

45



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

UN PROCEDIMIENTO CONVENIENTE PARA LA  
SINTESIS DE ESTERES 4,6-DISUSTITUIDOS  
2-OXO-2H-PIRAN-5-CARBOXILICOS

290821

**T E S I S**

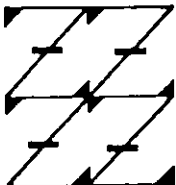
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

*F. van C...*  
**F. SOLEDAD MARTINEZ PEREZ**

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXIÓN

CON LA ASESORIA DE: O.I. PATRICIA DEWARE NEGRETE

DR. ADRIAN COVARRUBIAS ZUÑIGA

MEXICO, D. F.

ENERO DEL 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN PLANTAS MEDICINALES DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA U.N.A.M., BAJO LA DIRECCIÓN DEL **DR. ADRIÁN COVARRUBIAS ZÚÑIGA**, CON BECA ECONÓMICA DEL **CONACYT** EN EL PROYECTO **SÍNTESIS DE RESORCINOLES FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVOS.**

No. 27610E.

**PRESENTA: F. SOLEDAD MARTÍNEZ PÉREZ**

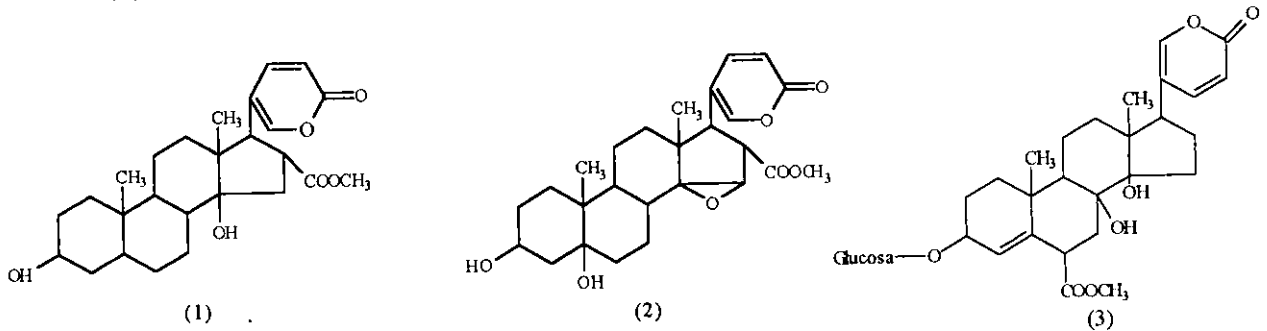
UN PROCEDIMIENTO CONVENIENTE  
PARA LA SÍNTESIS DE ÉSTERES  
4,6-DISUSTITUIDOS 2-OXO-2H-PIRAN-5-  
CARBOXÍLICOS

# TABLA DE CONTENIDO

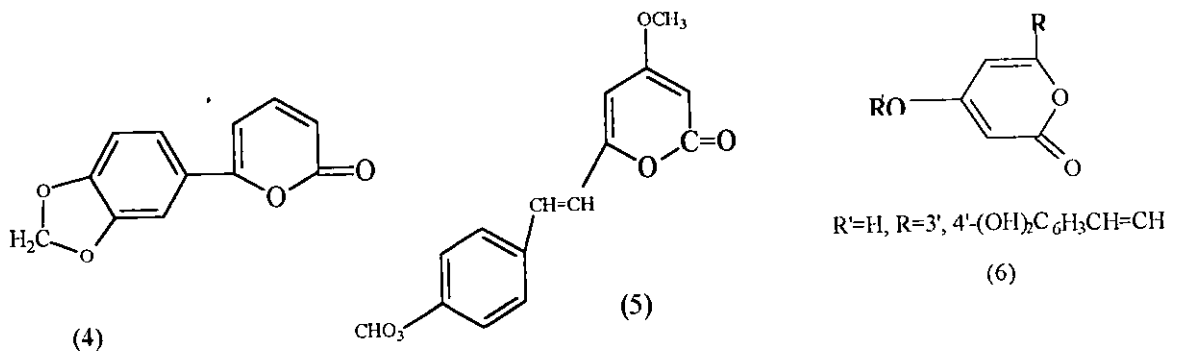
Introducción	3
Antecedentes	7
Planteamiento del Problema	22
Objetivos	24
Hipótesis	25
Parte experimental	26
Desarrollo del trabajo experimental	29
Resultados	36
Discusión de Resultados	39
Conclusiones	40
Espectros	41
Bibliografía	42

## INTRODUCCIÓN

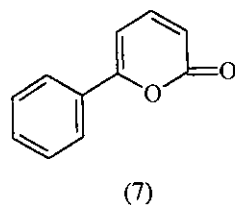
Muchos compuestos activos fisiológicamente, contienen un anillo de  $\alpha$ -pirona en su molécula. Entre ellos están incluidos los bufadienólidos, que son glicósidos cardiacos que se encuentran en plantas y animales<sup>1</sup> por ejemplo: el Bufotalín (1), el Cinobufotalín (2) y el Scilirosido (3), etc.



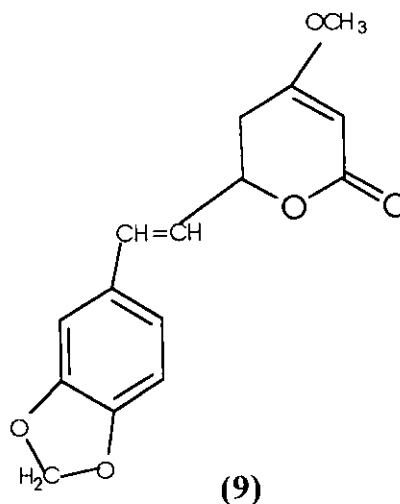
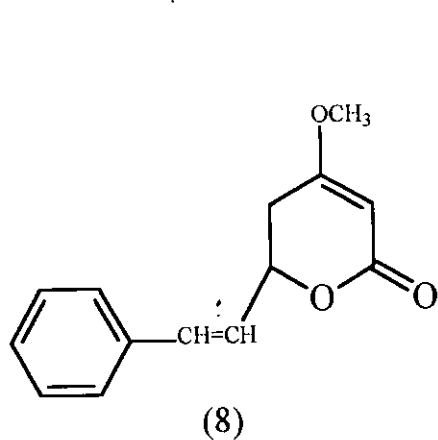
Otros representantes de 2-pironas son: la Paracotoína<sup>2</sup> (4), la Yangonina (5), y la Hispidina (6), las cuales exhiben actividad antibiótica y fungicida<sup>3</sup>.



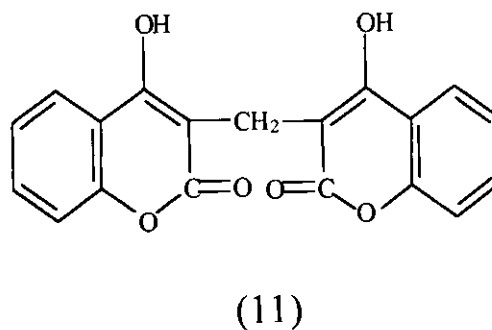
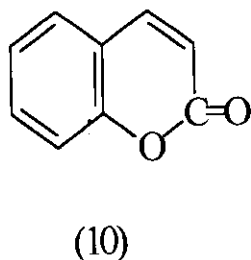
La Paracotoína y la Fenilcumalina (7), se pueden extraer de manera natural de la corteza de coto (*Nectandra coto*) de América del Sur<sup>4</sup>.



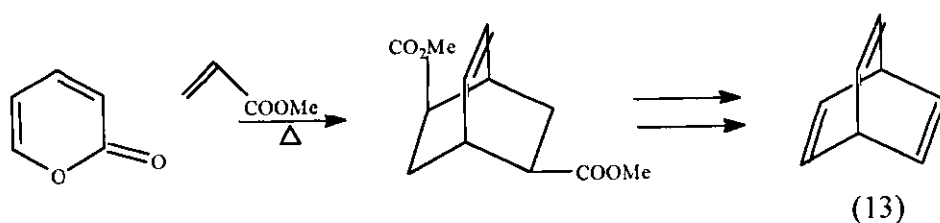
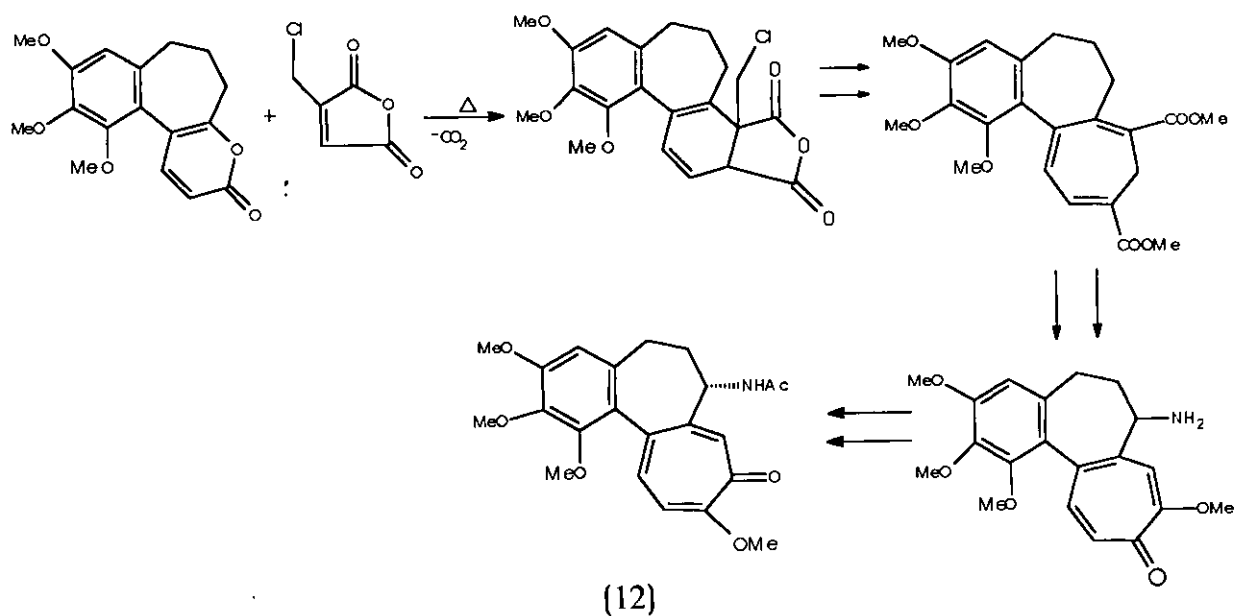
La raíz de kawa, procedente del *Piper methysticum*, es empleada en las islas del Pacífico para preparar una bebida intoxicante (Kawa-kawa); dicha bebida vegetal es rica en derivados complejos de las  $\alpha$ -pironas: Kawaina (8) y Metisticina (9)<sup>4</sup>. Estos derivados son utilizados como antisépticos y diuréticos en la inflamación del tracto genitourinario<sup>2</sup>.



La Cumarina (10) y su derivado la Dicumarina (11), son otros compuestos citables como derivados de 2-pironas por su gran importancia como agentes terapéuticos en pacientes con problemas de trombosis y como anticoagulantes, ya que prolongan el tiempo de protrombina y el tiempo de coagulación<sup>5</sup>.



Otros derivados de las 2-pironas han sido utilizados para la síntesis de compuestos más complejos como se observa en el siguiente diagrama:

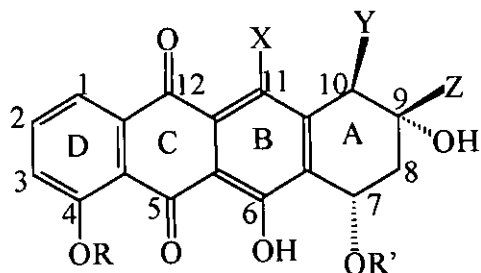


Síntesis de la Colchicina (12)<sup>6</sup> y el Barreleno (13) (Zimmerman 1969).

Algunas antraciclina como la Adriamicina (14) y la Daunorrubicina (15) son utilizadas extensamente en la quimioterapia contra el cáncer, sin embargo tienen la desventaja de presentar una severa cardiotoxicidad para el paciente, por lo que desde años recientes se han aislado algunas 11-deoxiantracilinas, entre ellas la Aclacinomicina A (16), la Marcelomicina (17) y la Aklavinona (18), las cuales poseen buenas propiedades antitumorales y de manera importante una baja cardiotoxicidad. La síntesis de este grupo de compuestos es un área activa desde hace varios años. E. Jung y A. Hagenah<sup>12</sup>, en una aproximación a la síntesis de Aklavinona (18), utilizan como intermediarios ésteres 2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos 4,6-disustituidos, por lo que describen la síntesis de las 2-pironas de acuerdo con la Adición Inicial



de Michael: utilizando una base para producir el anión enolato  $\beta$ -cetoéster, que al hacerlo reaccionar con un éster acetilénico, logran la ciclización de la 2-pirona deseada<sup>8</sup>.



- (14) R=Me, X=OH, Y=H, Z=COCH<sub>2</sub>OH, R'=daunosamina.
- (15) R=Me, X=OH, Y=H, Z=COCH<sub>3</sub>, R'=daunosamina.
- (16) R=H, X=H, Y=COOMe, Z=Et, R'=rodosamina--2-deoxifucosa--cinerulosa A.
- (17) R=H, X=H, Y=COOMe, Z=Et, (1=OH en lugar de H), R'=rodosamina--2-deoxifucosa--2-deoxifucosa.
- (18) R=H, X=H, Y=COOMe, Z=Et, R'=H.

Debido a la importancia de las 2-pironas, en las últimas décadas se realizan investigaciones para el desarrollo de métodos generales de síntesis, así como su aislamiento a partir de plantas y el establecimiento de las estructuras de sus derivados<sup>7</sup>.

El método que se desarrolló en el presente trabajo, consiste en preparar cuantitativamente el anión enolato  $\beta$ -cetoéster con una cantidad equimolar de NaH, disuelto en THF, haciéndolo reaccionar con un éster acetilénico (Aceptor de Michael), obteniéndose las diferentes  $\alpha$ -pironas de interés.

## ANTECEDENTES

### MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LAS 2-PIRONAS

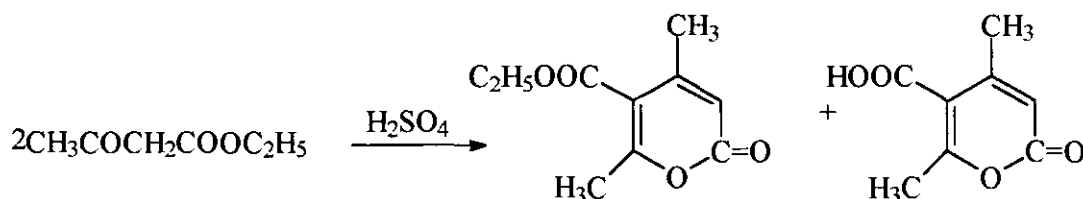
Los métodos conocidos de síntesis de 2-pironas pueden dividirse en dos tipos:

- Síntesis a partir de compuestos con una cadena de átomos de carbono.
- Síntesis a partir de compuestos que ya contienen un anillo de lactona con seis miembros.

#### 1. Condensación de β-cetoácidos, β-aldehídoácidos y sus ésteres.

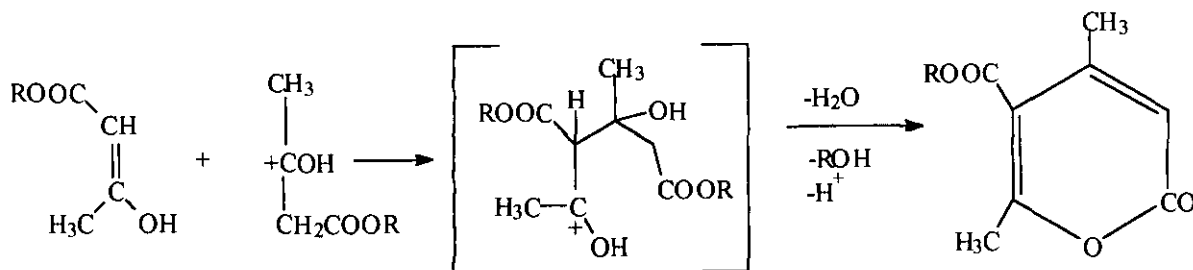
a) Condensación en presencia de catalizadores ácidos.

Uno de los métodos más conocidos de síntesis de 2-pironas, es la condensación intermolecular de acetoacetato de etilo bajo condiciones ácidas ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>8</sup>,  $\text{HCl}$ <sup>9,10</sup>) (Esquema 1).



