



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

REORDENAMIENTO DEL O-NITROBENZALDEHIDO EN LA REACCION DE HANTZSCH.

PUBLICACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

HILDA MACRINA SANTILLAN VARGAS

ASESOR: DR. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO COASESOR: M. EN C. ITALO J. MENCONI CARDIN



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

La Publicación: "Reordenamiento del o-Nitrobenzaldehído
en la Reacción de Hantzsch".

que presenta la pasante: Hilda Macrina Santillán Vargas
con número de cuenta: 9650953-5 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Septiembre de 2001

PRESIDENTE	<u>Dr Enrique Angeles Anquiano</u>	
VOCAL	<u>Dra. Olivia García Mellado</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Salvador Zambrano Martínez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M.en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Benjamín Velasco Bejarano</u>	

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Quimica Medicinal, de la unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, bajo la asesoría del Dr. Enrique Angeles Anguiano y del M. en C. Italo Menconi Cardin.

Se agradece a DGAPA-UNAM y a CONACYT por el apoyo brindado para la realización del proyecto.

Agradezco particularmente a la Fundación UNAM por la beca-tesis que me otorgaron, ya que me permitió llevar a cabo este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Enrique Angeles Anguiano:
por brindarme su confianza y apoyo durante el transcurso de mi carrera.*

*Al M. en C. Italo J. Menconi Cardin:
por su amistad y apoyo brindados en mi desarrollo profesional.*

*A mis maestros:
por transmitirme sus conocimientos y experiencias, que han adquirido a través
del tiempo, los cuales han hecho posible este logro.*

*A los sinodales:
por los comentarios acertados y por su paciencia durante la revisión
del presente trabajo.*

*A todos mis amigos y compañeros:
gracias por todos los momentos compartidos.*

DEDICATORIA

A MIS PAPAS por su apoyo, amor y dedicación incondicional. Porque sin ustedes nunca lo hubiese logrado.

Gracias.

*A mis hermanos Teresa, Eugenio,
Vicente, Berna, Porfirio gracias
por apoyarme y sobre todo
a Rufino, por ser en mi un
gran ejemplo de
superación.
Mil gracias.*

*A todas mis sobrinos, espero que
este logro también sea suyo.*

*A Roberto, por apoyarme, escucharme
Y por que siempre estás
a mi lado. Gracias.*

INDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO	3
GENERALIDADES	4
CARTA DE ACEPTACIÓN	6
ARTICULO ORIGINAL	7
ARTICULO TRADUCIDO	18
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, como institución donde se realiza y difunde la investigación, existe la opción de titulación denominada "Titulación por Publicación y Examen oral", que mediante instancias de una revista internacional valida la calidad del trabajo que será publicado, y que será presentado como una opción para obtener un título universitario

Tomando en cuenta esta propuesta, se presenta el artículo "Rearrangement of o-Nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Reaction" publicado en la revista electrónica *Molecules* 2001, 6, 683-693. Donde se reporta un comportamiento no conocido de la síntesis clásica de Hantzsch, la cual ha sido ampliamente estudiada en nuestros días

En el presente trabajo se describe la síntesis de Hantzsch empleando el 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído y del 2-nitrobenzaldehído obteniéndose 4 productos los isómeros 1, 2 y 1, 4-dihidropiridínicos y dos compuestos tricíclicos. Y al tratar de sintetizar estos últimos por ciclación reductiva a partir de las 1,2 y 1,4-dihidropiridinas, con cloruro estannoso en medio ácido, se obtuvieron derivados del indol y quinolina respectivamente, los cuales no han sido aún descritos en la literatura

OBJETIVO

OBJETIVO

Estudiar el comportamiento de productos generados de la síntesis clásica de Hantzsch, a partir del 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído y el 2-nitrobenzaldehído.

Así como, la ciclación reductiva de los isómeros 1,2 y 1,4-dihidropiridínicos, con cloruro estannoso en medio ácido, con el fin de explicar la formación de compuestos indólicos y quinoléicos.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

Desde que se publicó la síntesis de Hantzsch (1882)¹ han sido investigadas las propiedades químicas y farmacológicas de las dihidropiridinas ya que juegan un papel importante como parte de las moléculas biológicas, como la coenzima NADH (dinucleótido nicotinamida adenina reducido, la forma oxidada o forma pirimidino se conoce como NAD), la cual ha sido extensamente estudiada para elucidar su forma de acción, debido a que esta coenzima está involucrada en reacciones de óxido-reducción biológicas²

Así mismo, las dihidropiridinas han sido empleadas como intermediarios en las reacciones de las piridinas como son las reacciones de sustitución nucleofílica de piridinas y las acilaciones en presencia de piridinas. Un ejemplo de las dihidropiridinas es la nifedipina, medicamento utilizado como vasodilatador "antagonista de calcio", que presenta actividad como antihipertensivo y antiarrítmico.

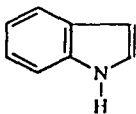
La *FESC-DIPINA*, es un compuesto que fue sintetizado en los laboratorios de investigación de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Perteneció al grupo de las 1,4-Dihidropiridinas y al ser valorado su efecto farmacológico en animales de laboratorio presentó efecto vasodilatador, antiarrítmico y fue capaz de promover la salida de calcio de la mitocondria.

Por otra parte, el estudio de la síntesis de indoles y quinolinas ha sido un área interesante en la Química de los Heterociclos, pues en el caso de los indoles, éstos se encuentran en una amplia variedad de estructuras de forma natural y muchos de estos compuestos comparten una importante actividad biológica como la triptamina y serotonina¹

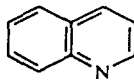
El sistema anular del indol⁴ es de especial interés debido a que algunos de sus derivados forman parte de estructuras fundamentales para los animales, por ejemplo el triptofano, aminoácido esencial, constituyente de casi todas las proteínas.

La quinolina es un sistema heterocíclico muy importante, ya que sus derivados forman parte de algunos ciclos vitales de plantas y animales. Los alcaloides de la quina⁴ son derivados de la quinolina que se encuentran en la corteza de la quina y tienen uso medicinal como antimaláricos, (por ejemplo, la quinina)

Muchos alcaloides tienen sistemas anulares de la isoquinolina y de su forma reducida⁴. Los alcaloides del opio constituyen un excelente ejemplo e incluyen la narcotina, papaverina, morfina, codeína y otros más los cuales están presentes en la amapola.



Indol



Quinolina

Como resultado de lo anterior y sabiendo que las dihidropiridinas al igual que los indoles y quinolinas poseen características específicas, se hace necesario el estudio y caracterización de los compuestos obtenidos mediante reacciones de síntesis, lo cual constituye una de las etapas cruciales para establecer mecanismos que puedan explicar la formación de compuestos posteriores, y que a su vez pueden presentar relaciones de estructura-actividad o predecir productos de reacción al inferir en la reactividad de los sustratos mediante modelaje molecular, o simplemente conocer en detalle su estructura.

CARTA DE ACEPTACIÓN

molecules
***A Journal of Synthetic Chemistry and
Natural Product Chemistry***
ISSN 1420-3049

July 17, 2001

Prof. Dr. Enrique Angeles
Laboratorio de Química Medicinal,
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,
Universidad Nacional Autónoma de México,
México, D F., México

Dear Prof Angeles

I am pleased to inform you that the manuscript entitled "Rearrangement of *o*-Nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Reaction", by E Angeles, H. Santillán, I. Menconi, I. Martínez, A. Ramírez, A. Velázquez, R. López-Castañares and R. Martínez* has been accepted for publication in the journal *Molecules, A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, where it shall appear as *Molecules*, **2001**, *6*, 683-693 in the next issue, scheduled for publication at the end of July 2001

Regards,

Dr Derek McPhee
Managing Editor, *Molecules*

ARTICULO ORIGINAL

Rearrangement of *o*-Nitrobenzaldehyde in the Hantzsch Reaction[†]

E. Angeles¹, H. Santillán¹, I. Menconi¹, I. Martínez¹, A. Ramírez¹, A. Velázquez¹, R. López-Castañares² and R. Martínez^{3,*}.

¹ Laboratorio de Química Medicinal, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México; E-mail: anageles@servidor.unam.mx.

² Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

³ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-213, Coyoacán, México, D.F. CP 04510, México.

† Contribution No. 1736 from the Instituto de Química, UNAM

* Author to whom correspondence should be addressed; E-mail: robmar@servidor.unam.mx.

Received: 13 December 2000; in revised form 6 June 2001 / Accepted: 16 July 2001 / Published: 21 July 2001

Abstract: The reaction of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde with ethyl acetoacetate in ammonia gave the two expected isomeric 1,4- and 1,2-dihydropyridines resulting from the normal Hantzsch reaction. However, the combination of 2-nitrobenzaldehyde with ethyl acetoacetate under the same conditions yielded four products: the two normal isomeric dihydropyridines and two tricyclic compounds. When we attempted to independently synthesize the two tricyclic compounds by reductive cyclization of 4-(2-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihydropyridine and 2-(2-nitrophenyl)-4,6-dimethyl-3,5-dicarbetoxy-1,2-dihydropyridine with tin (II) chloride in hydrochloric acid media, we obtained instead an indole and a quinoline derivative, respectively.

