



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Estudio de la síntesis de 4H-piranos

T E S I S

Que para obtener el título de

Q U I M I C A

p r e s e n t a

ROCIO TELLEZ MORALES



MEXICO, D. F.

2001

5700
BIBLIOTECA
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



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. Dra Rocío Pozas Horcasitas

Primer Vocal M En C José Manuel Méndez Stivalet

Secretario M En C Blas Flores Pérez

Primer Suplente Q Fernando León Cedeño

Segundo Suplente Dr Gustavo Avila Zárraga

TRABAJO DE GRADUACIÓN

POR EL JURADO

10 de 2001

Sito en donde se desarrolló el tema Departamento de Química Orgánica de la
División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Química de la UNAM

Asesor



M en C Blas Flores Pérez

Sustentante



Rocío Téllez Morales

La presente tesis se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del M. en C. Blas Flores Pérez.

Contenido.

	Página
I. INTRODUCCION.	1.
II. ANTECEDENTES.	5.
III. OBJETIVOS.	12.
IV. PARTE EXPERIMENTAL.	13.
IV.1. Obtención de Intermediarios.	15.
IV.2. Síntesis de 4H-piranos.	18.
V. DISCUSION DE RESULTADOS.	22
VI. CONCLUSIONES.	31
VII. BIBLIOGRAFÍA.	32
VIII. ESPECTROS.	34

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION.

La ciclización de 5 – oxonitrilo ofrece una ruta atractiva para la obtención de 2 – amino – 4H – piranos. Las materias primas utilizadas para generar el oxonitrilo intermedio son principalmente un aceptor y un donador de Michael apropiadamente funcionalizados.

En todos estos trabajos se supone un requisito indispensable para que se favorezca la formación del pirano, es la presencia de un grupo electroattractor en la posición β al carbonilo.

Bajo esta metodología iniciamos el estudio de la formación de piranos fusionados, utilizando tres arilidenmalononitrilos (bencilidenmalononitrilo, 2 – hidroxilidenmalononitrilo y 2,3 dimetoxibencilidenmalononitrilo), como aceptores de Michael y 1,3 – ciclohexanodiona como sustrato donador de Michael, el catalizador básico usado fue piperidina.

Los arilidenmalononitrilos se obtuvieron a partir de diferentes aldehidos aromáticos, (benzaldehido, salicilaldehido y veratralaldehido), malononitrilo y piperidina como base, según lo publicado por Corson B. Stoughton; en dicho artículo se encuentra reportado el bencilidenmalononitrilo. Cabe mencionar que en la reacción de formación del pirano, nunca se aisló el oxonitrilo intermediario, éste se cicliza inmediatamente al pirano, independientemente del sustituyente en beta.

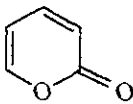
Todos Los productos se caracterizaron por espectroscopía de RMN de ^1H , IR y EM

II. ANTECEDENTES

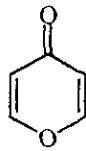
I. ANTECEDENTES

Las sales de pirillio trisustituidas, así como las cumarinas y cromonas constituyen intermediarios útiles para la formación de una variedad de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos de gran importancia¹. La lactona totalmente insaturada 2H-piran-2-ona (α -pirona) (1), se presenta como grupo en la cadena lateral en varios esteroides naturales. El ácido deshidroacético (3), se emplea como fungicida en frutas.

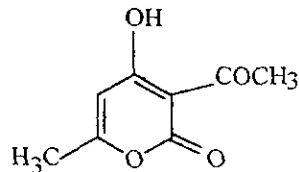
El sistema anular de las 4H-piran-4-ona, o γ -pirona (2), tiene varios derivados sencillos que se encuentran en la naturaleza, incluidos el maltol (4), presente en las agujas de los pinos, y el ácido kójico (5), producido por un moho del género *Aspergillus oryzae*².



1

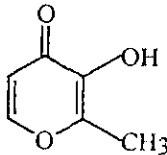
 α -pirona

2

 γ -pirona

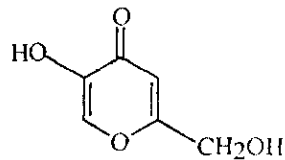
3

Ácido deshidroacético



4

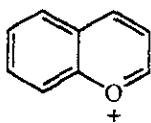
Maltol



5

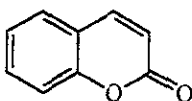
Ácido kójico

Los análogos benzofusionados del catión pirilio y de las pironas representan los sistemas anulares de varios grupos importantes de productos naturales². Estos sistemas son el catión benzopirilio (6), la cumarina(7), y la cromona(8).



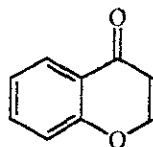
6

Catión benzopirilio



7

Cumarina



8

Cromona

Los cationes benzopirilio y las cromonas con un sustituyente fenilo en la posición 2 poseen los nombres triviales de "cationes flavilio" y "flavonas", respectivamente.

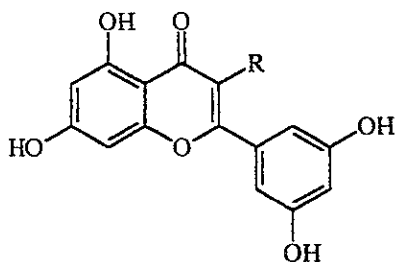
Los primeros se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal como derivados oxigenados, se les conoce como antocianinas.

A ellos se deben los colores rojos y azules de flores y frutas.

Las flavonas, que también se encuentran distribuidas ampliamente en las plantas, son más estables. Los compuestos que poseen la estructura 9 (R = H, OH u O-azúcar) son pigmentos amarillos que han sido utilizados como colorantes naturales.

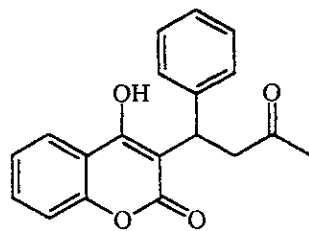
Las 4-hidroxícumarinas tienen actividad anticoagulante; una toxina natural presente en el trébol es un derivado de la 4-hidroxícumarina. Esta propiedad ha sido aprovechada en productos farmacéuticos que se emplean para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. La

warfarina (10), desarrollada originalmente como raticida, es un fármaco anticoagulante.



9

Derivados hidroxilados
R=H, OH, O-azúcar

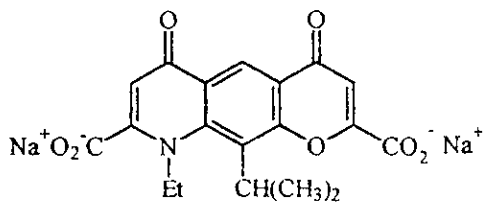


10

Warfarina

Algunos fármacos importantes también se basan en el sistema de la cromona. Como ejemplos de estos tenemos al nedocromil sódico (11), la khellina (12) y el intal (13).

El nedocromil sódico (11), es un agente antialérgico

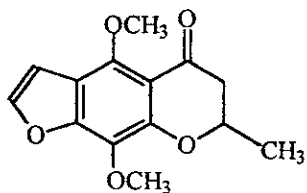


11

Nedocromil sódico

La khellina (12), es un producto natural que tiene aplicación clínica en el tratamiento del asma bronquial, y ha sido el punto de

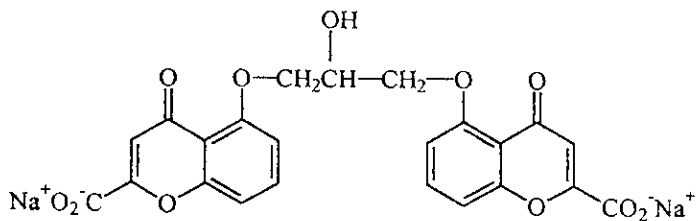
partida para la obtención sintética de un gran número de cromonas con el objeto de mejorar sus propiedades biológicas³.



12

Khellina

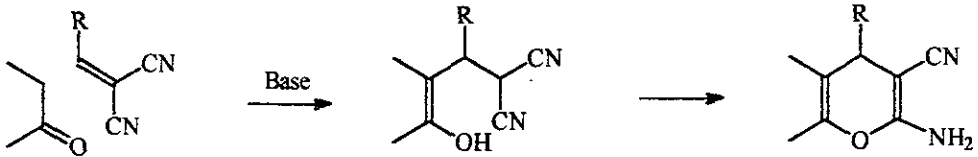
El intal² (13), es un compuesto usado en el tratamiento del asma bronquial.



13

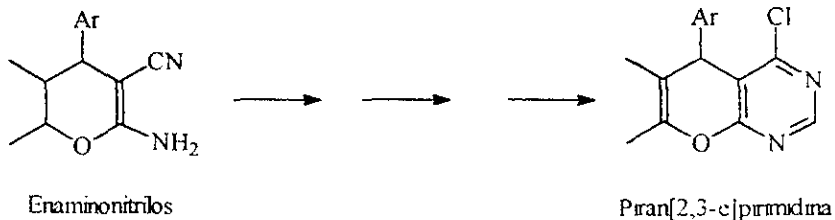
Intal

La ciclización de 5-oxonitrilos ofrece una ruta atractiva para la obtención de β -enaminonitrilos cíclicos. Las materias primas utilizadas para generar el oxonitrilo intermedio son principalmente aceptores y donadores de Michael.

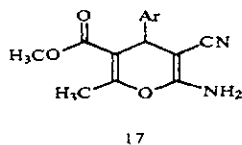
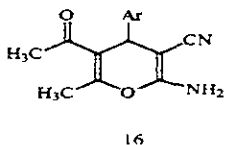
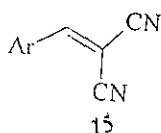


Los β -enaminonitrilos son reactivos versátiles, y su química ha recibido una atención considerable debido a su gran potencial como intermediarios, para la obtención de diversos heterociclos.

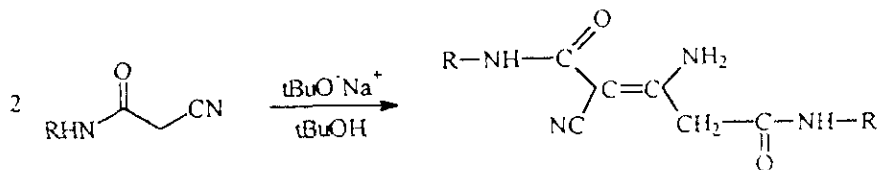
Nuestro interés en sintetizar diferentes enaminonitrilos heterocíclicos de seis miembros, se debe principalmente a su utilización como intermediarios para la obtención de pirano[2,3-e]pirimidinas (14), ya que dichos compuestos se han asociado a diversas actividades fisiológicas, como inhibidores enzimáticos específicos en la biosíntesis de vitaminas, también como analgésicos y antiinflamatorios⁴.

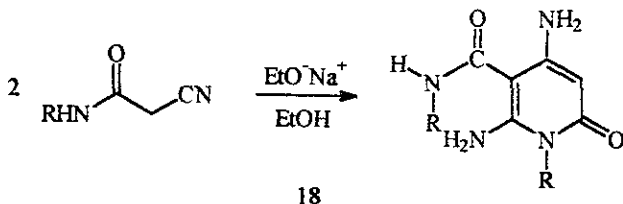


E. Zayed publicó la obtención de derivados de pirano (16), la formación de estos compuestos se llevó a cabo partiendo de los arilidenmalononitrilos (15), acetilacetona y etóxido de sodio en presencia de etanol o n-butanol como disolvente. Los rendimientos fueron entre el 33 y el 38 % . Una variante fué utilizar como compuesto 1,3-dicarbonílico, el aceto acetato de etilo, para obtener los piranos de tipo (16'), los rendimientos en este caso fueron entre el 81 y 85 %.

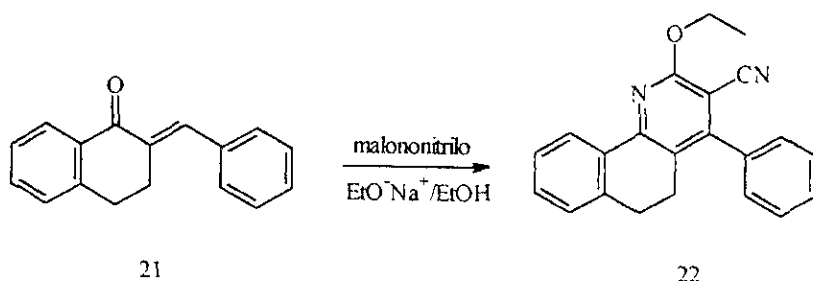
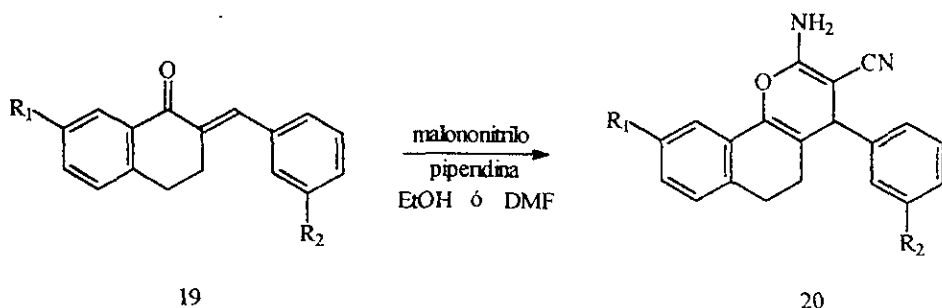


Otros compuestos como las N-alquilcianobetamidas se dimerizan en presencia de bases fuertes por medio de la reacción de Thorpe, lo cual fue utilizado por H. Migeon⁵ para la obtención de los enamionitrilos. En algunos casos estos dímeros experimentaron una ciclización importante para la formación de pirimidonas (17), la formación de enamionitrilos y la ciclización intramolecular para piridonas son importantes, aunque la selección del catalizador, así como las condiciones experimentales no han sido optimizadas.

