

Cátedra nacional de

QUÍMICA

CUMex Dr. Mario Molina

2012



Química: Nuevos Horizontes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO

Consortio de
Universidades
Mexicanas

UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

INSTITUTO DE CIENCIA BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

EDITOR

GIAAN ARTURO ÁLVAREZ ROMERO

COEDITORES

GUADALUPE YOSELÍN AGUILAR LIRA

SELENE IRISAIS RIVERA SÁNCHEZ



Prólogo

La Química es una ciencia básica que ha impactado de manera importante nuestra forma de existir y ha hecho placentero nuestro estilo de vida, a falta de esta ciencia nuestra vida sería más breve y transcurriría en lo que llamaríamos condiciones primitivas: sin automóviles, electricidad, computadoras, medicamentos y muchas otras comodidades modernas.

Es indudable que durante el siglo XXI la química seguirá manteniendo un papel fundamental en todas las áreas de la ciencia y la tecnología, y es en ese contexto que se torna vital revisar algunas de las fronteras que los químicos exploran actualmente con la finalidad de perfilar los horizontes de esta ciencia.

En este sentido, la Cátedra Nacional de Química “Dr. Mario Molina 2012” posibilita la construcción de espacios comunes de enseñanza e investigación a través de la actualización, discusión e intercambio académico entre expertos, académicos y jóvenes estudiantes. Sus objetivos son:

- Desarrollar actividades de investigación, información y difusión del conocimiento entre universidades.
- Promover el trabajo y la colaboración entre cuerpos académicos, con el objetivo de impulsar la creación de redes académicas que posibiliten compartir experiencias de estudios destacados en los ámbitos nacional e internacional.
- Estimular el trabajo académico entre estudiantes, con investigadores y jóvenes de otras universidades.

Congruente con sus funciones de generar, transmitir y difundir el conocimiento, la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo a través del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, y en particular el Área Académica de Química, ha tomado el reto que implica el organizar dicha Cátedra.

En conjunto, catedráticos y administrativos, han planteado y organizado un conjunto de actividades tendientes a revisar algunas de las líneas de investigación con que los químicos trabajan actualmente, con la finalidad de delinear los horizontes de la ciencia en que se desenvuelven.

En la presente obra se hace una recopilación de artículos en extenso que describen las contribuciones de los trabajos libres que fueron presentados durante la realización de la Cátedra. Más allá de servir como una evidencia de la presentación de trabajos de investigación, el objetivo principal de la presente obra es proporcionar una fuente actualizada de información y conocimiento sobre la aplicación de la Química en sus diferentes ramas, de forma que se cumpla a cabalidad el espíritu de la Cátedra Nacional de Química “Dr. Mario Molina 2012”.

Comité Organizador.



Eliminación de fenol mediante resinas poliméricas impregnadas (sir) 206

Irma Pérez Silva, Araceli Sierra Zenteno, Gaaan Arturo Álvarez Romero, Carlos Andrés Galán Vidal y María Elena Páez Hernández

Caracterización Electroquímica de Dopamina en Presencia de Ácido Ascórbico con un Electrodo de ITO Modificado con Nanopartículas de Au a pH Ácido 212

J. Aldana-González, M. Palomar-Pardavé, S. Corona-Avenidaño, M. G. Montes de Oca, M. Romero-Romo, M.T. Ramírez Silva

Estudio cinético de la electrodeposición de aspirina sobre un electrodo de oro 218

J.C. Abrego-Martínez, L. H. Mendoza-Huizar

Desarrollo y optimización de un método de análisis voltamperométrico para la cuantificación de acetaminofén empleando electrodos modificados con polipirrol (Ppy) 224

J.M. Montiel León, G.A. Álvarez Romero, M.T. Ramírez Silva, C.A. Galán Vidal, J.A. Rodríguez Avila

Beta-fenil-gama-butirolactona como potencial reactivo de derivación quiral para la asignación de la configuración absoluta de aminas quirales mediante RMN 229

Jazmín Gómez-Gutiérrez, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez- Rodríguez, Luis E. Castelán-Duarte, Irene Escamilla-Martín

Obtención de biodiesel utilizando aceite de frituras usado y metacaolinita como catalizador 235

Jorge Ramírez-Ortiz, Merced Martínez Rosales, Horacio Flores Zúñiga

Síntesis eficiente y práctica de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas 240

José Emilio de la Cerda-Pedro, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima

Determinación de Cu, Zn y Cr en suplementos alimenticios por espectroscopia de absorción atómica 245

José Rosas Galicia, Gabriela Elvira Camarillo Luna, Alejandra Castro Lino, Leopoldo Castro Caballero, Lidia Meléndez Balbuena, Ismael Soto López, Marco Antonio González Coronel



Síntesis eficiente y práctica de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas

José Emilio de la Cerda-Pedro, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima.

