

00570  
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUIMICAS

**SINTESIS DE 3-AMINOPIRIDIN-2 (1H) -ONAS  
5,6-DISUSTITUIDAS PRECURSORAS DE  
COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD  
INHIBITORIA DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA  
DE VIH-1**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

P R E S E N T A :

Q. JOSE LUIS MEDINA FRANCO

MEXICO, D.F.

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO**

Presidente	Dr. Eugene Bratoeff Titeff
Vocal	Dra. Carmen Soler Claudin
Secretario	Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer suplente	Dra. Lilián Yépez Mulia
Segundo suplente	Dr. Francisco Hernández Luis

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

*A Karina, mi amada esposa*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud y admiración al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por la dirección de este trabajo y por su guía y apoyo durante mis estudios de maestría.

También agradezco en forma muy especial las innumerables asesorías de la M. en C. Cecilia Juárez Gordiano a lo largo del desarrollo de esta investigación.

De igual manera aprecio los valiosos comentarios de la M. en C. Alicia Hernández Campos y del M. en C. Sergio Rodríguez Morales.

A la Q.F.B. Rosa Isela del Villar, Q.F.B. Oscar Yañez, Q. Georgina Duarte, Q.F.B. Margarita Guzmán y a la Q. Marisela Gutiérrez por la determinación de todos los espectros y por sus valiosas observaciones que enriquecieron la interpretación de los mismos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Dirección General de Estudios de Posgrado por las becas otorgadas.

## ÍNDICE GENERAL

<b>Resumen</b> .....	i
<b>Abstract</b> .....	ii
<b>Abreviaturas</b> .....	iii
<b>Introducción</b> .....	1
<b>1. Antecedentes</b>	
1.1. Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) .....	3
1.2. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) .....	6
1.2.1. Estructura .....	7
1.2.2. Ciclo replicativo .....	9
1.3. Estrategias para el diseño de fármacos anti-VIH .....	10
1.3.1. Blancos moleculares .....	11
1.3.2. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa de VIH-1 .....	16
1.3.3. Diseño de derivados de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona .....	20
1.4. Piridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	23
1.4.1. Estructura, equilibrio tautomérico y aromaticidad .....	23
1.4.2. Propiedades ácido-base .....	27
1.4.3. Síntesis de piridin-2(1 <i>H</i> )-onas 5,6-disustituidas .....	28
<b>2. Justificación</b> .....	30
<b>3. Objetivo</b> .....	32
<b>4. Métodos de síntesis</b> .....	33
<b>5. Resultados y discusión</b>	
5.1. Síntesis de las 3-aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas y sus intermediarios .....	34
5.1.1. Síntesis de los enolatos de sodio (1-3) .....	35
5.1.2. Síntesis de las 3-cianopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas (4-6) .....	38
5.1.3. Síntesis de las piridin-2(1 <i>H</i> )-onas (7-9) .....	42
5.1.4. Síntesis de las 3-nitropiridin-2(1 <i>H</i> )-onas (10-12) .....	48
5.1.5. Síntesis de las 3-aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas (13-15) .....	50
5.1.6. Síntesis de las 3-nitropiridin-2(1 <i>H</i> )-onas (10-12) por condensación de nitroacetamida con los enolatos de sodio (1-3) .....	51

5.2. Caracterización de los productos .....	53
5.2.1. Resonancia magnética protónica .....	53
5.2.2. Espectrometría de masas .....	63
5.2.3. Espectroscopia de infrarrojo .....	74
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Procedimientos experimentales</b>	
7.1. Instrumentación .....	80
7.2. Cromatografía .....	80
7.3. Reactivos y disolventes .....	81
7.4. Síntesis de los productos .....	82
7.4.1. Sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1) .....	82
7.4.2. 3-Ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona (4) .....	86
7.4.3. 5-Etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona (7) .....	91
7.4.4. 5-Etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona (10) .....	95
7.4.5. 3-Amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona (13) .....	99
7.4.6. Sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclopentanona (2) .....	103
7.4.7. 3-Ciano-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-2(1 <i>H</i> )-ona (5) .....	107
7.4.8. 6,7-Dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-2(1 <i>H</i> )-ona (8) .....	111
7.4.9. 6,7-Dihidro-3-nitro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-2(1 <i>H</i> )-ona (11) .....	115
7.4.10. 3-Amino-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-2(1 <i>H</i> )-ona (14) .....	119
7.4.11. Sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclohexanona (3) .....	123
7.4.12. 3-Ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona (6) .....	127
7.4.13. 5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona (9) .....	131
7.4.14. 3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona (12) .....	138
7.4.15. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1 <i>H</i> )-ona (15) .....	143
<b>Bibliografía .....</b>	<b>147</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1.1.	Las fases de la infección por VIH .....	5
Figura 1.1.2.	Número estimado de adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA a fines de 2001 .....	5
Figura 1.1.3.	Número estimado de casos nuevos de infección por el VIH en adultos y niños en 2001 ..	6
Figura 1.1.4.	Número estimado de defunciones causadas por el VIH/SIDA en adultos y niños en 2001 .....	6
Figura 1.2.1.1.	Micrografía electrónica de partículas virales de VIH-1 .....	7
Figura 1.2.1.2.	Estructura del VIH .....	8
Figura 1.2.1.3.	Organización del genoma de VIH-1 .....	9
Figura 1.3.1.	Algunos fármacos anti-VIH que están en el mercado .....	10
Figura 1.2.2.1.	Ciclo replicativo del VIH .....	11
Figura 1.3.1.1.	Fármacos anti-VIH en uso clínico .....	13
Figura 1.3.2.1.	Transcriptasa reversa de VIH-1 .....	16
Figura 1.3.2.2.	Fosforilación de AZT y bloqueo de la síntesis de ADN .....	17
Figura 1.3.2.3.	Interacción de la TR de VIH-1 con UC781 .....	19
Figura 1.3.2.4.	Fórmulas estructurales de algunas clases de inhibidores no nucleosídicos de la TR de VIH-1 .....	19
Figura 1.3.3.1.	Desarrollo de L-697,661 y L-696,229 .....	21
Figura 1.3.3.2.	Derivados de piridin-2(1 <i>H</i> )-onas considerados para los estudios SAR .....	22
Figura 1.3.3.3.	Conformación preferida de L-696,040 obtenida con métodos computacionales .....	22
Figura 1.4.1.1.	Equilibrio tautomérico de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona con 2-hidroxipiridina .....	23
Figura 1.4.1.2.	Resonancia en los tautómeros 2-hidroxipiridina y piridin-2(1 <i>H</i> )-ona .....	24
Figura 1.4.1.3.	Dímero de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona y su estabilización por resonancia .....	25
Figura 1.4.2.1.	Propiedades ácido-base de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona .....	27
Figura 1.4.2.2.	Estructuras resonantes del catión y anión de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona .....	27
Figura 1.4.2.3.	Propiedades ácido-base y tautomérica de la piridin-2(1 <i>H</i> )-ona .....	28
Figura 1.4.3.1.	Condensación de compuestos $\beta$ -dicarbonílicos con 2-cianoacetamida .....	28
Figura 2.1.	Diseño de derivados de análogos de L-697,661 .....	30
Figura 2.2.	Condensación de los anillos de piridinona y benzoxazol para obtener a L-697,661 .....	31
Figura 3.1.	3-aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	32
Figura 4.1.	Ruta sintética de las 3-aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	33
Figura 5.1.1.	Estructura de la 5 <i>H</i> -1-pirindina (a) y quinolina (b) .....	35
Figura 5.1.1.1.	Reacción de síntesis de los enolatos de sodio .....	35
Figura 5.1.1.2.	Acilación de la cetona con formiato de etilo .....	36
Figura 5.1.1.3.	Posibles productos de la formilación de 2-pentanona .....	37
Figura 5.1.2.1.	Reacción de síntesis de las 3-cianopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	38
Figura 5.1.2.2.	Posible mecanismo (simplificado) de formación de las piridinonas 4-6 .....	39
Figura 5.1.2.3.	Intermediarios aislados o caracterizados durante la síntesis de 4-6 .....	41
Figura 5.1.2.4.	Hipótesis del efecto de la posición del carbonilo sobre un anillo de cinco y seis átomos de carbono sobre los rendimientos de 5 y 6 .....	42

Figura 5.1.3.1.	Reacción de síntesis de las piridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	43
Figura 5.1.3.2.	Mecanismo de hidrólisis de las cianopiridinonas (en medio ácido) .....	43
Figura 5.1.3.3.	Descarboxilación de las 3-carboxipiridin-2(1 <i>H</i> )-onas en medio ácido (proceso unimolecular) .....	44
Figura 5.1.3.4.	Descarboxilación de las 3-carboxipiridin-2(1 <i>H</i> )-onas en medio ácido (proceso bimolecular) .....	45
Figura 5.1.3.5.	Hipótesis del efecto del doble enlace exocíclico a un anillo de cinco y seis átomos de carbono sobre los tiempos de reflujo y rendimientos de <b>8</b> y <b>9</b> .....	48
Figura 5.1.4.1.	Reacción de síntesis de las 3-nitropiridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	49
Figura 5.1.4.2.	Mecanismo de nitración de las piridinonas <b>7-9</b> .....	49
Figura 5.1.4.3.	Hipótesis del mecanismo de nitración sobre la lactima de <b>7-9</b> .....	50
Figura 5.1.5.1.	Reacción de síntesis de las 3-aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas .....	50
Figura 5.1.5.2.	Intermediarios de la reducción del grupo nitro a amino .....	51
Figura 5.2.1.1.	Desplazamientos químicos (en ppm) de los protones del anillo de la piridinona de <b>4-15</b> .	56
Figura 5.2.1.2.	Desplazamientos químicos (en ppm) de los protones en los sustituyentes R' y R'' de <b>4-5</b>	57
Figura 5.2.1.3.	Estructuras resonantes con sustituyentes – <i>M</i> .....	59
Figura 5.2.1.4.	Estructuras resonantes con sustituyentes + <i>M</i> .....	59
Figura 5.2.2.1.	Fragmentaciones principales de <b>4</b> , <b>7</b> y <b>13</b> .....	66
Figura 5.2.2.2.	Rupturas principales de 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina .....	66
Figura 5.2.2.3.	Fragmentaciones <i>M-28</i> y <i>M-28-28</i> de <b>6</b> , <b>9</b> y <b>15</b> .....	67
Figura 5.2.2.4.	Ruptura de etileno en <b>6</b> , <b>9</b> y <b>15</b> por una retroreacción de Diels-Alder .....	67
Figura 5.2.2.5.	Fragmentación <i>M-H</i> de <b>6</b> , <b>9</b> y <b>15</b> .....	68
Figura 5.2.2.6.	Fragmentos equivalentes de <b>4</b> , <b>7</b> , <b>13</b> y <b>6</b> , <b>9</b> y <b>15</b> .....	68
Figura 5.2.2.7.	Fragmentación principal de <b>5</b> , <b>8</b> y <b>14</b> ( <i>M-H</i> ) e hipótesis del origen de <i>M-29</i> a partir de <i>M-H</i> .....	69
Figura 5.2.2.8.	Fragmentación <i>M-CO</i> de <b>5</b> , <b>8</b> y <b>14</b> e hipótesis del origen de <i>M-29</i> a partir de <i>M-CO</i> .....	70
Figura 5.2.2.9.	Fragmentaciones <i>M-NO-CO</i> y <i>M-NO<sub>2</sub></i> de <b>11</b> y <b>12</b> .....	71
Figura 5.2.2.10.	Hipótesis del origen del fragmento <i>M-89</i> de <b>10</b> .....	72
Figura 5.2.2.11.	Ruptura homolítica de un átomo en posición alílica al carbono <b>5</b> .....	72
Figura 5.2.3.1.	Absorción compleja en la región 3281-2795 cm <sup>-1</sup> de <b>14</b> (a), <b>10</b> (b) y <b>12</b> (c) .....	75
Figura 5.2.3.2.	Espectro de <b>1</b> con secado previo de la muestra (a) y sin secado (b) .....	77
Figura 7.4.1.a.	Espectro de RMN-1H de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal ( <b>1</b> ) .....	83
Figura 7.4.1.b.	Espectro de EM de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal ( <b>1</b> ) .....	84
Figura 7.4.1.c.	Espectro de IR de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal ( <b>1</b> ) .....	85
Figura 7.4.2.a.	Espectro de RMN-1H de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>4</b> ) .....	87
Figura 7.4.2.b.	Espectro de EM de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>4</b> ) .....	88
Figura 7.4.2.c.	Espectro de IR de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>4</b> ) .....	89
Figura 7.4.2.d.	Espectro de EM de 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina .....	90
Figura 7.4.3.a.	Espectro de RMN-1H de 5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>7</b> ) .....	92
Figura 7.4.3.b.	Espectro de EM de 5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>7</b> ) .....	93
Figura 7.4.3.c.	Espectro de IR de 5-etil-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>7</b> ) .....	94

Figura 7.4.4.a.	Espectro de RMN-1H de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10) .....	96
Figura 7.4.4.b.	Espectro de EM de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10) .....	97
Figura 7.4.4.c.	Espectro de IR de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10) .....	98
Figura 7.4.5.a.	Espectro de RMN-1H de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13) .....	100
Figura 7.4.5.b.	Espectro de EM de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13) .....	101
Figura 7.4.5.c.	Espectro de IR de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13) .... ..	102
Figura 7.4.6.a.	Espectro de RMN-1H de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclopentanona (2) .....	104
Figura 7.4.6.b.	Espectro de EM de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclopentanona (2) .....	105
Figura 7.4.6.c.	Espectro de IR de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclopentanona (2) .....	106
Figura 7.4.7.a.	Espectro de RMN-1H de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5) .....	108
Figura 7.4.7.b.	Espectro de EM de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5) .....	109
Figura 7.4.7.c.	Espectro de IR de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5) .....	110
Figura 7.4.8.a.	Espectro de RMN-1H de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8) .....	112
Figura 7.4.8.b.	Espectro de EM de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8) .....	113
Figura 7.4.8.c.	Espectro de IR de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8) .... ..	114
Figura 7.4.9.a.	Espectro de RMN-1H de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11) ....	116
Figura 7.4.9.b.	Espectro de EM de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11) .....	117
Figura 7.4.9.c.	Espectro de IR de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11) .....	118
Figura 7.4.10.a.	Espectro de RMN-1H de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14) .	120
Figura 7.4.10.b.	Espectro de EM de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14) .....	121
Figura 7.4.10.c.	Espectro de IR de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14) .....	122
Figura 7.4.11.a.	Espectro de RMN-1H de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclohexanona (3) .....	124
Figura 7.4.11.b.	Espectro de EM de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclohexanona (3) .....	125
Figura 7.4.11.c.	Espectro de IR de la sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclohexanona (3) .....	126
Figura 7.4.12.a.	Espectro de RMN-1H de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6) .....	128
Figura 7.4.12.b.	Espectro de EM de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6) .....	129
Figura 7.4.12.c.	Espectro de IR de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6) .....	130
Figura 7.4.13.a.	Espectro de RMN-1H de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9) .....	132
Figura 7.4.13.b.	Espectro de EM de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9) .....	133
Figura 7.4.13.c.	Espectro de IR de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9) .....	134
Figura 7.4.13.d.	Espectro de RMN-1H de 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona .....	135
Figura 7.4.13.e.	Espectro de IR de 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona .....	137
Figura 7.4.14.a.	Espectro de RMN-1H de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12) .....	139
Figura 7.4.14.b.	Espectro de EM de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12) .....	141
Figura 7.4.14.c.	Espectro de IR de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12) .....	142
Figura 7.4.15.a.	Espectro de RMN-1H de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15) .....	144
Figura 7.4.15.b.	Espectro de EM de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15) .....	145
Figura 7.4.15.c.	Espectro de IR de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15) .....	146

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.3.1.1.	Blancos moleculares y compuestos anti-VIH .....	12
Tabla 5.1.1.	3-Aminopiridin-2(1 <i>H</i> )-onas y sus intermediarios .....	34
Tabla 5.1.1.1.	Síntesis de 1-3 reportadas en la literatura .....	37
Tabla 5.1.2.1.	Síntesis de 4-6 reportadas en la literatura .....	40
Tabla 5.1.3.1.	Síntesis de 7-9 reportadas en la literatura .....	45
Tabla 5.2.1.1.	Resultados de los espectros de RMN- <sup>1</sup> H .....	53
Tabla 5.2.1.2.	Desplazamientos de los protones del anillo de la piridinona (H-4 y NH-1) debidos a R <sup>'''</sup> (en ppm) .....	58
Tabla 5.2.1.3.	Promedios de los desplazamientos debidos a R <sup>'''</sup> (en ppm) .....	58
Tabla 5.2.1.4.	Desplazamientos de los protones en los sustituyentes R' y R'' de 4, 7, 10 y 13 debidos a R <sup>'''</sup> (en ppm) .....	60
Tabla 5.2.1.5.	Desplazamientos de los protones en los sustituyentes R' y R'' de 5, 8, 11 y 14 debidos a R <sup>'''</sup> (en ppm) .....	60
Tabla 5.2.1.6.	Desplazamientos de los protones en los sustituyentes R' y R'' de 6, 9, 12 y 15 debidos a R <sup>'''</sup> (en ppm) .....	61
Tabla 5.2.2.1.	Resultados de los espectros de EM (FAB) de 1-3 .....	63
Tabla 5.2.2.2.	Resultados de EMAR y espectros de EM (IE) de 4-15 .....	63
Tabla 5.2.3.1.	Resultados de los espectros de IR .....	74
Tabla 7.2.1.	Sistemas de elución empleados en ccf .....	81

## RESUMEN

Como parte de un proyecto encaminado a la obtención de compuestos con potencial antiviral, específicamente inhibidores de la transcriptasa reversa, análogos del compuesto activo (3-[[4,7-dicloro-1,3-benzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (L-697,661), en este trabajo se describe la síntesis de los siguientes compuestos: 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (13), 3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (14), 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona (15), y sus respectivos intermediarios: sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1), 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (4), 5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (7), 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1*H*)-ona (10), 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (13), sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclopentanona (2), 3-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (5), 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (8), 6,7-dihidro-3-nitro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (11), 3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (14), sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclohexanona (3), 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona (6), 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona (9) y 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona (12).

En dos reacciones implicadas en la ruta sintética de los aminocompuestos se analizó la dependencia de los rendimientos con la estructura de los análogos. Se observó la influencia de dobles enlaces exocíclicos a anillos de cinco y seis átomos de carbono sobre la reactividad de las estructuras. En algunas reacciones se lograron aislar y caracterizar intermediarios de las síntesis corroborando los mecanismos de reacción propuestos en la literatura.

Utilizando resonancia magnética protónica y espectroscopía de infrarrojo se concluyó sobre la forma tautomérica preferida de las piridin-2(1*H*)-onas sintetizadas, tanto en disolución, como en estado sólido. En resonancia magnética se midieron las magnitudes de los desplazamientos químicos de los protones del anillo de la piridinona debidas al sustituyente en posición tres. Se explicaron estos desplazamientos en función del carácter electroatractor o electrodonador del sustituyente.

Se estudiaron los patrones de fragmentación en espectrometría de masas por impacto electrónico de las piridin-2(1*H*)-onas. Se llegó a un mecanismo general de fragmentación que explica la ruptura principal de la mayoría de los compuestos. La espectrometría de masas de alta resolución fue una técnica muy valiosa. Además de confirmar la composición elemental de los compuestos, sirvió para elucidar las secuencias de fragmentación que mostraron ambigüedad en baja resolución.

## ABSTRACT

As part of a project directed towards the preparation of compounds with potential antiviral activity, specifically, reverse transcriptase inhibitors, analogs of the active compound (3-[[4,7-dichloro-1,3-benzoxazol-2-yl)methyl]amino]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1*H*)-one (L-697,661), the following compounds were synthesized in this thesis: 3-amino-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1*H*)-one (13), 3-amino-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-2(1*H*)-one (14), 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-one (15), and their corresponding intermediates: 2-ethyl-3-oxobutanal sodium salt (1), 3-cyano-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1*H*)-one (4), 5-ethyl-6-methylpyridin-2(1*H*)-one (7), 5-ethyl-6-methyl-3-nitropyridin-2(1*H*)-one (10), 3-amino-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1*H*)-one (13), 2-(hydroxymethylene)cyclopentanone sodium salt (2), 3-cyano-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-2(1*H*)-one (5), 6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-2(1*H*)-one (8), 6,7-dihydro-3-nitro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-2(1*H*)-one (11), 3-amino-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]pyridin-2(1*H*)-one (14), 2-(hydroxymethylene)cyclohexanone sodium salt (3), 3-cyano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-one (6), 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-one (9) and 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-one (12).

In two reactions that conducted to the aminopyridinones, a possible relationship between the reaction yield and the reactants structure was analyzed. An influence of exocyclic double bonds to five and six carbon rings on reactivity was observed. In some cases it was feasible to isolate and characterize reaction intermediates, which were in agreement with the mechanisms proposed in the literature.

With the aid of proton magnetic resonance and infrared spectroscopy the preferred tautomeric forms of the pyridin-2(1*H*)-ones synthesized, both in solution and in solid state, was established. In proton magnetic resonance chemical shifts differences of all protons in the molecule were observed as the substituent in position three of the pyridinone ring was modified. These differences were measured and directly related with the electron-donating or electron-withdrawing character of this substituent.

The fragmentations patterns in mass spectrometry/electron impact of the pyridin-2(1*H*)-ones were studied. A general fragmentation that explain the main peaks of most compounds was found. High resolution mass spectrometry was a very valuable technique. Besides to confirm the elemental composition of compounds, it served to elucidate fragmentation sequences that showed ambiguity in low resolution.

## ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
at-g	Átomo-gramo
ccf	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
CG/EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
d	Señal doble
$\delta$	Desplazamiento químico
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
eV	Electrón Volts
FAB	Bombardeo de átomos rápidos
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria media
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
MHz	Megahertz
<i>m/z</i>	Masa/carga
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
quint	Señal quintuple
<i>R<sub>f</sub></i>	Frente de referencia
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética protónica
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
SAR	Estudios de relación estructura-actividad
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
t	Señal triple
TR	Transcriptasa reversa
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
$\nu_{\max}$	Frecuencia máxima de absorción

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), principalmente por el virus de la familia VIH-1. El SIDA, que es la etapa terminal de la infección por el virus, se caracteriza por la pérdida de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Esta alteración permite la presencia de una gran variedad de infecciones oportunistas, enfermedades neurológicas, neoplásicas y finalmente la muerte.

Se estima que en el mundo hay cuarenta millones de personas infectadas con VIH. Desde que se reportaron los primeros casos de SIDA en 1981, han fallecido aproximadamente veinte millones de personas infectadas con el virus del SIDA. En el año pasado murieron tres millones.

Con el afán de desarrollar terapias efectivas contra esta epidemia mundial, se han logrado muchos avances en el conocimiento de la estructura y proceso replicativo del VIH. Hoy en día, se han identificado blancos claves para detener el proceso de la infección. Los blancos más atractivos para el desarrollo de fármacos son las enzimas virales transcriptasa reversa y proteasa.

Hasta la fecha se han aprobado dieciséis compuestos para el uso clínico que inhiben la replicación del virus (en la práctica clínica se combinan, frecuentemente, tres fármacos). Sin embargo, un problema serio que presentan es la resistencia que generan en el VIH por la marcada capacidad de mutar que tiene el virus. Esta misma habilidad de mutar ha impedido en gran medida el desarrollo de una vacuna.

La mayoría de los compuestos en uso clínico son inhibidores de la transcriptasa reversa. Estos inhibidores se clasifican en inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos, dependiendo de la forma en la que interactúan con la enzima. El primer fármaco aprobado para el tratamiento del SIDA, el 3'-azido-2',3'-dideoximidina (AZT), es un inhibidor nucleosídico. Sin embargo, los efectos secundarios tóxicos de este compuesto y el de sus análogos dieron origen a la búsqueda de otro tipo de inhibidores que no fueran tóxicos. De esta forma los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa han tomado un papel muy importante en el tratamiento de las infecciones causadas por VIH.

Aunque con los tratamientos actuales se puede suprimir la replicación viral y detener el avance del SIDA (mejorado con esto la calidad e incrementando el tiempo de vida de los pacientes), la enfermedad no se cura. Cuando la terapia se suspende, las consecuencias de la infección por el virus vuelven a manifestarse.

Debido a que los fármacos que se utilizan actualmente en el tratamiento del SIDA no son siempre eficaces, a que presentan efectos secundarios serios y a la resistencia viral que producen, se necesita mayor investigación en el diseño y síntesis de compuestos con potencial anti-VIH.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1. Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El SIDA es una enfermedad transmisible que se caracteriza por la pérdida de linfocitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>1</sup> Esta deficiencia del sistema inmune causa la presencia de una gran variedad de infecciones oportunistas debidas a bacterias, virus y hongos, enfermedades neurológicas, neoplásicas y finalmente la muerte (Siliciano, 2001).<sup>2</sup> Aunque la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* es la principal enfermedad en individuos con SIDA en Estados Unidos, Europa y Australia, la tuberculosis es la enfermedad más recurrente en personas con SIDA a nivel mundial. También son comunes las infecciones causadas por hongos como candidiasis esofágica y oral. Las infecciones causadas por citomegalovirus y *Mycobacterium avium* ocurren cuando la deficiencia en el sistema inmune es muy grande (Dore, 2001).<sup>3</sup>

El causante del SIDA es un retrovirus llamado actualmente virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>4</sup> Se une a los receptores CD4 de la célula huésped que se encuentran en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y en macrófagos, que son los principales blancos del VIH (Tortora, 1995. p. 480). El macrófago es menos susceptible a los efectos dañinos del virus y sirve más bien como un reservorio para la multiplicación y alojamiento del VIH. Los receptores CD4 se encuentran también en otras células linfocíticas y en algunas epiteliales. Algunas células que no tienen receptores CD4 también pueden ser infectadas (Mohan, 1995. p. 862).

Se han caracterizado dos tipos genéticos o familias diferentes del virus causante del SIDA, VIH-1 y VIH-2.<sup>5</sup> En la mayoría de los casos VIH-1 es el causante de la inmunodeficiencia. De hecho, VIH-2 es más difícil de transmitir que VIH-1, se replica más lento y parece ser menos patógeno (tarda mucho más tiempo en producir inmunodeficiencia). Se han encontrado también infecciones

---

<sup>1</sup> Hay dos clases principales de linfocitos: los linfocitos B, que producen anticuerpos, y los linfocitos T. Estos últimos pueden dividirse en dos: linfocitos T CD4<sup>+</sup>, que ayudan a activar a otras células del sistema inmune, y linfocitos T CD8<sup>+</sup>, que tienen la función de matar células infectadas por virus (Siliciano, 2001).

<sup>2</sup> Los primeros casos de una nueva enfermedad se identificaron en 1980 publicándose al año siguiente (Gottlieb, 1981; Hymes, 1981). En los primeros reportes se describieron la presencia de infecciones inusuales causadas por *Pneumocystis carinii*. La presencia de neumonía debida a este microorganismo y de otras infecciones oportunistas en jóvenes adultos previamente sanos, principalmente en hombres homosexuales y usuarios de drogas endovenosas, sugirieron que el problema se debía a una deficiencia adquirida del sistema inmune.

<sup>3</sup> Entre otros síntomas clínicos del SIDA se encuentran el sarcoma de Kaposi (tipo de cáncer de piel y vasos sanguíneos), cáncer cervical, la enfermedad de Hodgkin y la dramática baja de peso.

<sup>4</sup> Entre 1983 y 1984 se identificó (Barré-Sinoussi, 1983; Gallo, 1984) el virus causante del SIDA. Inicialmente se le llamó HTVL-III (*human T-lymphotropic type III*) o LAV (*lymphadenopathy-AIDS-virus*).

<sup>5</sup> En 1986 se descubrió (Clavel, 1986) el VIH-2 inicialmente nombrado como LAV-II.

con ambos tipos genéticos (Rübsamen-Waigmann, 2000. p. 9; Siliciano, 2001). VIH-1 y VIH-2 están relacionados con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) que se ha aislado de varios chimpancés y chimpancés (Crandall, 2001).

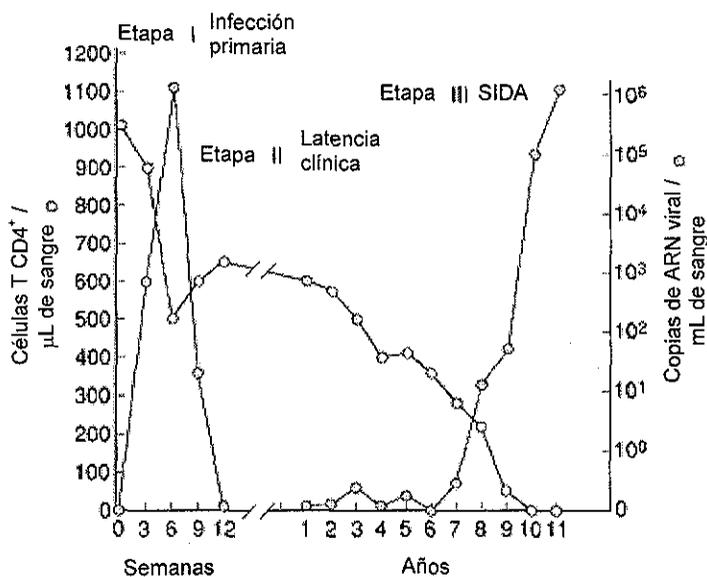
Dentro de cada una de las familias de VIH-1 existe una gran heterogeneidad genética debido a las características replicativas del virus (ver sección 1.2.). En la familia de VIH-1 se han reconocido tres grupos (M, O y recientemente el grupo N). El grupo M está compuesto, a su vez, de once subtipos (A-K). También se han reconocido subtipos dentro de la familia de VIH-2 (Crandall, 2001). Los subtipos E y C de VIH-1 son los que se han estado transmitiendo con más frecuencia en el mundo. Por ejemplo, en 1998 el 50% de las infecciones por VIH-1 fueron debidas al subtipo C (Rübsamen-Waigmann, 2000. p. 9).

El SIDA es solamente la etapa terminal de la infección por VIH. La infección por este virus puede dividirse en tres fases. En la primera fase, llamada infección primaria, se incrementan en la sangre los niveles de partículas virales (carga viral), y el número de las células T CD4<sup>+</sup> disminuye de mil (aproximadamente el número normal de células de un adulto no infectado) a quinientas células por microlitro. Después se inicia la respuesta inmune que disminuye significativamente la carga viral e incrementa ligeramente el número de células T CD4<sup>+</sup> (Figura 1.1.1.). Así, después de algunas semanas de iniciada la infección, se puede detectar anticuerpos en respuesta al VIH.

La segunda fase llamada de latencia clínica, se caracteriza por la pérdida gradual y progresiva de las células T CD4<sup>+</sup> en la sangre hasta aproximadamente doscientas células por microlitro. En esta etapa, en la que se va deteriorando el sistema inmune de los pacientes, el virus se replica continuamente aunque los niveles observados en el torrente sanguíneo son mucho menores a los de la primera y tercera fase. La mayoría de las partículas virales se encuentra dentro de las células T CD4<sup>+</sup> y macrófagos. A su vez, la mayoría de las células infectadas se encuentran en los órganos linfoides periféricos tales como los nódulos linfáticos y el bazo. La segunda etapa dura, en promedio, de ocho a diez años (Figura 1.1.1.).

La tercera etapa de la infección por VIH es la que clínicamente se llama SIDA. Se caracteriza por un incremento en la carga viral en el torrente sanguíneo y una disminución en el número de células T CD4<sup>+</sup>, típicamente por debajo de las doscientas células por microlitro. Con este número de células los individuos infectados se hacen altamente susceptibles a la gran variedad de enfermedades que caracterizan al SIDA entre ellas las infecciones oportunistas. Una persona infectada con VIH-1 que tenga un número de células T CD4<sup>+</sup> inferior a las doscientas células por microlitro se considera formalmente que tiene SIDA (Figura 1.1.1.) (Crandall, 2001; Tortora, 1995. p. 482).

**Figura 1.1.1.** Las fases de la infección por VIH<sup>a</sup>



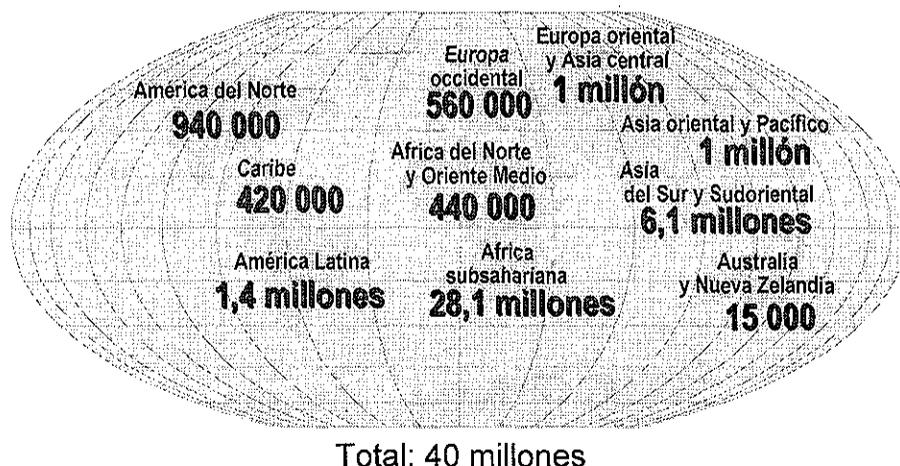
<sup>a</sup> Adaptado de Crandall, 2001.

Desde que se reportaron los primeros casos de SIDA en Estados Unidos, más de sesenta millones de personas en el mundo se han infectado con VIH.

Se calcula que a finales del año 2001 había cuarenta millones de personas infectadas con VIH. Durante el año pasado se estima que se infectaron cinco millones y murieron tres millones de personas a causa del SIDA (Figuras 1.1.2. - 1.1.4.). Actualmente, Europa oriental, especialmente la Federación de Rusia, tiene la tasa de crecimiento de la epidemia más alta en el mundo.

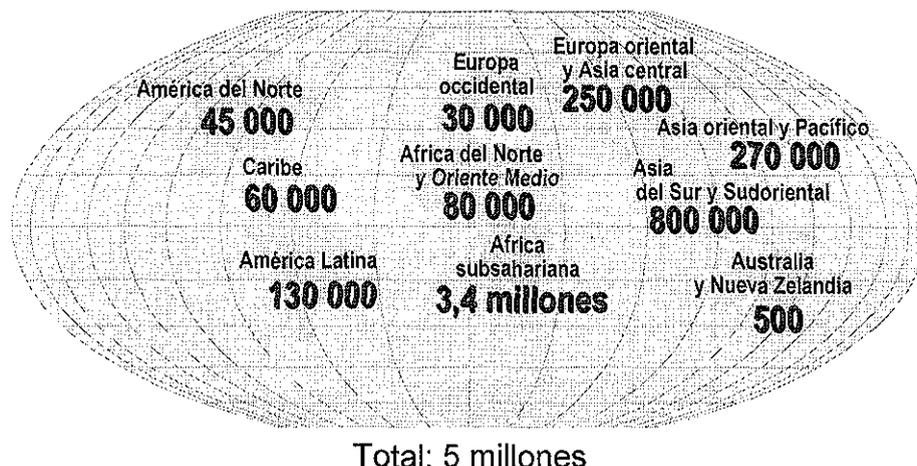
Cerca de una tercera parte de las personas que actualmente viven con el VIH/SIDA tienen entre quince y veinticuatro años de edad. En su mayor parte, no saben que son portadoras del virus.

**Figura 1.1.2.** Número estimado de adultos y niños viviendo con el VIH/SIDA a fines de 2001<sup>a</sup>



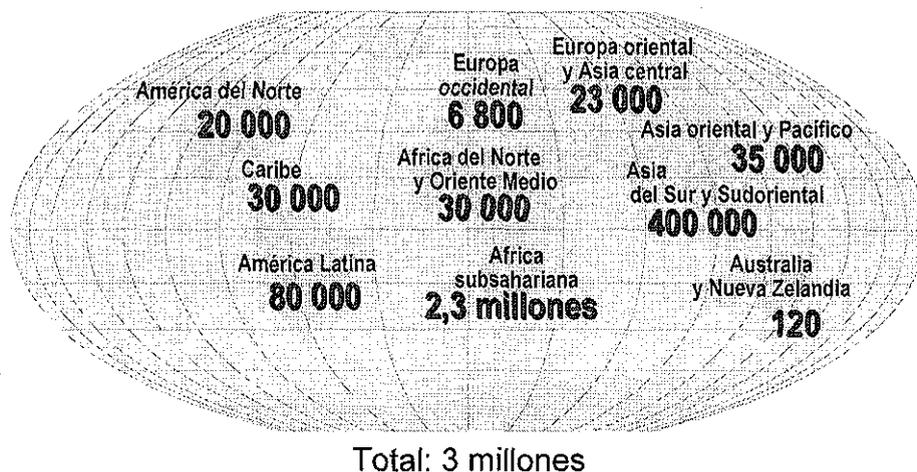
<sup>a</sup> Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2001.

**Figura 1.1.3.** Número estimado de casos nuevos de infección por el VIH en adultos y niños en 2001<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2001.

**Figura 1.1.4.** Número estimado de defunciones causadas por el VIH/SIDA en adultos y niños en 2001<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2001.

### 1.2. Virus de la inmunodeficiencia humana

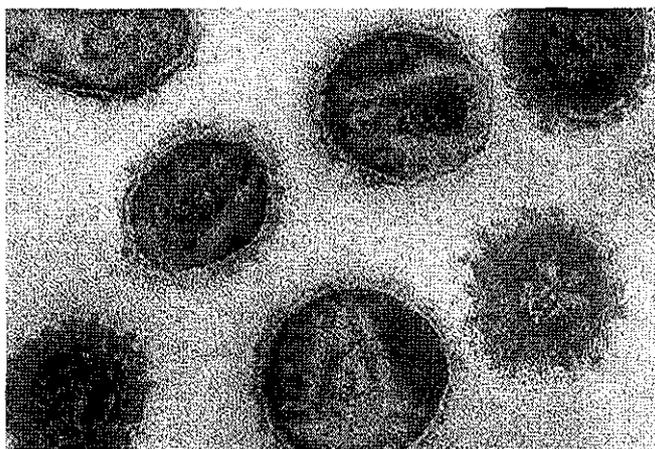
Para desarrollar terapias contra el SIDA ha sido necesario conocer, a nivel molecular, la estructura del VIH así como cada uno de los pasos de su ciclo replicativo. En esta sección se presentan brevemente los aspectos más sobresalientes sobre la estructura y replicación del virus que permiten entender las diferentes estrategias para el diseño de fármacos anti-VIH.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.2.1. Estructura

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*.<sup>6</sup> Mientras que la información genética de la mayoría de los seres vivos está contenida en moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) con doble hebra, los retrovirus tienen su información genética en una molécula de ácido ribonucleico (ARN). La molécula de ARN tiene aproximadamente diez mil subunidades o bases. La información genética codifica aproximadamente para diez proteínas.<sup>7</sup> Las partículas virales maduras (viriones) tienen un diámetro entre cien y ochenta nanómetros (Figura 1.2.1.1.) (Bukrinsky, 2001).

**Figura 1.2.1.1.** Micrografía electrónica de partículas virales de VIH-1<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Micrografía hecha por Hans Gelderblom del Instituto Robert Koch de Berlín.

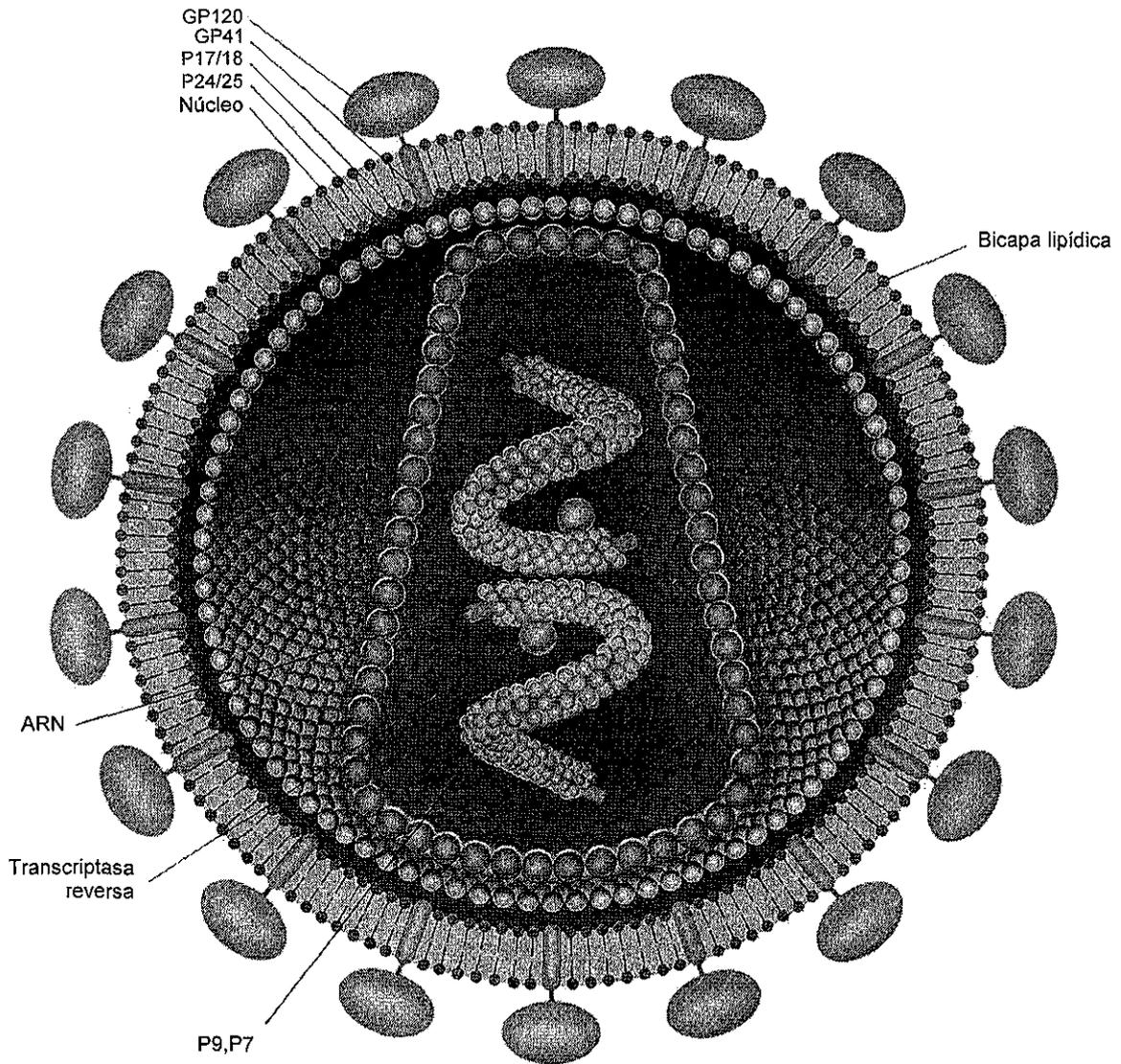
La envoltura del virus es una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula huésped de la cual proviene. Esta envoltura contiene prominencias formadas por un trímero de una proteína llamada gp120. Cada molécula de gp120 está asociada en forma no covalente con una molécula transmembranal llamada gp41 (gp se refiere a una glicoproteína y el número a la masa de la proteína en miles de Dalton). En la parte interna de la cubierta se encuentra una capa formada por la proteína p18. El núcleo del virus, que contiene dos copias de ARN, tiene una forma cónica

<sup>6</sup> Los retrovirus forman una gran familia de virus. Contienen ARN que se transcribe reversiblemente a ADN por la acción de una enzima llamada transcriptasa reversa (que le da el nombre a la familia). El ADN se integra en el genoma de la célula huésped causando infecciones persistentes que pueden durar toda la vida. De acuerdo a las relaciones de los genes de la transcriptasa reversa, los retrovirus se clasifican en seis distintos géneros siendo uno de ellos el *Lentivirus*. La transcripción reversa no es propiedad exclusiva de los retrovirus. También se presenta en otros virus como el de la hepatitis B (Rübsamen-Waigmann, 2000, p. 1-3).

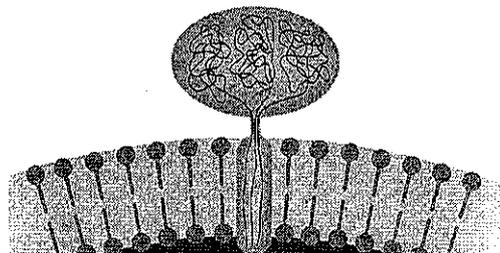
<sup>7</sup> Para fines comparativos, el genoma humano codifica aproximadamente para treinta mil proteínas diferentes (Bukrinsky, 2001).

característica formada por una capa de la proteína p24. Dentro del núcleo se encuentran varias proteínas como la transcriptasa reversa (TR), la proteína integrasa p12, la nucleoproteína p9 y la proteasa p15 (Figura 1.2.1.2.).

Figura 1.2.1.2. Estructura del VIH<sup>a</sup>



Las tres moléculas de gp120 que conforman a las prominencias



<sup>a</sup> Adaptada de Gallo, 1988.

Como todos los retrovirus, el VIH-1 tiene tres genes principales, *gag*, *pol* y *env*. Cada uno codifica para una proteína precursora que es cortada en subunidades funcionales. El producto del gen *gag* da origen a tres proteínas estructurales (p17, p24 y nucleocapsida). El gen *pol* codifica para el precursor de varias enzimas virales como la transcriptasa reversa, la proteasa y la integrasa. El gen *env* codifica para el precursor de las proteínas de la envoltura como gp120 y gp41. Además de estos tres genes, el VIH-1 tiene seis genes auxiliares que codifican para proteínas que regulan varios aspectos del ciclo replicativo. Estos seis genes son *tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vpu* y *vif* (Figura 1.2.1.3.).

La organización genética de VIH-1 y VIH-2 es casi idéntica. Solamente difieren en un gen auxiliar. El VIH-2 no tiene el gen *vpu* pero tiene el gen *vpx* (Crandall, 2001; Rübnsamen-Waigmann, 2000. p. 7).

Figura 1.2.1.3. Organización del genoma de VIH-1<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Crandall, 2001.

### 1.2.2. Ciclo replicativo

El ciclo replicativo del VIH (Figura 1.2.2.1.) comienza con la unión del virus a la célula blanco mediante la interacción de la proteína gp120 del virus con los receptores celulares. El principal receptor celular es la molécula CD4.<sup>8</sup> También intervienen correceptores que pueden ser los llamados CCR5 o CXCR4, dependiendo de la cepa de virus que infecte. Después de la unión, sucede la fusión del virus con la membrana celular del huésped con la intervención de la proteína gp41. Entonces el ARN del virus sale del núcleo y se interna en la célula.

Una vez dentro de la célula, la enzima transcriptasa reversa transcribe<sup>9</sup> el ARN en dos hebras de ADN viral. En este proceso ocurren muchos errores que conducen a mutaciones. Aproximadamente ocurre una mutación por cada ciclo de replicación. Estas mutaciones hacen que el virus evolucione rápidamente escapándose de la respuesta inmune antiviral y de los fármacos antirretrovirales.

Posteriormente, el ADN migra al núcleo para ser integrado permanentemente en el ADN de la célula por medio de la acción de la enzima viral integrasa. Se forma lo que se conoce como el

<sup>8</sup> Como se discutió en la sección 1.1., CD4 es una proteína de la superficie celular presente en un tipo de linfocitos T (linfocitos T CD4<sup>+</sup>). También se encuentran en macrófagos.

<sup>9</sup> A este proceso se le da el nombre de *transcripción reversa* porque normalmente el ADN es quien se transcribe en ARN.

estado proviral. El provirus puede permanecer en estado latente (sin transcribirse) o manifestar un alto grado de expresión genética. En estado latente no es detectado por el sistema inmune (Tortora, 1995. p. 481).

La activación del provirus provoca que los genes del virus se transcriban. Lo hacen empleando la maquinaria normal de la célula. El resultado de esta transcripción es la producción de moléculas de ARN virales. Algunas de estas moléculas son utilizadas como ARN mensajero para la producción de polipéptidos precursores de proteínas tanto estructurales como funcionales, en un proceso llamado traducción. Otras moléculas de ARN son incorporadas a nuevas partículas virales.

En la última fase del ciclo, las proteínas y ARN virales se juntan y forman una nueva partícula viral que brota de la célula infectada provocando su muerte. El virus toma parte de la membrana de la célula para incorporarla a su envoltura. Durante esta fase, los polipéptidos precursores son cortados en proteínas por la acción de la proteasa viral que conduce a la maduración del nuevo virus (Bukrinsky, 2001; Crandall, 2001; Siliciano, 2001). En promedio, el ciclo replicativo del VIH-1 dura como mínimo 1.2 días *in vivo*. La producción de partículas virales es de aproximadamente mil diez viriones al día (De Clercq, 1998).

### 1.3. Estrategias para el diseño de fármacos anti-VIH

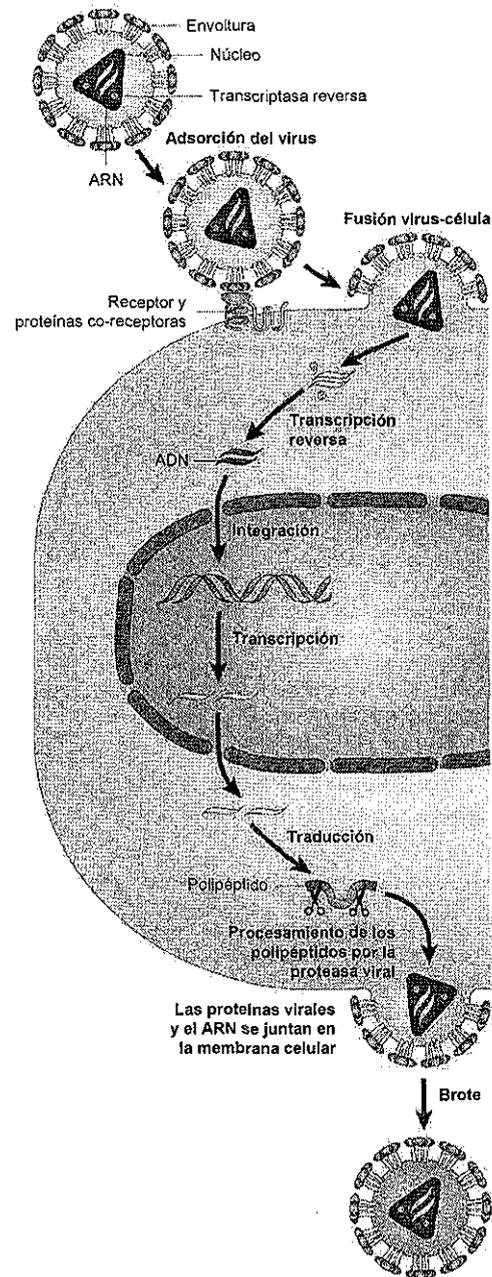
Aunque se están haciendo muchos esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el SIDA no se han conseguido, hasta ahora, resultados exitosos debido a la gran evolución de los virus del SIDA y a los mecanismos que tienen de evasión al sistema inmune (Fast, 2000). Otra estrategia sobre la que se está trabajando es la terapia génica (Klein, 2000).

Una de las aproximaciones que ha mostrado avances notables en el tratamiento del SIDA es el uso de fármacos anti-VIH. Actualmente se han autorizado dieciséis fármacos que están en el mercado para el tratamiento de la enfermedad. Todos están enfocados a inhibir el proceso de replicación del VIH-1 (Figura 1.3.1.). Como se discutirá más adelante, estos fármacos no siempre son eficaces y muestran muchos efectos secundarios (De Clercq, 2002).

**Figura 1.3.1.** Algunos fármacos anti-VIH que están en el mercado



Figura 1.2.2.1. Ciclo replicativo del VIH<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Adaptado de De Clercq, 2002.

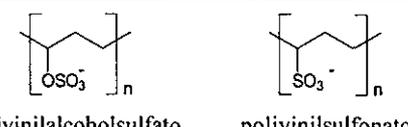
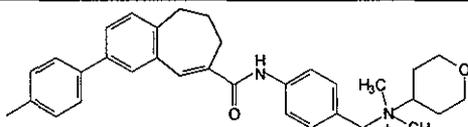
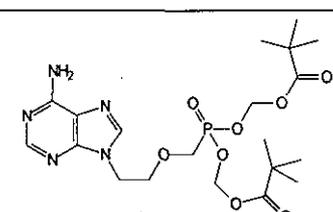
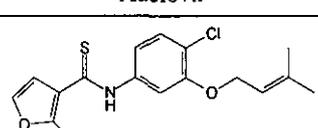
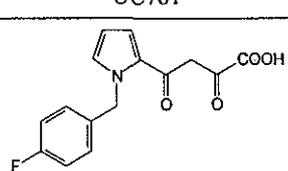
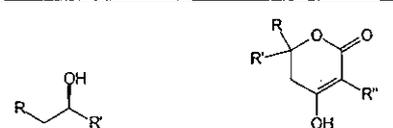
### 1.3.1. Blancos moleculares

Teóricamente cualquier paso del ciclo replicativo del virus (sección 1.2.2.) puede ser un blanco para desarrollar un fármaco anti-VIH. Sin embargo, se ha puesto atención especial en las siguientes etapas: a) unión del virus a la célula, b) fusión del virus, c) síntesis de ADN (transcripción reversa de ARN), d) integración del ADN viral y e) ruptura del polipéptido precursor en proteínas virales (Tabla 1.3.1.1.).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los fármacos que hoy en día se encuentran en el mercado tienen como blancos moleculares a las enzimas virales transcriptasa reversa y proteasa. Los que inhiben a la transcriptasa reversa detienen el ciclo replicativo del VIH-1 inhibiendo la síntesis del ADN viral. Los que inhiben a la proteasa hacen que se produzcan partículas virales inmaduras y no infecciosas (Figura 1.3.1.1.).

**Tabla 1.3.1.1. Blancos moleculares y compuestos anti-VIH<sup>a</sup>**

Etapa del ciclo	Blanco (modo de acción)	Compuestos anti-VIH aprobados	Compuestos anti-VIH en desarrollo <sup>b</sup>	Estructuras seleccionadas
Unión del virus a la célula	Bloqueo de gp 120 (proteína viral)	Ninguno	Polianiónicos <sup>c</sup>	 <p>Polivinilalcoholsulfato      polivinilsulfonato</p>
Fusión del virus	Bloqueo de CXCR4 y CCR5 (correceptores de la célula huésped)	Ninguno	TAK779, AMD 3100	 <p>TAK779, antagonista de CCR5</p>
Fusión del virus	Inhibición de la fusión mediada por gp41 (proteína viral)	Ninguno	T 20	T 20 es un péptido sintético con 36 aminoácidos
Síntesis de ADN	Inhibición de la transcriptasa reversa (enzima viral). Se unen en el sitio activo: inhibidores nucleosídicos	Zidovudina, didanosina, zalcitabina, ztavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir <sup>d</sup>	Adefovir, <sup>d</sup> emtricitabina, amdoxovir	 <p>Adefovir</p>
Síntesis de ADN	Inhibición de la transcriptasa reversa. Se unen en un sitio alostérico: inhibidores no nucleosídicos	Nevirapina, delavirdina, efavirenz	Loviride, UC781, DPC083, TMC125	 <p>UC781</p>
Integración del ADN viral	Inhibición de la integrasa (enzima viral)	Ninguno	L731,988, L708,906 <sup>e</sup>	 <p>L731,988<sup>f</sup></p>
Ruptura del polipéptido precursor	Inhibición de la proteasa (enzima viral)	Saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir	Tipranavir	 <p>Inhibidores peptidomiméticos      Inhibidores no-peptidomiméticos</p>

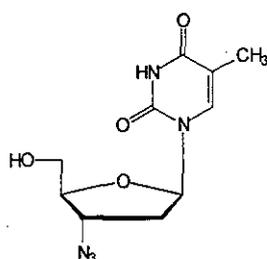
<sup>a</sup> De Clercq, 2002; Garg, 1999; RübSamen-Waigmann, 2000. p. 10. <sup>b</sup> Ejemplos. <sup>c</sup> Hasta ahora, estos compuestos han presentado desventajas farmacocinéticas y farmacológicas. Pueden provocar mutaciones en gp120 (De Clercq, 2002). <sup>d</sup> También es considerado como un fosfonato nucleósido acíclico (De Clercq, 2002). <sup>e</sup> Mutaciones en la integrasa causó resistencia. <sup>f</sup> Hazuda, 2000.

Otros blancos moleculares sobre los que se han desarrollado algunos compuestos son la proteína p24, que interviene en la liberación del ARN del núcleo viral para internarse en la célula huésped, y la enzima VIH glucosidasa, que participa en la maduración de las partículas virales al procesar las glicoproteínas de la superficie. También se ha considerado la terapia antisentido utilizando oligonucleótidos que inhiban la traducción del ARN mensajero (Garg, 1999).

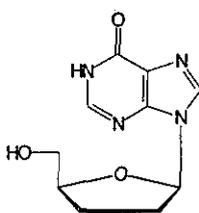
Se ha planteado recientemente que los seis genes auxiliares del VIH-1 y VIH-2 (sección 1.2.1.) pueden ser blancos potenciales para el desarrollo de fármacos. Sin embargo, sus funciones aún no están bien entendidas (Rübsamen-Waigmann, 2000. p. 17, 19).

Figura 1.3.1.1. Fármacos anti-VIH en uso clínico<sup>a</sup>

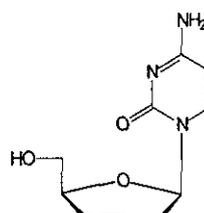
### Inhibidores nucleosídicos de la TR



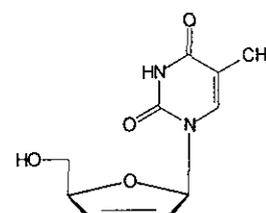
Zidovudina (AZT)  
3'-Azido-2',3'-dideoximitidina  
RETROVIR<sup>®</sup>  
GlaxoSmithKline; 1987<sup>b</sup>



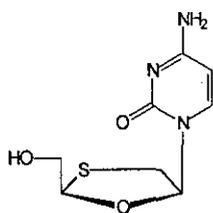
Didanosina (ddI)  
2',3'-Dideoxiinosina  
VIDEX<sup>®</sup>  
Bristol-Myers Squibb; 1991



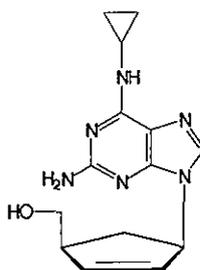
Zalcitabina (ddC)  
2',3'-Dideoxicitidina  
HIVID<sup>®</sup>  
Hoffman-La Roche; 1992



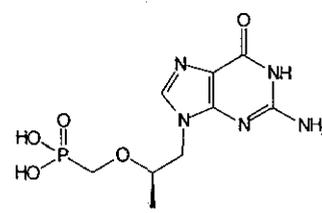
Stavudina (d4T)  
ZERIT<sup>®</sup>  
Bristol-Myers Squibb; 1994



Lamivudina (3TC)  
(-)-2',3'-dideoxi-2'-tiacitidina  
EPIVIR<sup>®</sup>  
GlaxoSmithKline; 1995



Abacavir (ABV)  
ZIAGEN<sup>®</sup>  
GlaxoSmithKline; 1999



Tenofovir (TNV)<sup>c</sup>  
VIREAD<sup>®</sup>  
Gilead Sciences; 2001

### Combinaciones de inhibidores nucleosídicos

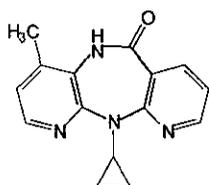
Zidovudina + lamivudina (COMBIVIR<sup>®</sup>) (GlaxoSmithKline; 1998).

Abacavir + lamivudina + zidovudina (TRIZIVIR<sup>®</sup>) (GlaxoSmithKline; 2000).

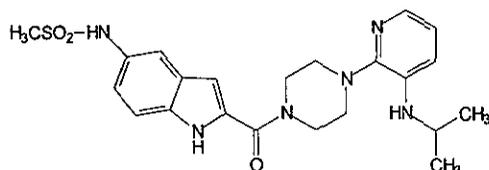
<sup>a</sup> Carrasco, 2001; De Clercq, 2002; Rübsamen-Waigmann, 2000. p. 14, 15. <sup>b</sup> Año de aprobación o comercialización. <sup>c</sup> Es un fosfonato nucleosídico acíclico. Ver nota al pie *d* de la Tabla 1.3.1.1.

Figura 1.3.1.1. (continuación)<sup>a</sup>

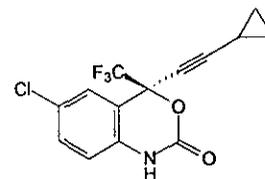
## Inhibidores no nucleosídicos de la TR



Nevirapina (NVP)  
VIRAMUNE®  
Boehringer Ingelheim; 1996<sup>b</sup>

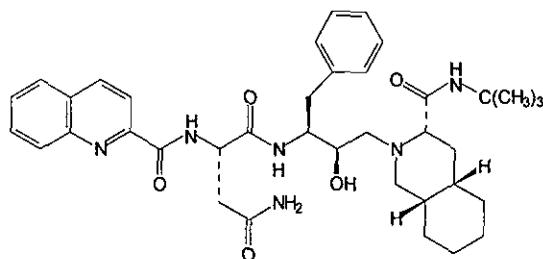


Delavirdina (DLV)  
RESCRIPTOR®  
Agouron; 1997

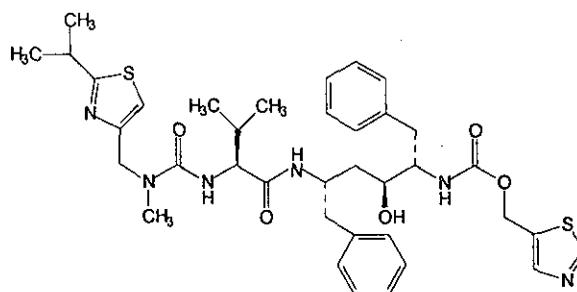


Efavirenz (EFV)  
SUSTIVA®  
DuPont; 1998

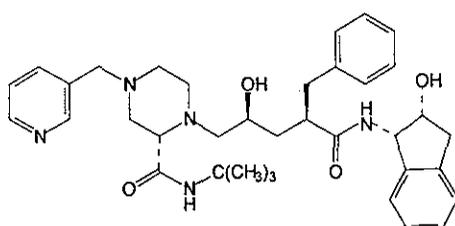
## Inhibidores de la proteasa



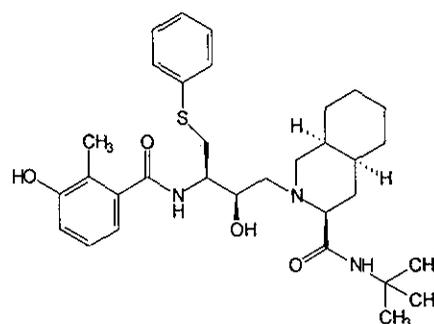
Saquinavir (SQV)  
INVIRASE® cápsula de gel sólida;  
FORTOVASE® cápsula de gel blanda  
Hoffman-La Roche; 1995



Ritonavir (RTV)  
NORVIR®  
Abbott; 1996

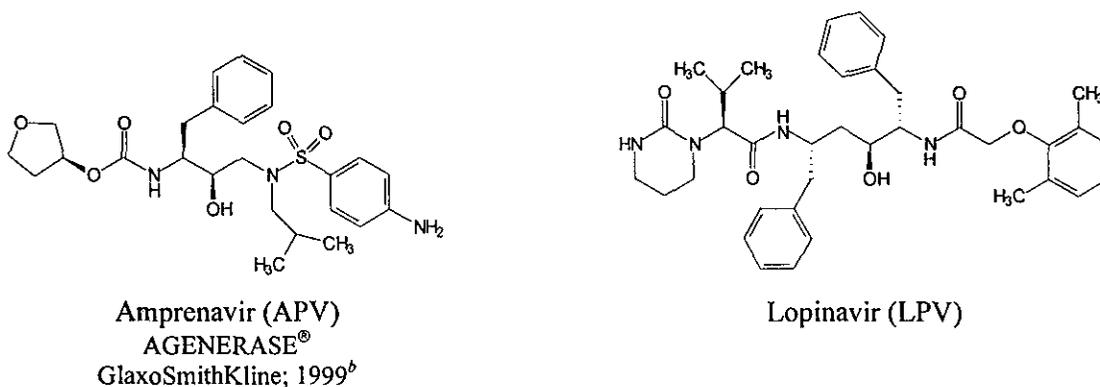


Indinavir (IDV)  
CRIXIVAN®  
Merck & Co.; 1997



Nelfinavir (NFV)  
VIRACEPT®  
Agouron; 1997

<sup>a</sup> Carrasco, 2001; De Clercq, 2002; RübSamen-Waigmann, 2000. p. 14, 15. <sup>b</sup> Año de aprobación o comercialización.