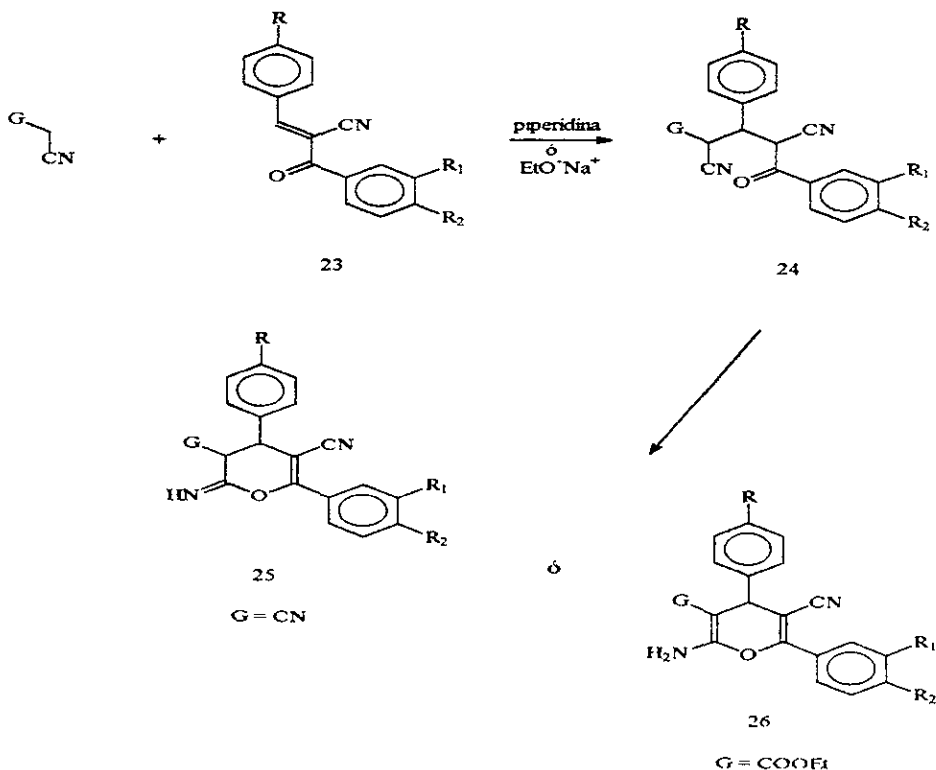




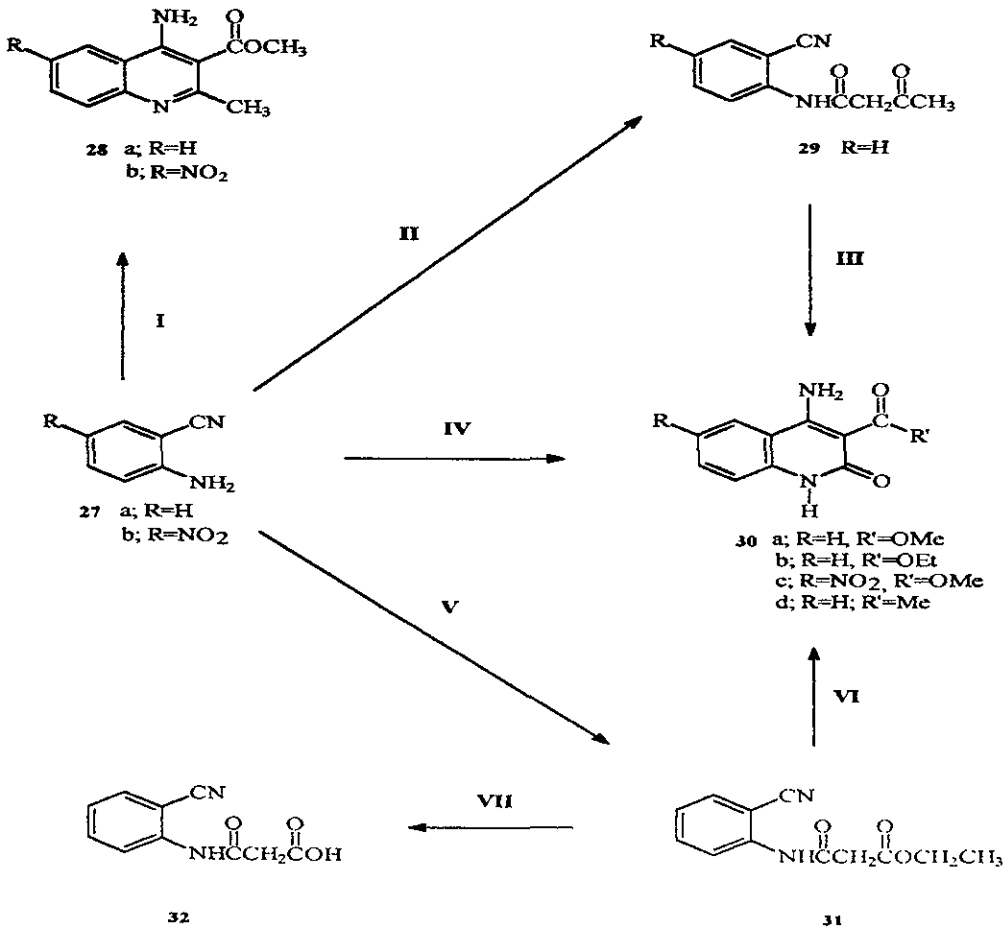
En la adición de compuestos con un metileno activo para la formación de enonas, estudiada por C. P. Dell⁷, se formaron, una variedad de productos cíclicos interesantes, como lo son: los piranos, dihidropiridonas, piridinas, arenos o cicloalcanos, dependiendo de las condiciones de reacción empleadas y de la naturaleza del compuesto con el metileno activo. Por ejemplo, los 2-amino-4-aryl-4H-dihidronafto[1,2-b]piran-3-carbonitrilos (20) o las alcoxipiridinas (22) fueron preparadas como se muestra en el esquema siguiente:



Quintero y Seoane⁸ también han realizado estudios acerca de la reacción de α -benzoilcianaminonitrilos (23) con malononitrilo o cianoacetato de etilo, obteniendo los piranos 25 ó 26.



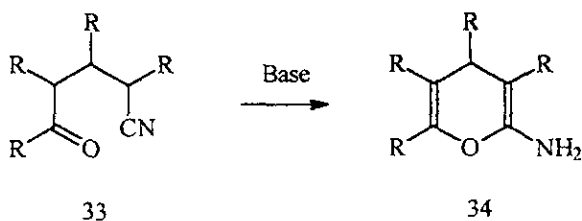
A. C. Verones⁹ reportó que el estaño cataliza la reacción de α -aminonitrilos aromáticos y β -enaminonitrilos con β -ceto ésteres y β -diésteres, así como en la ciclización intramolecular de derivados de α -aminonitrilos aromáticos y derivados del β -enaminonitrilo.



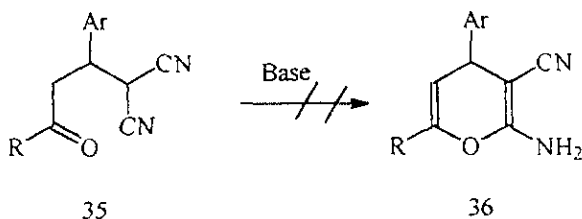
Creemos que con lo anteriormente descrito se ha podido mostrar la utilidad sintética de estas reacciones, y su potencial extensión hacia nuevas investigaciones con nitrilos como substituyentes, para obtener heterociclos de interés farmacológico, ya

que los productos como el tiazol, oxazina y otros sistemas aromáticos heterocíclicos han mostrado propiedades anestésicas, antiprotozoarios, antivirales, bactericidas y fungicidas.

El objetivo del presente trabajo fue sintetizar 4H-piranos a partir de diferentes oxonitrilos intermedios, con diferentes grupos arilo en la posición β , que permitieron estudiar su influencia en la etapa de la ciclación, ya que como se mencionó anteriormente, la ciclación de 5-oxonitrilos (33) ofrece una ruta atractiva para la obtención de β -enaminonitrilos.

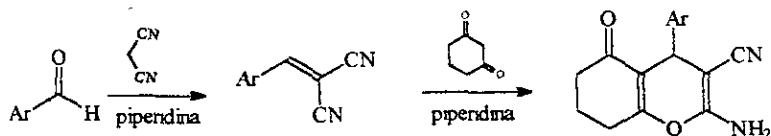


En todos estos trabajos se supone que un requisito indispensable para que se favorezca la formación del pirano, es la presencia de un grupo electroattractor β al carbonilo. Por ejemplo la cetona 35 no cicliza.



Bajo este concepto iniciamos el estudio de la formación de piranos fusionados, utilizando ariliden malononitrilos como aceptores de Michael y la 1,3-ciclohexanodiona como molécula cíclica con un metileno activado; el catalizador básico utilizado fué la piperidina.

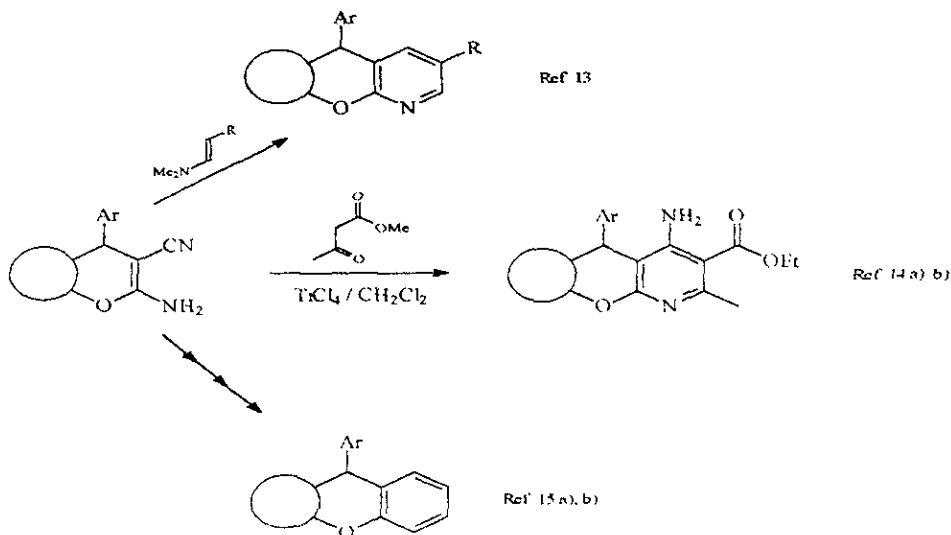
Los ariliden malononitrilos se obtuvieron¹¹ a partir de diferentes aldehidos aromáticos, malononitrilo y piperidina como base.



IV

Ar = fenilo; 2-hidroxifenilo; 2,3-dimetoxifenilo.

Los compuestos obtenidos serán utilizados como intermediarios para la síntesis de compuestos con probable actividad biológica, a continuación se presentan algunos ejemplos.



III. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

→ Obtener varios oxonitrilos con diferentes grupos arilo en la posición beta y caracterizarlos por espectroscopía.

→ Sintetizar 4H-piranos a partir de oxonitrilos intermedios, que permitan estudiar su influencia en la etapa de la ciclización y caracterización por espectroscopía.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades.

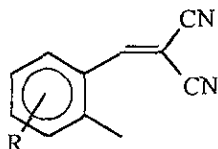
Los puntos de fusión de los productos se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no están corregidos, Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN de ^1H) fueron determinados utilizando cloroformo (CDCl_3) y/o dimetil sulfóxido (DMSO-d_6) deuterados con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en los espectrómetros Varian VXR (300 MHz), Varian Gemini (200 MHz) y Varian EM-390 (90 MHz), los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s = singulete, d = doblete, dd = doble de dobletes, t = triplete, m = multiplete y s.a. = singulete ancho. Los espectros de masas fueron registrados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5945A mediante la técnica de impacto electrónico (70 eV), se da el valor m/e del ión molecular M^+ y entre paréntesis se indica la abundancia relativa. Los espectros de infrarojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer 1600, las determinaciones se realizaron en película, en solución de cloroformo o en pastilla de bromuro de potasio (KBr), las unidades se expresan en cm^{-1} . En la cromatografía en columna se utilizó como soporte gel de sílice Merck (230-400 mallas ASTM). La cromatografía

en capa fina (ccf) se realizó en placas de vidrio de aproximadamente 20 cm de largo x 10 cm de ancho, cubiertas con gel de sílice 60 GF254 como adsorbente y vapores de yodo como revelador.

Las sustancias y disolventes se purificaron de acuerdo a los métodos descritos en la literatura.

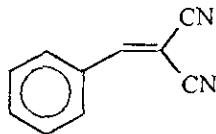
IV. 1 Obtención de Intermediarios.

Obtención de los arilidenmalononitrilos (IIIa-c).



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitación magnética se colocaron cantidades estequiométricas (1 equivalente molar) de benzaldehído y de malononitrilo respectivamente, 15 ml del disolvente apropiado y 3 gotas de piperidina como catalizador. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 15 minutos, obteniéndose por precipitación un sólido, el cual se filtró y se purificó por recristalización de metanol o etanol/agua, obteniéndose cristales correspondientes al arilidenmalononitrilo, en alto rendimiento.