Esquema 1

Esta síntesis fue estudiada con detalle por Wiley y Smith<sup>11</sup> quienes proponen el siguiente mecanismo: una molécula del acetoacetato de etilo reacciona en su forma enol con otra en su forma ceto-(protonada)<sup>11</sup> (Esquema 2),

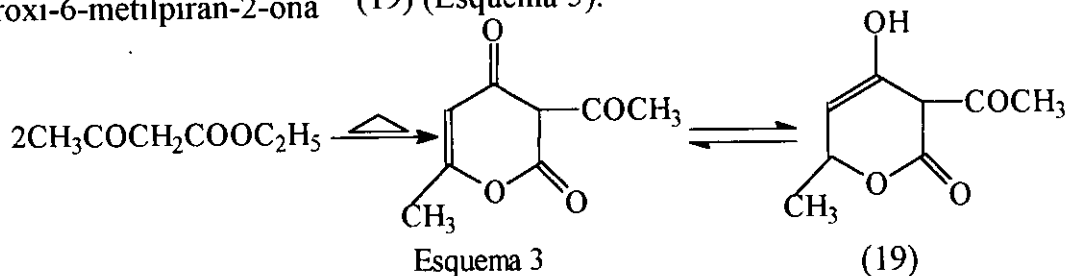


Esquema 2

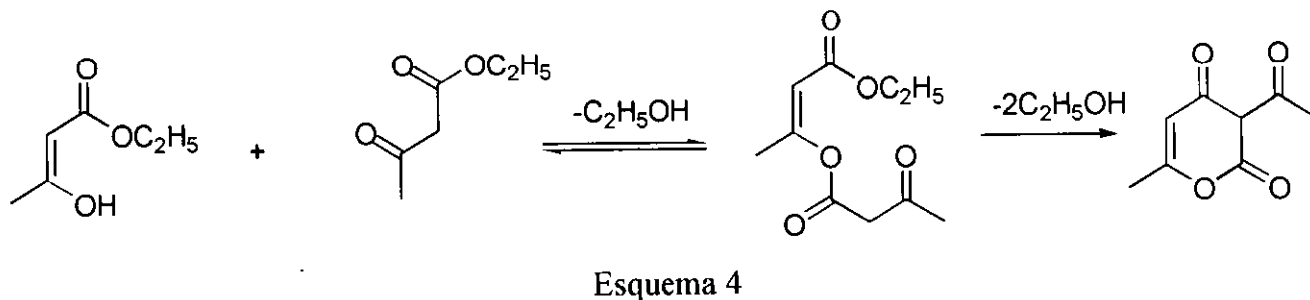
dando origen a ésteres y ácidos 2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos 4,6-disustituídos, esta reacción es útil para preparar cumalatos con el mismo sustituyente en dichas posiciones<sup>12</sup>.

b) Condensación en presencia de catalizadores básicos.

La descomposición térmica del acetoacetato de etilo da una sustancia que recibe el nombre de ácido dehidracético y la cual se encuentra en equilibrio con su forma tautomérica 3-acetil-4-hidroxi-6-metilpiran-2-ona<sup>13</sup> (19) (Esquema 3).

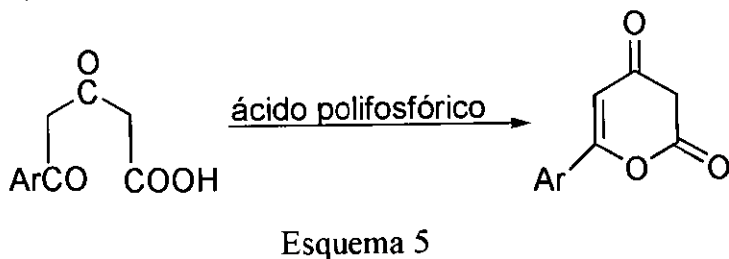


Arndt y colaboradores<sup>14,15</sup> sugirieron que durante la pirólisis del acetoacetato de etilo, primero se forma un éster vinílico, que después cicliza a la pirona (Esquema 4).

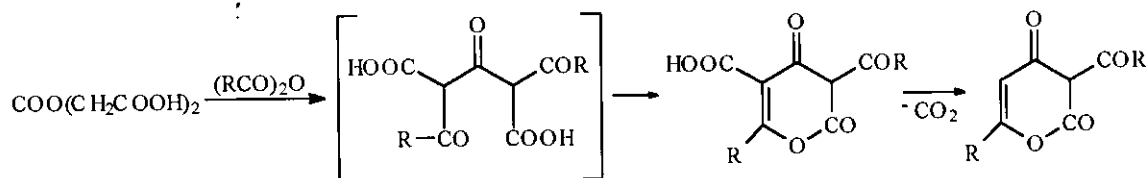


## 2. Ciclización intramolecular de $\alpha,\delta$ - y $\beta,\delta$ -diceto-ácidos.

a) La deshidratación intramolecular de  $\beta,\delta$ -diceto-ácidos lleva a la formación de pirona 2,4-dionas<sup>16</sup> (Esquema 5).



b) La ciclización de  $\beta,\delta$ -diceto-ácidos en piran-2,4-dionas, algunas veces tiene lugar muy fácilmente, aún bajo condiciones para obtener los mismos  $\beta,\delta$ -diceto-ácidos (por ejemplo, la acción del anhídrido de ácido sobre ácido acetondicarboxílico<sup>17,18</sup>) (Esquema 6).

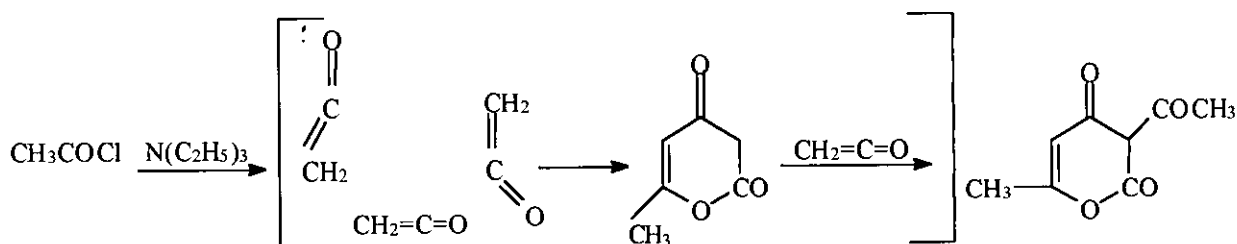


Esquema 6

Donde: R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

### 3. Cetenas en la síntesis de 2-pironas.

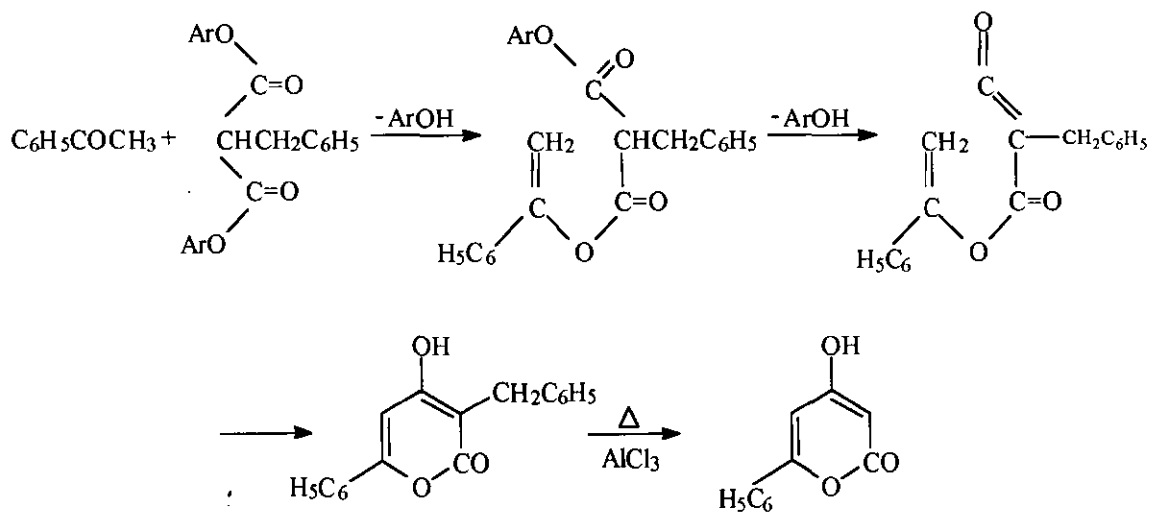
Las 2-pironas se forman por la acción de aminas terciarias sobre algunos cloruros de ácido<sup>19</sup>. Para esto se asume que las cetenas se forman *in situ* y su ciclización lleva a la formación de las correspondientes 2-pironas (Esquema 7).



Esquema 7

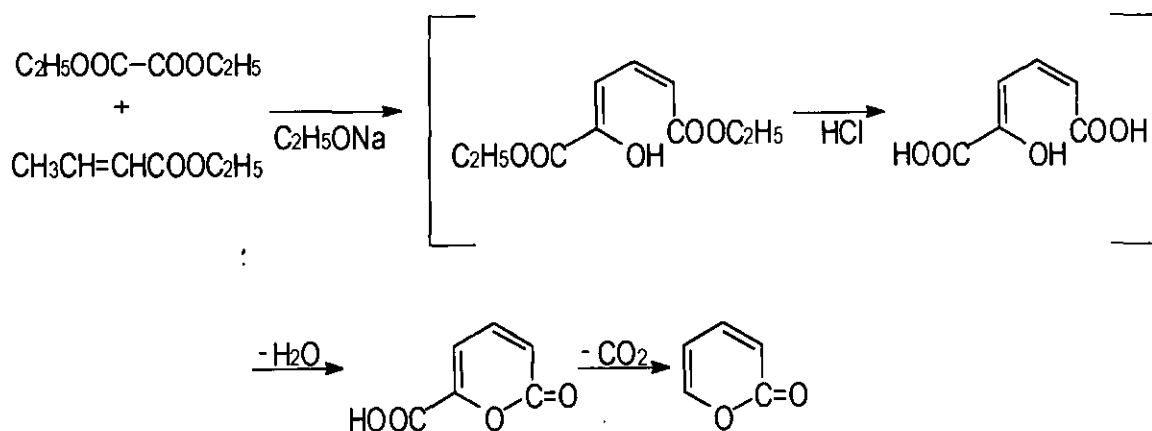
#### 4. Condensación térmica de ésteres de ácidos malónicos sustituidos con cetonas.

Se encontró que la condensación térmica de ésteres benzilmalónicos con cetonas enolizables, es un método<sup>20</sup> para la síntesis de 2-pironas, como se muestra en el esquema 8:



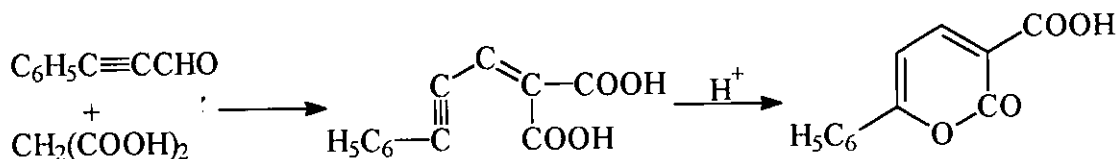
#### 5. Ciclización de $\delta$ -ceto-ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados y sus derivados.

Un método importante de síntesis de 2-pironas es la ciclización de  $\delta$ -ceto-ésteres insaturados y sus derivados, que son frecuentemente convertidos en pironas bajo las mismas condiciones de síntesis<sup>21,22</sup> (Esquema 9).



## 6. Ciclización de ácidos alquen-2-in-4-oicos.

Las 2-pironas también pueden obtenerse por la ciclización de un ácido enoico, el cual se forma a partir de un ácido malónico<sup>23,24</sup> (Esquema 10).

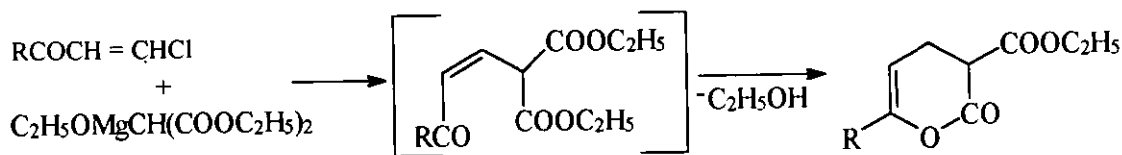


Esquema 10

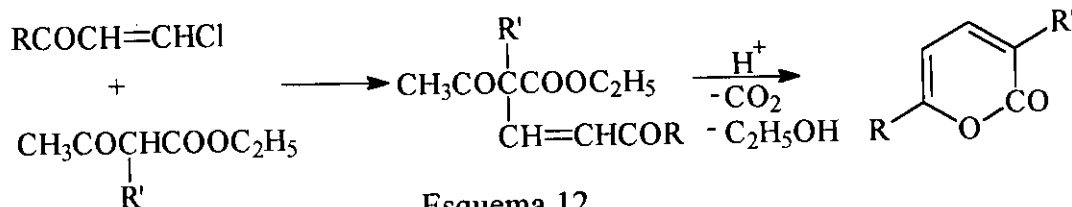
## 7. 2-clorovinil cetonas en la síntesis de 2-pironas.

Kochetkov y colaboradores utilizaron 2-clorovinilcetonas para preparar 2-pironas; la reacción de 2-clorovinilcetonas con sustancias que tienen un átomo de hidrógeno  $\alpha$  lábil, conducen a la formación de  $\delta$ -ceto-ácidos  $\beta,\gamma$ -insaturados, que son fácilmente ciclables a las correspondientes 2-pironas.

En esta reacción con 2-clorovinilcetonas se utiliza el etóxido bis (etoxicarbonil) metil magnesio<sup>25</sup> (Esquema 11).



Esquema 11

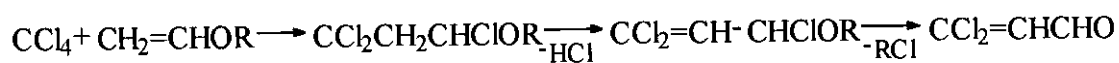


Esquema 12

y el acetoacetato de etilo mono-sustituido<sup>26,27</sup> (Esquema 12).

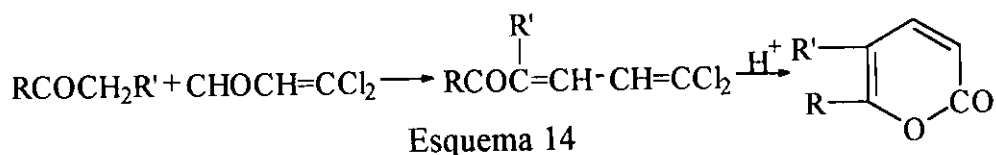
8.  $\beta,\beta$ -dicloroacetonas y  $\beta,\beta$ -dicloroaldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, en la síntesis de 2-pironas.

El 2,2-dicloroacrilaldehído, se obtiene fácilmente a partir del tetracloruro de carbono y éter vinílico<sup>28</sup> (Esquema 13).



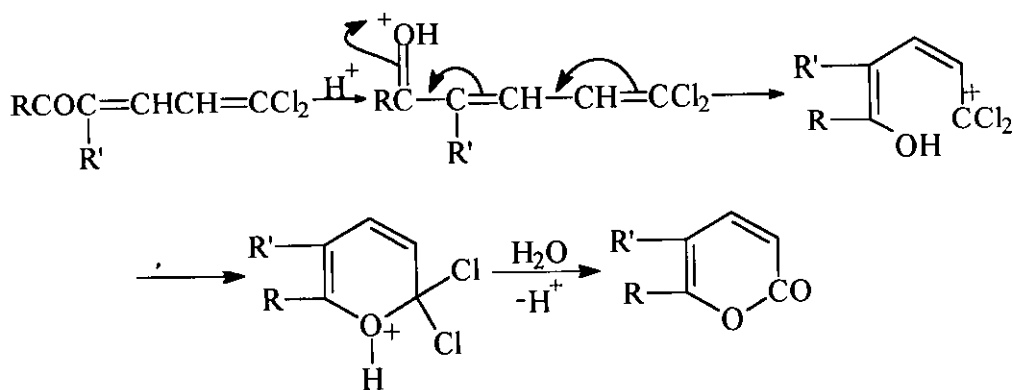
Esquema 13

Zakharkin y colaboradores desarrollaron las bases de otra síntesis de 2-pironas. La primera parte es la condensación de dicloroacroleína con alquil, aril cetonas ( $\text{R}=\text{Alk}$ ,  $\text{R}'=\text{Ar}$ )<sup>29</sup>, con acetoacetato de etilo ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}' = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ )<sup>30</sup>, ácido pirúvico ( $\text{R}=\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ )<sup>31</sup>, bajo la acción del ácido clorhídrico,<sup>31</sup> sodio metálico<sup>30</sup>, o hidróxido de bario<sup>31</sup> (Esquema 14).