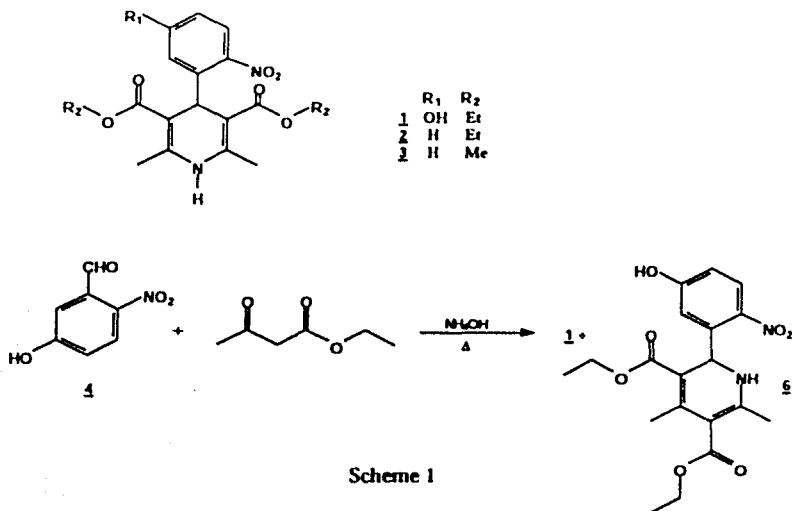
Keywords: Hantzsch reaction, cyclization, indole derivatives, quinoline derivatives

Introduction

Dihydropyridine derivatives display a broad spectrum of medicinal activities, mainly as antihypertensive and antiarrhythmic drugs. They are also used as starting materials for cycloaddition and electrophilic reactions [1-4]. Recently we reported the preparation of 4-substituted-2-cyclohexenones by reductive cyclization of Hantzsch esters using sodium and ethanol as the solvent [5]. As a part of our drug design program [6], we were interested in the preparation of 1,4-dihydropyridines 1 and 2 [8] and the evaluation of their antihypertensive properties, since they are structurally similar to Nifedipine (3). In this paper we describe the attempted synthesis of 1 and 2 using the Hantzsch reaction of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (4) and 2-nitrobenzaldehyde (5), respectively. We also describe here the results of the reductive cyclization of the 1,4-dihydropyridines 1 and 2 and the 1,2-dihydropyridines 6 and 7 with tin (II) chloride in hydrochloric acid.

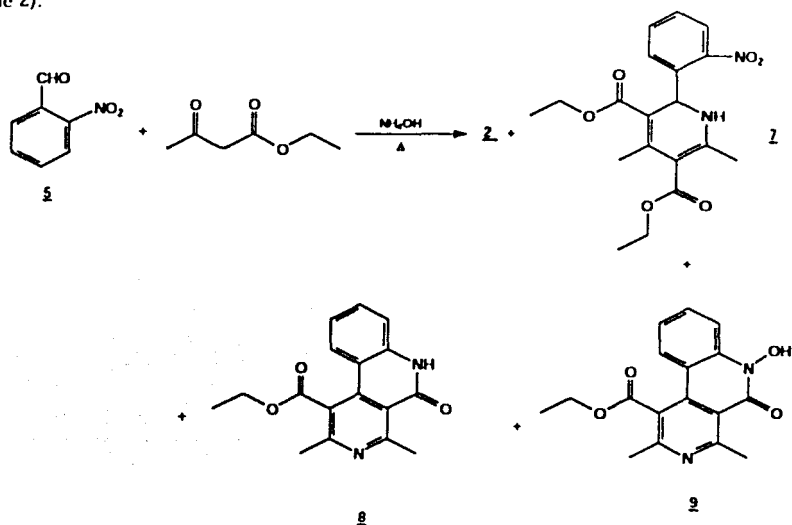
Results and Discussion

Our approach to the synthesis of compounds 1 and 2 was based on the Hantzsch method. To this end a study was undertaken of the reaction of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde 4 with ethyl acetoacetate in ammonia. The reaction gave the isomeric 1,4- and 1,2-dihydropyridine products 1 (48%) and 6 (20%) resulting from the normal Hantzsch reaction (Scheme 1).



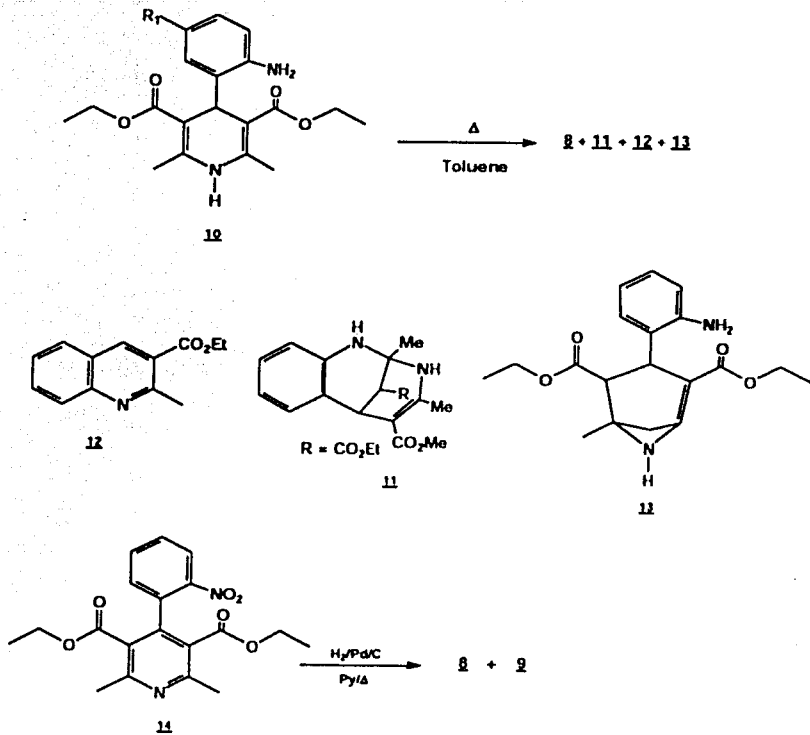
Scheme 1

The proposed structures of all products were confirmed by analytical and spectral data and by comparison with melting points reported in previous work [7,8]. The analytical and spectral data of 6 were consistent with the 1,2-dihydro isomeric system in which the resonance of the hydrogen attached to esters groups produces different shifts in the $^1\text{H-NMR}$ spectrum. The combination of 2-nitrobenzaldehyde 5 with ethyl acetoacetate yielded interesting results. Separation of the products using column chromatography yielded the normal isomeric dihydropyridines 2[8] and 7 as crystalline solids in 35% and 20% yields, and the compounds 8 and 9 in yields of 15% and 20%, respectively (Scheme 2).



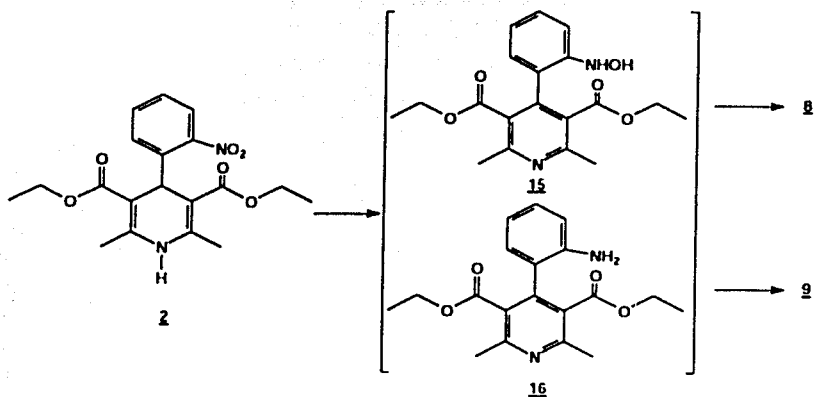
Scheme 2

Careful examination of the spectral and analytical data of compounds 8 and 9 indicated that they are the ethyl esters of 5,6-dihydro-2,4-dimethyl-5-oxobenzo[c][2,7]naphthyridine-1-carboxylic acid and 5,6-dihydro-6-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxobenzo[c][2,7]naphthyridine-1-carboxylic acid. Kim [9] has reported that refluxing of 4-(2-aminophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine dicarboxylic acid diethyl ester 10 in toluene gave four compounds: 8, 11, 12 and 13 (Scheme 3). He also reported that catalytic hydrogenation in the presence of palladium-charcoal of 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid diethyl ester 14, followed by treatment of the crude product with boiling pyridine, afforded a mixture of 8 and 9 in a ratio of approximately 1:1. To the best of our knowledge isolation of compounds 8 and 9 from a Hantzsch reaction has not been described in the literature.



