



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

4.  
2EJ

PRODUCTOS DE REACCION DE 4-(2-NITROFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDRO-3-PIRIDINILDICARBOXILATO DE DIETILO, DE 4,6-DIMETIL-2-(2-NITROFENIL)-1,2-DIHIDRO-3,5-PIRIDINILDICARBOXILATO DE DIETILO Y 4,6-DIMEYIL-2-(5-HIDROXI-2-NITROFENIL)-1,2-DIHIDRO-3,5-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO EN CONDICIONES DE REDUCCION.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**Q U I M I C A**  
P R E S E N T A :  
**EDITH DIAZ MIRELES**

ASESORES:

M. en C. ENRIQUE RAMON ANGELES ANGUIANO  
DR. ROBERTO MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999.

TEC.  
FALLA DE ORIGEN

271628



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
SECRETARÍA DE ESTADOS  
SECRETARÍA DE ECONOMÍA  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
SECRETARÍA DE TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL  
SECRETARÍA DE FOMENTO ECONÓMICO  
SECRETARÍA DE CULTURA Y TURISMO  
SECRETARÍA DE ENERGÍA

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

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

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:  
Productos de reacción de 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3-piridinil-dicarboxilato de dietilo, de 4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo y 4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo en condiciones de reducción.  
que presenta la pasante: Edith Díaz Mireles  
con número de cuenta: 9011898-2 para obtener el TITULO de:  
Química

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcallí, Edo. de Méx., a 18 de Enero de 199 9

PRESIDENTE M. en C. Enrique Angeles Anguiano  
VOCAL M. en C. José Luis Arias Téllez  
SECRETARIO Dra. Olivia García Mellado  
PRIMER SUPLENTE Q. José Guadalupe García Estrada  
SEGUNDO SUPLENTE Q. Georgina Franco Martínez

## DEDICATORIA

A Papá y Mamá

Por su amor.

Porque sin ustedes nunca  
lo hubiese logrado.

Mil gracias. Los amo.

A mi hermana Laura

Por ser como eres.

Por la fortuna de conocerte.

Te quiero.

A Tí

Por que siempre estás a mi lado.

Gracias

**A la memoria de mi querido Mauricio.**

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente al Dr. Enrique Angeles por todo el apoyo y el tiempo que me brindó.

Gracias al Dr. Roberto Martínez por su valiosa ayuda y sugerencias para la realización de este escrito.

Gracias a mis amigas por tantos momentos compartidos.

Gracias a mis maestros por que sin ellos este momento no hubiese llegado.

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

# INDICE

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	4
I Indoles	4
II. Quinolinas	19
PARTE EXPERIMENTAL	32
RESULTADOS	34
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	53
APENDICE	56

# INTRODUCCION

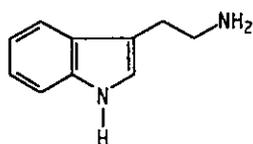
# INTRODUCCION

Las dihidropiridinas han sido ampliamente estudiadas desde 1882 debido a la actividad farmacológica que presentan, un ejemplo de éstas es la nifedipina, la cual es un medicamento utilizado como vasodilatador "antagonista de calcio"<sup>1</sup>, que presenta actividad biológica como antihipertensivo y antiarrítmico.

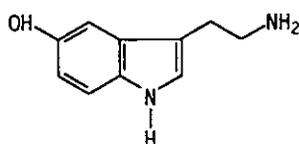
Así mismo las dihidropiridinas forman parte de moléculas biológicas<sup>2</sup>, como en el caso de la coenzima NADH (dinucleótido nicotinamida adenina reducido, la forma oxidada o forma pirimidino se conoce como NAD), la cual ha sido extensamente estudiada para elucidar su forma de acción, ya que esta coenzima está involucrada en reacciones de óxido-reducción biológicas.

Además las dihidropiridinas juegan un papel importante como intermediarios en las reacciones de las piridinas<sup>3</sup> como por ejemplo las reacciones de sustitución nucleofílica de piridinas y las acilaciones en presencia de piridinas.

Por otro lado, la investigación de la química de los indoles y las quinolinas ha sido y continúa siendo una de las áreas más activas de la química de heterociclos, ya que por ejemplo la unidad del indol se encuentra naturalmente en una amplia variedad de estructuras (existen más de un millar de alcaloides indólicos conocidos) y muchos de estos compuestos tienen una importante actividad fisiológica<sup>4</sup>, por ejemplo, la mayoría de los alcaloides indólicos derivan del aminoácido triptofano, algunos ejemplos que existen en la naturaleza son la triptamina (1) y serotina (2) todas ellas son alcaloides alucinógenos.

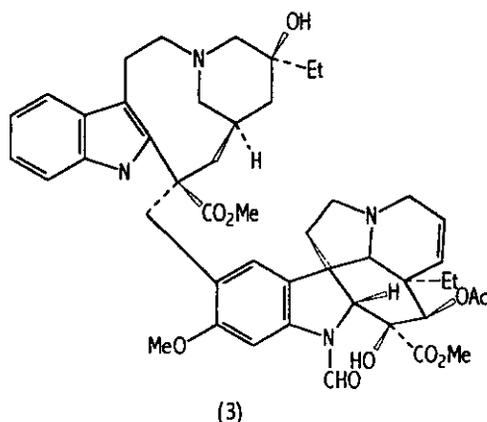


(1)

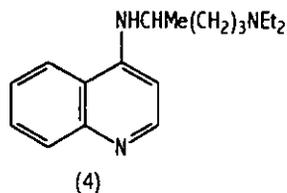


(2)

Existen alcaloides indólicos<sup>5</sup> con estructuras más complejas, un grupo de estos alcaloides ha inspirado un área de investigación por sus propiedades antileucémicas. Estos alcaloides se encuentran en la planta *Catharanthus roseus*, nativa de Madagascar, la cual actualmente es ampliamente cultivada. El más importante de entre ellos es probablemente leucocristina (3), que es usado para tratar la leucemia en niños y otros tipos de cáncer.



Otro tipo de alcaloides derivan de la quinolina, tal como el alcaloide quinina, que es un fármaco tradicional antimalárico. El esqueleto de la quinolina se ha usado como base para el diseño de muchos compuestos sintéticos antimaláricos, de los cuales la cloroquina (4), es un ejemplo.



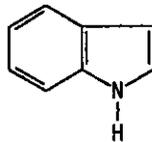
Como se puede observar, los indoles y las quinolinas, poseen características que los hacen similares en su origen natural y por ende en sus propiedades, de esta manera el propósito de este trabajo es presentar la síntesis de sistemas indólicos y quinolinicos, a partir de dihidropiridinas, mediante un método no descrito anteriormente en la literatura.

# **GENERALIDADES**

# GENERALIDADES

## I. INDOLES

En 1866, Baeyer y Knop<sup>6</sup>, en el transcurso de un estudio acerca de la estructura del índigo, redujeron isatina y obtuvieron dos productos,  $C_8H_7NO_2$  y  $C_8H_7NO$  (dioxindol y oxindol), los cuales identificaron como hidroxiderivados de  $C_8H_7N$ , y más tarde lo nombraron indol (1). Este trabajo lo continuaron Baeyer y Emmerling, quienes propusieron en 1869 la fórmula que es generalmente aceptada.



(1)

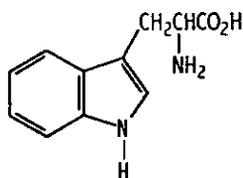
INDOL

Esta estructura se propuso, en gran parte, como resultado de la síntesis llevada a cabo mediante la fusión de una mezcla de ácido nitrocínámico, limaduras de hierro, hidróxido de sodio y peróxido de plomo en ácido azocínámico

### I.1 PRODUCTOS NATURALES RELACIONADOS CON EL INDOL

El sistema anular del indol es de especial interés debido a que algunos de sus derivados forman parte de estructuras fundamentales para los animales, por

ejemplo, el triptofano (2), aminoácido esencial, es un constituyente de casi todas las proteínas.

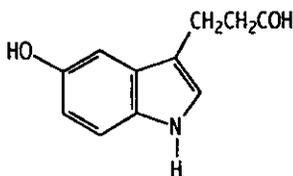


(2)

TRIPTOFANO

Hay también muchos compuestos relacionados con el indol presentes en las plantas. Estos pertenecen a una clase de productos naturales conocidos como alcaloides, este término se emplea para designar compuestos de origen vegetal, que tienen comúnmente sistemas anulares heterocíclicos y uno o más átomos de nitrógeno. Su actividad fisiológica es a menudo pronunciada y su estructura compleja. Los alcaloides relacionados con el indol se conocen como alcaloides indólicos

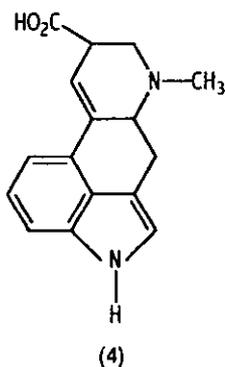
La serotina (3), ó 5-hidroxitriptamina, es de interés debido a su aparente relación con los procesos mentales. Se encuentra presente en el mundo animal y vegetal, pero su presencia en el cerebro y el estado esquizofrénico que sobreviene cuando es modificada su concentración normal, indica que desempeña una función importante en el establecimiento de un estado estable en la actividad mental.



(3)

SEROTINA

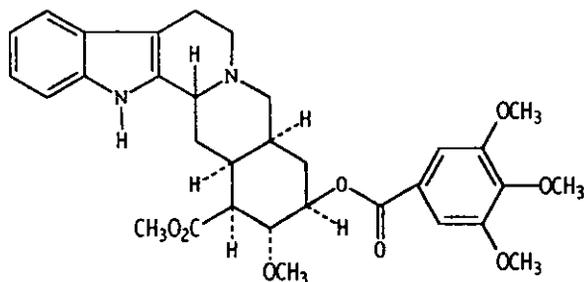
Los alcaloides "ergot" son producidos por un hongo conocido como "ergot" que crece como parásito en los cereales, particularmente en el centeno. Son amidas del derivado del indol conocido como ácido lisérgico (4) y sus formas levorrotatorias son activas fisiológicamente en cantidades pequeñísimas. El veneno de "ergot" o "fuego de San Antonio" ha sido conocido durante siglos.



ACIDO LISERGICO

La dietilamida del ácido lisérgico<sup>7</sup>, aunque propiamente no se encuentra en la naturaleza, se ha convertido en una droga importante (LSD) que puede producir un estado esquizofrénico temporal y también una lesión permanente en el cerebro. Las teorías comunes sugieren que la dietilamida del ácido lisérgico trastorna el balance de la serotina en el cerebro.

Otro alcaloide indólico llamado reserpina (5) tiene uso clínico en el tratamiento de la presión alta (hipertensión) y también como tranquilizante para los disturbios emocionales. La acción tranquilizante parece ser resultado de una reducción de la concentración de serotina en el cerebro.



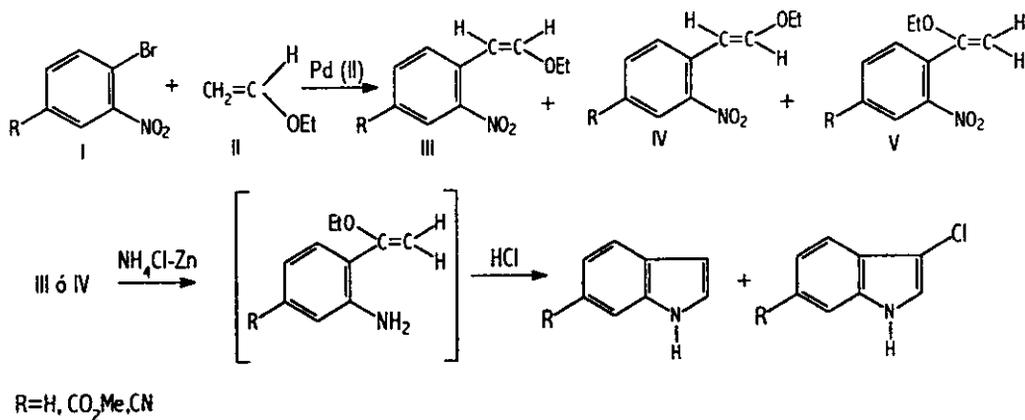
(5)

El indol se ha encontrado también, después de que el proceso de putrefacción ha tomado lugar, se encuentra en el cuerpo del animal donde quiera que existe formación de pus, en la bilis, el páncreas y el cerebro. Además se forma en la fibrina de la sangre, de albúmina y posiblemente de proteína vegetal. La formación del indol a partir de la albúmina se puede detener mediante la adición de lactosa, mientras que otros azúcares han variado los efectos en su producción. En casos de putrefacción de material proteico, la formación de indol es presumiblemente el resultado de la descomposición de triptofano.

## 1.2 METODOS DE OBTENCION DE INDOLES

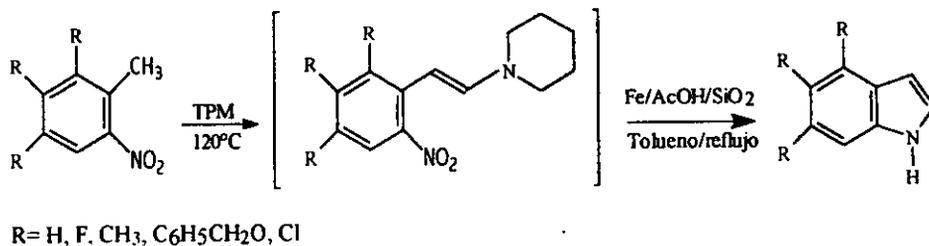
A nivel industrial el indol es una importante materia prima para la elaboración de triptófano (aminoácido) y de colorante índigo. Existen muchos métodos para producir indoles entre ellos destacan los siguientes:

Akira Kasahara<sup>8</sup> propuso un método para la síntesis de indoles con un grupo electroattractor en la posición 5 a partir de 2-bromonitrobenzenos y etil vinil éter. La secuencia general de la reacción es:

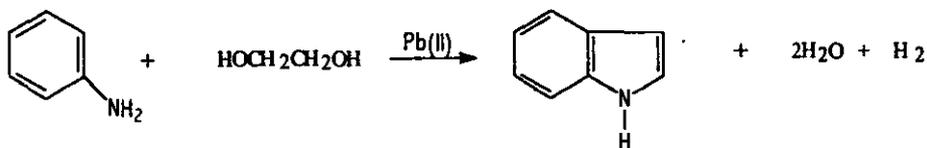


Uno de los métodos más importantes para la preparación de indoles 2,3-no sustituidos es la síntesis de Leimgruber-Batcho<sup>9</sup>, pero tiene el inconveniente de que los rendimientos son bajos.

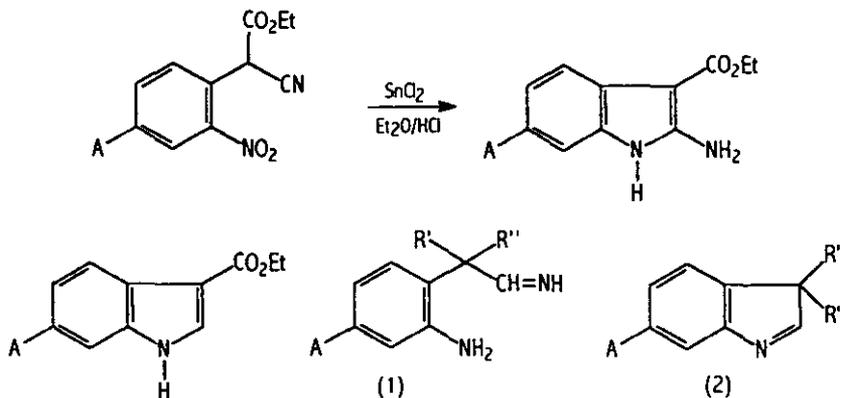
Se ha reportado una modificación al método de síntesis de indoles de Leimgruber-Batcho<sup>10</sup> para facilitar la obtención de una variedad de indoles 2,3-no sustituidos que contengan un grupo metoxi, benciloxi y halógeno, este método consiste en la condensación de los 2-nitrotoluenos con tripiperidinometano llevándose a cabo la ciclización reductiva del intermediario 2-nitro-β-piperidinoestirenos con hierro, ácido acético, tolueno y silica gel. Los rendimientos reportados fluctúan entre 62% y 82%.



Takatoshi Seto<sup>11</sup> describió la síntesis directa de indol a partir de etilenglicol y anilina, usando como catalizador Pb (II). Encontró que el rendimiento del indol se ve grandemente influenciada por los ligandos; algunos de ellos como el PbI<sub>2</sub> - KI y el PbI<sub>2</sub> - BaI<sub>2</sub>, dan altos rendimientos.



Snyder preparó indoles por un método que involucra una reducción catalítica de *o*-nitrobenzil cianuros sobre paladio en carbono a partir de benzoato de *o*-nitromandelonitrilo. Primero ocurre la reducción del grupo nitro, después se adiciona una mol de hidrógeno al grupo nitrilo el que formaría una  $\beta$ -*o*-aminoariletilimina (1). Este compuesto podría formar una indolenina(2) en alguna de las siguientes formas: a) ciclización por pérdida intramolecular de amonio ó b) por la hidrólisis de la imina al correspondiente aldehído, el cual podría ciclarse a la forma (2) y agua. La indolenina (2) podría entonces tautomerizarse al indol siempre que, R' o R'' sea igual a un átomo de hidrógeno<sup>12</sup>.



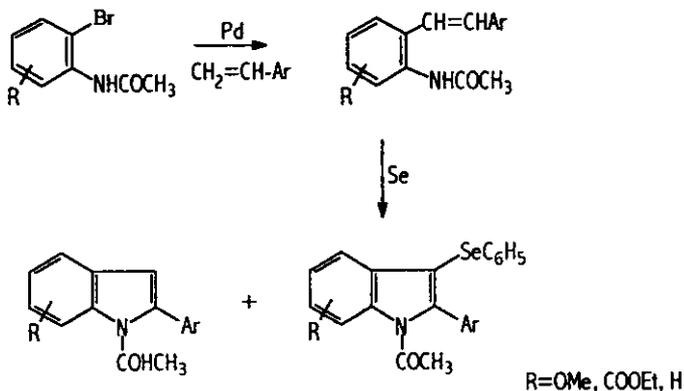
A = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>

La síntesis de indol, benzofurano y benzotiofeno es posible a partir de compuestos con fórmula general  $\phi\text{-X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  ( $\text{X}=\text{NH, O, S}$ ). Se cree que el mecanismo de ciclización es del tipo Friedel-Crafts<sup>13</sup>.

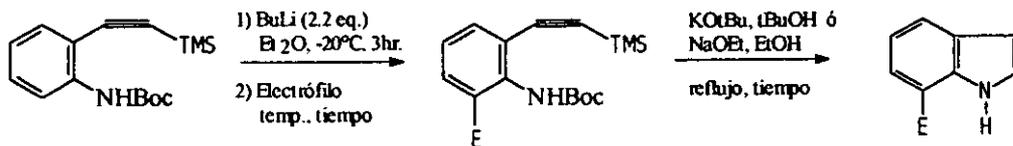
La reacción de Wittig de derivados aniltrifluoroacetamido con fosforano en tolueno produce enaminas las cuales son precursores de derivados piridinotrifluorometilados. Latham reportó una extensión de esta metodología para preparar derivados de 2-trifluorometilindol-3-carboxilato de etilo 5 sustituidos y también los 2-trifluorometilquinol-4-ona-3-carboxilatos de etilo 6 sustituidos a partir de intermediarios comunes<sup>14</sup>.

