

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN ENTRE EL O-NITROBENZALDEHIDO  
Y EL 2-NITROACETATO DE METILO**

**“INFORME DE INVESTIGACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE EXAMEN  
GENERAL DE CONOCIMIENTOS”**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. JOSÉ GABRIEL OSCAR MARTÍNEZ VÁZQUEZ**



0346615



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

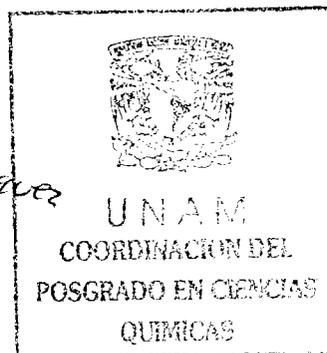
CONTENIDO	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo General	10
3.2. Objetivos Específicos	10
IV. METODOLOGÍA	10
V. RESULTADOS	11
VI. CONCLUSIONES	12
VII. EXPERIMENTACIÓN	13
7.1. Síntesis de 2-Nitroacetato de metilo	13
7.2. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando piperidina	14
7.3. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando 4-metilpiperidina	14
7.4. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando dietilamina	15
7.5. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando piperidina a presión	15
VIII. BIBLIOGRAFÍA	16
IX. ESPECTROS	17

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE Jose Gabriel Oscar Martinez Vazquez

FECHA: 05-Agosto-2005

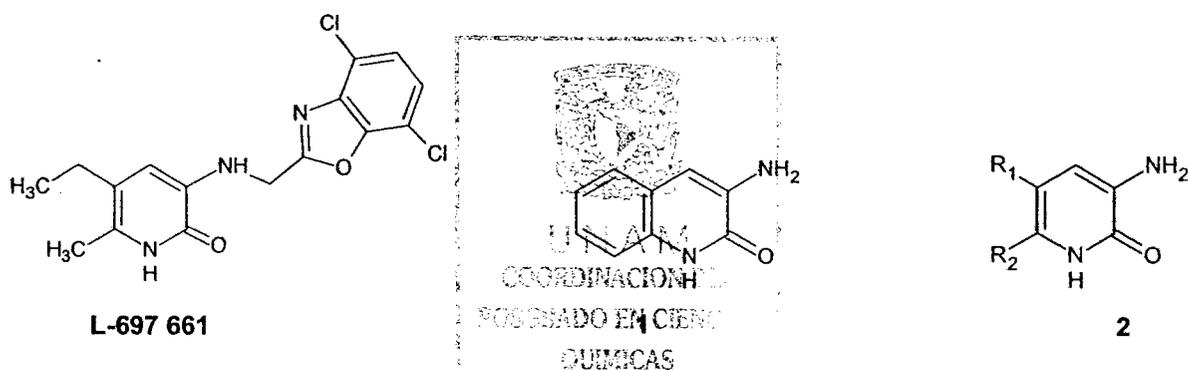
FIRMA: [Firma manuscrita]



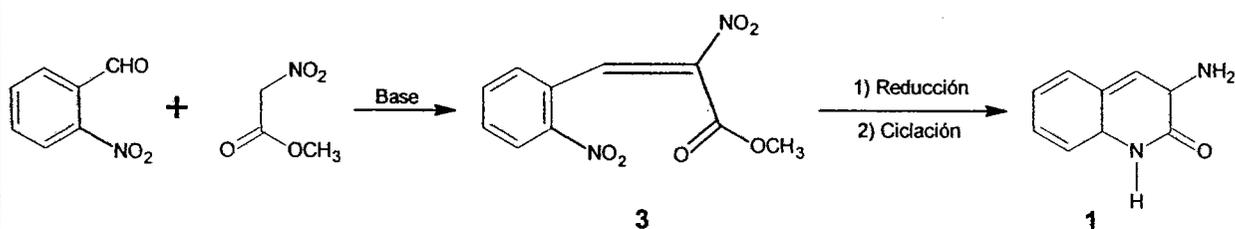
## I. INTRODUCCIÓN

En estudios sobre la síntesis y actividad inhibidora de la Transcriptasa Reversa (TR) del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se reporta que el derivado de la piridinona, denominado L-697 661, mostró alta actividad antiviral en estudios clínicos con pacientes infectados con el VIH.<sup>1</sup>

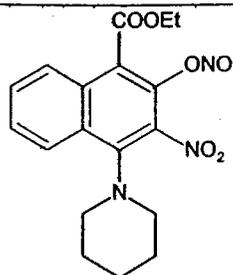
Con el propósito de contar con nuevas estructuras derivadas de la piridinona, en el laboratorio L-122 del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la UNAM, se estructuró un proyecto de investigación consistente, entre otros objetivos, en la síntesis de la 3-Aminoquinolin-2(1H)-ona (1)<sup>2</sup> y de las 3-Aminopiridin-2(1H)-onas 5,6-disustituidas (2).<sup>3</sup>



Para la obtención de 1 se propuso la siguiente reacción:



Para lo cual, primeramente se intentó preparar 3, a partir de 2-nitrobenzaldehído y 2-nitroacetato de metilo, y luego ciclar el producto de reducción de 3 y llegar así a la 3-aminoquinolona esperada. Cuando se hizo la reacción de condensación empleando 2.4 equivalentes de piperidina como base y etanol como disolvente a 70 °C, se obtuvo un compuesto cuyos datos espectroscópicos y espectrométricos fueron concordantes con la estructura 4, la de un naftaleno tetrasustituido en un mismo anillo.<sup>2</sup>



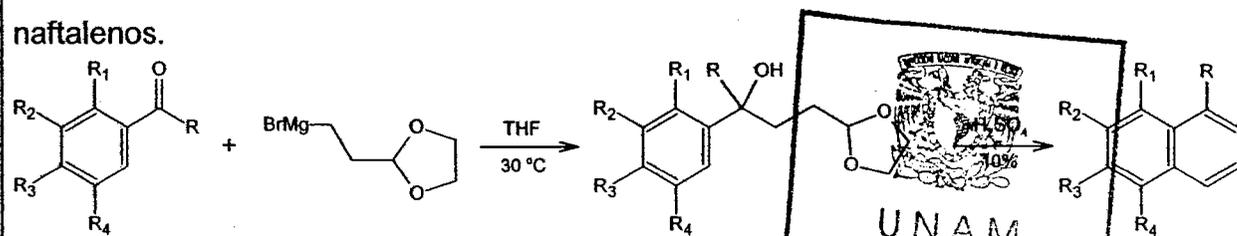
4

Estos resultados dieron pie a la estructuración de un proyecto de investigación, como tesis de maestría, cuyo objetivo fue el "Estudio de la reacción entre el 2-nitrobenzaldehido y el 2-nitroacetato de metilo" usando diferentes condiciones experimentales, para implementar un método de síntesis para la obtención de naftalenos polisustituidos..