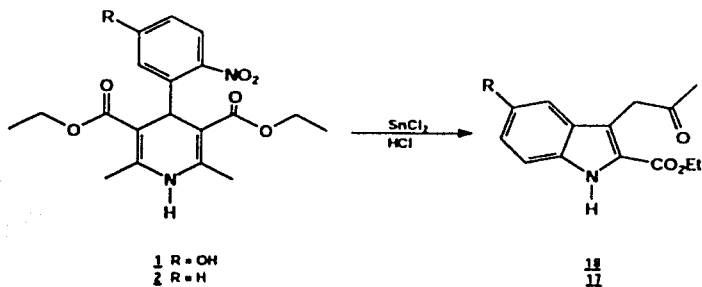
Scheme 3

The formation of compounds 8 and 9 can be explained by an *in situ* intramolecular oxidation-reduction reaction of compound 2 (Scheme 4), since it is well known that the dihydropyridine moiety behaves as a reductive system [10-12] and the nitrophenyl framework could act as an oxidizing agent [13]. We presume that one of the first steps could be the formation of the N-OH intermediates 15 and subsequent cyclization gives compound 8. The total reduction of the nitro group to amine 16, and its subsequent cyclization with one of the ethyl ester groups, gives compound 9. With the aim of testing the above statement compound 2 was treated with tin (II) chloride in hydrochloric acid [14-16].



Scheme 4

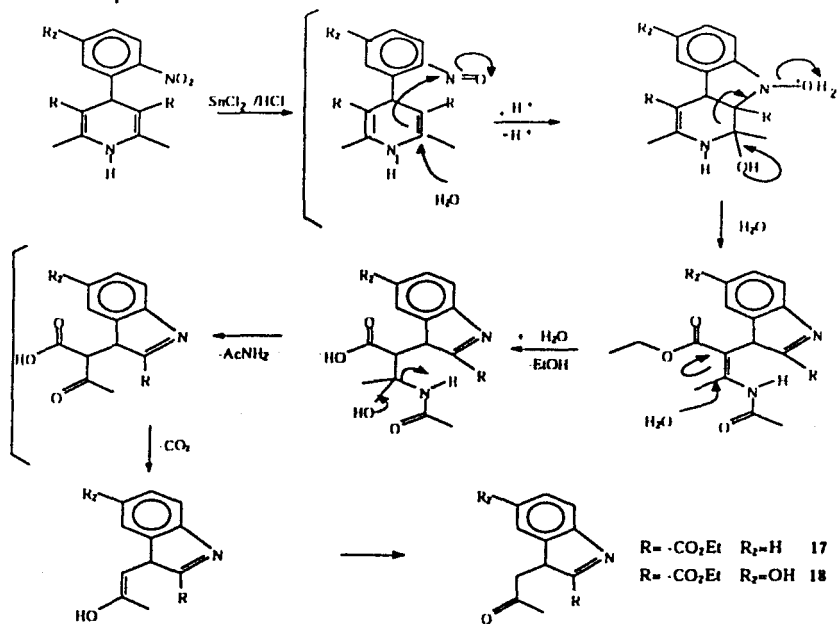
Unexpectedly the compound that was obtained in 40 % yield was proven to be 17 (Scheme 5). The structure of 17 was confirmed by comparing its melting point and spectral data with literature data [17,18].



Scheme 5

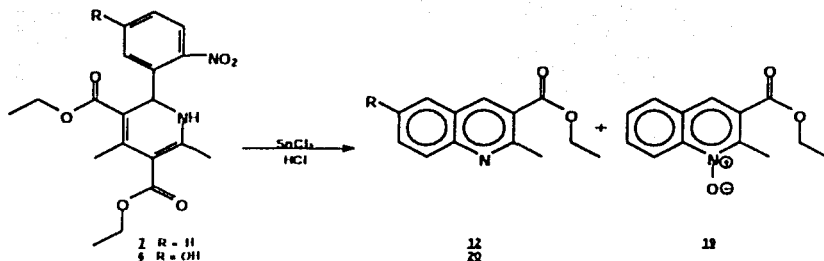
This prompted us to also investigate the behavior of 4-(5-hydroxy-2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine 1 towards tin (II) chloride in acid media conditions, and this time the corresponding indole derivative 18 was obtained in 56% yield. Starting from 1 and 2 the following mechanistic pathway

leading to the indole compounds 17 and 18 can be formulated (Scheme 6). It starts with the reduction of the 2-nitro group to the nitroso functionality. This suffers a nucleophilic attack at C-3 on the dihydropyridine moiety mediated by a Michael type addition of water to C-2 of the same moiety. The pyridine unit undergoes a ring opening reaction facilitated by the loss of a water molecule from the nitrogen of the incipient indole group. Subsequent decarboxylation and isomerization processes lead to the indole compounds.



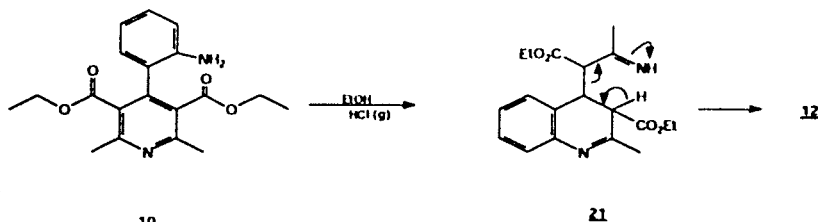
Scheme 6

In order to provide evidence for this proposed mechanism the reduction reaction was studied using the 1,2-dihydropyridines 6 and 7 (Scheme 7). Treatment of 7 with tin (II) chloride in acid media afforded a mixture of quinoline compounds 12 and 19 instead of the expected indole. The major product from this reaction exhibited spectral data consistent with structure 12 [9].



Scheme 7

The spectral and melting point data of the minor product (72-74 °C) indicated it to be 19, a product not described in the literature. However, when the 1,2-dihydropyridine 6 reacted under similar conditions it gave the substituted 6-hydroxyquinoline 20 as the only product. Kim [9] has reported that treatment of 4-(2-aminophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid diethyl ester 10 with ethanol pretreated with hydrogen chloride gas gave the quinoline 12 and proposed a plausible mechanism for this conversion that involves the intermediate 21 (Scheme 8). Considering these observations we propose a similar mechanism to explain the conversion of 1,2-dihydropyridines 6 and 7 into quinoline derivatives (Scheme 8). In addition, Hazard has reported the electrochemical transformation of Nifedipine into a mixture of indole and quinoline compounds [17].



Scheme 8

Conclusions

The Hantzsch reaction of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde gave the expected 1,4- and 1,2-dihydropyridines. However, the same reaction with 2-nitrobenzaldehyde gave four compounds: the

two isomeric dihydropyridines and two tricyclic compounds that we propose arise from an *in situ* oxidation-reduction reaction. Likewise, the reaction of 1,4- and 1,2-dihydropyridines with tin (II) chloride in hydrochloric acid gave derivatives of indole and quinoline, respectively.

Acknowledgments

We are grateful to C. Contreras, B. Quiróz, H. Rios, L. Velasco and F.J. Pérez for their help in obtaining the IR, NMR and mass spectral data and to C. Pérez and D. Jiménez for their technical assistance. We thank also to DGAPA, UNAM and CONACyT for financial support.

Experimental

General

All melting points are uncorrected. The IR spectra were recorded on a Nicolet FT-55X spectrophotometer. The $^1\text{H-NMR}$ spectra were determined on a Varian FT-200 and Varian FT-300S instruments. All NMR spectra were obtained with the pulse sequence included with the spectrometer's software and, unless specified otherwise, were determined in deuteriochloroform solutions containing tetramethylsilane as the internal standard. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm downfield from the reference peak. Mass spectra were recorded on a Jeol SX-102 mass spectrometer using the direct inlet system with an ionization energy of 70 eV, an emission current of 100 μA and an ion source temperature of 150 $^\circ\text{C}$.

Synthesis of 4-(5-hydroxy-2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine (1) + 2-(5-hydroxy-2-nitro-phenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (6).

A mixture of 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (5g, 0.30 mole), ethyl acetoacetate (7.8g, 0.60 mole) and 30% ammonium hydroxide (25 mL) in ethanol (250 mL) was stirred under reflux for 2 h. The solution was concentrated (rotary evaporator) to afford a solid residue. This mixture was then separated by column chromatography (silica gel, hexane/ ethyl acetate gradient) into compounds 1 (5.57 g, 48%) and 6 (2.32g, 20%); m.p. 206-208 $^\circ\text{C}$ (hexane/ethyl acetate); IR (CHCl_3 film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3346, 3240, 1701, 1656; $^1\text{H-NMR}$: 10.3 (s, 1H, OH), 7.96 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, H3*), 6.97 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H, H6*), 6.80 (dd, $J=6.0$, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H, H4*), 6.52 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H, NH), 6.18 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H, H2), 4.20 (q, $J=9.4\text{ Hz}$, 2H, H10), 4.0 (q, $J=9.4\text{ Hz}$, 2H, H13), 2.51 (s, 3H, H7), 2.14 (s, 3H, H8), 1.28 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 3H, H14), 1.06 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 3H, H11); $^{13}\text{C-NMR}$: 167.2 (C=O, C9), 165.0 (C=O, C12), 163 (C5*), 154.5 (C6), 148.3 (C4), 139.8 (C2*), 138.5 (C3), 127.0 (C3*), 116.4 (C6*), 114.7 (C4*), 107.0 (C1*), 102.2 (C5), 59.0 (C13), 58.8 (C10), 50.2 (C2), 20.8 (C7), 18.6 (C8), 13.8 (C14), 13.4 (C11); M.S. IE m/z (%)= 390 (15, M $^+$), 373 (18), 345 (30), 299 (100).