Otros métodos de obtención de indoles son los siguientes:

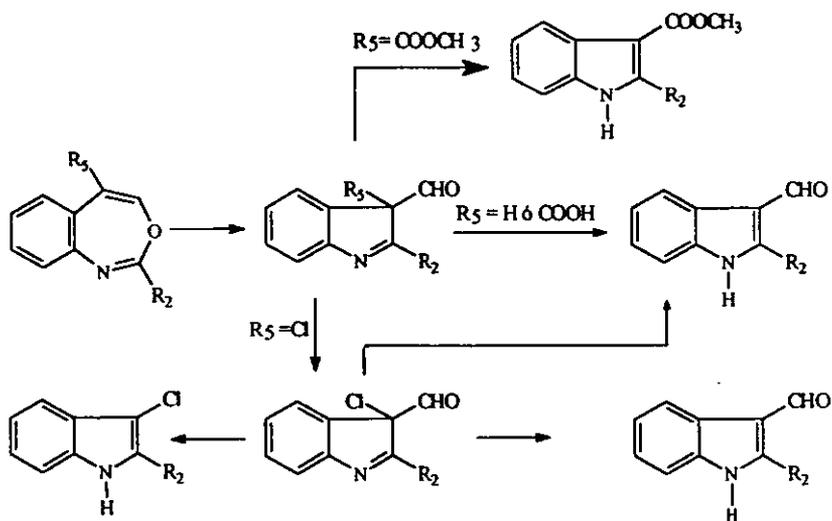
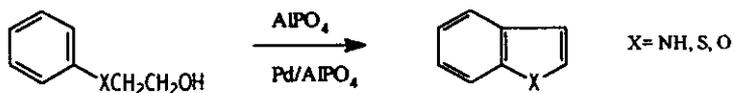
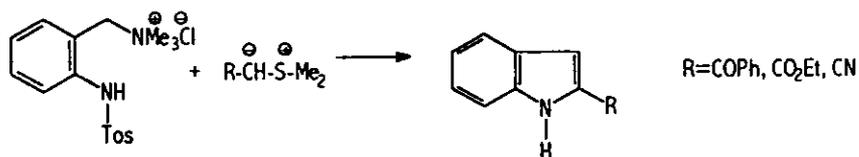
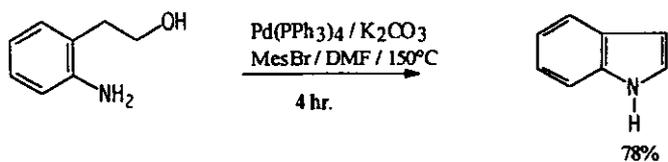
15

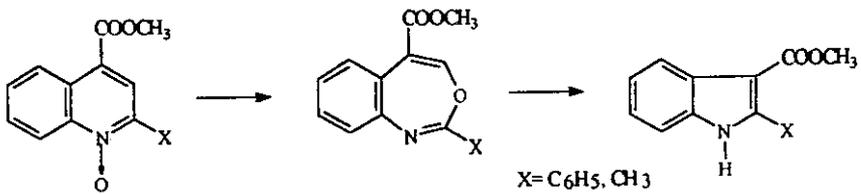


16

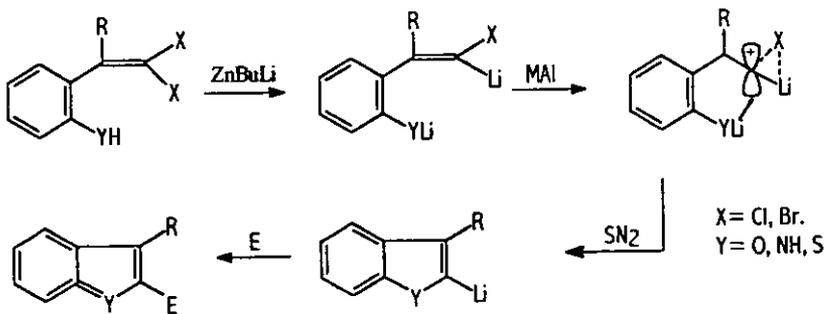


10

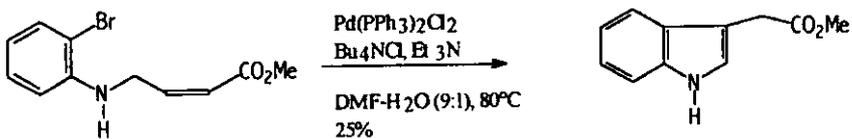
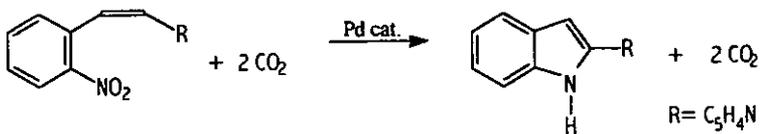




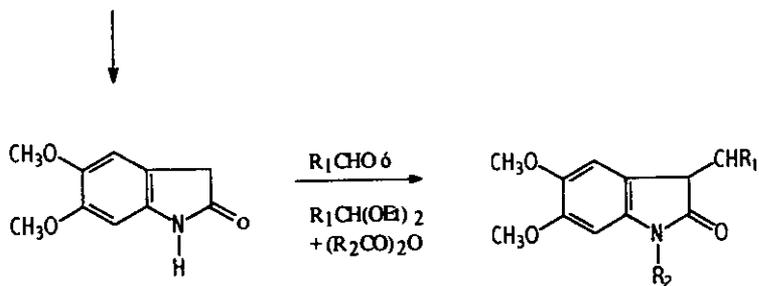
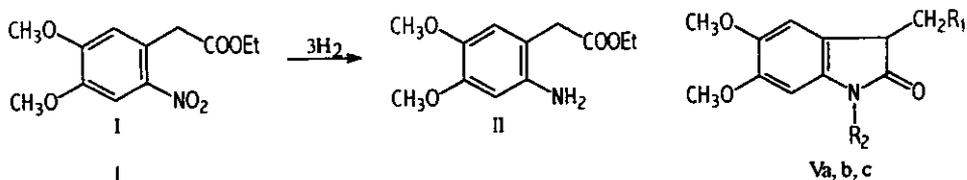
21



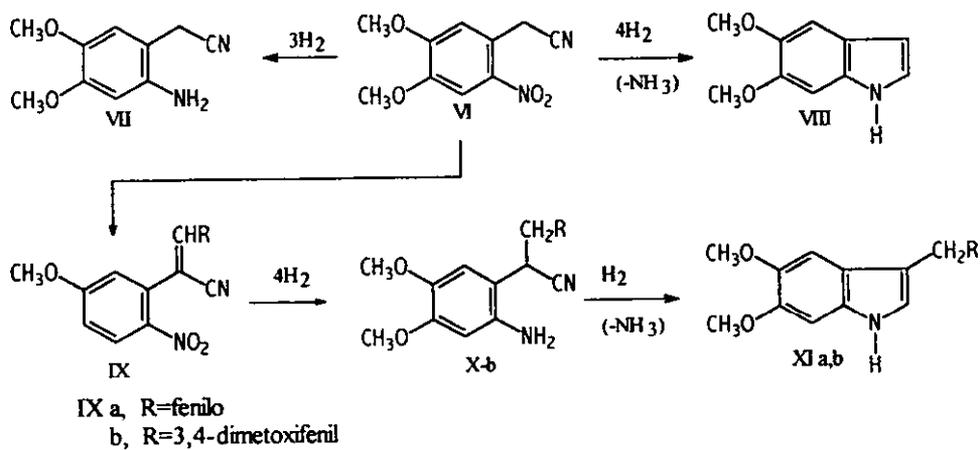
22

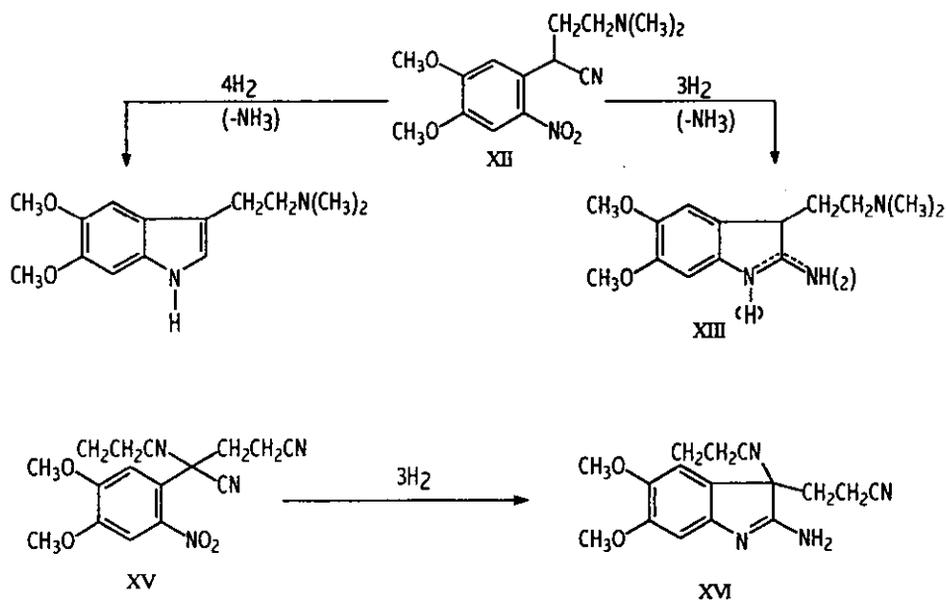
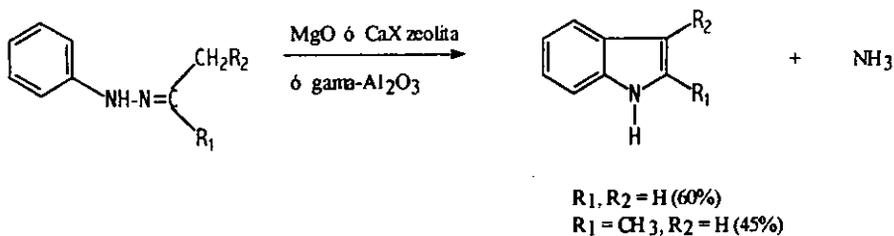


12



III

IV, Va, R<sub>1</sub> = OEt; R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub>b, R<sub>1</sub> = OH; R<sub>2</sub> = Hc, R<sub>1</sub> = 3,4-dimetoxifenil; R<sub>2</sub> = H.



Métodos más generales aplicables para la síntesis de indol y sus derivados involucran la formación del anillo del pirrol. Algunos de estos métodos son:

**Síntesis de indoles de Madelung<sup>25</sup>.** Consiste en la deshidratación cíclica de *o*-toluidinas de acilo con bases fuertes a altas temperaturas. Este procedimiento es de utilidad debido a lo accesible de las materias primas.

**Síntesis de indoles de Reissert<sup>28</sup>.** La reducción del ácido o-nitrofenilpirúvico y sus derivados con una gran variedad de reactivos como zinc en ácido acético, sulfato ferroso en hidróxido de amonio e hidrosulfito de sodio, conduce, vía la ciclodeshidratación de los intermediarios ácidos o-aminofenilpirúvicos, a la formación de ácidos indol-2-carboxílicos que pueden descarboxilarse con facilidad por calentamiento a 200-250°C. El procedimiento es apropiado en especial para la preparación de indoles sustituidos en el anillo bencenoide porque los ácidos pirúvicos se preparan con facilidad por condensación de o-nitrotoluenos con oxalato de dietilo en presencia de un catalizador básico.

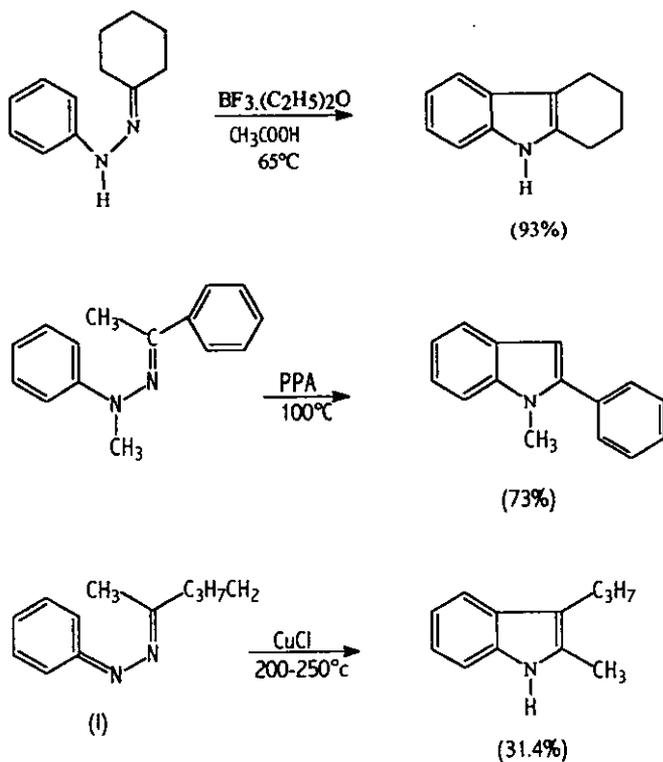
**Síntesis de Nenitzescu.** La condensación de 1,4-benzoquinonas con 3-aminocrotonos generalmente efectuada a la temperatura de reflujo de algún disolvente como acetona, constituye un método importante para sintetizar indoles. Los ésteres indol-3-carboxílicos resultantes se descarboxilan con facilidad a reflujo con ácido clorhídrico al 20%.

**Síntesis de indoles de Bischler<sup>26</sup>.** La reacción de Bischler es otra síntesis general de indoles que se efectúa mediante reacción de una arilamina con un  $\alpha$ -halo,  $\alpha$ -hidroxi o  $\alpha$ -arilaminacetona en presencia de reactivo ácido. El método es muy adaptable, pero en los casos en que existen sustancias asimétricas existe cierta complicación ya que pueden formarse dos productos isómeros.

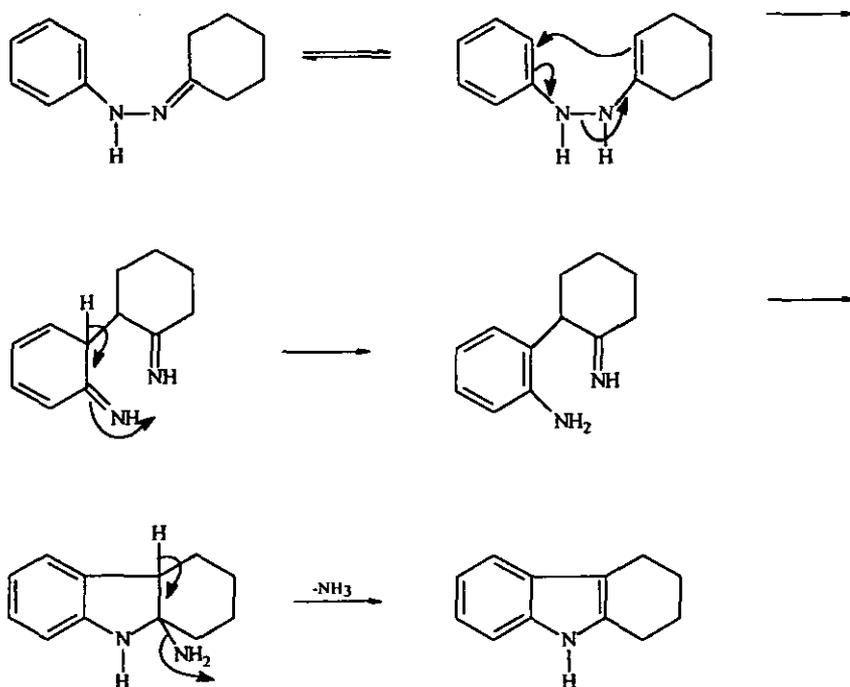
Dentro de estos métodos, el procedimiento de Fischer es el más versátil para la preparación de derivados. Este método descubierto por E. Fischer y Jourdan en 1883, implica la pérdida de amonio a partir de fenilhidrazonas. De esta manera el ácido pirúvico de la fenilhidrazona produce un ácido 2-indolcarboxílico y la descarboxilación de éste da un indol<sup>27</sup>.

## I.2.1 SINTESIS DE FISCHER

El procedimiento general mediante el cual la fenilhidrazona de un aldehído o cetona se calienta en presencia de un catalizador como el cloruro de zinc, trifluoruro de boro o ácido polifosfórico (se han empleado muchos otros catalizadores) para producir un indol, es el método más importante para la síntesis de compuestos de este tipo, aunque la reacción no permita obtener al indol en sí.

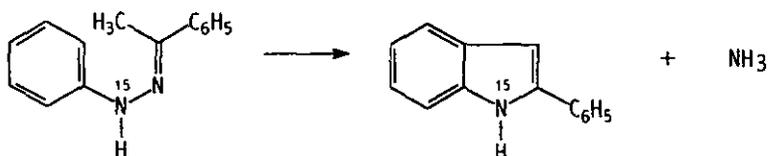


Desde el punto de vista formal, la síntesis de Fischer se efectúa mediante una transposición con pérdida de una molécula de amoníaco; el mecanismo mediante el cual se produce esta transformación molecular ha sido objeto de prolongadas investigaciones. El mecanismo que explica de manera más satisfactoria los diversos aspectos observados, parece ser una transposición o-bencidinica de un tautómero de la hidrazona.

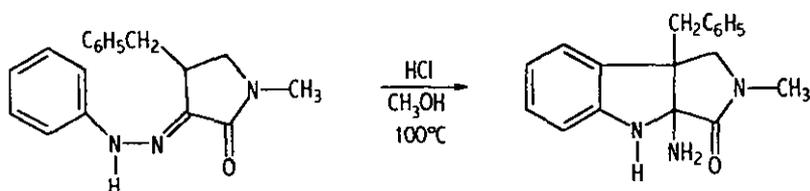
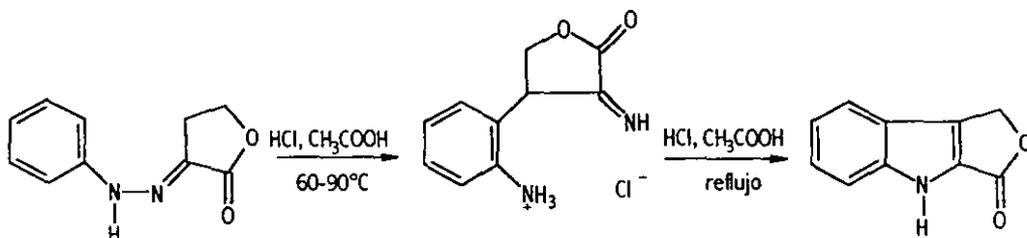


Para corroborar este mecanismo se pueden citar las siguientes observaciones: 1) la reacción es catalizada con ácido; 2) la reacción procede normalmente en presencia de aminas aromáticas; 3) parece existir una correlación directa entre la facilidad en la enolización de las cetonas y la facilidad de formación del indol a partir de fenilhidrazona; y 4) el átomo de nitrógeno

eliminado como amoniaco es el que se encuentra más alejado del anillo aromático:



Además se han aislado algunos de los intermediarios postulados, como se ilustra a continuación:

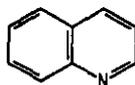


En particular, el mecanismo propuesto explica por qué las fenilhidrazonas de cetonas asimétricas (como el compuesto 1)<sup>1</sup> producen en forma predominante o exclusiva el indol derivado, hacia la enamina más sustituida. En caso de que el grupo carbonilo original esté cerca de un átomo de carbono secundario, se observa que no se produce el indol y el producto resultante es una indolenina.

<sup>1</sup> Ver página 16.

## II. QUINOLINAS

Runge<sup>28</sup> en 1834 aisló por primera vez la quinolina del alquitrán de hulla, en estado impuro y la llamo leucol. En 1842 Gerhardt obtuvo la quinolina como resultado de la descomposición de quinina y cinchonina y la nombró quinoleina; este nombre lo cambió después Berzelius por el de quinolina. No fue, sin embargo, hasta que Weidel en 1879 y más tarde Ladenburg estudiaron las piridinas en detalle que los fundamentos para la química de las quinolinas e isoquinolinas fueron bien trazados.



QUINOLINA

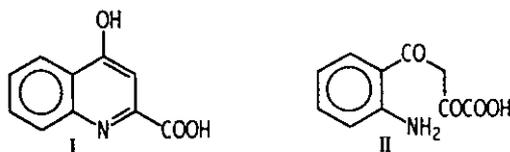
### II.1 PRODUCTOS NATURALES RELACIONADOS CON LA QUINOLINA

La quinolina es un sistema heterocíclico muy importante, ya que sus derivados forman parte de algunos ciclos vitales de plantas y animales

Los alcaloides de la quina<sup>7</sup> son derivados de la quinolina que se encuentran en la corteza de la quina y tienen uso medicinal como antimaláricos. El ejemplo más notable es la quinina.

Suzuki y sus colaboradores aislaron a partir del salvado de arroz varios ácidos, uno de los cuales es el ácido dihidróxiquinolina-5-carboxílico.

En los animales el único derivado de quinolina<sup>29</sup> de importancia es el ácido cinurénico(I). Este se encuentra presente normalmente en la orina de perros pero no en la de gatos. Dicho ácido es un producto del catabolismo del triptofano, y es el último intermediario del ácido o-aminobenzoilpiruvico (II).



Muchos alcaloides tienen sistemas anulares de la isoquinolina<sup>2</sup> y de su forma reducida. Los alcaloides del opio constituyen un excelente ejemplo e incluyen la narcotina, papaverina, morfina, codeína y otros más los cuales están presentes en la semilla de la amapola.

## II.2 METODOS DE OBTENCION DE QUINOLINAS

La mayoría de las síntesis que conducen a la formación de quinolinas involucran la formación del anillo de la piridina en cuatro formas posibles; de acuerdo a esto se han clasificado en:

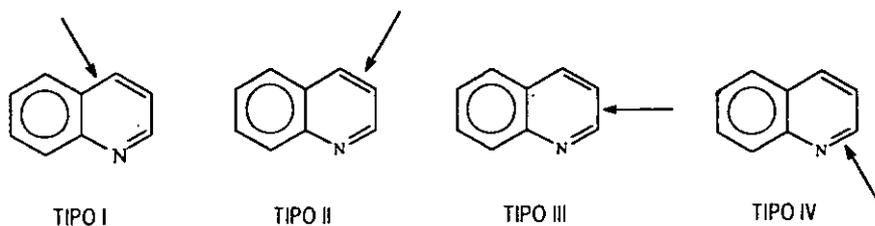
Síntesis del tipo I. La formación del anillo se lleva a cabo entre el átomo de carbono  $\gamma$  y el núcleo del benceno.

Síntesis del tipo II. La formación del anillo ocurre entre el átomo de carbono  $\beta$  y el  $\gamma$ .

Síntesis del tipo III. El anillo se forma entre el átomo de carbono  $\alpha$  y el  $\beta$ .

Síntesis del tipo IV. La formación del anillo toma lugar entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono  $\alpha$ .

Aunque estas cuatro reacciones representan los tipos fundamentales de síntesis de quinolina, se han encontrado numerosas variaciones de la formación del anillo.



TIPO I

TIPO II

TIPO III

TIPO IV

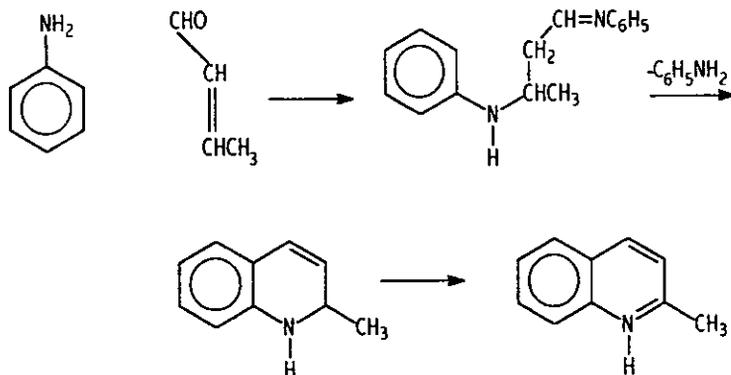
## Síntesis del Tipo I .