## II. ANTECEDENTES

En una revisión bibliografía sobre los métodos para la síntesis de naftalenos polisustituidos se encontró los siguientes procedimientos, resultados y conclusiones a las que llegaron varios grupos de investigación:

2.1. Las investigaciones de Loozen y Hubert,<sup>4</sup> resultaron en la síntesis exitosa de naftalenos.



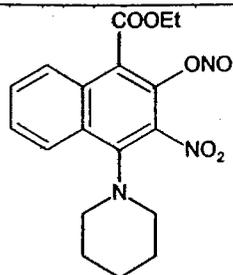
5  
TABLA

Comp

Sustituyentes

Rend. %

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
5a	H	H	OMe	OMe	OMe	95
5b	H	H	H	OMe	OMe	75
5c	H	H	OMe	H	H	84
5d	H	H	OMe	H	OMe	62
5f	Me	H	OMe	H	H	84
5g	H	OH	OMe	H	H	54
5h	H	H	OH	H	H	52
5i	H	H	OMe	H	H	84
5j	H	H	H	H	H	31



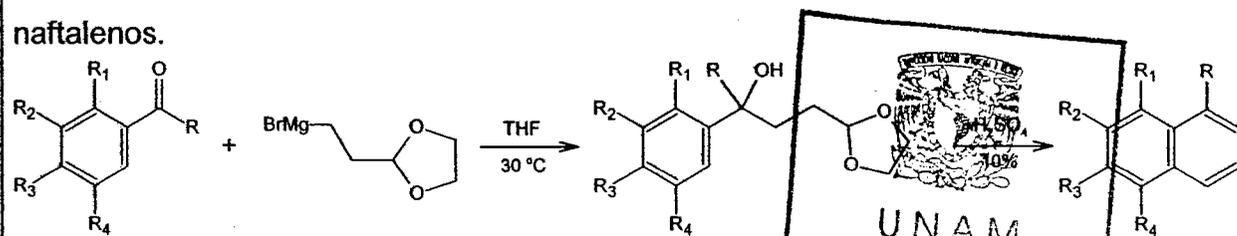
4

Estos resultados dieron pie a la estructuración de un proyecto de investigación, como tesis de maestría, cuyo objetivo fue el "Estudio de la reacción entre el 2-nitrobenzaldehido y el 2-nitroacetato de metilo" usando diferentes condiciones experimentales, para implementar un método de síntesis para la obtención de naftalenos polisustituídos..

## II. ANTECEDENTES

En una revisión bibliografía sobre los métodos para la síntesis de naftalenos polisustituídos se encontró los siguientes procedimientos, resultados y conclusiones a las que llegaron varios grupos de investigación:

2.1. Las investigaciones de Loozen y Hubert,<sup>4</sup> resultaron en la síntesis exitosa de naftalenos.



5

**TABLA**

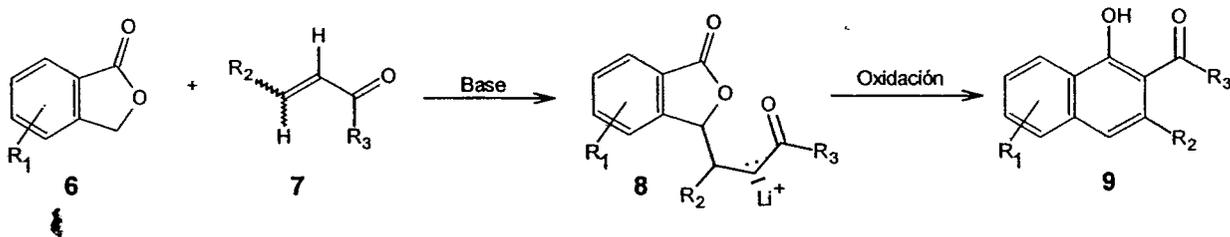
**Comp**

**Sustituyentes**

**Rend. %**

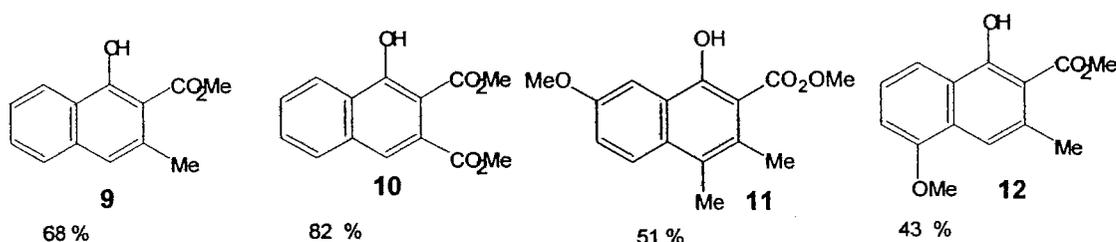
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
5a	H	H	OMe	OMe	OMe	95
5b	H	H	H	OMe	OMe	75
5c	H	H	OMe	H	H	84
5d	H	H	OMe	H	OMe	62
5f	Me	H	OMe	H	H	84
5g	H	OH	OMe	H	H	54
5h	H	H	OH	H	H	52
5i	H	H	OMe	H	H	84
5j	H	H	H	H	H	31

2.2. En otro estudio, Eugster (et al) reportaron el tratamiento de la 2-benzofuranona (6) con bases, y la posterior oxidación del aducto (8) para obtener naftoles (9):<sup>5</sup>

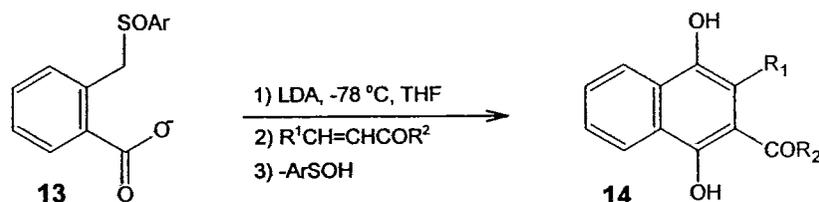


2.3. Broom (et al) propusieron una modificación al método anterior en el que 8 es tratado con disolvente aprótico para que el carbanión ataque a la lactona, y dé por posterior tratamiento con ácido, el compuesto cíclico, cuya deshidratación da el naftol 9.<sup>6</sup>

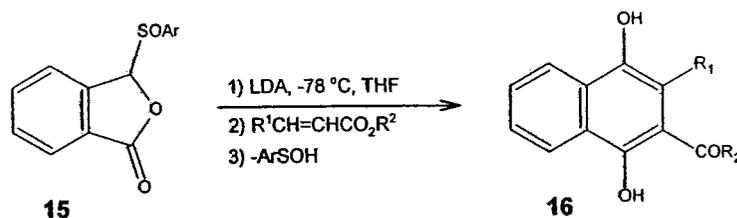
Aplicando esta modificación obtuvieron:



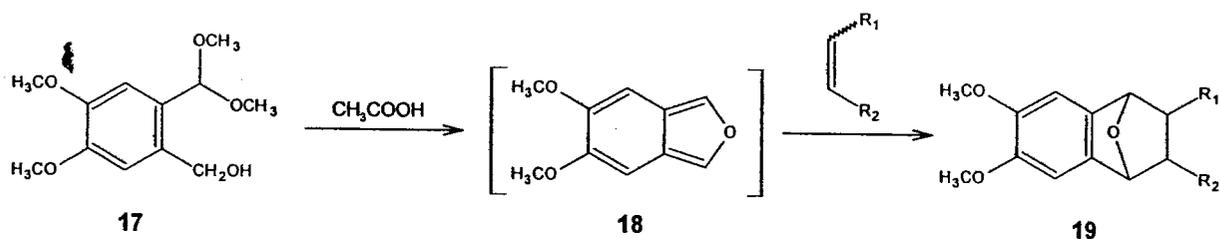
2.4. Hauser (et al) hicieron la condensación del carbanión de 13 con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas para obtener naftalenos 1,4-dihidroxi-2,3-disustituidos 14.<sup>7</sup>



