

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

Síntesis de piridinas a partir de cianocompuestos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alberto, Sánchez Álvarez-Insúa

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

T1 547
SAU
FACULTAD DE CIENCIAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322349048

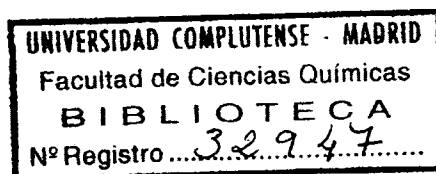
SINTESIS DE PIRIDINAS
A PARTIR DE CIANOCOMPUESTOS

MEMORIA

que para optar al Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

presenta

ALBERTO SANCHEZ ALVAREZ-INSUA



Madrid, enero de 1970

Este trabajo ha sido realizado en los laboratorios de la Catedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de Madrid. Quiero expresar mi agradecimiento a su titular el Prof. Lora-Tamayo por sus consejos e interés en el desarrollo del trabajo. Al Prof. Soto Cámara que día a día puso todo su afecto en la dirección de este trabajo mi total agradecimiento y gratitud por la formación científica y humana que supo transmitirme.

Igualmente, mi agradecimiento al Dr. Calderón por la realización de los microanálisis y al Dr. Rico por la realización e interpretación de los espectros de R.M.N. y a la Fundación Conde de Cartagena y a la Comisaría - de Protección Escolar que me distinguieron con una de sus becas.

A todos ellos que de una forma u otra, contribuyeron a la realización de este trabajo y a todos los profesores y compañeros de la Catedra de Química Orgánica dedico de corazón estas páginas.

INDICE

=====

	<u>Páginas</u>
<u>INTRODUCCION</u>	2
<u>ANTECEDENTES</u>	8
A) Reacción de Ritter	10
B) Reacciones en las que intervienen sales de nitrilio	13
C) Ciclaciones de α , ω , dinitrilos	17
<u>EXPOSICION DEL TRABAJO. RESULTADOS</u>	30
A) Ensayos con cianhidrinas y malononitrilo	30
B) Ensayos con alcóxialquilidenmalononitrilos y malononitrilo	37
C) Ensayos con aldehidos y malononitrilo	38
D) Ensayos con malononitrilo y derivados gem trihalogenados	61
E) Reacciones empleando acetonitrilos negati vamente sustituidos	68
1) Con nitroacetonitrilo.....	69
2) Con cianuro de bencilo	70
3) Con cianoacetato de etilo	81
<u>ESPECTROS</u>	87

PARTE EXPERIMENTAL	113
1 Ensayos con malononitrilo	115
1.1 Síntesis del etoximetilenmalononitrilo	115
1.2 Síntesis del etoxietilidenmalononitrilo	115
1.3 Síntesis del bencilidenmalononitrilo	115
1.4 Síntesis de piridinas	116
A) Reacción de malononitrilo con cianhi drinas	116
B) Reacción de aldehidos y malononitrilo...	116
C) Reacción de derivados gem-trihaloge- nados y malononitrilo	117
D) Reacción entre alquilidenmalononitrilos y malononitrilo	117
E) Reacción entre alcoxialquilidenmalono nitrilo y malononitrilo	118
Tabla X 2-amino-3,5-diciano-6-etoxipiridinas a partir de malononitrilo	119
Tabla XI 2-amino-3,5-diciano-6-etoxipiridinas. Análisis, Espectros I.R. y U.V.	121
Tabla XII 2-amino-3,5-diciano-6-etoxipiridinas. Espectros de R.M.N	123
Tabla XIII 2-amino-6-alcoxi-3,5-dicianopiridinas a partir de malononitrilo	126

Tabla XIV	2-amino-6-alcoxi-3,5-dicianopiridinas.	
	Análisis. Espectros IR y UV	127
1.5	Reacción del 3-indenaldehído con malono nitrilo	128
1.6	Reacción del 2-aminobenzaldehído con malononitrilo	128
1.7	Reacción del 4-aminobenzaldehído con malononitrilo	129
2.	Ensayos con nitroacetónitrilo	129
2.1	Síntesis del nitroacetónitrilo	129
2.2	Reacción del nitroacetónitrilo con lactonitrilo	130
2.3	Reacción del nitroacetónitrilo con aldehídos	131
3.	Ensayos con cianuro de bencilo	131
3.1	Obtención del cianuro de bencilo	131
3.2	Condensación del cianuro de bencilo con ortoformiato de etilo	133
3.3	Obtención del α -fenilacetilacetonitrilo	134
3.4	Obtención del diazometano	134
3.5	Reacción del diazometano con α -fenil- acetilacetonitrilo	139
3.6	Reacción del α -fenilacetilacetonitri lo con sulfato de metilo	140

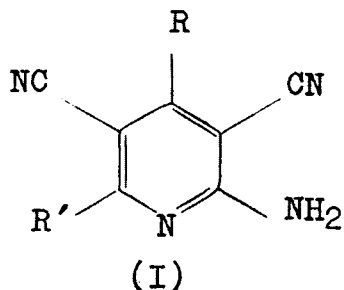
3.7	Condensación del metoxietilidencianu ro de bencilo con cianuro de bencilo.....	141
4	Ensayos con ciano acetato de etilo	143
4.1	Reacción entre el cianoacetato de etilo y el lactonitrilo	143
4.2	Síntesis del etoximetilencianacetato de etilo	144
4.3	Reacción entre el etoximetilencianace tato de etilo y el cianacetato de etilo..	145
	<u>CONCLUSIONES</u>	149
	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	155

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

La Síntesis de heterociclos a partir de cianocompuestos constituye en la actualidad una interesante dirección de trabajo. La variedad de compuestos que pueden obtenerse es prácticamente ilimitada según sea la naturaleza de los nitrilos empleados, y el medio en que la reacción se lleve a efecto.

Así, entre otros muchos compuestos heterociclicos, ha sido descrito la síntesis de diversas piridinas del tipo (I) por ciclación de las sales de metales alcalinos del tetracianopropeno y sus alquil y aril derivados.

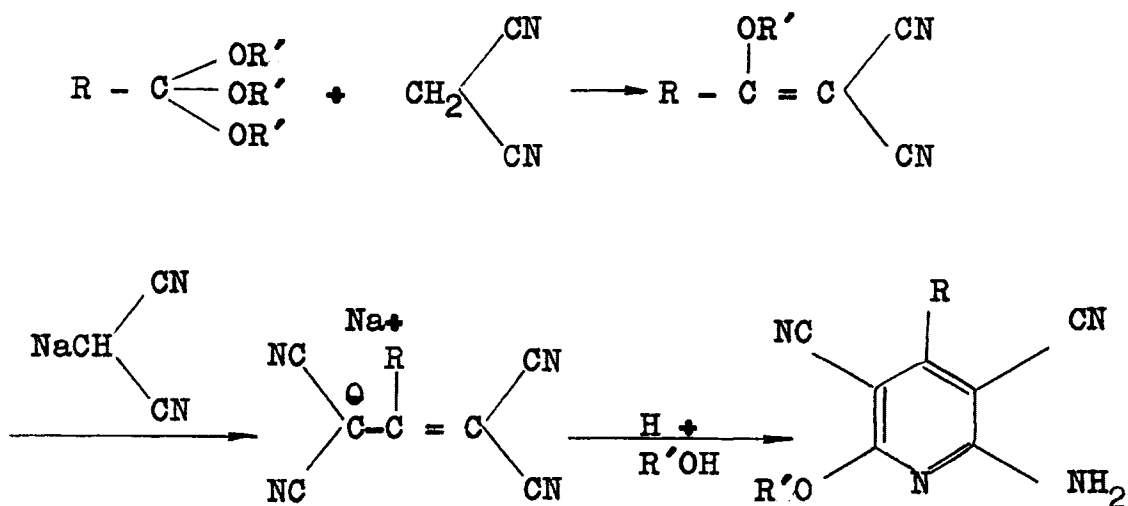


R = H, alquilo, arilo

R' = -OR, -SR, -X

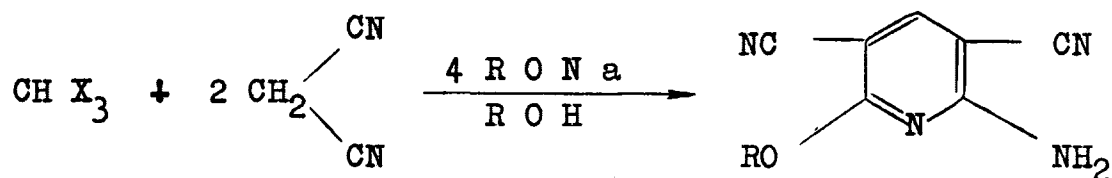
La reacción transcurre generalmente con rendimientos prácticamente cuantitativos siendo en algunos casos innecesario el aislamiento del tetracianopropeno correspondiente, formándose la piridina en el propio medio de reacción. No obstante los dos únicos métodos que hasta el momento están descritos para realizar su obtención - llevan consigo algunas limitaciones.

En el primero se obtiene el tetracianopropeno por condensación de un ortoéster con malononitrilo para formar el alcoxialquilidenmalononitrilo y reacción de éste con el malononitrilo mismo (1)



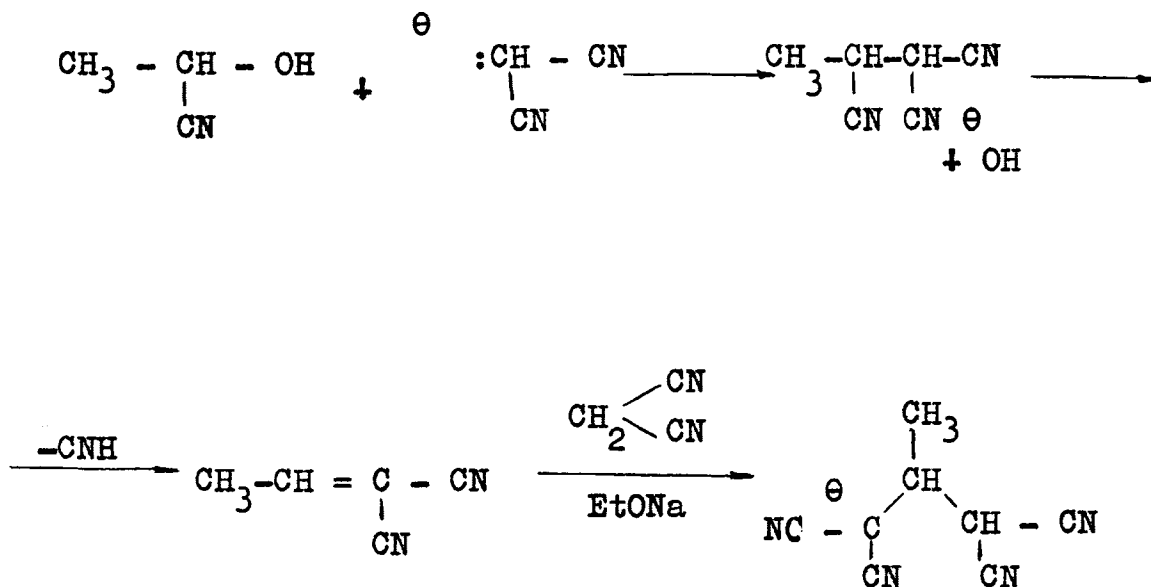
Este método aparte de suponer una reacción en dos pasos hace necesaria la obtención de los correspondientes ortoésteres compuestos no siempre fácilmente asequibles.

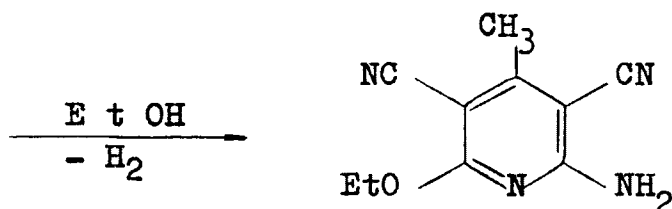
El segundo método supone la condensación de haloformas con malononitrilo en medio alcohol/alcoxido para suministrar directamente la correspondiente piridina (2)



La reacción transcurre con buenos rendimientos pero se vé limitada a piridinas en el que el sustituyente en 4 sea un átomo de hidrógeno.

En un trabajo realizado en nuestros laboratorios (3) se obtuvo una piridina del tipo (I) por reacción en tre el lactonitrilo y el malononitrilo en medio etoxido/ etanol. La reacción fué interpretada de la misma forma que las anteriores aunque en este caso el compuesto in-termedio sería un tetracianopropano.





Con todos estos antecedentes nos propusimos simplificar en lo posible la síntesis de piridinas del tipo señalado, generalizar y poner a punto diferentes métodos de síntesis, estudiar el mecanismo de la reacción y ampliar la síntesis a otros nitrilos distintos del malononitrilo.

El esquema de trabajo quedó pues estructurado así:

1) Estudio de la generalidad de la reacción de cianhidrinas con el malononitrilo tratando también de aumentar el rendimiento en piridina.

2) Dado que la reacción transcurría con formación de un alquilidenmalononitrilo intermedio, sustitución de las cianhidrinas por aldehidos compuestos más fácilmente asequibles, ó bien por alquilidenmalonitrilos previamente obtenidos lo que demostraría además la primera parte del mecanismo.

3) Comprobación de la identidad de las piridinas obtenidas por éstos métodos y las sintetizadas vía tetracianopropeno.

4) Generalización de la reacción de haloformos con malononitrilos a diversos derivados gem-trihalogenados.

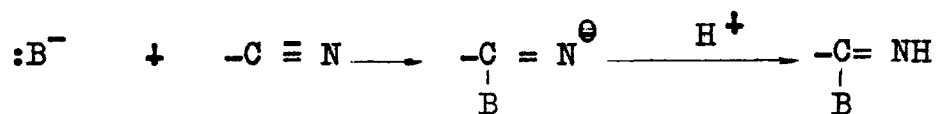
5) Dado que sólo dos de los grupos -CN intervienen en la ciclación quedando los otros dos inalterados, sustitución del malononitrilo por nitrilos del tipo $R-CH_2-CN$ en los que R sea un atractor de electrones (nitro, fenilo, etoxicarbonilo, etc.).

II: ANTECEDENTES

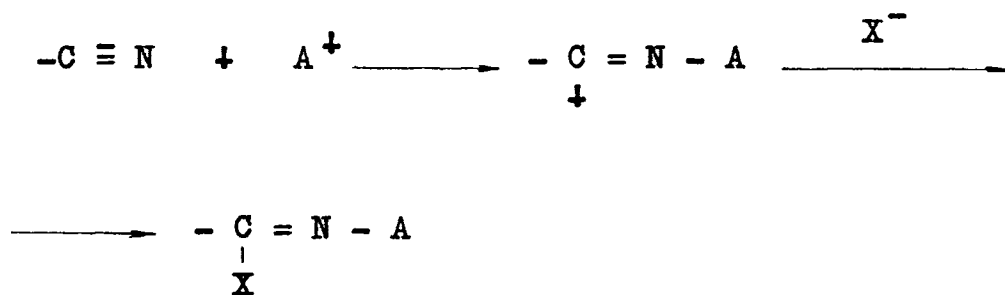
II. ANTECEDENTES

Puede decirse que desde sus comienzos la química de compuestos heterocíclicos utiliza las transformaciones de mono y policianocompuestos en la síntesis de los más diversos sistemas cíclicos, con uno ó varios heteroátomos.

La naturaleza del grupo $-C\equiv N$ en virtud de su elevado momento dipolar (3,44 - 3,65D) le permite intervenir tanto en reacciones en las que su átomo de carbono actúa como electrofíto frente agentes nucleofilicos



como en aquellas en las que el átomo de nitrógeno sufre el ataque de reactivos electrofilos



Aparte de esto la influencia del grupo $-CN$ sobre otros puntos de la molécula (metilos y metilenos contiguos, dobles enlaces etc.) juntamente con la tendencia de muchos de ellos a la dimerización determinan un sin número de posibilidades de reacción que permiten la obtención compuestos ciclicos con ó sin heteroátomos en cantidad tal que su enumeración se haría interminable. Todos estos hechos dificultan la sistematización en tipos de reacción de las diferentes síntesis de heterociclos a partir de nitrilos. No obstante Johnson y Madero en *Advances in Heterocyclic Chemistry* (1966) (4) dividen las reacciones en tres tipos:

A) Aquellas reacciones referibles a la reacción de Ritter.

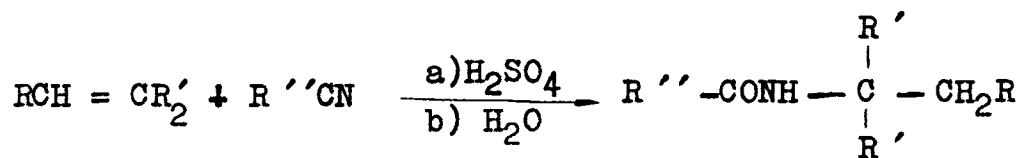
B) Reacciones en las que intervienen sales de nitrilio.

C) Ciclaciones de α, ω dinitrilos.

Esta clasificación resulta extraordinariamente útil en el orden expositivo de nuestro trabajo aunque en varios casos resulta difícil incluir algunas reacciones en cualquiera de los tres tipos señalados.

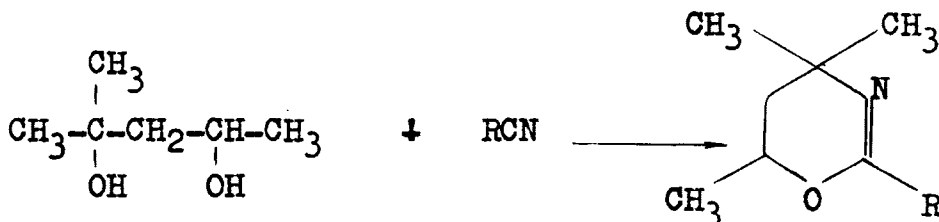
A) Reacción de Ritter.

Ritter (5) en 1948 describe una síntesis de amidas N-sustituídas por reacción de olefinas con nitrilos en presencia de ácido sulfúrico concentrado:

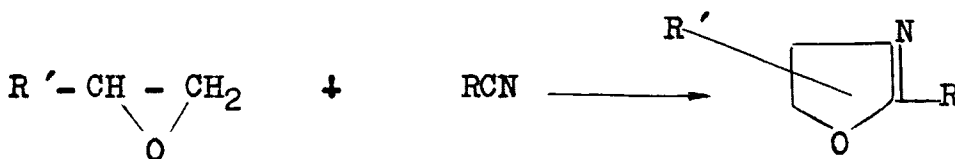


Esta reacción se ha aplicado a la síntesis de diversos heterociclos. Así:

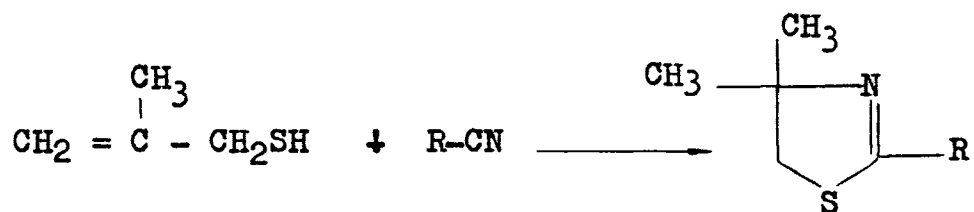
a) La condensación de nitrilos con dioles conduce a dihidro-1, 3-oxazinas (6)



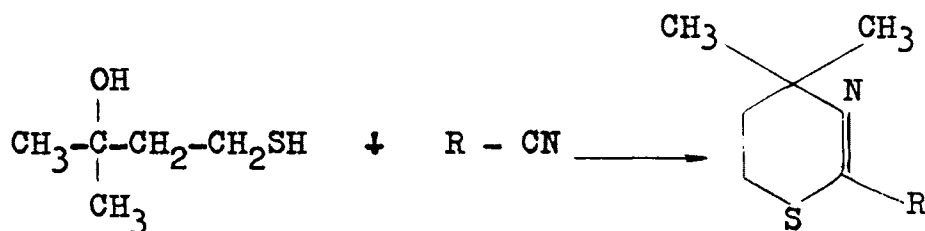
b) con 1, 2-epóxidos a oxazolinas (7):



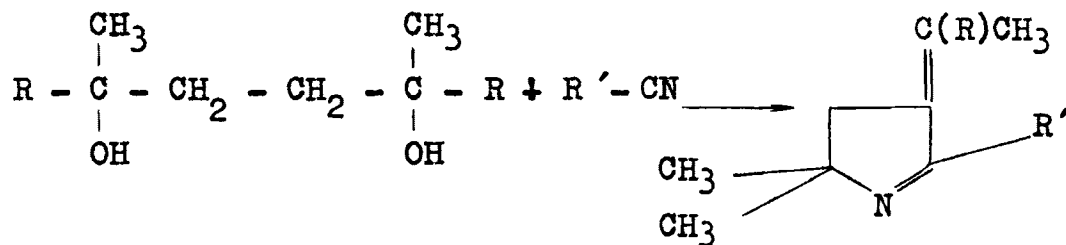
c) con alilmercaptanos a tiazolinas (8):



d) con 3-hidroximercaptanos a dihidrotiazinas (9):



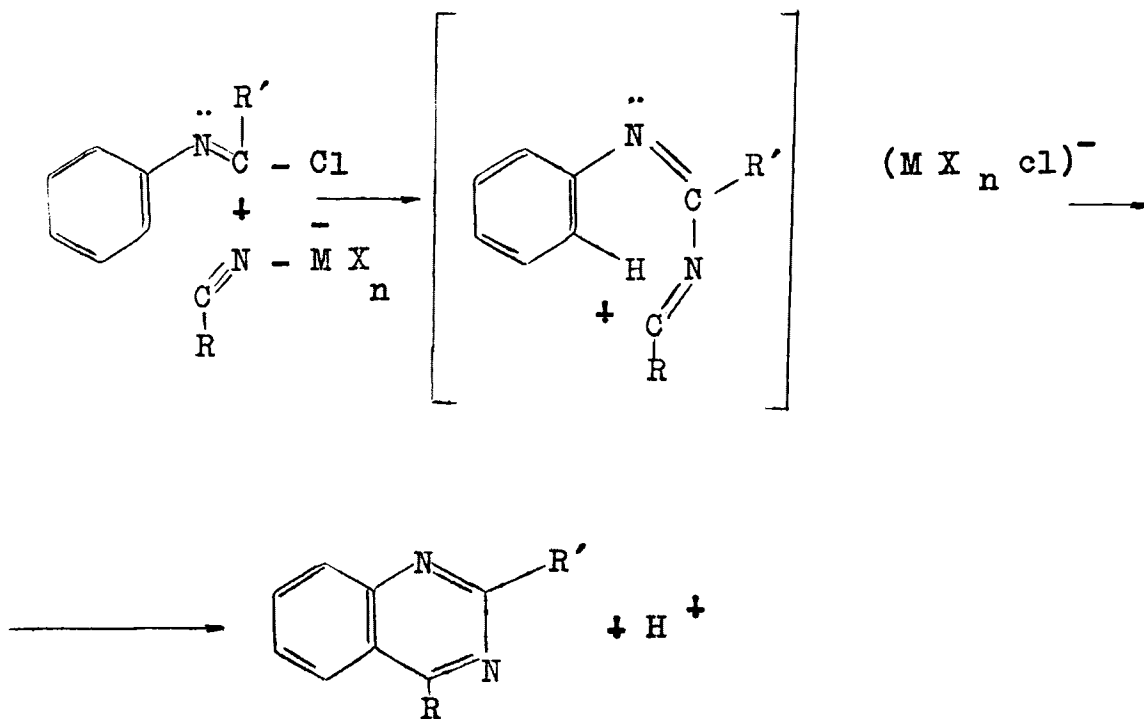
e) con 1, 4-dioles a pirrolinas (8):



B) Reacciones en las que intervienen sales de nitrilio

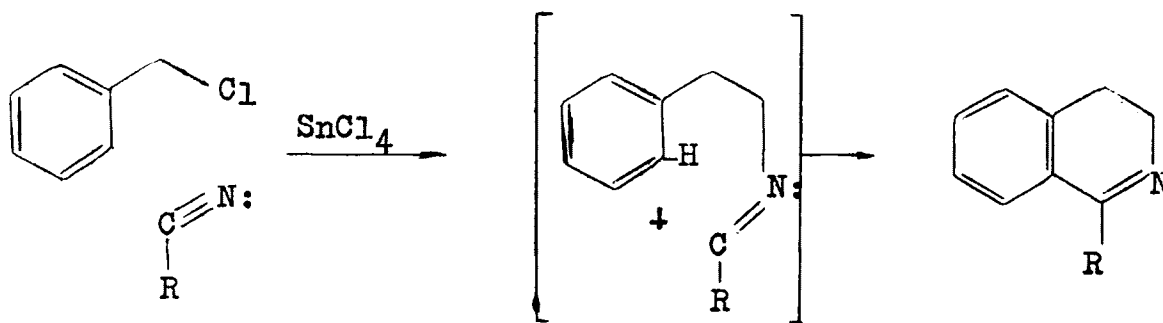
Las sales de nitrilio cuyo conocimiento se remonta al año 1931 han sido utilizadas posteriormente en la síntesis de compuestos heterociclicos:

a) Así Meerwein y Col (13) obtienen quinazolinas por reacción de sales de nitrilio con iminocloruros aromáticos

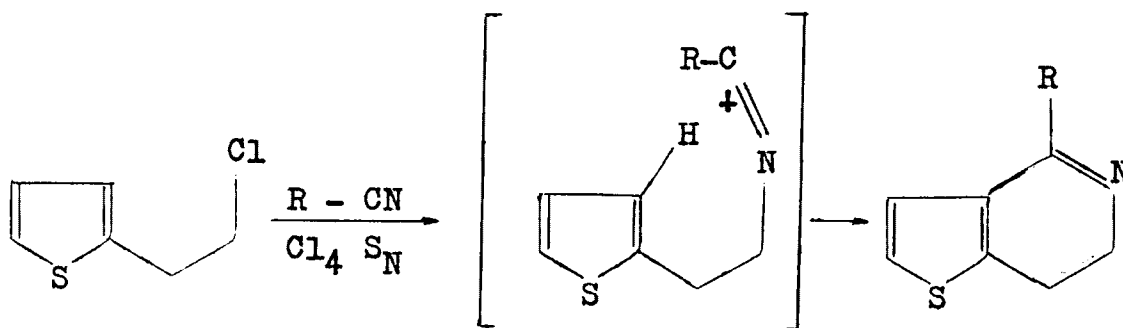


b) Por otra parte Lora y Col, obtienen.

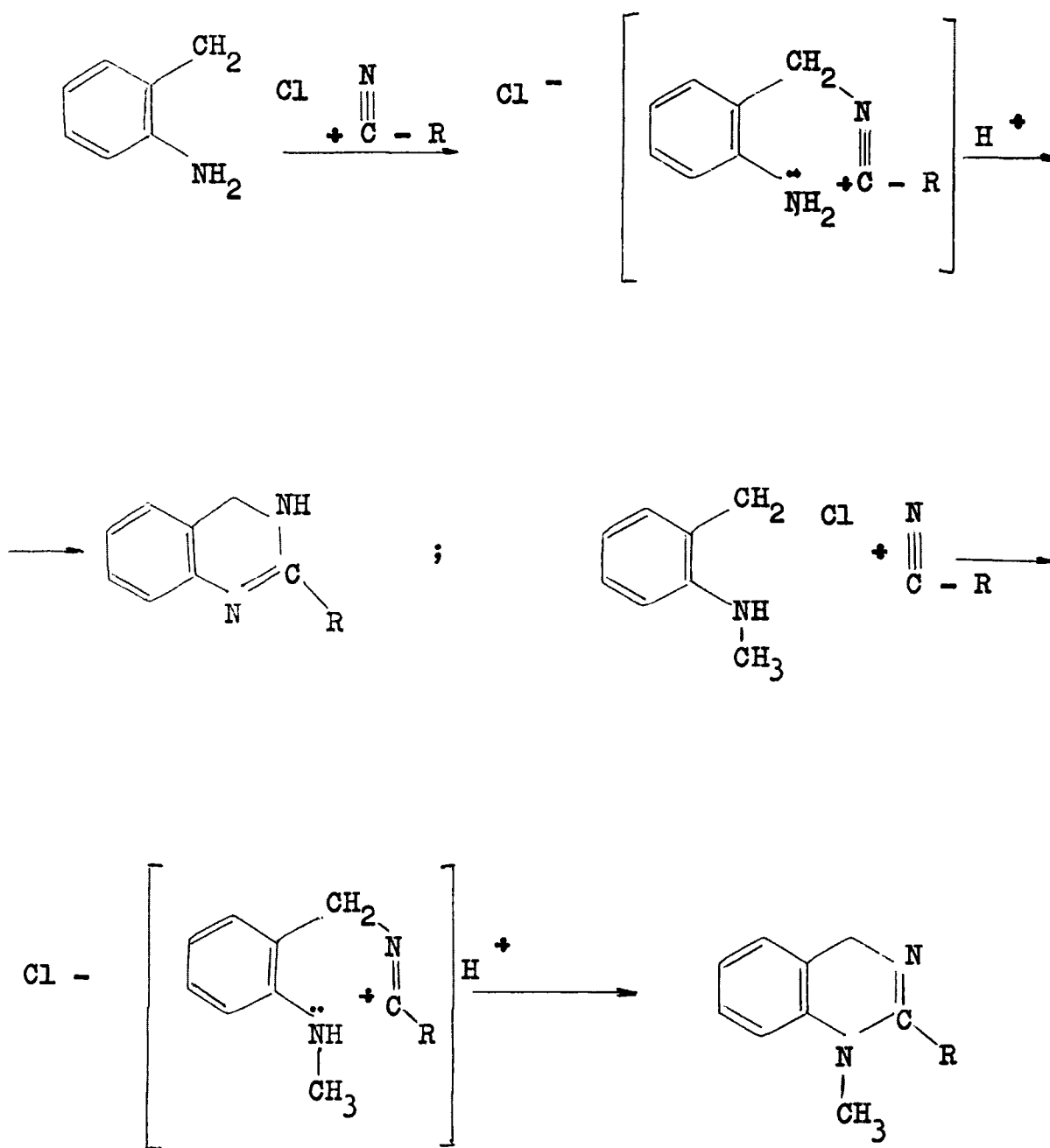
1) 3,4 dihidroisoquinoleinas (14, 15, 16) utilizando β -cloroalquilbencenos como componente halogenado - frente a sales de diversos nitrilos



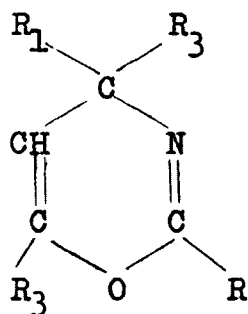
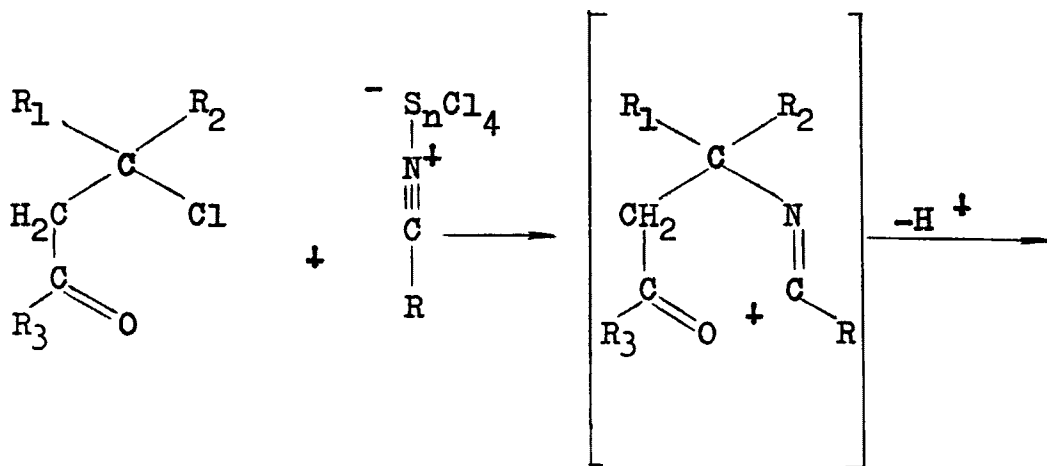
2) 6,7 dihidrotieno- [3,2 - c] -piridinas a partir de β -cloroalquiltiofenos (17) como componente halogenado:



3) 1,4 dihidroquinazolinas a partir de o - aminocloruros de bencilo (18)



(3) Las sales de nitrilo pueden también emplearse en la síntesis de heterocilos oxigenados como oxazoles (19) - por reacción de la benzoina ó del correspondiente deri-



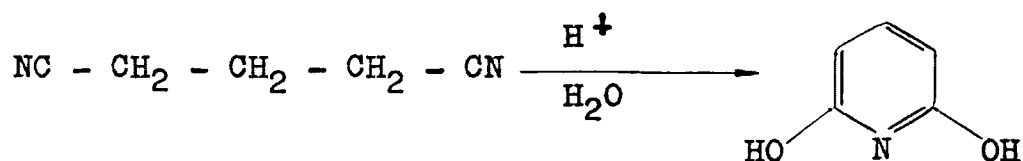
(C) Ciclaciones de α, ω , dinitrilos.

Es dentro de este tercer grupo de reacciones donde de cabe incluir el presente trabajo. Por ello se hace necesario un estudio más extenso de estas reacciones que facilite la posterior exposición de los resultados obtenidos y su posible interpretación.

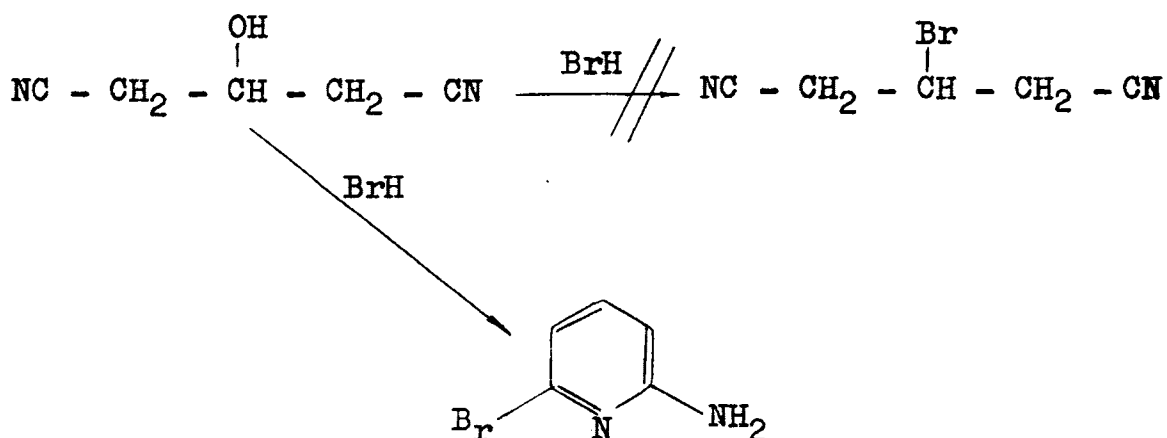
La obtención de heterociclos a partir de dinitrilos es una reacción conocida desde antiguo, aunque a - partir de los diez últimos años es cuando adquiere auténque

tica importancia generalizándose la reacción a todo tipo de compuestos tanto aromáticos como no aromáticos de cinco, seis y siete eslabones con uno ó varios heteroátomos.

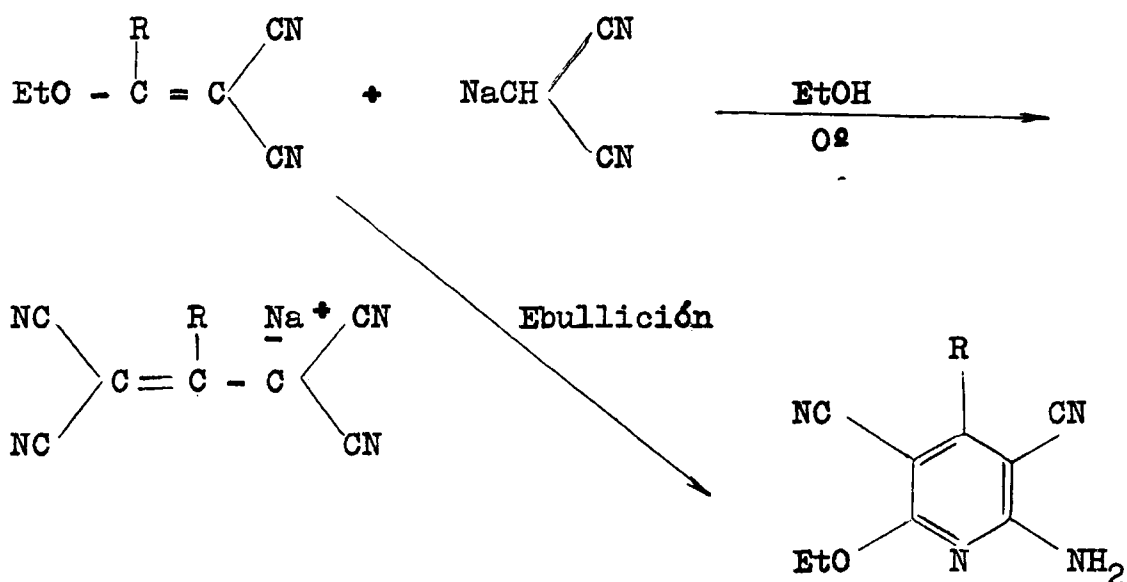
Así Ruhemann y Browning (22) y Thorpe (23) obtienen 2, 6-dihidroxipiridinas por hidrólisis ácida de 1, 3-dinitrilos



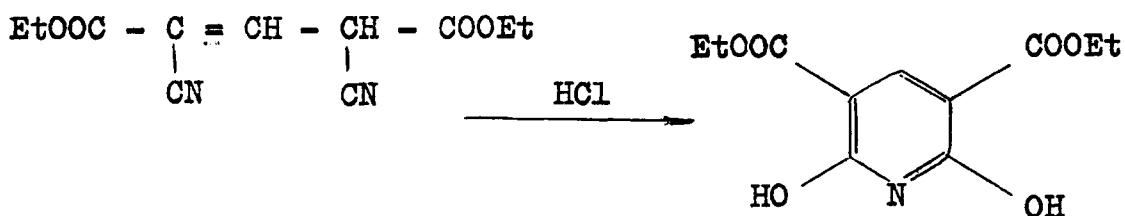
Lespieau (24) describe la obtención del β -bromo-glutaronitrilo a partir del β -hidroxiglutaronitrilo por tratamiento con bromuro de hidrógeno gaseoso anhidro, pero lo que en la realidad obtiene es la 2-amino-6-bromopiridina.



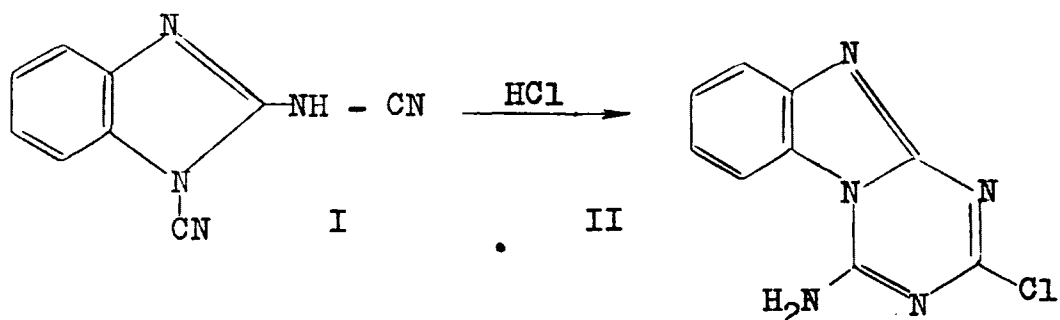
Igualmente Urushibara (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37) obtiene α -aminopiridinas al tratar de obtener 1, 1,3, 3-tetracianopropenos aunque no les asigna ningún tipo de estructura.



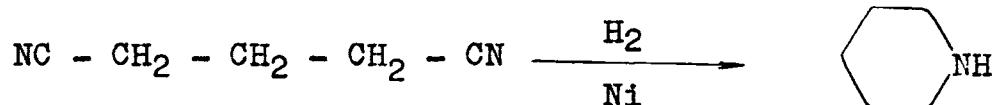
También obtiene una dihidroxipiridina por hidrólisis ácida de un "hipotético" dicianoglutaconato de etilo cuya estructura ha sido parcialmente dilucidada por nosotros.



Pellizzari (38) obtiene por tratamiento con hidrácidos de (I) el compuesto (II)



Y finalmente Adkins y Kramer (39) obtienen piperidinas por hidrogenación de α , γ dinitrilos

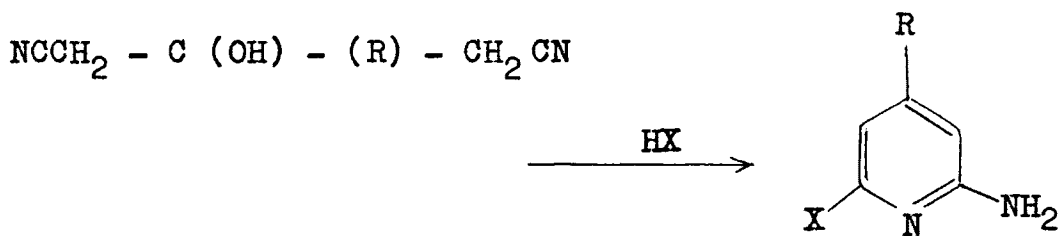
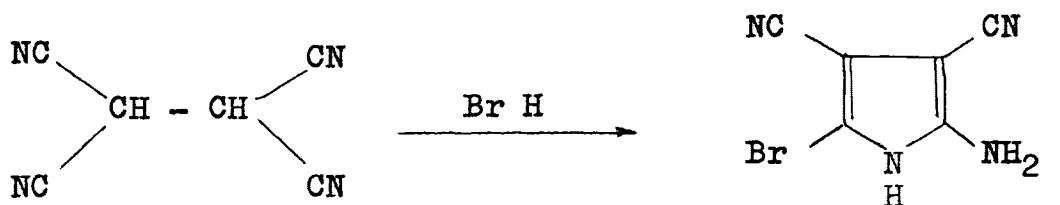


Dentro ya de los trabajos publicados en los diez últimos años el desarrollo de la química del Tetracianoetileno ha conducido a la obtención de un sin número de heterociclos.

