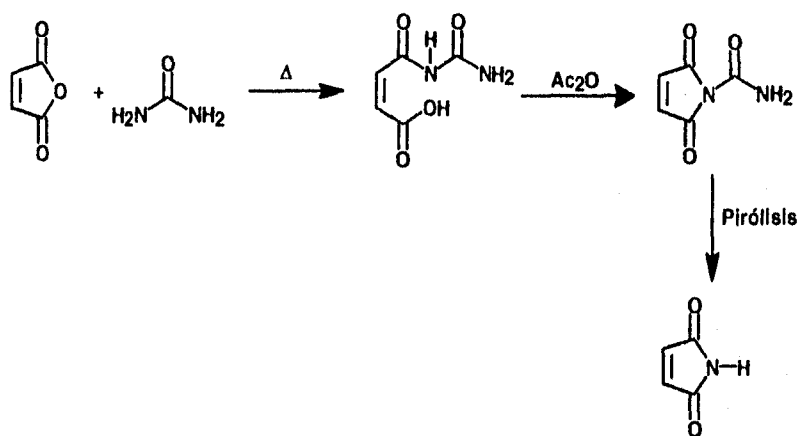
Berson³⁰ y Swiller al tomar en cuenta las bajas temperaturas necesarias para la reacción de retro Diels-Alder en la serie de furano, prepararon el aducto furano-anhídrido maleico y siguiendo las transformaciones señaladas a continuación obtuvieron la maleimida con un rendimiento total del 55%, de acuerdo a la ruta sintética mostrada Esquema No. 24.



ESQUEMA No. 24

2.2.2.3 A partir de anhídrido maleico y la urea.

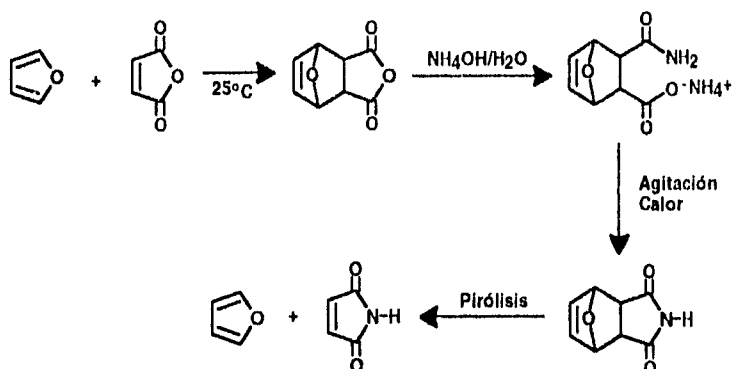
Tawney³¹ a través de la ruta sintética que se muestra en el Esquema No. 25, preparó la maleimida a partir del anhídrido maleico y de la urea, formando como primer intermediario el ácido N-carbamilmaleámico, el cual en presencia del anhídrido acético se cicliza, dando lugar a la N-carbamilamida, la cual por pirólisis en presencia de la N,N-dimetilformamida (DMF) dio lugar a la maleimida y al ácido cianúrico.



ESQUEMA No. 25

2.2.2.4 A partir del furano y del anhídrido maleico.

Por otro lado Tawney también describió otra ruta sintética para obtener la maleimida a través de la descomposición térmica³² de la 3,6-endometilen-Δ⁴-tetrahydroftalimida, según se muestra en el Esquema No. 26.



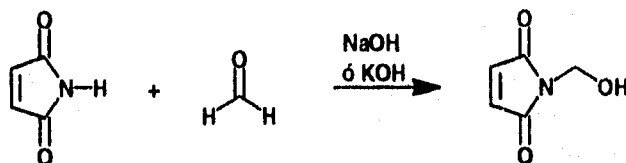
ESQUEMA No. 26

2.2.2.5 Obtención de derivados de la maleimida.

Una vez que se obtiene la maleimida, es muy fácil obtener derivados de ésta, como por ejemplo:

2.2.2.5.a Síntesis de la N-hidroxi metilmaleimida.

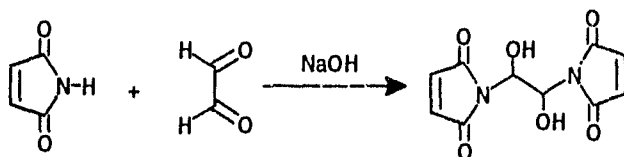
La N-hidroxi metilmaleimida se sintetiza a partir de la maleimida y del formaldehído (al 40%), utilizando una catálisis básica. (Esquema No. 27).



ESQUEMA No. 27

2.2.2.5.b Obtención de la La N,N-dihidroxi etilénbismaleimida.

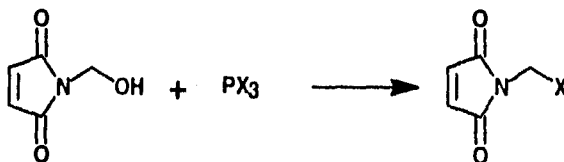
La N,N-dihidroxi etilénbismaleimida se sintetizó a partir de la maleimida y del glioxal. Esta síntesis se lleva a cabo al adicionar lentamente el catalizador básico³³. (Esquema No. 28)



ESQUEMA No. 28

2.2.2.5.c Obtención de N-halometilmaleimidias.

La N-hidroximetilmaleimida es la materia prima para obtener una serie de derivados como las N-halometilmaleimidias, estos compuestos se preparan al hacer reaccionar a la N-hidroximetilmaleimida con el trihalogenuro de fósforo PX_3 , apropiado (Esquema No. 29).



ESQUEMA No. 29

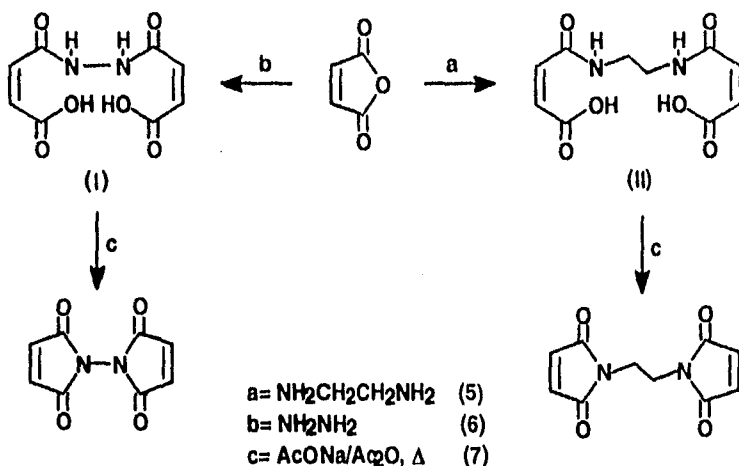
2.2.2.6 Obtención a partir del anhídrido maleico.

También pueden obtenerse las maleimidias a partir del anhídrido maleico y la monoamina correspondiente, por calentamiento directo en xileno³⁴.

2.2.2.7 Obtención de las bismaleimidias.

Se ha descrito la síntesis de la N,N'-etilenbismaleimida y de la N,N'-bismaleimida. Estas bismaleimidias se obtuvieron a partir del anhídrido maleico, el cual por la adición del hidrato de hidrazina en presencia de ácido acético glacial, dio lugar a los ácidos N,N'-etilbismaleámicos (I) y N,N'-bismaleámico (II). La deshidratación de estos ácidos se llevó a cabo al tratar los ácidos maleámicos con una mezcla del acetato de sodio y del anhídrido acético y se calentaron de 60-70 °C, por un tiempo de reacción de 15 min, obteniéndose así las maleimidias correspondientes. La bismaleimida-etano

se obtuvo con un rendimiento del 22 % y la cual presentó un punto de fusión del 191-193 °C. La bismaleimida se obtuvo en un rendimiento del 13.3 % y presentó un punto de fusión del 177-119 °C³⁵ (Esquema No. 30).



ESQUEMA No. 30

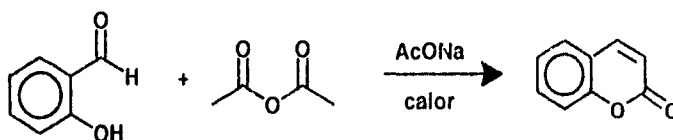
2.2.3 SINTESIS DE CUMARINAS

Las cumarinas se pueden sintetizar a partir de *o*-hidroxibenzaldehídos y de fenoles.

2.2.3.1 Síntesis a partir del *o*-hidroxibenzaldehído.

2.2.3.1.a Síntesis de Perkin.

W. H. Perkin³⁶ sintetizó la cumarina, a través de la reacción que lleva su nombre. Esta síntesis utiliza como materia prima al salicilaldehído, el cual se trata con anhídrido acético y acetato de sodio anhídrido, para que se forme así la cumarina (Esquema No.31).

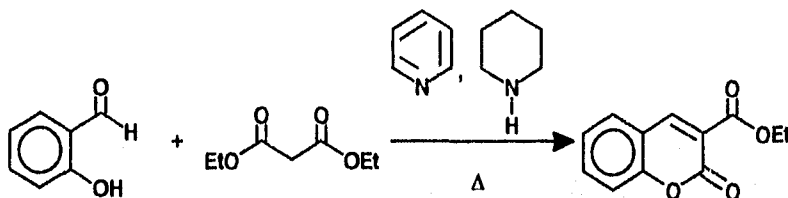


ESQUEMA No. 31

2.2.3.1.b Síntesis de Knoevenagel.

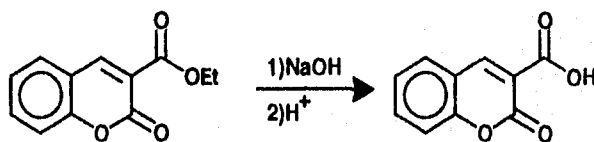
Las cumarinas se pueden sintetizar a través de la condensación de E. Knoevenagel. Esta reacción se lleva a cabo a partir de un *o*-hidroxibenzaldehído y un malonato de dialquilo³⁷, en presencia de una base orgánica.

Como un ejemplo de esta aproximación sintética, tenemos la obtención de la 3-etoxicarbonilcumarina (Esquema No. 32). Esta cumarina se puede obtener a través de la condensación del *o*-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído) con el malonato de dietilo, en presencia de la piridina como disolvente y de la piperidina como catalizador.



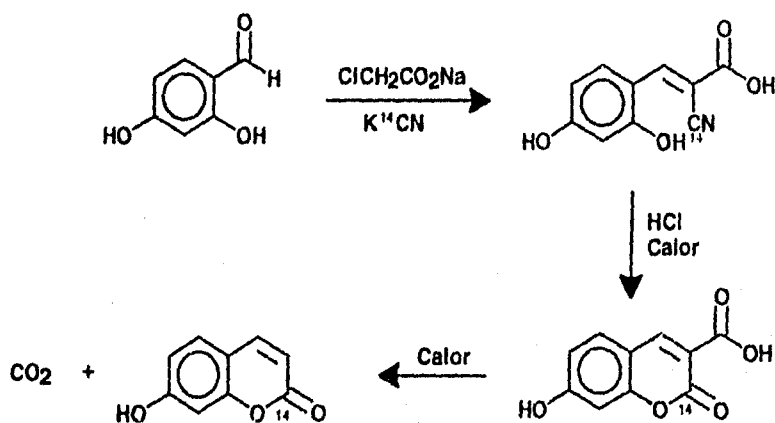
ESQUEMA No. 32

La hidrólisis básica de la 3-etoxicarbonilcumarina, da lugar al ácido 3-cumarincarboxílico (Esquema No. 33).



ESQUEMA No. 33

Esta aproximación sintética se aplicó en la síntesis de la (2-¹⁴C)-7-hidroxicumarina³⁸. El 2,4-dihidroxibenzaldehído se hizo reaccionar con el ión cianocetato, generado *in situ* con la mezcla del cloroacetato de sodio y cianuro de potasio (¹⁴C), para obtener el producto de condensación con un rendimiento del 86%. El producto de condensación fué calentado a reflujo con HCl al 40% por 30 min, para dar el ácido 2-(¹⁴C)-3-(7-dihydroxicumarin)carboxílico con un rendimiento del 95%, el cuál fué descarboxilado para dar la 2-(¹⁴C)-7-hidroxicumarina (Esquema No.34).

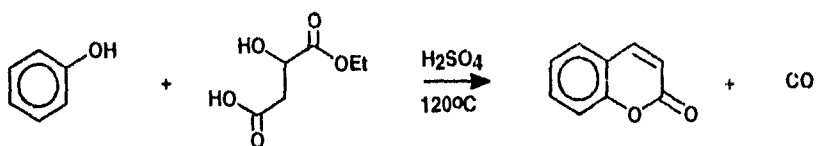


ESQUEMA No. 34

2.2.3.2 Síntesis de partir de fenoles.

2.2.3.2 a Síntesis de Pechman.

En la síntesis de Pechman, la cumarina se obtiene a partir de un fenol, el cual se hace reaccionar con el ácido málico (o un β -cetoester), en presencia de ácido sulfúrico concentrado³⁹ como catalizador.

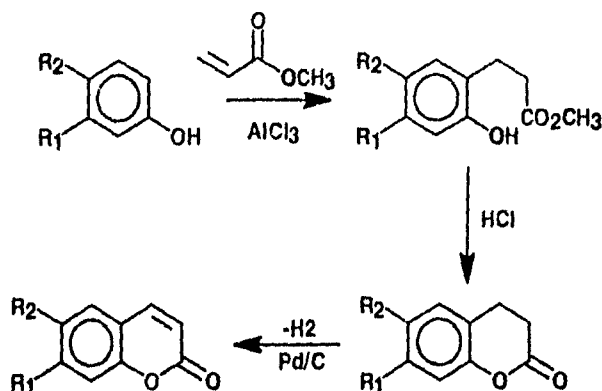


ESQUEMA No. 35

En esta reacción la reactividad de los fenoles sustituidos depende de la naturaleza y de la posición de los sustituyentes en el anillo bencénico. Cuando los sustituyentes son grupos alquilo, estos tienen un efecto inhibitorio muy pequeño en la reacción, mientras que cuando los sustituyentes son halógenos, este efecto se ve incrementado. Cuando los sustituyentes son grupos electroattractores de electrones, (como el grupo nitro o el grupo carbonilo), la reacción no se lleva a cabo. Con respecto a la posición de los sustituyentes en el anillo, se ha observado que cuando la posición meta está sustituida, la condensación ocurre rápidamente, pero cuando hay sustituyentes en las posiciones orto o para, la reacción prácticamente no ocurre.

2.2.3.2.b Síntesis a través de una adición de Michael.

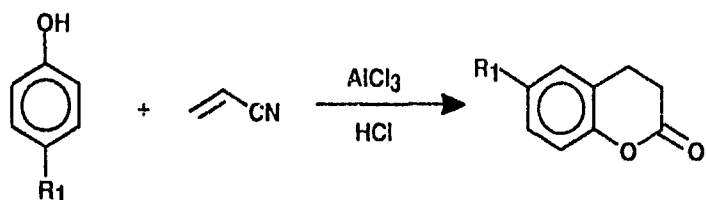
A través de la reacción de fenoles sustituidos con acrilato de metilo, en presencia de ácido clorhídrico y tricloruro de aluminio anhidro, se obtienen las 3,4-dihidrocumarinas sustituidas, las que por una posterior deshidrogenación catalítica con paladio soportado en carbono o bien con yodo y acetato de potasio en presencia de ácido acético glacial, se obtienen las cumarinas monosustituidas en las posiciones 6 o 7, o bien las disustituidas en las posiciones 6 y 7 (Esquema No.36).



	R ₁	R ₂	
a)	OH	H	(8)
b)	H	OMe	(9)
c)	OH	CO ₂ Me	(10)

ESQUEMA No. 36

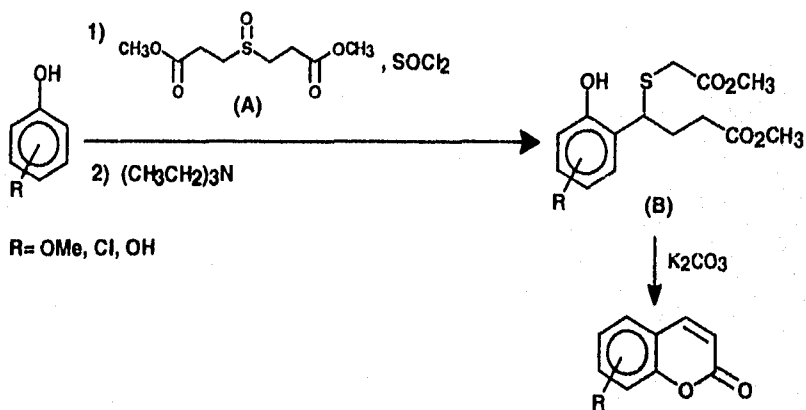
Otra síntesis, similar a la anterior, que permite obtener las 3,4-dihidrocumarinas sustituidas en la posición 6 (Esquema No.37), consiste en la reacción del acrilonitrilo con el fenol sustituido, en presencia de tricloruro de aluminio y de ácido clorhídrico, dando buenos rendimientos de 3,4-dihidrocumarinas sustituidas en la posición 6. Sin embargo la reacción no procede con fenoles que están desactivados por grupos electroatrayentes⁴⁰.



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Cl}$

ESQUEMA No. 37

2.2.3.2.c Se ha descrito que empleando la orto alquilación selectiva de fenoles con varios sulfoxidos activados, en presencia de cloruro de tionilo (SOCl_2), ó bien con el cloruro de bencensulfonilo ($\text{ClSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$), se forma el fenol alquilado, el cual al ser tratado con base, a traves de una reacción de ciclización da lugar a la cumarina correspondiente ⁴¹. Por ejemplo la reacción entre el 3,3'-sulfonildipropionato de dimetilo (A) con derivados del fenol, da lugar a los fenoles alquilados (B). La ciclización del compuesto (B), se lleva a cabo con carbonato de potasio en acetona como disolvente, dando lugar a cumarinas sustituidas (Esquema No. 38).



$\text{R} = \text{OMe}, \text{Cl}, \text{OH}$

ESQUEMA No. 38

2.3 MICROONDAS

Las microondas son un tipo de energía electromagnética⁴², la cual es transmitida a través del espacio en forma de ondas como toda radiación y se caracterizan por su longitud de onda (λ), que es la distancia entre la cresta de ondas próximas⁴³.

Las radiaciones también pueden caracterizarse por su frecuencia, la cual se define por el número de ciclos completos por segundo. 1 ciclo/seg. = 1 Hz.

La energía de las microondas es una radiación no ionizante, que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, pero que no causa cambios en la estructura molecular. La energía de las microondas tiene un intervalo de frecuencia de 300 a 30000 MHz y una longitud de onda de 10^{-2} metros.

	λ (m)	ν (MHz)
Ultravioleta 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 televisión	1 →	3×10^2 →

El desarrollo del radar durante la segunda guerra mundial, estimuló el rápido crecimiento de la tecnología de microondas en las telecomunicaciones, empleándose en la radiodifusión, la radiotelegrafía y la televisión, así como en la transmisión de fotografías y de material impreso. Entre las primeras aplicaciones se incluye el calentamiento de alimentos con microondas, desarrollándose a gran escala el uso del horno de microondas doméstico.

A partir de los años cuarenta, se llevaron a cabo una serie de investigaciones a nivel industrial, como: el tratamiento del carbón con microondas para la eliminación de contaminantes, la vulcanización de la goma, el secado de productos de pasta, la pasteurización de la leche, entre otros procesos.

A nivel científico la energía de las microondas ha sido utilizada en diferentes campos de la investigación. Por ejemplo en el año de 1974 se llevo a cabo la determinación de la humedad en materiales biológicos. Así mismo se han utilizado las microondas en la preparación de radiofármacos de corta vida, en la disolución de muestras geológicas, en el tratamiento del cáncer, etc.

En 1981 se utilizaron las microondas en la determinación de funciones termodinámicas. En 1984 se emplearon en la disolución de metales en medio ácido para llevar a cabo su análisis.

La energía producida en un horno de microondas es de 600-700 W. Para calentar durante 5 minutos, se suministran aproximadamente 43,000 calorías a la cavidad del horno de microondas.

El instrumento de las microondas utilizado para llevar a cabo las reacciones en un horno doméstico, consta de seis componentes principales:

- 1- El generador de microondas (magnetron)
- 2- La guía de onda
- 3- Cavidad del horno de microondas
- 4- Agitador
- 5- Circulador
- 6- Base giratoria

La energía de las microondas es producida por el magnetron, el cual es un diodo cilíndrico (tubo termoelectrónico), con un ánodo y un cátodo que oscila rápidamente, produciendo cierta frecuencia que es transmitida a través del espacio en forma de onda, la cual es propagada por la guía de la onda e introducida directamente dentro de la cavidad del horno.

Los materiales que interactúan con las microondas, se pueden clasificar como reflectivos (metales), transparentes y absorbivos.

Dentro de los materiales transparentes a la radiación de las microondas, se encuentran el politetrafluoroetileno (teflón) y el poliestireno, los cuales son excelentes materiales para su empleo como accesorios en el horno de microondas. Otros materiales que se emplean son el cuarzo y el vidrio (borosilicato).