Esquema 14

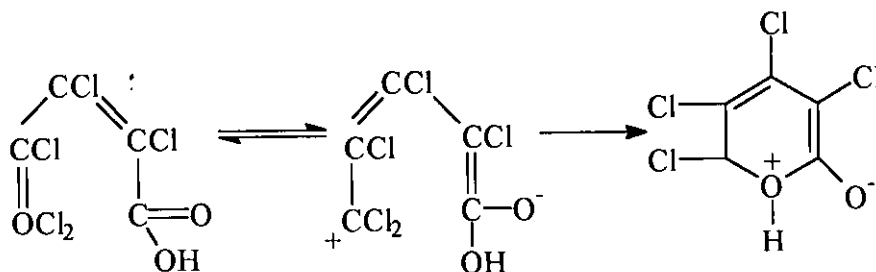
Los autores propusieron el siguiente mecanismo para la ciclización de el 3,3-dicloroalil cetona que se forma como intermediario<sup>32</sup> (Esquema 15).



Esquema 15

## 9. Ciclización de ácidos policlorodienóicos.

Roedig y Märkl<sup>32</sup> encontraron que los ácidos policlorodienóicos son ciclizados en policloropiran-2-onas\*. Calentando a 180-200°<sup>32</sup> o por calentamiento con ácido clorhídrico y ácido sulfúrico concentrado a 50°<sup>33</sup> (Esquema 16).

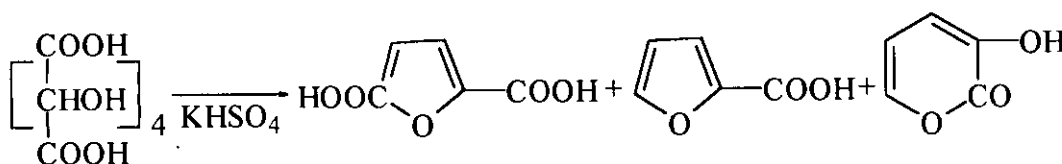


Esquema 16

\* Los átomos de cloro en posición 4 y 6 de 2-pironas son fácilmente reemplazados por hidrógeno, por reducción con zinc y ácido acético<sup>32</sup>.

## 10. Compuestos polihidroxi en la síntesis de 2-pironas.

En la destilación anhidra de ácido múxico, además de ácido piromúxico y dehidromúxico, se obtiene un ácido isomérico que se forma simultáneamente, el ácido isopiromúxico<sup>34</sup>, fue caracterizado por Cahv́anne<sup>35</sup>, como la 3-hidroxipiran-2-ona. Se obtiene un mejor rendimiento de ácido isopiromúxico calentando el ácido múxico con bisulfato de potasio<sup>36</sup>, (el ácido isopiromúxico fue separado de los ácidos, piromúxico y dehidromúxico por su diferencia de acidez)<sup>37</sup> (Esquema 17).



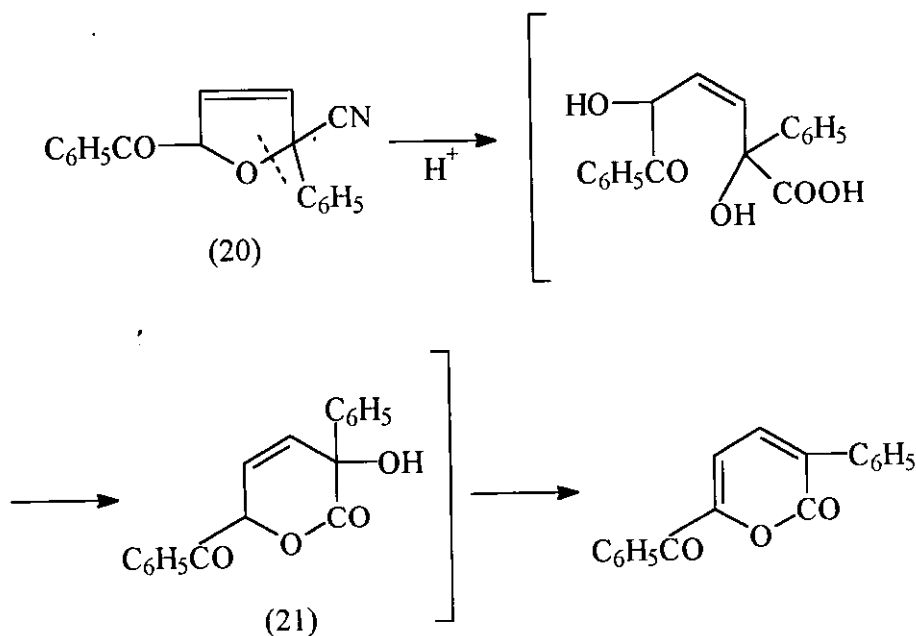
Esquema 17



## 11. Compuestos heterocíclicos con cinco miembros en la síntesis de 2-pironas.

Se ha descrito la conversión de algunos compuestos de el 2,5-dihidrofurano y pirazolina a derivados de 2-pironas.

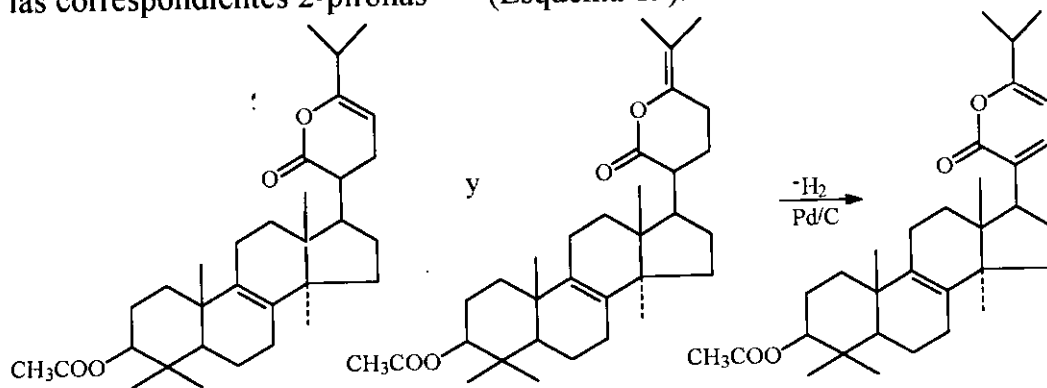
En la hidrólisis de 2,5-dihidrofurano sustituido (20) se forma la correspondiente 2-pirona a través de la apertura del anillo de furano con la subsecuente ciclización y deshidratación del dihidroxicetoácido que se forma<sup>38</sup> (21) (Esquema 18).



Esquema 18

## 12. $\delta$ -lactonas en la síntesis de 2-pironas.

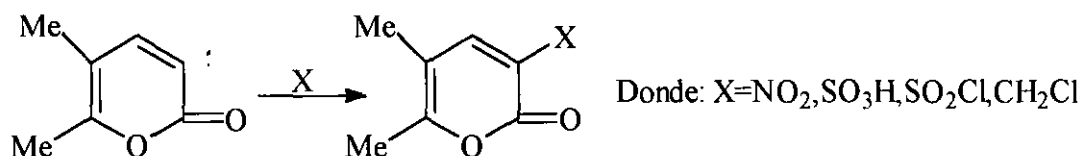
Recientemente fue descrita la deshidrogenación catalítica de  $\delta$ -enol-lactonas triterpenoidales, dando las correspondientes 2-pironas<sup>39,40</sup> (Esquema 19).



Esquema 19

### 13. Producción de 2-pironas a partir de compuestos que ya contienen el anillo de pirona.

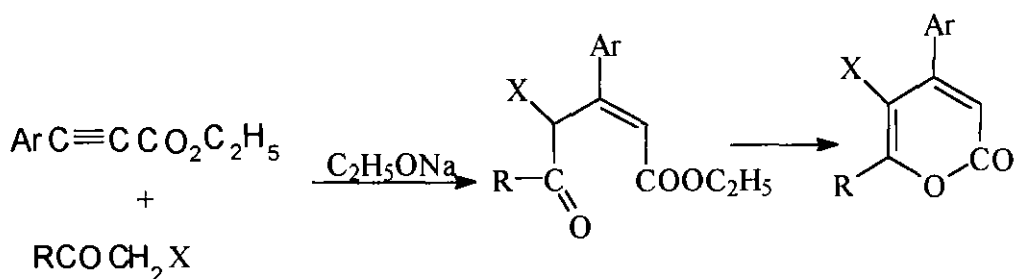
Por medio de la sustitución electrofílica, se pueden obtener derivados de 2-pironas con un sustituyente funcional en la posición tres<sup>41</sup> (Esquema 20).



Esquema 20

### 14. Condensación de ácidos y cetonas α,β-acetilénicas con compuestos que contienen un grupo metileno activo.

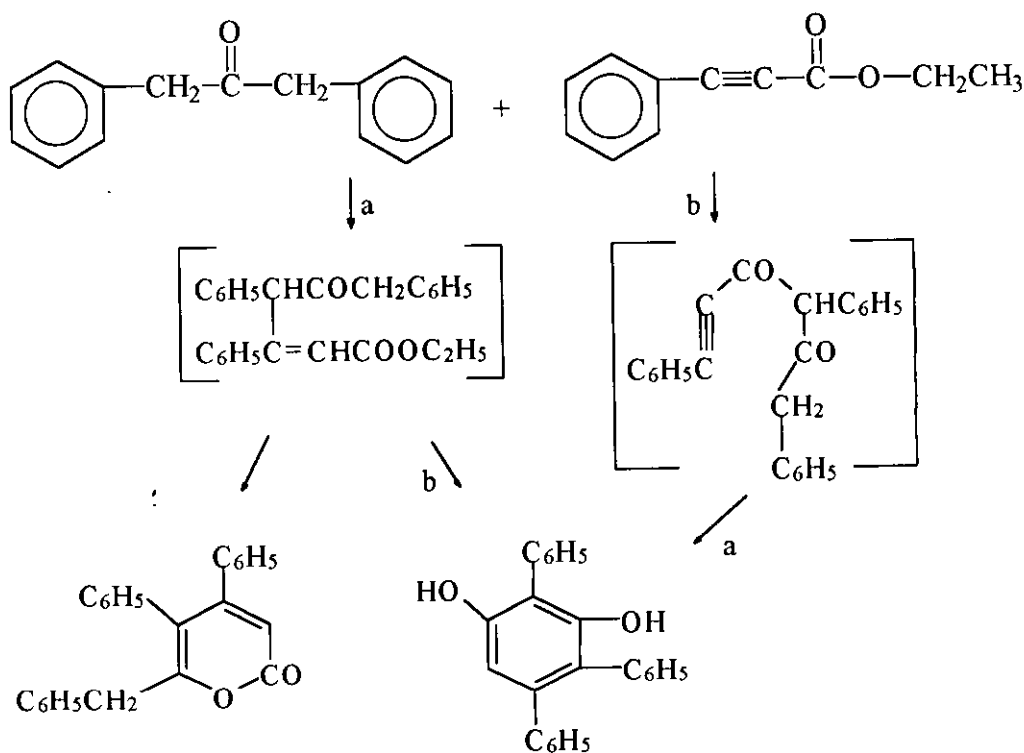
a) La condensación de ésteres de ácido propiónico con compuestos que tienen un grupo metileno activo, -benzil-cetonas(I)<sup>42,43</sup>, ω-alcoxi y ω-ariloxi acetofenonas (II)<sup>44</sup>, ésteres de β-ceto-ácidos (III)<sup>45</sup>, β-dicetonas (IV)<sup>46</sup>, son muy empleadas para la síntesis de 2-pironas; su formación es el resultado de la deshidratación de los δ-ceto-ácidos α,β-insaturados que se forman como intermediario (Esquema 21).



X=I-IV: (I)=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (II)R=Ar, X=OR'; (III)X=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; (IV)X=COR'

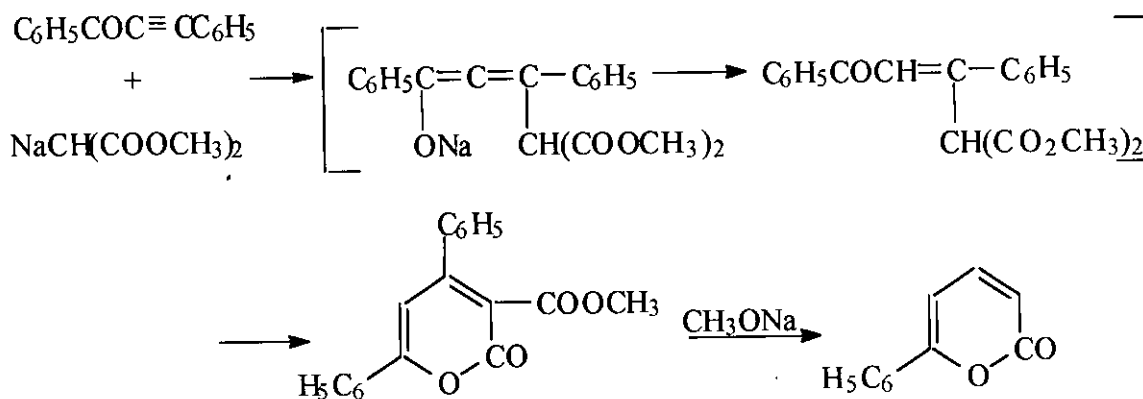
Esquema 21

b) Las cetonas con dos grupos metilenos activos, forman las correspondientes 2-pironas y derivados de resorcinol. La formación se explica por la ocurrencia sucesiva de las condensaciones de Michael (a) y Claisen (b)<sup>47</sup> (Esquema 22).



Esquema 22

c) Para la obtención de 2-pironas, también se utiliza la condensación de cetonas acetilénicas con compuestos que contienen un átomo de hidrógeno lábil<sup>48,49</sup>, por ejemplo (Esquema 23):

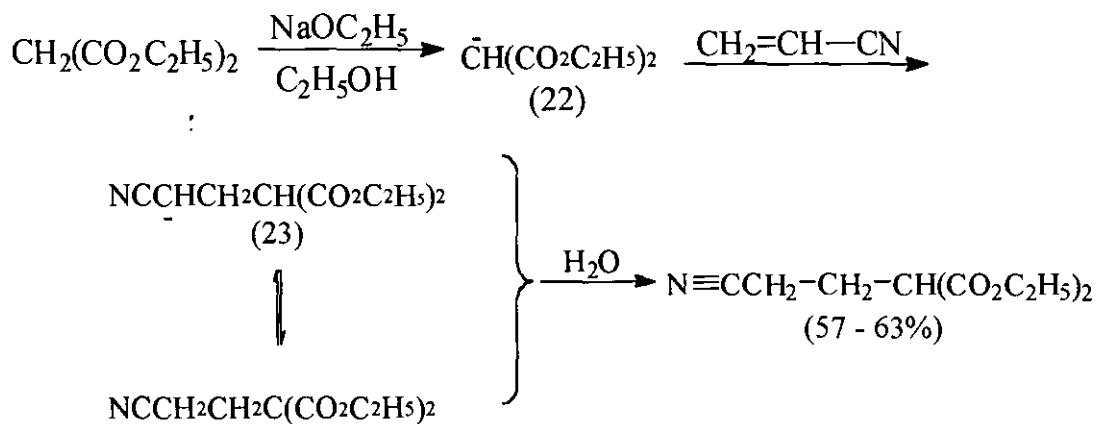


Esquema 23

Cuando el segundo reactante en esta reacción es el  $\alpha$ -cianopropionato de metilo, se obtiene la 3-metil-4,6-difenilpiran-2-ona<sup>50</sup>.

## ADICIÓN DE MICHAÉL.

La adición nucleofílica de los aniones enolato o carbaniones (22) al doble enlace carbono-carbono de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, aldehídos, ésteres o derivados de ácidos carboxílicos, es conocida con el nombre de reacción de Michael<sup>51</sup>. La reacción de Michael se utiliza ampliamente en síntesis orgánica como método para la formación de enlaces carbono-carbono<sup>58</sup> y constituye un procedimiento para la alquilación de compuestos con metilenos activos. Los compuestos insaturados usados en esta reacción son llamados aceptores de Michael. Pueden incluir cualquier sistema insaturado que tenga un grupo funcional capaz de estabilizar el producto intermedio carbaniónico<sup>51</sup> (23) (Esquema 24).



Esquema 24

Otros grupos atrayentes de electrones que pueden activar a los compuestos orgánicos frente a las adiciones conjugadas son: amida, nitrilo y grupos relacionados<sup>58</sup>.

