

Nº 37
261



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"ESTUDIO SOBRE REACCIONES DE SUSTITUCION
NUCLEOFILICA SUCESIVAS EN SUSTRATOS CON VARIOS
NUCLEOFUGOS, PARA DAR INTERMEDIARIOS NECESARIOS
EN LA SINTESIS DE PRODUCTOS DE INTERES
FARMACEUTICO"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
NORMA SILVIA CHAVEZ ORTIZ
LETICIA ELVIRA JUAREZ RODRIGUEZ**



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	5
3. ANTECEDENTES	6
3.1 Derivados halogenados	6
3.2 Reacciones de sustitución nucleofílica	13
3.3 Síntesis de Strecker	22
3.4 Estereoquímica	24
3.5 Aplicación de (D,L)- α - aminofenilacetnitrilo	26
4. RESULTADOS Y DISCUSION	28
5. PARTE EXPERIMENTAL	42
6. CONCLUSIONES	49
7. PERSPECTIVAS	50
8. BIBLIOGRAFIA	51
9. APENDICE	54

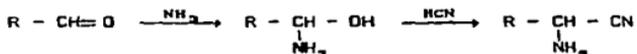
1. INTRODUCCION.

A través de la síntesis de compuestos orgánicos se pueden obtener una serie de compuestos útiles, tales como la quinina (alcaloide usado en el tratamiento de la fiebre palúdica); la penicilina (antibiótico de amplio espectro); las prostaglandinas (hormonas sintéticas utilizadas como agentes oxitocíticos) y las vitaminas (agentes terapéuticos utilizados como complemento nutricional). También a través de la síntesis se pueden preparar sustancias desconocidas para las que se hayan predicho una serie de propiedades útiles, ya sea para comprobar teorías, o bien para preparar productos químicos; por lo anterior, la síntesis de compuestos orgánicos es una de las principales herramientas en los laboratorios de investigación, tanto en universidades como en la industria química. Sin embargo, " poco apoya la industria nacional al desarrollo de la investigación ", afirmó el doctor Luis Esteva Maraboto, coordinador de la Investigación Científica, en un estudio publicado en la Gaceta UNAM de enero 20 de 1992. Mientras el 50 % de las empresas de los países desarrollados apoya y promueve las actividades de investigación, solamente un 15 % de la industria nacional participa en este esfuerzo; por lo que se debe dar origen a un medio más eficaz para vincular a las universidades que son la fuente de investigación científica, con empresas del país, para poder tener una mayor innovación tecnológica que es la base del desarrollo.¹

Para el diseño de una síntesis química debemos considerar en primer lugar que existe un gran número de rutas sintéticas potenciales que conducen a la molécula objetivo y en segundo lugar que depende de nuestra habilidad para utilizar y controlar las reacciones orgánicas para concluir con éxito la síntesis química.

El (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo es un intermediario clave en la síntesis de la (D,L)- α -fenilglicina (aminoácido no esencial); por lo que se pensó que sería interesante hacer un estudio para la obtención de este intermediario, utilizando reacciones de sustitución nucleofílica sucesivas sobre el cloruro de benzal, aprovechando que este sustrato posee dos grupos nucleófilos.

Para la obtención de los α -aminoácidos la ruta sintética que involucra la formación del (D,L)- α -aminonitrilo, es la síntesis de Strecker: el α -aminoácido se prepara por la hidrólisis ácida o básica del (D,L)- α -aminonitrilo, que se forma al reaccionar un aldehído con amoníaco y ácido cianhídrico.



Recientemente, Vázquez T. A.², realizó la síntesis de la (D,L)- α -fenilglicina a partir de benzaldehído; la ruta sintética que siguió, fué la síntesis de Strecker, que como se mencionó anteriormente, pasa por el intermediario que nos es de interés. Basándonos en esta referencia, se probará que tan viable es llegar a este intermediario, a partir de cloruro de benzal, tomando en cuenta que este sustrato tiene dos grupos salientes iguales.

Es importante señalar que el cloruro de benzal no se sintetiza en México y que el tenerlo que pedir de importación, implicaba una espera de por lo menos tres meses para poder iniciar con el proyecto, por lo que se decidió obtenerlo; para lo anterior se realizó un estudio para la obtención de dicho producto. Dado que dentro de los métodos encontrados para su síntesis, se involucra la formación del primer derivado halogenado, se optó por realizar de una vez un estudio general de obtención de los tres derivados halogenados del tolueno; los principales métodos encontrados para su preparación son los siguientes:

En 1876, aparecen los primeros trabajos sobre la obtención de compuestos clorados a partir de tolueno y utilizando el cloruro de sulfurilo como fuente de cloro. Dubois³ reportó que el tolueno y el cloruro de sulfurilo, reaccionan lentamente a 115°, dando como producto cloruro de bencilo. En 1903 Wohl⁴ patenta la preparación de cloruro de bencilo con un rendimiento del 50 % por acción del cloruro de sulfurilo sobre tolueno a 130° y posteriormente, en 1939, Kharash y Brown⁵ introducen dos variables a lo ya reportado por Dubois y Wohl, que es el uso de peróxidos y una fuente de luz. Estos investigadores encontraron que el tolueno libre de peróxidos y en presencia de luz, reacciona con el cloruro de sulfurilo, para dar el cloruro de bencilo aproximadamente a las seis horas; pero que la misma reacción efectuada en presencia de una pequeña cantidad de peróxidos reduce el tiempo a solo quince minutos. Además, encontraron que adicionando un exceso de cloruro de sulfurilo se obtiene el siguiente derivado halogenado, que es el cloruro de benzal; sin embargo, la introducción de un tercer átomo de cloro no tuvo lugar a pesar de que trabajaron una mezcla de cloruro de benzal, cloruro de sulfurilo y peróxido, bajo un reflujo de veinte horas y en presencia de luz.

Posteriormente, en 1960, Morgan⁶ obtiene el benzotricloruro, basándose en lo reportado por Kharasch y Brown y haciendo muy pocas modificaciones a las condiciones de reacción reportadas por estos autores.

Más recientemente, en 1966 y 1968, Khaskin⁷ y Kozlov⁸ realizan un estudio de obtención de compuestos clorados a partir de tolueno y cloro gas a diferentes temperaturas y utilizando como catalizadores aminas terciarias y α,α -dihidroperoxicloral respectivamente.

En un trabajo realizado en 1988 por Mateos T.⁹, se reporta la preparación del benzotricloruro a partir de tolueno y cloro gas en presencia de luz, obteniendo el producto aproximadamente a las 25 horas con un rendimiento del 63 %.

Debido al alto riesgo de uso y preparación que presenta el cloruro de sulfurilo, se optó por realizar la obtención de cada uno de los compuestos clorados utilizando como materias primas tolueno, cloro gas y peróxido de benzoilo como catalizador en presencia de luz; como es evidente la síntesis transcurre por un mecanismo de radicales libres. Figura 1.

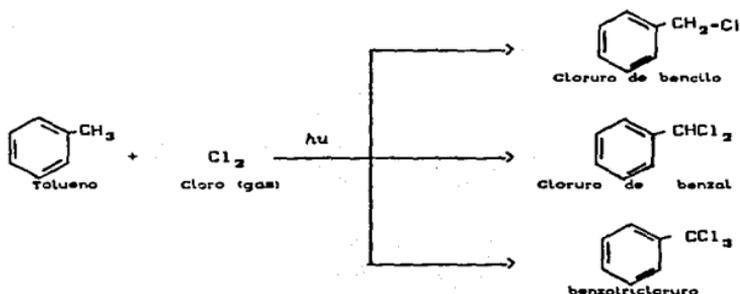


Figura 1.

Para realizar el estudio de las reacciones de sustitución nucleofílica sobre el cloruro de benzal y llegar por doble sustitución al (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo, no se encontró ninguna referencia; por lo que se tuvo que diseñar el experimento por completo. A pesar de esta desventaja, la investigación resultaba atractiva ya que en caso de obtener el producto deseado con un alto rendimiento y pureza, se habría encontrado una ruta sintética novedosa a este intermediario.

2. OBJETIVOS.

- Establecer las condiciones óptimas para la obtención de compuestos halogenados (mono-, di-, y trihalogenuros) a partir de tolueno.

- Estudiar reacciones de sustitución nucleofílica sucesivas en sustratos que poseen varios grupos nucleófilos.

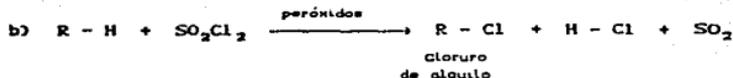
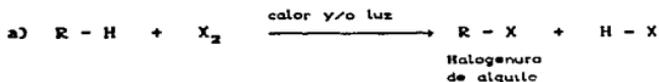
- Estudiar la influencia de la variación de los parámetros experimentales para establecer la síntesis del α -(D,L)-aminofenilacetónitrilo.

3. ANTECEDENTES.

3.1 Derivados halogenados.

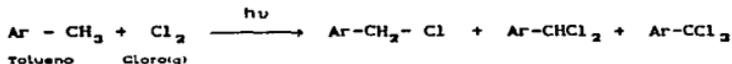
Métodos de obtención.

La obtención de compuestos halogenados tiene gran importancia industrial, ya que algunos se usan como disolventes, insecticidas, o bien, como intermediarios en la síntesis de diversos compuestos orgánicos; la mayoría de estos se preparan por reacciones entre hidrocarburos y halógenos, los cuales son materias primas fácilmente accesibles. Un método importante para la obtención de compuestos halogenados es a través de una reacción típica de radicales libres sobre hidrocarburos.



Mecanismo de reacción.

La cloración de tolueno en presencia de luz es un ejemplo de una reacción por radicales libres. Como resultado de la reacción del cloro sobre tolueno se logra la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por átomos de cloro.



$\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$ = α -clorotolueno = cloruro de bencilo.

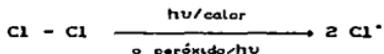
$\text{Ar} - \text{CHCl}_2$ = α, α -diclorotolueno = cloruro de benzal.

$\text{Ar} - \text{CCl}_3$ = α, α, α -triclorotolueno = benzotricloruro.

