

00528  
43



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**ALTERNATIVA DE PROGRAMA  
EXPERIMENTAL DE QUÍMICA  
ORGÁNICA HETEROCÍCLICA A  
NIVEL MICROESCALA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA DE ALIMENTOS**  
P R E S E N T A:  
**NADIA GUALO SOBERANES**

MÉXICO D.F.

2004



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

**Presidente :** Q. Guillermina Salazar Vela  
**Vocal:** Q. María Reyna Gómez Gómez  
**Secretario:** Dr. Blas Flores Pérez  
**1er Suplente:** Q. Georgina Artemisa Duarte Lisci  
**2do Suplente:** Q. Margarita Romero Avila

## SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

Laboratorio 2F, Edificio A, Facultad de Química, Ciudad Universitaria  
Departamento de Química Orgánica

**Asesor del tema:**

Q Guillermina Salazar Vela



---

**Sustentante:**

Nadia Gualo Soberanes



---

Autentico a las Comisiones Generales de la Universidad de la  
UNAM a diligencia en formato electrónico, aplicando el  
procedimiento establecido en el artículo 10 del Reglamento  
del Consejo de la UNAM.

Nadia Gualo  
Soberanes  
11 Diciembre 03  


---

*A Dios y a Sta. Filomena por brindarme la dicha de llegar hasta este momento y porque a cada instante me permiten continuar.*

*A mis Padres Francisco Gualo y Esperanza Soberanes, por darme la vida, su amistad y confianza; por la oportunidad de cumplir todos mis sueños, por estar cuando más los necesito y por ayudarme a tener la esperanza de continuar "siempre adelante". Son maravillosos.*

*A mis hermanos Nidia y Paulino por ser como son, por estar siempre conmigo, por competir y compartir, por ser siempre los mejores hermanos del mundo.*

*A la Facultad de química y a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi hogar, mi equipo, mi fuerza y orgullo de ser PUMA.*

*A todas las personas, que me dieron su confianza, apoyo, cariño, fuerza y esperanza para realizar este proyecto y otros en mi vida.*

*A todos mil gracias y les dedico este logro.*

*Nadia Gualo Soberanes*

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

*Un especial agradecimiento a todas aquellas personas que directa o indirectamente han hecho posible este propósito al brindarme su apoyo.*

*A los profesores: Q. Guillermina Salazar Vela, Q. Margarita Romero Avila, Dr. Marcos Soto y Dr. Blas Flores.*

*A mis amigos: Michelle Arizpe, Mayra Díaz, Alejandra Cortés, Reinita, Gis, Flavio, Israel, Margarito, Ambrosio y Nacho.*

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Introducción .....I
- Objetivos.....III
  
- Antecedentes ..... 1
- 1. Laboratorio a nivel microescala .....1
- 2. Residuos generados en el laboratorio de química orgánica .....4
- 3. Generalidades de los indoles .....5
  - 3.1 Propiedades y uso de los indoles .....5
  - 3.2 Métodos de obtención de indoles .....8
  - 3.3 Reacción de Fisher para la obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol .....10
  - 3.4 Mecanismo de reacción .....11
- 4. Generalidades de las cumarinas .....12
  - 3.1 Propiedades y uso de las cumarinas.....12
  - 3.2 Métodos de obtención de cumarinas .....17
  - 3.3 Reacción de Pechmann-Duisberg para la obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina .....18
  - 3.4 Mecanismo de reacción .....19
- 5. Generalidades de los pirazoles .....20
  - 5.1 Propiedades y uso de los pirazoles .....21
  - 5.2 Métodos de obtención de pirazoles .....25
  - 5.3 Reacción de obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona .....25
  - 5.4 Mecanismo de reacción .....26
- 6. Generalidades de los bencimidazoles .....26
  - 6.1 Propiedades y uso de algunos bencimidazoles .....27
  - 6.2 Métodos de obtención de bencimidazoles .....29
  - 6.3 Reacción de Ladenburg para la obtención de bencimidazol .....29
  - 6.4 Mecanismo de reacción .....30
  - 6.5 Reacción de Phillips para la obtención de 2-metilbencimidazol .....31
  - 6.6 Mecanismo de reacción .....31
- 7. Generalidades del furfural .....32
  - 7.1 Métodos de obtención .....33
  - 7.2 Mecanismo de reacción .....34
- 8. Generalidades de la nicotina .....34
  
- Parte Experimental .....35
  - Obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol vía reacción de Fisher a nivel microescala 35
  - Obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina mediante la reacción de Pechmann-Duisberg en ausencia de disolventes a nivel microescala .....37
  - Recristalización por par de disolventes para cantidad de producto menor a 100 mg en tubo Ependorf .....39
  - Obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona a nivel microescala .....40
  - Obtención de bencimidazol vía reacción de Ladenburg a nivel microescala .....41
  - Obtención de 2-metilbencimidazol vía reacción de Phillips a nivel microescala .....42
  - Técnica de obtención de furfural .....43
  - Técnica experimental para la extracción de nicotina de tabaco .....44

• Análisis comparativo de costos de las Prácticas del curso experimental de Química Orgánica Heterocíclica y de las experiencias propuestas a nivel microescala .....	46
• Análisis y discusión de resultados .....	51
• Conclusiones .....	55
• Apéndice	
Apéndice 1 Material y equipo utilizado .....	56
A.1.1 Especificaciones de material .....	56
A.1.2 Especificaciones del equipo .....	57
Apéndice 2 Propiedades químicas, físicas y toxicológicas de reactivos .....	61
Apéndice 3 Espectroscopía .....	64
a) 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol .....	64
b) 7-hidroxi-4-metilcumarina .....	67
c) 1-fenil-3-metil-5-pirazolona .....	70
d) Bencimidazol .....	75
e) 2-metilbencimidazol .....	78
• Bibliografía .....	81

## • INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se propone la realización de algunas experiencias de laboratorio del Programa del curso de Química Orgánica Heterocíclica de la Facultad de Química, utilizando una cantidad de reactivos 10 veces menor que las empleadas actualmente, este nivel de experimentación se considera nivel microescala, haciendo uso del material adecuado.

El objetivo que se pretende conseguir mediante esta adecuación es disminuir el costo de reactivos para la realización de las citadas experiencias, sin afectar la eficiencia y calidad de los procesos en cuestión y con ello lograr beneficio económico y ecológico.

Las síntesis probadas experimentalmente a nivel microescala se seleccionaron con base en la accesibilidad de la adecuación de su técnica a esta escala.

El 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol se obtuvo mediante la reacción de Fisher en la cual se cicliza la fenilhidrazona de la ciclohexanona (1.48 mmoles) mediante catálisis ácida.

La obtención de 7-hidroxi-4-metilumarina es una síntesis vía reacción de condensación de Pechmann-Duisberg bajo condiciones ácidas libre de disolvente entre resorcinol y acetoacetato de etilo (1.25 mmoles).

La síntesis de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona se realizó mediante la reacción de condensación de fenilhidrazina con acetoacetato de etilo (2.45 mmoles).

La obtención de bencimidazol mediante la reacción de Ladenburg consistió en la ciclización de o-fenilendiamina (1.018 mmoles) y ácido fórmico.

La obtención de 2-metilbencimidazol se llevó a cabo mediante la reacción de Phillips en la cual reacciona la o-fenilendiamina (1.018 mmoles) con un derivado de ácido carboxílico en este caso ácido acético.

Después de la síntesis de los compuestos se realizó el tratamiento de residuos correspondiente a cada una de las técnicas experimentales, también se presenta el análisis de costo de cada una de las síntesis llevadas a experimentación a nivel microescala.

Los parámetros de evaluación de la pureza de los productos fueron punto de fusión y cromatografía en capa fina, además se les caracterizó mediante análisis por espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear protónica y carbono 13.

Con las técnicas probadas experimentalmente a nivel microescala y algunas que se mantuvieron a nivel semi microescala, como fueron la obtención de furfural y extracción de nicotina, se propuso un Programa experimental de Química Orgánica Heterocíclica, que cubre los objetivos de enseñanza requeridos por esta materia.

## • **OBJETIVO GENERAL**

- Introducir un Programa experimental de química a nivel microescala que disminuya el gasto en reactivos para la realización de prácticas de laboratorio y la cantidad de residuos generados, lográndose beneficios económicos y ecológicos sin deterioro de la calidad y eficiencia de los procesos.

## • **OBJETIVOS PARTICULARES**

Determinar las condiciones experimentales de síntesis a nivel microescala de:

- 1,2,3,4-Tetrahidrocarbazol mediante la reacción de Fisher.
- 7-Hidroxi-4-metilcumarina mediante la reacción de Pechmann-Duisberg en ausencia de disolventes.
- 1-Fenil-3-metil-5-pirazolona, mediante la reacción de un compuesto dicarbónico con una hidracina sustituida.
- Bencimidazol y 2-metilbencimidazol mediante las reacciones de Ladenburg y Phillips respectivamente.