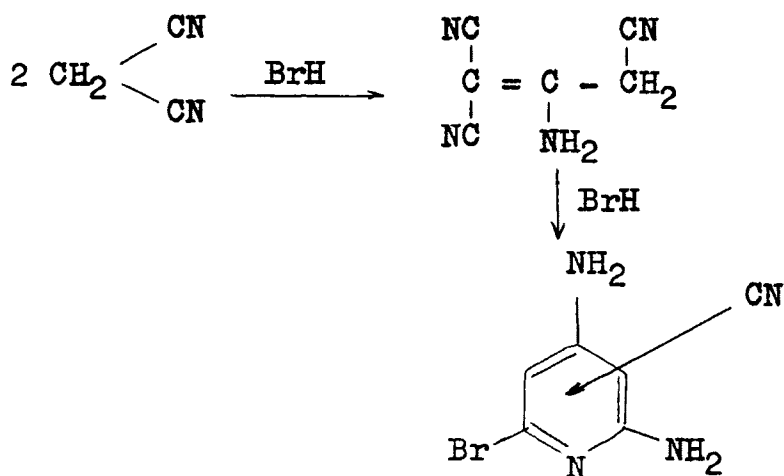
Así Cairus y otros (40) obtienen: tiofenos, pirroles, pirazoles e iso-oxazoles por tratamiento del tetracianoetileno con diversos reactivos, (hidrácidos, tioles, hidracina, etc.), e igual tipo de compuestos son sinteti

zados por Sausen, Eugelhardt, Middlenton, Fisher y Dickinson (41, 42, 43) a partir del tetracianoetile no, tetraciano y tricianoetanos.

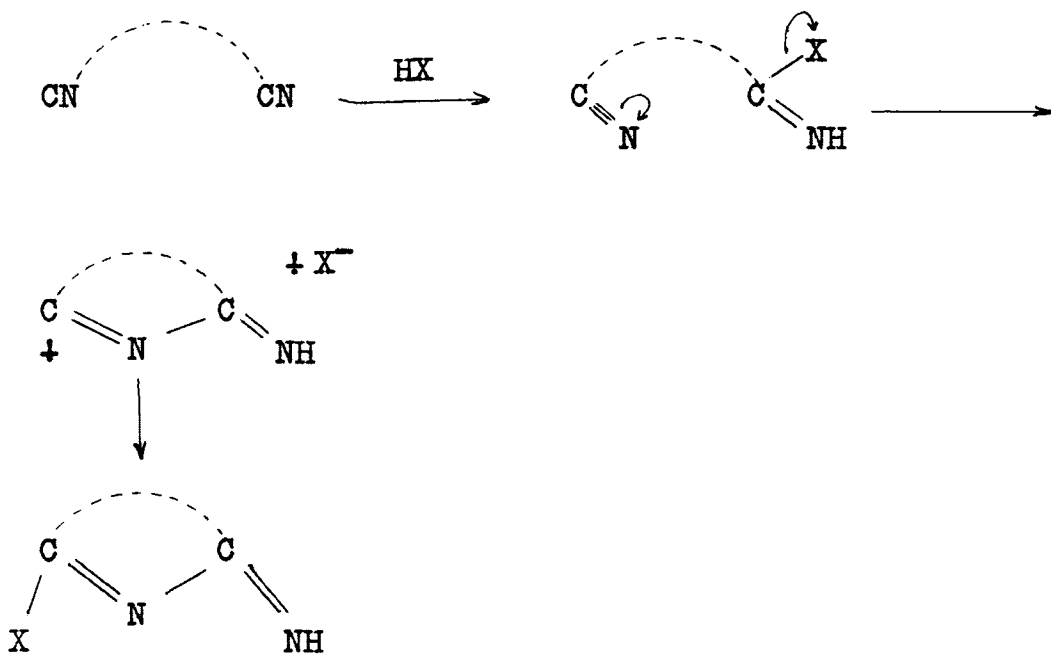
En general el tratamiento de 1,2 ó 1,3-diciano compuestos con haluros de hidrógeno gaseosos conduce á 2-amino-5-halopirroles (42) y a 2-amino-6-halopiridinas (44) (45) (1).



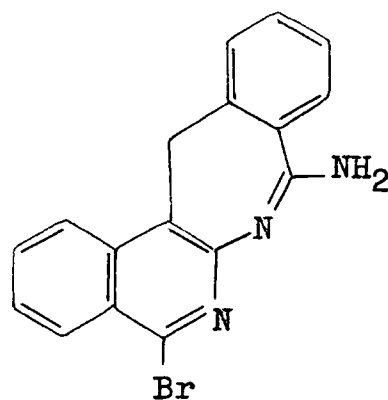
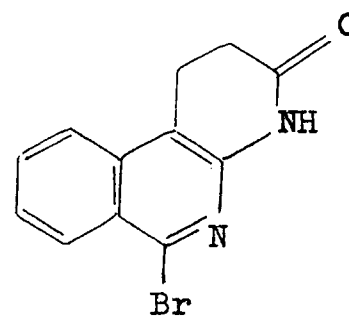
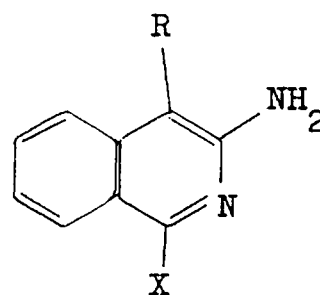
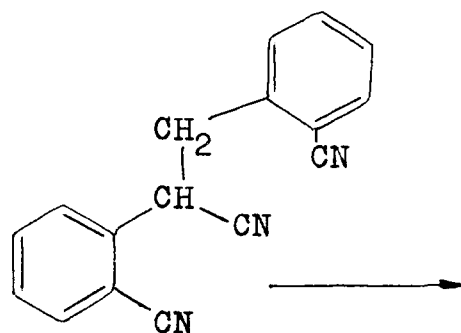
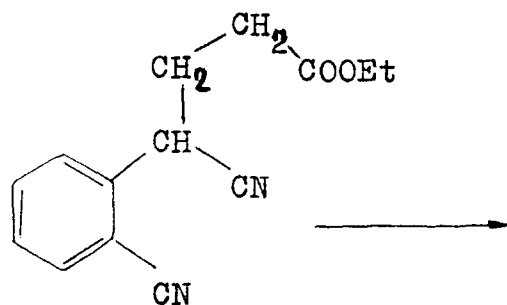
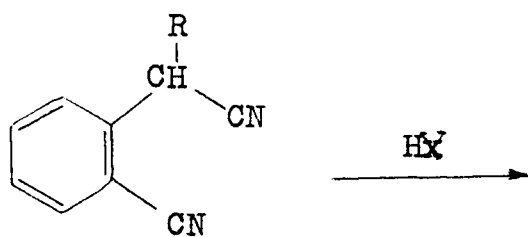
En algunos casos el hidrácido produce la dimeri zación del nitrilo y su posterior ciclación (54) .



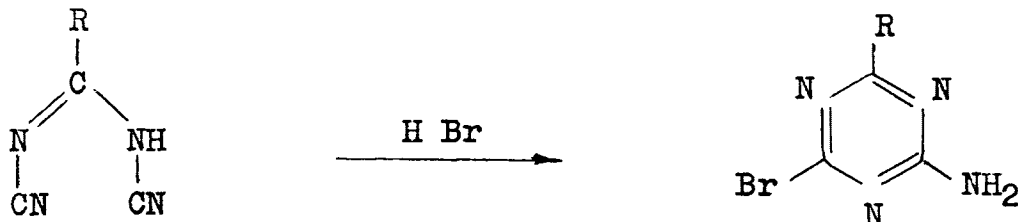
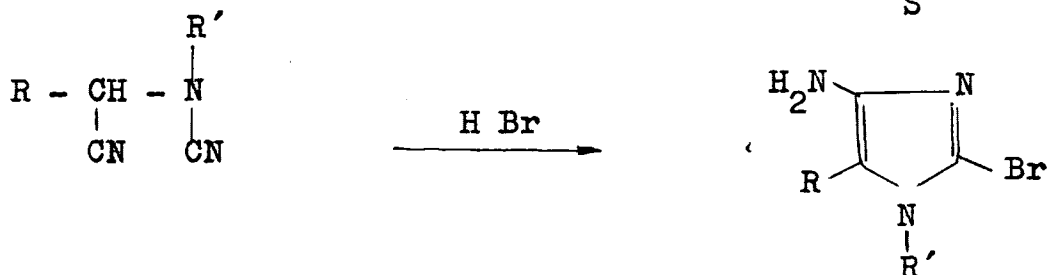
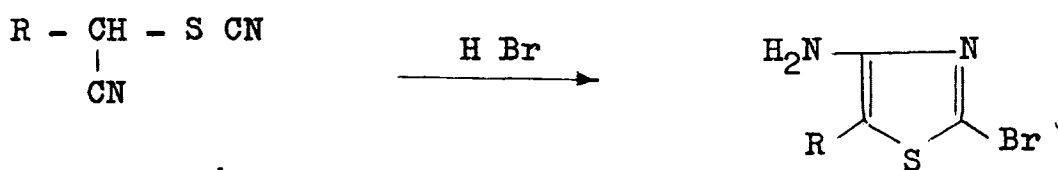
En todas estas reacciones el mecanismo es el siguiente:



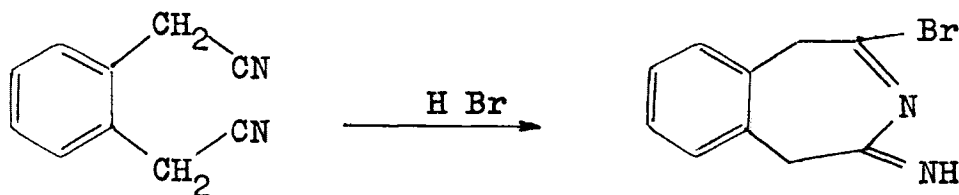
También se ha aplicado esta síntesis a la formación de isoquinoleinas a partir de ocianocianuros de bencilo (46):

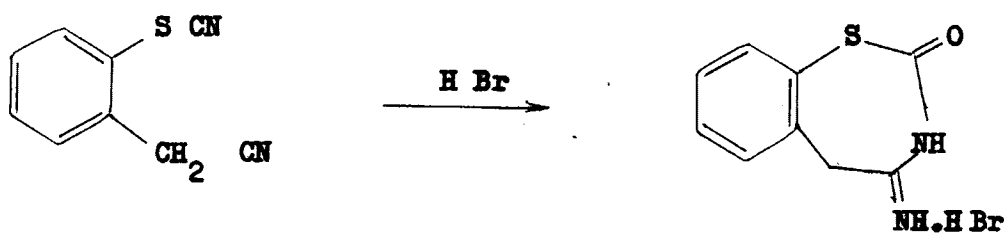
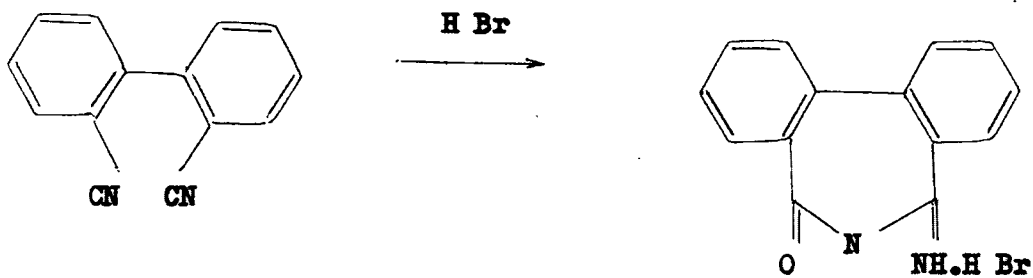
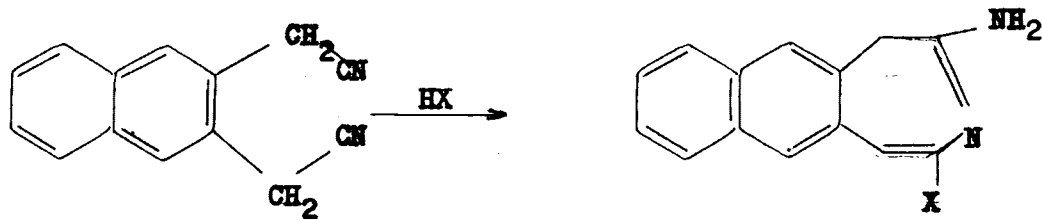


a la obtención de tiazoles (47), imidazoles (45) y tria-
zinas, (48), (49).



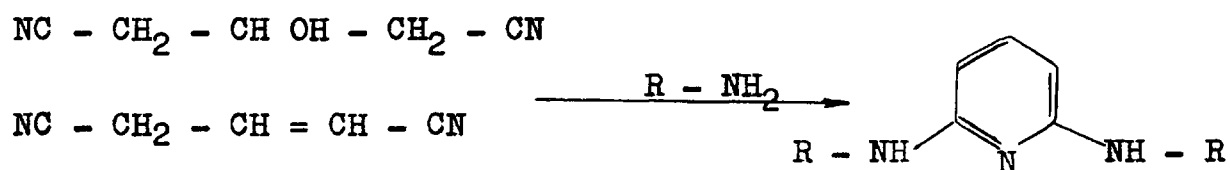
y a la síntesis de anillos nitrogenados heptagonales (50),



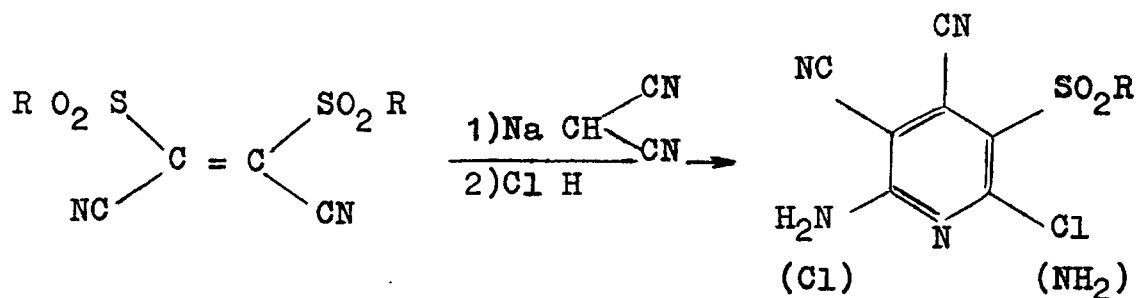
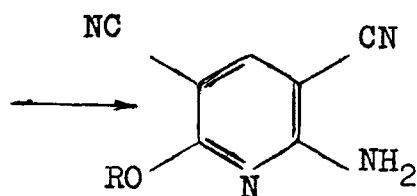
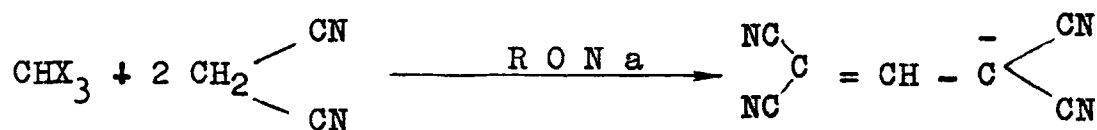
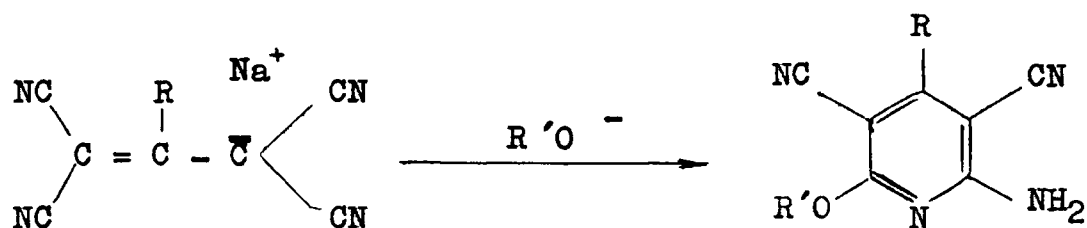


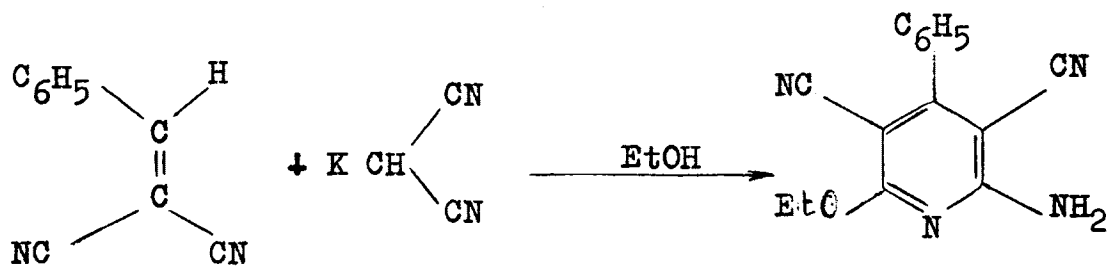
Algunas de estas reacciones de ciclación de los α , ω -dinitrilos se pueden provocar por diversos reactivos básicos (alcoxidos, alcalinos, amoniaco, aminas, hidroxilamina, hidracina, etc.)

Así se han sintetizado piridinas por reacción de 1,3 dinitrilos con aminas (51):

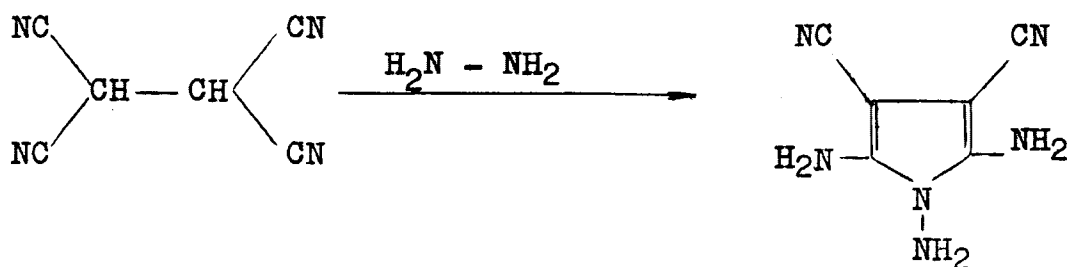


y por ciclación de tri y tetracianopropenos (1), (2) (52) (53)

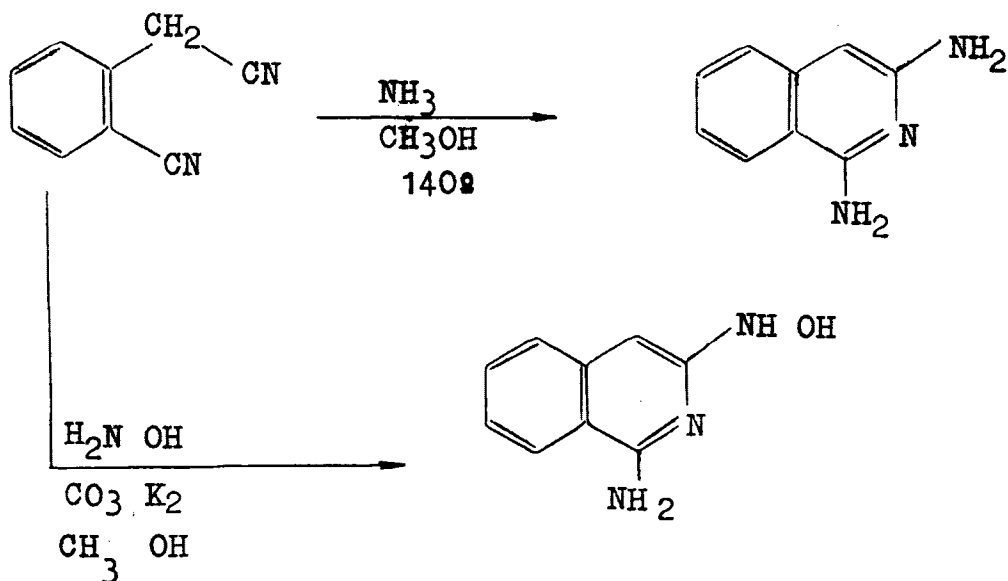




Analogamente se llega a pirroles por tratamiento de tetracianetano con hidracina (54)



y a isoquinoleinas por tratamiento de o-cianocianuros de bencilo con amoniaco o hidroxilamina (55)

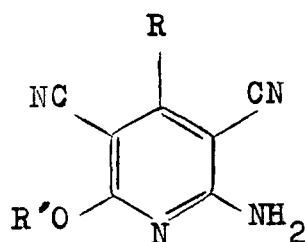


Todos estos resultados pueden resumirse señalando que los α , ω -dinitrilos pueden ciclarse a compuestos heterociclicos nitrogenados de cinco, seis y siete eslabones tanto por tratamiento con reactivos ácidos (hidracidos anhidros, ácidos diluídos) como por la acción de reactivos básicos (amoníaco, aminas, hidracina, hidroxilamina, alcóxidos, alcalinos, etc.).

III. EXPOSICION DEL TRABAJO. RESULTADOS

III. EXPOSICION DEL TRABAJO. RESULTADOS

A la vista de lo anteriormente expuesto el objeto de nuestro trabajo consistía en la síntesis de piridinas del tipo II utilizando para ello una reacción general en la que partiendo de productos fácilmente asequibles y en el menor número de pasos posibles, se obtuvieran dichas piridinas con rendimientos aceptables.



R = H, alquilo, arilo

R'O = alcoxilo

(II)

Así pues se realizaron los ensayos siguientes:

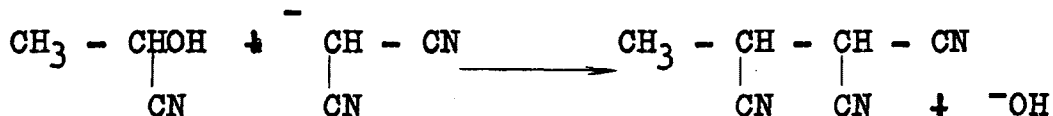
A) Ensayos con cianhidrinas y malononitrilo

Nuestro punto de partida debía ser la reacción estudiada por Günther, Lora y Soto (3) en la que como ya quedó dicho se obtenía directamente una piridina del tipo señalado por reacción del malononitrilo con el lactonitrilo.

En dicha reacción se aislaron cuatro productos que fueron identificados como el 1, 1,2-tricianopropano, el 1,1-dicianopropileno y dos productos de ciclación el 1-amino-3,3,5,5-tetraciano 2,4-dimetil-ciclopenteno-1 y la 2-amino-3,5-diciano-6-etoxi-4-metil-piridina.

La explicación que se dió a éstos resultados es la siguiente:

El primero de los productos proviene por simple - sustitución nucleofila del grupo OH del lactonitrilo por un anión del malononitrilo

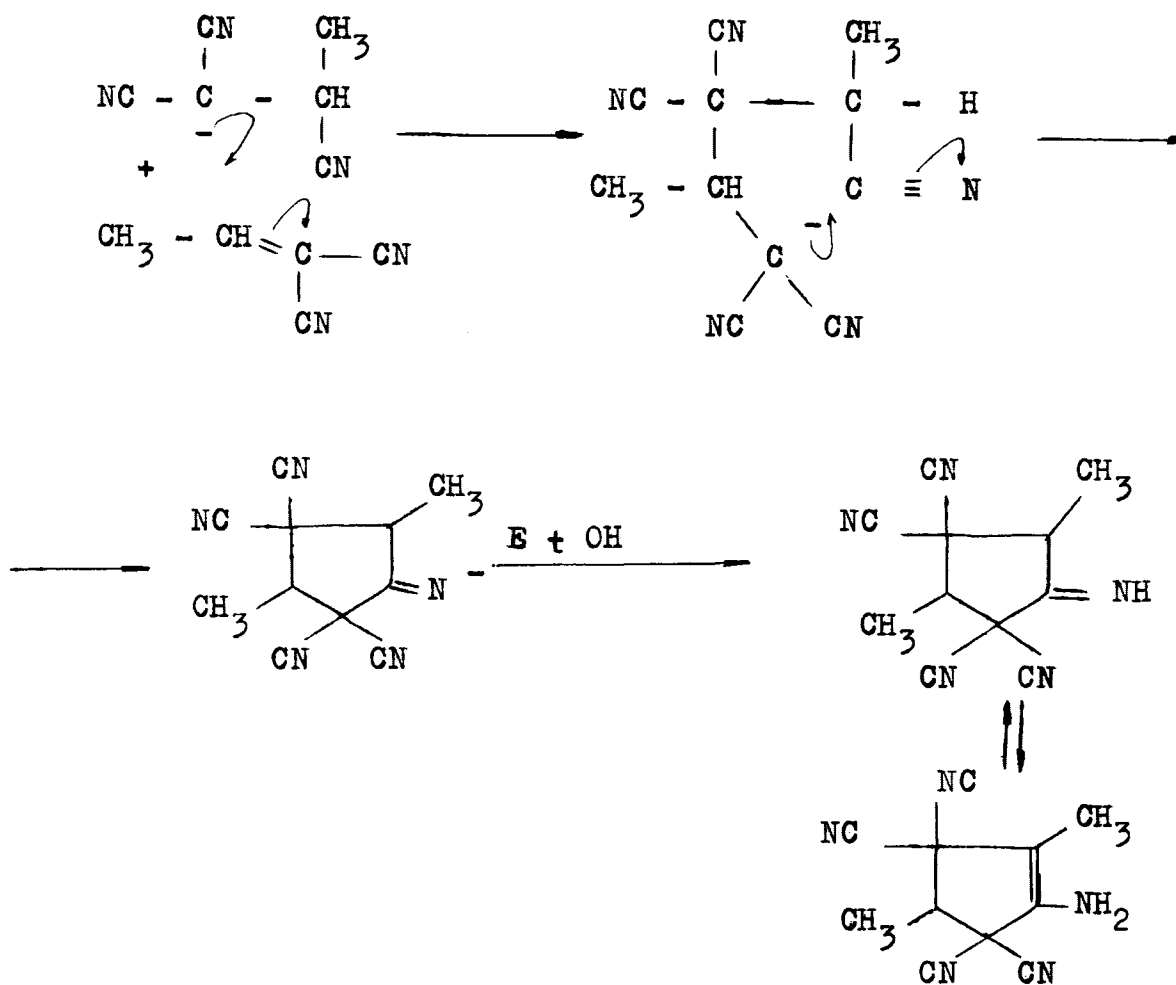


que en el mismo medio básico de reacción puede perder una molécula de cianuro de hidrógeno para transformarse en el segundo producto, el 1,1-dicianopropileno.

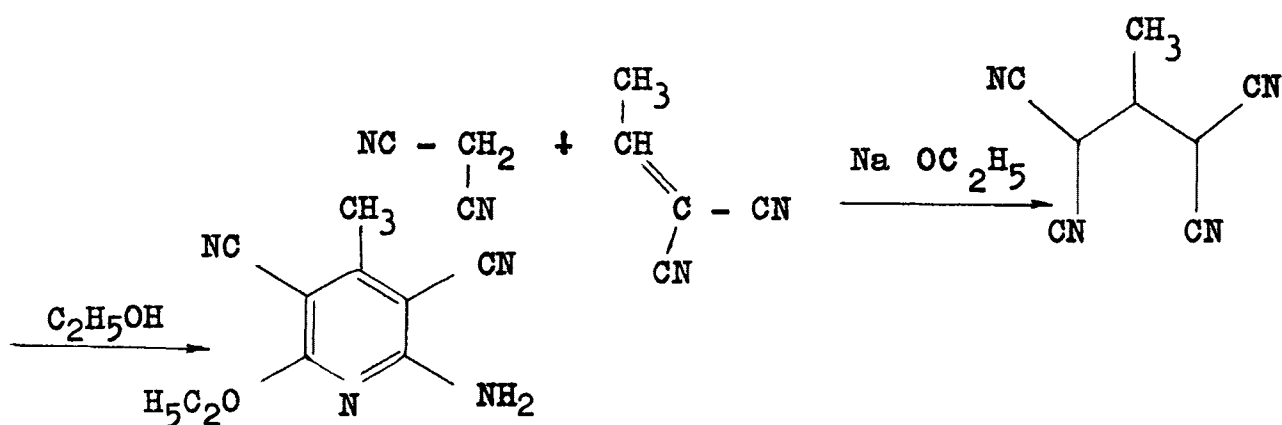


Estos dos compuestos pueden reaccionar entre sí mediante una adición de Michael, para dar el tercero de los

productos indicados

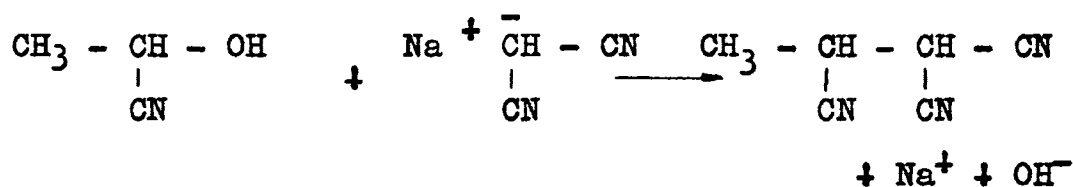


Finalmente la piridina se obtendría por reacción del etilidenmalononitrilo con una nueva molécula de malononitrilo para formar el 1,1,3,3-tetraciano-2-metilpropano al cuál por ciclación y aromatización subsiguientemente conduciría a la piridina mencionada



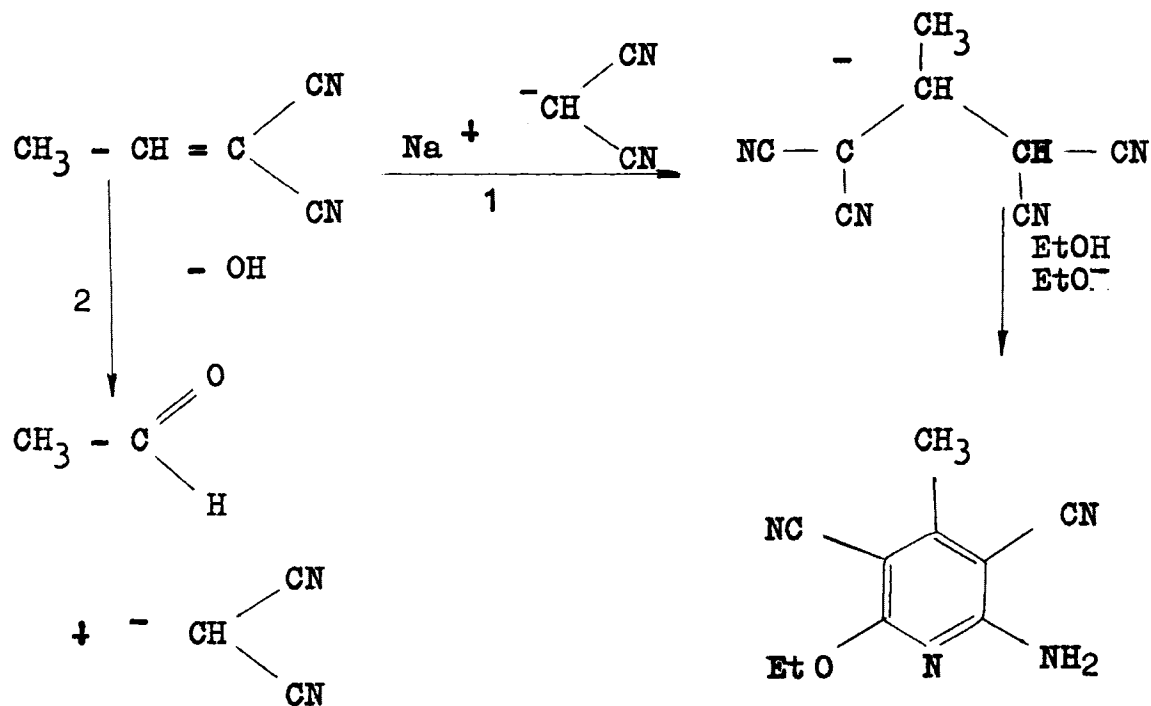
Dado que los rendimientos en piridina eran bastantes bajos (4,5%) en nuestros primeros ensayos, se trató de aumentarlos empleando exceso de malononitrilo, mayor concentración de etoxido y realizando la reacción en etanol absoluto a reflujo. No se logró en ningún caso que el rendimiento - sobrepasara el 10%. Las causas de que la reacción no - progrese en el sentido de la formación de piridina parece deberse a una hidrólisis del alquilidenmalononitrilo precursor en las propias condiciones de la reacción. Así Pa tai y Rappoport (56) han comprobado que el bencilidenmalononitrilo se hidroliza a benzaldehido y malononitrilo por la acción de las bases en medio hidroalcohólico.

En nuestro caso el medio básico se formaría a expensas de la primera etapa de la reacción.



A partir de este compuesto se forma el 1,1-dicianopropileno que

puede seguir dos caminos, ó bien reaccionar con la sal sódica del malononitrilo para dar la sal sódica del 1,1,3,3-tetraciano-2-metil-propano que conducirá finalmente a la piridina correspondiente, ó por el contrario hidrolizarse a acetaldehído y malononitrilo con lo que se corta la secuencia de las reacciones que conducen a la obtención de la correspondiente piridina.



Dependerá pues, caso de que la reacción no marche por el motivo señalado, de las velocidades relativas de las reacciones 1 y 2 el que la reacción se desplace en uno ú otro sentido. Los datos experimentales parecen indi-

car que la hidrólisis es más rápida que la adición tipo Michael al alquididenmalononitrilo sin que llegue a inhibirla totalmente.

De todas formas no queda demostrado que esta sea la causa de los bajos rendimientos. Es también posible que estos sean debidos a dificultades en la ciclación y aromatización del producto final ya que el aceptor del hidrogeno procedente de dicha aromatización no se conoce. Podría suponerse en principio que tal papel puede ser ejercido por cualquiera de los nitrilos presentes en la reacción e incluso por el mismo aldehído procedente de la hidrólisis con lo cual la reacción se desplazaría aún más en dicho sentido.

Este problema vuelve a presentarse a lo largo de todo el trabajo y volverá a ser tratado con más amplitud a la vista de los nuevos datos obtenidos al estudiar la condensación de aldehídos y alquilidenmalononitrilos con el malononitrilo.

Sólo cabe añadir con respecto a la interpretación dada de la reacción que la sustitución del -OH de la cianhidrina por el anión del malononitrilo quedó plenamente demostrada en el trabajo de M.A.Günter al identificarse el 1,1,2-tricianopropano entre los productos

de reacción así como el 1,1-dicianpropano formado por pérdida de cianuro de hidrógeno del anterior. Así mismo la presencia de ion cianuro en el medio de reacción ha sido comprobada por nosotros.

A pesar de los bajos rendimientos la reacción parece ser general. Así de las tres cianhidrinas empleadas (glicolo-lacto y mandelonitrilos) se obtuvieron las correspondientes piridinas empleando alcoholes metílico y etílico. En la tabla I se indican las piridinas obtenidas y los correspondientes rendimientos y pf. Algunas de ellas ya habían sido descritas (1) y (3) y otras lo son en el presente trabajo. En las primeras la correspondencia de las constantes físicas con los datos bibliográficos es correcta.

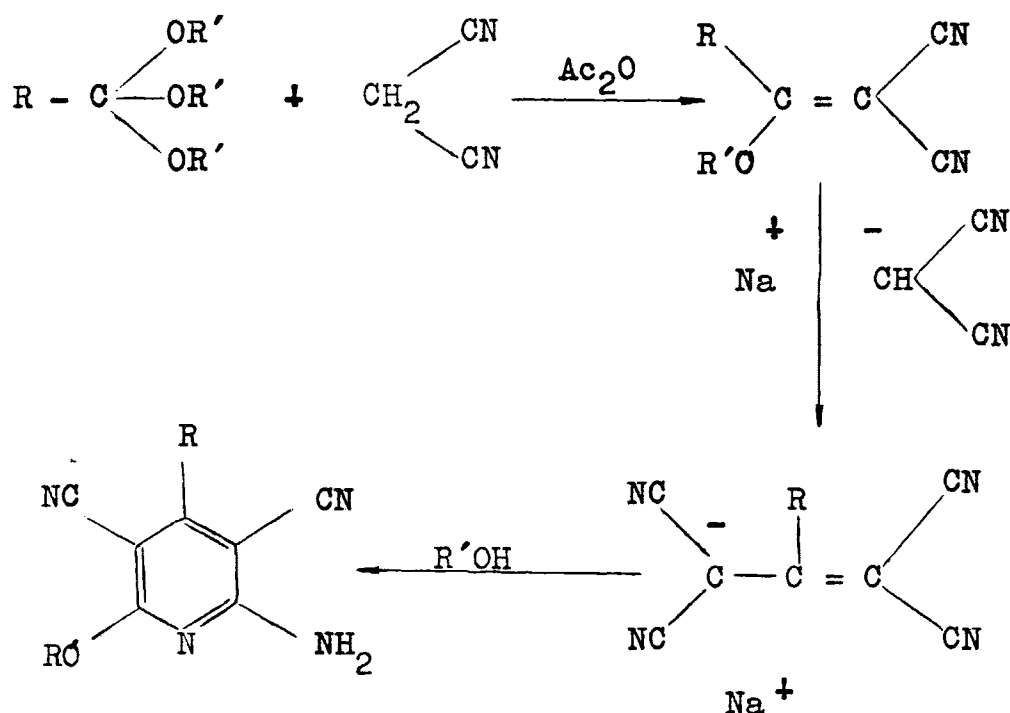
Los datos de las segundas (análisis, espectros - etc.) coinciden con la estructura propuesta y quedan reseñados en la parte experimental.

TABLA I

Cianhidrina	Alcohol	2-amino-3,5-diciana no piridina	Rend. %	p.f. °C
Glicolonitrilo	MeOH	6-metoxi	4,5	258-9
" "	EtOH	6-etoxi	5	223-4
Lactonitrilo	MeOH	4-metil-6-metoxi	8	225-6
" "	EtOH	4-metil-6-etoxi	8	235-7
Mandelonitrilo	MeOH	4-fenil-6-metoxi	10	259-61
" "	EtOH	4-fenil-6-etoxi	10	238-9

B) Ensayos con alcoxilalquilidenmalononitrilos y malononitrilo

Cabe sólo indicar aquí que cuatro de las piridinas obtenidas a partir de cianhidrinas se obtuvieron también a partir de ortoesteres y malononitrilo según el procedimiento reseñado por Little y Middlenton (1) empleando ortoformiato y ortoacetato de metilo y etilo



Los cuatro compuesto obtenidos coinciden plenamente con los obtenidos a partir de cianhidrinas, espectros I.R. idénticos y ausencia de depresión en el punto de fusión mixto.

C) Ensayos con aldehidos y malononitrilo

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la condensación de cianhidrinas con malononitrilo, y a la vista del mecanismo propuesto para la reacción, resultaba aconsejable realizar la condensación de al

hidos con malononitrilo ya que aquéllos habían de sumi
nistrar directamente el alquilidenmalononitrilo con lo
que cabía preveer un aumento del rendimiento de la -
reacción.

Para los primeros ensayos se eligió el estudio
de la condensación del malononitrilo con benzaldehido
en medio Etoxido sódico/Etanol, no sólo por razones de
accesibilidad y bajo costo, sino también porque la pi-
ridina que de él se obtendría, la 2-amino-3,5-diciano-
6-etoxi-4-fenil-piridina, se encontraba descrita en -
la bibliografía (1) y había sido sintetizada anteriorme
nte por nosotros por otros métodos. Era pues sencill
o comprobar la correspondencia del compuesto obtenid
o por dicho método con los anteriormente descritos.

Una primera reacción en frío, suministró un -
precipitado que aumentó al añadir agua a la masa de -
reacción y que una vez filtrado y recristalizado de
cloroformo suministró un sólido de pf.238-9 datos coin
cidentes con los suministrados por Middlenton y Col.
(1) y con los nuestros.

A continuación se realizaron ensayos tendentes
a conseguir los mejores rendimientos posibles. Se eses

tudió así la reacción utilizando exceso de los diferentes reactivos tiempos variables de calefacción, diferentes concentraciones de base, medios hidroalcoholicos - etc., lo que permitió fijar las condiciones óptimas para el desarrollo de la reacción aunque en ningún caso - se obtuvieron superiores al 50%. Dichos ensayos quedan reseñados en las siguientes tablas:

TABLA II

Reacción de 2 moles de malononitrilo, 1 mol de benzaldehído con diferentes cantidades de etóxido sódico:

Moles EtONa.	Rend %
1	20 %
2	25 %
3	45 %
4	18 %
5	17 %

TABLA III

Reacción de 2 moles de malononitrilo 3 de Etoxico s_ó
dico y diferentes cantidades de benzaldehido

Moles de benzaldehido	Rend %
1	45 %
1,5	49 %
2	54 %

TABLA IV

Reacción de 2 moles de malononitrilo 1 de benzaldehido y 3 de etoxido sódico a diferentes concentraciones de etoxido sódico en etanol

Etóxido sódico (concentración molar)	Rend %
0,075 M	48 %
0,15 M	51 %
0,3 M	50 %
0,6 M	49,5 %
1,2 M	50,5 %

TABLA V

Ensayos con diferentes tiempos de calefacción

Tiempo de calefacción (en minutos)	Rend %
0 (en frío)	20 %
10 m.	32 %
30 m.	41 %
180 m. (3 h.)	49 %
480 m. (8 h.)	22 %

A la vista de los resultados se fijaron las con
diciones de la reacción en la forma siguiente: Un 0,1
mol de aldehído se agregaría sobre una solución de -
0,3 moles de Etoxido Sódico en 100 ml. del alcohol -

anhidro a los que previamente se han añadido 0,2 moles de malononitrilo y la masa de reacción se refluje durante 3 horas.

Una vez fijadas las condiciones de la reacción se ensayaron aldehidos de diferentes tipos obteniéndose en la mayoría de los casos piridinas cuyos espectros I.R. U.V. y de RMN así como sus análisis confirmaban la estructura propuesta. Aunque todos estos datos quedan indicados en la parte experimental del trabajo cabe indicar aquí que todos ellos presentan en el I.R. bandas a 3400, 3325 y 3225 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$), por encima y debajo de 3000 cm^{-1} (grupos aromáticos y alifáticos), a 2325 cm^{-1} ($-\text{C}\equiv\text{N}$), a 1650, 1580 y 1480 cm^{-1} (tensión $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$ del núcleo de piridina, a 1450 y 1375 atribuíbles al metilo del etoxilo, a 1325-1310 cm^{-1} (tensión $\text{C}-\text{N}$ del grupo amino) y a 1190 cm^{-1} (tensión $\text{C}-\text{O}$ del etoxilo unido de núcleo). En el registro U.V. muestran dos máximos a 257 y 317 $\text{m}\mu$ con coeficientes de extinción $\log \epsilon \approx 4$.

Igualmente es preciso indicar que en los pocos casos en los que algunos de los compuestos se hallaba descrito existía una completa concordancia entre -

los datos experimentales y los bibliográficos.

Los resultados obtenidos quedan reflejados en la Tabla VI en la que se indican los aldehidos emplea dos y los rendimientos obtenidos así como el p.f. de los compuestos.