El calentamiento por microondas implica esencialmente una pérdida de energía dieléctrica. Las microondas son generadas en un magnetrón y son guiadas a la cavidad del horno, éstas son reflejadas por las paredes del horno y absorbidas por los compuestos colocados dentro del horno. Las moléculas polares absorben la energía de microondas, lo cual no sucede con las moléculas no polares. La radiación de las microondas interactúa con los compuestos dipolares, los cuales tratan de alinearse con respecto al campo externo aplicado. Como el campo alterna (de positivo a negativo y viceversa), las moléculas dipolares intentan seguirlo y rotan para alinearse con él. El campo eléctrico usado más comúnmente posee una frecuencia de 1450 MHz y cambia de signo (dirección) 2.45×10^9 veces/seg y el efecto torsional sobre las moléculas dipolares, rotando de un lado a otro, provoca el calentamiento ya que la rotación molecular retrasa los cambios en el campo eléctrico y las moléculas entonces absorben energía. El calentamiento también ocurre a través de efectos de fricción. La pérdida dieléctrica (ϵ'') mide la eficiencia con la cual la radiación electromagnética es convertida en calor.

La habilidad de una molécula de acoplarse con la radiación de microondas está en función de su polarizabilidad molecular (la cual es una función de su momento dipolo), pero otros factores están involucrados en el estudio de la microondas.

Como sólo las moléculas polares interactúan con la energía de las microondas, estas moléculas, en un disolvente no polar (por ejemplo ciclohexano o benceno) son las que absorben la energía y no el disolvente (o el recipiente de reacción que las contiene si éste está hecho de teflón (per tetrafluoroetileno), cerámica o inclusive pyrex. Por consiguiente, el calentamiento procede del interior del recipiente y es irradiado hacia el

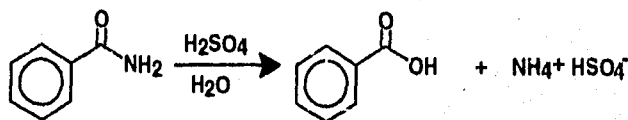
exterior, en contraste con el calentamiento convencional que procede del exterior y que puede decirse menos económico en términos de la energía gastada.

En 1986 Gedye y Ciguere⁴⁴ emplearon la energía de las microondas para llevar a cabo reacciones con sustratos orgánicos, observando la generación de altas temperaturas y presiones, además de disminuir los tiempos de reacción y obtener mejores rendimientos, en comparación con los métodos clásicos.

Ciguere⁴⁵ y sus colaboradores hicieron uso de la reacción de Diels-Alder para llevar a cabo la síntesis de los compuestos que se muestran a continuación, los cuales se sintetizaron por el método convencional y que posteriormente se compararon con el método de microondas. En 1988, Smith y Westerdar⁴⁶ realizaron transformaciones orgánicas comparando el método convencional de calentamiento a reflujo, con el método de las microondas. En todas estas aplicaciones las reacciones se llevaron a cabo en solución.

RESULTADOS OBTENIDOS A 720W Y 2.45GHZ, EN EL HORNO DE MICROONDAS⁴⁷.

Hidrólisis de la benzamida al ácido benzoico (Esquema No. 39).

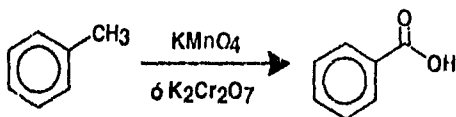


MICROONDAS: 10min, 99%

CLASICO: 1h, 90%

ESQUEMA No. 39

Oxidación de tolueno a ácido benzoico (Esquema No. 40).

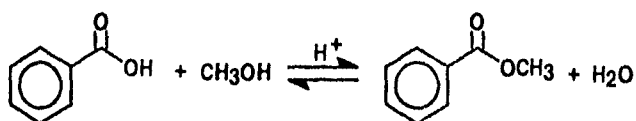


MICROONDAS: 5min, 40%

CLASICO: 25min, 40%

ESQUEMA No. 40

Esterificación de ácido benzoico con metanol (Esquema No. 41).

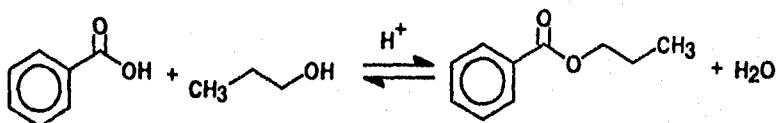


MICROONDAS: 5min, 76%

CLASICO: 8h, 74%

ESQUEMA No. 41

Esterificación de ácido benzoico con n-propanol (Esquema No. 42).

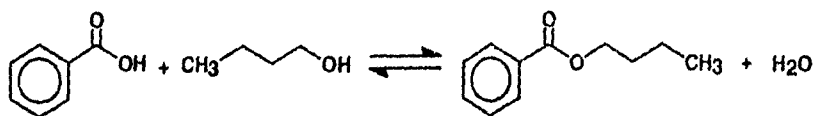


MICROONDAS: 18min, 86%

CLASICO: 7.5h, 89%

ESQUEMA No. 42

Esterificación de ácido benzoico con n-butanol (Esquema No.43).



MICROONDAS: 7.5min, 79%

CLASICO: 1h, 32%

ESQUEMA No. 43

En la siguiente figura se muestra como el 1-propanol aumenta su presión al aumentar el tiempo y la potencia de la irradiación ⁴⁸.

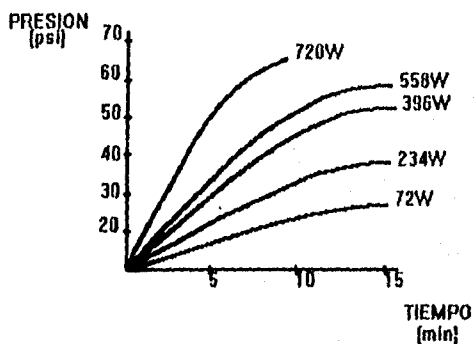


FIGURA No. 1

La tabla No. 1 muestra algunos datos obtenidos al irradiar diferentes disolventes durante un minuto, indicándose la temperatura alcanzada al final de la irradiación.

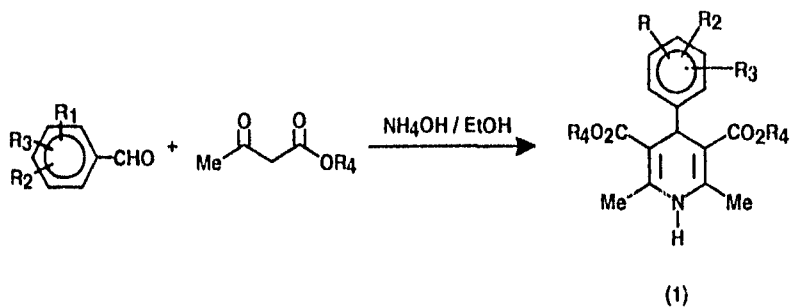
TABLA No. 1.
Temperatura alcanzada con 50 ml. de disolvente durante un
minuto de irradiación en el horno de microondas ⁴⁸.

DISOLVENTE	TEMPERATURA °C después de un min.	PUNTO DE EBULLICION	CONSTANTE DIELECTRICA
Agua	81	100	78.54
Metanol	65	65	32.63
Etanol	78	78	24.30
Cloroformo	49	61	4.80
Acetona	56	56	20.70
Hexano	25	68	1.89
Heptano	26	98	1.00

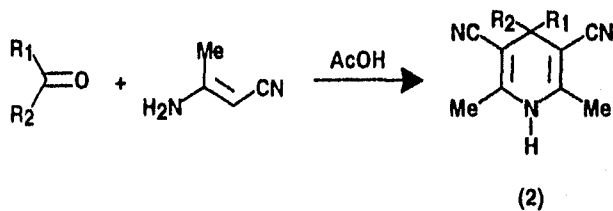
Dentro de las aplicaciones de la energía de microondas, se ha llevado a cabo un estudio sobre la síntesis de 1,4-dihidropiridinas, a través de la síntesis de Hantzsch ⁴⁹, en comparación con el método tradicional de calentamiento a reflujo. En general, al llevar a cabo la síntesis utilizando los dos métodos, se obtuvieron las 1,4-dihidropiridinas con rendimientos similares, pero cuando se utilizó la energía de microondas la reacción se llevó a cabo en un tiempo menor.

También en este artículo se describen dos métodos para llevar a cabo la obtención de 1,4-dihidropiridinas, los cuales se presentan en el Esquema No. 44. En el método **A** se preparan diferentes ésteres de ácidos 1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílicos (**1**), siguiendo la síntesis de Hantzsch por medio de la condensación de un aldehído con un acetoacetato de alquilo en una solución de amoníaco. El método **B** consiste en la condensación de un β -aminocrotonitrilo con una cetona, lo cual da lugar a las correspondientes 4,4-dialquil-1,4-dihidropiridina (**2**).

METODO A.



METODO B,



ESQUEMA No. 44

En la tabla No. 2 se muestran los resultados obtenidos al llevar a cabo las reacciones de los Métodos A y B, para obtener las 1,4-dihidropiridinas (1) y (2), indicándose los rendimientos obtenidos al llevar a cabo la reacción con el método tradicional y con el de las microondas.

TABLA No. 2

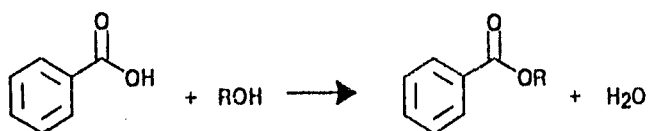
COMPUESTO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MO ^a (%) (tiempo,min)	Lit. ^b (%) (tiempo,h)
1a	H	H	H	Et	52 (4)	50 (12)
1b	H	H	2-Cl	Et	55 (4)	39 (12)
1c	H	H	2-NO ₂	CH ₃	34 (4)	50 (12)
1d	H	H	2-CF ₃	Et	27 (4)	24 (12)
1e	H	H	2-OCH ₃	Et	21 (4)	15 (12)
1f	H	2-Cl	6-Cl	Et	17 (4)	11 (12)
1g	H	2-O-CH ₃	3-OCH ₃	Et	36 (4)	39 (12)
1h	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	Et	15 (4)	3.6 (12)
2a	CH ₃	CH ₃	-	-	46 (4)	45 (1)
2b	CH ₃	Et	-	-	32 (4)	-

^aMO= microondas.

^bLit.= método tradicional reportado en la literatura.

Los resultados en condiciones normales fueron tomados de la literatura.

Otra reacción que se ha estudiado es la esterificación del ácido benzoico con diferentes alcoholes⁴⁸, la cual se realizó por el método tradicional y con la radiación de microondas, bajo las mismas condiciones de reacción (Esquema No. 45). Los resultados obtenidos se muestran la tabla No. 3.



ESQUEMA No. 45

TABLA No. 3

ALCOHOL	TEMP. APROX. (°C)	TIEMPO DE REACCION	RENDIMIENTO (%)
Metanol	65	8 h. (reflujo)	74
	134	5 min. (micro.)	76
1-Propanol	97	4 h. (reflujo)	78
	135	6 min. (micro.)	79
1-Butanol	117	1 h. (reflujo)	82
	135	7.5 min. (micro.)	79
1-Pentanol	137	10 min. (reflujo)	83
	137	10.5 min. (micro.)	79

reflujo: calentamiento a reflujo.

micro.: radiación con microondas.

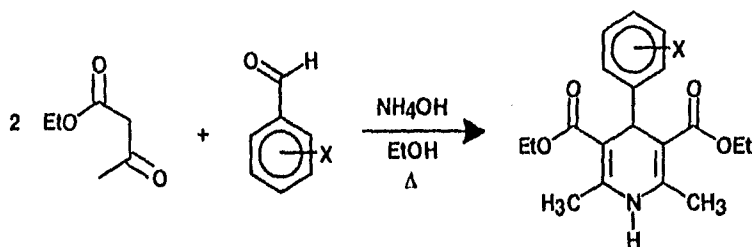
Los resultados de la Tabla No. 3, muestran con claridad que al llevar a cabo la reacción de esterificación, tanto con el calentamiento convencional, como con la irradiación de microondas, se puede concluir que en el caso de esta última se disminuyen los tiempos de reacción, pero no se observa algún efecto positivo sobre el rendimiento en esta reacción⁴⁸.

Para las reacciones que se llevan a cabo en medios homogéneos o con calentamiento a reflujo, se han reportado resultados contradictorios. Por ejemplo la hidrólisis del trifosfato de adenosina en un tubo cerrado, se lleva a cabo con los mismos rendimientos cuando esta se lleva a cabo tanto por el calentamiento convencional, como por el de microondas.

La reacción de esterificación del 1-propanol con ácido acético, no mostró diferencia alguna al llevarse a cabo por irradiación con microondas o con calentamiento convencional. Se ha sugerido que cuando la energía de microondas es absorbida por el disolvente (p. ej., H_2SO_4) y no por el sustrato, únicamente se observan incrementos modestos en los rendimientos de reacción en comparación con aquéllos obtenidos a través del calentamiento convencional. Por otro lado, si la energía es absorbida por un reactivo (por ejemplo la vinilpiridina o su complejo de cobre) o por un complejo o intermediario determinante en el rendimiento de la reacción, entonces se observan grandes incrementos en los rendimientos de reacción. Ésto se ha atribuido a un rápido ascenso en la temperatura del medio bajo las condiciones de microondas, o a que se alcanzan temperaturas mucho más altas que las alcanzadas por un calentamiento convencional debido a la presión generada por las condiciones del reactor (medio cerrado).

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(X-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHYDROPIRIDINA



ESQUEMA No. 46

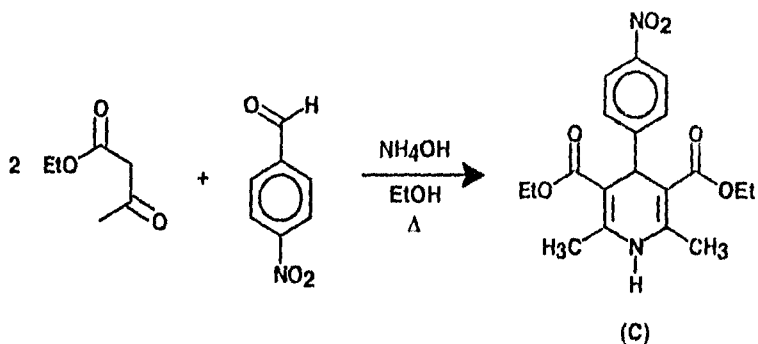
La cantidades utilizadas de cada uno de los reactivos al aplicar el método tradicional se muestran en la tabla No. 4

TABLA No. 4.

Compuesto:	g.	moles	ml.
Acetoacetato de etilo	5.2	0.04	5.1
Nitrobenzaldehido	3.0	0.02	-
Hidroxido de amonio	5.6	0.20	6.2
Etanol	15.8	0.30	20.0

La mezcla de reacción se calentó a reflujo por un tiempo de tres horas. Una vez que transcurrió este tiempo, en caliente se vertió la mezcla de reacción en un vaso de precipitados, el cual contenía una mezcla de agua/hielo, en donde se forma un precipitado amarillo para cada uno de los compuestos. Estos precipitados se recrystalizaron de etanol.

3.1.1 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPIDINA (C)



ESQUEMA No. 47

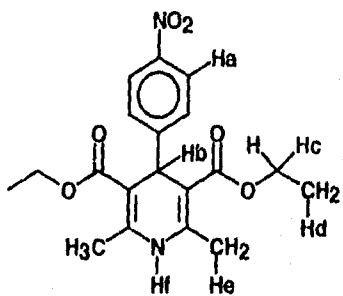
De esta 1,4-dihidropiridina se obtuvieron 2.2 g de producto, lo que corresponde un rendimiento del 30%. Este compuesto presenta un punto de fusión del 118-120°C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No.5

Espectroscopía I.R. (cm⁻¹)

3380	N-H amina secundar.
2980	C-H Insaturado
1682	carbonilo de éster
1600-1450	aromáticos
1510 y 1340	nitro
1488	C=C insaturado
1302	C-O éster
1214	C-N alargamiento
826	aromático(para)



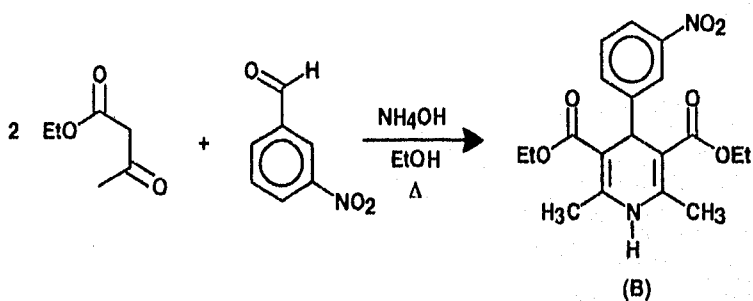
ESQUEMA No. 48

ESPECTRO No. 6

Espectroscopía R.M.N. -¹H

Ha	7.63 ppm	hidrógenos del anillo aromático; sistema A ₂ B ₂ ; 4H
Hf	5.95 ppm	hidrógenos de la amina del heterociclo; señal de singlete; 1H
Hb	5.00 ppm	hidrógeno del heterociclo en posición 4; señal de singlete; 1H
Hc	4.03 ppm	hidrógenos del metilo del ester; señal de cuadruplete; 4H
Ha	2.33 ppm	hidrógenos del metilo del heterociclo en posición 2 y 6; señal de singlete; 6H
Hc	1.23 ppm	hidrógenos del metilo del ester; señal de triplete; 6H

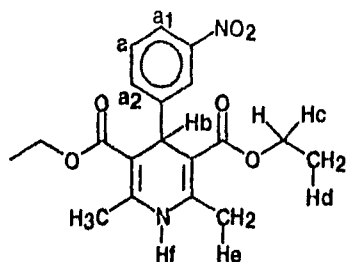
3.1.2 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIPIDRIDINA (B)



ESQUEMA No. 49

De esta 1,4-dihidropiridina se obtuvieron 7.053 g lo que corresponde a un rendimiento del 95%. El producto presenta un punto de fusión de 155-160°C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 50

ESPECTRO No. 3

Espectroscopía I.R. (cm⁻¹)

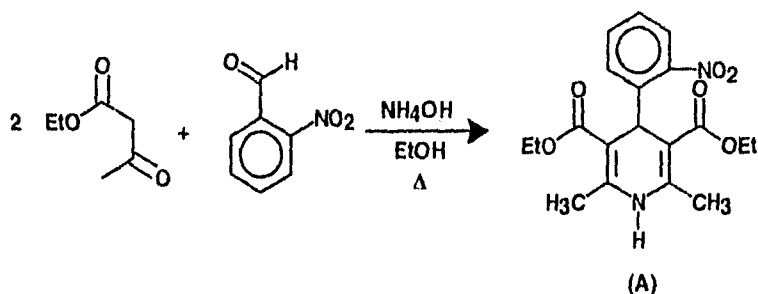
3344	N-H amina
3096	aromáticos
3000-2800	C-H saturado
1704	carbonilo de éster
1646	compuesto nitro
1600-1450	aromáticos
1370	C-H saturado
1300	C-O éster
1214	C-N alargamiento
788 y 704	aromáticos meta sustituido

ESPECTRO No. 4

Espectroscopía R.M.N.-¹H

Ha1	7.85 ppm	hidrógeno del anillo aromático; señal de doblete; 1H
Ha2	7.55 ppm	hidrógeno del anillo aromático; señal de doblete; 1H
Ha	7.25 ppm	hidrógeno del anillo aromático; señal de triplete; 4H
Hf	6.10 ppm	hidrógenos de la amina del heterociclo; singlete; 1H
Hb	5.00 ppm	hidrógenos del heterociclo en posición 4; señal de singlete; 1H
Hc	4.05 ppm	hidrógenos del metileno del éster; señal de cuadruplete; 4H
He	2.33 ppm	hidrógenos de los metilos del heterociclo en posición 2 y 6; señal de singlete; 6H
Hd	1.25 ppm	hidrógenos del metilo del éster; señal de triplete; 6H

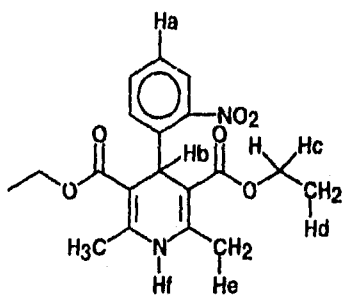
3.1.3 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA (A)



ESQUEMA No. 51

De esta 1,4-dihidropiridina se obtuvieron 3.6 g., lo que corresponde a un rendimiento del 48%. Este producto presenta un punto de fusión de 75-76°C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 52

ESPECTRO No. 1

Espectroscopía I.R. (cm⁻¹)

3328	N-H, amina
3080-3000	C-H insaturado
3000-2880	C-H saturado
1690	carbonilo del ester
1600-1450	aromáticos
1354	NO ₂
1212 y 1160	C-O éster
1212	alargamiento C-N

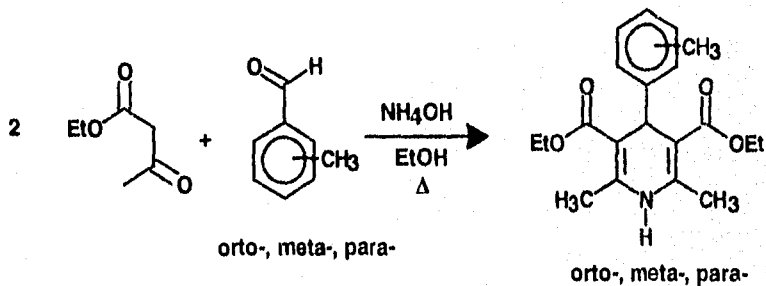
ESPECTRO No. 2

Espectroscopía R.M.N. ¹H

Ha	7.45 ppm	hidrógenos del anillo aromático; señal de multiplete; 4H
Hf	5.8 ppm	hidrógenos de la amina del heterociclo señal de singulete; 1H
Hb	5.75 ppm	hidrógenos del heterociclo señal de singulete; 1H
Hc	4.05 ppm	hidrógenos del metileno del éster; señal de cuadruplete; 4H
He	2.35 ppm	hidrógenos de los metilos del heterociclo en posición 2 y 6 señal de singulete; 6H
Hd	1.25 ppm	hidrógenos del metilo del éster; señal de triplete; 6H

3.2 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(X-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIPIDIRIDINA

Se llevó a cabo la síntesis de Hantzsch para obtener los tres isómeros de la 3,5-dietoxicarbonil-4-(toluil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, utilizando el acetoacetato de etilo y como aldehído se utilizaron por separado los tres isómeros del tolualdehído (*orto*, *meta* y *para*), manteniendo una relación molar de (2:1) del β-cetoéster con respecto al aldehído. Como fuente de amoníaco se empleó al hidróxido de amonio y como disolvente al etanol, Esquema No. 53.