La formación del anillo del tipo I involucra la interacción de una amina aromática, que contiene por lo menos una posición orto libre, con algunos otros reactivos que suministran los átomos de carbono requeridos para completar el anillo de piridina de una manera tal que el sistema de quinolina es construido en la posición orto libre. En las aminas aromáticas que contienen dos posiciones orto libres y otros sustituyentes localizados asimétricamente con respecto al grupo amino, la formación del anillo puede ser de dos maneras; por lo tanto, es importante que los métodos establezcan sobre una base absoluta, la determinación de las estructuras de los isómeros formados en tales reacciones. La síntesis de quinolinas en las cuales esta orientación se convierte en un mayor problema son la síntesis de Doebner-v. Miller y la síntesis de Skraup.

**Síntesis de Doebner- V. Miller<sup>28</sup>.** En un amplio sentido este es el método más general de síntesis de quinolinas del tipo I. La síntesis de Skraup, la cual antecede a la síntesis de Doebner- V. Miller puede ser considerada como un caso especial del último método.

En 1881 Doebner y V. Miller sustituyeron el etilenglicol por la glicerina en la reacción de Skraup y obtuvieron quinaldina. Al asumir que el etilenglicol se convirtió en acetaldehído bajo las condiciones experimentales de la reacción; ellos encontraron que cuando la anilina es calentada con paraldehído y ácido sulfúrico se obtiene también quinaldina. Se ha encontrado que cuando se adiciona una pequeña cantidad de cloruro de zinc a la mezcla de reacción el rendimiento se incrementa.

El mecanismo de la reacción de Doebner- V. Miller se ha explicado satisfactoriamente por las observaciones de Jones y sus colaboradores. Siguiendo la sugerencia de Beyer de que el aldehído crotónico, formado por la condensación de dos moléculas de acetaldehído, sufre adición de la amina aromática, se propuso el siguiente mecanismo de reacción.



La síntesis de Doebner- V. Miller difiere de la reacción de Skraup solamente en que el aceptor de hidrógeno se forma en la mezcla de reacción a partir de los reactivos orgánicos y en la síntesis de Skraup el aceptor de hidrógeno se agrega como un reactivo adicional

**Modificación de Bayer a la síntesis de Doebner- V. Miller<sup>30</sup>.** La sustitución de una metil cetona por una segunda molécula de aldehído en la síntesis de Doebner- V. Miller conduce a la formación de una quinolina 2,4-disustituída.

El procedimiento experimental consiste en calentar una mezcla de un aldehído alifático con una cetona (dialquil o aril alquil) y cloruro de hidrógeno con una amina aromática. El proceso consiste simplemente en saturar una mezcla de paraldehído y acetona con cloruro de hidrógeno y dejar la mezcla durante tres días.

El sustituyente de la quinolina en la posición 4 es suministrado por la cetona y el de la posición 2 por el aldehído.

Aunque los rendimientos en la reacción de Bayer dejan mucho que desear, la posibilidad de introducir diferentes sustituyentes en las posiciones 2 y 4 de la quinolina lo hace muy atractivo.

**Síntesis de Riehm<sup>31</sup>.** Una interesante reacción, la cual puede ser considerada como una variación de la síntesis de Doebner- V. Miller fue realizada por Riehm cuando calentó hidrocloreto de anilina y acetona por 3 días con o sin pentacloruro de fósforo o cloruro de aluminio, el metano se emitió y se formó la 2,4-dimetilquinolina.

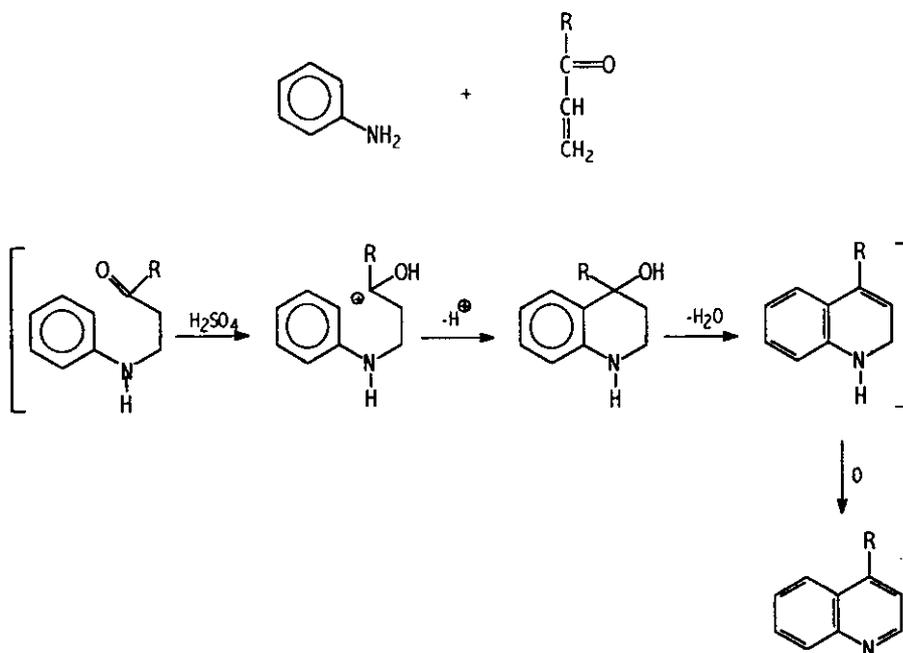
**Síntesis de Skraup<sup>27</sup>.** La síntesis de Skraup es probablemente la ruta sintética más importante de derivados de quinolina y puede ser considerada como un caso especial de la síntesis de Doebner- V. Miller, a pesar del hecho de que la síntesis de Skraup fue anunciada formalmente un año antes que la síntesis de Doebner- V. Miller.

Tanto la síntesis de Skraup como la de Doebner- V. Miller proceden a través de la formación de un derivado de dihidroquinolina, pero difieren en el reactivo que realiza la deshidrogenación del intermediario de dihidroquinolina a quinolina. En el método de Doebner- V. Miller este reactivo es una base de Schiff formada a partir de un reactivo primario el cual es capaz de aceptar hidrógeno para realizar la deshidrogenación.

En el procedimiento de Skraup una amina aromática primaria adquiere una posición orto libre, al condensarla con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, o un precursor apropiado, en presencia de un agente de condensación y un oxidante; este procedimiento representa una ruta de síntesis muy empleada para obtener quinolina y muchos de sus derivados. Las aminas que no producen las quinolinas deseadas son las que tienen sustituyentes lábiles. Cuando se emplea una amina aromática con sustituyente en meta, se suele obtener una mezcla de quinolinas con sustituyente en posición 5 y 7. En estos casos se ha observado que la naturaleza de la mezcla de reacción es de gran importancia para determinar las proporciones de los productos obtenidos.

Desde el punto de vista de los mecanismos<sup>28</sup>, la reacción de Skraup se efectúa en cuatro pasos: deshidratación del glicerol a acroleína, adición de Michael de la amina aromática al componente carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado para dar (A), sustitución electrofílica de la sustancia (A) protonada sobre el anillo

aromático, seguida de deshidratación y finalmente, deshidrogenación de dihidroquinolina (B) por el agente oxidante.



Se ha demostrado que el mecanismo original propuesto por Skraup el cual involucra la formación de un anillo como intermediario es improbable.

La reacción de Skraup es casi de aplicabilidad universal; en general puede ser empleada con glicerina para producir una casi ilimitada variedad de quinolinas sustituidas en el anillo de benceno.

En el pasado la reacción de Skraup era una reacción que procedía violentamente. Aunque tales desventajas fueron indudablemente características de los primeros procedimientos, varios métodos han sido puestos en práctica en los cuales la violencia de la reacción es moderada. La adición de sulfato ferroso el cual presumiblemente actúa como un acarreador de oxígeno, modera la reacción e incrementa el rendimiento; la adición de ácido bórico a la mezcla de reacción también modera la reacción, como lo hace el ácido acético. El modo de

acción de estos dos últimos moderadores parece llevarse a cabo a través de la formación de un compuesto de glicerina inestable, el cual lentamente se hidroliza liberando glicerina. Manske<sup>32</sup> realizó otra modificación a esta síntesis para hacerla menos violenta; ésta consiste en utilizar aminas acetiladas

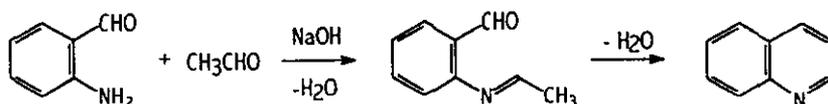
En la síntesis de Skraup los grupos fuertemente orientadores hacia las posiciones o, p (metilo, hidroxilo y metoxilo) dan solo las quinolinas 7 sustituidas. Los grupos orientadores débiles o,p (cloro, bromo, y dimetilamino ) dan mezclas de quinolinas 5- y 7-sustituidas, en las cuales el isómero 7 predomina. Los grupos orientadores meta (nitro, carboxi, y ácido sulfónico) dan mezclas de quinolinas 5- y 7-sustituidas en las cuales el isómero 5 predomina. Solo con la m-cloroquinolina se forma la misma cantidad de ambos isómeros.

**Síntesis del ácido pirúvico de Doebner<sup>33</sup>.** Cuando la anilina se condensa con una mezcla equimolar de ácido pirúvico y acetaldehído se obtiene el ácido 2-metil-quinolino-4-carboxílico (ácido 2-metilcinconínico). Doebner demostró que la reacción puede ser explicada en este caso particular por una conversión parcial del ácido pirúvico en acetaldehído por la pérdida de dióxido de carbono. Después Doebner amplió el método al incluir la reacción de una amina aromática, ácido pirúvico y una variedad de aldehídos aromáticos y alifáticos. Los rendimientos en esta reacción frecuentemente no son altos, pero la simplicidad de operación y la accesibilidad de los reactivos iniciales hacen de la síntesis de ácido pirúvico de Doebner un método conveniente para la síntesis de quinolinas

#### Síntesis del tipo II.

La formación del anillo del tipo II involucra la condensación de una amina aromática orto-sustituída con un compuesto que tenga dos o más átomos de carbono. El grupo amino primero condensa con alguna sustancia reactiva, produciendo un compuesto el cual simultáneamente o por una condensación aparte elimina agua para formar el heteroanillo.

**Síntesis de Friedlander**<sup>28</sup>. Cuando la acetanilida se calienta con cloruro de zinc se obtiene la flavanilina. La reacción involucrada en la síntesis de la flavanilina permaneció en la obscuridad hasta que Friedlander obtuvo la quinolina mediante la condensación de o-aminobenzaldehído con acetaldehído en presencia de hidróxido de sodio. La formación del anillo en esta síntesis involucra dos reacciones distintas: 1) La formación de la base de Schiff entre el grupo amino de la anilina y el grupo carbonilo del acetaldehído y 2) Una condensación interna tipo Claisen entre el grupo aril aldehído y el hidrógeno  $\alpha$  del acetaldehído. En la práctica es preferible no aislar el producto de la reacción inicial, la quinolina se obtiene directamente a partir de la mezcla de reacción.



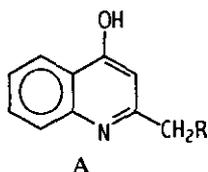
El método de Friedlander es de considerable importancia para la preparación de las quinolinas piridina-sustituídas en vista de la amplia variedad de compuestos carbonílicos que sufren la condensación.

El método Friedlander es especialmente valioso para la preparación de quinolinas sustituidas en la posición 3 la cual es difícilmente accesible por otros métodos

### Síntesis del tipo III.

Existen relativamente pocas formaciones de anillos del tipo III y las que existen son en su mayor parte poco importantes.

Un ejemplo de este tipo de reacción es el de la formación del compuesto A en la reacción de Camps.



#### Síntesis del tipo IV.

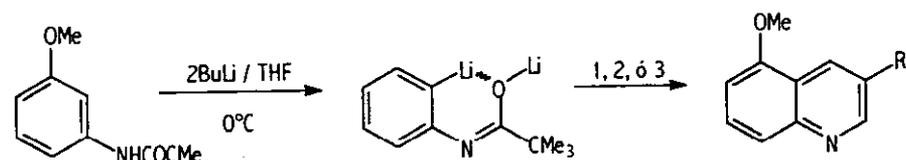
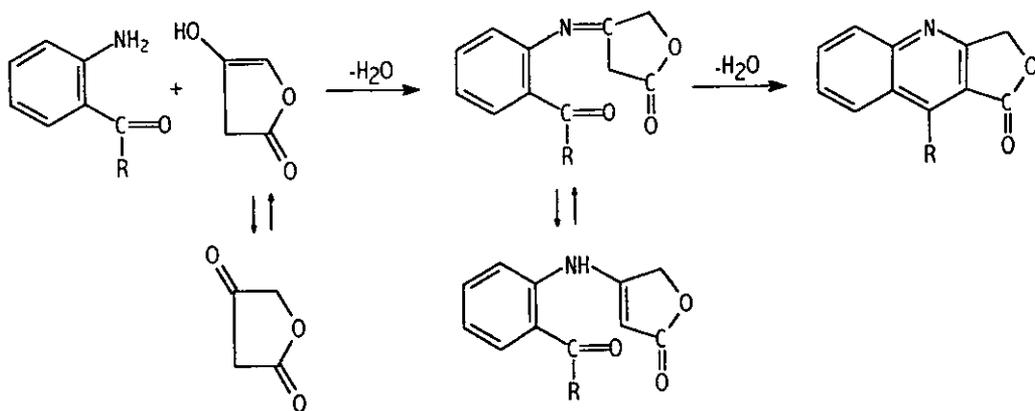
A esta sección pertenece lo que es probablemente la primera síntesis de un derivado de quinolina nombrado carbostirilo. Esta reacción la llevó a cabo Chiozza cuando redujo ácido o-nitrocínámico con sulfuro de amonio siendo el ácido aminocínámico el intermediario

Kadin<sup>28</sup> propuso una nueva síntesis de ester ácido de quinolina-2,3-dicarboxílico vía sus N-óxidos mediante la reacción de 2-nitrobenzaldehído con dietil (dietoxifosfinil) succinato.

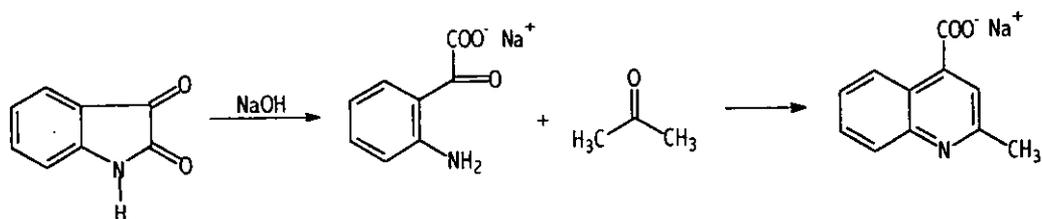
Factores que controlan la formación de algunos derivados de quinolina.

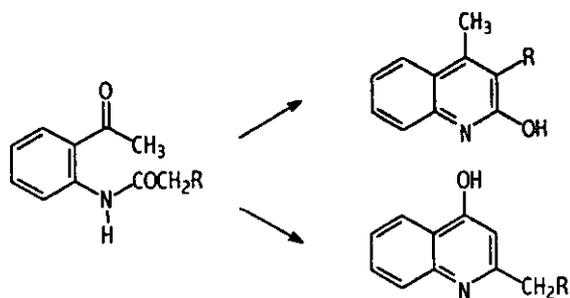
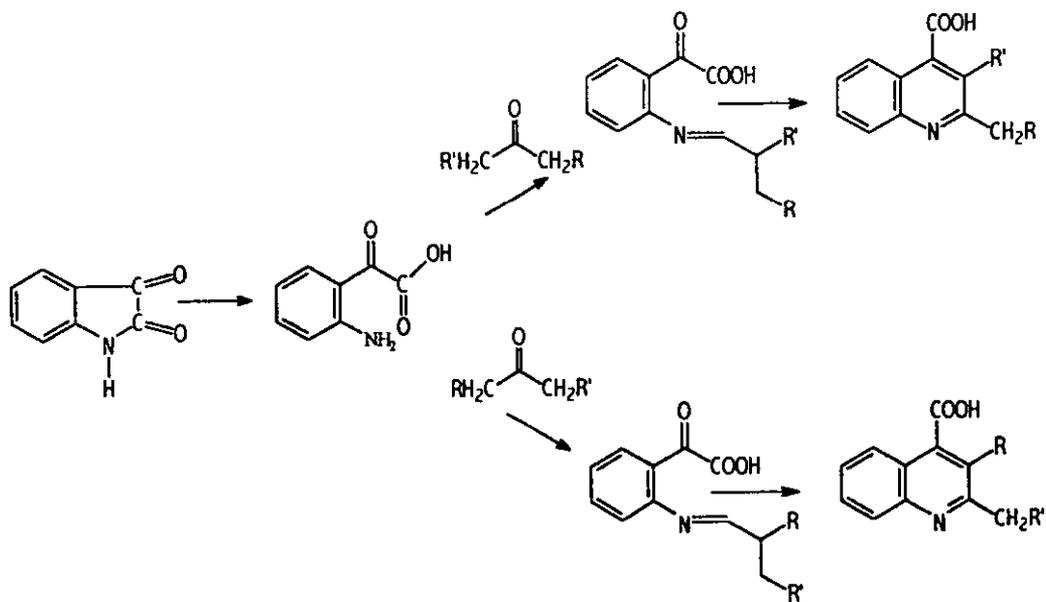
Roberts<sup>34</sup> habla acerca de los factores que influyen en la formación de los derivados de quinolina. Por ejemplo el segundo estado de la síntesis de Combes, a saber, la condensación intramolecular de un anillo de cetona está definitivamente más afectada por la naturaleza de los sustituyentes presentes. Por ejemplo cuando un grupo fuertemente director hacia las posiciones orto-para está presente en la posición meta al átomo de nitrógeno, la condensación procede fácilmente, aun si un grupo similar está presente en una posición desfavorable. Por otro lado un grupo fuertemente orientador orto-para presente en la posición 4, en ausencia de otro sustituyente en una posición favorable, parece ser suficiente para evitar la formación de la quinolina. De esta manera un átomo de cloro en una posición favorable (meta al átomo de nitrógeno) se asocia con la facilidad excepcional de la formación de quinolina

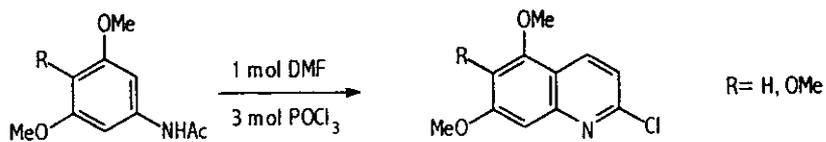
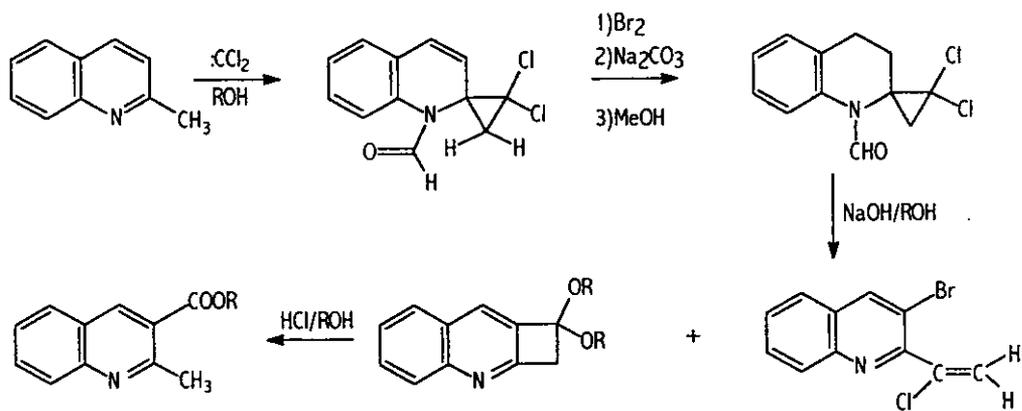
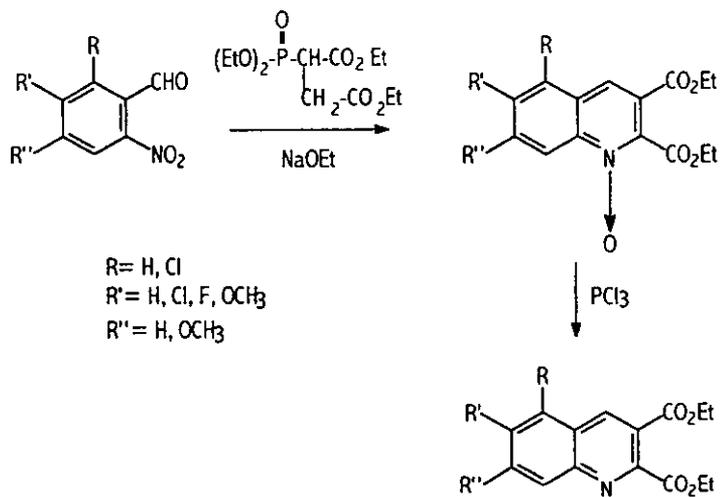
Otros métodos de síntesis de quinolinas son los que a continuación se presentan:

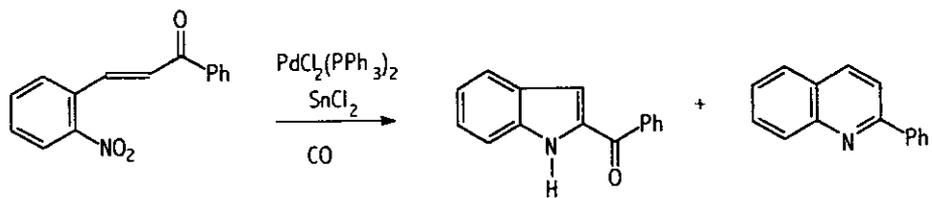


- 1)  $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NMe}_2\text{ClO}_4^-$
- 2)  $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$
- 3)  $\text{EtO}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CHO}$









## **PARTE EXPERIMENTAL**

## PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se determinaron por medio de cromatoplasmas de sílica gel, usando como revelador luz ultravioleta y vapores de yodo.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los productos de reacción se caracterizaron por los métodos espectroscópicos tradicionales.