Figura 1.3.1.1. (continuación)<sup>a</sup>**Inhibidores de la proteasa****Combinaciones de inhibidores de la proteasa**

Lopinavir + ritonavir (KALETRA<sup>®</sup>) (Abbott; 2000).

<sup>a</sup> Carrasco, 2001; De Clercq, 2002; RübSamen-Waigmann, 2000. p. 14, 15. <sup>b</sup> Año de aprobación o comercialización.

Los fármacos antivirales que se utilizan actualmente (Figura 1.3.1.1.) se administran generalmente en terapias combinadas. Es muy común el uso de tres fármacos, dos inhibidores nucleosídicos de la TR y una proteasa (Carrasco, 2001), aunque otros regímenes pueden aplicarse como la combinación de dos inhibidores nucleosídicos y un inhibidor no nucleosídico. También se encuentra bajo estudio la combinación de cuatro o cinco fármacos (Mauss, 2000. p. 60-62). Por otra parte, no es recomendado el uso de inhibidores de la proteasa en monoterapia por la reducida eficacia que presentan y el rápido desarrollo de resistencia. El uso de tres o más fármacos de dos o tres clases diferentes, constituyen lo que se ha nombrado la "terapia antirretroviral altamente activa" (Carrasco, 2001).

Además de que tales regímenes de combinación de fármacos resultan complejos tanto para los médicos como para los pacientes, no siempre dan los resultados deseados por la frecuencia de efectos secundarios severos. Otro problema serio que presentan los fármacos actuales es la resistencia del VIH debida a su gran habilidad de mutar.

El momento en el que el tratamiento debe iniciarse es aún controversial. Se sugería que el tratamiento debería iniciarse tan pronto como se detectara la infección por VIH (De Clercq, 1998) pero recientemente se ha planteado la posibilidad de retrasar el tratamiento debido a los efectos tóxicos que tienen los tratamientos después de ser aplicados por mucho tiempo (Carrasco, 2001).

Con los tratamientos actuales, que ciertamente resultan muy caros e inaccesibles a la mayoría de la población que padece SIDA,<sup>10</sup> se puede suprimir la replicación viral y detener el avance del SIDA. Con esto se ha mejorado tanto la calidad como el tiempo de vida de los pacientes. Sin embargo, no se puede erradicar el virus. Cuando la terapia se suspende, la carga viral vuelve a incrementarse (Carrasco, 2001; De Clercq, 1998).

### 1.3.2. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa de VIH-1

La TR (Figura 1.3.2.1.) es el blanco molecular más atractivo para el desarrollo de fármacos anti-VIH (Garg, 1999). La mayoría de los compuestos aprobados para el tratamiento de las infecciones causadas por VIH son inhibidores de esta enzima (Figura 1.3.1.1.). Además de los fármacos que se encuentran en el mercado hay muchos otros compuestos que han mostrado potencial como inhibidores de la TR.

Los inhibidores de la TR pueden clasificarse en dos grupos. Los nucleosídicos, que se unen en el sitio activo de la enzima, y los no nucleosídicos, que se unen en un sitio alostérico (sitio no activo) del VIH-1. Los nucleosídicos pueden dividirse a su vez en análogos 2',3'-dideoxynucleosídicos y fosfonatos nucleosídicos acíclicos (De Clercq, 2000. p. 107-111; De Clercq, 2002).

**Figura 1.3.2.1.** Transcriptasa reversa de VIH-1<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Protein Data Bank. Clave: 1DLO

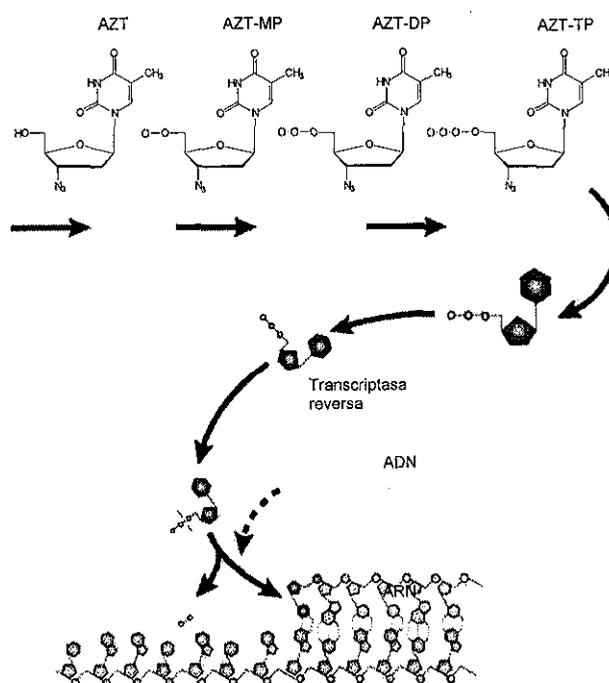
Los análogos 2',3'-dideoxynucleosídicos deben ser fosforilados tres veces dentro de la célula huésped para formar el correspondiente derivado 5'-trifosfato. Éste se incorpora en la cadena de ADN que se está sintetizando. Debido a que carece del grupo 3'-OH, que es esencial para la incorporación de nucleótidos adicionales, la elongación de la cadena de ADN es bloqueada y se detiene la reacción de transcripción reversa (ARN → ADN) (Figura 1.3.2.2.). Uno de los

<sup>10</sup> Algunos tratamientos exceden los veinte mil dólares anuales (Carrasco, 2001).

mecanismos mediante los cuales se desarrolla resistencia contra el AZT (un dideoxynucleósido) es por la remoción de esta molécula de la cadena de ADN en crecimiento. Esta reacción de reparación puede ser una pirofosforólisis.

Los fosfonatos nucleosídicos acíclicos como el tenofovir (Figura 1.3.1.1.), necesitan dos etapas de fosforilación para ser transformados en compuestos activos que puedan detener la transcripción reversa. A diferencia de los análogos dideoxynucleosídicos, son incorporados en el ADN con mucho mayor estabilidad. Esto se debe probablemente a la presencia del grupo fosfonato que no es hidrolizado por las enzimas que reparan la transcripción (De Clercq, 2002).

**Figura 1.3.2.2.** Fosforilación de AZT y bloqueo de la síntesis de ADN<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Adaptado de De Clercq, 2002.

Los análogos nucleosídicos tienen propiedades tóxicas que pueden ser atribuidas a la interferencia de sus metabolitos (5'-mono-, di- y trifosfatos) con el metabolismo de los 2'-deoxynucleósidos y, en particular, la interferencia de sus metabolitos trifosfatos con el proceso de síntesis de ADN de la célula. Por esto, se espera que análogos que no interfieran con el sitio activo de las enzimas que sintetizan el ADN celular (ADN polimerasas) no presenten los efectos secundarios que comprometen el uso clínico de los análogos nucleosídicos. Así, los inhibidores no nucleosídicos de la TR han tomado un papel muy importante en el tratamiento de infecciones causadas por VIH (Garg, 1999).

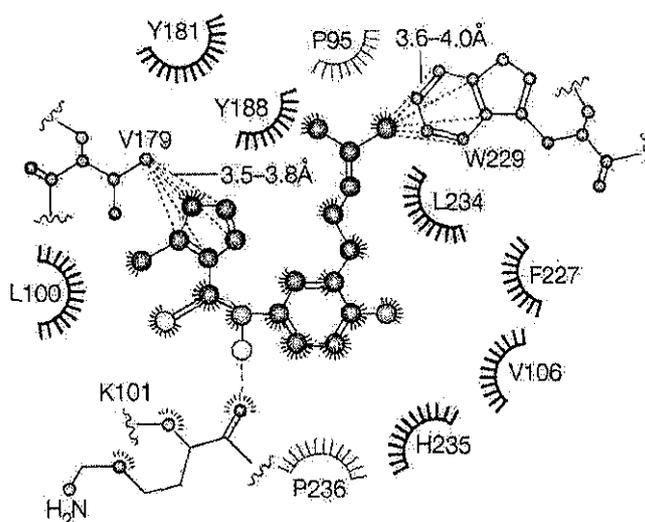
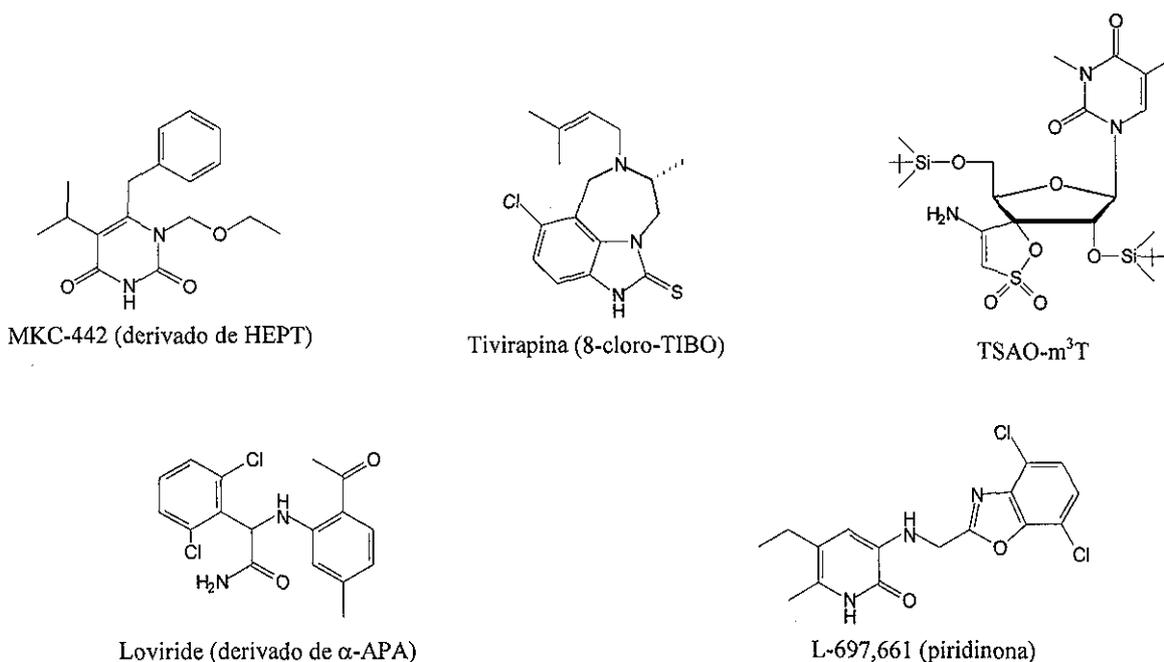
Como se mencionó anteriormente, los inhibidores no nucleosídicos de la TR interaccionan en forma no competitiva con un sitio alostérico de la enzima. Así, no interfieren directamente con la función del sitio de unión del sustrato (un 2'-deoxinucleósido). De hecho, estos inhibidores tienen una afinidad comparativamente mayor por el complejo enzima-sustrato que por la enzima libre. Su interacción con el sitio alostérico produce un cambio conformacional en la enzima que, a su vez, provoca la disminución de la afinidad del sustrato por el sitio activo (Garg, 1999). La relación del sitio alostérico con el sitio activo, tanto en posición como en función, hace que sea efectiva la terapia combinada en la que se usa un inhibidor nucleosídico y uno no nucleosídico (De Clercq, 1998).

Los inhibidores no nucleosídicos de la TR son activos solamente contra la TR de VIH-1 y no de VIH-2 o de otro retrovirus (De Clercq, 1998). Esta especificidad se debe a que solamente en la TR de VIH-1 se encuentra una cavidad altamente hidrófoba y flexible en la cual se puede acomodar en forma conveniente un compuesto diferente al sustrato de la enzima (Garg, 1999).

Se han descrito diversas interacciones que ocurren entre los análogos no nucleosídicos y esta cavidad hidrófoba. Algunas de estas interacciones son electrostáticas con los aminoácidos K101, K103 y E138; de Van der Waals con L100, V106, Y181, G190, W229, L234 y Y318 y puentes de hidrógeno con los principales enlaces peptídicos (De Clercq, 2002). En la Figura 1.3.2.3. se muestra un modelo de la interacción del inhibidor no nucleosídico UC781 (Tabla 1.3.1.1.) con la TR de VIH-1.

Mediante estudios de modelado molecular se ha determinado que a pesar de la diversidad estructural de los inhibidores no nucleosídicos (Figura 1.3.2.4.), éstos interaccionan con la TR de manera semejante (De Clercq, 1998). Muchos de ellos adoptan una conformación similar llamada "tipo mariposa". Esta conformación está directamente relacionada con el grado de afinidad por la enzima y la probabilidad del surgimiento de resistencia viral (Parreira, 2001).

Los primeros inhibidores no nucleosídicos que se descubrieron fueron el 1-(2-hidroxi-etoximetil)-6-(feniltio)timina (HEPT) y tetrahidroimidazo[4,5,1-jkj][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-ona (TIBO). Actualmente se han descrito al menos treinta clases estructurales diferentes de estos inhibidores (De Clercq, 1998). Las clases más importantes son, además de los derivados de HEPT y TIBO, los derivados de terciariburildimetilsililspiroaminoxatioldióxido (TSAO), los de bis(heteroaril)piperazina (BHAP) como la delavirdina, los de dihidropiridodiazepinona, como la nevirapina, los de  $\alpha$ -anilino-fenilacetamida ( $\alpha$ -APA) y los derivados de la piridinona (Garg, 1999) (Figuras 1.3.1.1. y 1.3.2.4.).

**Figura 1.3.2.3.** Interacción de la TR de VIH-1 con UC781<sup>a</sup><sup>a</sup> De Clercq, 2002.**Figura 1.3.2.4.** Fórmulas estructurales de algunas clases de inhibidores no nucleosídicos de la TR de VIH-1

Es notable la característica que tienen los inhibidores no nucleosídicos de provocar mutaciones en aminoácidos localizados en la cavidad hidrófoba. Esto promueve el surgimiento de cepas de VIH-1 resistentes a estos compuestos. Aunque este hecho ha cuestionado la utilidad clínica de estos inhibidores, se ha visto que son efectivos cuando se utilizan en terapia combinada con inhibidores nucleosídicos (De Clercq, 1998).

### 1.3.3. Diseño de derivados de la piridin-2(1H)-ona

Derivados de la piridin-2(1H)-ona constituyen una de las clases de compuestos que son inhibidores no nucleosídicos de la TR de VIH-1 (Figura 1.3.2.4.). También la combinación de piridinonas con otras clases de inhibidores a producido moléculas con actividad inhibitoria de la TR. Algunos ejemplos son híbridos de la piridinona-HEPT (Dollé, 1995; Jourdan, 1997) e híbridos de piridinonas conteniendo grupos trifluorometilo y ciclopropil alquinilo (grupos presentes en efavirenz, Figura 1.3.1.1.) (Corbett, 2001). También se han investigado híbridos piridinona-AZT pero no han mostraron actividad (Pontikis, 2000).

En un programa diseñado para identificar inhibidores específicos de la TR de VIH-1 se descubrió que el compuesto 5-etil-6-metil-3-[(ftalimidometil)amino]piridin-2(1H)-ona (L-345,516)<sup>11</sup> inhibía selectivamente a la TR. Sin embargo, este compuesto se hidrolizaba fácilmente en condiciones fisiológicas (Goldman, 1991).

Con el propósito de obtener análogos estables y potentes se hicieron modificaciones estructurales al prototipo (Saari, 1991) llegando a los compuestos L-697,661 (Wai, 1992) y L-696,229 (Figura 1.3.3.1.). Ambos mostraron inhibir a la TR y la replicación del virus. Los dos análogos tienen en común a un anillo de benzoxazol unido mediante dos átomos (un grupo aminometileno o etileno) a un anillo de piridin-2(1H)-ona.<sup>12</sup> L-697,661 se sometió a estudios clínicos observándose buena actividad antiviral en pacientes infectados con VIH. Sin embargo, el tiempo de acción fue corto (6-12 semanas) debido al desarrollo de resistencia viral (Davey, 1993; Saag, 1993).

Para desarrollar a L-697,661 y L-696,229 a partir de L-345,516, se siguieron dos estrategias (Figura 1.3.3.1.). La primera fue cambiar el grupo ftalimida por otros heterociclos. Esta estrategia condujo a L-697,639 y a L-697,661 (Saari, 1992). La otra estrategia consistió en sustituir el grupo NH exocíclico por un metileno. Esta aproximación dio como resultado primero a una piridinona estable (L-693,593) aunque mucho menos potente que el compuesto inicial (Hoffman, 1992). Posterior sustitución de la ftalimida por un benzoxazol dio como resultado a L-696,229 (Hoffman, 1993).

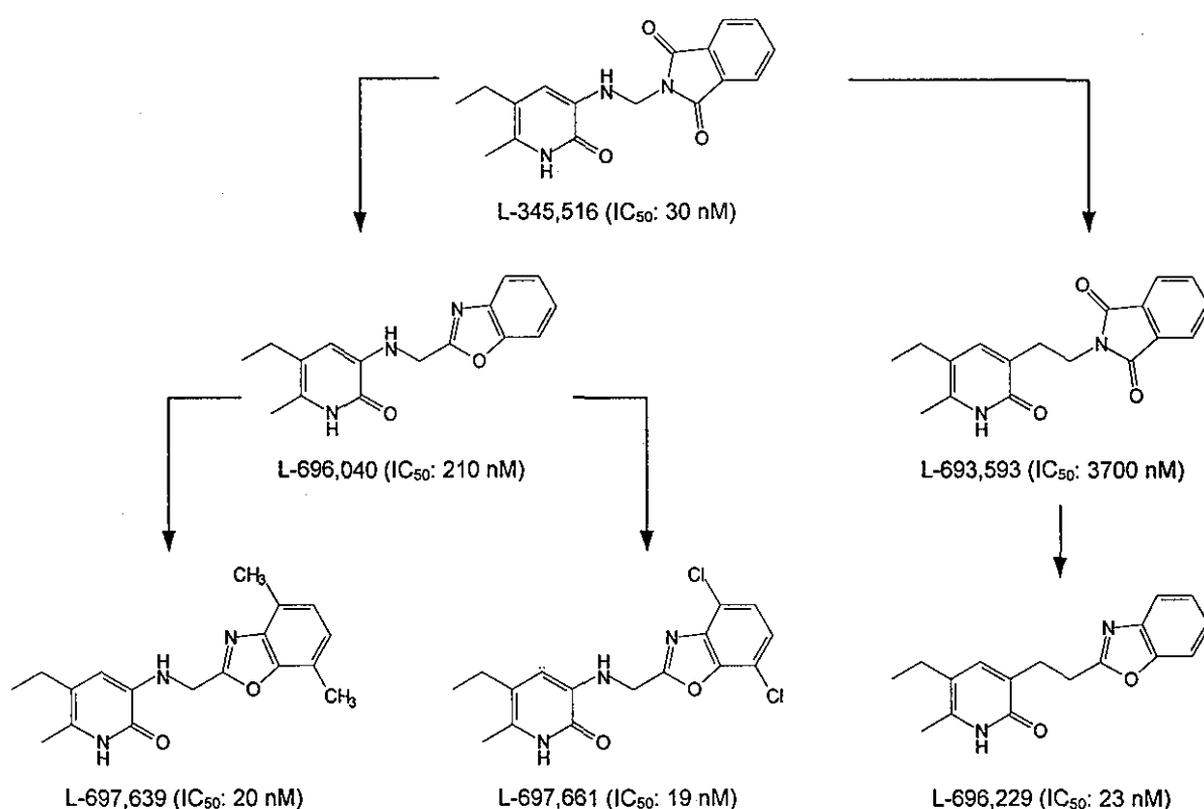
Como parte del desarrollo de los compuestos anteriores, se hicieron estudios de relación estructura-actividad (SAR) después de hacer modificaciones en el anillo de la piridinona, en el

<sup>11</sup> L-345,516 se sintetizó por primera vez en los laboratorios de Merck, en 1972, durante el desarrollo de compuestos antiinflamatorios (Hoffman, 1992).

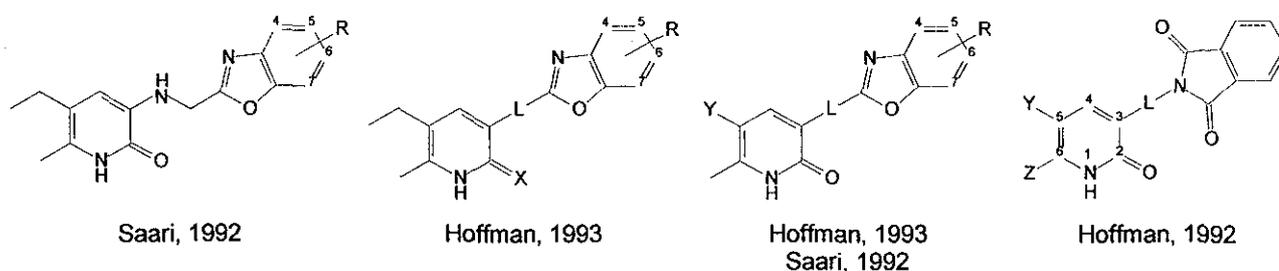
<sup>12</sup> Otros análogos que también han mostrado actividad inhibitoria de la TR de VIH-1 son 4-bencilpiridinonas (Dollé, 2000) y derivados piridil y fenil de 3-aminopiridin-2(1H)-ona (Wai, 1993).

anillo heterocíclico y en la unión de ambos anillos (Figura 1.3.3.2.). Dentro de las conclusiones a las que se llegaron, se determinó que el patrón de sustitución en el anillo de la piridinona fue importante para la potencia inhibitoria de la TR (Hoffman, 1992; Hoffman, 1993; Saari, 1991). De los sustituyentes evaluados se encontró que un etilo en la posición cinco y un metilo en la posición seis dan a las moléculas la mayor potencia inhibitoria (Hoffman, 1992; Hoffman, 1993; Saari, 1992). Un sustituyente vinílico en la posición cinco (5-CH=CH<sub>2</sub>) puede reemplazar al etilo sin afectar su potencia (Saari, 1992).

Figura 1.3.3.1. Desarrollo de L-697,661 y L-696,229



También se estableció que se necesita una unión flexible de dos átomos (específicamente un grupo aminometileno o etileno) entre los anillos de la piridinona y el benzoxazol (Hoffman, 1992; Hoffman, 1993). Si la unión es un aminometileno, la sustitución en el anillo de benzoxazol con dos cloros o metilos en posiciones cuatro y siete incrementan la potencia significativamente (Figura 1.3.3.1.).

**Figura 1.3.3.2.** Derivados de piridin-2(1*H*)-onas considerados para los estudios SAR<sup>a</sup>

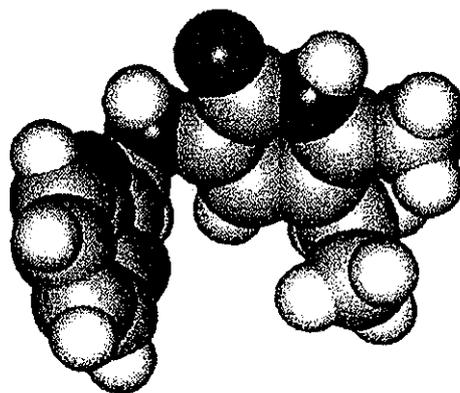
<sup>a</sup> Las equivalencias de R, L, X, Y y Z para cada grupo de derivados pueden verse en las referencias. Aquí se omiten por razones de espacio.

Se modificó el carbonilo de la piridinona sustituyéndolo por un tiocarbonilo. Se concluyó que las piridinonas son preferidas sobre las piridintionas (Hoffman, 1993). También se ha planteado que el tautómero lactama parece ser el activo y no la lactima (Saari, 1992).

Se han reportado también estudios cuantitativos de relación estructura-actividad (QSAR) de los derivados de las piridin-2(1*H*)-onas (Garg, 1999). Como resultado de estos estudios se ha propuesto que suceden interacciones hidrófobas entre los sustituyentes en el anillo de benzoxazol y el receptor. Por ejemplo, la hidrofobicidad de los cloros o metilos de L-697,639 y L-697,661 (Figura 1.3.3.1.) juegan un papel importante en la actividad de estos compuestos.

En los estudios QSAR no se observó preferencia por el grupo aminometileno o etileno sobre la actividad.

Utilizando métodos computacionales se ha determinado que la conformación preferida de las piridinonas para unirse a la TR, a semejanza de otros inhibidores no nucleosídicos, es del "tipo de mariposa" (Figura 1.3.3.3.). Enlaces por puente de hidrógeno e interacciones aromáticas  $\pi$  contribuyen a la estabilidad de esta conformación (Parreira, 2001).

**Figura 1.3.3.3.** Conformación preferida de L-696,040 obtenida con métodos computacionales<sup>a</sup>

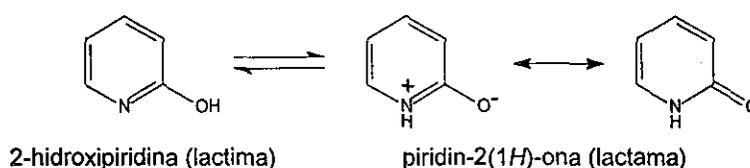
<sup>a</sup> Parreira, 2001.

## 1.4. Piridin-2(1H)-onas

### 1.4.1. Estructura, equilibrio tautomérico y aromaticidad

La piridin-2(1H)-ona presenta equilibrio tautomérico. Las dos formas estables de la molécula son el tautómero lactima (propriadamente llamado 2-hidroxipiridina) y el tautómero lactama (llamado piridin-2(1H)-ona).<sup>13</sup> El equilibrio se lleva a cabo por la transferencia intramolecular de un protón entre los átomos de oxígeno y nitrógeno de la molécula (Nimlos, 1989). El equilibrio se favorece por el carácter ácido del grupo hidroxilo y la basicidad del nitrógeno (Elguero, 1976. p. 84, 85) (Figura 1.4.1.1.).

Figura 1.4.1.1. Equilibrio tautomérico de la piridin-2(1H)-ona con 2-hidroxipiridina



En fase de vapor o en disoluciones muy diluidas de disolventes no polares ambos tautómeros coexisten predominando ligeramente el tautómero lactima (por ejemplo, Nowak, 1992). Sin embargo, en estado cristalino y en disolventes polares predomina grandemente la lactama (Pozharskii, 1997. p. 31, Wang, 1994).<sup>14,15</sup> Por ejemplo, en agua a pH neutro<sup>16</sup> la concentración de la lactama es mil veces mayor que la lactima (Boulton, 1984. p. 24).<sup>17</sup>

La explicación de porqué el equilibrio tautomérico favorece a la hidroxipiridina conforme el medio se hace menos polar y *viceversa* (Tieckelmann, 1974. p. 736) se puede obtener visualizando

<sup>13</sup> En la literatura es frecuente encontrar que al tautómero lactama se le da el nombre de *piridona* y al tautómero lactima el nombre de *piridinol* o *α-hidroxipiridina* (por ejemplo, Elguero, 1976. p. 87; Meislich, 1962. p. 509; Tieckelmann, 1974. p. 597). La lactama también es referida como tautómero *ceto* u *oxo* y la lactima como el tautómero *hidroxi* (por ejemplo, Nowak, 1992; Wang, 1994).

<sup>14</sup> Están reportados en la literatura (Bodor, 1970) cálculos teóricos (semiempíricos) que predicen que en la 2- y 4-hidroxipiridina, la lactama está favorecida sobre la lactima (especialmente en la 2-hidroxipiridina).

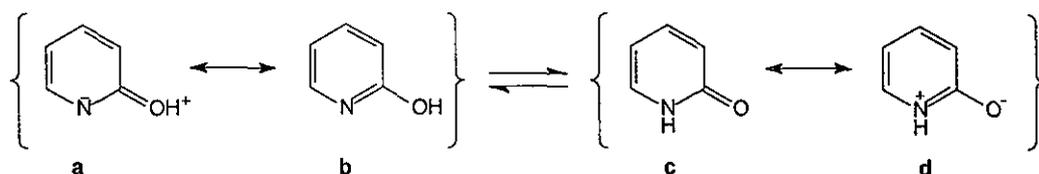
<sup>15</sup> Hay gran cantidad de evidencia espectroscópica sobre la preferencia de la lactama. Parte de esta evidencia se menciona con detalle en el capítulo de Resultados y Discusión, sección 5.2.

<sup>16</sup> El tautómero predominante en disolución depende grandemente del pH. En la sección 1.4.2. se discuten las propiedades ácido-base de estos compuestos.

<sup>17</sup> La proporción del tautómero predominante varía de acuerdo al método de medición. En la literatura se puede encontrar un resumen de las diferentes proporciones que se han determinado (Johnson, 1984, p. 151).

algunas formas canónicas de cada uno de los tautómeros (Figura 1.4.1.2.) (Boulton, 1984. p. 23).<sup>18</sup>

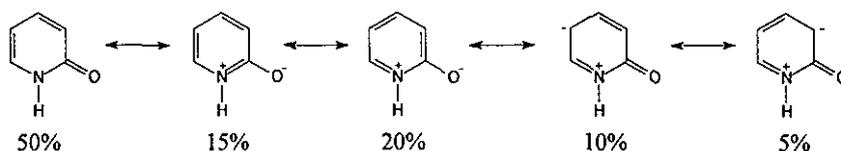
**Figura 1.4.1.2.** Resonancia en los tautómeros 2-hidroxipiridina y piridin-2(1*H*)-ona



La preferencia por el tautómero lactima en fase gaseosa se explica por la estabilidad de la forma canónica neutra de la 2-hidroxipiridina (Figura 1.4.1.2., estructura b). La estructura de esta forma canónica es completamente aromática. Es interesante observar que la estructura a tiene la misma distribución electrónica que c aunque con diferente distribución de carga. El hecho de que a tenga una carga negativa sobre nitrógeno y una carga positiva sobre oxígeno hace que su contribución al híbrido de resonancia sea muy pobre, ya que esto implica gasto de energía para mantener las cargas separadas.

En disolución acuosa a pH neutro y, en general, conforme la polaridad del disolvente aumenta, el equilibrio se desplaza a la lactama por la contribución de la forma canónica en donde hay separación de cargas (Figura 1.4.1.2., estructura d) (Elguero, 1976. p. 100). Esta forma canónica, cuya estructura es aromática (tiene una corriente cerrada de seis electrones  $\pi$  sobre una estructura plana), puede estabilizarse formando dímeros unidos por puentes de hidrógeno. El dímero, que está en equilibrio con dos moléculas del monómero, es estabilizado por resonancia (Hammes, 1966; Inuzuka, 1982; Shindo, 1959) (Figura 1.4.1.3.). La formación de dímeros está de acuerdo con la magnitud del momento dipolar medida para la piridin-2(1*H*)-ona: 1.95 D en benceno (de acuerdo a

<sup>18</sup> Parar poder explicar las distancias y ángulos de enlace en el estado cristalino de la piridin-2(1*H*)-ona, se calcularon los porcentajes de contribución que deberían tener diferentes estructuras resonantes (Penfold, 1953):



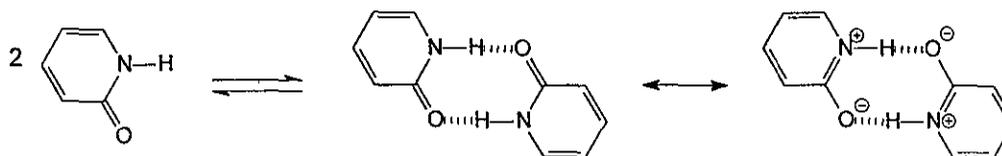
Como es de esperarse de las electronegatividades de los átomos, las formas dipolares con carga negativa sobre el oxígeno contribuyen más al híbrido de resonancia que aquellas que tienen carga negativa sobre el átomo de carbono. Sin embargo, estas últimas explican la orientación de la sustitución electrofílica *orto* y *para* respecto al carbonilo (ver también Albert, 1960). La gran contribución de las formas dipolares con carga negativa sobre el oxígeno favorecen la alta polaridad de los puentes de hidrógeno que se observan en la estructura cristalina y en disolución acuosa neutra.

En otro estudio sobre la contribución de las formas resonantes se determinó, por espectroscopía de IR, que la forma neutra de la lactama describe mejor a la molécula que la forma dipolar (Keller, 1968).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Albert, 1956) y 1.73 D en benceno y 2.94 D en dioxano (según Krackov, 1965). Estos valores reflejan polarización en los átomos involucrados (Krackov, 1965).

**Figura 1.4.1.3.** Dímero de la piridin-2(1*H*)-ona y su estabilización por resonancia



El dímero que forma la piridin-2(1*H*)-ona es uno de los más estables que se conocen que estén unidos por puentes de hidrógeno (Hammes, 1966). La gran fuerza de los puentes de hidrógeno ha sido atribuida a la gran polaridad que hay en estos enlaces (Penfold, 1953). Se ha calculado y medido experimentalmente (Inuzuka, 1982) la energía de la formación del dímero resultando ser  $65.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  (medida por RMN- $^1\text{H}$ ). Este valor es superior a la energía de formación del dímero de ácido acético ( $44.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) que es un ácido carboxílico que se sabe forma dímeros unidos fuertemente por puentes de hidrógeno (Shindo, 1959). También se ha determinado (Wang, 1994) que la fuerza de los puentes de hidrógeno se incrementa conforme disminuye la temperatura (de 294 a 50 K) y que es necesario una presión de 9 kbar para inducir un incremento significativo en su fuerza.

El papel del disolvente es muy importante en el equilibrio tautomérico. Se sabe que en disolventes polares la energía de la lactama es menor que la lactima, muy probablemente por la contribución de la forma canónica con separación de cargas (Figura 1.4.1.2., estructura d) que sería estabilizada por moléculas polares (Nimlos, 1989). Disolventes próticos favorecen a la lactama al formar puentes de hidrógeno con el grupo carbonilo (Tieckelmann, 1974. p. 736). De manera semejante, los dímeros son estabilizados por moléculas polares del medio (Pozharskii, 1997. p. 31).

También se ha determinado que el disolvente compite con el soluto para la formación de puentes de hidrógeno (Hammes, 1966). Por ejemplo, por estudios de RMN- $^1\text{H}$  se ha propuesto la formación de puentes de hidrógeno entre el anillo de la piridinona y dimetilsulfóxido (Aksnes, 1972).

La piridin-2(1*H*)-ona también forma dímeros en disolventes no polares como cloroformo y benceno (Tieckelmann, 1974. p. 732). Para fines de investigación, el cloroformo resulta especialmente interesante porque se pueden observar tanto el dímero como el monómero en el mismo medio (Coburn, 1968).

En estado cristalino se ha determinado (Penfold, 1953) que las moléculas, que son esencialmente planas y que están preferentemente en la forma de lactama, están unidas por puentes de hidrógeno formando una hélice. Esta forma polimérica que se presenta en estado sólido no puede presentarse en disolución por la misma naturaleza del dímero que forma la piridin-2(1*H*)-ona (Hammes, 1966). Por IR se ha estimado (Castillo, 1994) que el puente de hidrógeno de los dímeros que existen en disolución es más fuerte que el puente de hidrógeno de las hélices del estado sólido.

En general, la sustitución en el anillo de la piridin-2(1*H*)-ona no altera significativamente el desplazamiento del equilibrio tautomérico. Sin embargo, están descritos en la literatura (Elguero, 1976. p. 88) cinco factores que pueden favorecer la lactima, cuatro de ellos de tipo estructural. Algunos de los factores estructurales son la presencia de sustituyentes fuertemente electroattractores en posición alfa al nitrógeno,<sup>19</sup> sustituyentes que puedan estabilizar alguna forma tautomérica por puentes de hidrógeno y anelación con anillos saturados. Respecto a este último factor, se ha encontrado (Spinner, 1971) que un anillo de cinco miembros con un heteroátomo fusionado a las posiciones 5 y 6 del anillo de la piridin-2(1*H*)-ona, aumenta la concentración de la lactima comparado con un anillo de seis miembros (en ambos casos continúa predominando la lactama). En el caso del anillo de cinco miembros, uno de los factores más importantes que explican el desplazamiento del equilibrio a la lactima es la disminución de la tensión en el anillo.

Algunos factores no estructurales que influyen sobre el equilibrio tautomérico son el disolvente y la temperatura. Por ejemplo, en disolventes polares, un aumento en la temperatura disminuye la proporción de la lactama. Lo contrario ocurre en disolventes no polares.

La forma canónica con separación de cargas (Figura 1.4.1.2., estructura **d**) es útil para explicar el carácter aromático de la piridin-2(1*H*)-ona cuya energía de resonancia es de 105 kJ (25.6 kcal/mol) (Acheson, 1981. p. 278; Tieckelmann, 1974. p. 733). Sin embargo, la contribución de esta forma al híbrido de resonancia no es muy alta (precisamente por la separación de cargas) y hay una pérdida de aromaticidad comparada con la lactima (Bodor, 1970). De hecho, se ha calculado (Cook, 1972) que la piridin-2(1*H*)-ona es de 6 a 7 kcal mol<sup>-1</sup> menos aromática que la piridina. No obstante, en estado sólido o en disolución, esta pérdida de energía de resonancia es compensada por las interacciones intermoleculares con la red cristalina o con el disolvente (Pozharskii, 1997. p. 31).

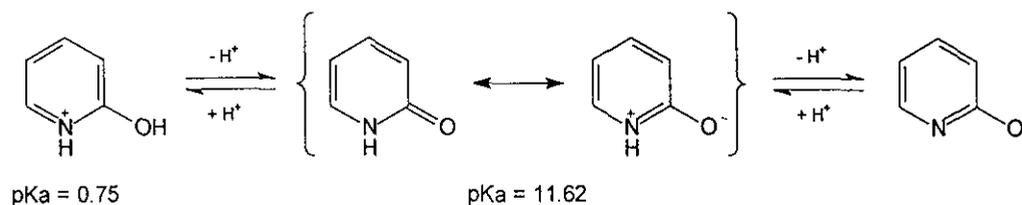
---

<sup>19</sup> Sustituyentes electroattractores incrementan la acidez de NH en la lactama y disminuyen la basicidad del nitrógeno de la lactima. Ambos factores contribuyen a la estabilidad de la lactima (Tieckelmann, 1974. p. 735).

### 1.4.2. Propiedades ácido-base

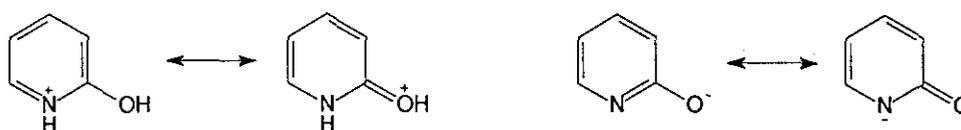
Se encuentra reportado en la literatura (Albert, 1956) que el catión de la piridin-2(1*H*)-ona tiene un pKa de 0.75 y que la forma neutra tiene una pKa de 11.62,<sup>20</sup> lo que implica que este compuesto es tanto una base débil como un ácido débil. Esto se debe a la gran estabilidad por resonancia que tiene la forma neutra (Figura 1.4.2.1.).

Figura 1.4.2.1. Propiedades ácido-base de la piridin-2(1*H*)-ona



Aunque se pueden escribir formas resonantes para el catión y el anión, éstas no contribuyen tanto a la estabilización de estos iones como lo hace el ion dipolo a la estabilización de la forma neutra (comparar las Figuras 1.4.2.2. y 1.4.2.1.).

Figura 1.4.2.2. Estructuras resonantes del catión y anión de la piridin-2(1*H*)-ona



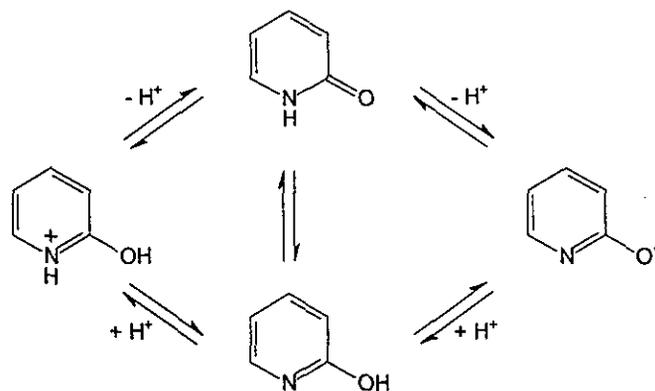
Experimentalmente se han formado sales de la piridin-2(1*H*)-ona con bases como etóxido de sodio o hidróxido de sodio. También se han formado sales con ácido clorhídrico o sulfúrico concentrados (Acheson, 1981. p. 278).

Se espera que sustituyentes alquílicos en las posiciones 5 y 6 del anillo de la piridin-2(1*H*)-ona no modifiquen significativamente los valores de pKa. Sin embargo, no hay datos experimentales que corroboren esta hipótesis.

<sup>20</sup> Estos valores de pKa (en agua a 25 °C) representan la ionización del híbrido esquematizado en la Figura 1.4.2.1. que corresponde a la lactama. Según se ha visto en la sección 1.4.1., la lactama se encuentra en muy baja concentración. No obstante, se ha calculado el pKa de la lactama (9.09), que resulta comparable con el pKa del fenol (9.98) (Albert, 1956). Otro valor de pKa reportado para el catión de la piridin-2(1*H*)-ona es 1.25 (Dean, 1992. p. 8.51).

Considerando el equilibrio tautomérico de las piridin-2(1*H*)-onas y su carácter anfotérico, pueden reaccionar en cualquiera de las cuatro formas de la Figura 1.4.2.3., dependiendo de las condiciones de reacción (Brignell, 1968).

Figura 1.4.2.3. Propiedades ácido-base y tautomérica de la piridin-2(1*H*)-ona

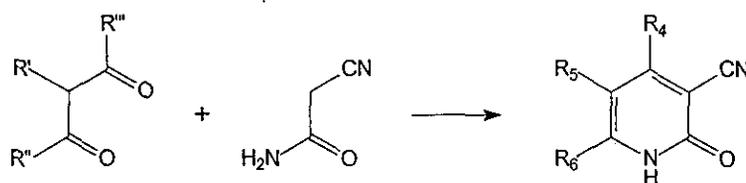


#### 1.4.3. Síntesis de piridin-2(1*H*)-onas 5,6-disustituidas

Los métodos para sintetizar a las piridinonas pueden dividirse en tres categorías generales: (1) cierre de anillo de compuestos alicíclicos, (2) modificación de otros anillos aromáticos y (3) sustitución y eliminación de sustituyentes en la piridina y sus derivados (Meislisch, 1962. p. 510).

Uno de los métodos más convenientes para la síntesis de piridin-2(1*H*)-onas con diferentes sustituyentes en las posiciones 4, 5 y 6 implica condensar compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con ácido cianoacético, su éster, amida o malononitrilo. Con el ácido y el éster se emplea amoniac para proporcionar el nitrógeno. La 2-cianoacetamida es preferida porque suple el uso de amoniac y, en general, da los mejores rendimientos (Figura 1.4.3.1.) (Meislisch, 1962. p. 526). En lugar de 2-cianoacetamida se ha empleado también nitroacetamida (Saari, 1991). Como catalizadores se emplean piperidina, dietilamina y, con menos frecuencia, etóxido de sodio.

Figura 1.4.3.1. Condensación de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con 2-cianoacetamida



$R^1 = R_5$ ;  $R^2 = R_4$ ;  $R^3 = R_6$  (si  $R^1 = OR$ ,  $R_6 = OH$ ) (los subíndices se refieren a las posiciones del anillo de la piridinona)

Los  $\beta$ -cetoaldehídos se han utilizado ampliamente como materias primas (Figura 1.4.3.1.,  $R''' = H$ ). En estos casos el primer ataque es del carbanión sobre el carbono del aldehído. El segundo ataque ocurre sobre el carbono del grupo ceto. En todos los casos el producto es una piridin-2-ona sin sustituir en la posición 4 (Figura 1.4.3.1.,  $R_4 = H$ ) (Meislisch, 1962. p. 531).

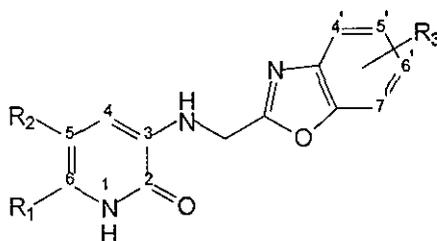
La condensación de  $\beta$ -cetoaldehídos con 2-cianoacetamida ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de piridin-2(1*H*)-onas 5,6-disustituidas. (por ejemplo, Godar, 1960; Sen-Gupta, 1915; Hoffman, 1992; Mariella, 1947; Paine, 1987; Thompson, 1931). También se ha utilizado la estrategia de condensar un  $\beta$ -cetoaldehído con cianoacetato de etilo en disolución alcohólica saturada con amoníaco (Sen-Gupta, 1915).

## 2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la enfermedad del SIDA no se cura. Los fármacos que se utilizan para su tratamiento solamente pueden detener el avance de la enfermedad. Aunque estos fármacos mejoran la calidad e incrementan el tiempo de vida de los pacientes, frecuentemente desarrollan resistencia viral y muchos de ellos tienen efectos secundarios tóxicos. Esto genera la necesidad de continuar investigando compuestos con potencial actividad anti-VIH.

Con el objetivo de incrementar la información sobre los estudios SAR de los derivados de la piridin-2(1*H*)-ona, que son inhibidores potenciales de la TR de VIH-1, y obtener compuestos más activos, se han diseñado (Juárez, 1997) diversos análogos del compuesto L-697,661 modificando los sustituyentes en las posiciones cinco y seis del anillo de la piridin-2(1*H*)-ona y variando los sustituyentes en el anillo del benzoxazol (Figura 2.1.). Estas modificaciones se deben a que, a pesar de que se han hecho estudios SAR haciendo cambios en el anillo de la piridinona, poco se sabe sobre la influencia en la actividad biológica de anillos de cinco o seis átomos de carbono o de un anillo aromático fusionado a las posiciones cinco y seis de la piridinona. Tampoco se tiene información sobre el efecto de dos cloros como sustituyentes en las posiciones cinco y seis del anillo de benzoxazol.

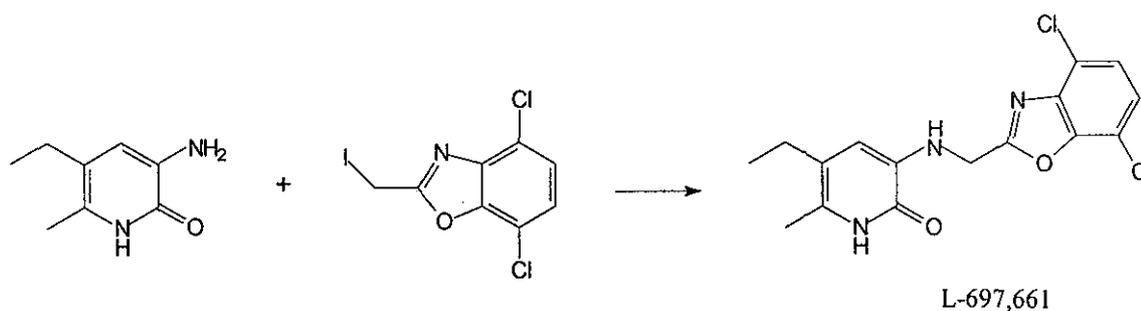
Figura 2.1. Diseño de derivados de análogos de L-697,661



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	5',6'-di-Cl
b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		4',7'-di-Cl
c	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		5',6'-di-Cl
d	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4',7'-di-Cl
e	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		5',6'-di-Cl
f	-CH=CH-CH=CH-		4',7'-di-Cl
g	-CH=CH-CH=CH-		5',6'-di-Cl

La síntesis de derivados de piridin-2(1*H*)-onas que son inhibidores de la TR, está reportada en la literatura (Saari, 1992). Se obtienen por separado los anillos de piridinona y benzoxazol sustituidos. En la última etapa de la síntesis los dos anillos se condensan (Figura 2.2.).

**Figura 2.2.** Condensación de los anillos de piridinona y benzoxazol para obtener a L-697,661

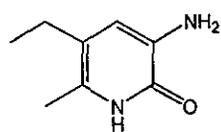


Ya se ha hecho la síntesis de 3-aminoquinolin-2(1*H*)-ona (Juárez-Gordiano, en impresión), precursor de los análogos f y g de la Figura 2.1. En este trabajo se realizó la síntesis de las correspondientes 3-aminopiridin-2(1*H*)-onas precursoras de los análogos a-e. En un trabajo que se realiza en forma paralela se están sintetizando los respectivos benzoxazoles sustituidos. Ambos anillos serán condensados y los análogos de L-697,661 obtenidos (a-g) serán evaluados contra la TR de VIH-1.

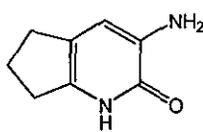
### 3. OBJETIVO

Sintetizar 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (**13**), 3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (**14**) y 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona (**15**) (Figura 3.1). Estos compuestos son precursores de potenciales inhibidores específicos de la transcriptasa reversa de VIH-1. Las diferencias estructurales de las posiciones 5 y 6 de los compuestos a sintetizar incrementarán la información que se tiene sobre las relaciones estructura-actividad de los derivados de piridin-2(1*H*)-onas como agentes antivirales dirigidos a la transcriptasa reversa de VIH-1.

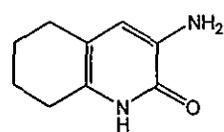
Figura 3.1. 3-aminopiridin-2(1*H*)-onas



3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (**13**).



3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (**14**).



3-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2(1*H*)-ona (**15**).

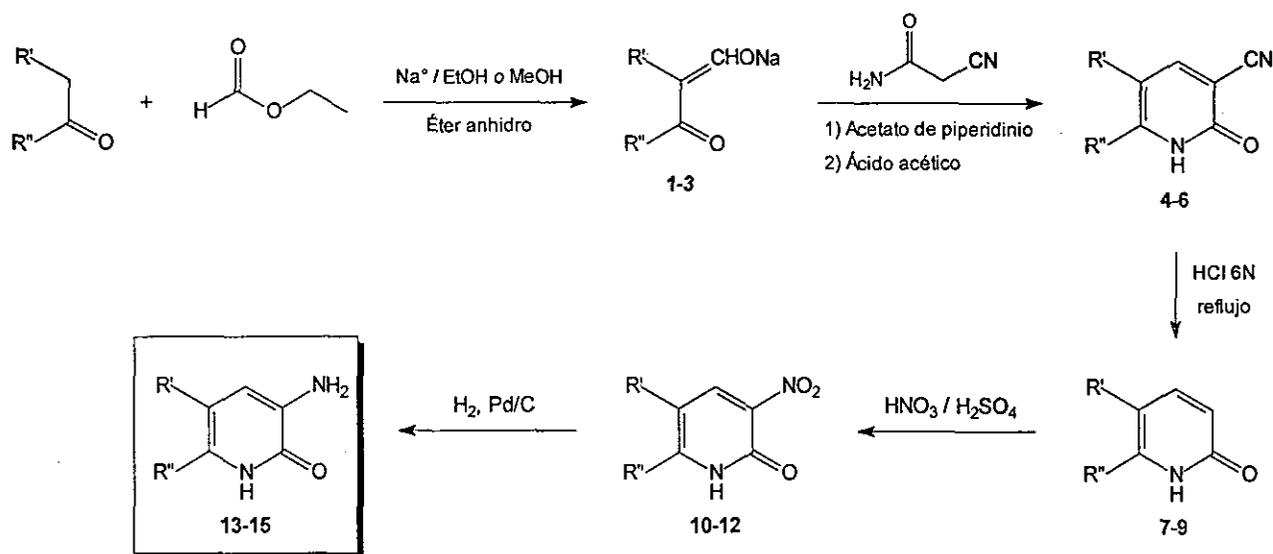
## 4. MÉTODOS DE SÍNTESIS

La síntesis de las 3-aminopiridin-2(1*H*)-onas se hizo de acuerdo a un procedimiento general descrito en la literatura (Hoffman, 1992), con algunas modificaciones experimentales.

La ruta sintética (Figura 4.1.) se inició con la formilación de la 2-pentanona, ciclopentanona y ciclohexanona para dar los correspondientes enolatos de sodio 1-3. La condensación de estas sales con 2-cianoacetamida generó las respectivas 3-cianopiridin-2(1*H*)-onas 4-6. La hidrólisis del nitrilo y subsiguiente descarboxilación produjo las piridin-2(1*H*)-onas 7-9. La nitración de estos intermediarios originó las respectivas 3-nitropiridin-2(1*H*)-onas 10-12. Posterior reducción de los nitrocompuestos generó las 3-aminopiridin-2(1*H*)-onas deseadas 13-15.

En la mayoría de los casos, la 2-cianoacetamida se obtuvo a partir de cianoacetato de etilo e hidróxido de amonio siguiendo un procedimiento reportado en la literatura (Corson, 1941).

Figura 4.1. Ruta sintética de las 3-aminopiridin-2(1*H*)-onas



no.	R'	R''
1, 4, 7, 10, 13	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2, 5, 8, 11, 14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3, 6, 9, 12, 15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síntesis de las 3-aminopiridin-2(1H)-onas y sus intermediarios

En la Tabla 5.1.1. se resumen los resultados de las síntesis.

**Tabla 5.1.1.** 3-Aminopiridin-2(1H)-onas y sus intermediarios

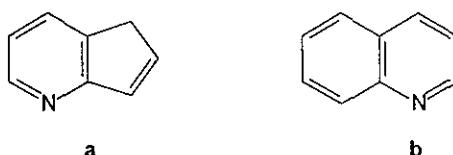
no.	Rendimiento %	pf °C <sup>a</sup>		Recristalización	R <sub>f</sub> <sup>c</sup> (sistema)	Color
		experimental	lit. <sup>b</sup>			
1	52.32	238 d <sup>d</sup>	--	no se recristalizó	0.41 (I)	sólido amarillo claro
2	41.17	197 d <sup>d</sup>	--	no se recristalizó	0.66 (III)	sólido amarillo oscuro
3	56.01	224-227 fd <sup>d</sup>	--	no se recristalizó	0.62 (I)	sólido amarillo claro
4	88.39	246-248 fd	243-244 <sup>b1</sup>	ácido acético	0.38 (IV)	cristales blancos
5	39.10	242-245 fd	243.5-247 <sup>b2</sup>	no se recristalizó	0.38 (IV)	sólido amarillo oscuro
6	76.01	243-246 fd	253.5-254.5 ó 250-257 <sup>b2</sup>	etanol-agua 50:50	0.49 (IV)	cristales amarillo claro
7	94.59	158-159	155-156 <sup>b1</sup>	etanol-agua 50:50	0.41 (IV)	cristales blancos
8	69.85	183-185	187-188 <sup>b3</sup>	agua	0.34 (IV)	cristales amarillo claro
9	54.45	207-208	202-204 <sup>b4</sup>	etanol-agua 50:50	0.52 (III)	cristales blancos
10	68.95	244-246	247-248 <sup>b1</sup>	etanol-agua 50:50	0.37 (IV)	sólido amarillo
11	55.17	160 d	--	metanol	0.34 (IV)	cristales amarillo oscuro
12	72.56	224-226 fd	--	metanol	0.37 (IV)	cristales amarillos
13	91.99	184-186	187-188 <sup>b5</sup>	agua	0.41 (IV)	cristales café claro
14	99.21	190 d	--	agua	0.36 (IV)	cristales café claro
15	98.48	209-212 fd	--	agua	0.31 (IV)	cristales café claro

<sup>a</sup> d = descompone; fd = funde con descomposición. <sup>b1</sup> Dollé, 1997. <sup>b2</sup> Paine, 1987. <sup>b3</sup> Thompson, 1931. <sup>b4</sup> Sen-Gupta, 1915. <sup>b5</sup> Hoffman, 1992. <sup>c</sup> Los sistemas de elución están indicados al principio del capítulo Procedimientos experimentales. <sup>d</sup> Estos puntos de fusión corresponden al producto con trazas de formiato de etilo.

En esta sección (5.1.) se presentan y discuten los resultados de las síntesis de los compuestos **1-15** mencionando solamente las técnicas espectroscópicas y espectrométricas que llevaron a la caracterización de las estructuras. En la siguiente sección se discuten con más detalle los resultados de la caracterización de cada compuesto.

En la presente investigación los compuestos **4-15** son considerados como piridin-2(1*H*)-onas 5,6-disustituidas. Para fines de nomenclatura los compuestos que tienen un anillo de cinco átomos de carbono fusionado con el anillo de la piridinona (**5, 8, 11 y 14**) son considerados por algunos autores (por ejemplo, Freeman, 1973. p. 187; Godar, 1960; Paine, 1987; Thompson, 1931) como derivados de la pirindina. Actualmente la pirindina es nombrada por CAS como ciclopenta[b]piridina (Fox, 2001. p. 113). Por su parte los compuestos que tienen un anillo de seis átomos de carbono fusionado a la piridinona (**6, 9, 12 y 15**) también pueden ser considerados como derivados de la quinolina (Figura 5.1.1).

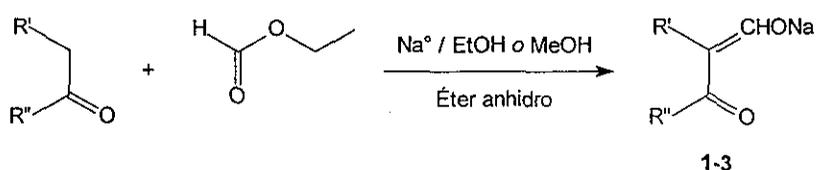
**Figura 5.1.1.** Estructura de la 5*H*-1-pirindina (a) y quinolina (b)



### 5.1.1. Síntesis de los enolatos de sodio (1-3)

Los enolatos de sodio **1-3** se obtuvieron siguiendo el procedimiento de Paine *y col.* (Paine, 1987), con algunas modificaciones. La síntesis consistió en formular la 2-pentanona, ciclopentanona y ciclohexanona utilizando como catalizador etóxido o metóxido de sodio. La base se generó *in situ* haciendo reaccionar sodio metálico con etanol o metanol. Como disolvente se empleó etanol o metanol y éter etílico anhidro. (Figura 5.1.1.1.). El producto precipitó en el medio de reacción separándose por filtración. En el método descrito por Paine se utiliza metóxido de sodio sólido.

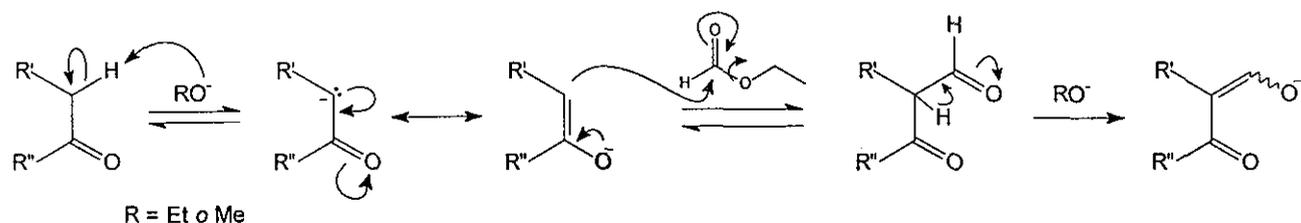
**Figura 5.1.1.1.** Reacción de síntesis de los enolatos de sodio



1: R' = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R'' = CH<sub>3</sub>; 2: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 3: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

La acilación de las cetonas con formiato de etilo, que puede ser considerada como una condensación de Claisen, se lleva a cabo gracias a la acidez de los protones en posición alfa al carbonilo de la cetona y a la alta reactividad del éster. El producto es la sal del enol de un  $\beta$ -cetoaldehído (Davis, 1991. p. 837; House, 1972. p. 747) (Figura 5.1.1.2.).<sup>1</sup> Si se añadiera ácido al producto final de la reacción se obtendría el enol en forma libre (Ainsworth, 1963).

Figura 5.1.1.2. Acilación de la cetona con formiato de etilo

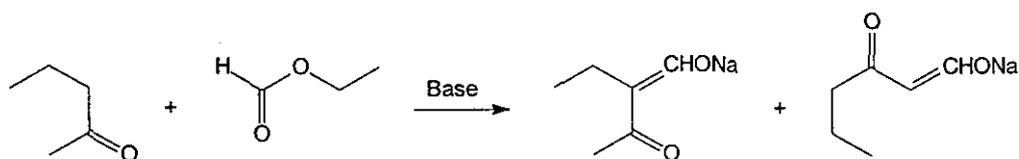


Aunque en el caso de cetonas no simétricas la formación del carbanión en la cetona se produce por el lado menos sustituido (de modo que  $\text{CH}_3$  es más reactivo que  $\text{RCH}_2$  y éste que  $\text{R}_2\text{CH}$ ) (March, 1992, p. 494), es sabido que en varios casos la formilación de cetonas no simétricas lleva a la formación de una mezcla de productos (Mariella, 1947; Royals, 1954). De las cetonas formiladas en la presente investigación sólo la 2-pentanona es no simétrica. El problema de regioselectividad para la obtención de 1 (Figura 5.1.1.3.) se resolvió siguiendo las condiciones de temperatura y cantidad de disolvente reportados (Hoffman, 1992; Paine, 1987; Wai, 1992). De acuerdo a la literatura, la selectividad está dada por la baja temperatura (aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) a la cual se mezclan los reactivos y al uso de una mezcla de éter-etanol anhidros 6:1 como disolvente (Paine, 1987)<sup>2</sup> (en la literatura está descrito que el etanol se emplea para disolver al metóxido de sodio sólido. En las reacciones que se realizaron en esta investigación, el etanol se usó para generar y disolver al sodio metálico. Posteriormente se adicionó éter siguiendo la proporción recomendada. Esta mezcla se enfrió antes de la adición de los reactivos).

<sup>1</sup> El  $\beta$ -cetoaldehído también es referido en la literatura como 2-hidroximetilencetona o  $\alpha$ -formilcetona (Ainsworth, 1963; Davis, 1991. p. 837; House, 1972. p. 747).

<sup>2</sup> En la publicación de Paine y col. se citan las observaciones de Falk y col. que lograron separar un isómero de la formilación de 2-butanona por recristalización de metanol-éter-agua. También se menciona que la baja temperatura puede favorecer la formación del mismo isómero. Paine y col. lograron la formilación selectiva de la 2-butanona aplicando a la reacción las condiciones de la recristalización de Falk y col. Posteriormente, Hoffman y col. y Wai y col. lograron la formilación selectiva de la 2-pentanona aplicando las condiciones de Paine y col. (Hoffman, 1992; Paine, 1987; Wai, 1992).

Figura 5.1.1.3. Posibles productos de la formilación de 2-pentanona



Las síntesis de 1-3 están reportadas en la literatura. Se han obtenido como sales de sodio o en forma libre. En la Tabla 5.1.1.1. se resumen los resultados.

Tabla 5.1.1.1. Síntesis de 1-3 reportadas en la literatura

no.	Forma	Rendimiento %	Catalizador (base)	Referencia
1	Sal de sodio	50 (Hoffman)	Metóxido de sodio sólido	Hoffman, 1992; Wai, 1992
2	Sal de sodio	75	Metóxido de sodio sólido	Paine, 1987
2	Libre	15-20	Sodio metálico	Thompson, 1931
3	Sal de sodio	no reportado	Metóxido de sodio sólido	Paine, 1987
3	Libre	70-74	Sodio metálico o hidruro de sodio	Ainsworth, 1963

En las formilaciones realizadas en esta investigación se obtuvieron los productos esperados según lo indicaron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, EM e IR. La RMN-<sup>1</sup>H fue la técnica más valiosa para caracterizar a las estructuras.