# PAGINACION DISCONTINUA

## ● ANTECEDENTES

### 1. Laboratorio a nivel microescala

La Química Orgánica Heterocíclica es la ciencia dirigida al estudio de los compuestos heterocíclicos, los cuales son anillos que tienen en su estructura uno o más elementos diferentes al carbono siendo los más frecuentes oxígeno, nitrógeno y azufre, comúnmente conocidos como heteroátomos. Estos anillos pueden encontrarse solos o en sistemas fusionados, tienen gran interés porque se encuentran en sustancias naturales como hemoglobina, vitaminas, ácidos nucleicos y forman parte de materiales de uso cotidiano como son fibras naturales y sintéticas, plásticos, cosméticos, alimentos (naturales o procesados) y medicamentos.

El estudio de la química orgánica heterocíclica, como toda ciencia teórico-práctica, requiere de la experimentación para que los alumnos logren realizar, observar y comprender los cambios que ocurren cuando se combinan los reactivos necesarios en la preparación de compuestos de utilidad. Muchos compuestos heterocíclicos se preparan por simples reacciones de condensación del grupo carbonilo con el grupo amino o con un grupo metileno activado en moléculas bifuncionales. Los laboratorios de enseñanza en su mayoría cuentan con material estándar o Quickfit para el desarrollo de los experimentos de síntesis a un nivel semi-microescala cuyas cantidades de reactivos son del orden de 10 mmoles.

La idea de reducir la cantidad de reactivos utilizados en un laboratorio de química para lograr mayor seguridad y disminuir el costo de los experimentos, tiene como antecedente el trabajo realizado por el Dr. Nicolás Cheronis en 1941, quien describió procedimientos a nivel semi microescala en un encuentro de la American Chemical Society en Atlantic City con un grupo de ocho alumnos mostrando los siguientes resultados: " los estudiantes no tienen dificultad para pasar de gran a pequeña escala y viceversa, el costo de reactivos se reduce al 20%, además el equipo utilizado es menos caro y muchas operaciones peligrosas son relativamente seguras." La química a

nivel semi microescala se ha implementado desde entonces hasta nuestros días en los laboratorios de enseñanza con gran eficiencia utilizando equipo de laboratorio Quickfit.

Cheronis<sup>6</sup> define como reacciones de síntesis orgánica a nivel microescala a "las reacciones en que la cantidad de reactivo limitante es de 15 a 150 miligramos..."

El laboratorio de química a nivel microescala se inició en laboratorios de química orgánica de la Universidad de Brown y Merrimak College en 1980, en esta institución en el periodo de 1992 a 1993 se estableció el Centro Nacional de Química a Microescala siendo el primero en ofrecer entrenamiento a profesores de química en estas técnicas de experimentación.<sup>4</sup>

En la Universidad Complutense en Madrid en el año de 1998 se informó el establecimiento de cuatro experimentos a nivel microescala con un grupo de alumnos, cuyas técnicas principales fueron reflujo y destilación utilizando material tamaño microescala, obteniéndose resultados satisfactorios relacionados con la reducción de la escala experimental en un factor de cinco, con rendimientos aceptables.<sup>7</sup>

En el Quinto Congreso Norteamericano de Química en noviembre de 1997 la Universidad de San Luis Potosí en México reportó la recuperación de \$599,000 pesos M. N. de una inversión inicial de \$195,000 pesos M. N. en un semestre, lo cual mostró un logro económico en tres áreas: reducción de costos de material de laboratorio, de reactivos y de tiempo.<sup>8</sup> (sic)

Los experimentos a nivel microescala se han realizado con cantidades de reactivos y productos del orden de miligramos, lo que ha sugerido el uso de material con escala adecuada que permita la manipulación de los compuestos utilizados durante los experimentos. Actualmente existen dos clases de material a tamaño microescala: el primero es material de tamaño microescala contenido en un portafolio, el uso de este material se describe por Mayo y colaboradores en su texto *Microscale organic laboratory*<sup>1</sup>, (Ilustración 1.1) y el segundo material de tamaño microescala (Ilustración 1.2) lo describe principalmente Kennet en *Macroscale and microscale organic experiments*<sup>2</sup>.



Ilustración 1.1 Material microescala del estuche



Ilustración 1.2 Material microescala

El portafolio de material a tamaño microescala comercial contiene material de vidrio con juntas de rosca externas y tapas que permiten el ensamblado rápido del equipo y con esto el tiempo de motado del equipo se reduce considerablemente.

En un laboratorio a nivel microescala, además de reducir la probabilidad de riesgos por la reducción de la cantidad de reactivos empleados, es posible disminuir el costo de proceso alrededor de una décima o centésima parte.

Con lo anterior es posible destacar que la institución educativa que incorpore en sus programas de trabajo el laboratorio a nivel microescala logrará la reducción de riesgos a la salud y a la ecología, el tiempo de proceso, la generación de residuos, el costo de tratamiento de los mismos y el ahorro económico de los experimentos realizados en un programa de estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **2. Residuos generados en el laboratorio de Química Orgánica**

Residuo peligroso es todo aquel desecho en cualquier estado físico que, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables o biológico infecciosas, represente un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente. Los residuos de reacción pueden tratarse mediante procedimientos especializados.

Los desechos de laboratorio generalmente son mezclas complejas de subproductos y reactivos que no reaccionaron completamente, cuyo tratamiento depende de la composición y volumen. Es importante considerar que cuando no se conoce la composición del residuo es difícil determinar cual es el procedimiento al que debe someterse.

El tratamiento de los residuos generados en toda reacción química además de causar un gasto económico elevado para las instituciones responsables del mismo, es un riesgo potencial para el equilibrio ecológico, por lo que es importante disminuir considerablemente la cantidad de desechos en todo proceso químico.

### 3. Generalidades de los indoles

Los indoles son un grupo de compuestos heterocíclicos formados por dos anillos, uno bencénico y otro pirrólico (anillo heterocíclico de cinco miembros que tienen un átomo de nitrógeno y cuatro carbonos con hibridación  $sp^2$ ), cuya estructura es la siguiente:



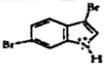
Figura 3. 1 Estructura del anillo de indol

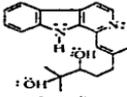
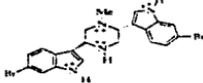
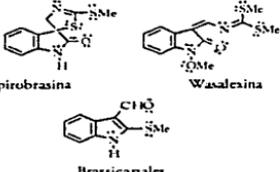
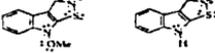
#### 3.1 Propiedades y uso de los indoles

##### a) Indoles de origen natural

Los núcleos de indol y sus derivados son componentes de muchos productos naturales con gran aplicación biológica y en la industria de los perfumes.

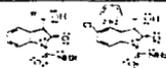
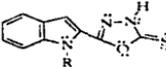
Tabla 3. 1 Algunos indoles de origen natural

Nombre	Estructura	Descripción
Indol	 Indol	El indol es la estructura básica del Triptófano y otros compuestos biológicos, se encuentra en el alquitrán de hulla y en laminillas incoloras de olor a jazmín.
Dibromoindoles	 3,6-Dibromoindol	El 4,6-dibromoindol y 3,6-dibromoindol, son componentes aislados de gusanos de <i>Bellotarychodera flava</i> y <i>Gossabalanus sp.</i> que muestran actividad contra la bacteria <i>Bacillus subtilis</i> . <sup>10</sup>

Nombre	Estructura	Descripción
3-Metilindol	 <p>3-Metilindol</p>	<p>Las crucíferas como la col de bruselas contienen 3-metilindol, capaz de activar las enzimas anilhidrocarbonylhidroxiilasas del intestino contribuyendo así a la degradación del benzopireno.<sup>1</sup></p>
Capitelina	 <p>Capitelina</p>	<p>La capitelina es un indol aislado de <i>Hedyotis capifella</i> (Rubiaceae), planta proveniente de Asia, utilizada etnofarmacológicamente en el tratamiento de reumatismo e inflamaciones del estómago, lengua y garganta.<sup>1</sup></p>
Dragmacina	 <p>Dragmacina A</p>	<p>La dragmacina A se aísla de esponjas de aguas profundas como son <i>Dragmaciden</i>, <i>Helicatex</i>, <i>Hexadella</i>, <i>Spongisiritis</i> y <i>Didemnum candidum</i>, ha mostrado actividad biológica como compuesto anticancerígeno, antiinflamatorio, antiviral y antifúngico.<sup>1</sup></p>
Fitoalexinas	 <p>Spirobrasina      Wasalexina</p> <p>Brassicanales</p>	<p>Las fitoalexinas son un grupo de metabolitos secundarios provenientes de plantas crucíferas con propiedades antimicrobianas, esta familia comprende: la spirobrasina, la wasalexina, la brassicanales, la sinalexina y la brasilexina.<sup>1</sup></p>
Sinalexina y Brasilexina	 <p>Sinalexina      Brasilexina</p>	<p>La sinalexina y la brasilexina son indoles pertenecientes al grupo de las fitoalexinas con actividad antifúngica en contra de patógenos de plantas crucíferas, por ejemplo la <i>Alternaria brassicae</i>, <i>Poma ligam</i> (<i>Leptopharia muculans</i>), <i>Rhizactoria solai</i> en la mostaza blanca (<i>Sinapis alba</i>).<sup>1</sup></p>