Obtención del bencilidenmalononitrilo (IIIa).



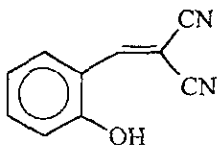
Se utilizaron 3.1 ml (3 g, 28.3 mmoles) de benzaldehído y 1.87 g (28.3 mmoles) de malononitrilo. El disolvente usado fue n-butanol (15 ml). Se obtuvo un sólido beige, el cual por recristalización de metanol/agua proporcionó un precipitado fino de color blanco, con un

de metanol/agua proporcionó un precipitado fino de color blanco, con un rendimiento de 95 %. Punto de fusión = 79-81 °C.

IR, se elaboró en pastilla de KBr. ν_{\max} en cm^{-1} (grupo funcional): 3032 (doble enlace), 1680 ($\text{RR}'\text{C}=\text{CR}''\text{H}$), 1590 (anillo aromático), 2224 (CN), 2000-1600 (sobretonos de compuesto aromático), 832, 756 (bandas que verifican la trisustitución).

RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 δ en ppm (tipo de señal, no.de protones para los que integra la señal, tipo de hidrógeno): 7.79 (dd, 1 H, H'), 7.75 (dd, 2 H, Ha), 7.52 (dd, 2 H, Hb), 7.38 (dd, 1 H, Hc).

Obtención del 2-hidroxibencilidenmalononitrilo (IIIb).

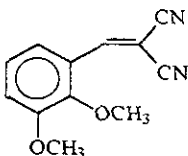


Se utilizaron 3.2 ml (3 g, 24.6 mmoles) de salicilaldehído y 1.62 g (24.6 mmoles) g de malononitrilo. El disolvente usado fue etanol (15 ml). Se obtuvo un sólido amarillo, el cual por recristalización de metanol/agua proporcionó un precipitado fino de color amarillo-verdoso, con un rendimiento de 90 %. Punto de fusión = 148-150 °C.

IR, 3456 (O-H), 3040 (doble enlace), 1682 ($\text{RR}'\text{C}=\text{CR}''\text{H}$), 1600 (anillo aromático), 2230 (CN), 2000-1600 (sobretonos de compuesto aromático), 1216 (-C-OH), 824-754 (bandas que verifican la trisustitución).

RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 . 9.53 (s.a., 1 H, OH), 7.75 (s, 1 H, H'), 7.5-7.1 (m, 4 H, Ar).

Obtención de 2,3-dimetoxibencilidenmalononitrilo (IIIc).



Se utilizaron 3 g (18 mmoles) de 2,3-dimetoxibenzaldehído y 1.19 g (18 mmoles) de malononitrilo. El disolvente usado fue etanol (15 ml). Se obtuvo un sólido anaranjado-rojizo, el cual por recristalización de etanol/agua proporcionó un precipitado fino de color blanco, con un rendimiento de 84%. Punto de fusión = 144-146 °C.

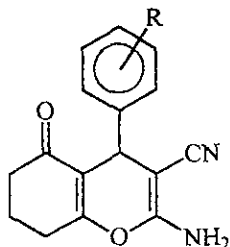
IR, se elaboró en pastilla de KBr. 3040 (doble enlace), 3008, 2934, 2832 (-OCH₃ aromático), 3000-2800 (-CH₃), 2222 (CN), 2000-1600 (sobretonos de compuesto aromático), 1680 (RR'C=CR"H), 1590 (anillo aromático), 1468, 1340 (confirmación de -CH₃),

RMN de ^1H a 300 MHz en CDCl_3 7.67 (s, 1 H, H'), 7.63 (s, 1 H, Ha), 7.35 (dd, 1 H, Hb), 6.95 (d, 1 H, Hc), 3.9 (s, 6 H, OCH₃).

III.2 Síntesis de los 4H-piranos.

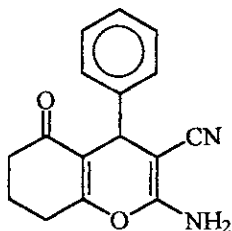
Una vez obtenidos los intermediarios, se llevó a cabo la reacción de ciclización para obtener los 4H-piranos.

Obtención de los 4H-piranos (IVa-c).



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con agitación magnética se colocaron cantidades estequiométricas (1 equivalente molar) de 1,3-ciclohexanodiona y el arilindenmalononitrilo correspondiente, utilizando como disolvente 15 ml de etanol y 3 gotas de piperidina como catalizador, la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente, y después de 3 minutos se formó un precipitado, el cual se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto final deseado con un alto rendimiento.

Obtención del 2-amino-3-carbonitrilo-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVa).



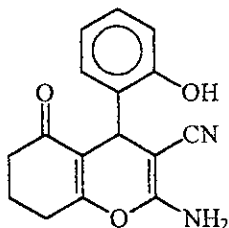
Se usaron 0.7271 g (6.5 milimoles) de 1,3-ciclohexanodiona y 1 g (6.5 milimoles) de bencilidenmalononitrilo. Se obtuvo un sólido blanco, con un rendimiento de 93 %. Punto de fusión = 238-240 °C.

IR, se elaboro en pastilla de KBr. 3324, 3172 (NH₂), 2192 (CN), 2000-1600 (sobretonos de anillo aromático), 1682, 1654 (anillo aromático), 1688 (carbonilo), 1208-1000 (éter fenílico).

RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ 7.30-7.23 (m, 5 H, protones aromáticos), 5.77 (s, 2 H, NH₂), 2.63-2.61 (m, 2 H, H_{2b}), 2.41-2.38 (m, 2 H, H_{2c}), 2.13-1.99 (m, 2 H, H_{2a}), 4.39 (s, 1 H, H').

EM (70 eV, m/z): 266 (M⁺) (Ión molecular), 189 [M⁺-C₆H₅⁺] (100 %), (Pico base)

Obtención del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVb).



Se usaron 0.659 g (5.9 milimoles) de 1,3-ciclohexanodiona y 1 g (5.9 milimoles) del intermediario (IIIb). Se obtuvo un sólido blanco, con un rendimiento de 95 %. Punto de fusión de 219-220 °C.

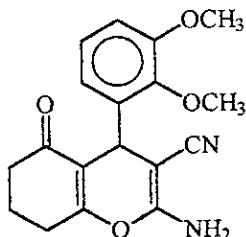
IR, se elaboró en pastilla de KBr. 3400 (OH), 3326, 3184 (NH₂), 2194 (CN), 2000-1600 (sobretonos de anillo aromático), 1598, 1454 (arillo aromático), 1678 (carbonilo), 1260 (éter fenílico).

RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃ 7.10-6.8 (m, 4 H, protones aromáticos), 4.39 (s, 2 H, NH₂), 2.44-2.31 (m, 2 H, H₂b), 2.15-2.12 (m, 2 H, H₂c), 1.97-1.91 (m, 2 H, H₂a), 3.3 (s, 1 H, H').

EM (70 eV, m/z): 282 (M⁺) (Ión molecular), 42 [C₂H₂O]⁺ (100 %), Pico base.

Observación: tanto el intermediario (IIIb) como el producto final (IVb) son irritantes para la piel, ojos, nariz y boca

Obtención del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2,3-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVc).



Se usaron 0.5233 g (4.6 milimoles) de 1,3-ciclohexanodiona y 1 g (4.6 milimoles) del compuesto intermediario (IIIc). Se obtuvo un sólido blanco, con un rendimiento de 91 %. Punto de fusión: 195-198 °C.

IR, se elaboró en pastilla de KBr. 3326, 1648 (NH₂), 2190 (CN), 1678 (carbonilo), 1138 (éter fenílico), 1073-1026, 1260-209 (éter), 3008, 2938, 2828 (-OCH₃).

RMN de ¹H a 300 MHz en CDCl₃. 6.83-6.74 (m, 3 H, protones aromáticos), 4.51 (s, 2 H, NH₂), 2.65 (m, 2 H, H₂b), 2.39 (m, 2 H, H₂c), 2.60 (m, 2 H, H₂a), 4.39 (s, 1 H, H'), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃).

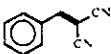
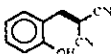
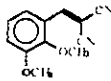
EM (70 eV, m/z): 326 (M⁺) (lón molecular), 189 [M⁺-φ-(OCH₃)₂]⁺ (100 %), Pico base.

IV. DISCUSION DE RESULTADOS

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los diferentes arilidenmalononitrilos IIIa-c se obtuvieron sin ningún problema siguiendo la metodología de Corson¹¹, ya que nuestros materiales de partida cumplían con las características necesarias para que se llevaran a cabo las reacciones de condensación esperadas. Los rendimientos se presentan en la tabla I.

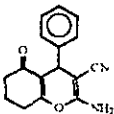
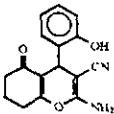
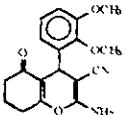
Tabla I.

Sustituyente aromático	Estructura	Caract. Físicas	P. f. ° C	Rendim. %
Fenilo	 III a.	Sol. fino blanco	79-81	95
2-Hidroxi-fenilo	 III b.	Sol. fino amarillo	148-150	90
2,3-Dimetoxi-fenilo	 III c	Sol. fino naranja- rojizo	144-146	84

Los productos se caracterizaron por espectroscopía de Infrarojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN de ^1H), la cual se discute más adelante.

Cada uno de los compuestos (IIIa-c) se hizo reaccionar con la 1,3-ciclohexanodiona en etanol, utilizando piperidina como catalizador. Los rendimientos se presentan en la Tabla II.

Tabla II.

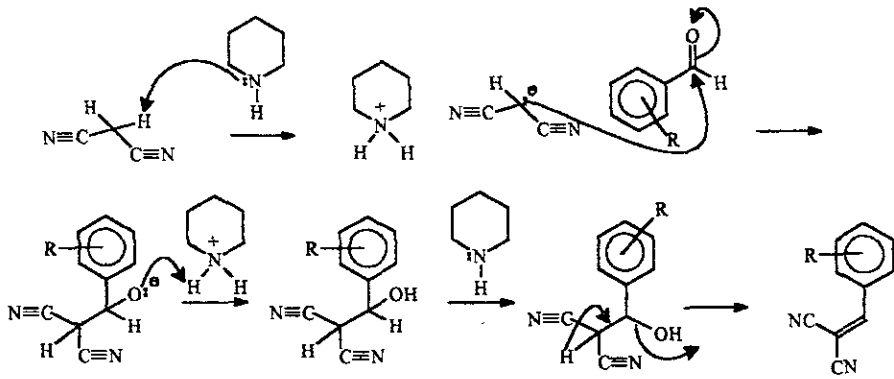
Sustituyente	Estructura	Descripción del producto	P.f. (°C)	% de Rendim.
Fenilo	 IV a.	Sol. fino de color blanco.	238-240	93
2-hidroxi-fenilo	 IV b.	Sol. fino de color blanco. Irritante.	219-220	95
2,3-dimetoxi-fenilo	 IV c.	Sol. fino de color blanco	195-198	91

Respecto a esta reacción, nunca aislamos el intermediario δ -oxonitrilo propuesto, éste se cicliza inmediatamente al pirano, independientemente del sustituyente en beta.

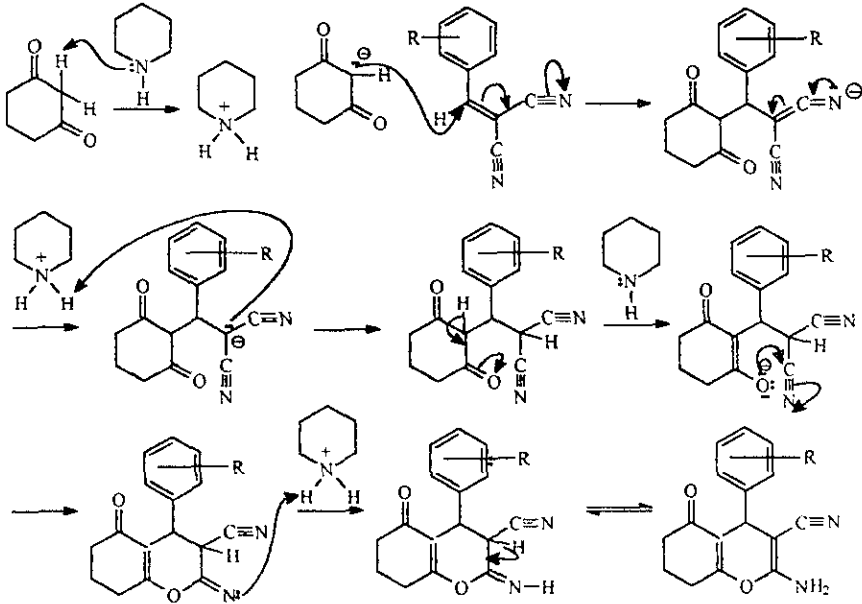
De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede decir que cuando en la molécula está presente un sustituyente α al carbonilo, capaz de favorecer la enolización, la ciclización toma lugar.

De acuerdo con las consideraciones expuestas anteriormente, la reacción de 1,3-ciclohexanodiona con el bencilidenmalononitrilo (III a) en etanol y piperidina dió lugar al δ -oxonitrilo correspondiente (IV a), en el cual el doble enlace enólico está conjugado con el grupo carbonilo en la molécula. El enolato resultante sufre una heterociclización por ataque del oxígeno sobre un grupo ciano para proporcionar el derivado esperado de 4H-pirano.

a) Formación de los Arilidenmalononitrilos.

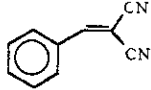
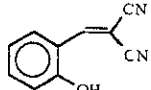
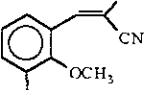
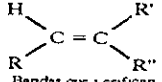


b) Formación de los 4H-piranos.