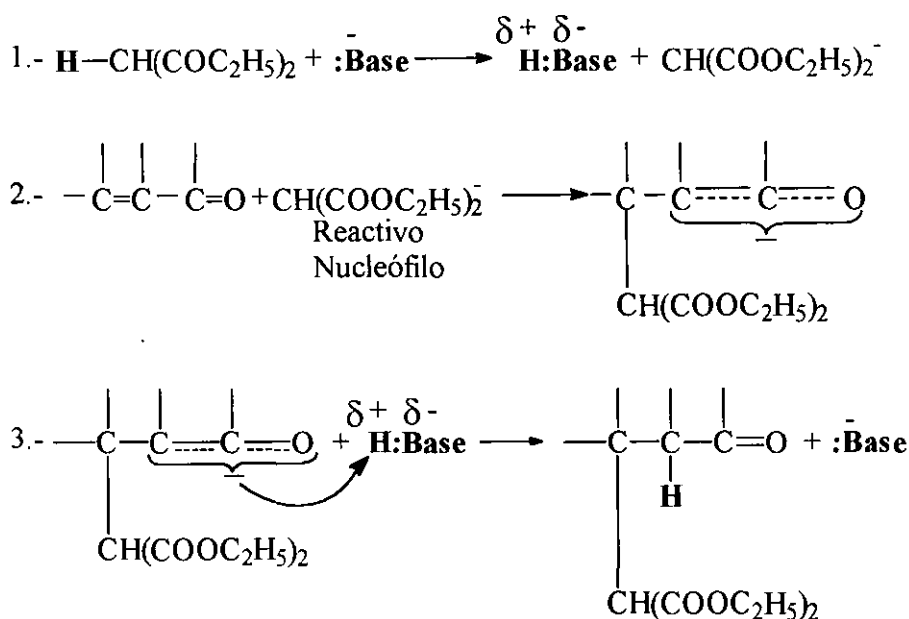
En esta reacción, la base que produce el anión enolato se regenera, por lo que sólo se precisa una cantidad catalítica; además, el paso de la reacción que forma un nuevo enlace carbono-carbono es reversible, y el producto, usualmente un compuesto 1,5-dicarbonílico, es capaz de producir una variedad grande de reacciones laterales. Generalmente, es preferible usar las condiciones de reacción más suaves dentro de lo posible, para efectuar cualquier reacción de Michael.

Cuando sea posible, deben seleccionarse catalizadores básicos relativamente débiles, como piperidina, piridina, trietilamina, hidróxido de benciltrimetilamonio (Tritón B) o hidróxido

potásico. Si se precisan bases más fuertes como etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, es apropiado usar normalmente de 0.1 a 0.3 equivalentes de la base y emplear temperaturas de reacción bajas (25° o menos), y tiempos cortos para minimizar las reacciones laterales.

También se recomienda usar un exceso del compuesto con metileno activo, si se desea disminuir la reversibilidad de la reacción.

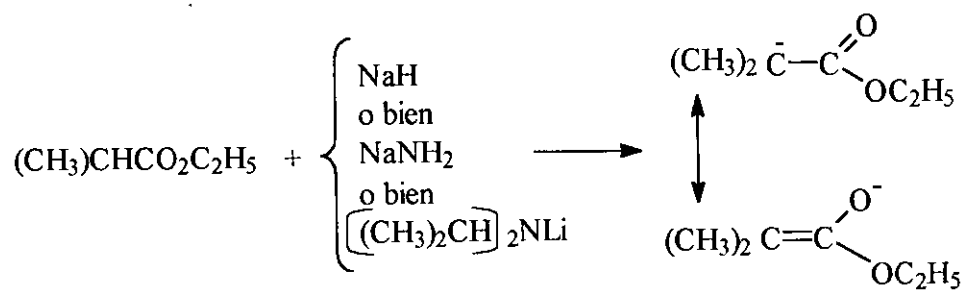
Se cree que la adición de Michael procede por el mecanismo siguiente (ilustrado para el éster malónico) (Esquema 25)<sup>59</sup>.



Esquema 25

La función de la base es separar un protón del éster malónico (paso 1) para generar un carbonión que, actuando como reactivo nucleófilo, ataque entonces al sistema conjugado de la manera usual (paso 2)<sup>59</sup>.

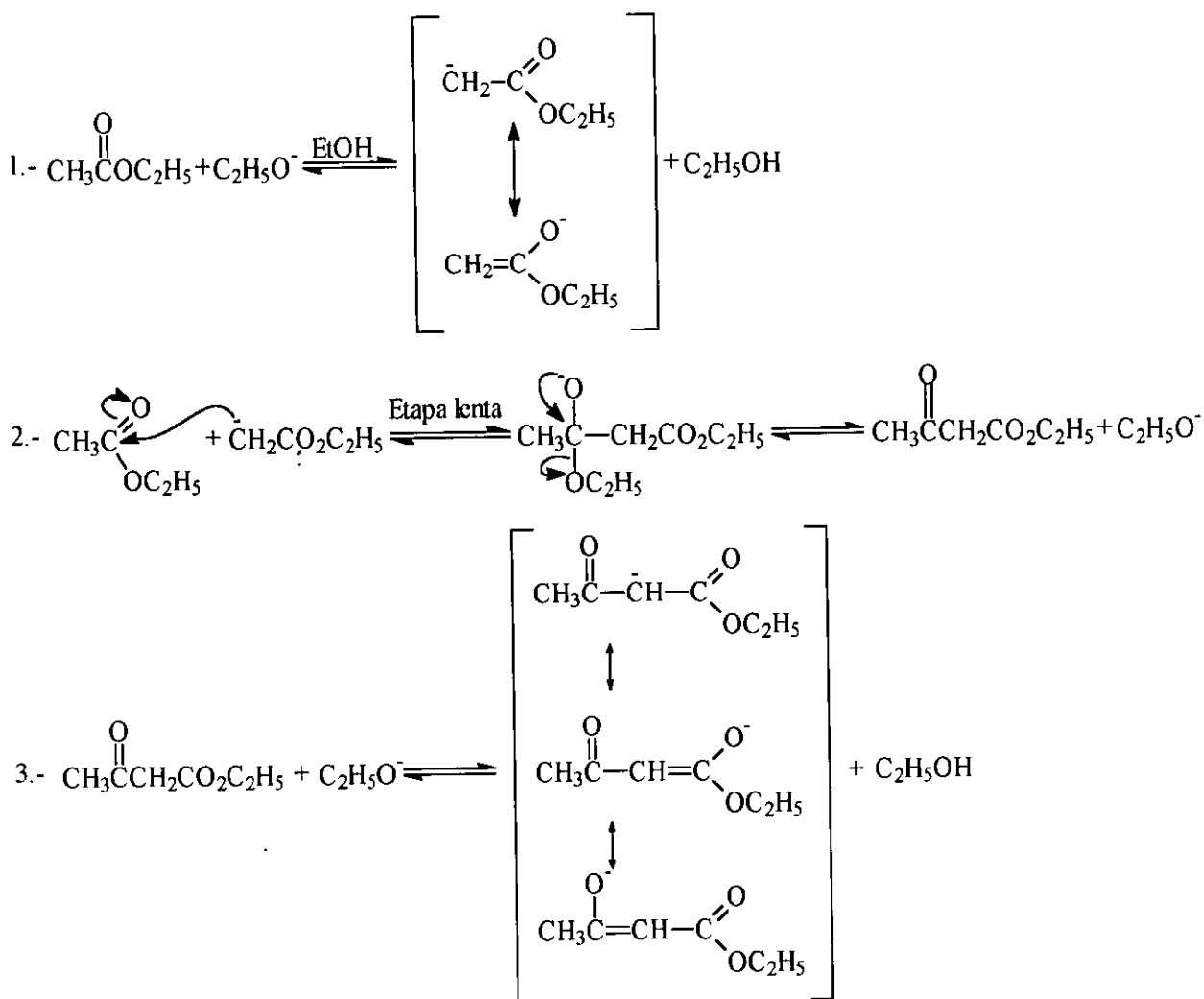
Otro método para aumentar los rendimientos en las reacciones de condensación de ésteres consiste en emplear una base suficientemente fuerte, de manera que el primer paso de la reacción sea esencialmente irreversible. Se han utilizado bases como el hidruro sódico, el amiduro sódico (sodamida) y el diisopropilamiduro de litio (LDA) (Esquema 26). Esta técnica permite la obtención de productos con rendimientos aceptables. Al formarse el producto de la adición, este es capaz de experimentar una reacción de condensación de Claisen<sup>58</sup>.



Esquema 26

## REACCION DE CONDENSACION DE CLAISEN

En la reacción de Claisen tienen lugar una serie de equilibrios donde la formación del nuevo enlace carbono-carbono no es termodinámicamente favorable. Examinemos los pasos implicados (Esquema 27): la formación del anión éster es un equilibrio desfavorable, ya que el alcóxido es una base más débil que el enolato. Sin embargo, en el último paso el equilibrio es favorable porque el β-cetoéster es la molécula más ácida de la secuencia. El equilibrio de la reacción se desplaza hacia el producto por la estabilidad relativamente favorable del anión enolato final. En la práctica, se recupera el β-cetoéster neutro por acidificación de la mezcla de reacción<sup>58</sup>.



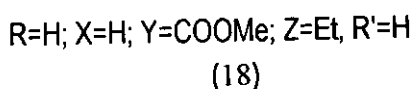
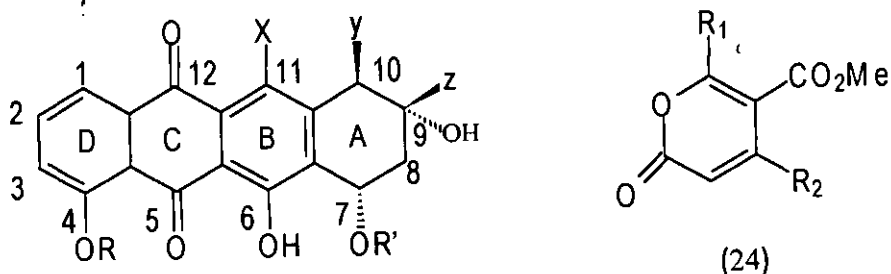
Esquema 27



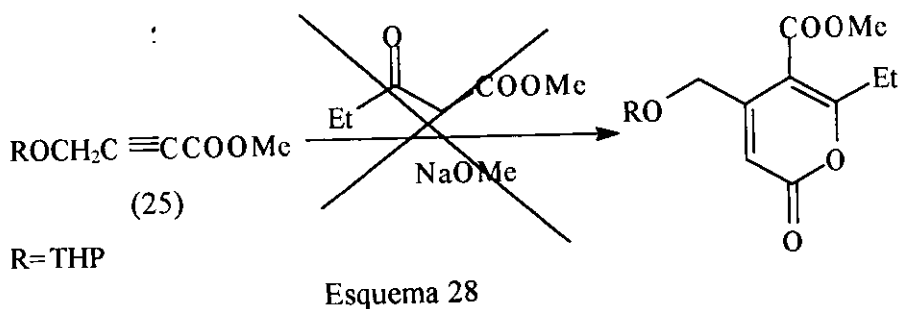
## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La síntesis de los ésteres 2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos, 4,6-sustituídos ( $\alpha$ -pironas); ha despertado un gran interés químico, como materia prima importante para obtener productos de aplicación química y farmacéutica. Como se ha visto en la literatura, la síntesis de los ésteres 2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos, requiere usualmente de condiciones drásticas, con tiempos de reacción prolongados.

En una aproximación a la síntesis de Aklavinona<sup>12</sup> (18) se requirió preparar ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos funcionales (24), como precursores del anillo A de la Aklavinona.



Sin embargo, al tratar de ciclizar el éster acetilénico (25) con 3-oxopentanoato de metilo<sup>12</sup> de acuerdo con la adición de Michael, no pudieron conseguirlo, representando este hecho una limitación para la síntesis que E. Jung y A. Hagenah plantearon<sup>12</sup> (Esquema 28).



Concerniente al problema anterior, en el presente trabajo se propone una síntesis alternativa para obtener los ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos, basándonos en la adición inicial de Michael <sup>51,58</sup>.

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

Encontrar un método conveniente de síntesis de los ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos, basándonos en la adición inicial de Michael, seguida de la ciclización del producto por la reacción de condensación de Claisen.

### Objetivos particulares:

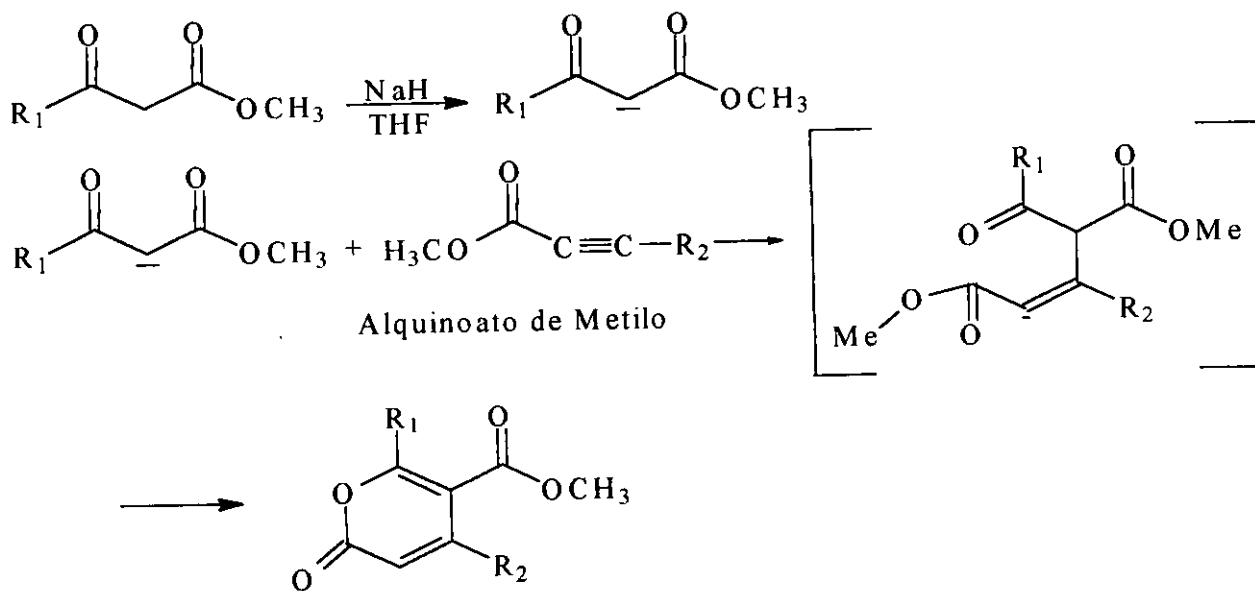
Sintetizar los siguientes ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos:

1. 6-etil-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
2. 4,6-dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
3. 4-propil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
4. 6-metil-4-metoximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
5. 6-metil-4-[(tetrahydro-2H-2-piran-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
6. 4-benzoiloximetil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
7. 6-metil-4-pivaloiloximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.
8. 6-metil-2-oxo-2H-piran-4,6-dicarboxilato de metilo.

## HIPÓTESIS

Si se prepara una cantidad equimolar del anión  $\beta$ -cetoéster con una base fuerte (NaH), en un disolvente orgánico inerte (THF) y se hace reaccionar con un éster acetilénico (Aceptor de Michael) a 25° durante una hora aproximadamente; podrán obtenerse los ésteres metílicos 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos, por la adición 1,4 seguida de la reacción de condensación de Claisen (Esquema 29).

Atm = Argón



Donde:

$R_1 = -CH_3, -CH_2-CH_3$

$R_2 = -CH_2-O-$  , etc.

Esquema 29

## PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las distintas reacciones efectuadas, fue seguido por cromatografía de capa fina en placas de aluminio con sílica gel, preformadas 60GF<sub>254</sub> (Art. 1.05554; Merck). Empleando como revelador una lámpara de luz *u.v.*

Para la purificación de los compuestos se utilizaron columnas cromatográficas de 40 cm de longitud por 0.5cm de espesor y 1cm de diámetro, empacadas en su totalidad con sílica gel, tipo 60, malla 70-230, tamaño de partícula 0.063-02 mm de Merck.

El análisis elemental fue realizado por Laboratorios Galbraith, Inc.

Los espectros de infrarrojo fueron corridos en un espectrofotómetro Magna IR Nicolet 750, en película y en pastilla de Bromuro de potasio. Las absorbancias están reportadas en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN  $\text{H}^1$ ) y carbono 13 (RMNC<sup>13</sup>) se determinaron en un espectro Varian Gemini 300 (300 MHz), utilizando cloroformo deuterado como disolvente ( $\text{CDCl}_3$ ) y tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón,  $\delta(\text{ppm})$ . La terminología empleada es la siguiente: s= singulete, d= doblete, dd= doble doblete, t= triplete, q= cuarteto y m= multiplete.