El mecanismo de reacción comprende las siguientes etapas:

A. Iniciación.

Esta es una reacción elemental que implica la formación de radicales libres. En la cloración del tolueno, el paso de iniciación es la ruptura homolítica del cloro en dos radicales libres de cloro.



La energía de esta reacción es proporcional a la luz o al calentamiento de la mezcla de reacción.

B. Propagación.

La formación inicial de unos cuantos radicales libres lleva a la generación de más radicales libres en una reacción que se mantiene a si misma.

En la primera reacción de propagación, el radical libre reactivo cloro, sustrae un átomo de hidrógeno del metilo del tolueno, para dar el radical libre bencílico y ácido clorhídrico.



En la segunda reacción elemental de propagación, el radical libre bencílico sustrae un átomo de cloro de la molécula de cloro:



Este paso da uno de los productos de la reacción total, que es el cloruro de bencilo (α -clorotolueno). Este paso genera también un nuevo radical libre de cloro, que puede sustraer un átomo de hidrógeno de otra molécula de tolueno y comenzar de nuevo la secuencia de la propagación.

C. Terminación.

El ciclo de propagación se rompe por las reacciones de terminación. Cualquier reacción, que implique la destrucción de radicales libres o la formación de radicales libres estables, no reactivos, puede terminar el ciclo de propagación. En la cloración del tolueno, esta etapa consiste principalmente en la combinación de radicales libres:



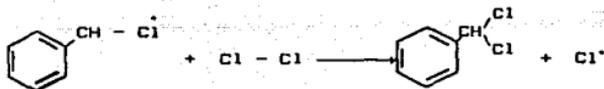
La cloración del tolueno puede dar tres productos, la razón radica en que el radical libre cloro, de alta energía, no es particularmente selectivo en cuanto a cuál hidrógeno sustrae durante la etapa de propagación.

Cuando el cloro reacciona con el tolueno, se forma el cloruro de bencilo (α -clorotolueno). Si se deja continuar la reacción, en exceso de cloro, continúa el proceso anterior, teniendo ahora como producto el cloruro de benzal (α,α -diclorotolueno), como se indica a continuación:

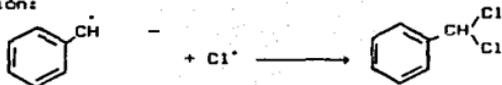
Iniciación:



Propagación:



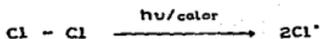
Terminación:



Y si se continua la reacción, pasando más cloro gaseoso, se puede llegar al producto de trisustitución: benzotricloruro (α, α, α -triclorotolueno).

MECANISMO DE REACCION

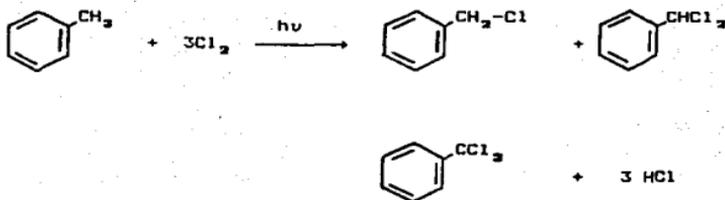
A. Iniciación



B. Propagación y Terminación



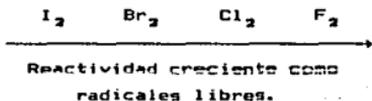
REACCION GLOBAL



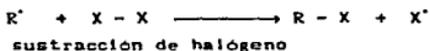
Dependiendo de las condiciones experimentales, se debe obtener como producto principal el producto de mono-, di-, o trisustitución.

Reactividad relativa de los halógenos.

Los halógenos varían dramáticamente en sus reactividades en reacciones de radicales libres con alcanos. El flúor reacciona explosivamente con los hidrocarburos, el cloro es el siguiente en términos de reactividad seguido por el bromo; mientras que el yodo no es reactivo frente a los alcanos.



La mayoría de los radicales libres son especies químicas muy reactivas que dan muchas reacciones diferentes. Una clase importante de reacciones de los radicales es el proceso de sustracción, por ejemplo, la reacción en cadena que opera en las halogenaciones de alcanos consiste en dos reacciones de sustracción:



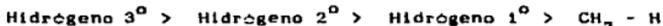
Estabilidad de radicales libres.

Diversos radicales y átomos se forman en la halogenación del sustrato, en el cual el paso lento determinante de la velocidad es la abstracción del hidrógeno para generar el radical libre alquílico:



Si se contrastan la disociación homolítica del enlace y la formación del radical libre en la halogenación, se observa que la facilidad de eliminación de diversos tipos de hidrógenos en la halogenación se asemeja a la facilidad relativa de la disociación térmica.

Facilidad decreciente de la abstracción de los átomos de hidrógeno para formar radicales alquílicos:



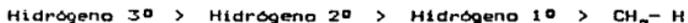
Cuanto más estable sea un radical libre, este se formará con mayor facilidad; por lo general, a mayor número de sustituyentes alquilo, aumenta la estabilidad de los radicales libres.

Selectividad de radicales libres.

La distribución u orientación de los productos se rige por dos factores:

1. Reactividades relativas de los diferentes tipos de hidrógenos que están presentes en la molécula.
2. Número de cada tipo de hidrógeno en la molécula.

Las tendencias generales de reactividad en el caso de la cloración para los alcanos es la siguiente:

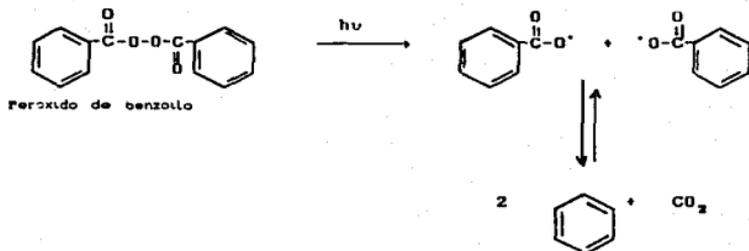


Iniciadores de radicales libres.

Un iniciador de radicales libres es todo lo que puede iniciar una reacción por radicales libres. La acción de la luz ultravioleta sobre la halogenación por radicales libres es la acción de un iniciador. Hay diversos tipos de compuestos que pueden adicionarse a una mezcla de reacción, para acelerar las reacciones por radicales libres.

Cualquier compuesto que pueda descomponerse fácilmente en radicales libres puede actuar como un iniciador. Los peróxidos (ROOR) son un ejemplo. Forman radicales libres fácilmente, porque la energía de disociación del enlace RO-OR es baja.

El peróxido de benzilo y el ácido peróxi-benzoico son dos peróxidos que se emplean comúnmente como iniciadores en reacciones de radicales libres:



3.2 Reacciones de sustitución nucleofílica.

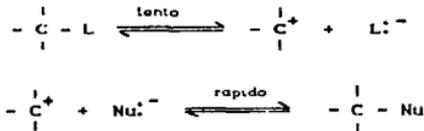
Definición.

Una reacción de sustitución tiene lugar cuando un átomo o un grupo con uno o más pares de electrones no compartidos, sustituyen o reemplazan a un átomo o un grupo de átomos en la molécula reaccionante. Las sustituciones pueden tener lugar sobre átomos de carbono saturados o insaturados.

Mecanismo de reacción.

Los nucleófilos tienen la capacidad de formar enlaces con una gran variedad de sustratos orgánicos.

A. $\text{S}_{\text{N}}1$. En la sustitución nucleofílica unimolecular sobre un átomo de carbono saturado, un grupo del sustrato (el grupo saliente) sale primero con sus electrones enlazantes, formándose un intermediario carbocatiónico, sobre el que se adiciona el nucleófilo en un segundo paso. El paso inicial es una disociación heterolítica:

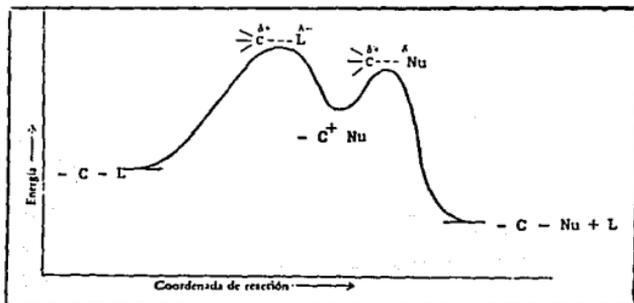


La velocidad de reacción depende solamente de la concentración del sustrato:

$$\text{Velocidad} = K_1 [\text{Sustrato}]^1$$

El mecanismo que siguen este tipo de reacciones se designa como S_N1 : sustitución nucleofílica unimolecular.

A continuación se muestra el diagrama de energía potencial para las reacciones S_N1 en donde se observan las configuraciones propuestas para cada estado de transición.



El primer estado de transición de esta reacción, en dos pasos, se representa mediante una disociación parcial del enlace del grupo saliente, y el segundo mediante la formación del enlace con el nucleófilo.

B. S_N2 . Otro mecanismo para la sustitución nucleofílica sobre un átomo de carbono saturado, representa el transcurso simultáneo de los procesos de formación del nuevo enlace por parte del nucleófilo y la ruptura del enlace con el grupo saliente. Esta alternativa difiere de la propuesta anterior, en que nunca se forma un intermediario. La formación del nuevo enlace y la ruptura del enlace preexistente tiene lugar en un único paso.

Los procesos en que la formación y la ruptura de enlaces ocurren en forma aproximadamente simultánea se conocen como reacciones concertadas.



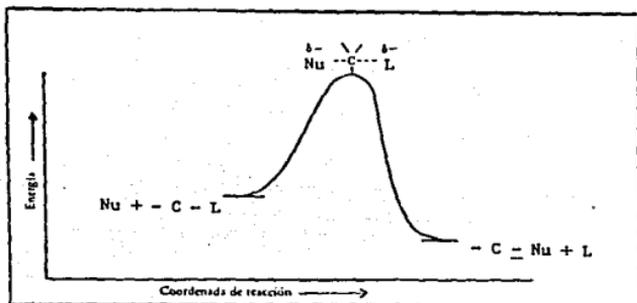
En las reacciones que siguen esta opción, la velocidad de reacción depende tanto de la concentración del sustrato como del nucleófilo. La cinética es de segundo orden, de primer orden en cada reactivo.

$$\text{Velocidad} = K_2 [\text{Sustrato}]^1 [\text{Nucleófilo}]^1$$

Para esta reacción se propone un mecanismo concertado, en un solo paso que se designa como S_N2 : sustitución nucleofílica bimolecular.