En la Tabla III se muestran los datos de Espectroscopia de Infrarojo de los intermediarios III a-c

Tabla III.

Intermediario Grupo funcional	 III a. ν_{\max} en cm^{-1}	 III b. ν_{\max} en cm^{-1}	 III c. ν_{\max} en cm^{-1}
$-\text{C}=\text{CH}_2$	3032	3040	3040
$-\text{CH}_3$	-----	-----	3000-2800
Conformación de $-\text{CH}_3$	-----	-----	1468, 1340
 Bandas que verifican la trisustitución	1680 832, 756	1682 824-754	1680
$\text{C}=\text{C}$ (Config de núcleo fenilo)	1590	1600	1590
Sobretonos de aromático	2000 -1600	2000 - 1600	2000 - 1600
$-\text{C}\equiv\text{N}$	2224	2230	2222
$-\text{O}-\text{H}$	-----	3456	-----
$-\text{C}-\text{O}-\text{H}$	-----	1216	-----
$-\text{OCH}_3$ aromático	-----	-----	3008, 2934 2832
$=\text{C}-\text{OC}$	-----	-----	1275-1200

En la Tabla IV se muestran los datos de Espectroscopia de RMN de ^1H de los intermediarios IIIa-c

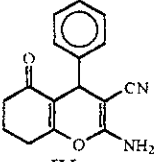
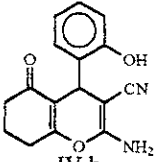
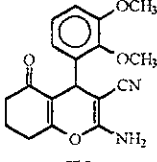
Tabla IV.

Intermediario	III a.			III b.			III c.		
	δ ppm	mult.	int.	δ ppm	mult.	int.	δ ppm	mult.	int.
H'	7.79	dd	1	7.75	s	1	7.67	s	1
H a	7.75			7.5 - 7.1	m	1	7.63	s	1
H b	7.52			7.5 - 7.1	m	1	7.35	dd	1
H c	7.38			7.5 - 7.1	m	1	6.95		1
H d	—	—	—	7.5 - 7.1	m	1	—	—	—
H e	—	—	—	—	—	—	3.9		s
H f	—	—	—	—	—	—	3.92		s
— OH	—	—	—	9.53	s	1	—	—	—

(δ ppm = desplazamiento químico, mult = multiplicidad int. = integración).

En la Tabla V se muestran los datos de Espectroscopia de Infrarojo de los diferentes 4H-piranos

Tabla V.

4-H- pirano Grupo funcional.	 IV a. ν_{\max} en cm^{-1}	 IV b. ν_{\max} en cm^{-1}	 IV c. ν_{\max} en cm^{-1}
NH ₂	3324, 3172	3326, 3184	3326, 1648
—C≡N	2192	2194	2190
C = C (Config. de núcleo lento)	1682, 1654	1598, 1454	
Sobretonos de aromático	2000 - 1600	2000 - 1600	
—C=O	1682	1682	1678
C - O - C Fenilico	1208 - 1000	1260	1138
—O—H	—————	3400	—————
—OCH ₃ aromático	—————	—————	3008, 2938 2828
=C—OC<			1073 - 1026 1260 - 209

En la Tabla VI se muestran los datos de Espectroscopia de RMN de ^1H de los diferentes 4H-piranos.

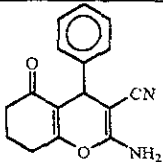
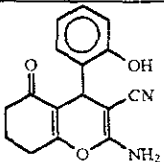
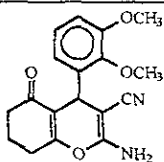
Tabla VI.

4-H-pirano.	IV a.			IV b.			IV c.		
	δ ppm	mult	int.	δ ppm	mult.	int.	δ ppm	mult	int.
—H'	4.39	s	1	4.8	s	1	4.39	s	1
ϕ -H	7.30 - 7.23	m	5	7.10 - 6.8	m	4	6.74 - 6.83	m	3
—NH ₂	5.77	s	2	4.39	s	2	4.51	s	2
—H _{2a}	1.99-2.13	m	2	1.91-1.97	m	2	2.60	m	2
—H _{2b}	2.61-2.63	m	2	2.31-2.44	m	2	2.65	m	2
—H _{2c}	2.38-2.41	m	2	2.12-2.15	m	2	2.39	m	2
—OH	—	—	—	6.86	—	1	—	—	—
—H _{3d}	—	—	—	—	—	—	3.83	s	3
—H _{3e}	—	—	—	—	—	—	3.88	s	3

(δ ppm = desplazamiento químico; mult = multiplicidad; int = integración)

En la Tabla VII se muestran los datos de Espectrometría de Masas de los 4H-piranos obtenidos.

Tabla VII.

4H-Pirano	 IV a.	 IV b.	 IV c.
Ion Molecular	266 - M ⁺	282 - M ⁺	326 - M ⁺
Pico Base (100 %)	189 [M ⁺ - C ₆ H ₅ ⁺]	42 [C ₂ H ₂ O] ⁺	189 - M ⁺ [M ⁺ - φ - (OCH ₃) ₂]

VI. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

Con los datos espectroscópicos obtenidos podemos verificar que efectivamente obtuvimos los oxonitrilos deseados. Estos son el bencilidenmalononitrilo, el 2- hidroxibencilidenmalononitrilo y el 2,3 - dimetoxibencilidenmalononitrilo.

Se obtienen con muy buenos rendimientos, sus respectivos 4-H-piranos (1Va, 1Vb, 1Vc), el de menor rendimiento fué el compuesto 1Vc (91 %), para el cual se utilizó como Ar el 2,3-dimetoxifenilo, en el que, el efecto electrodonador de los metoxilos hace menos electrófilo al arilidenmalononitrilo, el cual funciona como un aceptor de Michael, evitándose de cierta forma la reacción con el carbanión de la 1,3-ciclohexanodiona.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que efectivamente la ciclización de 5-oxonitrilos ofrece una ruta atractiva para la obtención de 2-amino-4H-piranos, en los cuales se pudo verificar que la etapa de ciclización no es afectada por el sustituyente en beta, más bien parece ser dependiente de la facilidad de formación del enolato

VII. BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Contemporary Heterocyclic Chemistry. NewKome, George R., William W. Poudler. John Wiley & Sons, (1982)
2. Heterocyclic Chemistry 2a edición J.A. Joule G.F. Smith Editorial Chapman and Hall (1978)
3. Aromatic Heterocyclic Chemistry. David T. Davies. Oxford University Press, New York (1992).
4. S. E. Zayed, E. I. A. Elamaged, S. A. Metwally and M. H. Elnagdi, Collect. Czech. Chem. Commun., 56, 2175-2182 (1991).
5. Migeon, H., Fradet, A., Madec, P. J. And Marechal, E., Bull. Soc. Chim. Fr. 132, 967-974 (1995)
6. Mohareb, R. M., Gazzetta Chimica Italiana, 122, 147-150 (1992)
7. Dell, C. P., Howe, T. J. and Prowse, W. G. J. Heterocyclic Chem., 31, 749-755 (1994)
8. Quintero, M., Seoane, C. and Soto, J. L., J. Heterocyclic Chem., 15, 57-61 (1978)
9. Verones, A. C., Callegari, R., Morelli, C. F., Tetrahedron, 51(45), 12277-12284 (1995)
10. Erian, A. W., Sherif, S. M., Alassar, A. Z. A , and Elkholy, Y. M., Tetrahedron, 50(6), 1877-1884 (1994)
11. Corson, B., Stoughton, R., J. Am. Chem. Soc., 50, 2825 (1928)

12. a) Taylor, R. C., McKillop, A., *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and α -Aminonitriles*. Interscience, New York (1970)
b) June, K. H., Aigner, H., *Chem. Ber.*, 106, 914 (1975)
c) Martin-León, N., Quinteiro, M., Seone, C., Soto, J. L., *Liebigs Ann. Chem.*, 101 (1990)
13. *J. Het. Chem.* 31, 1529 (1994),
14. a) *Aust. J. Chem.* 47, 1815 (1994) b) *Liebigs Ann. Chem.* 1269 (1993)
15. a) *J. Het. Chem.*, 32, 1679 (1995), b) *Tetrahedron* 51, 5901 (1995)

VIII. ESPECTROS

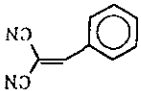
VII. ESPECTROS

Espectro No.

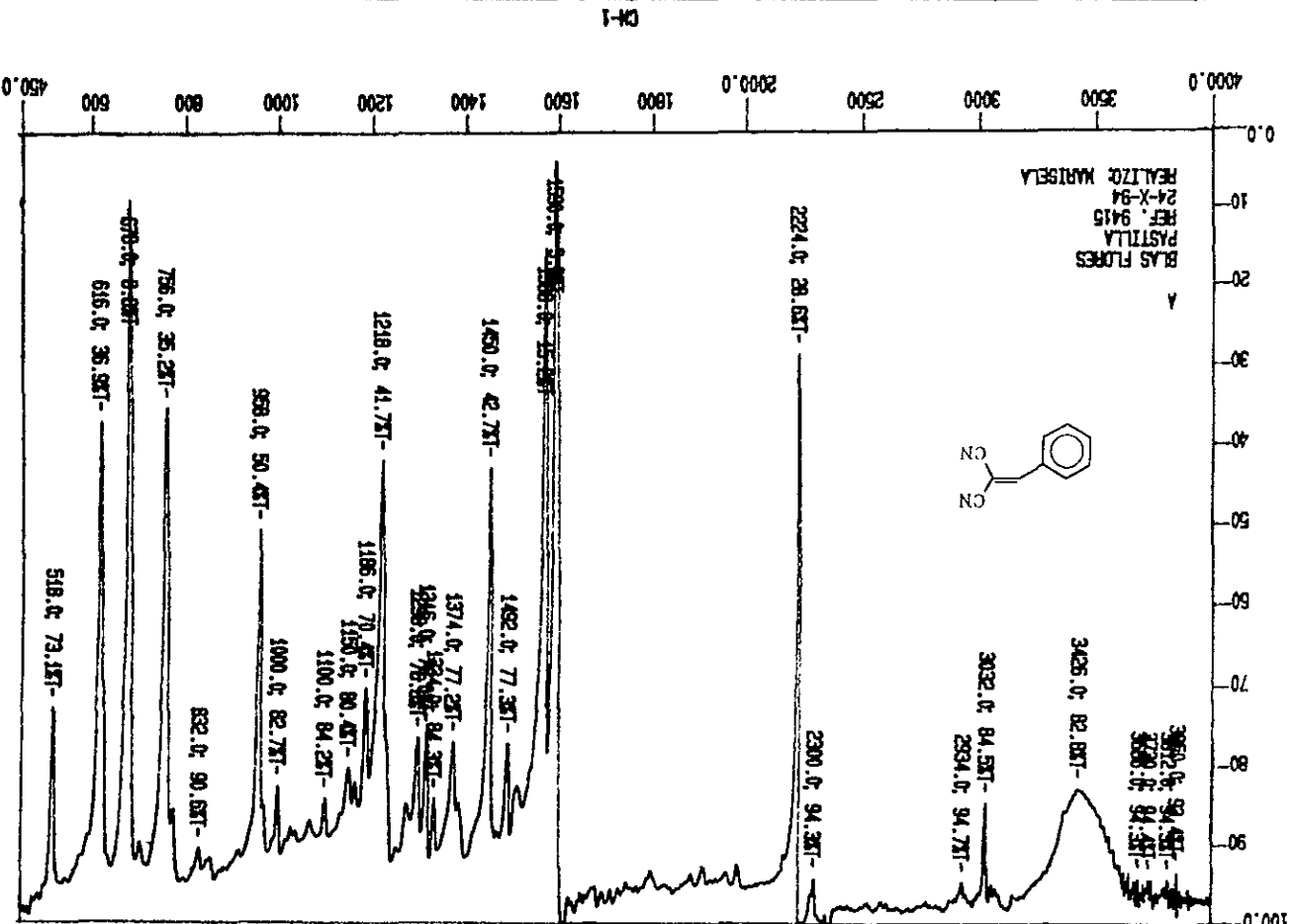
1. IR del bencilidenmalononitrilo (IIIa)
2. RMN de ^1H del bencilidenmalononitrilo (IIIa)
3. IR del 2-hidroxibencilidenmalononitrilo (IIIb)
4. RMN de ^1H del 2-hidroxibencilidenmalononitrilo (IIIb)
5. IR del 2,3-dimetoxibencilidenmalononitrilo (IIIc)
6. RMN de ^1H del 2,3-dimetoxibencilidenmalononitrilo (IIIc)
7. IR del 2-amino-3-carbonitrilo-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVa)
8. RMN de ^1H del 2-amino-3-carbonitrilo-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVa)
9. EM del 2-amino-3-carbonitrilo-4-fenil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVa)
10. IR del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVb)
11. RMN de ^1H del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVb)
12. EM del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2-hidroxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVb)
13. IR del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2,3-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVc)
14. RMN de ^1H del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2,3-dimetoxifenil)-

5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVc)