Synthesis of 2,6-Dimethyl 4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (2) + 4,6-Dimethyl 2-(2-nitrophenyl)-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (7) + 5,6-Dihydro-2,4-dimethyl-5-oxobenzo[c][2,7]naphthyrindine-1-carboxylic acid ethyl ester (8) and 5,6-Dihydro-6-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxobenzo[c][2,7]naphthyrindine-1-carboxylic acid ethyl ester (9).

A mixture of 2-nitrobenzaldehyde (10 g, 0.066 mole), ethyl acetoacetate (17.2 g, 0.122 mole) and 30% ammonium hydroxide (30 mL) in ethanol (60 mL) was stirred under reflux for 2 h. The solution was concentrated (rotary evaporator) to afford a solid mixture. This mixture was then separated by column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate gradient) into 2 [8] (8.6 g, 35%), 8 [9] (2.94 g, 15%), 9 [9] (4.1 g, 20%) and 7 (4.90 g, 20%), m.p. 158-160 °C; IR (CHCl₃ film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3450 (NH), 1710 (C=O), 1650 (C=O); ¹H-NMR: 8.29-7.35 (m, Ar-H, 4H), 4.35 (q, J=7.4 Hz, 2H, H10), 4.09 (q, J=7.4 Hz, 2H, H9), 2.51 (s, 3H, H13), 2.21 (s, 3H, H14), 1.65 (s, 3H, NH), 1.35 (t, J=7.4 Hz, 3H, H11), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, H12); ¹³C-NMR: 166.3 (C=O, C7), 164.0 (C=O, C8), 122-140 (C-Ar), 62.0, (C2), 61.0 (C9, C10), 31 (C13), 27.2 (C14), 14.2 (C11), 13.4 (C12).

Reaction of 2,6-Dimethyl 4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (2) with Tin (II) Chloride in Hydrochloric Acid.

A solution of 1,4-dihydropyridine 2 (1.0 g, 0.0026 mol) in ethanol (25 mL) was added to a solution of tin (II) chloride (5.4 g, 0.018 mole) in 30% hydrochloric acid (7 mL) at 5 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and then heated to reflux for 5 h. The solution was neutralized with a 10% sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (10 mL × 3). The organic layer was dried (anhydrous sodium sulfate), filtered, and concentrated to afford crude product, which was purified by recrystallization from ethyl acetate/hexane to give 3-(2-oxopropyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (17) (0.21 g, 40%); m.p. 114-116 °C; IR (KBr pellet) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3337 (N-H), 1724 (C=O), 1674 (C=O); ¹H-NMR: 8.92 (sbr, 1H, N-H), 7.6 (ddd, J= 1.0 Hz, J= 8.0 Hz, 1H, H7), 7.38-7.10 (m, 3H, H4,H5, H6), 4.40 (q, J= 14.2 Hz, 2H, H9), 4.21 (s, 2H, H11), 2.18 (s, 3H, CH3), 1.41 (t, J= 14.2 Hz 3H, H10); ¹³C-NMR: 206.1 (C12), 161.8 (C8), 135.8 (Ca), 127.9 (Cb), 125.9 (C6), 124.2 (C2), 120.7 (C4), 120.5 (C5), 116.5 (C3), 111 (C7), 61.0 (C9), 40.3 (C11), 29.1 (C13), 14.2 (C10); MS m/z (%), 245 (50, M⁺), 202 (100) [M-C₂H₃O], 156 (90) [M-C₄H₉O₂]

Reaction of 2,6-Diethyl 4-(5-hydroxy-2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (1) with Tin (II) Chloride in Hydrochloric Acid.

A solution of 1,4-dihydropyridine 1 (1.0 g, 0.0025 mol) in ethanol (25 mL) was added to a solution of tin (II) chloride (5.4 g, 0.018 mole) in 30% hydrochloric acid (7 mL) at 5 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature, and then heated to reflux for 5 h. The solution was neutralized with a 10% sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (10 mL × 3). The organic

layer was dried (anhydrous sodium sulfate), filtered, and concentrated to afford crude product, which was purified by recrystallization from ethyl acetate/hexane to afford *3-(2-oxopropyl)-5-hydroxy-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester* (18), m.p. 154-156 °C; yield 0.313 g (56 %). IR (KBr pellet) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3550 (OH), 3337 (N-H), 1720 (C=O), 1680 (C=O); $^1\text{H-NMR}$: 8.92 (sbr, 1H, N-H), 7.6 (ddd, $J = 1.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H7), 7.38-7.10 (m, 3H, H4, H5, H6), 4.40 (q, $J = 14.2$ Hz, 2H, H9), 4.21 (s, 2H, H11), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.41 (t, $J = 14.2$ Hz 3H, H10); $^{13}\text{C-NMR}$: 206.1 (C12), 161.8 (C8), 135.8 (Ca), 127.9 (Cb), 125.9 (C6), 124.2 (C2), 120.7 (C4), 120.5 (C5), 116.5 (C3), 111 (C7), 61.0 (C9), 40.3 (C11), 29.1 (C13), 14.2 (C10).

Reaction of 4,6-Dimethyl 2-(2-nitrophenyl)-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (7) with Tin (II) Chloride in Hydrochloric Acid.

A solution of 1,2-dihydropyridine 7 (1.0 g, 0.0026 mol) in ethanol (25 mL) was added to a solution of tin (II) chloride (5.4 g, 0.018 mole) in 30% hydrochloric acid (7 mL) at 5 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature, and then heated to reflux for 5 h. The solution was neutralized with a 10% sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (10 mL \times 3). The organic layer was dried (anhydrous sodium sulphate), filtered, and concentrated to afford crude product, which was purified by column chromatography and then recrystallized from ethyl acetate/hexane to give *2-methyl-quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester* (12), m.p. 74-76 °C (lit [18, 19] 70-72 °C) and *6-hydroxy-2-methyl-oxyquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester* (19), 0.3 g (54%); m.p. 98-100 °C; IR (KBr pellet) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1716 (C=O); $^1\text{H-NMR}$: 8.8 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H8), 8.26 (s, 1H, H4), 7.9-7.6 (m, 3H, H5, H6, H7), 4.45 (q, $J = 14.1$ Hz, 2H, H11), 2.96 (s, 3H, H9), 1.46 (t, $J = 14.1$ Hz, 3H, H12); $^{13}\text{C-NMR}$: 165.3 (C=O, C10), 146.3 (C2), 142.3 (Ca), 132.3 (C4), 129.0 (C6), 128.4 (C7), 127.6 (C5), 127.0 (C3), 126.0 (Cb), 119.9 (C8), 62 (C11), 15.8 (C9), 14.2 (C12); MS m/z (%): 231 (75, M⁺), 214 (15) [M-OH], 186 (100) [M-45].

Reaction of 2-(5-Hydroxy-2-nitrophenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diethyl ester (6) with Tin (II) Chloride in Hydrochloric Acid

A solution of 1,2-dihydropyridine 6 (1.0 g, 0.0025 mol) in ethanol (25 mL) was added to a solution of tin (II) chloride (5.4g, 0.018 mole) in 30% hydrochloric acid (7 mL) at 5 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature, and then heated to reflux for 5 h. The solution was neutralized with a 10% sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (10 mL \times 3). The organic layer was dried (anhydrous sodium sulphate), filtered, and concentrated to afford crude product, which was purified by column chromatography and then by recrystallization from hexane/ethyl acetate to give *6-hydroxy-2-methylquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester* (20), yield 0.35 g (60 %); m.p.153-155 °C; IR (KBr pellet) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3431. (OH), 1725 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃+DMSO): 9.56 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, H4), 7.8 (d, $J=9$ Hz, 1H, H8), 7.4 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=9$ Hz, 1H, H7), 7.15 (d, $J=2.7$ Hz, 1H,

H5), 4.42, (q, $J=14.3\text{Hz}$, 2H, ester CH_2), 2.9 (s, 3H, CH_3 -2), 1.45 (t, $J=14.3\text{Hz}$, 3H, ester CH_3); ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$): 166.1 (C=O, C10), 155 (C6), 154 (C2), 143 (Ca), 137.5 (C4), 128.9 (C8), 126.4 (C3), 123.7 (C7), 123.4 (Cb), 108.5 (C5), 60.6 (C10), 24.6 (C12), 13.7 (C11); MS m/z (%), 231 (100, M^+), 216 [M-15] (4), 202 [M-C₂H₅] (20), 186 [M-OEt] (45).