En las tres formilaciones se detectó por RMN-<sup>1</sup>H y en menor grado por IR, la presencia de un subproducto de reacción, formiato de sodio. Este subproducto está reportado que se genera en la formilación de acetona (Lipinski, 1984), 2-butanona y ciclopentanona (Paine, 1987).

Para la síntesis de 1 el rendimiento de la formilación utilizando metóxido de sodio generado *in situ*, en vez de metóxido de sodio sólido, fue similar al reportado en la literatura (Tablas 5.1.1. y 5.1.1.1.). El menor rendimiento con el que se obtuvo 2 comparado con el reportado probablemente se debió a que la mezcla de reacción estaba más diluida de lo conveniente.<sup>3</sup> De hecho, durante la síntesis de 1 se observó que la dilución de la mezcla de reacción [de 3037 mL a 4722 mL (éter+EtOH) / mol cetona]<sup>4</sup> disminuyó el rendimiento de 52% hasta un 18%. Sin embargo, durante

<sup>3</sup> En la publicación de Paine, 1987; no se indica la cantidad de disolvente que se usó para obtener a 2 con 75% de rendimiento.

<sup>4</sup> No todo el alcohol intervino como disolvente de la reacción. Una parte del etanol o metanol que se adicionó reaccionó con el sodio metálico y otra parte disolvió al alcóxido formado. En este caso se hace referencia al alcohol junto con el éter como "disolvente" de la reacción para comparar el estado de dilución del medio.

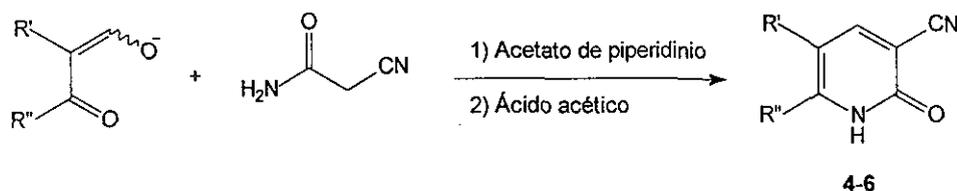
la síntesis de **2** se observó que cuando se utilizó poco disolvente [583 mL (éter+MeOH) / mol cetona] se formó un precipitado tan abundante que resultó muy difícil agitar la mezcla de reacción. Además, el producto que se formó fue extremadamente higroscópico para ser utilizado en la siguiente reacción. Por lo anterior, la optimización de los rendimientos de las síntesis de **1-3** puede iniciarse variando las cantidades de disolvente.

### 5.1.2. Síntesis de las 3-cianopiridin-2(1H)-onas (**4-6**)

Las cianopiridinonas **4-6** se sintetizaron de acuerdo a la metodología descrita por Mariella y *col.* (Mariella, 1947).<sup>5</sup> Se hizo reaccionar el correspondiente enolato de sodio (**1-3**) con 2-cianoacetamida en presencia de acetato de piperidinio acuoso. En la segunda etapa de la reacción se añadió ácido acético (Figura 5.1.2.1.). El producto de condensación precipitó en el medio de reacción separándose por filtración.

La 2-cianoacetamida se sintetizó a partir de cianoacetato de etilo y amoniaco siguiendo un procedimiento descrito en la literatura (se obtuvo con un rendimiento del 61.00% con pf de 120-121°C) (lit. 119-120°C; Corson, 1941).

Figura 5.1.2.1. Reacción de síntesis de las 3-cianopiridin-2(1H)-onas



4: R' = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R'' = CH<sub>3</sub>; 5: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 6: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

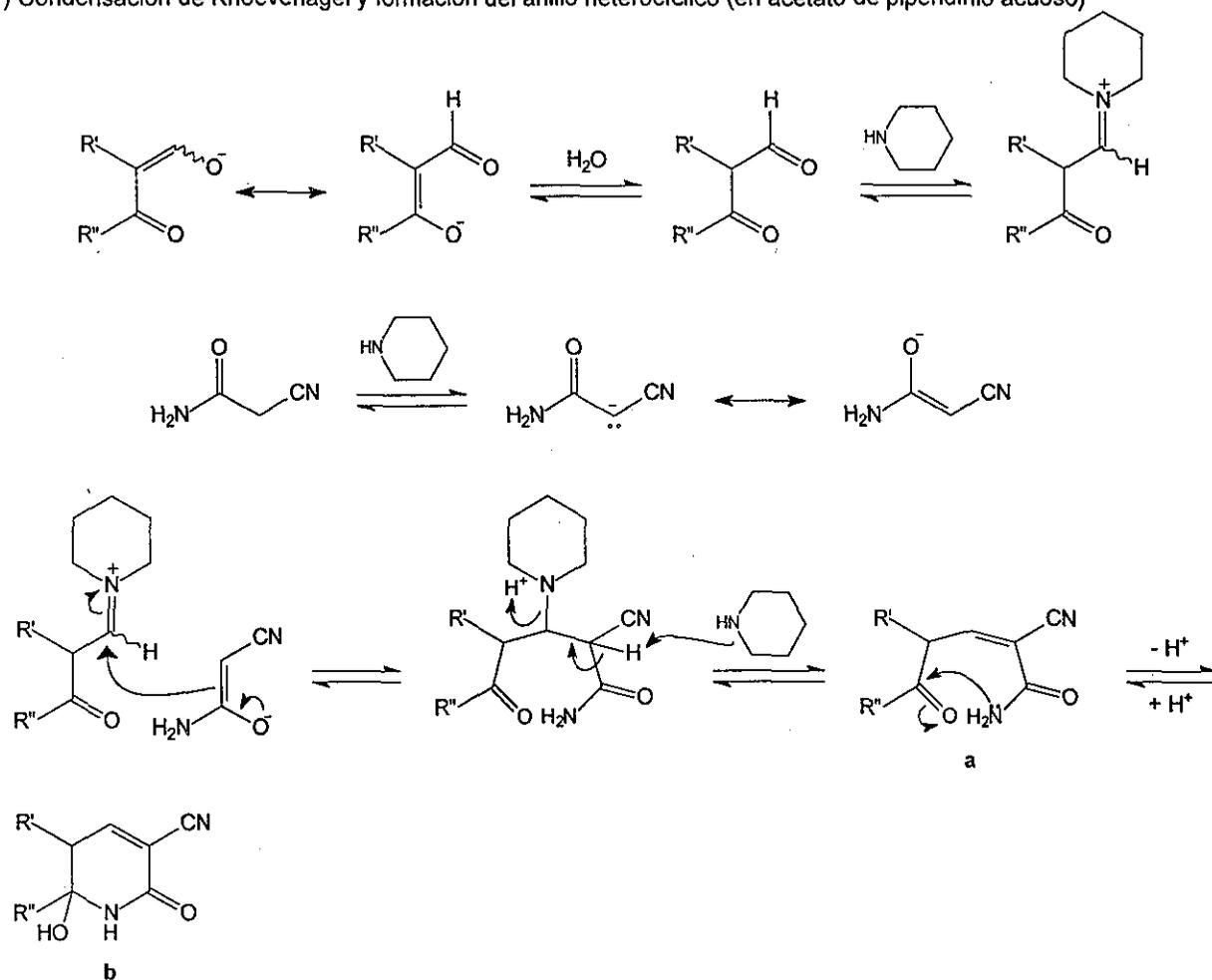
Un posible mecanismo para la formación de **4-6** se ilustra en la Figura 5.1.2.2. (algunos pasos se muestran simplificados). El mecanismo se puede resumir como una condensación de Knoevenagel entre la cianoacetamida y el β-cetoaldehído (Figura 5.1.2.2., estructura **a**) seguida de la ciclación por ataque nucleofílico del par libre de electrones del nitrógeno sobre el grupo carbonilo de la cetona (estructura **b**). La deshidratación de la molécula forma el anillo de la piridin-2(1H)-ona (estructura **c**) (Basu, 1930; Freeman, 1973. p. 206; March, 1992. p. 945). Debido a que el pH

<sup>5</sup> La síntesis de piridin-2(1H)-onas por este método se ha considerado como una variación de la reacción de Hantzsch de obtención de piridinas. En su versión original, la reacción de Hantzsch se realiza condensando un β-ceto éster, un aldehído y amoniaco. La dihidropiridina que se produce se oxida para dar la amina correspondiente (Paquette, 1987. p. 230, 231).

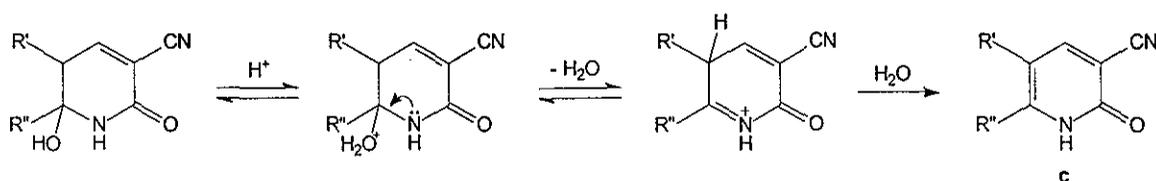
impuesto por el ácido acético en la segunda etapa de la reacción no es lo suficientemente bajo para protonar al oxígeno de la piridin-2(1*H*)-ona (pKa aproximadamente de 0.75),<sup>6</sup> el producto final precipita en el medio de reacción. En la Figura 5.1.2.2. se distinguen los dos pasos típicos de la condensación de Knoevenagel: adición del carbanión (en este caso de la cianoacetamida) seguida de una eliminación (Reeves, 1966. p. 596).

**Figura 5.1.2.2.** Posible mecanismo (simplificado) de formación de las piridinonas 4-6

1) Condensación de Knoevenagel y formación del anillo heterocíclico (en acetato de piperidinio acuoso)



2) Deshidratación del anillo heterocíclico (en medio ácido)



<sup>6</sup> Una discusión más amplia sobre las propiedades ácido-base de la piridin-2(1*H*)-ona está en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.2.

En la síntesis de 4-6 se utilizaron las condiciones clásicas de la condensación de Knoevenagel: un sistema buffer como catalizador formado por una amina secundaria (piperidina, pKa = 11.12) y un ácido débil (ácido acético, pKa = 4.76) (Dean, 1992. p. 8.19 y 8.64). La piperidina no sólo actúa como base substrayendo hidrógenos de la cianoacetamida (los hidrógenos de la cianoacetamida son ácidos por estar en posición alfa a un grupo nitrilo), sino también puede formar un catión iminio con el carbonilo del aldehído haciéndolo más susceptible al ataque del anión de la cianoacetamida (Figura 5.1.2.2.). De esta forma, la sal de la amina (acetato de piperidinio) puede actuar como base para formar el anión de la cianoacetamida y luego como ácido para expulsar a la piperidina (Jones, 1967. p. 206). Está reportado que en las condensaciones de Knoevenagel se obtiene generalmente el producto olefinico formado en el paso de eliminación (Figura 5.1.2.2., estructura a) (Carey, 1990. p. 83; March, 1992.p. 948).

Durante la síntesis de 4-6 se formó un precipitado abundante en la mezcla de reacción antes de añadir ácido acético. Esto hace pensar que en el mismo medio de acetato de piperidinio acuoso se formó la cianopiridinona. La adición del ácido acético en la segunda etapa de la reacción se hizo para incrementar la cantidad de producto final al completar la hidrólisis del intermediario (Figura 5.1.2.2., estructura b). Observaciones similares se han hecho durante la síntesis de otras cianopiridinonas (Barat, 1931).

Las síntesis de 4-6 están reportadas en la literatura (Tabla 5.1.2.1.). Sin embargo, sólo el compuesto 4 se ha empleado en el diseño de fármacos antivirales.

Tabla 5.1.2.1. Síntesis de 4-6 reportadas en la literatura

no.	Rendimiento %	Catalizador (base)	Referencia
4	61 (Dollé) 51 (Hoffman)	Acetato de piperidinio	Dollé, 1997; Hoffman, 1992
5	42 (Paine)	Acetato de piperidinio	Godar, 1957; Godar, 1960; Paine, 1987
6	no indicado	Acetato de piperidinio	Godar, 1957; Godar, 1960; Paine, 1987
6	26-29	Amoniaco	Sen-Gupta, 1915 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 6 fue sintetizado a partir de la forma libre de 3 y cianoacetato de etilo<sup>7</sup>

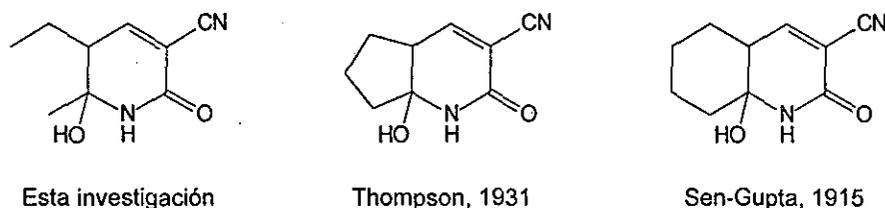
En la presente investigación se obtuvieron las cianopiridinonas esperadas tal como se determinó por RMN-<sup>1</sup>H, EM e IR. Las composiciones elementales, determinadas por EMAR, estuvieron de

<sup>7</sup> El rendimiento que se obtuvo para 6 cuando fue sintetizado a partir de la forma libre del correspondiente  $\beta$ -cetoaldehído fue bajo. Mariella R. P. observó que las condensaciones utilizando las sales de sodio del enolato incrementaban los rendimientos del producto de condensación (Mariella, 1947).

acuerdo con las fórmulas de los compuestos. La espectroscopia de IR fue especialmente valiosa para detectar al grupo nitrilo.

Por CG/EM se identificó que el compuesto **4** contenía trazas del compuesto 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina (Figura 5.1.2.3.), que es un intermediario de la síntesis (Figura 5.1.2.2., estructura **b**). La formación de este intermediario (que no está reportada en la literatura) y la de los intermediarios equivalentes que se han reportado en la síntesis de **5** y **6** (Sen-Gupta, 1915; Thompson, 1931) (Figura 5.1.2.3.), son evidencia del mecanismo de la Figura 5.1.2.2. (Basu, 1930). La presencia de este intermediario como "impureza" no afectó la siguiente reacción de hidrólisis de **4**. De hecho, los intermediarios análogos obtenidos durante la síntesis reportadas de **5** y **6** se han transformado a las correspondientes piridin-2(1*H*)-onas por hidrólisis en medio ácido (Sen-Gupta, 1915; Thompson, 1931). Además, se observó que al purificar una muestra de **4** para su caracterización, lo que aparecía en ccf como una banda con un  $R_f$  menor al producto principal (debida al intermediario) fue eliminada por recristalización en ácido acético.

Figura 5.1.2.3. Intermediarios aislados o caracterizados durante la síntesis de 4-6



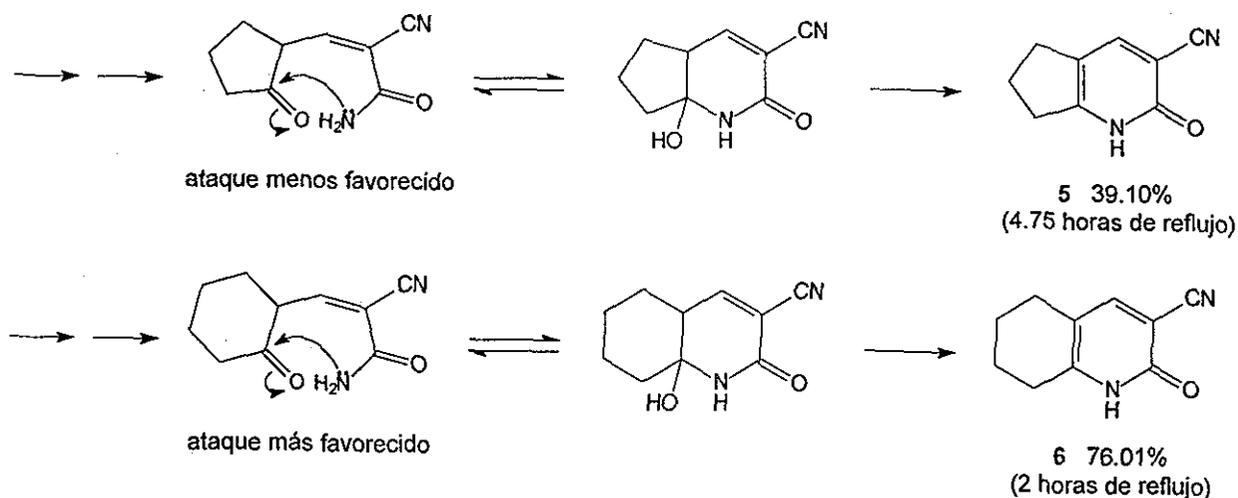
Fue característico de **4-6** que mostraran fluorescencia en ccf cuando fueron visualizados con luz UV. Como se discutirá más adelante, esta propiedad fue importante para evaluar el avance de la reacción cuando estos productos se sometieron a la siguiente reacción.

El rendimiento con el que se obtuvo **4** fue bueno y considerablemente superior al reportado en la literatura (Tablas 5.1.1. y 5.1.2.1.). El rendimiento de **6** también fue bueno. Por su parte, el rendimiento de **5** fue moderado y es parecido al reportado.

El menor rendimiento observado en la síntesis de **5** puede deberse a la menor reactividad que tiene el grupo carbonilo que está sobre un anillo de cinco átomos de carbono comparado con la reactividad del carbonilo de sus análogos. En el mecanismo de reacción, en el paso donde el nitrógeno realiza un ataque nucleofílico sobre el grupo carbonilo, el carbono cambia de hibridación de  $sp^2$  a  $sp^3$  (Figura 5.1.2.2., estructuras **a** y **b**). Este cambio de hibridación es desfavorable para un carbonilo que está sobre un anillo de cinco miembros mientras que es favorable si está sobre un

anillo de seis miembros (Brown, 1954; Eliel, 1994, p. 770). Esta diferencia de reactividad del grupo carbonilo pudo ser la causa de que **5** se obtuviera con un menor rendimiento que **6** en un tiempo mayor de reacción (Figura 5.1.2.4.). Por su parte, **4**, en donde no hay este tipo de restricciones, fue el que mostró el mejor rendimiento de los tres análogos (88.39% con 1.5 horas de reflujo).

**Figura 5.1.2.4.** Hipótesis del efecto de la posición del carbonilo sobre un anillo de cinco y seis átomos de carbono sobre los rendimientos de **5** y **6**

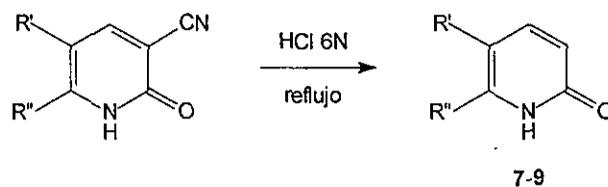


Fue difícil obtener los puntos de fusión de las cianopiridinonas. **5** y **6** mostraron descomposición en un intervalo de temperatura relativamente amplio. Esta misma observación se ha hecho en la síntesis de **6** reportada en la literatura (Paine, 1987; Sen-Gupta, 1915) y en la de otras cianopiridinonas (Mariella, 1963).

### 5.1.3. Síntesis de las piridin-2(1H)-onas (7-9)

Las piridinonas **7-9** se sintetizaron por la hidrólisis del grupo nitrilo y subsiguiente descarboxilación de las correspondientes cianopiridinonas **4-6**. Las dos reacciones se realizaron en un solo paso calentando a reflujo el cianocompuesto en una disolución de ácido clorhídrico 6 N (Figura 5.1.3.1.). El producto final se obtuvo por extracción de la mezcla de reacción previamente llevada a pH básico. Este método de síntesis de piridin-2(1H)-onas sin sustituir en la posición 3 está publicado (por ejemplo, Dollé, 1997; Hoffman, 1992).

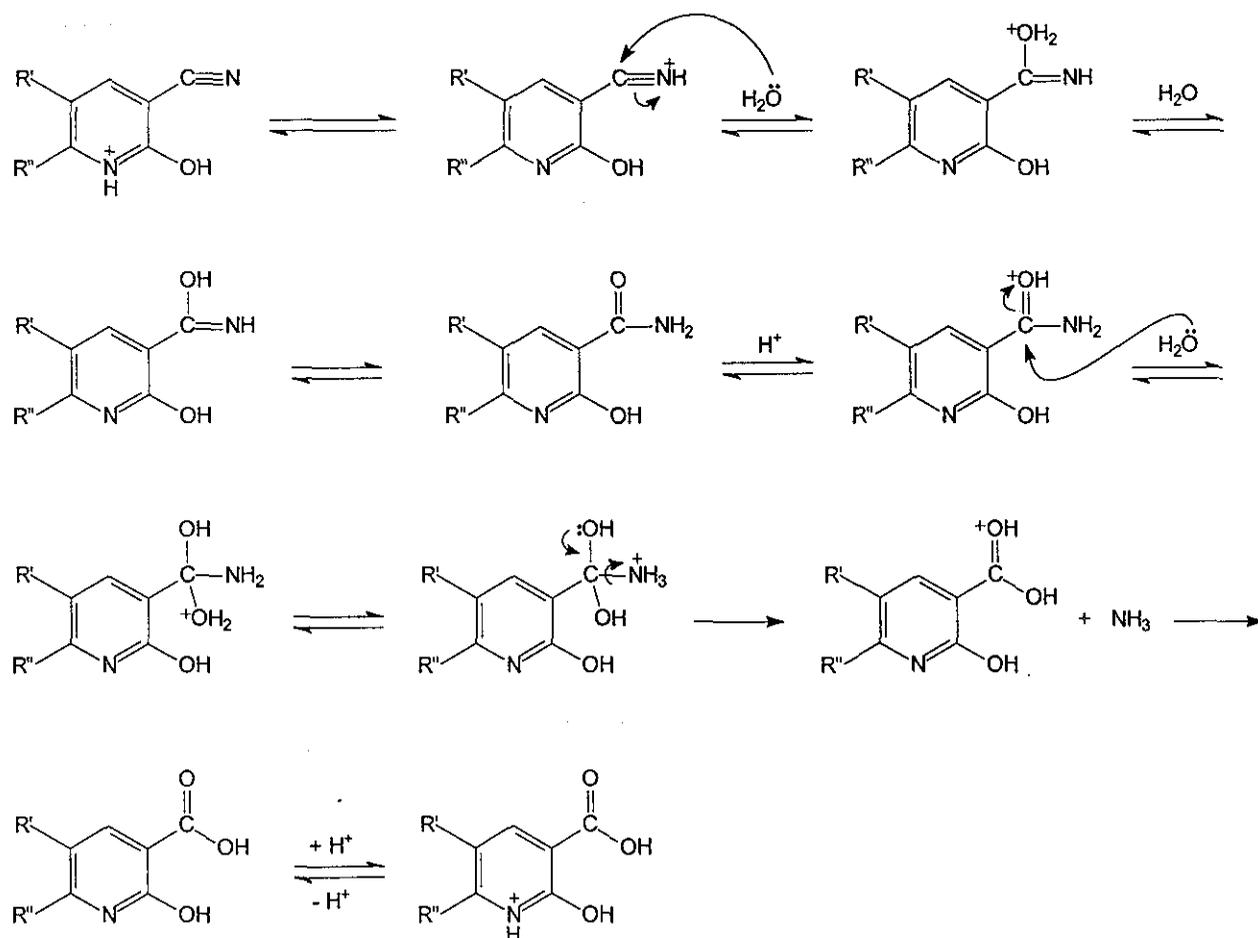
Figura 5.1.3.1. Reacción de síntesis de las piridin-2(1H)-onas



7:  $R' = \text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $R'' = \text{CH}_3$ ; 8:  $R'-R'' = (\text{CH}_2)_3$ ; 9:  $R'-R'' = (\text{CH}_2)_4$

Está bien descrito en la literatura que la hidrólisis del grupo nitrilo origina primero una amida que es hidrolizada a un ácido carboxílico en el mismo medio de reacción (Noller, 1965. p. 275). En la Figura 5.1.3.2. se ilustra el mecanismo de la hidrólisis de las cianopiridinonas en medio ácido.

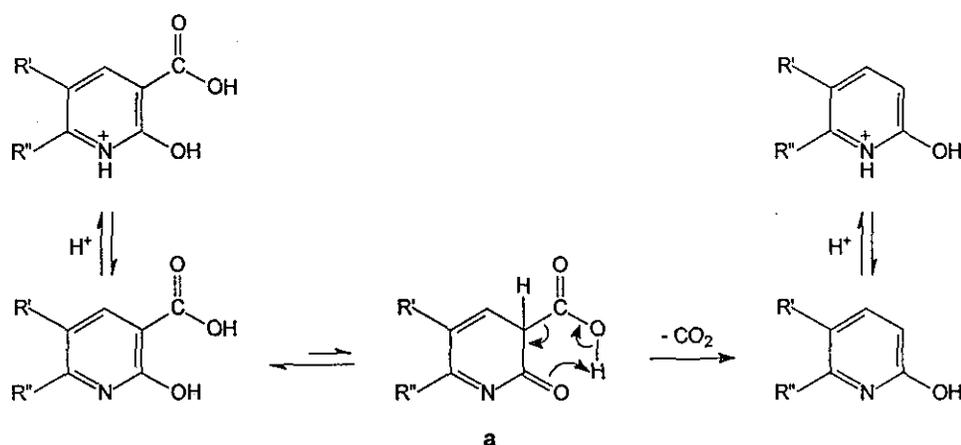
Figura 5.1.3.2. Mecanismo de hidrólisis de las cianopiridinonas (en medio ácido)



Las carboxipiridinonas formadas en la reacción anterior pueden descarboxilarse en el mismo medio de reacción. El proceso es facilitado por la presencia de un potencial grupo ceto en posición

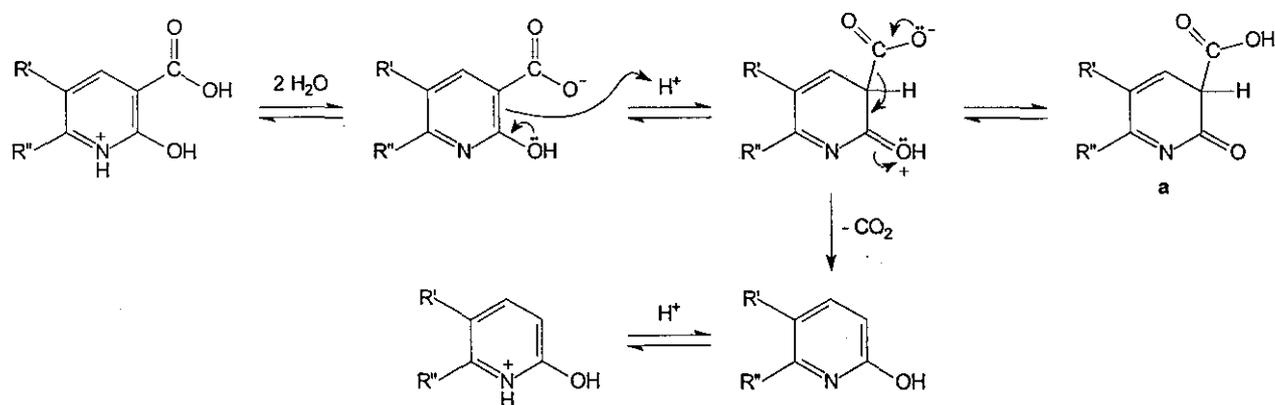
beta al ácido. El mecanismo de pérdida de dióxido de carbono puede ser análogo al mecanismo de descarboxilación de compuestos fenólicos (Brown, 1951; Hendrickson, 1959. p. 536). En los compuestos fenólicos el enol se tautomeriza primero a la forma ceto. Aunque este equilibrio está muy desplazado a la formación del enol, en el tautómero ceto se puede formar el estado de transición de seis miembros que conduce a la descarboxilación en un proceso unimolecular (Swain, 1961). Este mecanismo aplicado a las piridinonas se muestra en la Figura 5.1.3.3.

Figura 5.1.3.3. Descarboxilación de las 3-carboxipiridin-2(1H)-onas en medio ácido (proceso unimolecular)



Otro mecanismo propuesto en la literatura (Schubert, 1953) para la descarboxilación de ácidos tipo fenólicos implica la transferencia de un protón del medio de reacción a la posición *ipso* del anión del ácido carboxílico (Traynham, 1983). La especie que se genera (protonada en la posición *ipso*) es un intermediario cinético y está en muy baja concentración (Huang, 1969). La reacción, que implica un proceso bimolecular, es una sustitución electrofílica en donde el electrófilo es  $H^+$  y el grupo saliente es  $CO_2$  (como consecuencia el ácido está en forma de anión para facilitar la salida del dióxido de carbono). Este mecanismo aplicado a las carboxipiridinonas se ilustra en la Figura 5.1.3.4. (Notar en esta Figura que el medio es suficientemente ácido para protonar al oxígeno de la piridinona: la disolución de ácido clorhídrico 6 N tiene un pH aproximadamente de -0.8.<sup>8</sup> Sin embargo, las moléculas en donde el ácido carboxílico está en forma de anión deben estar también desprotonadas en el anillo de la piridinona que es un ácido más fuerte que el ácido carboxílico. Se ha simplificado el equilibrio ácido-base de los dos protones ácidos con el agua del medio).

<sup>8</sup> Una discusión más amplia sobre las propiedades ácido-base de las piridin-2(1H)-onas se encuentra en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.2.

**Figura 5.1.3.4.** Descarboxilación de las 3-carboxipiridin-2(1*H*)-onas en medio ácido (proceso bimolecular)

De acuerdo a la literatura (Brown, 1951; Schubert, 1953), ambos mecanismos podrían estar ocurriendo al mismo tiempo en la descarboxilación de ácidos fenólicos. De hecho, se hace notar que en ambos se llega a un intermediario con una misma estructura. Esto puede verse también en el caso de las piridinonas de esta investigación. Los dos mecanismos, unimolecular y bimolecular, coinciden en un mismo intermediario (estructura **a** de las Figuras 5.1.3.3. y 5.1.3.4.). Notar que en ambos mecanismos la formación de este intermediario es el paso lento de la reacción.

La síntesis de 7-9 están reportadas en la literatura. Solamente 7 se ha obtenido por un método igual al utilizado en esta investigación. En la síntesis reportada de 8 y 9 el cianocompuesto primero fue calentado a 120-130 °C en ácido clorhídrico para realizar la hidrólisis del nitrilo. Posteriormente el tubo sellado en donde se hizo la reacción, se calentó a 150-160 °C para efectuar la descarboxilación. Para la obtención de 9 también se ha propuesto fundir el ácido carboxílico y detener el calentamiento hasta que no se desprenda CO<sub>2</sub>. Este último método ha sido empleado en la descarboxilación de ácidos *o*- y *p*- hidroxibenzoicos (Hendrickson, 1959. p. 536). En la Tabla 5.1.3.1. se resumen los resultados reportados en la literatura.

**Tabla 5.1.3.1.** Síntesis de 7-9 reportadas en la literatura

no.	Rendimiento %	Condiciones	Referencia
7	88	HCl 6 <i>N</i> , reflujo	Dollé, 1997
8	92	en HCl a 120-130 °C, después a 150-160 °C <sup>a</sup>	Thompson, 1931
9	no indicado	en HCl a 120-130 °C, después a 150-160 °C <sup>a</sup> o fundir el ácido hasta que cese la evolución de CO <sub>2</sub>	Sen-Gupta, 1915

<sup>a</sup> Se realizó en tubo sellado

En las hidrólisis y descarboxilaciones realizadas en esta investigación se obtuvieron las piridinonas esperadas de acuerdo a los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, EM e IR. Las composiciones elementales, determinadas por EMAR, estuvieron de acuerdo con las fórmulas de los compuestos. La RMN-<sup>1</sup>H, apoyada por IR, fue muy valiosa para confirmar la ausencia del nitrilo.

A diferencia de las cianopiridinonas (4-6), 7-9 no mostraron fluorescencia en ccf cuando fueron visualizados con luz UV. Esto fue valioso para evaluar el avance de las reacciones y distinguir fácilmente en la placa cromatográfica la materia prima del producto final (el  $R_f$  de ambos productos fue muy parecido en los sistemas de elusión empleados).

De las reacciones implicadas en la ruta sintética de las 3-aminopiridin-2(1H)-onas, la hidrólisis y descarboxilación de los cianocompuestos fue la más difícil en cuanto a establecer el tiempo más adecuado de la reacción.

La síntesis de 9 fue la primera que se realizó de los tres compuestos. El primer producto que se aisló de la mezcla de reacción se identificó por RMN-<sup>1</sup>H e IR como el ácido carboxílico intermediario. Este producto mostró en ccf un  $R_f$  mucho menor al cianocompuesto (su gran polaridad impidió que se analizara por impacto electrónico en EM). También fue característico de este compuesto que precipitó como un sólido blanco al neutralizar la mezcla de reacción y que se disolvió nuevamente al llevar la mezcla a pH básico. Esto se debió evidentemente a las propiedades ácido-base del grupo ácido carboxílico. La obtención de este ácido (3-carboxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2(1H)-ona) está reportada en la literatura (Sen-Gupta, 1915). Sin embargo, no está publicada su caracterización espectroscópica.

Con las observaciones anteriores se pudo concluir que el tiempo de la primera reacción (20 horas) no había sido suficiente para obtener el producto descarboxilado. Al prolongar el tiempo de reflujo (48 horas) se observó en la placa cromatográfica que, en lugar de la banda con un  $R_f$  muy pequeño, había una banda con un  $R_f$  ligeramente inferior a la materia prima y que no mostraba fluorescencia. Con los análisis espectroscópicos y espectrométrico descritos anteriormente se concluyó que esta banda correspondía al producto esperado. A diferencia del ácido carboxílico intermediario, cuando la mezcla de reacción se llevó a pH básico el precipitado formado en la neutralización no se volvió a disolver. Finalmente la síntesis de 9 se efectuó con un tiempo de reflujo de 5 días obteniéndose un rendimiento moderado. Muy probablemente si se incrementara el tiempo de reflujo mejoraría el rendimiento.

La síntesis de 9 también se realizó sometiendo a la materia prima (6) a 48 horas de reflujo en una disolución de ácido sulfúrico 8.94 M. El producto obtenido se caracterizó por RMN-<sup>1</sup>H e IR

resultando ser idéntico al que se aisló de la hidrólisis y descarboxilación en ácido clorhídrico 6 *N*. Debido a que el rendimiento empleando ácido sulfúrico fue menor, las subsecuentes reacciones se realizaron en ácido clorhídrico.

La piridinona 7 se sintetizó con el mismo tiempo de reflujo que se empleó para obtener a 9 (5 días). Sin embargo, el rendimiento fue mucho mejor (cuantitativo). Estas observaciones fueron diferentes a las reportadas en la literatura (Dollé, 1997) que indican que se obtuvo a 7 con un rendimiento del 88% en un tiempo de reflujo de 2 días. Tanto en la síntesis de 7 como en la de 9 se identificó por ccf que la materia prima se hidrolizó al ácido carboxílico dentro de las primeras 24 horas de reacción. La descarboxilación fue la que prolongó el tiempo de reflujo.

A diferencia del tiempo de reflujo prolongado que se usó en la síntesis de 7 y 9, 8 se obtuvo con un rendimiento aceptable en un tiempo de reflujo de 1 día. No se detectó el ácido carboxílico por ccf.

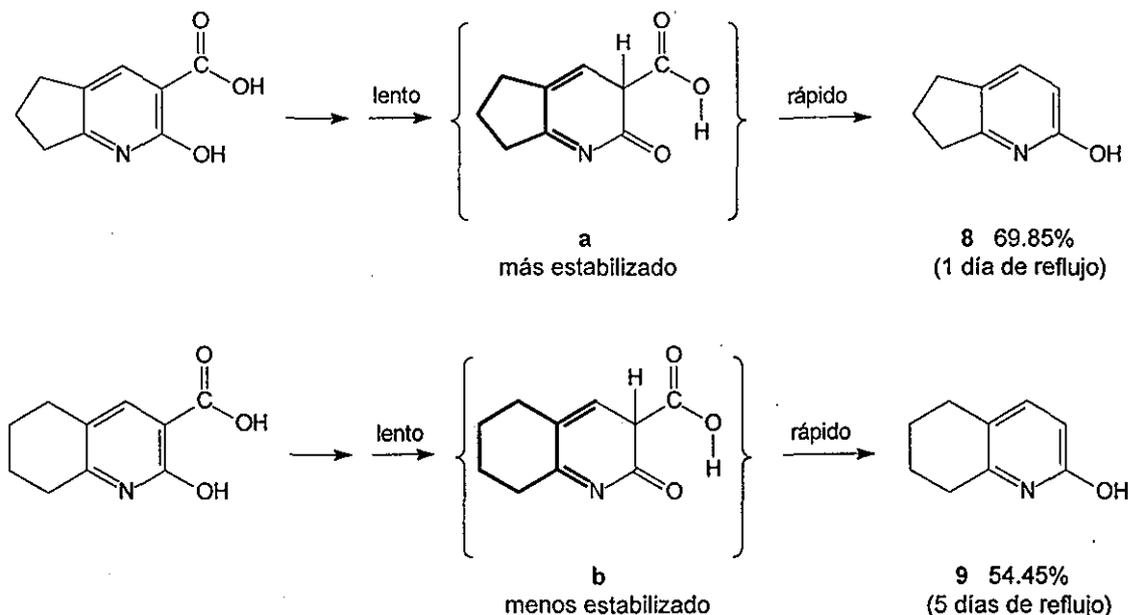
La variación observada en los tiempos de reflujo con los rendimientos obtenidos de los diferentes análogos 7-9 pareciera indicar que hay una relación entre el patrón de sustitución en las posiciones 5 y 6 del anillo de la piridin-2(1*H*)-ona<sup>9</sup> con la facilidad con la que se efectúa la reacción de descarboxilación (los tiempos de reflujo pueden asociarse a la reacción de descarboxilación ya que, según se discutió en la síntesis de 7 y 9, fue más difícil que la hidrólisis del nitrilo).

Está descrito en la literatura que dobles enlaces exo estabilizan a un anillo de cinco átomos de carbono y desestabilizan a un anillo de seis (Brown, 1954). Si se comparan los intermediarios de la descarboxilación para obtener 8 y 9, formados ya sea por el mecanismo unimolecular, bimolecular o ambos (Figura 5.1.3.5., estructuras a y b, respectivamente), se observa que los dobles enlaces exocíclicos estabilizan al intermediario de 8 mientras que desestabilizan al intermediario de 9. Esto está de acuerdo con los tiempos de reflujo y rendimientos observados (Figura 5.1.3.5.). La desestabilización del intermediario de 9 también puede relacionarse con la observación de que 7, en donde su intermediario no está desfavorecido por dobles enlaces exocíclicos, se obtuvo con un excelente rendimiento en el mismo tiempo de reflujo que 9. De esto sigue que se pudiera incrementar el rendimiento de 9 prolongando el tiempo de descarboxilación más de cinco días.

---

<sup>9</sup> Está publicado que la hidrólisis y descarboxilación del análogo 3-ciano-5-*n*-butil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona se realizó bajo las mismas condiciones (HCl 6 *N*) durante tres días obteniéndose un rendimiento del 68% (Hoffman, 1992).

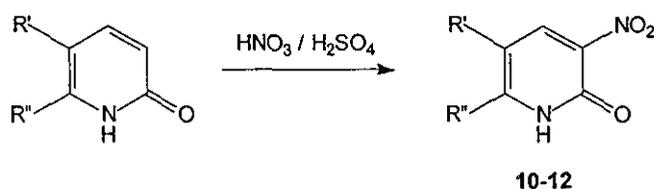
**Figura 5.1.3.5.** Hipótesis del efecto del doble enlace exocíclico a un anillo de cinco y seis átomos de carbono sobre los tiempos de reflujo y rendimientos de **8** y **9**



Fue interesante comparar el efecto del doble enlace exocíclico a los anillos de cinco y seis átomos de carbono sobre los rendimientos de las reacciones de descarboxilación y condensación con 2-cianoactamida (sección 5.1.2.). Mientras que en la reacción de condensación el doble enlace (como carbonilo) desfavoreció el rendimiento del análogo con cinco carbonos, en la descarboxilación lo favoreció. El efecto fue opuesto sobre el análogo de seis carbonos (comparar Figuras 5.1.2.4. y 5.1.3.5.). Estas observaciones pueden atribuirse a que en el caso de la reacción de condensación el doble enlace interviene en la estabilidad del *reactivo* de lo que es un paso lento de reacción (Figura 5.1.2.4.). En la descarboxilación, el doble enlace exocíclico participa en la estabilidad del *producto* de un paso lento (Figura 5.1.3.5.).

#### 5.1.4. Síntesis de las 3-nitropiridin-2(1H)-onas (**10-12**)

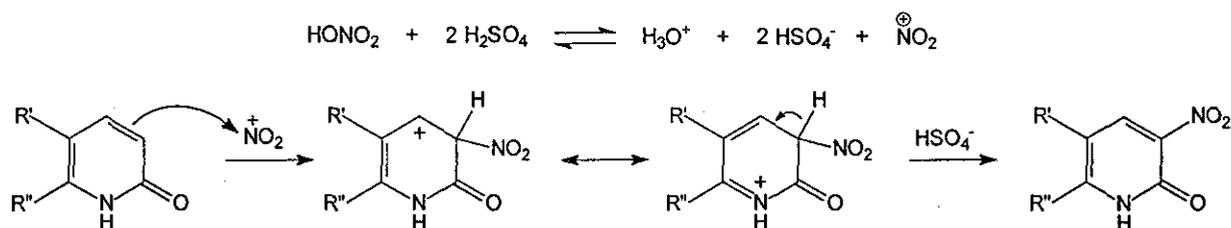
Las nitropiridinonas **10-12** se obtuvieron por nitración de las correspondientes piridinonas **7-9** con ácido sulfúrico y nítrico concentrados a baja temperatura (Figura 5.1.4.1.). En la mayoría de los casos el producto se obtuvo por extracción de la mezcla de reacción aunque en ocasiones precipitó separándose por filtración. Los tres productos se obtuvieron como sólidos amarillos. Las condiciones de reacción fueron las mismas a las reportadas en la literatura para la nitración de **7** (Dollé, 1997).

**Figura 5.1.4.1.** Reacción de síntesis de las 3-nitropiridin-2(1*H*)-onas

**10:** R' = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R'' = CH<sub>3</sub>; **11:** R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; **12:** R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

En las piridin-2(1*H*)-onas las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo carbonilo son las favorecidas para la sustitución electrofílica (Meislich, 1962. p. 666; Scriven, 1984. p. 191).<sup>10</sup> En el caso de 7-9 solamente la posición *orto* es susceptible ya que la posición *para* está bloqueada por un sustituyente.

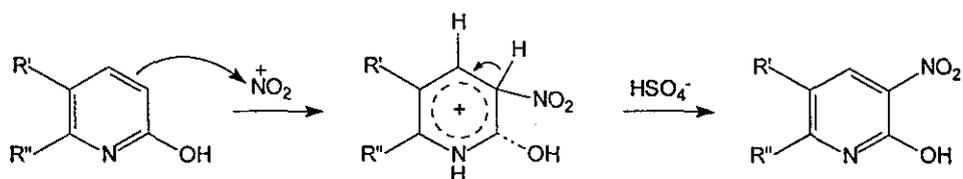
Está descrito en la literatura (Brignell, 1968; Scriven, 1984. p. 191) que la nitración de las 2-piridinonas (N-H y N-metiladas) puede ocurrir sobre la proporción pequeña de base libre que hay en un medio tan fuertemente ácido como ácido sulfúrico 85-98% (en esta investigación la concentración del ácido fue aproximadamente 97%). También se ha propuesto (Abramovitch, 1966. p. 254; Brignell, 1968) que la nitración sucede sobre el tautómero lactama. Considerando estas propuestas se esquematiza el mecanismo de nitración de 7-9 en la Figura 5.1.4.2.

**Figura 5.1.4.2.** Mecanismo de nitración de las piridinonas 7-9

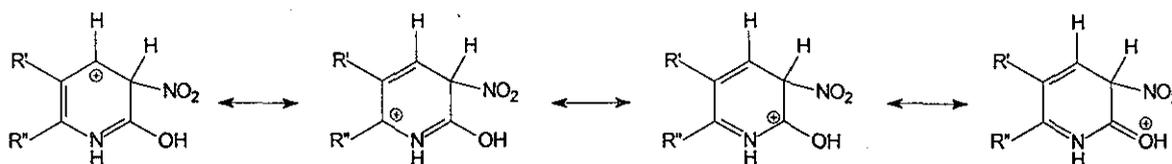
Un mecanismo alternativo que se puede proponer para la nitración sobre la lactama se muestra en la Figura 5.1.4.3. El mecanismo es el del ion arenio que está ampliamente descrito en la literatura para la nitración de compuestos aromáticos (March, 1992. p. 502; Morrison, 1990. p. 498). Notar como el grupo hidroxilo participa en la estabilización del intermediario.

<sup>10</sup> Una discusión más amplia sobre la estructura, aromaticidad y distribución electrónica de la piridin-2(1*H*)-ona en donde se justifica la orientación de la sustitución electrofílica se da en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.1.

Figura 5.1.4.3. Hipótesis del mecanismo de nitración sobre la lactima de 7-9



Intermediarios de Wheland (ion arenio) formado durante la nitración de 7-9



Se sintetizaron las nitropiridinonas esperadas según lo indicaron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, EM e IR. Las composiciones elementales, determinadas por EMAR, estuvieron de acuerdo con las fórmulas de los compuestos. El punto de fusión de 10, cuya síntesis ya se ha hecho, coincidió con el reportado (Dollé, 1997).

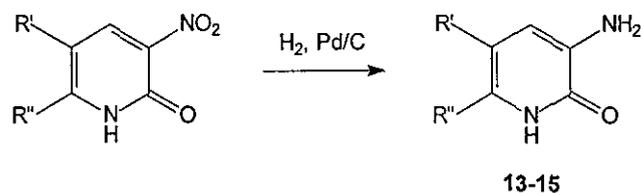
Los rendimientos de las síntesis fueron de moderados a buenos. Se observó que los rendimientos de las reacciones fueron independientes de los tiempos de reacción investigados (5 - 90 minutos).

### 5.1.5. Síntesis de las 3-aminopiridin-2(1H)-onas (13-15)

La obtención de las aminopiridinonas 13-15 se efectuó por reducción catalítica del correspondiente nitrocompuesto 10-12 a una temperatura aproximadamente de 30-40 °C (Figura 5.1.5.1). Como catalizador se empleó paladio sobre carbono al 5%. El producto se obtuvo como sólido al evaporar el disolvente de la mezcla de reacción. Condiciones similares de reducción han sido empleadas anteriormente para sintetizar a 13 (Hoffman, 1992).

Bajo las condiciones empleadas en esta investigación el anillo de la piridin-2(1H)-ona no es reducido a 2-piperidona. Para que esto ocurra se necesitan temperaturas y presiones más altas (por ejemplo, 150 °C y 100 atm) (Tieckelmann, 1974, p. 795; Meislich, 1962, p. 657).

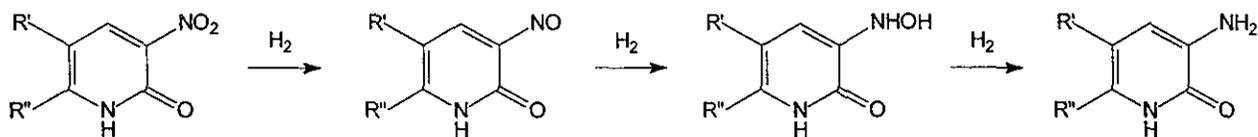
Figura 5.1.5.1. Reacción de síntesis de las 3-aminopiridin-2(1H)-onas



13: R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R'' = CH<sub>3</sub>; 14: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 15: R'-R'' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

El mecanismo de la reducción catalítica del grupo nitro no está bien entendido. Lo que se sabe es que la reacción procede como se muestra en la Figura 5.1.5.2. (Freifelder, 1978. p. 26).

Figura 5.1.5.2. Intermediarios de la reducción del grupo nitro a amino



Se obtuvieron los tres aminocompuestos esperados según lo indicaron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, EM e IR. RMN-<sup>1</sup>H e IR fueron técnicas muy valiosas para identificar la presencia del grupo amino. Las composiciones elementales, determinadas por EMAR, estuvieron de acuerdo con las fórmulas de los compuestos. Por ccf se comprobó que estos compuestos son estables al menos durante un mes aún si son almacenados a temperatura ambiente (sin embargo, para asegurar la integridad de los productos, éstos se almacenaron en atmósfera de nitrógeno aproximadamente a 0 °C).

Solamente la síntesis de **13** está reportada en la literatura (Hoffman, 1992) en donde se obtuvo con un rendimiento del 91%. En esta investigación se obtuvo con un rendimiento similar. Al igual que **13**, **14** y **15** se obtuvieron con rendimientos cuantitativos.

En la síntesis de **13-15**, así como en la de las piridinonas **5-12**, no se observaron productos secundarios de reacción. En ccf se detectó solamente un producto fácilmente purificable por recristalización del disolvente indicado en la Tabla 5.1.1. Como se mencionó anteriormente, solamente en el caso de **4** se observó una banda adicional significativa que no afectó la siguiente reacción. Sin embargo, en una muestra de **4** que se purificó, esta impureza se eliminó fácilmente por recristalización en ácido acético.

#### 5.1.6. Síntesis de las 3-nitropiridin-2(1H)-onas (**10-12**) por condensación de nitroacetamida con los enolatos de sodio (**1-3**)

Se ha reportado (Saari, 1991) que **10** puede obtenerse por condensación de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (**1**) con nitroacetamida. Esta ruta sintética se intentó para la obtención de los nitrocompuestos **10-12**. Los resultados no fueron exitosos debido a que no se logró obtener la nitroacetamida.

La nitroacetamida se intentó preparar siguiendo un procedimiento descrito en la literatura (Brownstein, 1958) a partir de nitroacetato de etilo<sup>11</sup> y amoníaco. De la mezcla de reacción se obtuvo una mezcla compleja según lo indicó la ccf. Las bandas más intensas de la cromatoplaca se separaron por placa preparativa pero ninguna mostró ser el producto esperado.

Actualmente se está evaluando otra estrategia para obtener la nitroacetamida. Consiste en hacer reaccionar la yodoacetamida con nitrito de sodio o de plata. Una reacción análoga se ha hecho para obtener nitroacetato de etilo a partir de yodoacetato de etilo (Kornblum, 1962).

---

<sup>11</sup> El nitroacetato de etilo puede obtenerse de Aldrich o prepararse por un procedimiento reportado en la literatura (por ejemplo, ver Juárez, 1997. p. 31, 73 para la síntesis de nitroacetato de metilo).

## 5.2. Caracterización de los productos

## 5.2.1. Resonancia magnética protónica

En la Tabla 5.2.1.1. se muestran los resultados de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H.

Tabla 5.2.1.1. Resultados de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>no.</b>	<b>R</b>	<b>no.</b>	<b>R</b>	<b>no.</b>	<b>R</b>
			4	CN	5	CN	6	CN
			7	H	8	H	9	H
			10	NO <sub>2</sub>	11	NO <sub>2</sub>	12	NO <sub>2</sub>
			13	NH <sub>2</sub>	14	NH <sub>2</sub>	15	NH <sub>2</sub>

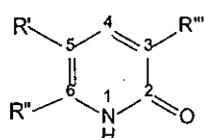
no.	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ :	Figura
1	0.72 (t, <i>J</i> = 7.35 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.87 (s, 3H, H-4), 2.02 (q, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 8.99 (s, 1H, H-1) ppm	7.4.1.a.
2	1.55 (quint, <i>J</i> = 7.28 Hz, 2H, H-4) 1.87 (t, <i>J</i> = 7.80 Hz, 2H, H-3), 2.24 (t, <i>J</i> = 6.90 Hz, 2H, H-5), 8.83 (s, 1H, CHONa) ppm	7.4.6.a.
3	1.43 (quint, <i>J</i> = 5.40 Hz, 2H, H-4), 1.52 (quint, <i>J</i> = 5.40 Hz, 2H, H-5), 1.86 (t, <i>J</i> = 6.45 Hz, 2H, H-3), 2.07 (t, <i>J</i> = 6.15 Hz, 2H, H-6), 9.19 (sa, 1H, CHONa) ppm	7.4.11.a.
4	1.02 (t, <i>J</i> = 7.20 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.24 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.33 (q, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.94 (s, 1H, H-4), 12.37 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.2.a.
5	2.02 (quint, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, H-6), 2.63 (t, <i>J</i> = 7.35 Hz, 2H, H-5), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, H-7), 7.99 (s, 1H, H-4), 12.74 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.7.a.
6	1.65 (m, 4H, H-6,7), 2.40 (t, <i>J</i> = 5.70 Hz, 2H, H-5), 2.54 (t, <i>J</i> = 5.85 Hz, 2H, H-8), 7.86 (s, 1H, H-4), 12.27 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.12.a.
7	1.00 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.13 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.29 (q, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 6.10 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1H, H-3), 7.24 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1H, H-4), 11.45 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.3.a.
8	1.99 (quint, <i>J</i> = 7.43 Hz, 2H, H-6), 2.59 (t, <i>J</i> = 7.20 Hz, 2H, H-5), 2.68 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, H-7), 6.07 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1H, H-3), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1H, H-4), 11.67 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.8.a.
9	1.63 (m, 4H, H-6,7), 2.35 (t, <i>J</i> = 5.10 Hz, 2H, H-5), 2.43 (t, <i>J</i> = 5.25 Hz, 2H, H-8), 6.08 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1H, H-3), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1H, H-4), 11.31 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.13.a.
10	1.07 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.31 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.42 (q, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 8.31 (s, 1H, H-4), 12.69 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.4.a.
11	2.05 (quint, <i>J</i> = 7.58 Hz, 2H, H-6), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 2H, H-5), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.65 Hz, 2H, H-7), 8.37 (s, 1H, H-4), 13.05 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.9.a.

Tabla 5.2.1.1. (continuación)

no.	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ :	Figura
12	1.69 (m, 4H, H-6,7), 2.50 (t, $J = 5.25$ Hz, 2H, H-5), 2.60 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-4), 12.58 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.14.a.
13	0.99 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.01 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.21 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.70 (sa, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.32 (s, 1H, H-4), 11.13 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.5.a.
14	1.93 (quint, $J = 7.35$ Hz, 2H, H-6), 2.52 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H, H-5), 2.58 (t, $J = 7.50$ Hz, 2H, H-7), 4.76 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.39 (s, 1H, H-4), 11.48 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.10.a.
15	1.60 (m, 4H, H-6,7), 2.28 (t, $J = 6.00$ Hz, 2H, H-5), 2.33 (t, $J = 6.30$ Hz, 2H, H-8), 4.72 (sa, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.18 (s, 1H, H-4), 11.07 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.15.a.

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H correspondieron a las estructuras asignadas de los compuestos sintetizados. Los espectros de 4-7, 10 y 13 estuvieron de acuerdo con los reportados en la literatura (Dollé, 1997; Hoffman, 1992; Paine, 1987).

En la siguiente discusión sobre la caracterización de los compuestos por RMN-<sup>1</sup>H se hará referencia a los anillos de las piridin-2(1H)-onas de la siguiente manera:



R' y R'' son los sustituyentes en las posiciones 5 y 6, respectivamente, del anillo de la piridin-2(1H)-ona. R''' es el sustituyente en la posición 3. Notar que en la Tabla 5.2.1.1. los carbonos numerados 5 y 6 para 5, 8, 11, 14 y para 6, 9, 12 y 15 se refieren a los carbonos de los sustituyentes R' y R''.

#### Caracterización de los anillos de las piridin-2(1H)-onas de 4-15

Los espectros de las piridin-2(1H)-onas que están sustituidas en la posición 3 (4-6 y 10-15) mostraron una señal simple entre 6.18 y 8.37 ppm que se asignó al protón de la posición 4 del anillo (H-4). Las piridinonas sin sustituyente en la posición 3 (R''' = H) (7-9) mostraron la señal anterior como una señal doble ( $J = 9.30$  Hz) y una señal doble adicional entre 6.07 y 6.37 ppm, con la misma constante de acoplamiento, que se asignó al protón de la posición 3 (H-3). Las magnitudes de estos desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento coinciden con los reportados en la literatura para los protones del anillo de las piridin-2(1H)-onas (Aksnes, 1972; Batterham, 1982. p. 48) e indican que el anillo tiene carácter aromático (Katritzky, 1985. p. 32).<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Una discusión más amplia sobre la aromaticidad, equilibrio tautomérico y formación de dímeros de la piridin-2(1H)-ona se encuentra en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.1.

Todas las piridinonas mostraron una señal simple ancha entre 11.07 y 13.09 ppm y que presentó intercambio con agua deuterada. Se asignó al hidrógeno que está sobre el nitrógeno de la lactama (NH-1). Esta asignación está discutida en la literatura (Cox, 1969) en donde se concluye que es evidencia espectroscópica de que la piridin-2(1*H*)-ona se encuentra preferentemente en la forma del tautómero lactama.<sup>13</sup> Además, el desplazamiento de este protón a campo bajo indica que las moléculas están formando puentes de hidrógeno muy fuertes (Aksnes, 1972; Coburn, 1968). Se ha propuesto (Aksnes, 1972) que en disolución de cloroformo, las moléculas de piridin-2(1*H*)-ona están formando dímeros unidos por puentes de hidrógeno similares a los que forma en estado cristalino y en disolución acuosa neutra.<sup>14</sup> Sin embargo, cuando el disolvente es dimetilsulfóxido, que es fuertemente aceptor de protones, éste rompe los dímeros del soluto y forma nuevos puentes de hidrógeno con el hidrógeno de la lactama.

El espectro de **9** también se corrió en cloroformo mostrando las siguientes señales: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.77 (m, 4H, H-6,7), 2.48 (t,  $J = 5.25$  Hz, 2H, H-5), 2.69 (t,  $J = 5.70$  Hz, 2H, H-8), 6.37 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H, H-3), 7.19 (d,  $J = 9.30$  Hz, 1H, H-4), 13.09 (sa, 1H, NH-1) ppm. Fue interesante observar como el desplazamiento de NH-1 depende del disolvente: 11.31 ppm en dimetilsulfóxido y 13.09 ppm en cloroformo. Estos desplazamientos coinciden con los reportados (Coburn, 1968) para NH-1 de la piridin-2(1*H*)-ona-<sup>15</sup>N (11.47 ppm en dimetilsulfóxido y 13.60 ppm en cloroformo).

Las observaciones para NH-1 en los espectros de las piridinonas estuvieron de acuerdo con las características de las señales de hidrógenos unidos al átomo de nitrógeno en los espectros de RMN-<sup>1</sup>H. Está bien documentado en la literatura (Macomber, 1988. p. 67) que este tipo de protones pueden presentar enlaces por puente de hidrógeno e intercambian con agua deuterada. Las señales se observan más anchas de lo normal y sus desplazamientos dependen mucho, entre otras cosas, de la naturaleza del disolvente.

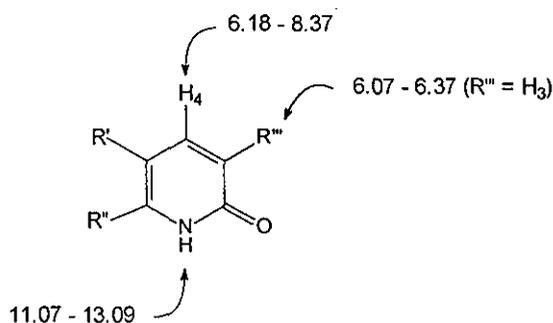
En la Figura 5.2.1.1. se resumen los desplazamientos químicos de los protones del anillo de la piridinona de 4-15.

---

<sup>13</sup> *idem*

<sup>14</sup> *idem*

**Figura 5.2.1.1.** Desplazamientos químicos (en ppm) de los protones del anillo de la piridinona de 4-15



#### *Caracterización del sustituyente R''' de 13-15*

El grupo amino de 13-15 fue fácilmente caracterizado al observarse en los espectros una señal simple, en dos casos ancha, entre 4.70 y 4.76 ppm que integró para dos protones y que intercambió con agua deuterada.

#### *Caracterización de los sustituyentes R' y R'' de 4-15*

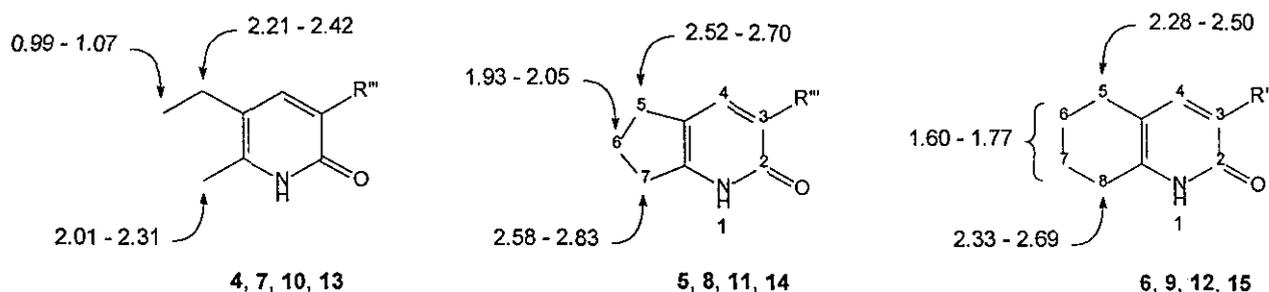
Los sustituyentes R' y R'' de 4, 7, 10 y 13 se caracterizaron como un grupo etilo y metilo, respectivamente. Para el etilo se observó una señal triple ( $J = 7.50$  Hz) que integró para tres protones, y una señal cuádruple con la misma constante de acoplamiento que integró para dos protones. Para el metilo se observó una señal simple que integró para tres protones.

En el caso de 5, 8, 11 y 14, R' y R'' se identificaron como un anillo hidrocarbonado de cinco miembros fusionado a la piridinona. Esto por la presencia de una señal quintuple ( $J = 7.47$  Hz en promedio) que integró para dos protones, y dos señales triples ( $J = 7.31$  y  $7.54$  Hz en promedio) que integraron para dos protones cada una.

R' y R'' de 6, 9, 12 y 15 se asignaron a un anillo hidrocarbonado de seis miembros fusionado a la piridinona. Esta asignación se debió a la presencia de una señal múltiple que integró para cuatro protones, y dos señales triples ( $J = 5.51$  y  $5.81$  Hz en promedio) que integraron, cada una, para dos protones.

En la Figura 5.2.1.2. se resumen los desplazamientos químicos de los protones en R' y R'' de 4-15. En todos los casos los desplazamientos se encuentran en la región de los protones alifáticos (Pretsch, 1980. p. 4) lo cual está de acuerdo con las asignaciones.

Figura 5.2.1.2. Desplazamientos químicos (en ppm) de los protones en los sustituyentes R' y R'' de 4-15



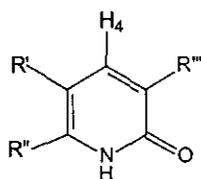
#### Efecto del sustituyente R''' en los desplazamientos químicos de los protones de 4-15

En 4-15 los desplazamientos químicos de los protones del anillo de la piridinona y de los protones en los sustituyentes R' y R'' estuvieron influenciados por el carácter electroattractor o electrodonador del sustituyente R'''.

En la Tabla 5.2.1.2. se tabulan, para compuestos con los mismos sustituyentes R' y R'', las diferencias de los desplazamientos químicos de los protones del anillo de la piridinona ( $\Delta\delta$  H-4 y  $\Delta\delta$  NH-1) cuando la molécula está sustituida (R''' = CN, NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>) con los desplazamientos cuando no está sustituida (R''' = H). Valores de  $\Delta\delta$  positivos significan que R''' desplazó la señal a campo bajo (respecto al desplazamiento cuando R''' = H) mientras que  $\Delta\delta$  negativos significan que la desplazó a campo alto. En esta Tabla se observa que los grupos nitro y nitrilo desplazaron las señales a campo bajo mostrando los mayores desplazamientos el grupo nitro. Por el contrario, el grupo amino desplazó las señales a campo alto. Los desplazamientos a campo bajo se explican por las características electroattractoras, tanto por efecto inductivo (- I) como resonante (- M) de los grupos nitrilo y nitro.<sup>15</sup> Las señales que se desplazaron a campo alto son debidas al efecto resonante de electrodonación (+ M) del grupo amino.<sup>16</sup>

<sup>15</sup> En el compuesto 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2(1H)-ona, este mismo efecto estuvo dado por el carácter electroattractor del sustituyente carboxilo que desplazó la señal de NH-1 a 13.05 ppm y la señal de H-4 a 8.50 ppm (ver la asignación completa de RMN-<sup>1</sup>H de este compuesto en el capítulo de Procedimientos Experimentales, sección 7.4.13.).