TABLA VI

ALDEHIDO	2-AMINO-3,5 DICIANO 6-ETOXI-PIRIDINA	P.F.	REND %	OBSERVACIONES
Acetaldehido	4-metil	235,7	3%	
Propionaldehido	4-etil	203-4	7%	
Isobutilaldehido	4-isopropil	234-5	32%	
Pivalaldehido	4-ter-butil	230-1	5%	
n-butilaldehido	4-propil	156-7	25%	
Valerialdehido	4-butil	142-4	25%	
Dietilacetico	4-(3) pentil	123-4	32%	
n-heptaldehido	4-hexil	aceite	-	
Fenilacetaldehido	4-bencil	140-1	13%	
Hidratropico	4- α etilbenceno	260-70	20%	
Hexahidro benzaldehido	4-ciclohexil	159-61	3%	
Acroleina	---	---	-	No se forma
Tiglaldehido	---	---	-	" " "

CONTINUACION TABLA VI

ALDEHIDO	2-AMINO-3,5 DICIANO 6-ETOXI-PIRIDINA	P.F.	REND %	OBSERVACIONES
Cinamaldehido	----	--	-	No se forma
3-Indenaldehido	----	--	-	" " "
Benzaldehido	4-Fenil	238-9	50%	
p-Tolualdehido	4-p. toliil	182-4	31%	
m-Tolualdehido	4-m. toliil	218-20	49%	
Anisaldehido	4-p. metoxifenil	198-9	40%	
3,4,5 trimetoxi benzaldehido	4-(3,4,5) trimeto- xifenil	219-21	32%	
Piperonal	4-(3,4) metilendio xifenil	174-5 ²	50%	
O-clorobenzaldehido	4-(2) clorofenil	263-4	39%	
p-clorobenzaldehido	4-(4) clorofenil	180-1	40%	
p-hidroxibenzaldehido	----	--	-	No se forma
p-carboxibenzaldehido	----	--	-	" " "
m-nitrobenzaldehido	----	--	-	" " "

CONTINUACION TABLA VI

ALDEHIDO	2-AMINO-3,5-DICIANO- 6-ETOXI-PIRIDINA	P.F.	REND %	OBSERVACIONES
p-nitrobenzaldehido	----	--	-	No se forma
pftaldehido	----	--	-	El aldehido se polimeriza
o-aminobenzaldehido	----	--	-	Se obtienen los polímeros de <u>am</u> bos aldehidos
p-aminobenzaldehido	----	--	-	
p-dimetilamino benzaldehido	4-(p) dimentilamino fenil	270-1	32%	
Furfural	4-(2) Furil	203-4	10%	
2-Tiofenaldehido	4-(2) Tiofen	176-8	21%	
2-piridinaldehido	----	--	-	No se forma
3-piridinaldehido	4-(3) Piridin.	258 d.	39%	

Todos los ensayos anteriormente indicados, así como los productos obtenidos permitieron comprobar que la reacción de aldehidos con malononitrilo era de carácter bastante general. No obstante los rendimientos no sobrepasan nunca el 50%. La reacción marcha bien con aldehidos aromáticos tanto bencénicos como heterociclicos, y con rendimientos ligeramente menores con aldehidos alifáticos y aliciclicos. Sin embargo falla completamente - con aldehidos α , β no saturados (acroleina, tiglaldehido y cinamaldehido), aromáticos negativamente sustituidos (nitro, oxo y carboxibenzaldehidos y α y γ piridinaldehidos) y benzaldehidos con grupos amino primario.

Interesaba también aclarar la influencia del alcohol alcóxido empleado en el desarrollo de la reacción ya que todas las piridinas hasta entonces obtenidas lo habían sido en medio etanólico. Utilizando como siempre la reacción del benzaldehido con malononitrilo la reacción se realizó con otros alcoholes (Tabla VII).

TABLA VII

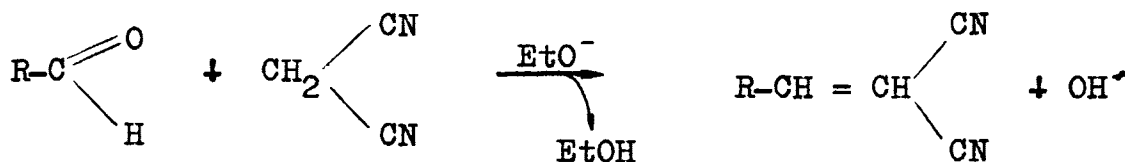
ALCOHOL	PIRIDINA	P.F.	REND
Metanol	6-metoxi	259-61	50%
Etanol	6-Etoxi	237-9	50%
n.Propanol	6-n propoxi	224-5	45%
Terc-butanol	----	---	-
Iso-Propanol	6-isopropoxi	205-7	20%

La reacción marcha bien con alcoholes primarios, disminuye el rendimiento en el caso de los secundarios y falla totalmente con alcoholes terciarios. Este último dato coincide con lo señalado por A.P. Krapcho y P.S. Huyffer en la reacción de malonitrilo con haloformas (2).

A estos datos se puede añadir el que la reacción entre el bencilidenmalonitrilo previamente obtenido y malonitrilo, mol a mol, en etanol con 2 moles de etóxido sódico conduce a la 4-fenil-2-amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina es decir al mismo compuesto que en la reacción de malonitrilo con benzaldehído, pero con un rendimiento muy supe

rior (70%).

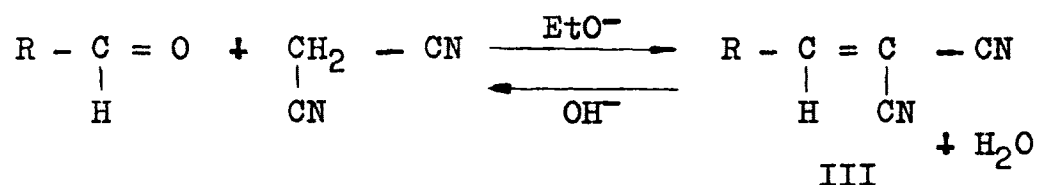
Esto confirma el que tanto en el caso de cianhidri-
nas como de aldehidos la primera etapa de la reacción -
transcurre con la formación de un alquilidenmalononitri-
lo formándose este compuesto en el caso de los aldehidos
mediante una reacción tipo Knoevenagel con desprendimiento
de agua.



El aumento de rendimiento en el caso del bencilidenmalono-
nitrilo al ser utilizado directamente sugiere que la reac-
ción con aldehidos, de la misma forma que en el caso de -
las cianhidrinas, puede ser parcialmente inhibida por la -
hidrolisis del alquilidenmalononitrilo primariamente forma-
do a expensas del agua desprendida en la condensación tipo
Knoevenagel inicial.

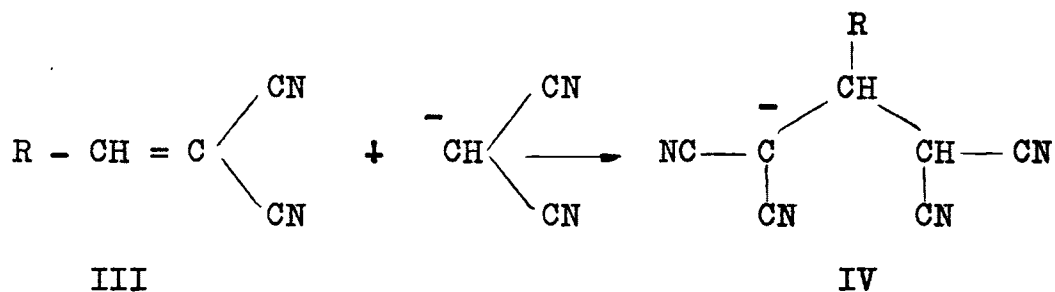
Todos estos datos permitirían fijar un mecanismo de la

reacción que explicara los hechos experimentales señalados. Así el primer paso transcurriría mediante una condensación de tipo Knoevenagel entre el aldehido y el malonitrilo para dar el alquilidenmalonitrilo (III) que puede revertir a su vez a los productos iniciales por hidrolisis básica



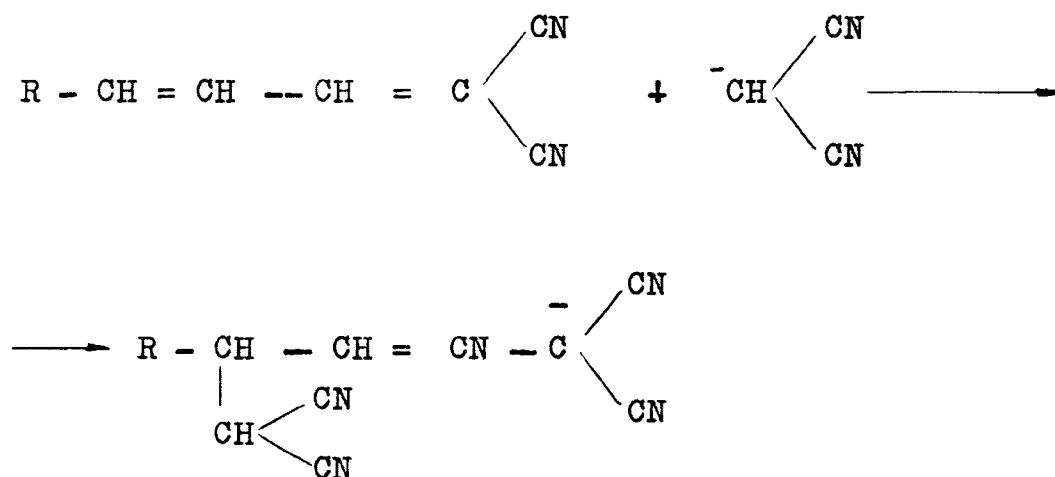
Este paso explica el hecho experimental de que los rendimientos en piridina sean menores en el caso de los aldehidos alifáticos que en el de los aromáticos dado que la condensación de Knoevenagel transcurre mejor en el caso de aldehidos aromáticos.

El segundo paso supondría una condensación tipo Michael entre el alquilidenmalonitrilo III y una nueva molécula de malonitrilo



para formar el anión del 1,1,3,3 tetracianopropano IV correspondiente.

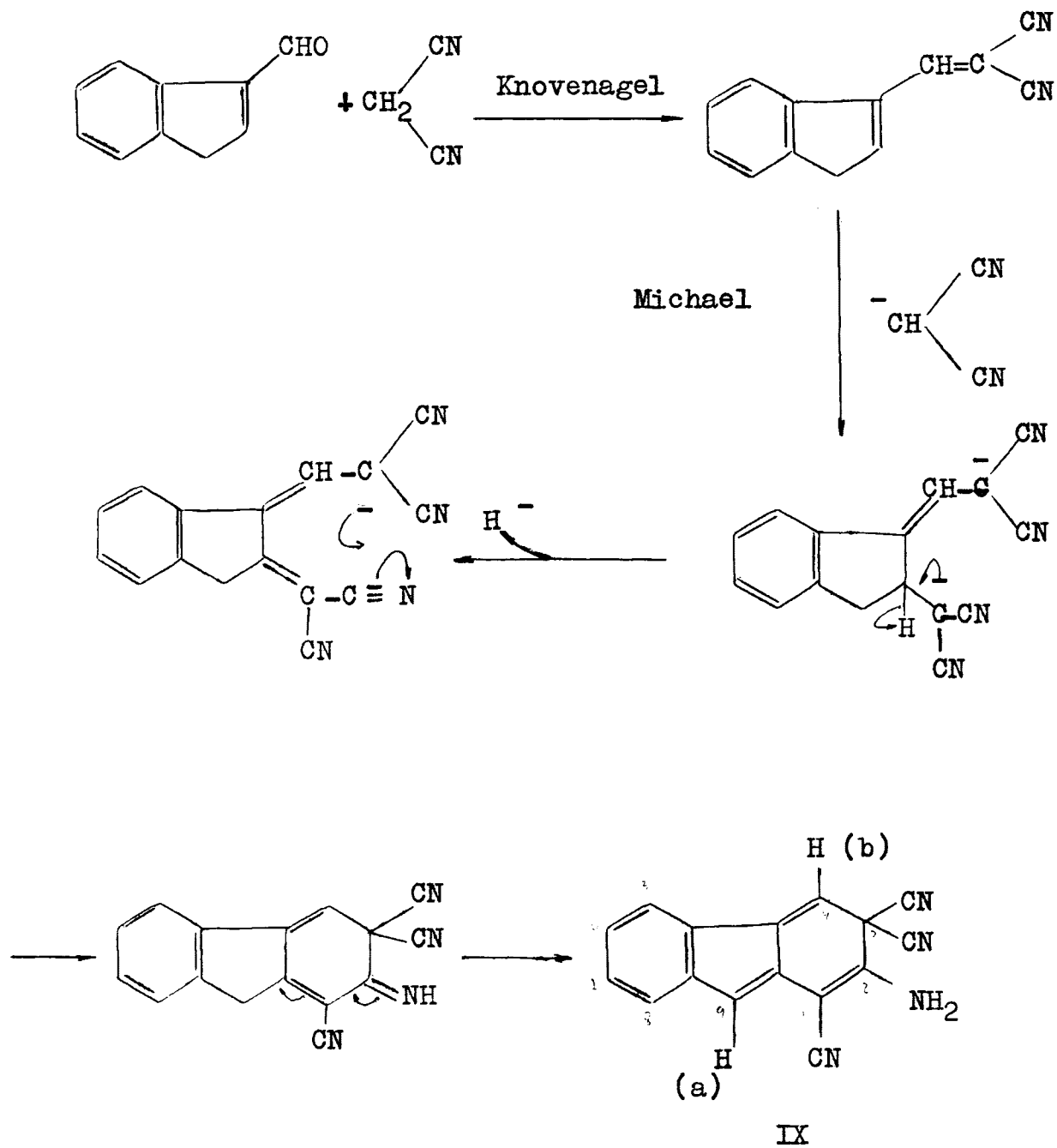
Esta interpretación concuerda con los hechos experimentales anteriormente señalados; así pues es fácilmente explicable que la reacción no tenga lugar en el caso de aldehidos α, β no saturados, (acroleína, tiglaldehído y cinamaldehído) ya que en el alquiliden malononitrilo formado, la adición habría de verificarse en los extremos de la conjugación.



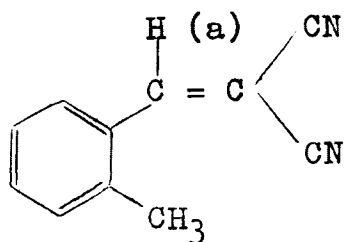
Así en el caso del 3-indenaldehído se obtuvo un compuesto de p.f.216-8^o espectro I.R. fig. 23, cuya estructura parece referible a la de un producto de condensación de dos moléculas de malononitrilo con el aldehído sin ciclación posterior a piridina ya que el compuesto no sería referible al tetracianopropano.

No obstante el compuesto formado parece tener estructura aromática ó cuasiaromática ya que en su espectro de resonancia magnética nuclear, realizado un ácido trifluoroacético, se observan picos a $\tau = 2,5$ ppm (4 protones aromáticos) y 2 picos a desplazamientos químicos aún más bajos, 1,4 p.p.m y 1,72 p.p.m referibles a 2 protones. En el espectro I.R. aparece una banda a 3275 cm^3 referible a una tensión N-H probablemente de una imina y a 2220 y 2210 cm^{-1} dos bandas referibles a dos tipos de agrupamientos $-\text{C} \equiv \text{N}$.

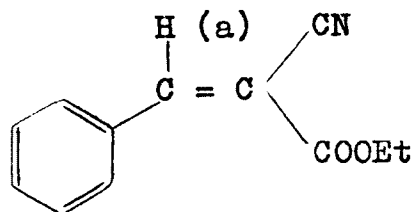
Esta presencia de $-\text{NH}$ y la ausencia del $-\text{CH}_2-$ del indeno hacían suponer una ciclación. Esto nos hizo proponer para el compuesto la estructura IX el cual se formaría según el siguiente esquema:



En la fórmula propuesta aparecen además de los cuatro hidrógenos bencenicos, 2 protones a y b a los que corresponderían las dos picos a 1,72 y 1,4 p.p.m. El fuerte desapantallamiento de los $-C\equiv N$ y la comparación con los espectros de resonancia de dos compuestos (o-metilbenzalmalonitrilo y benzalcianoacetato de etilo) sugieren que la señal más baja debe corresponder al protón b



(a) $\tau = 1,9$ p.p.m.



(a) $\tau = 1,78$ p.p.m.

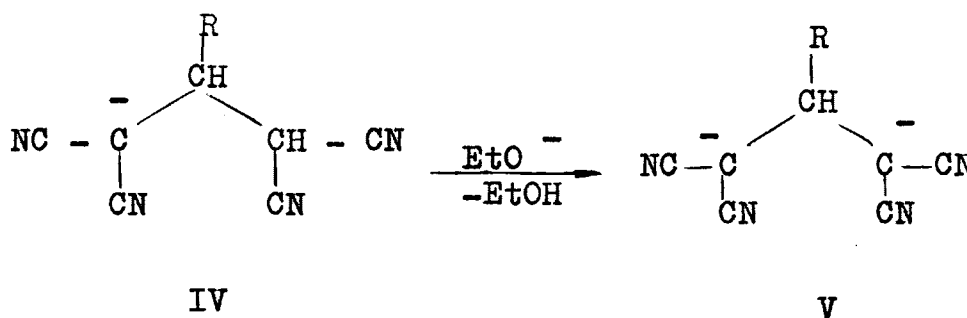
Estos datos y la estructura de IX confirman el que en los aldehidos $\alpha-\beta$ no saturados la adición se efectúa en 1-6 en lugar de en 1-4.

Por otra parte en los alquilidenmalononitrilos procedentes de benzaldehidos negativamente sustituidos que no dan la reacción, la atracción de electrones del sustituyente dificulta también el sentido de la -

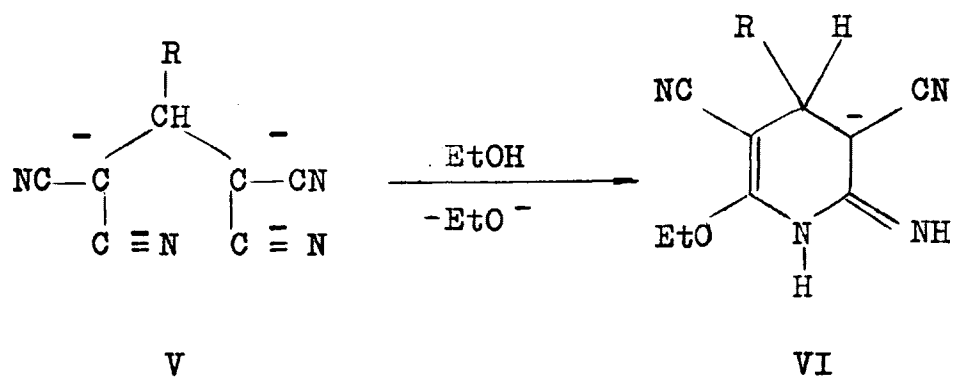
adición de Michael.

El que la reacción no marche en el caso de los aminobenzaldehidos no está directamente relacionado con las etapas anteriores de la reacción. La limitación parece deberse a la formación de trimeros y tetrameros de dichos aldehidos por deshidratación en las condiciones básicas de la reacción, productos estos que hemos conseguido aislar y que coinciden con los reseñados en la bibliografía (57).

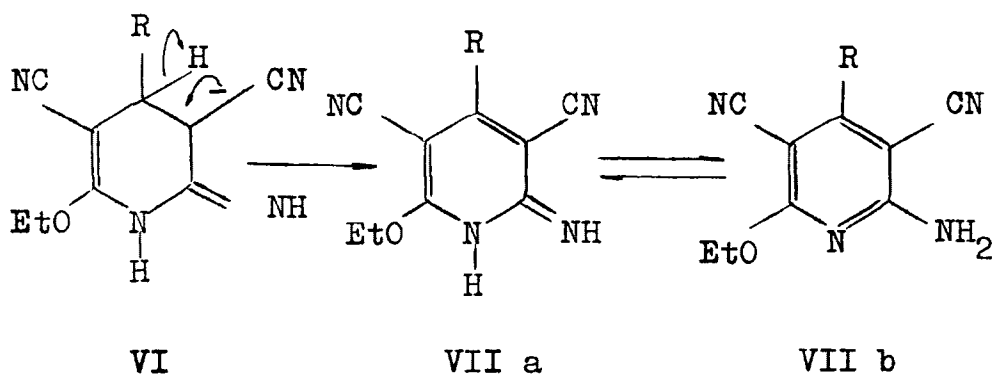
El siguiente paso supone la transformación de IV en el dianión del 1,1,3,3 -tetracianopropano correspondiente V



Compuesto este último que puede ciclarse adicionando una molécula de etanol



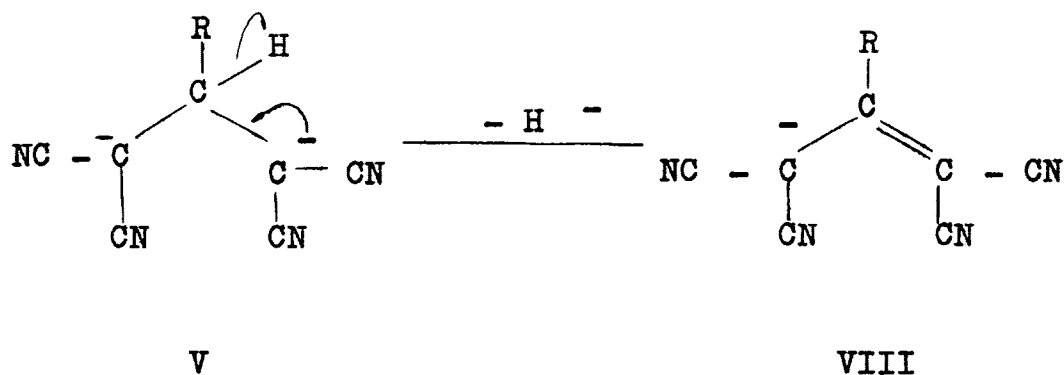
concluyendo la reacción con la pérdida del Hidrógeno en 4 como ión hidruro para dar el compuesto totalmente aromático



La ausencia de desprendimiento de gases y el hecho de que si la reacción se lleva a cabo en presencia de nitrobenceno se obtenga nitrosobenceno de la masa de reacción parece indicar que la aromatización no tiene

lugar por pérdida de hidrógeno molecular sino a través de un ión hidruro, cuyo aceptor puede ser cualquiera de los cianocompuestos o el aldehído presentes en la reacción. El empleo de sustancias deshidrogenantes (nitrobenceno) no aumenta el rendimiento sensiblemente en los ensayos efectuados con lo que habida cuenta que impurifican el producto final nos indujo a no utilizarlos.

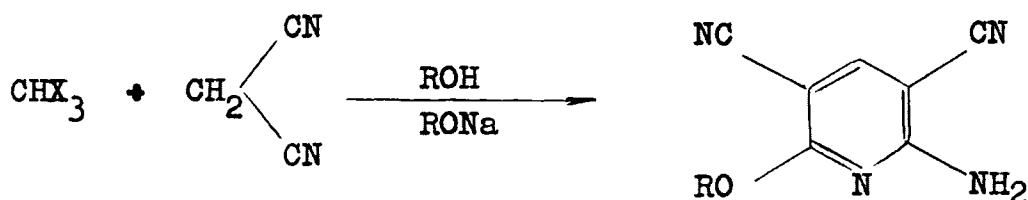
Esta pérdida del ión hidruro anteriormente señalada puede verificarse bien en la etapa final de la reacción ya señalada, ó bien por la transformación del dianión del 1,1,3,3-tetrapropano V en la monosal del 1,1,3,3, tetracianopropano VIII.



No hay ningún dato que permita decidir en que momento se pierde el ión hidruro. Sólo cabe señalar que el primer mecanismo sería similar al que tiene lugar para recuperar la aromaticidad en las reacciones de sustitución nucleófila en el anillo de piridina.

D). Ensayos con malononitrilo y derivados gem-trihalogenados.

Otra de las vías de obtención de 6-alcoxi-2-amino-3,5 dicianopiridinas es, como ya quedó anteriormente dicho, la reacción de malononitrilos con haloformas en el sistema alcohol/alcoxido. Esta reacción ya había sido descrita por A.P. Krapcho y P.S. Huyffer (2).



Esto nos indujo a intentar ampliar la reacción a otros tipos de derivados gem-trihalogenados.

Con este fin ensayaron aril y alquil-haloformas y trihaloacetatos. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla VIII.

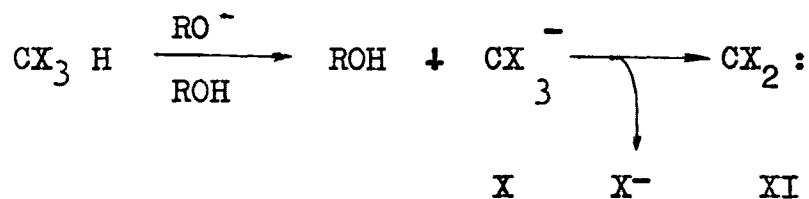
TABLA VIII

Reacción de derivados gem-trihalogenados con malononitrilo en Etanol/Etoxido sódico. Síntesis de 2-amino-6-etoxi-3,5 dicianpiridina.

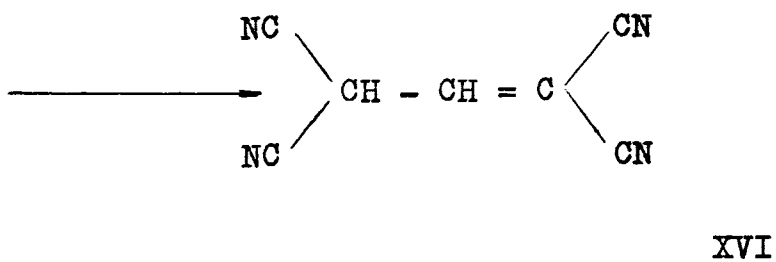
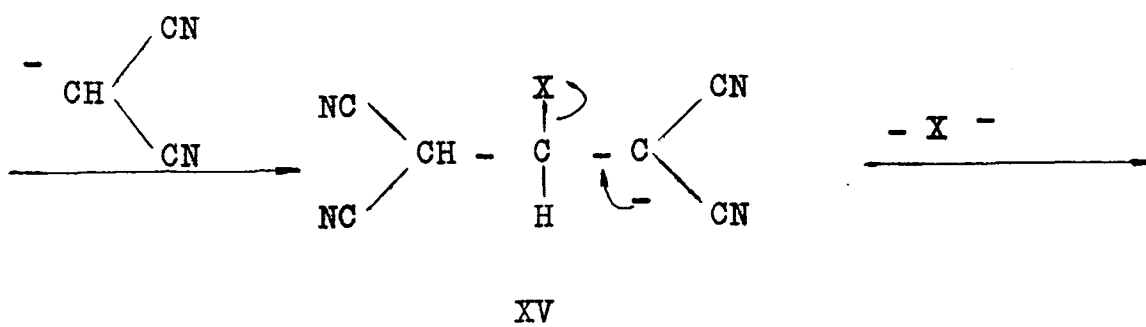
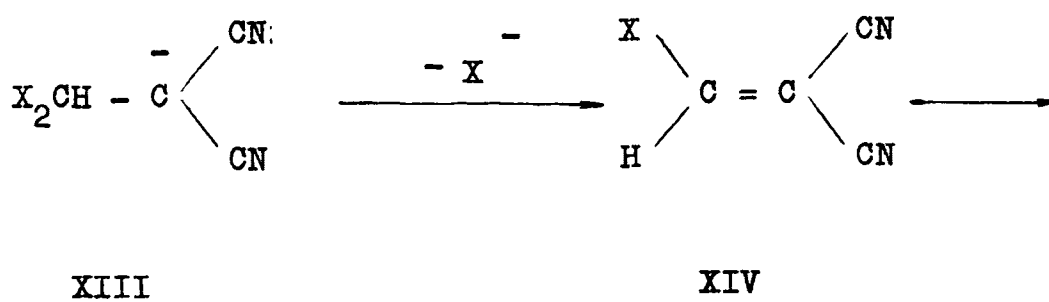
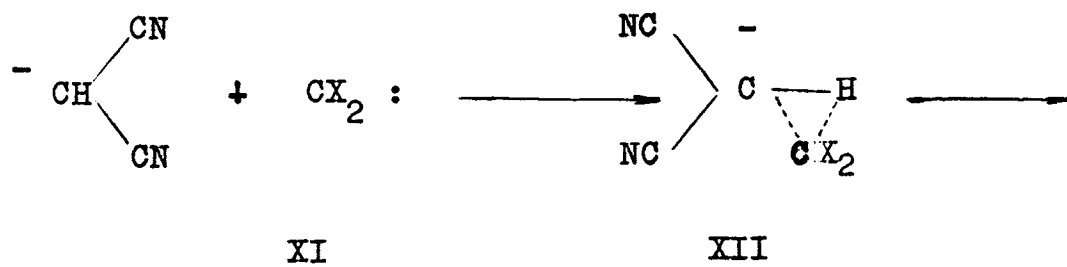
Derivado trihalogenado	Sustituyente en 4 en el anillo de piridina	p.f.	Rend %
Cloroformo	H	220-22	51 %
Bromoformo	H	220-22	52 %
1,1,1 Tricloroetano	CH ₃	235-7	5 %
Triclorofenilmetano	C ₆ H ₅	238-9	5,5 %
-Tricloroacetato de etilo	H	220-22	49 %
Tribromoacetato de etilo	H	220-22	50 %

En todos los casos se obtienen 2-amino-6-etoxi-3,5-dicianpiridinas con diversos sustituyentes en la posición 4. Todas ellas se hallaban descritas y su identidad pudo ser confirmada no sólo por su coincidencia con los p.f. bibliográficos, sino también por la comparación mediante espectroscopia I.R. y p.f. mixto con muestras obtenidas por nosotros a partir de cianhidrinas, aldehidos y alcoxilalquildienmalonitrilos por reacción con malononitrilo.

Todos los resultados están de acuerdo con el mecanismo propuesto por Krapcho y Huyffer (2) para la reacción de haloformos con malononitrilo y que supone la formación de un dihalocarbeno (2,67,68)



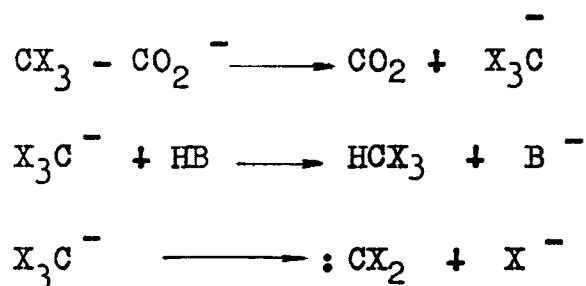
que es posteriormente atacado por el anión del malononitrilo insertándose en el enlace C-H de este



Compuesto éste último idéntico al que resulta en la reacción de alcoximetilénmalonitrilo con malononitrilo (1).

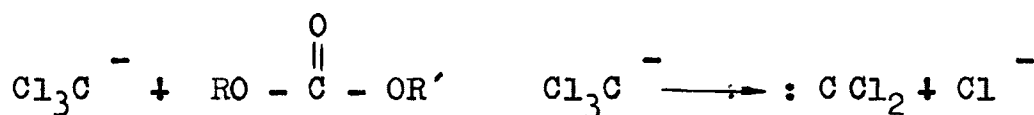
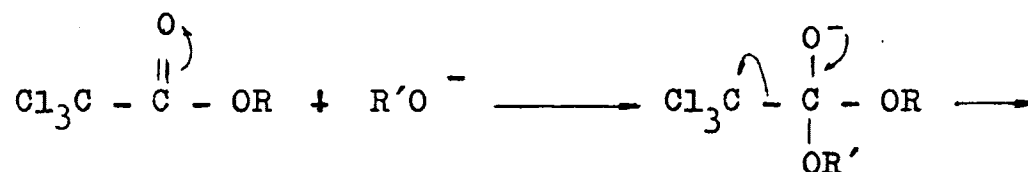
Krapcho y Huyffer (2) intentaron en su trabajo demostrar este mecanismo, que implica el ataque del dihalocarbeno, condensando el tricloroacetato sódico con la sal sódica del malononitrilo y siguiendo la reacción mediante espectroscopia U.V., sin obtener los resultados - apetecidos debido a la gran insolubilidad de la sal sódica del malononitrilo en los disolventes de reacción empleados (tetrahidrofurano y dimetoxietano).

La comprobación se basaba en la descarboxilación del tricloroacetato en soluciones de alcohol/alcoxido para dar el diclorocarbeno (69-74), debiendo por tanto obtenerse la sal de XVI



Este mecanismo ha sido comprobado por nosotros al realizar la reacción entre tricloroacetato de etilo y malonitrilo y verificar que la piridina que se obtiene es la misma que resulta de la reacción con cloroformo.

Esto solo es explicable por la formación de un diclorocarbena intermedio a partir del tricloroester (75-76)

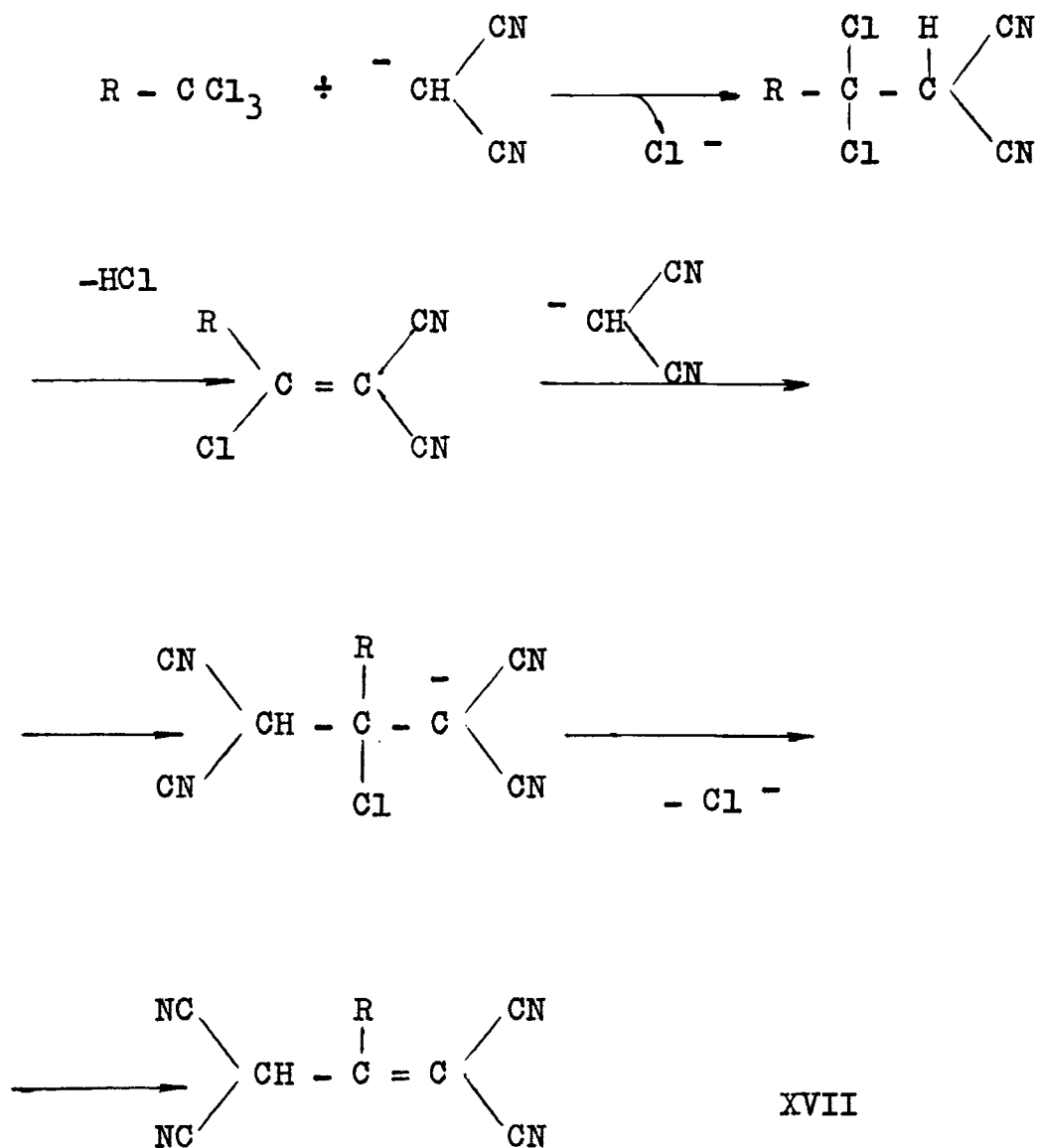


De idéntica forma se desarrolla la reacción con tribromoacetato de etilo y conduce también a la 2-amino-6-etoxi-3,5 dicianopiridina P.f. 220-22.

Los resultados obtenidos con aril- y alquil haloformos carecen de interés práctico aunque las piri-

dinas obtenidas pudieron identificarse.

Los bajos rendimientos son debidos a un cambio en el mecanismo de la reacción, ya que este caso la formación del carbeno no es posible y por tanto la reacción debe marchar mediante un mecanismo de sustitución nucleófila.



que se cicla después a la correspondiente piridina.

E) Reacciones empleando acetonitrilos negativamente sustituidos.

En todas las reacciones anteriores entre el malononitrilo y los diversos compuestos ya indicados, - que conducen a ciclos de piridina, dos de los grupos ciano del tetracianopropeno o tetracianopropano inter medio, no intervenían en la reacción apareciendo inal terados en el compuesto final.

Era pues lógico pensar en sustituir el malononitrilo por acetonitrilos negativamente sustituidos en un intento de obtener piridinas en las que los sustituyentes 3 y 5 fueran grupos distintos del ciano.

Ahora bien; las características de la reacción indicaban la necesidad de que dichos grupos debían - ser electonegativos. Se eligió pues como compuestos de partida el nitroacetonitrilo, el cianoacetato de - etilo y el cianuro de bencilo.

Dado que los resultados no son comparables en los tres casos estudiaremos por separado cada uno de ellos:

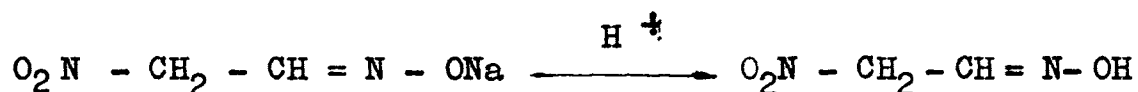
1.- El primero de los nitrilos empleados fué el nitroacetnitrilo compuesto, cuya bibliografía se refiere casi exclusivamente a su obtención (58 y 57).

Esta se lleva a cabo a partir del nitrometano en dos pasos.

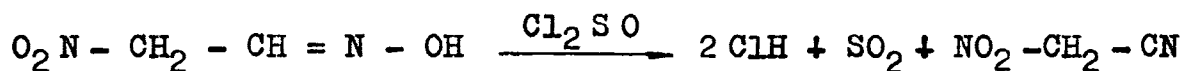
El primero consiste en la condensación en medio alcalino de dos moléculas de nitrometano.



para dar la sal sódica del ácido metazónico (oxima del nitroacetaldehído) aislandose el ácido libre.



En el siguiente paso la oxima se deshidrata a nitrilo por tratamiento con cloruro de tionilo en eter seco.



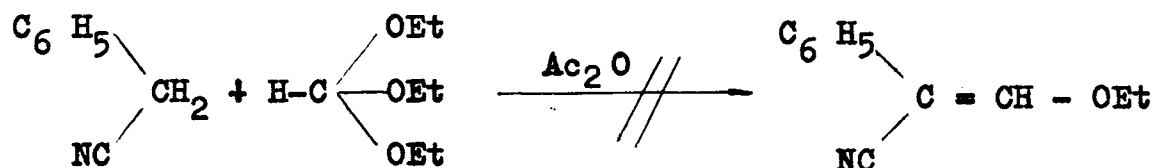
El compuesto no puede ser purificado pero su pureza es aceptable para usos sintéticos.

A continuación se condensó el nitroacetoniitrilo obtenido con cianhidrinas, aldehidos y ortoesteres sin que en ningún caso fuera posible obtener ningún resultado concreto; ya que ó bien la reacción no tenía lugar recuperándose inalterados los productos iniciales, como en el caso de los ortoesteres, ó por el contrario - conduce a la formación de productos resinosos como en el caso de los aldehidos y cianhidrinas cuya purificación no fué posible ya que se descomponen con explosión al intentar destilarlos. Una separación cromatográfica no condujo tampoco a mejores resultados.

2.- El siguiente de los compuestos empleados - fué el cianuro de bencilo. Tampoco en este caso se obtuvieron los resultados apetecidos, empleando aldehidos y cianhidrinas.

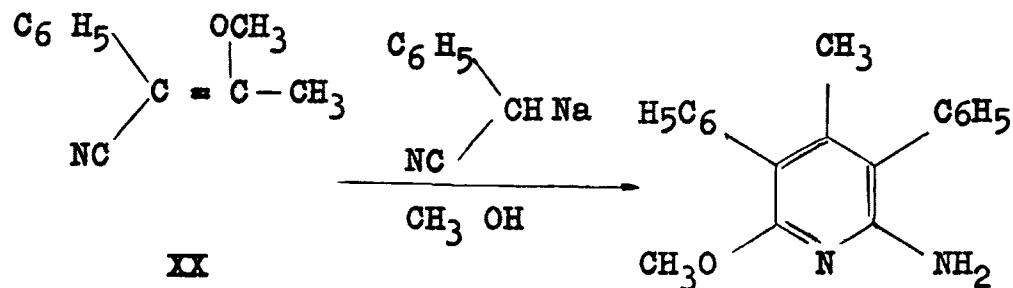
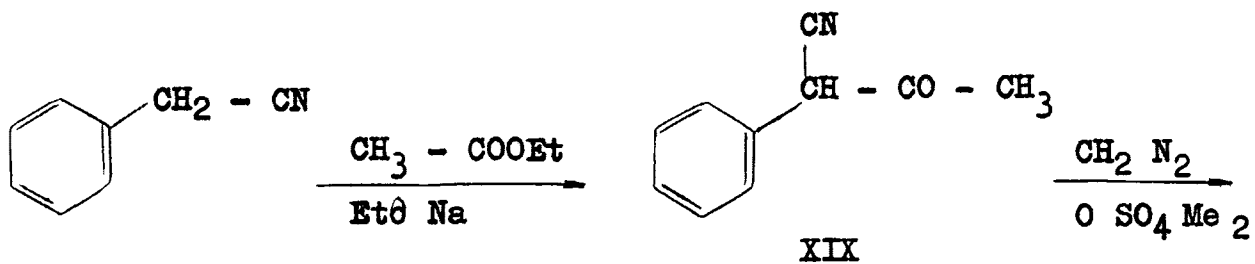
Se intentó también la condensación del nitrilo con ortofomato de etilo con miras a obtener el etoxi-

metilencianuro de bencilo



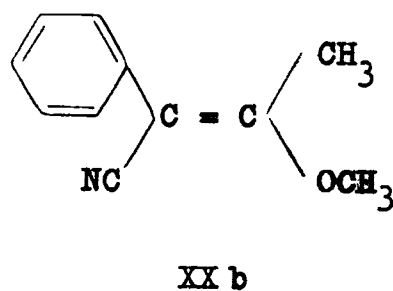
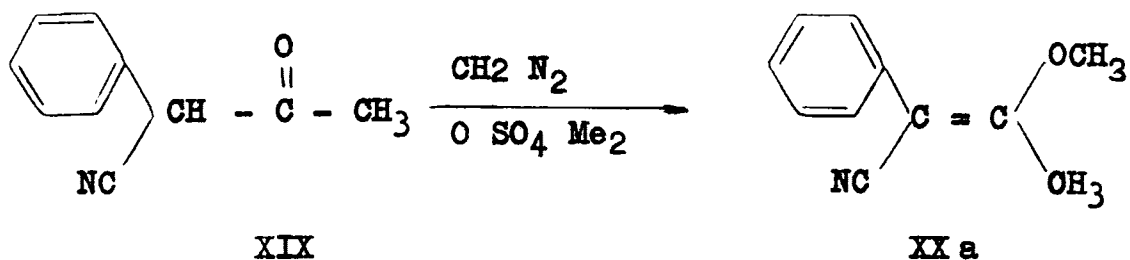
pero los productos de reacción se recuperaron inalterados.