References

1. Phillips, A.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 4003-4007.
2. Norcross, B.E. Clement, G., Weinstein, M., *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 694-695.
3. Stout, D.M., Meyers, A.I., *Chem. Rev.*, **1982**, *82*, 223-243.
4. Katritzky, A.R., Ostercamp, D.L., Yousaf, T.I., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5171- 5186. and references therein.
5. Martinez, R., Mendoza, H. M., Angeles, E., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2813-2820.
6. Angeles, E., Martinez, P., Keller, J., Martinez, R., Rubio, M., Ramirez, G., Castillo, R., López-Castañares, R., Jiménez, E., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, *504*, 141-170.
7. Lepetit, D., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 789-791.
8. Hinkel, L.E., Ayling, E.E., Morgan, W.H., *J. Chem. Soc.*, **1931**, *133*, 1835-1857.
9. Kim, D.H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 1471-1474
10. Dolle, F., Hinnen, F., Valette, H., Fuseau, C., Duval, R., Peglion, J., Crouzel, C., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 749-764.
11. Hernández-Gallegos, Z., Lehmann, P.A.F., Hong, E., Posadas, F and Hernández-Gallegos, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1995**, *30*, 355-364.
12. Patrick, G.L., Kinsman, O. S., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1996**, *31*, 615-624.
13. Menconi, L., Angeles, E., Martinez, L., Posada, M.E., Toscano, R.A., Martinez, R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 831-833.
14. Buck, J.S., Ide, W.S., *Org. Synth., Coll. Vol II.*, **1943**, 130-133.
15. Ferry, C.W., Buck, J.S., Baltzly, R., *Org. Synth., Coll. Vol III*, **1955**, 239-241.
16. Woodward, R.B., *Org. Synth., Coll. Vol III*, **1955**, 453-455.
17. Hazard, R., Hurvois, J.P., Moinet, C., Tallec, A., Burgot, J.L., Eon-Burgot, G., *Electrochim. Acta*, **1991**, *46*, 1135-1141.
18. Friedlander, P., Gohring, C.F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 1883-1839
19. Bassett, A., Luheshi, N., Salem, S.M, Smalley, R.K., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6561-6564.

Sample availability: Available from the authors.

© 2001 by MDPI (<http://www.mdpi.org>). Reproduction is permitted for noncommercial purposes.

ARTICULO TRADUCIDO

Reordenamiento del *o*-Nitrobenzaldehído en la Reacción de Hantzsch*

E. Angeles¹, H. Santillán¹, I. Menconi¹, I. Martínez¹, A. Ramírez¹, A. Velázquez¹, R. López-Castañares², R. Martínez^{3, 1}.

¹ Laboratorio de Química Medicinal, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, Universidad Nacional Autónoma de México, E-mail: angeles@servidor.unam.mx

² Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México

³ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-213, Coyoacán, México, D.F. CP 04510, México

Resumen: La reacción de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído con acetoacetato de etilo en amoníaco generó los isómeros esperados 1,4 - y 1,2-dihidropiridinas de la reacción de Hantzsch. Sin embargo, la combinación de 2-nitrobenzaldehído con acetoacetato de etilo bajo las mismas condiciones resultaron cuatro productos los dos isómeros de dihidropiridinas normales así como dos compuestos tricíclicos. Al tratar de sintetizar los compuestos tricíclicos por ciclización reductiva del 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbaetoxi-1,4-dihidropiridina y 2-(2-nitrofenil)-4,6-dimetil-3,5-dicarbaetoxi-1,2-dihidropiridina con cloruro estannoso (II) en medio ácido, se obtuvo un derivado del indol y de la quinolina, respectivamente.

Palabras clave: Reacción de Hantzsch, ciclación, derivado del indol, derivado de la quinolina

Introducción

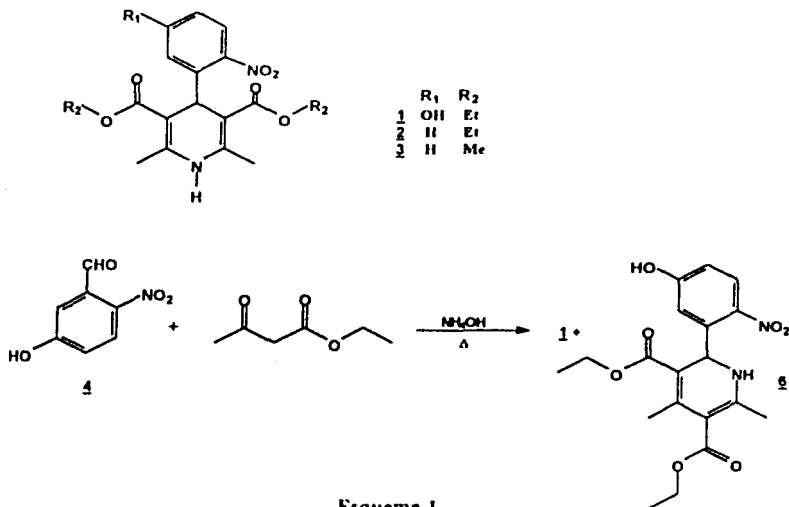
Los derivados de dihidropiridinas (DHP) poseen un amplio espectro de actividad biológica, principalmente como fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos. Así mismo, las DHP son empleadas como maternas primas para la cicloación y en reacciones electrofílicas [1-4]. Recientemente hemos reportado la preparación de 2-ciclohexenonas 4-sustituidas por ciclación reductiva del éster de Hantzsch usando sodio con etanol como solvente [5]. Como una parte de nuestro programa de diseño de fármacos [6], estábamos interesados en la preparación de las 1,4-dihidropiridinas (1) y (2) [8] y la evaluación de sus propiedades antihipertensivas, debido que son estructuralmente similares a la Nifedipina (3). En el presente artículo describimos la síntesis de 1 y 2 empleando la reacción de Hantzsch de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (4) y 2-nitrobenzaldehído (5), respectivamente. También se describen los resultados de la ciclación reductiva con cloruro estannoso (II) en medio ácido de las 1,4-dihidropiridinas 1 y 2 y las 1,2-dihidropiridinas 6 y 7.

* Contribución No. 1736 del Instituto de Química, UNAM

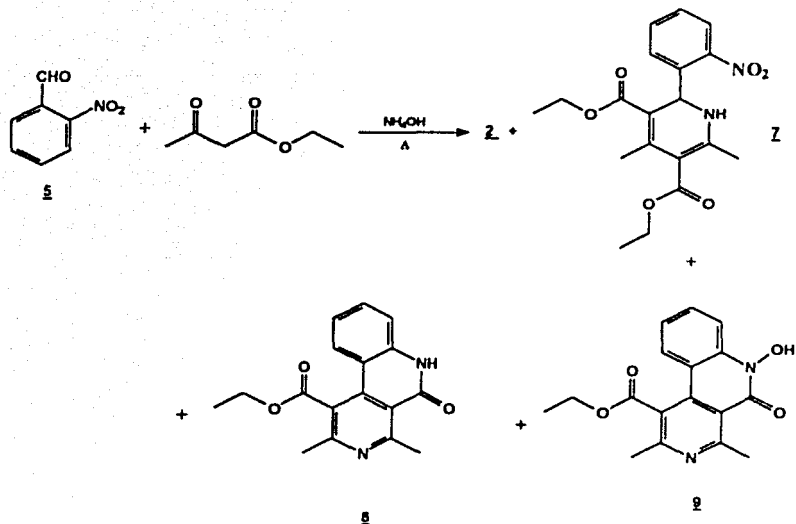
¹ Autor a quien la correspondencia debe dirigirse, E-mail: robmar@servidor.unam.mx

Discusión y Resultados

La síntesis de los compuestos **1** y **2** se basó en el método de Hantzsch. Para este fin se realizó el estudio de la reacción de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (**4**) con acetoacetato de etilo en amonio. La reacción generó los isómeros 1,4 - y 1,2-dihidropiridínicos característicos de la síntesis de Hantzsch, es decir los productos **1** y **6** con rendimientos del 48 % y 20 % respectivamente. (Esquema 1)