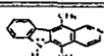
## b) Ejemplos de indoles sintéticos

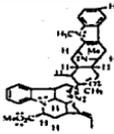
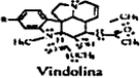
Tabla 3. 2 Indoles sintéticos

Nombre	Estructura	Descripción
Oxoindol-1-carboxamida	 <p>Oxoindol-1-carboxamida y Tenidap.</p>	El oxoindol-1-carboxamida es un agente analgésico, antiinflamatorio y antiarrítmico. Un miembro de este grupo es el Tenidap. <sup>51</sup>
Indolin-1,3,4-oxodiazolona	 <p>Indolin-1,3,4-oxodiazolona</p>	La indolin-1,3,4-oxodiazolona es un potente inhibidor de la enzima monoaminoxidasa A, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. <sup>52</sup>

## c) Ejemplos de alcaloides indólicos

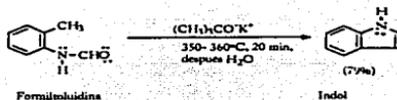
Tabla 3. 3 Indoles alcaloides

Nombre	Estructura	Descripción
Elipticina	 <p>Elipticina</p>	La elipticina es un alcaloide tetracíclico que puede obtenerse mediante la síntesis de Fisher, se ha utilizado como medicamento anticancerígeno. <sup>63</sup>
Ibogaina	 <p>Ibogaina</p>	El <i>Tabernaemthe iboga</i> es un arbusto nativo del Este central y Este de África en el que se han encontrado cinco alcaloides indólicos cuya estructura básica es la ibogaina, la dihidroxibogamina, la ibogamina, la vacicangina y la ibogalina. Esta planta se ha utilizado etnofarmacológicamente como anestésico y quita-fiebre, para prevenir la fatiga y el sueño sin presentar adicción.

Nombre	Estructura	Descripción
Villastarina	 <p style="text-align: center;">Villastarina</p>	<p>El alcaloide indólico villastarina junto con la macrolstonina, la o-acetil-macrolstonina y la o-metil-macrolstonina, tienen pronunciada actividad antiplasmódica contra la malaria cerebral (<i>Plasmodia falciparum</i>).<sup>34</sup></p>
Vindolina	 <p style="text-align: center;">Vindolina</p>	<p>La vindolina es un alcaloide indólico aislado de <i>Catharanthus roseus</i> (Apocinaceae) cuya estructura es similar a la vinblastina y la vincristina, estos alcaloides indólicos han presentado actividad anticancerfígena.<sup>34</sup></p>

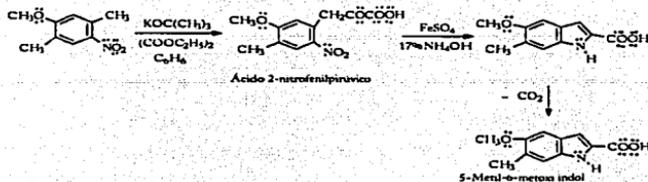
### 3.2 Métodos de obtención de indoles

a) *Síntesis de Madelung*: Consiste en la ciclización de formilulidina en presencia de una base fuerte a temperaturas altas.<sup>31</sup>



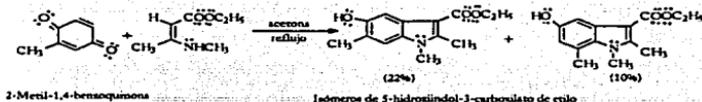
Reacción 3. 1 Síntesis de Madelung

b) *Síntesis de Reissert*: Se fundamenta en la reducción de ácido 2-nitrofenilpirúvico y sus derivados en presencia de zinc en ácido acético o sulfato ferroso en hidróxido de amonio que, vía ciclización del intermediario (ácido o-aminofenilpirúvico) forma ácido indol-2-carboxílico, el cual puede descarboxilarse calentando de 200° a 250 °C. Este procedimiento se utiliza para la preparación de indoles sustituidos en el anillo benzénico.<sup>31</sup>



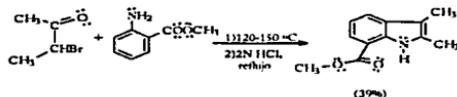
### Reacción 3.2 Síntesis de Reissert

c) *Síntesis de Nenitzescu*: En esta reacción la condensación de 1,4-benzoquinonas con un 3-amino crotonato se realiza con calentamiento a reflujo utilizando como disolvente acetona, el subproducto es un éster indol-3-carboxílico que puede descarboxilarse fácilmente en reflujo con ácido clorhídrico al 20%. Si se utiliza 1,4-benzoquinona sustituida en posición 2 teóricamente se forman tres isómeros de 5-hidroxiindol-3-carboxilatos (sustituídos en las posiciones 4, 6, y 7) dónde el isómero sustituido en la posición 6 es predominante, el isómero sustituido en posición 7 se presenta en pequeña cantidad, pero el isómero sustituido en la posición 4 nunca se observa. Generalmente este procedimiento da derivados indólicos en bajo rendimiento.<sup>31</sup>



### Reacción 3.3 Síntesis de Nenitzescu

d) *Síntesis de Bischler*: Este proceso involucra la reacción de una arilamina con un  $\alpha$ -halo,  $\alpha$ -hidroxi- o  $\alpha$ -arilaminocetona en presencia de ácido. Esta reacción presenta el inconveniente de que se obtienen productos isoméricos.<sup>31</sup>



Reacción 3. 4 Síntesis de Bischler

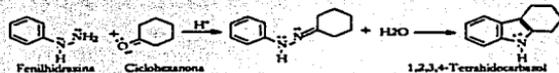
### 3.3 Reacción de Fisher para la obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

En 1883 Fisher reportó una síntesis sencilla de indoles que hasta hoy se considera el mejor método para la preparación de este grupo de compuestos.<sup>66</sup>

La Fenilhidrazona de un aldehído o cetona (excepto formaldehído y acetaldehído) se cicliza mediante catálisis ácida formando un enlace carbono-carbono, enseguida la ruptura del enlace nitrógeno-nitrógeno y la pérdida de un átomo de nitrógeno en forma de amonio conduce a la estructura indólica. Las fenilhidrazonas de cetonas asimétricas producen en forma predominante el indol derivado de la isomerización hacia la enhidrazina más sustituida.

Algunos catalizadores empleados para esta síntesis son: cloruro de zinc, trifloruro de boro o ácido polifosfórico.

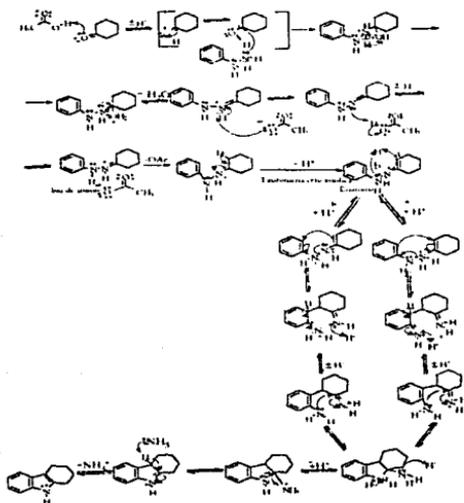
El 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol se prepara a partir de la fenilhidrazona de la ciclohexanona mediante una reacción de condensación intramolecular y eliminación de amoniaco en presencia de catálisis ácida.



Reacción 3. 5 Obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol mediante la reacción de Fisher

### 3.4 Mecanismo de reacción

La reacción comienza con la conversión de un aldehído o cetona a una fenilhidrazona por tratamiento con fenilhidrazina, mediante el equilibrio ácido base que se da entre la fenilhidrazona de la ciclohexanona y el ácido acético se obtiene la sal de iminio que sufre una tautomería ceto-enólica dando una enamina, ésta mediante una reacción ácido base sobre cualquier átomo de nitrógeno da la sal de amonio correspondiente, una transposición sigmatrópica y generación de aromaticidad dan un intermediario que al perder amonio conduce al 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.



Reacción 3.6 Mecanismo de síntesis de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a partir de fenilhidrazona de ciclohexanona

## 4. Generalidades de las cumarinas

Las cumarinas son un grupo de compuestos heterocíclicos formados por dos anillos de seis miembros fusionados, uno de los cuales es benceno y el otro es pirano (anillo heterocíclico de seis miembros que tiene un átomo de oxígeno y cinco carbonos con hibridación  $sp^2$ ), por lo que se conocen también con el nombre de benzopironas. La cumarina, y otros miembros de este grupo contienen como estructura base la  $\alpha$ -pirona.



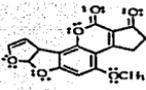
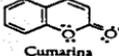
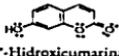
Figura 4. 1 Estructura del anillo  $\alpha$ -pirona

### 4.1 Propiedades y uso de las cumarinas

Recientemente la química de las cumarina ha tenido un considerable interés ya que cuentan con diferentes propiedades que confieren a este grupo versatilidad en su aplicación.