<sup>16</sup> El grupo amino es electroattractor por efecto inductivo (- I) pero electrodonador por efecto resonante, también llamado mesomérico (+ M). En estos experimentos de RMN-<sup>1</sup>H predominó su efecto resonante. Este efecto lo puede llevar a cabo porque está directamente unido a un sistema insaturado (March, 1992. p. 273, 274).

**Tabla 5.2.1.2.** Desplazamientos de los protones del anillo de la piridinona (H-4 y NH-1) debidos a R''' (en ppm)<sup>a</sup>

no.	R'	R''	R'''	$\Delta\delta$ H-4	$\Delta\delta$ NH-1
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	0.70	0.92
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0.00	0.00
10	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	1.07	1.24
13	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	-0.92	-0.32
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CN	0.68	1.07
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	0.00	0.00
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		NO <sub>2</sub>	1.06	1.38
14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		NH <sub>2</sub>	-0.92	-0.19
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		CN	0.73	0.96
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	0.00	0.00
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		NO <sub>2</sub>	1.12	1.27
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		NH <sub>2</sub>	-0.95	-0.24

<sup>a</sup> Datos calculados con los de la Tabla 5.2.1.1.

En la Tabla 5.2.1.2. se encuentra también que los grupos electroattractores desplazaron ligeramente más a NH-1 que a H-4. Sin embargo, el grupo electrodonador desplazó considerablemente más a H-4 que a NH-1 (de hecho, el efecto sobre NH-1 fue el más pequeño de los observados:  $< |0.35|$  ppm). Estas observaciones se resumen en la Tabla 5.2.1.3.

**Tabla 5.2.1.3.** Promedios de los desplazamientos debidas a R''' (en ppm)<sup>a</sup>

R'''	$\overline{\Delta\delta}$ H-4	$\overline{\Delta\delta}$ NH-1
NO <sub>2</sub>	1.08	1.30
CN	0.70	0.98
NH <sub>2</sub>	-0.93	-0.25

<sup>a</sup> Datos calculados con los de la Tabla 5.2.1.2.

Estas observaciones pueden explicarse por el efecto resonante de los sustituyentes. Los efectos - *M* y + *M* pueden visualizarse escribiendo estructuras resonantes para cada caso (Figuras 5.2.1.3. y

5.2.1.4. El efecto - *M* se ejemplifica con el grupo nitro). Las estructuras resonantes sólo se escriben para entender los datos de la Tabla 5.2.1.3. Formalmente, en el efecto resonante no hay donación o atracción de electrones como tal (March, 1992, p. 274).

Figura 5.2.1.3. Estructuras resonantes con sustituyentes - *M*

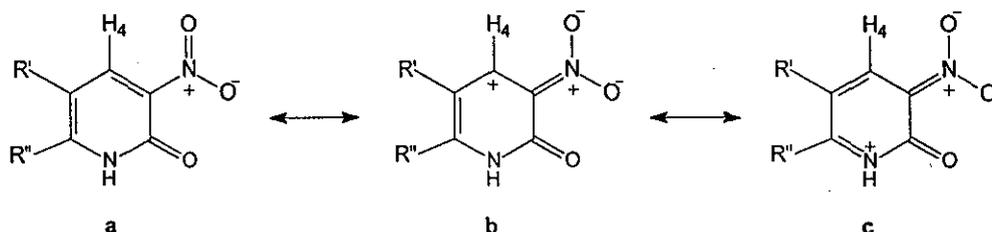
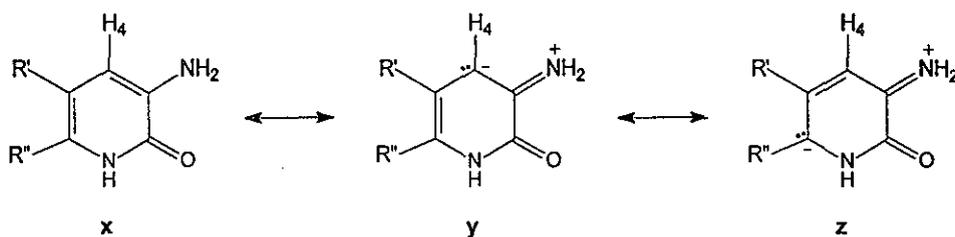


Figura 5.2.1.4. Estructuras resonantes con sustituyentes + *M*



La estructura **b** de la Figura 5.2.1.3. explica el efecto de desprotección electrónica del grupo electroattractor sobre H-4 y la estructura **c** el efecto sobre NH-1. Como en la estructura **c** las cargas positivas están más separadas que en **b**, **c** tendría mayor contribución al híbrido de resonancia. Por esta razón, el desplazamiento a campo bajo es ligeramente mayor en NH-1.

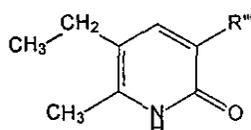
La estructura **y** de la Figura 5.2.1.4. explica el efecto de protección electrónica que tiene el grupo amino sobre H-4. En la estructura **z** se aprecia como el efecto de protección electrónica sobre NH-1 no es tan directo como en H-4. Por esta razón, el grupo amino desplaza muy poco a NH-1 a campo alto.

Es interesante comparar las estructuras **b**, **c** e **y** de las Figuras anteriores. En general, se podría decir en los casos en los que se puede escribir una estructura resonante en donde se genere una carga, ya sea positiva o negativa, sobre un átomo al que esté unido un protón, ese protón se va a desplazar aproximadamente 1 ppm. Esta generalización está de acuerdo con la observación de que en la estructura **z** no se está generando una carga sobre el átomo de nitrógeno y el desplazamiento sobre este protón es considerablemente menor a 1 ppm.

Los desplazamientos químicos de los protones en los sustituyentes R' y R'' también estuvieron influenciados, aunque en menor grado, por el carácter electroattractor o electrodonador de R'''. En

las Tablas 5.2.1.4. - 5.2.1.6. se tabulan las diferencias de los desplazamientos químicos de estos protones cuando la molécula está sustituida ( $R''' = \text{CN}, \text{NO}_2$  o  $\text{NH}_2$ ) con los desplazamientos cuando no está sustituida ( $R''' = \text{H}$ ). A semejanza de la Tabla 5.2.1.2., valores de  $\Delta\delta$  positivos significan que  $R'''$  desplazó la señal a campo bajo (respecto al desplazamiento cuando  $R''' = \text{H}$ ) mientras que  $\Delta\delta$  negativos significan que la desplazó a campo alto.

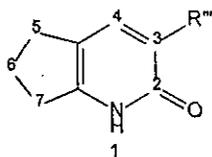
**Tabla 5.2.1.4.** Desplazamientos de los protones en los sustituyentes  $R'$  y  $R''$  de 4, 7, 10 y 13 debidos a  $R'''$  (en ppm)<sup>a</sup>



no.	$R'''$	$\Delta\delta \text{ CH}_3$	$\Delta\delta \text{ CH}_2\text{CH}_2$	$\Delta\delta \text{ CH}_3\text{CH}_2$
4	CN	0.11	0.02	0.04
7	H	0.00	0.00	0.00
10	$\text{NO}_2$	0.18	0.07	0.13
13	$\text{NH}_2$	-0.12	-0.01	-0.08

<sup>a</sup> Datos calculados con los de la Tabla 5.2.1.1.

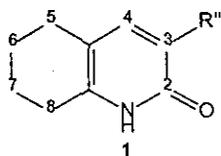
**Tabla 5.2.1.5.** Desplazamientos de los protones en los sustituyentes  $R'$  y  $R''$  de 5, 8, 11 y 14 debidos a  $R'''$  (en ppm)<sup>a</sup>



no.	$R'''$	$\Delta\delta \text{ H-5}$	$\Delta\delta \text{ H-6}$	$\Delta\delta \text{ H-7}$
5	CN	0.04	0.03	0.11
8	H	0.00	0.00	0.00
11	$\text{NO}_2$	0.11	0.06	0.15
14	$\text{NH}_2$	-0.07	-0.06	-0.10

<sup>a</sup> Datos calculados con los de la Tabla 5.2.1.1.

**Tabla 5.2.1.6.** Desplazamientos de los protones en los sustituyentes R' y R'' de 6, 9, 12 y 15 debidos a R''' (en ppm)<sup>a</sup>



no.	R'''	$\Delta\delta$ H-5	$\Delta\delta$ H-6,7	$\Delta\delta$ H-8
6	CN	0.05	0.02	0.11
9	H	0.00	0.00	0.00
12	NO <sub>2</sub>	0.15	0.06	0.17
15	NH <sub>2</sub>	-0.07	-0.03	-0.10

<sup>a</sup>Datos calculados con los de la Tabla 5.2.1.1.

A semejanza del efecto de R''' sobre los desplazamientos de los protones NH-1 y H-4 discutidos anteriormente, en las Tablas 5.2.1.4. - 5.2.1.6. se observa que los grupos nitro y nitrilo desplazaron las señales de los protones en los sustituyentes R' y R'' a campo bajo. El grupo amino las desplazó a campo alto. Como era de esperarse, entre mayor es la distancia del protón al anillo de la piridinona, el efecto del desplazamiento fue menor. Aunque en todos los casos la magnitud del desplazamiento fue pequeña, fue sistemática.

Debido a que la distancia es grande entre los protones de estos sustituyentes y el grupo R''' (cinco enlaces de distancia como mínimo), se pudiera pensar que el efecto resonante de R''' predomina sobre el inductivo. El hecho de que R''' esté actuando con un efecto preferentemente resonante puede explicar porqué, de todos los protones de los sustituyentes R' y R'', los que muestran el mayor efecto de desplazamiento, ya sea a campo alto o bajo, son los que están sobre el carbono unido directamente a la posición 6 del anillo de la piridinona (CH<sub>3</sub> para 4, 7, 10 y 13; H-7 para 5, 8, 11 y 14 y H-8 para 6, 9, 12 y 15). Este carbono ocupa una posición *para* relativa a R''' (se pueden visualizar estructuras resonantes en donde una carga positiva o negativa se encuentre sobre el carbono 6 del anillo de la piridinona en forma semejante a las Figuras 5.2.1.3. y 5.2.1.4.).

Es notable la reproducibilidad del efecto del desplazamiento del nitrilo. En los tres análogos desplazó en 0.11 ppm a los protones del carbono unido al carbono 6 del anillo de la piridinona y en 0.04 - 0.05 ppm a los protones del carbono unido al carbono 5 del anillo.

### Caracterización de los enolatos de sodio (1-3)

Los compuestos **1-3** mostraron una señal simple entre 8.83 y 9.19 ppm que integró para un protón. Se asignó el protón del aldehído. Asignaciones similares se encuentran reportadas (Paine, 1987) para la sal de sodio de 2-metil-3-oxobutanal y la sal de sodio de 2-metil-3-oxopentanal.

La presencia de un grupo etilo en la estructura de **1** fue revelada por la presencia de una señal triple ( $J = 7.35$  Hz) que integró para tres protones, y una señal cuádruple ( $J = 7.20$  Hz) que integró para dos protones. El grupo metilo fue identificado por la presencia de una señal simple que integró para tres protones. Estas observaciones, aunadas a la ausencia de señales en el espectro que indicaran la presencia de un grupo propilo (debidas a la sal de sodio de 3-oxohexanal que pudo haberse formado en la formilación de la 2-pentanona) (Figura 5.1.1.3.), confirmaron que se obtuvo regioselectivamente el producto deseado.

El espectro de **2**, a semejanza de los espectros de **5**, **8**, **11** y **14**, mostró una señal quintuple ( $J = 7.28$  Hz) que integró para dos protones, y dos señales triples ( $J = 7.80$  y  $6.90$  Hz) que integraron, cada una, para dos protones. Estos compuestos tienen en común un anillo de cinco átomos de carbono.

En el espectro de **3** se observaron dos señales quintuples distorsionadas ( $J = 5.40$  Hz) y dos señales triples ( $J = 6.45$  y  $6.15$  Hz). Cada señal integró para dos protones. Estas señales fueron semejantes a las de los espectros de los compuestos **6**, **9**, **12** y **15**. Todos tienen en común un anillo de seis átomos de carbono (en **6**, **9**, **12** y **15** las dos señales quintuples se observaron como una señal múltiple).

En los espectros de las tres sales de sodio, especialmente en los espectros de los compuestos **2** y **3**, se observó una señal en aproximadamente 8.4 ppm. Esta señal corresponde al formiato de sodio que se formó como subproducto de la reacción. La formación de este subproducto en reacciones de formilación de cetonas y su presencia en los espectros de RMN-<sup>1</sup>H del producto final está reportada en la literatura (Lipinski, 1984; Paine, 1987).

## 5.2.2. Espectrometría de masas

En las Tablas 5.2.2.1. y 5.2.2.2. se dan los resultados de los espectros de EM. En la segunda Tabla se incluyen los resultados de EMAR de 4-15 mediante la cual se determinó su composición elemental.

Tabla 5.2.2.1. Resultados de los espectros de EM (FAB) de 1-3

no.	Fórmula	Masa exacta	(FAB) $m/z$	Figura
1	$C_6H_9NaO_2$	136.0500	159 ( $M+Na$ ), 295 ( $2M+Na$ )	7.4.1.b.
2	$C_6H_7NaO_2$	134.0344	157 ( $M+Na$ ), 291 ( $2M+Na$ )	7.4.6.b.
3	$C_7H_9NaO_2$	148.0500	171 ( $M+Na$ ), 319 ( $2M+Na$ )	7.4.11.b.

Tabla 5.2.2.2. Resultados de EMAR y espectros de EM (IE) de 4-15

no.	Masa exacta		(IE) $m/z$	Figura
	Calculada para	Medida		
4	$C_9H_{10}N_2O$ : 162.0793	162.0804	162 (35%, $M^+$ ), 147 (100, $M-CH_3$ ), 119 (9, $M-CH_3-CO$ )	7.4.2.b.
5	$C_9H_8N_2O$ : 160.0637	160.0645	160 (92%, $M^+$ ), 159 (100, $M-H$ ), 131 (14, $M-CO-H$ ), 132 (9 <sup>a</sup> , $M-CO$ )	7.4.7.b.
6	$C_{10}H_{10}N_2O$ : 174.0793	174.0811	174 (100%, $M^+$ ), 146 (80, $M-C_2H_4$ ), 173 (31, $M-H$ ), 118 (12, $M-C_2H_4-CO$ )	7.4.12.b.
7	$C_8H_{11}NO$ : 137.0841	137.0869	137 (43%, $M^+$ ), 122 (100, $M-CH_3$ ), 94 (13, $M-CH_3-CO$ )	7.4.3.b.
8	$C_8H_9NO$ : 135.0684	135.0683	135 (100%, $M^+$ ), 134 (88, $M-H$ ), 106 (54, $M-CO-H$ ), 107 (36 <sup>a</sup> , $M-CO$ )	7.4.8.b.
9	$C_9H_{11}NO$ : 149.0841	149.0871	149 (100%, $M^+$ ), 121 (68, $M-C_2H_4$ ), 148 (32, $M-H$ ), 93 (31, $M-C_2H_4-CO$ )	7.4.13.b.
10	$C_8H_{10}N_2O_3$ : 182.0691	182.0704	182 (79%, $M^+$ ), 167 (100, $M-CH_3$ ), 93 (23, $M-NO_2-CO-CH_3$ ), 124 (8, $M-NO-CO$ )	7.4.4.b.
11	$C_8H_8N_2O_3$ : 180.0535	180.0544	180 (100%, $M^+$ ), 122 (60, $M-NO-CO$ ), 134 (11, $M-NO_2$ ), 179 (9, $M-H$ )	7.4.9.b.
12	$C_9H_{10}N_2O_3$ : 194.0691	194.0715	194 (100%, $M^+$ ), 136 (37, $M-NO-CO$ ), 166 (18, $M-C_2H_4$ ), 164 (14, $M-NO$ ), 148 (13, $M-NO_2$ )	7.4.14.b.

<sup>a</sup> Parte de esta abundancia relativa corresponde al fragmento que tiene una unidad menos de  $m/z$  con  $^{13}C$ .

Tabla 5.2.2.2. (continuación)

no.	Masa exacta		(IE) $m/z$	Figura
	Calculada para	Medida		
13	$C_8H_{12}N_2O$ : 152.0950	152.0972	152 (93%, $M^+$ ), 137 (100, $M-CH_3$ ), 109 (25, $M-CH_3-CO$ )	7.4.5.b.
14	$C_8H_{10}N_2O$ : 150.0793	150.0813	150 (100%, $M^+$ ), 149 (60, $M-H$ ), 121 (31, $M-CO-H$ ), 122 (12 <sup>a</sup> , $M-CO$ )	7.4.10.b.
15	$C_9H_{12}N_2O$ : 164.0950	164.0965	164 (100%, $M^+$ ), 136 (54, $M-C_2H_4$ ), 108 (20, $M-C_2H_4-CO$ ), 163 (17, $M-H$ )	7.4.15.b.

<sup>a</sup> Parte de esta abundancia relativa corresponde al fragmento que tiene una unidad menos de  $m/z$  con  $^{13}C$ .

En la Tabla 5.2.2.2. se observa que las masas exactas de los iones moleculares que se midieron por EMAR correspondieron a las composiciones elementales esperadas para 4-15.

En los espectros obtenidos por IE, para la mayoría de los compuestos, el ion molecular fue el pico base del espectro. Aunque en las 5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-onas (4, 7, 10 y 13) el pico base correspondió al fragmento  $M-CH_3$  ( $M-15$ ) y en 5 el pico base fue el fragmento  $M-H$ , el ion molecular fue el segundo fragmento de mayor abundancia en estos compuestos. La gran abundancia del ion molecular de 4-15 es similar a la observada en el espectro de la piridin-2(1*H*)-ona sin sustituir (Lawrence, 1968), 6-metil-piridin-2(1*H*)-ona, 3-ciano-6-metil-piridin-2(1*H*)-ona y 3-ciano-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (Kaiser, 1968). Esto está de acuerdo con la observación reportada en la literatura (Boulton, 1984. p. 21) de que, en los espectros de los heterociclos de seis miembros, el ion molecular es, en muchos casos, el pico base del espectro reflejando la estabilidad de estos anillos.

En los espectros de 5 y 6 los fragmentos y sus intensidades relativas observadas estuvieron de acuerdo con los reportados en la literatura (Paine, 1987). Solamente en el caso de 6, el fragmento  $m/z$  146 está reportado como el pico base y el ion molecular con una abundancia del 77%. En el espectro obtenido en esta investigación el ion molecular fue el pico base. El hecho de que las intensidades relativas no coincidieron muy probablemente se debe a diferencias en las condiciones bajo las cuales se corrieron los espectros (Lambert, 1998. p. 352).

Tanto los iones moleculares como los fragmentos generados por IE (discutidos con detalle más adelante) cumplieron la regla del nitrógeno (Beynon, 1968. p. 21). Por ejemplo, se observó en todos los casos que las moléculas con número de nitrógenos impar (7-9) dieron iones moleculares con  $m/z$

impar. Por el contrario, las moléculas con número de nitrógenos par (4-6 y 10-15) exhibieron iones moleculares con  $m/z$  par.

### *Generalidades sobre las fragmentaciones de 4-15*

Está descrito en la literatura (Budzikiewicz, 1967. p. 359; Duffield, 1966; Porter, 1985. p. 603) que la fragmentación más importante de la piridin-2(1*H*)-ona no sustituida es la pérdida de monóxido de carbono ( $M$ -CO) y que la sustitución en el anillo tiene un efecto marcado en el espectro. Como se discutirá a continuación, la fragmentación más relevante de las piridinonas sintetizadas en esta investigación estuvieron principalmente relacionadas con el sustituyente en la posición 5. La pérdida de monóxido de carbono fue una ruptura secundaria.

A pesar de que el tautómero lactama de la piridin-2(1*H*)-ona predomina en estado cristalino y en disolventes polares,<sup>17</sup> se ha estudiado (Grønneberg, 1972; Porter, 1985. p. 603) que las especies volatilizadas que se generan por IE corresponden al tautómero lactima. Por esto, en las figuras en donde se esquematizan sus fragmentaciones se deben escribir en forma de hidroxipiridinas.

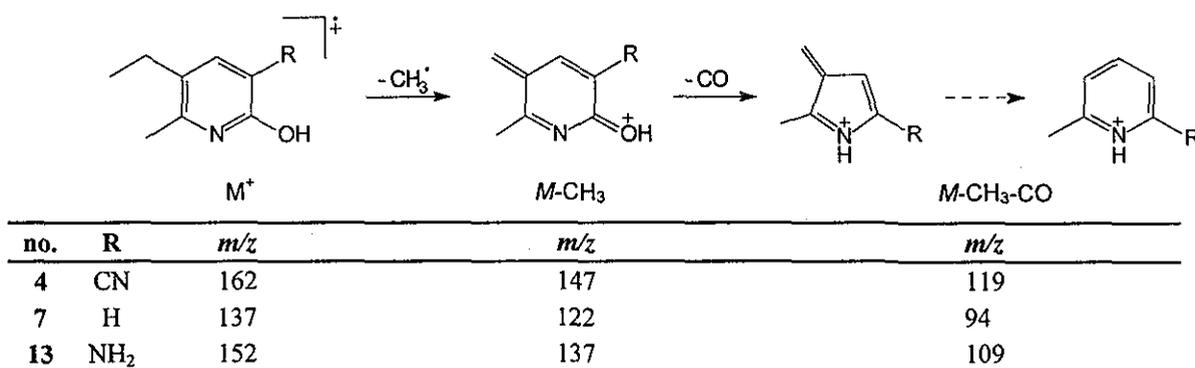
### *Fragmentación de 4, 7 y 13*

En los compuestos 4, 7 y 13, sustituidos en la posición 5 por un etilo y en la posición 6 por un metilo, la ruptura más significativa fue la de  $M$ -CH<sub>3</sub>. También se presentó el fragmento  $M$ -CH<sub>3</sub>-CO (Figura 5.2.2.1.) aunque con mucho menor abundancia. La pérdida del radical metilo puede deberse a una ruptura alílica (Campbell, 1972) por la posición que guarda respecto a un doble enlace. La estructura del catión  $M$ -CH<sub>3</sub>-CO es análoga a la propuesta en la literatura (Boulton, 1984. p. 22) para los fragmentos  $M$ -CO-H de algunas piridinonas. Este catión puede sufrir transposiciones para formar una estructura relacionada con el catión de la piridina (Budzikiewicz, 1967. p. 598; Wulfson, 1971) (el movimiento electrónico implicado en estas transposiciones está representado en la Figura 5.2.2.10.).

---

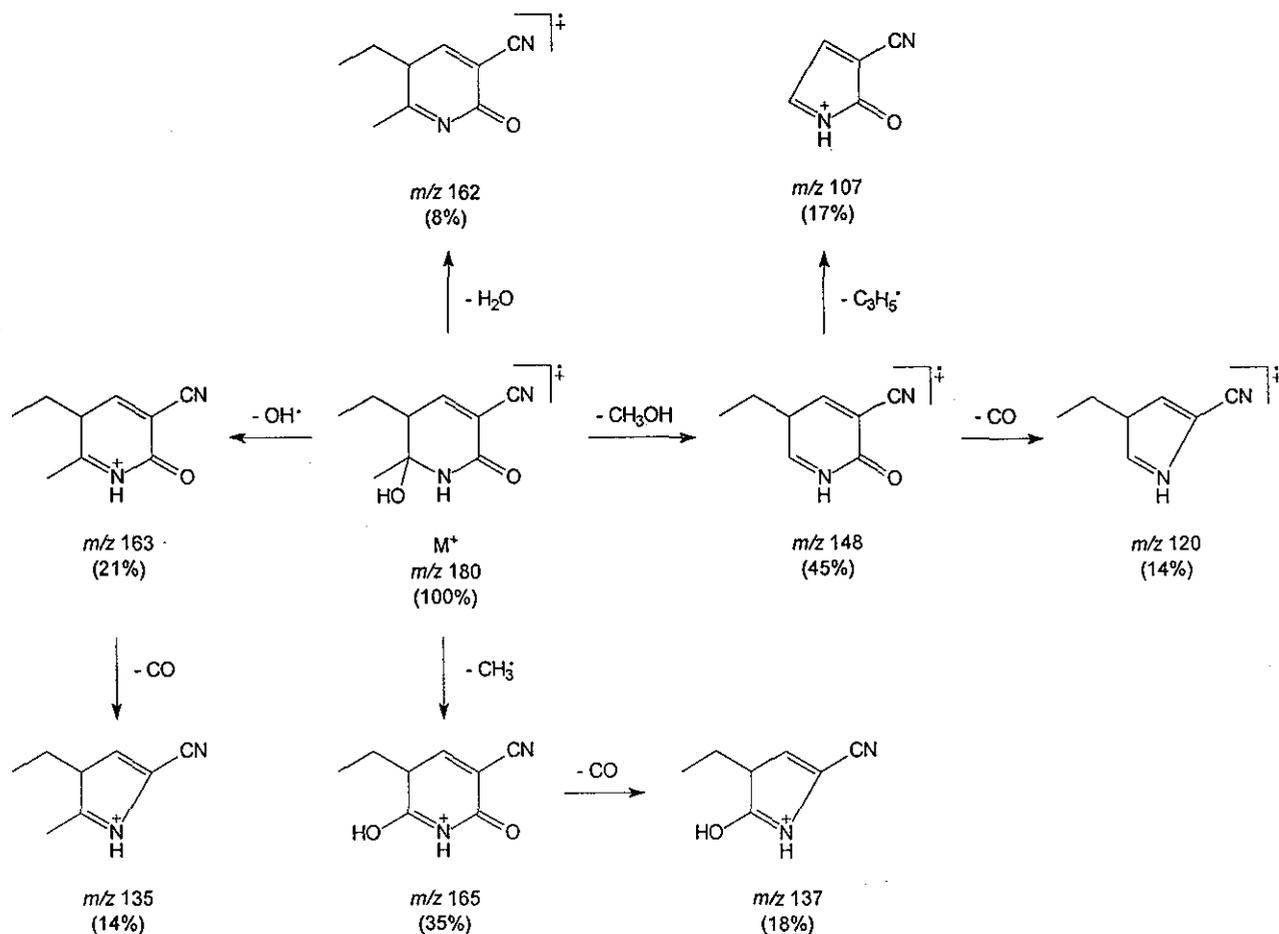
<sup>17</sup> Una discusión más amplia sobre el equilibrio tautomérico de la piridin-2(1*H*)-ona se encuentra en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.1.

Figura 5.2.2.1. Fragmentaciones principales de 4, 7 y 13



Por CG/EM se identificó la presencia del compuesto 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina, un intermediario de la síntesis de 4 (Figura 5.1.2.3.). En la Figura 5.2.2.2. se esquematizan las rupturas principales de este intermediario (el espectro se da en la Figura 7.4.2.d.).

Figura 5.2.2.2. Rupturas principales de 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina



## Fragmentación de 6, 9 y 15

En los compuestos 6, 9 y 15, que tienen un anillo de seis átomos de carbono fusionado al heterociclo, el fragmento más importante fue  $M-28$ . Esta pérdida pudo deberse a dos fragmentaciones:  $M-C_2H_4$  o  $M-CO$  (Figura 5.2.2.3.). Por una parte, una molécula de etileno puede perderse por una retroreacción de Diels-Alder (Figura 5.2.2.4.). De hecho, el anillo de seis miembros está formando, junto con el anillo del heterociclo, la unidad estructural de ciclohexeno que es altamente susceptible a este proceso de fragmentación (Campbell, 1972). Por otra parte, la pérdida de monóxido de carbono a partir de las piridinonas está bien documentada en la literatura (Boulton, 1984. p. 22; Budzikiewicz, 1967. p. 359; Porter, 1985. p. 603) en donde se propone que al perderse esta molécula se forma un catión radical relacionado con el catión radical del pirrol.

En los espectros de 6, 9 y 15 se observó también un fragmento  $M-28-28$  que se originó por la pérdida de una molécula de monóxido de carbono a partir del fragmento  $M-C_2H_4$  (Figura 5.2.2.3).

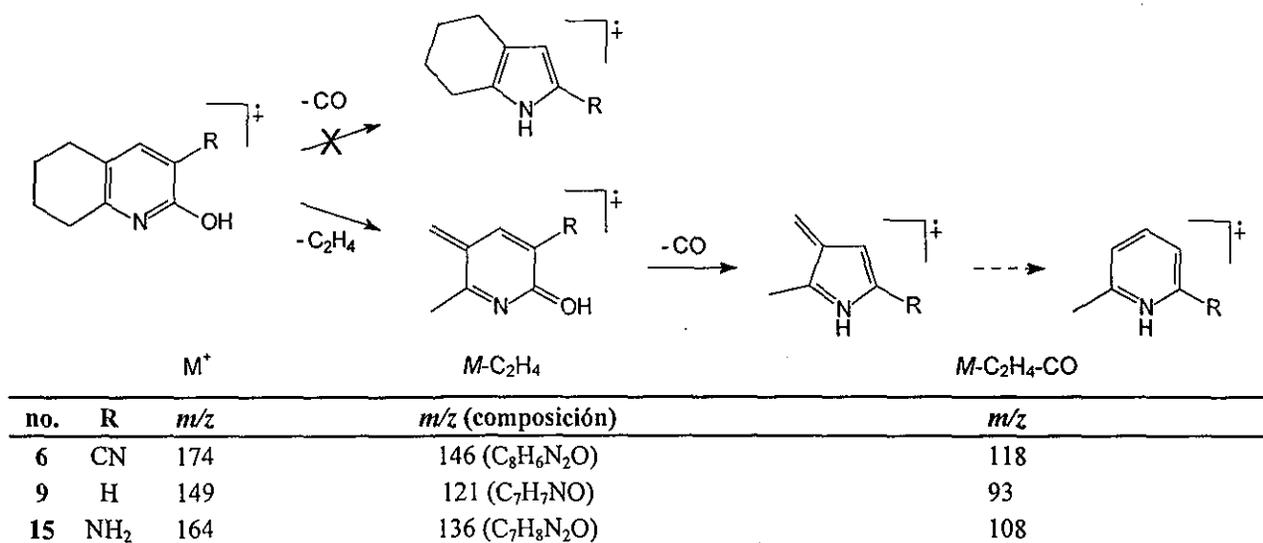
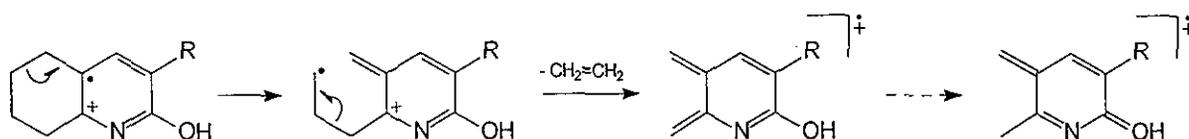
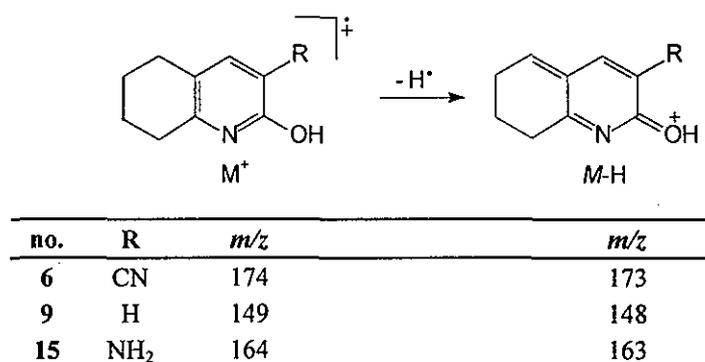
Figura 5.2.2.3. Fragmentaciones  $M-28$  y  $M-28-28$  de 6, 9 y 15

Figura 5.2.2.4. Ruptura de etileno en 6, 9 y 15 por una retroreacción de Diels-Alder



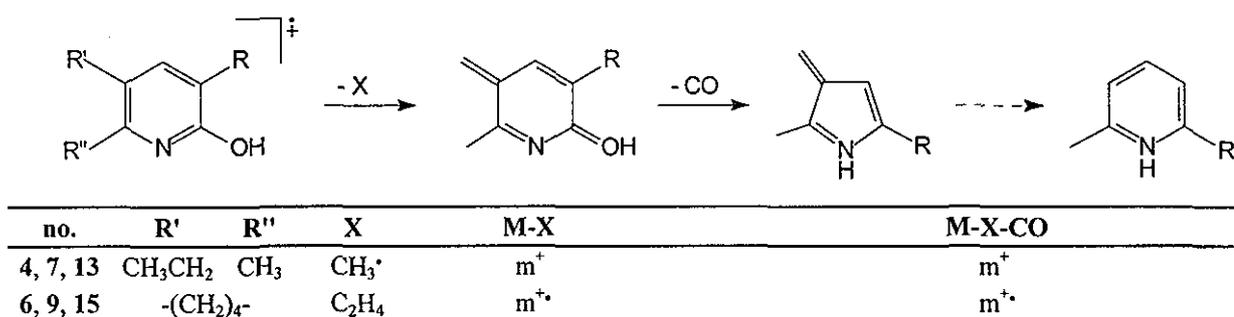
Otra fragmentación relevante de **6**, **9** y **15** fue *M-H* (Figura 5.2.2.5.). Esta ruptura puede darse por un mecanismo análogo a la pérdida del radical metilo de los compuestos 5-etil-6-metil disustituidos discutido anteriormente.

Figura 5.2.2.5. Fragmentación *M-H* de **6**, **9** y **15**



Comparando las fragmentaciones de **4**, **7** y **13** con las de **6**, **9** y **15** (Figuras 5.2.2.1. y 5.2.2.3.) se concluye que ambas generaron, a partir del ion molecular, fragmentos muy similares en su estructura. La única diferencia radicó que en un caso fueron cationes, porque se generaron por la pérdida de un radical, y en el otro caso fueron cationes radicales, porque se formaron por la ruptura de una molécula neutra (Figura 5.2.2.6.). Como consecuencia, los cationes mostraron una unidad de *m/z* mayor que los cationes radicales.

Figura 5.2.2.6. Fragmentos equivalentes de **4**, **7**, **13** y **6**, **9** y **15**

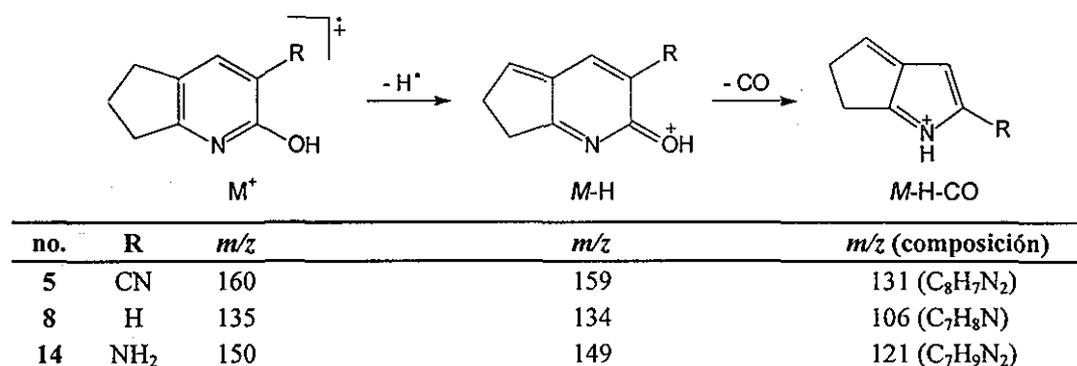


## Fragmentación de 5, 8 y 14

Para los compuestos 5, 8 y 14, que tienen un anillo de cinco átomos de carbono fusionado al heterociclo, el fragmento más importante fue *M-H* (Figura 5.2.2.7.) De hecho, este fragmento fue el pico base de 5. El catión que se forma es análogo a los cationes de las Figuras 5.2.2.1 y 5.2.2.5.<sup>18</sup>

La segunda ruptura más notable de 5, 8 y 14 fue *M-29* que pudo originarse por la pérdida de una molécula de monóxido de carbono a partir del fragmento *M-H* (*M-H-CO*) (Figura 5.2.2.7.). Sin embargo, *M-29* pudo formarse también por la pérdida inicial de monóxido de carbono (formándose el catión radical relacionado con el pirrol) y luego la ruptura de un radical de hidrógeno (*M-CO-H*) (Figura 5.2.2.8.). Evidencia de esta segunda posibilidad es que en los espectros de 5, 8 y 14 se presentó el fragmento *M-CO*.

Figura 5.2.2.7. Fragmentación principal de 5, 8 y 14 (*M-H*) e hipótesis del origen de *M-29* a partir de *M-H*



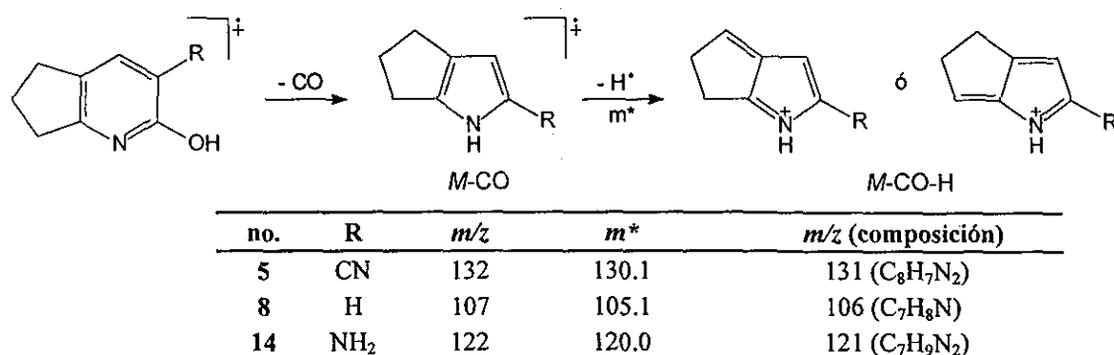
Considerando que el fragmento *M-CO* tuvo mucho menor abundancia que *M-H* se pudiera pensar que el fragmento *M-29* se originó primero por la pérdida del radical hidrógeno y luego por la ruptura de monóxido de carbono. No obstante, la presencia en los espectros de señales de transición (picos metaestables) en los espectros de 6, 9 y 15 revelaron que el fragmento *M-29* correspondió a la secuencia *M-CO-H* (Figura 5.2.2.8.). La misma secuencia de rupturas, comprobada por la presencia de señales de transición, se ha detectado en los espectros de 3-ciano-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (Kaiser, 1968) y 6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Budzikiewicz, 1967. p. 359). Sin embargo,

<sup>18</sup> El fragmento *M-H* se ha observado, aunque con mucho menor intensidad, en el espectro de 3-ciano-6-metil-piridin-2(1*H*)-ona (9.5%) y 3-ciano-4,6-dimetil-piridin-2(1*H*)-ona (2.3%) (Kaiser, 1968). La pérdida ha sido tentativamente atribuida a la pérdida de hidrógeno del átomo de nitrógeno. Sin embargo, no se consideró en la publicación que en fase gaseosa el tautómero favorecido es la lactima. Posiblemente la carencia de un sustituyente en la posición 5 del anillo del heterociclo que pueda perder un hidrógeno (como es el caso de 5, 8, y 14) hizo que la abundancia de esta pérdida fuera muy pequeña.

como la asignación de las señales de transición no es inequívoca (Chapman, 1993. p. 223) convendría realizar un experimento de espectrometría de masas tandem para obtener las fragmentaciones de los picos *M-H* y *M-CO* y así asignar irrefutablemente el fragmento *M-29*. En este caso la EMAR no proporcionó información para elucidar la secuencia de rupturas ya que cualquiera de las dos secuencias posibles da origen a un fragmento con la misma composición elemental.

La estructura de *M-29* es similar al catión *M-CH<sub>3</sub>-CO* de 4, 7 y 13 (Figuras 5.2.2.1, 5.2.2.7 y 5.2.2.8.). Sin embargo, el catión *M-29* no puede sufrir transposiciones por el impedimento que impone el anillo hidrocarbonado.

Figura 5.2.2.8. Fragmentación *M-CO* de 5, 8 y 14 e hipótesis del origen de *M-29* a partir de *M-CO*

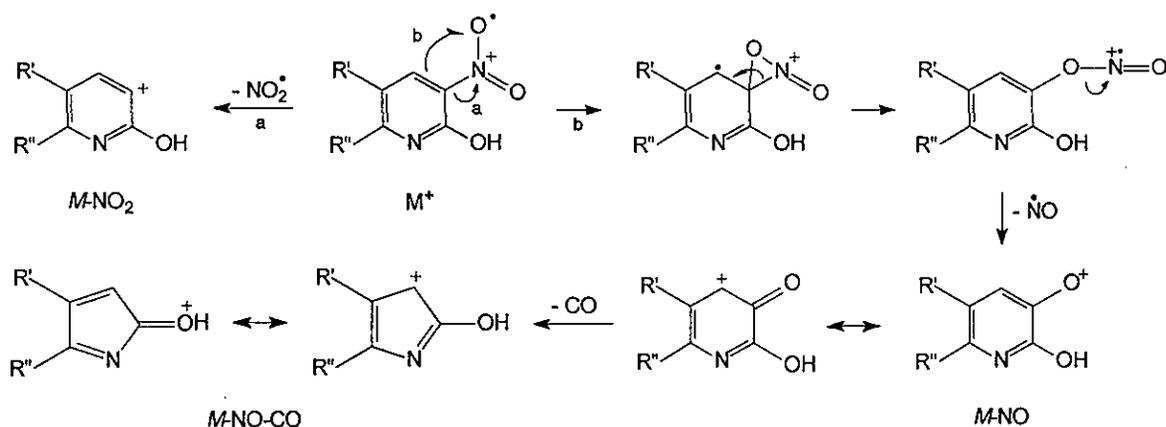


### Fragmentación de 10, 11 y 12

En los nitrocompuestos 11 y 12 la fragmentación más significativa fue *M-NO-CO* (*M-30-28*) que es característica de los compuestos nitrados aromáticos (Seibl, 1973. p. 187). La medición exacta de la masa de este fragmento en ambos compuestos confirmó esta pérdida.

También se presentó el fragmento *M-NO<sub>2</sub>* (*M-46*) aunque con una abundancia considerablemente menor (en el caso de 11 se midió la masa exacta de *M-46* confirmando esta pérdida). El fragmento *M-NO* sólo se observó en 12 con una abundancia pequeña.

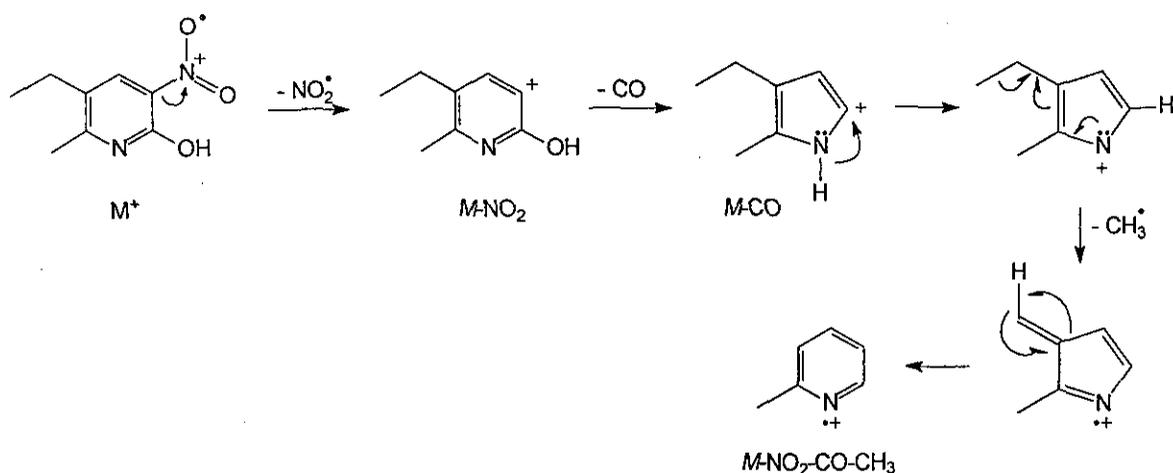
En la Figura 5.2.2.9. se esquematizan las rupturas *M-NO-CO* y *M-NO<sub>2</sub>* aplicando las bases del mecanismo conocido para la ruptura de grupo nitro de compuestos aromáticos (Seibl, 1973. p. 187).

Figura 5.2.2.9. Fragmentaciones  $M$ -NO-CO y  $M$ -NO<sub>2</sub> de 11 y 12

no.	R'	R''	M <sup>+</sup> (m/z)	M-NO <sub>2</sub>	M-NO	M-NO-CO
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		180	134 (C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> NO)	--	122 (C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> NO)
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		194	148	164	136 (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO)

En el espectro de 12 se observó también la pérdida  $M$ -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, confirmada por medición de la masa exacta (composición elemental del fragmento: C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Esta pérdida estuvo de acuerdo con lo esperado para su patrón de sustitución en las posiciones 5 y 6. Sin embargo, a diferencia de sus análogos 6, 9 y 15 discutidos anteriormente, la abundancia fue mucho menor.

A diferencia de los compuestos anteriores, no se detectó fácilmente la presencia del grupo nitro en el espectro para el compuesto 10, muy probablemente por el predominio que presentó la ruptura  $M$ -CH<sub>3</sub>. El fragmento  $M$ -NO-CO tuvo una abundancia muy baja. El fragmento que tuvo mayor abundancia después de la ruptura del radical metilo fue  $M$ -89 que se puede atribuir a la pérdida  $M$ -NO<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> ( $M$ -46-28-15). Una hipótesis que explica este fragmento implica la pérdida de un radical a partir de un catión para formar un catión radical (Figura 5.2.2.10.). Aunque este proceso no es común ya que viola lo que se ha considerado la "regla del electrón impar", están reportados en la literatura muchos casos en los que ocurre algo semejante (Karni, 1980). De hecho, está publicado (Budzikiewicz, 1967. p. 597) que el catión análogo al fragmento  $M$ -CO de la Figura 5.2.2.10. no es estable. Esto puede favorecer su inmediata fragmentación a un catión radical más estable, equivalente al catión radical de la 2-metilpiridina, mediante la pérdida del radical metilo. Desgraciadamente, no se logró medir la masa exacta del fragmento  $M$ -89 para corroborar esta hipótesis.

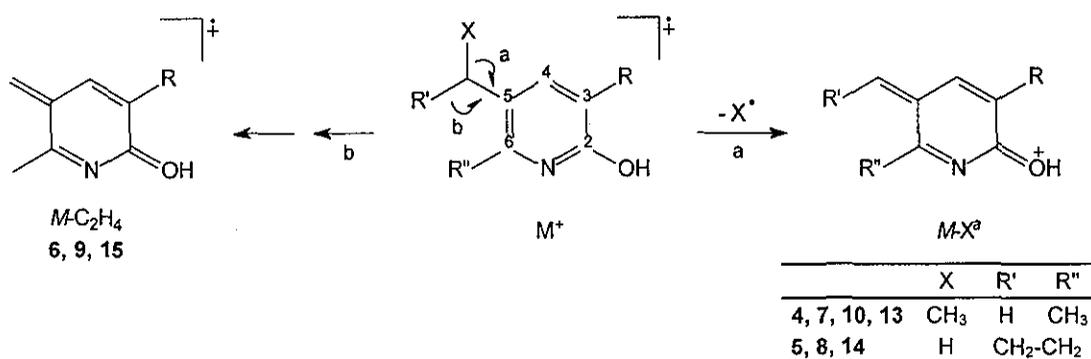
Figura 5.2.2.10. Hipótesis del origen del fragmento *M*-89 de 10

## Resumen de las fragmentaciones de 4-15

La fragmentación más importante de la mayoría de las piridinonas 4-15 fue la ruptura homolítica de un átomo en posición alílica al carbono 5 de la piridinona (Figura 5.2.2.11.). Esta ruptura a) originó el fragmento *M*-15 que fue el más abundante de los compuestos 5-etil-6-metil sustituidos; b) participó en la formación de *M*-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> que fue, después del ion molecular, el pico más importante en tres de los cuatro derivados con un anillo de seis miembros fusionado al heterociclo y c) originó a *M*-1 que fue un fragmento muy abundante en tres de los cuatro compuestos con un anillo de cinco miembros unido al heterociclo.

En la mayoría de las moléculas el sustituyente en la posición 3 no modificó el patrón de fragmentación (Figura 5.2.2.11.). Solamente en dos piridinonas (11 y 12) las rupturas principales se debieron a la fragmentación del grupo nitro.

Figura 5.2.2.11. Ruptura homolítica de un átomo en posición alílica al carbono 5



<sup>a</sup> El fragmento *M*-X con X=H, se observó también en 6, 9 y 15. Sin embargo, no fue muy abundante por el predominio de *M*-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (ruptura b).

Es interesante la similitud que hay entre las principales fragmentaciones de los compuestos discutidos anteriormente y los fenoles. Para los fenoles, el naftol y compuestos análogos, está establecido (Seibil, 1970. p. 134) que la fragmentación más importante es  $M\text{-CO}$  y  $M\text{-CHO}$ . Se sabe que en compuestos monometilados el fragmento más importante es  $M\text{-H}$  y que en los compuestos dimetilados y etilados el fragmento más relevante es  $M\text{-CH}_3$ . Esta similitud puede deberse a la semejanza en los mecanismos de fragmentación: el tautómero lactima (2-hidroxipiridina) de los compuestos **4-15** está estructuralmente relacionado con los fenoles.

### *Caracterización de los compuestos 1-3*

Los espectros de los compuestos **1-3**, obtenidos por FAB, mostraron al ion molecular asociado con un átomo de sodio ( $M\text{+Na}$ ) y al dímero también asociado con un átomo de sodio ( $2M\text{+Na}$ ).

## 5.2.3. Espectroscopia de infrarrojo

En la Tabla 5.2.3.1. se presentan los resultados de los espectros de IR. Se muestran las asignaciones más importantes.

Tabla 5.2.3.1. Resultados de los espectros de IR

no.	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) $\text{cm}^{-1}$	Figura
1	2963, 2830 (C-H), 1631 (C=O)	7.4.1.c.
2	2946, 2831 (C-H) 1631 (C=O)	7.4.6.c.
3	2931, 2859 (C-H), 1631 (C=O)	7.4.11.c.
4	3337~2794 (N-H asociado), 2223 (CN), 1648 (C=O)	7.4.2.c.
5	3091~2858 (N-H asociado), 2222 (CN), 1656 (C=O)	7.4.7.c.
6	3145~2934 (N-H asociado), 2227 (CN), 1651 (C=O)	7.4.12.c.
7	3268~2866 (N-H asociado), 1649 (C=O)	7.4.3.c.
8	3262~2863 (N-H asociado), 1645 (C=O)	7.4.8.c.
9	3274~2801 (N-H asociado), 1652 (C=O)	7.4.13.c.
10	2978~2880 (N-H asociado), 1676 (C=O), 1501, 1313 (NO <sub>2</sub> )	7.4.4.c.
11	3072~2795 (N-H asociado), 1678 (C=O), 1507, 1325 (NO <sub>2</sub> )	7.4.9.c.
12	3058~2815 (N-H asociado), 1673 (C=O), 1515, 1321 (NO <sub>2</sub> )	7.4.14.c.
13	3444, 3291 (NH <sub>2</sub> ), 3169~2929 (N-H asociado), 1639 (C=O)	7.4.5.c.
14	3427, 3329 (NH <sub>2</sub> ), 3281~2848 (N-H asociado), 1646 (C=O)	7.4.10.c.
15	3406, 3336 (NH <sub>2</sub> ), 3107~2929 (N-H asociado), 1647, 1633 (C=O)	7.4.15.c.

La espectroscopia de IR fue especialmente valiosa para la caracterización de las ciano (4-6) y aminopiridinonas (13-15): los espectros de 4-6 mostraron una banda de absorción entre 2227 y 2222  $\text{cm}^{-1}$  revelando la presencia del grupo nitrilo. Por su parte, los espectros de 13-15 dieron dos bandas, una alrededor de 3400  $\text{cm}^{-1}$  y la otra alrededor de 3300  $\text{cm}^{-1}$ , que indicaron la presencia de una amina primaria.

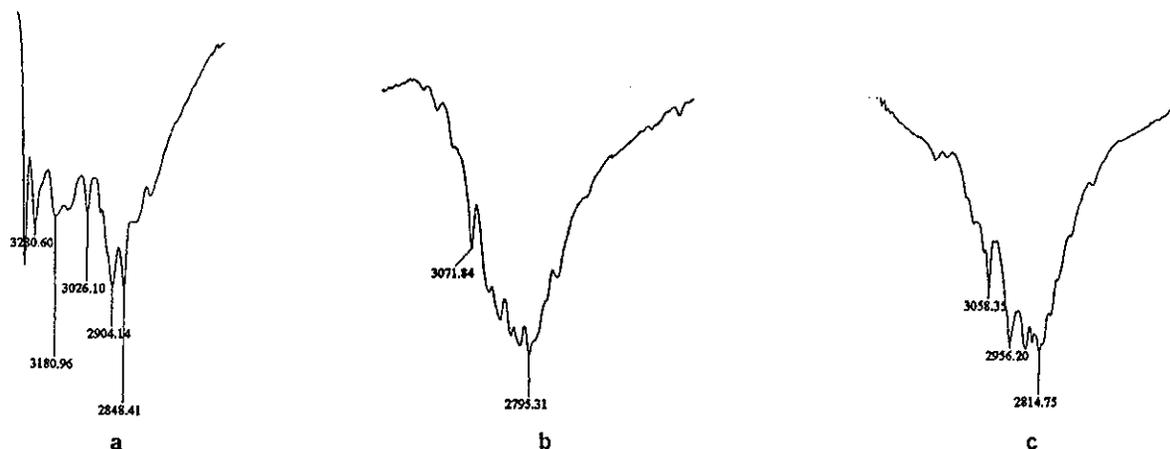
Los espectros de las nitropiridinonas (10-12) presentaron dos bandas que se encontraron en la región de absorción característica del grupo nitro (Nakanishi, 1962. p. 50) y que no aparecieron en

los espectros en donde no se tenía a este grupo funcional. Una de ellas se encontró entre 1501 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  y la otra entre 1313 y 1325  $\text{cm}^{-1}$ . Aunque la primera señal no fue tan intensa como era de esperarse, su posición coincidió con la banda de absorción del grupo nitro reportada en la literatura (Spinner, 1966) para el espectro de 3-nitropiridin-2(1*H*)-ona (1506  $\text{cm}^{-1}$ ).

Los espectros de 4-15 estuvieron de acuerdo con el hecho bien conocido de que la mayoría de las piridin-2(1*H*)-onas se encuentran predominantemente en la forma tautomérica lactama en estado sólido.<sup>19</sup> Los espectros mostraron las bandas correspondientes a la absorción de lactamas, discutidas a continuación, y no la banda de absorción característica del grupo hidroxilo cerca de 3600  $\text{cm}^{-1}$  (Shindo, 1959).

En la región entre 3281 y 2794  $\text{cm}^{-1}$ , los espectros de 4-12 mostraron una banda de absorción ancha con varios máximos haciendo una señal compleja (en la Figura 5.2.3.1. se muestran algunos ejemplos). Esta banda compleja de las piridin-2(1*H*)-onas está descrita en la literatura (Castillo, 1994; Nakanishi, 1962. p. 52; Shindo, 1959) y es debida a la absorción de alargamiento del N-H de la lactama. La absorción ancha, que se sobrepone a vibraciones importantes de C-H (Castillo, 1994), indica que las moléculas están asociadas a través de puentes de hidrógeno.<sup>20</sup>

**Figura 5.2.3.1.** Absorción compleja en la región 3281-2795  $\text{cm}^{-1}$  de 14 (a), 10 (b) y 12 (c)



Todos los espectros de 4-15 mostraron una absorción muy intensa entre 1633 y 1678  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la absorción de alargamiento del carbonilo de la lactama (Pretsch, 1980. p. 207). Esta absorción para las piridin-2(1*H*)-onas está reportada en la literatura (Castillo, 1994; Mason, 1957).

<sup>19</sup> Una discusión más amplia sobre el equilibrio tautomérico y formación de puentes de hidrógeno de la piridin-2(1*H*)-ona se encuentra en el capítulo de Antecedentes, sección 1.4.1.

<sup>20</sup> *idem*

Como se discutirá más adelante, se ha planteado que existe un cierto grado de mezcla en los movimientos de vibración del carbonilo y el anillo de las piridin-2(1*H*)-onas (Boulton, 1984. p. 18; Castillo, 1994; Coburn, 1968; Keller, 1968).

En varios de los espectros de las piridinonas se presentó una banda de mediana intensidad entre 1627 y 1596  $\text{cm}^{-1}$  que acompaña a la banda del carbonilo en una frecuencia de absorción más baja. En algunos espectros esta banda parece estar traslapándose con las adyacentes. De acuerdo a lo reportado (Spinner, 1966) esta absorción cercana a los 1610  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al movimiento de flexión en el plano del grupo N-H.

Se encuentra en la literatura que los espectros de las piridin-2(1*H*)-onas muestran una banda en 1577 y otra en 1540  $\text{cm}^{-1}$  que pudieran ser atribuidas a absorciones del grupo C=C (Spinner, 1966). En la misma discusión se concluye que parece haber un acoplamiento entre el carbonilo y los dos dobles enlaces carbono-carbono (C=O/C=C/C=C). Por otra parte, el espectro de piridin-4-ona en estado sólido (Nakanishi, 1962. p. 207) muestra, entre otras bandas, una en 1523  $\text{cm}^{-1}$ , que se asignó a la absorción de C=C acoplada con C-N, y otra en 1400  $\text{cm}^{-1}$  que se asignó a la absorción de C=N acoplada con C=C. Considerando estas observaciones se puede pensar que, para las piridinonas de esta investigación, este tipo de absorciones de acoplamiento correspondientes al esqueleto de la piridin-2(1*H*)-ona se observaron en las regiones entre 1548 y 1589  $\text{cm}^{-1}$  y entre 1446 y 1488  $\text{cm}^{-1}$ . En casi todos los casos estas bandas fueron de mediana intensidad. Una excepción fueron las aminopiridinonas (13-15) para las cuales esta absorción fue muy intensa, especialmente para 14 en donde fue aún más intensa que la del carbonilo.

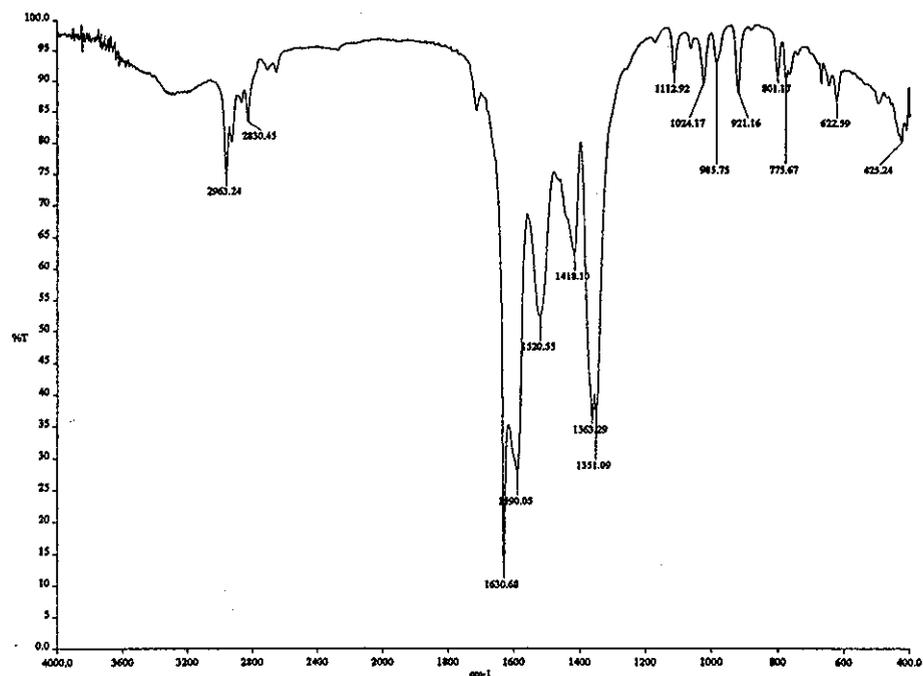
Los espectros de los enolatos de sodio mostraron una banda de absorción entre 1630 y 1631  $\text{cm}^{-1}$  característica del carbonilo. Mostraron también una banda intensa entre 1351 y 1352  $\text{cm}^{-1}$  y otra de menor intensidad entre 759 y 776  $\text{cm}^{-1}$ . Estas dos señales han sido asignadas en la literatura (Lipinski, 1984) al formiato de etilo que se formó como subproducto.

Fue importante secar las muestras de los enolatos de sodio justo antes de determinar los espectros. Cuando se determinaron los espectros sin secar previamente las muestras, se observó una banda ancha y muy intensa cercanos a los 3385  $\text{cm}^{-1}$  o 3463  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 5.2.3.2.). Muy probablemente las muestras estaban hidratadas apareciendo la vibración característica de O-H. En esta investigación (sección 5.1.1.) y en otros trabajos publicados (Barat, 1931), se hace la observación de que estos tipos de enolatos de sodio son higroscópicos.

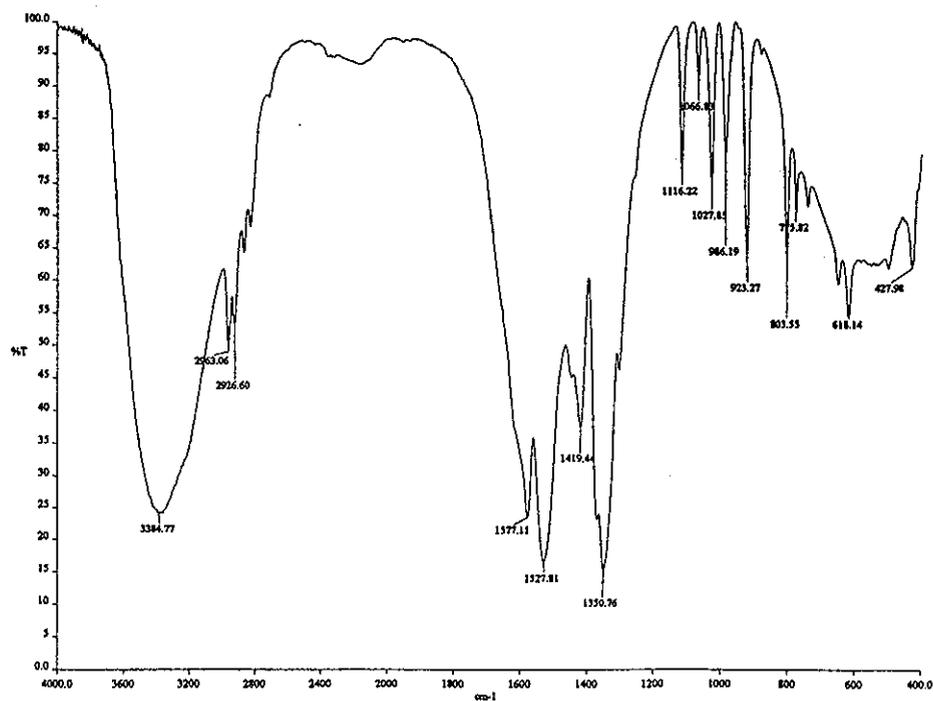
La espectroscopia de IR también fue muy valiosa para la caracterización de 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1*H*)-ona, intermediario en la síntesis de 9. El espectro (Figura 7.4.13.e.) mostró

una banda característica de un grupo carbonilo de un ácido carboxílico en  $1702\text{ cm}^{-1}$  (además de la banda en  $1647\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al carbonilo de la amida) y otra banda ancha en  $3416\text{ cm}^{-1}$  que se asignó al grupo O-H del ácido.