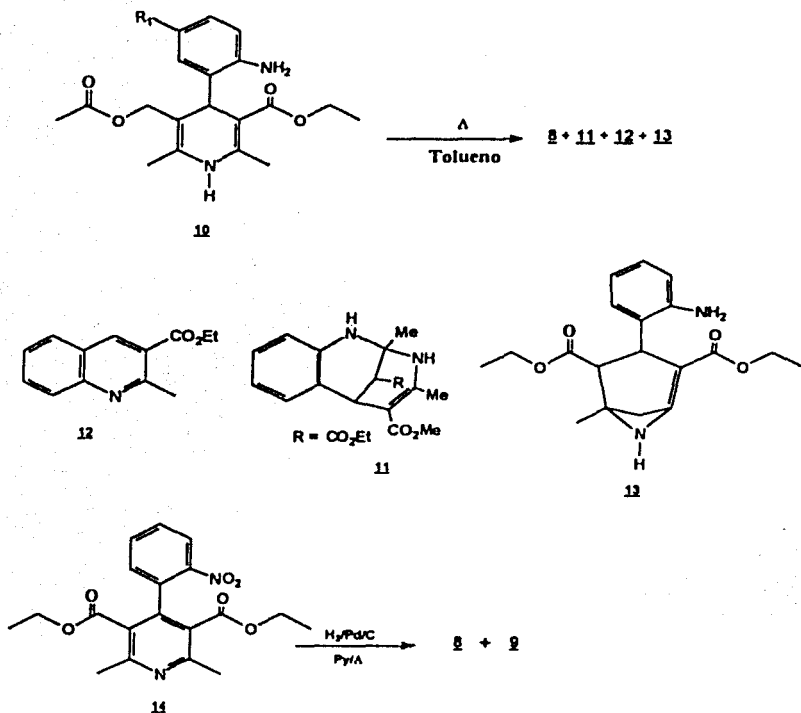


Las estructuras propuestas de todos los productos fueron confirmadas por análisis de los datos espectroscópicos y por comparación con puntos de fusión reportados en trabajos anteriores [7,8]. Los resultados espectroscópicos del compuesto **6** fueron congruentes con el isómero 1,2-dihidro, compuesto en el que la resonancia de hidrógeno vincula a los grupos ésteres producidos por cambios en el espectro de RMN¹H. La separación de los productos fue realizada usando cromatografía en columna, obteniendo el isómero normal de la dihidropiridina (**2**) [8] así como el producto **7** como sólidos cristalinos en 35% y 20% de rendimiento, y los compuestos **8** y **9** en rendimientos de 15% y 20%, respectivamente (Esquema 2)



Esquema 2

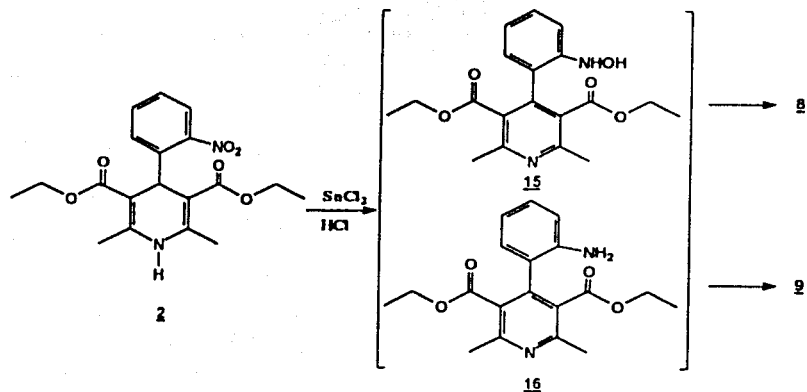
El análisis cuidadoso de los resultados espectroscópicos de los compuestos 8 y 9 indicaron que son los ésteres etílicos de los ácidos 5,6-dihidro-2,4-dimetil-5-oxobenzoc[2,7]naftiridina-1-carboxílico y 5,6-dihidro-6-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxobenzoc[2,7]naftiridina-1-carboxílico, respectivamente. De acuerdo a lo anterior, Kim [9] ha reportado que reflujiendo el ácido dicarboxílico 4-(2-aminofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridina dietil éster (10) en tolueno, se generan los siguientes compuestos 8, 11, 12 y 13 (Esquema 3). También él ha informado que la hidrogenación catalítica del ácido 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinedicarboxílico dietil éster (14), en presencia de paladio sobre carbono, seguidos por el tratamiento del producto crudo con piridina caliente, se produce una mezcla de los productos 8 y 9 en una proporción de 1:1 aproximadamente. El aislamiento de los compuestos 8 y 9 de la reacción de Hantzsch no han sido descritos en la literatura.



Esquema 3

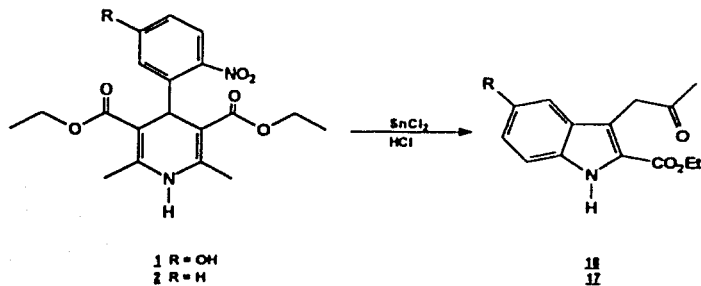
Sabiendo que algunas de las DHP se comportan como un sistema reductivo [10-12], por lo que la formación de los compuestos 8 y 9 puede explicarse por una reacción intramolecular *in situ* de oxido-reducción del compuesto 2 (Esquema 4), dado que el nitrofenil podría actuar como un agente oxidante [13]. Suponemos que uno de los primeros pasos podría ser la formación del intermediario N-OH (15) y la subsiguiente ciclación para dar el compuesto 8. La reducción total del grupo nitro a amina (16), y su ciclación con uno de los grupos éster etílicos, da como resultado el compuesto 9.

Con el objetivo de comprobar lo anterior, el compuesto 2 se trató con cloruro estannoso (II) en medio ácido [14-16].



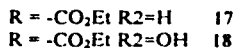
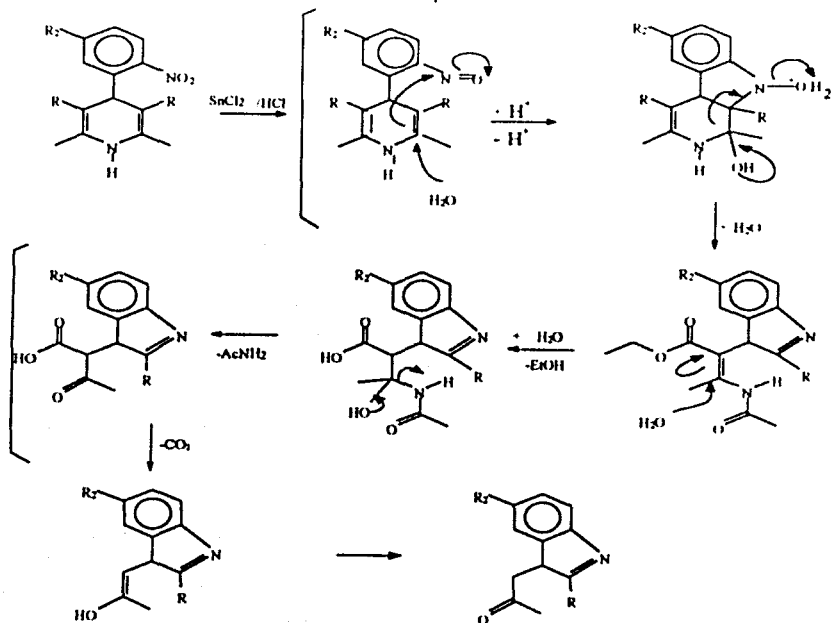
Esquema 4

Se demostró que el compuesto que se obtuvo con un 40% de rendimiento era 17 (Esquema 5). La estructura del compuesto 17 fue confirmada por comparación de su punto de fusión y espectroscopia en la literatura [17,18]



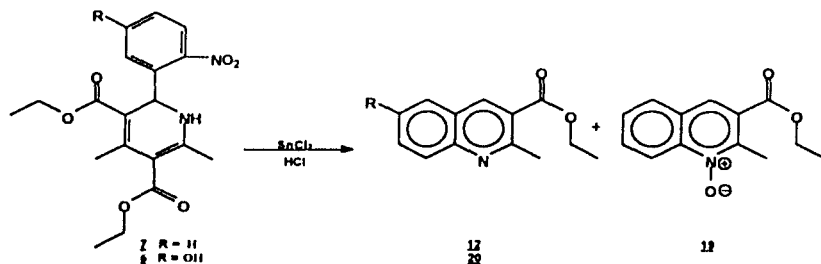
Esquema 5

Esto nos condujo a investigar el comportamiento de 4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina (**1**) bajo condiciones de cloruro estannoso (II) en medio ácido, produciéndose el indol correspondiente (**18**) obtenido en un 56% de rendimiento. Se presentan los derivados **1** y **2** para generar los compuestos indólicos **17** y **18** (Esquema 6). Este mecanismo parte de la reducción del grupo 2-nitro a un nitroso compuesto. Este sufre un ataque nucleofílico al C-3 de la dihidropiridina mediada por una adición tipo Michael de la molécula de agua al C-2 sobre la misma fracción de la molécula. La molécula de la piridina lleva a cabo una reacción de apertura de su anillo facilitada por la pérdida de una molécula de agua del nitrógeno del grupo indol. La posterior descarboxilación y el proceso de isomerización lleva a la formación de los compuestos indólicos.