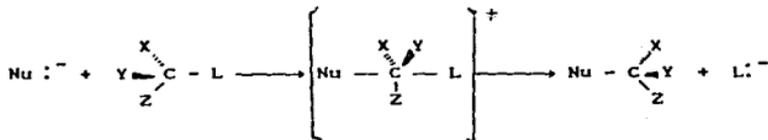
En el estado de transición de una reacción S_N2 , el átomo de carbono sobre el que tiene lugar la sustitución está totalmente enlazado a tres sustituyentes y parcialmente enlazado al nucleófilo y al grupo saliente.

A continuación se muestra el diagrama de energía libre para la reacción S_N2 donde se observa la configuración propuesta para el estado de transición.



Esterioquímica de las reacciones SN2.

En las reacciones que transcurren por mecanismo SN2, los procesos de formación y ruptura de enlace tienen lugar simultáneamente. En estas reacciones interviene un estado de transición, pero no un intermediario. Muestran normalmente un elevado grado de estereoselectividad, con inversión de configuración predominante, esta inversión se debe a que el acercamiento desde el lado opuesto al grupo saliente minimiza las interacciones estéricas entre el nucleófilo atacante, el grupo saliente y los otros tres grupos enlazados al átomo de carbono central.



En el estado de transición existen cinco pares de electrones interaccionando con el mismo átomo de carbono, esta no es una configuración estable para el átomo de carbono, cabe mencionar que al alcanzar la geometría del estado de transición, de una reacción S_N2 se separan entre sí tanto como es posible.

Variables que influyen en las reacciones S_N2 .

El curso de la sustitución nucleofílica sobre un átomo de carbono saturado, se ve influido por muchos factores; debido a que tanto el sustrato como el nucleófilo poseen características de reacción individuales. El medio de reacción (disolvente) y las condiciones (temperatura, concentración, etc.) pueden determinar la distribución de productos así como el mecanismo; a continuación se da una breve descripción de como influyen estas variables.

A. El grupo saliente.

En el mecanismo S_N2 el grupo saliente abandona la molécula con sus electrones enlazantes, en general los buenos grupos salientes son las bases conjugadas de ácidos fuertes.

B. El nucleófilo.

En las reacciones que transcurren con mecanismo S_N2 , el nucleófilo influye en la velocidad de la reacción, por lo que requiere de la participación del nucleófilo; con frecuencia se dice que el nucleófilo desplaza, o expulsa, al grupo saliente; por lo tanto en este tipo de reacciones la nucleofilia del reactivo es sumamente importante.

Sería de esperar que los buenos nucleófilos fueran buenos donadores de electrones, es decir, buenas bases de Lewis. La basicidad es un fenómeno de equilibrio que mide la reactividad de un reactivo frente a un protón (usualmente el agua). La nucleofilia implica una velocidad de reacción (cinética) con un átomo de carbono, generalmente en disolventes no acuosos.

Los electrones externos de los átomos más voluminosos están difusos sobre volúmenes mayores que los átomos más pequeños. Los electrones menos localizados forman enlaces más débiles con un protón (basicidad). Sin embargo, los electrones externos de los átomos más voluminosos están "menos retenidos" por el núcleo. Son más polarizables y son más accesibles para la formación de enlaces con un átomo de carbono (nucleofilia).

El tamaño y la forma de un reactivo es otra variante relacionada con la nucleofilia. Cuando una base de Lewis interacciona con un protón, las consideraciones estéricas no son normalmente importantes dado que el protón es pequeño. Sin embargo al acercarse el mismo reactivo a un átomo de carbono tetracoordinado pueden producirse interacciones estéricas importantes, en resumen los grupos pequeños que pueden acercarse fácilmente a un átomo de carbono son buenos nucleófilos.

C. Lugar de la sustitución.

Cuando hay grupos grandes en un espacio pequeño, las repulsiones entre los grupos son fuertes y, por lo tanto, la energía del sistema es alta. En una reacción S_N2 , la energía de un estado de transición con muchos átomos, es más alta que la energía de un estado de transición con menos impedimento estérico. Por esta razón, las velocidades de reacción disminuyen progresivamente en la serie metilo, carbono primario, carbono secundario y carbono terciario; por lo que las reacciones S_N2 están favorecidas en un átomo de carbono primario.

La estabilización por parte de los grupos unidos al centro de reacción juega un papel importante pero no determinante en el mecanismo S_N2 debido a que la ruptura y la formación de enlace no necesariamente tiene lugar en el mismo grado en el estado de transición. Los grupos donadores de electrones pueden contribuir al debilitamiento del enlace con el grupo saliente al estabilizar cualquier carga positiva parcial que se desarrolle sobre el átomo de carbono, cuando este efecto debilitante llega a ser grande, el mecanismo pasa a ser S_N1 .

Los factores estéricos son particularmente importantes para las reacciones S_N2 ; la formación del enlace con el nucleófilo forma parte del paso que controla la velocidad. A medida que el nucleófilo se aproxima al centro de reacción, aumenta la congestión estérica. El estado de transición pentacoordinado está más impedido estéricamente que el sustrato inicial.

D. Efecto del disolvente.

Para una gran cantidad de reacciones químicas, el éxito o fracaso depende del efecto del disolvente utilizado.

Un disolvente puede ser polar o no polar y prótico o aprótico. Un disolvente prótico generalmente contiene un grupo OH como por ejemplo el agua, los alcoholes y los ácidos carboxílicos. Un disolvente aprótico no presenta hidrógenos ácidos y, por lo tanto, no presenta grupos OH.

La polaridad del disolvente ejerce influencia sobre reacciones que transcurren con mecanismo S_N2 . Por lo que respecta a la carga del sustrato y nucleófilo, son comunes tres tipos de procesos S_N2 :

1. Si el sustrato es neutro y el nucleófilo cargado, en el estado de transición tiene lugar una dispersión de carga. Una disminución en la polaridad del disolvente favorece la reacción.

2. Si tanto el sustrato como el nucleófilo son neutros, se forma una carga en el estado de transición. Un disolvente más polar favorece la reacción.

3. Cuando el nucleófilo y el sustrato poseen cargas formales, se destruye una carga en el estado de transición. Una disminución en la polaridad del disolvente resulta favorable.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica en un disolvente prótico el nucleófilo está solvatado mediante puentes de hidrógeno. Si el nucleófilo ha de formar un nuevo enlace con el sustrato, debe eliminarse como mínimo, una parte de esta esfera de solvatación. La energía necesaria para romper los enlaces de hidrógeno con el disolvente será una parte de la energía total requerida para alcanzar el estado de transición de la reacción.

Algunos de los disolventes más deseables para el éxito de muchas reacciones, presentan una constante dieléctrica alta y son polares-apróticos, como hexametilfosforamida, dimetilformamida, acetonitrilo, nitrometano y diacetilsulfóxido.

En estos disolventes los nucleófilos están menos solvatados y más libres para reaccionar. Estos disolventes polares poseen la capacidad de solvatar iones positivos o cationes, no pueden formar puentes de hidrógeno con aniones u otras bases de Lewis.

Velocidad de reacción.

La velocidad de una reacción química, es una medida de la rapidez con que transcurre la reacción esto es, de la rapidez con que se consumen los reactivos y se forman los productos.

La velocidad de una reacción depende de muchas variables, algunas de las cuales pueden mantenerse constantes para un experimento dado como por ejemplo, temperatura, disolvente, etc.

En una reacción S_N2 , al aumentar la concentración de los reactivos aumenta la velocidad con que se forman los productos, como consecuencia del aumento de la frecuencia de las colisiones moleculares.

Típicamente, la velocidad de una reacción S_N2 es proporcional a la concentración de ambos reactivos. Si se duplica la concentración de uno de los reactivos, manteniendo constantes todas las demás variables, la velocidad de una reacción se duplica.



$$\text{Velocidad } S_N2 = k [\text{RX}] [\text{Nu}^-]$$

El término k es la constante de proporcionalidad expresada en moles/litro segundo del halogenuro de alquilo y del nucleófilo respectivamente.

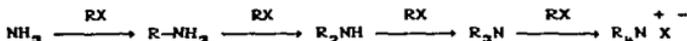
Nitrógeno como nucleófilo.

Sustitución por amoniaco. Muchas de las reacciones de las aminas implican sustituciones nucleofílicas sobre átomos de carbono saturados. El método más común para la preparación de aminas es a través de la sustitución mediante amoniaco u otras aminas.



La molécula de amoniaco o de cualquier amina tiene un par de electrones no compartidos y puede actuar como un nucleófilo en una reacción de sustitución con un halogenuro de alquilo.

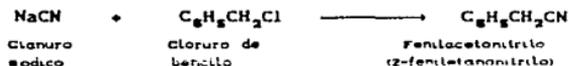
La desventaja de este método es que la sal de la amina resultante puede intercambiar un protón con el amoniaco o la amina de partida, este intercambio de protones da lugar a dos o más especies nucleofílicas que compiten en la reacción con el halogenuro de alquilo. A causa de ello, cuando se hace reaccionar amoniaco con halogenuros de alquilo, es frecuente obtener mezclas de mono-, di-, y trialquilaminas, además de sales de amonio cuaternario.



Debido a que se pueden formar todos estos productos, se utiliza un exceso de amoniaco para favorecer la formación de la amina primaria, en este caso, son más probables los choques de la molécula RX con las moléculas de los reactivos de partida que con los productos secundarios que son las aminas superiores.

Carbono como nucleófilo.

Sustitución por cianuro. La sustitución por un grupo ciano es un método para la extensión en una unidad de una cadena carbonada. El nucleófilo, el anión cianuro, posee una gran reactividad. Las reacciones siguen normalmente un mecanismo S_N2 , por lo que transcurren más eficazmente con sustratos primarios o secundarios. En la mayoría de los casos, el nitrilo se convierte posteriormente en otro grupo funcional útil.