- Pueden afectar e influir en algunos procesos que involucran radicales libres por ejemplo la 7-hidroxicumarina inhibe las enzimas lipoxigenasa y ciclooxigenasa, involucradas en la hidroperoxidación de ácidos grasos y con ello la biosíntesis de prostaglandinas.<sup>25,57</sup>
- La cumarina tiene un espectro de absorción definido y presenta características de fluorescencia ante la radiación ultravioleta.<sup>57</sup>
- Inducen la mutación genética de algunas bacterias, por ejemplo, la cumarina afecta a la *Salmonella typhimorium*, mientras que la 7-hidroxi metilcumarina daña a la *Klebsiella pneumoniae*.<sup>57</sup>
- Algunas tienen efecto tumoral; se ha visto daño crónico implicando carcinoma como secuela de lesiones. La evidencia se ha observado en ratas macho a las que se han aplicado dosis de 25, 50 a 100 mg por kg de peso corporal.<sup>57</sup>

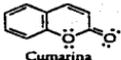
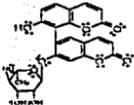
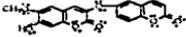
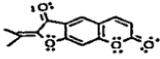
Tabla 4. 1 Algunas cumarinas tóxicas

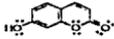
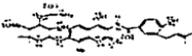
Nombre	Estructura	Descripción
Aflatoxinas	 <p>Aflatoxina B<sub>1</sub></p>	<p>Las aflatoxinas son un grupo de metabolitos fúngicos producidos por <i>Aspergillus flavus</i>, <i>Aspergillus versicolor</i> y <i>Aspergillus parasiticus</i> del tipo de las furocumarinas. el miembro más común de éstas es la aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) es carcinogénica, teratogénica, causa daño en gran variedad de animales por ejemplo aves, peces, ganado bovino y porcino si consumen 15 µg por kg de peso corporal diariamente.<sup>7</sup></p>
Cumarina	 <p>Cumarina</p>	<p>La cumarina presenta alta toxicidad debido a que es un hemorrágico que causa daño principalmente en el hígado. En 1953 un reporte farmacológico mostró que la cumarina es tóxica en animales, por lo que de inmediato fue retirada del mercado como saborizante en alimentos principalmente en la elaboración de chocolate llegando hasta su prohibición federal. En la US Federal Register de 1954 sobre Federal Foods Drugs and Cosmetic Act. los alimentos que contienen cumarina se consideran legalmente como "alimentos adulterados". Sin embargo en Alemania existe una concentración máxima permisible desde 1988, publicada en el Amstshlartrder Europäischen Gemeinschaften, "la cumarina se permite en alimentos 2 mg/kg, en bebidas 2 mg/kg, en dulces 10 mg/kg, gomas de mascar 50mg/kg, bebidas alcohólicas 10 mg/kg. Sólo se permite añadir en alimentos o saborizantes si ésta es de fuentes naturales".<sup>11</sup></p>
7-Hidroxi-cumarina	 <p>7-Hidroxicumarina</p>	<p>La 7-hidroxycumarina se encuentra en la flor de meliloto blanco, forma parte del heno y otros forrajes cuyo uso es limitado debido a que cuando estos pastos se estropean se genera dicumarol, compuesto tóxico para el ganado que causa hemorragias internas y externas.<sup>12</sup></p>

### a) Algunas cumarinas de origen natural

Las cumarinas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y presentan diferentes propiedades, las que les permiten tener diversa actividad fisiológica ejemplo de ello es que se han aislado más de 1000 cumarinas naturales y derivados de éstas de 800 especies de plantas y microorganismos.

Tabla 4.2 Cumarinas de origen natural

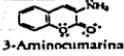
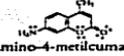
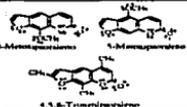
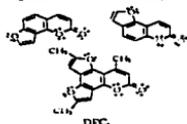
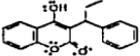
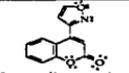
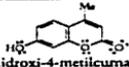
Nombre	Estructura	Descripción
Cumarina	 <p style="text-align: center;">Cumarina</p>	<p>La cumarina es la más general en el reino vegetal se encuentra en el frijol Tonka, en el aceite de lavanda, en helechos del género <i>Pidipodiaceae</i>, en gimnospermas como <i>Pinaceae</i> y en otras seis especies de plantas; además de obtenerse de fuente natural se puede preparar mediante síntesis química. Se ha utilizado desde 1900 en Estados Unidos principalmente como fragancia, ya que tiene aroma a vainilla, el consumo promedio es de 250,000 libras por año, en virtud de que se utiliza además en saborizantes, perfumes, cosméticos y artículos de aseo, se considera tres veces más potente en aromaticidad que la vainillina. La concentración típica de cumarina en productos del hogar está en el rango de: 0.03 a 2 % en jabones, 0.003 a 0.02% en detergentes, 0.015 a 0.1% en cremas y lociones y 0.3 a 0.8% en perfumes. En aplicación farmacéutica la encontramos en Venalor®, medicamento oral compuesto por 15 mg de cumarina y 90 mg de detroterutina por tableta, éste se ha utilizado en el tratamiento de edema en animales y el hombre.<sup>66</sup></p>
Glucósido de biscumarina:	 <p style="text-align: center;">Glucósido de biscumarina</p>	<p>El glucósido de biscumarina se encuentra principalmente en el arbusto <i>Daphne oleoides</i> que pertenece a la familia <i>Thymelaeaceae</i> encontrado en las altitudes del monte Himalaya en Pakistán, esta planta es localmente utilizada en la medicina étnica en el tratamiento de enfermedades infecciosas.<sup>67</sup></p>
Cumarocumarina	 <p style="text-align: center;">Cumestrano</p>	<p>La cumarocumarina o cumestrano, tiene actividad estrogénica y se encuentra en la alfalfa y el clavo ladino.</p>
Dafnoretina	 <p style="text-align: center;">Dafnoretina</p>	<p>La dafnoretina aislada de la planta <i>Wikstroemia indica</i> (<i>Thymelaeaceae</i>) tiene significante actividad inhibitoria in vivo del crecimiento de carcinoma leucemia linfoblástica en ratas (3 mg por kg de peso corporal muestra 97% de inhibición); además inhibe la síntesis acelerada de ADN y proteínas causantes de tumores celulares.<sup>68</sup></p>
Gaudichaudia	 <p style="text-align: center;">Gaudichaudia</p>	<p>La gaudichaudia se aísla del arbusto <i>Brosimum gaudichaudi</i> crece comúnmente en Brasil y se le llama "apé" o "inhare", los extractos de esta planta son utilizados en la bioproducción de furanocumarina empleada en fototerapia de psoriasis.<sup>69</sup></p>

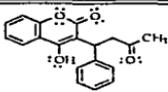
Nombre	Estructura	Descripción
4-Hidroxi-cumarina	 <p>4-Hidroxicumarina</p>	<p>La 4-hidroxicumarina es un potente anticoagulante encontrado en el trébol es muy utilizada en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, también se emplea como antibiótico formando parte de los medicamentos la novobiocina (complejo de dos especies de cumarinas de <i>Streptomyces</i>) y el trimencrumen que son agentes espasmolíticos utilizados en el tratamiento de afecciones biliares.</p>
7-Hidroxi-cumarina	 <p>7-Hidroxicumarina</p>	<p>La 7-hidroxi-cumarina se encuentra en la flor de meliloto que se utiliza como remedio para heridas, inflamación, insomnio, insuficiencia crónica, picazones, tromboflebitis, linfostasis, edematosis y dolor en general. Además es utilizado como tónico para mejorar la circulación ya que aumenta la resistencia capilar prolongando el tiempo de coagulación. Los derivados de la 7-hidroxicumarina se utilizan en la elaboración de bronceadores. La 7-hidroxicumarina es capaz de capturar los radicales libres de -OH reduciendo los procesos de proliferación de fibroblastos, causados por lesión endotelial en la membrana celular y espasmo de vasos sanguíneos y linfáticos, aumentando la resistencia capilar como base de la defensa y protección vascular y el tiempo de coagulación.</p>
Novobiocina	 <p>Novobiocina</p>	<p>La novobiocina es una cumarina producida por la levadura <i>Streptomyces sp.</i> junto con la chartreusina y cumermicina A, presentan actividad antibiótica.</p>

## b) Ejemplos de cumarinas sintéticas

Debido a la importancia que las cumarinas y sus derivados tienen, como antibióticos, anticoagulantes, antiinflamatorios, agentes anticáncer etc., se ha buscado obtenerles mediante síntesis química.