Los espectros de IR se determinaron en un equipo Nicolet FT-55X,. Utilizando la técnica de pastilla (KBr) para los productos sólidos y de película para los compuestos aceitosos. Los espectros de RMN de hidrógeno (200 Hz) y de carbono-13 (75 Hz), se obtuvieron en equipos Varian-Gemini-200 y Varian-VXR-300S, los espectros de masas en un equipo Jeol-SX-100.

## METODOLOGIA

### Síntesis de dihidropiridinas.\*

En un matraz bola de 50 ml se coloca 1 g (6.6 mmoles) de o-nitrobenzaldehído adicionándole a éste 1.7 ml (13.2 mmoles) de acetoacetato de etilo y 1.8 ml de hidróxido de amonio en 10 ml de etanol, la mezcla de reacción se mantuvo en condiciones normales de Hantzsch aproximadamente 3 horas.

### Reacción de dihidropiridinas con cloruro estanoso en medio ácido.

Metodología General. A 2.6 mmol de la correspondiente dihidropiridina se le adiciona una solución de 5.4 g (11.3 mmol) de  $\text{SnCl}_2$  en 7 ml de HCl concentrado, a 5°C. La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se somete a reflujo durante 5 h. Después de este tiempo se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato de sodio, hasta un pH neutro y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina, a presión reducida, el sólido resultante se recristaliza de una mezcla de acetato de etilo/hexano.

La estructura del producto se determina mediante la interpretación de pruebas espectroscópicas de IR., RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  y E.Masas.

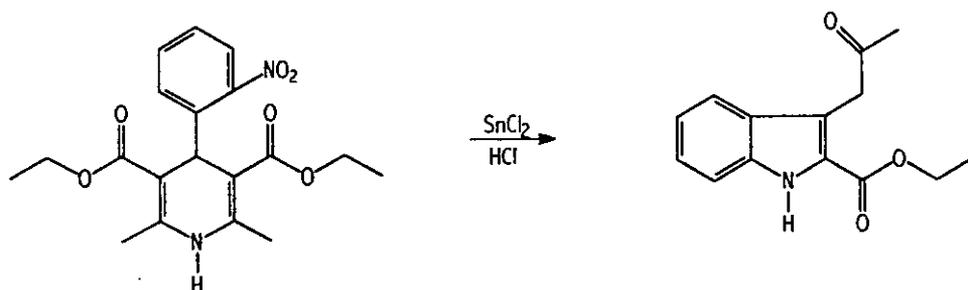
---

\* Trabajo realizado por Cruz Tapia Dayanara

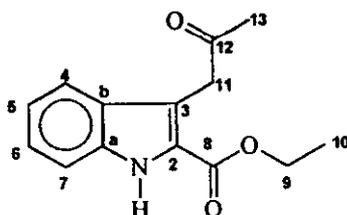
# RESULTADOS

## RESULTADOS

Reacción del 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo con cloruro estanoso en medio ácido-

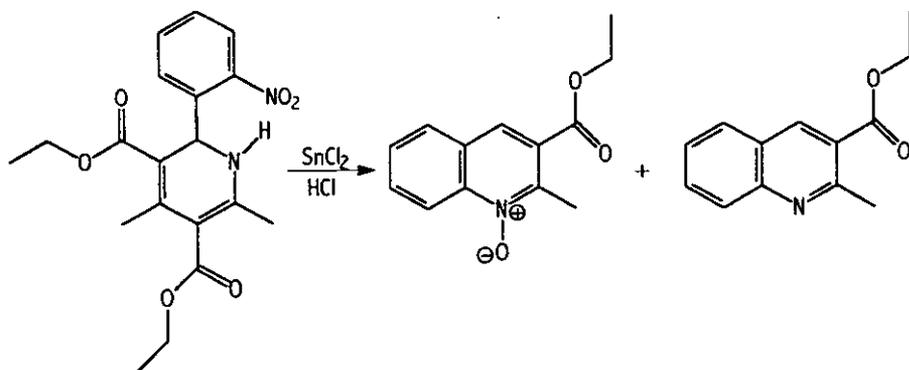


3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Pf de 114-116 °C, rendimiento de 40%, Espectroscopia: IR (pastilla, KBr) ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>), 3337 (N-H), 1724 (C=O), 1674 (C=O); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , 8.92 (sa, 1H, N-H), 7.6 (ddd, J= 1.0 Hz, J= 8.0 Hz, 1H, H7), 7.38-7.10 (m, 3H, H4,H5, H6), 4.40 (q, J= 14.2 Hz, 2H, H9), 4.21 (s, 2H, H11), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (t, J= 14.2 Hz 3H, H10); RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , 206.1 (C12), 161.8 (C8), 135.8 (Ca), 127.9 (Cb), 125.9 (C6), 124.2 (C2), 120.7 (C4), 120.5 (C5), 116.5 (C3), 111 (C7), 61.0 (C9), 40.3 (C11), 29.1 (C13), 14.2 (C10); E.Masas IE m/z (%), M<sup>+</sup> 245 (50), 202 (100) [ M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O], 156 (90) [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]

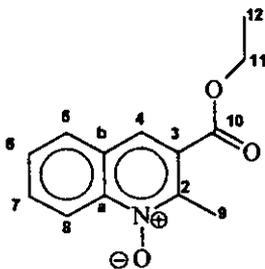


Compuesto 1

Reacción del 4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo. con cloruro estanoso en medio ácido -

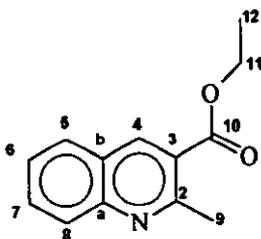


*N*-óxido de 3-(etoxicarbonil)-2-metil-1-quinolina. Rendimiento 30%, pf de 98-100  
 C. IR ( pastilla KBr ) (  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ), 1716 (C=O); RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , 8.8 (d, J= 1.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.26 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.9-7.6 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> ), 4.45 (q, J= 14.1 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 2.96 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 1.46 (t, J= 14.1 Hz, 3H, H<sub>12</sub>); RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ , 165.3 (C=O, C<sub>10</sub>), 146.3 (C<sub>2</sub>), 142.3 (C<sub>a</sub>), 132.3 (C<sub>4</sub>), 129.0 (C<sub>6</sub>), 128.4 (C<sub>7</sub>), 127.6 (C<sub>5</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>), 126.0 (C<sub>b</sub>), 119.9 (C<sub>8</sub>), 62 (C<sub>11</sub>), 15.8 (C<sub>9</sub>), 14.2 (C<sub>12</sub>);  
 E.Masas IE m/z ( % ), M<sup>+</sup> 231 ( 75 ), 214 ( 15 ) [M-OH], 186 (100) [M-45]. Rayos X corroboran la presencia de una molécula de agua.



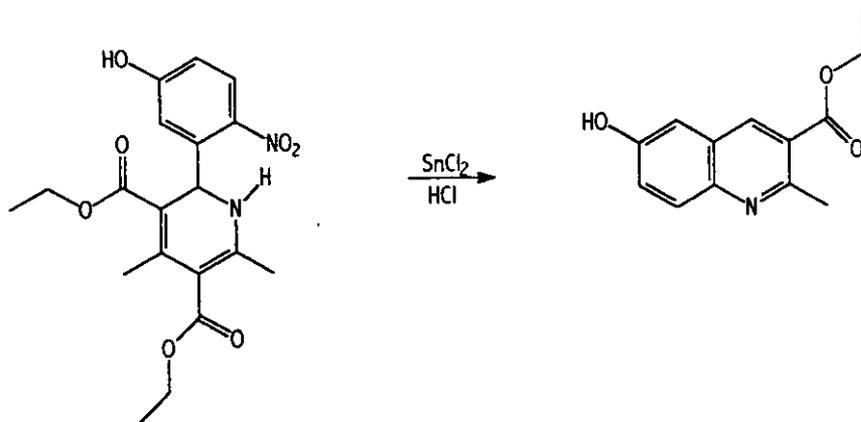
Compuesto 2

2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo. Rendimiento 42%, pf.74-76°C(Lit 70-72°C), IR ( pastilla KBr ) (  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ), 1718 (C=O); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 8.8 (s, 1H, H4), 8.0 (d, J= 1.1 Hz, 1H, H5), 7.8-7.45 (m, 3H, H6, H7, H8), 4.42 (q, J= 14.2 Hz, 2H, H11), 2.97 (s, 3H, H9), 1.43 (t, J= 14.2 Hz, 3H, H12); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 166.4 (C=O, C10), 158.4 (C2), 148.5 (Ca), 139.7 (C4), 131.5 (C8), 128.4 (C6), 126.4 (C7), 125.6 (C3), 123.8 (Cb), 61.3 (C11), 25.6 (C9), 14.2 (C12); E.Masas IE m/z ( % ),  $\text{M}^+$  215 (100), 200 ( 10) [M-15], 187 ( 20) [M-C $_2$ H $_4$ ], 170 ( 90) [M-45].



Compuesto 3

Reacción del 4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo con cloruro estanoso en medio ácido

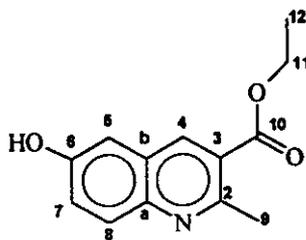


6-hidroxi-2-metil-3-quinolincarboxilato de etilo.- Rendimiento 60 %, pf 153-155°C.

IR, ( pastilla KBr ) (  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ), 3431, (OH), 1725 (C=O), RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ):  $\delta$ , 9.56 (s, 1H, OH), 9.56 (s, 1H, H4), 7.8 (d, J=9 Hz, 1H, H8), 7.4 (dd, J=2.7 Hz, J=9 Hz, 1H, H7), 7.15 (d, J=2.7Hz, 1H, H5), 4.42, (q, J=14.3Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ester),

2.9 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ - 2), 1.45 (t, J=14.3Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ester). RMN- $\text{C}^{13}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ ):  $\delta$ , 166.1 (C=O, C10), 155 (C6), 154 (C2), 143 (Ca), 137.5 (C4), 128.9 (C8), 126.4 (C3), 123.7 (C7), 123.4 (Cb), 108.5 (C5), 60.6 (C10), 24.6 (C12), 13.7 ( C11). E.

Masas IE  $m/z$  ( % ),  $\text{M}^+$  231 (100), 216 [M-15] (4), 202 [M- $\text{C}_2\text{H}_5$ ] (20), 186 [M-OEt] (45).



Compuesto 4

## **DISCUSSION**

## DISCUSION

La reducción del 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidro-3,5-piridinilcarboxilato de dietilo con cloruro estano en medio ácido generó el 3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido con punto de fusión de 114-116°C y con un rendimiento del 40%.

### ANALISIS ESPECTROSCOPICO.

#### 3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Esta estructura fue corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y espectrometría de masas. Además se obtuvo su difractograma de Rayos X.

#### I.R.

Las bandas principales que muestra el espectro de infrarrojo del compuesto, se deben a la absorción de: alargamiento del enlace nitrógeno-hidrógeno en 3337 cm<sup>-1</sup> como una banda de intensidad media, típica para una amina secundaria; dos bandas debidas al alargamiento del enlace C=O en 1724 cm<sup>-1</sup> y 1333 cm<sup>-1</sup> (Espectro # 1).

#### Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H se observan las siguientes señales: una señal simple ancha en 8.92 ppm que se asignó al protón unido al nitrógeno. El protón que se localiza en el átomo de carbono nueve da una señal cuadruple en 4.40 ppm, la cual integra para dos protones y tiene una constante de acoplamiento de 14.2; una señal triple en 1.41 ppm, que se asignó al protón del carbono diez integra para tres protones y tiene una constante de acoplamiento de 14.2. Se

observa una señal simple en 4.21 ppm, la cual integra para dos protones y se asignó al protón del átomo de carbono once. Existe además otra señal simple en 2.18 ppm que se asignó al protón del átomo de carbono trece y que integra para tres protones. Las señales para el sistema aromático se encuentran en 7.38 - 7.10 ppm. (Espectro # 2)

### Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.

Las señales de cada átomo de carbono para el compuesto fueron asignadas empleándose experimentos de RMN<sup>13</sup>C desacoplados. El compuesto tiene la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> se observa que tiene catorce señales. Al analizar este espectro se distinguen catorce señales de las cuales dos corresponden a dos metilos (14.2 ppm para el metilo de la posición diez y 29.1 ppm para el de la posición dos), cuatro más corresponden a cuatro átomos de carbono unidos a un <sup>1</sup>H (111.0 ppm para el metino de la posición siete del anillo del indol, 120.5 ppm para el átomo de carbono de la posición cinco, 120.7 ppm para el átomo de carbono de posición cuatro del anillo del indol y una señal de 125.9 ppm que corresponde al átomo de carbono de la posición seis del anillo. Existen ocho señales que corresponden a ocho carbonos cuaternarios las señales de 116.5 ppm, 124.2 ppm, 127.9 ppm y 135.8 ppm corresponden a los átomos de carbono de las posiciones 3, 2, b y a, respectivamente. Finalmente tenemos dos señales que corresponden a dos grupos metileno (40.3 ppm para el átomo de carbono de la posición once y 61.0 para el átomo de carbono de la posición nueve). Estas señales se asignaron apoyándose en tablas para cálculos de desplazamientos químicos. (Espectro # 3)

### Espectrometría de Masas.

En el espectro de masas se puede apreciar el ion molecular que es de 245 y tiene una intensidad de 50%. El pico base se genera por la pérdida del grupo  $(M-C_2H_3O)^+$  para dar el ion a  $m/z$  202. Otro fragmento importante es el  $(M-C_6H_3N)^+$  que da el ion a  $m/z$  156. (Espectro # 4)

### Cristalografía de Rayos X.

La estructura se corroboró con el difractograma de Rayos X. (Difractograma

1)

### **N-óxido de 3-(etoxicarbonil)-2-metil-1-quinolina**

La reducción del 4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo estanoso en medio ácido generó el N-óxido de 3-(etoxicarbonil)-2-metil-1-quinolina como un sólido con punto de fusión de 98-100°C y con un rendimiento del 30%.

### **ANALISIS ESPECTROSCOPICO.**

Esta estructura fue corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, de RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y espectrometría de masas.

#### **I.R.**

La banda principal que se observa como una banda fina e intensa se debe al alargamiento del enlace carbono-oxígeno del grupo carbonilo conjugado con la doble ligadura del anillo aromático en 1716 cm<sup>-1</sup>. (Espectro # 5).

#### **Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.**

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H se observan las siguientes señales: el protón que se localiza en el átomo de carbono cuatro da una señal simple en 8.26 ppm, la cual integra para un protón; una señal simple en 2.96 ppm, que se asignó al protón del carbono nueve integra para tres protones. Se observa una señal cuadruple en 4.45 ppm, la cual integra para cuatro protones y se asignó al átomo de carbono once su constante de acoplamiento es de 14.1. Existe además otra señal triple en 1.46 ppm que integra para tres protones y que se asignó al protón del átomo de carbono doce. Las señales para el sistema aromático se encuentran en 7.9 - 7.6 ppm. (Espectro # 6).

#### **Resonancia Magnética de Carbono 13.**

Las señales de cada átomo de carbono para el compuesto fueron asignadas empleándose experimentos de RMN<sup>13</sup>C. El compuesto tiene la fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> se observa que tiene trece señales. Dos de estas señales

corresponden a dos grupos metilos (14.2 ppm para el carbono de la posición doce, 15.8 ppm para el de la posición nueve), existen cinco señales que corresponden a cinco átomos de carbono unidos a un H. (119.9 ppm el metino de la posición ocho del anillo de quinolina, 127.6 ppm señal para el átomo de carbono de la posición tres, 128.4 ppm señal para el átomo de carbono de la posición siete, 129.0 ppm para el átomo de carbono de la posición seis y 132.3 ppm señal para el átomo de carbono de la posición cuatro. Existe un grupo metileno que tiene una señal de 62 ppm y que corresponde al átomo de carbono once. Existen cinco señales que corresponden a cinco átomos de carbono cuaternario, 126.0 ppm señal que corresponde al átomo de carbono b del anillo de quinolina, 127.0 y 142.3 ppm señales que corresponde a los átomos de carbono tres y al carbono a del anillo de quinolina, respectivamente, 146.3 ppm señal que corresponde al átomo de carbono dos del anillo de quinolina, y finalmente se encuentra una señal en 165.3 ppm que corresponde al átomo de carbono diez. (Espectro # 7).

#### Espectrometría de Masas.

En el espectro de masas se puede apreciar el ion molecular que es de 231 y tiene una intensidad de 75%. El pico base se genera por la pérdida del grupo  $(M-OC_2H_5)^+$  para dar el ion a  $m/z$  186. Otros fragmentos importantes son el  $(M-C_3H_5O_2)^+$  que da el ion a  $m/z$  158 y el  $(M-OH)^+$   $m/z$  214. (Espectro # 8).

#### Cristalografía de Rayos X.

La estructura se corroboró con el difractograma de Rayos X. En este difractograma se demostró que una molécula de agua está interactuando mediante un puente de hidrógeno con el N-óxido. (Difractograma #2).

## **2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo**

La reducción del 4,6-dimetil-2-(2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5-piridinildicarboxilato de dietilo estano en medio ácido generó el 2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo como un sólido con punto de fusión de 74-76°C y con un rendimiento del 42%.

### **ANALISIS ESPECTROSCOPICO.**

Esta estructura fue corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

#### **I.R.**

La banda principal que se observa como una banda fina e intensa se debe al alargamiento del enlace carbono-oxígeno del grupo carbonilo conjugado con la doble ligadura del anillo aromático en  $1718\text{ cm}^{-1}$ . (Espectro # 9).

#### **Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.**

En el espectro de RMN $^1\text{H}$  se observan las siguientes señales características: una señal simple en 8.8 ppm que integra para un protón y corresponde al protón del átomo de carbono cuatro. Existe otra señal simple en 2.97 ppm que integra para tres protones y corresponde al grupo metilo de la posición dos del anillo heterocíclico. Una señal cuadruple en 4.42 ppm, la cual integra para dos protones, se asignó al protón del carbono once y tiene una constante de acoplamiento de 14.2. Finalmente una señal triple en 1.43 ppm que integra para tres protones fue asignada al átomo de carbono doce y su constante de acoplamiento es de 14.2. (Espectro # 10).

#### **Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.**

Las señales de cada átomo de carbono para el compuesto fueron asignadas empleándose experimentos de RMN $^{13}\text{C}$  desacoplados. El compuesto tiene la fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  se observa que tiene trece señales. Dos de

estas señales corresponden a dos grupos metilos (14.2 ppm para el carbono de la posición doce, 25.6 ppm para el de la posición nueve), existen cinco señales que corresponden a cinco átomos de carbono unidos a un H. (126.4 ppm el metino de la posición siete del anillo de quinolina, 128.3 ppm señal para el átomo de carbono de la posición cinco, 128.4 ppm señal para el átomo de carbono de la posición seis, 131.5 ppm señal para el átomo de carbono de la posición ocho y 139.7 ppm señal para el átomo de carbono de la posición cuatro. Existe un grupo metileno que tiene una señal de 61.3 ppm y que corresponde al átomo de carbono once. Existen cinco señales que corresponden a cinco átomos de carbono cuaternario, 123.8 ppm señal que corresponde al átomo de carbono b del anillo de quinolina, 125.6 y 148.5 ppm señales que corresponden a los átomos de carbono tres y carbono a del anillo de quinolina, respectivamente; existe otra señal en 158.3 ppm señal que corresponde al átomo de carbono dos del anillo de quinolina, y finalmente observamos una señal en 166.4 ppm que corresponde al átomo de carbono diez. (Espectro # 11).

#### Espectrometría de Masas.

En el espectro de masas se puede apreciar el ion molecular de 215 que es intenso ya que tiene el 100 por ciento de abundancia relativa. El pico base se genera por la pérdida del grupo  $(M-C_2H_5O)^+$  para dar el ion a  $m/z$  170. Otros fragmentos importantes son el  $(M-CH_3)^+$  que da el ion a  $m/z$  200 y el  $(M-CO)^+$   $m/z$  187. (Espectro # 12).

### **6-hidroxi-2-metil-3-quinolincarboxilato de etilo.-**

La reducción del 4,6-dimetil-2-(5-hidroxi-2-nitrofenil)-1,2-dihidro-3,5 piridincarboxilato de dietilo con cloruro estanoso en medio ácido (síntesis de indoles de Fischer) generó el 6-hidroxi-2-metil-3-quinolincarboxilato de etilo como un sólido con punto de fusión de 153-155°C, con un rendimiento del 60%.

### **ANALISIS ESPECTROSCOPICO.**

Esta estructura fue corroborada con sus datos de espectroscopía de infrarrojo, de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

#### **I.R.**

Las bandas principales que muestra el espectro de infrarrojo del compuesto, se deben a la absorción de: alargamiento del enlace oxígeno-hidrógeno en  $3431\text{ cm}^{-1}$ ; una banda debida al alargamiento del enlace carbono-oxígeno del grupo carbonilo en  $1725\text{ cm}^{-1}$ . (Espectro # 13).

#### **Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.**

En el espectro de RMN $^1\text{H}$  se observan las siguientes señales: una señal simple en 9.56 ppm se asignó al protón unido al oxígeno, ya que además se intercambia con agua deuterada. Otra señal simple en 8.55 ppm que integra para un protón se asignó al protón del átomo de carbono cuatro. Existe otra señal simple en 2.9 ppm que integra para tres protones y corresponde al grupo metilo de la posición dos del anillo heteroaromático. Además la señal triple y cuadruple características del etilo del ester se encuentran en 1.45 y 4.42 ppm respectivamente. (Espectro # 14).