Esto nos indujo a preparar un compuesto similar por vía indirecta para lo cual se pensó en el siguiente esquema de reacciones



El primero de los pasos se encuentra descrito en la bibliografía (59) y el producto así obtenido se trató por separado con diazometano en las condiciones obtenidas por Libis y Fleury para la metilación del acetil malononitrilo (60) y con sulfato de metilo empleando un método similar al descrito por Dornow y Schleese para la metilación del benzoilmalononitrilo (61).

Tanto en un caso, como en otro, se obtuvo el compuesto esperado, ó mejor dicho la mezcla de los dos isómeros cistrans previsibles:



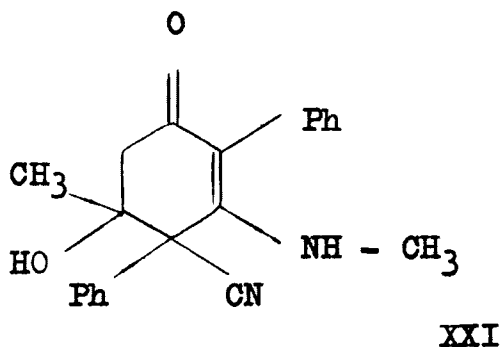
Así en el espectro RMN de la mezcla se aprecia un singlete a 6,41 ppm correspondiente al metoxilo de la forma a y a 6,50 ppm un singlete correspondiente al metoxilo de b. El valor de 2 más alto en un caso es debido a que el apantallamiento producido por el fenilo no tiene lugar, por el contrario el singlete correspondiente al metilo de b aparece más bajo 7,84 ppm que el correspondiente de a, 8,14 ppm que en este caso no está apantallado.

La comparación de los picos de ambos isómeros - permiten fijar el porcentaje de cada uno de ellos en la mezcla, 16 % de a y 84 % de b.

Cuando esta mezcla se sometió a reacción en medio alcohólico con la sal sódica del cianuro de bencilo se obtuvieron diversas fracciones líquidas referibles al 1,3-dician-1,3-difenil-2-metil propeno impurificadas por el producto de partida.

Otros intentos de condensar el cianuro de bencilo con aldehidos no condujo en ningún caso a los productos deseados.

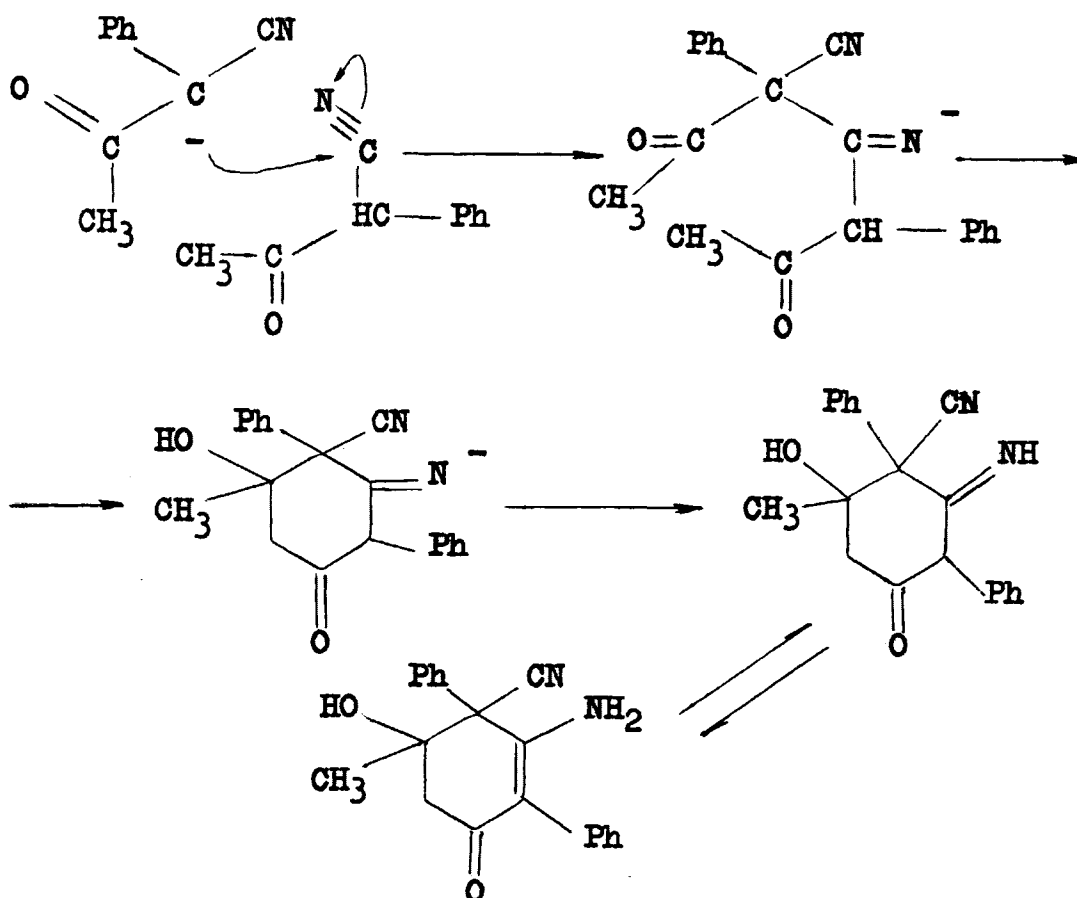
Solo cabe señalar como parte marginal a nuestro trabajo la obtención de un tercer compuesto no descrito en la metilación del α -fenil-acetilacetonitrilo. Cuando la metilación se lleva a cabo en diazometano - de la solución eterea precipita un sólido blanco p.f. 183° recristalizable de acetato de etilo al que habida cuenta los datos suministrados por los espectros - cabía asignar la estructura del producto de metilación de un dimero del fenilacetonitrilo de fórmula. XXI



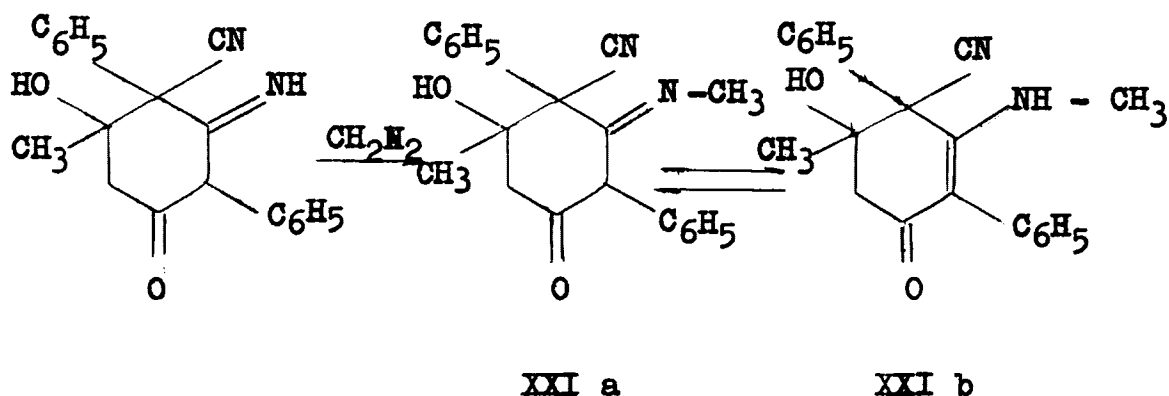
Así en el Espectro IR aparecen bandas a 3400 cm^{-1} (-OH) 3300 y 3100 cm^{-1} (-NH-) 2225 cm^{-1} (-CN) 1650 (C=O) 1625 , 1600 , 1550 y 1510 cm^{-1} (CH aromáticos) 1375 (CH_3)

750 y 690 (benceno monosustituido). En el espectro de RMN aparece una señal a 8,14 ppm equivalente a 3 protones de un metilo a 7,28 ppm. una señal equivalente a tres protones (N-CH₃) y a 7,10 , 7,19 ppm. dos señales referibles al -CH₂- del ciclo.

La formación de este compuesto puede explicarse por un mecanismo similar al indicado para las reacciones de dimerización de alquilidenmalononitrilos (62,63, 64,65)



compuesto que puede reaccionar con diazometano para dar el compuesto (XXI)



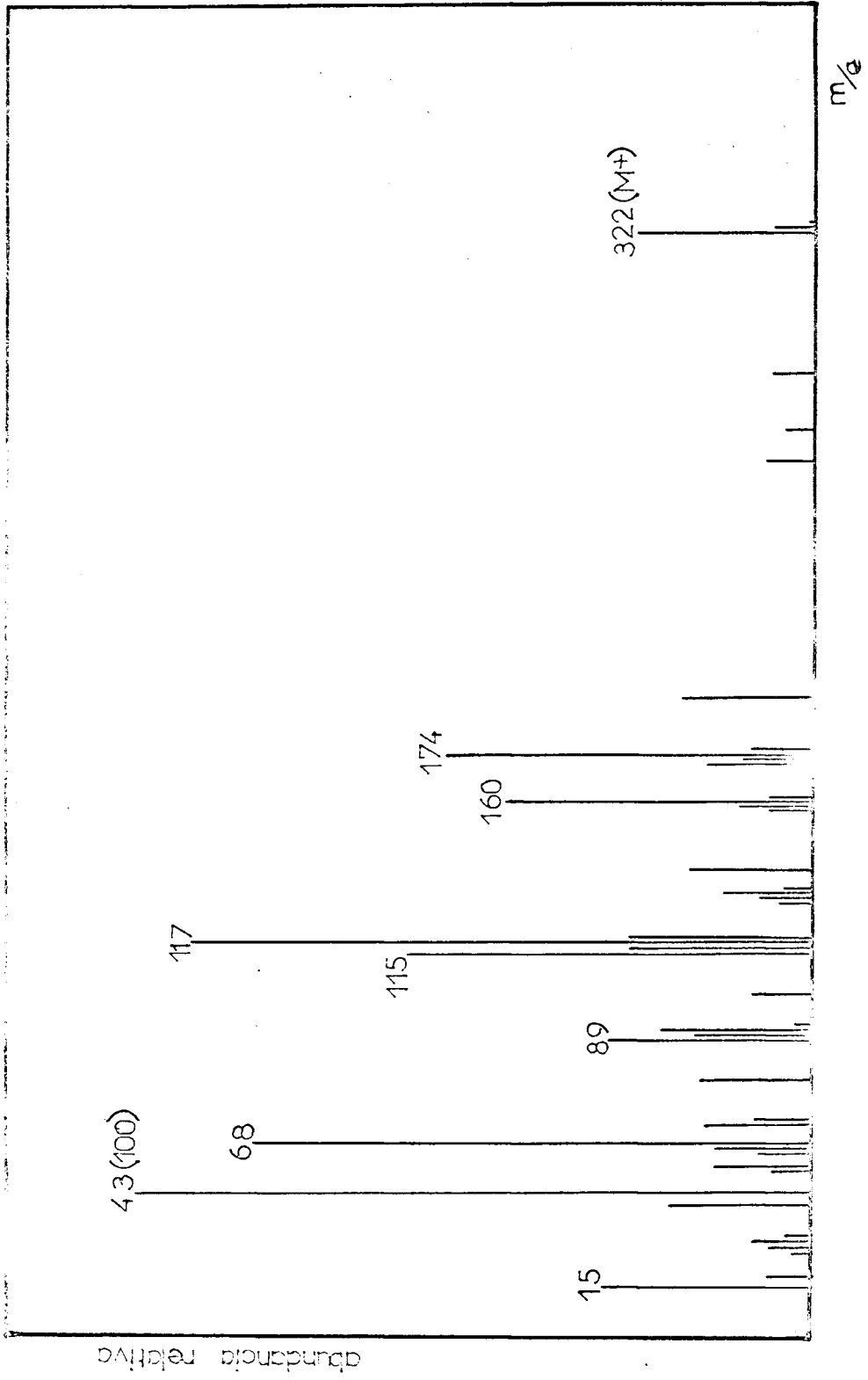
Como confirmación de la estructura propuesta se realizó el espectro de masas del compuesto. Aunque un estudio completo dentro de este campo habría suministrado datos concluyentes sobre la estructura del compuesto y sobre los fragmentos producidos en su bombardeo electrónico, la necesidad del empleo de técnicas de marcaje isotópico, y de espectros de alta resolución, situaba el problema fuera del marco de nuestras posibilidades. Por tanto la explicación del espectro aunque coincide con la estruc

tura propuesta no puede afirmarse en forma categórica.

A continuación se dá una tabla en la que se indican en forma parcial las relaciones masa/carga y las - abundancias relativas.

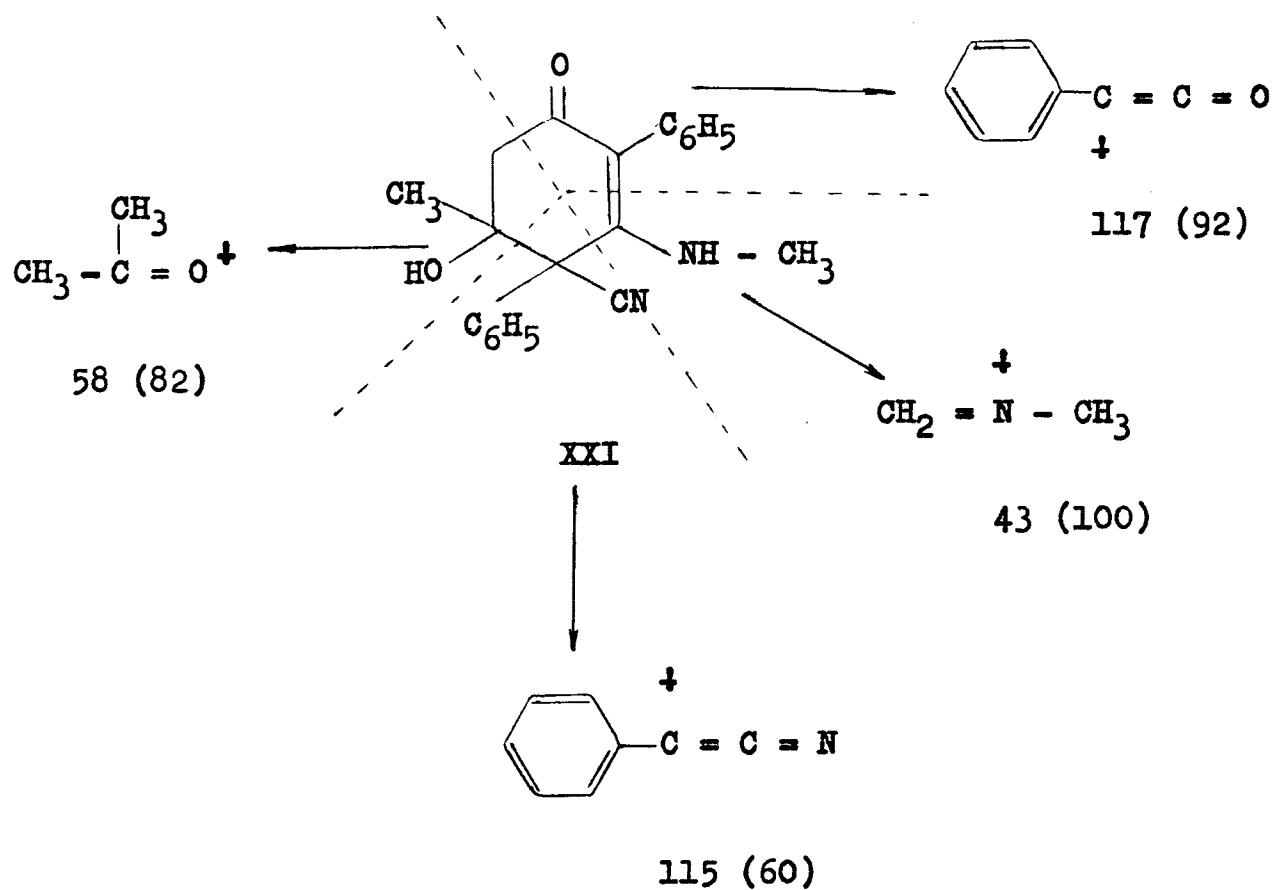
TABLA IX

m/e	15	17	18	26	27	28	29	30	32	37	38	39	40	41	42	43	44	45	50	51	52	53	54	55
Abnd.r	30	2	6	2	6	8	2	3	2	1	3	20	2	3	6m100	3	1	5	14	3	2	1	7	
m/e	56	57	58	59	61	62	63	64	65	66	67	72	74	75	76	77	78	79	84	85	86	87	88	89
Abnd.r	14	1	82	3	1	5	15	4	8	1	1	1	2	3	3	16	5	2	2	1	1	2	4	30
m/e	90	91	92	101	102	103	104	105	106	113	114	115	116	117	118	119	120	127	128	129	130	131	132	133
Abnd.r	17	22	2	1	4	9	4	5	1	2	4	60	27	92	27	2	1	1	1	1	5	8	13	3
m/e	134	140	141	142	143	144	145	146	149	154	156	158	159	160	161	162	170	171	172	173	174	175	176	191
Abnd.r	1	18	2	1	1	2	6	2	1	1	1	6	11	44	6	1	1	2	15	10	54	8	4	19
m/e	192	205	215	216	217	230	231	232	248	249	259	260	263	264	274	275	289	290	291	302	332	333	334	
Abnd.r	3	2	1	1	1	1	1	1	4	1	2	1	7	1	4	1	6	4	1	1	26	6	1	



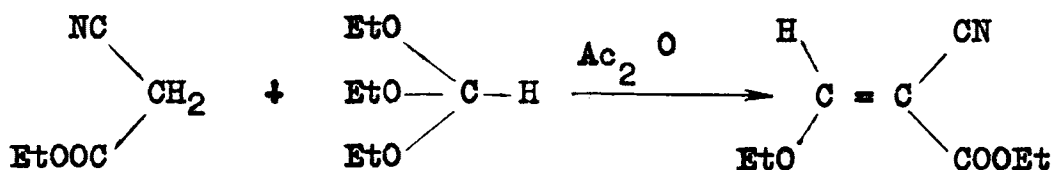
El pico molecular 332 (26) coincide con el peso molecular calculado para el compuesto.

En el esquema siguiente se indica una posible explicación de los picos más importantes del espectro



Ensayos con cianacetato de etilo

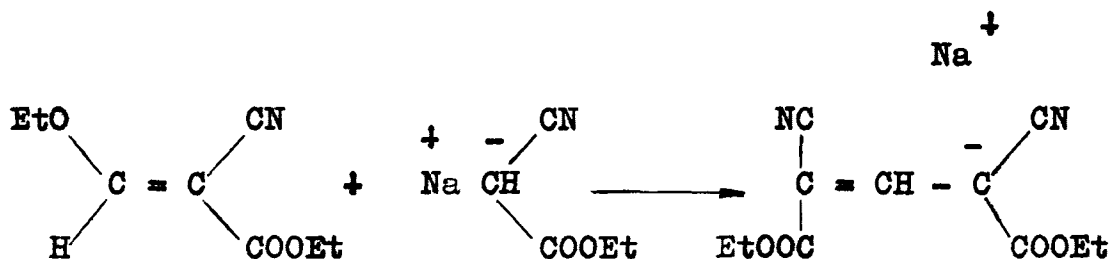
Elegimos para este caso el esquema de reacción que consistiría en la obtención de la piridina por - nosotros buscada a través del etoximetilencianaceta- to de etilo por reacción con la sal sódica del ciana- cetato de etilo mismo. Así el etoximetilencianaceta- to de etilo se obtuvo por tratamiento del cianaceta- to de etilo con ortoacetato de etilo según el proce- dimiento indicado por Bellemont (66)



XXII

Cuando el etoximetilencianacetato de etilo se conden- sa en medio de etanol absoluto con la sal sódica del cianacetato de etilo mismo se obtiene un compuesto - que recristaliza de etanol p.f. 27 l^o y al que cabe

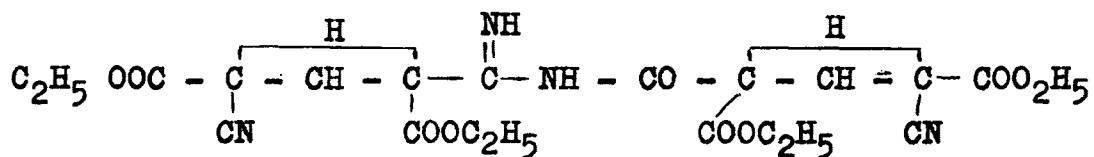
asignar la estructura de la sal sódica del 1,3 dician
glutaconato de etilo.



XXIII

Pero si la solución alcohólica se acidula con ac. sul
fúrico concentrado gota a gota, se obtiene un produc-
to amarillo p.f. 183 recristalizable de cloroformo.

Este producto ya fué descrito por Urushibara -
(25 y sig.) asignándole primeramente la estructura del
1,3 dicianglutaconato de etilo libre, y asignándole
posteriormente (36) la estructura de un dimeró suyo -
con 1 molécula de agua cuya estructura sería la si-
guiente:

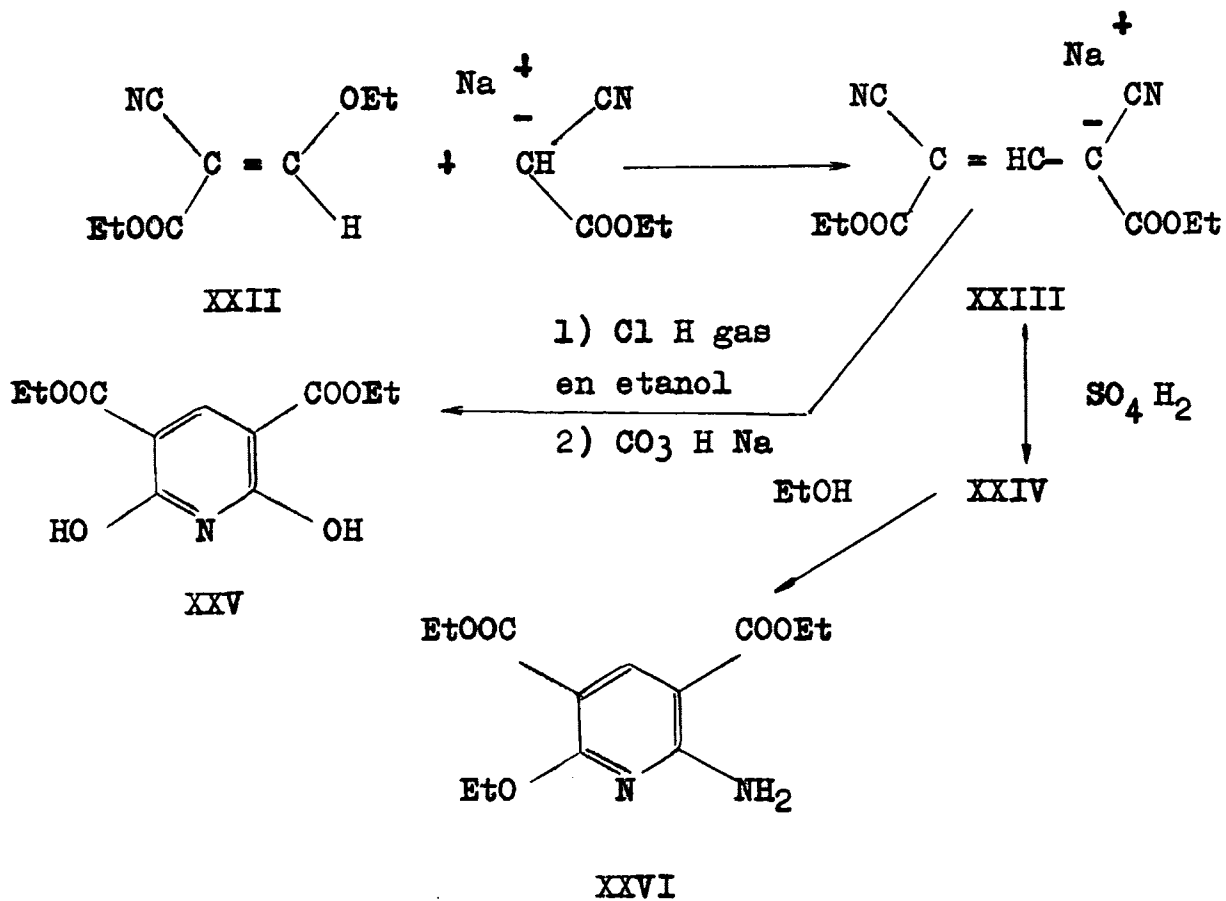


El compuesto obtenido por nosotros coincide con el descrito tanto por su punto de fusión como por su análisis elemental.

Por el contrario si la acidulación de la sal sódica se lleva a cabo con ClH gaseoso se obtiene después de neutralizar la solución un compuesto al que cabe asignar la estructura de la 2, 6-dihidroxi-3,5-dietoxicarbonil-piridina.

Por otra parte, si el compuesto amarillo de Urushibara se ebulle en etanol que contiene trazas de acidez suministra otro compuesto referible a la 2-amino-3,5-dietoxicarbonil-6-etoxi-piridina.

Todos estos hechos pueden resumirse en el esquema siguiente:



Las anteriores experiencias juntamente con los datos suministrados por los espectros IR y RMN de XXIV permiten sacar algunas consecuencias sobre la estructura del compuesto.

Así la RMN en piridina muestra dos picos a 0,2 y 1,4 ppm atribuibles a la presencia de un NH y un -OH, 2 picos a 0,8 y 1,0 ppm de 2 protones aromáticos no equivalentes y a 4,85 y 5,4 ppm señales referibles a cuatro grupos metilenos uno de ellos diferentes a los otros 3 y dos señales a 8,25 y 8,45 ppm atribuibles a 1 y 3 metilos respectivamente (4 etoxilos diferente uno de ellos a los otros tres).

En el espectro IR se observan bandas a 3320 (NH) y 3 bandas a 2225, 2215, 2200 cm^{-1} atribuibles a la presencia de -CN conjugados.

En la región de 1700 - 1600 cm^{-1} aparecen bandas a 1713, 1687, 1671 cm^{-1} referibles a grupos C = O, de este.

Igualmente presenta a 1648, 1587 y 1540 cm^{-1} bandas atribuibles a tensiones C = C y C = N en un anillo piridinico, a 1460 y 1380 cm^{-1} (metilos y metilenos) a 1240 cm^{-1} (tensión C-O de un eter aromático).

Tanto las bandas a 1648 y a 1540 cm^{-1} como las que aparecen a 1320, 760 y 710 cm^{-1} pueden atribuir

se a las bandas I, II, III, IV y V de una amida.

Cabe pues pensar que por lo menos la molécula posee un ciclo de piridina ya formado y que la unión entre ambas partes de la molécula se realiza a través de un agrupamiento -HN-CO-

No obstante no es posible con los datos que poseemos fijar una estructura para la molécula ya que esta ha podido ciclarse a partir de las formas abiertas del α , γ dician glutaconato de etilo tanto por dos de sus $\text{-C} \equiv \text{N}$ como por un -CN y un -COOEt . Sólo un tratamiento químico sobre modelos más sencillos ó bien un análisis espectroscópico más completo, como sería el empleo de la espectrometría de masas podrían probablemente suministrar datos adicionales que permitieran proponer en forma razonada una estructura.