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo,
Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Ciudad Universitaria, 42184 Mineral de la
Reforma, México

Resumen

Se describe un método práctico y eficiente para la síntesis de benzoxazinas fusionadas con anillos de triazoles (**22-31**) mediante una reacción tipo "Click". Las cuales se obtuvieron a partir del aminofenol correspondiente (**1-10**) al ser tratados con NaNO_2 y NaN_3 , obteniendo las azidas aromáticas (**11-20**), posteriormente se hicieron reaccionar con bromuro de propargilo para obtener los derivados de benzoxazinas sin la utilización de algún metal como catalizador de la reacción.

Área: Química Orgánica.

Palabras clave: reacción tipo "Click", libre de Cobre, benzoxazinas, aminofenoles

Introducción

La búsqueda y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos es uno de los temas principales en química orgánica. Dicho desarrollo está aumentando la capacidad de construir moléculas complejas, interesantes por sus implicaciones teóricas, por sus aplicaciones farmacológicas y por el significado industrial que podrían tener los nuevos compuestos preparados.

Uno de los métodos más utilizados en la actualidad para la síntesis de heterociclos son las reacciones tipo "Click", publicada por Meldal¹ en 2002, y por Sharpless², los cuales utilizaron sulfato de cobre y ascorbato de sodio para catalizar la reacción utilizando agua como disolvente.

En los últimos años, los derivados de los triazoles han recibido una considerable atención debido a sus aplicaciones como fármacos y en química de los materiales.³ Los triazoles fusionados a otros compuestos presentan bioactividad tales como el Estazolam y Alprazolam (Figura 1), que presentan actividad anticonvulsiva y como relajantes musculares.



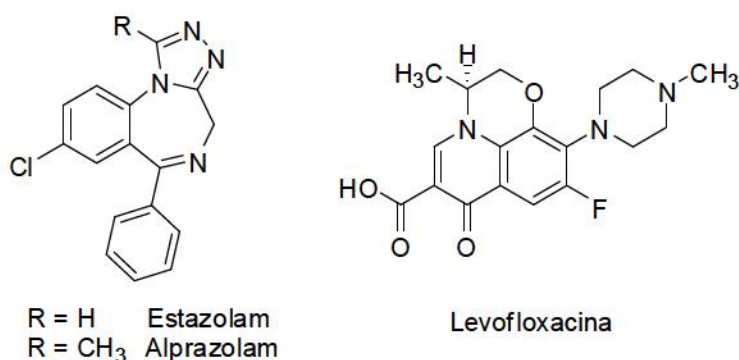


Figura 1. Compuestos que contienen anillos de Triazol y benzoxazinas.

Paralelo a esto, las 1,4-benzoxazinas y sus derivados dihidro se encuentran frecuentemente en productos naturales y sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, la levofloxacin (Figura 1). Más importante aún, las 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinas fusionadas con triazoles han aparecido como agentes fungicidas.

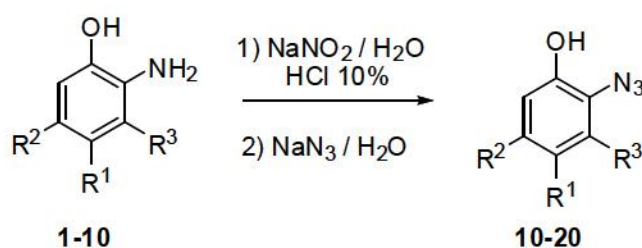
Existe un gran número de rutas para la síntesis de las 1,4-benzoxazinas y 1,2,3-triazoles, pero muy pocos métodos sintéticos están disponibles para la síntesis de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas. Algunas de estas metodologías implican múltiples pasos de reacción, obteniendo rendimientos globales pobres, mientras que otros requieren condiciones drásticas, en un tiempo de reacción prolongado.⁴ Es por ello que en la actualidad se buscan nuevas rutas sintéticas para la obtención de [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinas las cuales sean eficientes, rápidas y en pocos pasos, sin la presencia de metales como catalizadores, debido a su toxicidad potencial en sistemas biológicos.