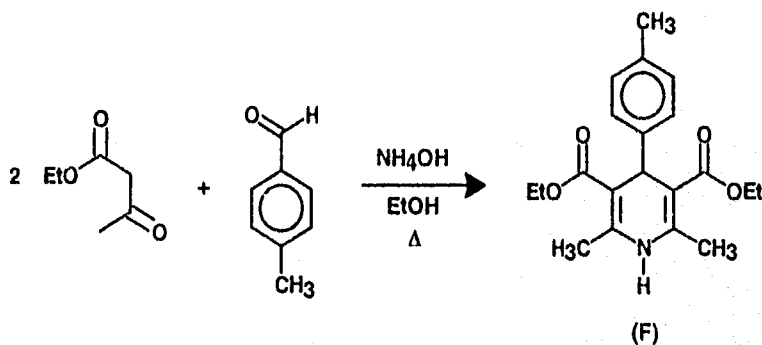
ESQUEMA No. 53

Las cantidades utilizadas de cada uno de los reactivos en esta reacción, se muestra en la tabla No. 5.

TABLA No. 5.

Compuesto:	gr	mol	ml.
Acetoacetato de etilo	6.5	0.050	6.4
Tolualdehído	3.0	0.025	2.9
Hidróxido de amonio	5.6	0.160	6.2
Etanol	15.8	0.300	20.0

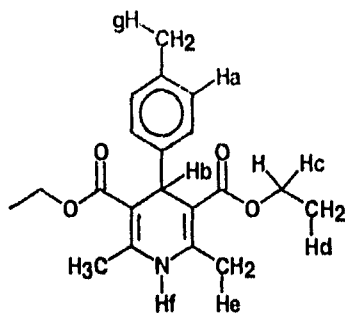
3.2.1 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPIDINA (F)



ESQUEMA No. 54

De esta 1,4-dihidropiridina se obtuvieron 3.43 g de compuesto, lo cual corresponde aun rendimiento del 40%. Este producto presenta un punto de fusión de 90-95 °C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 55

ESPECTRO No.11

Espectroscopía de I.R. (cm⁻¹)

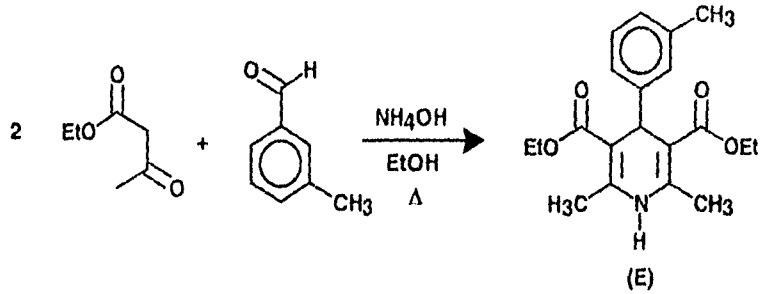
3558	N-H amina
3100-3000	aromáticos
3000-2800	C-H saturado
1690 y 1652	carbonilo del éster
1652	N-H amina
1600-1450	aromáticos
1372	C-H saturado
1300	C-O éster
786	aromáticos para sustituido

ESPECTRO No. 12

Espectroscopía de R.M.N.

Ha	7.08 ppm	hidrógenos del anillo aromático; sistema AB; 4H
Hf	5.70 ppm	hidrógeno de la amina del heterociclo; señal de singlete; 1H
Hc	4.08 ppm	hidrógenos del metileno del éster; señal de cuadruplete; 4H
Hb	4.92 ppm	hidrógeno del heterociclo; señal de singlete; 1H
He	2.30 ppm	hidrógenos de los metilos del heterociclo en posición 2 y 6; señal de singlete; 6H
Hg	2.25 ppm	hidrógenos del metilo del anillo aromático; señal de singlete; 6H
	1.65 ppm	corresponde al pico del agua presente en el cloroformo (disolvente que se uso para su analisis) ⁵⁰
Hd	1.21 ppm	hidrógenos del metilo del éster; señal de triplete; 6H

3.2.2 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPIRIDINA (E)

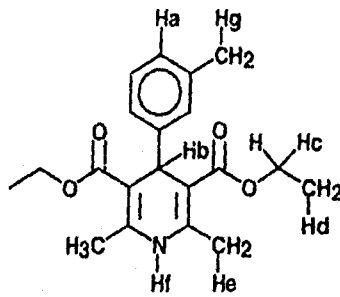


ESQUEMA No. 56

La 1,4-D hidropiridina sintetizada en esta reacción es de color amarillo, de la cual se obtuvieron 8.4 g de compuesto, lo que corresponde a un rendimiento del 98%.

Este producto presenta un punto de fusión de 128-130 °C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 57

ESPECTRO No. 9

Espectroscopía de I.R. (cm⁻¹)

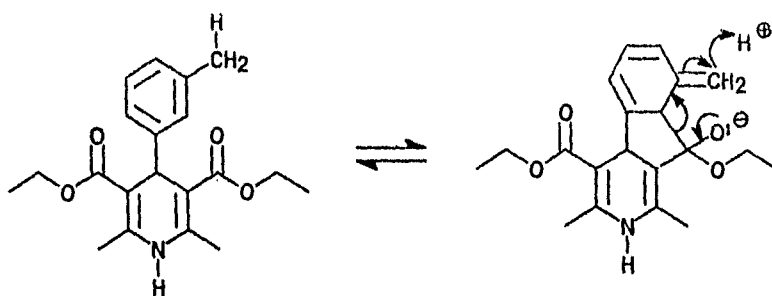
3354	N-H, amina
3101	C-H insaturado
3100-3000	aromáticos
3000-2800	C-H saturado
2000-1660	aromáticos
1690 y 1298	carbonilo del ester
1650 y 1482	N-H
1200 y 1116	alargamiento C-N
710	aromático meta sustituido

ESPECTRO No. 10

Espectroscopía de R.M.N.

Ha	6.98 ppm	hidrógenos del anillo aromático; señal de multiplete; 4H
Hf	5.67 ppm	hidrógeno de la amina del heterociclo; señal de singulete; 1H
Hb	4.92 ppm	hidrógeno del heterociclo; señal de singulete; 1H
Hc	4.06 ppm	hidrógenos de los metilenos del éster; señal de cuadruplete dobleteado; 4H
He	2.31 ppm	hidrógenos de los metilos del heterociclo en posición 2 y 6; señal de singulete; 6H
Hg	1.20 ppm	hidrógenos de los metilos del éster; señal de triplete; 6H
	1.65 ppm	corresponde al agua presente en el cloroformo (disolvente que se usa para su análisis) ⁵⁰ .
Hd	1.20 ppm	hidrógenos de los metilos del éster; señal de triplete; 6H

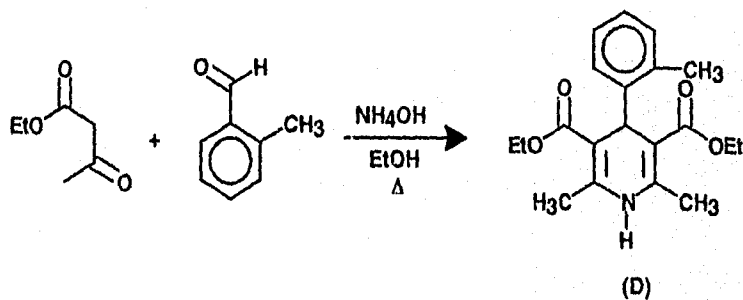
La señal de cuadruplete dobleteado que aparece en 4.06 ppm corresponde a los hidrógenos de los metilenos del éster; esta señal se presenta de esta manera debido que existe un momento en que los metilenos de los dos grupos éster no son iguales. Este momento es cuando gira la molécula quedando el metilo del anillo aromático muy junto al metileno del éster. Otro efecto que puede estar actuando y que puede explicar esta señal, es la hiperconjugación ya que el grupo metilo del anillo bencénico, la puede presentar, como se muestra en el siguiente esquema, y a través de esta puede atacar al grupo carbonilo de uno de los grupos éster, formando así un intermediario tetrahédrico de 5 miembros, el cual es estable.



ESQUEMA No. 58

Esto hace que uno de los metilenos de los dos grupos éster sea diferente y la molécula no sea simétrica.

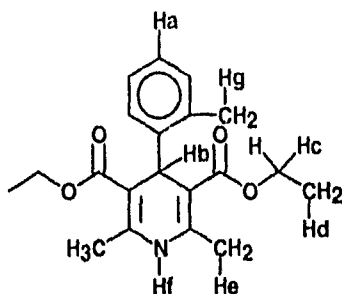
3.2.3 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIPIDIRIDINA (D)



ESQUEMA No. 59

De esta reacción se obtuvieron 6.86 g de compuesto puro lo que corresponde a un rendimiento del 80% para esta reacción. Este producto presenta un punto de fusión de 100-105 °C.

Este compuesto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 60

ESPECTRO No. 7

Espectroscopía de I.R. (cm⁻¹)

3356	N-H amina
3091	aromático
2982	C-H saturado e insaturado
2000-1660	aromáticos
1698	carbonilo del éster
1650 y 1484	N-H
1300	C-O éster
1200	alargamiento C-N
774	aromático orto sustituido

ESPECTRO No. 8

Espectroscopía de R.M.N.

Ha	7.00 ppm	hidrógenos del anillo aromático; señal de multiplete; 4H
Hf	5.63 ppm	hidrógenos de la amina del heterociclo; señal de singulete; 1H
Hb	4.93 ppm	hidrógeno del heterociclo; señal de singulete; 1H
Hc	4.09 ppm	hidrógenos del metileno del éster; señal de multiplete; 4H
He	2.33 ppm	hidrógenos de los metilos del heterociclo en posición 2 y 6; señal de singulete; 6H
Hg	2.26 ppm	hidrógenos del metilo del anillo aromático; señal de singulete; 3H
	1.65 ppm	corresponde al agua presente en el cloroformo (disolvente que se utilizó para su analisis) ⁵⁰
Hd	1.22 ppm	hidrógenos del metilo del éster; señal de triplete; 6H

El resumen de los resultados obtenidos de las 1,4-dihidropiridinas por el método tradicional se muestran en la siguiente tabla.

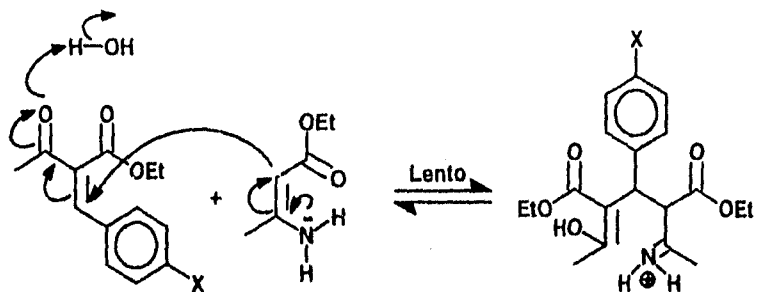
TABLA No. 6

COMPUESTO SINTETIZADO	METODO CLASICO	
	tiempo (h)	rendimiento (%)
3,5-DIETOXICARBONIL-4(2'-NITROFENIL)- 2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	3.0	48.0
3,5-DIETOXICARBONIL-4(3'-NITROFENIL)- 2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	3.0	95.0
3,5-DIETOXICARBONIL-4(4'-NITROFENIL)- 2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	3.0	30.0
3,5-DIETOXICARBONIL-4(2'-TOLUIL)-2,6- DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	34.0	80.0
3,5-DIETOXICARBONIL-4(3'-TOLUIL)-2,6- DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	34.0	98.0
3,5-DIETOXICARBONIL-4(4'-TOLUIL)-2,6- DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA.	34.0	40.0

Como se puede observar en la tabla anterior, es importante el efecto inductivo, ya que con los isómeros del nitrobenzaldehído, los tiempos de reacción son menores. Como un punto a estudiar para completar este trabajo de investigación, se deberían de hacer las reacciones en las mismas condiciones a 6 h y ver que efecto presenta el cambio de esta variable.

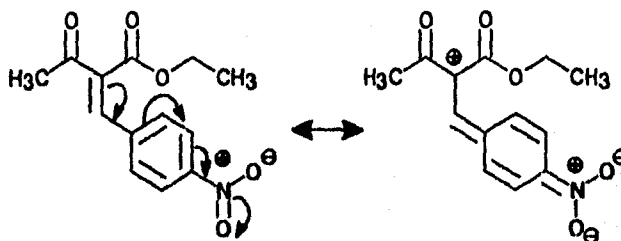
En general los rendimientos obtenidos fueron mas altos cuando se utilizaron los aldehídos con los grupos metilo como sustituyentes, y estos grupos no incrementan la electrofilia del grupo carbonilo, sino que la disminuyen, siempre y cuando el paso lento fuera la formación de la enona. Pero los tiempos de reacción son mucho mayores.

Los resultados que se obtuvieron en este trabajo, demuestran que el efecto inductivo y el resonante son muy importantes, y que el paso lento de la reacción es la adición de Michael (ó adición-1,4), entre la enona y la enamina:



ESQUEMA No. 61

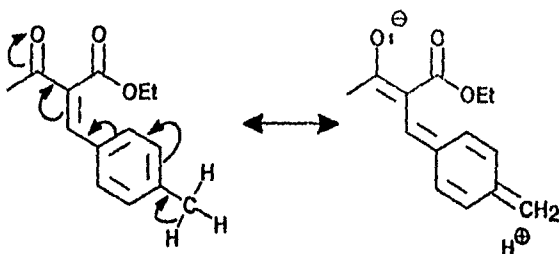
Quando el sustituyente en la posición 4 es un grupo nitro, se pueden presentar las siguientes formas resonantes, en las que se observa con claridad que no se puede realizar la adición-1,4, ya que no esta activada esta posición:



ESQUEMA No. 62

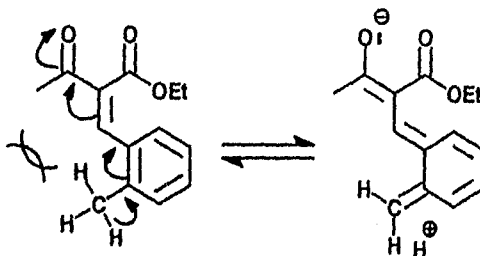
Lo mismo sucede con el isómero *orto*. Como no es posible que estas formas resonantes se presenten con el isómero *meta*, es con este isómero con el que se obtienen los mejores resultados (ver la Tabla No. 6).

Para explicar las diferencias en los rendimientos obtenidos entre los isómeros del tolualdehído, se debe tomar en cuenta de que en el isómero *para*, a través de la hiperconjugación, también se ve disminuida la electrofilia en la posición 4 (Esquema No. 63).



ESQUEMA No. 63

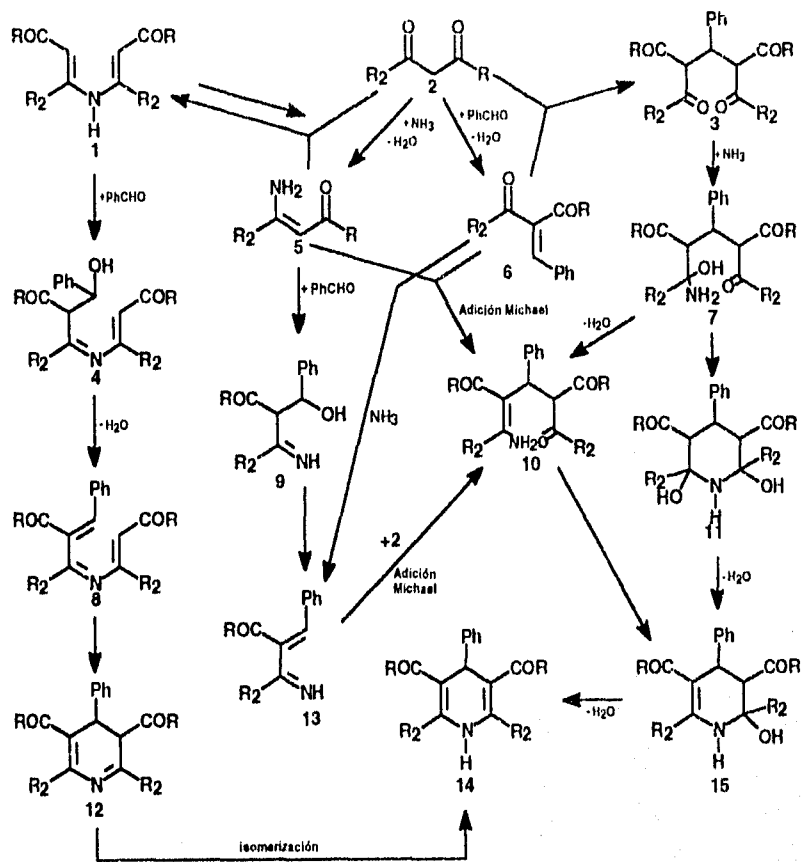
Con el isómero *orto*, esto ocurre en un menor grado, debido al impedimento estérico (Esquema No. 64).



ESQUEMA No. 64

Como el isómero *meta* no puede presentar la hiperconjugación, con este isómero se obtuvieron los rendimientos mas altos.

Alan R. Katritzky⁵¹, propuso un mecanismo de reacción para la síntesis de compuestos 1,4-dihidropiridinas a través de la síntesis de Hantzsch (Esquema No. 65). En la propuesta hecha por Katritzky se llegó a la conclusión de que el paso lento, determinante de la velocidad de la reacción es la reacción de adición de Michael, y nuestros resultados confirman esta aseveración.



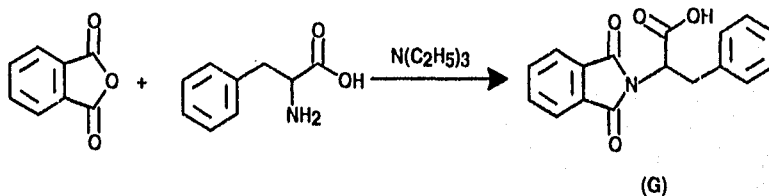
Series	R	R ₂
a	Me	Me
b	OMe	Me
c	Ph	Me
d	OEt	CF ₃

ESQUEMA No. 65

3.3 SINTESIS DE MALEIMIDAS Y ALGUNOS DERIVADOS

Para la obtención de estos compuestos, de acuerdo a la información descrita en la literatura, en este trabajo se planteó la síntesis de los derivados de las maleimidias a partir del anhídrido maleico y una amina primaria.

Para comprobar si el método de obtención se podría aplicar para la síntesis de las bis-maleimidias, se repitió la técnica descrita por Ajav K. Bose⁵² para la obtención de la N-ftalil-L-β-fenilalanina (G). En esta técnica se forma un derivado de la ftalimida, a partir del anhídrido ftálico y una amina primaria, la β-(L)-fenilalanina, para que en presencia de trietilamina se forme el compuesto (G). Bose reporta un tiempo de reacción de 1.5 h., y un rendimiento del 91.5-95% de producto crudo y de un 83-90% de compuesto puro recristalizado. Esta síntesis se presenta en el siguiente Esquema 66.



ESQUEMA No. 66

Para llevar a cabo esta síntesis se utilizaron el anhídrido ftálico y la β-(L)-fenilalanina, utilizando como disolvente al tolueno y la trietilamina como catalizador, los cuales se calentaron a reflujo durante 40 h. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. De esta reacción se obtuvo un sólido blanco, con un rendimiento del 57% y con un punto de fusión de 176-179°C. Este compuesto se recristalizó de etanol.