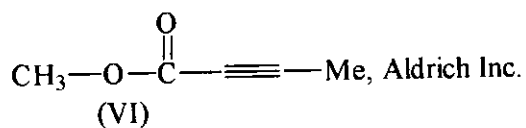
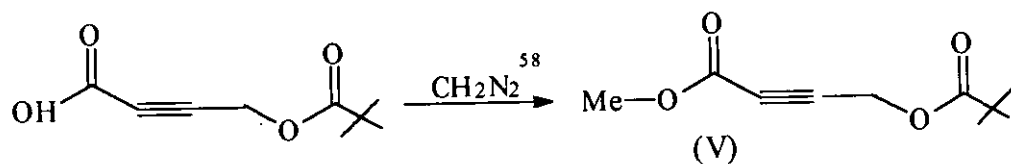
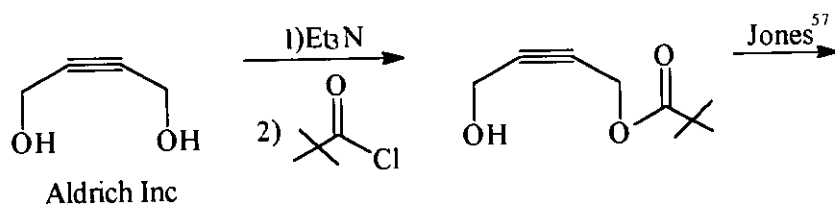
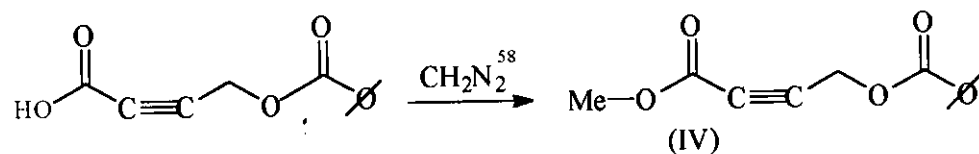
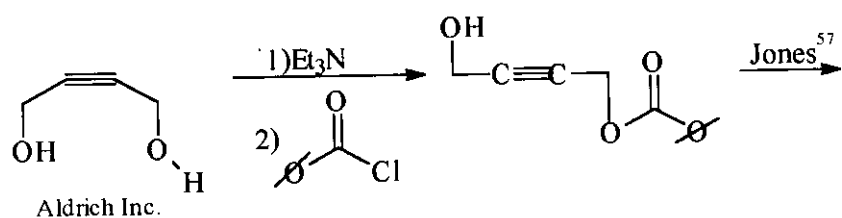
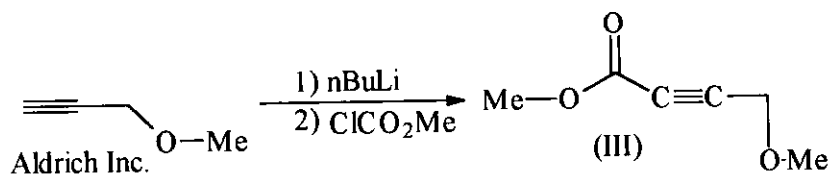
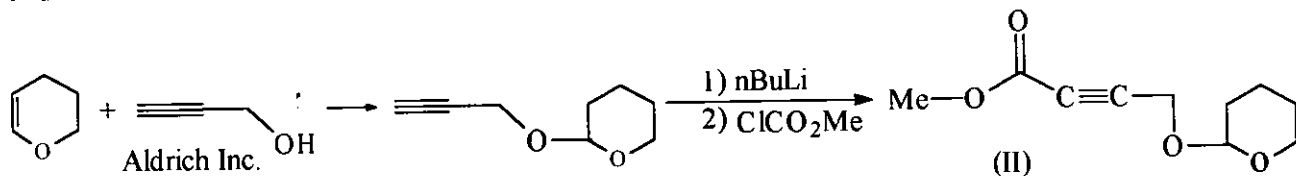
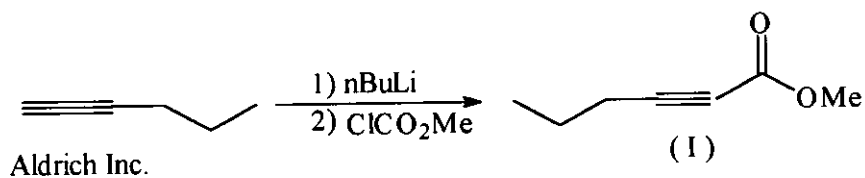
Los espectros de masas por impacto electrónico fueron realizados en un espectrómetro de masas marca Jeol-Sx 102A.

Los puntos de fusión (P.f.) se determinaron en un aparato marca Büchi, modelo 510.

El tetrahidrofurano (THF), fue destilado sobre sodio y benzofenona.

El hexano fue tratado con permanganato de potasio y ácido sulfúrico concentrado (10g-10mL x 4 L de hexano). Posteriormente fue destilado.

## Aceptores de Michael:



Los aceptores de Michael ( I ) 2-hexinoato de metilo, (II) 4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il) ox]-2-butinoato de metilo, (III) 4-metoxi-2-butinoato de metilo, fueron preparados por medio de una alquilación del alquino correspondiente por reacción de transmetalación con nBuLi, seguido de la carbometoxilación del anión acetilénico con cloroformiato de metilo<sup>55,56</sup>.

El (IV) 4-benzoiloxi-2-butinoato de metilo y el (V) 4-pivaloiloxi-2-butinoato de metilo por monoprotección del correspondiente cloruro de ácido<sup>57</sup>, seguido por oxidación con reactivo de Jones<sup>53</sup>, y ésterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>54</sup>.

## DESARROLLO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Procedimiento general para la preparación de los ésteres metílicos 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos.

En un matraz de 10 mL, en condiciones anhidras, provisto de una barra de agitación magnética, se pesaron  $n \times 1.25$  moles de NaH(60%), colocando de inmediato un tapón al matraz y se le adicionaron 5 mL de tetrahidrofurano (THF) por gramo del  $\beta$ -cetoéster, bajo atmósfera de Argón a temperatura ambiente, en agitación constante. A la solución resultante se le adicionó el  $\beta$ -cetoéster ( $n$  mmoles) gota a gota y manteniendo las condiciones de reacción constantes, se adicionó el Aceptor de Michael correspondiente ( $n$  mmoles). La mezcla de reacción fue agitada bajo las mismas condiciones durante una hora aproximadamente.

El curso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina, empleando un sistema de elución hexano-acetato de etilo (3:1).

Se le adicionaron a la mezcla de reacción 30mL de agua y 10 mL de acetato de etilo; y se llevó a pH 6.5 con HCl diluido al 5%. Posteriormente, se realizaron extracciones con acetato de etilo (3x30mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, para eliminar el agua. Se concentró en el rotavapor eliminando además, las trazas del disolvente al alto vacío.

El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna, empleando 30g de sílica gel por gramo de producto.

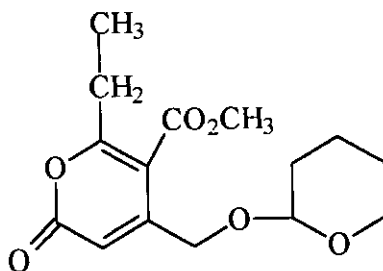
Se eluyó el producto utilizando una mezcla de disolventes hexano-acetato de etilo (97:03).



Los eluatos se concentraron en el rotavapor para obtener el producto purificado y posteriormente, se le eliminaron las trazas de disolvente al alto vacío, para proceder al análisis espectroscópico.

Bajo esta metodología se obtuvieron las  $\alpha$ -pironas de interés (Tabla I).

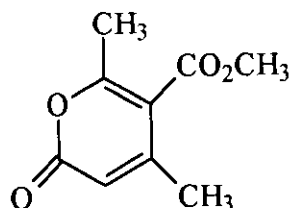
### Compuestos sintetizados:



#### 6-etil-4-[(tetrahidro-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

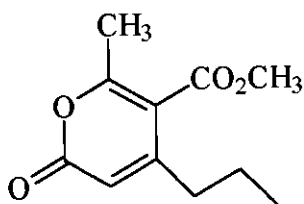
A una suspensión de NaH, 0.069g (2.88 mmol) en 2.0 mL de THF, se le adicionaron 0.5g (3.84 mmol) de propionilacetato de metilo, seguido de 0.76g (3.8 mmol) del 4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras a temperatura ambiente. El producto crudo 0.87g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (97:03).

Se obtuvieron 0.46g de producto puro, con un rendimiento de 45%. El compuesto es un aceite incoloro. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2946.7, 1727.8, 1438.1; RMN  $^1\text{H}$  (Fig. I): 1.28 (t, 3H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.92 (q, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.65-4.70 (m, 1H), 6.42 (t, 1.4Hz, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$ : 166.49, 165.51, 160.96, 154.53, 109.44, 98.28, 65.49, 62, 11, 52.39, 34.52, 30.22, 26.53, 25.23, 18.96, 11.95; EM  $m/z$ (%) 296 ( $\text{M}^+$ , 1), 212(7), 195(32), 85(100). Fórmula calculada:  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : C,60.81; H,6.75; fórmula obtenida: C,60.89; H,6.82.



#### 4,6-dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

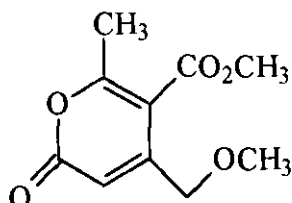
A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol), en 2.5 mL de THF se le adicionaron, 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.42g (4.3 mmol) del 2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras a temperatura ambiente. El producto crudo 0.68g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (97:03). Se obtuvieron 0.34g de producto puro con un rendimiento de 44%. P.F.: 65°C. El compuesto es un sólido amarillo paja. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 1752, 1727, 1085; RMN- $\text{H}^1$  (Fig. II): 2.19 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.99 (s, 1H); RMN- $\text{C}^{13}$ : 19.82, 52.27, 58.85, 71.21, 109.35, 109.96, 154.37, 160.53, 165.45, 166.19; EM  $m/z$ (%): 182 ( $\text{M}^+$ , 70), 167(8), 154 (100), 151(47). Fórmula calculada:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ : C,59.34; H,5.49; fórmula obtenida: C,59.46;H,5.41.



#### 4-propil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol) en 2 mL de THF se le adicionaron, 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.54g (4.3 mmol). del 2-hexinoato de metilo, bajo condiciones anhidras, a temperatura ambiente. El producto crudo 0.78g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (98:02). Se obtuvieron 0.44g producto puro con un rendimiento de 49%.

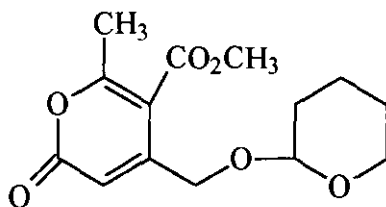
El compuesto es un aceite amarillo paja. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1751, 1727, 1636; RMN- $^1\text{H}$  (Fig. III): 0.94 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.48 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.00 (s, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$ : 13.65, 19.39, 35.62, 52.35, 110.86, 112.78, 157.94, 160.91, 164.09, 166.18; EM m/z(%): 210( $\text{M}^+$ , 52), 182 (47), 154(100), 153(35), 43(94). Fórmula calculada:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C,62.83; H,6.66; fórmula obtenida: C,62.74; H,6.57.



#### **6-metil-4-metoximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.**

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol), en 2.5mL de THF, se le adicionaron 0.5g (4,3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.55g (4.3 mmol) del 4-metoxi-2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras, a temperatura ambiente. El producto crudo 0.88g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (98:02).

Se obtuvieron 0.38g de producto puro, con un rendimiento de 42%. El compuesto es un aceite amarillo paja. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2972, 1752, 1718, 1555; RMN- $^1\text{H}$  (Fig. IV): 2.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3HO), 3.86 (s, 3HO), 4.37 (s, 2H), 6.34 (s, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$ : 19.82, 52.27, 58.85, 71.21, 109.35, 109.96, 154.37, 160.53, 160.53, 165.45, 166.19; EM m/z(%) 212( $\text{M}^+$ , 60) 184(100), 180 (53), 152(55), 43(59). Fórmula calculada:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ : C,56.60; H,5.66; fórmula obtenida: C56.52; H,5.58.

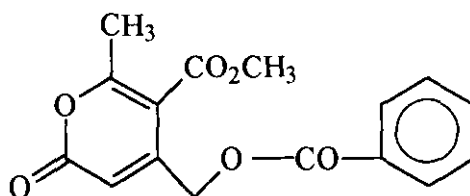


#### 6-metil-4-[(tetrahidro-2H-2-piran-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol), en 4.0 mL de THF, se le adicionaron 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.85g (4.3 mmol) del 4-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras, a temperatura ambiente.

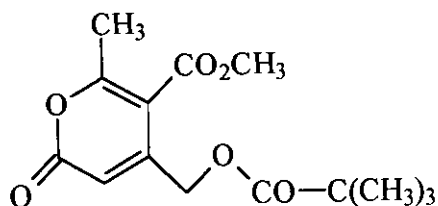
El producto crudo 1.20g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de hexano-acetato de etilo (97:03). Se obtuvieron 0.5g de producto puro, con un rendimiento de 44%.

El compuesto es un aceite amarillo claro. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 1749, 1725, 1632, RMN- $^1\text{H}$  (Fig. V): 1.50-1.95 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.60, 4.69 (t, 1H), 6.45 (s, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$ : 19.00, 19.95, 25.25, 30.25, 52.44, 62.15, 62.53, 65.58, 98.27, 109.27, 154.84, 160.86, 165.48, 166.23; EM  $m/z(\%)$  282( $\text{M}^+$ , 1), 198(24), 182 (78), 181(100), 154 (42). Fórmula calculada:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ : C, 59.57; H, 6.38; fórmula obtenida: C, 59.17; H, 6.50.



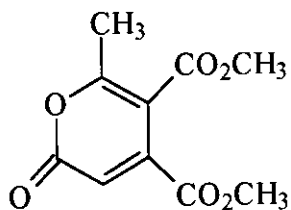
#### 4-benzoiloximetil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol), en 2.5mL de THF se le adicionaron, 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.93g (4.3 mmol) del butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras a temperatura ambiente. El producto crudo 1.22g, fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (98:02). Se obtuvieron 0.67g de producto puro con un rendimiento de 52%. P.F.: 104°C. El compuesto es un sólido amarillo. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 29056, 1741, 1709, 1267; RMN- $\text{H}^1$  (Fig. VI): 2.50 (s, 3H), 3.85 (s,3H), 5.33 (s, 2H), 6.34 (s,1H), 7.42-7.68 (m, 3H), 8.03-8.15 (m, 2H); RMN- $\text{C}^{13}$ : 20.15, 29.62, 52.46, 63.10, 109.63, 128.39, 128.59, 129.72,133.62, 152.11, 160.07, 165.45, 167.47; EM m/z(%): 302( $\text{M}^+$ , 8), 105(100), 97(5), 77(18). Fórmula calculada:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$ ; C,63.57; H,4.6; fórmula obtenida: C,63.72; H,4.38.



#### 6-metil-4-pivaloiloximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol), en 2.5 mL de THF, se le adicionaron, 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.85g (4.3 mmol) del 4-pivaloiloxi-2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras a temperatura ambiente. El producto crudo 1.20g fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (97:03). Se obtuvieron 0.66g de producto puro con un rendimiento de 55%. El compuesto es un aceite amarillo claro. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 1729, 1147; RMN- $\text{H}^1$  (Fig. VII) 1.25 (s, 9H), 2.48 (s,3H), 2.87 (s, 3H), 6.06 (d, 3H), 6.22 (t, 1H); RMN- $\text{C}^{13}$ : 20.12, 27.11, 29.65, 38.91, 52.37, 62.60, 109.37, 152.34, 160.09, 164.96, 167.38, 177.40; EM m/z(%) 282 ( $\text{M}^+$ , 4), 198(8), 180(9), 166(10), 57(100). Fórmula calculada:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ; C59.57, H,6.38; fórmula obtenida: C,59.76, H,6.44.