La fuente del grupo ciano utilizada normalmente en estas reacciones de sustitución es el cianuro de sodio o potasio. Se presentan a menudo, problemas relacionados con la marcada diferencia de solubilidad de las dos sustancias que deben reaccionar. El halogenuro de alquilo es tan insoluble en el medio acuoso que no puede tener lugar la reacción. El problema puede solucionarse utilizando un disolvente en el cual ambos reactivos poseen al menos una cierta solubilidad, por ejemplo etanol o dimetil sulfoxido.

3.3 Síntesis de Strecker.

La preparación de aminoácidos puede conseguirse mediante la utilización de muchas reacciones dentro de las cuales se tiene la síntesis de Strecker que es muy utilizada para preparar aminoácidos a partir de compuestos carbonílicos. La reacción se lleva a cabo en dos pasos: el primero consiste en la reacción de un aldehído con una mezcla de amoníaco y ácido cianhídrico, para dar una aminonitrilo; el segundo paso consiste en la hidrólisis del aminonitrilo que forma al aminoácido.

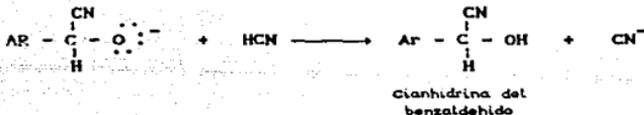
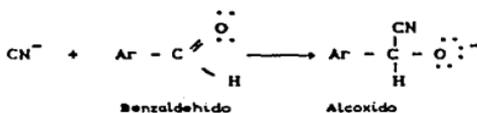
-Formación de cianhidrinas.

Adición de HCN.

Una de las adiciones más simples del grupo carbonilo es la reacción de formación de las cianhidrinas, en la que se adiciona ácido cianhídrico a aldehídos y cetonas poco impedidos, formándose α -hidroxinitrilos, conocidos como cianhidrinas.



El estudio de la reacción de formación de las cianhidrinas ha proporcionado la base mecanística de su interpretación. El anión cianuro se adiciona al carbono carbonílico produciendo un anión oxigenado intermediario inestable (un alcóxido). El alcóxido, una base fuerte, abstrae a continuación un protón del disolvente o de otra molécula del ácido débil HCN. Por cada molécula de cianhidrina formada se produce un nuevo ion cianuro.

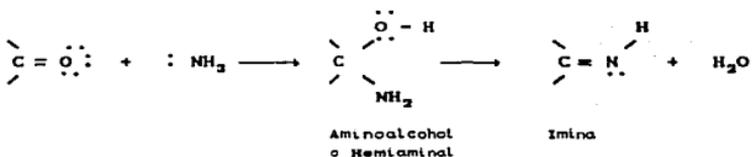


El cianuro de hidrógeno, gas sumamente tóxico, es el reactivo generalmente utilizado en procesos industriales para la obtención de cianhidrinas. A nivel laboratorio se emplean cianuro de sodio o potasio acuosos en medio ácido como fuente de ácido cianhídrico. La reacción de la cianhidrina es de utilidad sintética, por que se forma un nuevo enlace carbono-carbono y el producto posee dos grupos funcionales (hidroxilo y nitrilo) que pueden servir para posteriores reacciones.

-Formación de iminas.

Adición de amoníaco.

La reacción del amoníaco con muchos aldehdos y cetonas establece un equilibrio análogo al de la hidratación, generando una nueva especie química llamada imina:



Las iminas son con frecuencia poco estables, aunque pueden ser importantes intermediarios en algunas reacciones. La formación de iminas es catalizada por ácidos diluidos. La reacción transcurre en general más rápido a un pH entre 3 y 5. Al incrementar la acidez o disminuirla disminuye la velocidad de reacción.

3.4 Estereoquímica.

Estereoisómeros. Son compuestos que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente, pero distinta orientación espacial. Los estereoisómeros se dividen en dos clases principales.

Los que se interconvierten fácilmente a temperatura ambiente, mediante rotaciones sobre enlaces sencillos, se denominan estereoisómeros conformacionales, los que se interconvierten con dificultad bajo condiciones normales, y que, por lo tanto pueden ser aislados, se denominan estereoisómeros configuracionales.

Actividad Óptica. Muchas sustancias tienen la propiedad de rotar el plano de la luz polarizada cuando se insertan en un rayo de luz polarizada. Los compuestos con estas características se dice que son ópticamente activos.

Una sustancia que rota el plano de polarización a la derecha, o en dirección de las manecillas del reloj, si el observador está mirando hacia la fuente luminosa, se denomina como dextrorrotatoria (del latín *dexter*, que significa derecha). Si la rotación es hacia la izquierda u opuesta a las manecillas del reloj, se dice que la sustancia ópticamente activa es levorrotatoria (del latín *laevus*, izquierda). La dirección y magnitud de la rotación se mide en grados, positivos para dextrorrotatorio y negativo para levorrotatorio.

Quiralidad molecular. Cuando un átomo de carbono tetracoordenado posee dos o más sustituyentes idénticos, existe un plano de simetría, y se dice que dicha estructura es simétrica, esto es, que es aquiral. Si cuatro sustituyentes diferentes están unidos a un átomo de carbono, la estructura resultante es quiral. Si solo una unidad asimétrica está presente, la molécula será siempre quiral.

Puesto que una unidad quiral puede tener dos configuraciones distintas, una la imagen en el espejo de la otra, esperamos que una molécula que presente dos centros quirales tenga cuatro estereoisómeros. Así, si hay n centros quirales diferentes en una molécula, el número de estereoisómeros será 2^n .

Puesto que las configuraciones especulares de una molécula quiral (disimétrica) son especies diferentes, constituyen un par de estereoisómeros llamados enantiómeros, los cuales tienen propiedades químicas y físicas esencialmente idénticas: los mismos puntos de ebullición y de fusión, índices de refracción, espectros ultravioleta, infrarrojo, rmn y de masas, los patrones de difracción electrónica y de rayos X ; etc.

En resumen los enantiómeros son estereoisómeros que guardan entre si la relación de imágenes especulares no superponibles, tienen rotaciones específicas iguales pero opuestas.

El compuesto (D,L)- α -aminofenilacetonitrilo presenta un centro quiral, por lo que sus estereoisómeros son dos:

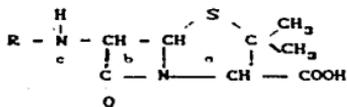


3.5 Aplicación de (D,L)- α -aminofenilacetonitrilo.¹⁴

Las penicilinas comprenden un gran grupo de sustancias, siendo algunas de ellas productos naturales de hongos y otras compuestos semisintéticos. Todas comparten un núcleo químico común, que es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), y un modo común de acción antibacteriana, la inhibición de la síntesis del mucopéptido de la pared celular. Se pueden agrupar según diferentes criterios, por ejemplo, estabilidad en un pH, susceptibilidad a la hidrólisis enzimática, modo de producción, etc.

Química.¹⁵

Todas las penicilinas comparten la estructura básica que se muestra a continuación:



Ácido 6-aminopenicilánico

4. RESULTADOS Y DISCUSION.

El presente trabajo, se orientó al estudio sobre reacciones de sustitución nucleofílica sucesivas en sustratos que poseen varios grupos nucleófilos, para dar intermediarios necesarios en la síntesis de productos de interés farmacéutico. Para ello, inicialmente se prepararon los derivados halogenados en la posición α del tolueno, un hidrocarburo aromático de bajo costo. La reacción de cloración se llevó a cabo en presencia de peróxido de benzilo (un iniciador de radicales libres) y luz, siendo esta una reacción típica de radicales libres, intermediarios altamente reactivos e inestables que dan como resultado la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por átomos de cloro.

Después de numerosos experimentos, se lograron establecer las condiciones óptimas para obtener, aislar y purificar por destilación fraccionada al alto vacío, cada uno de los derivados halogenados: el cloruro de bencilo, el cloruro de benzal y el benzotricloruro. Para llegar a resultados satisfactorios fue necesario verificar que la fuente de luz fuera de la capacidad necesaria y que el seguimiento de la reacción, (efectuada por cromatografía de gases), se realizara periódicamente para establecer el tiempo en el cual predomina el producto de mono-, di-, o trisustitución en el medio de reacción.

Se alcanzaron resultados satisfactorios, obteniéndose estos compuestos con una buena pureza y más alto rendimiento que los descritos en la literatura, y así poder ser utilizados como sustratos en las siguientes reacciones.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Obtención de compuestos clorados.

Compuesto halogenado	Tiempo de cloración (horas)	Pureza (%)	Rendimiento (%)
Cloruro de bencilo	8	96.7	80
Cloruro de benzal	12	91.3	80
Benzotricloruro	18	93.4	82

La segunda parte de este trabajo consistió en el estudio de reacciones de sustitución nucleofílica sobre el cloruro de bencilo y el cloruro de benzal, a presión normal.

- El cloruro de bencilo obtenido se empleó como materia prima para la preparación del cianuro de bencilo, o α -cianotolueno; se emplearon 2.9 g. de cianuro de sodio (1.5 eq., 59.18 mmoles) en 5 ml de agua destilada y 4.5 ml de cloruro de bencilo (5 g, 39.5 mmoles.) en 5 ml. de etanol; se obtuvieron 4.3 ml. de un líquido aceitoso color ámbar con un 93.1 % de rendimiento y presentó un Rf de 0.48.

- El cloruro de benzal se utilizó como materia prima para la preparación de (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo, el cual por hidrólisis formará la (D,L)- α -fenilglicina.

Tomando en cuenta que el tercer objetivo de este trabajo era efectuar la síntesis química del (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo por una ruta sintética económica y sencilla, primero se llevó a cabo una revisión bibliográfica para seleccionar la ruta sintética más apropiada. Gran parte de las referencias encontradas, reportan la síntesis de Strecker como ruta para llegar a la fenilglicina, la cual, utiliza como sustrato benzaldehído. No se encontró descrito en la literatura su obtención, haciendo una doble sustitución nucleofílica sobre el cloruro de benzal, con dos nucleófilos diferentes: NH_2 y CN^- . Como otra posibilidad estaba generar *in situ* al benzaldehído a partir del cloruro de benzal y sin aislarlo efectuar la síntesis de Strecker.