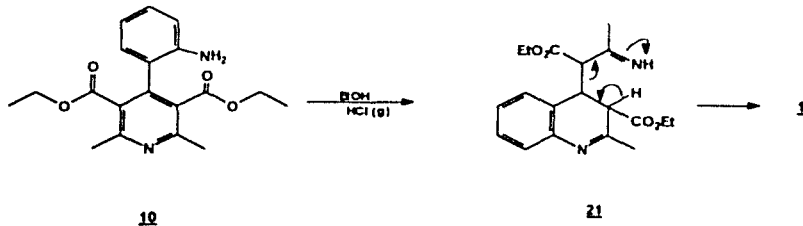
Esquema 6

Con el fin de demostrar el mecanismo propuesto, la reacción de reducción fue estudiada usando las 1,2-dihidropiridinas 6 y 7 (Esquema 7). El tratamiento de 7 con cloruro estannoso (II) en medio ácido permitió generar una mezcla de compuestos de quinolinas 12 y 19 en lugar del indol esperado. El producto principal de esta reacción presentó resultados espectroscópicos consistentes con su estructura (12) [9].



Esquema 7

Los datos espectroscópicos y punto de fusión del producto minoritario (72-74 °C) indicado como 19, aún no han sido descritos en la literatura. Sin embargo, cuando la 1,2-dihidropiridina (6) reaccionó bajo condiciones similares originó la 6-hidroxiquinoleína (20) como único producto. Kim [9] reportó que el tratamiento del ácido 4-(2-aminofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinedicarboxílico diel éster (10) con pretratamiento de etanol y $\text{HCl}_{(g)}$ genera la quinolina (12) y propuso un mecanismo aceptable para esta conversión que involucra el intermedio 21 (Esquema 8). Considerando estas observaciones proponemos un mecanismo similar para explicar la conversión de 1,2-dihidropiridinas (6) y (7) en los derivados de la quinolina (Esquema 8). Además, Hazard ha reportado la transformación electroquímica de la Nifedipina en una mezcla de indoles y quinolinas [17].



Esquema 8

Conclusiones

La reacción de Hantzsch de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído generó las 1,4- y 1,2-dihidropiridinas esperadas. Sin embargo, la misma reacción con 2-nitrobenzaldehído produjo cuatro compuestos: dos isómeros de dihidropiridinas y dos compuestos tricíclicos que se propone surgen de la reacción *in situ* de oxidación-reducción. Igualmente, la reacción de 1,4- y 1,2-dihidropiridinas con cloruro estannoso (II) en medio ácido generó los derivados de indol y quinolina, respectivamente.

Agradecimientos

Agradecemos a C. Contreras, B. Quiróz, H. Ríos, L. Velasco y F.J. Pérez por su colaboración en la obtención de los datos espectroscópicos de IR, RMN y E. Masas, y C. Pérez y D. Jiménez por su asistencia técnica. También se agradece a DGAPA, UNAM y CONACYT por el apoyo financiero.

Fase Experimental

Consideraciones Generales.

Los puntos de la fusión no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-55X. Los espectros de RMN¹H fueron determinados en un aparato Varian FT-200 y Varian FT-300S. Todos los espectros de RMN se obtuvieron por secuencia de pulso y fueron determinados en solución de deuteriocloroformo con tetrametilsilano como estándar interno, expresados en desplazamientos químicos (δ) en ppm con respecto al pico de referencia. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol SX-102 usando la entrada directa de la muestra con una energía de la ionización de 70 eV, una emisión actual de 100 μ A y una fuente de iones a temperatura de 150°.

Síntesis de los ésteres de los ácidos 4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina (1) y 2-(5-hidroxi-2-nitro-fenil)-4,6-dimetil-1, 2-dihidropiridina-3,5-dicarboxílicos (6)

Una mezcla de 5g (0.30 mol) de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído, 7.8g (0.60 mol) de acetoacetato de etilo y 25 ml de hidróxido de amonio al 30% en etanol (250 ml) se mezcló bajo reflujo por 2 h. La solución se concentró a vacío (rotavapor) para obtener un sólido. Esta mezcla fue entonces separada por cromatografía en columna (sílica gel, gradiente de n-hexano/acetato de etilo) para obtener 5.57g del compuesto 1 y 2.32 g del compuesto 6 en rendimientos de 48% y 20% respectivamente, p. f. 206-208° (n-hexano/acetato de etilo). IR (película CHCl₃) ν_{max}/cm^{-1} = 3346, 3240, 1701, 1656., RMN¹H δ/ppm = 10.3 (s, 1H, OH), 7.96 (d, J=6.0 Hz, 1H, H3 *), 6.97 (d, J=6.0 Hz, 1H, H6 *), 6.80 (dd, J=6.0, J=1.8 Hz, 1H, H4 *), 6.52 (d, J=2.5 Hz, 1H, NH), 6.18 (d, J=2.5 Hz, 1H, H2), 4.20 (q, J=9.4 Hz, 2H, H10), 4.0 (q, J=9.4 Hz, 2H, H13), 2.51 (s, 3H, H7), 2.14 (s, 3H, H8), 1.28 (t, J=9.4 Hz, 3H, H14), 1.06 (t, J=9.4 Hz, 3H, H11), RMN¹³C (CDCl₃) δ/ppm = 167.2 (C=O, C9), 165.0 (C=O, C12), 163 (C5 *), 154.5 (C6), 148.3 (C4), 139.8 (C2 *), 138.5 (C3), 127.0 (C3*).

116.4 (C6 *), 114.7 (C4 *), 107.0 (C1 *), 102.2 (C5), 59.0 (C13), 58.8 (C10), 50.2 (C2), 20.8 (C7), 18.6 (C8), 13.8 (C14), 13.4 (C11); E M m/z IE (%) = 390 (15, M⁺), 373 (18), 345 (30), 299 (100).

*Síntesis del ácido 2,6-dimetil 4-(2-nitro-fenil)-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico dietil éster (2), ácido 4,6-dimetil 2-(2-nitro-fenil)-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico dietil éster (7), ácido 5,6-dihidro-2,4-dimetil-5-oxobenzof[*c*]2,7[*n*]naftiridina-1-carboxílico éster de etilo (8) y ácido 5,6-dihidro-6-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxobenzof[*c*]2,7[*n*]naftiridina-1-carboxílico éster de etilo (9).*

Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (10 g, 0.066 mol), acetoacetato de etilo (17.2 g, 0.122 mol) y 30 ml de hidróxido de amonio al 30% en 60 ml de etanol, se puso en agitación y bajo reflujo por 2 h. La solución se concentró a vacío (rotavapor) obteniendo una mezcla sólida. Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna (silica gel, gradiente n-hexano/acetato de etilo) obteniendo los compuestos 2 [8] (8.6 g, 35%), 8 [9] (2.94 g, 15%), 9 [9] (4.1 g, 20%) y 7 (4.90 g, 20%). p f 158-160°. IR (película de CHCl₃) ν_{max}/cm^{-1} : 3450 (NH), 1710 (C=O), 1650 (C=O), RMN¹H δ/ppm 8.29-7.35 (m, Ar-H, 4H), 4.35 (q, J=7.4 Hz, 2H, H10), 4.09 (q, J=7.4 Hz, 2H, H9), 2.51 (s, 3H, H13), 2.21 (s, 3H, H14), 1.65 (s, 1H, NH), 1.35 (t, J=7.4 Hz, 3H, H11), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H, H12), RMN¹³C (CDCl₃): 166.3 (C=O, C7), 164.0 (C=O, C8), 122-140 (C-Ar), 62.0, (C2), 61.0 (C9, C10), 31 (C13), 27.2 (C14), 14.2 (C11), 13.4 (C12)

Reacción del ácido 2,6-dimetil 4-(2-nitro-fenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxílico éster dietílico (2) con cloruro estannoso (II) en medio ácido

Una disolución de 1,4-dihidropiridina (2) (1.0 g, 0.0026 mol) en 25 ml de etanol, se agregó a una disolución de cloruro estannoso (II) (5.4 g, 0.018 mol) en ácido clorhídrico al 30% (7 ml) a 5°. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y después se mantuvo a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica fue secada usando sulfato de sodio anhidro, filtrada, y concentrada para obtener un producto crudo, el cual fue purificado por recristalización con n-hexano/acetato del etilo para dar el 3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (17), p f 114-116°. IR (pastilla de KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3337 (N-H), 1724 (C=O), 1674 (C=O), RMN¹H δ/ppm 8.92 (sbr, 1H, N-H), 7.6 (ddd, J= 1.0 Hz, J= 8.0 Hz, 1H, H7), 7.38-7.10 (m, 3H, H4, H5, H6), 4.40 (q, J= 14.2 Hz, 2H, H9), 4.21 (s, 2H, H11), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.41 (t, J= 14.2 Hz, 3H, H10), RMN¹³C (CDCl₃) 206.1 (C12), 161.8 (C8), 135.8 (C₆), 127.9 (C₈), 125.9 (C6), 124.2 (C2), 120.7 (C4), 120.5 (C5), 116.5 (C3), 111 (C7), 61.0 (C9), 40.3 (C11), 29.1 (C13), 14.2 (C10). E M m/z IE (%) = 245 (50, M⁺), 202 (100) [M-C₂H₅O], 156 (90) [M-C₂H₅O₂]

Reacción de ácido 2,6-dietil 4-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico éster dietílico (1) con cloruro estannoso (II) en medio ácido

Una disolución de 1,4-dihidropiridina (1) (1.0 g, 0.0025 mol) en 25 ml de etanol se adicionaron a una disolución de cloruro estannoso (II) (5.4 g, 0.018 mol) en ácido

clorhídrico al 30% (7 ml) a 5°. La reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con acetato del etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio anhidro), filtrada, y se concentró a vacío para obtener un producto crudo, el cual fue purificado por recristalización con n-hexano/acetato de etilo para dar el 3-(2-oxopropil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (18), con p. f. 154-156 °, en un rendimiento de 56% (0.313 g). IR (pastilla de KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3550 (OH), 3337 (N-H), 1720 (C=O), 1680 (C=O), RMN^1H (CDCl_3) δ/ppm = 8.92 (sbr, 1H, N-H), 7.6 (ddd, J = 1.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, H7), 7.38-7.10 (m, 3H, H4, H5, H6), 4.40 (q, J = 14.2 Hz, 2H, H9), 4.21 (s, 2H, H11), 2.18 (s, 3H, CH3), 1.41 (t, J = 14.2 Hz, 3H, H10), RMN^{13}C (CDCl_3) δ/ppm = 206.1 (C12), 161.8 (C8), 135.8 (C_a), 127.9 (C_b), 125.9 (C₆), 124.2 (C2), 120.7 (C4), 120.5 (C5), 116.5 (C3), 111 (C7), 61.0 (C9), 40.3 (C11), 29.1 (C13), 14.2 (C10).