Figura 5.2.3.2. Espectro de 1 con secado previo de la muestra (a) y sin secado (b)



a



b

## 6. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los productos deseados 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (13), 3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (14) y 3-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2(1*H*)-ona (15). Las estructuras y la de sus correspondientes intermediarios se caracterizaron por RMN-<sup>1</sup>H, IR y EM. Las composiciones elementales de las piridin-2(1*H*)-onas sintetizadas estuvieron de acuerdo con las fórmulas esperadas. Las caracterizaciones de los productos coincidieron con las que están reportadas en la literatura.
- Se logró formular regioselectivamente a la 2-pentanona utilizando una variación de las condiciones reportadas en la literatura. En esta investigación se empleó alcóxido de sodio generado *in situ* a partir de sodio metálico y un alcohol y no alcóxido sólido como está publicado.
- En la síntesis de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (4) se detectó un intermediario de la síntesis. El intermediario está de acuerdo con el mecanismo propuesto en la literatura para la condensación de 2-cianoacetamida con una hidroximetilencetona.
- La reacción de hidrólisis y descarboxilación de las 3-cianopiridin-2(1*H*)-onas (4-6) fue la etapa más difícil de la síntesis de las aminopiridinonas. Requirió, en general, tiempos largos de reacción. La descarboxilación fue el proceso más lento. Durante la síntesis de 6 se logró aislar y caracterizar la carboxipiridinona intermediaria.
- La relación estructural que hay entre la lactima y los fenoles permitió aplicar los mecanismos propuestos en la literatura para la descarboxilación de los ácidos carboxílicos tipo fenólicos a las carboxipiridinonas. Estos mecanismos permitieron plantear hipótesis que explican los diferentes rendimientos y tiempos de reacción observados en las síntesis de las piridin-2(1*H*)-onas 7-9.
- La posición de un doble enlace exocíclico a un anillo de cinco átomos de carbono posiblemente fue la causa del bajo rendimiento de la condensación de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)en)ciclopentanona (2) con 2-cianoacetamida. También es posible que haya favorecido la hidrólisis y descarboxilación de 3-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2(1*H*)-ona (5). El efecto contrario del doble enlace exocíclico a un anillo de seis átomos podría

entonces explicar los rendimientos opuestos observados en las mismas reacciones con los análogos con un anillo de seis átomos (3 y 6).

- De todas las reacciones de la ruta sintética para obtener las aminopiridinonas, la que fue más fácil de ejecutar y la que mostró los mejores rendimientos (cuantitativos en todos los casos) fue la reducción catalítica del grupo nitro.
- No se lograron sintetizar las 3-nitropiridinonas (10-12) por condensación de nitroacetamida con el correspondiente enolato de sodio. Esto se debió a que no se consiguió sintetizar la nitroacetamida. No obstante, se planteó una síntesis novedosa para obtener a la nitroacetamida en la cual se trabaja actualmente.
- Por RMN-<sup>1</sup>H e IR se determinó que las piridin-2(1H)-onas 4-15 están en la forma de lactama formando puentes de hidrógeno tanto en estado sólido como en disolución. Por su parte, el tautómero lactima (2-hidroxipiridina) que predomina en fase de vapor, se manifestó en los espectros de EM de la mayoría de las piridinonas al mostrar patrones de fragmentación relacionados con los fenoles.
- En RMN-<sup>1</sup>H se observó el carácter aromático de los compuestos 4-15 que es característico de las piridinonas. En estos compuestos también se observó en forma sistemática el carácter electroatractor o electrodonador de los sustituyentes en la posición 3 (nitro, nitrilo y amino) sobre los desplazamientos químicos de los protones de la molécula.
- En EM la fragmentación principal de las piridin-2(1H)-onas 5,6-disustituidas estuvo dirigida por el sustituyente en la posición 5 del anillo. La fragmentación más importante de la mayoría de las piridinonas 4-15 fue la ruptura homolítica de un átomo en posición alílica al carbono 5. Solamente en dos compuestos (11 y 12) las rupturas principales se debieron a la fragmentación del sustituyente en la posición 3 (grupo nitro). A diferencia de la piridin-2(1H)-ona no sustituida y de otras piridinonas con diferentes sustituyentes, la fragmentación *M*-CO no fue la más importante. Por EMAR se determinó que el fragmento *M*-28 en los espectros de los compuestos 6, 9, 12 y 15 correspondió a la pérdida de una molécula de etileno y no de monóxido de carbono.

## 7. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

### 7.1. Instrumentación

Para concentrar las soluciones se empleó un rotaevaporador Büchi modelo RC-114 con baño Büchi modelo B-480 y condensador de dedo frío, acoplado a una bomba de vacío de diafragma marca Vacuubrand modelo PC610 con regulador CVC 2".

La regulación de la temperatura de las canastillas y mallas de calentamiento se hizo por medio de un regulador de voltaje Staco Energy Products Co., tipo 2 PF 1010.

Las reducciones catalíticas se realizaron en un hidrogenador Parr modelo 3916EG.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi modelo B-540 usando capilares con nitrógeno y sellados, excepto en el caso de las sales de sodio (1-3), en donde se utilizaron capilares abiertos. Los puntos de fusión no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética protónica se corrieron a 300 MHz en un espectrómetro Varian modelo Unity Inova o VRX-300, utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Jeol modelo SX-102 A. Todas las muestras se introdujeron por cromatografía de gases usando un cromatógrafo Hewlett Packard modelo 5890 Serie II, excepto las sales de sodio (1-3), las cuales se introdujeron directamente. El método de ionización fue impacto electrónico a 70 eV, o bombardeo de átomos rápidos usando glicerol como matriz.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de transformadas de Fourier modelo FT-IR 1605. Las sales de sodio (1-3) se secaron 15 minutos en una estufa aproximadamente a 110 °C antes de obtener los espectros.

### 7.2. Cromatografía

Las reacciones y la pureza de los compuestos se analizaron por cromatografía en capa fina utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60, GF254 (Merck). Para visualizar los cromatogramas se empleó una lámpara de luz ultravioleta UVP Inc. modelo UVGL-25, o por exposición a vapores de yodo. Los sistemas de elución se resumen en la Tabla 7.2.1.

Tabla 7.2.1. Sistemas de elución empleados en ccf

Sistema	Composición y proporción
I	Hexano-acetato de etilo 60:40
II	Hexano-acetato de etilo 80:20
III	Cloroformo-metanol 80:20, 5 mL con una gota de NH <sub>4</sub> OH.
IV	Cloroformo-metanol 90:10, 5 mL con una gota de NH <sub>4</sub> OH.

### 7.3. Reactivos y disolventes

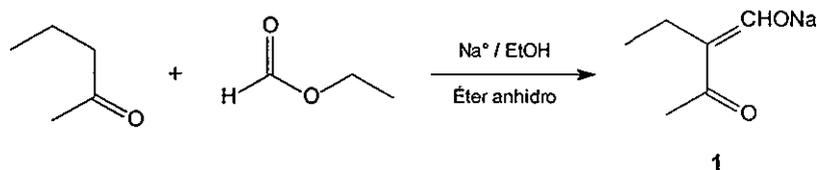
En la mayoría de los casos se empleó 2-cianoacetamida sintetizada en el laboratorio siguiendo un procedimiento descrito en la literatura (Corson, 1941). En algunas réplicas de las reacciones se utilizó 2-cianoacetamida de la casa Aldrich. La ciclopentanona y piperidina fueron Aldrich. El ácido clorhídrico concentrado, ácido nítrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, ácido acético glacial fueron de la marca J. T. Baker.

Las hidrogenaciones se realizaron con hidrógeno de Infra y paladio/carbono al 5% de Aldrich.

Los siguientes reactivos se purificaron según se indica (Armarego, 1996) (todas las destilaciones se hicieron a presión atmosférica; la temperatura de destilación se indica entre paréntesis): el metanol y etanol se secaron con hidruro de calcio y luego se destilaron (58 y 72 °C, respectivamente); el formiato de etilo se agitó con carbonato de potasio anhidro, se filtró, se secó con pentóxido de fósforo y se destiló (47 °C); la 2-pentanona se secó con cloruro de calcio y se destiló (94 °C); la ciclohexanona se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló (146 °C).

## 7.4. Síntesis de los productos

## 7.4.1. Sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1)



En un matraz de bola de 5 L con tres bocas, acondicionado con un refrigerante de aire unido a una trampa de sulfato de sodio anhidro, con un tapón de teflón, un tapón de hule y equipado con magneto, se colocaron 31.60 g (1.3751 at-g) de sodio metálico. Se agregaron 500 mL de etanol anhidro con agitación vigorosa y se calentó con una pistola de aire para disolver al sodio.<sup>1</sup> Se substituyó el refrigerante de aire por una atmósfera de nitrógeno y el tapón de hule por un embudo de adición, por el cual se agregaron 2750 mL de éter anhidro.<sup>2</sup> El matraz se enfrió en un baño de hielo-sal a 0 °C y se agregó, por medio del embudo de adición, una mezcla de 114 mL (1.0615 mol) de 2-pentanona y 106 mL (1.3121 mol) de formiato de etilo a una velocidad de 8 gotas cada 5 segundos, con agitación, durante 2 horas. Después de la adición se quitó el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente (16 horas). El precipitado formado se separó por filtración al vacío, se lavó con éter y se secó al vacío durante 3 días. Se obtuvieron 75.60 g (52.32%) de un sólido de partícula muy fina de color amarillo claro, el cual mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.41$  (sistema I) y un pf de 238 °C (descompone). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0.72 (t, $J = 7.35$ Hz, 3H, $CH_3CH_2$ ), 1.87 (s, 3H, H-4), 2.02 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H, $CH_3CH_2$ ), 8.99 (s, 1H, H-1) ppm	7.4.1.a.
EM	(FAB) $m/z$ : 159 ( $M+Na$ ), 295 ( $2M+Na$ )	7.4.1.b.
IR	$\nu_{max}$ (KBr/Pastilla) : 2963, 2830 (C-H), 1631 (C=O) $cm^{-1}$	7.4.1.c.

<sup>1</sup> Fue necesario calentar ligeramente la mezcla para favorecer la disolución del sodio. El propósito fue acelerar el proceso y evitar utilizar un exceso de etanol (el exceso de etanol disminuye el rendimiento).

<sup>2</sup> Se ha reportado que la formilación de la 2-pentanona es regioselectiva cuando se usa una relación éter anhidro-etanol 6.6:1 (Hoffman, 1992) ó 6:1 (Wai, 1992). En este caso se usó la relación 5.5:1.

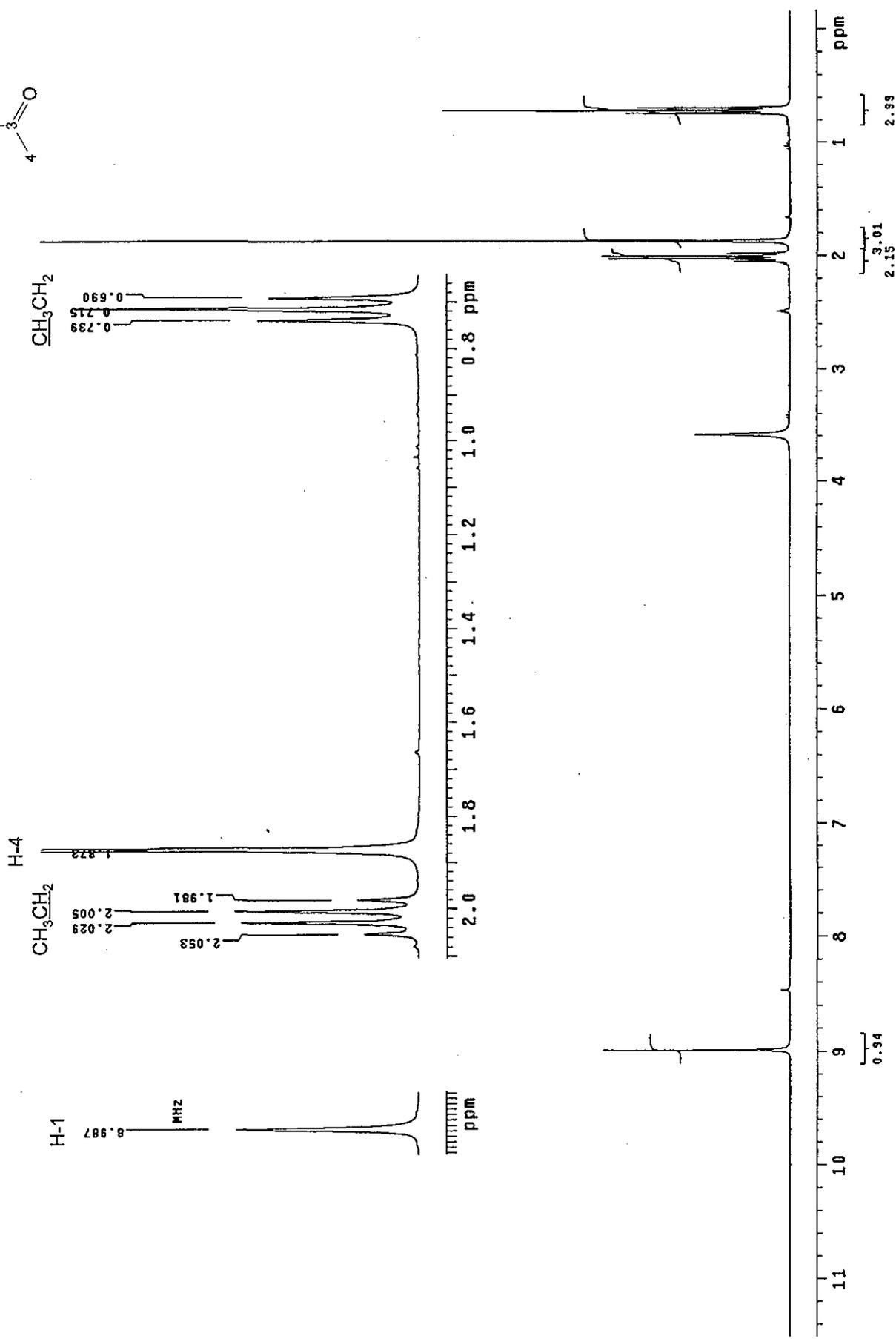
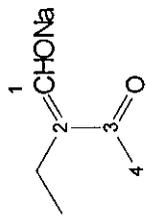


Figura 7.4.1.a. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanoal (I)

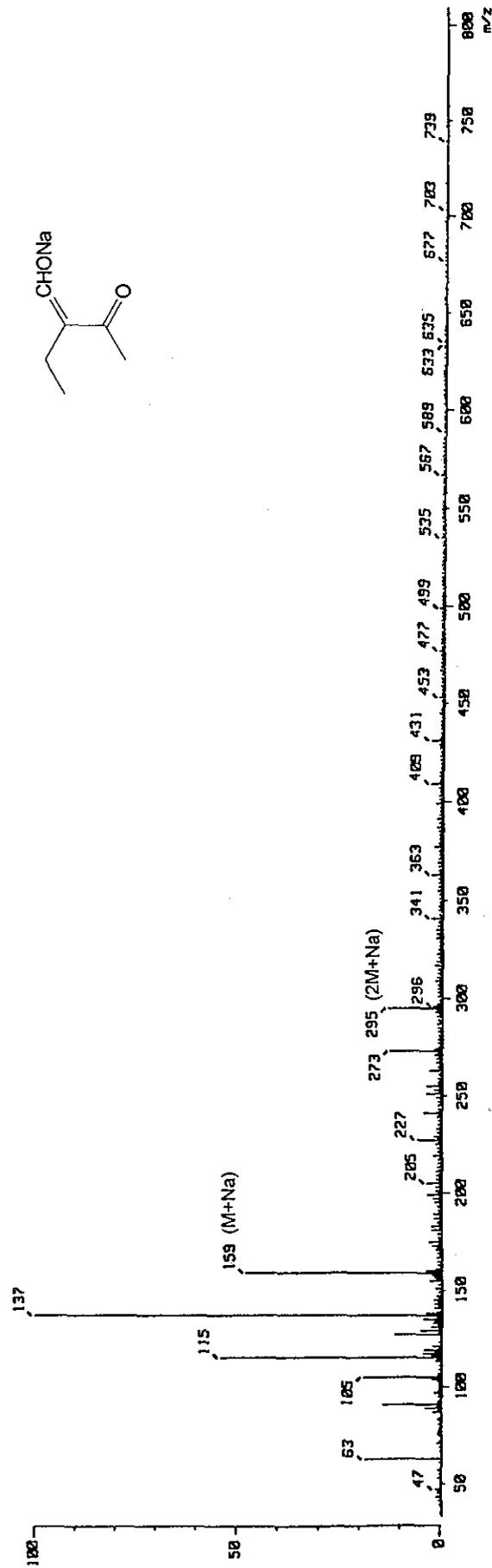


Figura 7.4.1.b. Espectro de EM de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1)

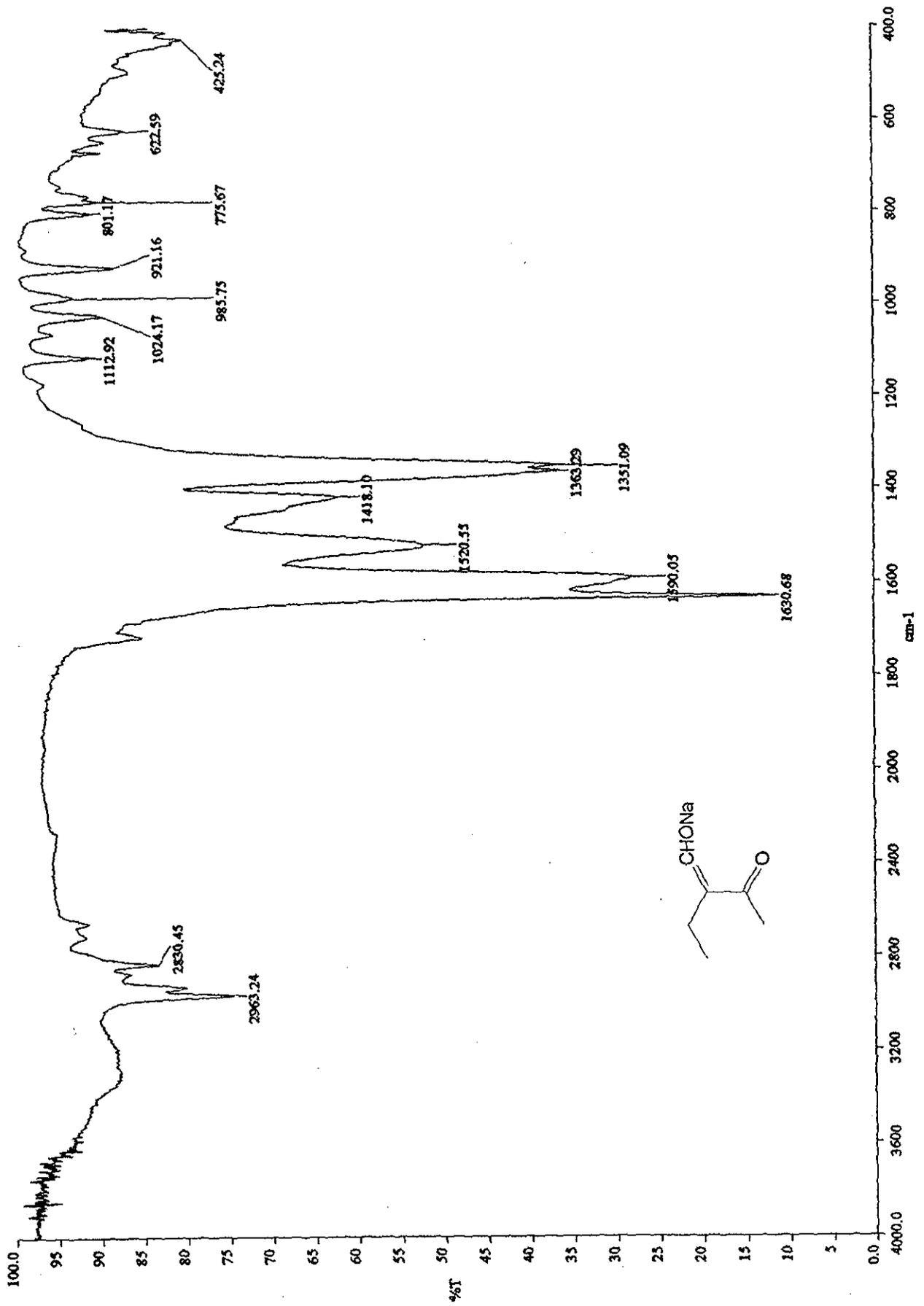
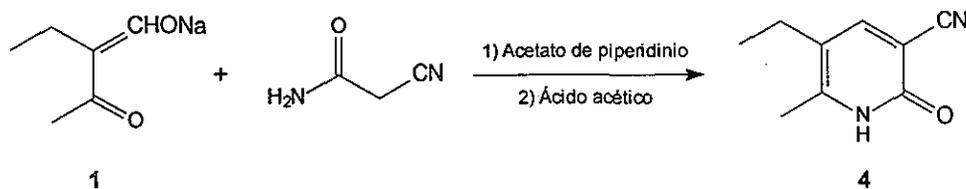


Figura 7.4.1.c. Espectro de IR de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1)

## 7.4.2. 3-Ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4)



En un matraz de bola de 1 L con una boca, equipado con magneto, se colocaron 75.30 g (0.5532 mol) de la sal de sodio de 2-etil-3-oxobutanal (1). Se agregaron 47.00 g (0.5594 mol) de 2-cianoacetamida disueltos en 283 mL de una disolución de acetato de piperidinio acuoso<sup>3</sup> (preparada adicionando 59 mL de piperidina a 33 mL de ácido acético glacial en 191 mL de agua; pH 10.5). En el matraz se adaptó una columna Vigreux y la mezcla se calentó con baño de aceite a reflujo durante 1.5 horas.<sup>4</sup> Al enfriarse, se formó un precipitado abundante. Se agregaron 95.5 mL de agua y la mezcla se neutralizó con ácido acético formándose más precipitado. La mezcla se enfrió en baño de hielo durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con una porción de agua helada y con 100 mL de metanol acuoso helado al 50%. El producto se dejó secar al vacío durante 2.5 días obteniéndose 79.31 g (88.39%) de un sólido amarillo claro que mostró una sola banda en cef con  $R_f = 0.38$  (sistema IV). Una fracción del producto se recrystalizó de ácido acético obteniéndose cristales blancos con pf de 246-248 °C (con descomposición) (lit. 243-244 °C) (Dollé, 1997). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.02 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.24 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.33 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 7.94 (s, 1H, H-4), 12.37 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.2.a.
EM	(IE) $m/z$ : 162 (35%, M <sup>+</sup> ), 147 (100, M-CH <sub>3</sub> ), 119 (9, M-CH <sub>3</sub> -CO)	7.4.2.b.
EMAR	Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O : 162.0793; Encontrado : 162.0804	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3337~2794 (N-H asociado), 2223 (CN), 1648 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.2.c.

<sup>3</sup> Se tuvo que calentar ligeramente la disolución para que la 2-cianoacetamida se disolviera completamente.

<sup>4</sup> En la literatura (Hoffman, 1992) está reportado un tiempo de reflujo mayor (16 horas) y el rendimiento es menor (51%).

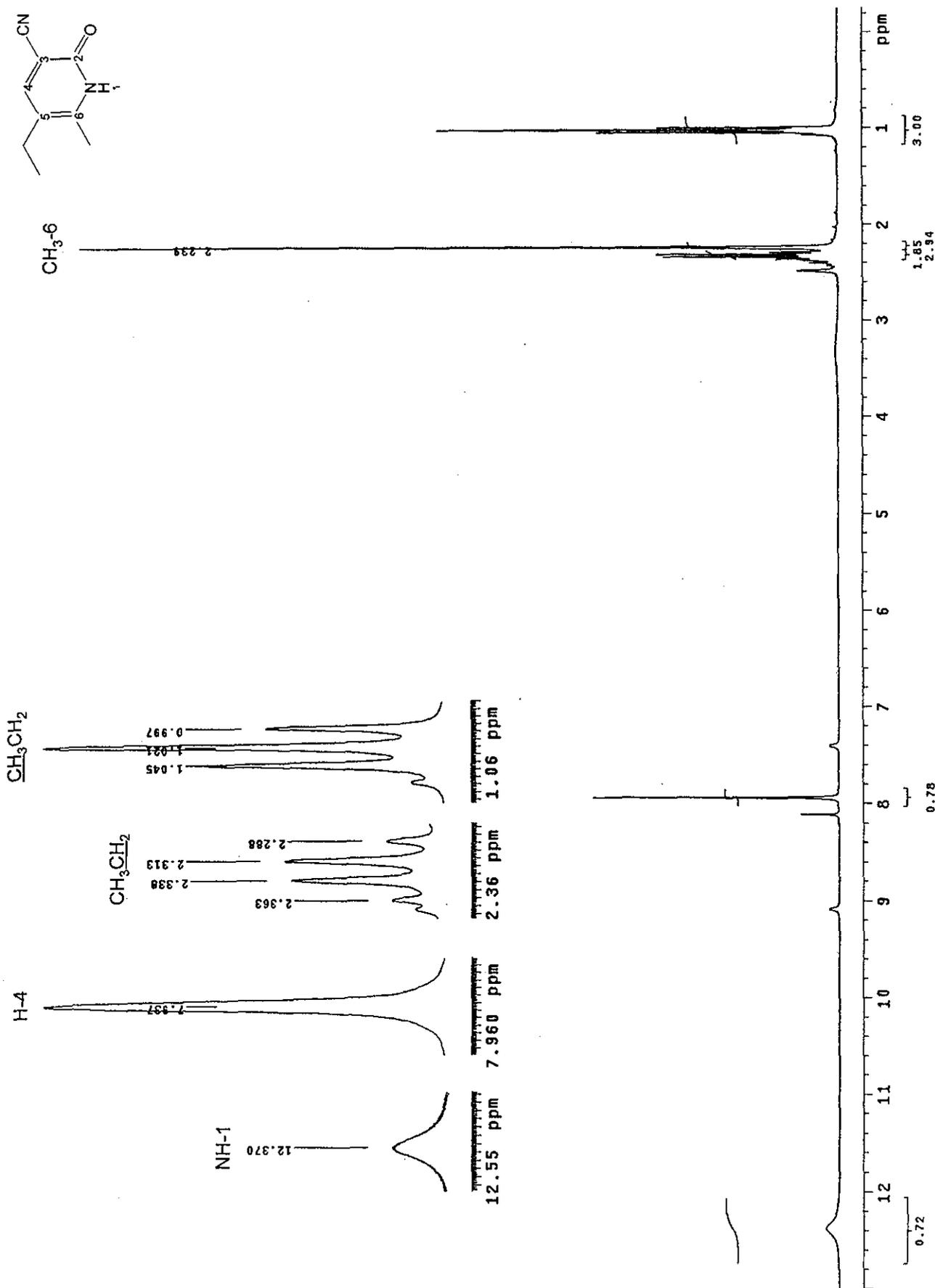


Figura 7.4.2.a. Espectro de RMN-1H de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4)

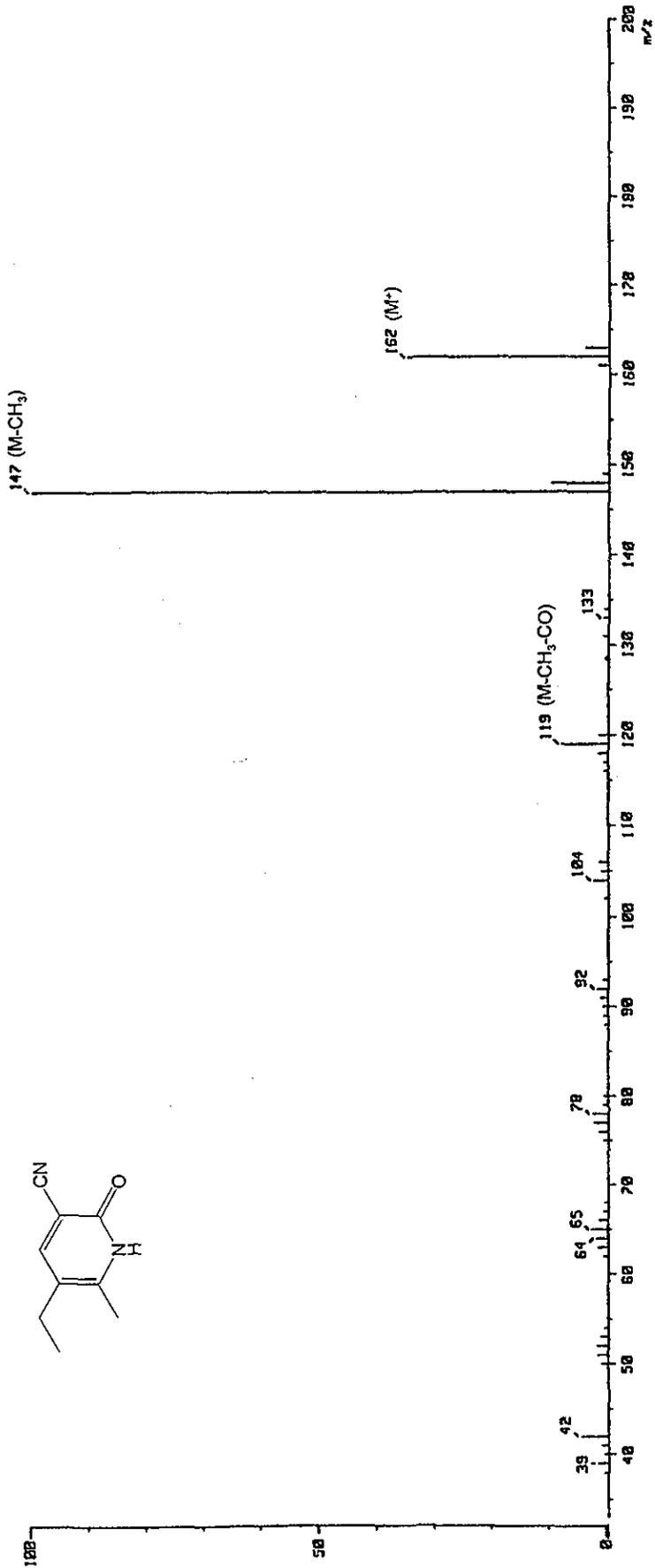


Figura 7.4.2.b. Espectro de EM de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

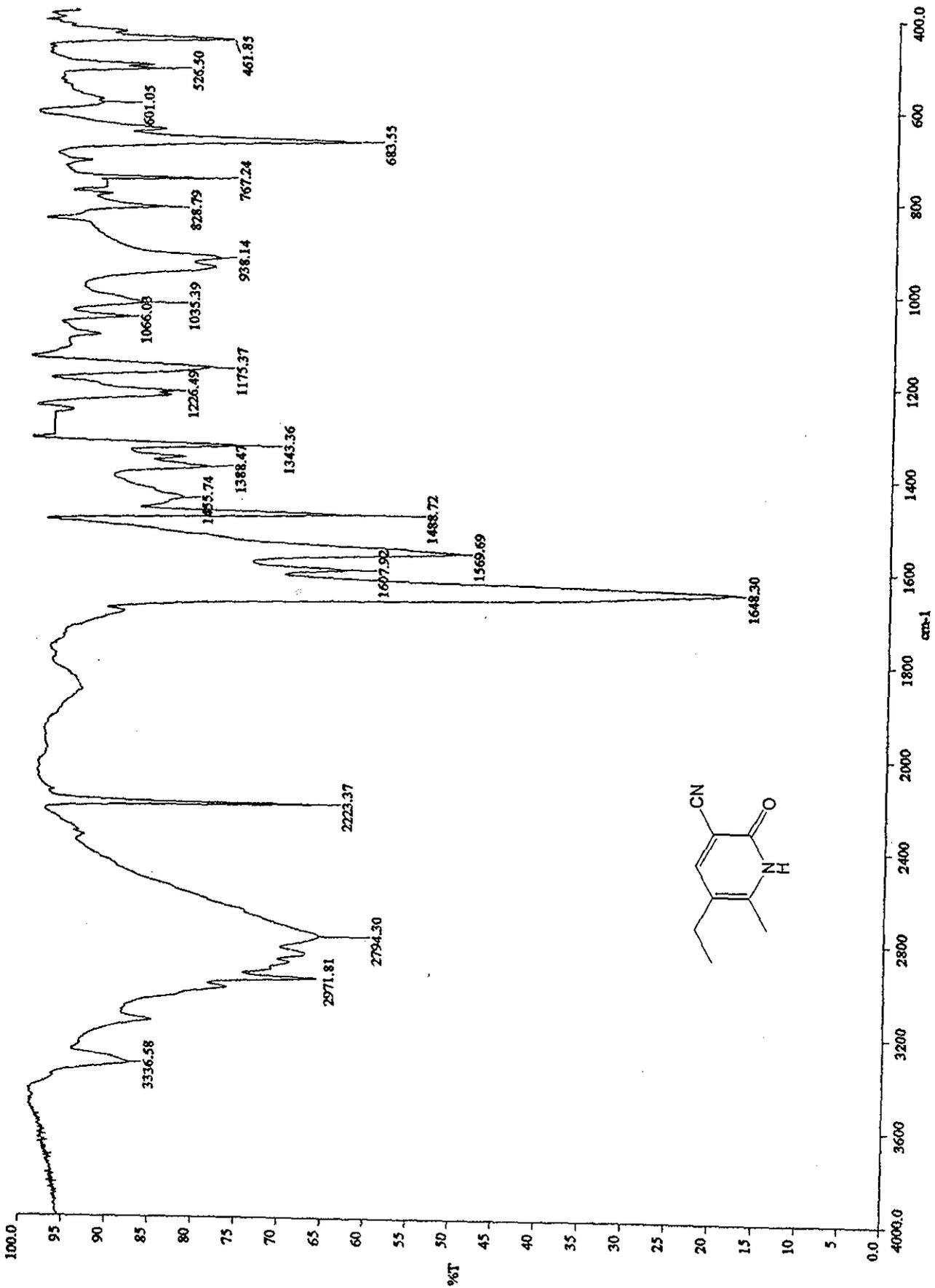


Figura 7.4.2.c. Espectro de IR de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4)

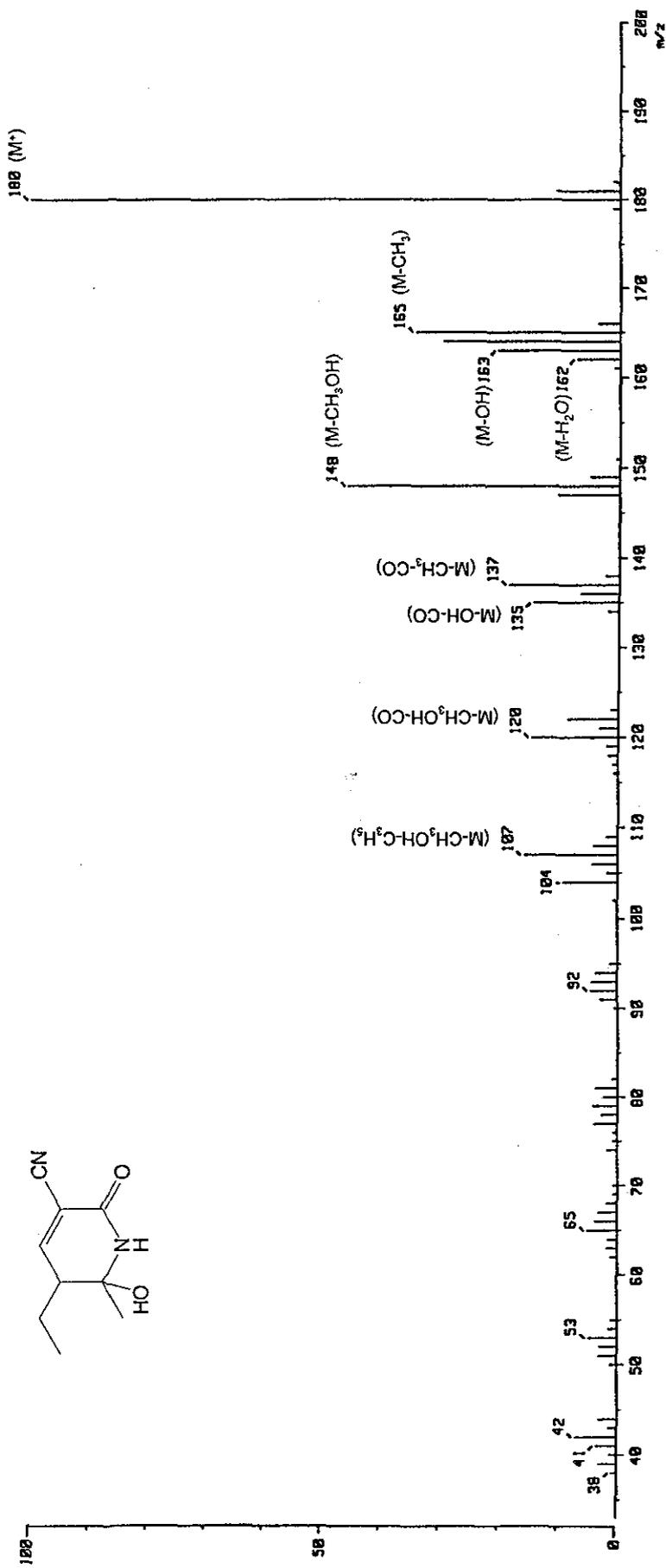
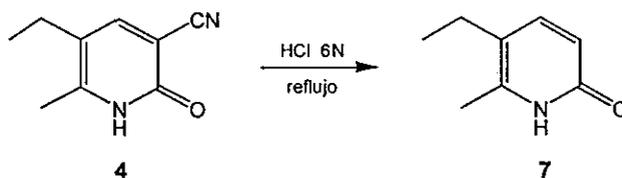


Figura 7.4.2.d. Espectro de EM de 3-ciano-5-etil-6-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina

## 7.4.3. 5-Etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (7)



En un matraz de bola de 250 mL con una boca, equipado con magneto, se disolvieron 1.50 g (9.25 mmol) de 3-ciano-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4) en 66 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N. Se adaptó al matraz una columna Vigreux y la mezcla se calentó a reflujo con agitación en baño de aceite durante 5 días.<sup>5</sup> Después de enfriar en baño de hielo, la mezcla se basificó con hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo<sup>6</sup> (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL), se secaron con cloruro de calcio y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 1.20 g (94.59%)<sup>7</sup> de un sólido amarillo claro que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.41$  (sistema IV).<sup>8</sup> Una muestra de 381 mg de producto crudo se recristalizó de etanol-agua 50:50 obteniéndose 287 mg (75%) de cristales blancos con pf de 158-159 °C (lit. 155-156 °C) (Dollé, 1997). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.00 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.13 (s, 3H, $\text{CH}_3$ -6), 2.29 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.10 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H, H-3), 7.24 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H, H-4), 11.45 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.3.a.
<b>EM</b>	(IE) $m/z$ : 137 (43%, $\text{M}^+$ ), 122 (100, $\text{M}-\text{CH}_3$ ), 94 (13, $\text{M}-\text{CH}_3-\text{CO}$ )	7.4.3.b.
<b>EMAR</b>	Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$ : 137.0841; Encontrado : 137.0869	
<b>IR</b>	$\nu_{\text{max}}$ (KBr/Pastilla) : 3268~2866 (N-H asociado), 1649 (C=O) $\text{cm}^{-1}$	7.4.3.c.

<sup>5</sup> No se detectó materia prima en ccf desde las primeras 24 horas de reflujo. Sin embargo, el primer producto que se formó, que tuvo un  $R_f$  considerablemente menor a la materia prima, no es el producto esperado. Por otra parte, fue muy importante prolongar el tiempo de reflujo respecto al indicado en la literatura (2 días) (Dollé, 1997) para incrementar el rendimiento del producto deseado.

<sup>6</sup> Hubiera sido más conveniente extraer con cloruro de metileno para evitar el riesgo de formación de especies tóxicas por la hidrólisis de cloroformo en medio básico (March, 1992. p.371).

<sup>7</sup> Esta reacción se hizo también a escala de 50 g de materia prima con resultados similares.

<sup>8</sup> El producto final mostró un  $R_f$  muy parecido a la materia prima (ligeramente mayor) cuando la placa cromatográfica fue eluida una vez. Sin embargo, a diferencia de la materia prima, no mostró fluorescencia cuando se reveló con luz UV.

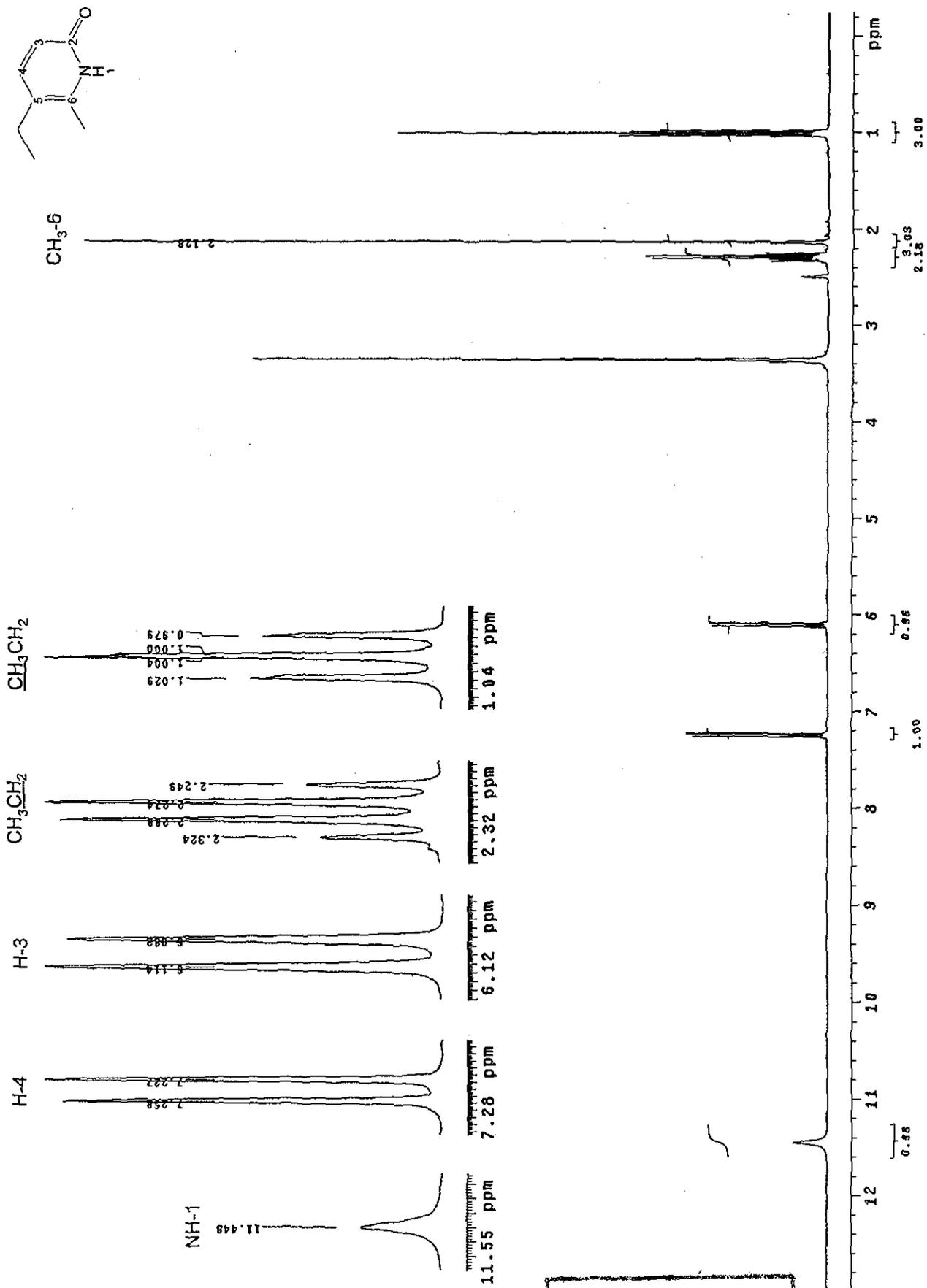


Figura 7.4.3.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

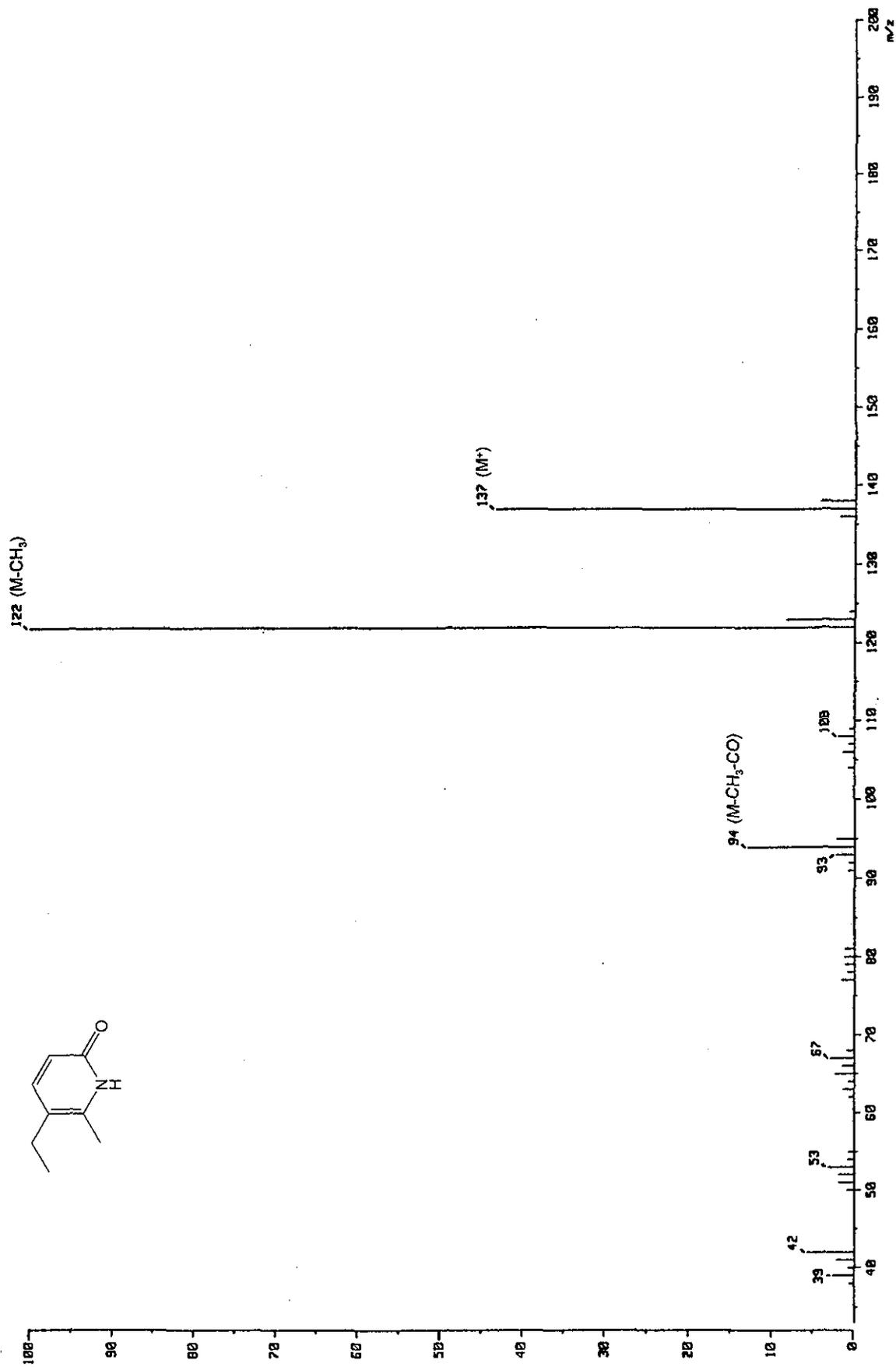


Figura 7.4.3.b. Espectro de EM de 5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (7)

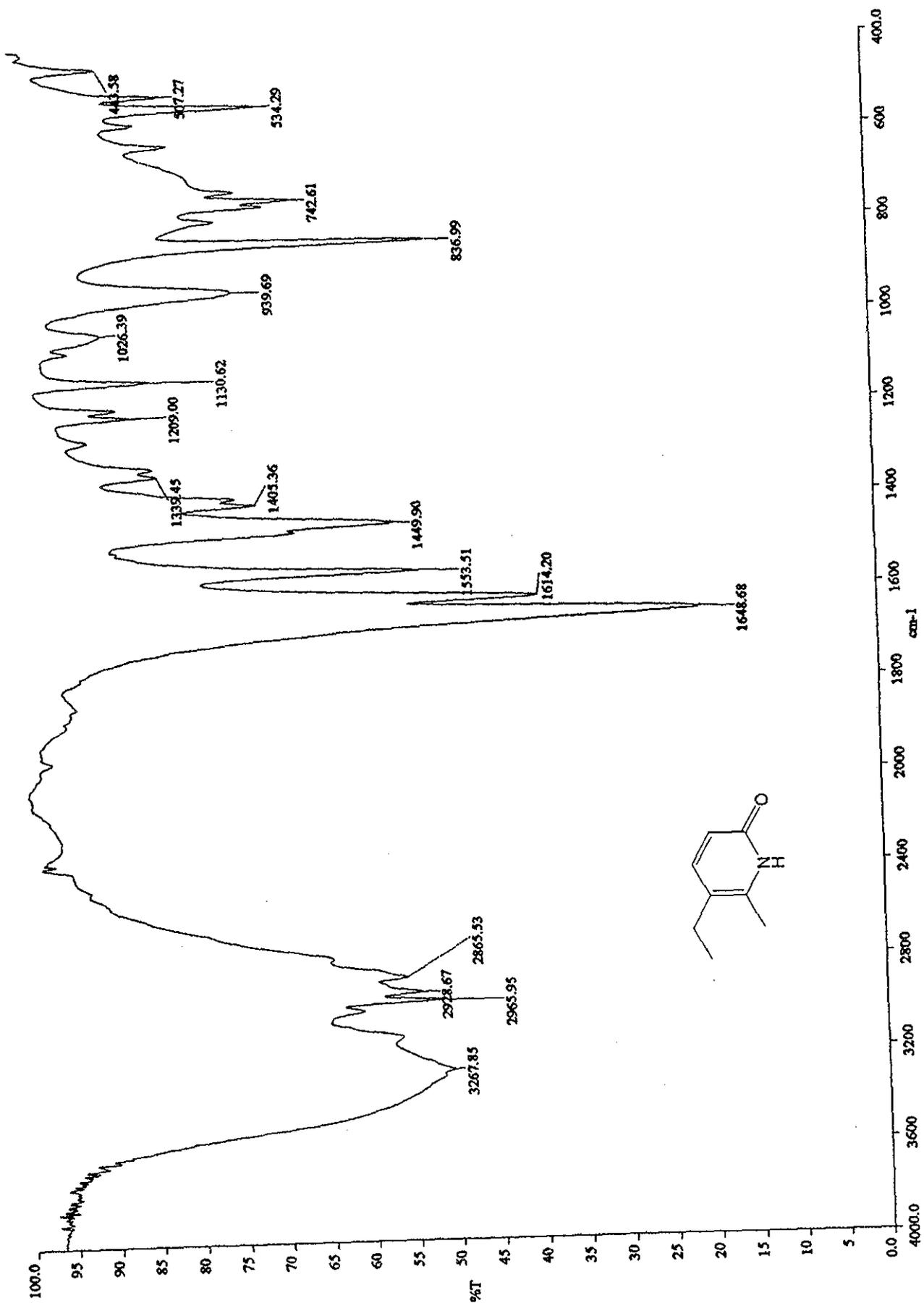
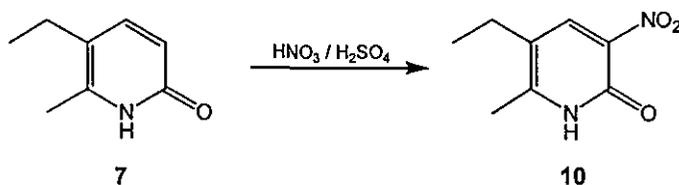


Figura 7.4.3.c. Espectro de IR de 5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (7)

## 7.4.4. 5-Etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10)



En un vaso de precipitados de 500 mL, equipado con magneto, se disolvieron a temperatura ambiente 23.00 g (0.1677 mol) de 5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (7) en 205 mL de ácido sulfúrico concentrado (97.1%). La disolución se enfrió en baño de hielo-sal a  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionaron 23 mL de ácido nítrico concentrado (66%) durante 1.75 horas, con agitación vigorosa. Después de 1 hora de agitación a  $-2\text{--}2\text{ }^\circ\text{C}$ ,<sup>9</sup> la mezcla se vertió en 500 g de agua-hielo. El producto se extrajo<sup>10</sup> con cloroformo (3 x 500 mL), las fases orgánicas se juntaron y lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 600 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 21.06 g (68.95%) de un sólido amarillo que mostró una banda amarilla en ccf con  $R_f = 0.37$  (sistema IV). Se recristalizó una fracción de producto crudo de etanol-agua 50:50 obteniéndose un sólido amarillo aunque no cristalino con pf de  $244\text{--}246\text{ }^\circ\text{C}$  (lit.  $247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$ ) (Dollé, 1997). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.07 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_3$ -6), 2.42 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 8.31 (s, 1H, H-4), 12.69 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.4.a.
EM	(IE) $m/z$ : 182 (79%, $\text{M}^+$ ), 167 (100, $\text{M}-\text{CH}_3$ ), 93 (23, $\text{M}-\text{NO}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 124 (8, $\text{M}-\text{NO}-\text{CO}$ )	7.4.4.b.
EMAR	Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ : 182.0691; Encontrado : 182.0704	
IR	$\nu_{\text{max}}$ (KBr/Pastilla) : 2978~2880 (N-H asociado), 1676 (C=O), 1501, 1313 ( $\text{NO}_2$ ) $\text{cm}^{-1}$	7.4.4.c.

<sup>9</sup> La reacción dio rendimientos similares cuando el tiempo de agitación, a baja temperatura, fue de 5 minutos.

<sup>10</sup> En otra réplica de esta reacción parte del producto final precipitó separándose por filtración al vacío y lavándose con agua helada. Más producto se extrajo con cloroformo de la fase acuosa. El rendimiento total de la reacción fue similar al presentado aquí.

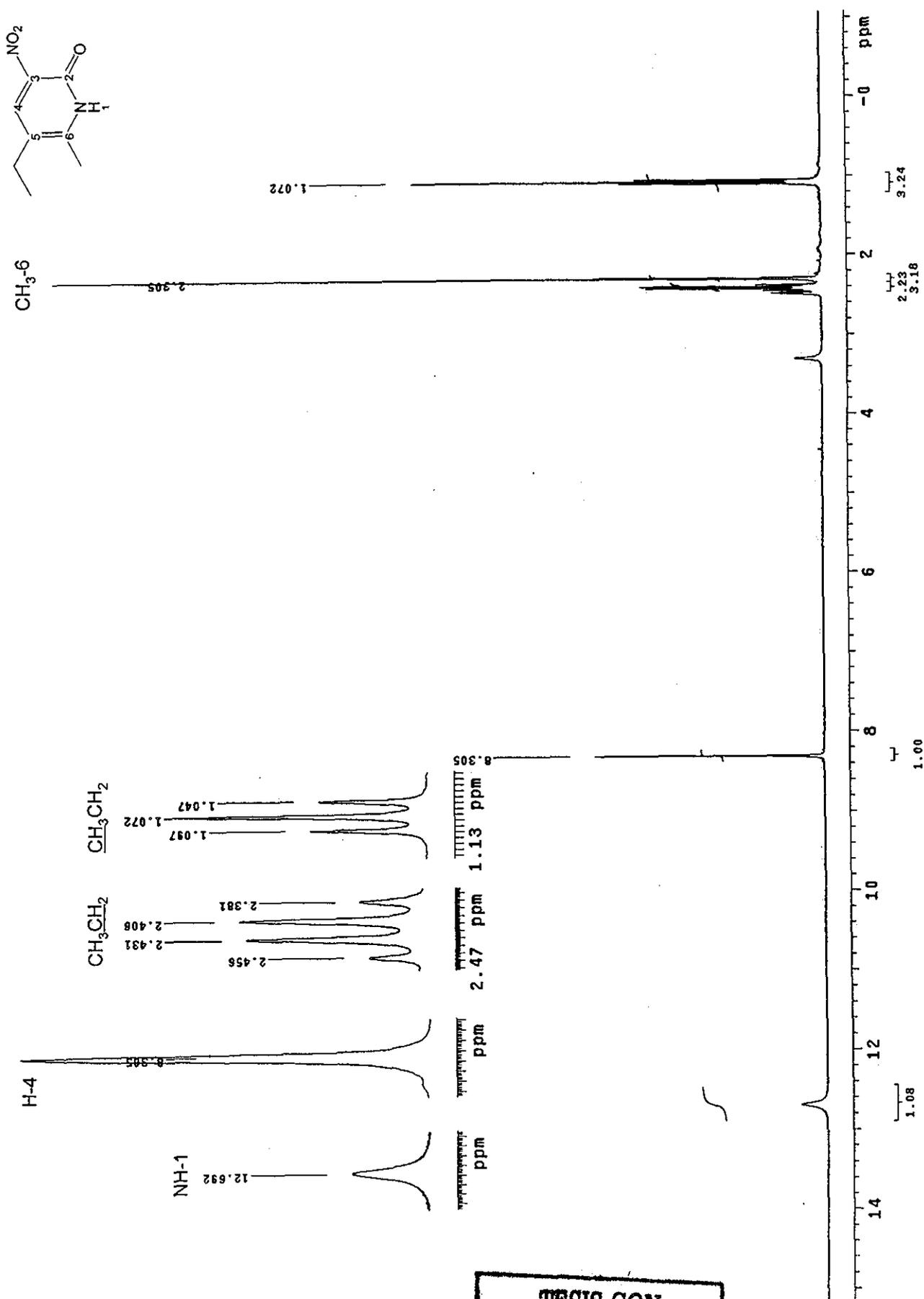


Figura 7.4.4.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

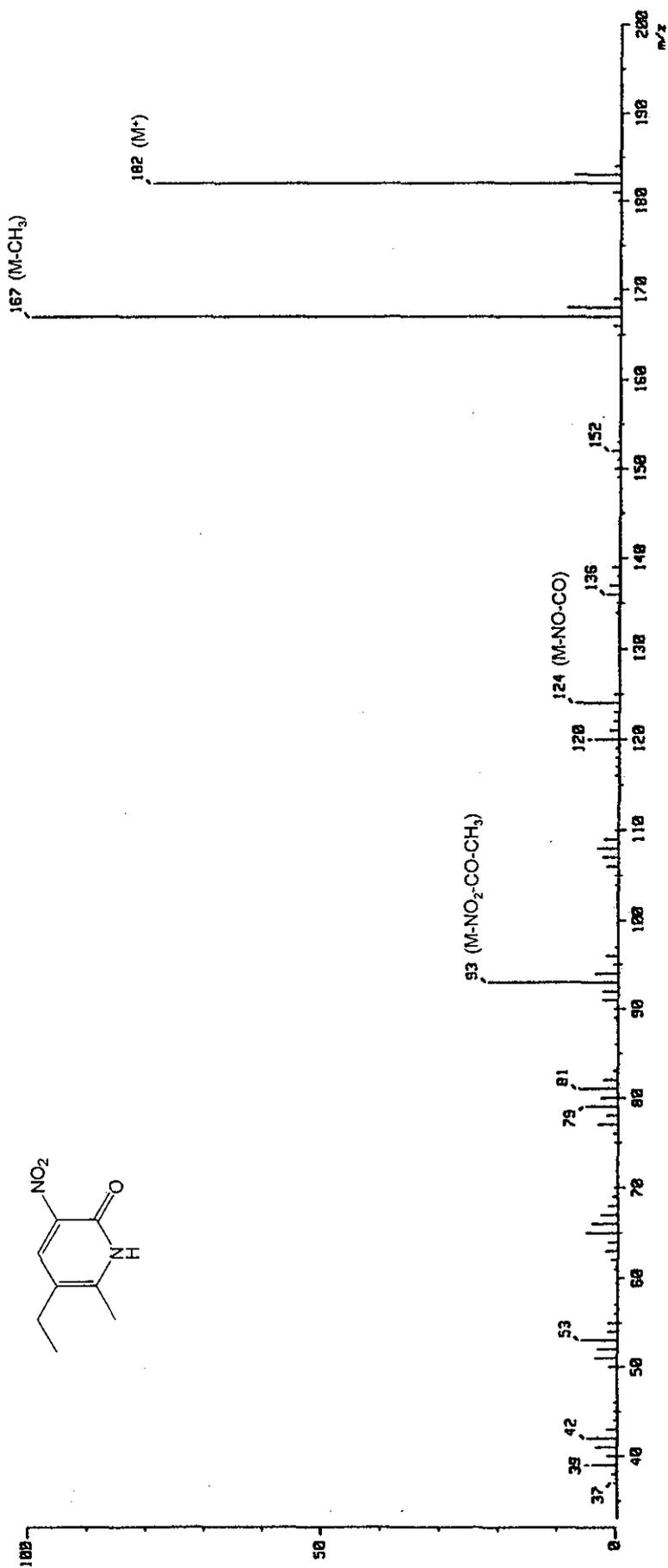


Figura 7.4.4.b. Espectro de EM de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

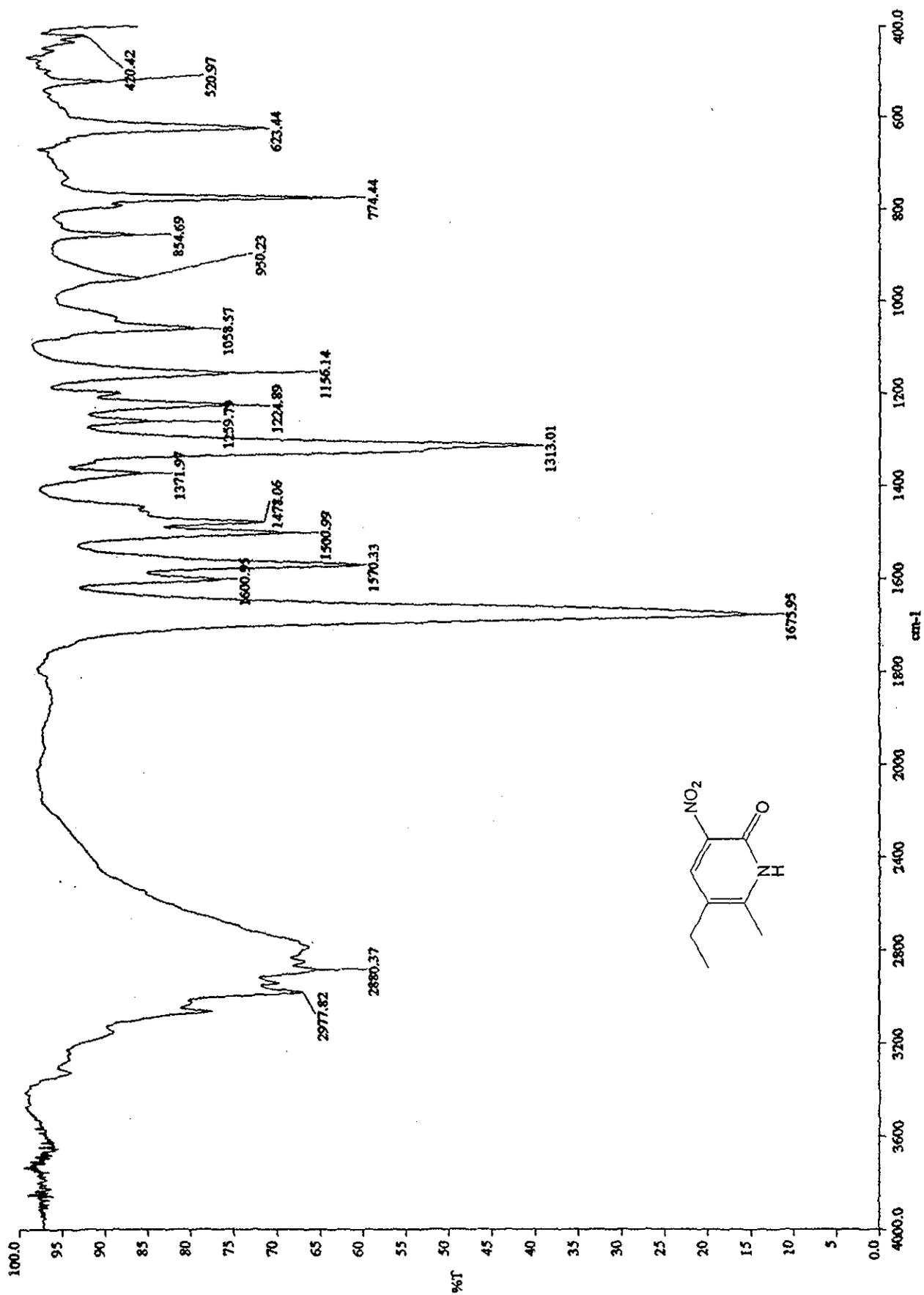
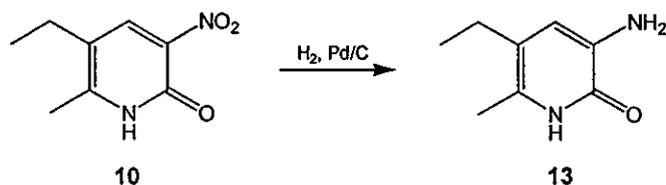


Figura 7.4.4.c. Espectro de IR de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (10)

## 7.4.5. 3-Amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13)



En una botella de hidrogenación de vidrio de 500 mL se disolvieron 298 mg (1.64 mmol) de 5-etil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (**10**) en 32 mL de una mezcla de metanol-tetrahidrofurano 50:50. La disolución se lavó con nitrógeno para eliminar el aire y se adicionaron aproximadamente 50 mg de paladio sobre carbono al 5%. La botella se conectó al hidrogenador *Parr*, se lavó tres veces con hidrógeno y succión y luego se agitó con calentamiento durante 1 hora con una presión de 50 lb/pg<sup>2</sup> de hidrógeno (el calentamiento se aplicó con una malla de calentamiento regulada por un reóstato a un nivel de 35). Al término de la reacción, la mezcla se filtró sobre celita. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose 229 mg<sup>11</sup> (91.99%) de un sólido café claro. La ccf mostró una banda que oscureció al contacto con el aire,  $R_f = 0.41$  (sistema IV). Una fracción de este producto se recrystalizó de agua obteniéndose cristales café claro con pf de 184-186 °C (lit. 187-188 °C) (Hoffman, 1992).