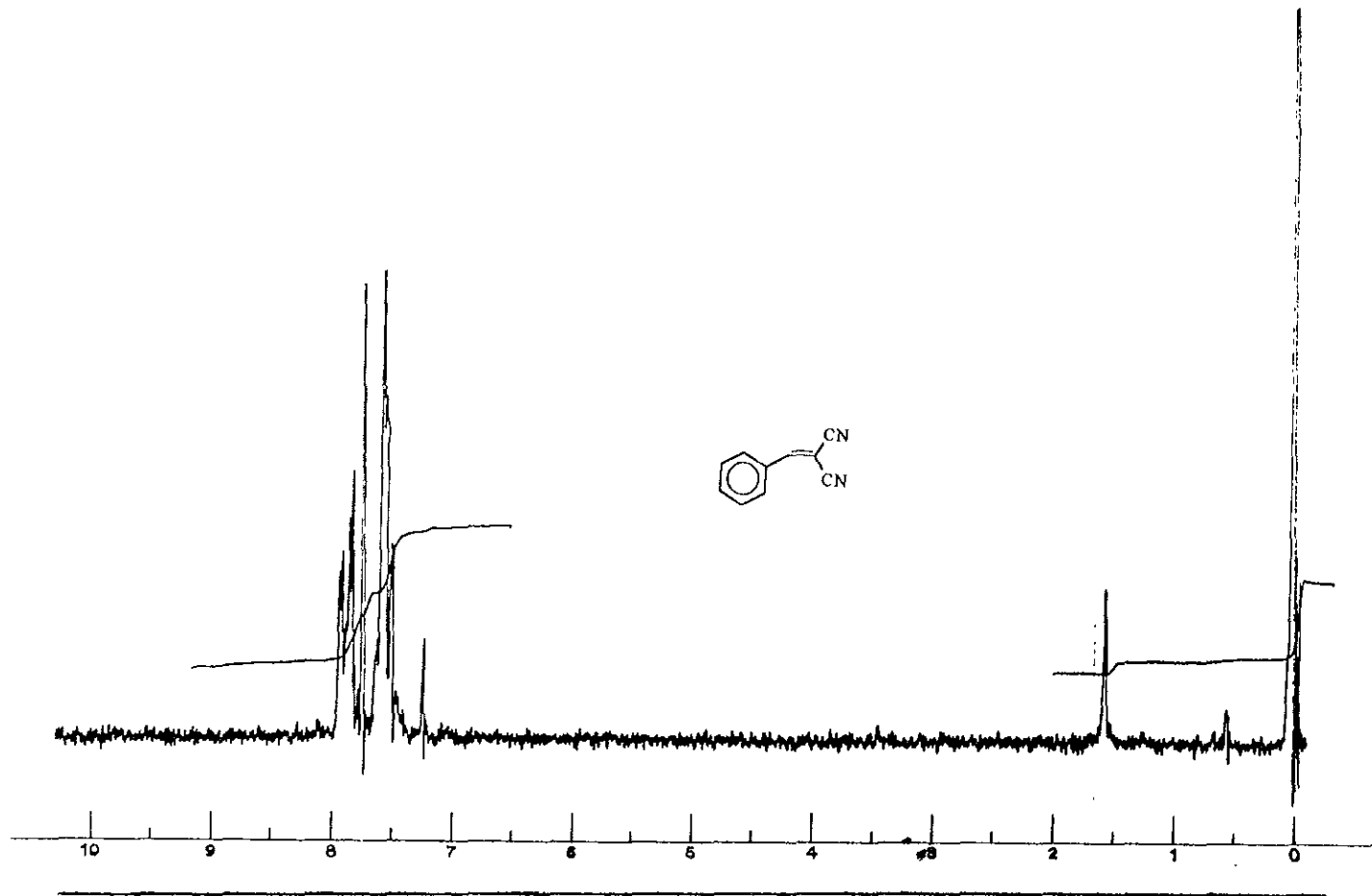
15. EM del 2-amino-3-carbonitrilo-4-(2,3-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1-benzopirano (IVc)



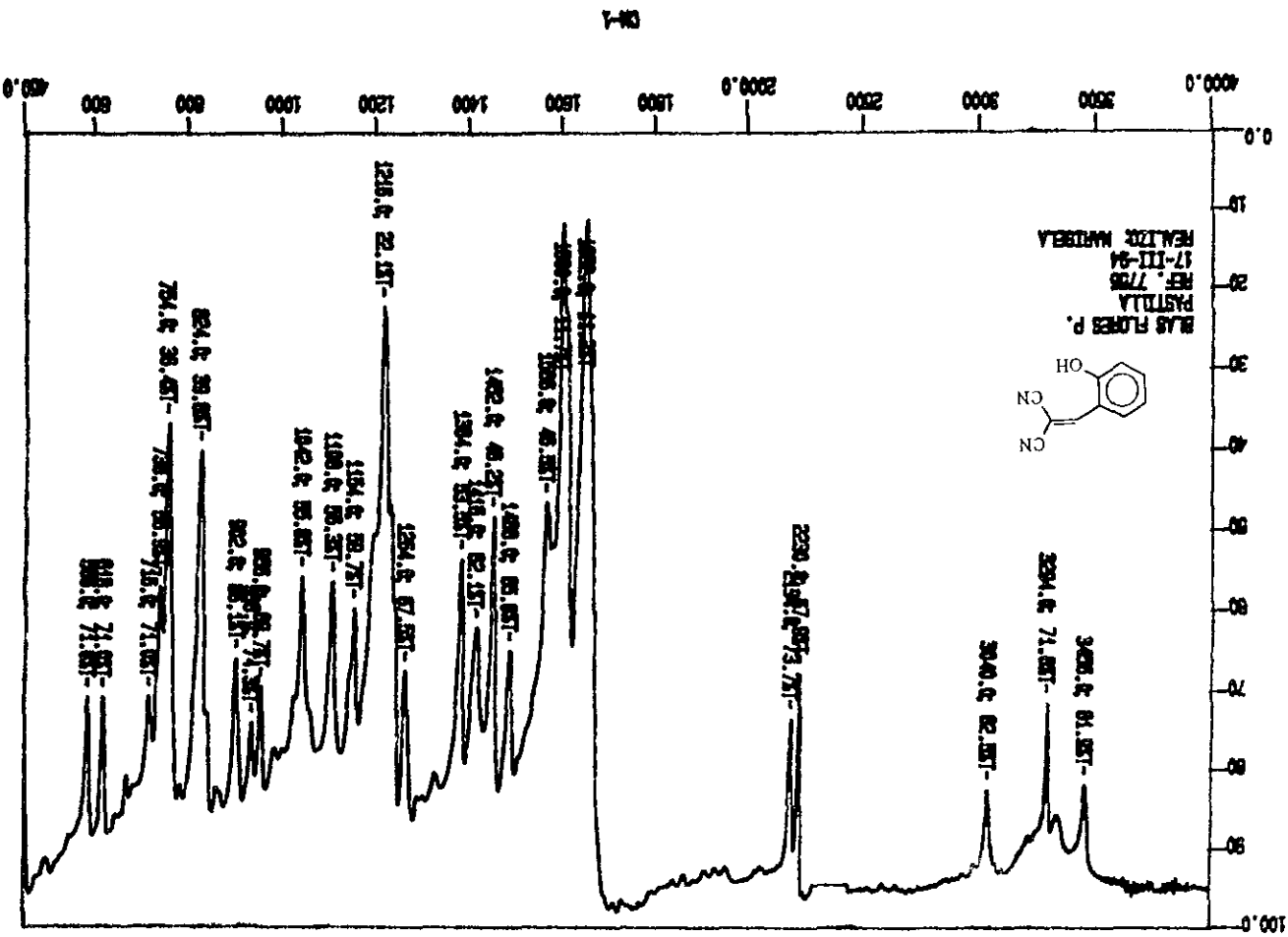
A
 BLAS FLORES
 PASTILLA
 REF. 9415
 24-X-94
 REALIZO: MARISELA