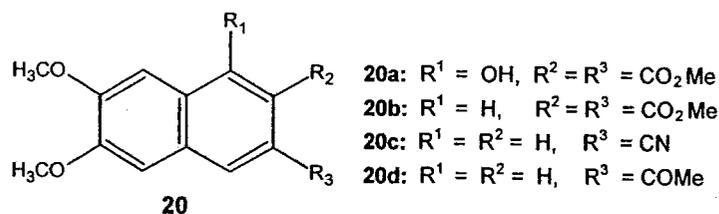
Además, hicieron la condensación del anión de la 3-fenilsulfinil-2-benzofuranona con ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados para obtener naftalenos 1,4-dihidroxi-2,3-disustituidos 16



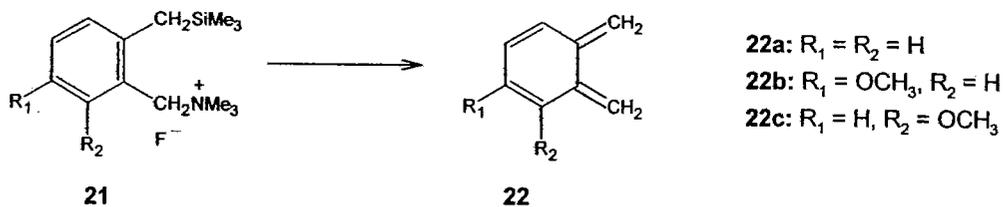
2.5. Keay y colaboradores reportaron la generación in situ del 5,6-dimetoxibenzofurano (18) a partir del dimetilacetal del 2-(hidroximetil)-4,5-dimetoxibenzaldehído (17), el cual reacciona con una variedad de dienófilos para producir los aductos puenteados con oxígeno (19). Muchos de estos son fácilmente aromatizados a naftalenos (20).<sup>8</sup>



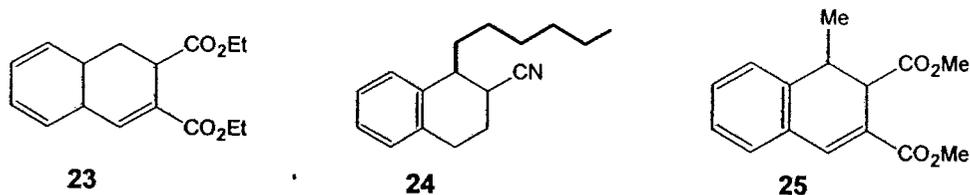
El tratamiento de 19 con ácido dio los correspondientes naftalenos:



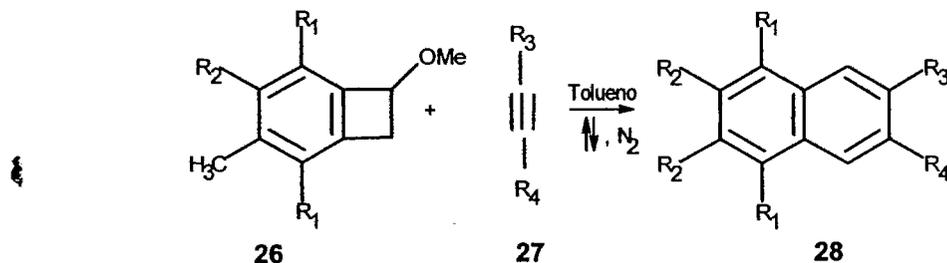
2.6. Ito y colaboradores proponen un método para la generación de *o*-quinodimetano, basado en la eliminación conjugada 1,4 del haluro de [*o*-( $\alpha$ - (trimetilsilil)metil)encil] trimetilamonio, para que dé reacciones de Diels-Alder y se produzcan 2 anillos fusionados de 6 miembros.<sup>9</sup>



De esa manera, se obtuvieron:



2.7. Andersen (et al) reportan el empleo de metoxibenzociclobutenos como precursores de o-quinodimetanos, las cuales se hacen reaccionar con dienófilos acetilénicos para obtener naftalenos polisustituidos **28**.<sup>10</sup>

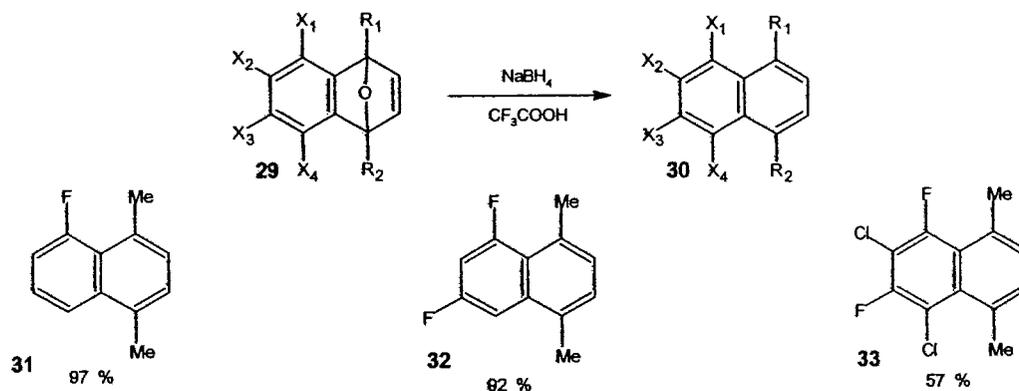


TABLA

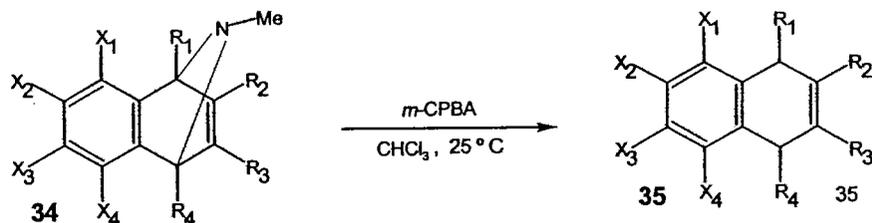
Material de partida	Dienófilo	Producto	Rendimiento %
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OMe	R <sup>3</sup> = , R <sup>4</sup> = H	28a	72
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OMe	R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = CO <sub>2</sub> Me	28b	84
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OMe	R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>4</sup> = Br	28c	82
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OMe	R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>4</sup> = H	28d	93
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OMe	R <sup>3</sup> = CO <sub>2</sub> Me, R <sup>4</sup> = H		

2.8. Gribble (et al) propusieron la deoxigenación con borohidruro de sodio en medio ácido de 1,4-epoxy-1,4-dihidronaftalenos (**29**) para la obtención de naftalenos sustituidos, basado en el hecho de que **29** sufre transposición en medio ácido a 1 y 2 naftoles y a que los diarilmetanoles se reducen a diarilmetanos con borohidruro de sodio y ácido trifluoroacético.<sup>11</sup>