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

I. Efecto del tiempo de reacción.

Se estudio el comportamiento de la reacción al incrementar el tiempo de la misma al hacer reaccionar el cloruro de benzal con el hidróxido de amonio, para así establecer el tiempo óptimo en el cual se genera la imina (1); la formación de ésta se siguió por cromatografía de capa fina (Rf de 0.88, en sistema Hexano-Acetato de etilo 8:2), hasta desaparición de la materia prima.

Indirectamente el tiempo óptimo de reacción con amoniaco se determinó también con la formación posterior del clorhidrato del (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo. En ambos casos el tiempo óptimo fué de tres horas para la formación de la imina, aunque hay que hacer la aclaración que dadas las condiciones drásticas de temperatura y agitación a las que se somete la reacción, fué necesario adicionar un exceso de hidróxido de amonio para reponer las pérdidas por el desprendimiento continuo de amoniaco del seno de la reacción. Para ello además del exceso inicial (18 ml, 464 mMol.), se agregó 1.8 ml. (10 %) cada hora. En todos los casos se utilizó 1 equivalente de cianuro de sodio. Como se puede observar de los resultados de la tabla 2 el rendimiento más alto es del 43.5 %, obtenido a los 180 minutos de reacción.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Efecto del tiempo de reacción para el NH_4OH

Cloruro de benzal g (mMol.)	pH	NH_4OH (mMol.)	Tiempo (min)	NaCN (milimol.)	Rendimiento de 2* (%)
10 (62.1)	9	464	30	62.1	9.2
10 (62.1)	9	464	60	62.1	13.7
10 (62.1)	9	464	90	62.1	13.5
10 (62.1)	9	464	180	62.1	43.5
10 (62.1)	9	464	360	62.1	39.0

* En todos los casos se calculó como clorhidrato de α -(D,L)-aminofenilacetnitrilo.

II. Efecto de pH en la reacción.

El pH óptimo para la reacción, que va ligado directamente a la concentración de hidróxido de amonio existente en el medio, fue proporcionado por el buffer amonio/amoniaco, que se forma por el exceso de hidróxido de amonio que se necesita para la formación de la imina.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 3. Efecto de pH en la reacción.

Cloruro de benzal g (mMol)	pH	NH ₄ OH ml (mMol)	NaCN eq (mMol)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	7	4.3 (110.8)	1 (62.1)	10.6
10 (62.1)	9	18.0 (463.9)	1 (62.1)	43.5

Como se observa el pH óptimo es de 9, corroborando nuevamente que es necesario agregar un exceso de hidróxido de amonio.

III. Efecto de la variación de la concentración de cianuro de sodio.

Se estudió el efecto de esta variable para ver si se incrementaba el rendimiento del compuesto (2), trabajando con las condiciones óptimas de tiempo de reacción y de pH establecidas anteriormente.

Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 4. Efecto de la variación de la concentración de NaCN.

Cloruro de benzal g (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	NaCN eq (mMol)	Rendimiento de 2 (%)
10 (62.1)	18 (463.9)	1 (62.1)	43.5
10 (62.1)	18 (463.9)	1.5 (93.8)	46.0
10 (62.1)	18 (463.9)	2.0 (124.2)	46.0

Como se observa en la tabla, al trabajar con 1.5 equivalentes de cianuro de sodio por 1 equivalente de cloruro de benzal, incrementa ligeramente el rendimiento. Cuando se emplean 2 equivalentes de cianuro de sodio ya no se observa efecto alguno.

IV. Efecto del cambio del disolvente.

En este punto se estudió el efecto del cambio de disolvente sobre la reacción debido a que el éxito ó fracaso de una gran cantidad de reacciones químicas depende del efecto del mismo.

Dado a que el disolvente óptimo del cloruro de benzal es el metanol, en todos los estudios realizados hasta este punto se utilizó este disolvente; pero con el fin de determinar un posible incremento en el rendimiento obtenido, se realizó el cambio de disolvente de metanol a etanol tomando en cuenta además, que el cianuro de sodio presenta mayor solubilidad en éste.

Tabla 5. Efecto del cambio del disolvente.

Cloruro de benzal g (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	NaCN eq (mMol)	Etanol (ml)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	18 (463.9)	1.0 (62.1)	6	20.5
10 (62.1)	18 (463.9)	1.5 (93.1)	6	23.0
10 (62.1)	18 (463.9)	2.0 (124.2)	6	24.1

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que los rendimientos estan por debajo a los obtenidos cuando se utilizó como disolvente metanol, por lo que se concluye que éste es el disolvente óptimo; esto se debe a que el metanol presenta una mayor polaridad que el etanol y además, el cloruro de benzal presenta mayor solubilidad en metanol.

V. Efecto del cambio de cianuro de sodio a cianuro de potasio.

Una variable más en estudio fué el cambio de la sal de cianuro, para esto se usaron dos disolventes, el metanol que es el disolvente óptimo en la ruta sintética propuesta, y el etanol, debido a que el cianuro de potasio presenta mayor solubilidad en etanol que en metanol, y así poder optimizar el rendimiento de la reacción. A continuación se muestran los resultados:

Tabla 6. Efecto del KCN usando como disolvente metanol.

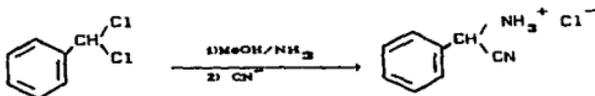
Cloruro de benzal g (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	KCN eq (mMol)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	18 (463.9)	1.0 (62.1)	18.6
10 (62.1)	18 (463.9)	1.5 (93.1)	23.0
10 (62.1)	18 (463.9)	2.0 (124.2)	24.2

Tabla 7 Efecto del KCN usando como disolvente etanol.

Cloruro de benzal g (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	KCN Eq (mMol)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	18 (463.9)	1.0 (62.1)	18.1
10 (62.1)	18 (463.9)	1.5 (93.1)	20.5
10 (62.1)	18 (463.9)	2.0 (124.2)	23.1

Observamos que al hacer el cambio de cianuro de sodio a cianuro de potasio no existe un aumento en el rendimiento sino por el contrario hay un decremento de alrededor del 50 % (del máximo obtenido) por lo que la mejor sal de cianuro es la de sodio.

Como otra opción se pensó en formar la imina a partir del cloruro de benzal con una solución saturada de amoníaco en metanol, adicionando posteriormente el cianuro de sodio. Sin embargo el resultado obtenido fué del 21 %.



b) Generar *in situ* el α -clorofenilacetnitrilo a partir de cloruro de benzal.

La siguiente opción sintética consistió en sustituir en el cloruro de benzal, uno de los átomos de cloro por el ión cianuro, formando de esta manera el α - (cloro)-fenilacetnitrilo, y posteriormente sustituir el átomo de cloro por el grupo amino, para formar de esta manera el compuesto (2). Figura 3.

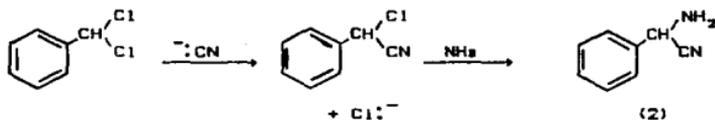


Figura 3.

La hipótesis planteada en este caso fué que el grupo nitrilo activaría más la sustitución nucleofílica, incrementando así el rendimiento; sin embargo este fué del 25 %.

c) Generación *in situ* del benzaldehído o de su hidrato a partir de cloruro de benzal y NaOH.

La última ruta sintética propuesta fué generar *in situ* el benzaldehído o su hidrato y someterlo a las condiciones de la síntesis de Strecker.

Es decir, se siguió la siguiente ruta sintética, mostrada en la figura 4.

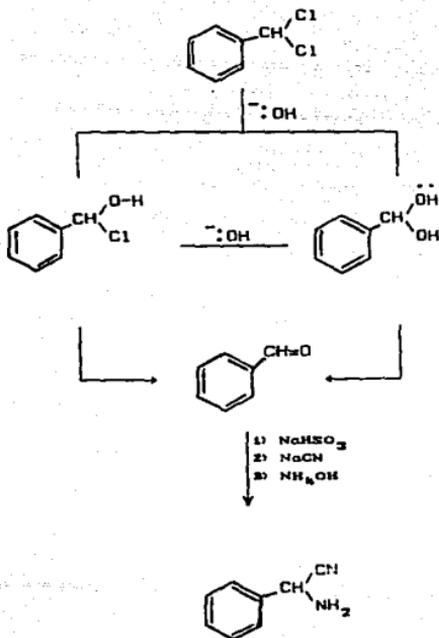


Figura 4.

Como se observa, el benzaldehído puede formarse a partir de la monosustitución o de la disustitución de los átomos de cloro, aunque en ambos casos, es necesario utilizar 2 equivalentes de hidróxido de sodio.

El primer paso consistió en efectuar la hidrólisis de cloruro de benzal. Para esto, se probaron soluciones de hidróxido de sodio a diferentes concentraciones con el fin de determinar la concentración a la cual la hidrólisis del cloruro de benzal es completa, utilizando cuando menos una relación de 1 equivalente de cloruro de benzal por 2 equivalentes de hidróxido de sodio.

A continuación se muestran los resultados obtenidos a diferentes concentraciones de hidróxido de sodio, empleando en todos los casos 1.5 equivalentes de cianuro de sodio:

Tabla 8. Hidrólisis con solución 2 N de NaOH.

Cloruro de benzal g (mMol)	NaOH eq (mMol)	NaHSO ₂ eq (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	2.0 (124.2)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	71.0
10 (62.1)	2.5 (155.2)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	60.0
10 (62.1)	3.0 (186.3)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	42.2

Tabla 9. Hidrólisis con solución 4 N de NaOH.