IV. ESPECTROS

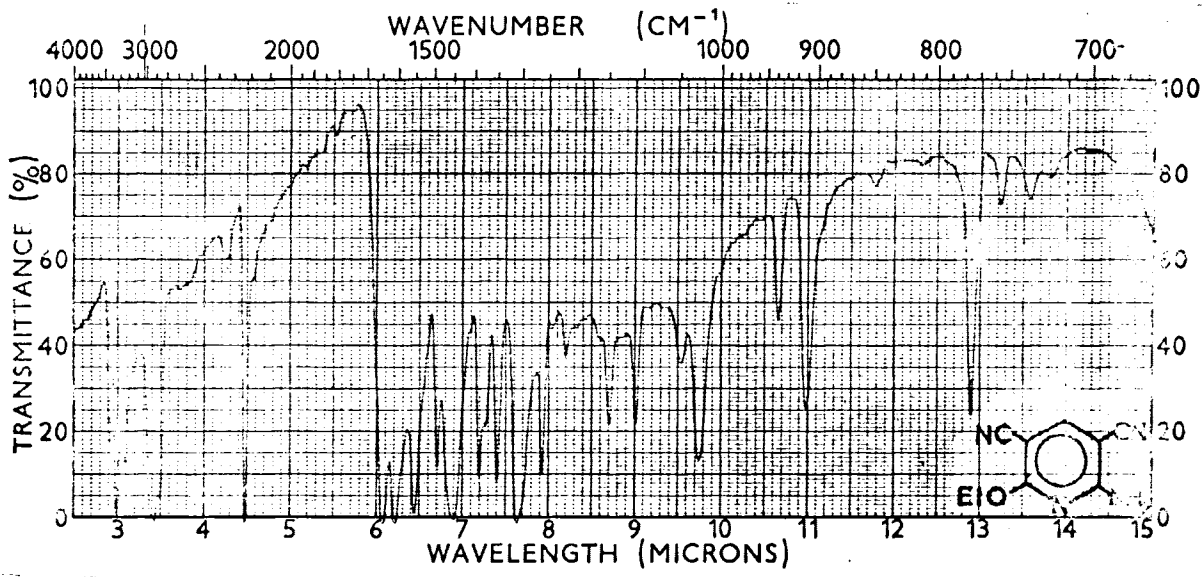


Fig. 1

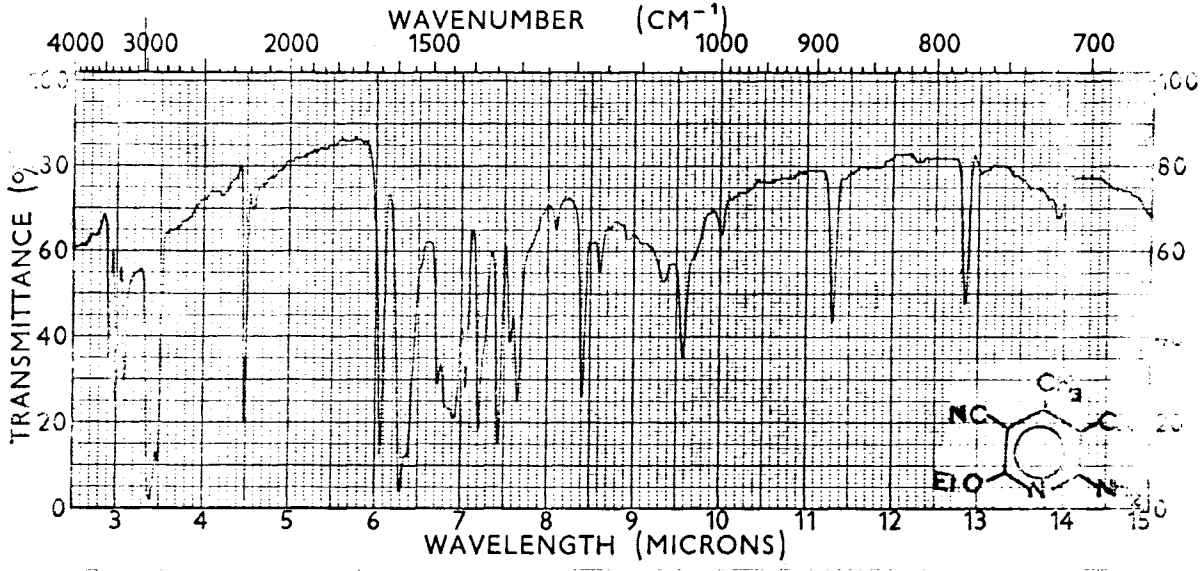


Fig. 2

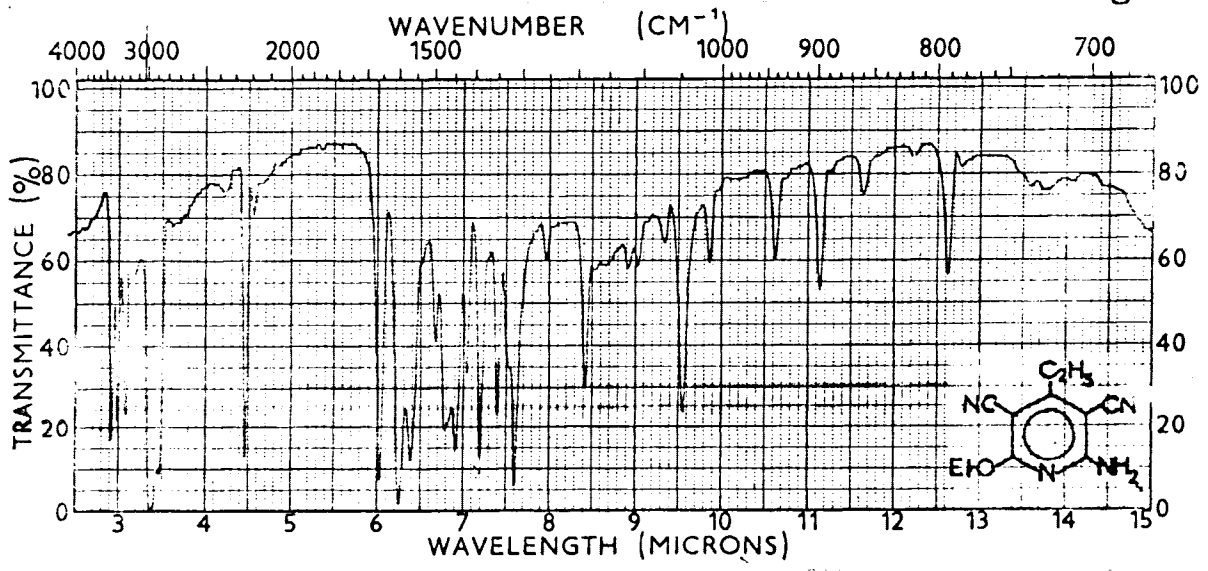


Fig. 3

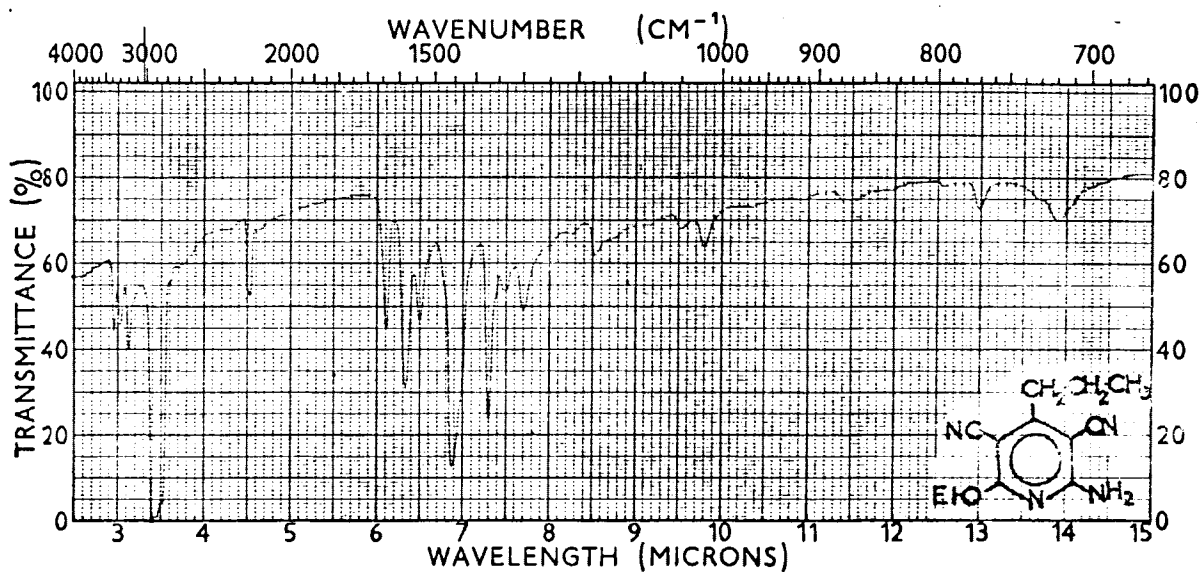


Fig. 4

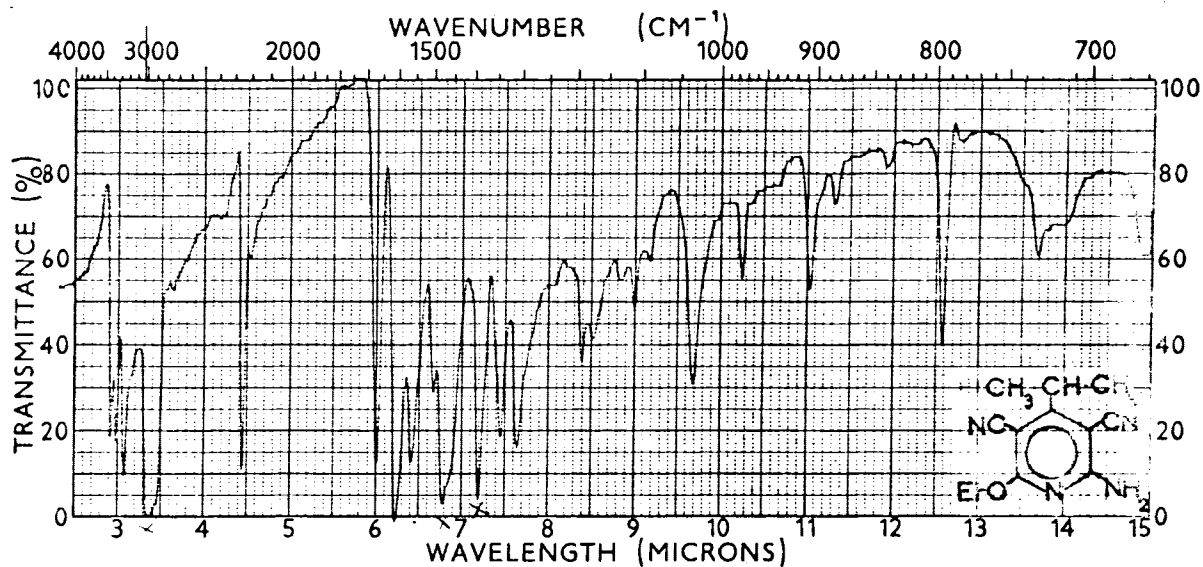


Fig. 5

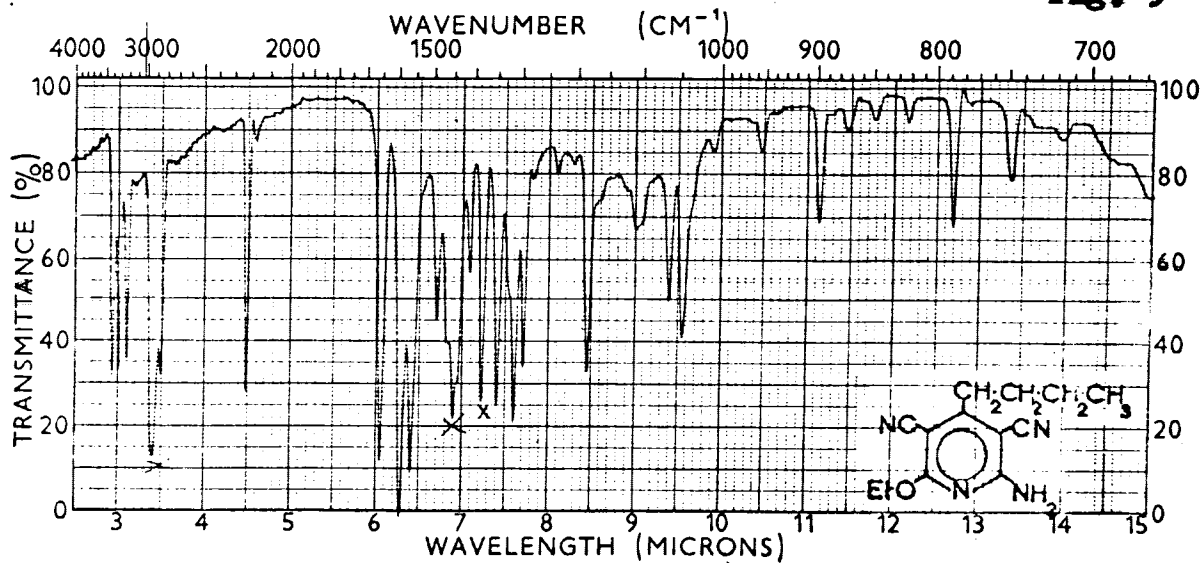


Fig. 6

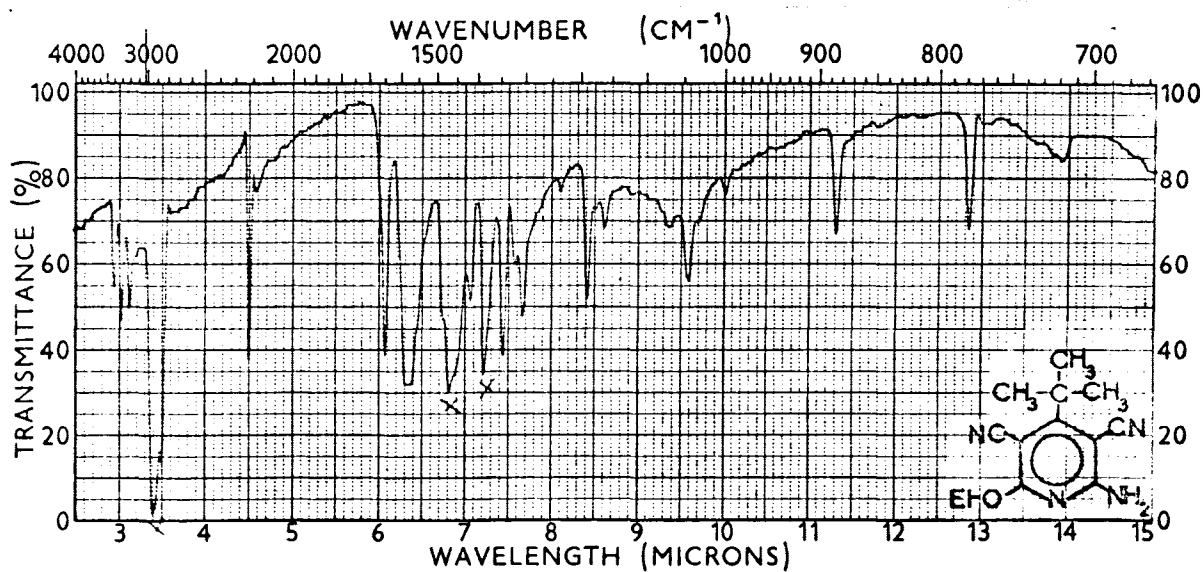


Fig. 7

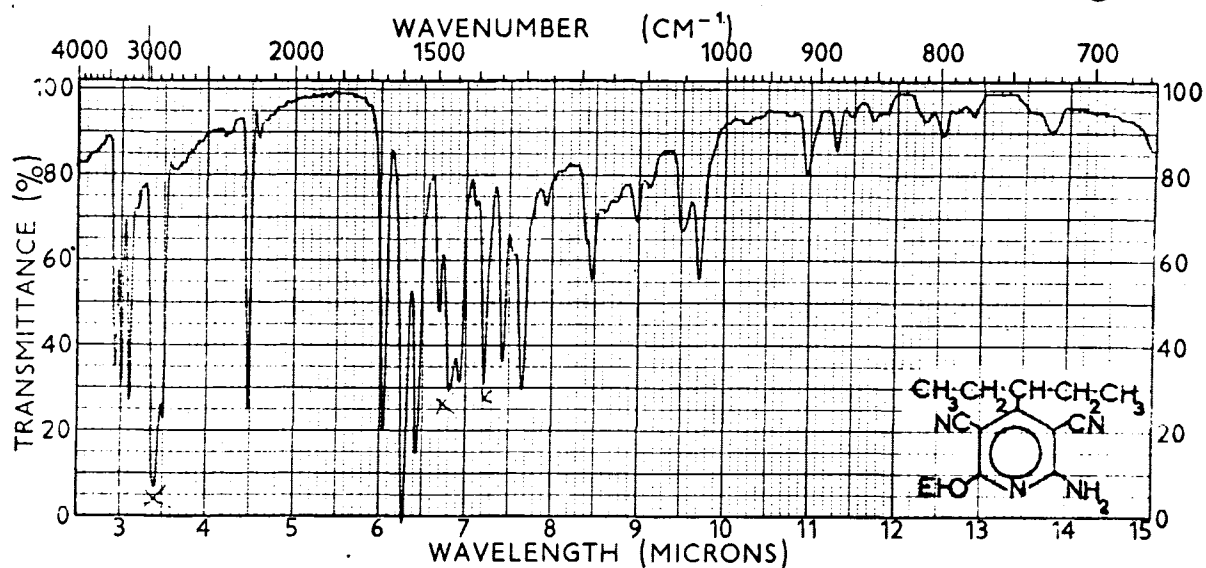


Fig. 8

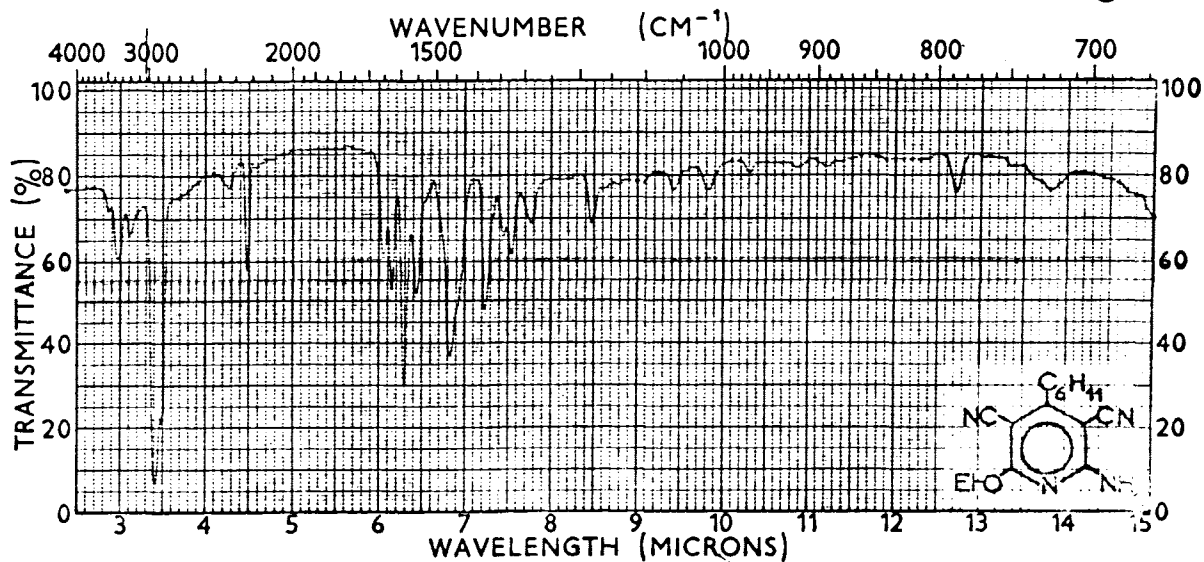


Fig. 9

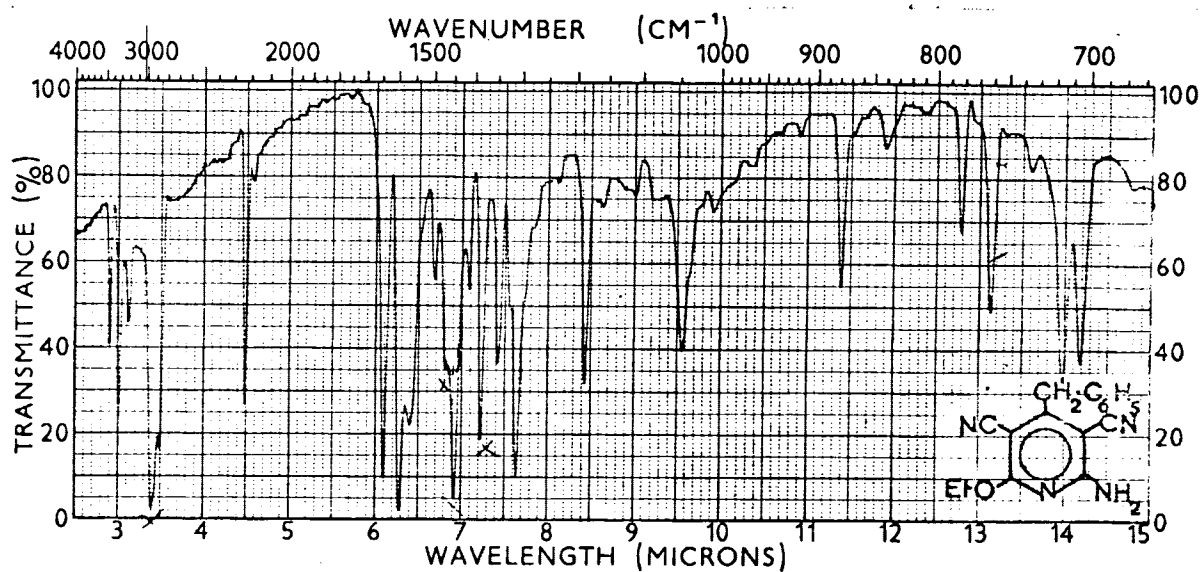


Fig. 10

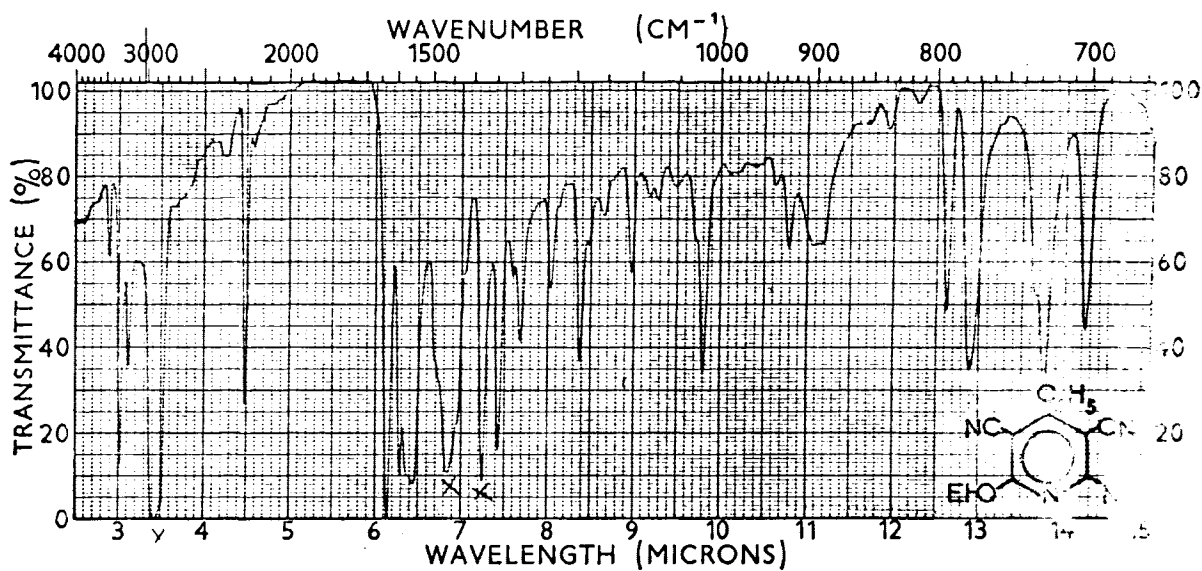


Fig. 11

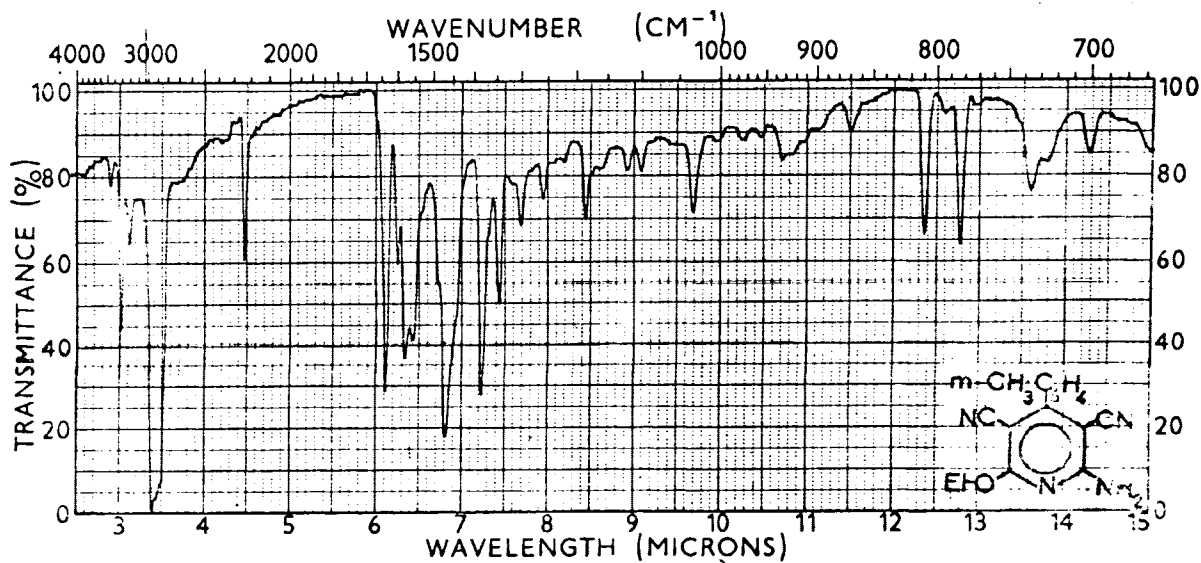


Fig. 12

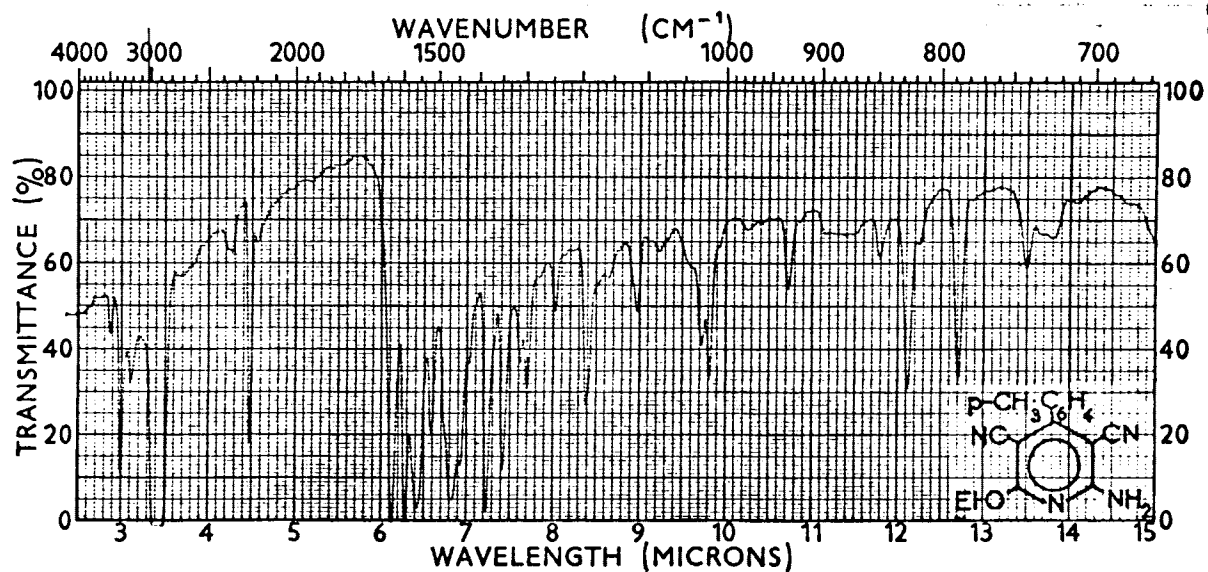


Fig. 13

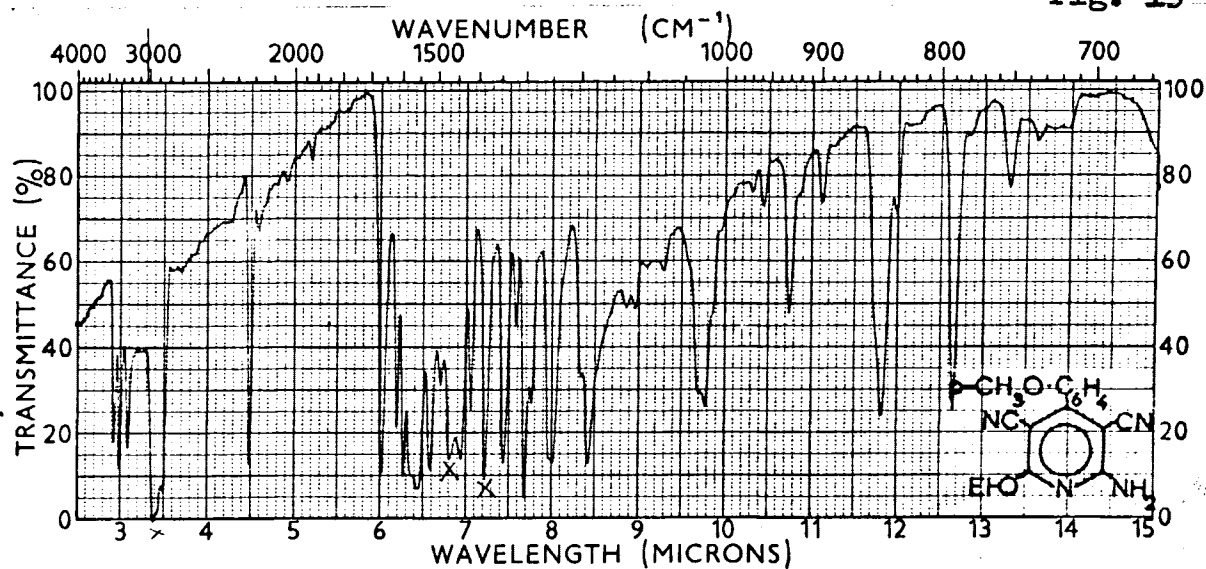


Fig. 14

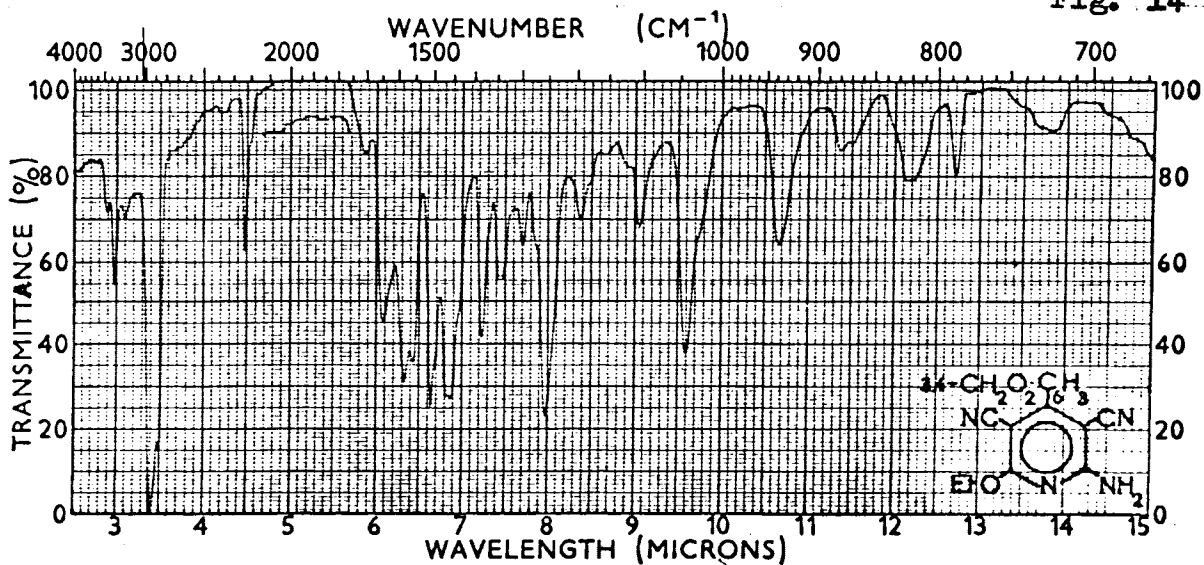


Fig. 15

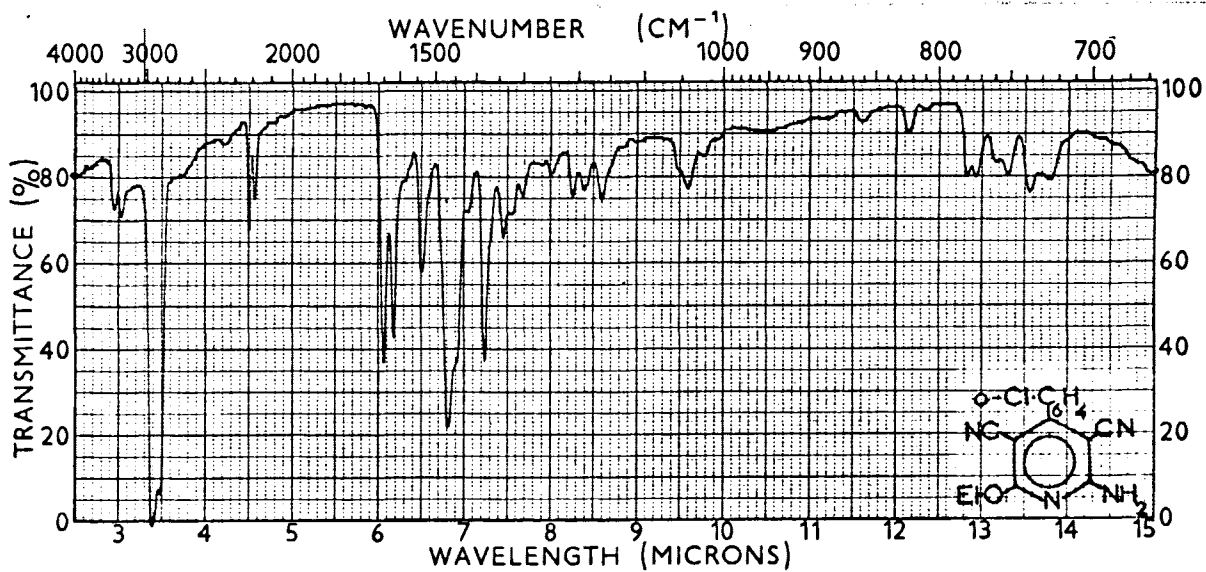


Fig. 16

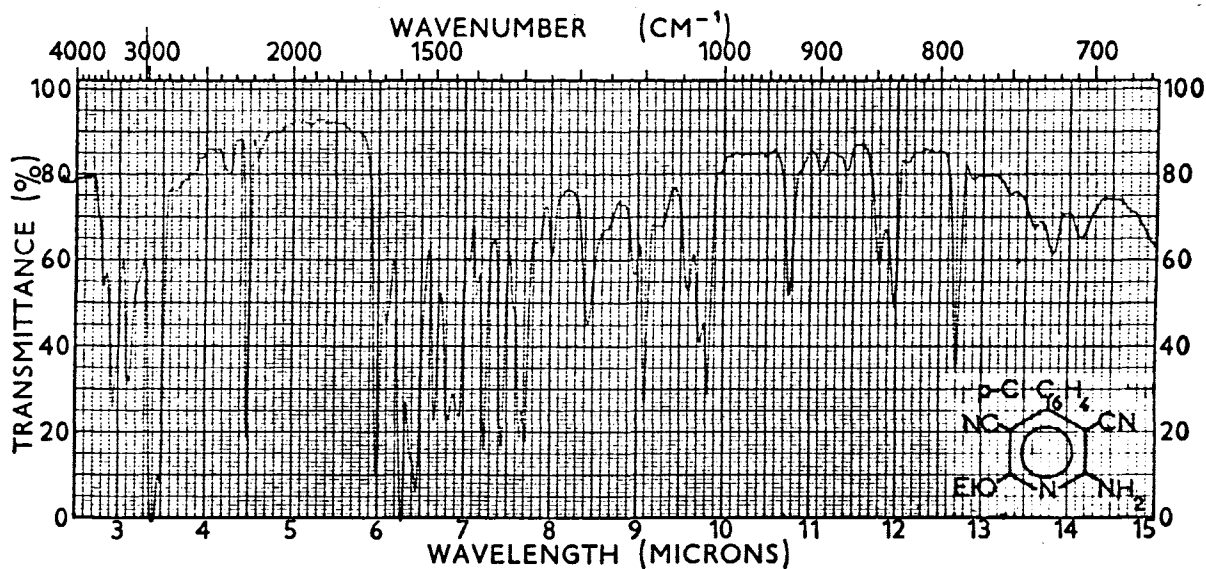


Fig. 17

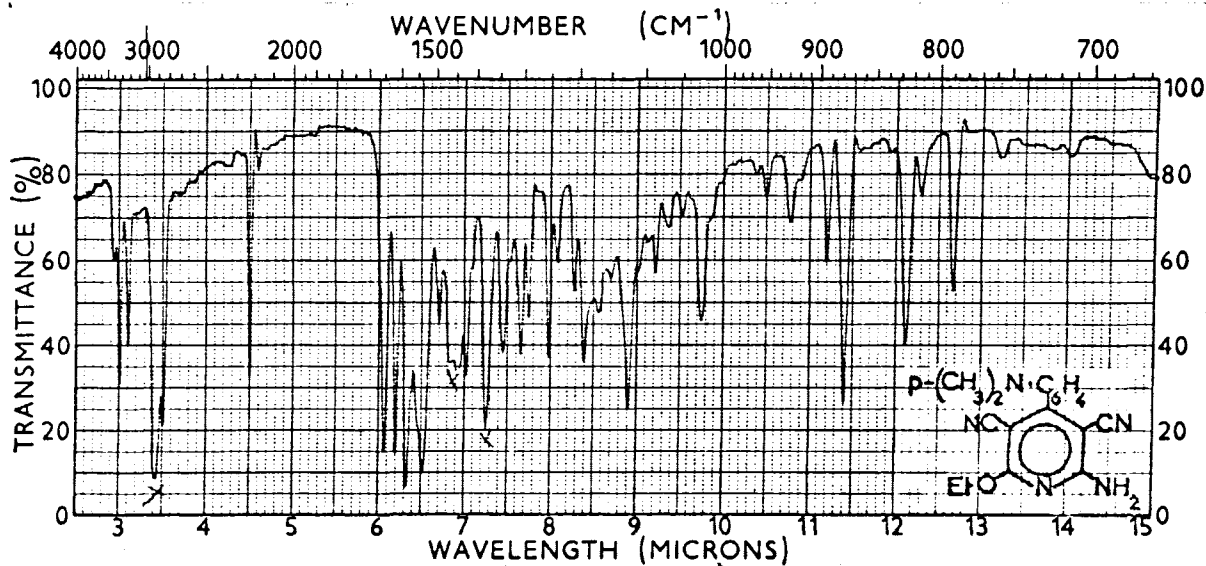


Fig. 18

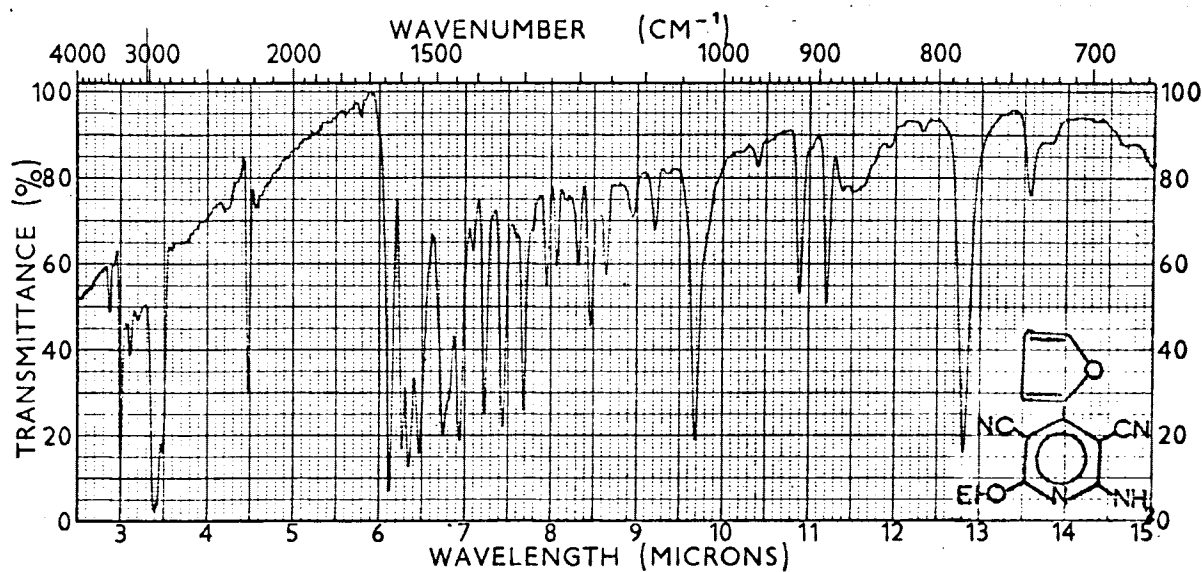


Fig. 19

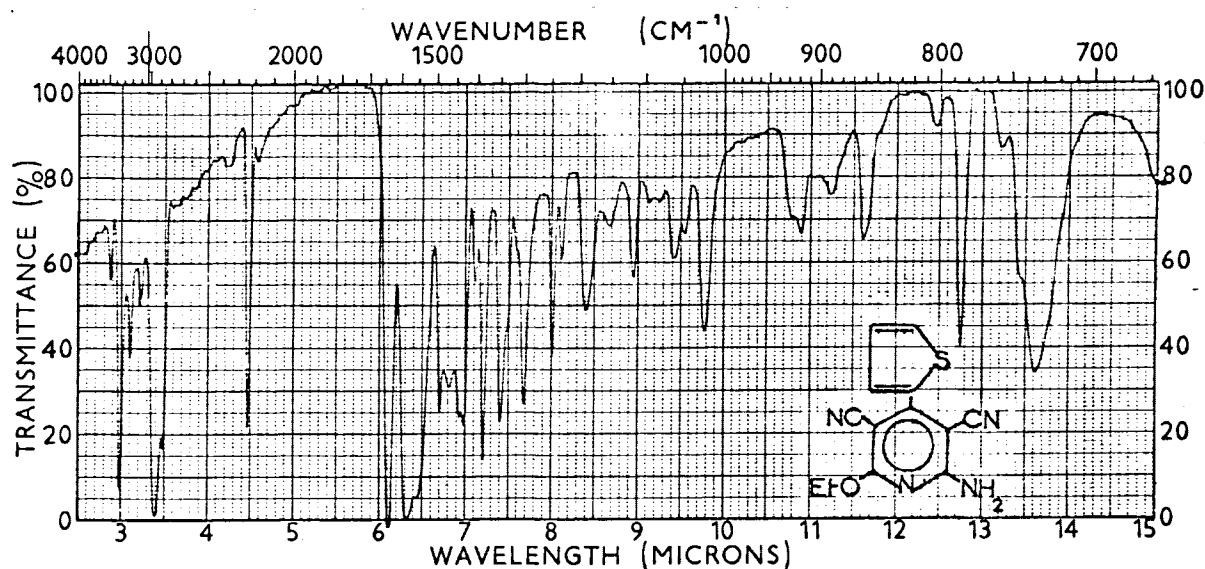


Fig. 20

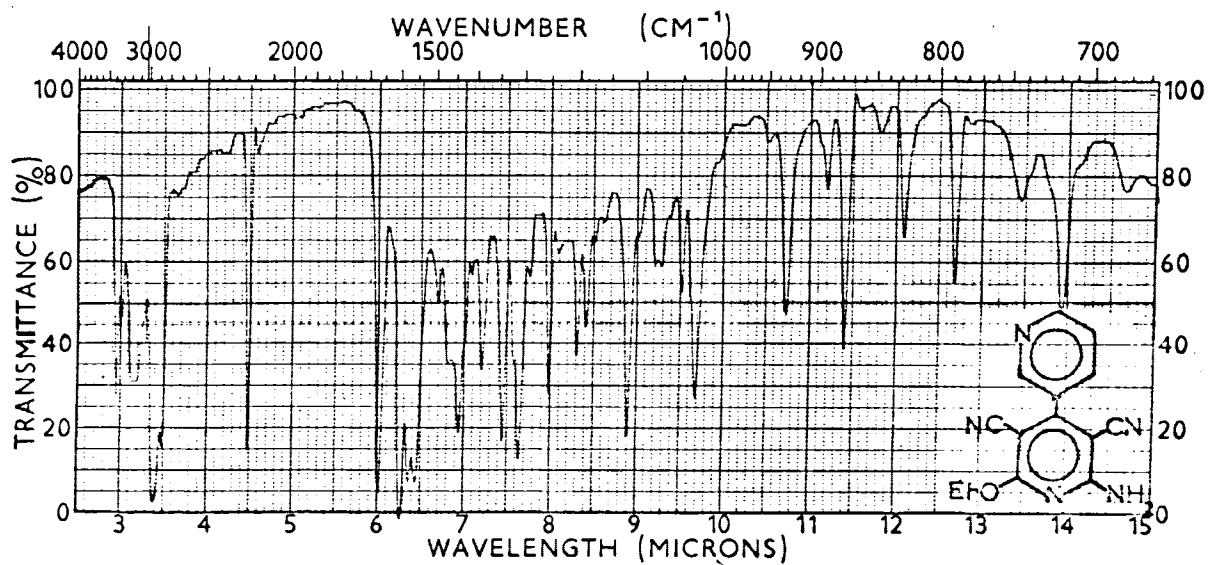


Fig. 21

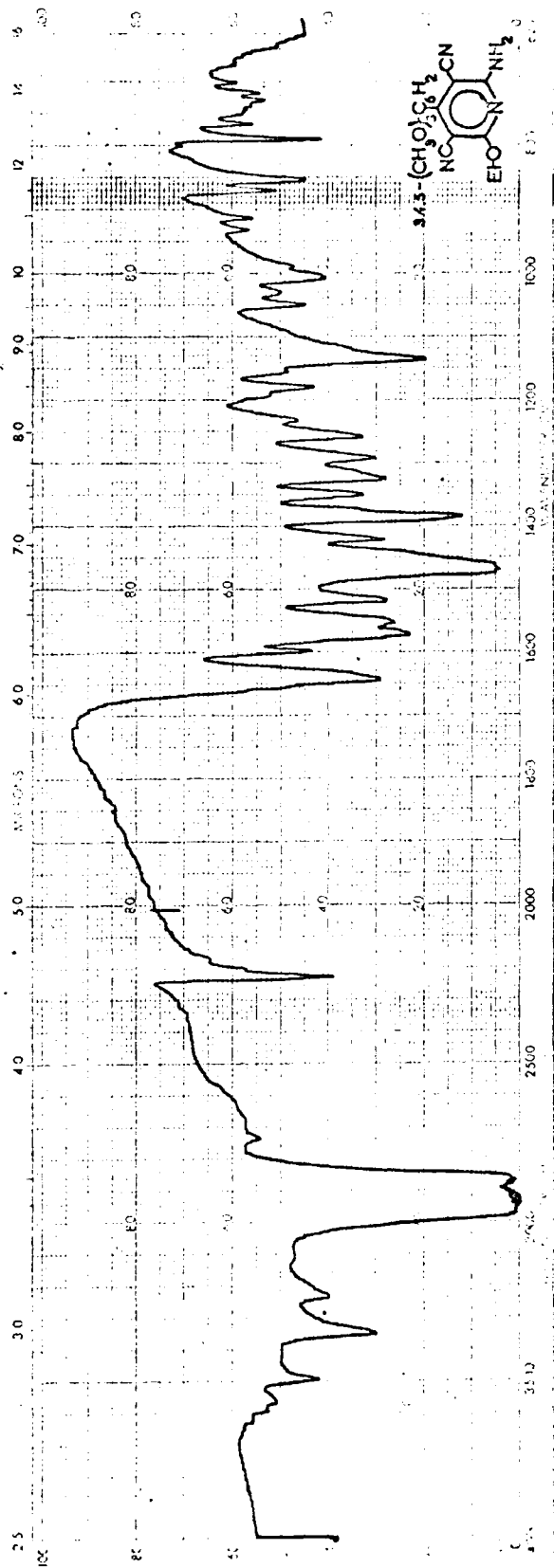


Fig. 22

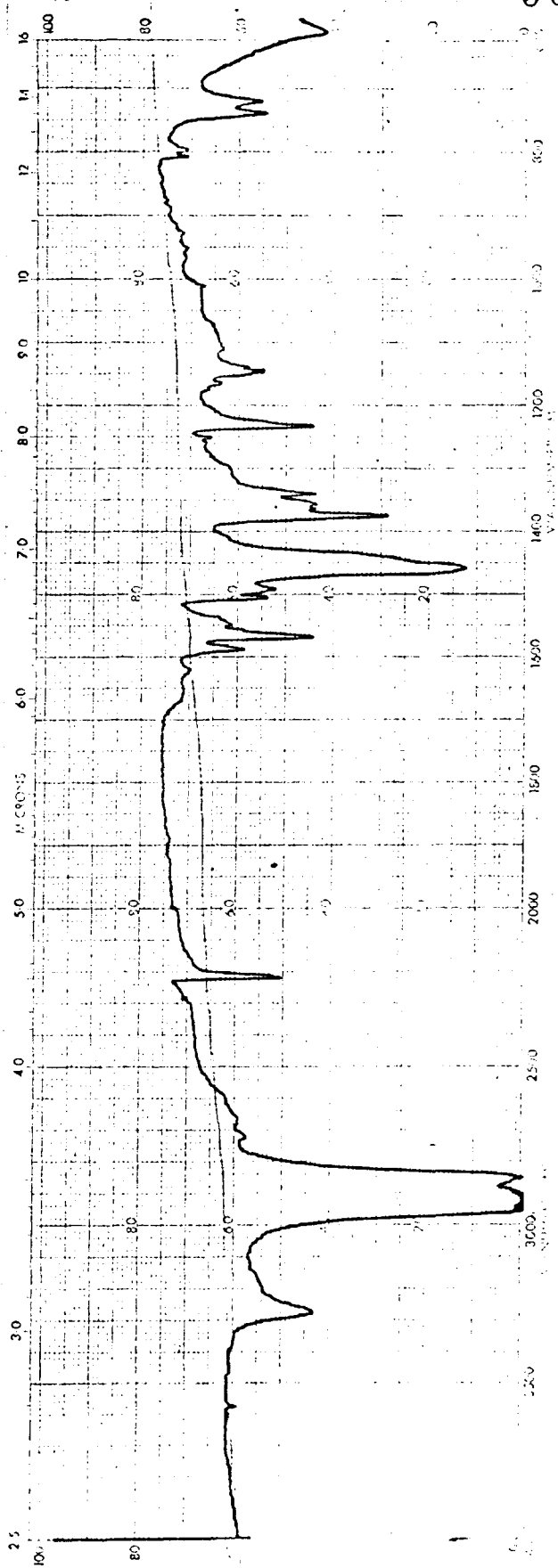


Fig. 23

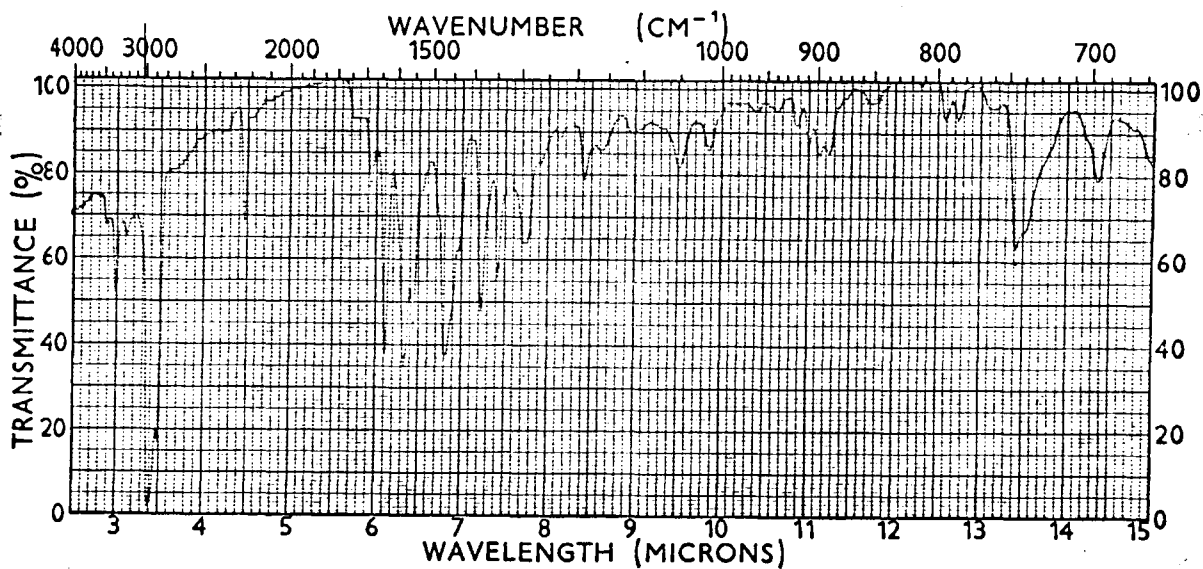


Fig. 24

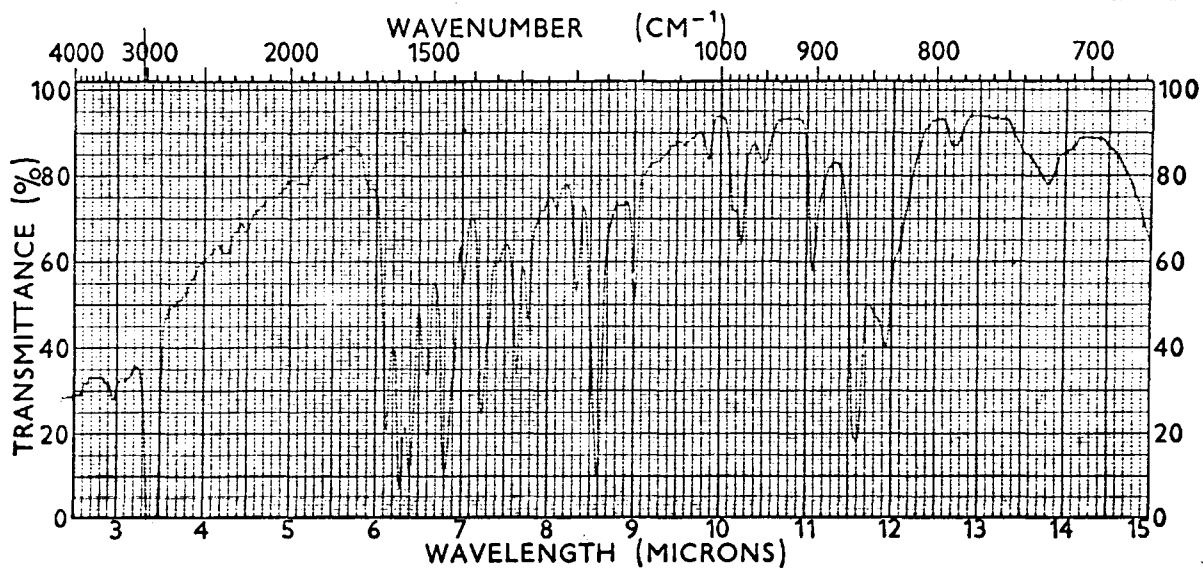


Fig. 25

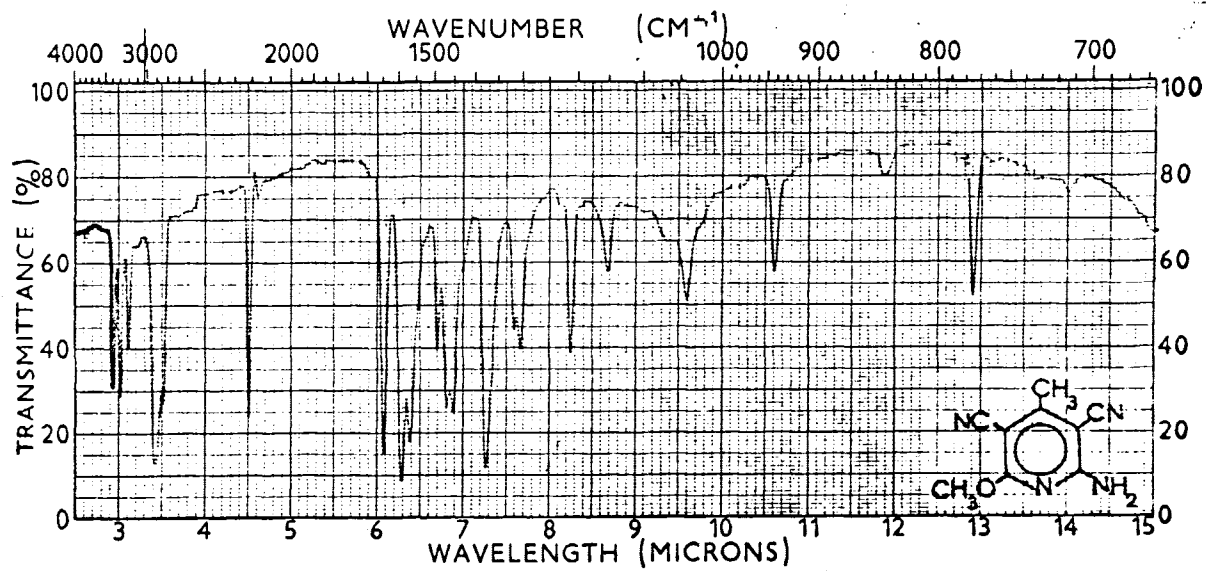


Fig. 26

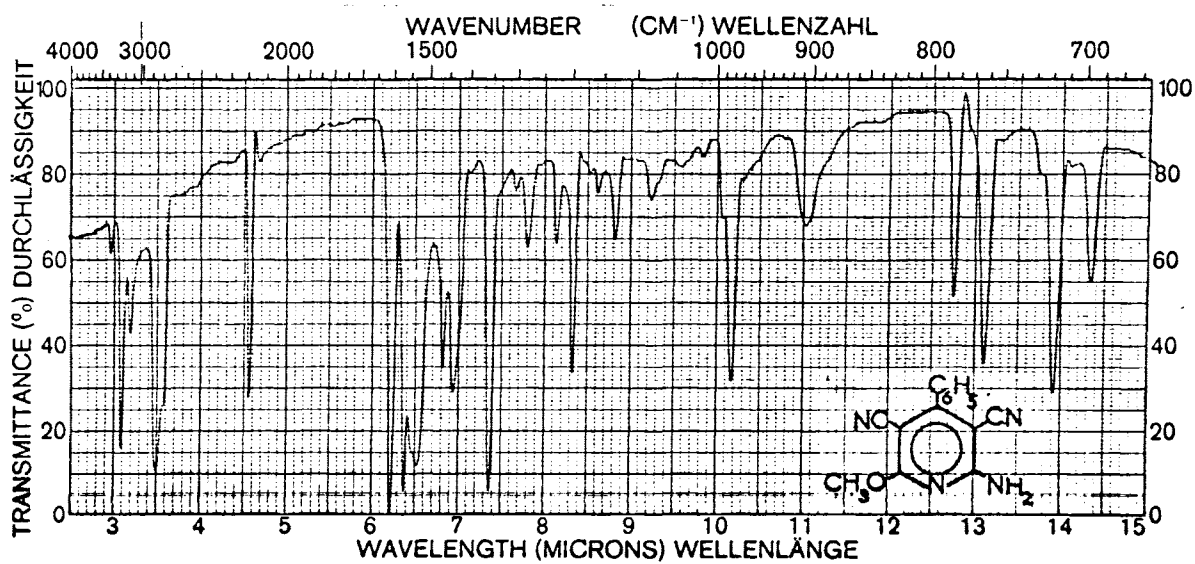


Fig. 27

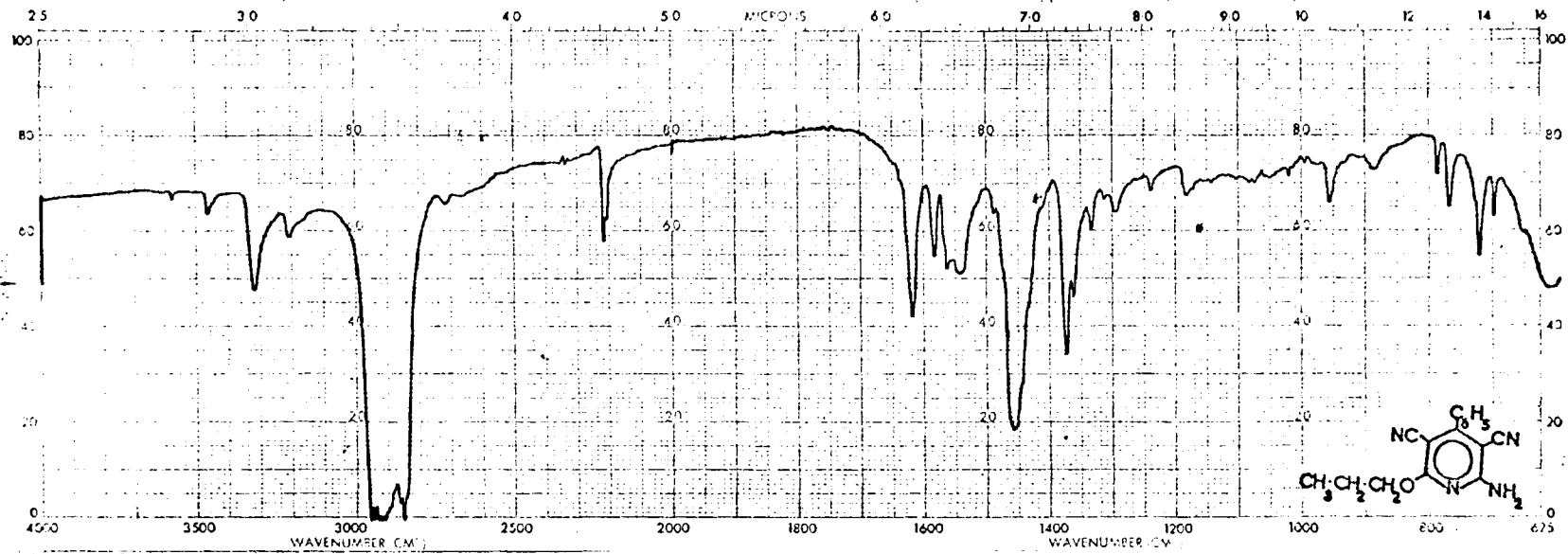


Fig. 28

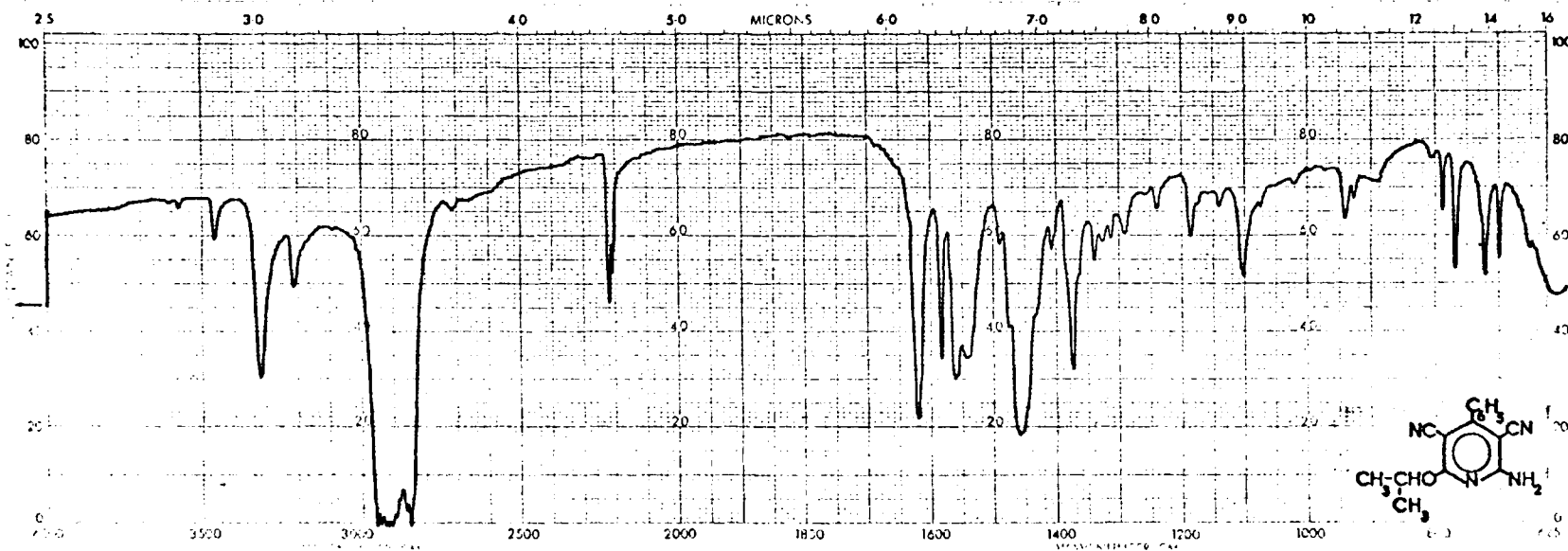


Fig. 29

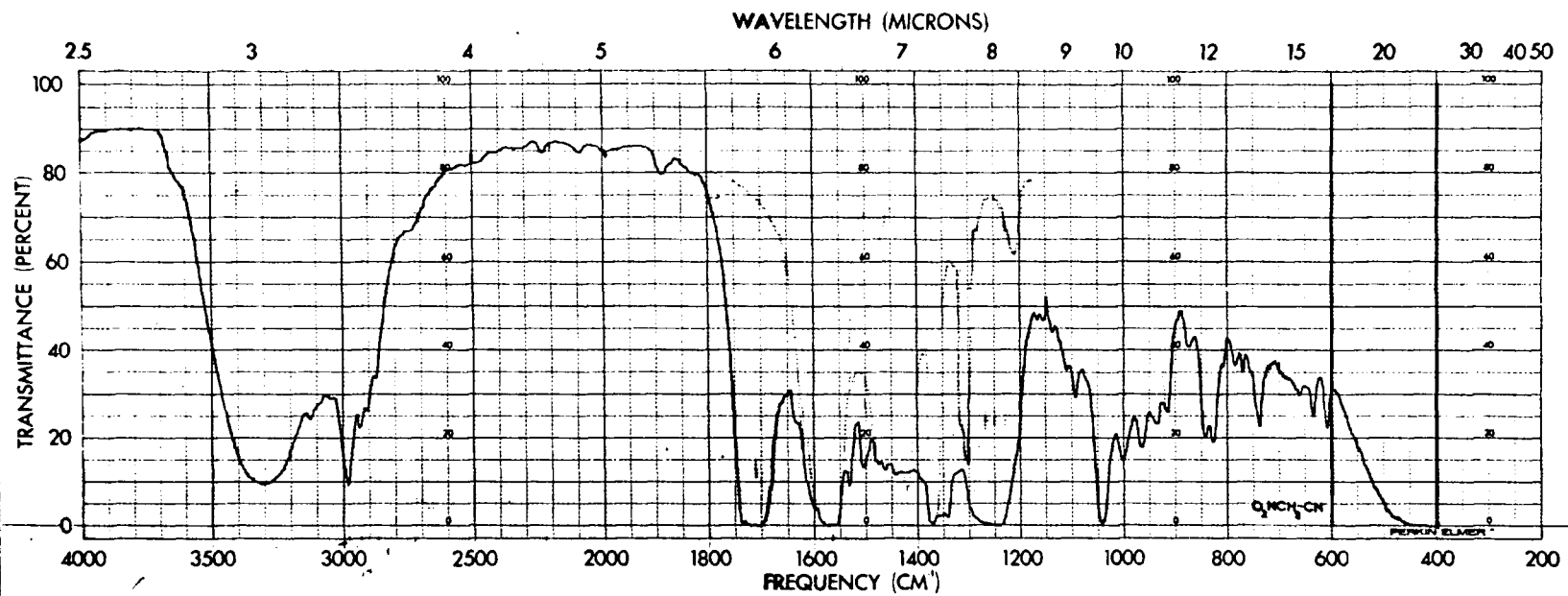


Fig. 30

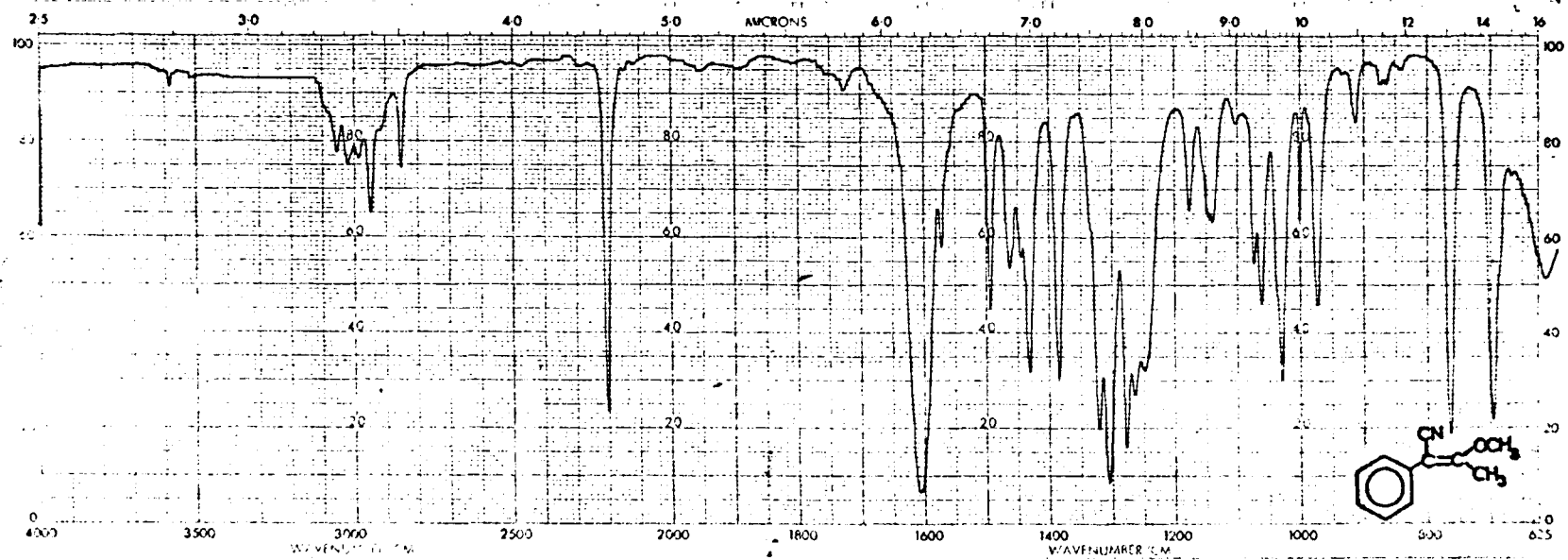


Fig. 31

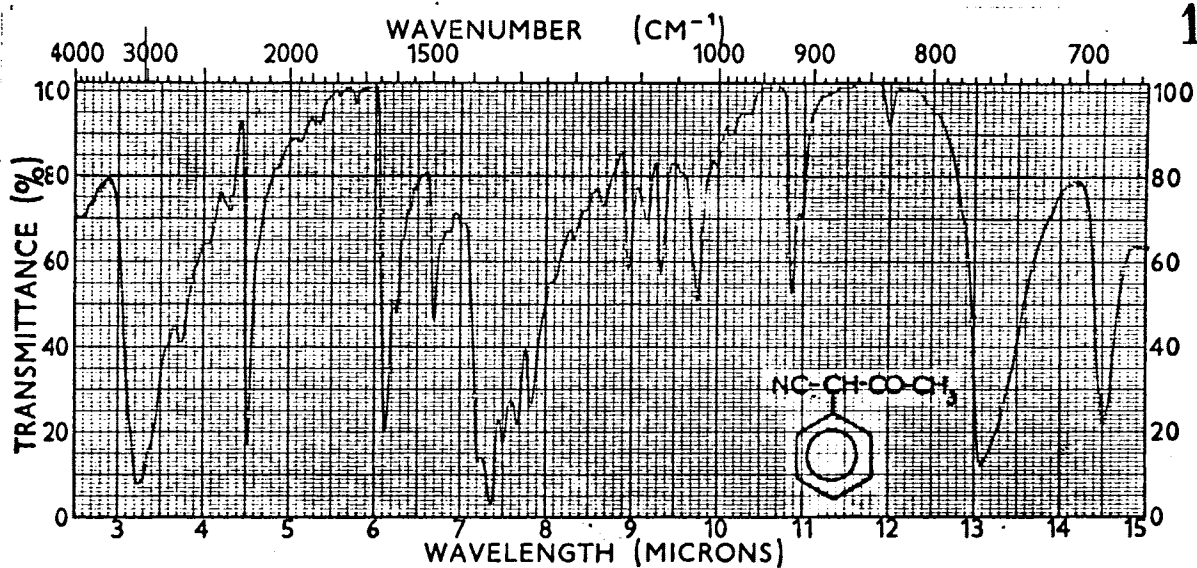


Fig. 32

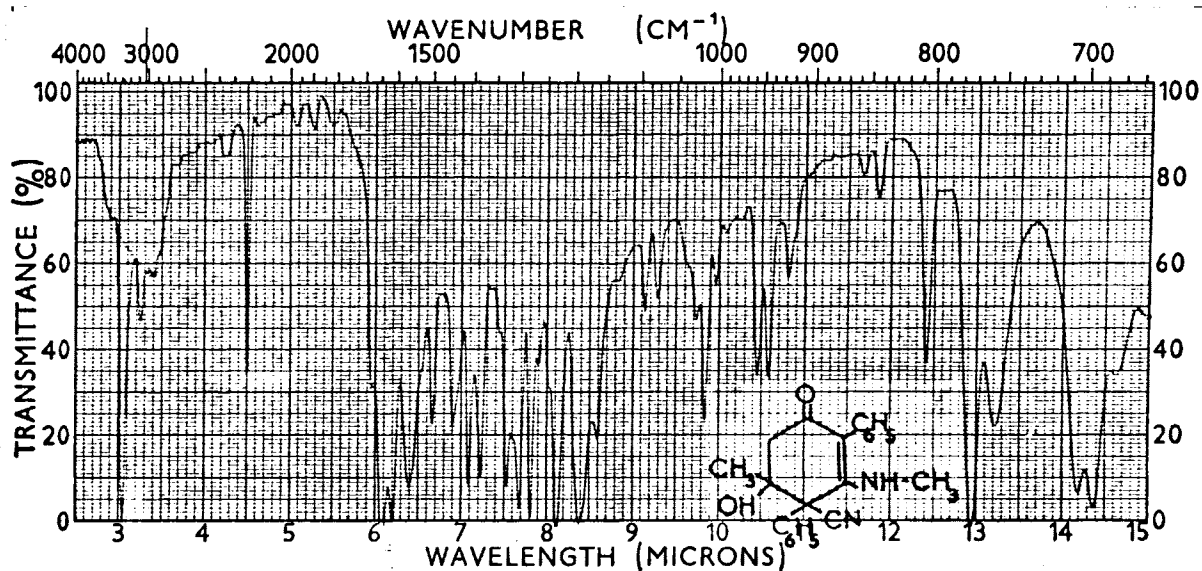


Fig. 33

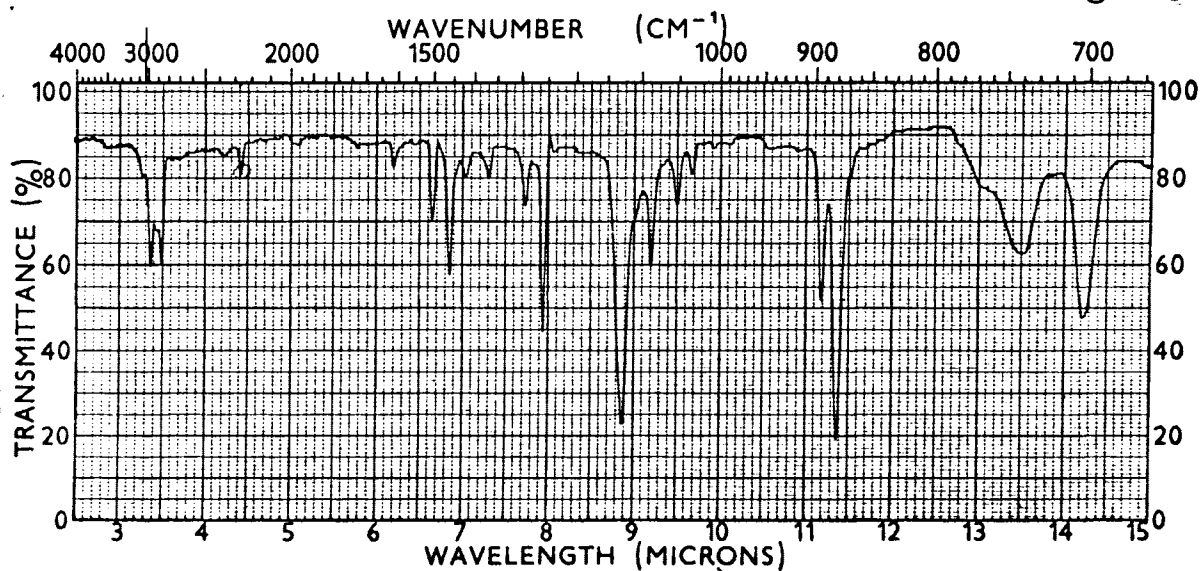


Fig. 34

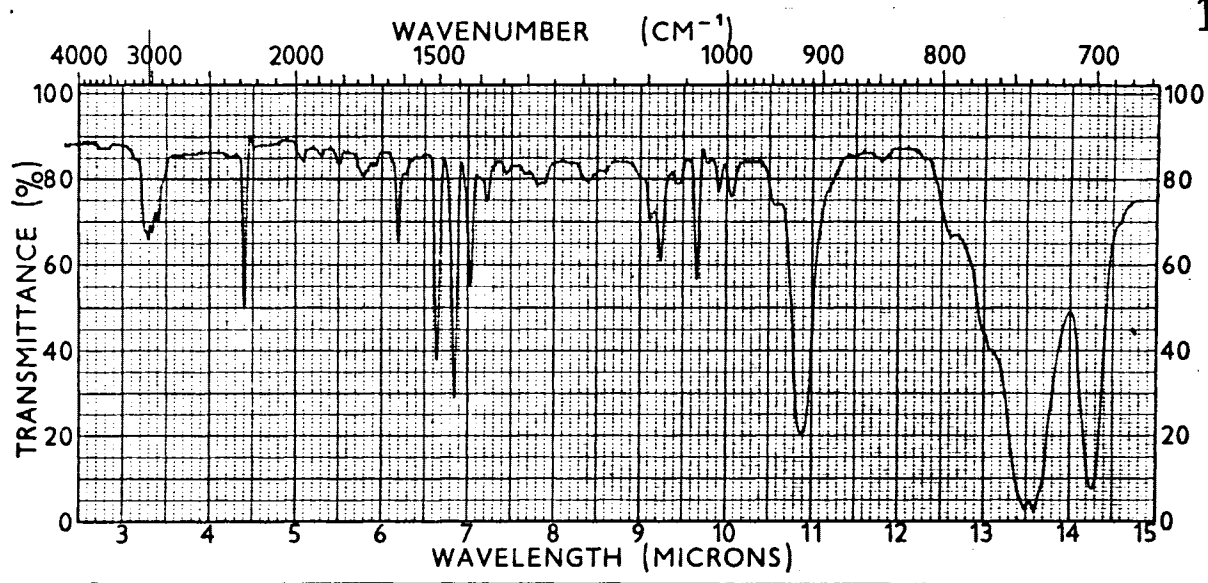


Fig. 35

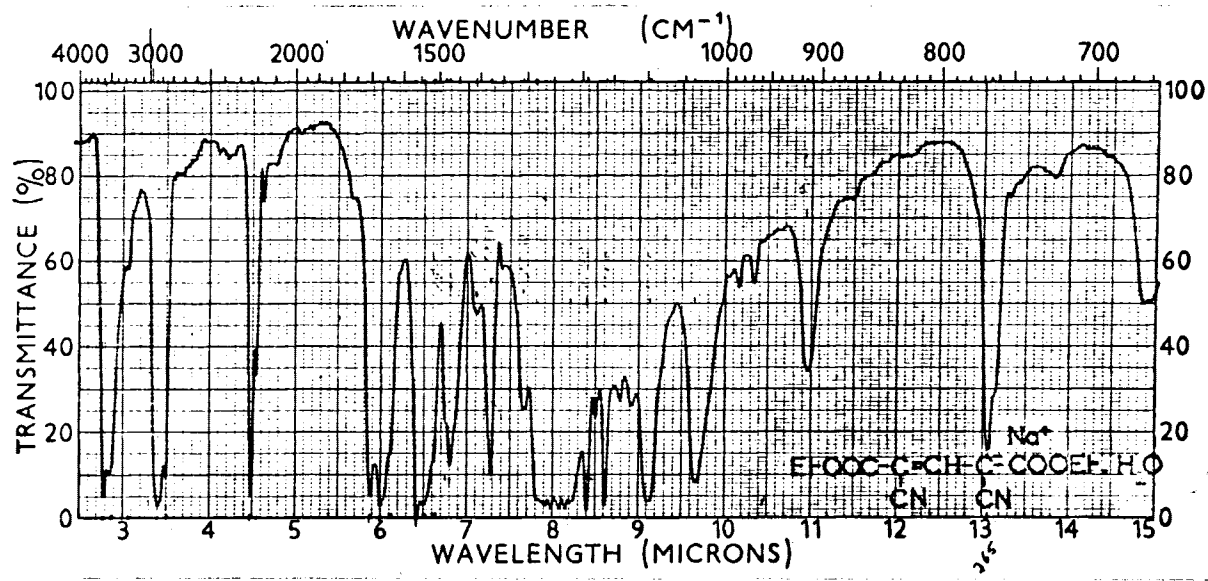


Fig. 36

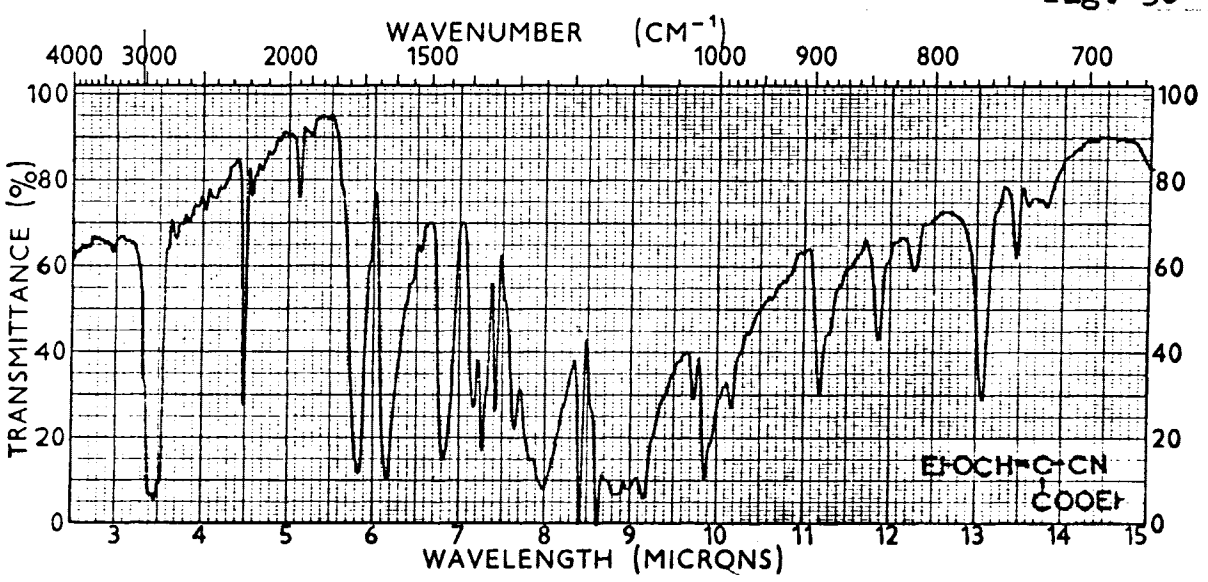


Fig. 37

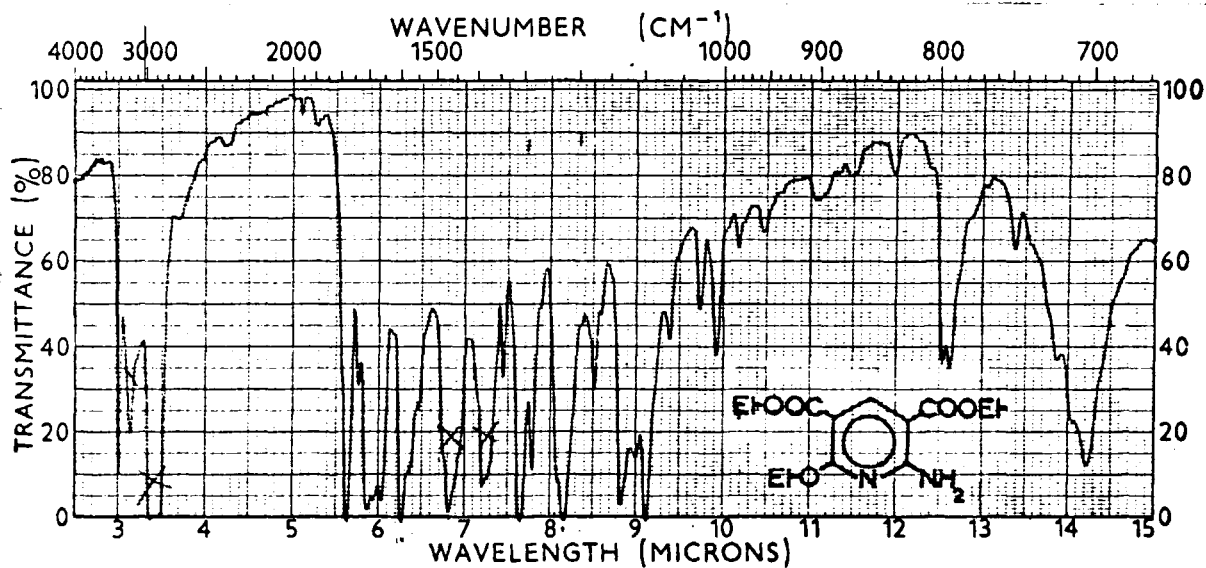


Fig. 38

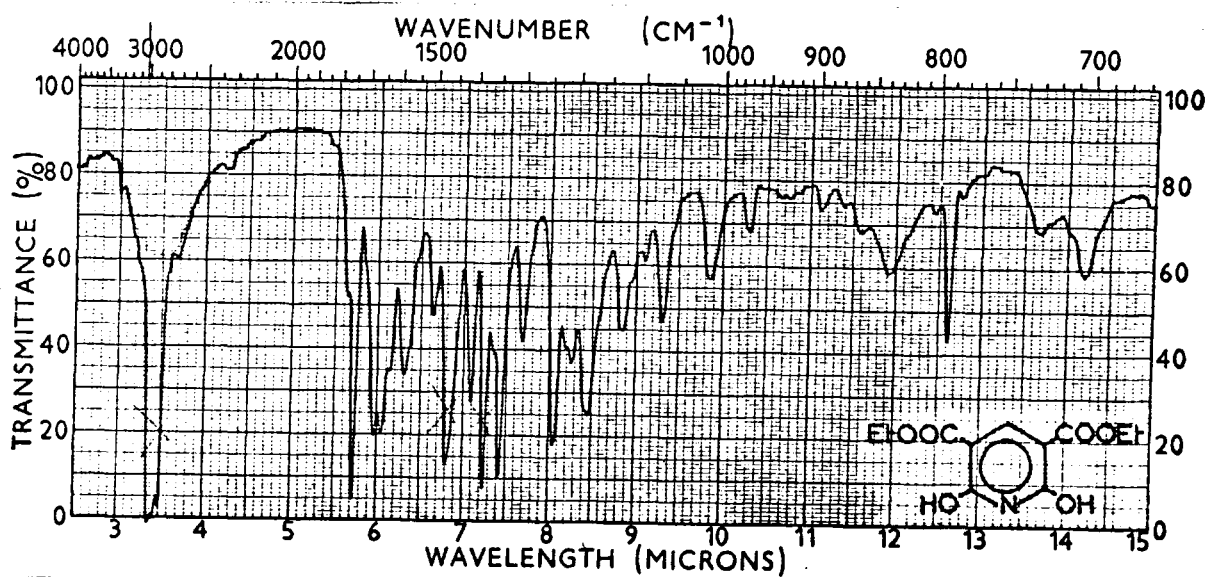


Fig. 39

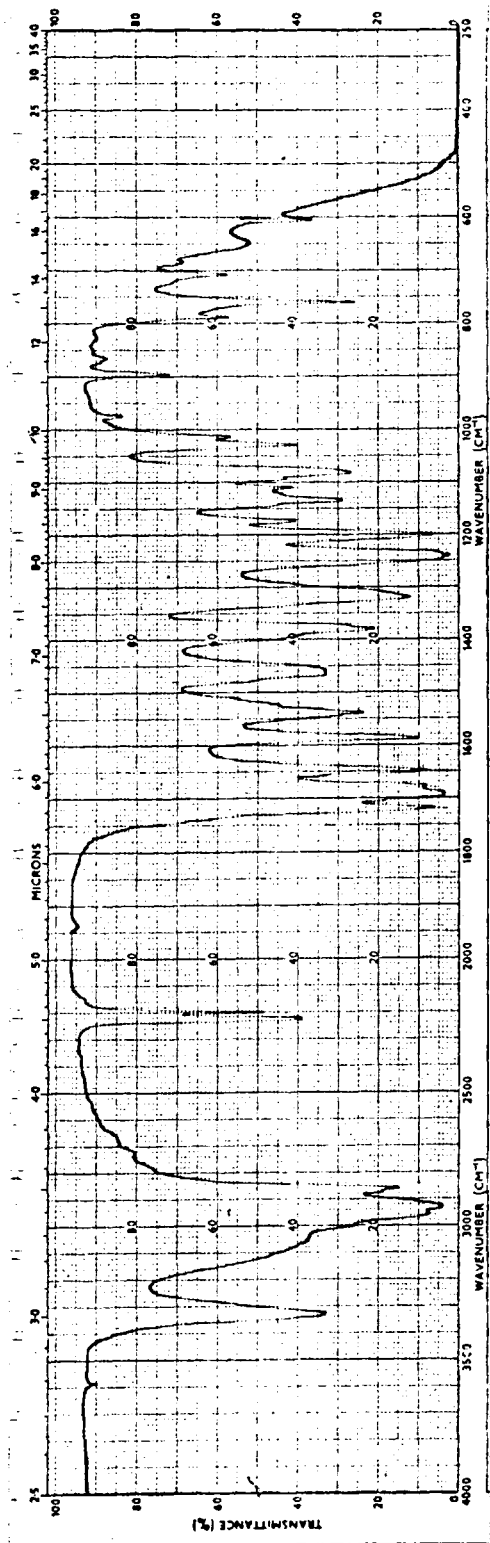


Fig. 40

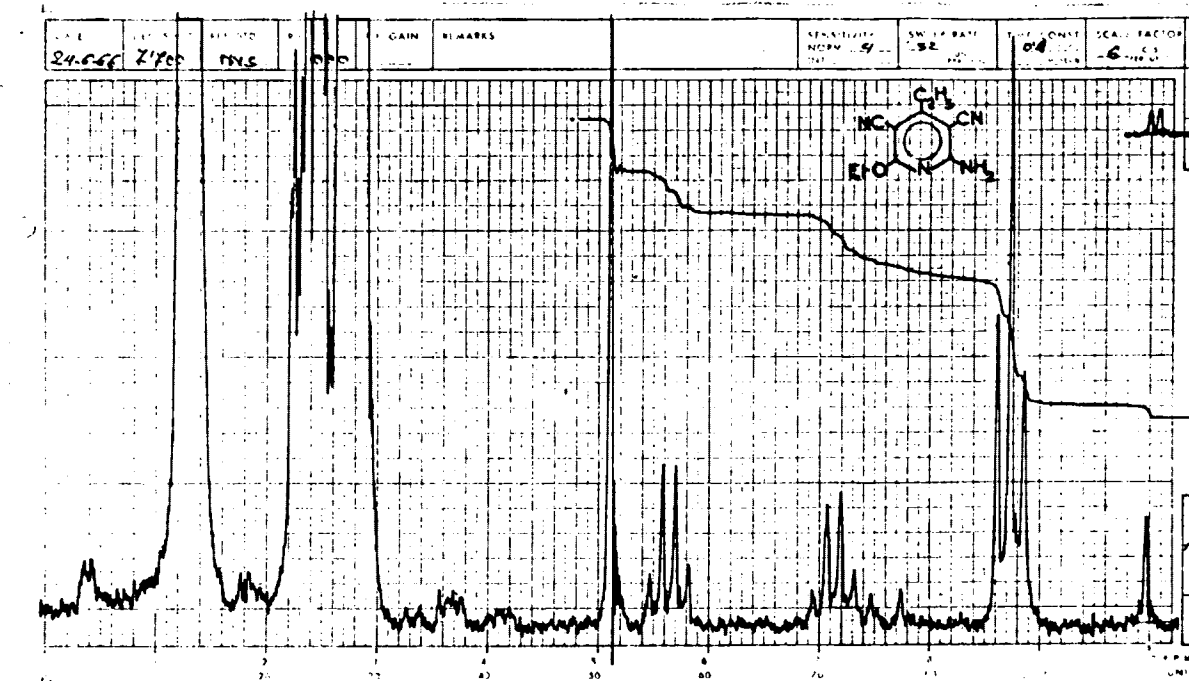


Fig. 41

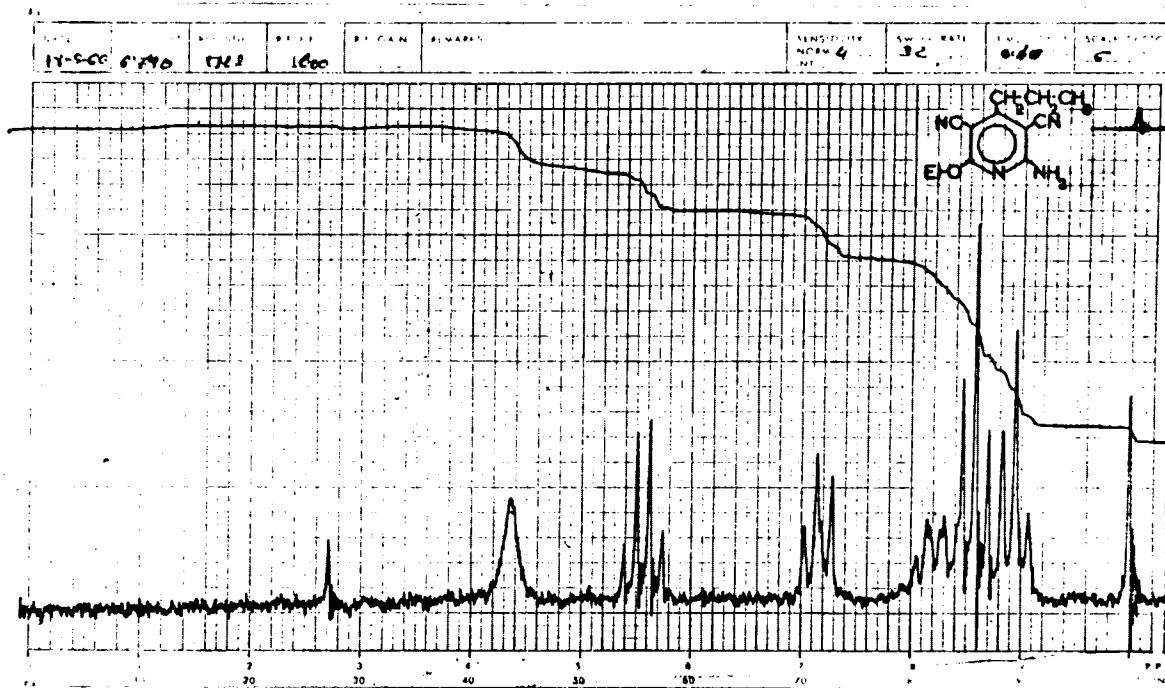


Fig. 42

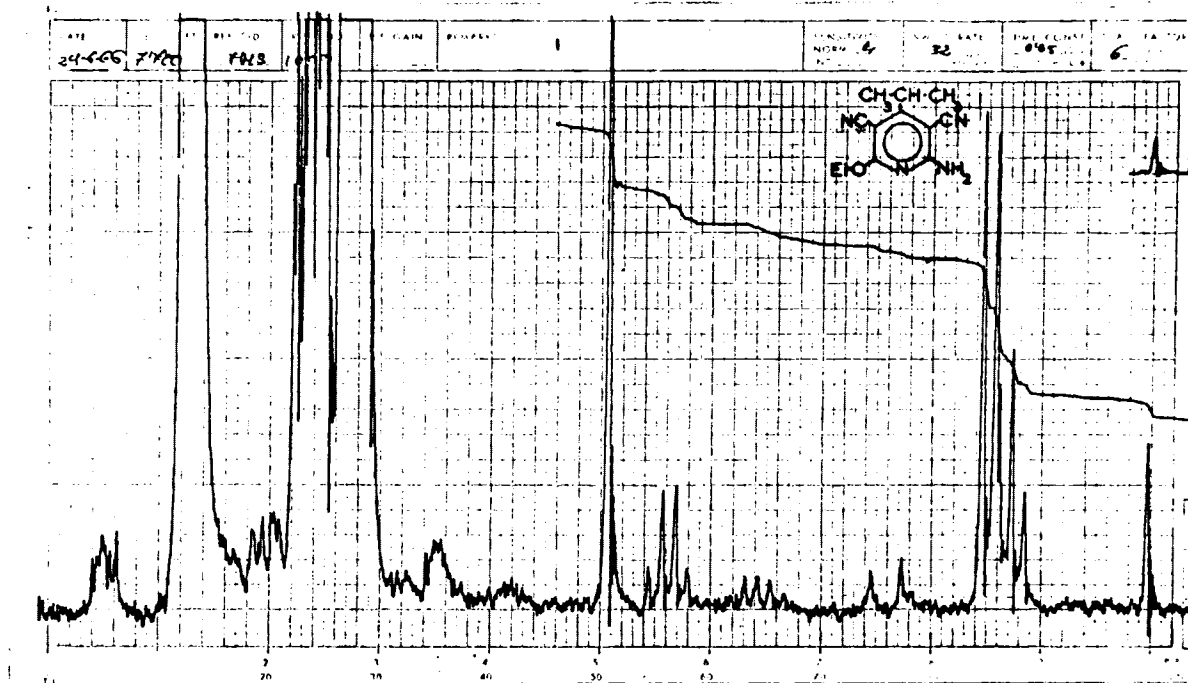


Fig. 43

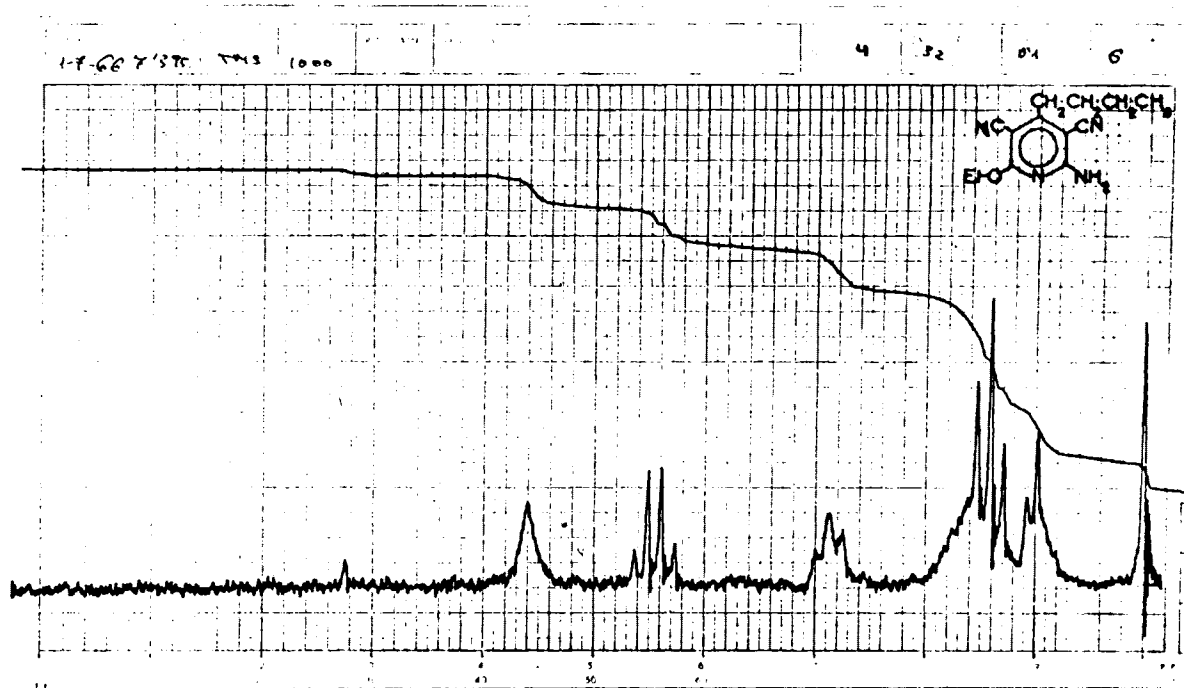


Fig. 44

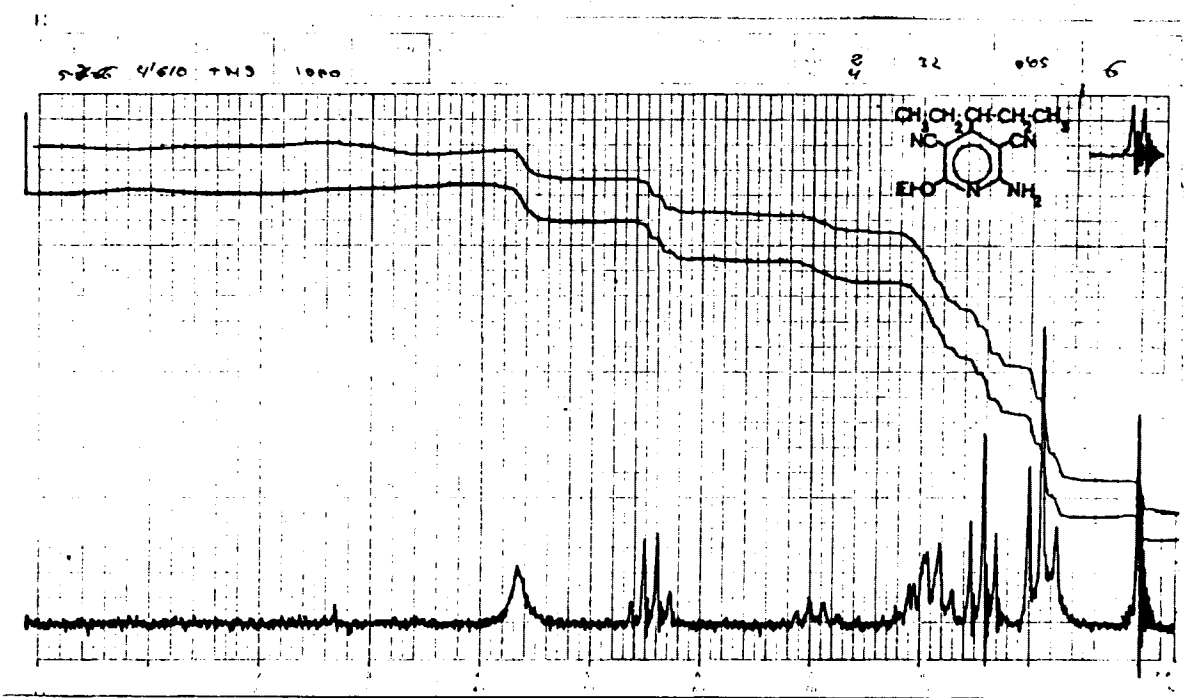


Fig. 45

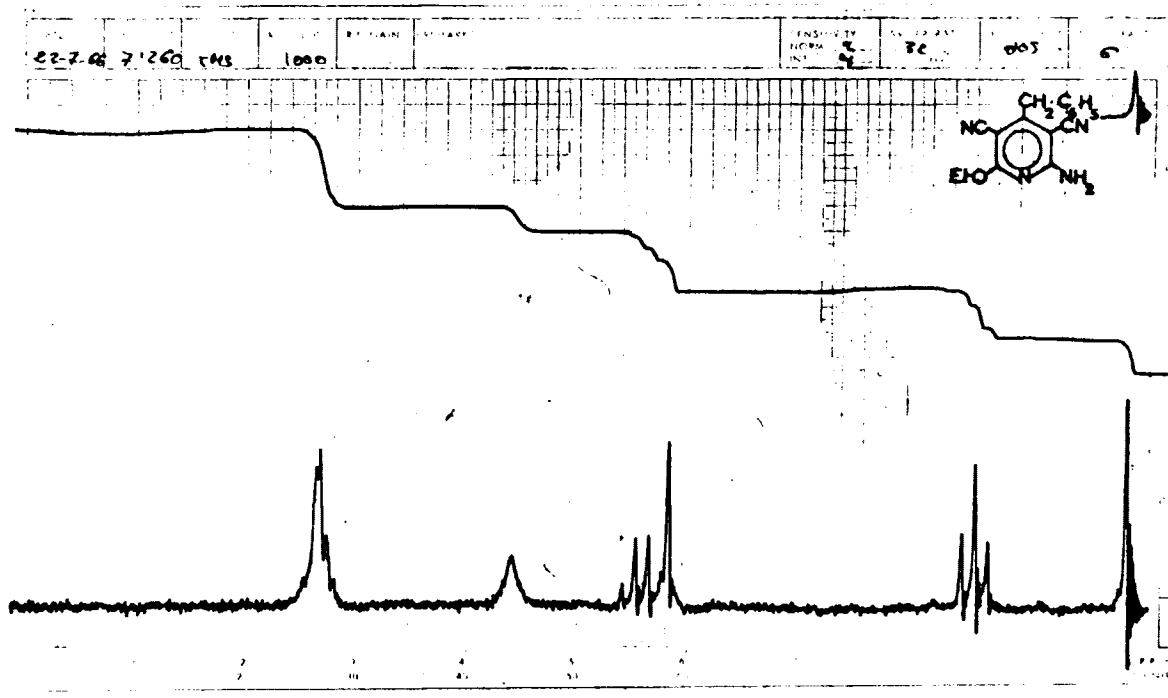


Fig. 46

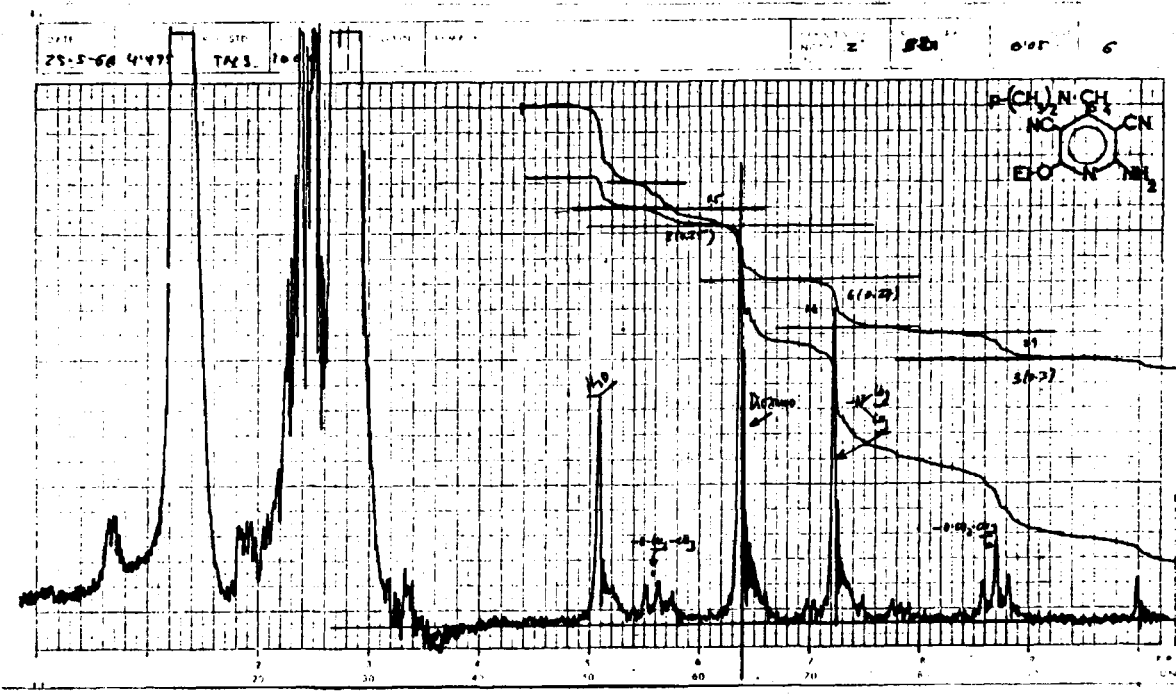


Fig. 47

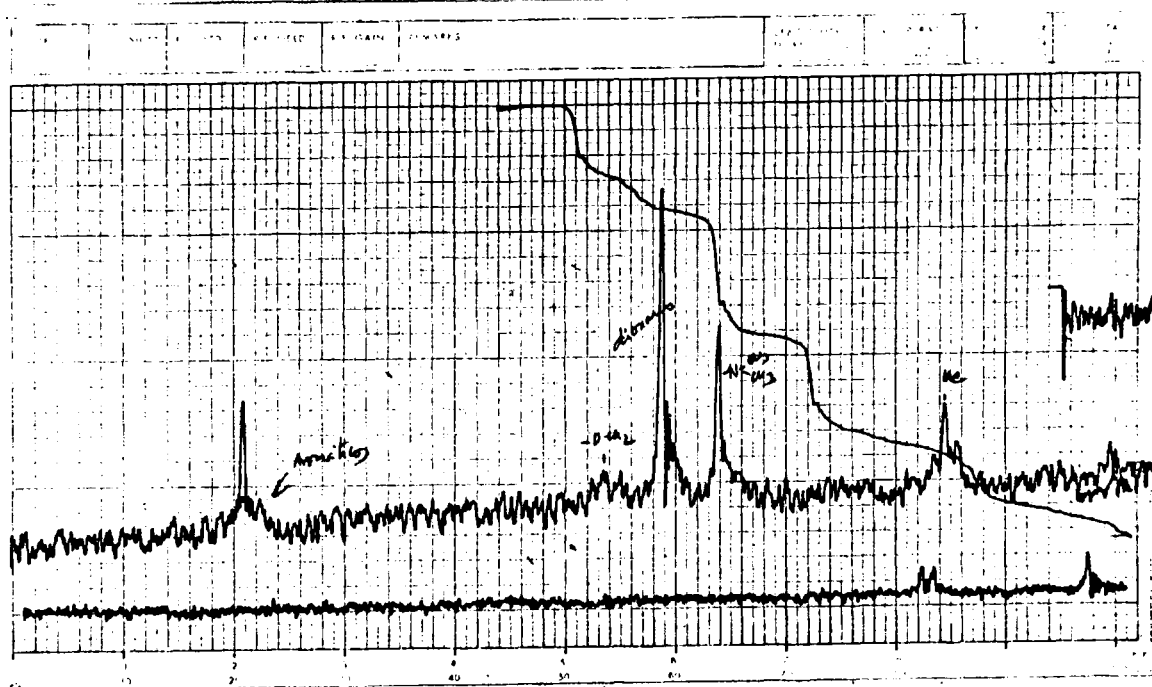


Fig. 48

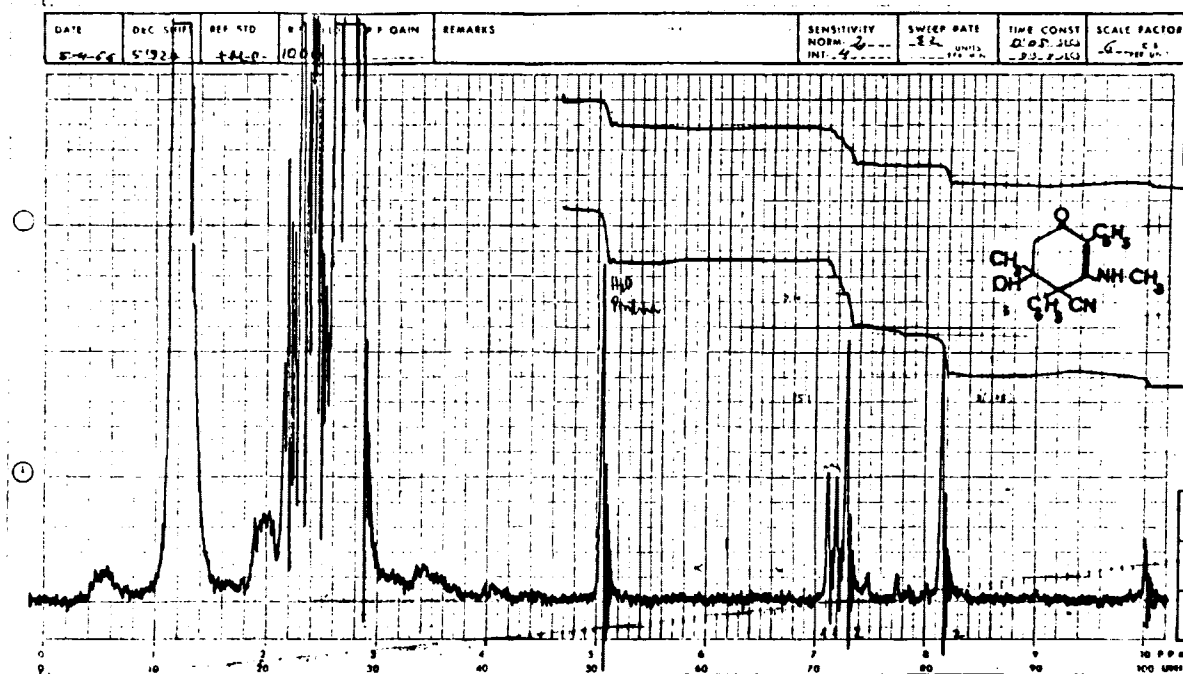


Fig. 51

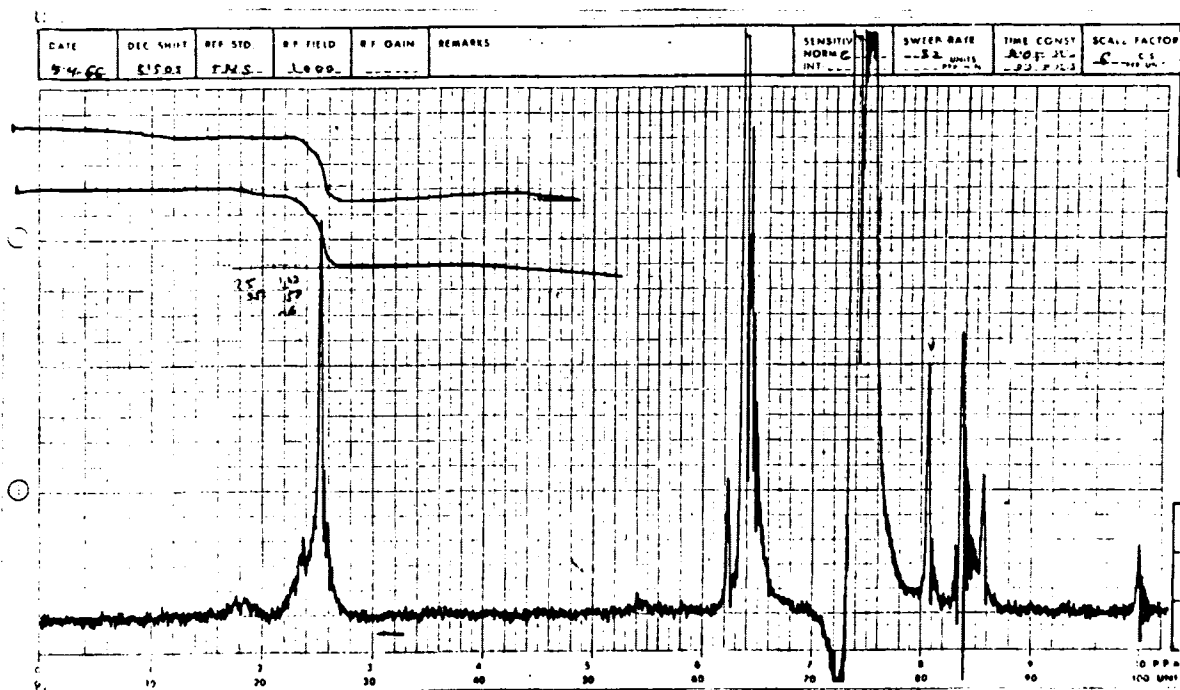


Fig. 52

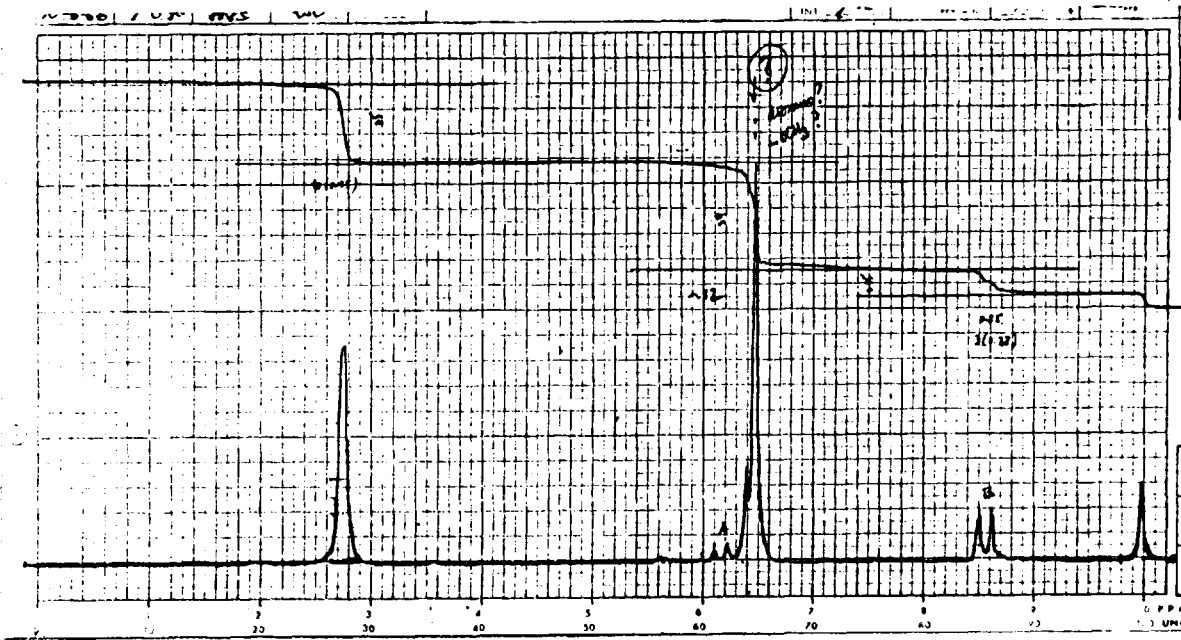


Fig. 53

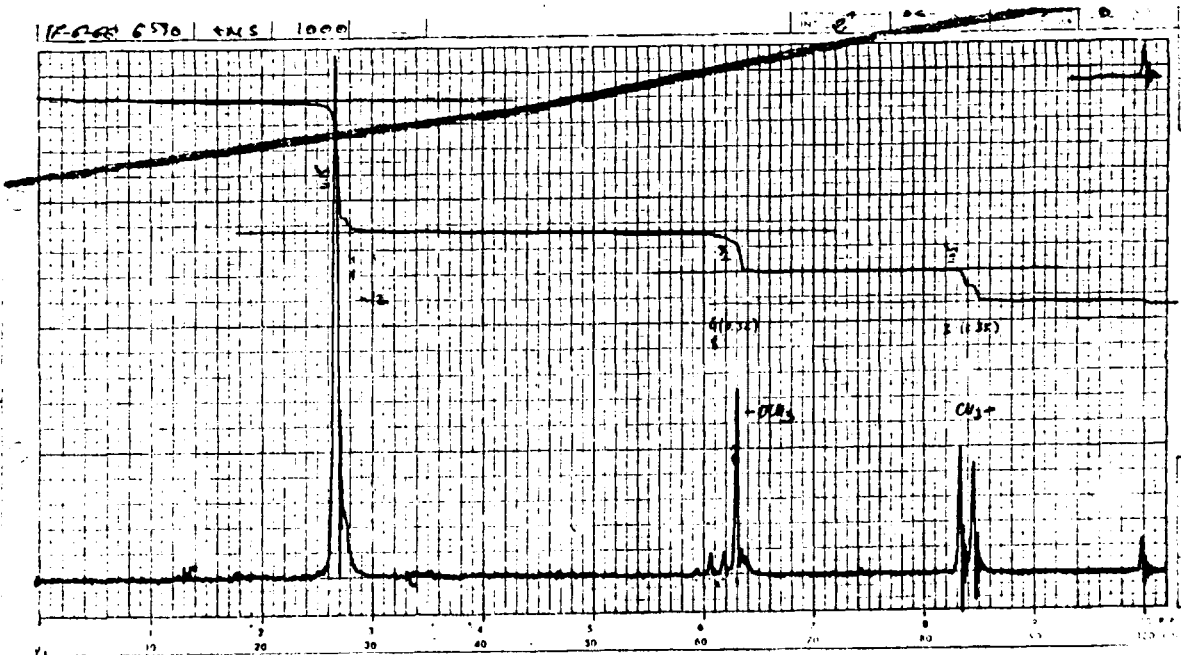


Fig. 54

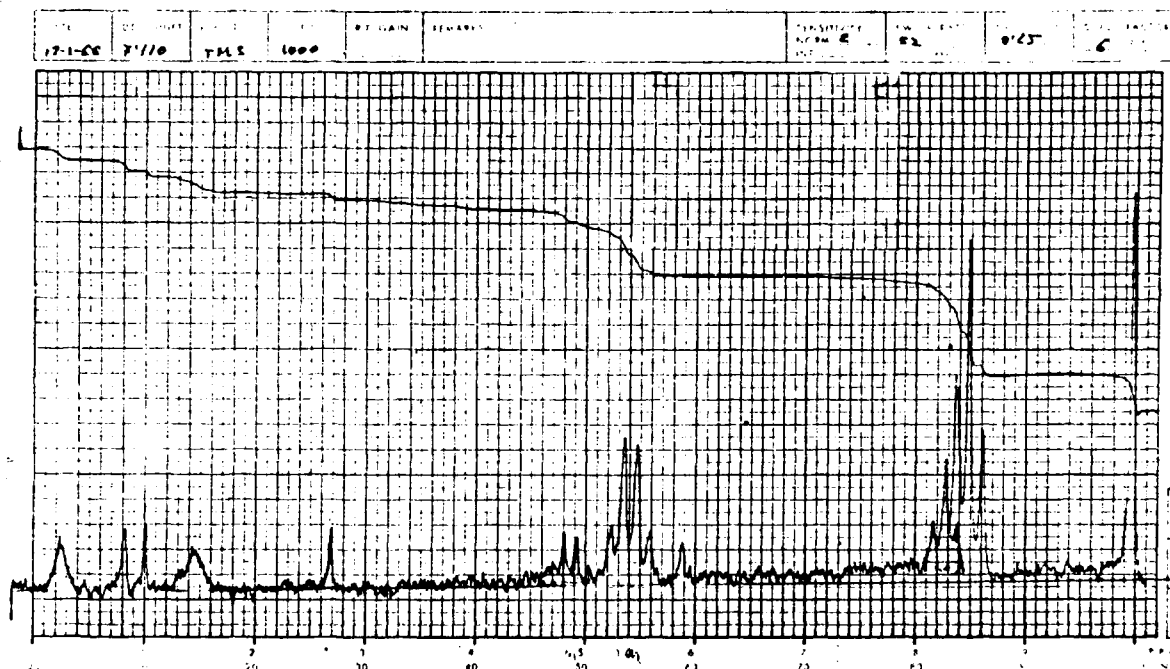


Fig. 55

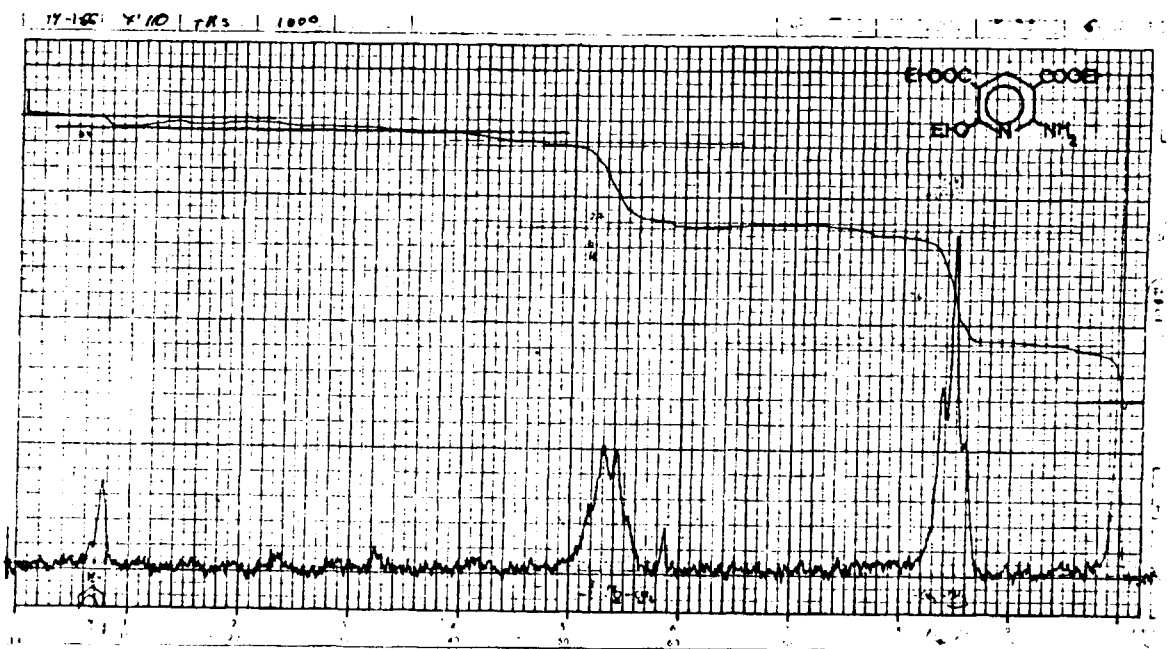
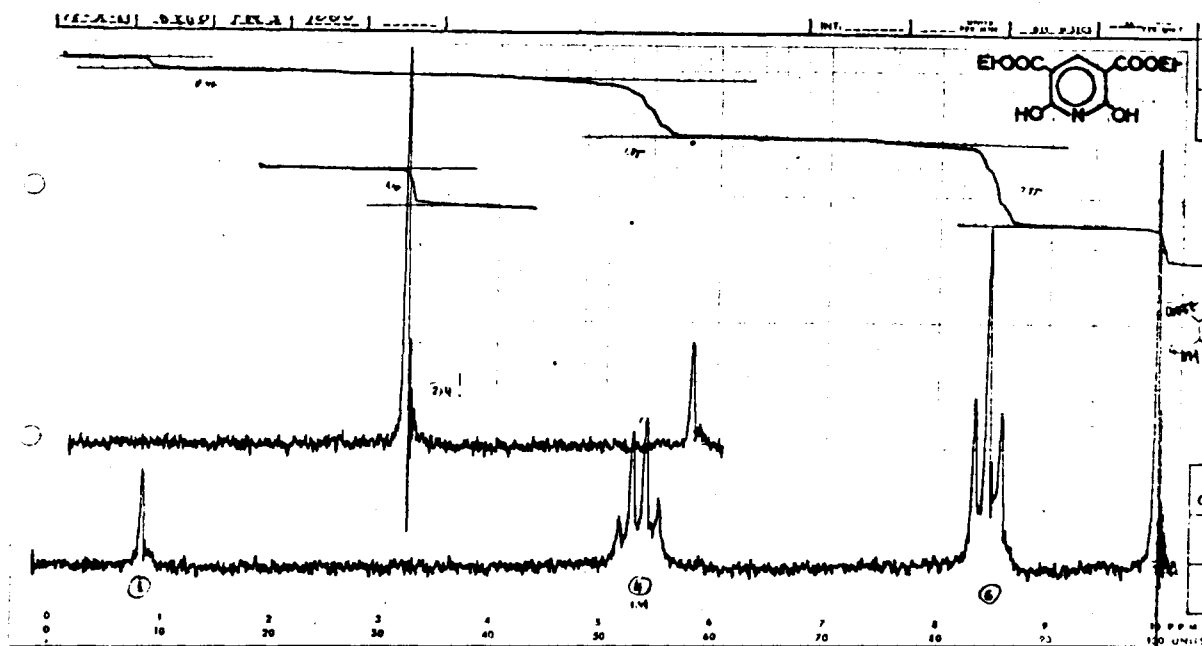


Fig. 56



V. PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

=====

Los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron en tubo capilar.

Los microanálisis fueron realizados en la Sección de Microanálisis del Instituto de Química, por J. Pietro y J. Gómez bajo la dirección del Dr. J. Calderón.

Los espectros infrarrojos se registraron en espectrofotómetros; Infracord, modelo 137 E, y 257 y los ultravioletas en un espectrofotómetro 350 todos ellos de la Casa Perkin-Elmer con la colaboración de la Sta. Plaza.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron realizados bajo la dirección del Dr. Rico en un espectrofotómetro Perkin-Elmer R-10 de 60 megaciclos.

Mientras no se indique lo contrario los productos - auxiliares empleados en las reacciones que a continuación se describen fueron de origen comercial.

1 - ENSAYOS CON MALONONITRILLO

=====

1.1 Síntesis del etoximetilenmalononitrilo (78)

Una mezcla de 33 gr. de malononitrilo y 72 gr. de ortoformiato de etilo en 102 gr. de anhídrido acético - se refluyen durante hora y media aproximadamente. La mezcla adquiere color rojo oscuro. Una vez finalizada la calefacción se destilan todos los productos que pasan por debajo de 150°. El residuo se destila a 15 mm. de Hg. y se recoge la fracción que pasa a 156-7°C obteniéndose un líquido amarillo que solidifica. Recristalizado de alcohol suministra prismas de p.f. 156-7° Rend 52%.

1.2 Síntesis del etoxietilidenmalononitrilo (37)

Se procede de la misma forma que pasa el compuesto anterior, partiendo de 33 gr. de malononitrilo y 81 gr. de ortoacetato de etilo en 102 gr. de anhídrido acético. Recristaliza de etanol p.f. 92-94° C agujas blancas.

1.3 Síntesis del bencilidenmalononitrilo

Una mezcla de 16,5 gr. de malononitrilo y 31,8 gr. de benzaldehido previamente purificado y de 0,2 gr. de piperidina y 3,5 cc de aceticoglacial en 50 ml de benceno

se refluye durante una hora y media eliminándose aco-
trópicamente 5 ml. de agua. Una vez fría se filtra la
masa de cristales formada lavando con agua y alcohol -
frío y el sólido restante se recristaliza de alcohol.
Agujas blancas p.f. 83,5° C.

1.4 Síntesis de piridinas

A.- Reacción de malononitrilo con cianhidrinas.

A 0,3 moles de alcoxido sódico disueltos en 25
cc del alcohol absoluto correspondiente, se añaden 0,2
moles de malononitrilo en 15 cc del alcohol absoluto,-
añadiéndose a continuación gota a gota y en frío 0,1
mol de la cianhidrina correspondiente y se abandona a
temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente