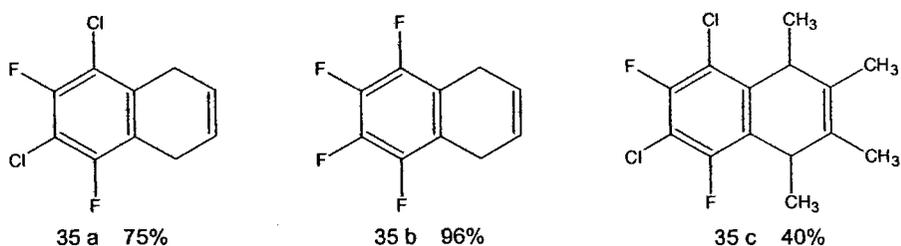
Así, se obtuvieron:



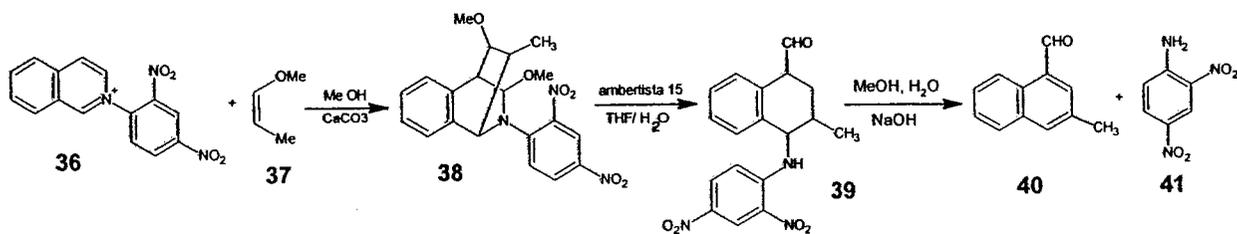
**2.9.** Gribble (et al) ampliaron la metodología anterior para la desaminación de análogos con nitrógeno 1,4-dihidronaftalenos-1,4-iminas por tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzoico<sup>12</sup>.



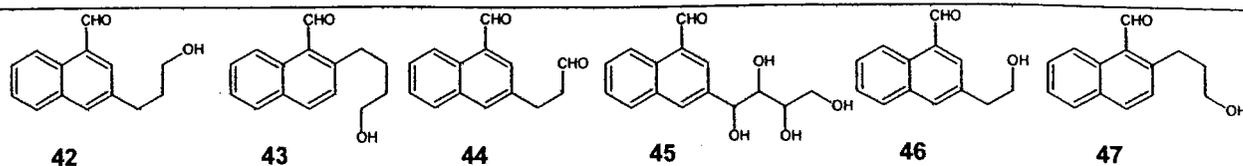
Se obtuvieron:



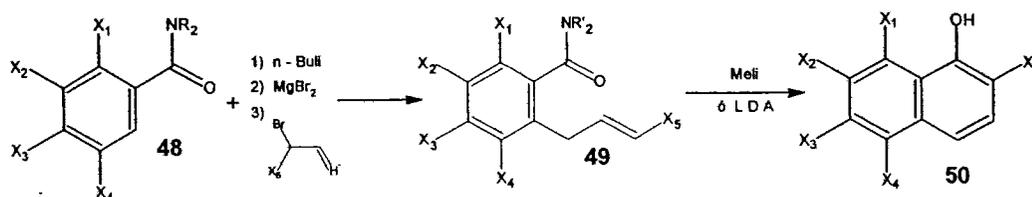
**2.10.** Franckt (et al) reportan un método para la obtención de naftalenos sustituidos por medio de una cicloadición de éteres de enol a una sal de isoquinolinio, cloruro de 2-(2,4-dinitrofenil)isoquinolinio. Este método es una extensión de la cicloadición de Bradsher–Falck (cicloadición de ésteres vinílicos a sales de isoquinolinio). La sal de isoquinolinio (**36**), reaccionó con el éter vinílico (**37**) para formar el aducto de Diles–Alder (**38**), el cual fue abierto al amino aldehído (**39**), que posteriormente se aromatizó a **40**.<sup>13</sup>



Incluyendo otros éteres de enol, se obtuvieron:



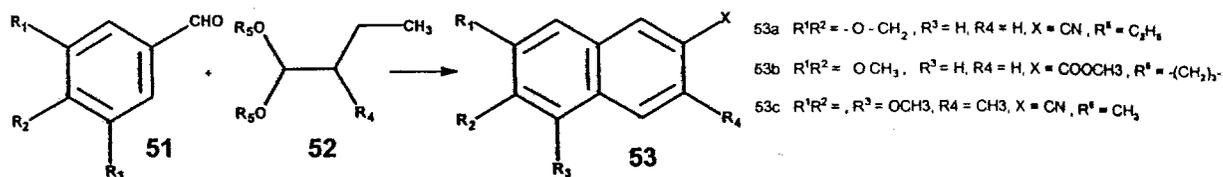
2.11. Sibi (et al) reportaron una anillación aniónica *o*-alilbenzamidias (49), en la que se lleva a cabo una benzoanillación anión-inducida en un solo paso, 2 → 3, que permite un acceso regioselectivo a naftoles sustituidos (50).<sup>14</sup>



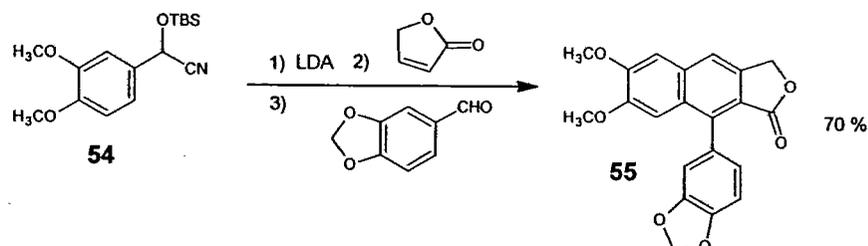
Se obtuvieron:

TABLA						
Compuesto	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	Rendimiento %
50a	H	H	H	H	H	86
50b	OMe	H	H	H	H	35
50c	H	H	H	OMe	H	90
50d	H	H	OMe	H	H	64
50e	OMe	H	H	OMe	H	
50f	OMe	H	OMe	H	H	
50g	H	H	H	H	Me	

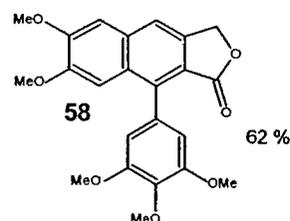
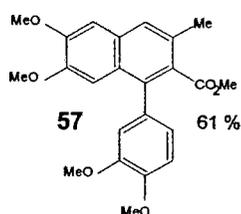
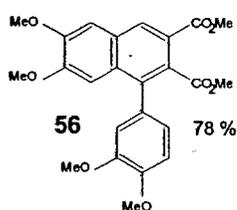
2.12. Teague (et al) reporta la reacción de un aldehído sustituido (1a - 1c), con derivados de litio de un reactivo anillante a -78° C, y posterior tratamiento con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diluido para obtener naftalenos útiles en la síntesis de lignanos (53).<sup>15</sup>