### 6-metil-2-oxo-2H-piran-4,5-dicarboxilato de metilo.

A una suspensión de NaH, 0.776g (3.23 mmol) en 2.5 mL de THF se le adicionaron, 0.5g (4.3 mmol) de acetoacetato de metilo, seguido por 0.61g (4.3 mmol) del 4-metoxi-2-butinoato de metilo, bajo condiciones anhidras a temperatura ambiente. El producto crudo 0.86g. fue purificado por cromatografía en columna, empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (97:03). Se obtuvieron 0.14g de producto puro con un rendimiento bajo. P.F.: 45-46°C. El compuesto es un sólido amarillo claro. IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 1753, 1733, 1632, 1269; RMN- $\text{H}^1$  (Fig. VIII): 2.48 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.49 (s, 3H); RMN- $\text{C}^{13}$ : 19.36, 52.76, 53.25, 109.13, 113.78, 118.48, 145.73, 159.66, 164.62, 164.71, 166.98. EM  $m/z$ (%) 226( $\text{M}^+$ , 44), 195(55), 194(346) 167 (100). Fórmula calculada:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$ : C,53.09; H,4.42; fórmula obtenida: C,53.11; H,4.44.

## 8. RESULTADOS

Se obtuvieron 8 compuestos, siendo en su mayoría líquidos (1,3,4,5,7. Tabla I). Se resumen a continuación las características físicas, datos analíticos de identificación espectroscópica, así como los rendimientos de los compuestos sintetizados. Tablas: I, II.

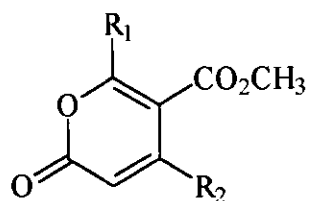


Tabla 1. Ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos.

Prod.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	P.F.(°C)	Rend. (%)
1	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTHP	aceite	45
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	65	44
3	CH <sub>3</sub>	n-Pr	aceite	49
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub>	aceite	42
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTHP	aceite	44
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBz	104	52
7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPv	aceite	55
8	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	45-46	15

**Tabla II. Resultados de identificación espectroscópica para los compuestos sintetizados.**

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IR(cm <sup>-1</sup> )	RMNH <sup>1</sup> (ppm)	RMNC <sup>13</sup> C (ppm)	EMm/Z (%)
1. C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> MM.296	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTHP	2946.7, 1727.8, 1438.1	1.28 (t, 3H), 1.50 - 1.90 (m, 6H), 2.92 (q, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 1H), 3.70 - 3.90 (m, H), 3.81 (s, 3H), 4.65 - 4.70 (m, 1H), 6.42 (t, 1H)	166.49 , 25.23, 165.51 , 18.96, 160.96 , 11.95, 154.53, 109.44, 98.28, 65.49, 62.11, 52.39, 34.52, 30.22, 26.53,	296(M <sup>+</sup> , 1), 212 (7), 195 (32), 85 (100).
2. C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> MM.182	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1752, 1727, 1085	2.19 (s, 3H), 2.37 (s,3H), 3.85 (s, 3H), 5.99 (s, 1H).	19.82 , 154.37, 52.27 , 160.53, 58.85 , 165.45, 71.21 , 166.19, 109.35, 109.96.,	182(M <sup>+</sup> ,70), 167 (8), 154 (100), 151 (47).
3. C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> MM.210	CH <sub>3</sub>	n-Pr	2962, 1751, 1727, 1636.	0.94 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.48 (t, 3H), 3.86 (s,3H), 6.00 (s, 1H).	13.65 , 164.09, 19.39 , 166.18. 35.62, 52.35. , 110.86, 112.78, 157.94, 160.91,	210 (M <sup>+</sup> , 52), 182 (47), 154 (100), 153 (35), 43 (94).
4. C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> MM. 212	CH <sub>3</sub>	HC <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2972, 1752, 1718, 1555.	2.44 (s, 3H). 3.40 (s, 3HO). 3.86 (s, 3HO). 4.37 (s, 2H). 6.34 (s, 1H).	19.82 , 160.53, 52.27 , 160.53, 58.85 , 165.45, 71.21 , 166.19, 109.35, 109.96, 154.37,	212 (M <sup>+</sup> , 60), 184 (100), 180 (53), 152 (55), 43 (59).
5. C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> MM. 282	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTHP	2949, 1749, 1725, 1632.	1.50 - 1.95 (m, 6H), 2.46 (s, 3H). 3.48 - 3.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.69 (t, 1H), 6.45 (s, 1H).	19.00 , 98.27, 19.95 , 109.27, 25.25 , 154.84, 30.25 , 160.86, 52.44 , 165.48, 62.15 , 166.23, 62.53, 65.58,	282 (M <sup>+</sup> ,1), 198 (24), 182 (78), 181 (100), 154 (42).
6. C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> MM.302	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBZ	29056, 1741, 1709, 1267.	2.50 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.42-7.68 (m, 3H), 8.03 - 8.15 (m, 2H).	20.15 , 129.72, 29.62 , 133.62, 52.46 , 152.11, 63.10 , 160.07, 109.63 , 165.45, 128.39 , 167.47, 128.59,	302 (M <sup>+</sup> , 8), 105 (100), 97 (5), 77 (18).



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IR(cm <sup>-1</sup> )	RMNH <sup>1</sup> (ppm)	RMNC <sup>13</sup> (ppm)	EMm/Z (%)
7. C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> MM 282	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPv	2968, 1729, 1147.	1.25 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.06 (d, 3H), 6.22 (t, 1H).	20.12 , 164.96, 27.11 , 167.38, 29.65 , 177.40, 38.91, 52.37, 62.60, 109.37, 152.34, 160.09,	282 (M <sup>+</sup> ,4), 198 (8), 180 (9), 166 (10), 57 (100).
8. C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> MM.226	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2958, 1753, 1733, 1632, 1269.	2.48 (s, 3H), 3.84 (s,3H), 3.89 (s,3H), 6.49 (s, 3H).	19.36, 52.76, 53.25, 109.13, 113.78, 118.48, 145.73, 159.66, 164.62, 164.71, 166.98.	226(M <sup>+</sup> ,44), 195 (55), 194 (346), 167 (100).

Donde:

s=singulete

d=doblete

dd=doble doblete

t=triplete

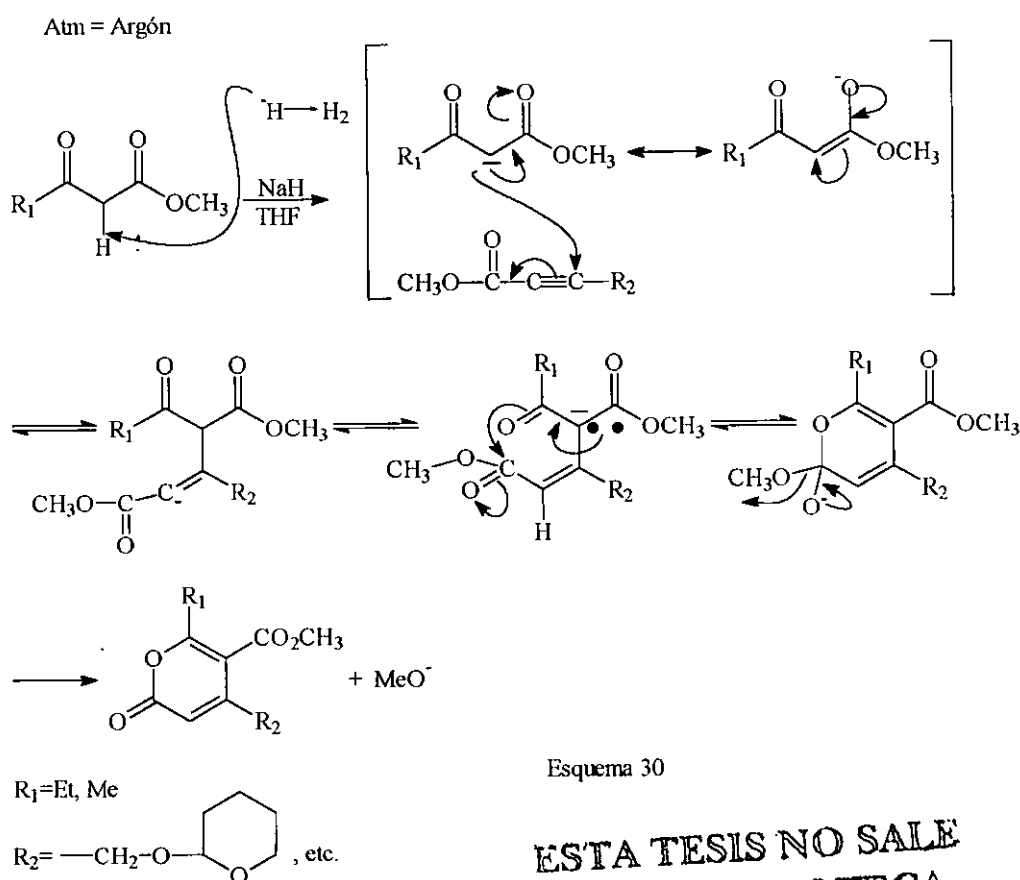
q=cuarteto

m=multiplete.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo consistió en la síntesis de ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos. Utilizando el propionil acetato de metilo y el acetoacetato de metilo como materia prima inicial para producir, con una base fuerte (NaH) los aniones  $\beta$ -cetoéster respectivos, adicionando después el aceptor de Michael indicado, de acuerdo con la  $\alpha$ -pirona deseada. La reacción se efectuó en condiciones anhidras, en un disolvente orgánico inerte (THF), bajo atmósfera de Argón para minimizar la oxidación del NaH y la regeneración de la base, ya que estos factores provocan reacciones laterales debido a la gran reactividad del anión enolato. Además, durante toda la reacción, la temperatura se mantuvo a 25°C.

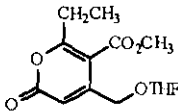
Como en las condiciones normales de la adición de Michael<sup>51</sup>, la formación del anión enolato del  $\beta$ -cetoéster presenta reversibilidad, las condiciones que se plantean en este método, permiten la conversión cuantitativa del éster acetoacético en su anión enolato forzando el equilibrio de la reacción y favoreciendo la adición al éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, obteniéndose un producto de adición de Michael fácilmente ciclable por condensación de Claisen, dando origen a las  $\alpha$ -pironas deseadas (Esquema 30).



Esquema 30

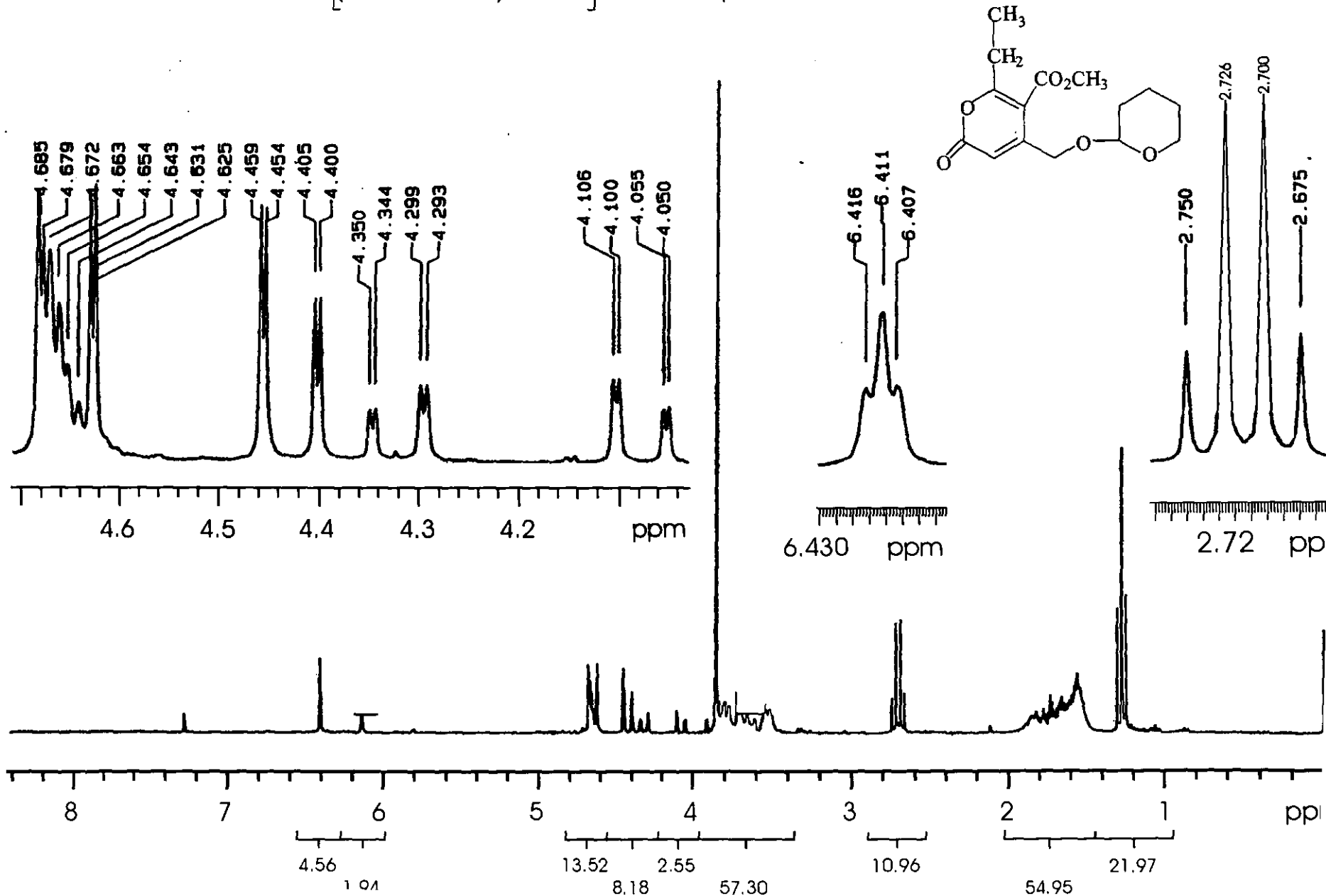
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

1. De acuerdo con los datos analíticos obtenidos (RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , IR y EM), los compuestos obtenidos son: ésteres 4,6-dialquil-2-oxo-2H-piran-5 carboxílicos.
2. Por este método pueden obtenerse diferentes  $\alpha$ -pironas sustituidas en posición 4,6- con sustituyentes iguales o distintos, siendo de gran importancia esta selectividad para síntesis de productos de interés.
3. La ciclización del producto de adición inicial de Michael, se realiza "*in situ*", disminuyendo el tiempo de reacción.
4. Las modificaciones realizadas al método respectivo, proveen una ruta de acceso simple para la formación de ésteres 4,6-dialquil, 2-oxo-2H-piran-5-carboxílicos.
5. Mediante este método se consigue obtener la 2-pirona , la cual Jung y colaboradores<sup>12</sup>, intentaron obtener en condiciones diferentes sin éxito.

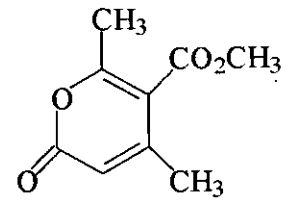
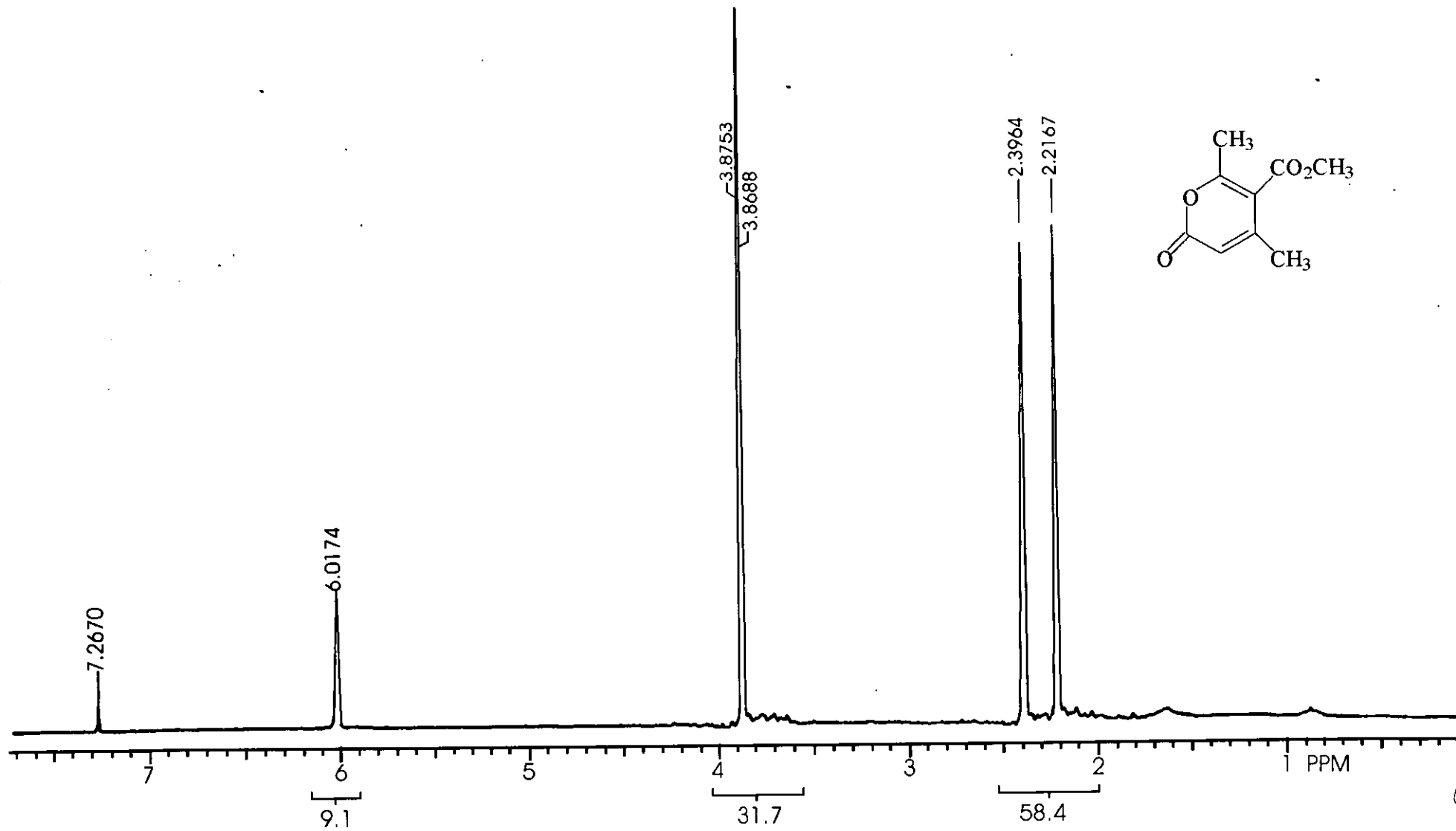
# FIGURA I

ESPECTRO DE RMN H' DEL 6-etil-4-[(tetrahidro-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.