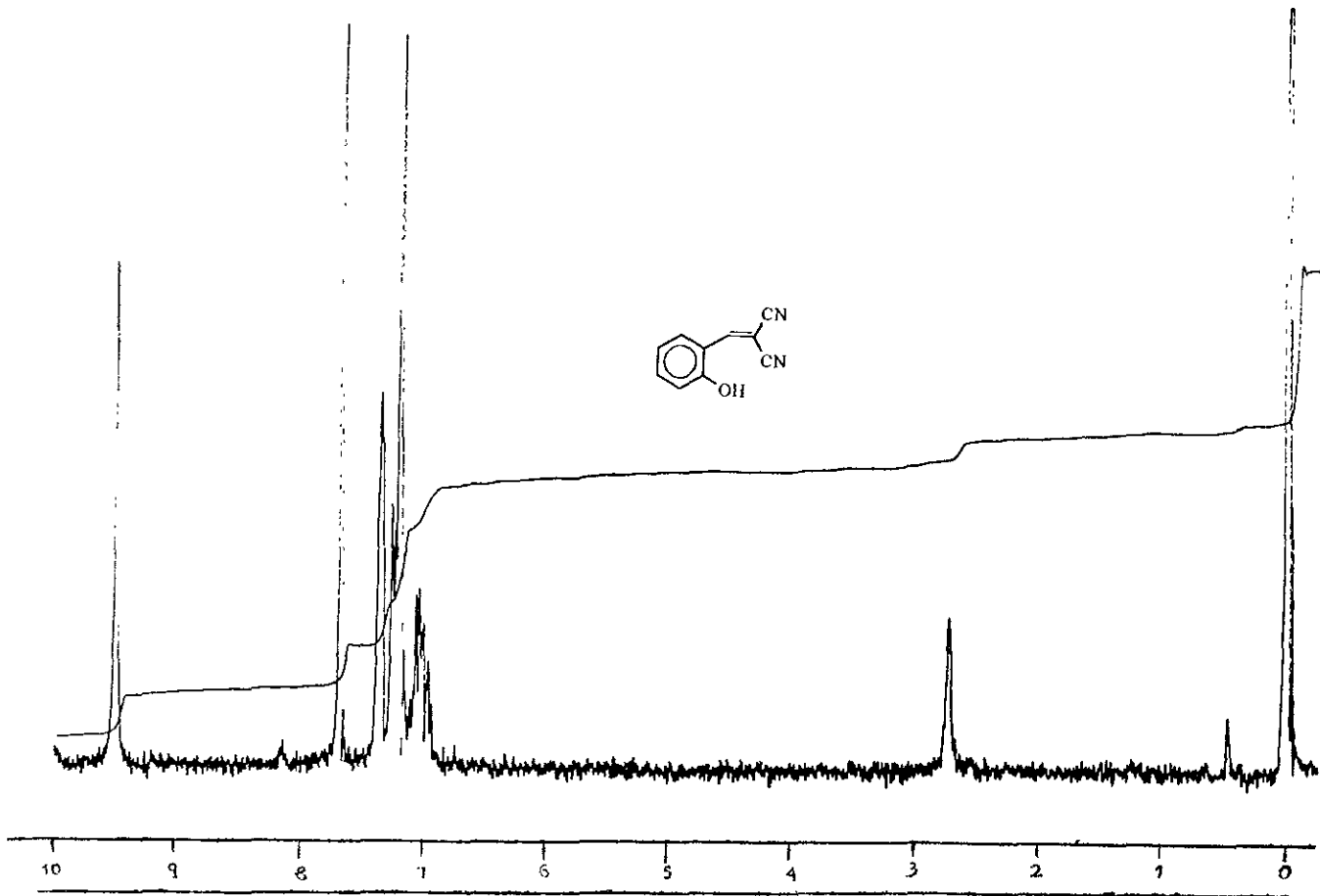


Espectro No. 1

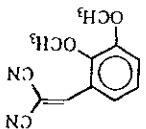


Espectro No. 2

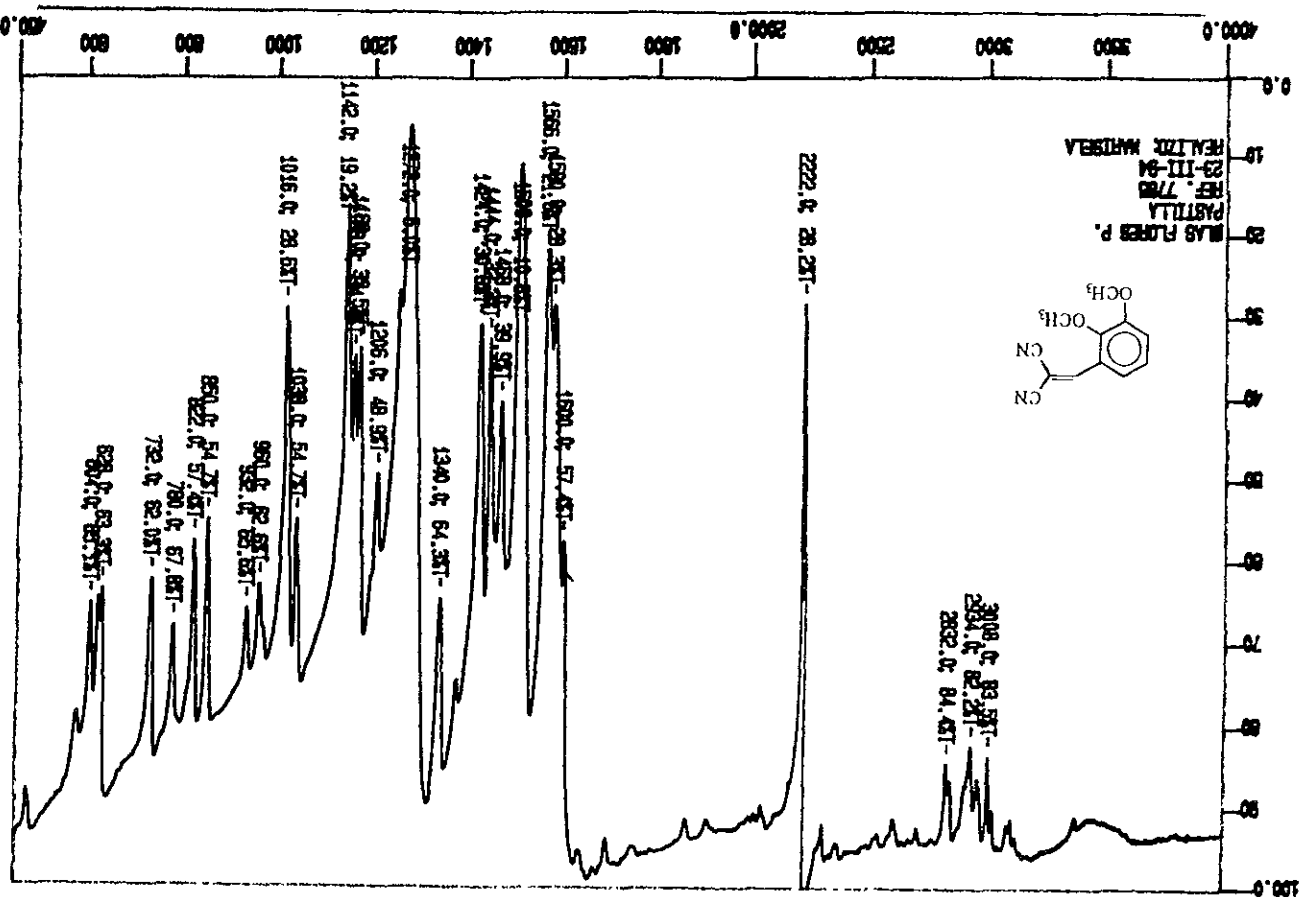




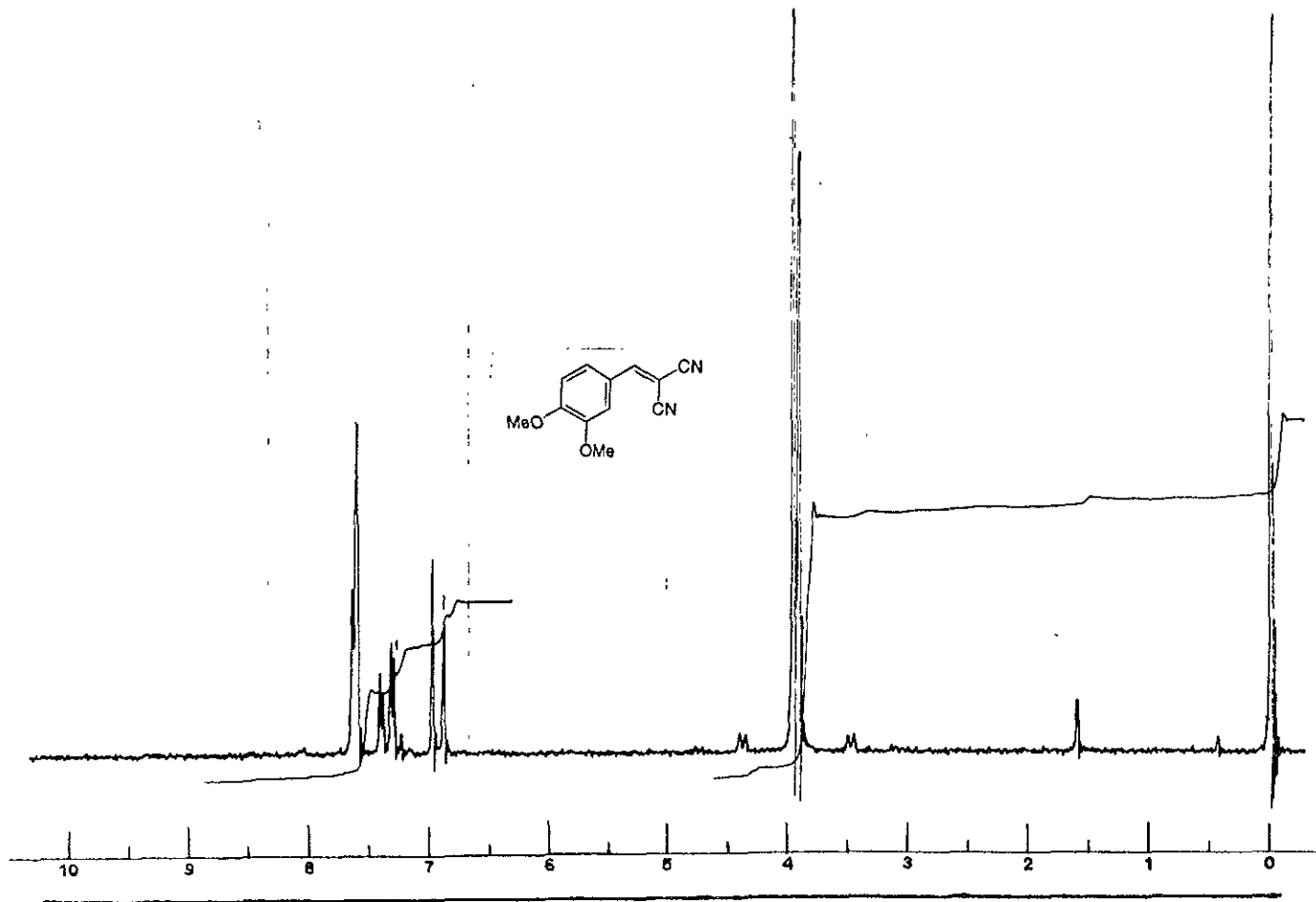
Espectro No. 4



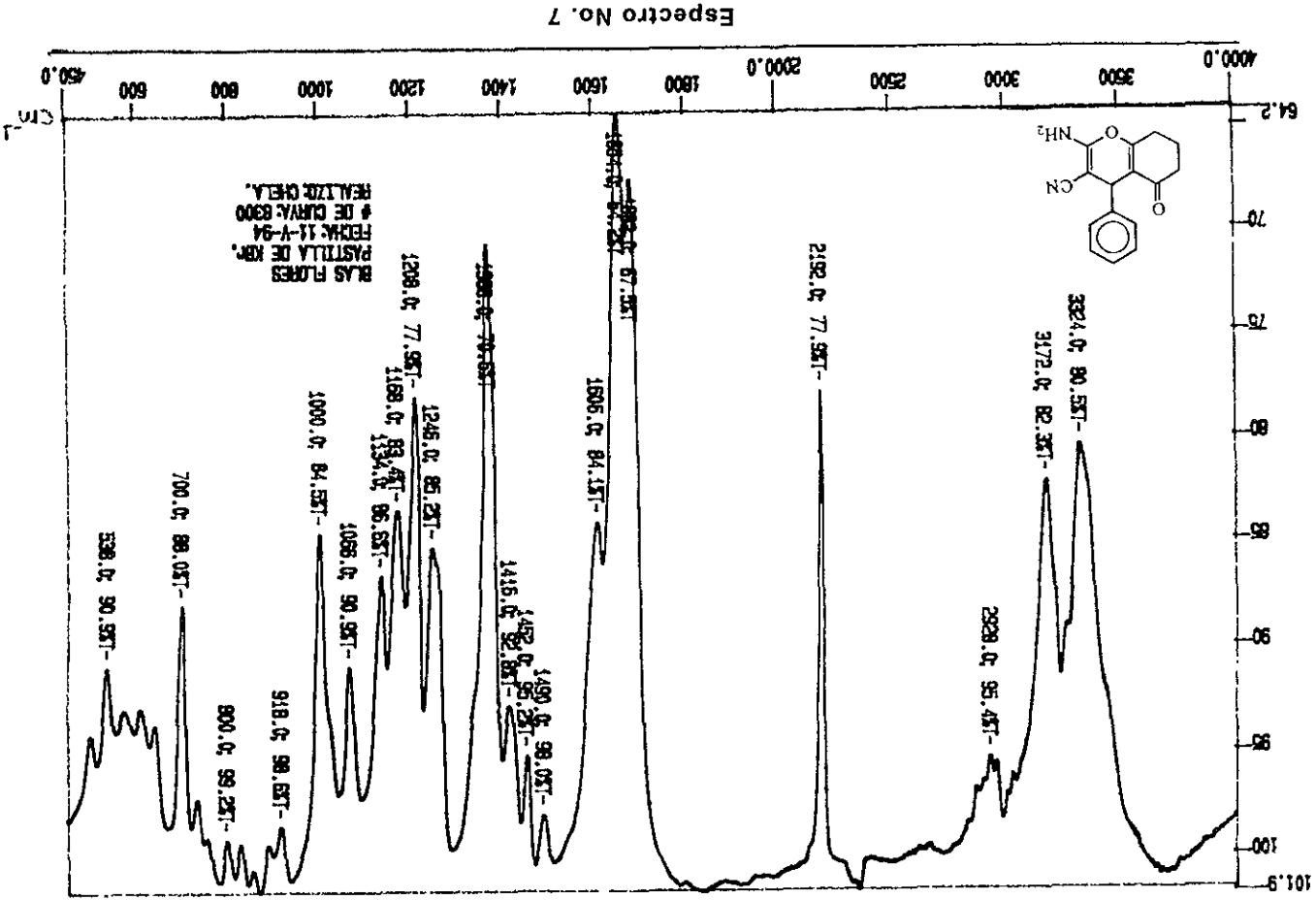
MAS FLORES P.
PASTILLA
REF. 7789
23-III-84
REALIZO: MARISELA