Reacción del ácido 4,6-Dimetil 2-(2-nitro-fenil)-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico éster dietílico (7) con cloruro estannoso (II) en medio ácido.

Una disolución de 1,2-dihidropiridina (7) (1.0 g, 0.0026 mol) en 25 ml de etanol se agregó a una disolución de cloruro estannoso (II) (5.4 g, 0.018 mol) en ácido clorhídrico al 30% (7 mL) a 5°. La reacción fue preparada a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con acetato del etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada, y se concentró a vacío para obtener un producto crudo, el cual fue purificado por recristalización con n-hexano/acetato del etilo para generar el ácido 2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo (12), con p. f. 74-76 ° (literatura [18, 19] 70-72 °) y 6-hidroxi-2-metil-oxiquinoleína-3-carboxílico etil éster (19), 0.3 g (54%), con p. f. 98-100 °, IR (pastilla de KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1716 (C=O), RMN^1H δ/ppm = 8.8 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H 8), 8.26 (s, 1H, H4), 7.9-7.6 (m, 3H, H5, H6, H7), 4.45 (q, J = 14.1 Hz, 2H, H11), 2.96 (s, 3H, H9), 1.46 (t, J = 14.1 Hz, 3H, H12), RMN^{13}C (CDCl_3) 165.3 (C=O, C10), 146.3 (C2), 142.3 (C_a), 132.3 (C4), 129.0 (C6), 128.4 (C7), 127.6 (C5), 127.0 (C3), 126.0 (C_b), 119.9 (C8), 62 (C11), 15.8 (C9), 14.2 (C12). E. M. m. z. IE (%), 231 (75, M⁺), 214 (15) [M-OH], 186 (100) [M-45].

Reacción de ácido 2-(5-Hidroxi-2-nitro-fenil)-4,6-dimetil-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico éster dietílico (6) con cloruro estannoso (II) en medio ácido.

Una disolución de 1,2-dihidropiridina (6) (1.0 g, 0.0025 mol) en etanol (25 ml) se agregó a una disolución de cloruro de estaño (II) (5.4g, 0.018 mol) en ácido clorhídrico al 30% (7 mL) a 5°. La reacción fue preparada a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo por 5 h. La disolución fue neutralizada con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con acetato del etilo (10 ml x 3). La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio anhidro), filtrada, y se concentró para generar un producto crudo, el cual fue purificado por recristalización con n-hexano/acetato del etilo para dar el 6-Hidroxi-2-metil-quinolina-3-carboxílico éster de etilo (20). El rendimiento fue de 60% (0.35 g), con p. f. 153-155°, IR (pastilla de KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3431, (OH), 1725 (C=O), RMN^1H

(CDCl₃+DMSO): δ /ppm = 9.56 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, H4), 7.8 (d, J=9 Hz, 1H, H8), 7.4 (dd, J=2.7 Hz, J=9 Hz, 1H, H7), 7.15 (d, J=2.7 Hz, 1H, H5), 4.42, (q, J=14.3 Hz, 2H, CH₂ ester), 2.9 (s, 3H, CH₃-2), 1.45 (t, J=14.3 Hz, 3H, CH₃ ester), RMN¹³C (CDCl₃ +DMSO) δ /ppm = 166.1 (C=O, C10), 155 (C6), 154 (C2), 143 (C_a), 137.5 (C4), 128.9 (C8), 126.4 (C3), 123.7 (C7), 123.4 (C_b), 108.5 (C5), 60.6 (C10), 24.6 (C12), 13.7 (C11), E M m z IE (%), 231 (100, M⁺), 216 [M-15] (4), 202 [M-C₂H₅] (20), 186 [M-OEt] (45)

Referencias

1. Phillips, A. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 4003-4007
2. Norcross, B. E. Clement, G., Weistein, M., *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 694-695
3. Stout, D. M., Meyers, A I., *Chem. Rev.*, **1982**, *82*, 223-243
4. Katritzky, A. R., Ostercamp, D. L., Yousaf, T. I., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5171-5186, y referencias incluidas
5. Martínez, R., Mendoza, H. M., Angeles E., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2813-2820
6. Angeles, E., Martínez, P., Keller, J., Martínez, R., Rubio, M., Ramirez, G., Castillo, R., López-Castañares, R., Jiménez, E., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, *504*, 141-170.
7. Lepetit, D., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 789-791
8. Hinkel, L. E., Ayling, E. E., Morgan, W. H., *J. Chem. Soc.*, **1931**, *133*, 1835-1857
9. Kim, D. H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 1471-1474
10. Dolle, F., Hinnen, F., Valette, H., Fuseau, C., Duval, R., Peglion, J., Crouzel, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 749-764
11. Hernández-Gallegos, Z., Lehmann, P. A. F., Hong, E., Posadas, F. y Hernández-Gallegos, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1995**, *30*, 355-364
12. Patrick, G. L., Kinsman, O. S., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1996**, *31*, 615-624
13. Menconi, I., Angeles, E., Martínez, L., Posada, M. E., Toscano, R. A., Martínez, R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 831-833
14. Buck, J. S., Ide, W. S., *Org. Synth., Coll. Vol II*, **1943**, 130-133
15. Ferry, C. W., Buck, J. S., Baltzly, R., *Org. Synth., Coll. Vol III*, **1955**, 239-241
16. Woodward, R. B., *Org. Synth., Coll. Vol III*, **1955**, 453-455
17. Hazard, R., Hurvois, J. P., Moinet, C., Tallec, A., Burgot, J. L., Eon-Burgot, G., *Electrochim. Acta*, **1991**, *46*, 1135-1141
18. Friedlander, P., Gohring, C. F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 1883-1839
19. Bassetti, A., Luheshi, N., Salem, S. M., Smalley, R. K., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6561-6564

Sample availability: Available from the authors.

© 2001 by MDPI (<http://www.mdpi.org>). Reproduction is permitted for noncommercial purposes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

Se determinó que en la reacción con 2-nitrobenzaldehído se producen cuatro compuestos dos isómeros de dihidropiridinas (1, 2- y 1, 4-dihidro) y dos compuestos tricíclicos los cuales son ésteres etílicos de los ácidos 5,6-dihidro-2,4-dimetil-5-oxobenzoc[2,7]naftiridina-1-carboxílico y 5,6-dihidro-6-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxobenzoc[2,7]naftiridina-1-carboxílico, que se propone surgen de la reacción *in situ* de oxido-reducción.

De igual forma, de la reacción de ciclación reductiva con 1,4- y 1,2-dihidropiridinas bajo condiciones de cloruro estannoso (II) en medio ácido, generó los derivados de indol y quinolina, respectivamente, los cuales no han sido reportados con anterioridad

Se propone un mecanismo de reacción que explica porque el isómero 1, 4-dihidro genera un indol, mientras que su isómero 1, 2-dihidro, produce quinolinas

Se propone continuar con el trabajo, con el fin de optimizar la condiciones experimentales y por ende el rendimiento de los productos. Así como, con las pruebas de actividad biológica para cada compuesto.

REFERENCIAS

REFERENCIAS*

1. Loev, B., Goodman, M., K., Tedeschi, R., Macko, E., *J. Med. Chem.*, 1974, 17(9), 956
2. Kito, N., Ohnishi, Y., Kagami, M., Ohno, A., *Chem Letts.*, 1974, 353
3. Dalton, D. R. *The Alkaloids, the Fundamental Chemistry*, Marcel Dekker, New York 1979
4. Roberts, J. D. *Química Orgánica de Metano a Macromoléculas*, 1974, Fondo Educativo Interamericano, U. S. A.
5. Kolkovas, A. *Essentials of Medicinal Chemistry* 2a ed. Wiley-Interscience U S. A. 1988

* Se citan otras referencias además de las descritas en el artículo.