Cloruro de benzal g (mMol)	NaOH eq (mMol)	NaHSO ₂ eq (mMol)	NH ₄ OH ml (mMol)	Rendimiento (%)
10 (62.1)	2.0 (124.2)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	65.0
10 (62.1)	2.5 (155.2)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	56.0
10 (62.1)	3.0 (186.3)	1.5 (93.1)	18 (463.9)	38.0

Se observa que los mejores rendimientos se obtienen con la solución 2 N de hidróxido de sodio y que el mejor resultado obtenido fué cuando se utilizaron 2.0 equivalentes de NaOH (71 % de rendimiento). Cabe mencionar que la hidrólisis del cloruro de benzal con solución 4 N requiere el doble de tiempo que con la solución 2 N y que además esta no se lleva a cabo completamente, esto se verificó por cromatografía en capa fina.

Comparando con las reacciones en solución de hidróxido de sodio 2 N, en las hidrólisis con solución 4 N de hidróxido de sodio hay un ligero decremento en el rendimiento, contrario a lo que se esperaba inicialmente: que al incrementar la concentración del nucleófilo se llevara a cabo en un menor tiempo y de manera total la hidrólisis del cloruro de benzal.

Dadas las condiciones más básicas del medio en solución de hidróxido de sodio 4 N, probablemente se favorece la formación de alcohol bencílico y ácido benzoico. (reacción de Cannizaro). Posiblemente al utilizar la solución de hidróxido de sodio 2 N también compita esta reacción de una manera similar, pero en un menor grado, lo que se refleja en el rendimiento obtenido.

También se intentó la hidrólisis del cloruro de benzal con solución de hidróxido de sodio 1 N con la esperanza de incrementar el rendimiento, pero aunque la hidrólisis fué completa, no sucedió así en la formación del compuesto de adición bisulfítica, lo que se atribuye a la gran cantidad de agua presente en el medio, dado que el compuesto de adición bisulfítica es lábil al agua.

Esto comprueba que la formación de este intermediario es determinante para la subsecuente sustitución por los grupos ciano y amino, y por lo tanto, en la formación del (D,L)- α -aminofenil-acetonitrilo a partir de benzaldehído.

De las tres opciones planteadas inicialmente, la que presenta mejores resultados (en cuanto al rendimiento obtenido, ya que la pureza por ambas rutas es similar) es la opción c), esto es, la generación *in situ* del benzaldehído o su hidrato dando lugar de esta manera a la formación de un grupo funcional más reactivo que el cloruro de benzal. Por lo tanto, se escogió esta misma ruta para trabajar con lotes de 50 y 100 gramos de cloruro de benzal obteniéndose resultados similares que al trabajar con lotes de 10 gramos.

El cloruro de benzal también se utilizó como sustrato para realizar reacciones de doble sustitución utilizando como nucleófilo el CN^- . Debido a que para la obtención de α,α -dicianotolueno no se encontraron reportes previos en la literatura, se optó por tomar como base las condiciones de reacción reportadas para la obtención del α -cianotolueno²⁴, tomando en cuenta los equivalentes necesarios de cianuro de sodio para lograr la doble sustitución en el cloruro de benzal. Al no obtener un resultado satisfactorio las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

a) Tiempo de reflujo.

Se trabajó a dos tiempos 4 y 8 horas de reflujo.

b) Equivalentes de cianuro de sodio.

Se utilizaron cantidades de 2.0, 2.5 y 3.0 equivalentes.

c) Forma de adición del cianuro de sodio.

-Se adicionaron cantidades de 1.5 equivalentes de cianuro de sodio, dejándose un reflujo por 4 horas, para determinar si se lleva a cabo la monosustitución; posteriormente se purificó el producto y se hizo reaccionar de nuevo con 1.5 equivalentes de cianuro de sodio e igual tiempo de reflujo para lograr la disustitución.

-Se trabajo desde un inicio con 3 equivalentes de cianuro de sodio y un reflujo total de 8 horas.

d) Se trabajo con dos disolventes polares no próticos, DMF y HMPT.

La fuente de grupo ciano utilizada normalmente en estas reacciones de sustitución es el cianuro de sodio o el cianuro de potasio y se presentan a menudo problemas relacionados con la marcada diferencia de solubilidad de las dos sustancias que deben reaccionar, cloruro de benzal insoluble en el medio acuoso y la sal de cianuro insoluble en disolventes orgánicos.

El problema puede solucionarse utilizando un disolvente en el cual ambos reactivos poseen al menos una cierta solubilidad, por ejemplo etanol, DMSO, HMPT, DMF, etc.

Sin embargo no se logró aislar ningún producto al utilizar este tipo de disolventes.

A pesar de todos los cambios que se realizaron a la ruta sintética, ninguno de estos nos llevó a un resultado satisfactorio.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

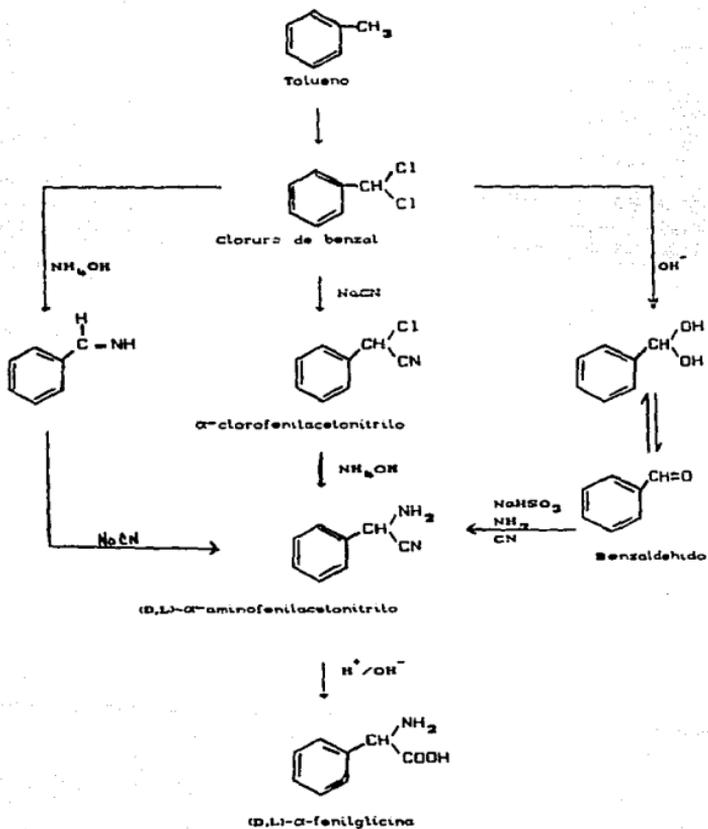
El avance de las reacciones efectuadas se determinó por cromatografía de capa fina, utilizando cromatoplaques Merk de sílica gel 60 F 254 (0.25 mm. de espesor y aproximadamente 2.5 cm. de ancho y 5 cm. de largo) en un sistema hexano/acetato de etilo (80:20). Revelador: I_2 . En el caso de los compuestos halogenados el avance de la reacción y la pureza se determinó por cromatografía de gases en un aparato marca Varian 3300 con detector de ionización de flama, columna capilar DB-1701 e hidrógeno como gas acarreador.

Los espectros de R.M.N de 1H se determinaron en un espectrómetro Varian Em-390. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado.

Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un aparato modelo 1320 de Perkin-Elmer, usando pastilla de cloruro de potasio, película y aire como referencia.

La pureza del (D;L)- α -aminofenilacetronitrilo se determinó en un cromatógrafo de líquidos en un equipo CLAE Waters Modular con detector de índice de refracción Waters 410, columna C-18 μ Bondapak, fase móvil metanol/agua (70:30).

5.1 ESQUEMA SINTEICO DE LAS DIFERENTES OPCIONES.



5.2 OBTENCION DE COMPUESTOS CLORADOS.

En un matraz esférico de tres bocas con capacidad de 100 ml y provisto con refrigerante, termómetro y un dispositivo para la entrada de cloro, se adicionan 50 ml de tolueno y peróxido de benzoilo como catalizador. Se calienta hasta alcanzar una temperatura no menor de 65 °C, se suspende el calentamiento y se inicia el suministro de cloro (g) en presencia de luz, proporcionada por una lámpara de 500 watts colocada frente al matraz de reacción.

Para determinar el tiempo de obtención del cloruro de bencilo, cloruro de benzal y benzotricloruro, se monitoreó la reacción por cromatografía de gases; obteniéndose a las 8 hrs el cloruro de bencilo (40 ml.; rendimiento 80 % ; pureza 96.7 % ; tiempo de retención 1.56 min.); a las 12 hrs el cloruro de benzal (40 ml.; rendimiento 80 % ; pureza 91.3 % ; tiempo de retención 3.59 min.); a las 18 horas el benzotricloruro (41 ml.; rendimiento 82 % ; pureza 93.4 % ; tiempo de retención 4.89 min.)

Para la purificación de cada uno de los derivados halogenados se realizó una destilación fraccionada al alto vacío.

Los espectros de R.M.N de ¹H, coinciden con los reportados en la literatura y los resultados son los siguientes:

Para el cloruro de bencilo:

(CDCL₂): C₈H₇- (5 H, s, 7.4) ; -CH₂Cl (2 H, s, 4.55)
δ(ppm), TMS referencia interna.

Para el cloruro de benzal:

(CDCL₂): C₈H₇- (5 H, s, 7.4) ; -CHCl₂ (2 H, s, 6.75)
δ(ppm), TMS referencia interna.

Para el benzotricloruro:

(CDCL₂): C₈H₇- (5 H, s, 7.4)
δ(ppm), TMS referencia interna.

5.3 OBTENCION DE (D,L)- α -AMINOFENILACETONITRILO A PARTIR DE CLORURO DE BENZAL.

a) Generacion in situ de la imina.

En un matraz esférico de tres bocas con capacidad de 250 ml y provisto de termómetro, agitador mecánico y canastilla de calentamiento, se adicionan 8 ml de cloruro de benzal (10 g, 62.10 mmoles), 6 ml de metanol y 18 ml de hidróxido de amonio (16.20 g, 462.3 mmoles). Se somete a agitación durante 180 min. a una temperatura de 55-58 °C, adicionando el 10% (1.8 ml) de hidróxido de amonio cada hora. Al final del tiempo indicado se adicionan 4.56 g de cianuro de sodio (1.5 equivalentes, 93.06 mmoles) y 14 ml de agua destilada, se continúa la agitación por 90 min. a la misma temperatura desarrollándose una coloración amarilla intensa.