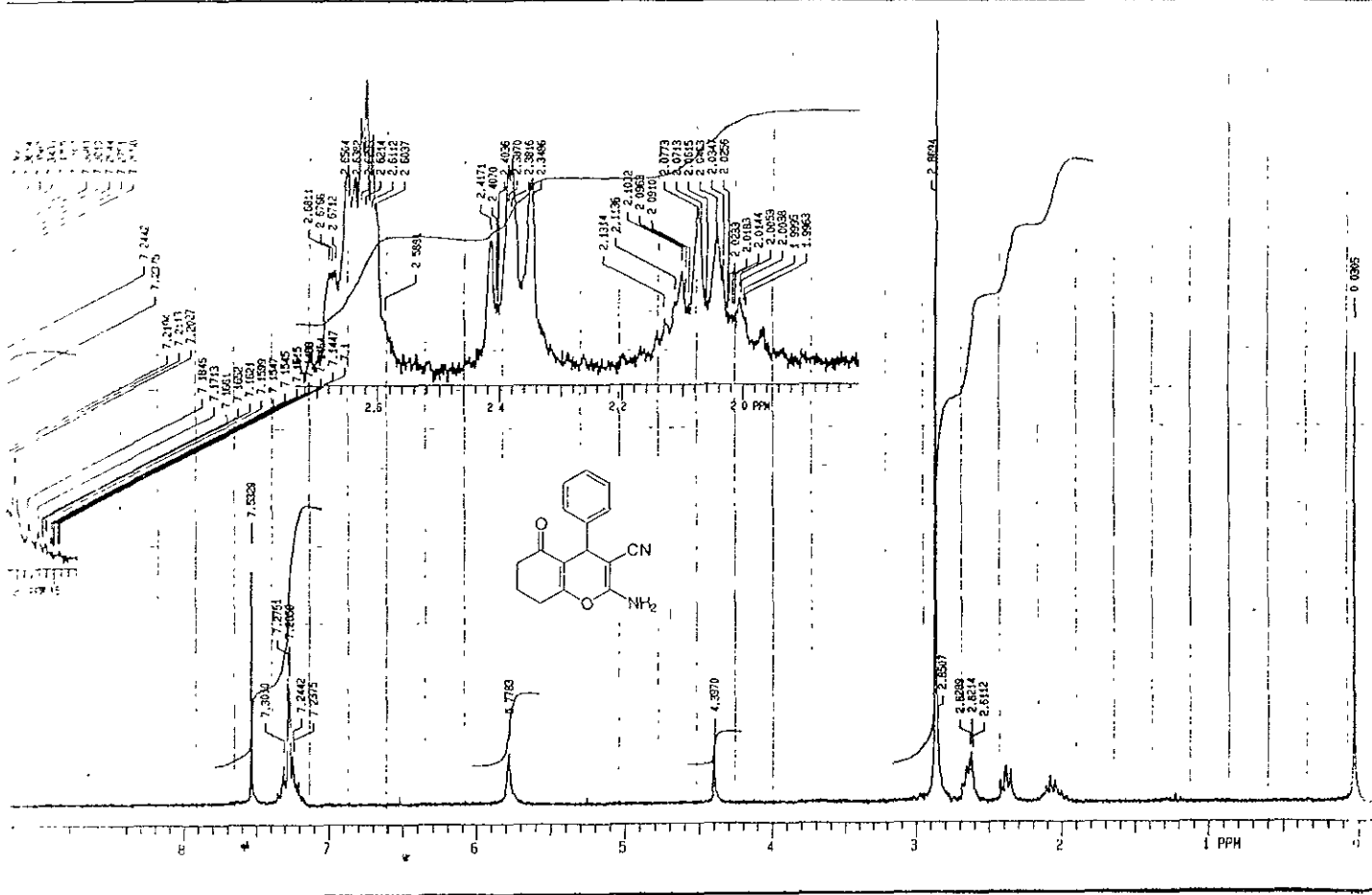


Espectro No. 5



Espectro No. 6

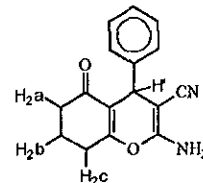
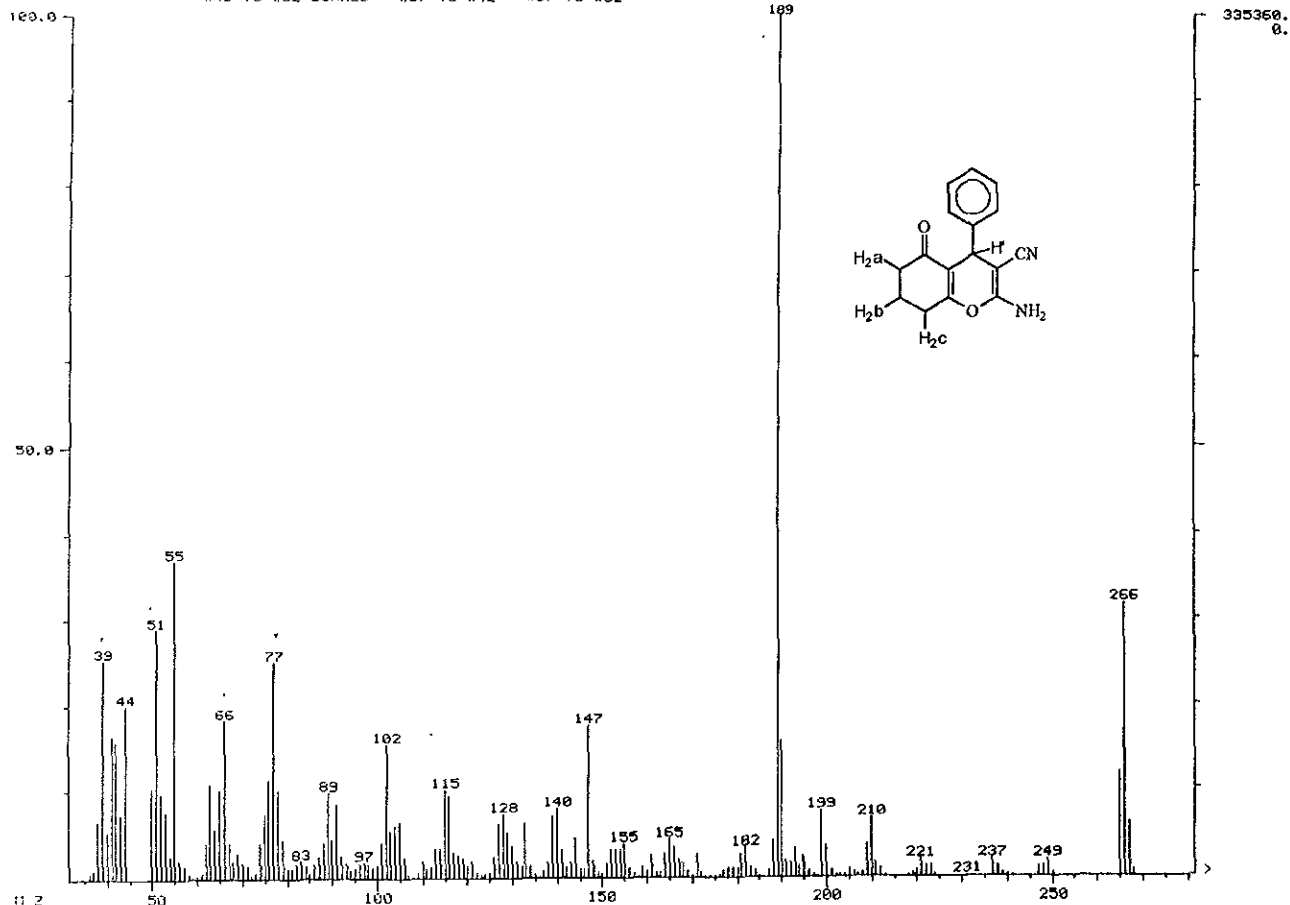




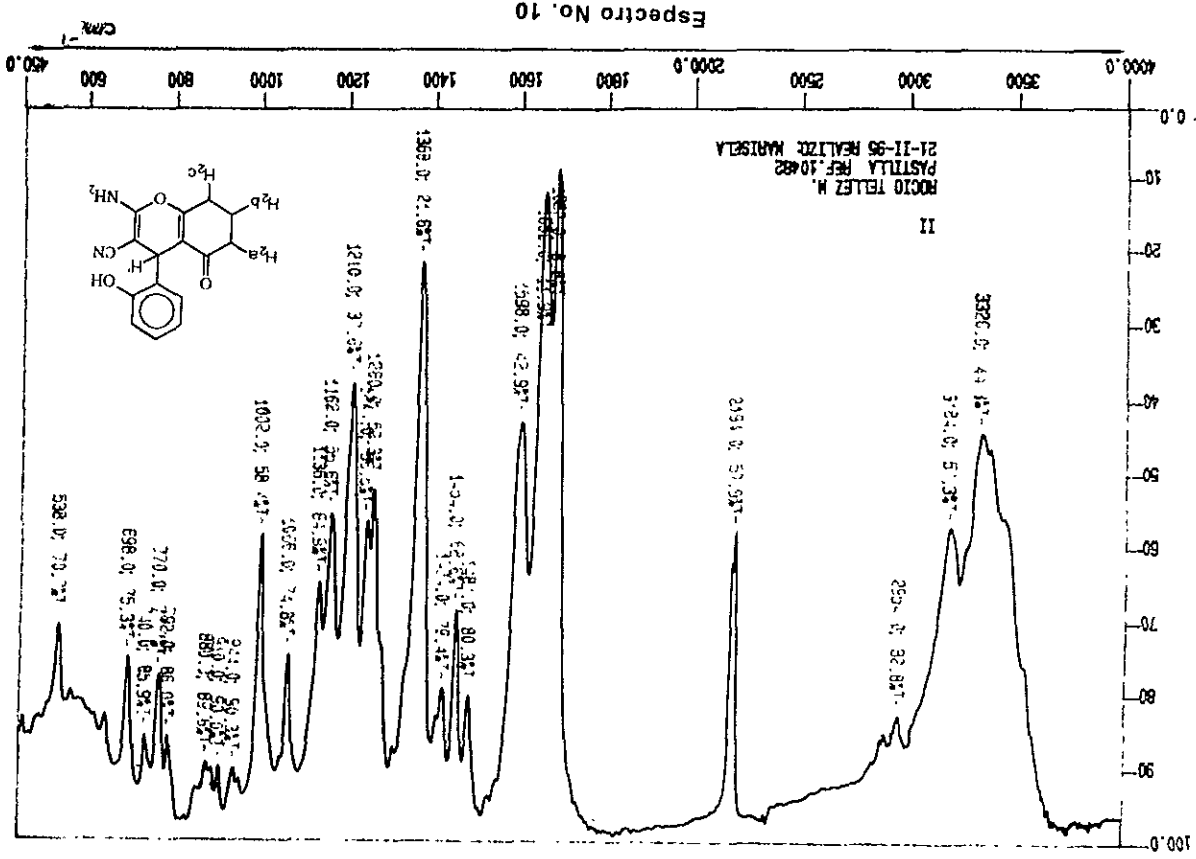
Espectro No. 8

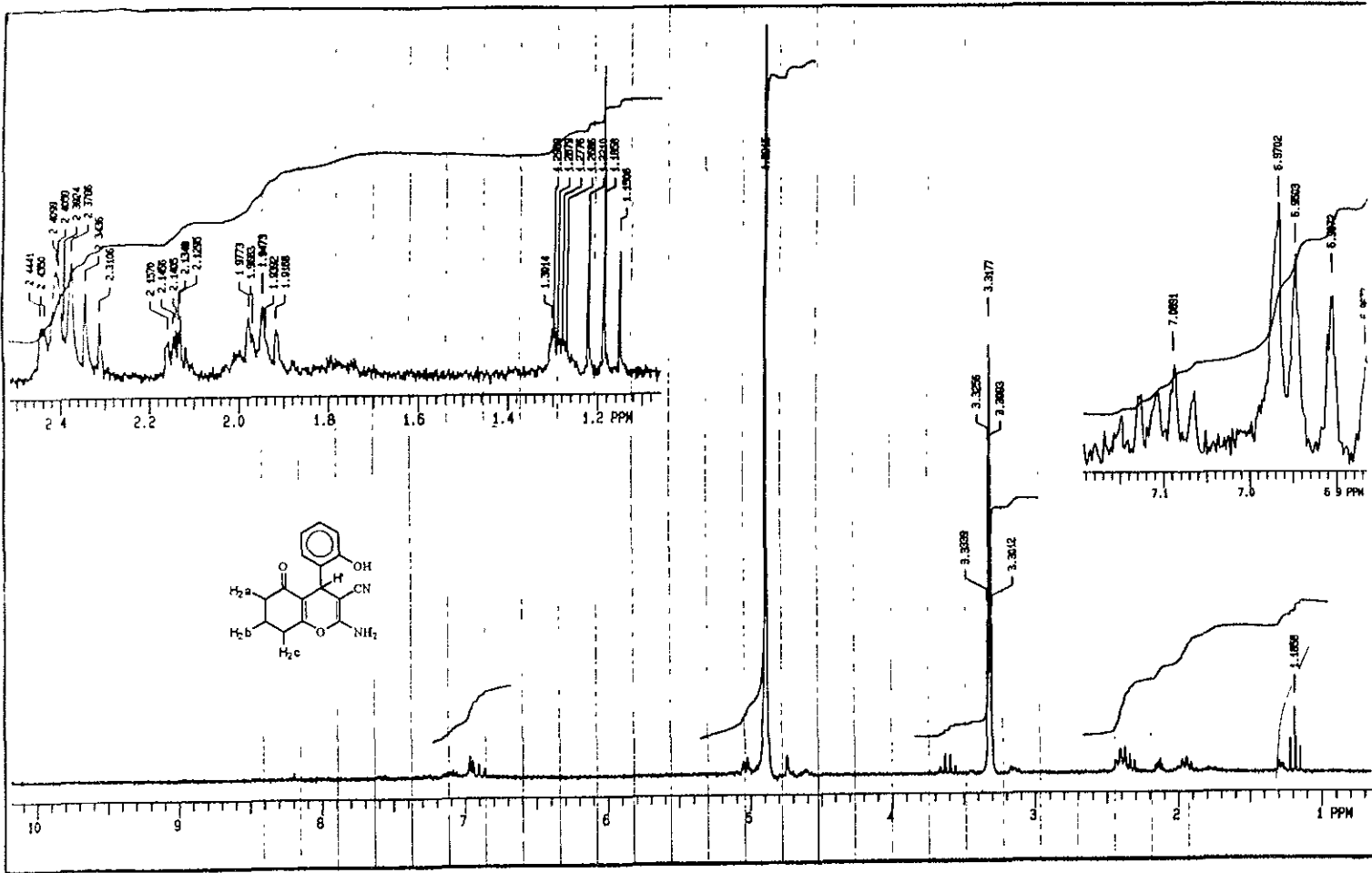
FW55 SPECTRUM
07 06/93 15:32:00 + 0:39
SAMPLE: 2064-15B
COND.: PROGRAMA DEP. SCAN Y SECUENCIA DE
TEMP: 60 DEG. C
#49 TO #52 SUMMED - #37 TO #42 - #37 TO #62

BASE M/Z: 189
RIC: 2744320.



Espectro No. 9



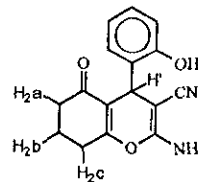
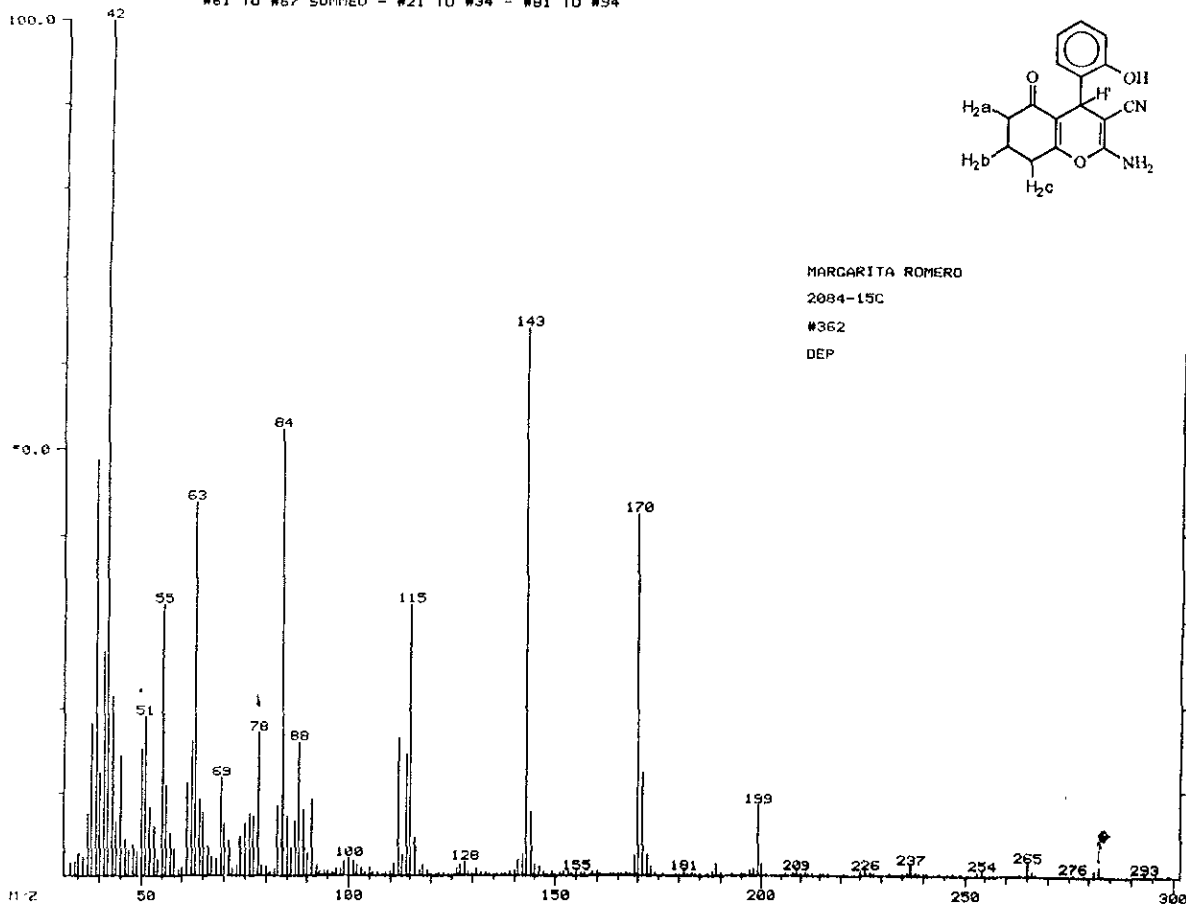