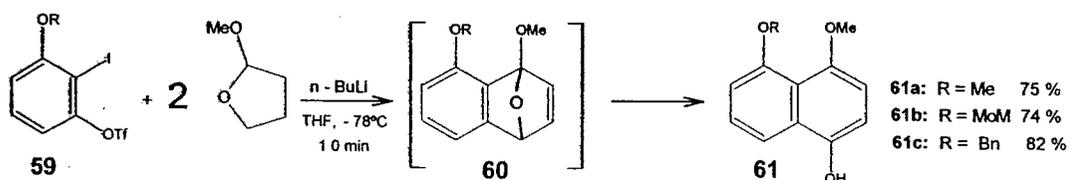
**2.13.** Ogiku (et al) sintetizaron lignanos de 1-arilnaftaleno en buenos rendimientos a partir de *o*-*t*-butildimetilsilcianohidrinas (**54**) en 2 pasos, por una vía que involucra una reacción tandem conjugada de aldol-adición, seguida por una construcción de anillo de naftaleno catalizada por ácido.<sup>16</sup>



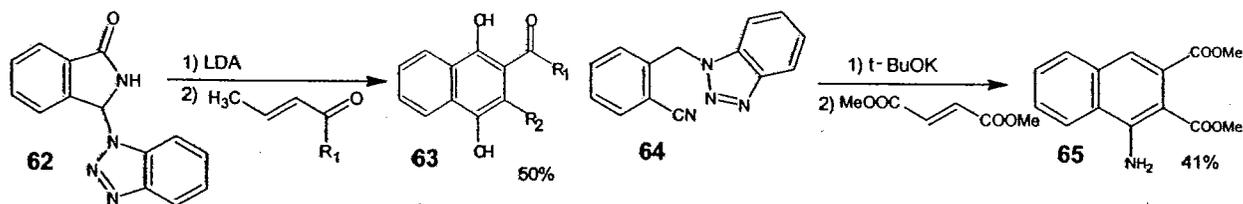
Se obtuvieron también:



**2.14.** Matsumoto (et-al) obtuvieron naftalenos sustituidos (**61**) a partir de arinos, que son generados por intercambio Litio-Halógeno de *o*-haloariltriflatos. Los  $\alpha$ -alcoxiarinos, dieron cicloadición regioselectiva [2 + 4] con el 2-metoxifurano.<sup>17</sup>

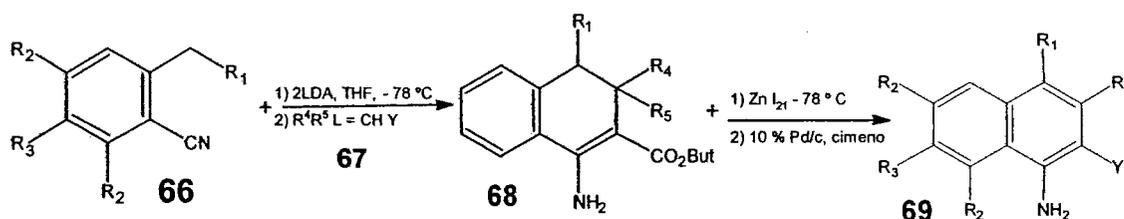


**2.15.** Katritzky (et al) reportaron que los aniones de 3-benzotriazolilfenilftalidas (**62**) y de 2-(benzotriazolilmetil)benzonitrilo (**64**), condensan regioselectivamente con varios aceptores de Michael para formar 1,4-dihidroxinaftalenos (**63**) y 1-amino-2,3-di(metoxicarbonil)naftalenos (**65**) en rendimientos moderados. También indican la síntesis de (**62**) y (**64**).<sup>18, 19</sup>



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	%	Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	%
<b>63a</b>	OEt	Me	41	<b>65a</b>	Me	Ph	36
<b>63b</b>	Ph	Ph	68	<b>65b</b>	Ph	Ph	31
<b>63c</b>	OEt	Ph	40	<b>65c</b>	H	Ph	50
<b>63d</b>	OMe	COOMe	88	<b>65d</b>	H	Ph	50

2.16. Kobayashi (et al) reportaron la síntesis de derivados de ácidos 1-amino-2-naftalencarboxílicos (**69**), por medio de una reacción tipo Tandem en donde reaccionan los  $\alpha$ -litio derivados de los 2-alkilbenzonitrilos (**66**) y derivados de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, dirigidos a la construcción de 9-aminoanálogos del lignano de la arilnaftofuranona.<sup>20, 21, 22</sup>



TABLA

Comp	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	Rendimiento (%)
69a	H	H	H	Me	H	COOBut	43
69b	H	H	H	Me	H	COOEt	90
69c	H	H	H	Ph	H	COOEt	99
69d	H	H	H	Me	H	CN	85
69e	H	H	H	Ph	H	CN	85
69f	H	H	H	Me	Me	COOEt	60
69g	Ph	H	H	Me	H	CN	75
69h	Me	H	H	Me	H	CN	78
69i	H	H	Me	Me	H	CN	83
69j	H	OMe	OMe	Me	H	CN	82

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo General

Estudiar la reacción de condensación del o-nitrobenzaldehído con el 2-nitroacetato de metilo para establecer sus alcances y limitaciones.

#### 3.2 Objetivos Específicos

3.2.1. Realizar la reacción de condensación entre el 2-nitroacetato de metilo y el o-nitrobenzaldehído variando las condiciones de reacción.

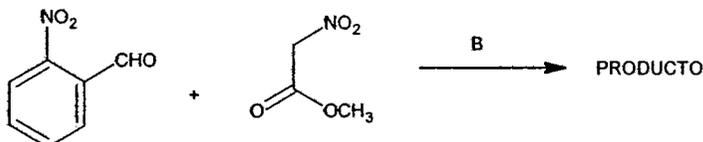
3.2.2 Determinar la estructura de todos los compuestos que se obtengan, por los métodos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR, y por espectrometría de masas.

3.3.3 Aplicar la potencialidad de la reacción para la obtención de naftalenos tetrasustituídos en el mismo anillo.

### IV. METODOLOGÍA

4.1. Preparar el 2-nitroacetato de metilo.

4.2 Realizar la reacción de condensación del o-nitrobenzaldehído con el 2-nitroacetato de metilo, bajo las siguientes condiciones experimentales



a) Utilizando diferentes concentraciones de piperidina como Base (B).

b) Utilizando diferentes concentraciones de 2-nitroacetato de metilo.

c) Variando los tiempos de reacción.

d) Utilizando diferentes bases.

e) Realizar la reacción tanto a presión atmosférica como a altas presiones en un reactor Parr.

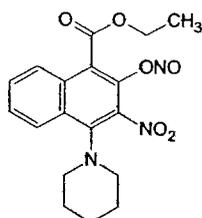
## V. RESULTADOS

Los resultados de los procedimientos experimentales se indican en la siguiente tabla

TABLA 2

Base	Disolvente	Temperatura (C)	Tiempo (h)	Pf (C)	Rf	Producto	Rendto. (%)
Piperidina 2.1 eq.	EtOH	Ebull.	2.5	132-34	0.16	IV	31.5
Piperidina 2.1 eq	EtOH	72/Parr	5.5	132-34	0.17	IV	2%
Et <sub>2</sub> NH 2eq	EtOH	Ebull.	8.5	-	-	MEZCLA	-
4-Metil piperidina 2 eq	EtOH	78	5.5	149-50	-	MEZCLA	30

El compuesto IV es



Los datos espectroscópicos dan soporte para la asignación de esta estructura.