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 0.99 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.01 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -6), 2.21 (q, $J = 7.50$ Hz, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 4.70 (sa, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.32 (s, 1H, H-4), 11.13 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.5.a.
EM	(IE) $m/z$ : 152 (93%, M <sup>+</sup> ), 137 (100, M-CH <sub>3</sub> ), 109 (25, M-CH <sub>3</sub> -CO)	7.4.5.b.
EMAR	Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O : 152.0950; Encontrado : 152.0972	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3444, 3291 (NH <sub>2</sub> ), 3169~2929 (N-H asociado), 1639 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.5.c.

<sup>11</sup> Esta reacción se hizo también a escala de 1 g de materia prima con resultados similares.

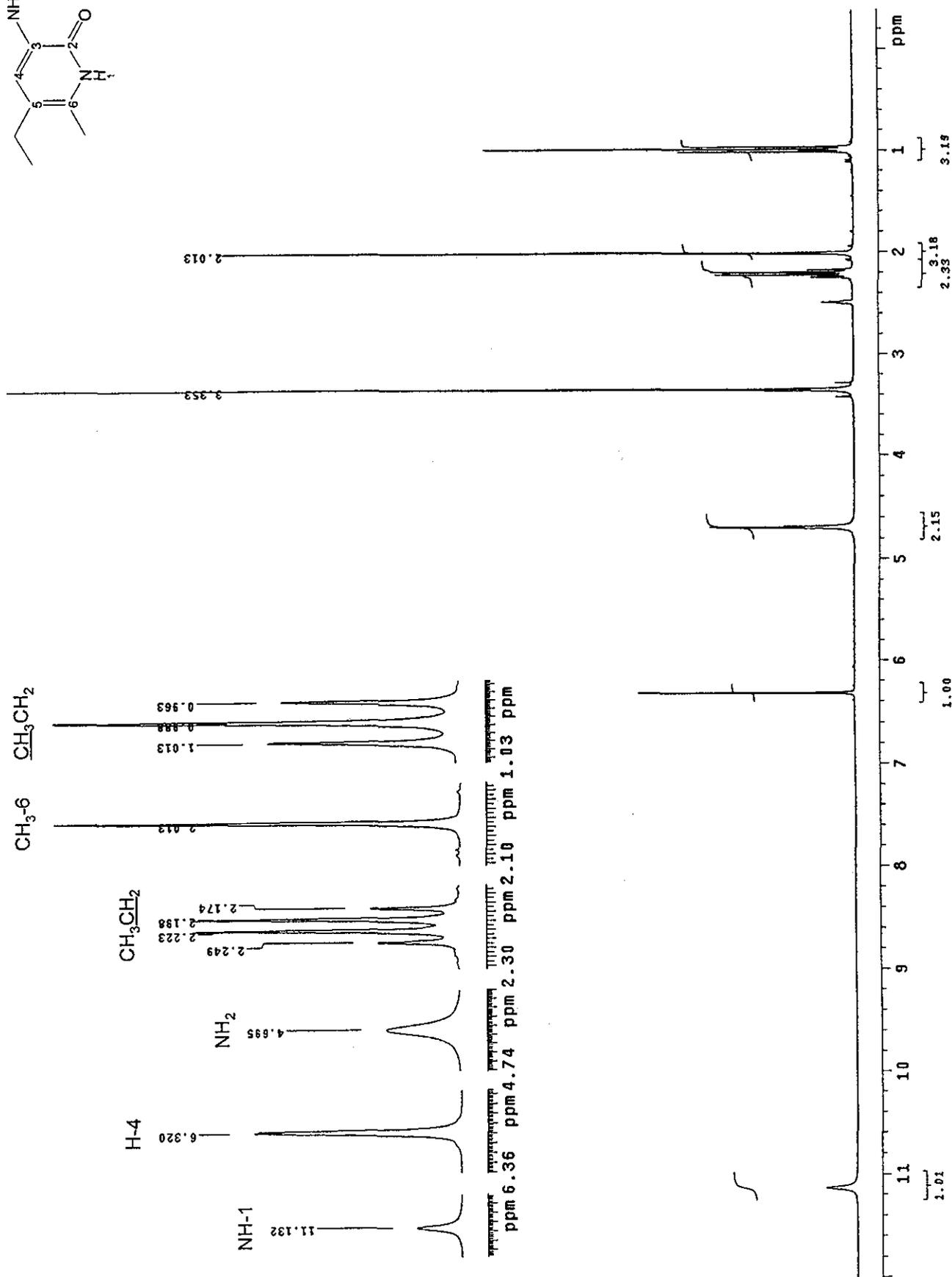
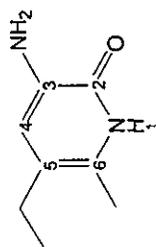


Figura 7.4.5.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13)

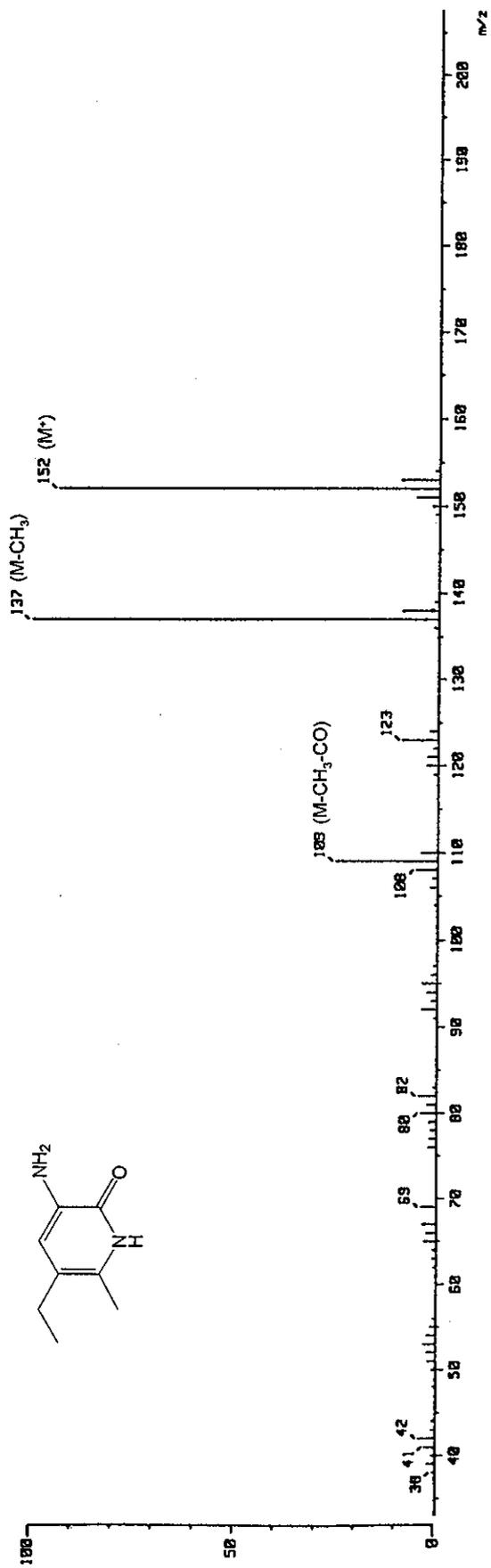


Figura 7.4.5.b. Espectro de EM de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13)

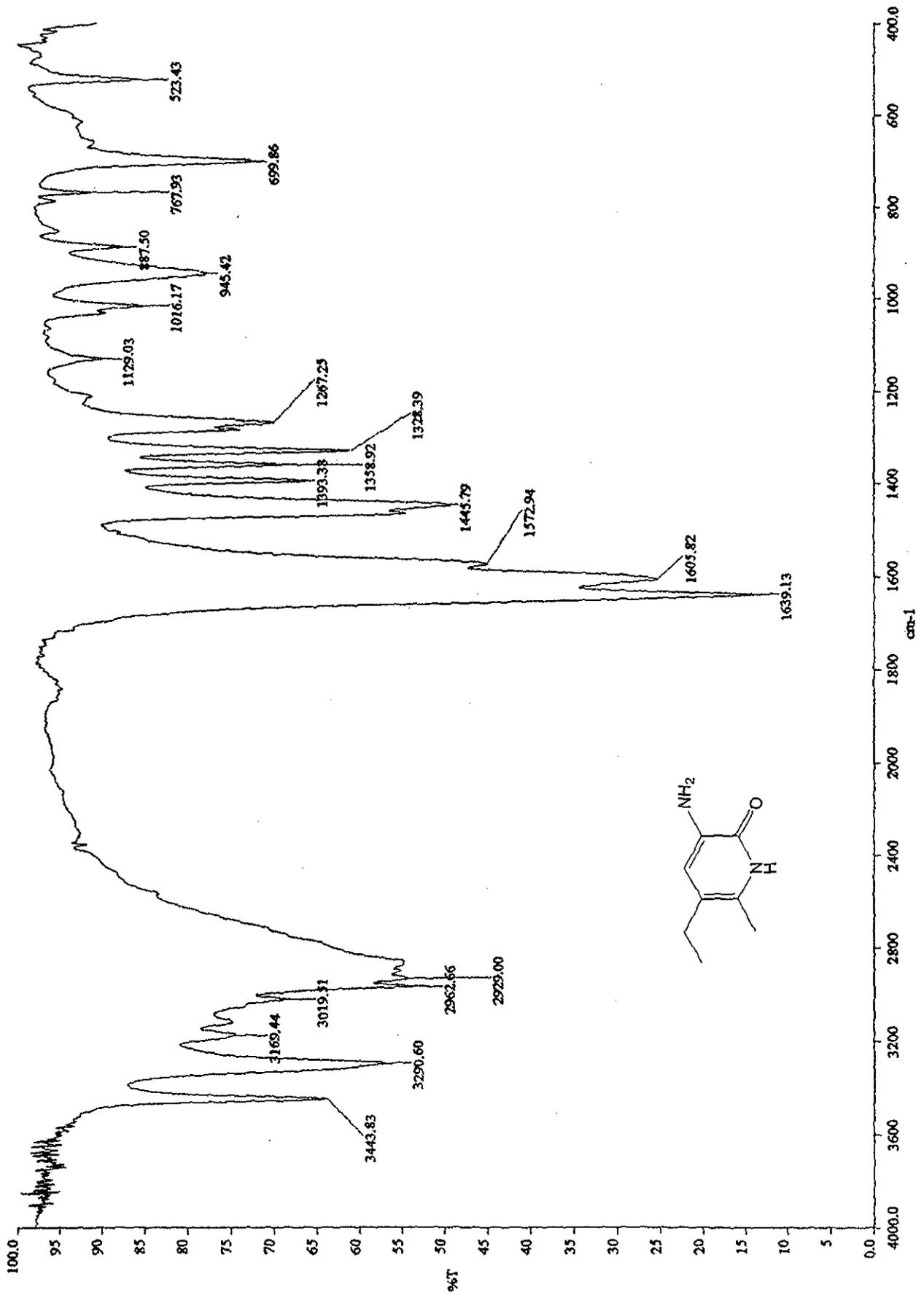
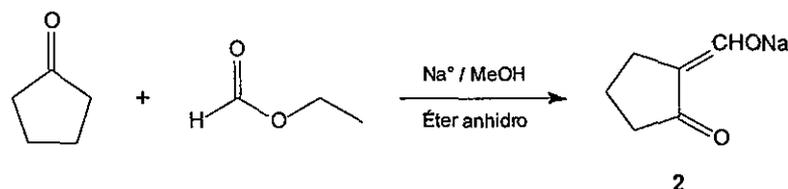


Figura 7.4.5.c. Espectro de IR de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (13)

## 7.4.6. Sal de sodio de 2-(hidroximetilen)ciclopentanona (2)



En un matraz de bola de 1 L con tres bocas, acondicionado con un refrigerante de aire unido a una trampa de sulfato de sodio anhidro, con un tapón de teflón, un tapón de hule y equipado con magneto, se colocaron 120 mL de metanol seco. Se agregaron 8.40 g (0.3655 at-g) de sodio metálico. Se agitó la mezcla hasta que se disolvió el sodio. Se añadieron 150 mL de éter anhidro.<sup>12</sup> Se substituyó el refrigerante de aire por una atmósfera de nitrógeno y el tapón de hule por un embudo de adición. El matraz se enfrió en un baño de hielo-sal a 0 °C y se agregó, por medio del embudo de adición, una mezcla de 15.7 mL (0.1775 mol) de ciclopentanona y 15.6 mL (0.1931 mol) de formiato de etilo, con agitación, durante 2 horas. Después de la adición se quitó el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente (16 horas). El precipitado formado se separó por filtración al vacío, se lavó con éter y se secó al vacío durante 16 horas. Se obtuvieron 9.80 g (41.17%) de un sólido de partícula muy fina de color amarillo oscuro, que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.66$  (sistema III) y un pf de 197 °C (descompone). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.55 (quint, $J = 7.28$ Hz, 2H, H-4) 1.87 (t, $J = 7.80$ Hz, 2H, H-3), 2.24 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H, H-5), 8.83 (s, 1H, CHONa) ppm	7.4.6.a.
EM	(FAB) $m/z$ : 157 ( $M+Na$ ), 291 ( $2M+Na$ )	7.4.6.b.
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 2946, 2831 (C-H) 1631 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.6.c.

<sup>12</sup> Es esta reacción, la relación (metanol+éter)/mol de materia prima fue de 1500 mL/mol (270 mL/0.18 mol). Sin embargo, cuando en otra réplica de esta reacción esta relación se disminuyó a 700 mL/mol, se formó una gran cantidad de precipitado en la mezcla de reacción que impidió la agitación (aún con agitación mecánica) y los resultados no fueron satisfactorios.

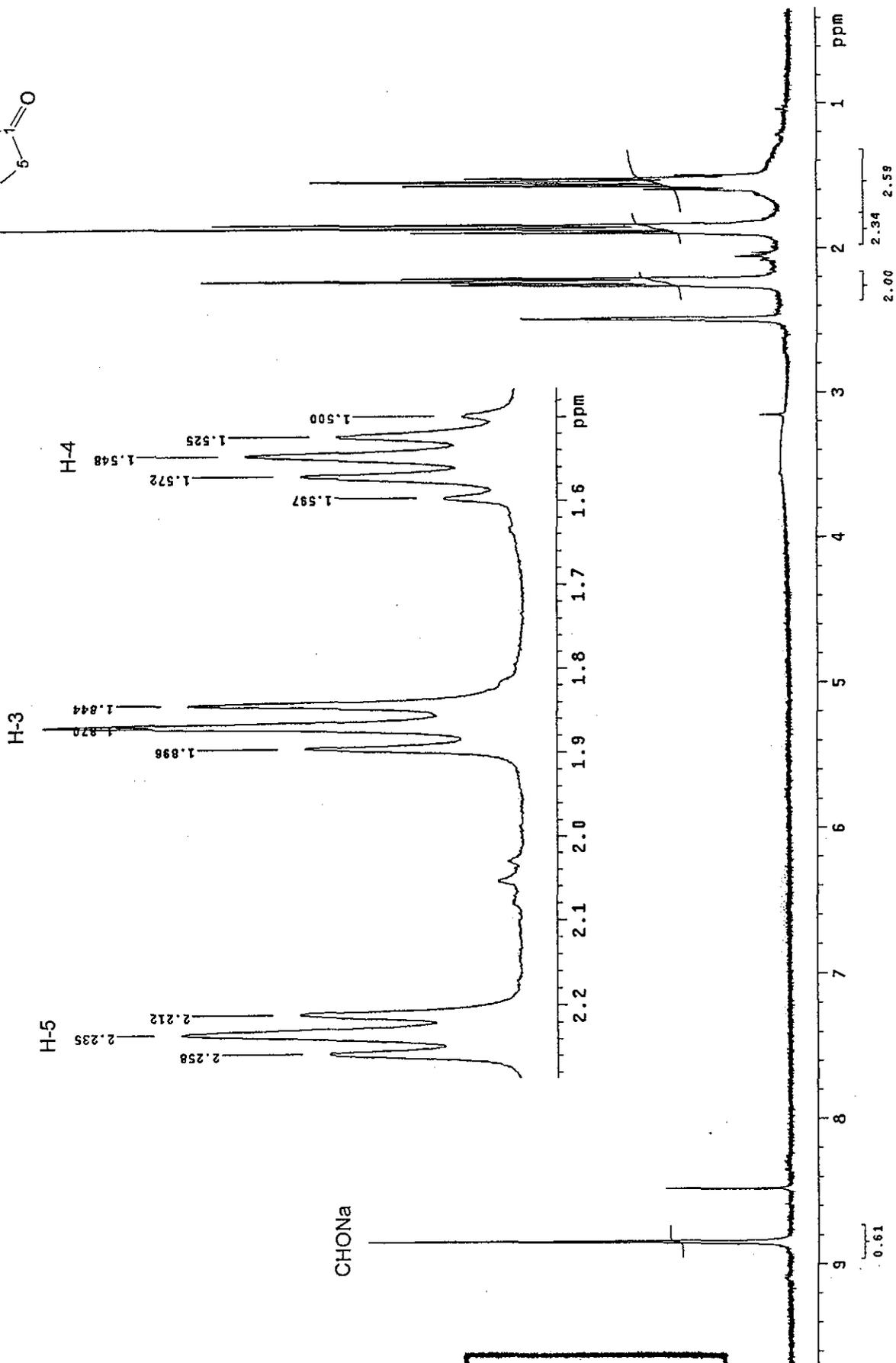
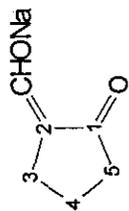


Figura 7.4.6.a. Espectro de RMN-1H de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclopentanona (2)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

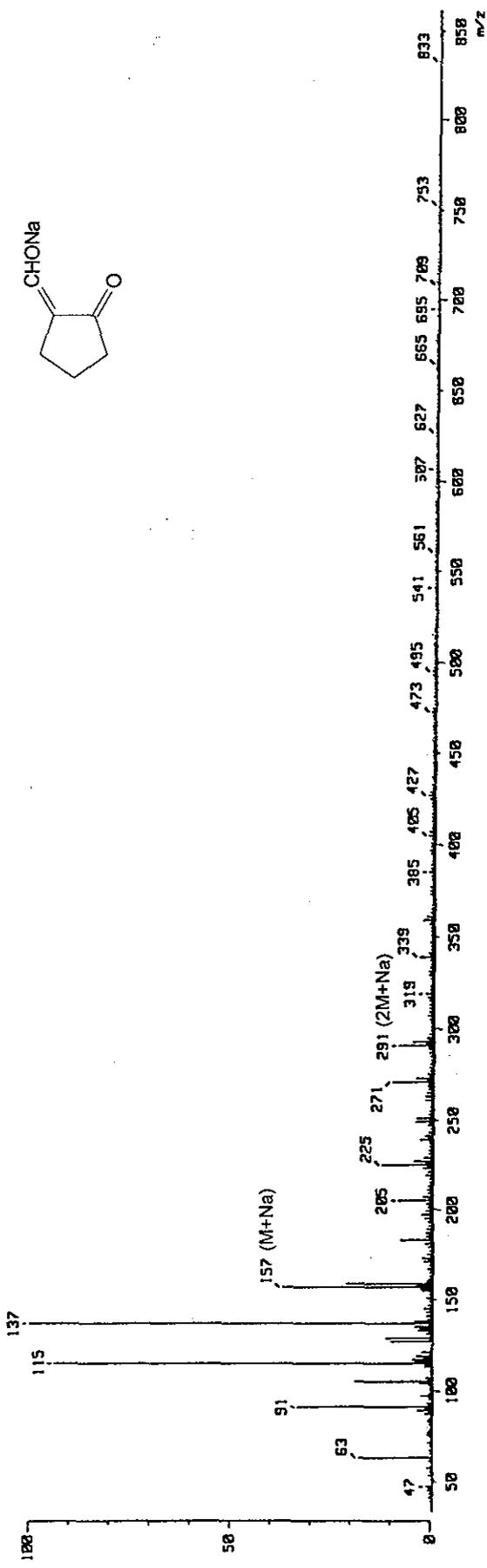


Figura 7.4.6.b. Espectro de EM de la sal de sodio de 2-(hidroximetil) ciclopentanona (2)

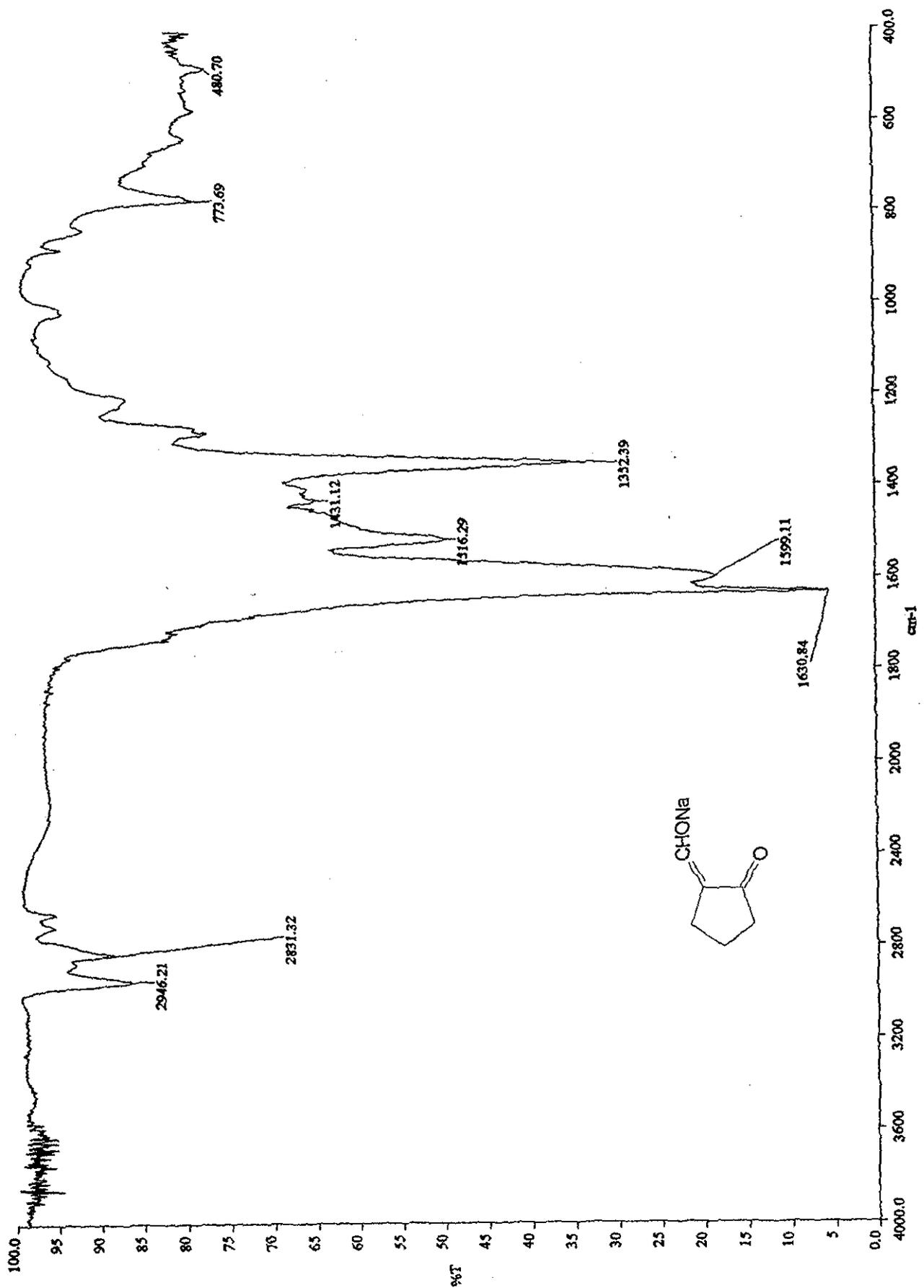
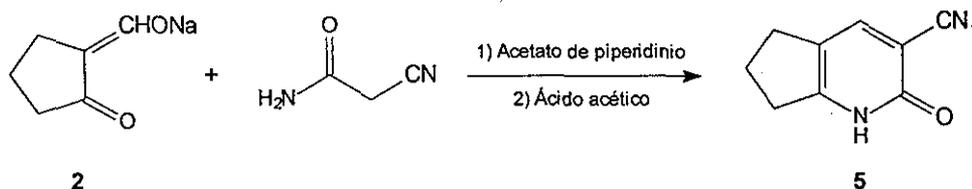


Figura 7.4.6.c. Espectro de IR de la sal de sodio de 2-(hidroximetil) ciclopentanona (2)

## 7.4.7. 3-Ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5)



En un matraz de bola de 100 mL con una boca, equipado con magneto, se colocaron 8.50 g (0.0634 mol) de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)en)ciclopentanona (2). Se agregaron 5.30 g (0.0631 mol) de 2-cianoacetamida disueltos en 33.5 mL de una disolución de acetato de piperidinio acuoso<sup>13</sup> (preparada adicionando 6.5 mL de piperidina a 4 mL de ácido acético glacial en 23 mL de agua; pH 8.5). En el matraz se adaptó una columna Vigreux y la mezcla se calentó con baño de aceite a reflujo durante 4.75 horas. Al enfriarse se formó un precipitado abundante. Se agregaron 11.5 mL de agua y ácido acético hasta pH ácido. La mezcla se enfrió en baño de hielo durante 2 horas. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua helada y secó al vacío durante 1.5 días. Se obtuvieron 3.95 g (39.10%) de un sólido amarillo oscuro que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.38$  (sistema IV) y pf de 242-245 °C (con descomposición) (lit. 243.5-247 °C) (Paine, 1987). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 2.02 (quint, $J = 7.50$ Hz, 2H, H-6), 2.63 (t, $J = 7.35$ Hz, 2H, H-5), 2.79 (t, $J = 7.50$ Hz, 2H, H-7), 7.99 (s, 1H, H-4), 12.74 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.7.a.
EM	(IE) $m/z$ : 160 (92%, M <sup>+</sup> ), 159 (100, M-H), 131 (14, M-CO-H), 132 (9 <sup>a</sup> , M-CO)	7.4.7.b.
EMAR	Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O : 160.0637; Encontrado : 160.0645	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3091~2858 (N-H asociado), 2222 (CN), 1656 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.7.c.

<sup>a</sup> Parte de esta abundancia relativa corresponde al fragmento que tiene una unidad menos de  $m/z$  con <sup>13</sup>C.

<sup>13</sup> Se tuvo que calentar ligeramente la disolución para que la 2-cianoacetamida se disolviera completamente.

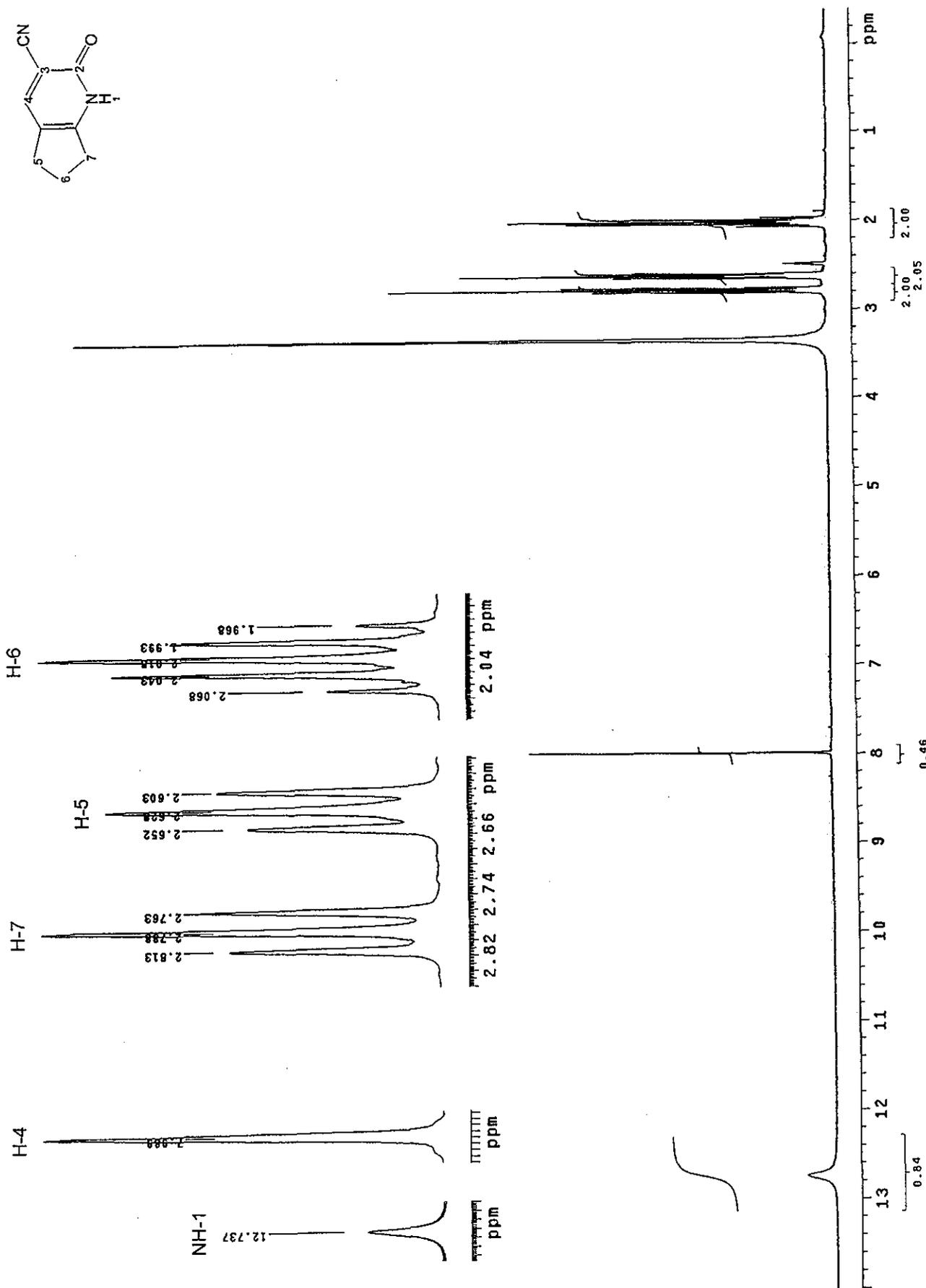


Figura 7.4.7.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5)

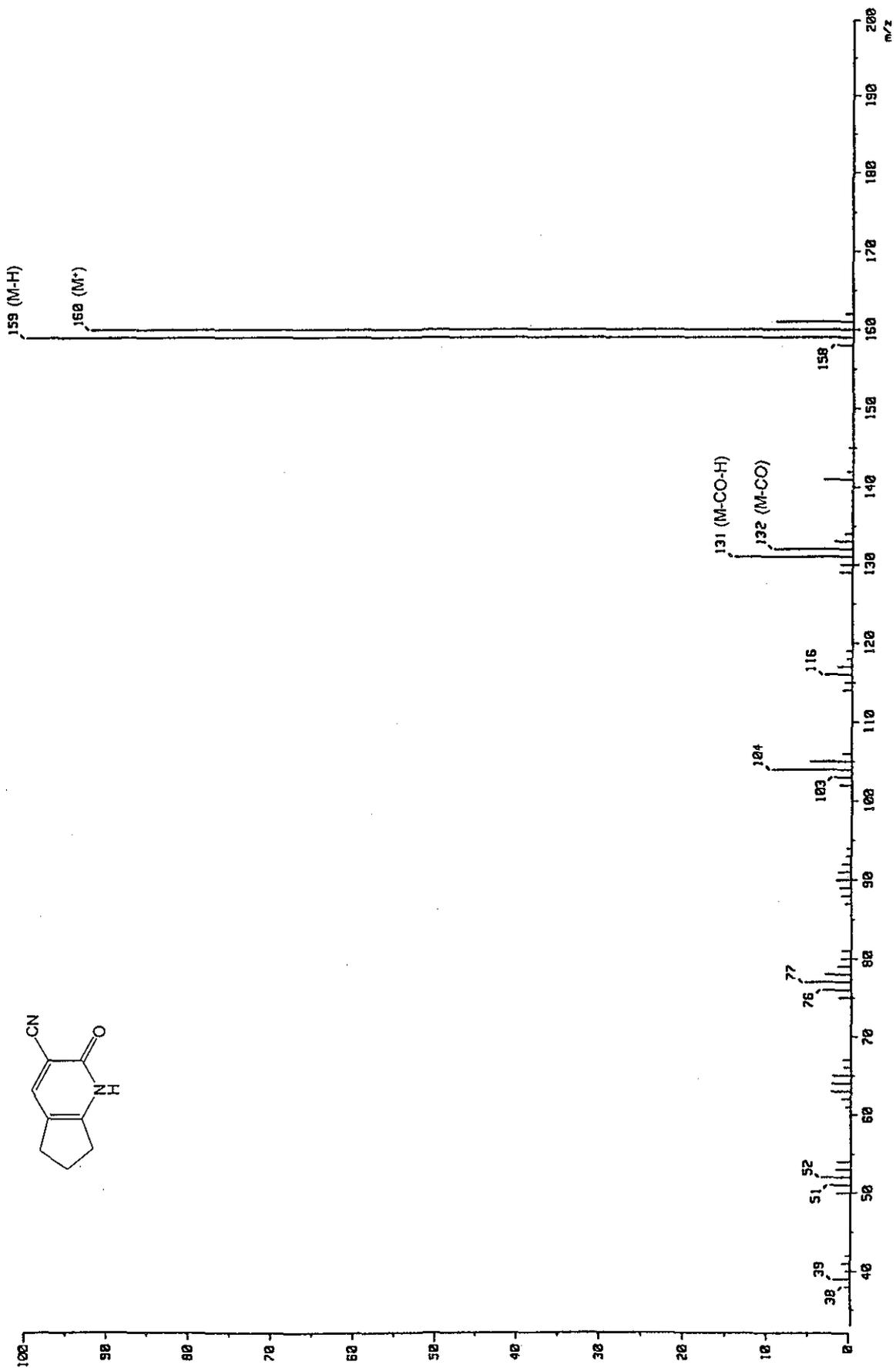


Figura 7.4.7.b. Espectro de EM de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5)

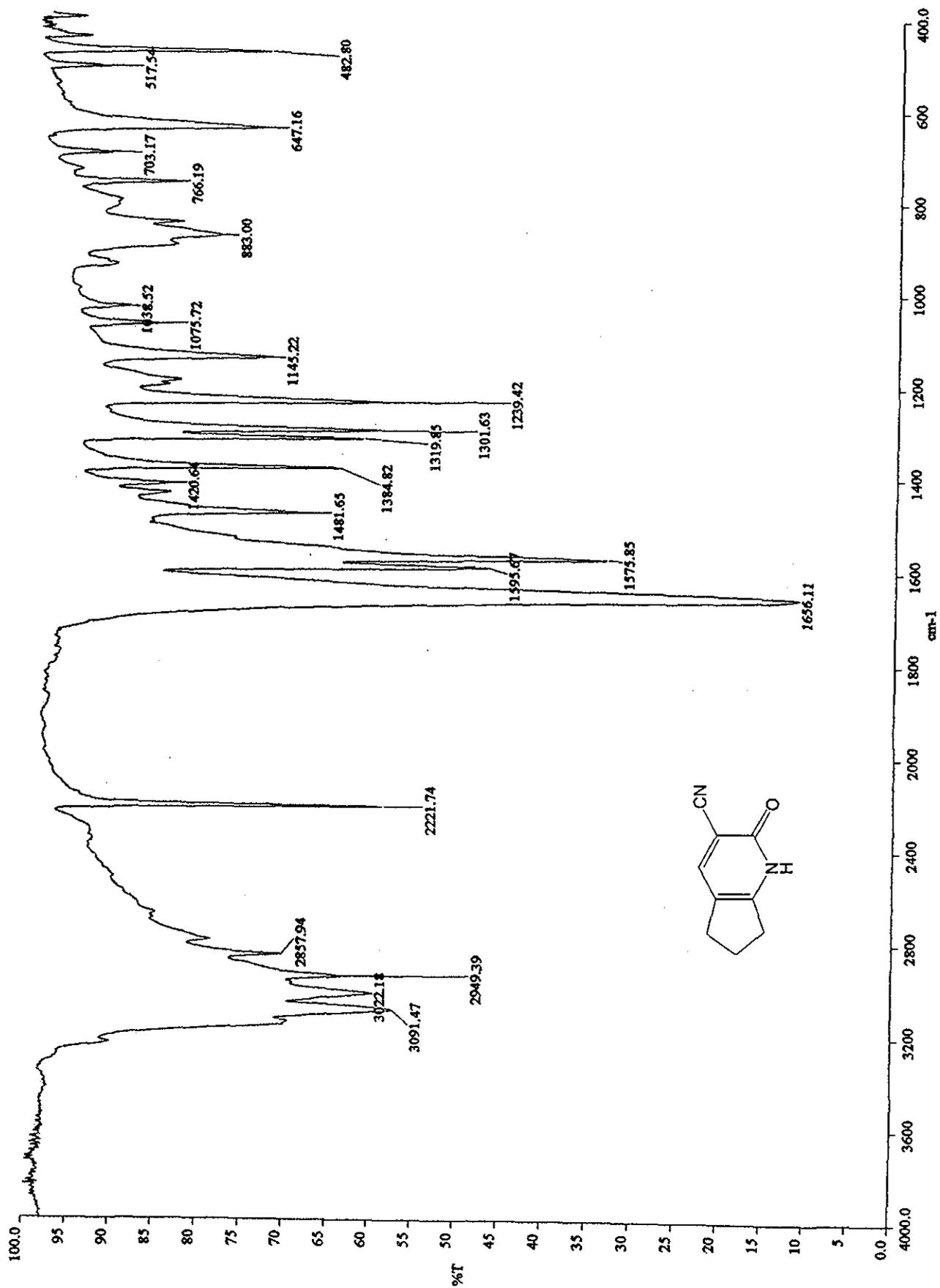
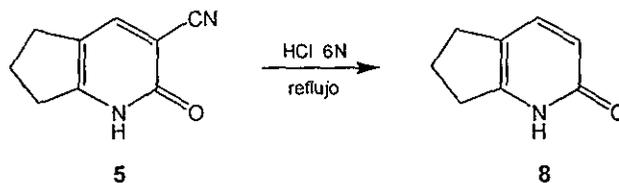


Figura 7.4.7.c. Espectro de IR de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5)

## 7.4.8. 6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8)



En un matraz de bola de 250 mL con una boca, equipado con magneto, se disolvieron 1.90 g (0.0119 mol) de 3-ciano-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (5) en 86 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N. Se adaptó al matraz una columna Vigreux y la mezcla se calentó a reflujo con agitación en baño de aceite durante 24 horas. Después de enfriar en baño de hielo, la mezcla se neutralizó con hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con cloroformo (8 x 50 mL).<sup>14</sup> Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 x 100 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 1.12 g (69.85%) de un sólido blanco que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.34$  (sistema IV).<sup>15</sup> Se recristalizó una fracción del producto crudo de agua obteniéndose cristales amarillo claro con pf de 183-185 °C (lit. 187-188 °C) (Thompson, 1931). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.99 (quint, $J = 7.43$ Hz, 2H, H-6), 2.59 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H, H-5), 2.68 (t, $J = 7.50$ Hz, 2H, H-7), 6.07 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H, H-3), 7.31 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H, H-4), 11.67 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.8.a.
EM	(IE) $m/z$ : 135 (100%, M <sup>+</sup> ), 134 (88, M-H), 106 (54, M-CO-H), 107 (36 <sup>a</sup> , M-CO)	7.4.8.b.
EMAR	Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO : 135.0684; Encontrado : 135.0683	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3262~2863 (N-H asociado), 1645 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.8.c.

<sup>a</sup> Parte de esta abundancia relativa corresponde al fragmento que tiene una unidad menos de  $m/z$  con <sup>13</sup>C.

<sup>14</sup> Tres extracciones con 50 mL no fueron suficientes para extraer todo el producto. En reacciones posteriores pudiera incrementarse el volumen de cada fracción.

<sup>15</sup> El producto final mostró un  $R_f$  muy parecido a la materia prima (ligeramente mayor) cuando la placa cromatográfica fue eluída una vez. Sin embargo, a diferencia de la materia prima, no mostró fluorescencia cuando se reveló con luz UV.

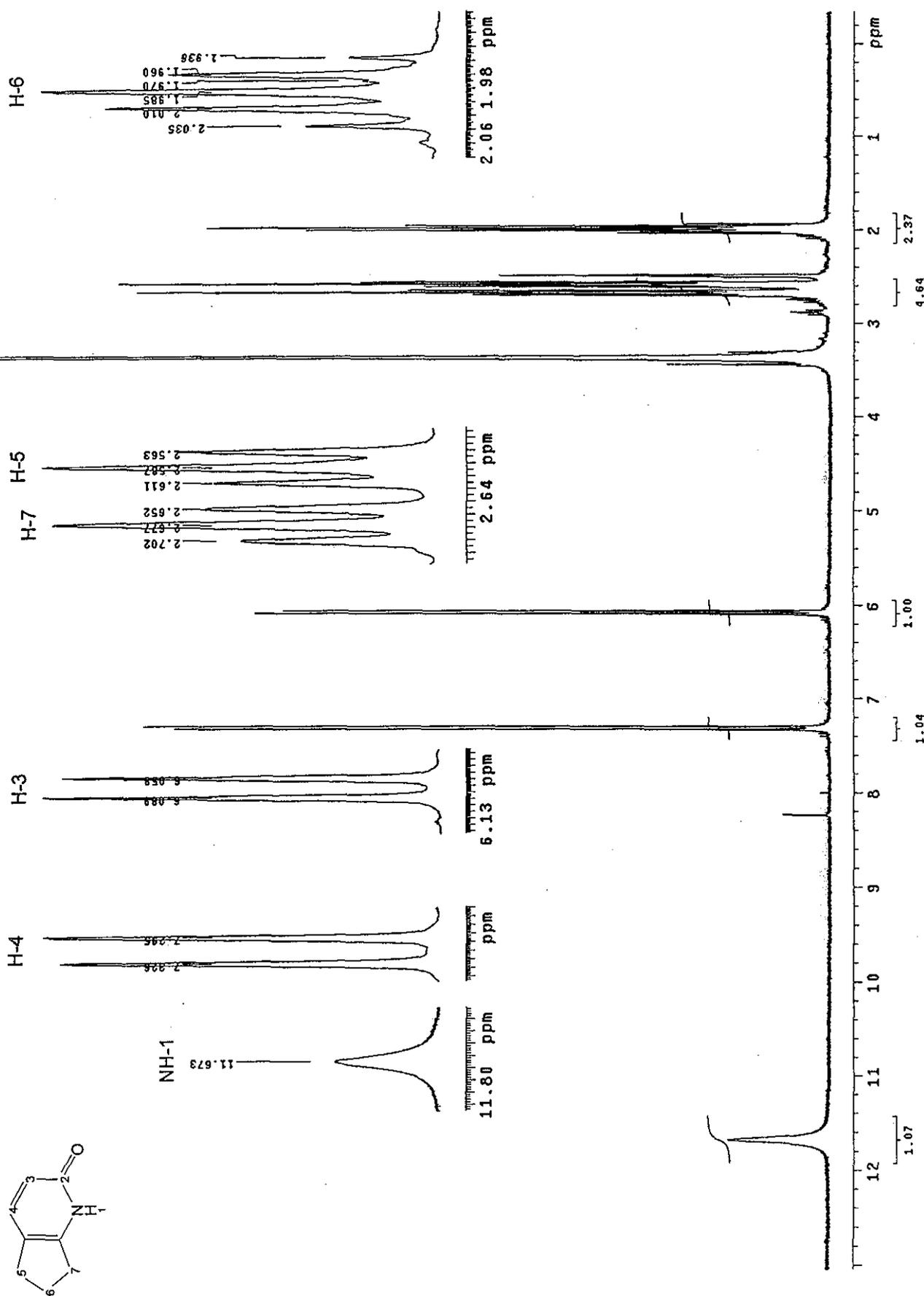


Figura 7.4.8.a. Espectro de RMN-1H de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8)

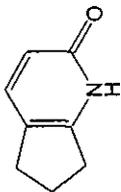
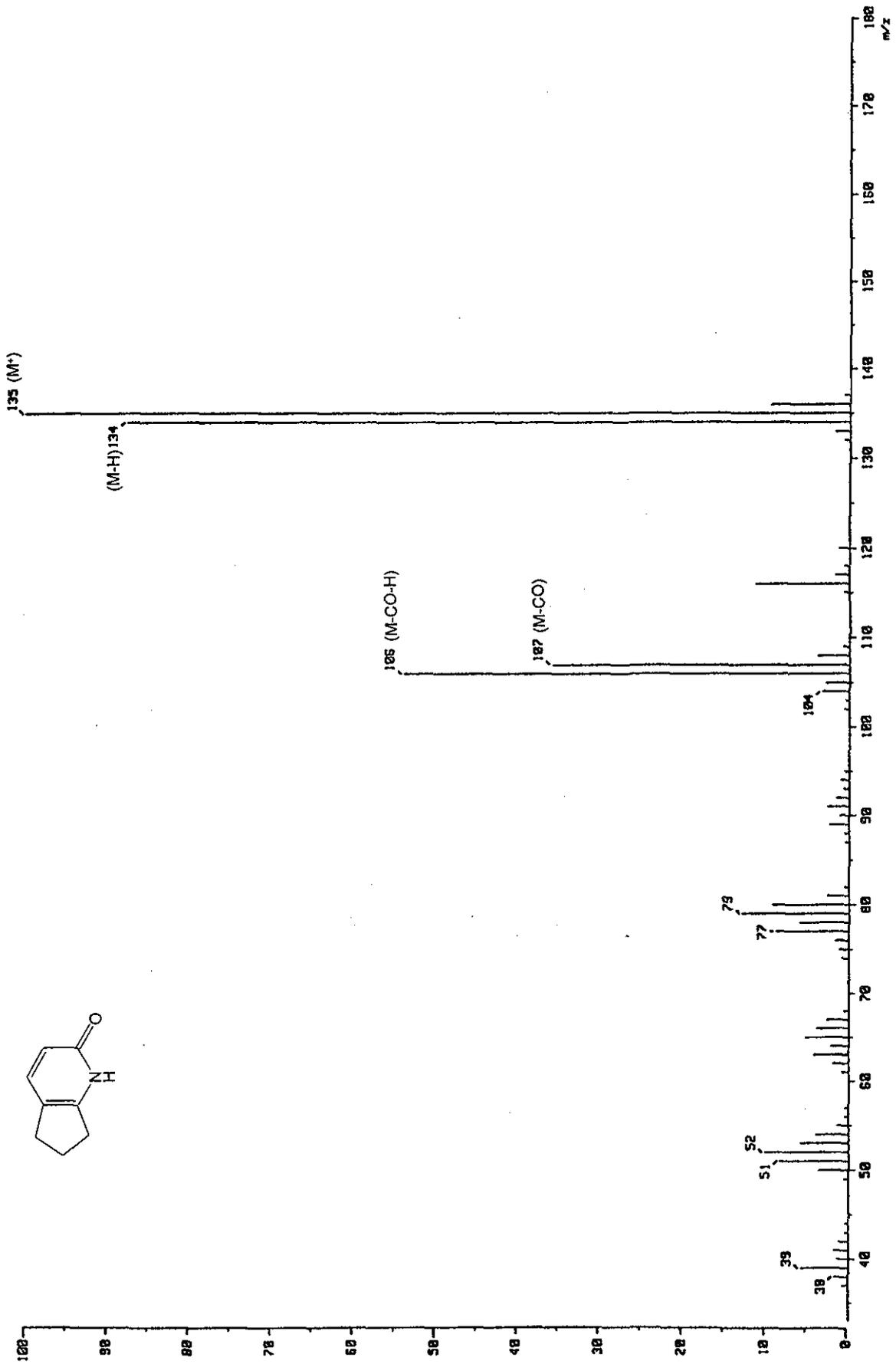


Figura 7.4.8.b. Espectro de EM de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8)

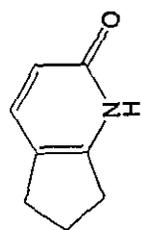
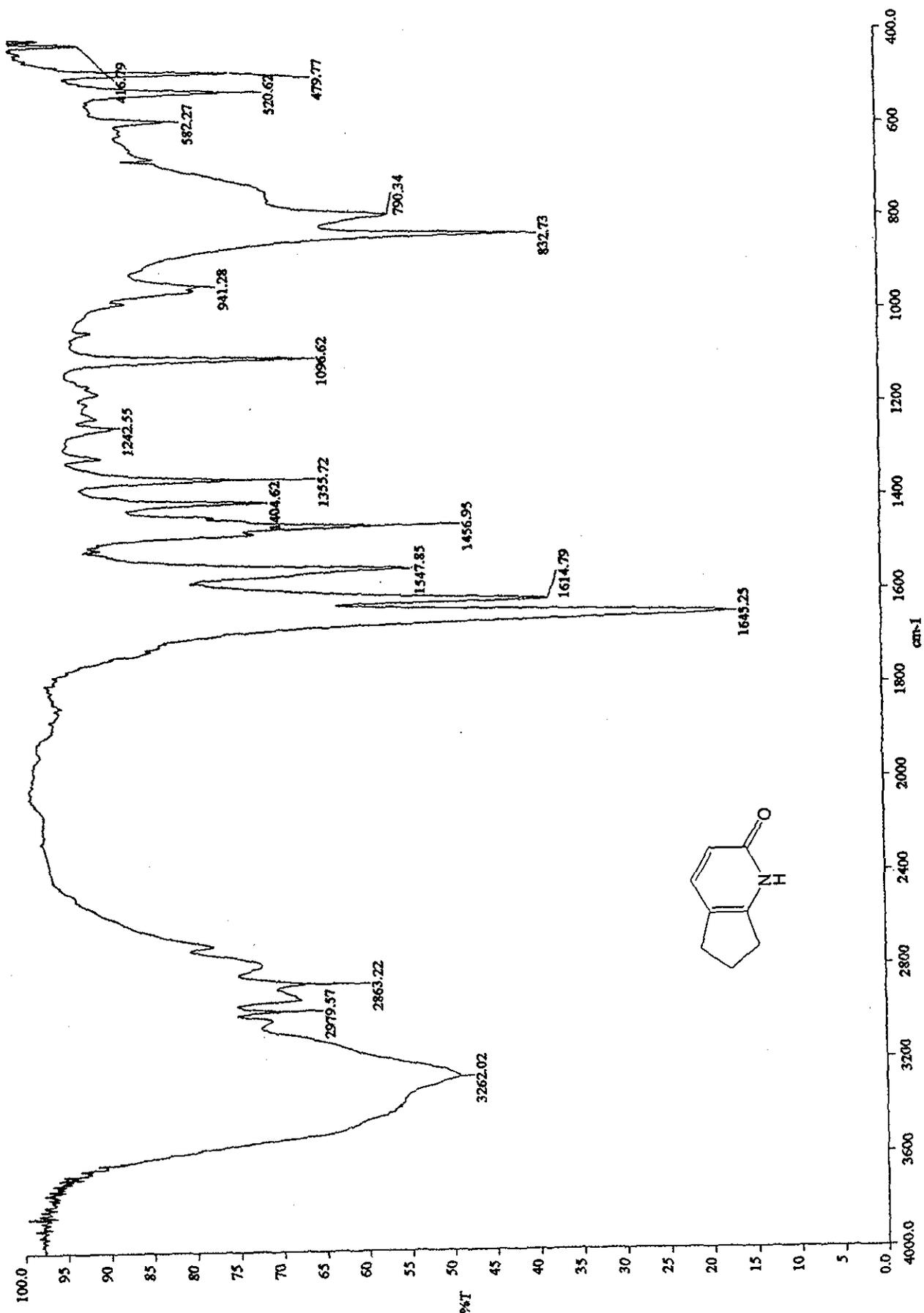
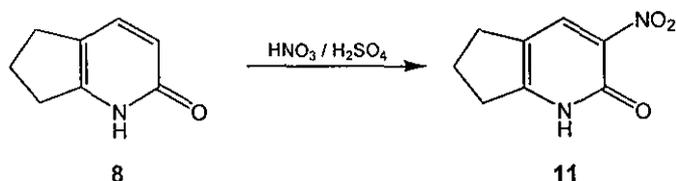


Figura 7.4.8.c. Espectro de IR de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8)

## 7.4.9. 6,7-Dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11)



En un vaso de precipitados de 20 mL, equipado con magneto, se disolvieron a temperatura ambiente 703 mg (5.18 mmol) de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (8) en 6.4 mL de ácido sulfúrico concentrado (97.5%). La disolución se enfrió en baño de hielo-sal a  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron 0.7 mL de ácido nítrico concentrado (66%) con agitación vigorosa. Después de 30 minutos de agitación a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se vertió en 45 g de agua-hielo. El producto se extrajo con diclorometano (7 x 50 mL),<sup>16</sup> las fases orgánicas se juntaron y lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 517 mg (55.17%) de un sólido amarillo que mostró una banda amarilla en ccf con  $R_f = 0.34$  (sistema IV). Una fracción de producto crudo se recristalizó de metanol obteniéndose cristales amarillo muy oscuro con pf de  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  (descompone). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 2.05 (quint, $J = 7.58\text{ Hz}$ , 2H, H-6), 2.70 (t, $J = 7.50\text{ Hz}$ , 2H, H-5), 2.83 (t, $J = 7.65\text{ Hz}$ , 2H, H-7), 8.37 (s, 1H, H-4), 13.05 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.9.a.
EM	(IE) $m/z$ : 180 (100%, M <sup>+</sup> ), 122 (60, M-NO-CO), 134 (11, M-NO <sub>2</sub> ), 179 (9, M-H)	7.4.9.b.
EMAR	Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 180.0535; Encontrado : 180.0544	
IR	$\nu_{\text{max}}$ (KBr/Pastilla) : 3072~2795 (N-H asociado), 1678 (C=O), 1507, 1325 (NO <sub>2</sub> )	7.4.9.c.

<sup>16</sup> Tres extracciones con 50 mL no fueron suficientes para extraer todo el producto. En reacciones posteriores pudiera incrementarse el volumen de cada fracción.

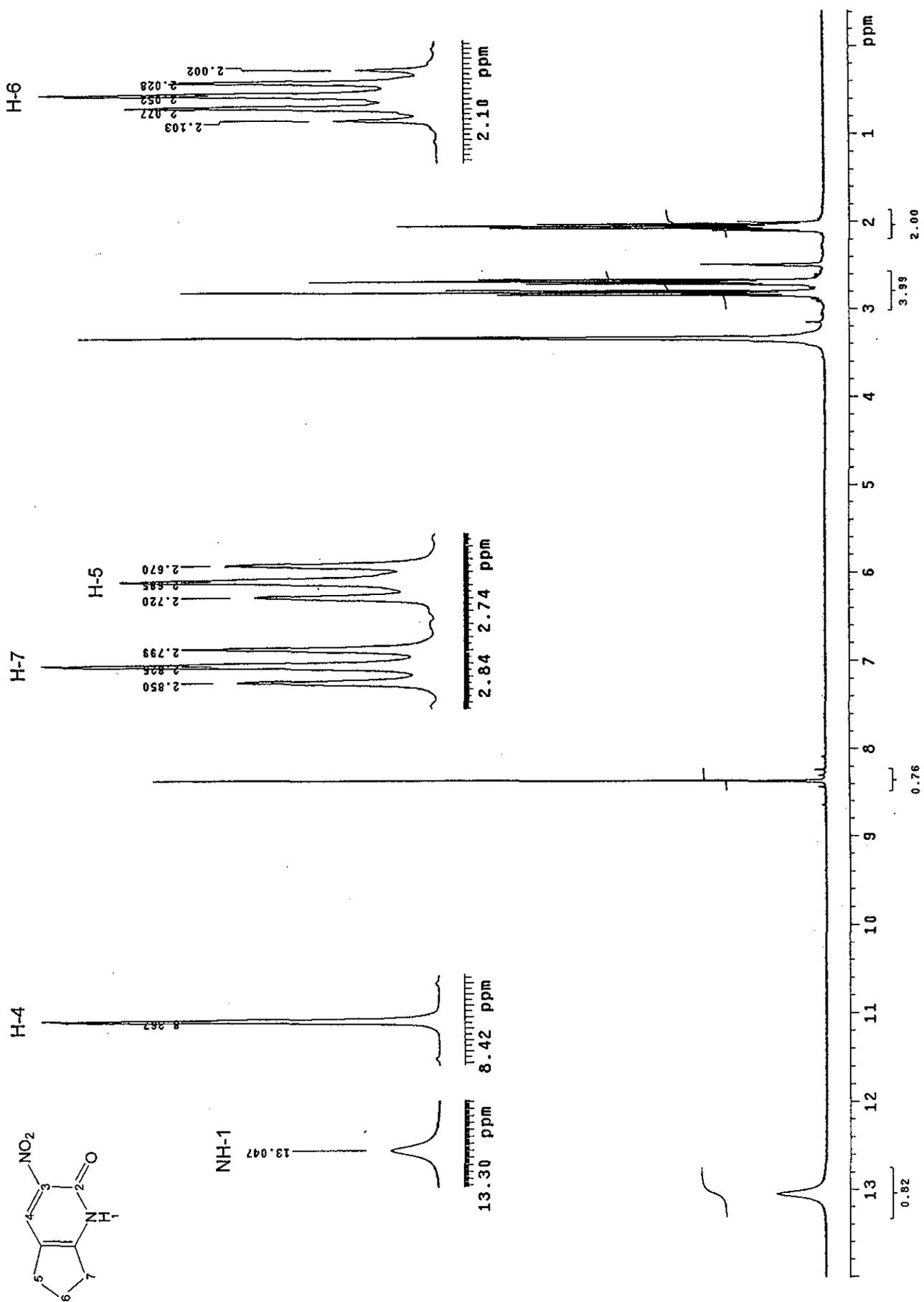


Figura 7.4.9.a. Espectro de RMN-1H de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11)

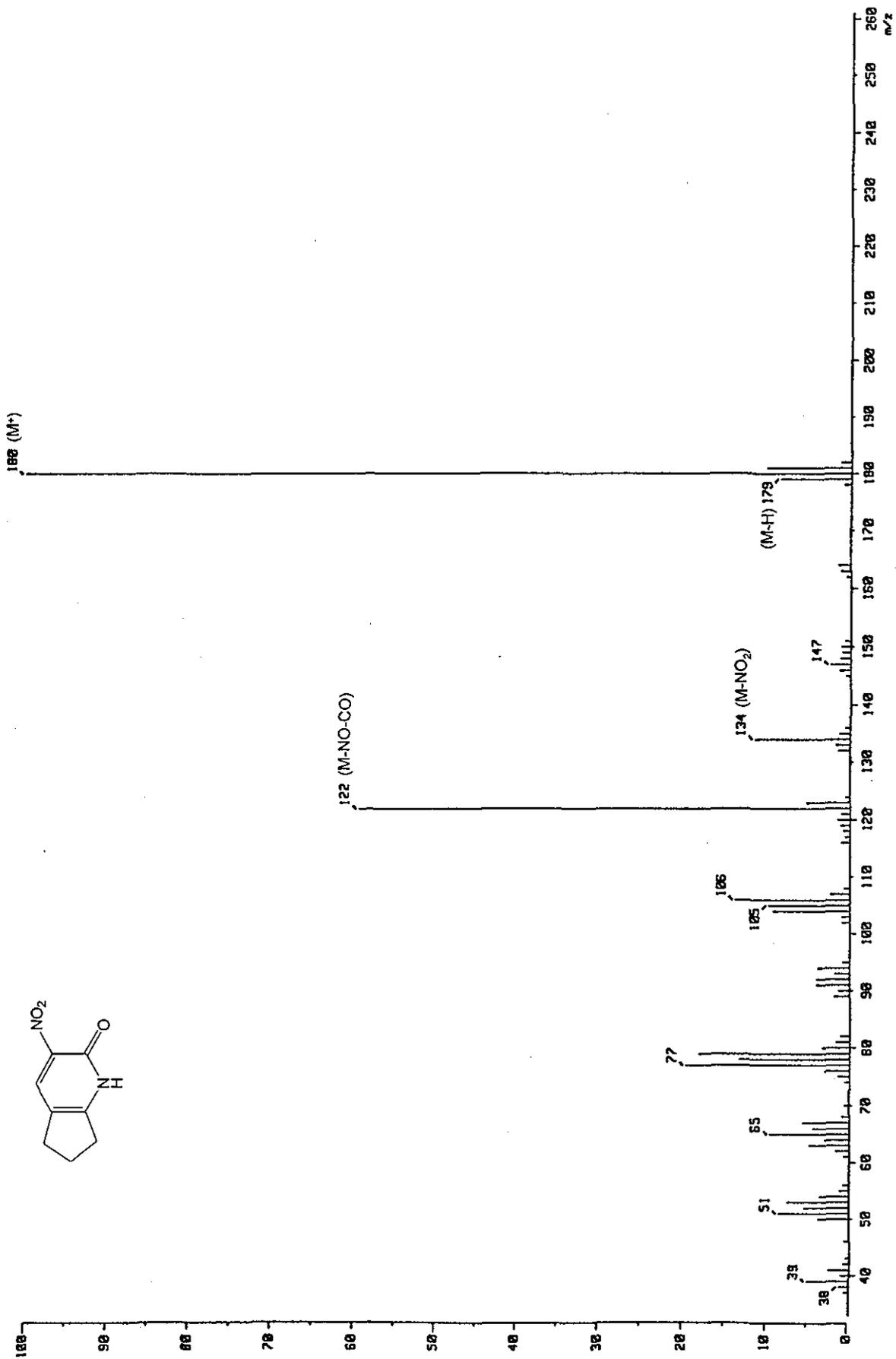


Figura 7.4.9.b. Espectro de EM de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11)

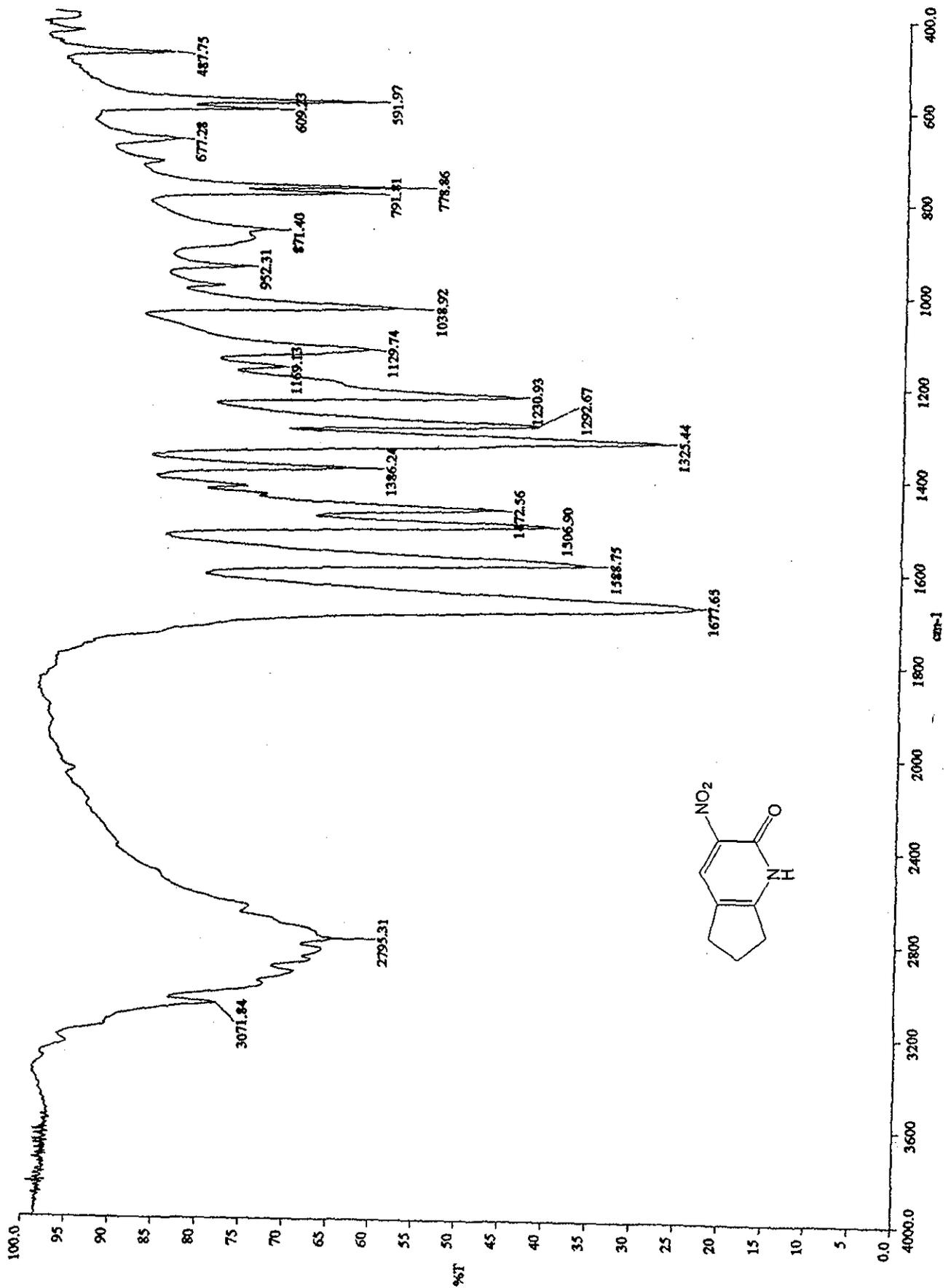
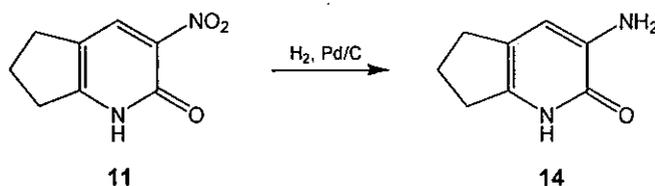


Figura 7.4.9.c. Espectro de IR de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11)

## 7.4.10. 3-Amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14)



En una botella de hidrogenación de vidrio de 500 mL se disolvieron 304 mg (1.68 mmol) de 6,7-dihidro-3-nitro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (11) en 30 mL de una mezcla de metanol-tetrahidrofurano 50:50. La disolución se lavó con nitrógeno para eliminar el aire y se adicionaron aproximadamente 50 mg de paladio sobre carbono al 5%. La botella se conectó al hidrogenador *Parr*, se lavó tres veces con hidrógeno y succión y luego se agitó con calentamiento durante 1.5 horas con una presión de 40 lb/pg<sup>2</sup> de hidrógeno (el calentamiento se aplicó con una malla de calentamiento regulada por un reóstato a un nivel de 35). Al término de la reacción, la mezcla se filtró sobre celita. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose 250 mg<sup>17</sup> (99.21%) de un sólido café claro que mostró en ccf una banda que oscureció al contacto con el aire con  $R_f = 0.36$  (sistema IV). Una fracción de este producto se recristalizó de agua obteniéndose cristales café claro con pf de 190 °C (descompone).