Experimental

Los disolventes y reactivos utilizados en las reacciones fueron grado reactivo, adquirido con la compañía Sigma-Aldrich. La cromatografía en placa fina se desarrolló en cromatoplasas Merck-DC-F254, utilizando luz UV o vapor de yodo como agentes reveladores. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato BUCHI B-540. Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Pekín-Elmer Spectrum GX por Transformadas de Fourier. Los espectros de RMN fueron determinados en Varian VNMR 400 usando $CDCl_3$ o $DMSO-d_6$ y TMS o disolvente residual como estándar interno. Las estructuras de Rayos X se determinaron utilizando un difractor Oxford Xcalibur CCD usando una irradiación de $Cu-K\alpha$ (1.54118).

Resultados y discusión

Con la finalidad de sintetizar nuevos triazoles mediante la reacción tipo "Click" intramolecular, se llevó a cabo la preparación de diferentes fenilazidas **11-20**⁵ como se muestra en el Esquema 1, partiendo de las aminas primarias aromáticas **1-10** las cuales fueron tratadas con NaNO_2/HCl durante 30 minutos conduciendo a la formación de las sales de diazonio correspondientes, una vez transcurrido este tiempo se llevó a cabo la adición de azida de sodio dejando en agitación por 1 h generando las azidas aromáticas **11-20** con rendimientos químicos que varían del 43 al 93 % como se muestra en la Tabla 1.

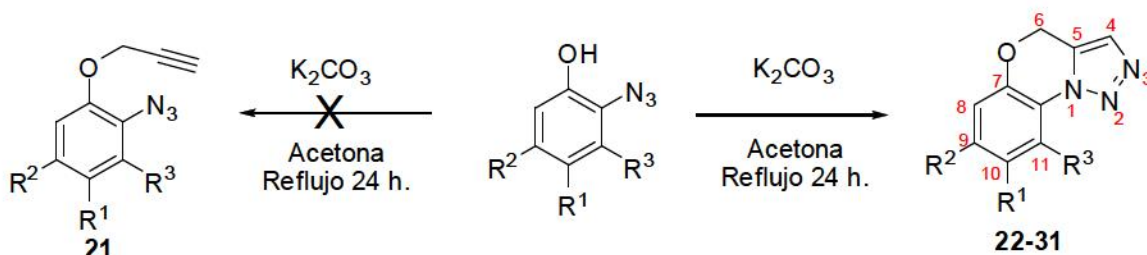


Esquema 1. Síntesis de fenilazidas.

Tabla 1. Formación de las Fenilazidas **11-20**.

Materia Prima	R ¹	R ²	R ³	Producto	Rendimiento (%)
1	H	H	H	11	93
2	H	Cl	H	12	82
3	Cl	NO ₂	H	13	43
4	Cl	H	H	14	69
5	H	H	CH ₃	15	40
6	H	CH ₃	H	16	59
7	<i>t</i> -Bu	H	H	17	67
8	H	NO ₂	H	18	76
9	CH ₃	H	H	19	74
10	C ₆ H ₅	H	H	20	57

Una vez obtenidas las fenilazidas **11-20**, se llevó a cabo la alquilación del grupo OH con bromuro de propargilo utilizando acetona como disolvente a reflujo por 24h en presencia de K_2CO_3 (Esquema 2), observándose por CCF que la materia prima se consumió totalmente a la formación del producto; al analizar los espectros de RMN tanto de 1H como de ^{13}C no se observaron las señales correspondientes para el compuesto deseado **21**, si no que se observó la señal característica del triazol en ~ 7.5 ppm, sin embargo se obtuvieron los cristales adecuados para la difracción de Rayos X obteniendo **24** (Figura 2), indicando no solo la protección de **13** si no al mismo tiempo la ciclización intramolecular de **21** obteniendo el derivado de la benzoxazina **24** (Tabla 2).



Esquema 2. Síntesis de benzoxazinas.