La reacción 7.2.1 se realizó con cierta facilidad, obteniéndose un sólido de pf= 132-34 °C. Sus datos espectroscópicos nos indican en el Espectro 3, por <sup>1</sup>HRMN, se observan señales a 4.2 y 1.2 ppm correspondientes al grupo -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, algunas señales amplias a 1.5, 3.25 y 3.5 ppm, correspondientes a la unidad de piperidina; 4 protones aromáticos entre 8.2-7.4 ppm. El Espectro 1, por <sup>13</sup>CRMN, nos muestra 18 señales correspondientes al número de carbonos, de los cuales, 4 se asignan al anillo B, que es el que no está sustituido, 124.82 (C-8), 130.15 (C-5), 133.38 (C-6), 133.42 (C-7); y dos señales para los carbonos cabeza de puente, 112.91 (C-4a) y 153.42 (C-8a); además de las 4 señales asignadas al anillo A, que es el sustituido, 117.5 (C-1), 159.0 (C-2), 156.42 (C-3) y 148.44 (C-4). El espectro 5 de IR, nos indica una señal en 11644.9 correspondiente al grupo -ONO, y, una en 1734 asignada al carbonilo del ester. La espectrometría de masas por impacto electrónico y por ionización química nos muestran un M<sup>+</sup> = 373 en el Espectro 2 y un pico base a m/z = 327 en el Espectro

4. Estos datos dan soporte para la asignación de IV.

Por otra parte, cuando la misma reacción se realizó en un reactor Parr, se tuvieron problemas. Pues aunque sí se obtuvo el producto IV, el rendimiento fue muy bajo, dando en su lugar otro sólido que suponemos es la sal que resulta de la reacción ácido-base entre el 2-nitroacetato de metilo y la piperidina.

Cuando se realizó un cambio de base, utilizando en lugar de la piperidina la 4-metilpiperidina, sí se obtuvo un producto, pero dicho producto se descomponía con facilidad, cosa que ya nos mostraba la ccf.

En el caso de usar a la dietilamina como base, no se obtuvo un producto identificable, pues resultó ser una mezcla de diferentes compuestos, al menos 4 distintos.

## VI. CONCLUSIONES

Se obtuvo el naftaleno tetrasustituido en el mismo anillo sólo cuando se usó la piperidina como base y a presión atmosférica, pues cuando se realizó la reacción con la misma base y a presión en un reactor Parr, la reacción no procedió satisfactoriamente. Cuando se empleó como base la 4-metilpiperidina y la dietilamina, no se obtuvo algún producto aislable, de estabilidad adecuada, para verificar si se obtiene o no algún naftaleno polisustituido.

La bibliografía nos muestra que hay algunas reacciones con cierta similitud a la empleada por nosotros para la obtención de naftalenos polisustituídos, aunque ellos utilizan condiciones de temperatura baja, de alrededor de los  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Nos quedaría por probar esas condiciones de reacción de bajas temperaturas, para observar como se comporta esta reacción manejada por nosotros y ver si es que puede funcionar mejor a bajas temperaturas y así obtenerse rendimientos mayores.

Aparentemente los rendimientos son bajos en nuestra reacción de estudio, pero si analizamos el numero de pasos de síntesis que emplean otros grupos de investigación, o la dificultad para obtener sus materias primas, nos damos cuenta de que los rendimientos bajos en nuestra síntesis, compensan en gran manera la inversión en numero de pasos que otros necesitan para llegar al naftaleno polisustituido, y el tiempo que emplean en sus procedimientos experimentales. Resultando, así, atractiva esta

4. Estos datos dan soporte para la asignación de IV.

Por otra parte, cuando la misma reacción se realizó en un reactor Parr, se tuvieron problemas. Pues aunque sí se obtuvo el producto IV, el rendimiento fue muy bajo, dando en su lugar otro sólido que suponemos es la sal que resulta de la reacción ácido-base entre el 2-nitroacetato de metilo y la piperidina.

Cuando se realizó un cambio de base, utilizando en lugar de la piperidina la 4-metilpiperidina, sí se obtuvo un producto, pero dicho producto se descomponía con facilidad, cosa que ya nos mostraba la ccf.

En el caso de usar a la dietilamina como base, no se obtuvo un producto identificable, pues resultó ser una mezcla de diferentes compuestos, al menos 4 distintos.

## VI. CONCLUSIONES

Se obtuvo el naftaleno tetrasustituido en el mismo anillo sólo cuando se usó la piperidina como base y a presión atmosférica, pues cuando se realizó la reacción con la misma base y a presión en un reactor Parr, la reacción no procedió satisfactoriamente. Cuando se empleó como base la 4-metilpiperidina y la dietilamina, no se obtuvo algún producto aislable, de estabilidad adecuada, para verificar si se obtiene o no algún naftaleno polisustituido.

La bibliografía nos muestra que hay algunas reacciones con cierta similitud a la empleada por nosotros para la obtención de naftalenos polisustituídos, aunque ellos utilizan condiciones de temperatura baja, de alrededor de los  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Nos quedaría por probar esas condiciones de reacción de bajas temperaturas, para observar como se comporta esta reacción manejada por nosotros y ver si es que puede funcionar mejor a bajas temperaturas y así obtenerse rendimientos mayores.

Aparentemente los rendimientos son bajos en nuestra reacción de estudio, pero si analizamos el numero de pasos de síntesis que emplean otros grupos de investigación, o la dificultad para obtener sus materias primas, nos damos cuenta de que los rendimientos bajos en nuestra síntesis, compensan en gran manera la inversión en numero de pasos que otros necesitan para llegar al naftaleno polisustituido, y el tiempo que emplean en sus procedimientos experimentales. Resultando, así, atractiva esta

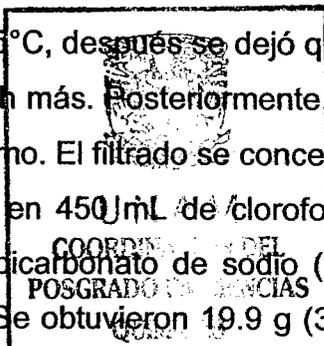
reacción que estamos estudiando para hacer esfuerzos adicionales para su optimización.

## VII. EXPERIMENTACIÓN

### 7.1 Síntesis de 2-nitroacetato de metilo<sup>21</sup>

En un matraz de 3 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro y embudo de adición, se disolvieron 224 g de KOH en 112 g de agua. La disolución se calentó a 60-80 °C en un baño de aceite y se le adicionó, gota a gota, en un lapso de 30 min., 61 g (1 mol) de nitrometano. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó con reflujo en el mismo baño de aceite, sin agitación durante 1h. Después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se filtró con succión y se lavo con metanol anhidro. Este producto crudo se utilizo directamente para la siguiente reacción.