Como se puede observar el tiempo de reacción reportado no fue reproducible. En cuanto al rendimiento, este tampoco fue reproducible, ya que nosotros obtuvimos el

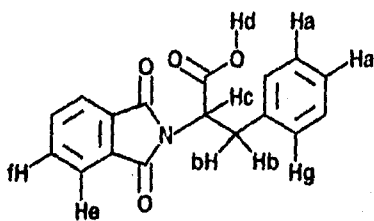
producto con un rendimiento del 57% y el que se encuentra reportado es de alrededor del 90%.

Las cantidades de los reactivos utilizados para esta reacción se presentan en la tabla No. 7.

TABLA No. 7

Reactivo	g.	moles	ml.
Anhídrido Ftálico	1.48	0.01	-
β -(L)-fenilalanina	1.5	0.01	-
Trietilamina	0.0225	0.00022	0.031
Tolueno	130.05	1.4135	150

El producto obtenido se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 67

ESPECTRO No. 13

Espectroscopía I.R. (cm⁻¹)

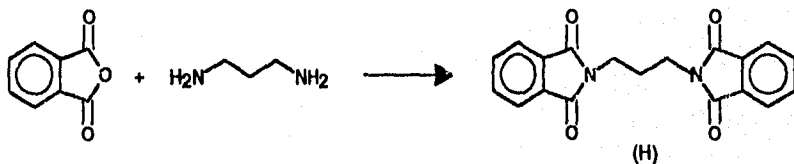
3064	C-H insaturado
3000-2500	O-H, ácido
2887	C-H saturado
2000-2660	aromático
1772	carbonilo de ácido
1716	carbonilo de amida

ESPECTRO No. 14

Espectroscopía de RMN- H^1

Hd	9.55 ppm	hidrógeno del ácido carboxílico; señal de singulete; 1H
He	7.97 ppm	hidrógenos del heterociclo en posición <i>orto</i> ; señal de doblete; 2H
Hf	7.53 ppm	hidrógenos del heterociclo en posición <i>meta</i> ; señal de doblete; 2H
Hg	7.13 ppm	hidrógenos del anillo aromático en posición <i>orto</i> ; señal de doblete; 2H
Ha	7.00 ppm	hidrógenos del anillo aromático en posición <i>meta</i> y <i>para</i> ; señal de doblete; 3H
Hc	3.30 ppm	hidrógeno del carbono unido al nitrógeno; señal de triplete; 1H
Hb	2.55 ppm	hidrógenos del metileno pegado al anillo aromático; señal de doblete; 2H

Una vez que se estableció la técnica, se llevó a cabo la síntesis del 1,3-bis(ftaleimida)etano (H) a partir del anhídrido ftálico y del 1,3-diaminopropano, utilizando nuevamente como disolvente tolueno y como catalizador la trietilamina, (Esquema No. 68). Las cantidades de los reactivos utilizados en esta reacción se muestran en la tabla No. 8.



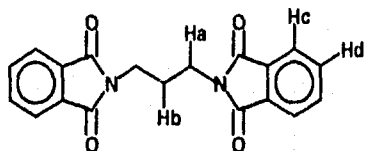
ESQUEMA No. 68

TABLA No. 8.

Reactivo	g.	moles	ml.
Anhídrido ftálico	1.48	0.01	-
1,3-Diaminopropano	0.37	0.005	0.42
Trietilamina	0.022	0.00022	0.031
Tolueno	130.05	1.4135	150

Con las cantidades de los reactivos ya mencionadas en la tabla No. 8, y en presencia de tolueno como disolvente, y bajo una agitación magnética vigorosa, esta reacción se llevó a cabo en un tiempo de 16 hr. de calentamiento a reflujo, obteniendo el 1,3-Bis(ftaleimida)-etano (H), el cual se recristalizó de metanol. Este compuesto presenta un punto de fusión de 208-210 °C, y el cual se obtuvo con un rendimiento del 34%

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:



ESQUEMA No. 69

ESPECTRO No. 15

Espectroscopía de I.R. (cm⁻¹)

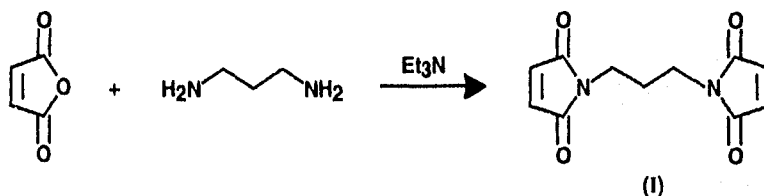
3080-3020	C-H insaturado
3080	aromático
3000-2800	C-H saturado
2000-1660	aromático
1690	carbonilo de amida
1458	C-H saturado
1382	C-H saturado
1348	N-H, amina

ESPECTRO No. 16

Espectroscopía de RMN- ^1H

- Hc 7.20 ppm hidrógenos del anillo aromático en posición *orto*; señal de doblete; 4H
Hd 6.97 ppm hidrógenos del anillo aromático en posición *meta*; señal de doblete; 4H
Ha 2.25 ppm hidrógenos de los metilenos unidos a los nitrógenos del heterociclo; señal de triplete; 4H
Hb 1.25 ppm hidrógenos del metileno; señal de quintuplete; 2H

Puesto que la reacción ya se dominaba, se procedió a efectuar la síntesis del 1,3-Bis(maleimida)etano (I), utilizando anhídrido maleíco y el 1,3-diaminopropano, en una relación molar (2:1), utilizando como catalizador la trietilamina y como disolvente el tolueno. Esta síntesis se presenta en el Esquema No. 70.



ESQUEMA No. 70

El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, y al llevar a cabo esta reacción, al calentar a reflujo utilizando una trampa de Dean-Stark, se formaba una mezcla chiclosa que al ir aumentando el tiempo, pasaba a formar un sólido en el seno de la reacción. Este sólido se aisló por filtración y se le realizó una cromatografía en capa fina, a través de la cual se determinó que la reacción no siguió el camino deseado, ya que presentaba una mezcla compleja de compuestos. Además, en la trampa de Dean-Stark no se observó el desprendimiento de agua, lo cual indicó que dentro de los compuestos formados que se veían en la placa de cromatografía en capa fina, no se encontraba el producto que se esperaba. El calentamiento a reflujo, se continuó por 48 hrs pero la reacción no procedió.

Por esta razón se decidió cambiar la catálisis básica por una ácida, pero la reacción se comportó igual que con la catálisis básica. En base a estos resultados se decidió cambiar la técnica. Debido a que con con la técnica anterior no se alcanzaba la solubilidad total de los reactivos, para que la reacción fuera en una sola fase, se penso en cambiar el disolvente (tolueno por benceno) y emplear una agitación mas vigorosa y eficiente, para que hubiera una mayor superficie de contacto y favorecer de esta manera la reacción. Las cantidades utilizadas de los reactivos para esta reacción, se presentan en la tabla No. 9.

TABLA No. 9

Reactivo	g.	moles	ml.
Anhídrido maleíco	5.096	0.052	-
1,3-Diaminopropano	1.85	0.025	0.48
Acido sulfúrico	1.84	0.0187	1.0
Benceno	131.85	1.69	150

Para la síntesis de este compuesto se siguió la técnica que se en la parte experimental. Esta reacción se llevó a cabo con un tiempo de calentamiento de reflujo de 29 h. a través de la cual se obtuvo un sólido blanco, el cual presentó un punto de fusión de 168-170 °C. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 30%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 17

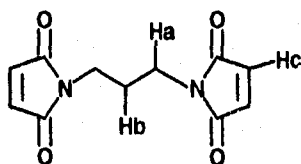
Espectroscopía de I.R. (cm⁻¹)

3080-3000 C-H insaturado

3000-2800 C-H saturado

1610 carbonilo de amida

1378 C-H saturado



ESQUEMA No. 71

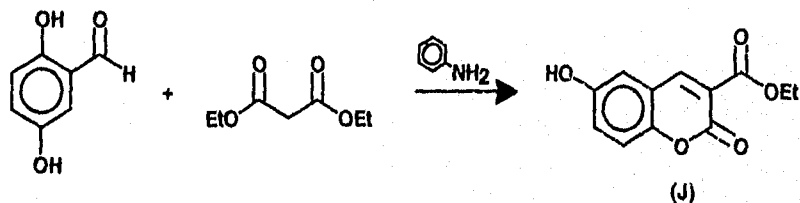
ESPECTRO No. 18

Espectroscopía de RMN-H¹

Hc	7.08 ppm	hidrógenos del heterociclo, señal de singlete; 4H
Ha	2.25 ppm	hidrógenos de los metilenos unidos a los nitrógenos; señal de triplete; 4H
Hb	1.25 ppm	hidrógenos del metileno; señal de quintuplete; 2H

3.4 SINTESIS DE LA 3-ETOXICARBONIL-6-HIDROXICUMARINA (J)

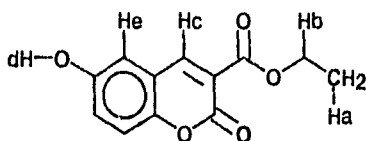
Se ha reportado la obtención de la 3-etoxicarbonil-6-hidroxicumarina a través de la reacción de Knoevenagel (Esquema No. 72), utilizando el malonato de dietilo ó bien el ácido malónico como compuesto con un grupo metileno activo, y el 2,5-dihidroxibenzaldehído, en presencia de la anilina como catalizador.



ESQUEMA No. 72

Para llevar a cabo la síntesis de este compuesto, se hizo reaccionar el 2,5-dihidroxibenzaldehído con malonato de dietilo, en presencia de anilina como catalizador. El compuesto crudo se obtuvo con un rendimiento del 95%. Su purificación se llevó a cabo por recristalización con etanol, obteniéndose un compuesto puro con un punto de fusión de 192 °C, y con un rendimiento del 87%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.



ESQUEMA No. 73

ESPECTRO No. 19

Espectroscopía I.R. (cm⁻¹)

3200-3500 banda correspondiente a la vibración del enlace O-H

3080 C-H saturado

2930-2980 sobretonos de C-H Saturado

1746 banda larga y fina debida al enlace C=O

1672-1572 C=C insaturado

1440-1380 C-H insaturado

1180 de la vibración R-CO-OR

ESPECTRO No. 20

Espectroscopía R.M.N.-¹H

Hd 9.9 ppm hidrógeno del OH; señal singulete ancho; 1H.

Hc 8.6 ppm hidrógeno en posición 4; señal de singulete; 1H.

He 7.1-7.4 ppm hidrógenos del anillo aromático; señal multiplete; 3H.

Hb 4.3 ppm hidrógeno del metileno del ester; señal de cuadruplete; 2H.

Ha 1.3 ppm hidrógenos del metilo del ester; señal de triplete; 3H.

3.5 SINTESIS UTILIZANDO COMO FUENTE DE ENERGIA LAS MICROONDAS

Una vez que se establecieron las condiciones de reacción por el método tradicional, se procedió a efectuar la síntesis utilizando las microondas como fuente de energía. Para esto se empleó cada una de las técnicas que se describen en la parte experimental para cada uno de los compuestos sintetizados.

En la tabla No. 10, se muestran los resultados obtenidos al llevar a cabo la reacción, utilizando el método, clásico o tradicional y la irradiación con las microondas.

TABLA No. 10.

COMPUESTO SINTETIZADO	MICROONDAS		CLÁSICO	
	tiempo	Rend.	tiempo	Rend.
3,5-dietoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	15 s	70 %	3 n	48 %
3,5-dietoxicarbonil-4-(3'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	15 s	85 %	3 h	95 %
3,5-dietoxicarbonil-4-(4'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	15 s	43 %	3 h	30 %
3,5-dietoxicarbonil-4-(2'-toluil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	2 min	70 %	34 h	80 %
3,5-dietoxicarbonil-4-(3'-toluil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	2 min	80 %	34 h	98 %
3,5-dietoxicarbonil-4-(4'-toluil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	2 min	50 %	34 h	40 %
N-Italil-β-(L)-fenilalanina	16 min	descomp.	40 h	57 %
1,3-bis(ftaleimida)-propano	14 min	polim.	16 h	34 %
1,3-bis(maleimida)-propano	9 min	polim.	29 h	30 %
3-etoxycarbonil-6-hidroxicumarina	8 min	90 %	2 h	95 %

En esta tabla podemos observar como disminuyen los tiempos de reacción cuando se utiliza como fuente de energía las microondas y que en algunos de los casos se incrementa su rendimiento, como con los compuestos 3,5-dietoxicarbonil-4-(4'-

toluol)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y 3,5-dietoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Con respecto a maleimidas y a las ftalimidas, el método de las microondas no funcionó. De acuerdo a lo descrito en la literatura, en la reacción de esterificación, la irradiación con microondas no presentó un efecto positivo en cuanto al rendimiento de la misma. Si tomamos en cuenta que en la reacción de esterificación hay desprendimiento de agua, y en la reacción de formación de las imidas (derivados de la ftalimida y de la maleimida) también hay desprendimiento de agua, todo parece indicar que en este tipo de reacciones las microondas no funcionan, posiblemente por las altas presiones que se generan dentro del matraz de reacción, lo cual impide que se elimine el agua del seno de la mezcla de reacción. Los productos obtenidos en estas reacciones fueron polímeros, los cuales se pueden explicar en base a la reactividad de la doble ligadura presente dentro de la estructura de la maleimida, ya que la reacción de polimerización es característica de un alqueno.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos que se emplearon como materias primas para la síntesis de los diferentes compuestos obtenidos fueron de grado reactivo (Merck y Aldrich) y los disolventes utilizados para las recristalizaciones de grado técnico, y los cuales se purificaron en el laboratorio.

Tanto la pureza de los reactivos, como el avance de la reacción, se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina, utilizando placas de sílica gel 60F254, con soporte de vidrio ó con soporte de aluminio, y como reveladores la luz ultravioleta y/o vapores de yodo.

Los espectros de infrarrojo (I.R.), se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1600 serie FTIR, en pastilla de KBr, y las frecuencias se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN- ^1H fueron determinados en un espectrofotómetro Varian modelo EM390 de 90 Mhz, usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolventes CDCl_3 ó etanol deuterado. El desplazamiento químico (δ), se expresa en partes por millón (ppm), relativas al TMS.

4.1 SINTESIS POR EL METODO TRADICIONAL

4.1.1 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebig con juntas esmeriladas 14/20, se colocan 5.1 ml. (5.2 g, 0.04 mol) de acetoacetato de etilo y 3.0 g. (0.02 mol) de 3-

nitrobenzaldehído. Bajo una agitación magnética vigorosa se agregaron 6.2 ml. (5.6 g, 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g, 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 3 h. Al término de este tiempo se suspendió el calentamiento e inmediatamente se vierte en un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 7.3 g. de cristales de color amarillo. El producto se recrystaliza en etanol, obteniendo 7.053 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 155-160 °C, El producto se obtuvo con un rendimiento del 95 %.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 3

IR (ν, cm^{-1}): 3344, 3000-2800, 1600-1450, 788 y 704, 1704, 1300,
3096, 1214.

ESPECTRO No. 4

RMN- ^1H : 7.57 ppm, 5.00 ppm (singulete), 4.05 ppm (cuadruplete),
1.25 ppm (triplete), 2.33 ppm (singulete), 6.1 ppm (singulete).

4.1.2 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebigs con juntas esmeriladas 14/20, se coloca 5.1 ml. (5.2 g., 0.04 mol) de acetoacetato de etilo y 3.0 g. (0.02 mol) de 2-nitrobenzaldehído. Bajo una agitación magnética vigorosa, se agregaron 6.2 ml. (5.6 g., 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g., 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 3 h. Al término de este tiempo, se suspendió el calentamiento y en caliente se vierte en un vaso de precipitados que

contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 4.0 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 3.6 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 75-76 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento del 48%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 1

IR (v.cm^{-1}): 3000-2880, 3000-3080, 1600-1450, 1699, 1306, 3328, 1212, 1676.

ESPECTRO No. 2

RMN- ^1H : 7.45 ppm (multiplete), 4.80 ppm (singulete), 4.05 ppm (cuadruplete), 1.25 ppm (triplete), 2.35 ppm (singulete), 5.75 ppm (singulete).

4.1.3 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPIDINA.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebigs con juntas esmeriladas 14/20, se coloca 5.1 ml. (5.2 g., 0.04 mol) de acetoacetato de etilo y 3.0 g. (0.02 mol) de 4-nitrobenzaldehído. Bajo una agitación magnética vigorosa, se agregaron 6.2 ml. (5.6 g., 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g., 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 3 h. Al término de este tiempo, se suspendió el calentamiento y en caliente se vierte en un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 2.8 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 2.2 g. de cristales del mismo color, y los cuales presentan un punto de fusión de 118-120 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento del 30%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 5

IR (ν, cm^{-1}): 3000-2880, 3000-3080, 1488, 1600-1450, 826, 3380, 1700, 1302.

ESPECTRO No. 6

RMN- ^1H : 7.63 ppm (multiplete), 5.00 ppm (singulete), 4.03 ppm (cuadruplete),
1.20 ppm (triplete), 2.30 ppm (singulete), 5.95 ppm (singulete).

4.1.4 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebig con juntas esmeriladas 14/20, se coloca 6.0 ml. (6.5 g., 0.05 mol) de acetoacetato de etilo y 2.9 ml. (3.0 g., 0.025 mol) de 2-tolualdehído. Bajo una agitación magnética vigorosa, se agregaron 6.2 ml. (5.6 g., 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g., 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 34 h. Al término de este tiempo, se suspendió el calentamiento y en caliente se vierte en un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 7.2 g. de cristales de color amarillo. El producto se recrystaliza en etanol, obteniendo 6.86 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 100-102 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento del 80%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 7

IR (ν, cm^{-1}): 3000-2880, 3080-3020, 3100-3000, 2000-1660, 774, 1698, 1300,
3356, 1650 y 1484, 120.

ESPECTRO No. 8

RMN-H¹: 7.0 ppm (multiplete), 4.93 ppm (singulete), 4.09 ppm (multiplete), 1.22 ppm (triplete), 2.33 ppm (singulete), 5.63 ppm (singulete), 2.26 ppm (singulete).

4.1.5 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebig con juntas esmeriladas 14/20, se coloca 6.0 ml. (6.5 g., 0.05 mol) de acetoacetato de etilo y 2.9 ml. (3.0 g., 0.025 mol) de 3-tolualdehído. Bajo una agitación magnética vigorosa, se agregaron 6.2 ml. (5.6 g., 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g., 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 34 h. Al término de este tiempo, se suspendió el calentamiento y en caliente se vierte en un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 8.6 g. de cristales de color amarillo. El producto se recrystaliza con etanol, obteniendo 8.4 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 128-130 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento del 98%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 11

IR (ν, cm^{-1}): 3000-2800, 3101, 3100-300, 2000-1660, 710, 1690 y 1298, 3354, 1650 y 1482, 1200 y 1116.

ESPECTRO No. 10

RMN-H¹: 6.98 ppm (multiplete), 4.92 ppm (singulete), 4.06 ppm (multiplete),

1.20 ppm (triplete), 2.31 ppm (singulete), 5.67 ppm (singulete), 2,26 ppm (singulete).

4.1.6 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20) y al cual se adaptó un refrigerante de Liebig con juntas esmeriladas 14/20, se coloca 6.0 ml. (6.5 g., 0.05 mol) de acetoacetato de etilo y 2.9 ml. (3.0 g., 0.025 mol) de 4-tolualdehído. Bajo una agitación magnética vigorosa, se agregaron 6.2 ml. (5.6 g., 0.16 mol) de hidróxido de amonio y 20 ml. (15.8 g., 0.3 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos la disolución fue total, y la mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar el reflujo, el cual se mantuvo por 34 h. Al término de este tiempo, se suspendió el calentamiento y en caliente se vierte en un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 4.1 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 3.43 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 90.92 °C, y el producto de esta reacción se obtuvo con un rendimiento del 40%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 11

IR (ν, cm^{-1}): 3000-2800, 3080-3020, 3100-3000 1600-1450, 786, 1690, 1300, 3558, 1652.

ESPECTRO No. 12

RMN- ^1H : 7.08 ppm (multiplete), 4.92 ppm (singulete), 4.08 ppm (cuadruplete), 1.21 ppm (triplete), 2.30 ppm (singulete), 5.70 ppm (singulete), 2.25 ppm (singulete).