#### **Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.**

Las señales de cada átomo de carbono para el compuesto se asignaron empleándose experimentos de RMN $^{13}\text{C}$  desacoplados. Al llevar a cabo este experimento se distinguen siete señales de las cuales dos corresponden a dos

metilos (24.7 ppm para el metilo de la posición doce y 60.6 ppm para el metilo de la posición nueve) , cuatro señales a cuatro metinos (108.5 para el carbono de la posición cinco, 123.7 ppm para el carbono siete, 128.9 para el carbono ocho y 137.5 ppm para el carbono de la posición cuatro) y una señal que corresponde a un metileno (13.7 ppm para el átomo de carbono once).

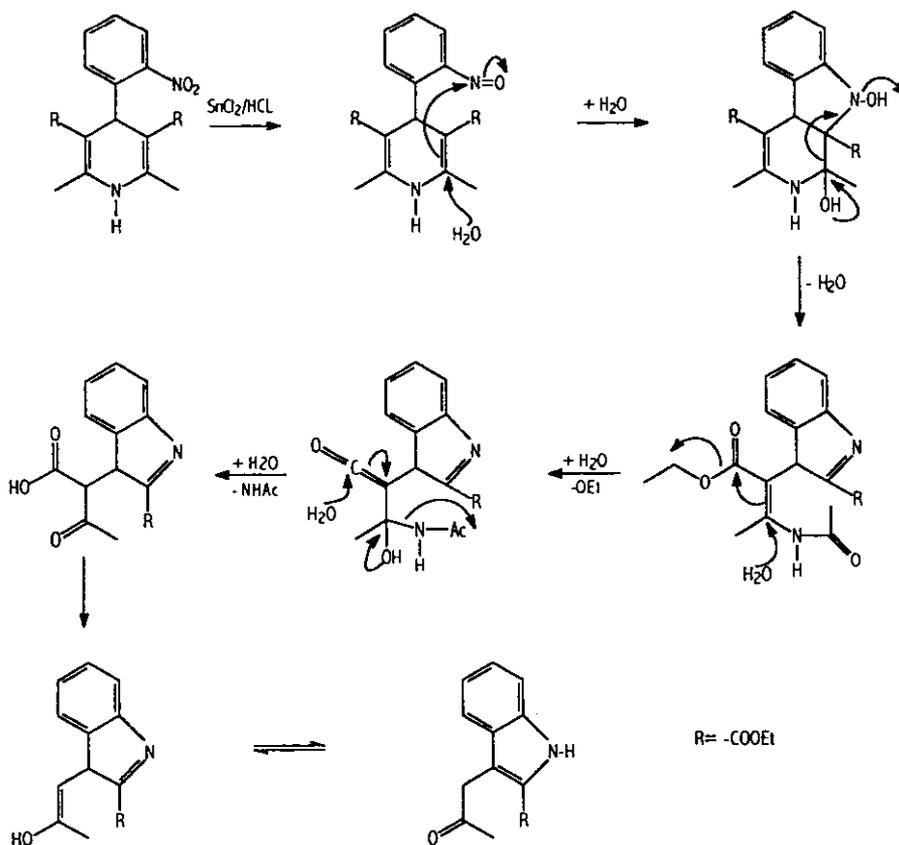
#### Espectrometría de Masas.

En el espectro de masas se puede apreciar el ion molecular de 231, es intenso ya que tiene el 100 por ciento de abundancia relativa.

Como se observa en el análisis espectroscópico, la 1,4-dihidropiridina genera un sistema indólico, mientras que de la 1,2-dihidropiridina se obtienen quinolinas. Esto se explica mediante las siguientes propuestas mecanísticas:

# MECANISMOS DE REACCION PROPUESTOS

Formación del 3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

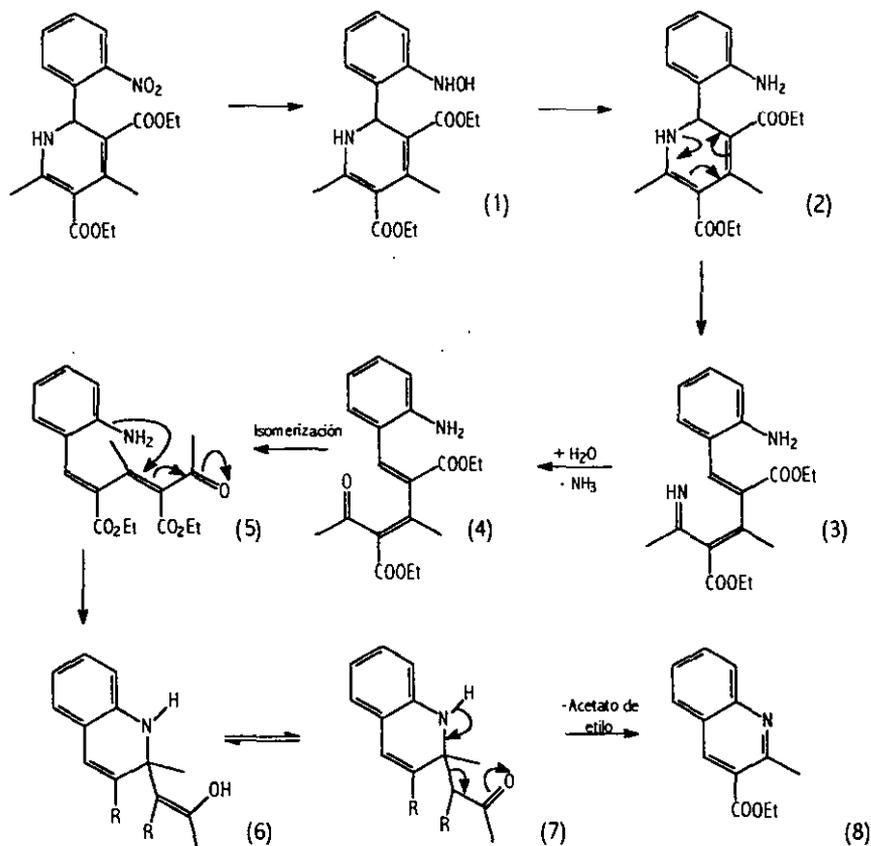


Se propone el probable mecanismo de reacción para la formación del indol que se puede explicar a partir de la reducción de la 1,4-dihidropiridina.

Al añadir ácido clorhídrico y cloruro estanoso a la 1,4-dihidropiridina forma el nitroso derivado, a continuación una molécula de agua se une al átomo de

carbono 2, de éste y mediante un ataque nucleofílico intramolecular, al nitrógeno del grupo nitroso, se forma un anillo de cinco miembros. La entrada de un par de electrones del grupo hidroxilo a dicho intermediario, propicia la apertura del anillo de seis miembros, que por adición de otro equivalente de agua y la pérdida de etanol forma la cetona, ésta al unirse a una molécula de agua pierde la acetamida y genera el ácido carboxílico y la cetona. El último paso es la descarboxilación e isomerización del intermediario y la formación del indol.

Formación del 2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo.

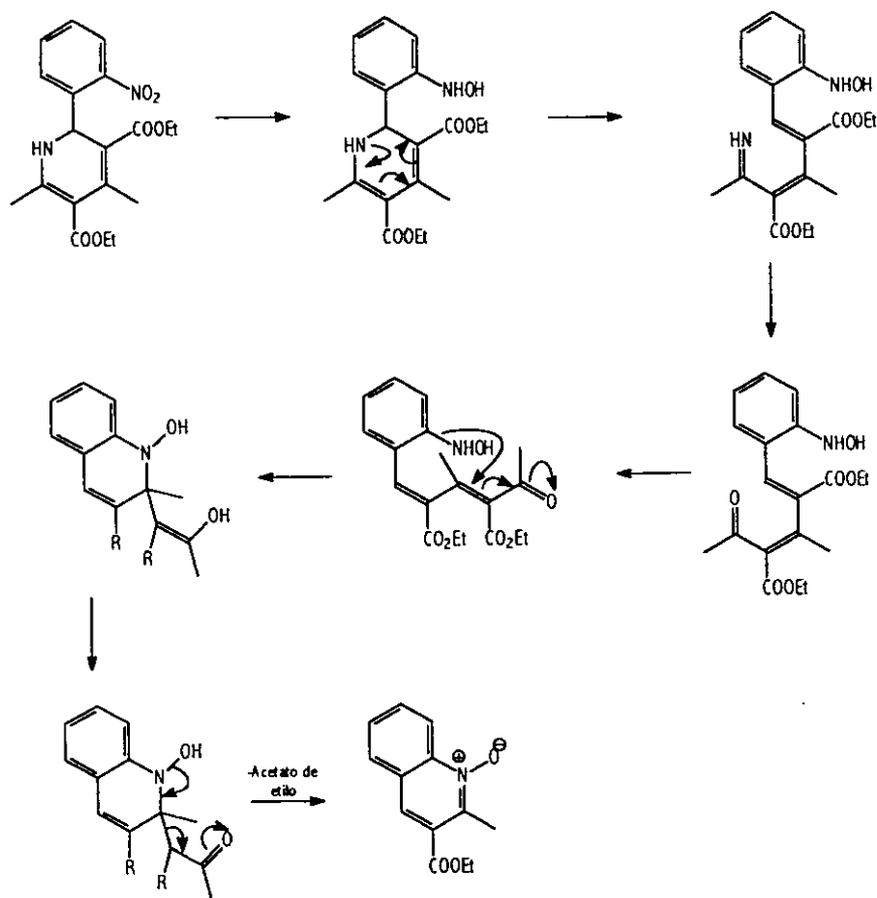


Se propone el probable mecanismo de reacción para la formación de la quinolina que se puede explicar a partir de la reducción de la 1,2-dihidropiridina

Al agregar ácido clorhídrico y cloruro estanoso a la 1,2-dihidropiridina se reduce para formar la hidroxilamina y posteriormente la amina, la cual mediante isomerización azaciclohexadieno – azahexatrieno, produce el intermediario (3), que pasa de la imina – cetona intermediario (4), que con una geometría adecuada produce el intermediario (5), el cual se cicla mediante una reacción de Michael intramolecular y se genera el intermediario (6). El cual a su vez se transforma del

enol a la cetona correspondiente, la que mediante la eliminación de una molécula de acetoacetato de etilo se transforma en la quinolina

### Formación del N-óxido de 3-(etoxicarbonil)-2-metil-1-quinolina.



Se propone el probable mecanismo de reacción para la formación del N-óxido de quinolina que se puede explicar a partir de la reducción de la 1,2-dihidropiridina.

La formación de este compuesto es similar a la del compuesto anterior, solo que la especie nucleofílica nitrogenada es ahora la hidroxilamina.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

Se determinó que cuando la 2-nitro-2,6-dimetil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina se trata con cloruro estano en medio ácido se produce el 3-(2-oxopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, mientras que su isómero, la 1,2-dihidropirina bajo las mismas condiciones produce quinolinas.

Se obtuvieron tres quinolinas y solamente una de ellas, la 2-metil-3-quinolinilcarboxilato de etilo se encuentra reportada en la literatura y se sabe que se utiliza como precursor en la síntesis de herbicidas<sup>42</sup>, y también como intermediario en la síntesis de antibióticos<sup>43</sup>.

Se propusieron los mecanismos de reacción que explican porque la 1,4-dihidropiridina genera un indol, mientras que su isómero la 1,2-dihidropiridina produce quinolinas.

Se propone que este trabajo se continúe, para optimizar las condiciones experimentales y por ende, el rendimiento de los productos.

## **BIBLIOGRAFIA**

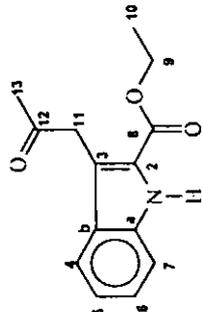
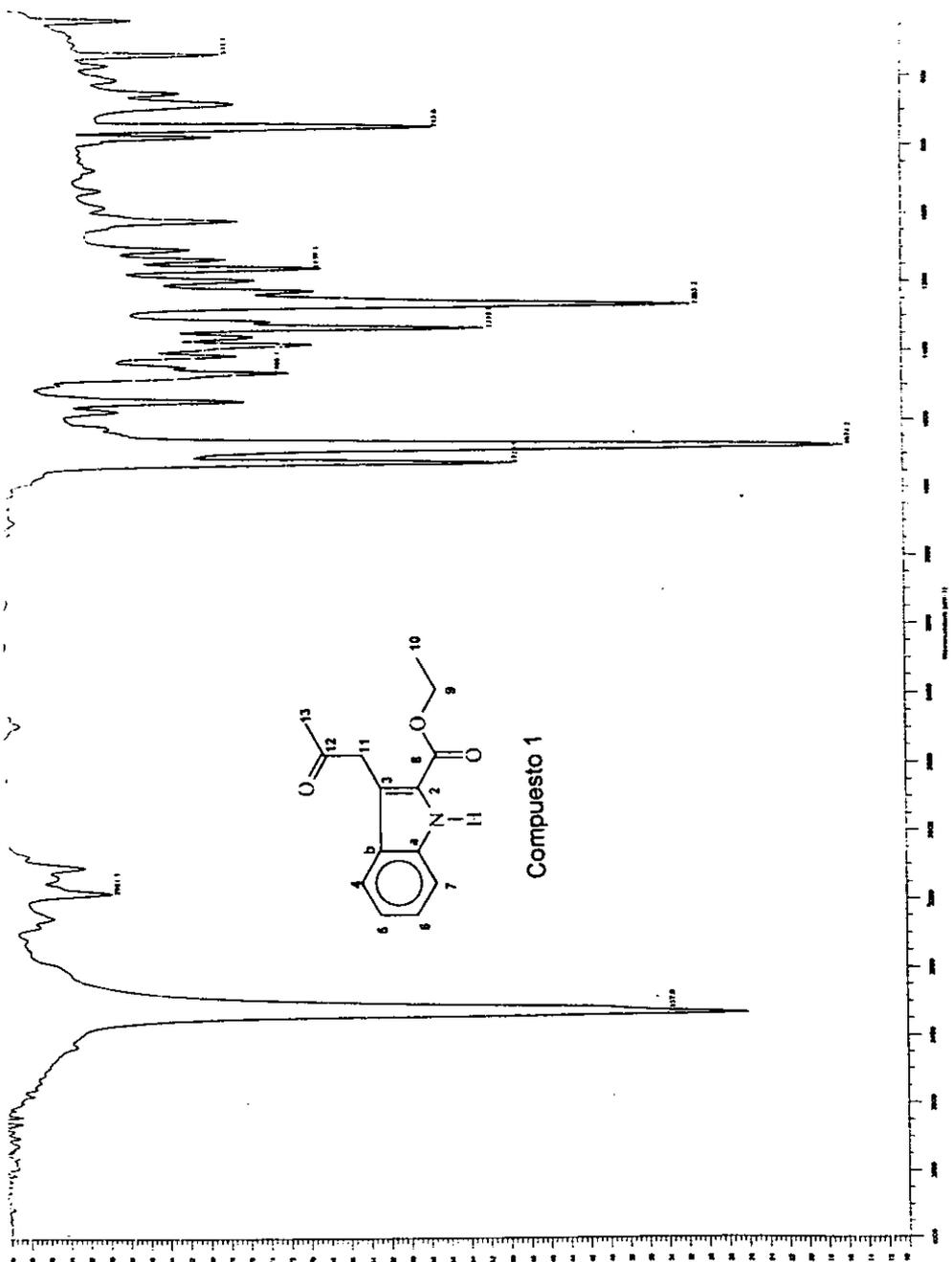
## BIBLIOGRAFIA

1. Loev, B., Goodman, M., Snader, K., Tedeschi, R., Macko, E., *J. Med. Chem.*, 1974, **17**(9), 956.
2. Kito, N., Ohnishi, Y., Kagami, M., Ohno, A., *Chem Letts.*, 1974, 353.
3. Abramovitch, R. A., Sha, J. G., *Advan. Heterocycl. Chem.*, 1996, **6**, 24.
4. Dalton, D.R. *The Alkaloids: the Fundamental Chemistry*, 1979, Marcel Dekker, New York.
5. Cordell, G.A., *Introduction to Alkaloids*, 1981, Wiley-Interscience, New York.
6. Order, R. B. v., Lindwall, H. G., *Chem. Rev.*, 1942, **30**, 69.
7. Roberts, J. D. *Química Orgánica de Metano a Macromoléculas*, 1974, Fondo Educativo Interamericano, U.S:A. p. 744
8. Kasahara, A., Izumi, T., Xiao-ping, L., *Chem. Ind.*, 1988, **2**, 50.
9. Leimgruber, W., Batcho, A. D., *Abstracts of Papers*, Third International Congress of Heterocyclic Chemistry, Tohoku University, Sendai, Japan, 1971
10. Kawase, M., Sinhababu., A. K., Borchardt, R. T. *J. Heterocyclic Chem.*, 1987, **24**, 1499.
11. Seto, T., Imanari, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1994, **67**, 3139.
12. Snyder, J. *Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 4622.
13. Afxantidis, J. *Mol. Catal.*, 1996, **49**.
14. Latham, *Chem. Commun.*, 1996, 2253.
15. Izumi, T., Sugano, M., Konno, T., *J. Heterocyclic Chem.*, 1992, **29**, 889.
16. Kondo, Y., Kojima, S., sakamoto, T., *Heterocycles*, 1996, **43**(12), 2741.
17. Aoyagi, Y., Mizusaki, T., Ohta, A., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 1230.
18. Dalla Croce, p., Ferraccioli, R., La Rosa, C., *Heterocycles*, 1996, **43**(11), 2397.
19. Afxantidis, J., Bouchry, N., Aune, J. P., *J. Mol. Catal.*, 1994, **87**, 203.
20. Kaneko, C., Fujih, H. Kawai, S., Yamamoto, A., Hashiba, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28** (4), 1157.
21. Topolski, M., *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5588.
22. Tollari, S., Cenni, S., Crotti, C., Gianella, E., *J. Mol. Catal.*, 1994, **87**, 203.
23. Walker, G. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **77**, 3844.

24. Hayashi, H., Kurokawa, K., Hosokawa, W., Tanaka, T., Okazaki, T., *J. Of Catalysis*, 1980, **66**, 49.
25. Galat, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1280.
26. Strain, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 269.
27. Paquette L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1986, W.A. Benjamin, New York., p. 401.
28. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, University of Michigan, 1952, p.4.
29. Manske, R. H. F., Perkin, W. H. Jr. Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, 1927, 1.
30. Roberts, Turner, *J. Chem. Soc.*, 1927, 3510.
31. Knoevenagel, *Ber.*, 1923, **56**, 2414.
32. Manske, R. F. H., Leger, F., Gallagher, G., *Can. J. Research*, 1941 **19B**, 318.
33. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1813.
34. Roberts, E., Turner, E., *J. Chem. Soc.*, 1927, **129**, 1832.
35. Fehnel, E. A., Deyrup, J. A., Davidson, M. B., *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1996.
36. Cho, Y. S., Gong, L., Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7290.
37. Calaway, P. K., Henze, H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 2732.
38. Kadin, S. B., Lamphere, C. H., *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4999.
39. Hamada, Y., Sugivra, M., Hirota, M., *Tetrahedron Letters*, 1981, **22**(30), 2893.
40. Meth-Cohn, O., Narine, B., Tarnowski, B., *J.C.S. Perkin Y*, 1981, **1**, 1537.
41. Akazome, M., Kondo, T., Watanabe, Y., *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3375.
42. a) P. J. Wepplo, Eur. Pat. Appl. EP 95, 104, US Appl. 381,817; US, 4,474,692;  
b) D.R. Maulding, R. F. Jr. Doehner, Pat US, 4,459,408, Appl. 381,813; Pat US 4,656,283 US Appl. 381,815 mayo 1982; Pat US, 4,925,944, Appl. 326,846 marzo 1989; Pat US 4,910,327 Appl. 329,736 marzo 1989.
43. Pat Ger Offen, DE 3,412,292 Appl. 1984; Pat Rom RO, 89,707 Jun 1986, Appl 114,269 abril 1984.
44. Hudkins, R. L., Diebold, J. L., Marsh, F. D., *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6218.
45. Hamel, P., Girard, Y., Atkinsn, J. G., *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 2694.
46. Nagarathnam, D., *J. Het. Chem.*, 1992, **29**, 1371.
47. Snyder, H. R., Smith, C. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 2452.

48. Kissman, H. M., Farnsworth, D. W., Witkop, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3948
49. Woodcock, *J. Chem. Soc.*, 1957, 685.
50. Quraishi, *J. Indian. Chem. Soc.*, 1989, 390.