En un matraz de bola de 3 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro de alcohol y embudo de adición con trampa anhidra, se disolvió el producto crudo obtenido de la reacción anterior en 465 mL de metanol anhidrido. La mezcla se enfrió a -50°C en un baño de hielo seco-metanol y se le goteó, en un lapso de 1.5 h, 116 g (1.16 mol ) de ácido sulfúrico concentrado. Durante la adición se mantuvo la temperatura entre -50 y - 45°C, después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por 4 h más. Posteriormente se filtró con succión y el residuo se lavó con 100 mL de cloroformo. El filtrado se concentró en un rotavapor a 30 – 40°C. El aceite residual se disolvió en 450 mL de cloroformo y se lavó con agua (3x100 mL) y con una disolución de bicarbonato de sodio (8x100 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentro al vacío. Se obtuvieron 19.9 g (33 % rendimiento ) de un líquido amarillo algo aceitoso que mostró ser mayoritariamente un solo producto por ccf utilizando como eluyente el sistema Hexano-Acetato de Etilo (60:40). Este líquido se purificó por destilación a presión reducida



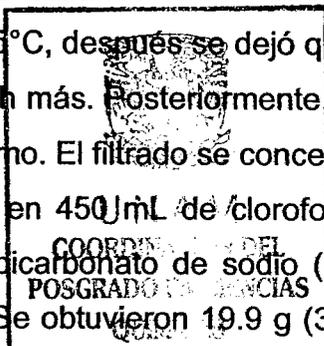
reacción que estamos estudiando para hacer esfuerzos adicionales para su optimización.

## VII. EXPERIMENTACIÓN

### 7.1 Síntesis de 2-nitroacetato de metilo<sup>21</sup>

En un matraz de 3 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro y embudo de adición, se disolvieron 224 g de KOH en 112 g de agua. La disolución se calentó a 60-80 °C en un baño de aceite y se le adicionó, gota a gota, en un lapso de 30 min., 61 g (1 mol) de nitrometano. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó con reflujo en el mismo baño de aceite, sin agitación durante 1h. Después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se filtró con succión y se lavo con metanol anhidro. Este producto crudo se utilizo directamente para la siguiente reacción.

En un matraz de bola de 3 L con 3 bocas (24/40), adaptado con agitación mecánica, termómetro de alcohol y embudo de adición con trampa anhidra, se disolvió el producto crudo obtenido de la reacción anterior en 465 mL de metanol anhidrido. La mezcla se enfrió a -50°C en un baño de hielo seco-metanol y se le goteó, en un lapso de 1.5 h, 116 g (1.16 mol ) de ácido sulfúrico concentrado. Durante la adición se mantuvo la temperatura entre -50 y - 45°C, después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por 4 h más. Posteriormente se filtró con succión y el residuo se lavó con 100 mL de cloroformo. El filtrado se concentró en un rotavapor a 30 – 40°C. El aceite residual se disolvió en 450 mL de cloroformo y se lavó con agua (3x100 mL) y con una disolución de bicarbonato de sodio (8x100 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentro al vacío. Se obtuvieron 19.9 g (33 % rendimiento ) de un líquido amarillo algo aceitoso que mostró ser mayoritariamente un solo producto por ccf utilizando como eluyente el sistema Hexano-Acetato de Etilo (60:40). Este líquido se purificó por destilación a presión reducida



### **7.2. Reacción entre el o-nitrobenzaldehido y el 2-nitroacetato de metilo empleando piperidina**

En un matraz de bola de 100 mL con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, refrigerante de agua en posición de reflujo, embudo de adición y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.8052 g (5.328 mmol) de o-nitrobenzaldehido, 1.1 mL (0.9471 g, 11.12 mmol) de piperidina, 1 mL (1.29 g, 10.87 mmol) de 2-nitroacetato de metilo y 30 mL de etanol absoluto. La disolución se calentó en un baño de agua a reflujo durante 2.5 h; después, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se guardó en el refrigerador toda la noche, con lo cual se formó un sólido. Se filtró con succión y el residuo se recristalizó de etanol absoluto, se lavó con etanol absoluto frío y se dejó secando con succión. Se obtuvieron 0.6252 g (31.5%) de un sólido ligeramente amarillo de  $pf=132-34^{\circ}C$ ; por ccf en el sistema Hexano-Cloroformo-AcOEt (50:35:15), mostró ser un solo compuesto.

### **7.3. Reacción entre el o-nitrobenzaldehido y el 2-nitroacetato de metilo empleando 4-metilpiperidina**

En un matraz de bola de 100 mL con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, refrigerante de agua en posición de reflujo, embudo de adición y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.8373 g (5.43 mmol) de o-nitrobenzaldehido, 1.4 mL (1.1732 g, 10.86 mmol) de 4-metilpiperidina, 1 mL (1.294 g, 10.87mmol) de 2-nitroacetato de metilo y 30 mL de etanol absoluto. La disolución se calentó en un baño de agua a reflujo durante un tiempo de 5.5 h. después, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se guardó en el refrigerador toda la noche, con lo cual se formó un sólido. Ese sólido se separó por filtración con succión y se sometió a una cromatografía preparativa usando el sistema  $CHCl_3$  (80:20)+2 gotas de  $NH_4OH$ . De lo anterior se extrajo un sólido, cuya masa fue de 365.5 mg. El  $pf=184-6^{\circ}C$  dec. Este sólido se descomponía rápidamente, pues cuando se le volvían a hacer cromato placas, se comenzaban a ver más productos en el sistema Hexano-Cloroformo-AcOEt (50:35:15).

#### **7.4. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando dietilamina**

En un matraz de bola de 100 mL con 3 bocas, adaptado con agitación magnética, termómetro, refrigerante de agua en posición de reflujo, embudo de adición y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 0.8373 g (5.33 mmol) de o-nitrobenzaldehído, 1.2 mL (0.7923 g, 10.83 mmol) de dietilamina, 1 mL (1.294 g, 10.87 mmol) de 2-nitroacetato de metilo y 30 mL de etanol absoluto. La disolución se calentó en un baño de agua a reflujo durante un tiempo de 8.5 h, después, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se guardó en el refrigerador toda la noche, con lo cual se formó un sólido. Se filtró al vacío, se lavó 2 veces con 30 mL de etanol, con lo anterior se obtuvo 33 mg de un sólido poco soluble en disolventes orgánicos y en agua, el cual mostró ser una mezcla de compuestos por ccf en el sistema Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15).

#### **7.5. Reacción entre el o-nitrobenzaldehído y el 2-nitroacetato de metilo empleando piperidina a presión**

En reactor Parr de 500 mL se mezclaron 0.8052 g (5.33 mmol) de o-nitrobenzaldehído, 2 mL (1.78 g, 20.94 mmol) de piperidina, 1 mL (1.294 g, 10.87 mmol) de 2-nitroacetato de metilo y 30 mL de etanol absoluto. La disolución se calentó a 72°C durante un tiempo de 5.5 h. Al término de ese tiempo se enfrió a la temperatura ambiente y se dejó reposar toda la noche en el refrigerador, con lo cual se formó un sólido. Ese sólido se separó por filtración al vacío. El residuo no se pudo recrystalizar de etanol absoluto, aunque se le puso exceso de alcohol. La ccf en diferentes disolventes, no se pudo realizar, pues no corría la muestra en los disolventes orgánicos. Con lo anterior se obtuvieron 0.59 g de un sólido ligeramente amarillo. E filtrado se disolvió en 250 mL de CHCl<sub>3</sub> y se lavó 4 veces con 50 mL de HCl al 10%, después se lavó 4 veces con 100 mL de agua. Luego se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se dejó reposar toda la noche y se concentró al vacío. Con lo anterior se obtuvieron 32 mg (2% de rendimiento) de un aceite que con el tiempo solidificó, y cuyo pf=132-34°C, por ccf en el sistema Hexano-Cloroformo-AcOEt (50:35:15), mostró ser un solo compuesto.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