4.1.7 SINTESIS DE N-FTALIL-L-β-FENILALANINA

Para la síntesis de este compuesto en condiciones normales, se utilizó un matraz de 500 ml. con tres bocas (juntas esmeriladas 24/40), en el cual se agregó 1.48 g. (0.01 mol) de anhídrido ftálico en 150 ml. (130 g., 1.41 mol) de tolueno, 1.5 g. (0.01 mol) de la β-(L)-fenilalanina y una gota de anilina. En este matraz se colocó un refrigerante en posición de reflujo y una trampa de Dean-Stark y en la tercera boca se colocó un tapón de vidrio esmerilado. Bajo una agitación magnética vigorosa, se calentó la mezcla de reacción a reflujo, por un tiempo de 40 h. Una vez que se termina este tiempo, se elimina el disolvente por destilación y el residuo sólido se lava con una solución de agua/ácido para quitar las sales solubles que pudiera contener de este compuesto. Se obtuvieron 1.47 g. de producto crudo, el cual al ser recristalizado con etanol se obtuvieron 1.29 g. de compuesto puro, lo que corresponde al 57 % de rendimiento. Este compuesto presenta un punto de fusión de 176-179 °C.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 13

IR (ν, cm^{-1}): 3064, 2887, 2000-2660, 3000-2500, 1772, 1716.

ESPECTRO No. 14

RMN- ^1H : 7.00 ppm (doblete), 2.55 ppm (doblete), 3.30 ppm (tripleto), 9.55 ppm (singuleto), 7.97 ppm (doblete), 7.53 ppm (doblete), 7.13 ppm (doblete).

4.1.8 SINTESIS DE 1,3-BIS(FTALEIMIDA)-PROPANO

Para la síntesis de este compuesto, se utilizó un matraz de 500 ml. con tres bocas (juntas esmeriladas 24/40), en el cual se agregó 1.48 g. (0.01 mol) de anhídrido

ftalico en 150 ml. (130 g., 1.41 mol) de tolueno, 0.42 ml. (0.37 g., 0.005 mol) de 1,3-diaminopropano y una gota de anilina. En este matraz se colocó un refrigerante en posición de reflujo y una trampa de Dean-Stark y en la tercera boca se colocó un tapón de vidrio esmerilado. Bajo agitación mecánica, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por un tiempo de 16 h. Una vez que terminó este tiempo, se eliminó el disolvente por destilación quedando un residuo sólido, el cual se lava con una solución de agua/ácido para quitar las sales solubles que pudiera contener de este compuesto. Del producto crudo se obtienen 1.4 g., el cual al ser recristalizado con metanol, permite obtener 1.12 g de compuesto puro, lo que corresponde a un rendimiento del 34 %. Este compuesto presenta un punto de fusión de 208-210 °C.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 15

IR(ν, cm^{-1}): 3000-2800, 1458, 1382, 3080, 2000-1660, 1348, 1690.

ESPECTRO No. 16

RMN- ^1H : 2.25 ppm (triplete), 1.25 ppm (quintuplete), 7.20 ppm (doblete),
6.97 ppm (doblete).

4.1.9 SINTESIS DE 1,3-BIS(MALEIMIDA)-PROPANO

En un matraz de tres bocas de 500ml., con tres bocas (juntas esmeriladas 24/40), provisto con agitación mecánica y con una trampa de Dean Stark, tapón de vidrio esmerilado y refrigerante, se colocaron 5.096 g. (0.052 mol) de anhídrido maleico en 50 ml. (43.95 g., 0.56 mol) de benceno y se agitó la mezcla de reacción hasta lograr una solución homogénea. Posteriormente se agregó lentamente una solución con 0.48 ml. (1.85 g., 0.025 mol) de la 1,3-diaminopropano en 50 ml. (43.95 g., 0.56 mol) de benceno, manteniendo una agitación constante. En el sistema se formó casi de inmediato una suspensión y se continuó la agitación por 20 minutos más, para asegurarnos que terminaran de reaccionar los reactivos utilizados. Al finalizar este tiempo, en el seno de la reacción se formó un precipitado blanco. Posteriormente se agregó una solución que de 1ml. (1.84 g., 0.0187 mol) de ácido sulfúrico en 50 ml. (43.95 g., 0.56 mol) de benceno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, el cual se mantuvo hasta que se formó una solución y en el transcurso de la reacción se observó en la trampa de Dean-Stark el desprendimiento de la cantidad de agua que se esperaba obtener de la reacción, lo cual nos indicó que se había llevado a cabo la misma, lo cual sucedió en un tiempo de calentamiento a reflujo de 29 h., al final del cual se formó un precipitado blanco. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua fría, obteniendo de esta manera 3.65 g de producto puro. Este compuesto presenta un punto de fusión de 168-170 °C y se obtuvo con un rendimiento del 30%. Esta reacción también fue seguida por cromatografía en capa fina.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas:

ESPECTRO No. 17

IR (ν, cm^{-1}): 3000-2800, 1378, 3080-3000, 1610.

ESPECTRO No. 18

RMN- ^1H : 2.25 ppm (triplete), 1.25 ppm (quintuplete), 7.08 ppm (singulete).

4.1.10 SINTESIS DE LA 3-ETOXICARBONIL-6-HIDROXICUMARINA

SINTESIS DE KNOEVENAGEL

En un matraz de fondo redondo de 50 ml., con una boca (junta esmerilada 14/20), y con un refrigerante de Liebig con juntas esmeriladas 14/20, se colocó 1 g. de 2,5-dihidroxibenzaldehído y 4 ml. de malonato de dietilo con tres gotas de anilina. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se mantuvo a esa temperatura por 2 h. Al término de éste tiempo, se suspende el calentamiento y se deja enfriar hasta que se separa de la mezcla de reacción un producto sólido, el cual se aisló por filtración, obteniéndose 0.826 g. del producto crudo. El producto se recristaliza en etanol obteniendo 0.756 g. de cristales amarillos los cuales presentan un punto de fusión de 192 °C y los cuales se obtuvieron con un rendimiento del 87%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 19

IR (ν, cm^{-1}): 3200-3500, 3080, 2930-2980, 1746, 1672-1380, 1440-1380, 1180.

ESPECTRO No. 20

RMN- ^1H : 1.3 ppm (triplete), 4.3 ppm (cuadruplete), 8.6 ppm (singulete), 7.1-7.4 ppm (multiplete), 9.9 ppm (singulete).

4.2 SINTESIS POR EL METODO DE MICROONDAS

4.2.1 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA.

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.5 ml. (0.52 g., 0.004 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 g. (0.002 mol) de 2-nitrobenzaldehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una

vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas doméstico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de reacción, obteniendo 0.6 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 0.5 g. de cristales del mismo color, los cuales presentan un punto de fusión de 118-120 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 70%.

El producto se caracterizó en base a su punto de fusión y su Rf (0.780).

4.2.2 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPYRIDINA

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.5 ml. (0.52 g., 0.004 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 g. (0.002 mol) de 3-nitrobenzaldehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas doméstico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de reacción, obteniendo 0.7 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 0.6 g. de cristales del mismo color, los cuales presentan un punto de fusión de 155-160 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 85%.

El producto se caracterizó en base a su punto de fusión y su Rf (0.768).

4.2.3 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.5 ml. (0.52 g., 0.004 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 g. (0.002 mol) de 4-nitrobenzaldehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas doméstico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 0.5 g. de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en etanol, obteniendo 0.3 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 118-120 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 43%.

El producto se caracterizó en base a su-punto de fusión y su Rf (0.756).

4.2.4 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(2'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.6 ml. (0.61 g., 0.005 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 ml. (0.3 g., 0.0025 mol) de 2-tolualdehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas doméstico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 0.85. g de cristales de color amarillo. El producto se recristaliza en

etanol, obteniendo 0.7 g. de cristales del mismo color, los cuales presentan un punto de fusión de 100-105 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 70%.

El producto se caracterizó en base a su punto de fusión y su R_f (0.756).

4.2.5 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(3'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.6 ml. (0.61 g., 0.005 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 ml. (0.3 g., 0.0025 mol) de 3-tolualdehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas domestico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 0.85 g. de cristales de color amarillo. El producto se recrystaliza en etanol, obteniendo 0.7 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 128-130 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 80 %.

El producto se caracterizó en base a su punto de fusión y su R_f (0.7439).

4.2.6 SINTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-4-(4'-TOLUIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA

En un reactor de teflón de 100 ml. se colocan 0.6 ml. (0.61 g., 0.005 mol) de acetoacetato de etilo y 0.3 ml. (0.3 g., 0.0025 mol) de 4-tolualdehído. Se agregaron 0.6 ml. (0.56 g., 0.016 mol) de hidróxido de amonio y 2 ml. (1.58 g., 0.03 mol) de etanol. Una vez que se agregaron todos los reactivos, la disolución fué total. Este reactor fué colocado en un horno de microondas doméstico de 1.52 KW. Se calentó la mezcla de

reacción por un tiempo de radiación de 15 segundos. Al término de este tiempo se suspende el calentamiento y en caliente se vierte la mezcla de reacción a un vaso de precipitados que contiene una mezcla agua/hielo, para que cristalice la mezcla de la reacción, obteniendo 0.52 g. de cristales de color amarillo. El producto se recrystaliza en etanol, obteniendo 0.4 g. de cristales del mismo color los cuales presentan un punto de fusión de 90-95 °C. El compuesto se obtuvo con un rendimiento del 50%

El producto se caracterizó en base a su punto de fusión y su Rf (0.731).

4.2.7 SINTESIS DE MALEIMIDAS Y DE ALGUNOS DERIVADOS

Para la síntesis de la N-ftalil- β -(L)-fenilalanina, del 1,3-bis(ftaleimida)-propano y del 1,3-bis(maleimida)-propano por el método de microondas se siguió la misma técnica de obtención la cual se describe a continuación.

Los reactivos se trataron como en el método tradicional hasta el punto en que la mezcla de reacción era homogénea, se pasaba una alícuota de esta mezcla al reactor de teflón el cual era irradiado por diferentes tiempos para cada una de las reacciones. Sin embargo no se pudo determinar el tiempo de obtención del producto ya que estos compuestos se descomponían o simplemente formaban una mezcla compleja de productos, los cuales no se lograron aislar para que se pudieran caracterizar.

4.2.8 SINTESIS DE LA 3-ETOXICARBONIL-6-HIDROXICUMARINA

En un reactor de teflón de 100 ml., se colocó 1 g. de 2,5-dihidroxibenzaldehído y 4 ml. de malonato de dietilo con tres gotas de anilina. La mezcla de reacción se irradió por un tiempo de 2 minutos. Al término de éste tiempo, se suspende el calentamiento y se deja enfriar hasta que el producto se separa de la mezcla de reacción por cristalización. El producto se aísla por filtración y del cual se obtuvieron 0.85 g. de la 3-etoxicarbonil-6-hidroxicumarina. El producto se recrystaliza con etanol, obteniendo

0.78 g. de cristales amarillos, los cuales presentan un punto de fusión de 192 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento del 90%.

El producto se caracterizó en base a sus propiedades espectroscópicas.

ESPECTRO No. 19

IR (ν , cm^{-1}): 3200-3500, 3080, 2930-2980, 1746, 1672-1380, 1440-1380, 1180.

ESPECTRO No. 20

RMN- ^1H : 1.3 ppm (triplete), 4.3 ppm (cuadruplete), 8.6 ppm (singulete), 7.1-7.4 ppm (multiplete), 9.9 ppm (singulete).

5. CONCLUSIONES

1) Se llevó a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:

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

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

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

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

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

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

3-etoxicarbonil-6-hidroxicumarina

- 2) En la síntesis de las maleimidias se tuvo que cambiar la técnica descrita en la literatura, utilizando como fuente de energía la tradicional, y gracias al cambio de la técnica se obtuvieron los siguientes compuestos: la N-ftalil- β -(L)-fenilalanina, la 1,2-bis(ftaleimida)propano y la 1,3-bis(maleimida)propano.
- 3) En cuanto a la síntesis por el método de microondas, los resultados fueron favorables al disminuir en todas las reacciones que se llevaron a cabo, el tiempo de reacción. De acuerdo a los resultados obtenidos en algunas reacciones aumentaron sus rendimientos, a demás de disminuir el tiempo de reacción como fue el caso de la 3,5-etoxicarbonil-4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, la 3,5-etoxicarbonil-4-(4'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, y la 3,5-etoxicarbonil-4-(4'-toluil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.
- 4) Por lo que respecta a la síntesis de las maleimidias y las ftalimidias, el método de las microondas no funciona, lo cual podemos atribuir a que en la síntesis de estos compuestos se necesita eliminar agua, y todo parece indicar que con las técnicas actuales, esto no se puede lograr al utilizar esta fuente de energía.
- 5) En base a los resultados obtenidos, podemos concluir que el método de las microondas es una buena alternativa con respecto al método tradicional, pero no es aplicable para todos los tipos de reacciones.

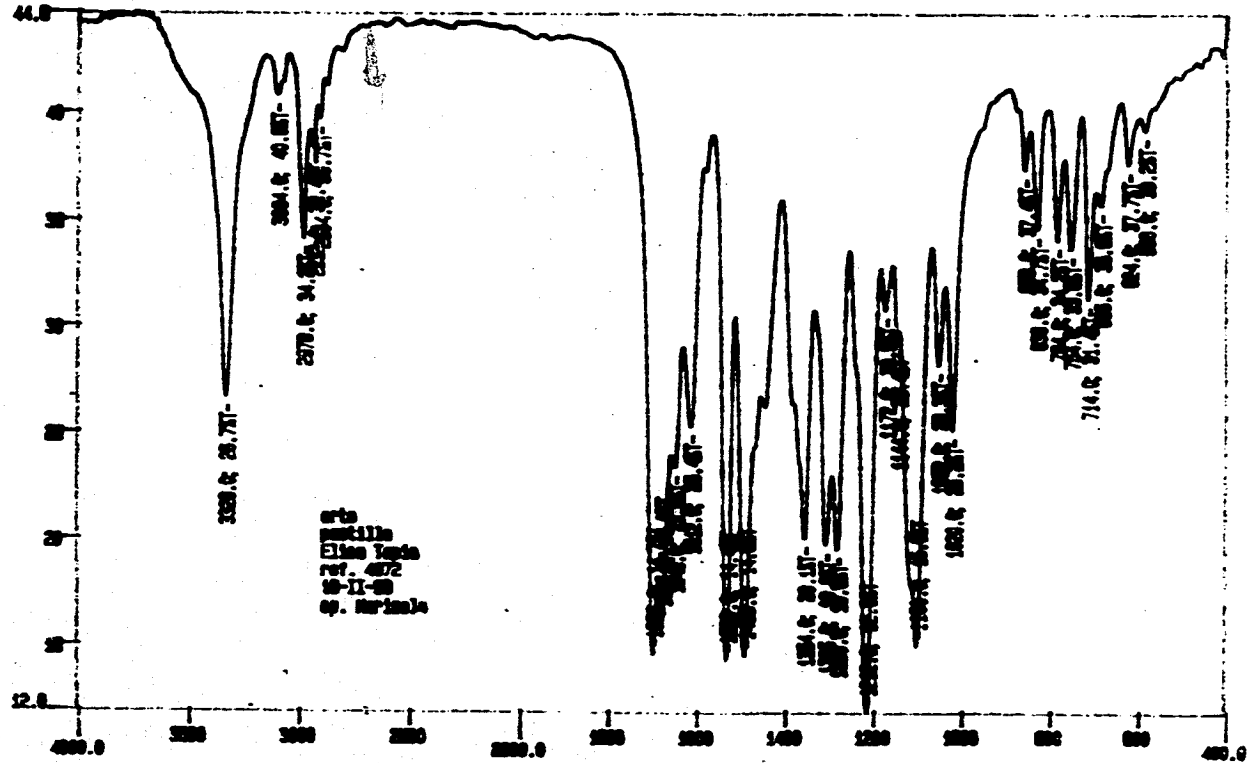
6. BIBLIOGRAFIA

1. A.M. Triggle, E. Snelter y D. J. Triggle, *J. Med. Chem.*, 1980, **23**, 1442.
2. J. E. Arrowsmith, S. Campbell, P. Croee, R. Buges y D. Gardier, *J. Med. Chem.*, 1989, **39**, 562.
3. D. Alker, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2275
4. N. R. Natale, D. J. Triggle, R. Palmer, B. Lefler y W. Edwards, *J. med. Chem.*, 1990, **33**, 2255.
5. S. Goldmann, L. Born, S. Kasd, B. Pittel y M. Scharam, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1413.
6. A. Ashimori, T. Ono. T. Uchida y C. Fukaya, *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, **38**, 2446.
7. G. Marciniak, A. Delgano, G. Leclere, J. Velly, N. Duker y J. Schwartz, *J. Med. Chem.*, 19989, **32**, 1402.
8. E. Palomino, D. Kessel y J. Horwihz, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 622.
9. T. Murakami, E. Shek, E. Pop y N. Bodor, *J. Pharm, Sci.*, 1989, **78**, 732.
10. M. Balogh, *Het. Chim, Acta.*, 1984, **67**, 2270.
11. Moore J. E., and Ward M.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 2414-18.
12. Mc. Carty R. E., Et. al. *The Journal, Of Biological Chemistry.*, 1972, **10**, 3048-51.
13. Farron F., and. Racker E., *Biochemistry.*, 1970, **9**(15), 3829-36.
14. Weiss M. A., and. Mc Carty R., *The Journal Of Biological Chemistry.*, 1977, **22**, 8007-12.
15. Moroney J., and. Mc. Carty. R.E., *The journal Of Biological Chemistry.*, 1980, **22**, 8951-5.
16. Kirt R. E., y Othmer; Of. *Enciclopedia de Tecnología Quimica*. vol. 6 UTHEA Mex. 1966.
17. Theiner, E. T. Pat. U. S. 36259776 C. A. **76**, 131500e.

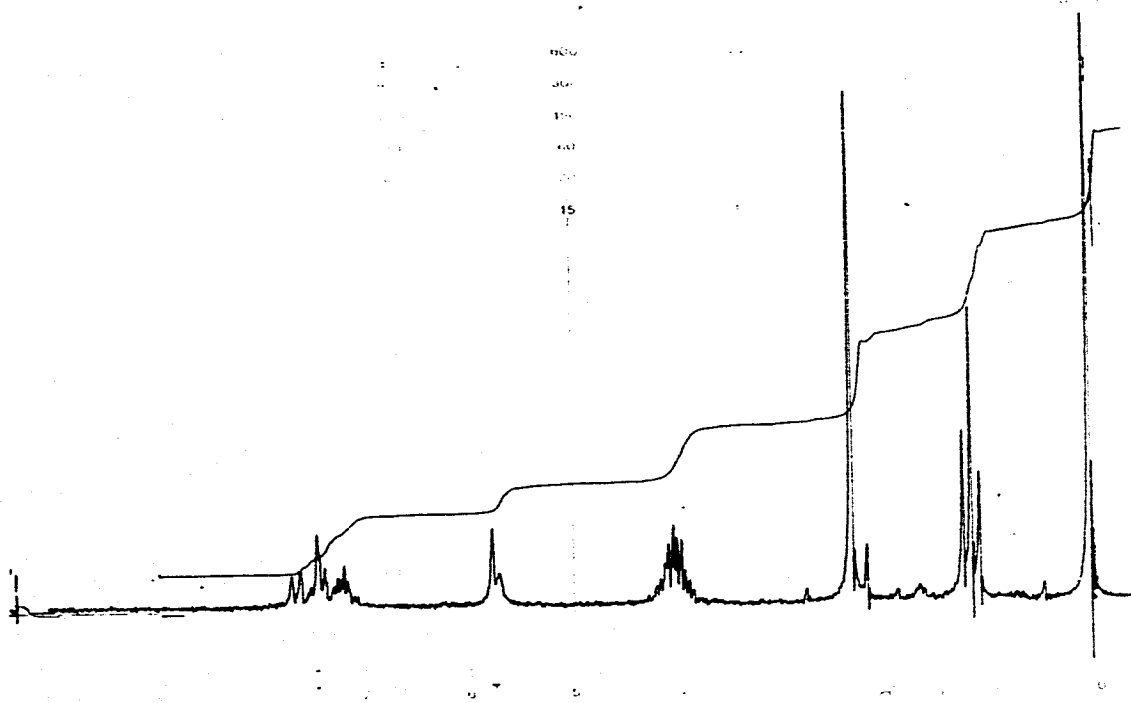
18. Gaines, Thomas B., *J. Of Parasitology.*, 1951, 5, 39.
19. Lioha, Pat. Brit 1252088 C. A., 1972, 76, 34103V.
20. Jord L., *et al, Phytochemistry.*, 1971, 10. C. A. 1972, 77, 164392V.
21. Chatterji U. N., *et al, Biochem. Physiol. Pfln.*, 1971, 42. C. A. 1972, 76,69039f
22. Thornes R. D., *Cancer.*, 1975, 35, 91-92.
23. Rosenberg, S. A. *Medicine.*, May, 1990, 94.
24. A. Hantzsch, *Justus Liebig's Ann Chem.*, 1882, J, 215.
25. By Jerome A. Berson and Earlene Brown; *J. Chem, Soc.*, Received Agust 2 1954, 77, 444
26. B. Loev y K.M. Snader, *J. Org. chem.*, 1965, 30, 1914.
27. T. Chennat y U. Eisner, *J. Chem. Soc. Perkin I.*, 1975, 926.
28. U. Eisner y J. Kuthan, *Chem. Rev.*, 1972, 72, 1.
29. Kwart H., and Burchuk I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3094-7.
30. Berson J. A., and. Swidler R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 74, 2835-6.
31. Tawney P. O, *Et al J. Org. Chem.*, 1960, 25, 56-60.
32. Tawney *et al J. Org. Chem.*, 1961, 26, 15-21.
33. Vail S. L., and Pierd, A. G. Jr. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 391-3.
34. Coleman L. E., Et. al *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 135-6.
35. Silva Portillo Ana Luisa, *Síntesis de maleimidias y bismaleimidias y su aplicación como reactivos de entrecruzamiento*, Tesis de licenciatura, Facultad de Química, U.N.A.M, 1981
36. Setha S. M., and Shah N. M., *Chem. Revs.*, 1945, 36, 1.
37. Jones G., *Org. Reactions.*, 1967, 15, 204.
38. Brown S. A., and *Phytochemistry.*, 1963, 2, 137.
39. Sethna S. M., and Phadke R., *Org. Reactions.*, 1953, 7, 1.
40. Sato K., Amakasu T., and Abe S. *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2971.
41. Sato K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1987, 8, 1753.