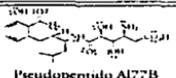
Tabla 4.3 Cumarinas sintéticas

Nombre	Estructura	Descripción
3-Aminocumarina	 <p>3-Aminocumarina</p>	<p>La 3-aminocumarina tiene propiedades antibacteriales principalmente contra microorganismos Gram positivos, ésta y sus derivados se consideran buenos bloques de construcción en algunas reacciones de síntesis usadas en la industria y algunos procedimientos de investigación.<sup>70</sup></p>
7-Amino-4-metilcumarina	 <p>7-Amino-4-metilcumarina</p>	<p>La 7-amino-4-metilcumarina tiene propiedades fluorescentes por lo que se ha utilizado en la determinación sensitiva de algunas proteasas como la monoaminooxidasa, la leucocitesterasa y la HIV proteasa, también como agente anticáncer con complejos de cobre y platino.<sup>14</sup></p>
Psoralenos	 <p>8-Metoxipsoraleno 6-Metoxipsoraleno 5,6,8-Trioxipsoraleno</p>	<p>Los psoralenos se utilizan en fotoquimioterapia de enfermedades de la piel como son la psoriasis, el vitiligo, el linfoma celular T y prevención del rechazo de órganos de trasplante.<sup>18, 57</sup></p>
Furanocumarinas	 <p>Angelicina Allopuricina</p>	<p>Las furanocumarinas se utilizan en la elaboración de medicamentos cuya ventaja es que no presentan efectos colaterales secundarios como los psoralenos, aunque presentan los mismos efectos terapéuticos.<sup>14, 57</sup></p>
Fenprocumán	 <p>Fenprocumán</p>	<p>El fenprocumán tiene actividad antiviral e inhibe significativamente la proteasa HIV causante de la maduración del virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>37</sup></p>
Isoxazolincumarina	 <p>Isoxazolincumarina</p>	<p>La Isoxazolincumarina tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante, se utiliza en tinción láser, como agente farmacéutico y en agroquímica.<sup>21, 23</sup></p>
7-Hidroxi-4-metilcumarina	 <p>7-Hidroxi-4-metilcumarina</p>	<p>La 7-Hidroxi-4-metilcumarina o β-metilumbeliferona es utilizada como agente calórico, espasmódico y protector solar, además se emplea para generar señales fluorescentes en la detección de contaminación bacteriana de alimentos acuosos.<sup>15</sup></p>

Nombre	Estructura	Descripción
Warfarina	 <p>Warfarina</p>	La Warfarina se utiliza en la fabricación de anticoagulantes orales, además puede emplearse como raticida. <sup>1</sup>

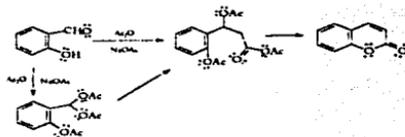
### c) Algunos derivados de las cumarinas

Tabla 4. 4 Derivados de las cumarinas

Nombre	Estructura	Descripción
Ácidos benzopirano piridincarboxílicos	 <p>Ácido benzopirano piridincarboxílico</p>	Los ácidos benzopirano piridincarboxílicos tienen alta actividad antimicrobiana contra microorganismos Gram positivos como son <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Salmonella panama</i> , y baja actividad contra microorganismos Gram negativos como <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Escherichia coli</i> . <sup>70</sup>
Pseudopeptido A177B	 <p>Pseudopeptido A177B</p>	El pseudopeptido A177B está compuesto con bloques de 3,4-dihidro-isocumarina unidos a dihidroxi-β-aminoácidos, durante algún tiempo mostró propiedades gastroprotectoras de uso limitado sin haber presentado efectos anticolinérgicos y antihistamérgicos. <sup>71</sup>

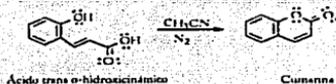
## 4.2 Métodos de obtención de cumarinas

a) **Reacción de Perkin:** Es una reacción clásica de formación de cumarina que involucra el calentamiento de o-hidroxibenzaldehído con acetato de sodio y anhídrido acético a 180°C. Ésta fue la primera reacción utilizada para la preparación de cumarinas similares a las naturales, desde 1868. Las cumarinas simples con grupo metoxi o hidroxilo generalmente se obtienen con bajo rendimiento.<sup>37</sup>



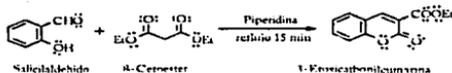
Reacción 4. 1 Reacción de Perkin

b) *Irradiación:* Horaguchi<sup>20</sup> propusieron un método de obtención de cumarina mediante irradiación con lámpara de mercurio del ácido trans o-hidroxicinnámico en acetonitrilo durante 15 min.



**Reacción 4.2** Foto reacción de ácido trans o-hidroxicinnámico

c) *Reacción de Knoevenagel:* Se lleva a cabo mediante la reacción entre salicilaldehído y un β-cetoéster en condiciones de reacción suaves; en presencia de piperidina y en ausencia de disolventes, se obtiene como producto 3-eroxicarbonilcumarina con un rendimiento de 95%.<sup>67</sup>



**Reacción 4.3** Reacción de Knoevenagel

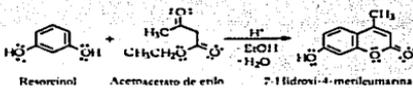
### 4.3 Reacción de Pechmann-Duisberg para la obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina

Es una reacción de condensación de un compuesto 1,3-dicarbonílico con compuestos fenólicos en presencia de un ácido de Lewis como catalizador. Es común en programas académicos de laboratorio, ya que muestra una serie de pasos simples como son: reacciones de hidroxilación, transesterificación y deshidratación, para unir un fenol y un compuesto 1,3-dicarbonílico para obtener como producto una cumarina.<sup>69</sup>

Puede emplearse como catalizador ácido, tricloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de fósforo, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido trifluoroacético, Amberlyst-15 o filtrol.<sup>29</sup>

Mediante esta reacción se puede obtener 7-hidroxi-4-metilcumarina mezclando resorcinol y acetoacetato de etilo en presencia de ácido sulfúrico concentrado o ácido clorhídrico concentrado.

Un método alternativo para obtener este compuesto consiste en hacer reaccionar resorcinol y acetoacetato de etilo en ausencia de disolventes utilizando como catalizador ácido p-toluensulfónico, reportándose rendimiento de hasta 98%.<sup>67</sup>



**Reacción 4.4 Reacción de Pechmann Duisberg  
para obtener 7-hidroxi-4-metilcumarina**

#### 4.4 Mecanismo de reacción

El acetoacetato de etilo tiene dos grupos carbonilo que pueden protonarse, lo cual causa que se lleven a cabo dos posibles vías de reacción.<sup>7</sup>

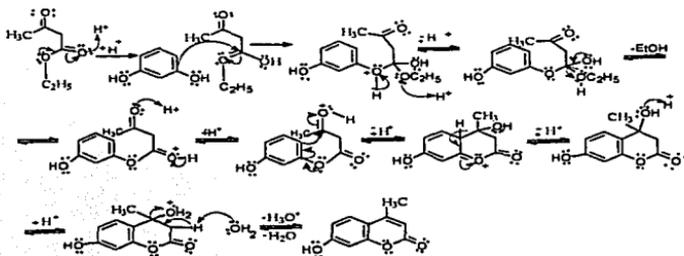
Las dos posibles vías de obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina son:

- a) Reacción de transesterificación
- b) Reacción de sustitución electrofílica aromática

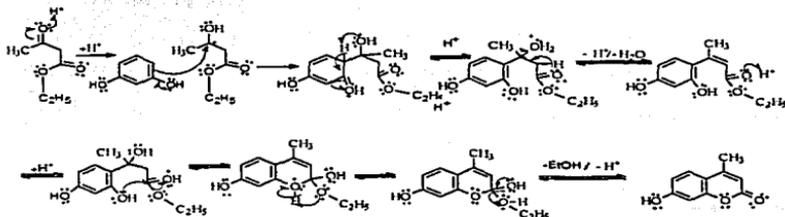
De acuerdo con los requerimientos energéticos la más favorable es la reacción de transesterificación.

### a) Mecanismo de transesterificación

Se lleva a cabo entre el intermediario protonado del acetoacetato de etilo y el resorcinol.



### b) Mecanismos de sustitución electrofílica aromática



## 5. Generalidades de los pirazoles

El pirazol es un compuesto heterocíclico de cinco miembros que guarda analogía con el pirrol, por sustitución de una de los grupos CH por nitrógeno en la posición dos.



Figura 5.1 Estructura del anillo de pirazol

El anillo de pirazol como otros heterociclos que contienen nitrógeno pueden presentar diferentes estructuras tautoméricas debido a la movilidad protónica que estos compuestos tienen, la cual es tan rápida que impide aislar dichas estructuras, así se presentan:<sup>17</sup>

- 3 formas tautoméricas en pirazoles no sustituidos
- 5 formas tautoméricas para pirazoles sustituidos en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno.



Figura 5.2 Formas tautoméricas del anillo de pirazol

Las formas 2 y 6 corresponden al isopirazol y las formas 3, 7 y 8 a la pirazoleína las cuales son menos estables que los pirazoles.