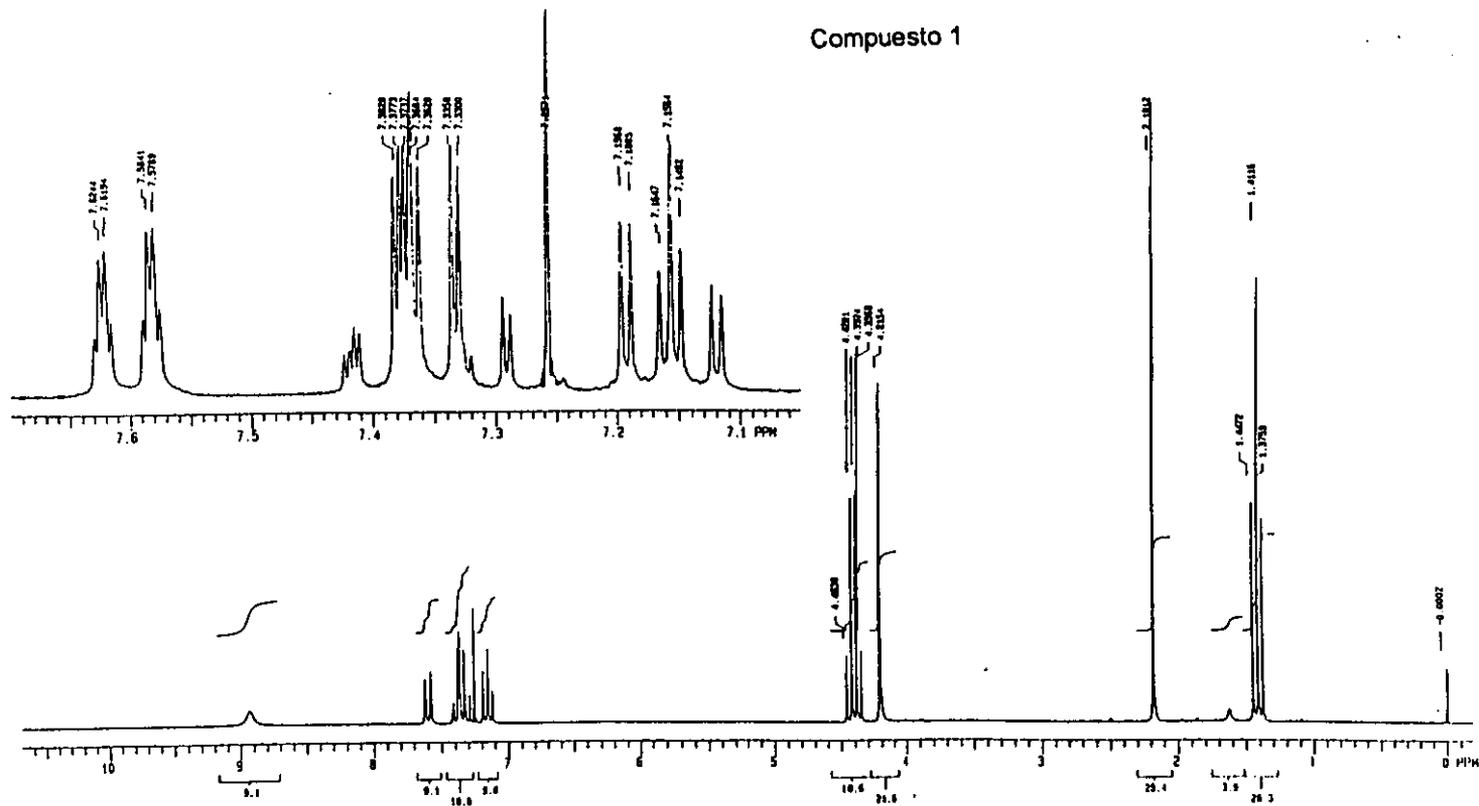
# APENDICE



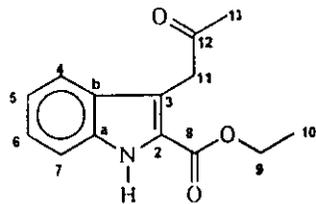
Compuesto 1

Espectro #1. Infrarrojo

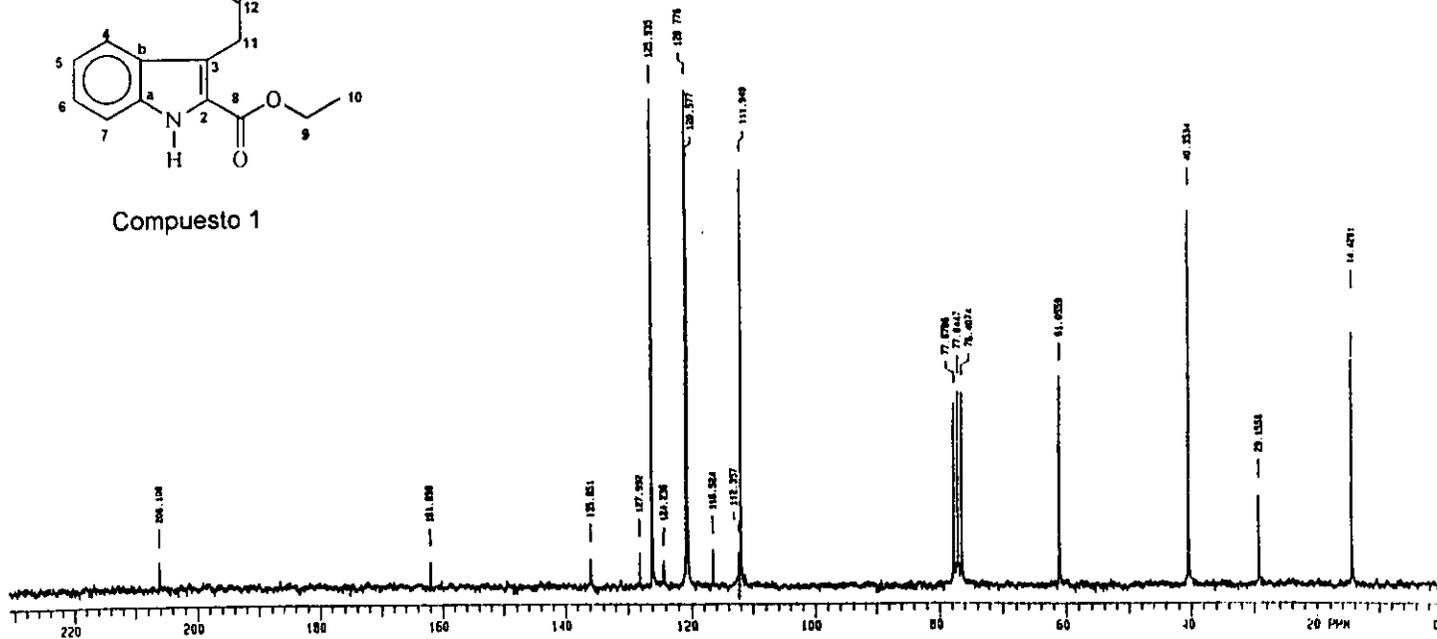
Compuesto 1



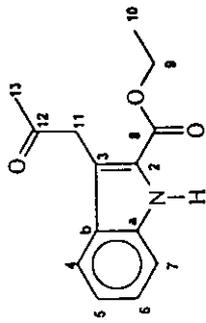
Espectro #2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno



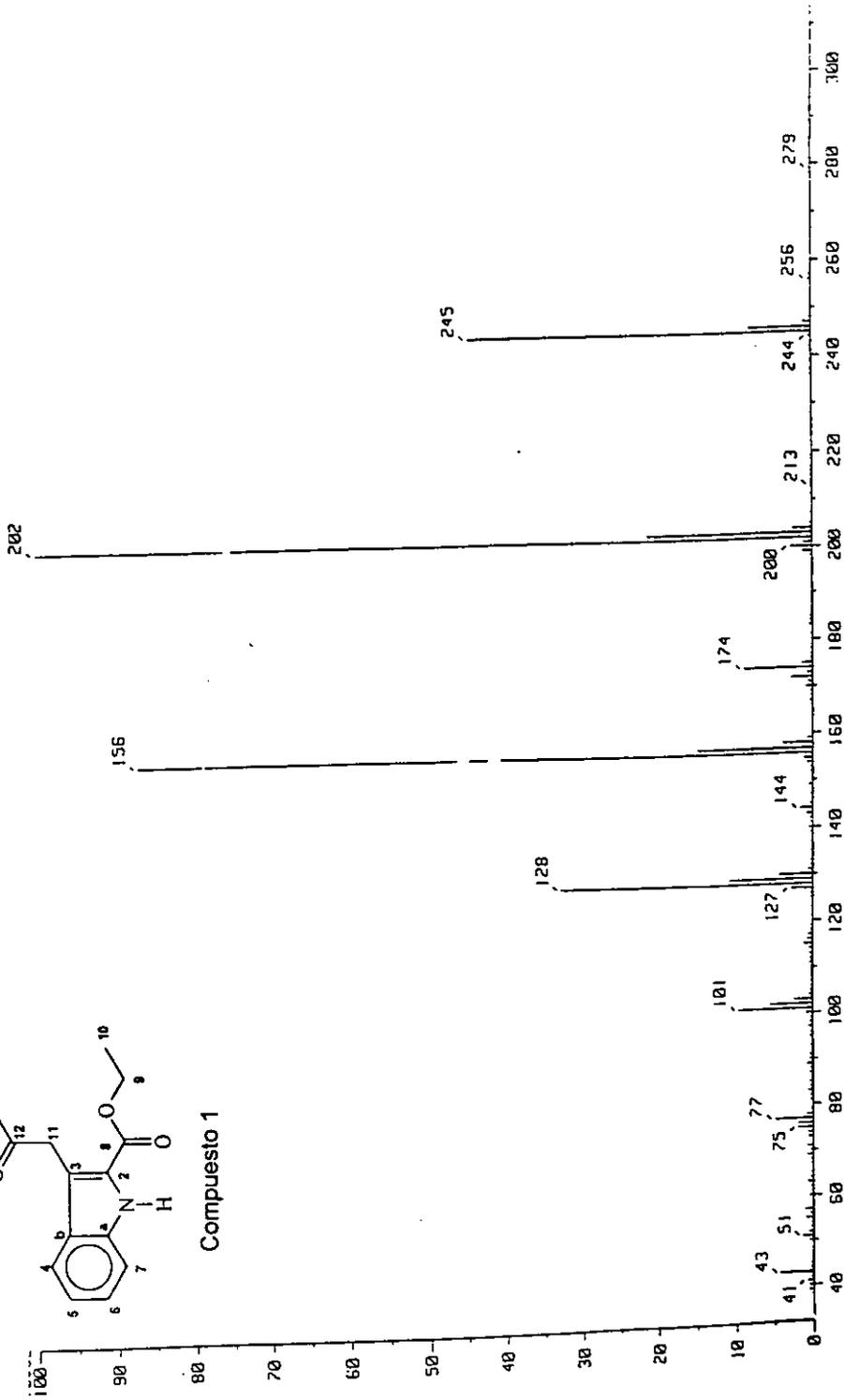
Compuesto 1



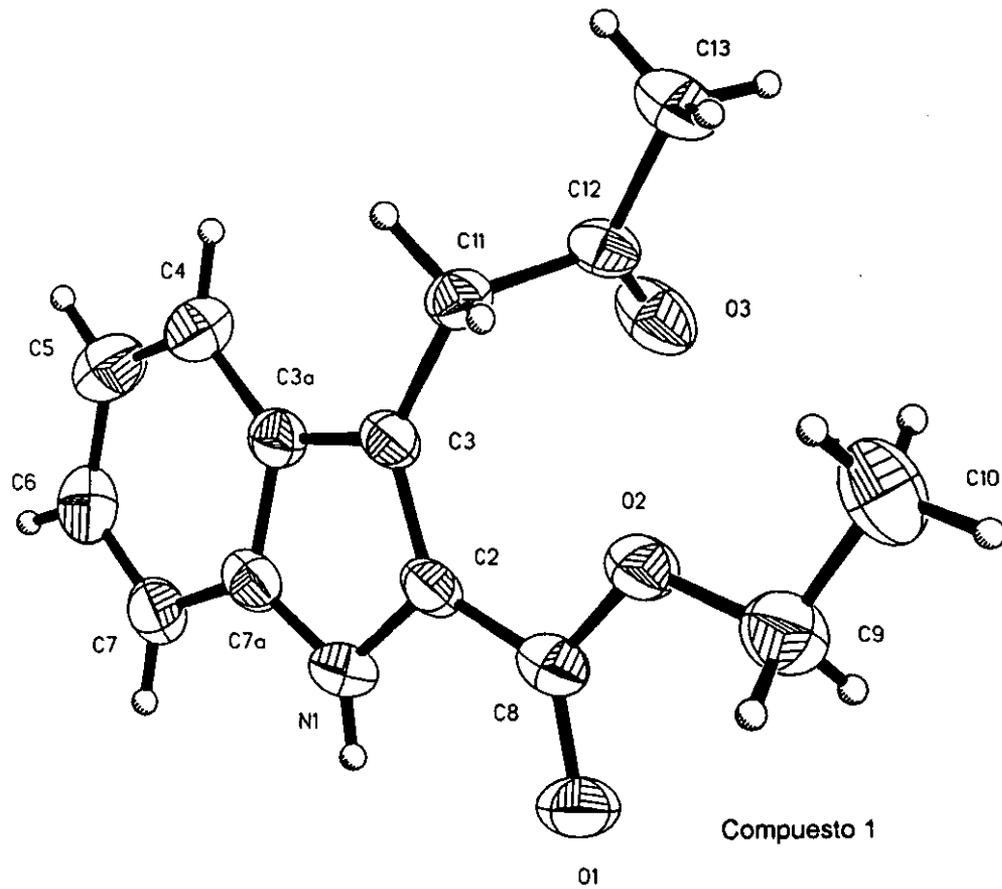
Espectro #3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.



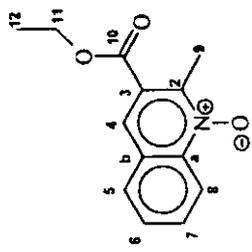
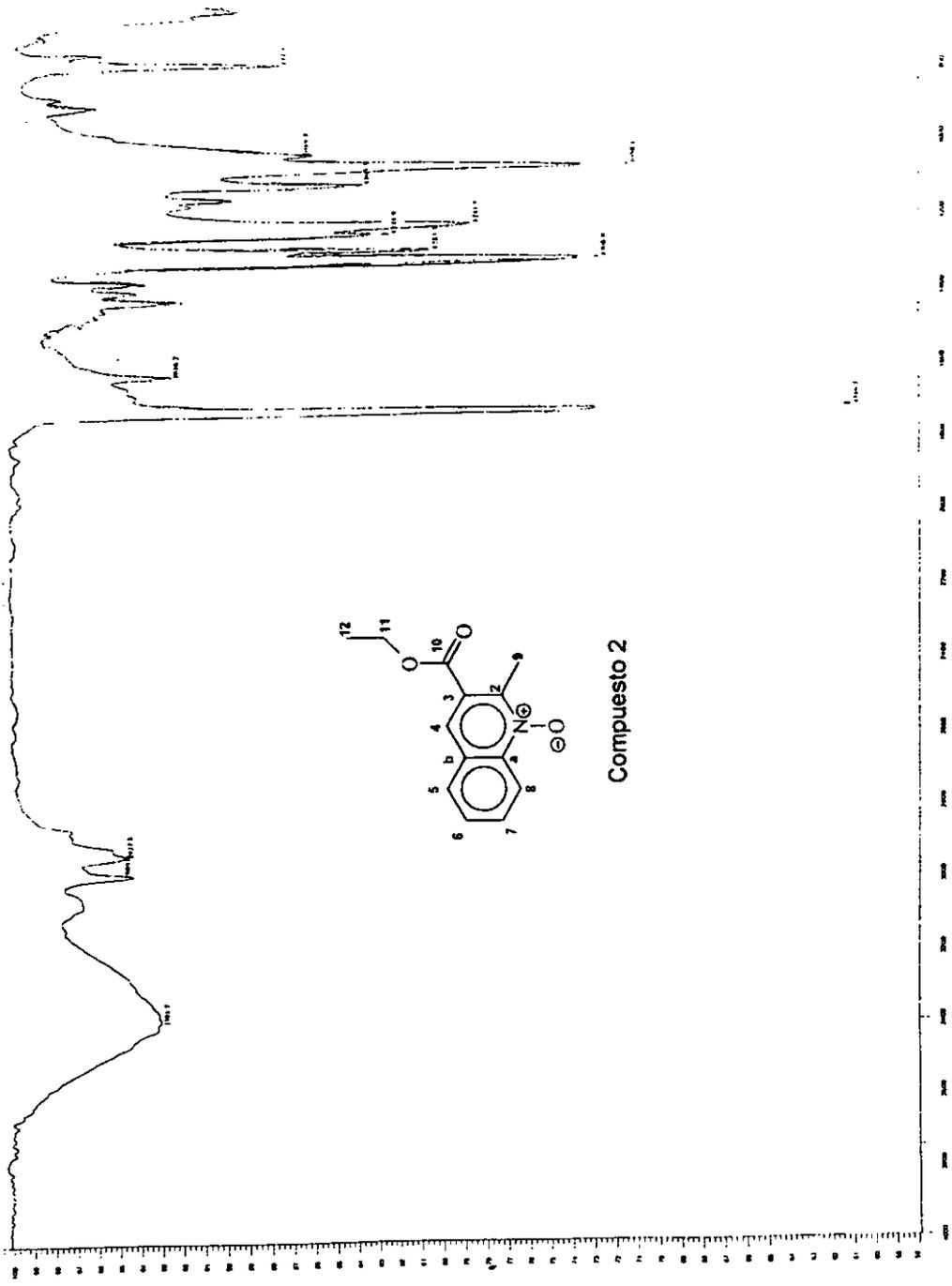
Compuesto 1



Espectro #4. Espectrometría de Masas

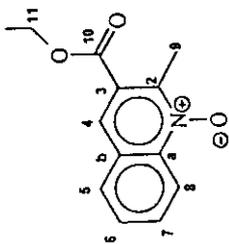


Difractograma 1

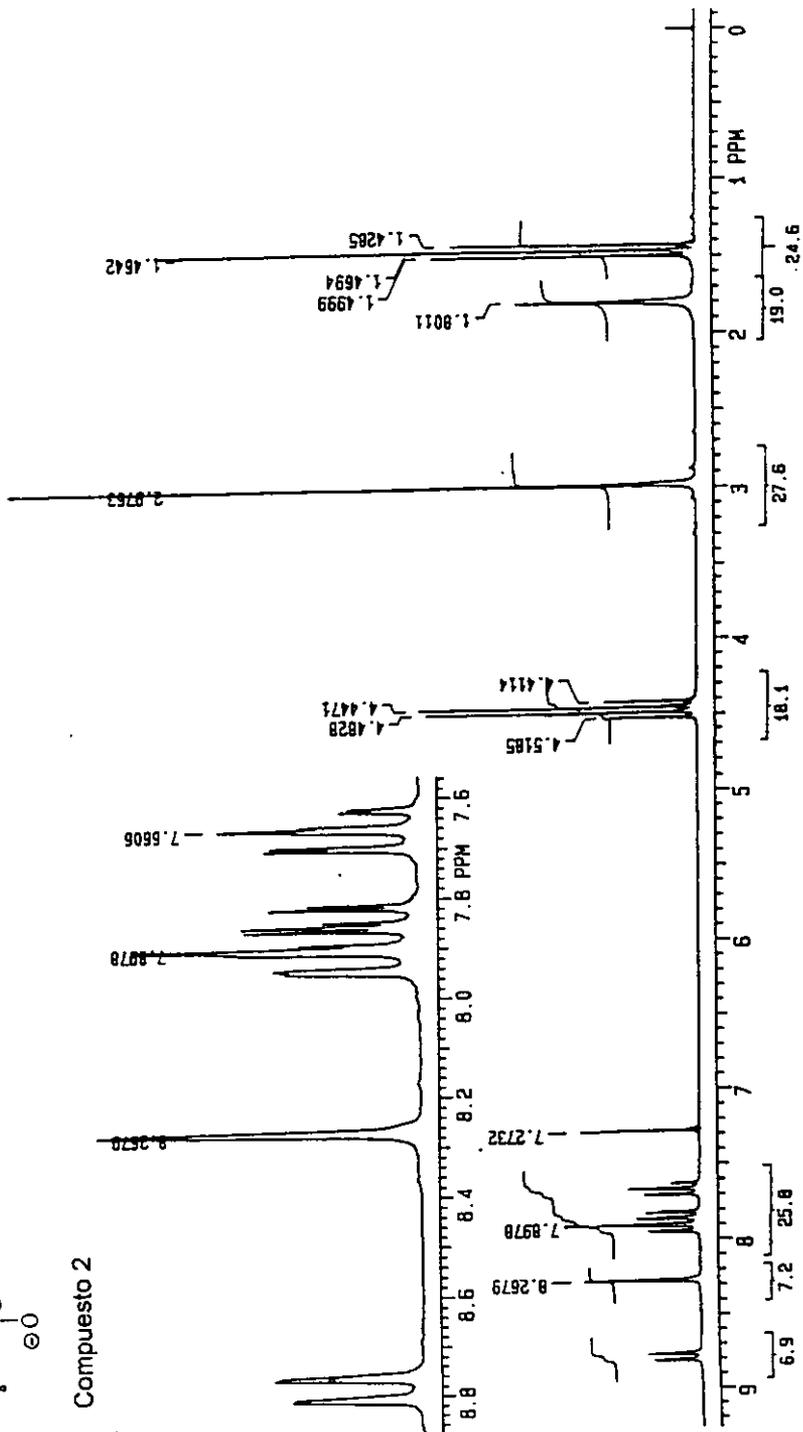


Compuesto 2

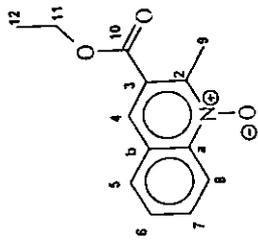
Espectro #5. Infrarrojo



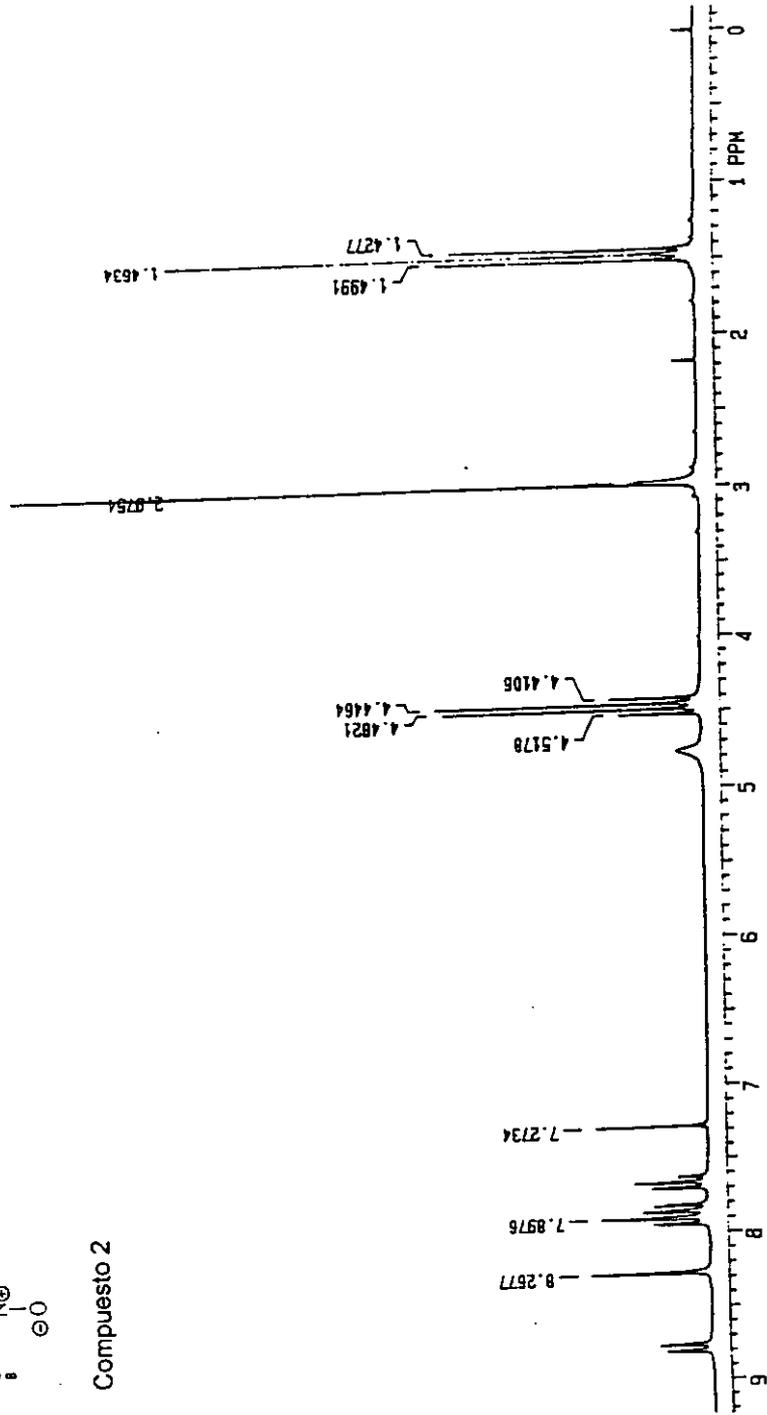
Compuesto 2



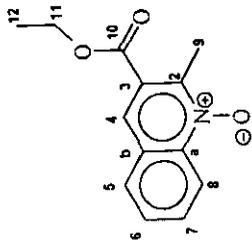
Espectro #6. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno