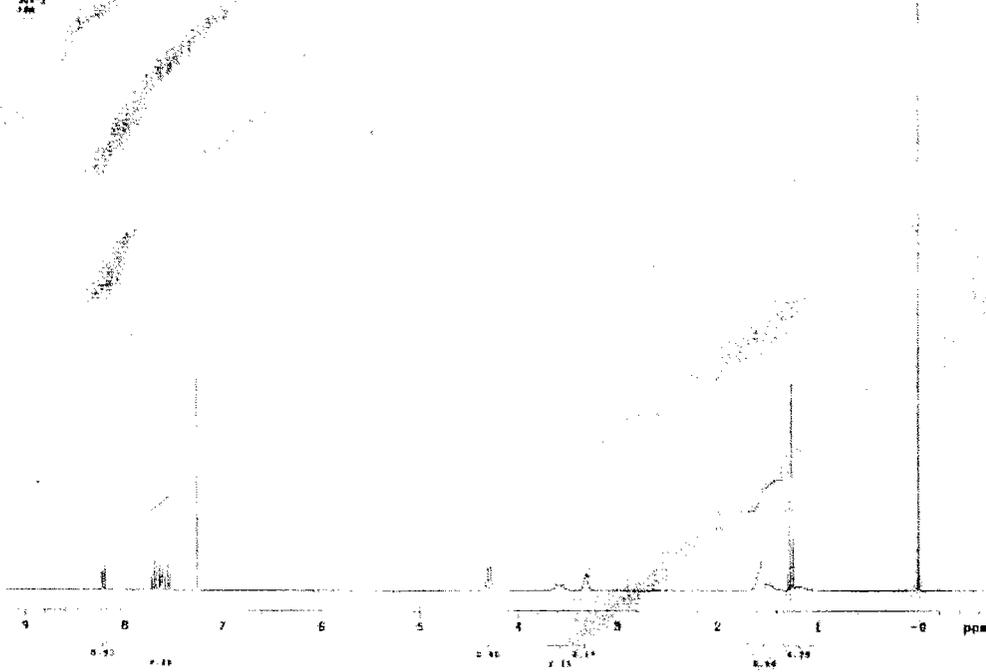
- 1.- Saari, W. S.; Hoffman, J.M.; Wai, J.S.; Fischer, T. E.; Rooney, C.S.; Smith, A. M.; Thomas C. M.; Goldman; M. E.; O'Brian, J. A.; Numberg, J. H.; Quintero, J. L.; Schleif, W. A.; Emini, K. F.; Stern, A. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2922.
- 2.- Juárez Gordiano, J.C. "Estudio sobre la síntesis de la 3-aminoquinolin-2(1H)-ona". Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica). Facultad de Química, UNAM, **1997**.
- 3.- Medina Franco J. L. Síntesis de 3-aminopiridin-2(1H)-onas 5,6-disustituidas precursoras de compuestos con potencial actividad inhibitoria de la transcriptasa reversa de VIH-1. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas. Facultad de Química, UNAM, **2002**.
- 4.- Loozen, J. Hubert. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 520-1.
- 5.- Eugster, C.H.; et al. *Helv. Chim. Acta.* **1972**, *55*, 969.
- 6.- Broom, P. N.; et al. *J.Chem.Soc. Chem Comm.* **1978**, 162-4
- 7.- Hauser, M.F.; et al. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 178-80.
- 8.- Keay, B.A. *Tetradron Lett.* **1980**, *21*, 3663-66.
- 9.- Ito, Yoshikito; et al. *JACS.* **1982**, *104*, 7609-22.
- 10.- Andersen, G.N.; et al. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 2885-87.
- 11.- Gribble, W.G.; et al. *Synthesis*, **1982**, 143-45.
- 12.- Gribble, W.G.; et al. *Synthesis*, **1983**, 502-04.
- 13.- Franckt, W.R.; et al. *J.C.S.Chem.Comm.* **1984**, 761-62.
- 14.- Sibi, M.P.; et al. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 271-73.
- 15.- Teague, J.S.; *Synthesis*, **1986**, 427-29.
- 16.- Ogiku, Tsuyoshi; et al. *Tetradron Lett.* **1990**, *31*, 5487-90.
- 17.- Matsumoto, Takashi; et al. *Tetradron Lett.* **1991**, *32*, 6735-36.
- 18.- Katritski, R.A.; et al. *Synthetic. Comm.* **1997**, *27*, 3951-61.
- 19.- Katritski, R.A.; et al. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 721-25.
- 20.- Kobayashi, Kazuhiro; et al. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 664-68.
- 21.- Kobayashi, Kazuhiro; et al. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1593-1600.
- 22.- Kobayashi, Kazuhiro; et al. *Bull.Soc.Jpn.* **1999**, 1071-74.
23. *Org. Synt. Coll.Vol.* 6, p 797.



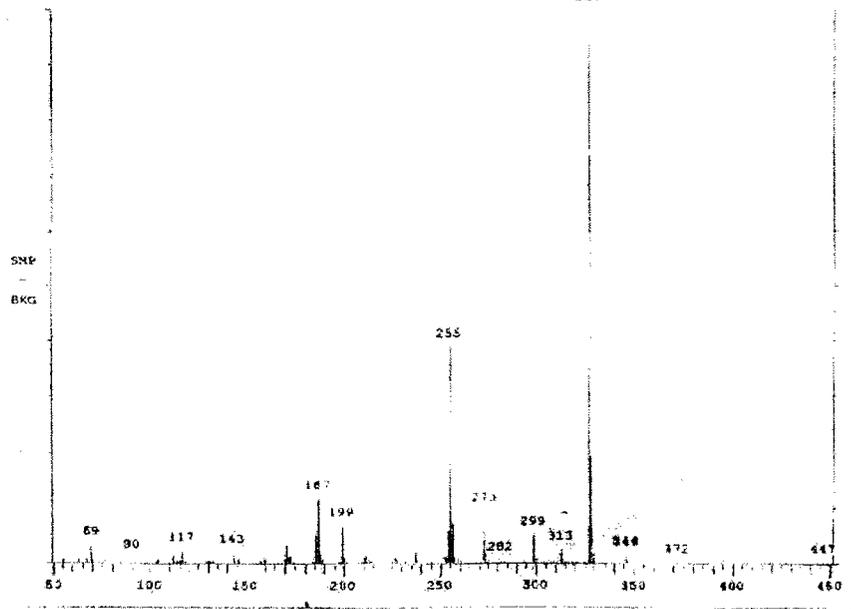


UNAM  
COOPERACION CTA  
POSGRADO EN CIENCIAS  
QUIMICAS

0845  
 22 FEB 1990 14:18  
 Dr. Rafael Castellanos/Anal. Químico  
 00-41/00175  
 20 - 200.7 MHz  
 Ref.: 100.0 ppm  
 201-2  
 JMB



Background Subtract C:\GCC\DATA\07474\_1 Date: 02/18/90 13:35:39  
 Comment: Vía ESP. USAL, Resultado de Químico. Mtra.: GN-29  
 Average of: 26 to 42 Minus: 24 to 28 100% - 9060835  
 100 % 327



Date: 02/18/90 13:35:39 File: 00-41/00175-201-2.DAT