## 5.1 Propiedades y uso de los pirazoles

### *3-n-nonil pirazol*

El primer derivado de pirazol aislado de la naturaleza fue el 3-n-nonil pirazol, con actividad antimicrobiana, a partir de *Houttuynia cordata*, planta de la familia Piperaceae que crece en el Asia tropical.<sup>60</sup>

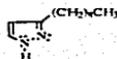


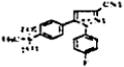
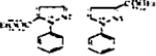
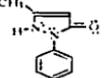
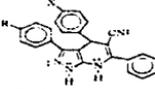
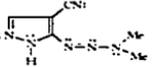
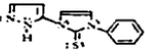
Figura 5.3 3-n-nonil pirazol

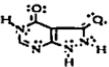
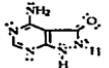
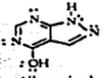
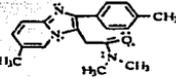
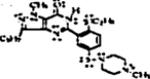
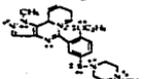
## Algunos pirazoles sintéticos

Los pirazoles juegan un papel importante entre una gran variedad de heterociclos de nitrógeno cuyos derivados N-sustituídos son muy utilizados como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, compuestos agroquímicos, herbicidas, fotoprotectores etcétera. (Tabla 2.8)

Tabla 5.1 Algunos pirazoles sintéticos

Nombre	Estructura	Descripción
Ácido 3-carboxamido-4-pirazolcarboxílico	<p>Ácido 3-carboxamido-4-pirazolcarboxílico</p>	El ácido 3-carboxamido-4-pirazolcarboxílico se ha utilizado como herbicida, ya que inhibe la fotosíntesis afectando el transporte de electrones en el fotosistema II y la asimilación de dióxido de carbono. <sup>72</sup>
Ácido 1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y ácido 1-aril-1H-pirazolacético	<p>Ácido 1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y ácido 1-aril-1H-pirazolacético</p>	Los ácidos 1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y 1-aril-1H-pirazolacético son compuestos que presentan propiedades analgésicas y antiinflamatorias respectivamente. <sup>66</sup>
Pirazolcarboxilato de etilo	<p>Pirazolcarboxilato de etilo</p>	El pirazolcarboxilato de etilo es un importante intermediario de compuestos agroquímicos, microbicidas, herbicidas, reguladores de crecimiento y protectores de plantas. <sup>66</sup>
Aminopirazolonas	<p>Aminopirazolona</p>	Las aminopirazolonas tienen actividad en procesos biológicos, por ejemplo el circulatorio inhibiendo la agregación de plaquetas y la hormona corticotropina, además es antagonista de la angiotensina II. <sup>66</sup>
Antrapirazoles	<p>Antrapirazol</p>	Los antrapirazoles son compuestos que han mostrado potente actividad antitumoral por lo que son muy empleados en el rastreo clínico. <sup>66</sup>
Flavazoles	<p>1H-pirazol[3,4-b]quinoxalina 3-(metilacetohidradin)-1-(p-nitrobenzen)pirazol</p>	Los flavazoles también llamados 1H-pirazol[3,4-b]quinoxalinas son un grupo de compuestos heterocíclicos utilizados en agricultura porque presentan alta actividad antibacteriana, antifúngica y citotóxica; además presentan efecto antiinflamatorio y diurético por ejemplo la pirazol[3,4-b]quinoxalina ha mostrado alta actividad antibacterial contra <i>Bacillus licheniformis</i> y <i>Cellulomonas sp.</i> <sup>66</sup>

Nombre	Estructura	Descripción
1-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)-fenilpirazol-3-carbonitrilo	 <p>1-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)fenilpirazol-3-carbonitrilo</p>	El 1-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)fenilpirazol-3-carbonitrilo es un compuesto desarrollado por Farmaceuticos Fujisawa Co. Ltd. tiene propiedades antiinflamatorias y no presenta los efectos que causan los de tipo esteroideal. <sup>48</sup>
1-Fenilpirazol-3(5)-etiléster	 <p>1-Fenilpirazol-3(5)-etiléster</p>	El 1-fenilpirazol-3(5)-etiléster y sus derivados son importantes intermediarios en la preparación de compuestos agroquímicos, microbiocidas, herbicidas y reguladores de crecimiento de plantas. <sup>49</sup>
Pirazolonas	 <p>1-Fenil-3-metil-5-pirazolona</p>	Las pirazolonas han alcanzado gran importancia en la medicina pero se encuentran poco en la naturaleza por lo que existe un gran interés en el desarrollo de procedimientos de síntesis de este grupo de heterociclos. La 1-fenil-3-metil-5-pirazolona o antipirina es un compuesto cristalino blanco que se ha utilizado en el tratamiento del reumatismo, mientras que la pirazolfm-3,5-diona se emplea como agente antiinflamatorio. <sup>50</sup>
Dihidropirazol[3,4-b]piridina	 <p>Dihidropirazol[3,4-b]piridina</p>	La dihidropirazol[3,4-b]piridina es un compuesto de gran interés en medicina porque presenta propiedades biológicas como antagonista de corticotropina, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés, la depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedades gastrointestinales, anorexia nerviosa, estrés hemorrágico, drogadicción y alcoholismo e infertilidad. Además ha mostrado actividad vasodilatadora. <sup>50,51</sup>
Triacenopirazoles	 <p>5-(3,3-Dietiltriaceno)pirazol-4-carbonitrilo</p>	Los triacenopirazoles son compuestos derivados del pirazol que muestran actividad contra Leucemia en ratones, con baja toxicidad. Un ejemplo es la 5-(3,3-dietiltriaceno)pirazol-4-carbonitrilo que inhibe el 50% del antígeno HIV1, por lo que muestra efecto moderado contra células infectadas con este virus. <sup>52</sup>
4-(Pirazol-5,1)-1,2,4-triazol-3-tiona	 <p>4-(Pirazol-5,1)-1,2,4-triazol-3-tiona</p>	La 4-(pirazol-5,1)-1,2,4-triazol-3-tiona es un compuesto que ha presentado potente actividad biológica y herbicida. <sup>53</sup>

Nombre	Estructura	Descripción
<p>Pirazol[3,4-d]- pirimidina</p>	 <p>Pirazol[3,4-d]pirimidin3,4-diona</p>  <p>Pirazol[3,4-d]pirimidin3-ona</p>	<p>Las pirazol[3,4-d]-pirimidinas son potentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa <i>in vitro</i> y antihipertensores orales <i>in vivo</i>, la 4-(n-propilamino)-pirazol[3,4-d]pirimidina se ha utilizado en estudios clínicos contra tumores y leucemia humana. Los derivados de la pirazol[3,4-d]pirimidina son inhibidores de tirosinlipasa y de los receptores de factores de crecimiento epidérmicos (EGF-R)PT-K. Algunos nucleosidos con anillo pirazol[3,4-d]pirimidina son agentes inmunoterapéuticos con actividad antitumoral y antiviral. Los compuestos pirazol[3,4-d]pirimidin-3,4-diona y pirazol [3,4-d]pirimidin-3-ona y derivados diacetilados de compuestos 3-metoxi-1-(β-D-ribufuranosil)pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona y 3,4-diona han presentado actividad antiviral <i>in vitro</i>, causando tensión en el virus de influenza, el rinovirus y el adenovirus.<sup>28</sup></p>
<p>Allopurinol</p>	 <p>Allopurinol</p>	<p>El Allopurinol es un medicamento que pertenece al grupo de la pirazol[3,4-d] pirimidinas utilizado en el tratamiento de hiperglucemia, gota y artritis; su eficiencia se atribuye a la inhibición de la xantoxidasa responsable de la conversión de la purina en ácido úrico.<sup>28</sup></p>
<p>Zolpidem</p>	 <p>Zolpidem</p>	<p>El Zolpidem es un medicamento del grupo de las pirazolpirimidinas, tiene propiedades hipnoticas con alta seguridad, por lo que se ha utilizado en el tratamiento del insomnio asociado con desordenes causados por la ansiedad.<sup>29</sup></p>
<p>Sildenafil</p>	 <p>Sildenafil 1 (Viagra)</p>  <p>Sildenafil2</p>	<p>Los medicamentos Sildenafil 1 y 2 en su estructura tienen el anillo de pirazol; de éstos, el compuesto 1 es conocido mundialmente como Viagra®, ambos inhiben la enzima fosfodiesterasa tipo 5 causante de la vasorelajación en el órgano sexual masculino y con ello la disfunción eréctil, elevan los niveles de cGMP y con ello la erección es inmediata.<sup>28</sup></p>

## 5.2 Métodos de obtención de Pirazoles

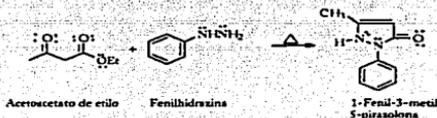
Los métodos de obtención de pirazoles se basan en la adición de una especie que contenga enlace nitrógeno-nitrógeno, principalmente hidrazina o sus derivados con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -acetilénico o  $\alpha,\beta$ -olefina que contenga un sustituyente alfa o beta fácilmente desplazable.<sup>23</sup>

Una ruta para obtener pirazoles N-sustituídos se da por la reacción de hidrazidas  $XCSNHNH_2$  ( $X=SR$  o  $NR_2$ ) con  $\alpha$ -haloacetos obteniéndose tiadiazinas como intermediarios, las cuales espontáneamente o con tratamiento ácido pierden el grupo sulfuro dando pirazoles con buen rendimiento.<sup>24</sup>

Cuando se hace reaccionar un compuesto dicarbonílico asimétrico con hidracina monosustituída o hidroxilamina se suele obtener una mezcla de productos isoméricos, lo cual representa una desventaja del método, a pesar de ello éste es muy utilizado.