42. R. J. Fessenden *Química Orgánica*, Grupo editorial iberoamericana, 1983.
43. Kingston H. M., Jessie L. B., *Introduction to Microwave Sample preparation*, Professional Reference Book. Washington D. C. 1988.
44. Ciegure R. J., Bray T. L., y Duncan, S. M. *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4945.
45. Smith, F. E., y Westaway, K., *J. Educ. Chem.*, 1988, march, 55.
46. R.Geyde, F. Smith, K. Westaway y H. Ak, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 279.
47. Raymond J. Ciegure, Andrew M. Namen, *Tetrahedron Letters.*, 1987, **28** No. 52, 6553-6556.
48. Richard N. Gedye, Frank E. Smith, *Can. J. Chem.*, 1988, **66**, 17-26.
49. Ramón Alajarín, Juan J. Vaquero, José L. García Navío and Julio Alvarez, *Synlett.*, april 1992, 297-298.
50. E. Pretsch; T. Clerc; J. Seibl; W. Simon, Vertix, *Tablas de elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscopicos*, española 1980, Editorial Alhambra, S. A., 176.
51. Alan R. Katritzsky; and Daryl L., *Tetrahedron.*, 1986, **42** No. 20, 5729-5738.
52. Alan K. Bose; and George A. Doldouras, *Organic Synthesis.*, 1957, 973-975.