Tabla 2. Datos relevantes de RMN de 1H y ^{13}C , rendimientos y puntos de fusión de las benzoxazinas **22-31**.

Producto	R ¹	R ²	R ³	Rendimiento (%)	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H de H-4 (ppm)	RMN ¹³ C de C-4 (ppm)
22	H	H	H	79	57-59	7.55	128.9
23	H	Cl	H	90	144-146	7.61	129.0
24	Cl	NO ₂	H	68	186-187	7.86	128.9
25	Cl	H	H	84	179-181	7.63	129.1
26	H	H	CH ₃	78	190-193	7.61	128.9
27	H	CH ₃	H	69	120-122	7.57	128.8
28	<i>t</i> -Bu	H	H	81	79-81	7.55	126.3
29	H	NO ₂	H	37	231-233	7.50	128.8
30	CH ₃	H	H	80	107-110	7.57	128.8
31	C ₆ H ₅	H	H	90	126-128	7.53	129.1

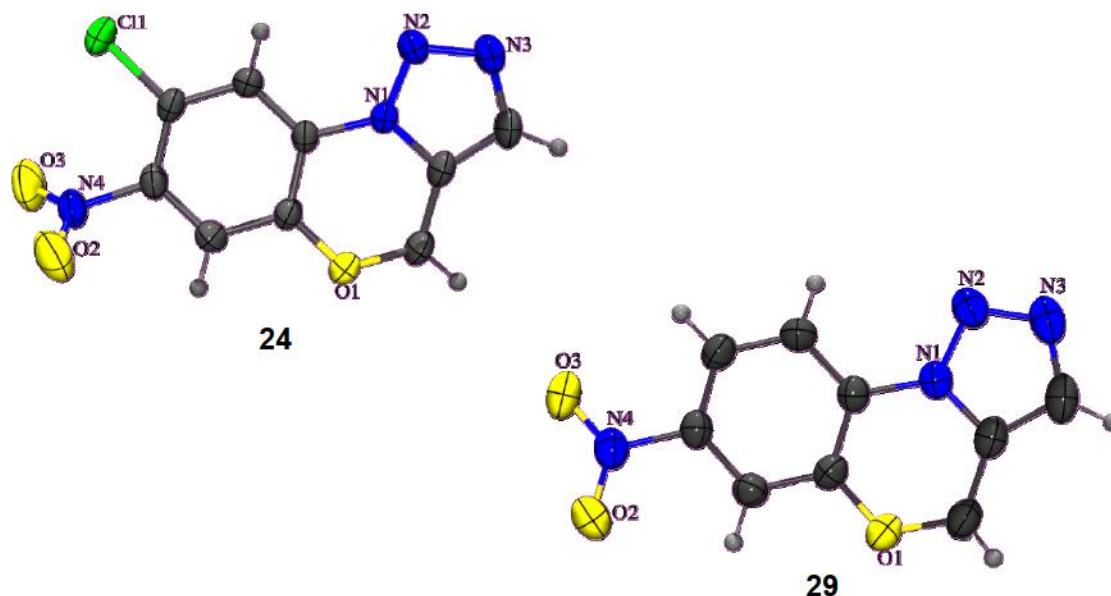


Figura 2. Estructura de Rayos X de compuesto 24 y 29

Conclusiones.

Se desarrollo un método práctico y eficiente para la síntesis de derivados de benzoxazinas fusionadas con anillos de triazoles (22-31) mediante de una reacción tipo "Click", bajo condiciones suaves de reacción y sin la utilización de algún metal como catalizador de la reacción obteniendo rendimientos de moderados a buenos.

Referencias

1. C. W. Tornøe, C. Christensen and M. Meldal., Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides, *Journal Organic Chemistry* 67,2002, 3057–3064.
2. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes, *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 2002, 2596–2599.
3. Lahann, J., *Click chemistry for biotechnology and materials science*, 1^a edition, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, United Kingdom 2009.
4. Chinmay C., Anup K. S., Pradeep K. D., Efficient synthesis of [1,2,3]triazolo[5,1c][1,4]benzoxazines through palladium-copper catalysis, *Tetrahedron Letters* 2009, 50, 2678–2681.
5. Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell R. R., Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles, *Journal of Medicinal Chemistry* 53, 2010, 254–272.