te la masa de reacción se vierte lentamente sobre 200 cc
de agua fría. El precipitado formado exclusivamente por
la correspondiente 2-amino-3,5-dician-6-alcoxi-piridina
correspondiente se filtra y recristaliza convenientemen
te.

B.- Reacción de aldehidos y malononitrilo.

A una solución de 0,06 moles de alcoxido sódico
en 50 cc del alcohol absoluto correspondiente se añan
den 0,04 moles de dinitrilo malónico disueltos en 20 cc
del alcohol absoluto y a continuación se añaden rápida-
mente 0,02 moles del correspondiente aldehido, calentán
dose a continuación 3 horas en baño de vapor. La reac-

ción se abandona durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente la masa de reacción se vierte lentamente sobre 300 cc de agua fría. El precipitado de la 2-amino-3,5-dician-6-alcoxi-piridina se filtra y recristaliza convenientemente.

C.- Reacción entre derivados gem-trihalogenados y malononitrilo.

A una solución de 0,25 moles de sodio en 120 cc del alcohol absoluto correspondiente se añade 0,1 mol de malononitrilo y a continuación muy lentamente 0,05 moles del derivado gem-trihalogenado correspondiente disuelto en 30 cc del alcohol con agitación permanente y enfriando. Una vez añadido se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y a continuación se calienta durante 3 horas en baño de vapor. La masa de reacción, que se abandonó durante la noche, se vierte al día siguiente sobre 200 cc de agua fría. El precipitado se filtra y recristaliza en forma adecuada.

D.- Reacción entre alquilidenmalononitrilos y malononitrilo.

A una solución de 0,04 moles de Na en el correspondiente alcohol absoluto (30 cc) se añaden 0,02 moles de malononitrilo en 10 cc de alcohol y a continuación una solución de 0,02 moles de alquilidenmalononitrilo en 10 cc del alcohol. La mezcla se calienta en baño de

vapor durante 3 horas. Abandonada durante la noche a temperatura ambiente, la masa de reacción se vierte al día siguiente sobre 100 cc de agua fría. El precipitado se filtra y recrystaliza convenientemente.

E.- Reacción entre alcoxialquilidenmalononitrilos y malononitrilo.

A una solución de 0,1 mol del alcoxialquilidenmalononitrilo correspondiente en 100 cc del alcohol absoluto se añaden 0,1 mol de la sal monosódica del malononitrilo disuelto en 50 cc del alcohol. La adición se lleva a cabo muy lentamente y a temperatura ambiente. La reacción se abandona durante varios días a sí misma. El precipitado formado se filtra y recrystaliza. La precipitación se lleva a cabo en algunos casos directamente pero en otros es preciso diluir la solución alcohólica con el doble de su volúmen de agua fría.

TABLA X

amino-3,5-dician-6-etoxi-piridinas a partir de malononitrilo.

º	Piridina	Método de síntesis	Reactivo	Rend.	Recristaliza	p.f.ºC
VII	4-Hidrógeno	A	$\text{CH}_2\text{OH-CN}$	4,5%	Etanol	220º-2
		C	CHCl_3	50%		
		C	CHBr_3	50%		
		C	$\text{Cl}_3\text{C-COOEt}$	50%		
		C	$\text{Br}_3\text{C-COOEt}$	50%		
		E	$\text{EtOCH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CN} \\ \text{CN} \end{matrix}$	95%		
VIII	4-metil	A	CH_3CHOHCN	8%	Etanol ó	235-7
		B	$\text{CH}_3\text{-CHD}$	3%	Benceno	
		C	$\text{CH}_3\text{-CCl}_3$	5%		
		E	$\text{EtOC}=\text{C} \begin{matrix} \text{SH} \\ \text{CN} \\ \text{CN} \end{matrix}$	90%		
X	4-Etil	B	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$	7%	Etanol	203-4
	4-Propil	B	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	25%	Etanol/agua	156-7
	4-Isopropil	B	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$	32%	Etanol	234-6
II	4-Butil	B	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$	25%	Etanol	142-4
III	4-ter-Butil	B	$(\text{CH}_3)_3\text{CCHO}$	5%	Etanol	229-30
IV	4-(3)-Pentil	B	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCHO}$	32%	Etanol/agua	123-4
V	4-Cidohexil	B	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHO}$	3%	Etanol/agua	159-61

TABLA X (continuación)

Nº	Piridina	Método de síntesis	Reactivo	Rend.	Recristaliza	.f. °C
VI	4-Bencil	B	$C_6H_5CH_2CHO$	13%	Etanol/agua	140-1
VII	4-Fenil	A	$C_6H_5CHOHCN$	10%	Cloroformo	238-9
		B	C_6H_5CHO	45%		
		C	C_6H_5CHO	45%		
		C	$C_6H_5CCl_3$	5,5%		
		D	$C_6H_5CH=C \begin{matrix} \diagup CN \\ \diagdown CN \end{matrix}$	70%		
VIII	4-m-Tolil	B	$m-CH_3C_6H_4CHO$	49%	Etanol	230-1
IX	4-p-Tolil	B	$p-CH_3C_6H_4CHO$	31%	Etanol/agua	192-4
	4-p-metoxifenil	B	$p-CH_3OC_6H_4CHO$	40%	Etanol	199-20
I	4-(3,4,5)trime- toxi f fenil	B	$(CH_3O)_3C_6H_2CHO$	32%	Etanol	219-21
II	4-piperonil	B	$CH_2O_2C_6H_3CHO$	50%	Etanol/agua	174-5
III	4-o-clorofenil	B	$O-ClC_6H_4CHO$	39%	Etanol	261-2
IV	4-p-clorofenil	B	$p-ClC_6H_4CHO$	40%	Etanol	180-1
V	4-p-dimetilami- no f fenil	B	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix} NC_6H_4CHO$	32%	Dioxano	270-1
VI	4-(2)-fural	B	C_4H_3OCHO	10%	Etanol	203-4
VII	4-(2)-Tiofen	B	C_4H_3SCHO	21%	Etanol/agua	176-8
VIII	4-(3)-Piridin	B	C_5H_4NCHO	23%	Dioxano	258 d.

TABLA XI

2-amino-3,5-dicioano-6-etoxi-piridinas. Análisis, Espectros I.R. y U.V.

Nº	Formula	C %		C %		C %		I. R. Fig.nº	U.V. (en etanol)	
		Cal	Enc	Cal	Enc	Cal	Enc		λ max	(log ϵ)
XXVII	C ₉ H ₈ N ₄ O	57,4	57,62	4,25	4,31	29,7	29,65	1	273(4,45), 317(4,21)	
XXVIII	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59,39	59,15	4,98	4,98	27,7	27,66	2	275(4,18), 317(4,00)	
XXIX	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	61,09	61,42	5,59	5,57	25,91	26,13	3	274(4,33), 317(4,14)	