Concluida la agitación el producto se extrae con cloroformo, se evapora el disolvente casi en su totalidad y se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico (gas) obteniéndose 4.57 g de un sólido de color amarillo pálido (43.5% de rendimiento) correspondiente al clorhidrato del (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo

El avance de la reacción se determinó por cromatografía de capa fina, bajo las condiciones anteriormente presentadas. El compuesto presentó un R_f de 0.22.

El producto presentó una pureza del 99.6 % determinada por cromatografía de líquidos.

El espectro de R.M.N de ¹H mostró las siguientes señales:

(CDCl₃): C₆H₅- (5 H, s, 7.4); -CH (1 H, s, 5.9); NH₂ (2 H, s, 2.6).

δ(ppm), TMS referencia interna.

Coincide con el reportado en la literatura.

El espectro de I.R. mostró las siguientes señales:

I.R. (pastilla KBr) (cm⁻¹) 2002, 1618, 1595, 694.

c) Generación in situ del benzaldehído o de su hidrato..

En un matraz esférico de tres bocas con capacidad de 250 ml, provisto de termómetro, sistema de agitación mecánica y canastilla de calentamiento, se adicionan 8 ml de cloruro de benzal (10 g, 62.10 mmoles) y 62.5 ml de solución 2 N de hidróxido de sodio (2 equivalentes, 125 mmoles). Se somete a agitación durante 90 min. a una temperatura de 80°C, y terminado el tiempo de agitación, se hace disminuir la temperatura alrededor de 50 °C y se adicionan 9.7 g de bisulfito de sodio (1.5 equivalentes, 93.27 mmoles). Se continúa la agitación por 30 min. a la misma temperatura, observándose la formación de un sólido blanco cristalino correspondiente al compuesto de adición bisulfitica, siendo la reacción exotérmica. A continuación se suspende la agitación y se enfría con baño de hielo (para evitar la liberación del ácido cianhídrico), bajo estas condiciones se lleva a un pH de 1 con solución 1.5 N de ácido clorhídrico y se adicionan 4.5 g de cianuro de sodio (1.5 equivalentes, 93.06 mmoles) disuelto en agua destilada. Se agita por 60 min. a una temperatura de 50-58 °C, adquiriendo la reacción un color amarillo que se intensifica gradualmente; finalmente se adicionan 18 ml de hidróxido de amonio (16.20 g, 462.3 mmoles) y se continúa la agitación por 60 min. a la misma temperatura.

Se extrae con cloroformo, se evapora el disolvente casi en su totalidad y se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico (gas), obteniéndose 7.4 g de un sólido color amarillo pálido (71 % de rendimiento), correspondiente al clorhidrato del (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo. El curso de la reacción y la caracterización se realizaron de igual forma que en el inciso (a) obteniéndose resultados similares a diferencia del rendimiento, que por esta ruta sintética se logro incrementar considerablemente.

El siguiente paso fué seleccionar la ruta sintética en la que se logró obtener el producto con mayor rendimiento y trabajar con lotes de 50 y 100 g de cloruro de benzal para determinar si las condiciones experimentales y resultados son reproducibles con cantidades mayores.

5.4 OBTENCION DEL (D,L)- α -AMINOFENILACETONITRILLO.²

En un matraz esférico de dos bocas (en una se adapta un agitador mecánico y en la otra un embudo de adición) con capacidad de 500 ml., se adicionan 10 g. de benzaldehído, 9 g. de NaHSO_3 , 20 ml. de NH_4OH , 20 ml. de agua y 5 ml. de MeOH , y se agitan a temperatura ambiente utilizando un agitador mecánico. Después de 15 minutos se suspende la agitación y se enfría con baño de hielo, y estando frío se agregan 5 g. de NaCN y se continúa agitando por 2 horas a temperatura ambiente. Se suspende la agitación y se extrae con cloroformo, se evapora el disolvente.

Se obtiene el (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo con un rendimiento del 84 %.

En cromatografía de gases, reveló 84.15 % de pureza.

Los espectros de R.M.N. de ^1H y de I.R. son los siguientes y coinciden con lo reportado en la literatura.

(CdCl_2): Ar-H (5H, s, 7.6 ppm); ArCH- (1 H, s, 5.9 ppm); NH_2 (2 H, s ancho, 2.6 ppm).

I.R. (pastilla KBr) (cm^{-1}): 3300, 1600, 1090 (NH_2); 2200 (CN); 900,700, 690 (Ar- monosustituido).

5.5 OBTENCION DE CIANURO DE BENCILO.

a) α -Cianotolueno (Bencilcianidina), a partir de cloruro de bencilo.

En un matraz esférico con capacidad de 50 ml provisto de refrigerante Quickfit y termómetro se adicionan 2.9 g de cianuro de sodio (1.5 equivalentes, 59.18 mMoles) y 5 ml de agua destilada, se agita y se somete a calentamiento por medio de baño maria. Una vez que se ha disuelto el cianuro de sodio se adiciona lentamente una mezcla de 4.5 ml de cloruro de bencilo (5 g, 39.5 mMoles) y 5 ml de etanol, manteniéndose a reflujo por 4 horas; conforme transcurre la reacción la mezcla toma una coloración amarilla que se intensifica con el tiempo.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina, el producto presentó un Rf de 0.48.

El producto se extrae con cloroformo y se evapora el disolvente; se obtienen 4.3 ml de un líquido aceitoso color ambar (93.1% de rendimiento).

El producto se caracterizó por espectroscopía de I.R., el espectro obtenido coincide con el reportado en la literatura

I.R. (pastilla KBr) (cm⁻¹): 2250.

6. CONCLUSIONES.

1. Se obtuvieron con un buen rendimiento y pureza cada uno de los derivados clorados del tolueno (cloruro de bencilo, cloruro de benzal y benzotricloruro). Lo que permitió realizar un estudio preliminar de las reacciones de sustitución nucleofílica sucesivas con el cloruro de benzal que posee varios grupos nucleófilos.

2. De todas las variantes estudiadas se llegaron a establecer las condiciones óptimas para realizar la síntesis de (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo a partir de cloruro de benzal, con un rendimiento del 71.0 % y una pureza del 99.6 %, intermediario que se emplea para la obtención de (D,L)- α -fenilglicina.

3. Se logró obtener el (D,L)- α -aminofenilacetnitrilo a partir del cloruro de benzal empleando dos rutas sintéticas no descritas en la bibliografía, con rendimiento y pureza aceptables.

4. No se logró la sustitución selectiva de uno de los dos cloros de cloruro de benzal, utilizando como nucleófilo $:\text{OH}^-$; $:\text{NH}_3$ y $:\text{CN}^-$, en los dos primeros casos se sustituyen los dos cloros y en la última no hubo reacción.

7. PERSPECTIVAS.

1. La obtención del α -(D,L)-aminofenilacetnitrilo a partir de cloruro de benzal mediante una reacción de Strecker modificada, ha presentado buenos resultados con lotes de 50 y hasta 100 gramos, el siguiente paso es el de trabajar con lotes mayores para luego pasar a un nivel de planta piloto.

2. Se debe continuar el estudio de este tipo de reacciones de sustitución nucleofílica bajo otras condiciones experimentales, pues presenta la opción teórica de obtener diferentes productos, materias primas y los intermediarios de uso industrial.

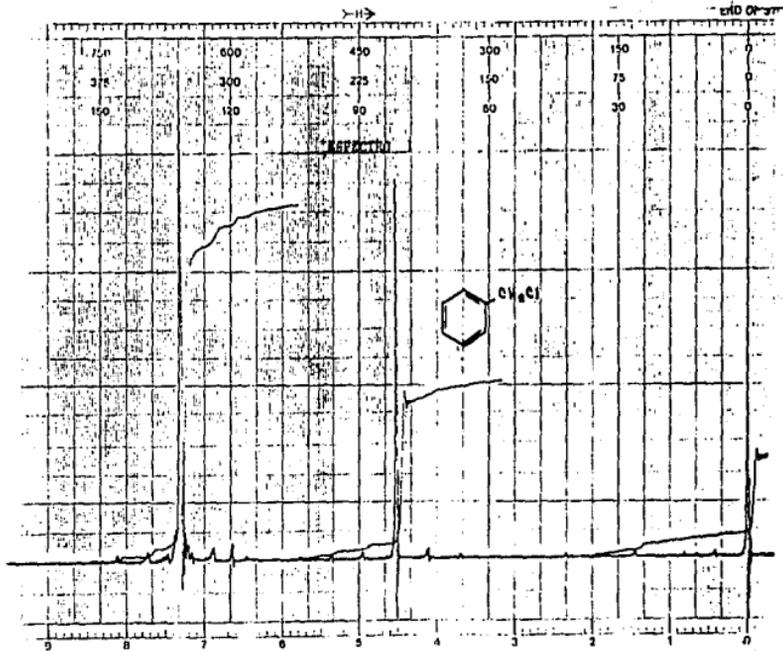
G. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Gaceta UNAM. 2.621, 11, (1992).
- 2) Vázquez, T. A., Síntesis de D,L- Fenilglicina. (Acido D,L-aminofenilacético). Facultad de Química, UNAM, 1991.
- 3) Dubois, Bull. acad. roy. Belg; 42, 126 (1876).
- 4) Wohl, German Patent 139, 552 (1903).
- 5) Kharasch, M.S. and Brown, H.C., J. Amer. Chem.Soc., 61, 2142 (1939).
- 6) Morgan, F. and Pegilly, P.J., Chemistry and Industry 61, 1440 (1960).
- 7) Khaskin, G., Kudney, G.K., C.A., 67, 81924n (1967).
- 8) Kozlov, E.M., Shreibert, A.I., C.A., 69, 96171e (1968).
- 9) Mateos, T.M., Estudio técnico económico sobre la fabricación de cloruro de benzoilo. Facultad de Química. UNAM. (1988).
- 10) Pine H. S., Hendrickson B., J Donald., Química Orgánica. Ed. McGraw Hill México, D.F. (1990).
- 11) Wingrove, A., Caret, R., Química Orgánica. Ed. Harla, S.A. México. D.F. (1984).