57

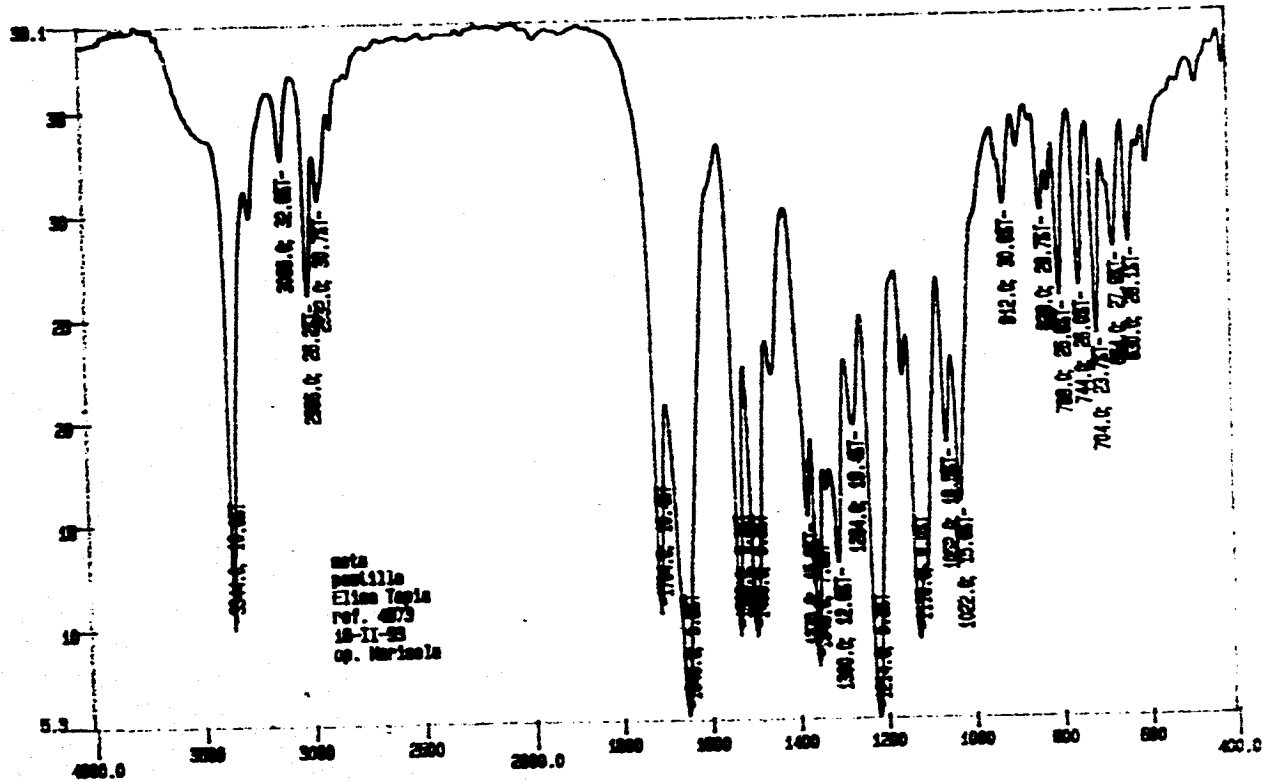


ESPECTRO No. 1



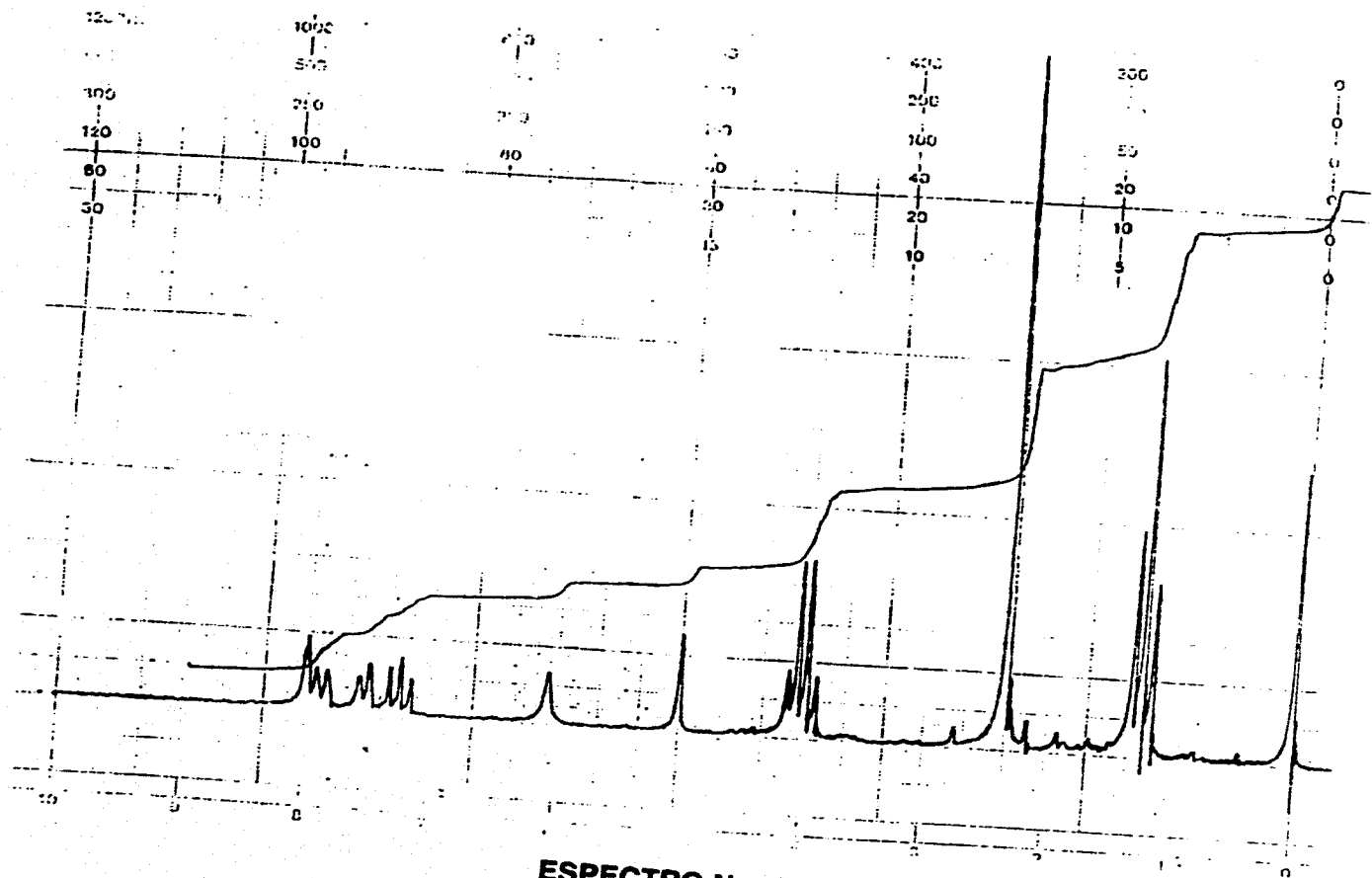
ESPECTRO No. 2

57

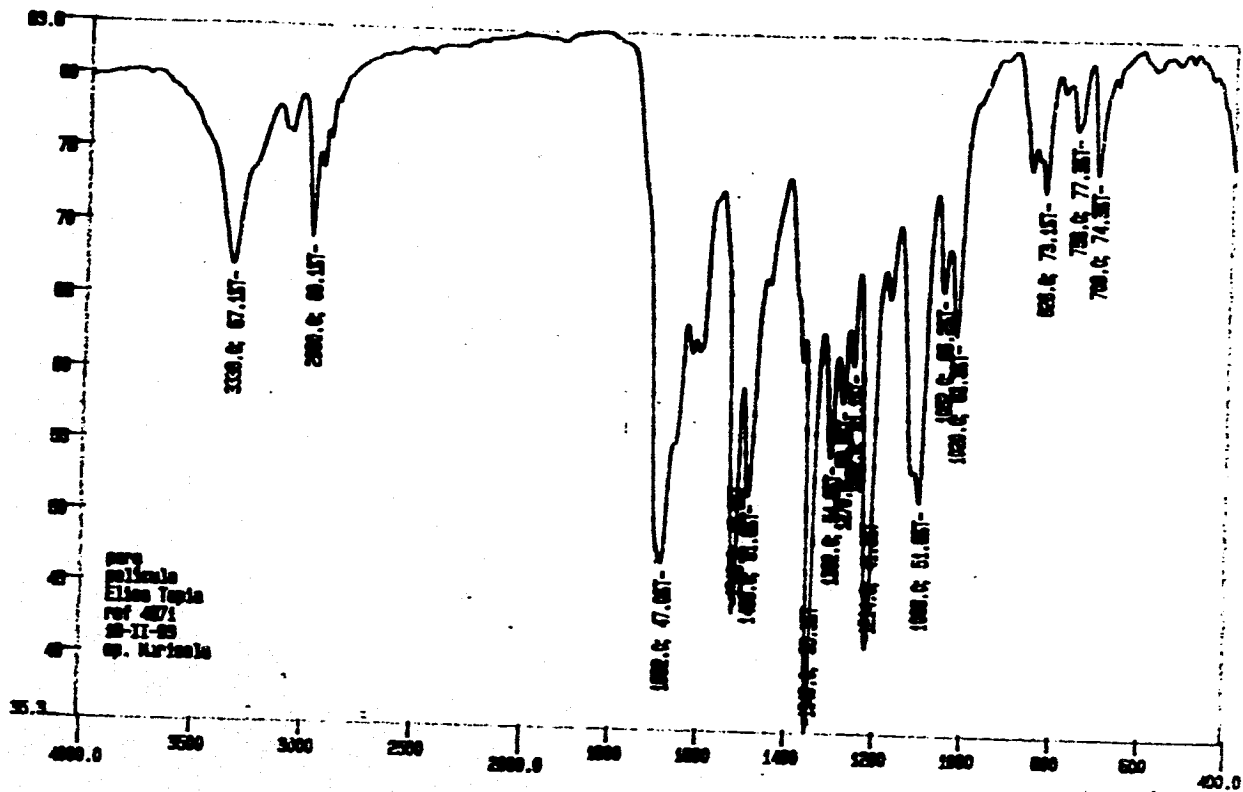


meta
pantalla
Elim Tania
ref. 4873
18-11-95
op. Marina

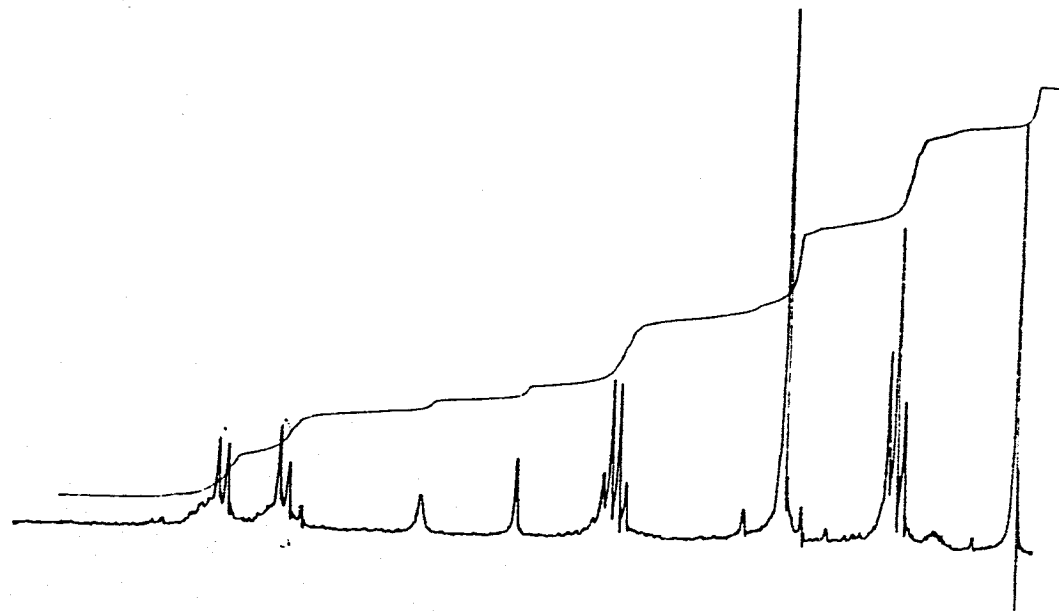
ESPECTRO No. 3



ESPECTRO No. 4

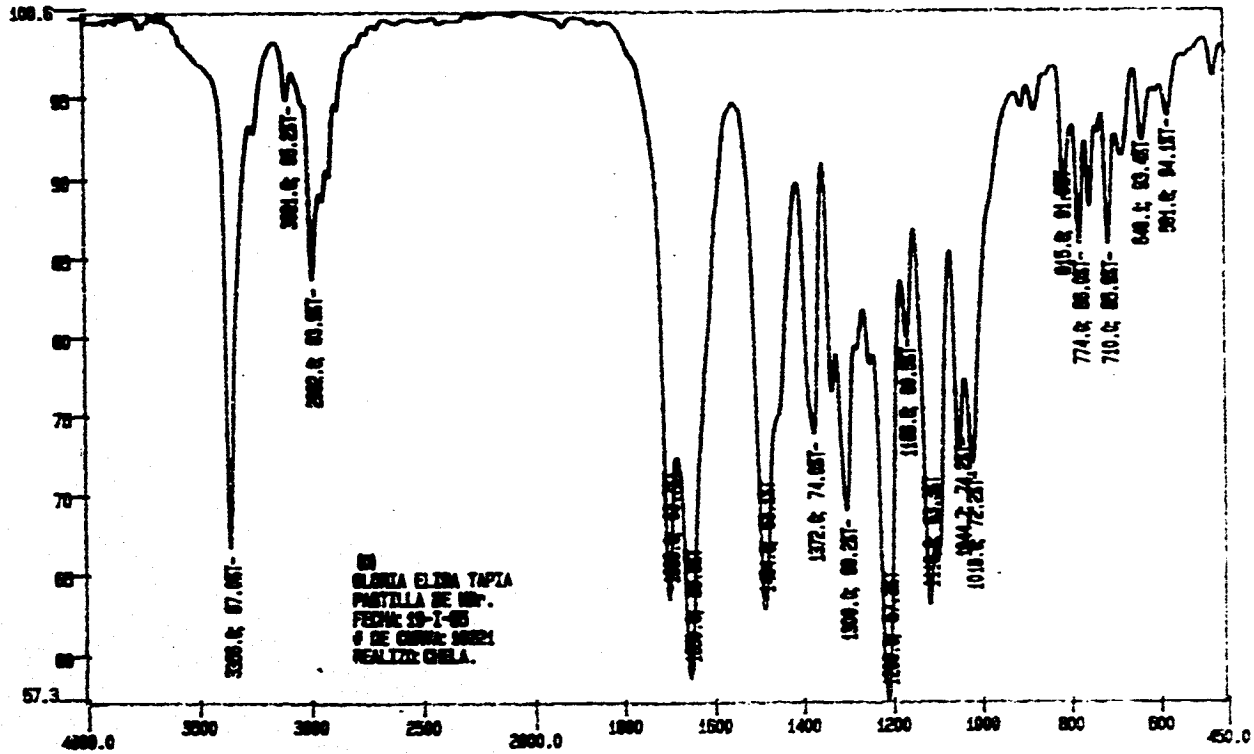


ESPECTRO No. 5



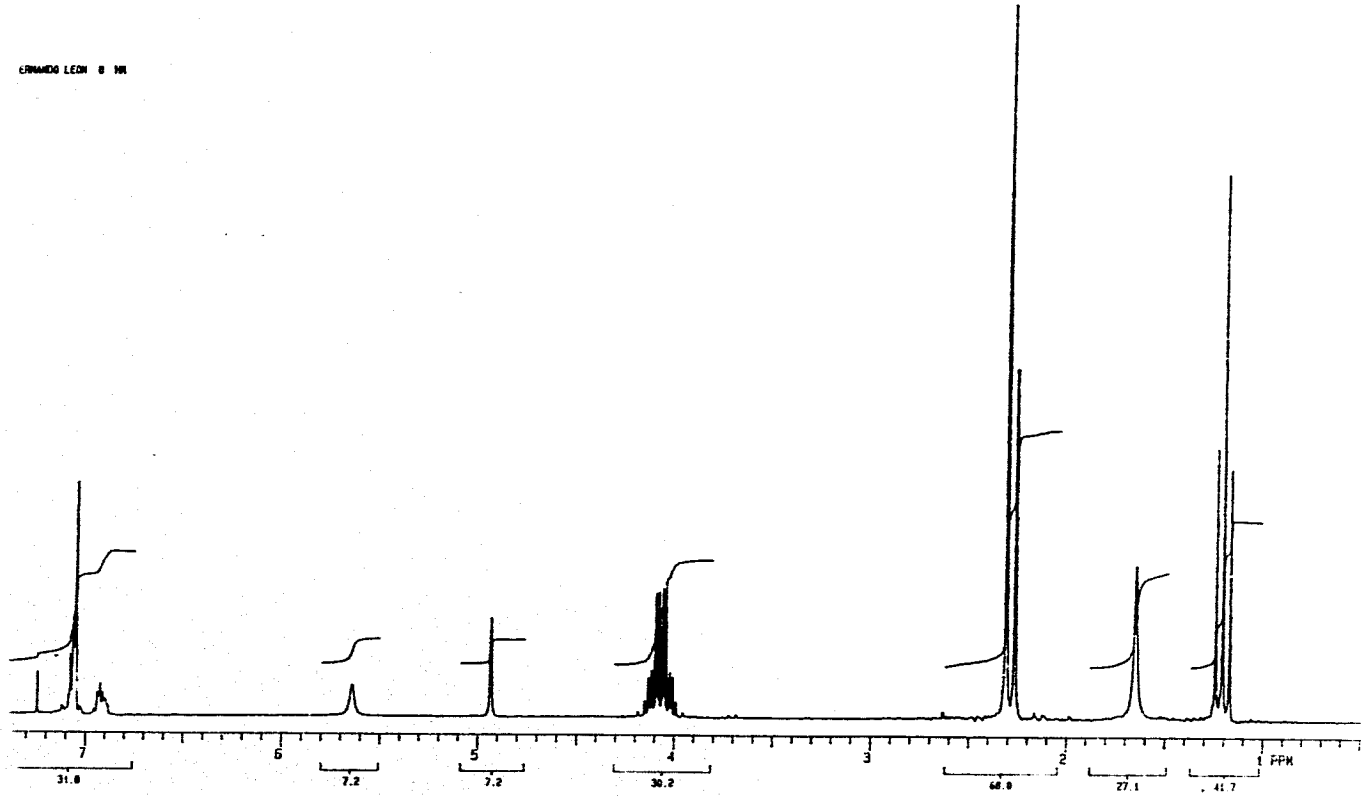
ESPECTRO No. 6

ST



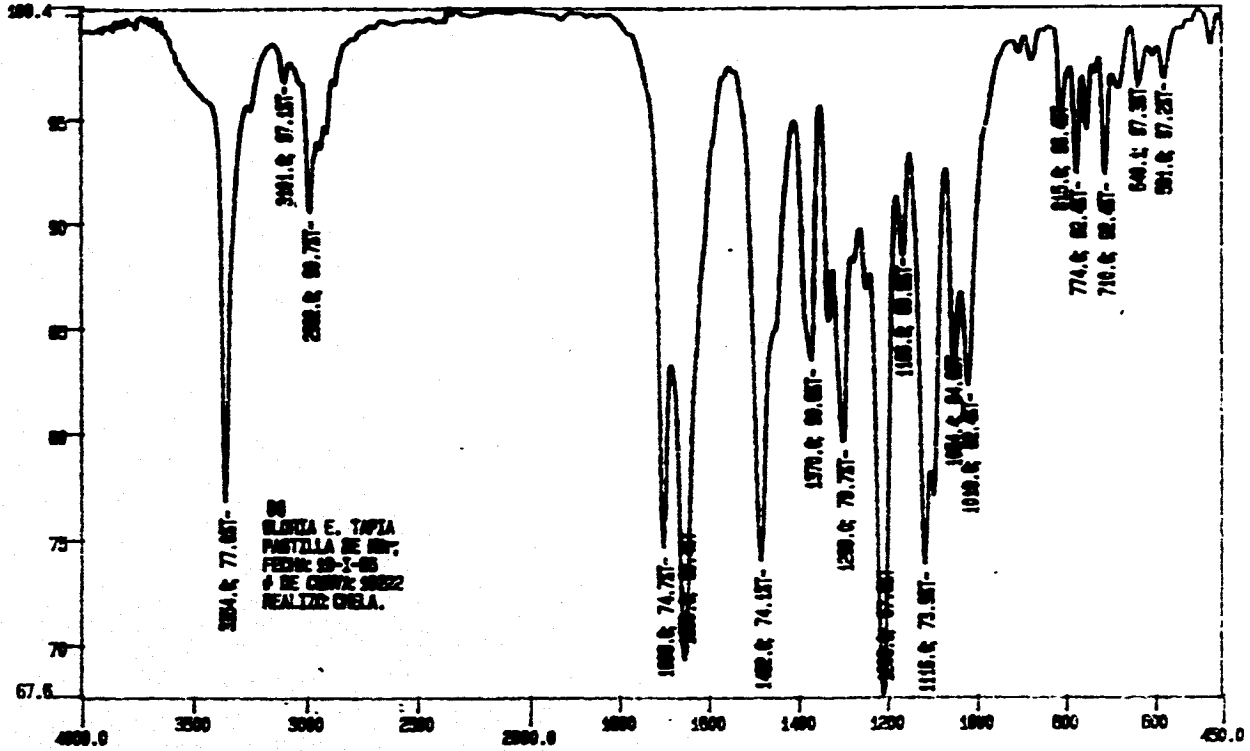
ESPECTRO No. 7

ESPECTRO LEON 8 IN

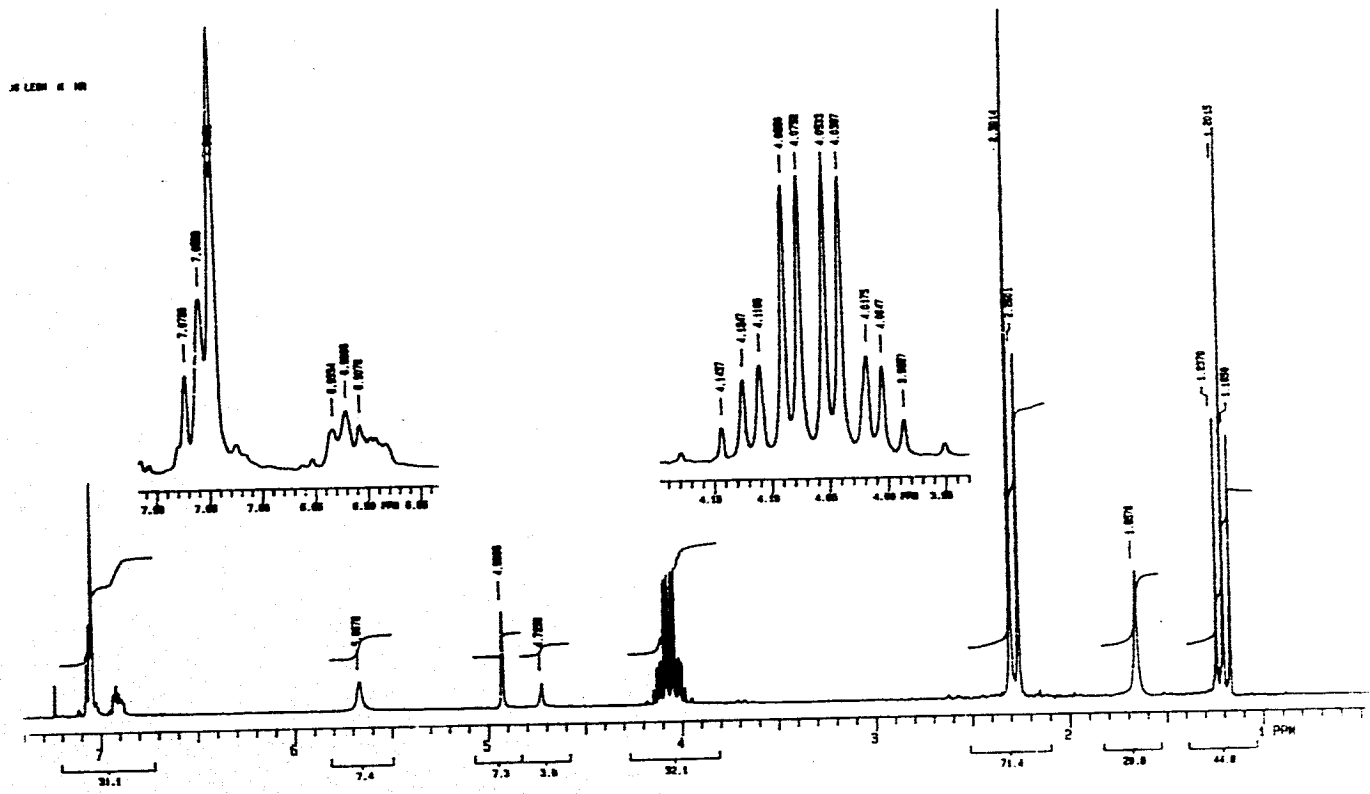


ESPECTRO No. 8

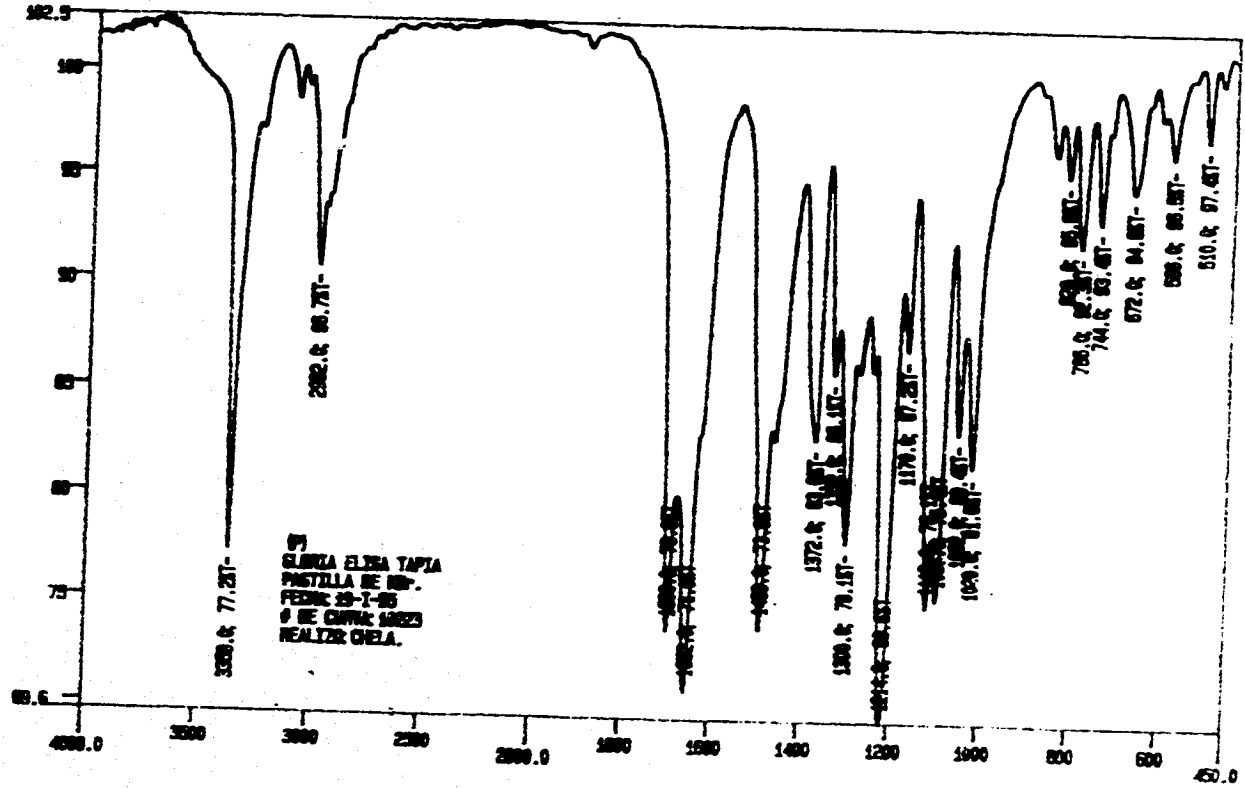
51



ESPECTRO No. 9

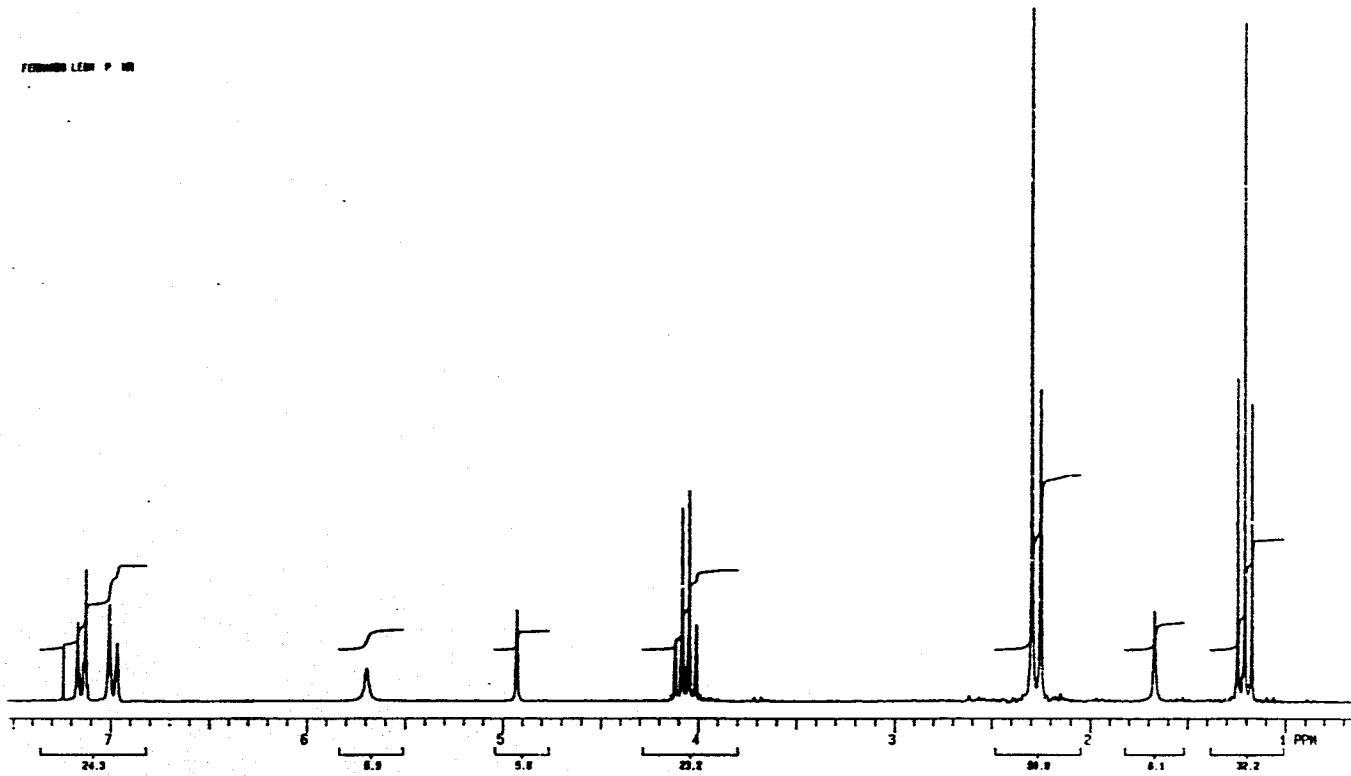


ESPECTRO No. 10



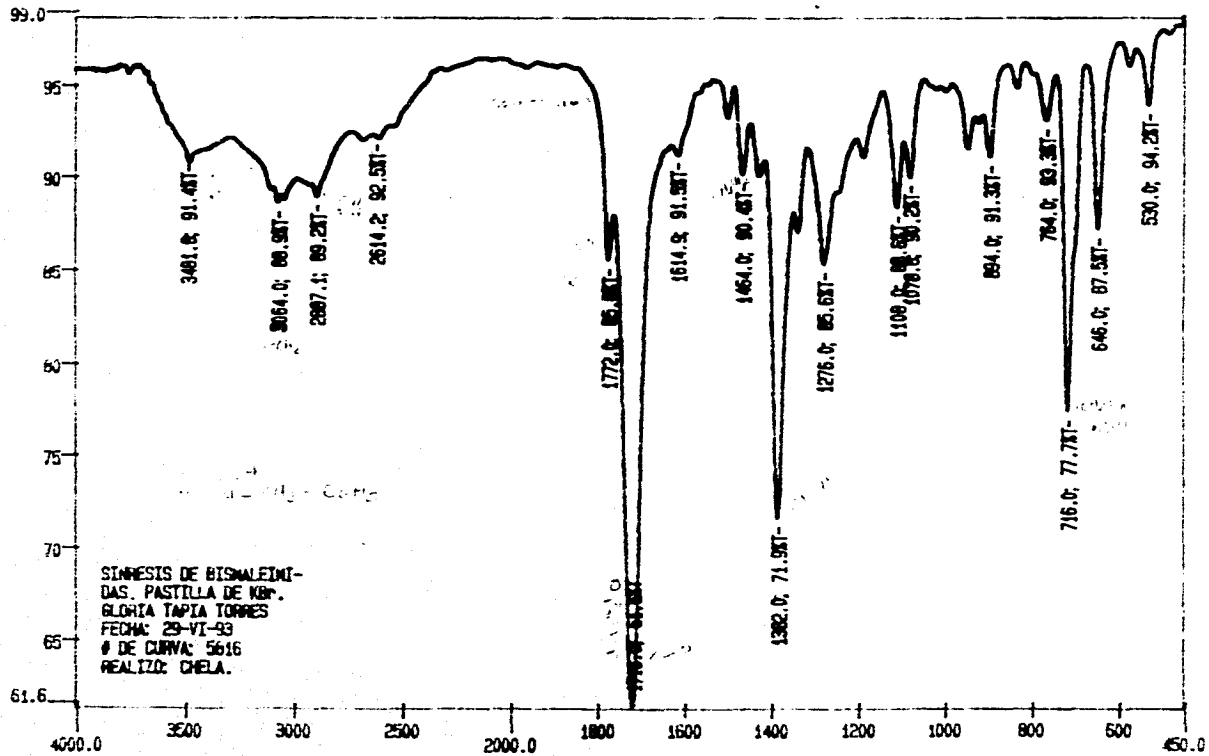
ESPECTRO No. 11

FERRUGINO LEM P. 10



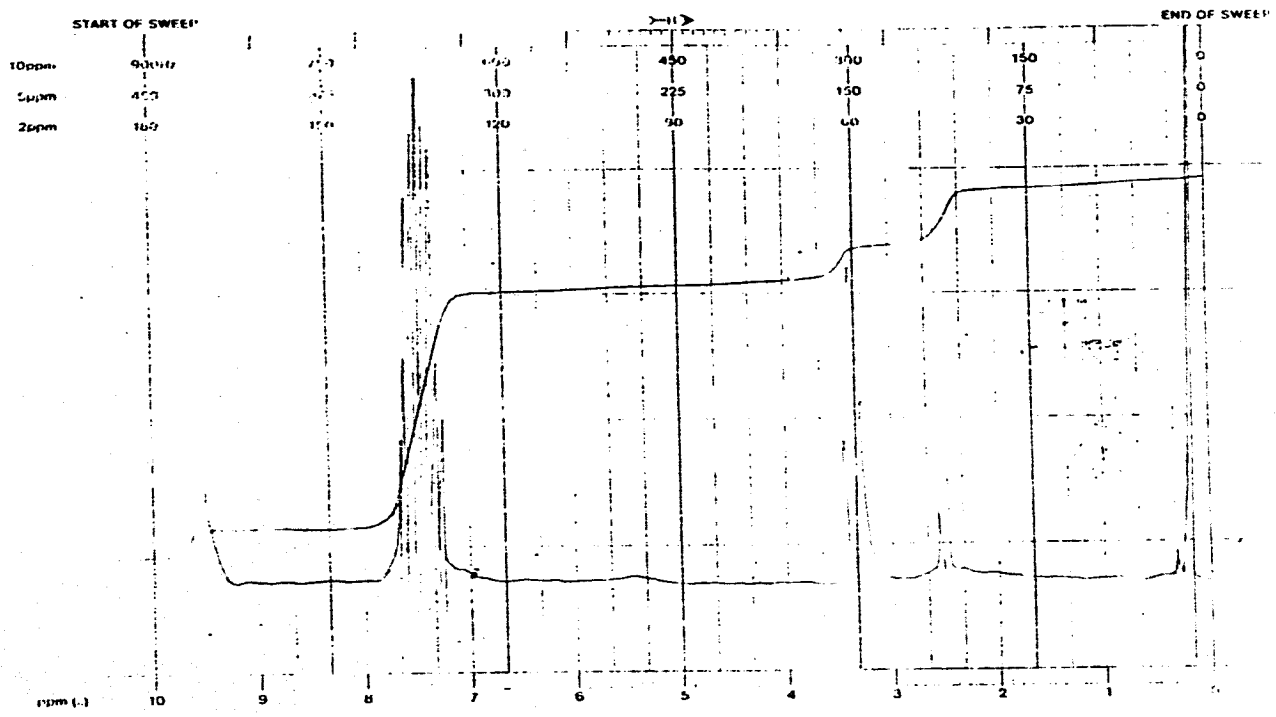
ESPECTRO No. 12

51



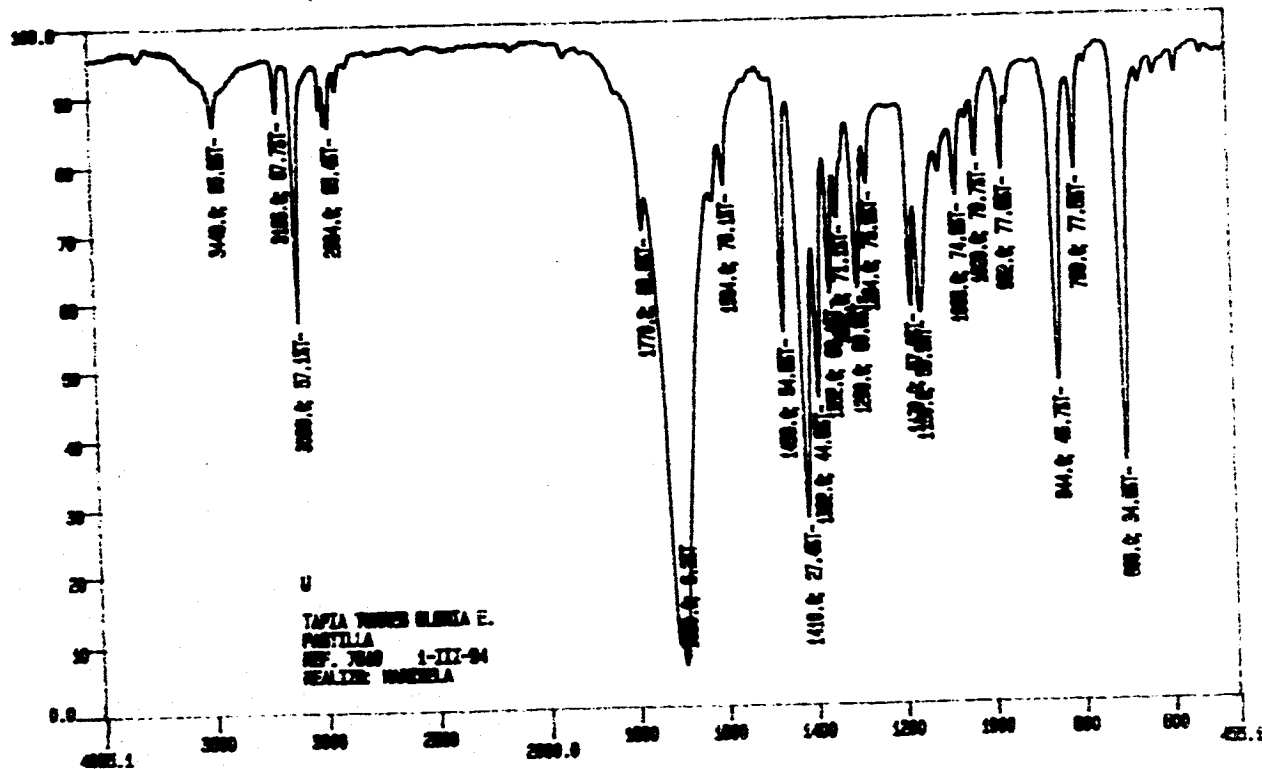
SINRESIS DE BISMALIMIDAS.
PASTILLA DE NMP.
GLOHIA TAPIA TORRES
FECHA: 29-VI-93
DE CURVA: 5616
REALIZO: CHELA.