	Caracterización	Figura
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.93 (quint, $J = 7.35$ Hz, 2H, H-6), 2.52 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H, H-5), 2.58 (t, $J = 7.50$ Hz, 2H, H-7), 4.76 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.39 (s, 1H, H-4), 11.48 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.10.a.
<b>EM</b>	(IE) $m/z$ : 150 (100%, M <sup>+</sup> ), 149 (60, M-H), 121 (31, M-CO-H), 122 (12 <sup>a</sup> , M-CO)	7.4.10.b.
<b>EMAR</b>	Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O : 150.0793; Encontrado : 150.0813	
<b>IR</b>	$\nu_{\text{max}}$ (KBr/Pastilla) : 3427, 3329 (NH <sub>2</sub> ), 3281~2848 (N-H asociado), 1646 (C=O)	7.4.10.c.

<sup>a</sup> Parte de esta abundancia relativa corresponde al fragmento que tiene una unidad menos de  $m/z$  con <sup>13</sup>C.

<sup>17</sup> Esta reacción se hizo también a escala de 2 g de materia prima con resultados similares.

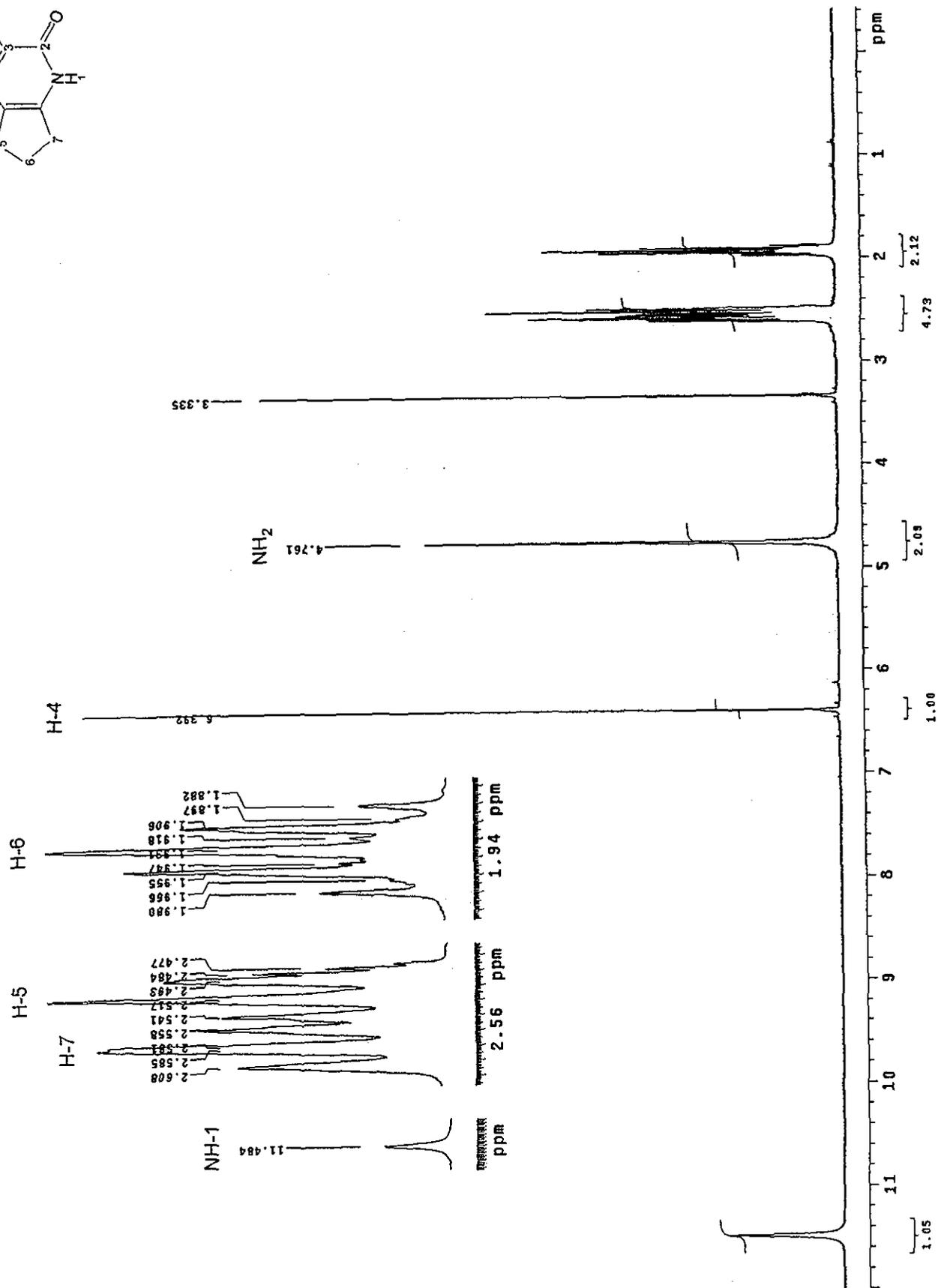
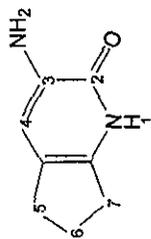


Figura 7.4.10.a. Espectro de RMN-1H de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14)

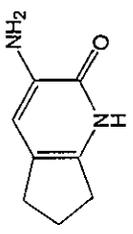
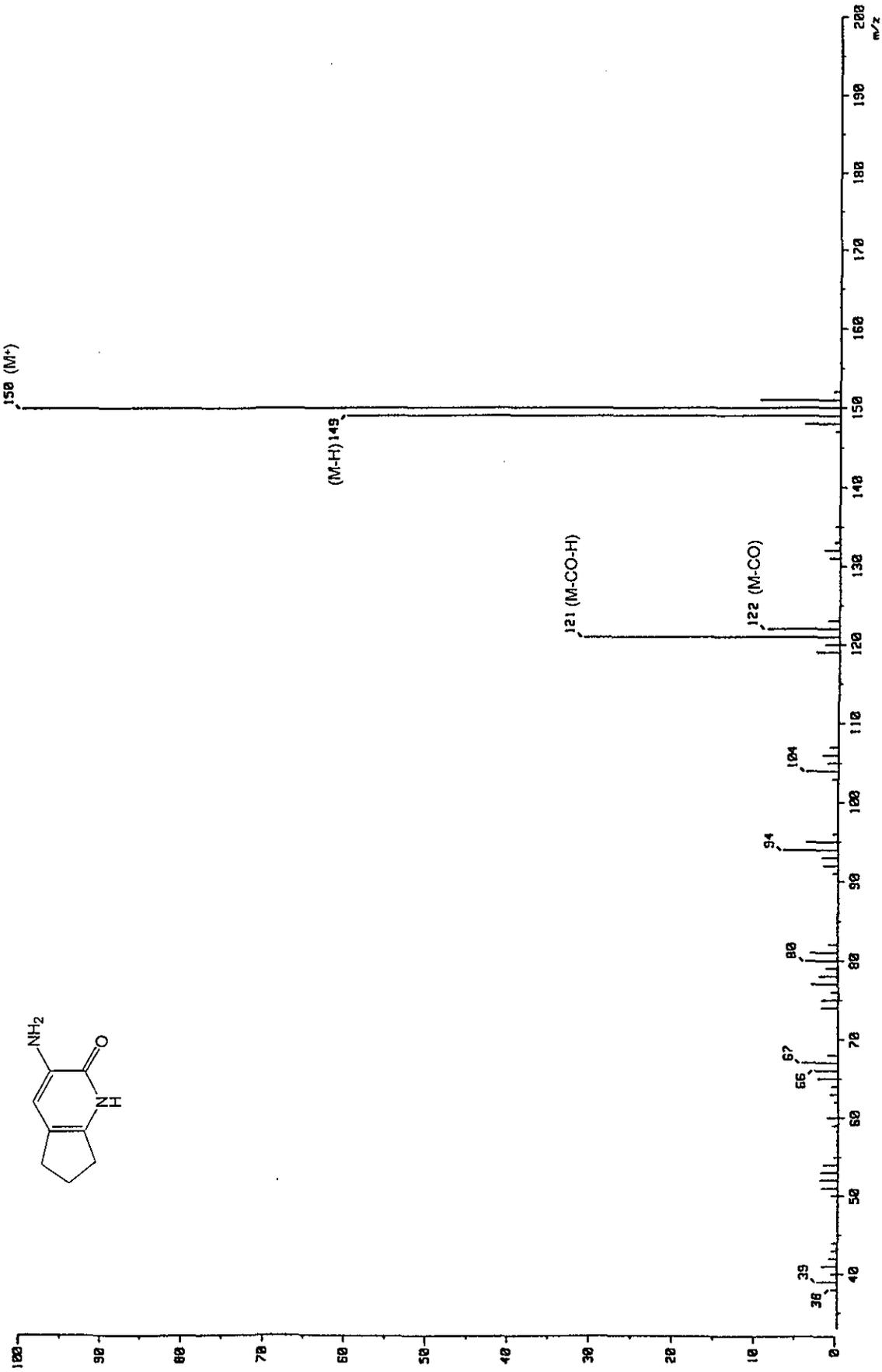


Figura 7.4.10.b. Espectro de EM de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14)

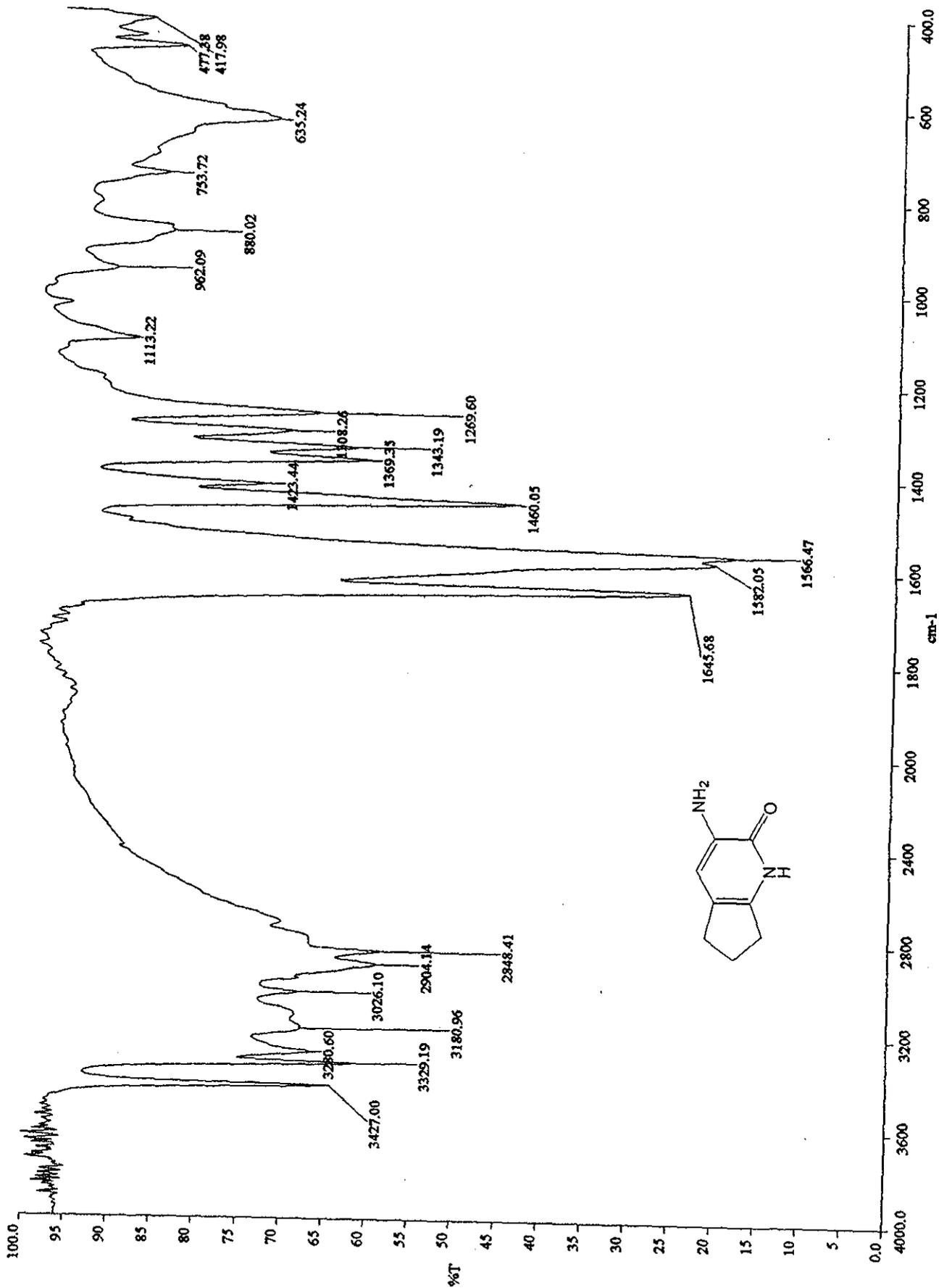
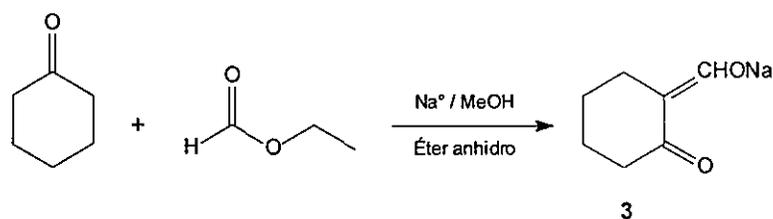


Figura 7.4.10.c. Espectro de IR de 3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2(1H)-ona (14)

## 7.4.11. Sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclohexanona (3)



En un matraz de bola de 5 L con tres bocas, acondicionado con un refrigerante de aire unido a una trampa de sulfato de sodio anhidro, con un tapón de teflón, un tapón de hule y equipado con magneto, se colocaron 45.30 g (1.9713 at-g) de sodio metálico. Se agregaron 680 mL de metanol seco y se agitó vigorosamente hasta que se disolvió el sodio. Se sustituyó el refrigerante de aire por una atmósfera de nitrógeno y el tapón de hule por un embudo de adición por el cual se agregaron 1500 mL de éter anhidro. El matraz se enfrió en un baño de hielo-sal a 0 °C y se agregó, por medio del embudo de adición, una mezcla de 198 mL (1.9007 mol) de ciclohexanona y 166 mL (2.0548 mol) de formiato de etilo a una velocidad de 3 gotas cada 2 segundos, con agitación, durante 4 horas. Después de la adición se quitó el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado formado se separó por filtración al vacío, se lavó con éter anhidro y se secó al vacío durante 6.5 horas. Se obtuvieron 157.70 g (56.01%) de un sólido amarillo muy claro que mostró una sola banda en ccf con  $R_f = 0.62$  (sistema I) y un pf de 224-227 °C (con descomposición). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.43 (quint, $J = 5.40$ Hz, 2H, H-4), 1.52 (quint, $J = 5.40$ Hz, 2H, H-5), 1.86 (t, $J = 6.45$ Hz, 2H, H-3), 2.07 (t, $J = 6.15$ Hz, 2H, H-6), 9.19 (sa, 1H, CHONa) ppm	7.4.11.a.
EM	(FAB) $m/z$ : 171 ( $M+Na$ ), 319 ( $2M+Na$ )	7.4.11.b.
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 2931, 2859 (C-H), 1631 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.11.c.

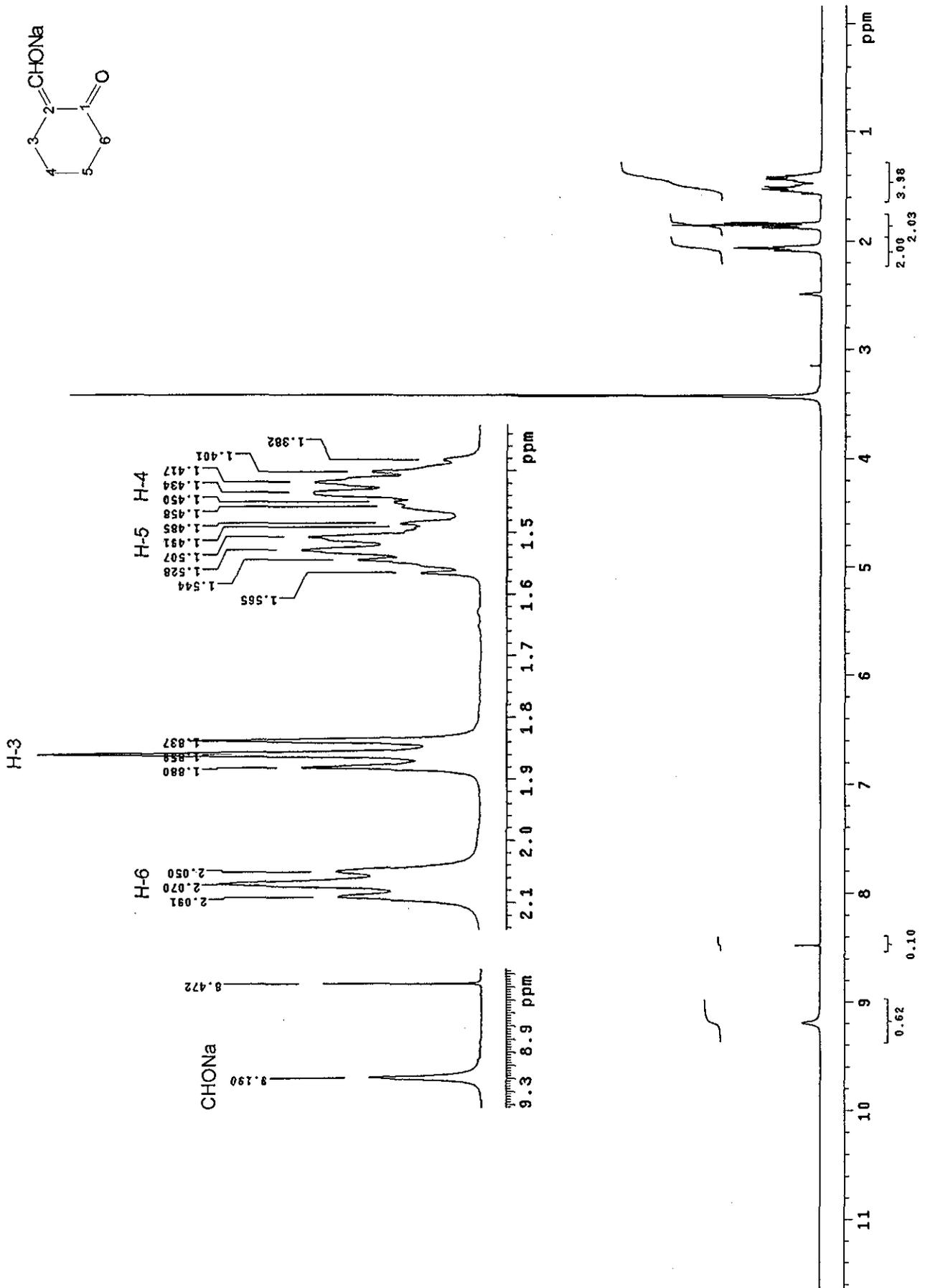


Figura 7.4.11.a. Espectro de RMN-1H de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)en)ciclohexanona (3)

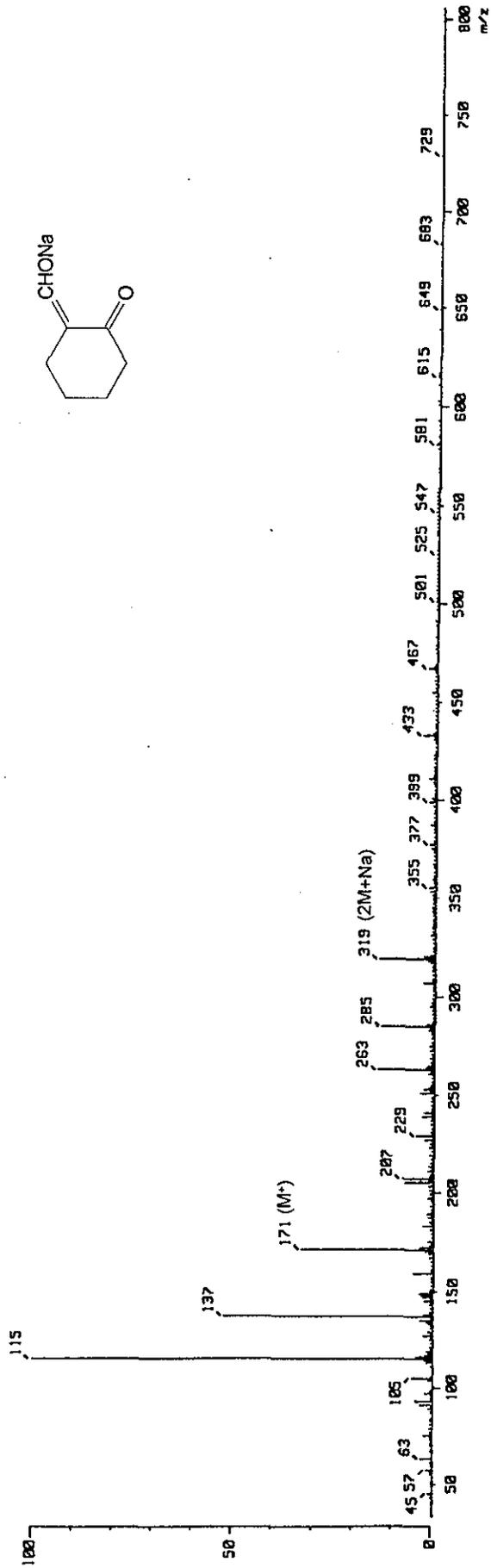


Figura 7.4.11.b. Espectro de EM de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclohexanona (3)

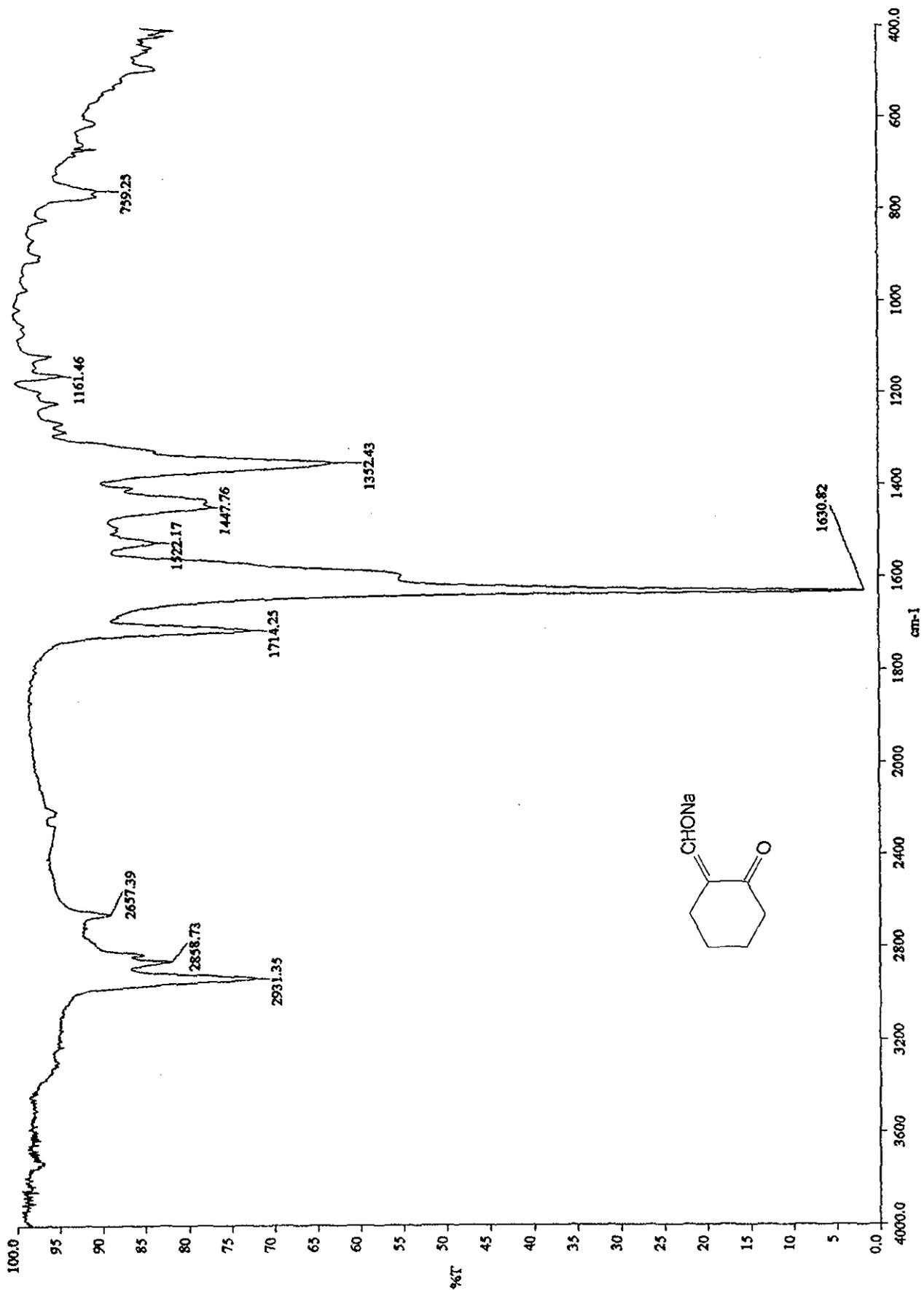
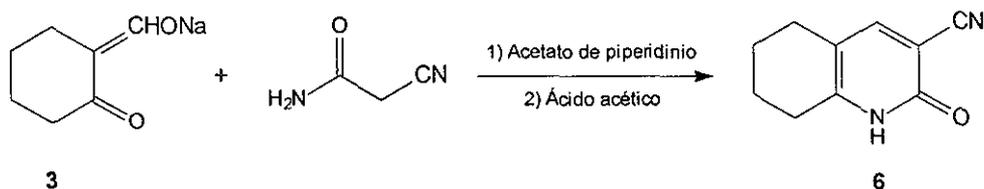


Figura 7.4.11.c. Espectro de IR de la sal de sodio de 2-(hidroximetil) ciclohexanona (3)

## 7.4.12. 3-Ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6)



En un matraz de bola de 250 mL con una boca, equipado con magneto, se colocaron 7.35 g (0.0496 mol) de la sal de sodio de 2-(hidroximetil)ciclohexanona (3). Se agregaron 4.17 g (0.0496 mol) de 2-cianoacetamida disueltos en 25 mL de una disolución de acetato de piperidinio acuoso<sup>18</sup> (preparada adicionando 7.5 mL de piperidina a 5 mL de ácido acético glacial en 12.5 mL de agua; pH 10.5). En el matraz se adaptó una columna Vigreux y la mezcla se calentó con baño de aceite a reflujo durante 2 horas. Al enfriarse la mezcla de reacción se formó un precipitado. Se adicionaron 12.5 mL de agua y ácido acético hasta pH ácido. La mezcla se enfrió en baño de hielo y luego se mantuvo a 4 °C hasta el día siguiente (16 horas).<sup>19</sup> El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua helada y se secó al vacío durante 7 días. Se obtuvieron 6.57 g<sup>20</sup> (76.01%) de un sólido amarillo claro que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.49$  (sistema IV). Una fracción del producto crudo se recrystalizó de etanol-agua 50:50 obteniéndose cristales amarillo muy claro con pf de 243-246 °C (con descomposición) (lit. 253.5-254.5 ó 250-257 °C) (Paine, 1987). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.65 (m, 4H, H-6,7), 2.40 (t, $J = 5.70$ Hz, 2H, H-5), 2.54 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H, H-8), 7.86 (s, 1H, H-4), 12.27 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.12.a.
EM	$m/z$ : 174 (100%, M <sup>+</sup> ), 146 (80, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ), 173 (31, M-H), 118 (12, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CO)	7.4.12.b.
EMAR	Calculado para C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O : 174.0793; Encontrado : 174.0811	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3145~2934 (N-H asociado), 2227 (CN), 1651 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.12.c.

<sup>18</sup> Se tuvo que calentar ligeramente la disolución para que la 2-cianoacetamida se disolviera completamente.

<sup>19</sup> Se obtienen resultados semejantes si se enfría la mezcla 2 horas.

<sup>20</sup> Esta reacción se hizo también a escala de 158 g de materia prima con resultados similares.

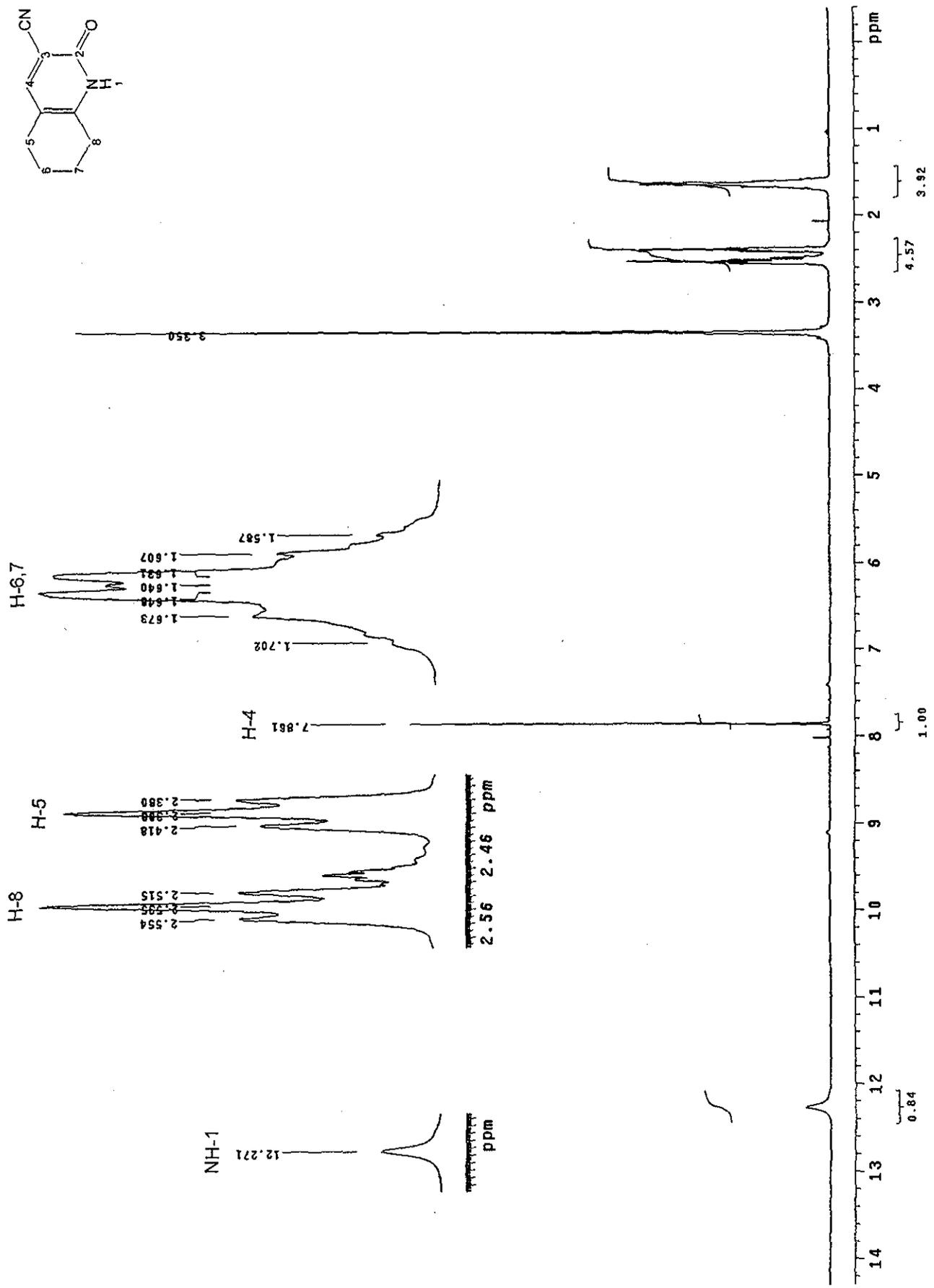


Figura 7.4.12.a. Espectro de RMN-1H de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6)

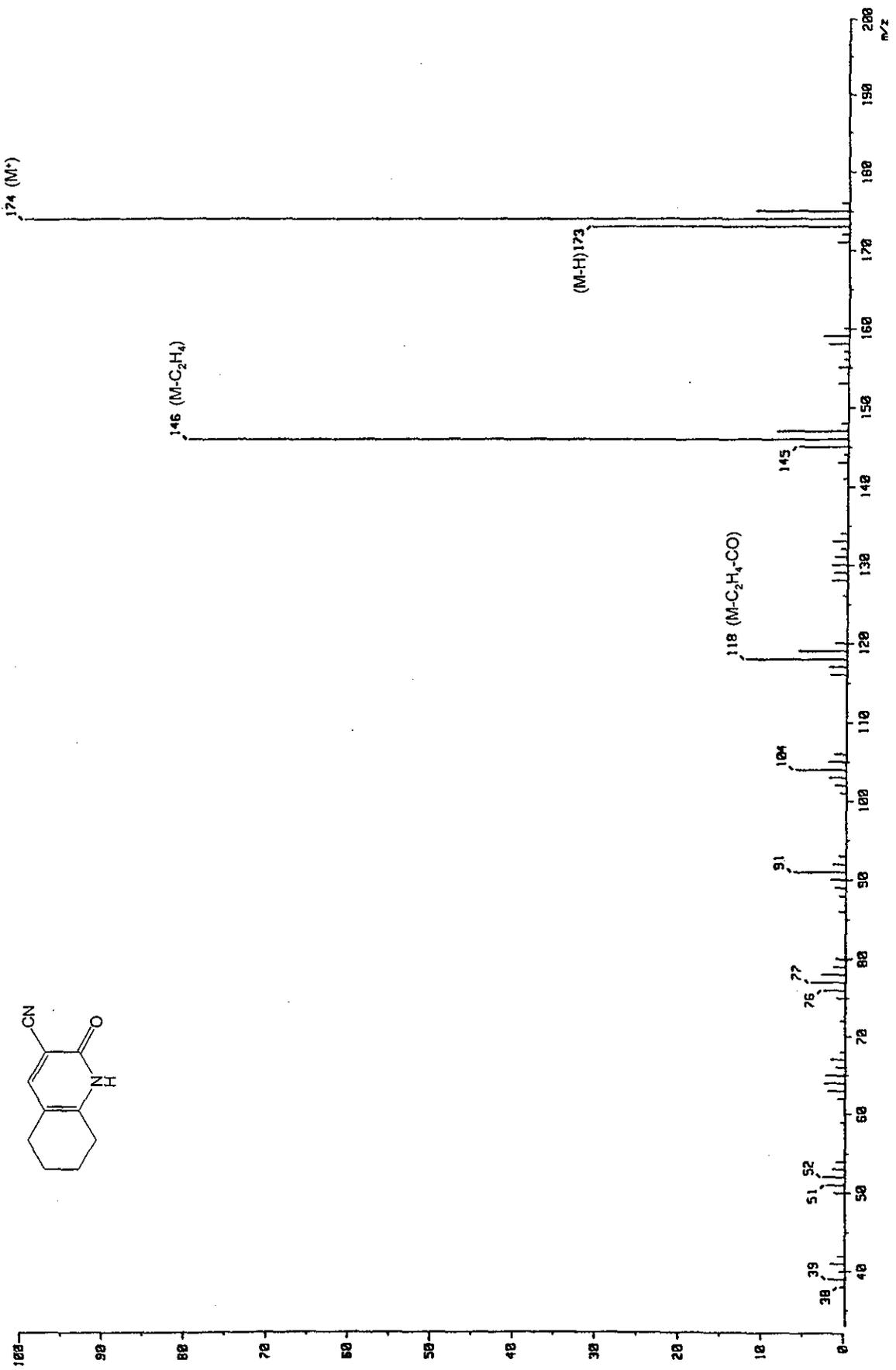


Figura 7.4.12.b. Espectro de EM de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6)

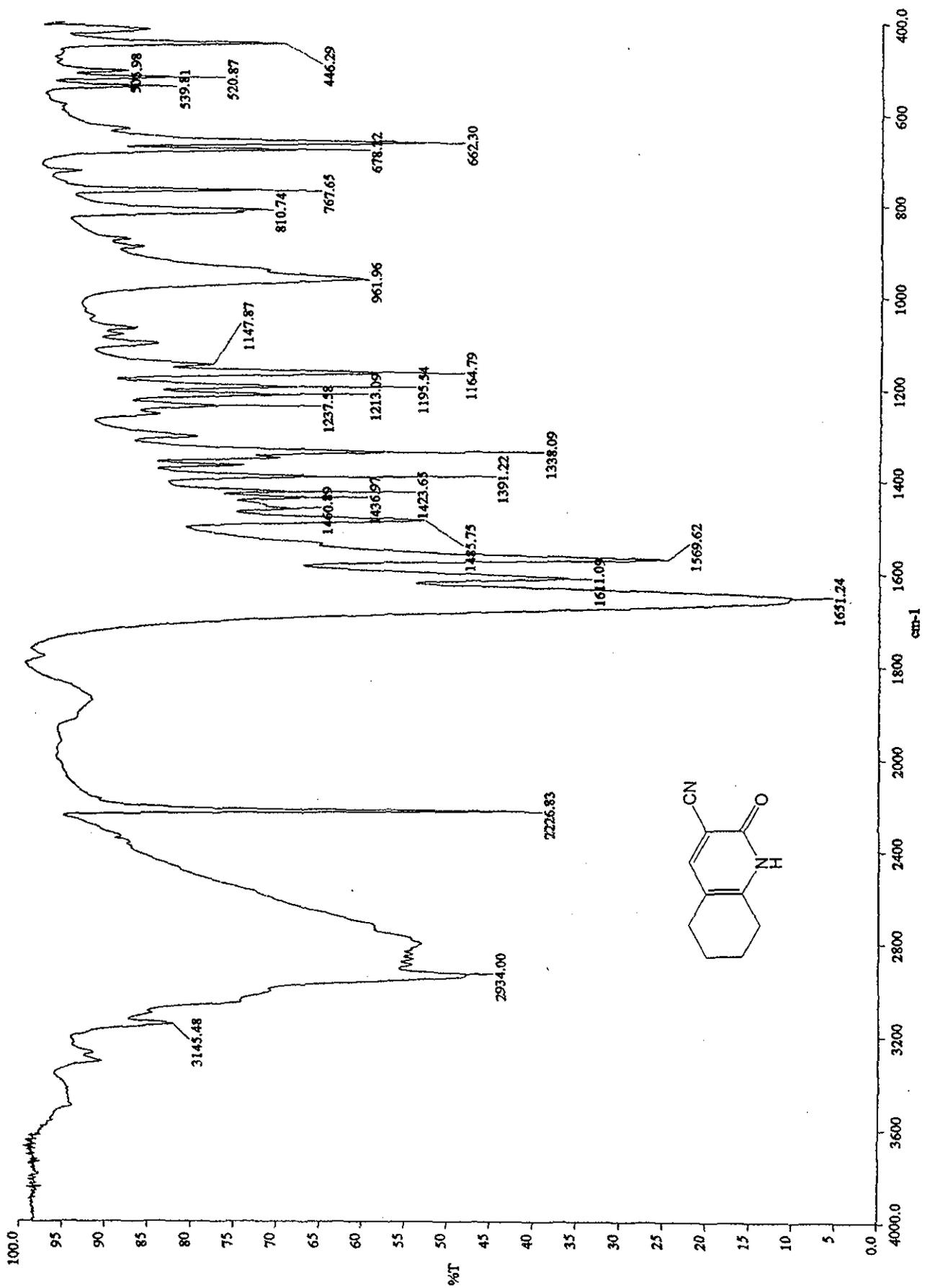
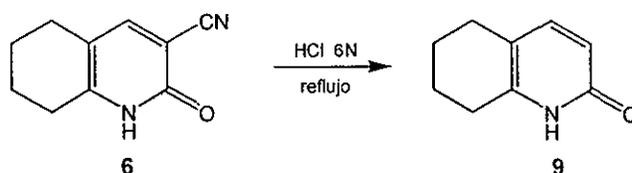


Figura 7.4.12.c. Espectro de IR de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6)

## 7.4.13. 5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9)



En un matraz de bola de 5 L con tres bocas, equipado con magneto, se disolvieron 71.20 g (0.4087 mol) de 3-ciano-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (6) en 3006 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N. Se adaptó al matraz una columna Vigreux, en otra de las bocas se colocó un termómetro y en la tercera se colocó un tapón de teflón. La mezcla se calentó a reflujo con agitación en canastilla de calentamiento durante 5 días (la temperatura varió entre 97-102 °C).<sup>21</sup> La mezcla se dejó enfriar y se basificó, en baño de hielo, con hidróxido de sodio. El volumen total (4 L) se dividió en 4 partes de 1 L. Cada una de ellas se extrajo con cloroformo<sup>22</sup> (3 x 200 mL). Las fases orgánicas se lavaron en 2 partes con agua saturada de cloruro de sodio (2 x 200 mL, cada una de las dos partes), se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 33.20 g (54.45%) de un sólido blanco que mostró una banda en ccf con  $R_f = 0.52$  (sistema III).<sup>23</sup> Una fracción del producto crudo se recrystalizó de etanol-agua 50:50. Se obtuvieron cristales blancos con pf de 207-208 °C (lit. 202-204 °C) (Sen-Gupta, 1915). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.63 (m, 4H, H-6,7), 2.35 (t, <i>J</i> = 5.10 Hz, 2H, H-5), 2.43 (t, <i>J</i> = 5.25 Hz, 2H, H-8), 6.08 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 1H, H-3), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.30 Hz, 1H, H-4), 11.31 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.13.a.
<b>EM</b>	(IE) <i>m/z</i> : 149 (100%, M <sup>+</sup> ), 121 (68, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ), 148 (32, M-H), 93 (31, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CO)	7.4.13.b.
<b>EMAR</b>	Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO : 149.0841; Encontrado : 149.0871	
<b>IR</b>	<i>v</i> <sub>max</sub> (KBr/Pastilla) : 3274~2801 (N-H asociado), 1652 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.13.c.

<sup>21</sup> No se detectó materia prima en ccf desde las primeras 24 horas de reflujo. Sin embargo, el primer producto que se formó, que tuvo un  $R_f$  considerablemente menor a la materia prima, no es el producto esperado. En una de las réplicas de esta reacción, este producto se aisló como un sólido blanco por extracción con cloroformo después de haber neutralizado la mezcla de reacción con hidróxido de amonio. El producto se caracterizó como 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1.69 (m, 4H, H-6,7), 2.54 (t, *J* = 5.70 Hz, 2H, H-5), 2.65 (t, *J* = 5.85 Hz, 2H, H-8), 8.05 (s, 1H, H-4), 13.05 (sa, 1H, NH-1), 14.91 (sa, 1H, COOH) (Figura 7.4.13.d.). IR *v*<sub>max</sub> (KBr/Pastilla) : 3416 (O-H), 3026~2892 (N-H asociado), 1702 (C=O ácido carboxílico), 1647 (C=O amida) cm<sup>-1</sup> (Figura 7.4.13.e.). pf aproximadamente de 270 °C (con descomposición). No se pudo analizar por EM (IE) porque la muestra no desadsorbió en CG y no volatilizó cuando se intentó introducir directamente. Por otra parte, fue muy importante prolongar el tiempo de reflujo a 5 días para incrementar el rendimiento del producto deseado.

<sup>22</sup> Hubiera sido más conveniente extraer con cloruro de metileno para evitar el riesgo de formación de especies tóxicas por la hidrólisis de cloroformo en medio básico (March, 1992, p. 371).

<sup>23</sup> El producto final tuvo un  $R_f$  muy parecido a la materia prima (ligeramente mayor) cuando la placa cromatográfica fue eluida una vez. Sin embargo, a diferencia de la materia prima, no mostró fluorescencia cuando se reveló con luz UV.

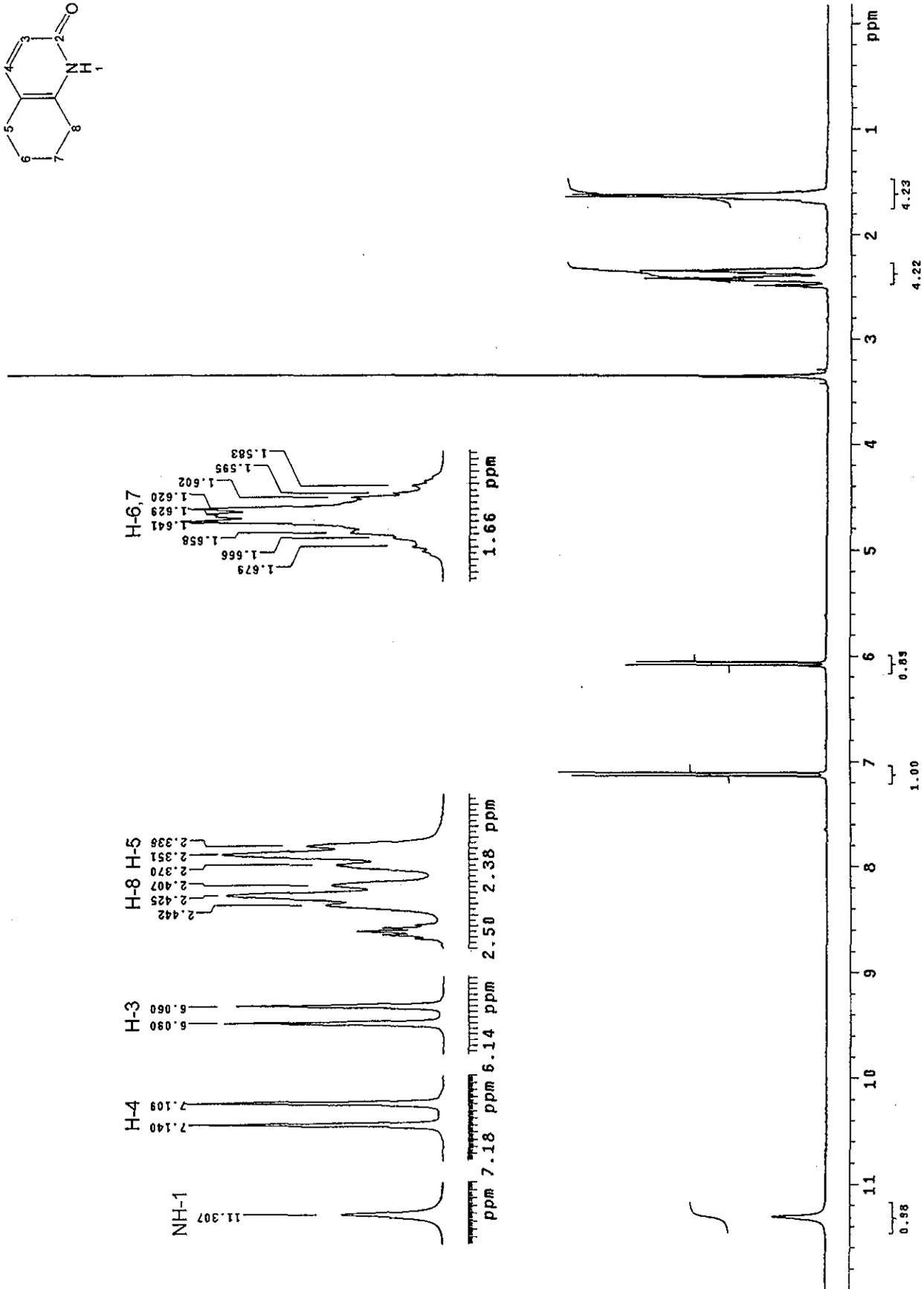
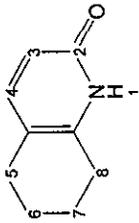


Figura 7.4.13.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

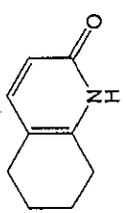
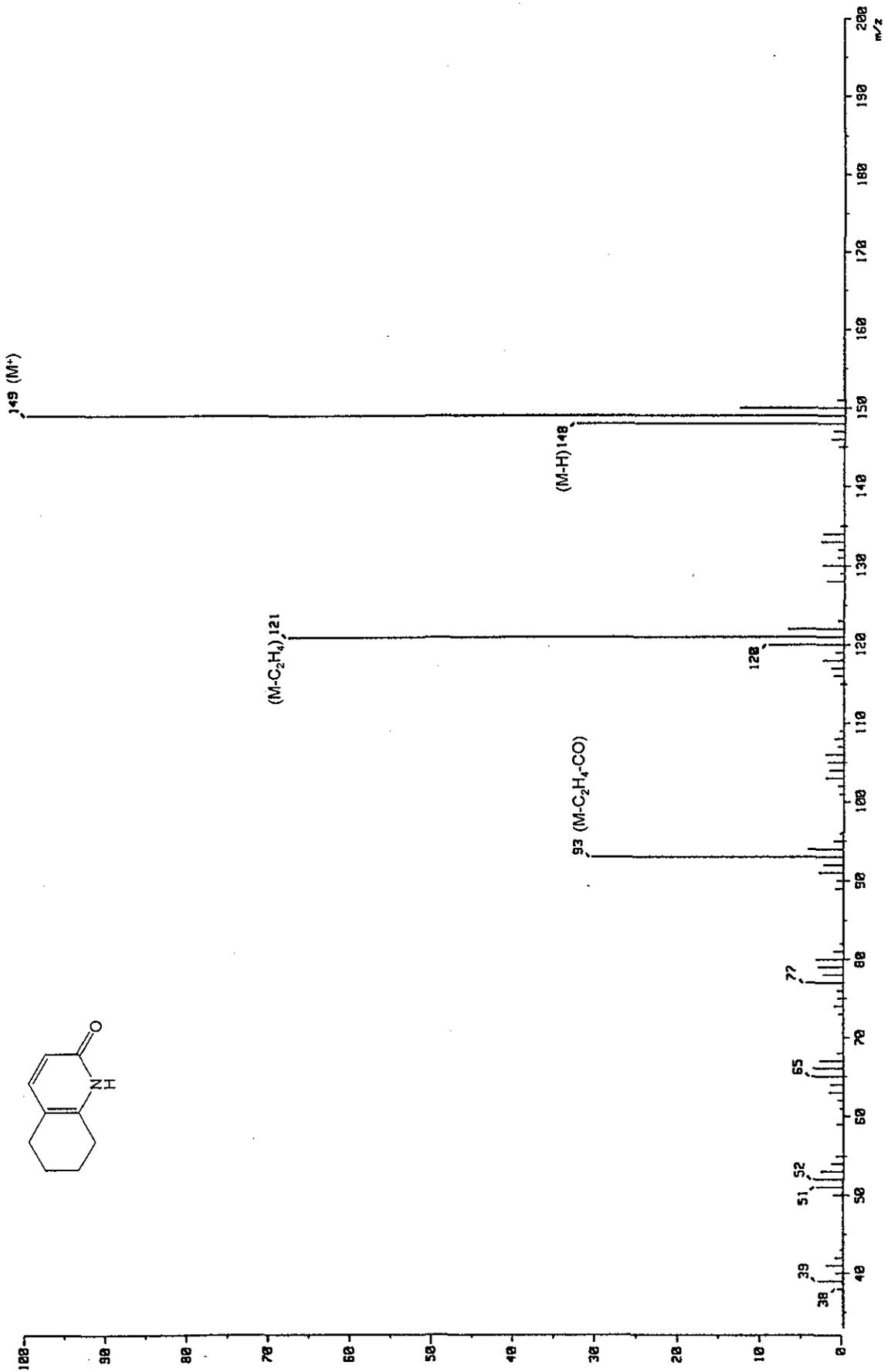


Figura 7.4.13.b. Espectro de EM de 5,6,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9)

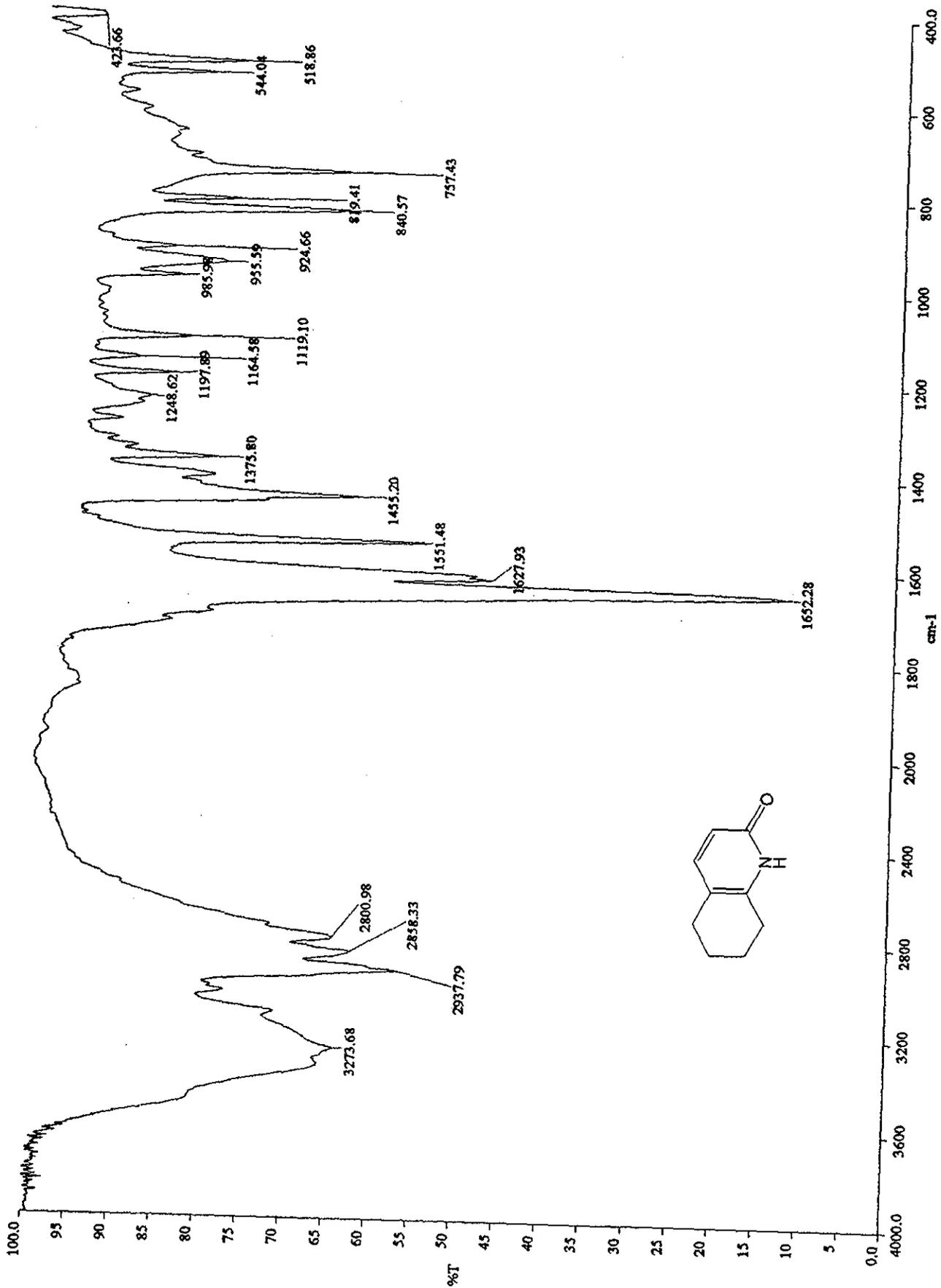


Figura 7.4.13.c. Espectro de IR de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9)