## 5.3 Reacción de obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

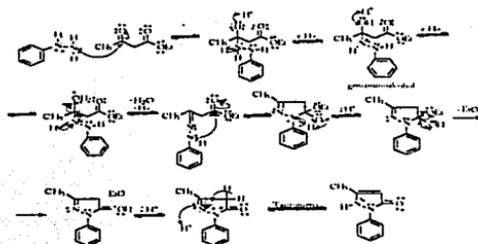
La síntesis estándar de pirazoles involucra la reacción de condensación y ciclización de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y sus derivados funcionales (éter, enol-éter, acetal, enamina, etcétera) con hidracinas sustituidas.<sup>49</sup>



Reacción 5.1 Reacción de obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

## 5.4 Mecanismo de reacción

La reacción de obtención de pirazoles a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos se efectúa mediante un intermediario de cetoxima o hidrazona que subsecuentemente experimenta la ciclización. En la molécula de acetoacetato de etilo se encuentran dos centros electrofílicos cuya reactividad es diferente, de éstos el más reactivo es el carbono del carbonilo de la cetona sobre el cual se inicia el ataque con la fenilhidrazina a través del átomo de nitrógeno básico.<sup>7</sup>



Reacción 5.2 Mecanismo de reacción para la obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

El equilibrio ceto-enol depende de la polaridad del disolvente utilizado. Cuando se utilizan disolventes próticos como el metanol se favorece la formación de la forma ceto del intermediario ya que éste forma fácilmente puentes de hidrógeno, mientras que el enol se estabiliza utilizando disolventes no polares o no próticos.

## 6. Generalidades de los benzimidazoles

El benzimidazol es un sistema fusionado de dos anillos uno benzénico y uno imidazol (anillo de cinco miembros que tiene dos átomos de nitrógeno y tres átomos de carbono con hibridación  $sp^2$ ) cuya estructura es la siguiente:



Figura 6.1 Estructura del anillo de benzimidazol

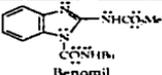
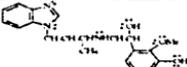
## 6.1 Propiedades y usos de algunos bencimidazoles

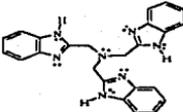
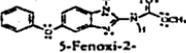
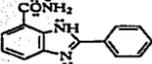
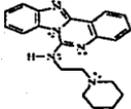
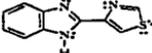
Los bencimidazoles son un grupo de compuestos con propiedades quimioterapéuticas, antifúngicos de gran interés veterinario; estos compuestos se relacionan con nitroimidazoles, metroindazol, mebendazol y mepazol, comúnmente se aplican en el tratamiento de infecciones parasitarias.<sup>69</sup>

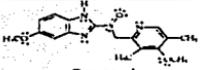
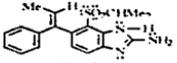
Los bencimidazoles tienen comportamiento antihelmíntico, actividad antifúngica contra levadura *Candida spp.*, *Trichophyton mentagrophytes* y hongos dermatófilos *Aspergillus Nige*, en concentraciones entre  $10^8$  y  $10^6$  molar se utiliza como fungostático ya que tiene efecto sobre la membrana citoplasmática del hongo, además presentan actividad antibacterial, por ejemplo, el dodecahidrobencimidazol[2,1-b]quinoxalina y el dodecahidrobencimidazol[2,1-b]benzo[h]quinoxalina actúan contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*.<sup>70</sup>

En 1953 se descubrió que el 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)bencimidazol, es parte integral de la estructura de la vitamina B<sub>12</sub>, de gran interés nutricional ya que la carencia de este nutrimento es un factor de anemia perniciosa.

Tabla 6.1 Aplicaciones de algunos bencimidazoles

Nombre	Estructura	Descripción
Benomil	 <p>Benomil</p>	El benomil presenta actividad funguicida. <sup>69</sup>
Imoxiterol	 <p>Imoxiterol</p>	El imoxiterol es un aceite viscoso muy utilizado farmacológicamente como bronco-dilatador. <sup>69</sup>

<p><b>Complejos de bencimidazol:</b>  <b>2,2-bis-(2-piridin)-</b>  <b>bencimidazol, 2,6-bis-(2-</b>  <b>piridin)-bencimidazol, 2,2-</b>  <b>bis-2-bencimidazolil-4,4'-</b>  <b>bipiridina, 2,6-bis-</b>  <b>bencimidazolil-piridina y</b>  <b>tris-bencimidazol-2-</b>  <b>metilamino</b></p>	 <p>Tris-(Bencimidazol-2-il- metilamina</p>	<p>Los complejos de bencimidazol: 2,2-bis-(2-piridin)-bencimidazol, 2,6-bis-(2-piridin)-bencimidazol, 2,2-bis-2-bencimidazolil-4,4'-bipiridina, 2,6-bis-bencimidazolil-piridina y tris-bencimidazol-2-metilamino, se han empleado como medicamentos ya que muestran significativa actividad antitumoral, anticáncer y anti HIV, porque interrumpen el ciclo reproductivo del virus Aiz.<sup>13</sup></p>
<p><b>Bencimidazol-carbamatos</b></p>	 <p>5-Fenoxi-2- bencimidazolcarbamato</p>	<p>Los bencimidazol-carbamatos se utilizan como antihelmínticos de alta eficiencia contra nemátodos intestinales de animales domésticos y de laboratorio, actúan contra <i>Gardia lamblia</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Trichonella spiralis</i>, <i>Tricomonus vaginalis</i> y <i>Criptococcus meningitis</i> ya que son capaces de inhibir la polimerización de la tubulina, proteína estructural de los flagelos de estos parásitos intestinales. Además se emplean en el tratamiento de criptococos y meningitis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>12,14</sup></p>
<p><b>2-Fenilbencimidazol-4-</b> <b>carboxamida</b></p>	 <p>2-Fenilbencimidazol-4- carboxamida</p>	<p>La 2-fenilbencimidazol-4-carboxamida se utiliza en quimio y radio terapia en el tratamiento de isquemia cerebral, del miocardio y renal, ya que inhibe la enzima que participa en la reparación de ADN.<sup>6</sup></p>
<p><b>Bencimidazol</b> <b>[1,2]-quinoxalina</b></p>	 <p>Bencimidazol[1,2]- quinoxalina</p>	<p>La bencimidazol [1,2]-quinoxalina es un potente compuesto anticancerígeno capaz de ligarse a la molécula de ADN.<sup>11</sup></p>
<p><b>Tiabendazol</b></p>	 <p>Tiabendazol</p>	<p>El tiabendazol es un bencimidazol utilizado como antihelmíntico.<sup>7</sup></p>

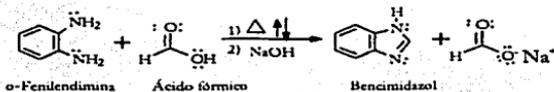
<p><i>Omepazol</i></p>	 <p>Omeprazol</p>	<p>El omeprazol es un medicamento que contiene 98% de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridin]-metil]sulfonyl]-1H-benzimidazol, tiene actividad antinuclear antagonista de la antihistamina H<sub>1</sub>, es muy utilizado ya que inhibe la secreción gástrica y subsecuente formación de úlceras, algunos estudios moleculares sugieren que este compuesto inhibe la enzima ATP<sub>2a</sub>.</p>
<p><i>Viradene</i></p>	 <p>Viradene</p>	<p>El viradene es un agente antiviral.<sup>3</sup></p>

## 6.2 Métodos de obtención de benzimidazoles

Los benzimidazoles son convencionalmente preparados mediante la construcción del anillo imidazol, los métodos más comunes de síntesis de estos sistemas implican reacciones de ciclización de materias primas comunes como son benceno 1,2-disustituido u o-fenilendiamina sometidos a calentamiento a reflujo.

## 6.3 Reacción de Ladenburg para la obtención de benzimidazol

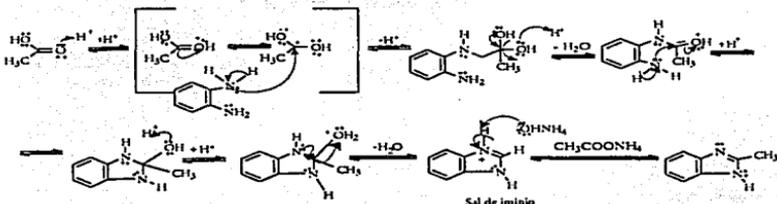
Se obtiene benzimidazol mediante la reacción de Ladenburg en la cual se hace reaccionar o-fenilendiamina y ácido fórmico al 90% o 98% con calentamiento a reflujo, la reacción se lleva a cabo vía el acil derivado que se cicliza debido al exceso de ácido.<sup>13</sup>



Reacción 6.1 Reacción de Ladenburg para obtener benzimidazol

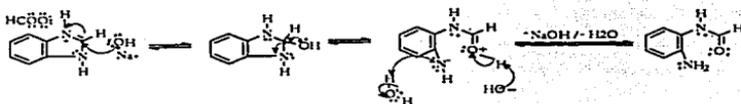
## 6.4 Mecanismo de reacción

En la reacción se establecen dos equilibrios ácido-base entre la base presente (o-fenilendiamina), el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el protón, para dar el intermediario correspondiente, siendo el carbocatión del ácido conjugado del carbonilo el más estable, éste puede actuar como centro electrofílico en presencia de la base para obtener la sal de iminio del bencimidazol, que debe someterse a neutralización hasta pH 8 con una base fuerte como es el hidróxido de sodio para obtener el bencimidazol.<sup>7</sup>



Reacción 6.2 Mecanismo de reacción de Ladenburg para obtener bencimidazol

Si la neutralización se realiza sin cuidado y se excede el pH se corre el riesgo de hacer reversible la precipitación, es decir, se solubiliza el producto causando la pérdida de éste disminuyendo el rendimiento de la reacción.