ESPECTRO No. 13



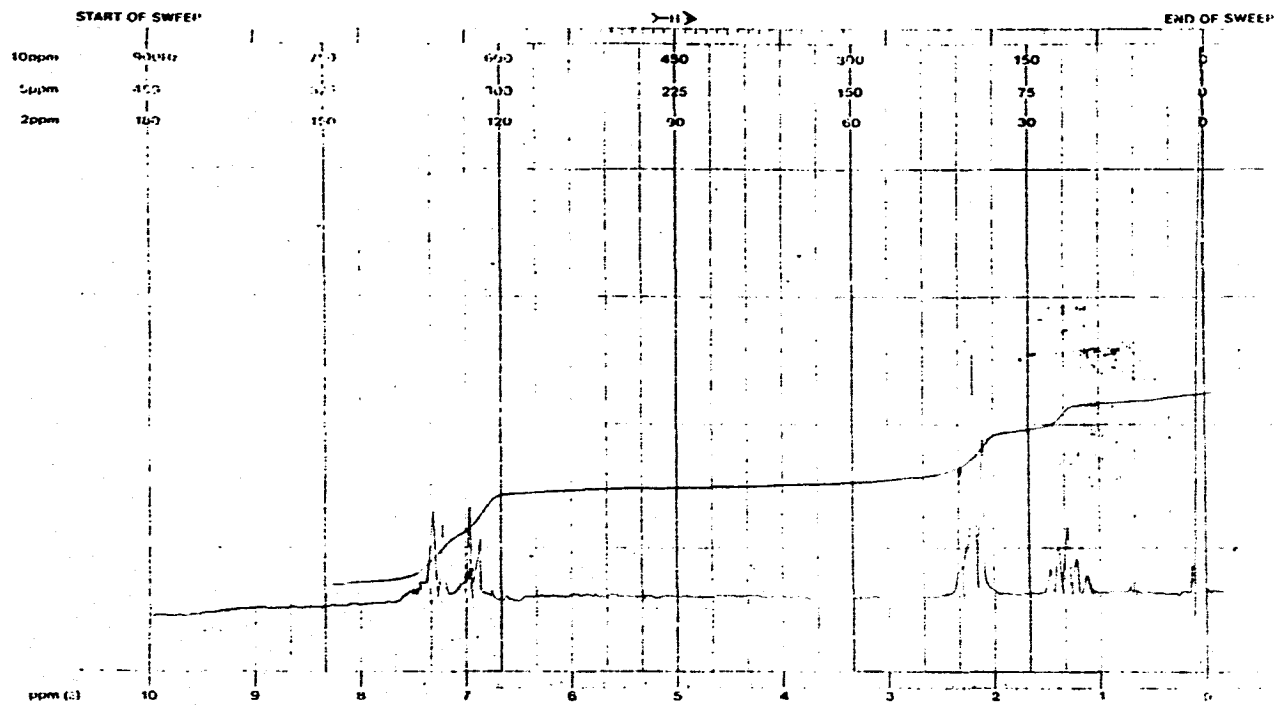
ESPECTRO No. 14

21



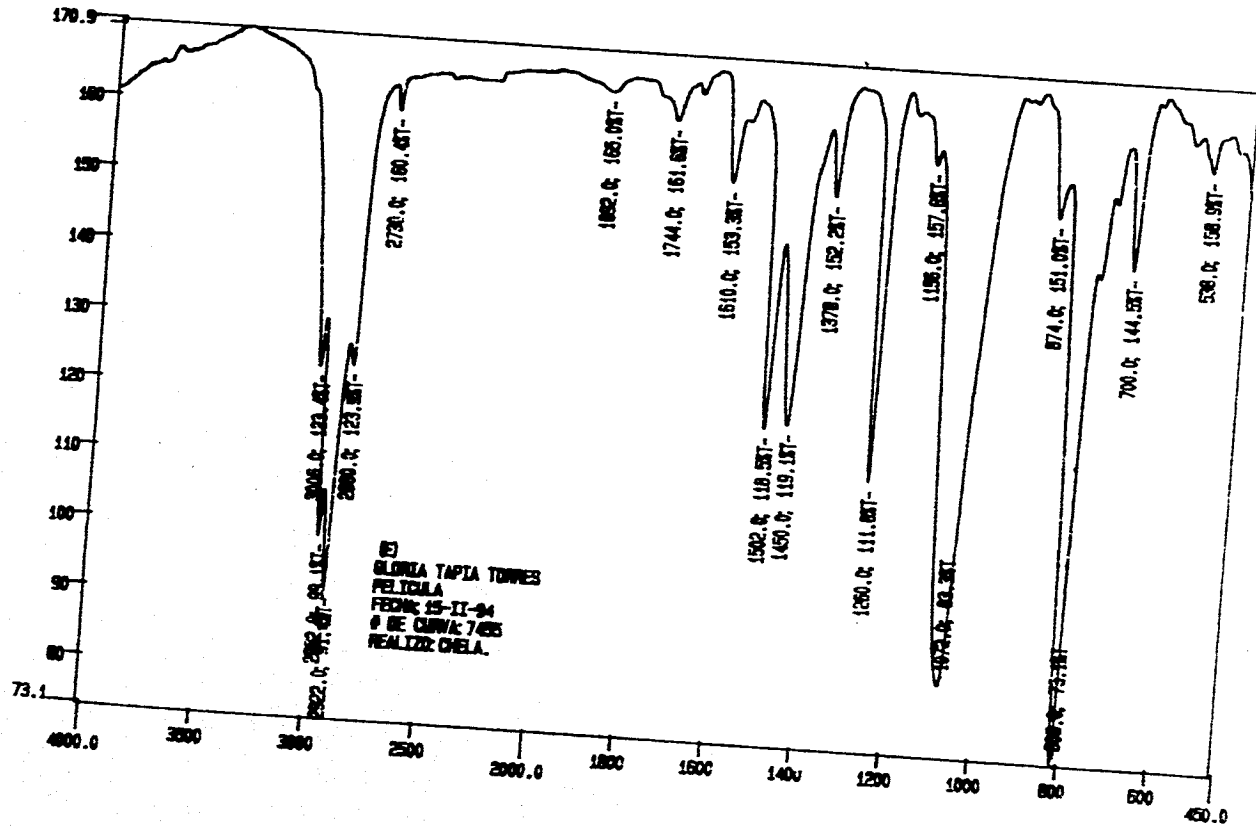
U
TAPIA TORRES OLIVERA E.
FARMACIA
REF. 7000 1-III-04
REALIZADO MANUELA

ESPECTRO No. 15



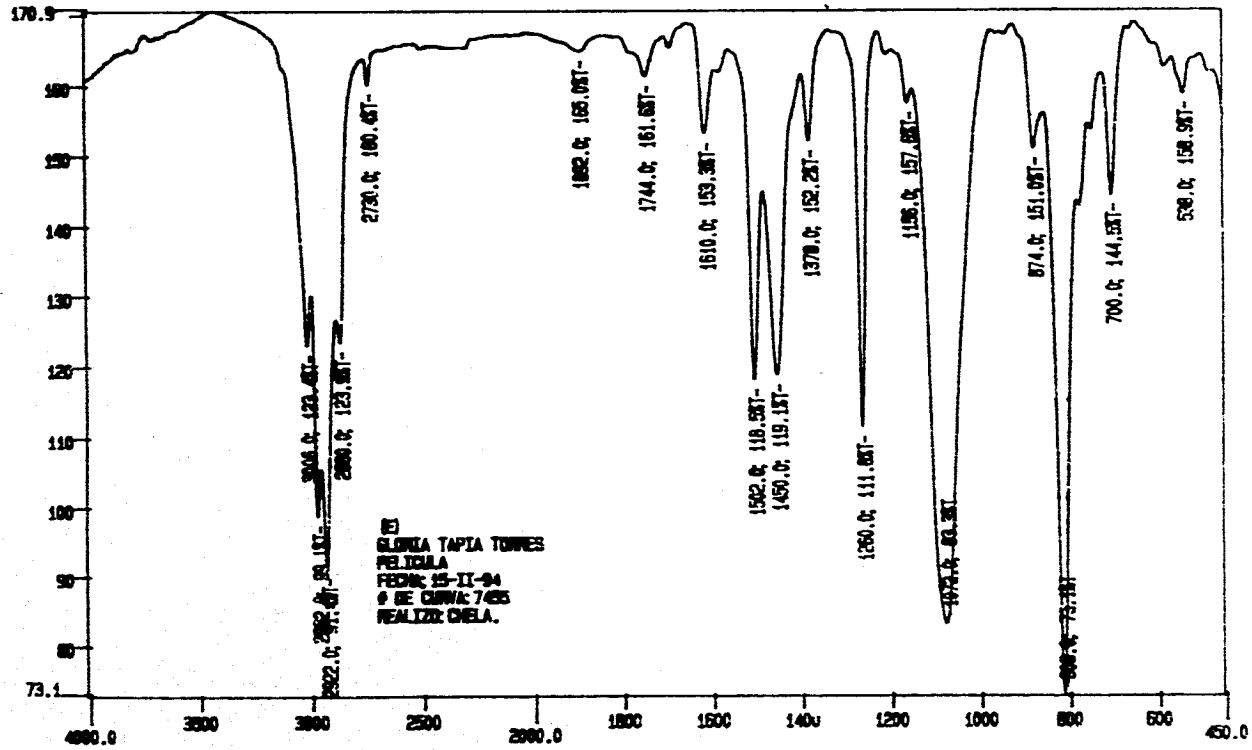
ESPECTRO No. 16

27

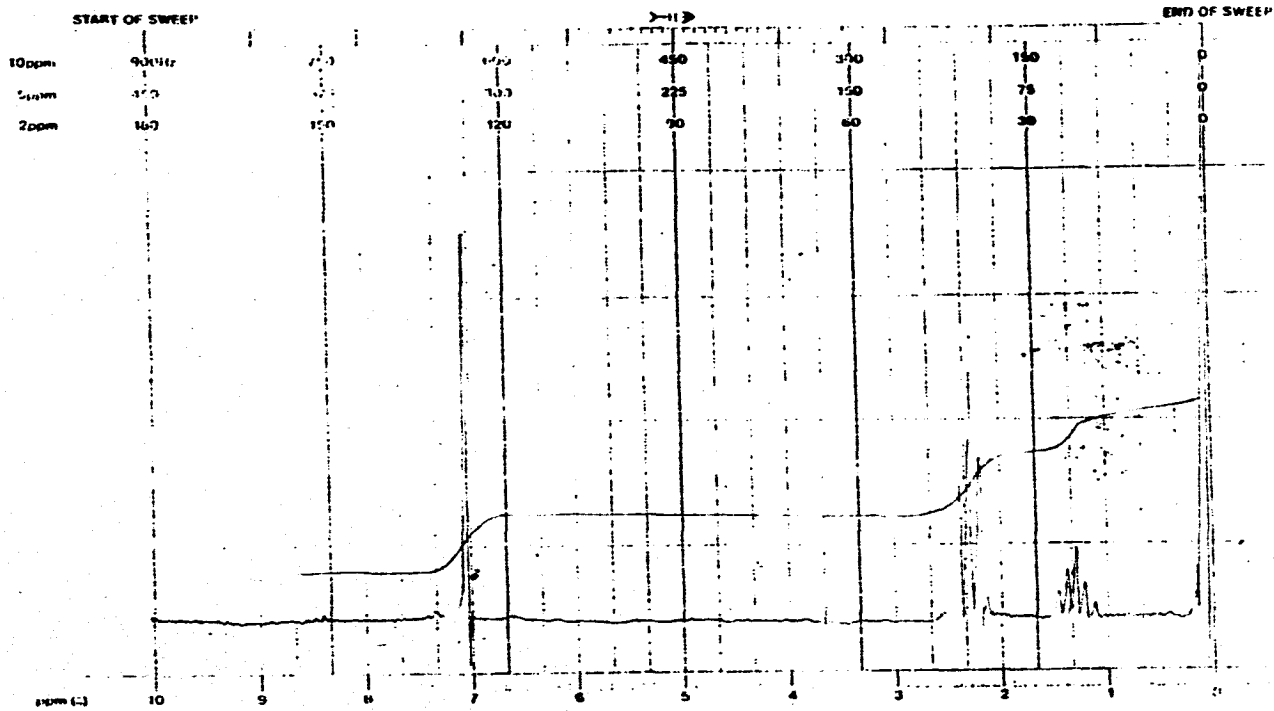


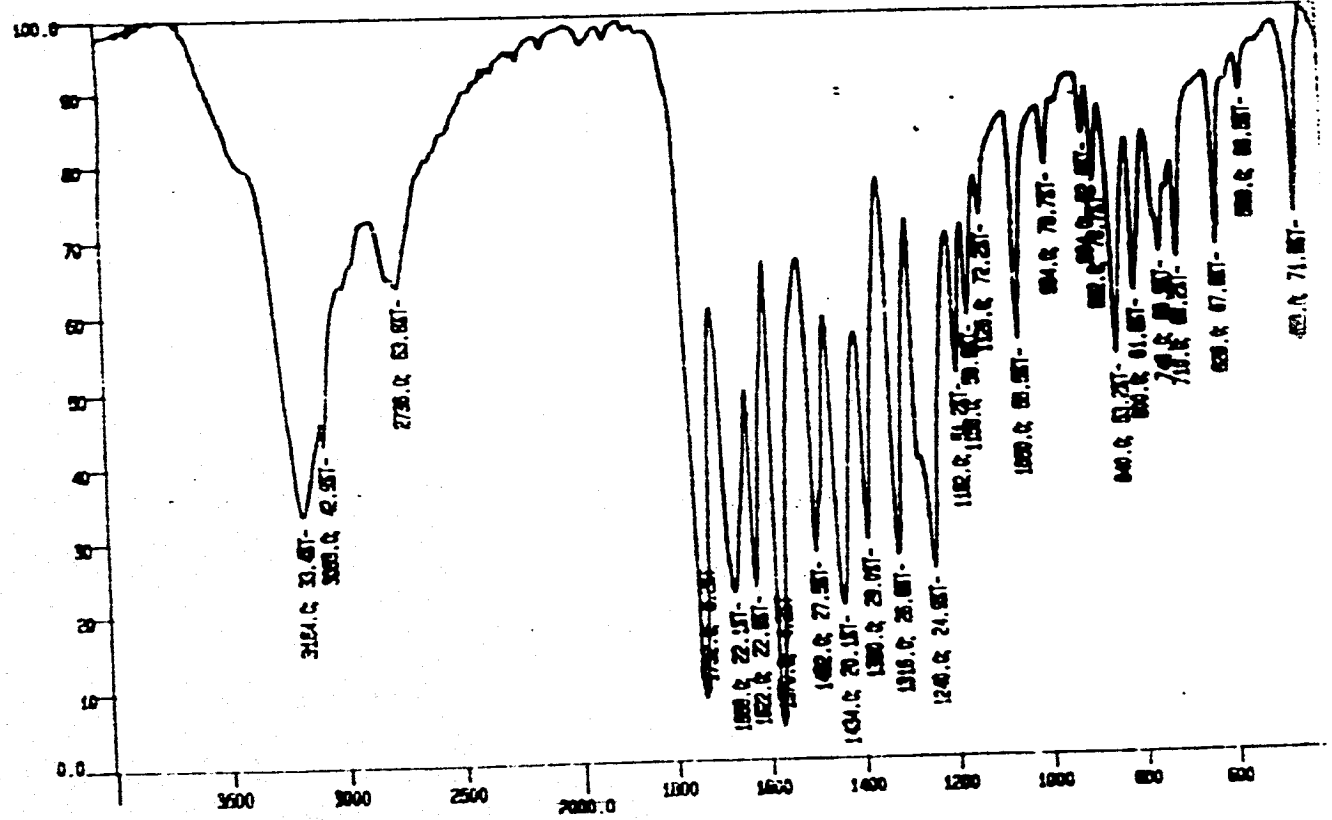
ESPECTRO No. 17

ST

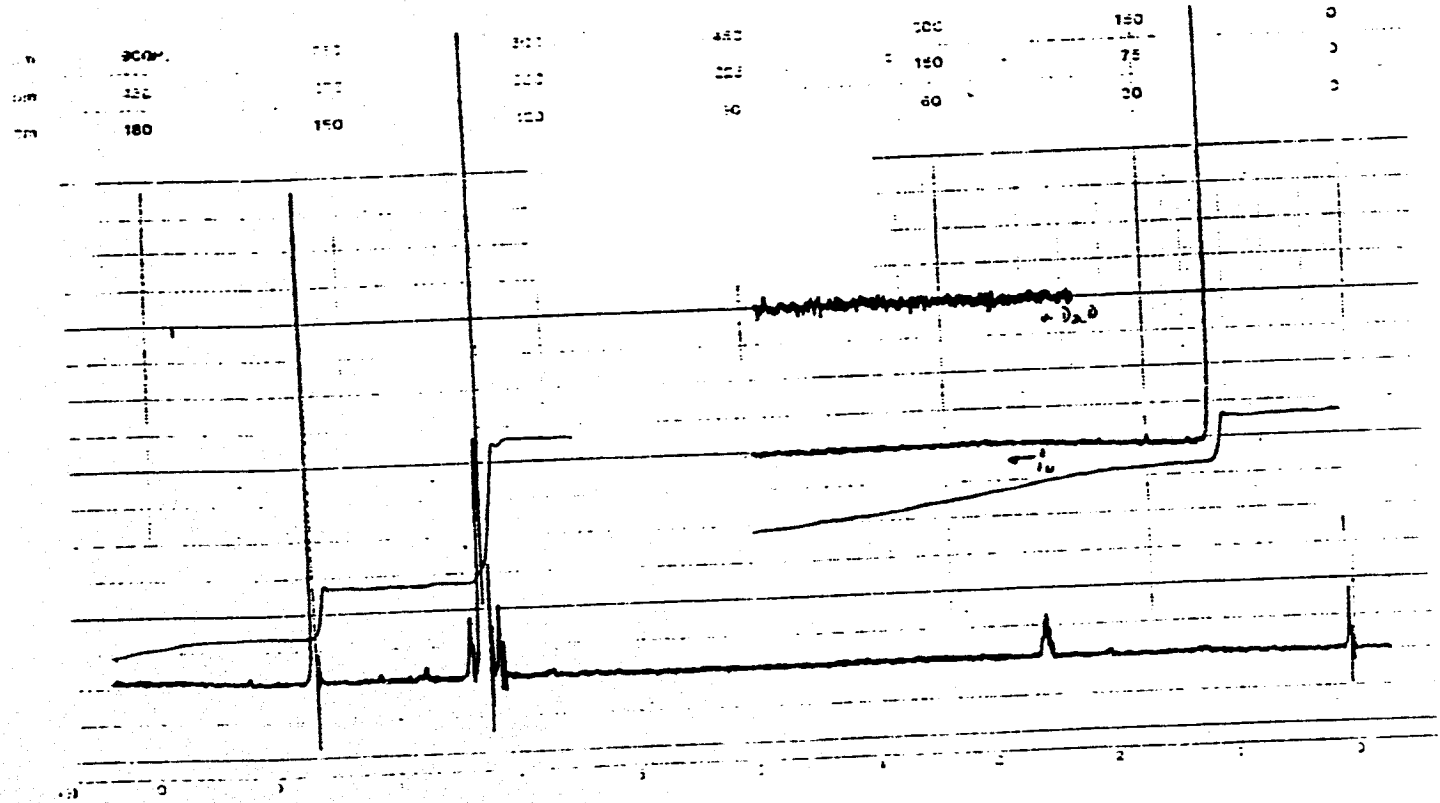


ESPECTRO No. 17





ESPECTRO No. 19



ESPECTRO No. 20