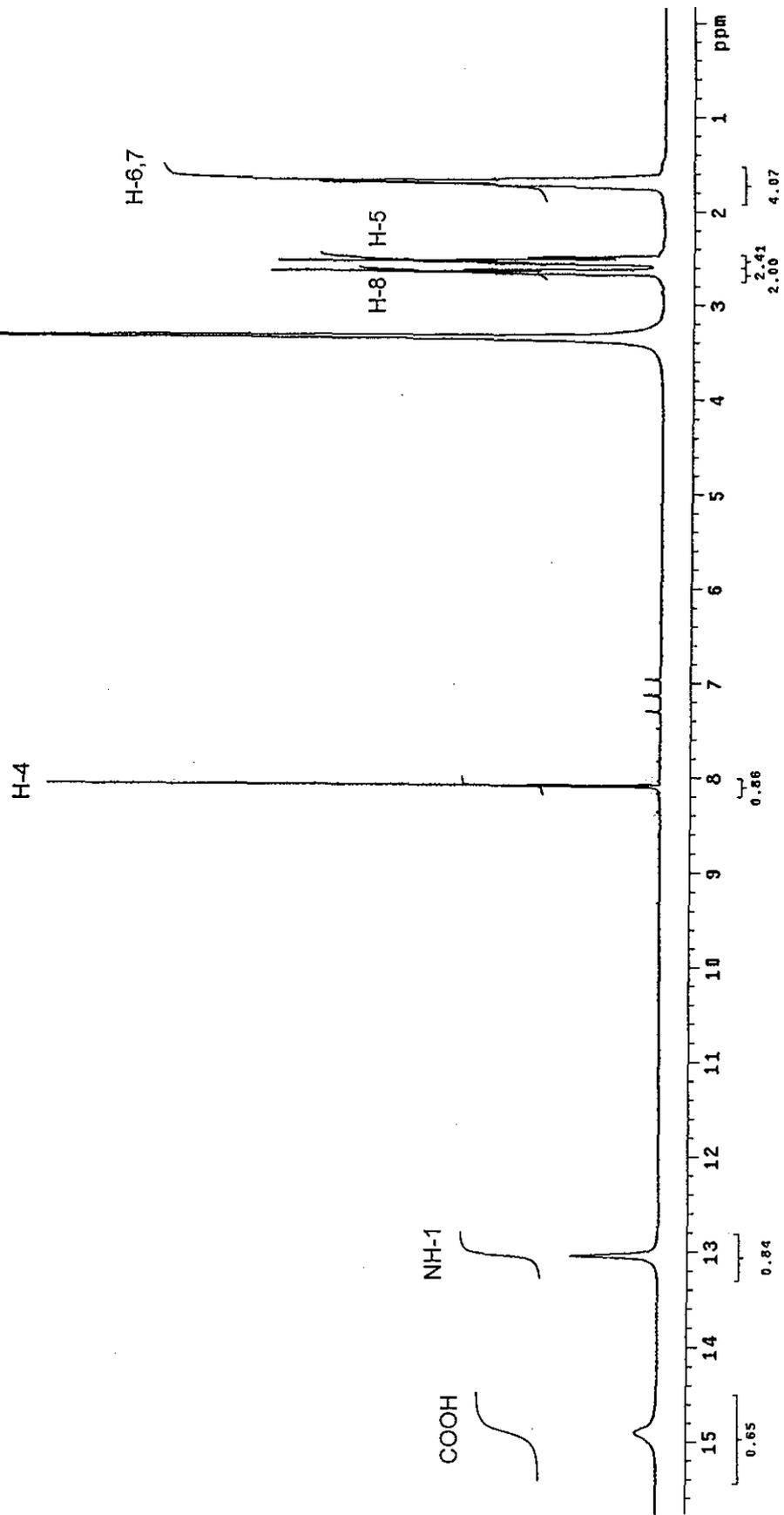
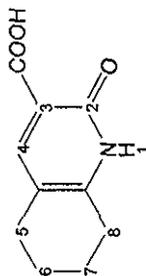
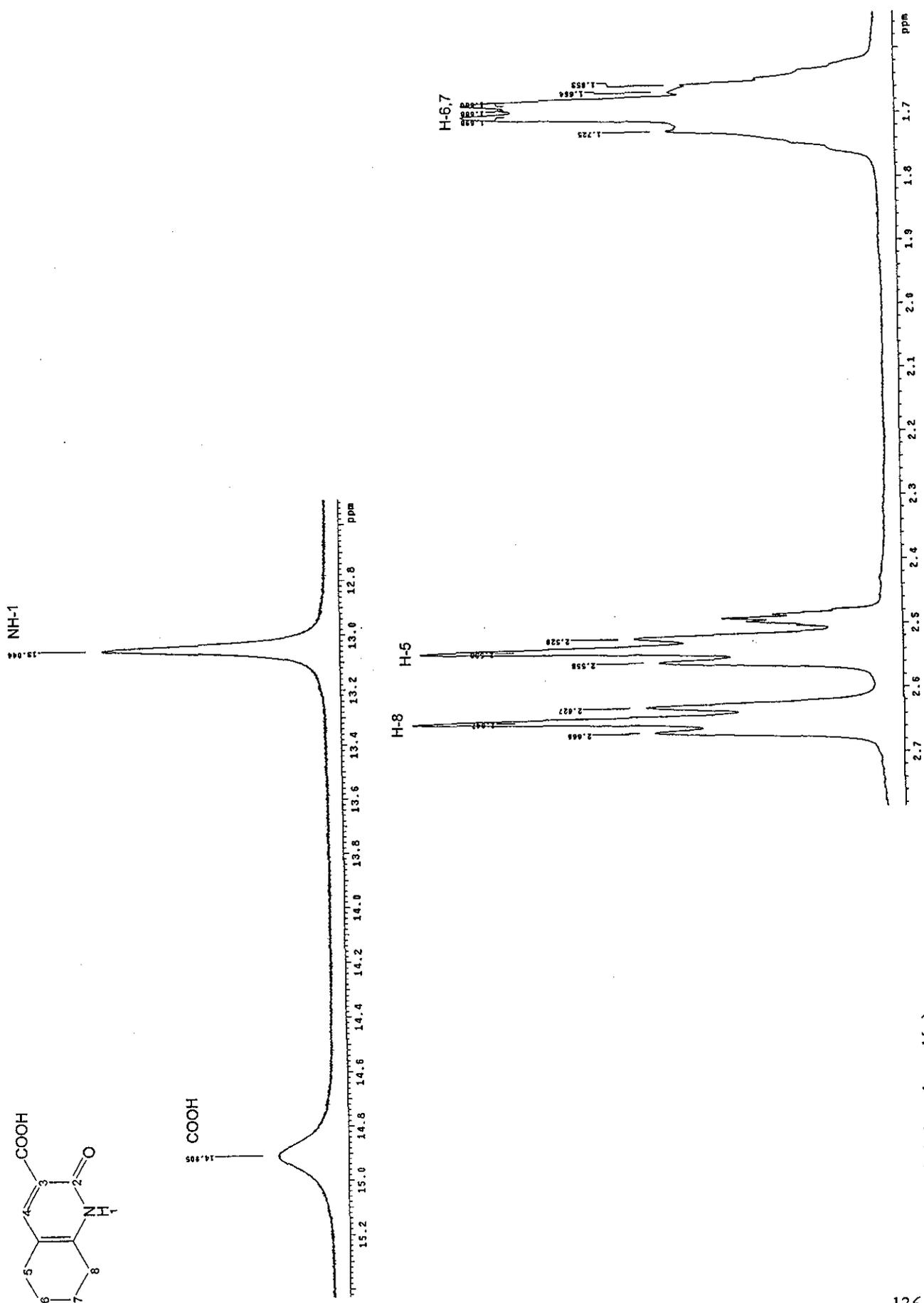


Figura 7.4.13.d. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona



136 **Figura 7.4.13.d. (continuación)**

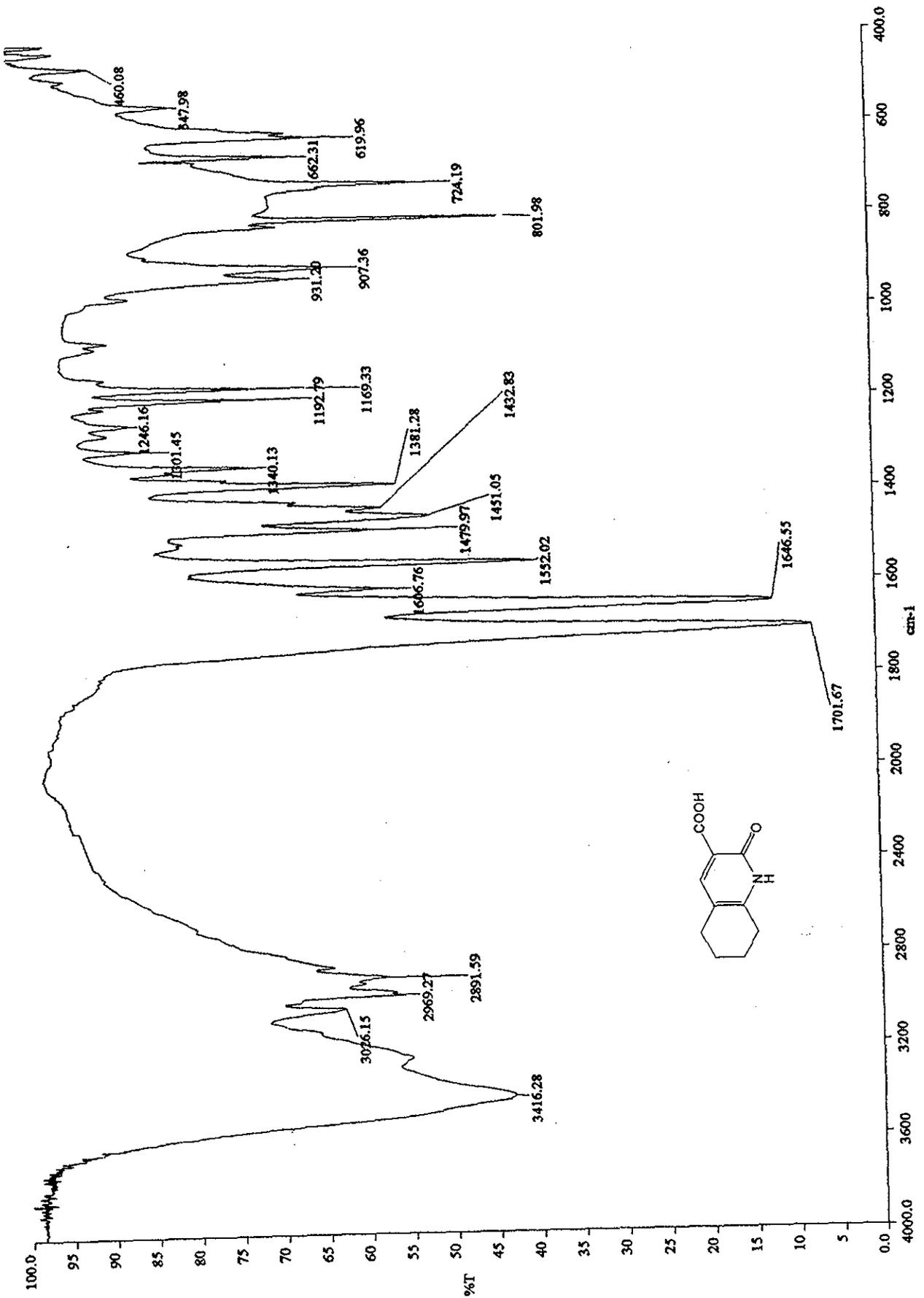
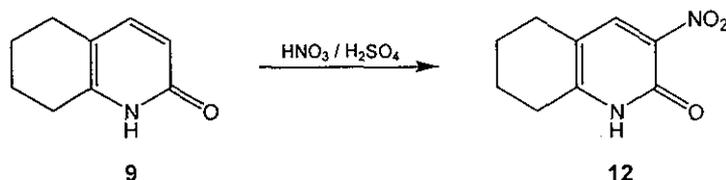


Figura 7.4.13.e. Espectro de IR de 3-carboxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona

## 7.4.14. 3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12)



En un vaso de precipitados de 100 mL, equipado con magneto, se disolvieron a temperatura ambiente 1.08 g (7.26 mmol) de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (9) en 16 mL de ácido sulfúrico concentrado (97.5%). La disolución se enfrió en baño de hielo-sal a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó 1 mL de ácido nítrico concentrado (66%) durante 10 minutos, con agitación vigorosa. Después de 30 minutos de agitación a  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se vertió sobre 120 g de agua-hielo. Se formó un precipitado amarillo que se separó por filtración al vacío, se lavó con agua helada y se secó al vacío. Se obtuvieron 469 mg de un sólido amarillo. Las aguas madres se extrajeron con cloroformo (5 x 40 mL),<sup>24</sup> las fases orgánicas se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron a presión reducida. Se obtuvieron otros 547 mg del mismo sólido amarillo. Ambos productos sólidos (1.01 g)<sup>25</sup> (72.56%) mostraron el mismo  $R_f$  en ccf ( $R_f = 0.37$ ) (sistema IV). Una parte del producto se recristalizó de metanol y dio cristales amarillos con pf de  $224\text{--}226\text{ }^{\circ}\text{C}$  (con descomposición). El producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.69 (m, 4H, H-6,7), 2.50 (t, $J = 5.25$ Hz, 2H, H-5), 2.60 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-4), 12.58 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.14.a.
EM	(IE) $m/z$ : 194 (100%, M <sup>+</sup> ), 136 (37, M-NO-CO), 166 (18, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ), 164 (14, M-NO), 148 (13, M-NO <sub>2</sub> )	7.4.14.b.
EMAR	Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 194.0691; Encontrado : 194.0715	
IR	$\nu_{\text{max}}$ (KBr/Pastilla) : 3058~2815 (N-H asociado), 1673 (C=O), 1515, 1321 (NO <sub>2</sub> ) cm <sup>-1</sup>	7.4.14.c.

<sup>24</sup> Tres extracciones con 40 mL no fueron suficientes para extraer todo el producto. En reacciones posteriores pudiera incrementarse el volumen de cada fracción.

<sup>25</sup> Esta reacción se hizo también a escala de 20 g de materia prima con resultados similares.

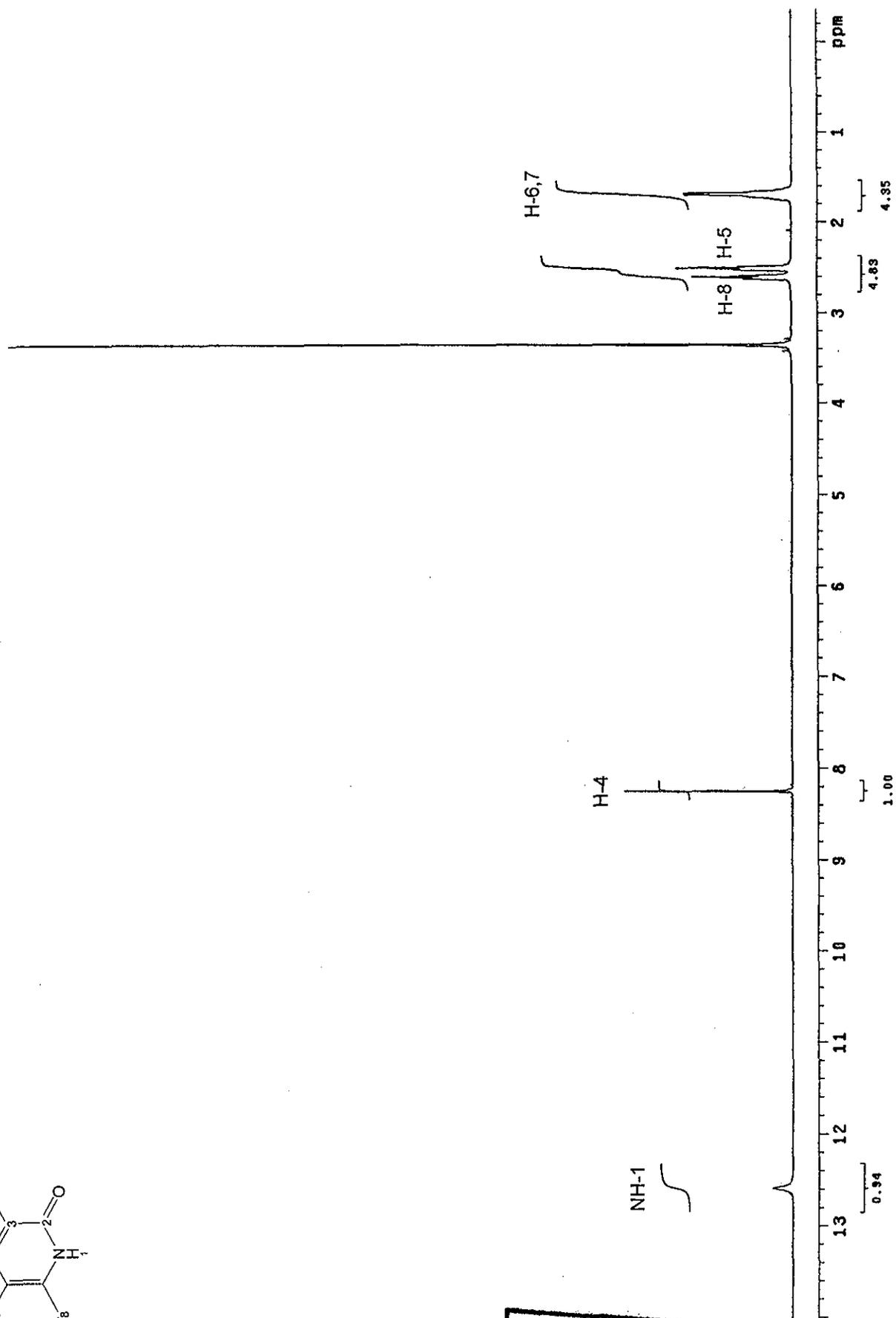
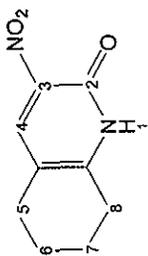


Figura 7.4.14.a. Espectro de RMN-1H de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

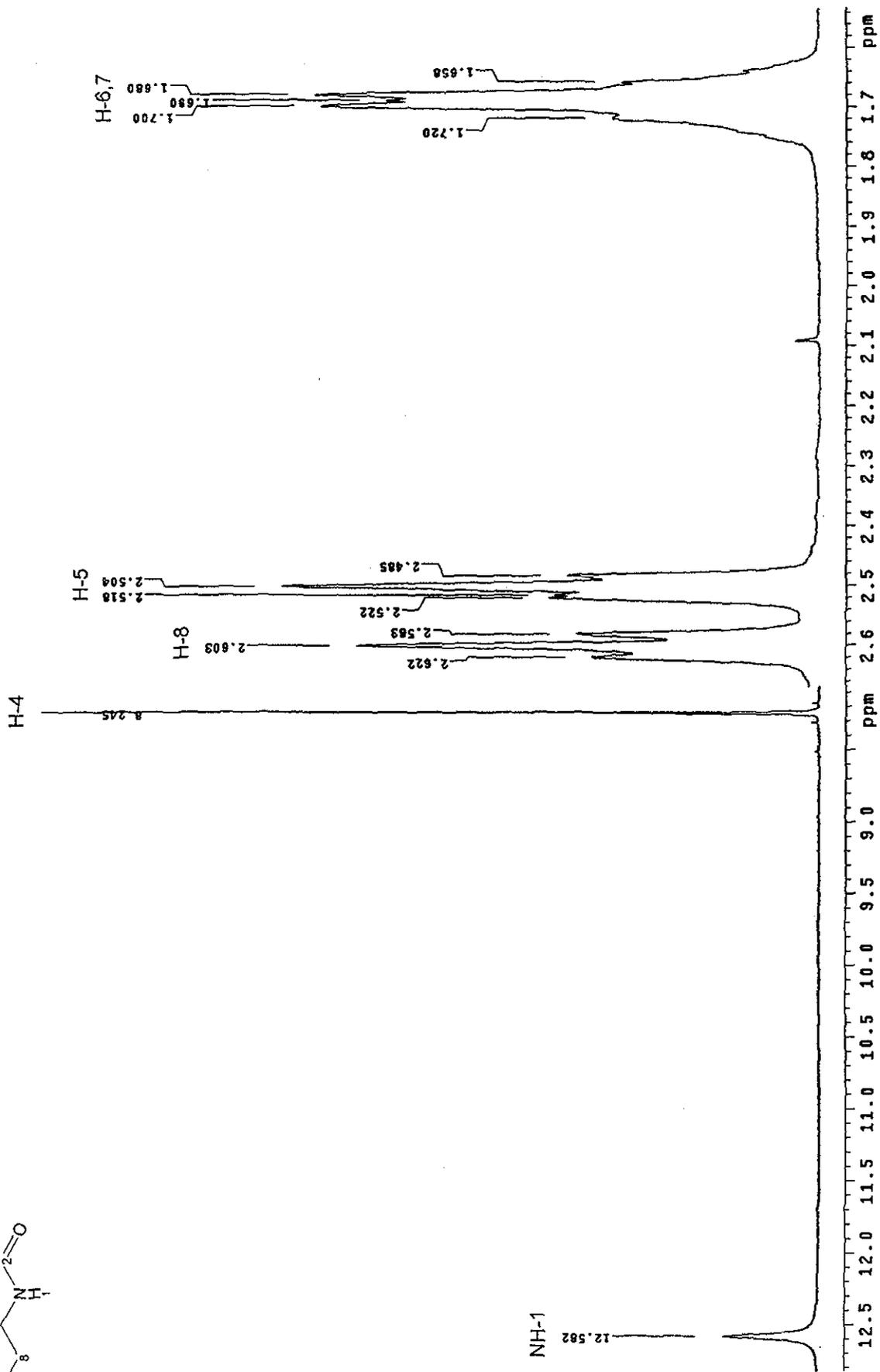
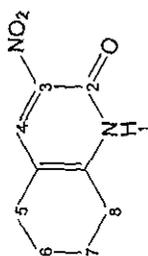


Figura 7.4.14.a. (continuación)

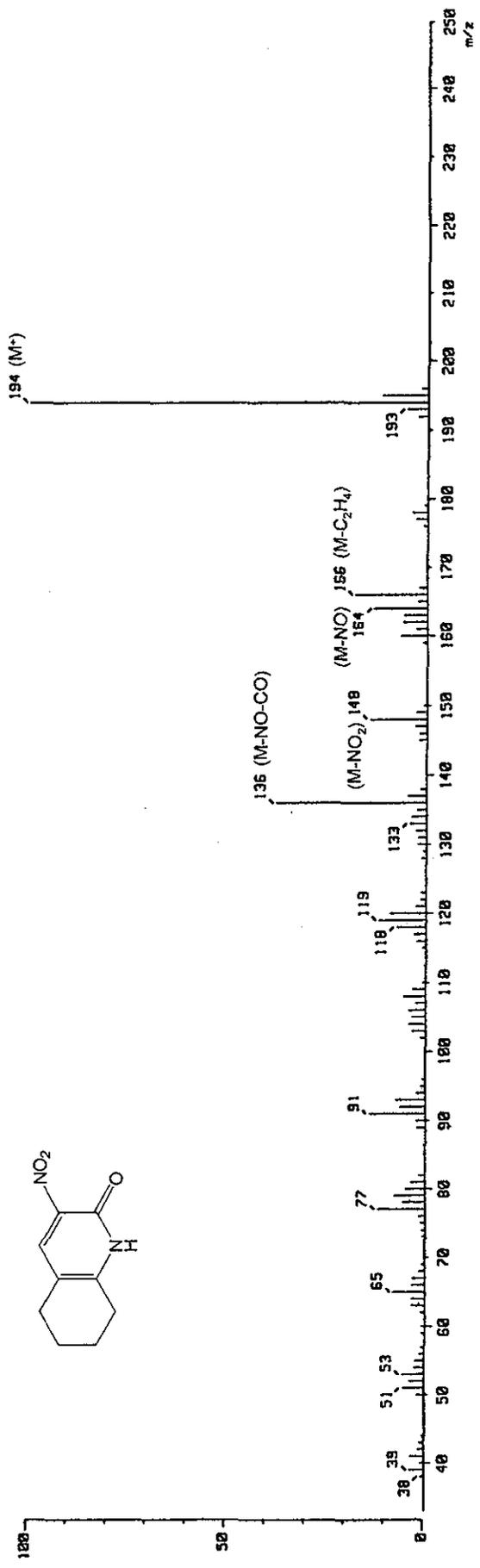


Figura 7.4.14.b. Espectro de EM de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12)

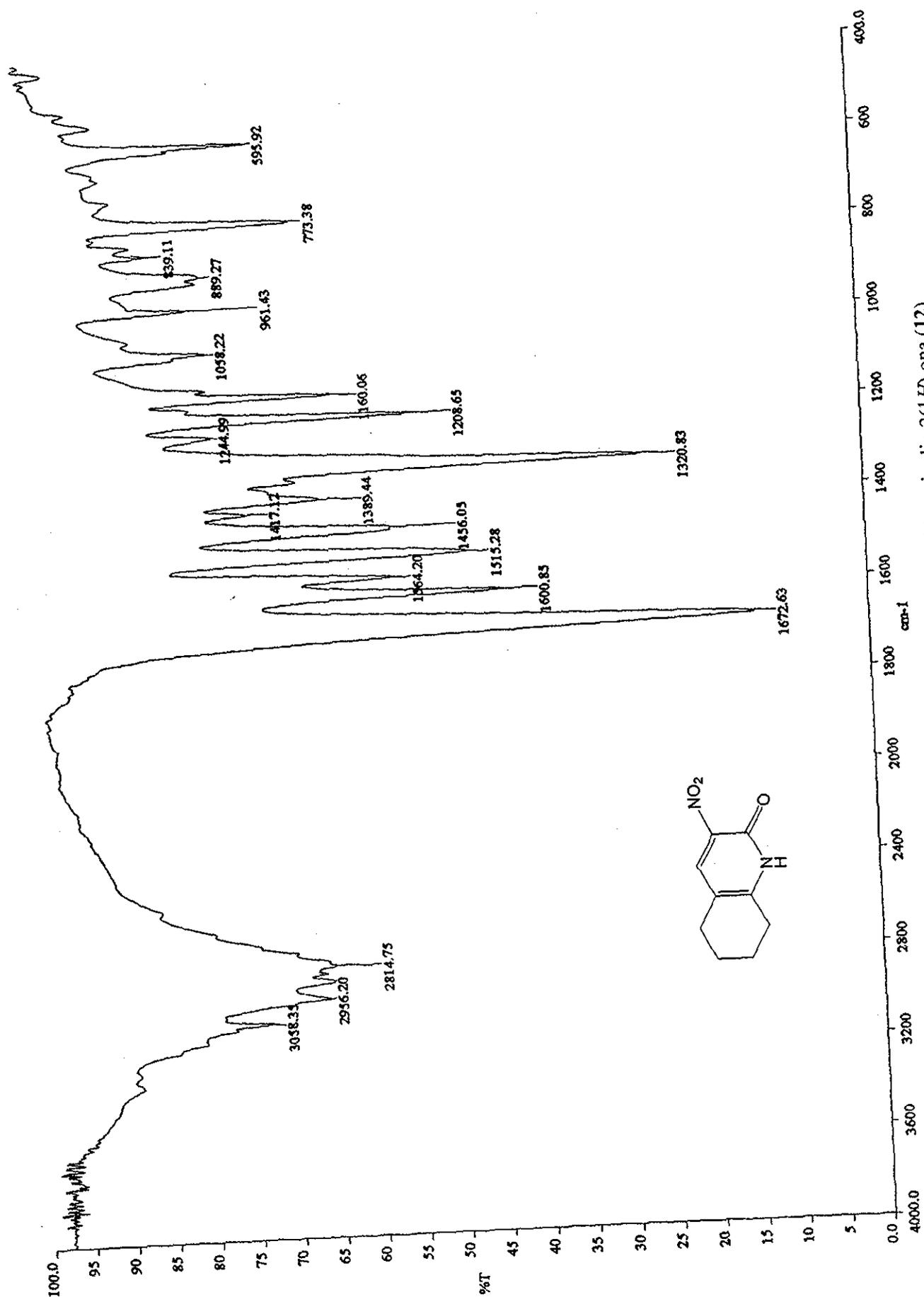
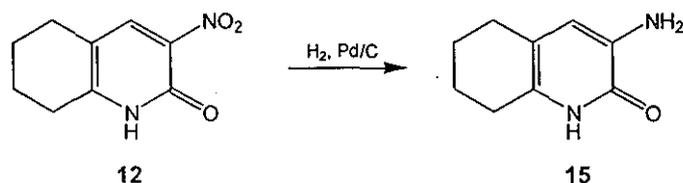


Figura 7.4.14.c. Espectro de IR de 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12)

## 7.4.15. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15)



En una botella de hidrogenación de vidrio de 500 mL se disolvieron 1.09 g (5.61 mmol) de 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (12) en 195 mL de una mezcla de metanol-tetrahidrofurano 50:50. La disolución se lavó con nitrógeno para eliminar el aire y se adicionaron aproximadamente 50 mg de paladio sobre carbono al 5%. La botella se conectó al hidrogenador *Parr*, se lavó tres veces con hidrógeno y succión y luego se agitó con calentamiento durante 1 hora con una presión de 50 lb/pg<sup>2</sup> de hidrógeno (el calentamiento se aplicó con una malla de calentamiento regulada por un reóstato a un nivel de 35). Al término de la reacción, la mezcla se filtró sobre celita. La fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose 907 mg (98.48%) de un sólido café que mostró en ccf una banda que oscureció al contacto con el aire con  $R_f = 0.31$  (sistema IV). Una fracción de este producto se recrystalizó de agua obteniéndose cristales café claro con pf de 209-212 °C (con descomposición).

	Caracterización	Figura
RMN- <sup>1</sup> H	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.60 (m, 4H, H-6,7), 2.28 (t, $J = 6.00$ Hz, 2H, H-5), 2.33 (t, $J = 6.30$ Hz, 2H, H-8), 4.72 (sa, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.18 (s, 1H, H-4), 11.07 (sa, 1H, NH-1) ppm	7.4.15.a.
EM	(IE) $m/z$ : 164 (100%, M <sup>+</sup> ), 136 (54, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ), 108 (20, M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CO), 163 (17, M-H)	7.4.15.b.
EMAR	Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O : 164.0950; Encontrado : 164.0965	
IR	$\nu_{\max}$ (KBr/Pastilla) : 3406, 3336 (NH <sub>2</sub> ), 3107~2929 (N-H asociado), 1647, 1633 (C=O) cm <sup>-1</sup>	7.4.15.c.

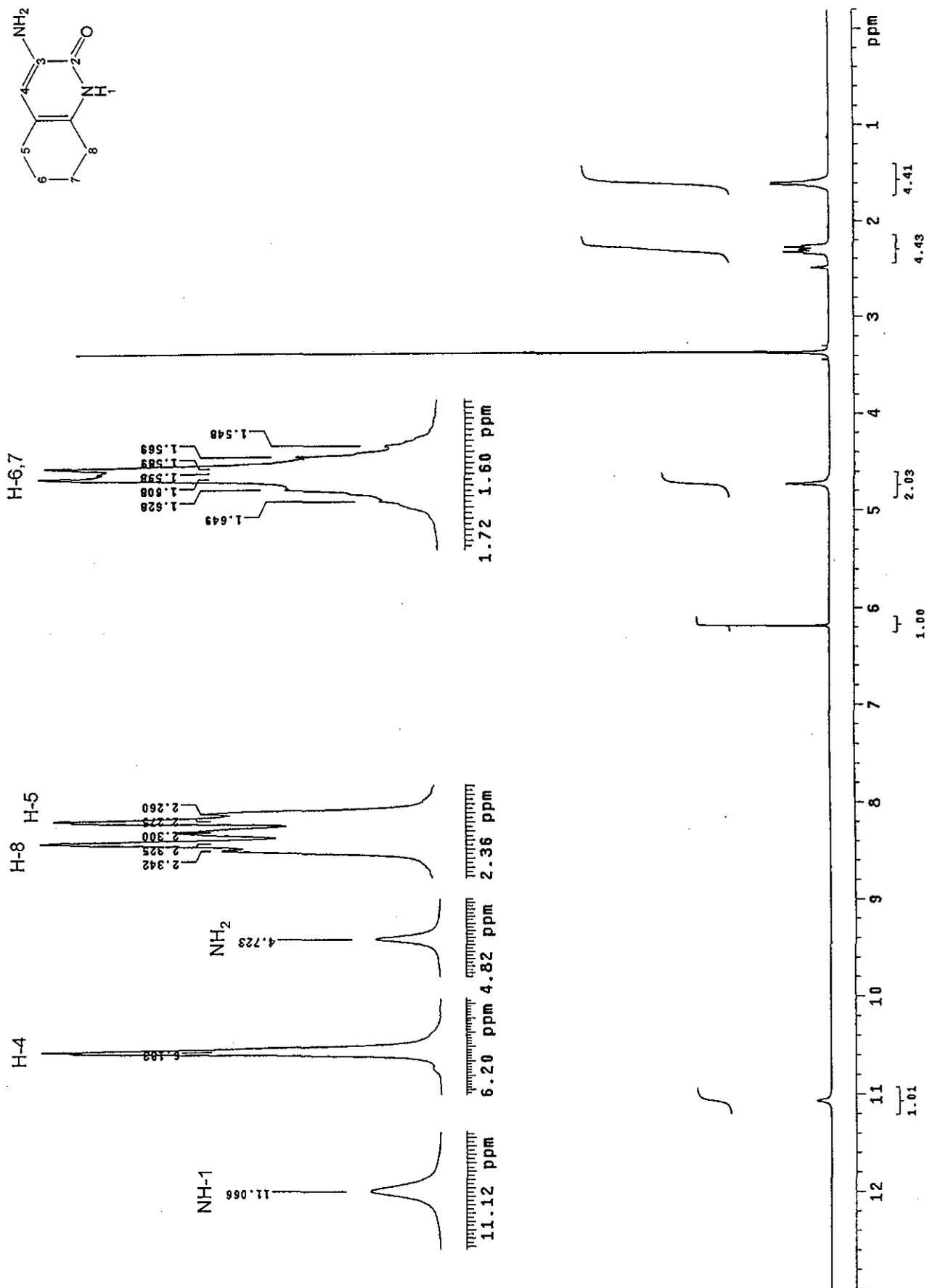


Figura 7.4.15.a. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15)

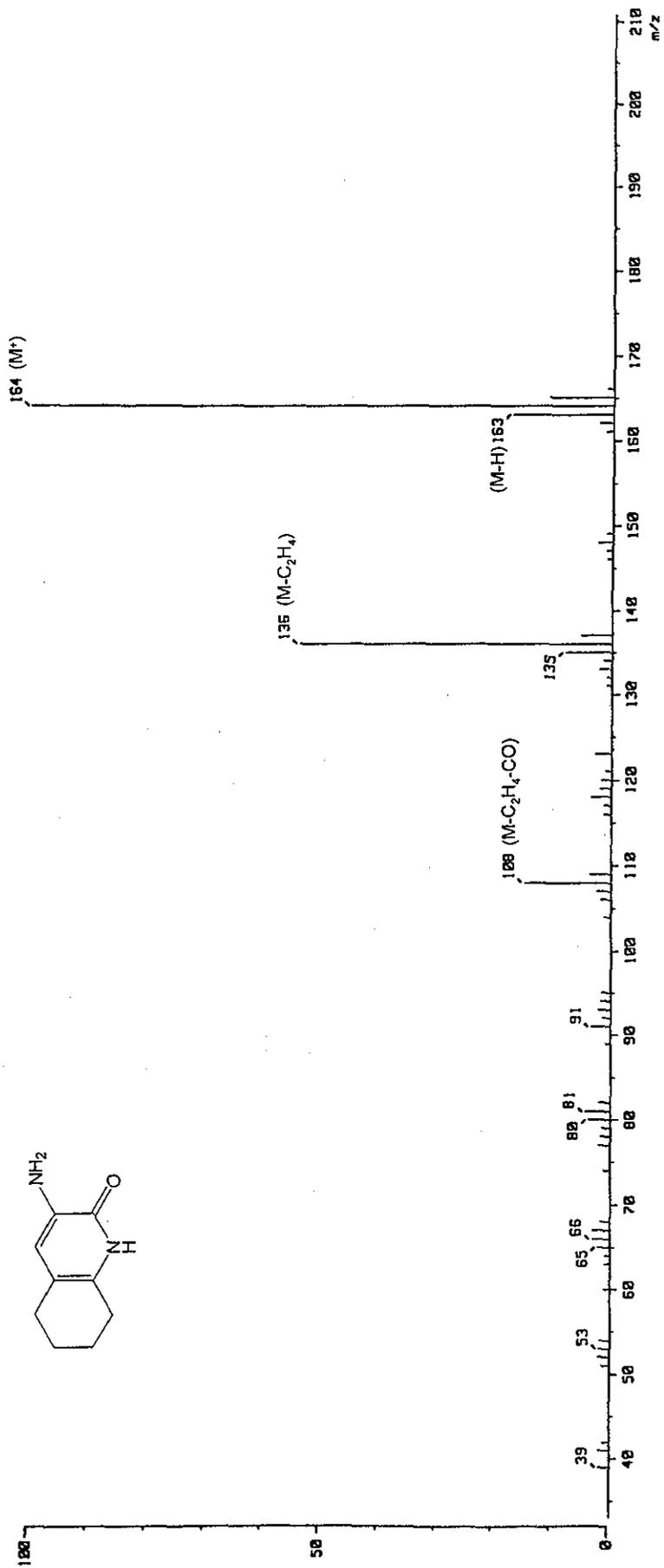


Figura 7.4.15.b. Espectro de EM de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15)

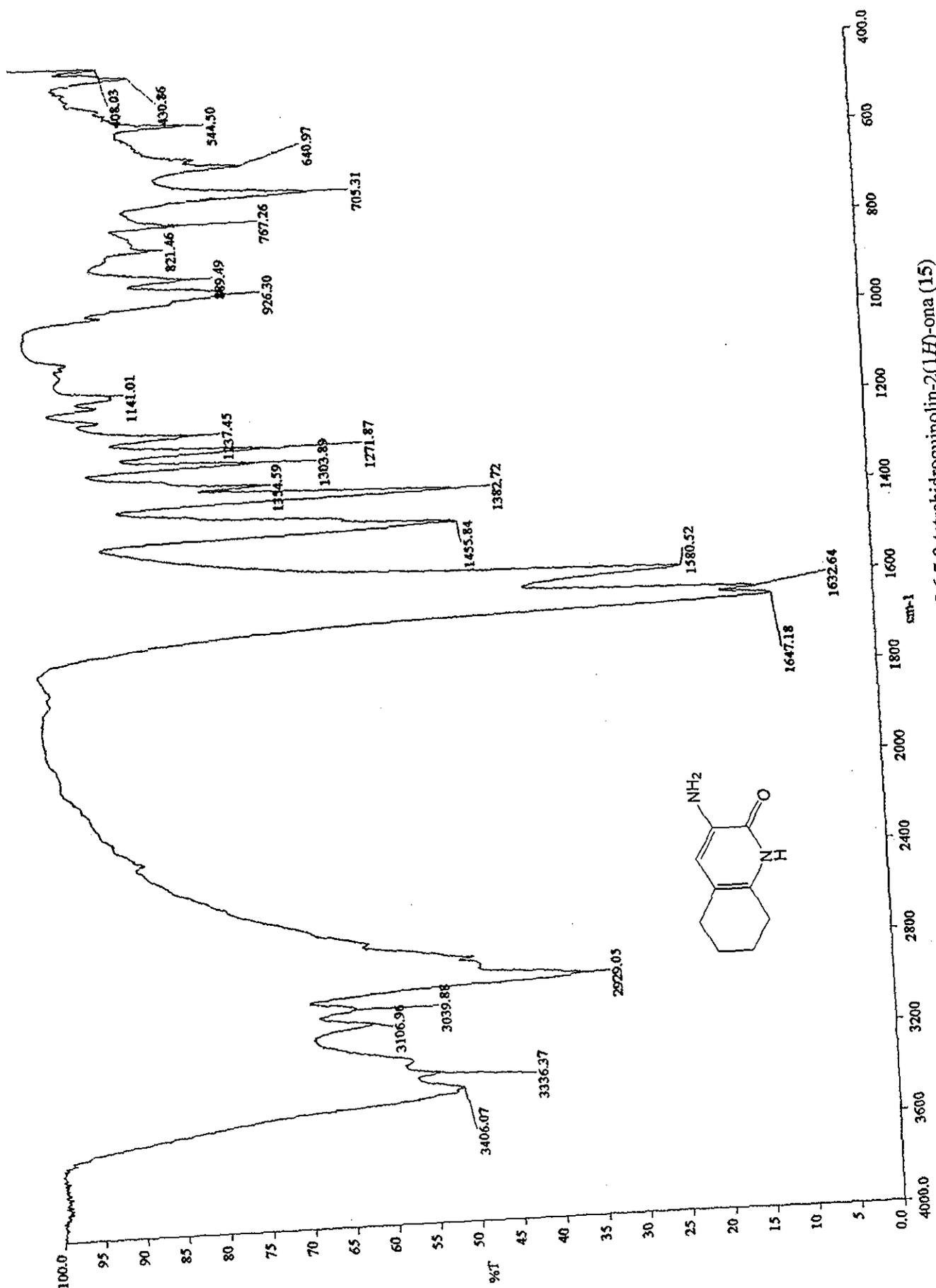


Figura 7.4.15.c. Espectro de IR de 3-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2(1H)-ona (15)

## BIBLIOGRAFÍA

- Abramovitch, R. A. y Saha, J. G. Substitution in the Pyridine Series. Effect of Substituents. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 6. Katritzky, A. y Boulton, A. J. (eds). Academic Press, Inc., Nueva York y Londres, 1966. p. 254, 255.
- Acheson, R. M. Traducción de Espejo, O. *Química Heterocíclica*. Publicaciones Cultural, México D.F., 1981. p. 278.
- Ainsworth, C. Indazole. *Org. Syntheses Coll. Vol.* **1963**, 4, 536.
- Aksnes, D. W. y Kryvi, H. Substituent and Solvent Effects in the Proton Magnetic Resonance (PMR) Spectra of Six 2-Substituted Pyridines. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 2255-2266.
- Albert, A. y Phillips, J. N. Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part II. Hydroxy-derivatives of Nitrogenous Six-membered Ring-Compounds. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1294-1304.
- Albert, A. Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part IV. The Effect of a Tautomerizable  $\alpha$ -Substituent on the Ionization of a Second Substituent. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1020-1023.
- Armarego, W. L. F. y Perrin, P. D. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth/Heinemann, Oxford, 1996. p. 209, 260, 268, 296.
- Barat, C. Reactivity of Conjugated Systems. Part V. Condensation of Hydroxymethylene Ketones with Cyanoacetamide. *J. Indian Chem. Soc.* **1931**, 8, 801-816.
- Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vézinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W. y Montagnier, L. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* **1983**, 220, 868-870.
- Basu, U.  $\beta$ -Diketones in Ring Formation. Part I. *J. Indian. Chem. Soc.* **1930**, 7, 481-494.
- Batterham, T. J. *NMR Spectra of Simple Heterocycles*. Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, 1982. p. 48.
- Beynon, J. H.; Saunders, R. A. y Williams, A. E. *The Mass Spectra of Organic Molecules*. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1968. p. 21.
- Bodor, N.; Dewar, M. J. S. y Harget, A. J. Ground States of Conjugates Molecules. XIX. Tautomerism of Heteroaromatic Hydroxy and Amino Derivatives and Nucleotide Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2929-2936.
- Boulton, A. J. y Mc Killop, A. Structure of Six-membered Rings. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2. Boulton, A. J. y Mc Killop, A. (eds). Pergamon Press, Oxford, 1984. p. 18, 21-24, 26.
- Brignell, P. J.; Katritzky, A. R. y Tarhan, H. O. The Kinetics and Mechanism of Electrophilic Substitution of Heteroaromatic Compounds. Part XVII. The Nitration of Pyridones. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 1477-1484.

- Brown, B. R.; Elliott, W. W. y Hammick, D. LL. The Mechanism of Decarboxylation. Part VI. Kinetics of the Acid-catalysed Decarboxylation of 2:4:6-Trihydrobenzoic Acid. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1384-1389.
- Brown, H. C; Brewster, J. H. y Shechter, H. An Interpretation of the Chemical Behavior of Five- and Six-membered Ring Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467-474.
- Brownstein, S. K. Reaction of Nitroacetamide with Hypobromite. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 112-114.
- Budzikiewicz, H.; Djerassi, C. y Williams, D. H. *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. Holden-Day, Inc., San Francisco, California, 1967. p. 359, 597, 598.
- Bukrinsky, M. I. HIV Life Cycle and Inherited Coreceptors. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers, Inglaterra, 2001. (<http://www.els.net>)
- Campbell, M. M. y Runquist, O. Fragmentation Mechanisms in Mass Spectrometry. *J. Chem. Ed.* **1972**, *49*, 104-108.
- Carey, F. A. y Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*. Plenum Press, Nueva York, 1990. p. 83, 222.
- Carrasco, D. A. y Tyring, S. K. Advances in HIV Treatment and Treatment Toxicities. *Dermatol. Clin.* **2001**, *19*, 757-772.
- Castillo, S.; Favrot, J.; Bouissou, Th.; Brazier, J. F.; Boisdon, M. T. y Zwick, A. Assignment of the Vibrational Spectra of 2(1H)-Pyridinone (2-Pyridone) in the Solid State, and in Solution as Centrosymmetrical Dimer. Comparison with 1-Methyl-2(1H)Pyridinone (N-Methyl-2-Pyridone). *Spectrochim. Acta Part A* **1994**, *50*, 1121-1139.
- Chapman, J. R. *Practical Organic Mass Spectrometry*. John Wiley & Sons, Nueva York, 1993. p. 223.
- Clavel, F.; Guétard, D.; Vézinet-Brun, F.; Chamaret, S.; Rey, MA.; Santos-Ferreira, M. O.; Laurent, A. G.; Dauguet, C.; Katlama, C.; Rouzioux, C.; Klatzmann, D.; Champalimaud, J. L. y Montagnier, L. Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. *Science* **1986**, *233*, 343-346.
- Coburn, R. y Dudek, G. Spectroscopic Studies of Isotopically Substituted 2-Pyridones. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1177-1181.
- Cook, J. M.; Katritzky, A. R; Linda, P. y Track, R. D. Aromaticity and Tautomerism. Part I. The Aromatic Resonance Energy of 2-Pyridone and the Related Thione, Methide, and Imine. *J. Chem. Soc. Perkin II.* **1972**, 1295-1301.
- Corbett, J. W.; Kresge, K. J.; Pan, S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Rodgers, J. D. y Erickson-Viitanen, S. K. Trifluoromethyl-Containing 3-Alkoxyethyl- and 3-Aryloxyethyl-2-pyridinones are Potent Inhibitors of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 309-312.
- Corson, B. B.; Scott, R. W. y Vose, C. E. Cyanoacetamide. *Org. Syntheses Coll. Vol.* **1941**, *1*, 179.

- Cox, R. H. y Bothner-By, A. A. Proton Magnetic Resonance Spectra of Tautomeric Substituted Pyridines and Their Conjugate Acids. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 2465-2468.
- Crandall, K. A. Human Immunodeficiency Viruses (HIV). *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers, Inglaterra, 2001. (<http://www.els.net>)
- Database for Anti-HIV Compunds: <http://www.niaid.nih.gov/daids/>
- Davey, R. T.; Dewar, R. L.; Reed, G. F.; Vasudevachari, M. B.; Polis, M. A.; Kovacs, J. A.; Fallon, J.; Walker, R. E.; Masur, H.; Haneiwich, S. E.; O'Neill, D. G.; Decker, M. R.; Metcalf, J. A.; Deloria, M. A.; Laskin, O. L.; Salzman, N. y Lane, H. C. Plasma Viremia as a Sensitive Indicator of the Antiretroviral activity of L-697,661. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 5608-5612.
- Davis, R. B. y Garrat, P. J. Acylation of Esters, Ketones and Nitriles. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2. Trost, B. M. (ed). Heathcock, C. H. (vol. ed). Pergamon Press, Oxford, 1991. p. 837, 838.
- Dean, J. A. *Lange's Handbook of Chemistry*. McGraw-Hill, Inc., Nueva York, 1992. p. 8.19, 8.51 y 8.64.
- De Clercq, E. The Role of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) in the Therapy of HIV-1 Infection. *Antiviral Research* **1998**, *38*, 153-179.
- De Clercq, E. Reverse Transcriptase Inhibitors as Anti-HIV Drugs. *Antivirals Against AIDS*. Unger, R. E.; Kreuter, J. y Rübsamen-Waigmann, H. (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 2000. p. 107-111.
- De Clercq, E. Strategies in the Design of Antiviral Drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery* **2002**, *1*, 13-25.
- Dollé, V.; Fan, E.; Nguyen, C. H.; Aubertin, AM.; Kirn, A.; Andreola, M. L.; Jamieson, G.; Tarrago-Litvak, L. y Bisagni, E. A New Series of Pyridinone Derivatives as Potent Non-Nucleoside Human Immunodeficiency Virus Type 1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4679-4686.
- Dollé, V.; Nguyen, C. H. y Bisagni, E. Studies towards 4-C-Alkylation of Pyridin-2(1H)-one Derivatives. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12505-12524.
- Dollé, V.; Nguyen, C. H.; Legraverend, M.; Aubertin, AM.; Kirn, A.; Andreola, M. L.; Ventura, M.; Tarrago-Litvak, L. y Bisagni, E. Synthesis and Antiviral Activity of 4-Benzyl Pyridinone Derivatives as Potent and Selective Non-Nucleoside Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3949-3962.
- Dore, G. J. y Cooper, D. A. AIDS: Clinical Manifestations. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers, Inglaterra, 2001. (<http://www.els.net>)
- Duffield, A. M. y Djerassi, C. A Study of the Fragmentation Processes of Some Pyridones on Electron Impact. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 361-375.
- Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R. y Linda, P. *The Tautomerism of Heterocycles*. Academic Press, Nueva York, 1976. p. 84, 85, 88, 100.

- Eliel, E. L. y Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. p. 770.
- Fast, P. E. y Schultz, A. M. HIV Vaccine Research. *Antivirals Against AIDS*. Unger, R. E.; Kreuter, J. y Rübsamen-Waigmann, H. (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 2000. p. 181.
- Fox, R. B. y Powell, W. H. *Nomenclature of Organic Compounds*. Oxford University Press, Nueva York, 2001. p. 113.
- Freeman, F. The Chemistry of 1-Pyridines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 15. Katritzky, A. y Boulton, A. J. (eds). Academic Press, Inc., Nueva York y Londres, 1973. p. 187, 205, 206.
- Freifelder, M. *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis. Procedure and Commentary*. John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1978. p. 26.
- Gallo, R. C.; Salahuddin, S. Z.; Popovic, M.; Shearer, G. M.; Kaplan, M.; Haynes, B. F.; Palker, T. J.; Redfield, R.; Oleske, J.; Safi, B.; White, G.; Foster, P. y Markham, P. D. Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTVL-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS. *Science* **1984**, *224*, 500-502.
- Gallo, R. C. y Montagnier. AIDS in 1988. *Sci. Am.* **1988**, *259*, 25-32.
- Garg, R.; Gupta, S. P.; Gao, H.; Babu, M. S.; Debnath, A. K. y Hansch, C. Comparative Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Anti-HIV Drugs. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3525-3601.
- Godar, E. M. y Mariella, R. P. An Investigation of the Mills-Nixon Effect in Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1402-1406.
- Godar, E. M. y Mariella, R. P. Synthesis of Some Substituted Pyridines. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 557-559.
- Goldman, M. E.; Nunberg, J. H.; O'Brien, J. A.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A.; Freund, K. F.; Gaul, S. L. Saari, W. S. Wai, J. S.; Hoffman, J. M.; Anderson, P. S.; Hupe, D. J.; Emini, E. A. y Stern, A. M. Pyridinone Derivatives: Specific Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Inhibitors with Antiviral Activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 6863-6867.
- Grønneberg, T. y Undheim, K. Mass Spectrometry of Onium Compounds-XI: Ionization Potentials of Hydroxy and Mercapto Pyridines. *Org. Mass Spectrom.* **1972**, *6*, 823-826.
- Hammes, G. G. y Spivet, H. O. A Kinetic Study of the Hydrogen-Bond Dimerization of 2-Pyridone. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1621-1625.
- Hazuda, D.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A.; Stilmock, K.; Grobler, J. A.; Espeseth, A.; Gabryelski, L.; Schleif, W.; Blau, C. y Miller, M. D. Inhibitors of Strand Transfer that Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. *Science* **2000**, *287*, 646-650.
- Hendrickson, J. B.; Cram, D. J. y Hammond, G. S. *Organic Chemistry*. McGraw-Hill Book Company, Nueva York, 1959. p. 536.

- Hoffman, J. M.; Wai, J. S.; Thomas, C. M.; Levin, R. B.; O'Brien, J. A. y Goldman, M. E. Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 1. Phthalimidoalkyl and -alkylamino Analogues. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3784-3791.
- Hoffman, J. M.; Smith, A. M.; Rooney, C. S.; Fisher, T. E.; Wai, J. S.; Thomas, C. M.; Bamberger, D.; Barnes, J. L.; Williams, T. M.; Jones, J. H.; Olson, B. D.; O'Brien, J. A.; Goldman, M. E.; Nunberg, J. H.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. y Anderson, P. S. Synthesis and Evaluation of 2-Pyridone Derivatives as HIV-1-Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one and Analogues. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 953-966.
- House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*. W. A. Benjamin, Inc., Filipinas, 1972. p. 747.
- Huang, H. H. y Long, F. A. The Decarboxylation of Azulene-1-carboxylic Acid. II. Carbon-13 Isotope Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2872-2875.
- Inuzuka, K. y Fujimoto, A. Theoretical Considerations of the Dimer-formation Energy and Electronic Structures of the Monomer and Dimer of the 2-Pyridone by the Molecular Orbital Method. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2537-2540.
- Johnson, C. D. Pyridine and their Benzo Derivatives: (i) Structure. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2. Boulton, A. J. y Mc Killop, A. (eds). Pergamon Press, Oxford, 1984. p. 151.
- Jones, G. The Knoevenagel Condensation. *Organic Reactions* vol. 15. Cope, A. C.; Adams, R.; Blatt, A. H.; Boekelheide, V.; Cairns, T. L.; Cram, D. J. y House, H. O. (eds). John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1967. p. 206-218.
- Jourdan, F.; Renault, J.; Fossey, C.; Bureau, R.; Ladurée, D.; Robba, M., Aubertin, AM. y Kirn, A. Design, Synthesis and Antiviral Activity of New Pyridinone Derivatives. *Antiviral Chem. Chemother.* **1997**, *8*, 161-172.
- Juárez, G. J. C. *Estudio sobre la Síntesis de la 3-Aminoquinolin-2(1H)-ona. Materia Prima para la Preparación de Compuestos con Potencial Actividad Antiviral*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. 1997. p. 31, 73.
- Juárez-Gordiano, C.; Hernández-Campos, A. y Castillo, R. An Improved Method for the Synthesis of 3-Amino-1H-Quinolin-2-one. *Synth. Commun.* en impresión.
- Kaiser, E. M. Mass Spectra of Selected Alkyl- and Dialkyl-3-cyano-2-pyridones. *J. Heterocyclic Chem.* **1968**, *5*, 571-573.
- Karni, M. y Mandelbaum, A. The 'Even-Electron Rule'. *Org. Mass Spectrom.* **1980**, *15*, 53-64.
- Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, 1985. p. 32.
- Keller, G. H.; Bauer, L. y Bell, C. L. Infrared spectra of 2-pyridone-<sup>16</sup>O and 2-pyridone-<sup>18</sup>O. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2475-2479.
- Klein, S. A.; Klebba, C. y Hoelzer, D. Gene Therapy of HIV Infection. *Antivirals Against AIDS*. Unger, R. E.; Kreuter, J. y Rübsamen-Waigmann, H. (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 2000. p. 219.

- Kornblum, N. Synthesis of Aliphatic and Alicyclic Nitro Compounds. *Organic Reactions*, vol. 12. Cope, A. C.; Adams, R.; Blatt, A. H.; Boekelheide, V.; Cairns, T. L.; Curtin, D. Y. y Niemann, C. (eds). John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1962. p. 107, 112.
- Krackov, M. H.; Lee, C. M. y Mautner, H. G. 2-Pyridone, 2-Pyridthione, and 2-Pyridselenone. Hydrogen-Bonding Ability as Determined by Dipole Moment and Molecular Weight Determinations. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 892-896.
- Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D. A. y Cooks, R. G. *Organic Structural Spectroscopy*. Prentice-Hall, Inc., Nueva York, 1998. p. 352.
- Lawrence, R. y Waight, E. S. The Fragmentation of Some 2-Pyridones, 2-Pyridthiones, and 2-Alkyl-thiopyridines Induced by Electron Impact. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 1-6.
- Lipinski, C. A.; Blizniak, T. E. y Craig, R. N. An Improved Preparation and Use of 2-Bromoacetoacetaldehyde in a New Synthesis of 2-Substituted-4-acetylimidazoles. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 566-570.
- Macomber, R. S. *NMR Spectroscopy. Basic Principles and Applications*. Hartcourt Brace Jovanovich Publishers, Orlando, Florida, 1988. p. 67.
- March, J. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1992. p. 273, 274, 371, 494, 502, 945, 948.
- Mariella, R. P. Condensations of Unsymmetrical Ketones. I. Condensations with Ethyl Formate. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2670-2672.
- Mariella, R. P. 3-Cyano-6-Methyl-2(1)-Pyridone. *Org. Syntheses Coll. Vol.* **1963**, *4*, 210.
- Mason, S. F. The Tautomerism of N-Heteroaromatic Hydroxy-compounds. Part I. Infrared Spectra. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4874-4880.
- Mauss, S. y Jäger, H. Antiretroviral Treatment of HIV Infection. *Antivirals Against AIDS*. Unger, R. E.; Kreuter, J. y Rübsamen-Waigmann, H. (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 2000. p. 60-62.
- Meislich, H. Pyridinols and Pyridones. *Pyridine and its Derivatives*, Part III. Klingsberg, E. (ed). Interscience Publishers, Nueva York, 1962. p. 509, 510, 526, 531, 666.
- Mohan, P. Anti-AIDS Agents. *Principles of Medicinal Chemistry*. Foye, W.; Lemke, T. L. y Willimas, D. A. (eds). Williams & Williams, Media, PA., Estados Unidos, 1995. p. 862.
- Morrison, R. T. y Boyd, R. N. Versión en español de Herranz, R. Z. y Fiedler, P. *Química Orgánica*. Addison-Wesley Iberoamericana, Delaware, 1990. p. 498, 499.
- Nakanishi, K. *Infrared Absorption Spectroscopy -Practical-*. Holden-Day, San Francisco y Nankodo Company Limited, Tokio, 1962. p. 50, 52, 207.
- Nimlos, M. R.; Kelley, D. F. y Bernstein, E. R. Spectroscopy, Structure, and Proton Dynamics of 2-Hydroxypyridine and its Clusters with Water and Ammonia. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 643-651.

- Noller, C. R. *Chemistry of Organic Compounds*. W. B. Saunders Company, Filadelfia y Londres, 1965. p. 275.
- Nowak, M. J.; Lapinski, L.; Fulara, J.; Les, A. y Adamowicz, L. Matrix Isolation IR Spectroscopy of Tautomeric Systems and Its Theoretical Interpretation. 2-Hydroypyridine/2(1H)-Pyridinone. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1562-1569.
- Paine, J. B., III. A Convenient Synthesis of Nicotinate Esters from 3-Cyanopyridones. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 351-355.
- Paquette, L. A. Versión española de Aguilar, O. M. T. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Editorial Limusa, México D. F., 1987. p. 230, 231.
- Parreira, R. L. T.; Abrahão, O. y Galembeck, S. E. Conformational Preferences of Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243-3253.
- Penfold, B. R. The Electron Distribution in Crystalline  $\alpha$ -Pyridone. *Acta Cryst.* **1953**, *6*, 591-600.
- Porter, Q. N. *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1985. p. 603.
- Pontikis, R.; Dollé, V.; Guillaumel, J.; Dechaux, E.; Note, R.; Nguyen, C. H.; Legraverend, M.; Bisagni, E.; Aubertin, AM.; Grierson, D. S. y Monneret, C. Synthesis and Evaluation of "AZT-Pyridinone", and "ddC-HEPT" Conjugates as Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1927-1939.
- Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T. y Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society*. John Wiley & Sons, Inc. West Sussex, 1997. p. 31.
- Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J. y Simon, W. Versión española de Castells, J. y Camps, F. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*. Alhambra, Madrid, 1980. p. 4, 207.
- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 2001 (<http://www.unaids.org>).
- Project Inform: <http://www.projinf.org/spanish/fs/lopinavirsp.html>
- Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
- Reeves, R. L. Condensations leading to double bonds. *The Chemistry of the Carbonil Group*. Patai, S. (ed). Interscience Publishers, Londres, 1966. p. 596.
- Royals, E. E. y Brannock, K. C. Hydroxymethylene Ketones. II. Orientation in the Condensation of Methyl Ethyl and Methyl *n*-Propyl Ketones with Methyl Formate. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1180-1181.
- Rübsamen-Waigmann, H. The Retrovirus Family and the Human Immunodeficiency Virus: Molecular Targets for Therapy and Existing Drugs. *Antivirals Against AIDS*. Unger, R. E.; Kreuter, J. y Rübsamen-Waigmann, H. (eds). Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 2000. p. 1-3, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 19.

- Saag, M. S.; Emini, E. A.; Laskin, O. L.; Douglas, J.; Lapidus, W. I.; Schleif, W. A.; Whitley, R. J.; Hildebrand, C.; Byrnes, V. W.; Kappes, J. C.; Anderson, K. W.; Massari, F. E.; Shaw, G. M. y el Grupo de Trabajo de L-697,661. A Short-term Clinical Evaluation of L-697,661, a Non-Nucleoside Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase. *New Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 1065-1072.
- Saari, W. S.; Hoffman, J. M.; Wai, J. S.; Fisher, T. E.; Rooney, C. S.; Smith, A. M.; Thomas, C. M.; Goldman, M. E.; O'Brien, J. A.; Nunberg, J. H.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A.; Emini, E. A.; Stern, A. M. y Anderson, P. S. 2-Pyridone Derivatives: A New Class of Nonnucleoside, HIV-1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2922-2925.
- Saari, W. S.; Wai, J. S.; Fisher, T. E.; Thomas, C. M.; Hoffman, J. M.; Rooney, C. S.; Smith, A. M.; Jones, J. H.; Bamberger, D. L.; Goldman, M. E.; O'Brien, J. A.; Nunberg, J. H.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. y Anderson, P. S. Synthesis and Evaluation of 2-Pyridone Derivatives as HIV-1-Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 2. Analogues of 3-Aminopyridin-2(1H)-one. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3792-3802.
- Scriven, E. F. V. Pyridines and their Benzo Derivatives: (ii) Reactivity at Ring Atoms. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2. Boulton, A. J. y Mc Killop, A. (eds). Pergamon Press, Oxford, 1984. p. 191.
- Schubert, W. M. y Gardener, J. D. The Kinetics of the Decarboxylation of 2,4,6-Trihydroxybenzoic Acid in Perchloric Acid Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1401-1405.
- Seibl, J. Versión española de Calderón, J. y Stud, M. *Espectrometría de Masas*. Alhambra, Madrid, 1973. p. 64, 134, 187.
- Sen-Gupta, H. K. The Formation of Heterocyclic Compounds from Cyanoacetamide and Hydroxymethylene Ketones. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1347-1367.
- Shindo, H. Studies on the Infrared Spectra of Heterocyclic Compounds. VI. Infrared Spectra of Substituted  $\alpha$ -Pyridones and  $\alpha$ -Quinolones. (1). The Region from 2000 to 4000  $\text{cm}^{-1}$ . *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, *7*, 407-416.
- Siliciano, R. F. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers, Inglaterra, 2001. (<http://www.els.net>)
- Spinner, E. y White, J. C. B. Spectral and Ionisation Constant Studies of Substituted 2-Hydroxypyridines (1,2-Dihydro-2-oxopyridines). *J. Chem. Soc. (B)* **1966**, 991-995.
- Spinner, E. y Yeoh, G. B. Pyridone-Pyridol Tautomerism in 2-Hydroxypyridines with [5,6]-Annelated Rings and Carbon Atoms at Positions [5] and [6]: 1,3-Dihydro-5-hydroxyfuro[3,4-*b*]pyridine, 1,3-Dihydro-5-hydroxythieno[3,4-*b*]pyridine, and 1,3-Dihydro-5-hydroxythieno[3,4-*b*]pyridine S,S-dioxide. *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 289-296.
- Swain, C. G.; Bader, R. F. W.; Esteve, Jr., R. M. y Griffin, R. N. Use of Substituent Effects on Isotope Effects to Distinguish Between Proton and Hydride Transfers. Part II. Mechanism of Decarboxylation of  $\beta$ -Keto Acids in Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1951-1955.
- Thompson, W. C. The Synthesis of 5,6-Dihydropyridine. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3160-3164.

- Tieckelmann, H. Pyridinols and Pyridones. *Pyridine and its Derivatives*, Supplement Part III. Abramovitch, R. A. (ed). Interscience Publishers, Nueva York, 1974. p. 597, 732, 733, 735, 736, 795.
- Tortora, G. J.; Funke, B. R. y Case, C. L. *Microbiology*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., Redwood City, 1995. p. 480-482.
- Traynham, J. G. Aromatic Substitution Reactions. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 937-941.
- Wai, J. S. y Goldman, M. E. L-697,661 Antiviral HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. *Drugs Fut.* **1992**, *17*(4), 283-285.
- Wai, J. S.; Williams, T. M.; Bamberger, D. L.; Fisher, T. E.; Hoffman, J. M.; Hudcosky, R. J.; MacTough, S. C.; Rooney, C. S.; Saari, W. S.; Thomas, C. M.; Goldman, M. E.; O'Brien, J. A.; Emini, E. A.; Nunberg, J. H.; Quintero, J. C.; Schleif, W. A. y Anderson, P. S. Synthesis and Evaluation of 2-Pyridone Derivatives as HIV-1-Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. 3. Pyridyl and Phenyl Analogs of 3-Aminopyridin-2(1H)-one. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 249-255.
- Wang, J. y Gilson, D. F. R. Variable-temperature and -pressure Vibrational Spectroscopic Studies of Solid 2-Thiopyridone and 2-Pyridone. *J. Mol. Struct.* **1994**, *324*, 83-91.
- Wulfson, N. S.; Zaikin, V. G.; Z. S. Ziyavidinova, V. M. Burikov y Mukerjee, S. K. A Mass Spectrometric Study of 4-Hydroxy-6-Methyl-2-Pyridone and its Derivatives. *Org. Mass Spectrom.* **1971**, *5*, 743-750.