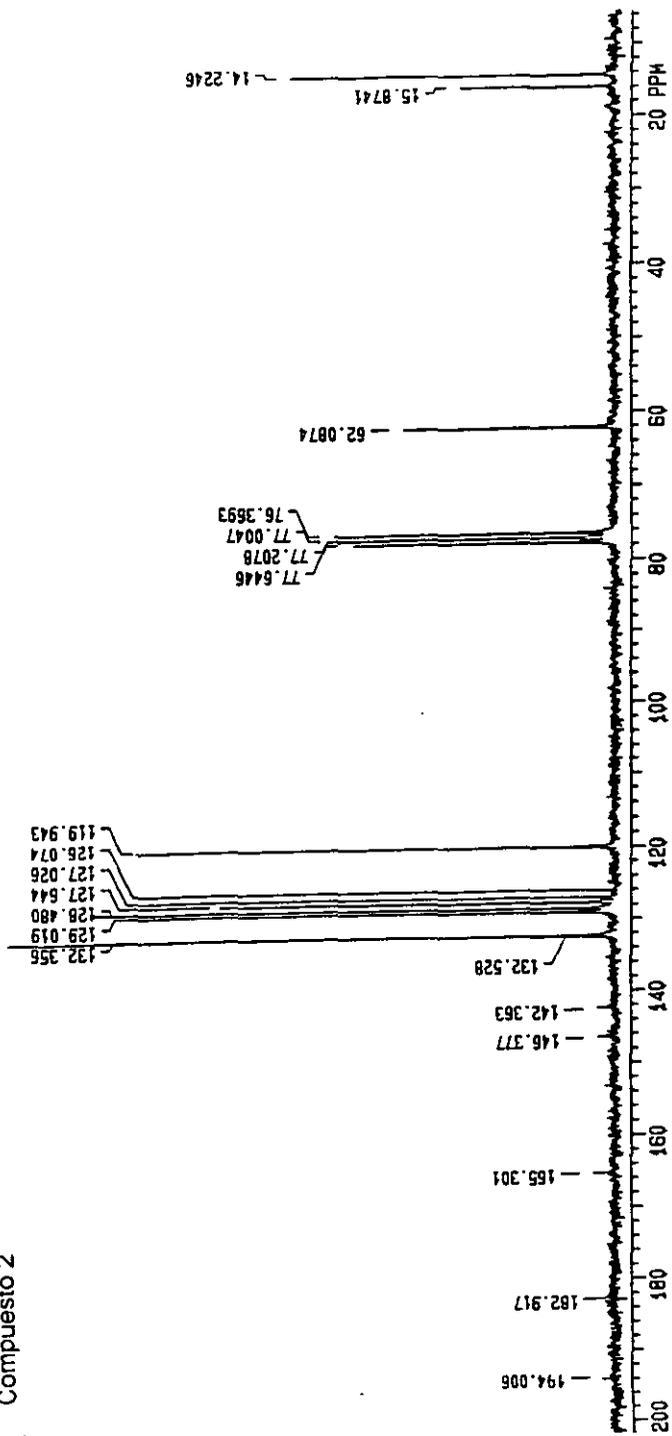
Compuesto 2



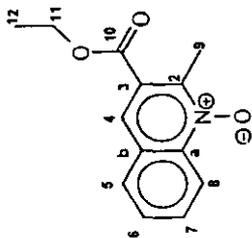
Espectro #6. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno con D<sub>2</sub>O



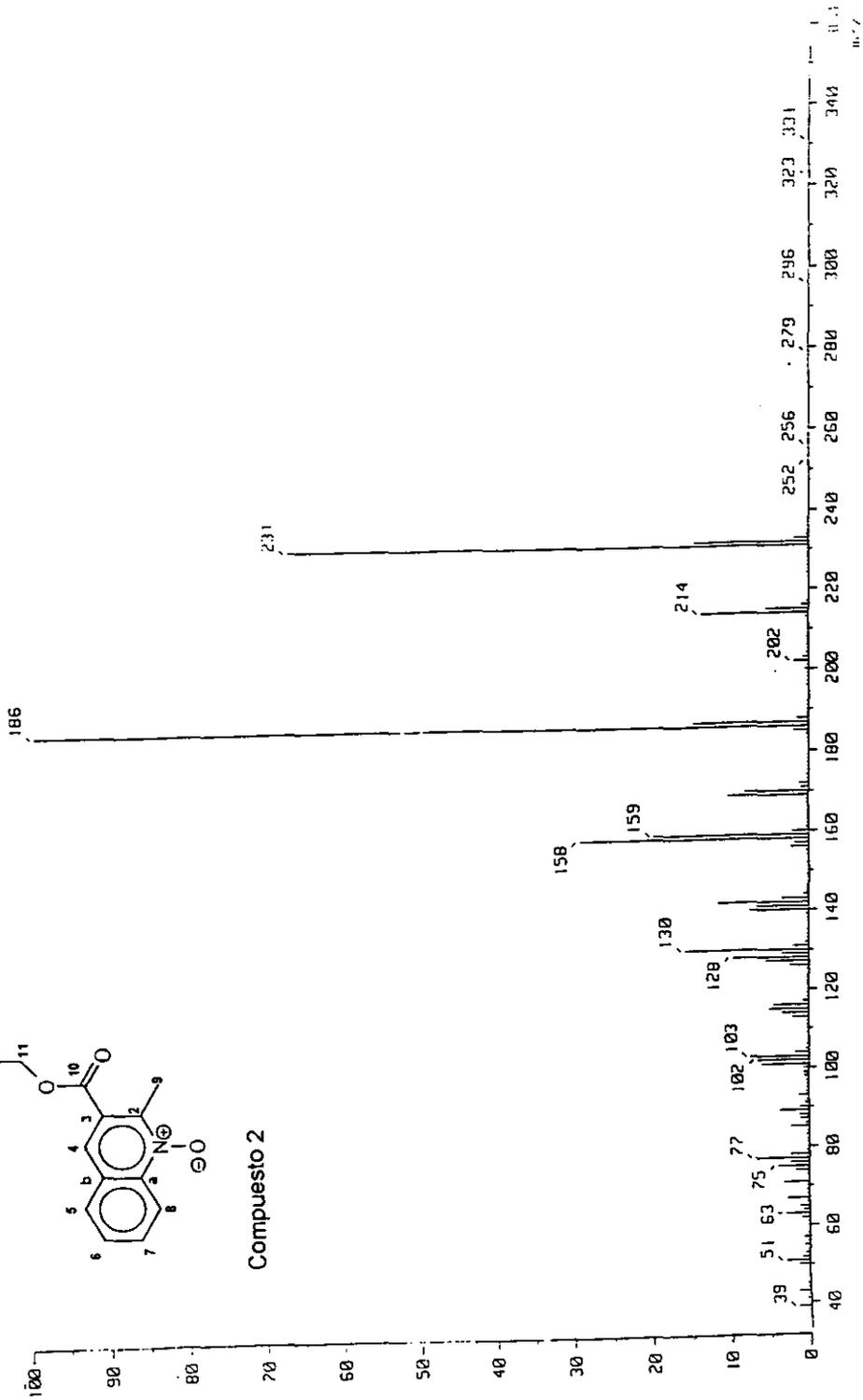
Compuesto 2



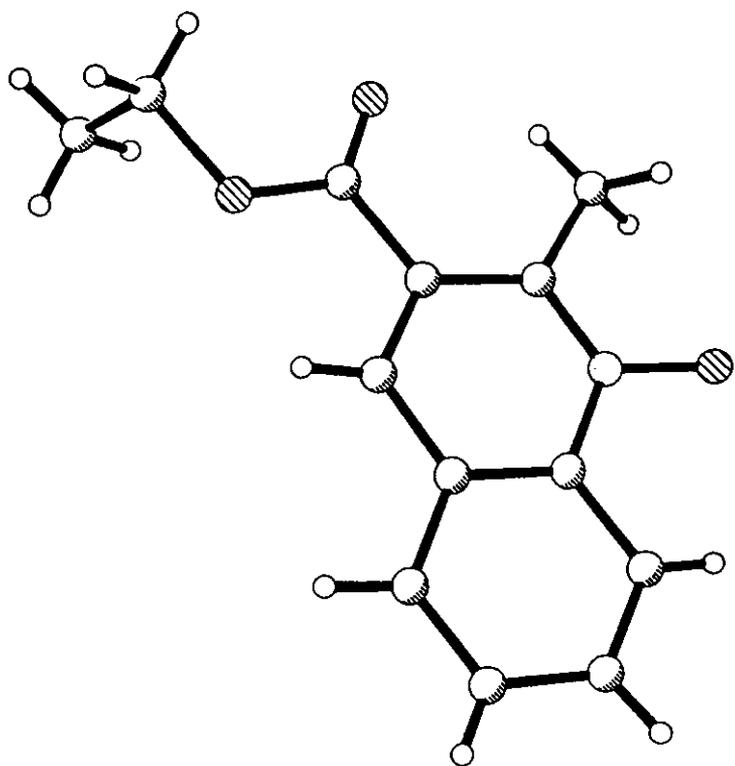
Espectro #7. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.



Compuesto 2



Espectro #8. Espectrometría de Masas

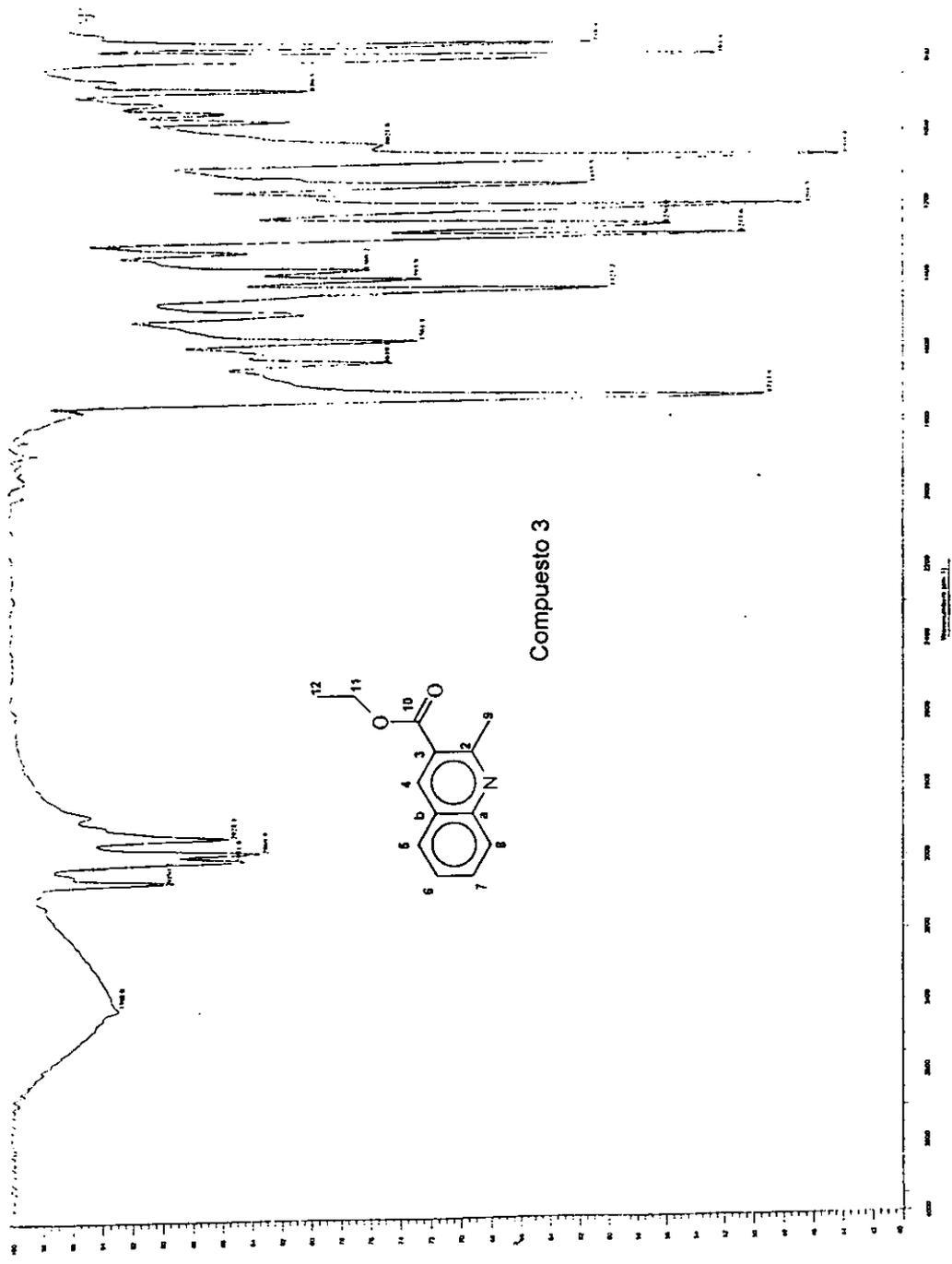
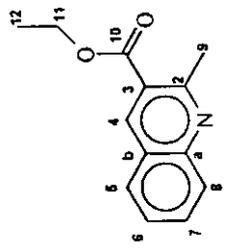


Compuesto 2



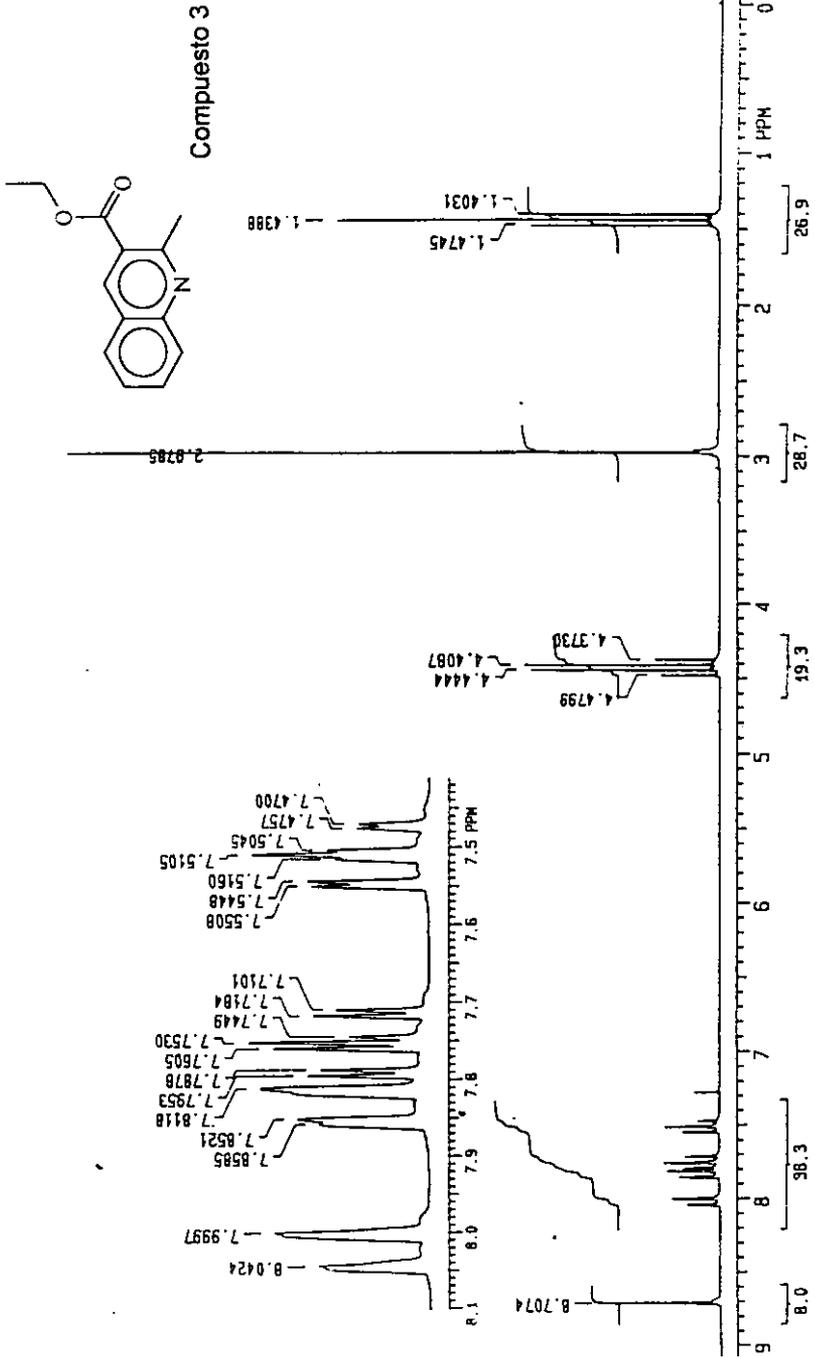
Difractograma 2

Compuesto 3

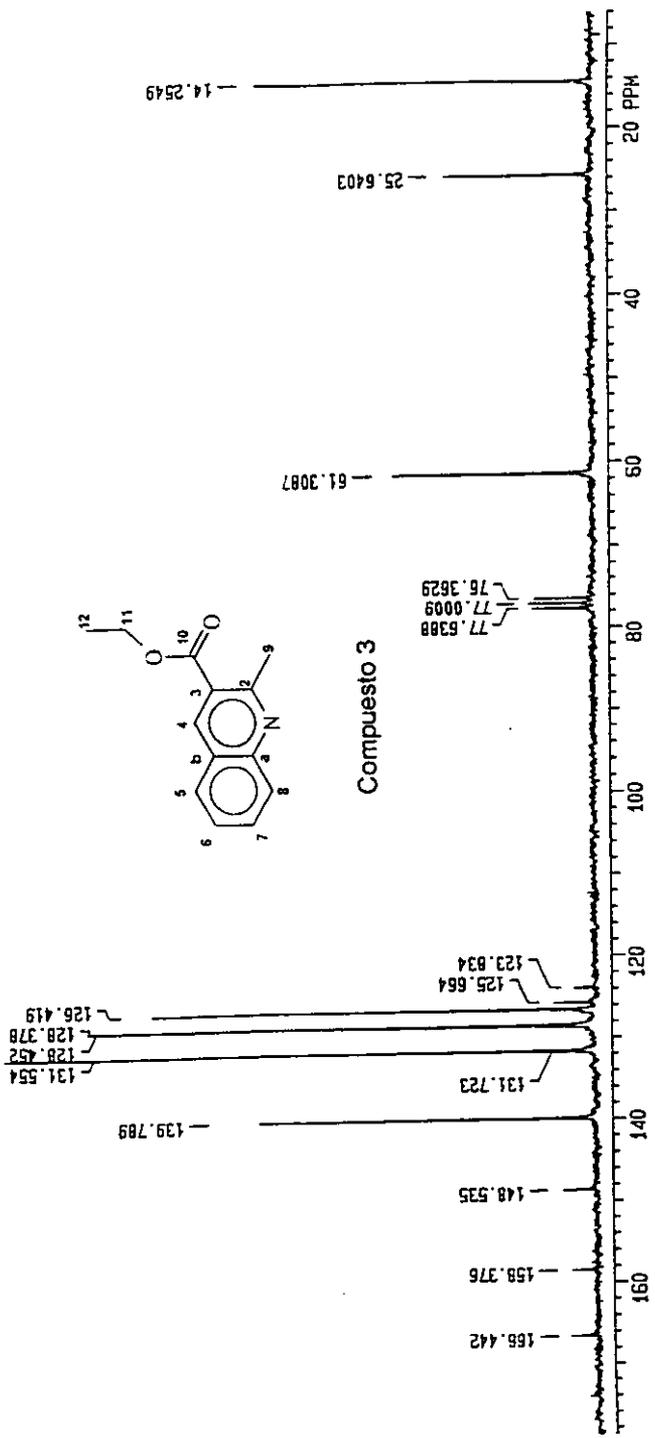


Espectro #9. Infrarrojo

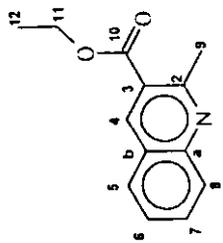
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