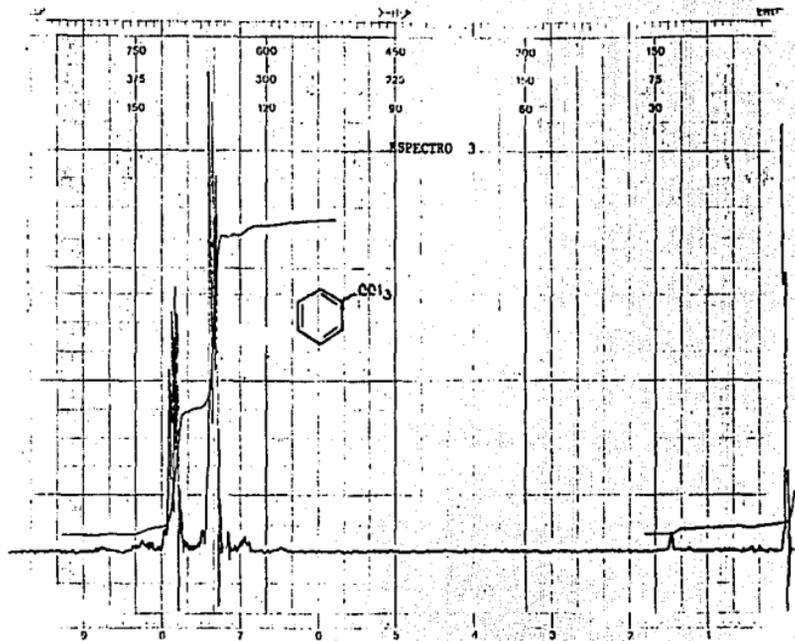
- 12) Revisión Bibliográfica del Chemical Abstracts.
 C.A., 62, 16089 b (1965) , Chem. Procces Eng. 46 (1).
 C.A., 62, 8559 g (1965), Chem. Procces. Eng. 45 (11).
 C.A., 71, 12792 k (1969).
- 13) Meyers, F., Jawetz, E., Manual de Farmacología Química.
 Ed. El Manual Moderno. S.A. México D.F. (1977).
- 14) Lednicer and L.A. Mitscher., John Wiley. The Organic
 Chemistry of Drugs Synthesis., V.1, V.2, (1977).
- 15) The Aldrich Library of N.M.R> Espectra, V.2 U.S.A.
 (1987).
- 16) The Aldrich Library of FT-IR Spectra, Edition I (1983).
- 17) The Sadtler Standard Spectra. Research Laboratories Inc.
 (1966).
- 18) The Merck Index. Published by Merk and Co. Inc. (1989).
- 19) Greenstein, J.P. Chemistry of the aminoacid. John
 Wiley. V. 1 .Y. (1962)
- 20) Reusch W. Química Orgánica, Ed. McGraw Hill, (1979).
- 21) Morrison, J.D., Boyd R. N., Organic Chemistry, Ed. Allyn
 and Bacon, Inc. (1981).

- 22) Prestsh, E.; Clerc, T. Tablas para la elucidación de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Ed. Alhambra. (1980).
- 23) Nakanishi, K.; Infrared Absortion Spectroscopy. Ed. Nankodo Company Limited. (1964).
- 24) Adams R., Conant J., Clarke H., Organic Synthesis. Ed. John Wiley and Sons. Inc. V. 2 (1923)., V.43 (1963).

9. A P E N D I C E.



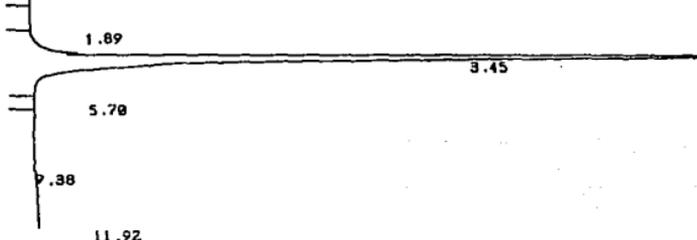
PPM SPECTRUM AMPL. 3x100 SWEEP TIME 5 min NUCLEI 1H SAMPLE 1.5ml OPERATOR ll
 .mg FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 1.25 DATE 2-1-68
 PPM .mg RF POWER 0.56 mW END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. RT °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM 1
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0



ppm	SPECTRUM AMPL.	2 X 100	SWEEP TIME	5	min	REPEATS	8	SAMPLE: <i>l. d. h.</i>	OPER
mG	FILTER	0.05	sec	SWEEP WIDTH	6	ppm	START DET.	745	DATE
ppm	RF POWER	0.85	mG	END OF SWEEP	0	ppm	PARA REF. TEMP.	A	SPECI

SOLVENT: *CDCl3*
 DATE:

CHANNEL A INJECT 06/20/91 18:32:57 STORED TO BIN # 11



DATA SAVED TO BIN # 11

06/20/91 18:32:57 CH= "A" PS= 1.

FILE 1. METHOD 0. RUN 11 INDEX 11 BIN 11

PEAK#	AREAX	RT	AREA BC
1	0.026	1.89	5636 02
2	99.194	3.45	21716288 08
3	0.035	5.7	7733 06
4	0.09	9.38	19699 06
5	0.654	11.92	143286 07
TOTAL	100.		21892642

CHANNEL A INJECT 06/20/91 18:49:22 STORED TO BIN # 12

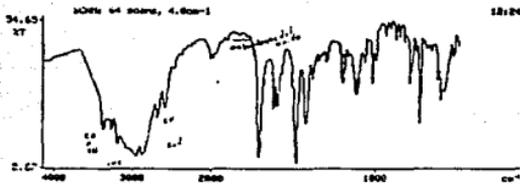


DATA SAVED TO BIN # 12

06/20/91 18:49:22 CH= "A" PS= 1.

FILE 1. METHOD 0. RUN 12 INDEX 12 BIN 12

PEAK#	AREAX	RT	AREA BC
1	0.043	1.78	8257 02
2	99.612	3.25	18996951 08
3	0.157	5.41	29939 06
4	0.188	7.	35826 07



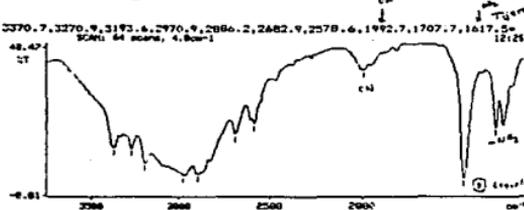
SORN X 64

64 scans, 4.00e-1

Default Region: SCN

Scan READY

Setup Copy



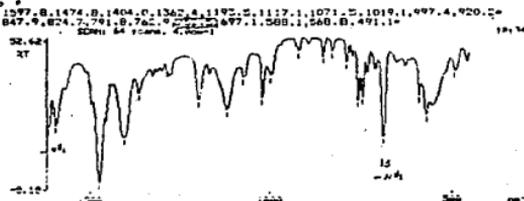
1617.5

4000-3000

Default Region: SCN

Scan READY

Setup Copy

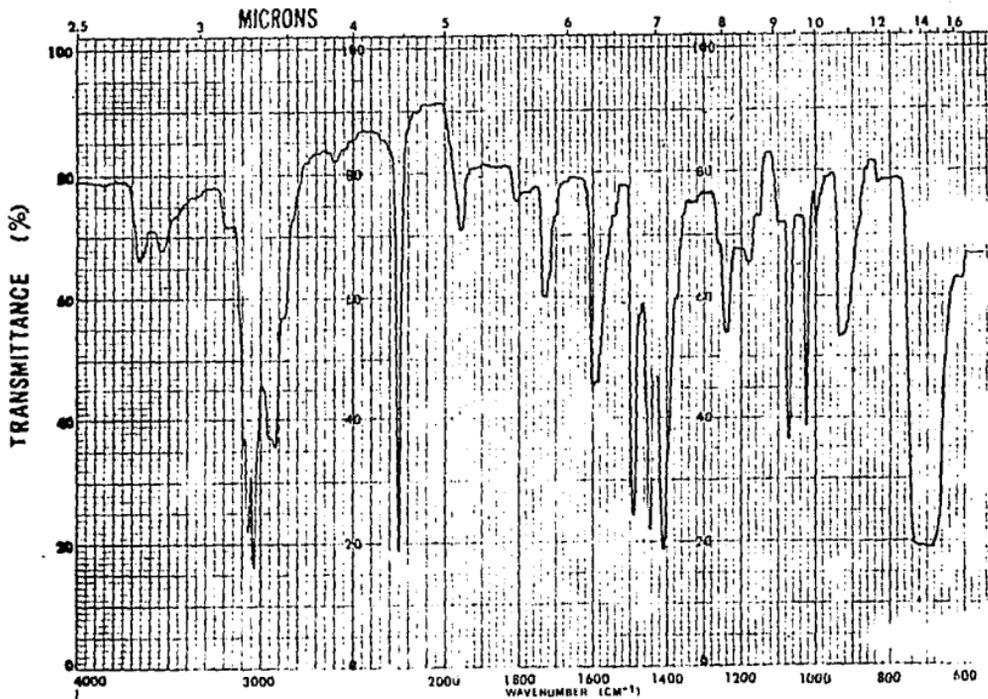


847.9, 824.7, 791.8, 762.5, 722.6, 657.1, 638.1, 565.9, 491.1

4000-3000

Default Region: SCN

Scan READY



SAMPLE <u>SN₁</u> ORIGIN <i>Leticia Juarez</i>	SOLVENT <i>petroleum</i> CONC CELL PATH REFERENCE <i>cell</i>	SCAN <i>6x1</i> SLIT <i>w</i> OPERATOR <i>Ampan</i> DATE No. 5107-1000	SINGLE D. T.O. SPEED. ORD. EXP. T.CONST REF. No. <i>24427</i>	REMARKS
---	--	--	---	---------