Espectro No. 11

MASS SPECTRUM
07/08/93 15:57:00 + 0:48
SAMPLE: 2084-15C
COND.: PROGRAMA DEP,SCAN Y SECUENCIA DE
TEMP: 60 DEG. C
#61 TO #67 SUMMED - #21 TO #34 - #81 TO #94

DATA: 362 #64
CALI: SYNTAX14 #3

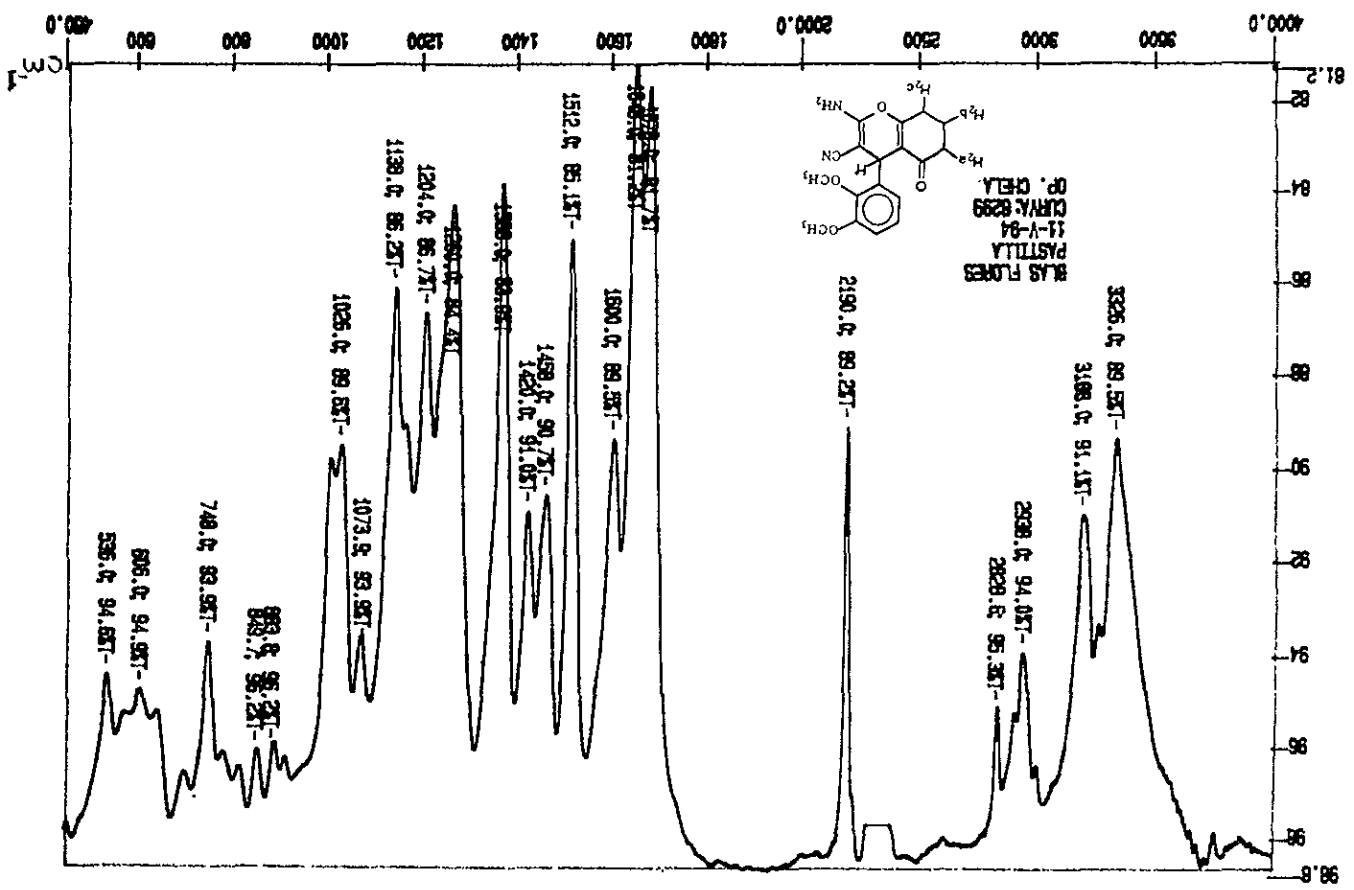
BASE M/Z: 42
RIC: 2392060.

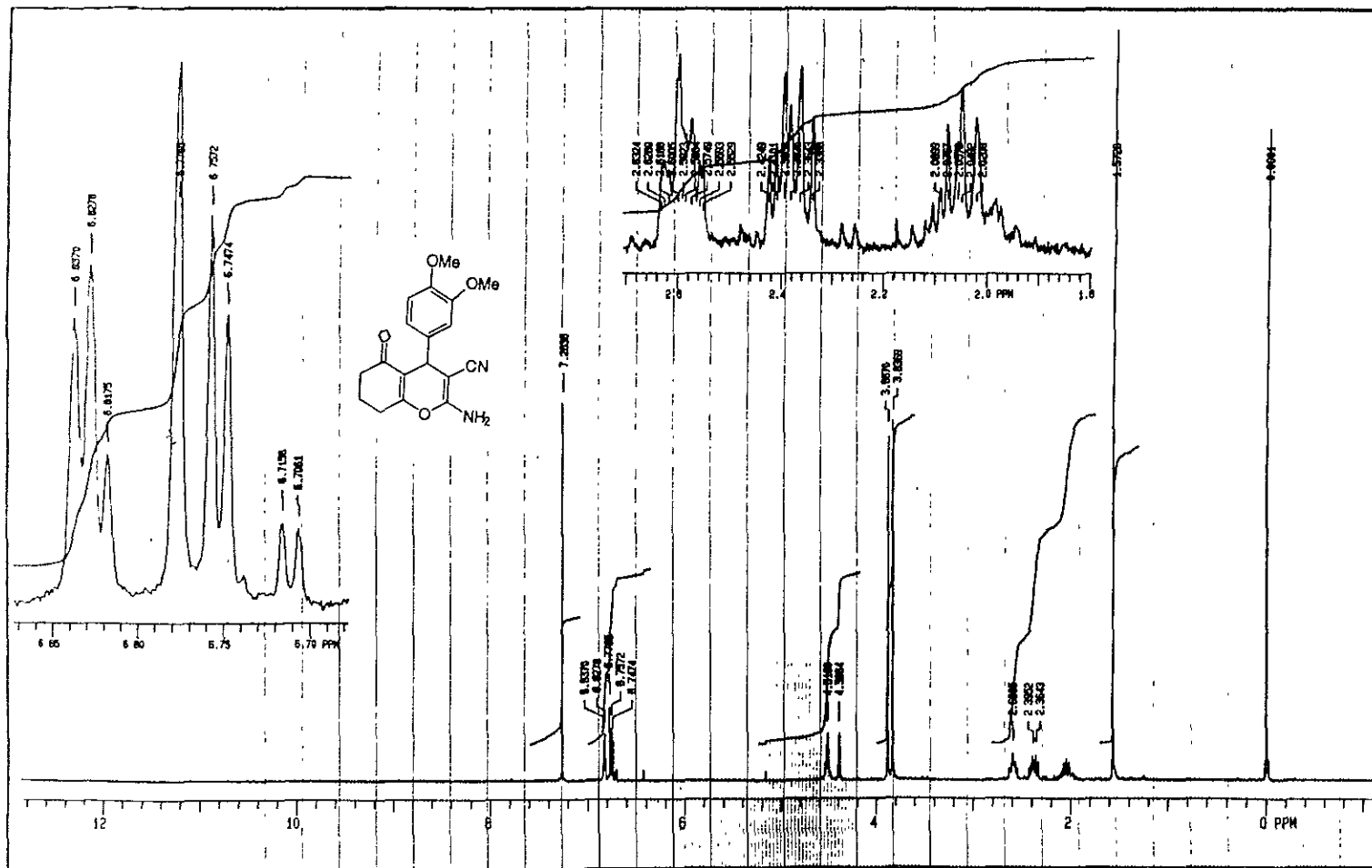


260096.
0.

MARGARITA ROMERO
2084-15C
#362
DEP

Espectro No. 12

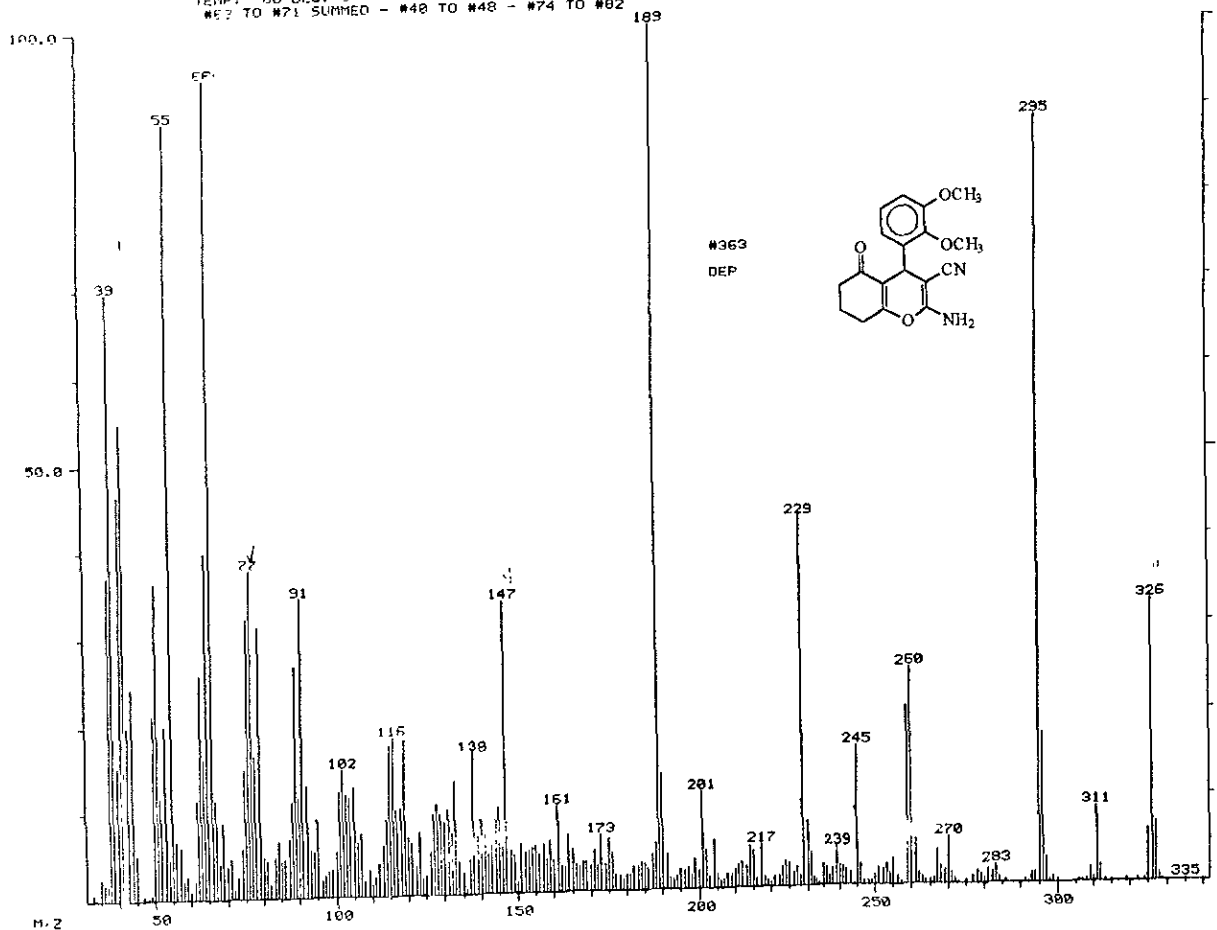




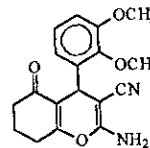
Espectro No. 14

MASS SPECTRUM
07-08/93 16:14:00 + 0:51
SAMPLE: 2084-15A
CONDS.: PROGRAMA DEP,SCAN Y SECUENCIA DE
TEMP: 60 DEG. C
#57 TO #71 SUMMED - #48 TO #48 - #74 TO #82

BASE M/Z: 189
RIC: 1323070.



#363
DEP



30880.
0.

Espectro No. 15