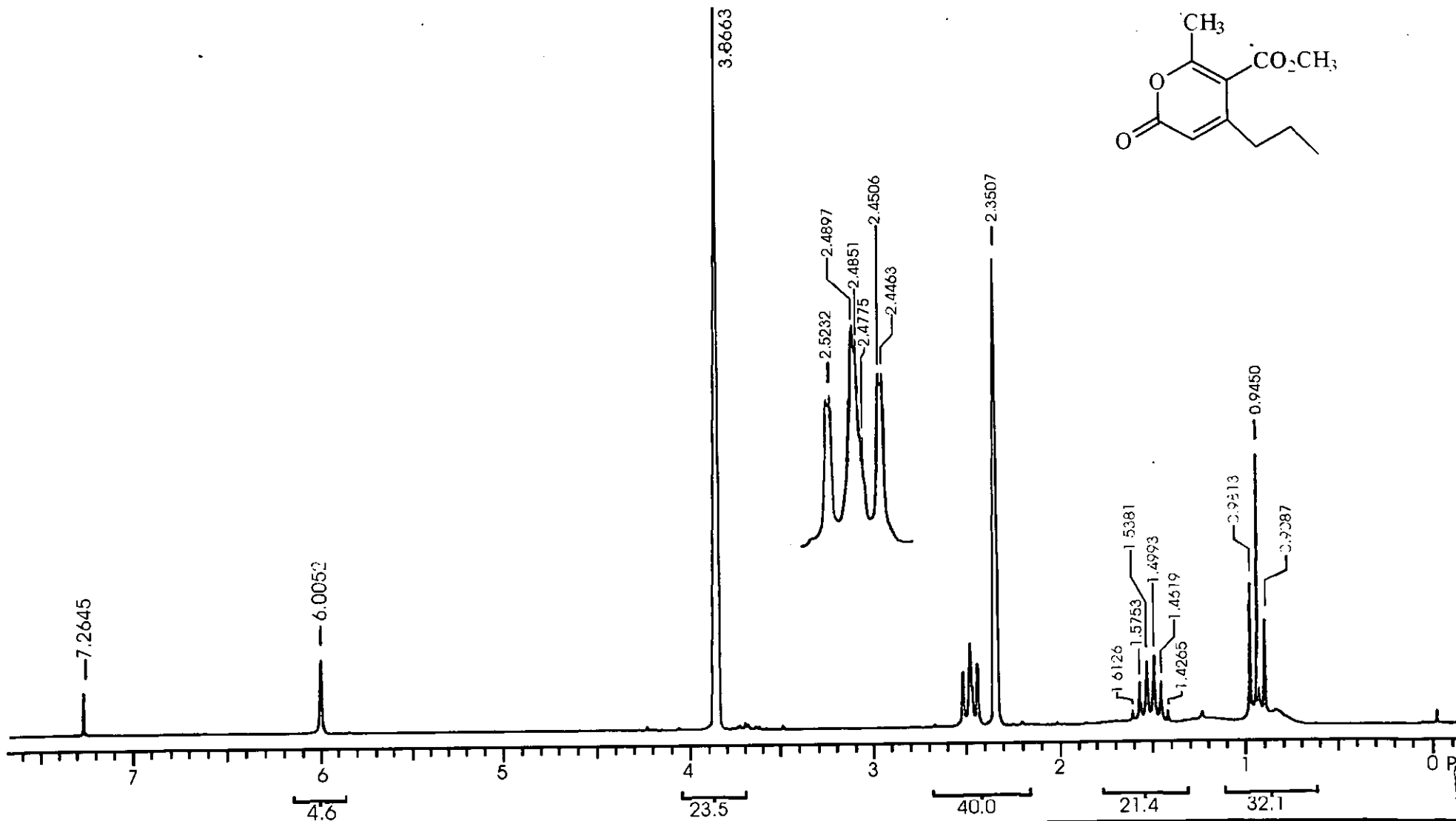
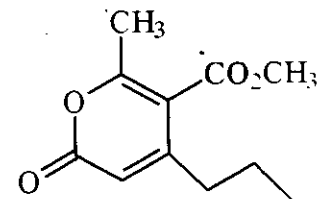
# FIGURA II

ESPECTRO DE RMN H' DEL 4,6-dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo



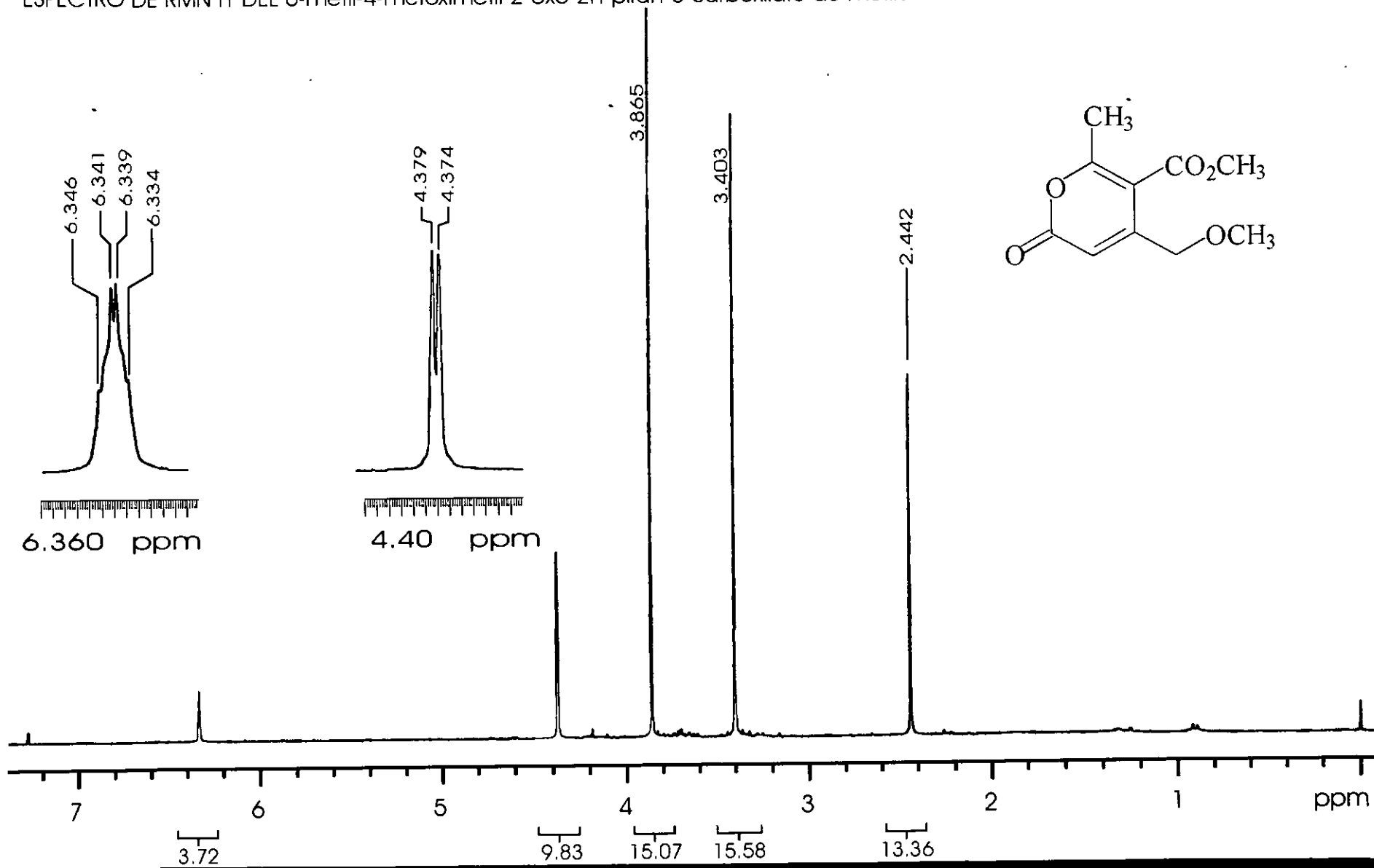
# FIGURA III

ESPECTRO DE RMN H' DEL 4-propil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.



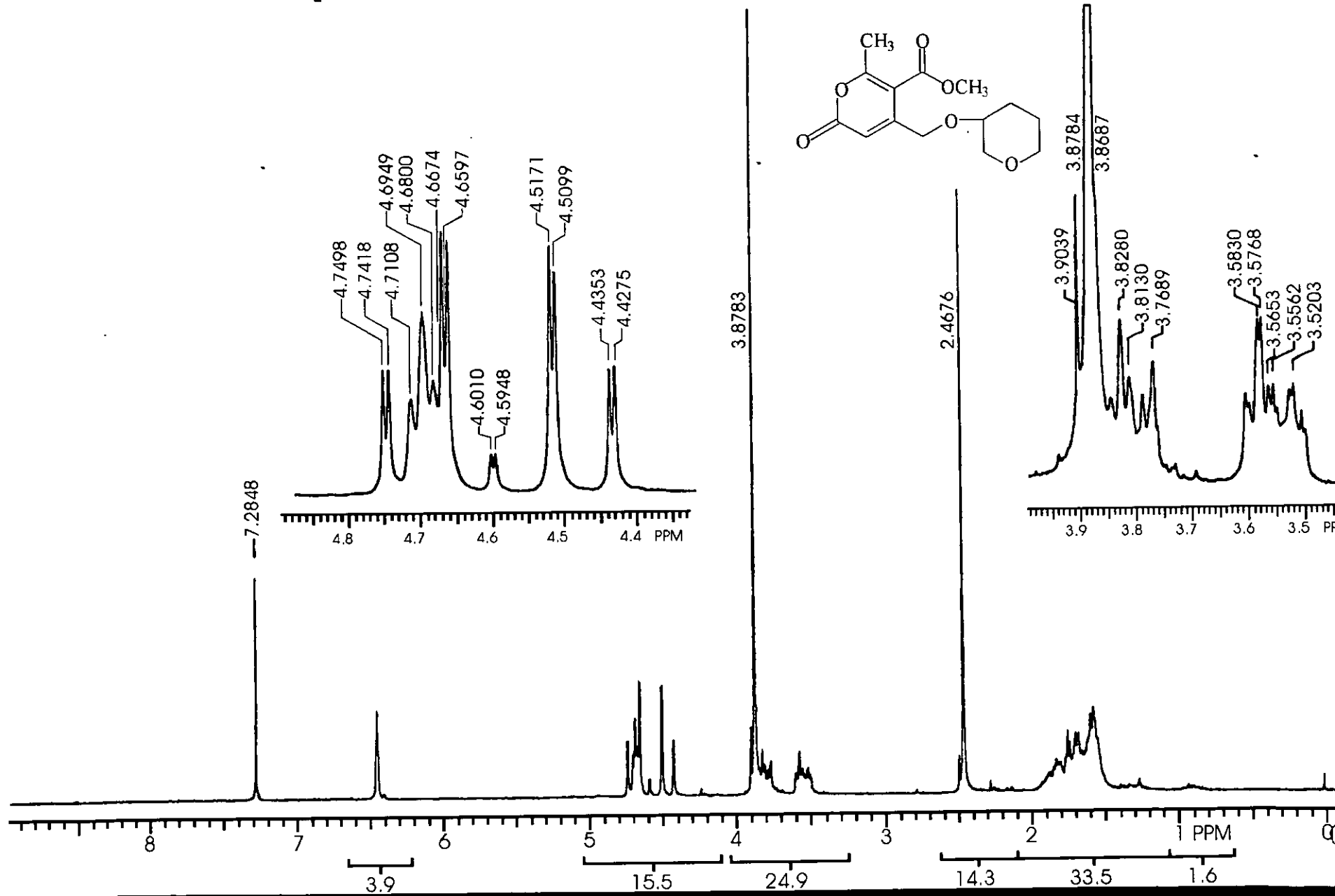
# FIGURA IV

ESPECTRO DE RMN H' DEL 6-metil-4-metoximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.



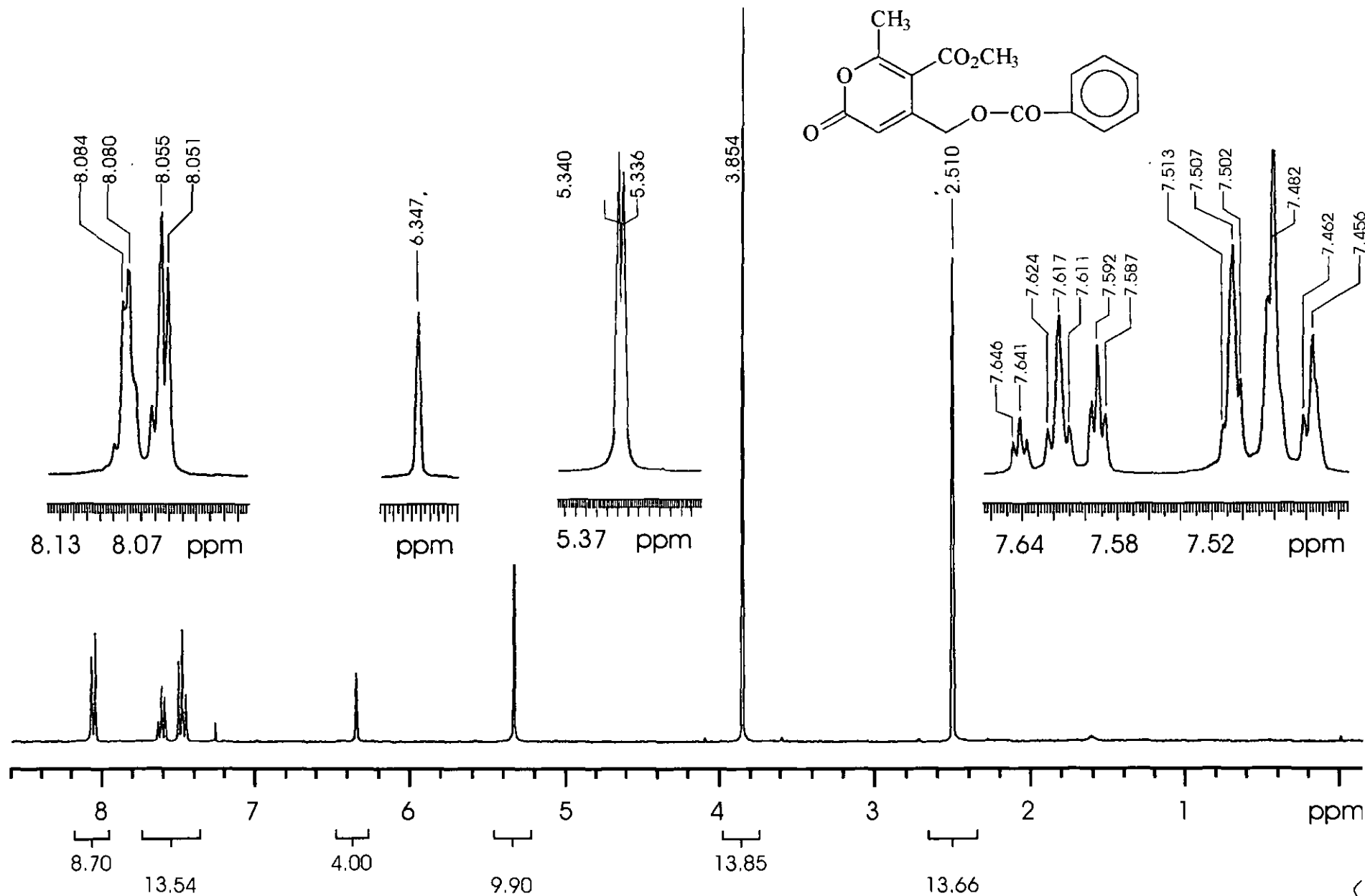
# FIGURA V

ESPECTRO DE RMN H' DEL 6-metil-4-[(tetrahidro-2H-2-piran-2-il)oximetil]-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.