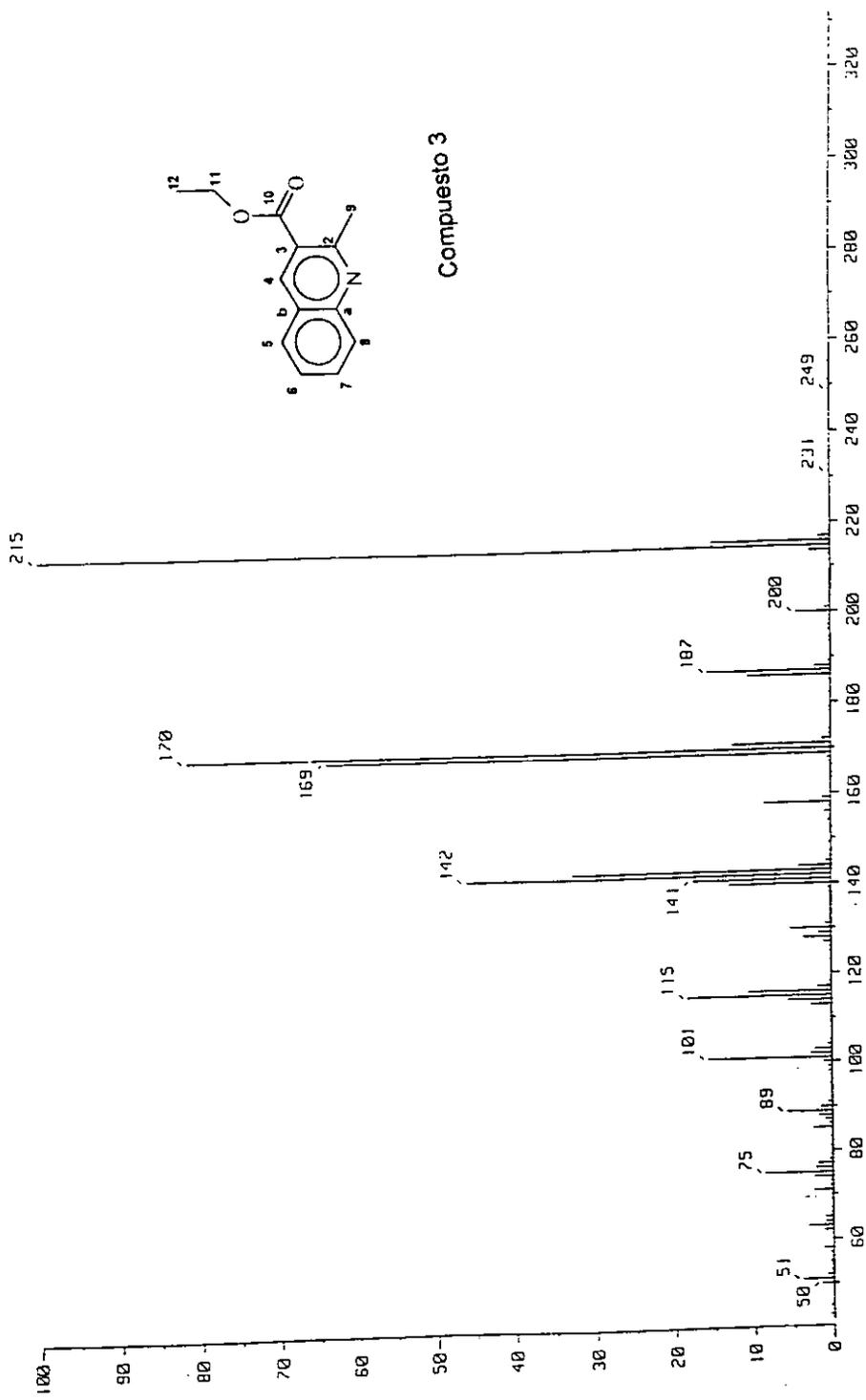
Espectro #10. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.



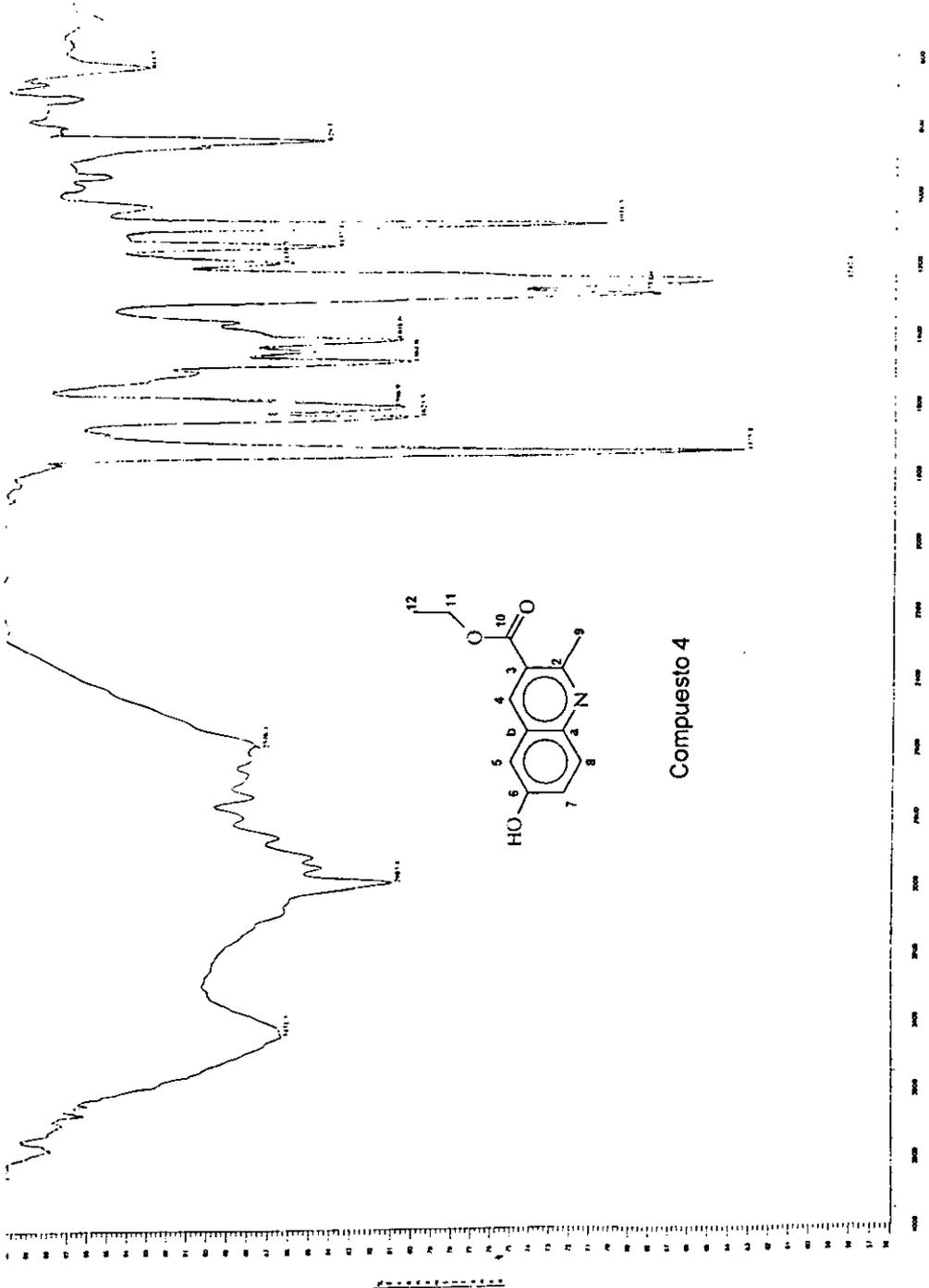
Espectro #11. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.



Compuesto 3

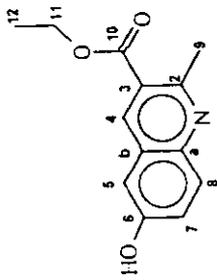


Espectro #12. Espectrometría de Masas

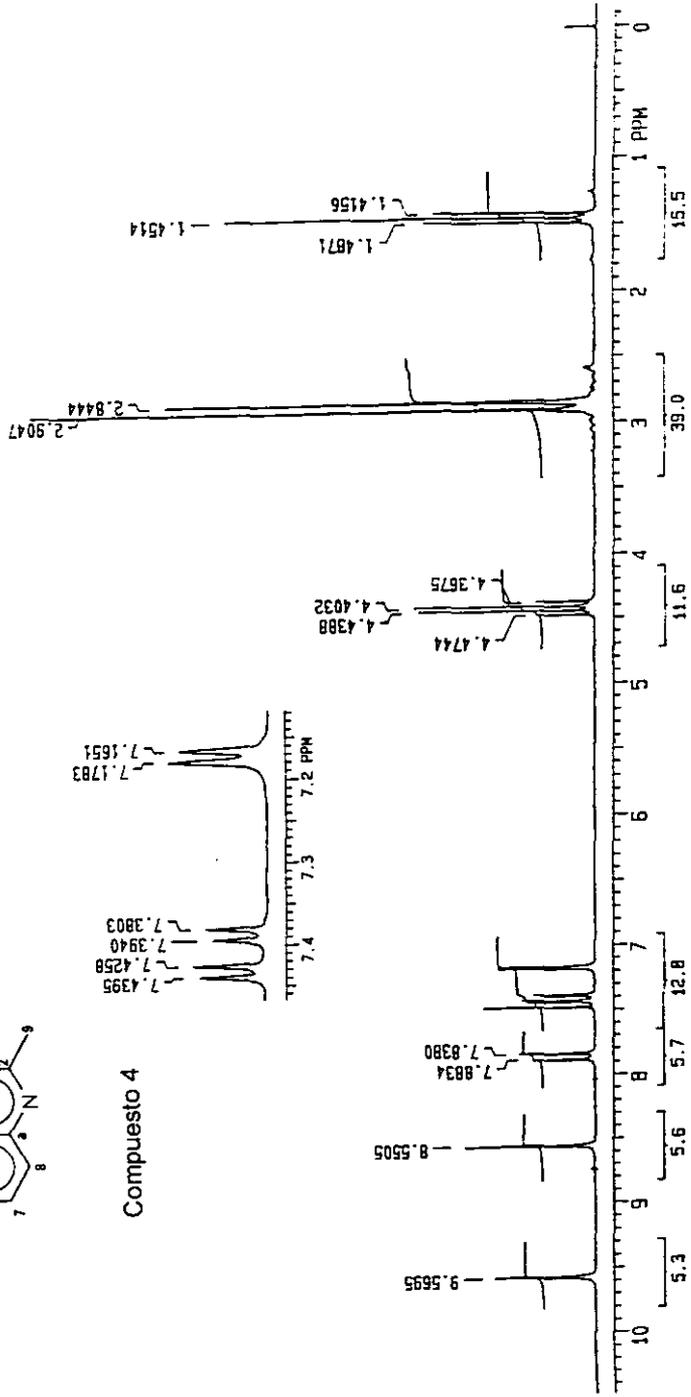


Compuesto 4

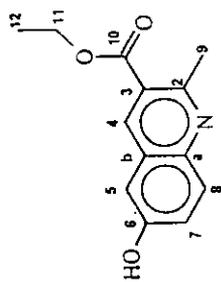
Espectro #13. Infrarrojo



Compuesto 4

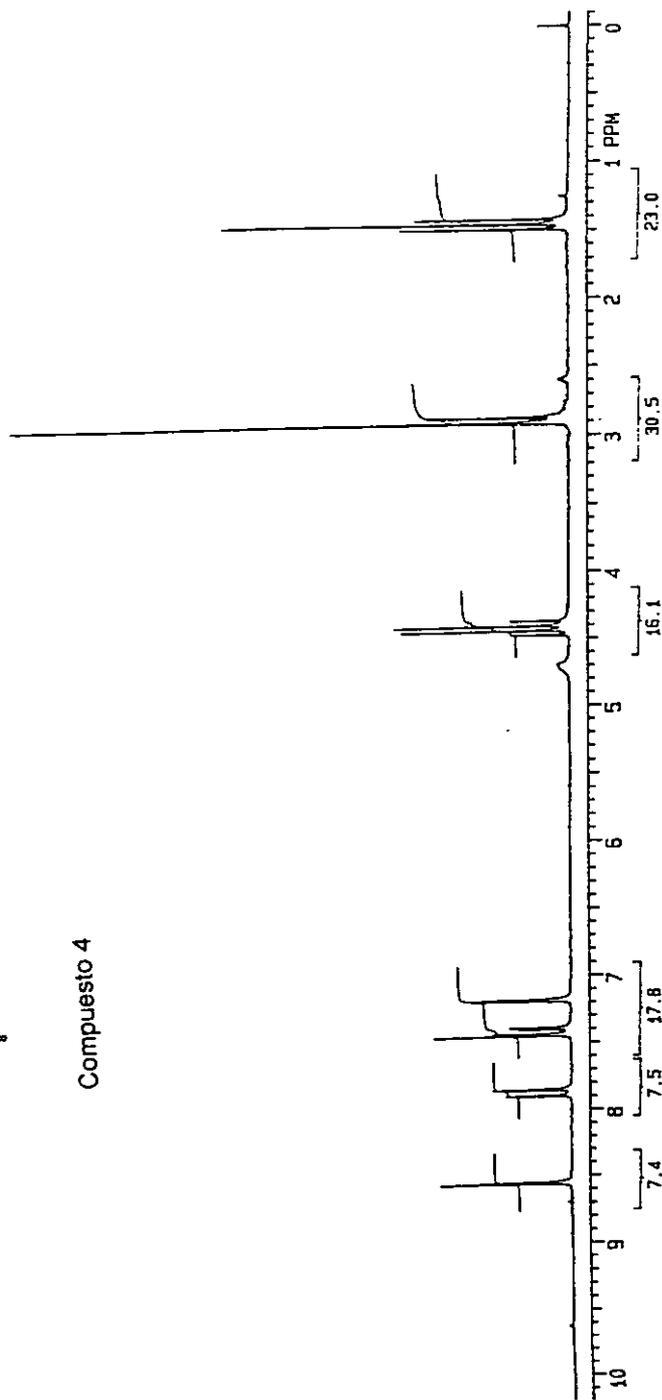


Espectro #14. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

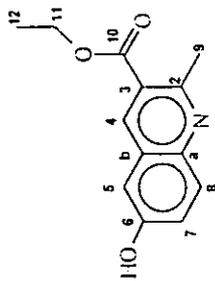


4020

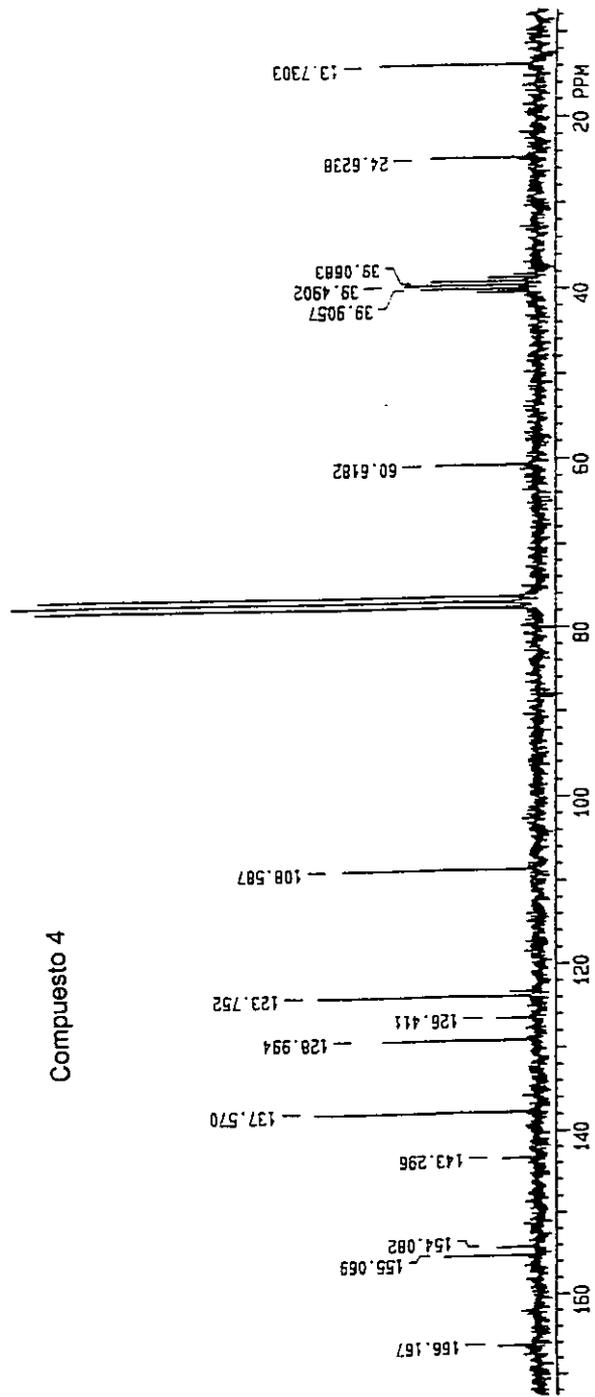
Compuesto 4



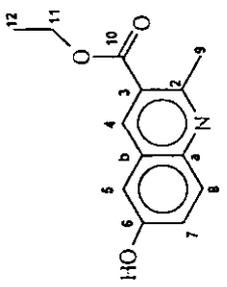
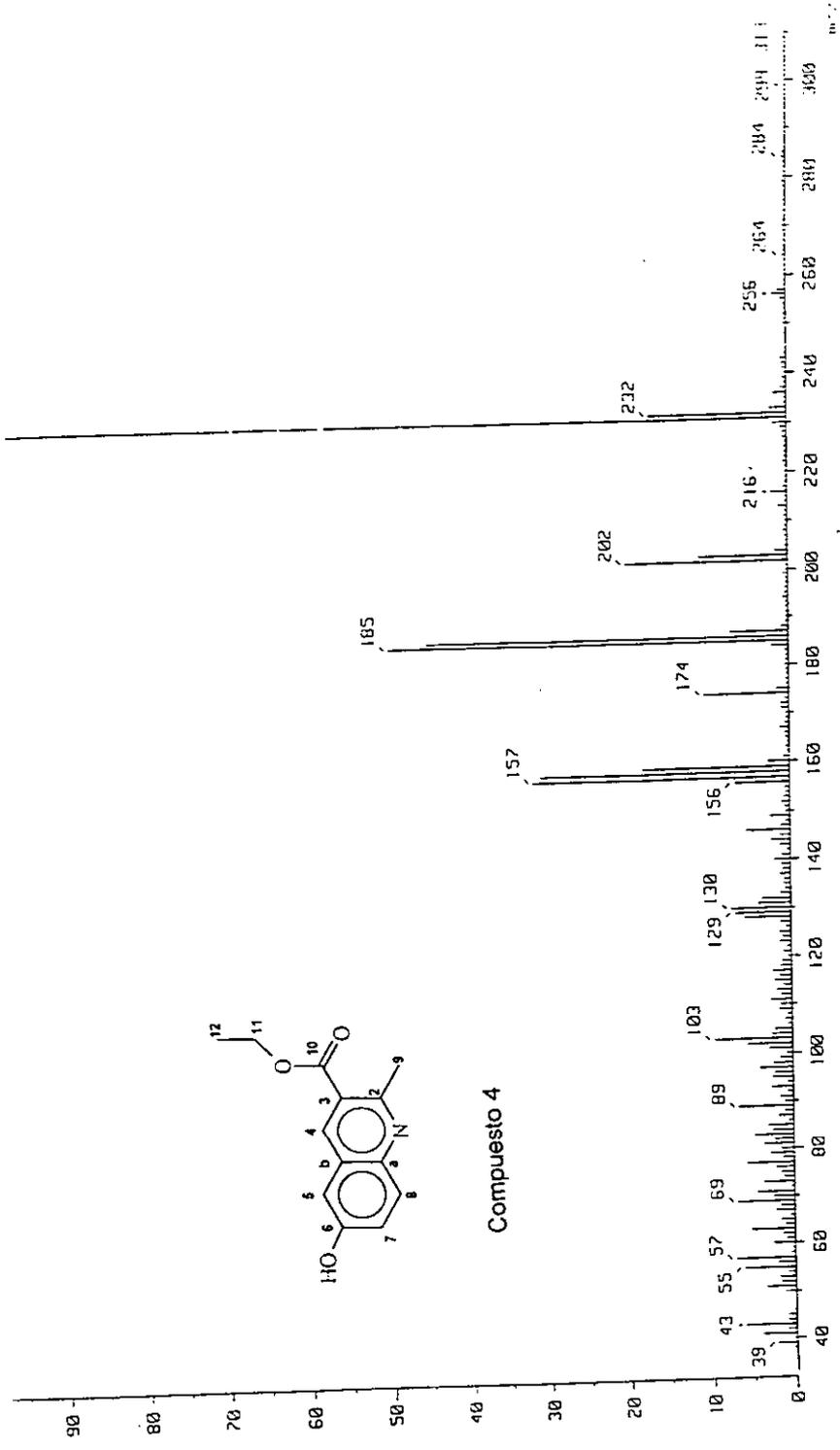
Espectro #14. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno con  $\text{D}_2\text{O}$



Compuesto 4



Espectro #15. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13



Compuesto 4

Espectro #16. Espectrometría de Masas

## LISTA DE ACRONIMOS

ACRONIMO	SIGNIFICADO
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF	Dimetil formamida
$\text{D}_2\text{O}$	Agua deuterada
EM	Espectrometría de masas
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
MAI	Ionización metal-asistida
MesBr	Bromuro de mesitilo
NAD	Dinucleótido nicotinamida adenina
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetra(trifenilfosfina)paladio
Ph	Fenilo
PPA	Acido pirofosfórico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TMS	Tetrametilsilano
Tos	Tosyl chloride
TPM	Tripiperidino metano