XXX	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62,58	62,85	6,12	5,85	24,33	24,15	4	275(4,27), 317(4,04)	
XXXI	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62,58	62,73	6,12	6,28	24,33	24,29	5	274(4,35), 317(4,08)	
XXXII	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	63,91	63,63	6,60	6,31	22,93	22,77	6	274(4,27), 317(4,10)	
XXXIII	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	63,91	64,01	6,60	6,43	22,93	23,27	7	274(4,34), 316(4,17)	
XXXIV	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	65,09	64,95	7,02	6,73	21,69	21,54	8	275(4,24), 317(4,09)	
XXXV	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O	66,64	66,68	6,71	6,36	20,72	20,65	9	275(4,28), 317(4,09)	
XXXVI	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,04	68,89	5,07	4,96	20,13	20,12	10	275(4,36), 318(4,09)	
XXXVII	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	68,16	68,08	4,58	4,62	21,20	21,25	11	273(4,32), 326(4,05)	
XXXVIII	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	69,22	5,07	5,10	20,13	20,43	12	268(4,29), 327(4,00)	
XXXIX	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	68,86	5,07	5,12	20,13	20,13	13	268(4,39), 328(3,98)	
XL	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	65,29	65,54	4,79	4,74	19,03	18,95	14	275(4,56), 324(4,05)	

Continuación Tabla XI

Nº	Formula	Cal	Enc	Cal	Enc	Cal	Enc	Fig.nº	U.V. (en etanol)	
									λ_{\max}	(log ϵ)
XLI	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄	61,01	60,73	5,09	5,17	15,81	15,74	22	275(4,46), 332(4,09)	
XLII	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃	62,33	62,60	3,92	4,20	18,17	18,26	15	275(4,51), 328(4,07)	
XLIII	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ OCl	60,31	60,30	3,71	3,71	18,86	18,86	16	268(4,15), 327(3,90)	
XLIV	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ OCl	60,31	60,46	3,71	3,85	18,75	18,74	17	268(4,28), 328(3,89)	
XLV	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O	66,43	66,31	5,56	5,42	22,78	22,57	18	275(4,60), 326(4,10)	
XLVI	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂	61,41	60,96	3,96	4,19	22,03	21,91	19	275(4,45), 318(4,18) 347(3,9)	
XLVII	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ SO	57,76	58,01	3,72	3,59	20,72	20,69	18 20	275(4,37), 333(4,05)	
XLVIII	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O	63,38	63,14	4,18	4,22	26,40	26,57	21	275(4,30), 330(4,06)	

~~x~~ % Cl Cal. (11,87) Enc. (11,67)

~~xx~~ % S Cal. (11,86) Enc. (11,66)

TABLA XII

2-amino-3,5-dician-6-etoxi-piridinas. Espectros de R.M.N.

nº	Disolvente	Desplazamientos químicos (pp.m)	Multipli- cidad	Nº H	Asignación	Fig. nº
XXIX	Piridina	8,76	3	3	metilo (CH ₃ -CH ₂ -)	41
		8,6	3	3	metilo (CH ₃ -CH ₂ O-)	
		7,18	4	2	metileno (CH ₃ -CH ₂ -)	
		5,65	4	2	metileno (CH ₃ -CH ₂ -O-)	
XXX	C Cl ₃ D	8,86	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ CH ₂)	42
		8,60	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	
		8,22	6	2	metileno (CH ₃ CH ₂ [*] CH ₂)	
		7,15	3	2	metileno (CH ₃ CH ₂ CH ₂ [*])	
		5,58	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
		4,36	-	2	-NH ₂	

Continuación Tabla XII

Nº	Disolvente	Desplazamientos químicos (pp.m)	Multipli- cidad	Nº H	Asignación	Fig.nº
XXXI	Piridina	8,75	2	6	metilos (CH ₃ CH CH ₃)	43
		8,6	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	
		6,48	4	1	- CH -	
		5,62	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
XXXII	C Cl ₃ D	9,01	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂)	44
		8,60	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	
		8,22	-	4	metilenos (CH ₃ CH ₂ [*] CH ₂ [*] CH ₂)	
		7,13	3	2	metileno (CH ₃ CH ₂ CH ₂ [*] CH ₂)	
		5,55	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
		4,40	-	2	-NH ₂	
XXXIV	C Cl ₃ D	9,10	3	6	metilos(CH ₃ CH ₂ CH CH ₂ CH ₃)	45
		8,60	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	
		8,10	5	4	metilos (CH ₃ CH ₂ CH CH ₂ CH ₃)	
		7,00	5	1	- CH -	
		5,55	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
		4,33	-	2	- NH ₂	

Continuación Tabla XII

Nº	Disolvente	Desplazamientos químicos (pp.m)	Multipli- cidad	Nº H	Asignación	Fig. nº
XXXVI	C Cl ₃ D	8,62	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	46
		5,82	1	2	metileno (CH ₂ C ₆ H ₅)	
		5,55	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
		4,40	-	2	-NH ₂	
		2,65	-	5	Aromáticas	
XL	C Cl ₃ D	8,58	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	49
		6,11	1	3	metilo (CH ₃ O-C ₆ H ₄ -)	
		5,50	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
		4,32	-	2	-NH ₂	
		2,89	-	2	Aromaticos (meta)	
		2,52		2	Aromaticos (orto)	
XLV	Piridina	8,70	3	3	metilo (CH ₃ CH ₂ O)	48
		7,22	1	6	metilos (-N(CH ₃) ₂)	
		5,55	4	2	metileno (CH ₃ CH ₂ O)	
	T.F.A.	2,10	-	4	aromaticos	

TABLA XIII

2-amino-6-alcoxi-3,5-dician-piridinas a partir de malononitrilo

Nº	Piridina	Método de síntesis	Reactivo	Rend	Recristaliza	p.f. ° C
XLIX	4-H-6 metoxi	A	CH ₂ OH-CN	4,5%	Metanol	258-9
L	4-metil-6-metoxi	A	CH ₃ CHOHCN	8%	Metanol	225-6
		E	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{OC} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CN} \\ \diagdown \text{CN} \end{array} \end{array}$	90%	o Benceno	
LI	4-fenil-6-metoxi	A	C ₆ H ₅ CHOHCN	10%	Cloroformo	259-61
		B	C ₆ H ₅ CHO	45%		
LII	4-fenil 6 propoxi	B	C ₆ H ₅ CHO	45%	Etanol	224-5
LIII	4-fenil-6 isopropoxi	B	C ₆ H ₅ CHO	20%	Etanol/agua	205-7

TABLA XIV

2-amino-6 alcoxi-3,5-dician-piridinas. Análisis, Espectros I.R y U.V.