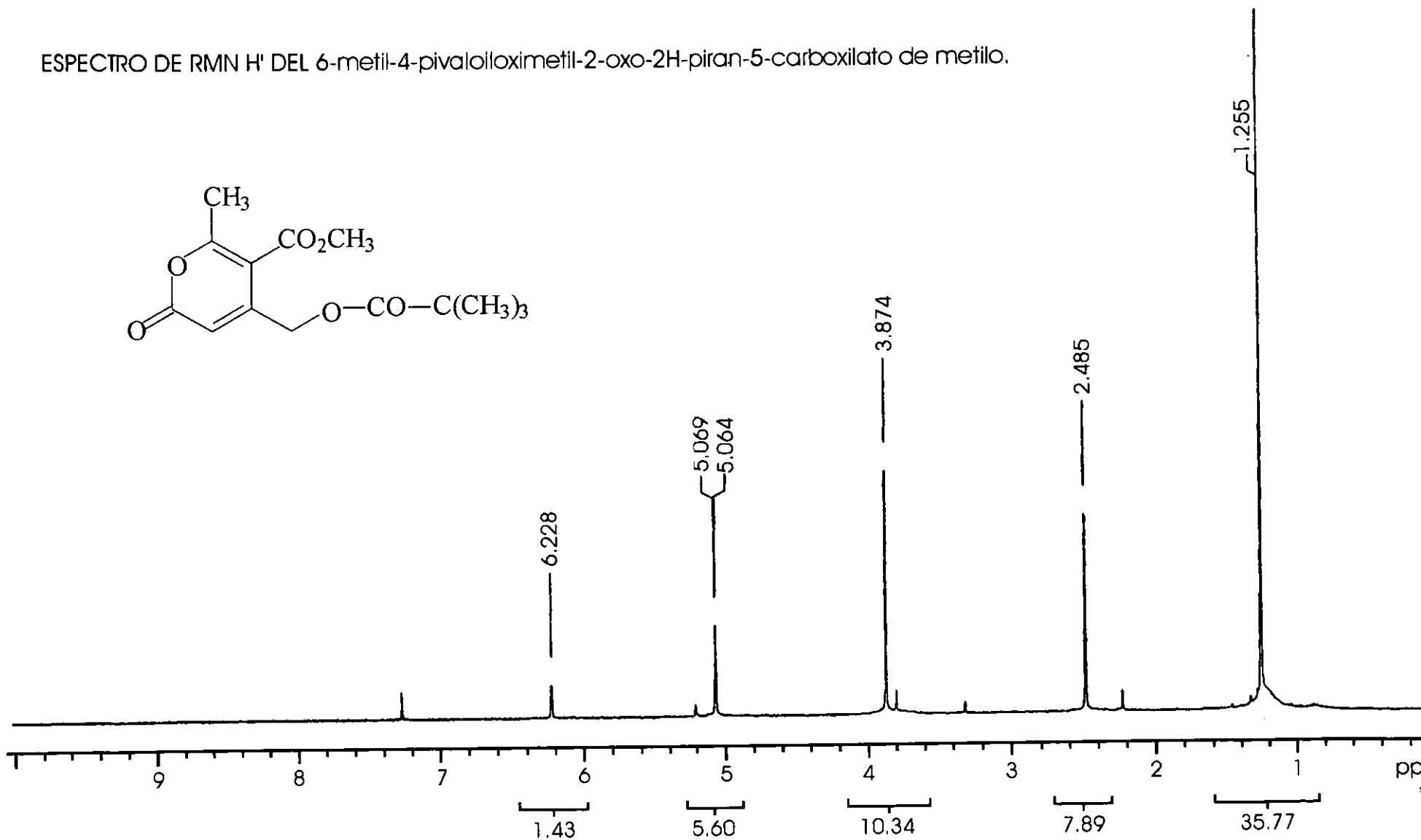
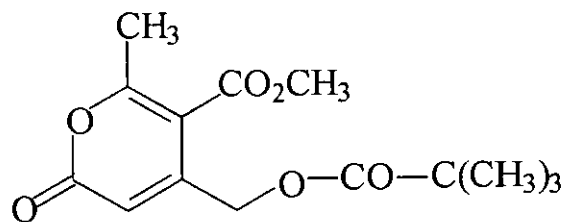


ESPECTRO DE RMN H' DEL 4-benzoiloximetil-6-metil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo



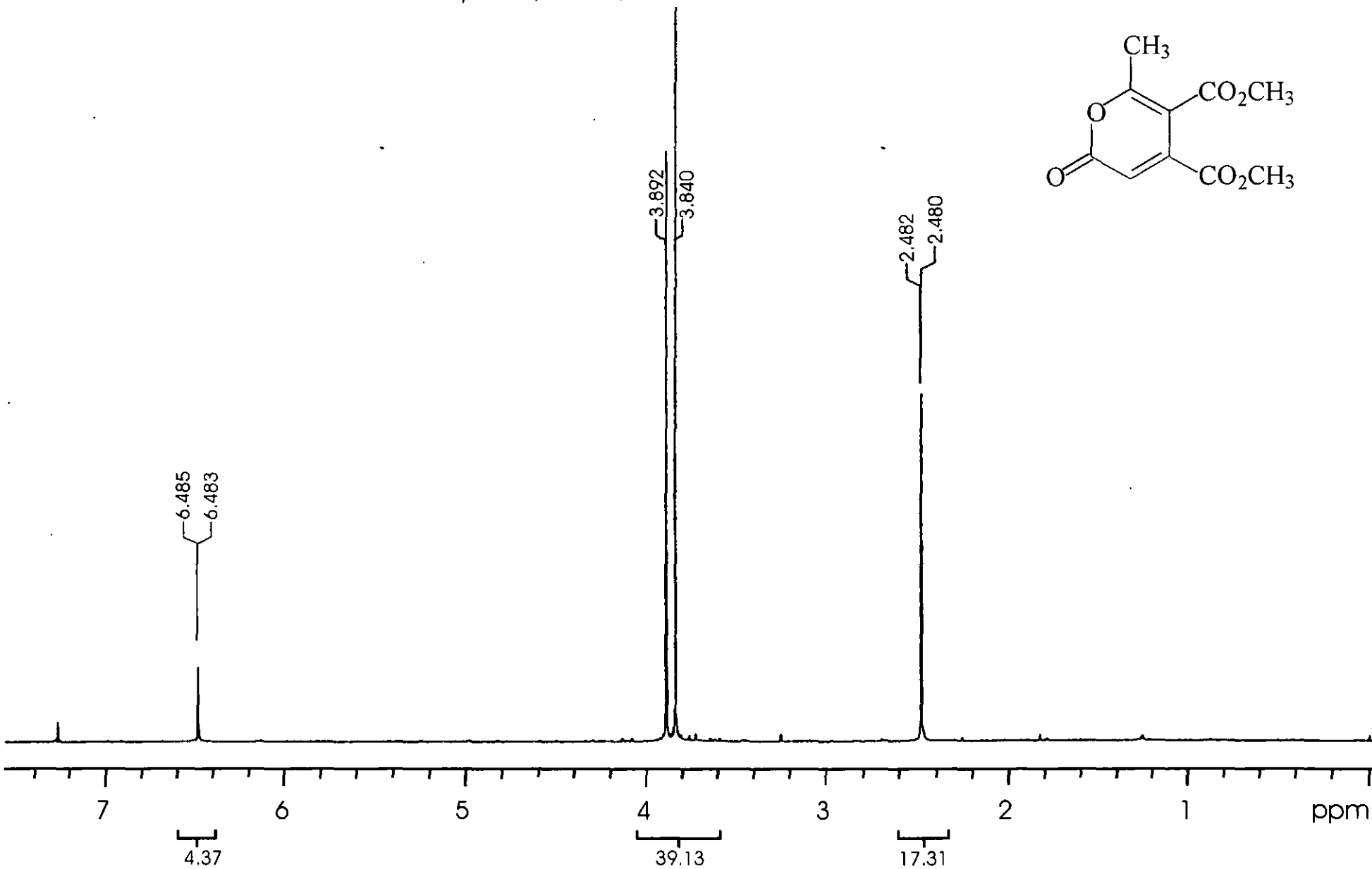
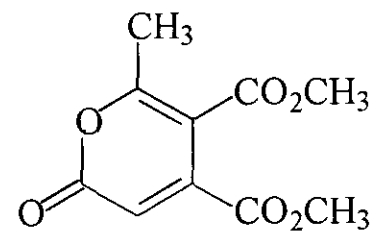
# FIGURA VII

ESPECTRO DE RMN H' DEL 6-metil-4-pivalolloximetil-2-oxo-2H-piran-5-carboxilato de metilo.



# FIGURA VIII

ESPECTRO DE RMN H<sup>1</sup> DEL 6-metil-2-oxo-2H-piran-4,5-dicarboxilato de metilo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. H. Wieland and R. Alles. *Ber.*, 55, 1789 (1922).
2. E.H. Rodd., *Chemistry of Carbon Compounds*. V.4. part. B. Ed. Elsevier Publishing, Company, London., 1959, pp 810-821.
3. C. Mentzer, *French P.* 995464; *Chem, Abs.*, 51. 18453 (1957).
4. Giral Francisco. *Productos Químicos y Farmacéuticos*. V.3. Ed. Atlante, México, D.F., 1956, pp 1712-1714.
5. L. Jenkins Glenn, H. Hartung Walter. *The Chemistry of Organic Medicinal Products*. 2ª Ed. Ed. John Wiley and Sons, New York. 1941, pp 466-468.
6. TSE-LOK-HO. *Tandem Organic Reactions*. Ed. John Wiley and Sons. United States of America., 1992, pp 144-146.
7. N.P.,Shusherina, N.D.,Dmitrieva, E.A.,Luk'yanets. RY.,Levina. *Russ. Chem. Rev.* 3,36. 175 (1967)
8. 8.A. Hantzsch, *Annalen*, 222, 1 (1883).
9. C. Duisberg. *Ber.*, 15. 1378 (1882).
10. F. Goss. C. Ingold, and . Thorpe., *J. Chem. Soc.*, 123, 327, 3342 (1923).
11. 13.R. Wiley and N. Smith. *J. Amer. Soc.*, 73, 3531 (1951).
12. E. Junng Michael and A. Hagenah Jeffrey. *J. Org. Chem.*, 52, 1889 - 1902 (1987).

13. F. Feist *Annalen.*, 257, 253 (1890).
14. F. Arndt and P. Nachtwey. *Ber.*, 57, 1489(1924).
15. F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz, and E. Aron. *Ber.*, 69, 2373 (1936).
16. C. Hauser and T. Harris, *J. Amer Chem. Soc.*, 80, 6360 (1958).
17. H. Pechmann and F. Neger, *Annalen.*, 273, 186 (1893).
18. R. Wiley, C. Jarboe, H. Ellert, H. Kraus, E. Hittinger, C. de Silva, and S. Slay marker.,  
*J. Org. Chem.* 21, 686 (1956).
19. E. Wedekind, *Annalen.*, 323 246 (1902).
20. E. Ziegler and H. Junek, *Monatsh.*, 89, 323 (1958).
21. A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, 79, 1276 (1901).
22. R. Wiley and A. Hart. *J. Amer, Chem. Soc.*, 76, 1942 (1954).
23. M. Van Dam, *Rec. Trau, chim.*, 83, 31 (1964).
24. G. Belil, J. Castella, . Castells, R. Mestres, J. Pascual and F. Serratosa, *Anales Real Soc.  
España. Fis. Quim.*, 57 B 617 (1961).
25. N.K. Kochetkov and L.I. Kudryashov, *Zhur, Obshch. Khim.*, 27 , 248 (1957).

26. N.K. Kochetkov and B.P. Gottikh, *Zhur. obshch. Khim.*, 29, 1324 (1959).
27. N.K. Kochetkov, L. I. Kudryashov, and B.P. Gottikh, *Tetrahedron.*, 12, 63 81961).
28. A.N. Nesmeyanov, R. Kh. Freidlina, and L.I. Zakharkin, *Dokl. Akad. Nauk SSSR.*, 97, 91 (1954).
29. M. Julia and J. bullot, *Compt, rend.*, 247, 474 (1958).
30. L.I. Zakharkin and L.P. Sorokina, *Izu. Akad. Nauk SSSR, Otd. khim. Nauk*, 1445 (1958).
31. M. Julia and J. Bullot, *Bull, Soc. Chim. France.*, 23 (1960).
32. A. Roedig and G. Märkl, *Annalen.*, 636, 1 (1960).
33. A. Roedig, G. Märkl, and V. Schaal, *Chem. Ber.*, 95, 2844 (1962).
34. H. Limpricht, *Annalen.*, 165, 253 (1873).
35. G. Chavanne, *Compt. rend.*, 133, 167 (1901).
36. L. Simon, *Compt. rend.*, 130, 255 (1900).
37. R. Wiley and C. Jarboe, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 2398 (1956).
38. R. Fuson, J. Little, and G. Miller, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60, 2404 (1938).

39. D. Rosenthal, J. Fried, P. Grabowich, and E. Sabo, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 877 (1962).
40. D. Rosenthal, P. Grabowich, E. Sabo, and J. Fied. *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3971 (1963).
41. N.P. Shusherina, R. Ya. Levina, and D. D. Mitrieva, *Dokl Akad. Nauk SSSR.*, 126, 589 (1959).
42. S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.*, 97, 457 (1910).
43. I. El-Sayed, El-kholy, F. Rafla, and G. Soliman, *J. Chem. Soc.*, 2588 (1959).
44. I. El-Sayed, El-Kholy, F. Rafla, and G. Soliman, *J. Chem. Soc.*, 4490 (1961).
45. S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.*, 75, 245 (1899).
46. S. Rhemann. *J. Chem. Soc.*, 75, 411 (1899).
47. I. El-Sayed. El kholy, M. Mishikey, F. Rafla, and g. Soliman. *J. Chem. Soc.*, 5153 (1960).
48. E. Kohler, *J. Amer. Chem. Soc.*, 44, 379 (1922).
49. R. Anker and A. Cook, *J. Chem. Soc.*, 311 (1945).
50. E. Kohler and G. Barret, *J. Amer Chem. Soc.*, 46, 747 (1924).

51. O. House Herbert. *Reacciones modernas de síntesis orgánica*. Ed. REVERTÉ, S. A. España. 1980, pp 208-213.267.
52. E.D. Borgmann, D. Ginsbug y R. Pappo. *Org. Reactions.*, 10, 179 (1959).
53. Bowden, K.; Heilbron. I.M.; Jones, E.R.H.; Weedon, B.C.L. *J. Chem. Soc.* 39 (1946).
54. Black, T.H. *Aldrichimica Acta.* , 1983, pp 16,3.
55. Brandsma. L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, ed. Elsevier, New York 1988, pp 101.
56. Earl, R.A.; Townsend, L.B. *Organic Synthesis*, 60, 81 (1981).
57. (a) Nicolaou, K.C.; Webber, S.E., *Synthesis.*, 453 (1986). (b) Fraser M. M.; Raphael, R. A. *J. Chem Soc.* 4280 (1955).
58. Pine Stanley, B. Hendrickson James, J. Cram Donald, S. Hammond George, *Química Orgánica*, 2ª Ed. Ed. McGraw-Hill. España, 1982, pp 360-363, 588-589.
59. Thornton Morrison Robert, Neilson Boyd Robert, *Química Orgánica*, 5ª Ed. ADDISON-WESLEY IBEROAMERICANA. Estados Unidos, 1990, pp 1069-1072.