Nº	Fórmula	Cal	Enc	Cal	Enc	Cal	Enc	I.R. figura	U.V.(en etanol) max (log)
L	$C_9H_8N_4O$	57,43	57,3	4,28	4,15	29,77	29,83	26	274 (4,37), 315 (4,18)
LI	$C_{14}H_{10}N_4O$	67,2	67,12	4,03	4,00	22,4	22,54	27	273 (4,30), 326 (4,06)
LII	$C_{16}H_{14}N_4O$	69,06	69,0	5,03	5,12	20,14	20,42	28	272 (4,59), 328 (4,32)
LIII	$C_{16}H_{14}N_4O$	69,06	69,17	5,03	5,10	20,14	19,88	29	272 (4,60), 327 (4,20)

1.5 Reacción del 3-indenaldehído con malononitrilo

Si se procede en la forma indicada en el método B de síntesis de piridinas utilizando 3-indenaldehído se aísla un compuesto amarillo recristalizable de etanol p.f. 216-8° al que se asignó la estructura IX cuyo análisis corresponde al producto de reacción de una molécula de aldehído con dos de malononitrilo Rend. 25%.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_8N_4$ C. 75,00; H. 3,13; N. 21,87

Encontrado C. 74,38; H. 3,43; N. 21,44

Espectro I.R fig. 23

1.6 Reacción de 2-aminobenzaldehído con malononitrilo

Si se procede en la forma indicada en el método B de síntesis de piridinas utilizando 2-aminobenzaldehído se aísla un compuesto que recristalizado de etanol/agua, funde a 230°C. Su análisis parece corresponder al de un polímero del 2-aminobenzaldehído. Rend. 55%

Análisis:

Encontrado C.73,81; H. 4,51; N. 11,46

Espectro I.R. fig. 24

1.7 Reacción de 4-aminobenzaldehído con malononitrilo

De igual manera que en el caso anterior se aísla un compuesto recristalizable de etanol. p.f. 300° - con lenta descomposición. Rend. 60%

Análisis:

Encontrado C. 77,80; H. 5,91; N. 11,39

Espectro I.R. fig. 25

2 - ENSAYOS CON NITROACETONITRILLO

2.1 Síntesis del nitroacetónitrilo

A.- Síntesis del ac. metazonico (oxima del nitroacetaldéhído) (57).

A una solución de 20 gr. de hidróxido sódico con 40 cc de agua mantenida a 47-48° se dejan gotear 20 gr. de nitrometano en el transcurso de 15 minutos con fuerte agitación y se deja estar hasta que la reacción comienza a enfriarse por sí misma. Se enfría entonces con hielo y sal por debajo de 10 °C y se neutraliza entonces con 45 cc de ácido clorhídrico de densidad 1,17 evitando que la temperatura sobrepase los 10°. El ácido metazonico que se separa se escurre bien a la trompa y se seca sobre plato poroso en un desecador. Se obtienen de 13-15 gr. de agu-

jas casi puras que pueden ser utilizadas para el siguiente paso.

B.- Obtención del nitroacetoni-trilo (57).

15 gr. de ac. metazonico se disuelve en 100 c de éter absoluto y se añaden, enfriando exteriormente - con agua 17,5 gr. de cloruro de tionilo.

El matraz provisto de refrigerante de reflujo y tubo de Cl_2Ca se calienta en baño de agua hasta que cesa el desprendimiento de ac. clorhídrico y anh. sulfuroso.

Una vez fría, a la solución se añade un poco más de éter absoluto y se filtra para eliminar la turbidez. A continuación se lava con agua, se seca sobre Cl_2Ca y se decolora en frío con carbón activo. El éter se elimina y se obtienen de 4-5 gr. de nitroacetoni-trilo de pureza suficiente para usos sintéticos. Espectro I.R. fig. 30.

2.2 Reacción del nitroacetoni-trilo con lactoni-trilo

En 100 cc de Etanol absoluto se disolvieron 0,2 moles de sodio metálico. A la solución fría se añadieron 0,2 moles de nitroacetoni-trilo y a continuación - 0,1 mol de lactoni-trilo disuelto en 25 cc de Etanol -

absoluto. La mezcla se abandonó a sí misma durante - la noche o bien se calienta durante tres horas a reflujo. Diluida con agua se separa un aceite que extraído con éter se intentó destilar en atmósfera de nitrógeno y a 0,1 mm Hg. No obstante las precauciones adoptadas al producto se descompuso con fuerte explosión - al alcanzar los 70°C.

2.3 Reacción del nitroacetónitrilo con aldehidos

Se ensayó la reacción con diversos aldehidos (benzaldehido, fenilacetaldéhido y anisaldéhido) del nitroacetónitrilo en idénticas condiciones a las empleadas con malononitrilo. Se obtuvieron en todos los casos productos resinosos fuertemente coloreados de rojo que no fué posible purificar por cromatografía en columna de gel de sílice ni de alúmina.

3 - ENSAYOS CON CIANURO DE BENCILO

3.1 Obtención del cianuro de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 2 l, provisto de un refrigerante de reflujo y un embudo de decantación se colocarán 250 gr. (5 moles) de cianuro sódico pulverizado y 225 cc de agua destilada.

La mezcla se calienta en un baño de agua con el fin de disolver la mayor parte del cianuro sódico y -

entonces mediante el embudo de decantación se adicionan 500 grs. (4 moles) de cloruro de bencilo (p.e. 68, 5-69, 5°C/15 mm), (nota 1); mezclando con 500 grs. de alcohol del 95%; en el transcurso de media a tres cuartos de hora. La mezcla se calienta a reflujo en baño de vapor durante cuatro horas, se enfría y se filtra a la trompa para separar la mayor parte de cloruro sódico, conviene lavar la sal recogida con una pequeña cantidad de alcohol con el fin de arrastrar algo de cianuro de bencilo que pudiese quedar retenido mecánicamente.

Del filtrado se elimina la mayor parte posible de alcohol en el evaporador rotatorio. El líquido residual se enfría, se filtra si es necesario, y se decanta la capa de cianuro de bencilo; este cianuro de bencilo crudo se destila a presión reducida; el agua y el alcohol pasan en primer término; resulta ventajoso utilizar una columna de fraccionamiento.

El cianuro de bencilo purificado según el procedimiento descrito y recogido en un margen de 5°C es satisfactorio para muchos fines, pero posee olor desagradable por la presencia del isocianuro de bencilo y con frecuencia se colorea por el tiempo; el tratamiento seguido para su eliminación es el dado por J.R. Joluasan: El cianuro de bencilo destilado una vez se agita vigorosamente durante cinco minutos con un volumen de sulfúrico al 50% caliente a 60 °C (añadiendo 137 cc de sulfúrico concentrado en -

250 cc de agua); el cianuro de bencilo se separa y se lava con un volúmen igual de solución semisaturada de cloruro sódico.

El cianuro de bencilo obtenido se seca en primer lugar con sulfato magnésico anhidro y después con pentóxido de fósforo, este último se eliminó por filtración a la trompa y se lavó con éter para recoger el cianuro de bencilo que tuviera retenido.

El filtrado después de eliminar el éter se destiló a presión reducida pasando a 14 mm de mercurio a la temperatura de 107,5-108,5 °C.

Las pérdidas por lavado son despreciables.

Rendimiento 294 grs.

NOTA

1.- La calidad de cloruro de bencilo afecta sensiblemente al rendimiento del cianuro de bencilo, se puede sobrepasar el 85% utilizando un producto que hierva en un margen de 10°C.

3.2 Condensación del cianuro de bencilo con ortoformiato de etilo.

Una mezcla de 0,5 moles de cianuro de bencilo y 0,5 moles de ortoformiato de etilo en 1 mol de anhidro acético se refluieron durante hora y media sin que el líquido cambiara aparentemente de aspecto. Una vez terminada la calefacción se procedió a destilar - la masa de reacción recuperándose en forma total los productos iniciales.

3.3 Obtención del ~~α~~-fenil~~acetyl~~acetonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 2 l. provisto - de refrigerante de reflujo se prepara una solución de etilato sódico a partir de 60 grs. (2,6 átomo-gramos) de sodio limpio y de 700 cc de alcohol absoluto, sobre la disolución caliente se añade una mezcla de 234 grs. (2 moles) de cianuro de bencilo puro y 264 grs. (3 moles) de acetato de etilo seco.

La mezcla se agita vigorosamente, el refrigerante se cierra con un tubo de cloruro cálcico y la disolución se calienta en baño de vapor durante dos horas abandonándola después durante la noche. A la mañana siguiente se agita la mezcla con una varilla de madera - para destruir los terrones, se enfría en mezcla frigorífica hasta 10° C, temperatura a la que se mantiene - durante dos horas.

Se recoge la sal sódica en un embudo Büchner de 15 cm en el que se lava con cuatro porciones de 250 cc de éter, la torta recogida en el filtro es prácticamente incolora y está constituida por unos 250-275 grs. - de sal sódica seca (69-76% del rendimiento teórico); - los filtrados recogidos se colocan en la mezcla frigorífica para trabajarlos como luego se indica.

La sal sódica aún humedecida por éter se disuelve en 1,3 l. de agua destilada a la temperatura ambiente, la disolución se enfría en 0° C y se precipita el nitrilo añadiendo lentamente con agitación vigorosa 90 cc de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura por debajo de los 10° C; el precipitado se separa - por filtración a la trompa y se lava en el embudo con cuatro porciones de 250 cc de agua. La torta húmeda que pesa unos 300 grs. (nota 5) corresponde a unos 188-206 grs. de nitrilo seco incoloro (59-64%) le corresponde un p.f. 87-89° C.

Si se desea recristalizar el producto crudo, se disuelve la torta húmeda en 100 cc de alcohol metílico caliente se filtra la disolución y se la enfría con agitación a 10°; los cristales se separan por filtración a la trompa y se lavan en el filtro con una porción de 40 cc de alcohol metílico enfriado a -10° C.

Una vez seco el producto pesa 173-191 grs. (54-60%) y funde a 88,5-89,5° C.

Los filtrados y las aguas madres de lavado procedentes de la separación de la sal sódica se introducen en un matraz de 5l, donde se diluyen con agua de hielo hasta llenar el matraz, la capa inferior se separa por sifonación casi por completo, se decanta la mayor parte de éter y el resto se separa mediante un embudo de decantación. La capa acuosa se extrae dos veces de modo similar con 500 cc de éter y se desechan los extractos etéreos; el éter que resta en la capa acuosa se elimina a presión reducida haciendo pasar por la disolución durante una hora, una corriente de aire conseguida mediante una trompa, y a continuación se precipita el α -fenil-acetil-acetonitrilo añadiendo 60 cc de ácido acético glacial. Si separa un aceite se coloca en un matraz en un baño de hielo hasta que el aceite resulta cristalino. Se recogen los cristales por filtración a la trompa y se lavan en el embudo con cuatro porciones de 50 cc de agua.

Una vez seco el producto; que resulta de color tostado, pesa 50-55 grs. y funde a 83-86 °C, se le disuelve en las aguas madres (alcohol metílico) de la cristalización de la primera porción, la disolución se hierve con un poco de Norita, se filtra y se enfría a - 10° C los cristales formados se recogen en un filtro, se lavan con 10 cc de alcohol metílico frío y se desecan. Se obtienen

48 grs. de color pajizo p.f. 87-89° C.

Se cristalizan en 25 cc de alcohol metílico puro y se lava con 10 cc de alcohol metílico frío, se obtienen 37-41 grs. p.f. 88,5-89,5° C. Lo que completa un rendimiento de 73-76%. Espectro I.R. fig. 32.

3.4 Obtención del diazometano

Se obtuvo en primer lugar nitroso-metil-urea: A una solución de 120 grs. de acetamida en 180 grs. (56 cc) de bromo colocados en un vaso de 4l, se adiciona lentamente, gota a gota, con agitación manual una solución de 57 grs. de sosa en 200 cc de agua destilada.

El producto amarillo de la reacción se calienta sobre un baño de vapor hasta fijarse la espuma formada, después de lo cual se continúa la calefacción durante dos o tres minutos.

La cristalización del producto de la solución roja o amarilla comienza generalmente pronto, enfriando en un baño de hielo una o dos horas, filtrando y lavando con 100 cc de agua helada, se seca al aire.

El rendimiento de acetil-metil-urea es de 83,5 grs. p.f. 178-180° C.

Calentando una mezcla de 83,5 grs. de acetyl-metil-urea y 91,09 cc de ácido clorhídrico concentrado con agitación manual y sobre un baño de vapor hasta que no se disuelve más, se continúa la calefacción durante tres ó cuatro minutos, el tiempo total de calefacción no debe sobre pasar los doce minutos, se diluye la solución con 91 cc - de agua destilada y se enfría por debajo de 10° C en un - baño de hielo. Se agrega lentamente con agitación una so- lución saturada de 69 grs. de nitrito sódico en 63 cc de agua destilada debajo del nivel del líquido. Guardar la - mezcla en un baño de hielo cinco o diez minutos, filtrar el sólido a la trompa y lavarlo con ocho o diez cc de agua helada. Se seca la nitroso-metil-urea (cristales amarillo pálido) al aire o en un desecador de vacío. Rendimiento - 61 grs. p.f. 123-124° C. Se coloca en un erlenmeyer de - 1 l. 171 cc de potasa al 50% con 600 cc de éter y se enfría en baño de hielo hasta 5° C se agregan lentamente 57 grs. (0,55 moles) de nitroso-metil-urea, viendo como el éter se va coloreando de amarillo. Se agitó manualmente manteniend- do la temperatura durante la adición a 5° C.

Cuando acabó la adición se pasó a un embudo de deca- tación y se esperó a que la capa acuosa quedase transparente.

Se agregaron 500 cc más de éter y se decantó la capa etérea que se guardó durante la noche secándose con potasa y en nevera.

3.5 Reacción del diazometano con α -fenilacetilacetoni- trilo.

Se disolvieron 58,83 grs. (0,37 moles) de α -fenil-acetil-acetonitrilo en 700 cc de éter seco y se agregó lentamente en vitrina la solución de diazometano decolorándose rápidamente. Una vez agregado todo, quedando diazometano en exceso, comienza a cristalizar de la solución etérea unas agujas blancas de p.f. 142-162° C que cristalizadas de acetato de etilo suministran cristales blancos de p.f. 183-183, C. Rendimiento 11 grs. A este compuesto se le asignó la estructura (XXI) de acuerdo con los datos de sus espectros de I.R.U.V. y RMN. IR en pastilla de bromuro potásico, (fig.33)

U.V. en etanol, $\lambda_{\text{max.}}=268 \text{ m}\mu$, $\log.\epsilon = 4,47$

RMN realizado en piridina $\tau = 8,14$ (3 protones) corresponde a un CH_3 unido a un ciclo, $\tau = 7,28$ (3 protones) corresponde a un N-CH_3 , $\tau = 7,19-7,10$ (2 protones) corresponde a un CH_2 de un ciclo alcano (fig. 51). En dimetil sulfoxido $\tau = 2,53$ corresponde a los CH aromáticos.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: C: 75,90, H:6,02, N:8,43

Encontrado C: 75,81, H:6,20, N:8,31

La solución etérea anterior se concentró en el rotavapor quedando una vez eliminado el éter un aceite anaranjado que no solidifica en nevera, aunque no se aisló se trabaja probablemente del compuesto (XXa y XXb) que se trataba de obtener.

3.6 Reacción del α -fenilacetilacetnitrilo con sulfato de metilo.

En un matraz de 500 cc provisto de agitador, termómetro y refrigerante se agregaron 4,77 grs. de bicarbonato sódico disuelto en 8 cc de agua destilada y 4,77 grs. de nitrilo (0,3 moles) disueltos en 70 cc de dioxano, finalmente se agregaron 10 cc de sulfato de metilo lentamente. La mezcla se mantuvo tres horas entre 85-90° C, hasta que cesó el desprendimiento de anhídrido carbónico, se dejó enfriar y se vertió sobre agua destilada obteniéndose un aceite amarillo que se extrajo con éter y secó con sulfato magnésico. Eliminando el disolvente se destiló a presión reducida destilando a 0,5 mm de mercurio un aceite amarillo a la temperatura de 110-120° C que solidifica en nevera fundiendo a temperatura ambiente.

Al compuesto se le asignaron las fórmulas (XXa) y (XXb) correspondientes a los dos isómeros cis-trans, siendo el porcentaje de 84% de la forma (a) y el 16% de la forma (b) según los datos suministrados por la RMN; $\tau = 6,5$ p.p.m, 3 protones (-O-CH₃) (para a) y $\tau = 6,4$ (para b)

$\tau = 7,85$ p.p.m. 3 protones ($\text{CH}_3\text{-C=}$) (para a) y $\tau = 8,15$ (para b) (fig.50).

IR entre cristales, bandas 3050 cm^{-1} (C-H aromáticos) 2900 (CH_3) y 2885 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{O-}$) 2220 (c=C C=N) 1600 cm^{-1} - (Ar-C=C) y 750 cm^{-1} correspondiente a un derivado aromático monosustituido (fig. 31).

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ C-76,27, H-6, 40, N-8,08

Encontrado C-76,32, H-6, 52, N-8,40

3.7 Condensación del metoxi-etiliden-cianuro de bencilo - con cianuro de bencilo.

En un matraz de 250 cc con refrigerante y tubo de cloruro cálcico se colocaron 50 cc de alcohol absoluto y se añadieron 0,506 grs. (0,022 moles de sodio limpio). Una vez disuelto y frío se agregaron 2,574 grs. (0,022 moles) de cianuro de bencilo y a continuación 3,83 grs. (0,022 moles) de metoxi-etiliden-cianuro de bencilo. La solución toma un color anaranjado que pasa al agitar a amarillo verdoso.

La solución se abandonó 24 horas y una muestra por adición de agua dió un aceite rojizo.

Se rotó el alcohol y el residuo fué un aceite rojo oscuro con algo de precipitado, se lavó con agua destilada y se extrajo con éter varias veces, eliminando el éter se obtuvo de nuevo un aceite rojo que no cristaliza en nevera y que destilado a presión reducida suministró tres - fracciones:

34°C/0,5 mm de Hg..... Fracción incolora
 34-125°C/0,15 mm de Hg.... Fracción amarilla (I)
 125°C/0,15 mm de Hg Fracción amarilla de olor desagradable (II).

Redestilada esta última suministró un aceite incoloro de p.e. 150°C/1,2 mm de Hg. Se le asignó en principio - la estructura del 2-metil-1,3-dician-1,3-difenil-propeno.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{14}N_2$ es: C-83,6%, H-5,42%, N-10,48%
 Encontrado: C-82,38%, H-6,34%, N-12,69%

El espectro infrarrojo suministra las siguientes bandas: Por encima y debajo de 3000 cm^{-1} (CH aromáticos y CH_3 alifático) 2280 cm^{-1} (CN) 1625 cm^{-1} (-C=C) 1460 cm^{-1} (-CH) 710 y 740 cm^{-1} derivado bencenico monosustituido. Fig. (34) (frac ción I) Fig. (35) (fracción II).

Los datos suministrados por RMN son:

$\tau = 3,35$ ppm correspondiente a 10 protones (2 fenilos)

$\tau = 6,30$ ppm correspondiente a $-\text{OCH}_3$ y $\tau = 8,35$ ppm y $8,45$ ppm correspondiente a $\text{CH}-\text{CH}_3$ (fig. 53) (fracción I) (fig. 54) (fracción II).

La presencia de la señal del $-\text{OCH}_3$ parece indicar - que ambas muestras son una mezcla del 2-metil-1,3-dician-1,3 difenil-propeno y metoxi-etiliden-cianuro de bencilo - sin reaccionar ya que la similitud de sus puntos de ebullición no permite separarlos.

4 - ENSAYOS CON CIANOACETATO DE ETILO

4.1 Reacción entre el cianoacetato de etilo y el lactonitrilo.

En 100 cc de Etanol absoluto, se disolvieron 0,2 moles de sodio metálico. A la sal fría se añadieron 0,2 moles de cianoacetato de etilo, aparece un precipitado blanco, sal sódica del nitrilo. A continuación se añaden 0,1 mol de - lactonitrilo disuelto en 40cc de Etanol absoluto. La sal - formada se disuelve y el líquido toma color claro.

Tanto si abandona a si misma durante la noche, como si se calienta durante tres horas la reacción no conduce - por dilución con agua a ningún precipitado de piridina.

El único producto que se aisla por acidulación - de la solución y posterior extracción con éter es el α , β -dicianbutirato de etilo p.e. 124-125°C/2 mm n_D 16,5= 1,444.

4.2 Síntesis del etoximetilencianacetato de etilo (66)

Una mezcla de 56,5 gr. de cianacetato de etilo, y 72 grs. de ortoformiato de etilo en 102 grs. de anhídri do acético se refluyen durante hora y media aproximada- mente. El líquido al principio incoloro adquiere un tono amarillo que oscurece rápidamente. Finalizada la calefac ción se destilan todos aquellos productos que pasan a una temperatura inferior a los 150°. El residuo cristaliza - en agujas rojizas que pueden cristalizarse de alcohol. Sin embargo es más aconsejable destilar el producto que pasa a 190-1° a 30 mm Hg en forma de aceite ligeramente amarillo que cristaliza al enfriar. Recristalizado de etanol el pro ducto funde a, 52-53° C. Rendimiento 47%. Espectro IR fig. 37. Espectro U.V. (en etanol) λ max 251 log ϵ 4,37.

4.3 Reacción entre el etoxi-metilen-cianacetato de etilo y el cianacetato de etilo.

0,1 mol de etoxi-metilen-cianacetato de etilo en 40 cc de etanol absoluto se añadieron a una solución de 0,1 mol de la sal sódica del cianoacetato de etilo en 70 cc de etanol absoluto. Abandonada a sí misma la reacción toma una coloración que va desde el amarillo al rojo claro. Abandonada durante la noche la solución y eliminando el disolvente conduce a un sólido recristalizable de etanol absoluto p.f. 274-5 cuya estructura corresponde a la sal sódica del 1,3-dician-glutaconato de etilo con 1 molécula de agua.

Análisis:

	C	H	N
Calculado para C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₄ Na.H ₂ O	47,8	4,71	10,14
Encontrado	47,32	4,32	10,16

Espectro UV (etanol) λ_{max} 222 m μ log ϵ 4,08

Espectro IR fig. 36

Si la solución de la sal sódica anterior se acidifica con una solución de 0,05 moles de ac. sulfúrico con

centrado disueltos en 50 cc de etanol absoluto se obtiene un precipitado amarillo extraíble con cloroformo caliente del que cristaliza al enfriar un producto cristalino amarillo p.f. 183° C idéntico al obtenido por Urushibara por condensación del cloroformo con cianacetato de etilo y a partir de etoxi-metilen-cianacetato de etilo y cianacetato de etilo con un método similar al empleado por nosotros (25)(37).

El compuesto tiene de fórmula empírica el de un dímero del α, γ dician-glutaconato de etilo más una molécula de agua.

Análisis:

	C%	H%	N%
Calculado para $\text{C}_{22} \text{H}_{26} \text{N}_4 \text{O}_9$	53,90	5,31	11,42
Encontrado	53,83	5,78	11,01

Espectro IR fig. 40

Espectro RMN (en ac. trifluoroacético) fig. 55

Cuando el compuesto anterior se disuelve en etanol a reflujó, que contiene trazas de $\text{SO}_4 \text{H}_2$ se obtiene una solución que pierde poco a poco su color amarillo para suministrar en forma prácticamente cuantitativa un producto blanco

que cristaliza en masas algodonosas de punto fusión 199-201°C muy insoluble en todo tipo de disolventes y cuya estructura parece coincidir con la de la 2-amino-3,5-di-carbetoxi-6-etoxi-piridinas.

Análisis:

	C	H	N	O	C%	H%	N%
Calculado para	13	15	2	5	55,31	6,42	9,92
Encontrado					52,02	6,28	9,72

La gran insolubilidad del compuesto impide su purificación por lo que los resultados del análisis no son completamente satisfactorios.

Espectro IR fig. 38

Espectro RMN (en ac. trifluoroacético) fig. 56

Espectro UV (etanol) λ_{\max} , 268 m μ ; λ_{\max} 332 m μ

Si la solución de la sal sódica del α, γ dicianglutaconato de etilo se acidula pasando una corriente de Cl H gaseoso seco, se forma un precipitado blanco soluble en agua. El tratamiento con bicarbonato de la solución acuosa, rinde un precipitado blanco recristalizable de etanol p.f. 202-3° cuya estructura deducida de su análisis y espectros

está de acuerdo con la de la 2,6-dihidroxi-3,5-dicarbetoxi-piridina.

Análisis:

	C%	H%	N%
Calculado para $C_{11}H_{13}N O_6$	51,76	5,13	5,49
Encontrado	51,65	5,38	5,78

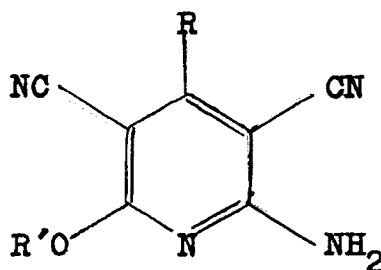
Espectro I.R. fig. 39

Espectro R.M.N. (en ac. trifluoroacético) fig. 57

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

Se ha estudiado la síntesis de 2-amino-6-alcoxi-3,5-dicianopiridinas (II) a partir de compuestos referibles al malononitrilo por diversos procedimientos llegándose a las siguientes conclusiones:



II

1ª.- La reacción de cianhidrinas con malononitrilo en medio alcohol/alcoxido ya estudiada anteriormente (3) para el caso del lactonitrilo puede hacerse extensiva a otras cianhidrinas como el glicolo y mandelonitrilos formándose en todos los casos 2-amino-6-alcoxi-3,5-dicianopiridinas con los sustituyentes respectivos en la posición 4. La reacción parece general aunque los rendimientos en piridinas son bajos (5-10%). La estructura de las piridinas obtenidas ha sido compro

bada por su síntesis a partir de ortoesteres y malononitrilo según un procedimiento anteriormente descrito para este tipo de compuestos (1) así como por sus datos espectroscópicos.

2^a.- Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para la síntesis de piridinas del tipo II a partir de aldehidos y malononitrilo en medio alcohol/alcoxido. La reacción se realiza en una sola operación conduciendo a las piridinas con rendimientos hasta del 50%.

3^a.- La reacción anterior se ha ensayado con 35 aldehidos en medio etanol/etoxido sódico obteniéndose en 23 casos la piridina correspondiente, lo que indica que la reacción es muy general ya que los casos de reactividad negativa pueden ser explicados según el mecanismo propuesto para la reacción.

4^a.- Tomando como base la reacción con benzaldehido han sido establecidas las condiciones óptimas de la reacción mediante el estudio de diferentes proporciones molares de los reactivos, tiempos variables de calefacción y diferentes concentraciones del alcoxido. Los mejores resultados se obtienen cuando la relación molar

del aldehído, alcoxido y malononitrilo es de 1:3:2 y el tiempo de calefacción es de 3 horas.

5ª.- El estudio de la influencia del sistema alcohol/alcoxido revela que con alcoholes primarios (metanol, etanol, n-propanol) la reacción transcurre con los rendimientos más altos. Baján con alcoholes secundarios (isopropanol) y la reacción no tiene lugar con alcoholes terciarios (terc-butanol).

6ª.- Se describen un total de 24 nuevas 2-amino-6-alcoxi-3,5-dicianopiridinas con sustituyentes de los más variados tipos en la posición 4, (alquilicos, aliciclicos, arílicos y heterociclicos) cuyas estructuras han quedado aseguradas a través del estudio de sus espectros I.R,U.V. y de R.M.N.

7ª.- Se propone un mecanismo general que implica en primer lugar una reacción de condensación tipo Knoevenagel entre el aldehído y el malononitrilo seguida de una condensación tipo Michael entre el alquilidenmalononitrilo para formar el 1,1,3,3-tetracianopropano correspondiente el cual origina la piridina por reacción de ciclación entre dos grupos ciano, pérdida de una molécula

la de hidrógeno y adición de una molécula del alcohol utilizado como disolvente (véase esquema pág. 58).

8ª.- Este mecanismo explica aquellos casos en los que no se forma la piridina, como son aldehidos α, β no saturados y benzaldehidos negativamente sustituidos. En ambos casos la adición de Michael, no está favorecida (benzaldehydos negativamente sustituidos) ó tiene lugar en el extremo de la conjugación (aldehidos α, β no saturados). Este último aspecto se ha comprobado en el caso del 3-indenaldehido con la identificación del compuesto IX cuya formación exige una adición de Michael 1-6- en lugar de la 1-4 normal. En los casos de los amino e hidroxibenzaldehidos y el p-ftaldehido la falta de reacción se atribuye a la polimerización del aldehido.

9ª.- El tercer procedimiento de síntesis de piridinas del tipo II estudiado fué la generalización de la reacción de malononitrilo con haloformos en medio alcohol/alcoxido (2) a otros derivados gem-trihalogenados. El empleo de trihaloacetatos de etilo en etanol/etoxido sódico conduce con buen rendimiento a la 2-amino-3,5-dician-6-etoxipiridina mientras que el empleo -

de 1,1,1 triclороetano y triclorofenilmetano conduce di fícilmente a las correspondientes piridinas. Estos hechos quedan perfectamente explicados admitiendo un mecanismo vía dihalocarbano para haloformos y trihaloacetatos.

10^a.- La sustitución en las reacciones anteriores del malononitrilo por otros compuestos con estructura - análoga conduce a resultados en general poco satisfactorios. Con nitroacetónitrilo tanto frente aldehidos como a cianhidrinas no fué posible el aislamiento de ninguna sustancia con estructura de piridina.

11^a.- En el caso del cianuro de bencilo tampoco se obtuvieron piridinas por reacción con cianhidrinas ó aldehidos. Un ensayo de obtención de un alcoxialquilidencianuro de bencilo por reacción entre el cianuro de bencilo y un ortoester fué igualmente negativo. No obstante se obtuvo por vía indirecta y se describió - el metoxietilidencianuro de bencilo. Por reacción de este con cianuro de bencilo se llega a un compuesto que no se cicla a piridina.

En el curso de la metilación del α -fenilaceti-

lacetónitrilo se aísla un producto que se describe como el derivado metilado de un dímero de dicho compuesto. La estructura del mismo ha sido establecida a través de los datos espectrales I.R,U.V,R.M.N y Masas.

12^a.- Cuando el compuesto empleado es cianoacetato de etilo tampoco se obtienen piridinas por reacción con aldehídos y cianhidrinas. No obstante al realizar la reacción de etoximetilencianoacetato de etilo con cianoacetato de etilo se obtiene un compuesto que ya había sido descrito por Urushibara (25-36) y cuya estructura no ha podido ser totalmente establecida por sus datos espectroscópicos. No obstante a partir de él se han obtenido y descrito la 2-amino-6-etoxi-3,5 dicarbeto-piridina y la 2-6 dihidroxi-3,5 dicarbeto-piridina.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII BIBLIOGRAFIA

- 1) LITTLE, R. L., MIDDLETON, W. J., COFFMAN, D. D., ENGEL
HARDT, V. A. y SAUSEN, G. N; J. Am. Chem. Soc., 80,
2832 (1958)
- 2) KRAPCHO, A.P. y HUYFFER, P.S.; J. Org. Chem., 28, 2461
==
(1963)
- 3) GUNTHER, M.A.; Rev. Real Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.
Madrid, 60, 35 (1966)
==
- 4) Advances in HETEROCYCLIC CHEMISTRY. Academic Press Vol 6
(1966) pg. 95-147
- 5) RITTER, J.J. y MINIERI, P.P.; J. Am. Chem. Soc., 70, 4045
==
(1948)
- 6) TILLMANNNS, E.J. y RITTER, J.J.; J. Org. Chem., 22, 839,
==
(1957)
- 7) ODA, R., OKANO, M., TOKIURA, S., y MISUMI, F., Bull, Chem
Soc. Japan, 35, 1219 (1962)
==
- 8) MEYERS, A.I. y RITTER, J.J.; J. Org. Chem., 23, 1918
==
(1958)

- 9) MEYERS, A.I.; J. Org. Chem., 25, 1147 (1960)
==
- 10) YURA, Y.; Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, 1094 (1962)
==
- 11) RITTER, J.J. y MURPHY, F.X., J. Am. Chem. Soc. 74, 763
==
(1952)
- 12) LORA-TAMAYO, M., GARCIA MUÑOZ, G. y MADROÑERO, R.; Bull.
Soc. Chim. France (1958), 1334
=====
- 13) MEERWEIN, H., LAASCH, P., MERSCH, R. y NENTWIG, J.; Ber.
89, 224 (1956)
===
- 14) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y GARCIA MUÑOZ, G.; Chem.
Ind. (London) 1959, 657.
- 15) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y GARCIA MUÑOZ, G., Ber. 9
289 (1960)
- 16) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R., GARCIA MUÑOZ, G., MARTI
NEZ MARZAL, J. y STUD, M.; Ber. 94, 199 (1961)
==
- 17) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y PEREZ, M.G.; Ber. 95,
2188 (1962)
==
- 18) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y GARCIA MUÑOZ, G., Ber.
94, 208 (1961)
==

GARCIA MUÑOZ, G., LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y MARTINEZ
MARZAL, J.; Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím. (Madrid)
Ser. B 57, 277 (1961)
==

19) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R., y LEIPPRAND, H., Ber
97, 2230 (1964)
==

20) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R., GARCIA MUÑOZ, G. y LEIP
PRAND, H.; Ber. 97, 2234 (1964)
==

21) LORA TAMAYO, M., MADROÑERO, R. y LEIPPRAND, H.; Ber.
97, 2244 (1964)
==

22) RUHEMANN, S. y BROWNING, K. C, J. Chem. Soc. 73, 284
(1898)
==

23) THORPE, J.F.; J. Chem. Soc. 87, 1675 (1905)
==

24) LESPIEAU, R.; CompXt. Rend. 176, 754 (1923)
===

25) URUSHIBARA, Y., Bull. Chem. Soc. Japan 2, 26 (1927)
=

26) " " " " " " 2, 143 (1927)
=

27) " " " " " " 2, 236 (1927)
=

28) " " " " " " 2, 278 (1927)
=

29) " " " " " " 2, 305 (1927)
=

- 30) URUSHIBARA, Y., Bull. Chem. Soc. Japan 3, 102 (1928)
=
- 31) " " " " " " 3, 200 (1928)
=
- 32) " " " " " " 3, 219 (1928)
=
- 33) " " " " " " 3, 261 (1928)
=
- 34) " " " " " " 3, 316 (1928)
=
- 35) " " " " " " 5, 1 (1930)
=
- 36) " " " " " " 6, 29 (1931)
=
- 37) URUSHIBARA, Y. y TAKEBAYASKI, M.; Bull. Chem. Soc. Japan
11, 557 (1936)
===
- 38) PELLIZZARI, G.; Gazz. Chim. Ital. 52 I, 199 (1922); 54 I,
177 (1924)
==
- 39) ADKINS, y KRAMER; J. Am. Chem. Soc. 52, 4399 (1930)
==
- 40) CAIRNS, T.L., CARBONI, R.A., COFFMAN, D.D., ENGELHARDT
V.A., HECKERT, R.E., LITTLE, E.L., MCGEER, EDITHG., -
MCKUSICK, B.C., MIDDLETON, W.J., SCRIBNER, R.M., THEOBAL
C.W. y WINBERG, H.E.; J. Am. Chem. Soc 80, 2775 (1958)
==
- 41) SAUSEN, G.N., ENGELHARDT, V.A. y MIDDLETON, W.J; J. Am.
Chem. Soc 80, 2815 (1958)
==

- 42) MIDDLENTON, W.K, ENGELHARDT, V.A. y FISHER, B.S. J.Am.
Chem, Soc 80, 2822 (1958)
==
- 43) DICKINSON, C.L., MIDDLENTON, W.J. y ENGELHARDT V.A.;
J. Org. Chem. 27, 2470 (1962)
==
- 44) JOHNSON, F., PANELLA, J.P., CARLSON, A.A. y HUNNEMAN
D.H.; J. Org. Chem. 27, 2473 (1962)
==
- 45) JOHNSON, F., NASUTAVICUS, W.A.; J. Org. Chem 29,153(1964
==
- 46) " " " " " " " " 27,3953(196
==
- 47) " " " " " " " " 28,1877(196
==
- 48) KAISER, D.W. y ROEMER, J.J.; U.S. Patent 2.658.893 (1953
- 49) " " " " " " " 2.630.433 (1953
- 50) JOHNSON, F., NASUTAVICUS, W.A.; J. Heterocyclic Chem.
2, 26 (1965)
==
- 51) JOHNSON, F.; U.S. Patent 3.225.041
- 52) MARTIN, E.L.; J. Am. Chem. Soc. 85, 2449 (1963)
==
- 53) WEIR, M.R.S., HELMER, K.E. y HYNE, J.B; Cand. J. Chem.
41, 1042 (1963)
==

- 54) CARBONI, R.A., COFFMAN, D.D. y HOWARD, E.G.; J. Am. Chem. Soc. 80, 2838 (1958)
- 55) COX, J.M., EDWIDGE, J.A. y JONES, D.E.H.J. Chem.Soc. 1423 (1964)
- 56) PATAI, S. y RAPPOPORT, Z.; J. Chem. Soc. 377 (1962)
- 57) STEINKOPF, W.; Ber. 41, 1048 (1908), 42, 619 y 42, 2026 (1909)
- 58) ULPIANI, Gazz. Chem. Ital. 42,I, 226
- 59) ORGANIC SYNTHESSES II (1953). 487
- 60) LIBIS, B. y FLEURY, J.P.; Bull. Soc. Chim. France 3323 (1965)
- 61) DORNOW, A. y SCHLEESE, E.; Ber. 91, 1830 (1958)
- 62) WILLIAMS, J.K.; J. Org. Chem. 28, 1054 (1963)
- 63) WEIR, M.R.S. y HYNE, J.B.; Can. J. Chem. 41, 2905 (1963)
- 64) " " " " " " " 42, 1440 (1964)
- 65) " " " " " " " 43, 772 (1965)
- 66) BELLEMONT, ; Bull. Soc. Chem. France 25, 20 (1901)

- 67) KRAPCHO, A.P., HUYFFER, P.S. y STARER, I.; J. Org. Chem. 27, 3096 (1962)
- 68) KRAPCHO, A.P.; J. Org. Chem. 27, 2375 (1962)
- 69) SILBERSTEIN, H.; Ber. deut. Chem. Ges. 17, 2664 (1884)
- 70) VERHOEK, F.M. y Col.; J. Am. Chem. Soc. 56, 571 (1934)
67, 1062 (1945), 69, 613, 2987 (1947) y 72, 299 (1950)
- 71) SUTHERLAND, L.H y ASTON, J.G.; J. Am. Chem. Soc. 61,
241 (1939)
- 72) FAIRCLOUGH, R.A. J. Chem. Soc. 1938, 1186
=====
- 73) BIGELEISEN, J. y ALLEN, T.E.; J. Chem. Phys. 19, 760
(1951)
- 74) CLARK, L.W.; J. Phys. Chem 63, 99 (1959), 64, 917, 1758
(1960)
- 75) PARHAM, W.E. y LOEW, F.C.; J. Org. Chem. 23, 1705 (1958)
- 76) PARHAM, W.E. y SCHWEIZER, E.E.; J. Org. Chem. 24, 1733
(1959)
- 77) COTTIS, S.G. y TIECKELMANN; H.; J. Org. Chem 26, 79(1961)
- 78) PASSALACQUA; Gaz. Chim, Ital. 43, II, 556