Reacción 6.3 Reacción de neutralización rebasando el pH

## 6.5 Reacción de Phillips para la obtención de 2-metilbencimidazol

Es posible obtener bencimidazoles sustituidos en posición 2 mediante la reacción de Phillips que se da entre el 1,2-diaminobenceno y ácidos carboxílicos o derivados de éstos calentando la mezcla de reacción en presencia de ácido clorhídrico. Debido a que en esta reacción se forman derivados sólidos con pf. característico, también se utiliza para la identificación de ácidos carboxílicos.<sup>43</sup>

En la reacción de Phillips los ácidos carboxílicos alifáticos con sustituyentes voluminosos no reaccionan o dan bajo rendimiento de producto, esta pobre reactividad se atribuye al efecto de obstrucción estérica y disminución de reactividad electrofílica del grupo carbonilo, pero se puede acelerar la reacción y aumentar el rendimiento (66% a 83%) si se lleva a cabo en presencia de disolventes polares y altas presiones, ya que el disolvente polar suprime el desplazamiento nucleofílico evitando la formación de una benzodiacepina.

En la síntesis de 2-arilbencimidazoles también se puede utilizar como catalizador ácido polifosfórico obteniéndose un rendimiento de producto de bueno a moderado sin requerir altas presiones de trabajo.

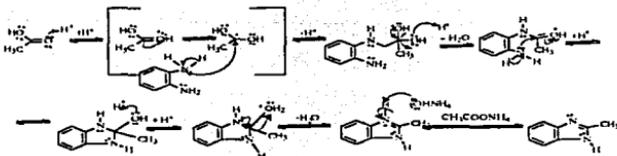


Reacción 6. 4 Reacción de Phillips para obtener 2-metilbencimidazol

## 6.6 Mecanismo de reacción

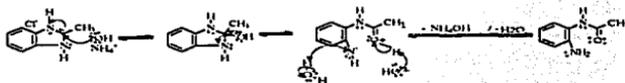
En la reacción se establecen dos equilibrios ácido-base entre la base presente (o-fenilendiamina), el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el protón, para dar el intermediario correspondiente siendo el carbocatión del ácido conjugado del carbonilo el más estable, éste puede actuar como centro electrofílico en presencia de la base para obtener la sal de iminio del 2-metilbencimidazol que debe someterse a neutralización

hasta pH 8 con una base fuerte como es el hidróxido de amonio o de sodio, para obtener el 2-metilbencimidazol.<sup>7</sup>



Reacción 6.5 Mecanismo de reacción de Phillips para obtener 2-metilbencimidazol

Si la neutralización no se realiza con cuidado y se excede el pH se corre el riesgo de hacer reversible la precipitación es decir, se solubiliza el producto causando la pérdida de éste y con ello la disminución del rendimiento de la reacción.



Reacción 6.6 Reacción de neutralización rebasando el pH

## 7. Generalidades de furfural

En 1832 el furfural o furan-2-carbaldehído fue obtenido por la acción del ácido sulfúrico y dióxido de manganeso en azúcar, pero en realidad este compuesto se conoció hasta 1860 cuando fue oxidado a ácido furoico con óxido de plata. En 1920 el furfural fue comercializado en gran cantidad gracias a su bajo precio, disponibilidad y su gran aplicación. Hoy en día el furfural es un compuesto muy valioso como material crudo ya que es el origen de muchos compuestos de interés industrial, por ejemplo, el alcohol furfuralico y el 2-metilfurano obtenidos mediante la reducción catalítica del furfural en presencia de níquel y cromato de cobre respectivamente, además es utilizado para la separación de aceites vegetales y en la industria del petróleo.<sup>2</sup>



Figura 7.1 Furfural

Industrialmente se emplea para refinar el disolvente utilizado en la elaboración del caucho o hule sintético y el nylon, en la fabricación de resinas para plásticos y revestimientos metálicos. También es un componente de los insecticidas, de los embalsamamientos y de los líquidos desinfectantes.

El furfural comúnmente es un líquido incoloro con pb. de 161.7°C con aroma pungente a almendras agrias. Es regularmente soluble en agua (8% a 20°C) y miscible con muchos disolventes orgánicos incluyendo hidrocarburos aromáticos, únicamente es soluble en hidrocarburos alifáticos saturados a temperatura ambiente y muestra un notable poder de extracción de hidrocarburos insaturados. Es más estable en reactivos ácidos que el furano debido a la acción electrónica del grupo carbonilo.

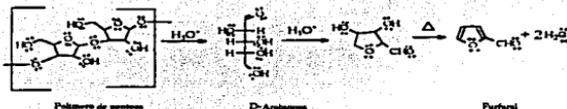
El anillo es más activo que el benzaldehído lo que causa que éste sea fácilmente nitrado, acetilado y alquilado.

Si el furfural es tratado con derivados de anilina se abre el anillo dando un derivado morado conocido como aldehído glutacónico que se utiliza en la tinción de algodón, lana y seda.<sup>22</sup>

## 7.1 Métodos de obtención del furfural

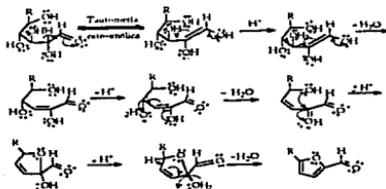
El furfural se obtiene comercialmente de la destilación del alquitrán de hulla y otros materiales naturales que contienen residuos de pentosanas por ejemplo salvado, cascarilla de arroz, cascarilla de avena, mazorca de maíz, etc., en ácido sulfúrico o clorhídrico diluidos, posterior neutralización y extracción con diclorometano.<sup>7</sup>

La reacción de obtención consiste en la hidrólisis del polisacárido a la pentosa, seguida de la ciclización.



Reacción 7. 1 Obtención de furfural

## 7.2 Mecanismo de reacción



Reacción 7.2 Mecanismo de deshidratación y ciclización de pentosa para formar furfural

## 8. Generalidades de nicotina

La nicotina recibe este nombre en honor de quien llevó el tabaco a Francia, Jean Nicot (1530-1600). Es un alcaloide altamente tóxico que puede extraerse de hojas de tabaco. Es un líquido incoloro, oleoso, de olor característico, se tñe de oscuro rápidamente al contacto con el aire, es soluble en agua y la mayoría de los disolventes orgánicos.<sup>22</sup> La estructura base de este alcaloide es la piridina.

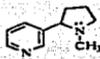


Figura 8.1 Nicotina

La nicotina se utiliza en agricultura como un insecticida y en química como fuente de ácido nicotínico, el cual se obtiene por oxidación de la nicotina.

En pequeñas dosis la nicotina es un estimulante nervioso, especialmente del sistema nervioso vegetativo, favoreciendo la liberación de adrenalina y de otras sustancias del organismo. En grandes dosis la nicotina paraliza el sistema nervioso autónomo impidiendo la transmisión de impulsos a través de los espacios localizados entre las células nerviosas contiguas conocidos como espacios sinápticos. Dosis altas de nicotina pueden producir convulsiones y muerte (50 mg).<sup>22</sup>

## • PARTE EXPERIMENTAL

### Obtención de 1,2,3,4-Tetrahidrocarbazol vía reacción de Fisher a nivel microescala

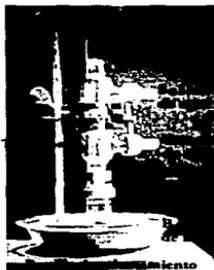
En un vial cónico de 3 mL se colocó una disolución de 0.167 mL (0.15 g, 1.53 mmoles) de ciclohexanona en 1 mL (17.46 mmoles) de ácido acético glacial, posteriormente se añadieron 0.145 mL (0.16 g, 1.48 mmoles) de fenilhidrazina recién destilada, la mezcla se calentó de 120° a 130°C durante 20 min haciendo uso de baño de arena (Ilustración 1), después se enfrió y filtró el sólido al vacío (Ilustración 2), lavándolo enseguida con agua fría (3 x 2 mL). Se recrystalizó el producto en 2 mL de metanol, se lavó con un poco de agua y se secó al vacío. Se obtuvieron cristales ligeramente grisáceos con *pf.* de 118° a 119°C y rendimiento de 0.2204 g a 0.2284 g (81.9 a 88.8%). Se realizó cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo/ etanol 2:1 mL y como revelador yodo. El *rf.* fue de 0.6904 y sin manchas que indicaran contaminación. IR (KBr):  $\nu_{max}$  3396.25 (NH), 3051.46 (insaturación anillo aromático), 2925.47, 2845.91 y 1470 (C=C insaturación), 1360 y 1241.91 (anillo aromático-NHR) y 737.36 (orto sustitución);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.7 MHz):  $\delta_{max}$  7.497 (1H, NH), 7.449 (1H, CH aromático), 7.2105 (1H, CH aromático), 7.09 (1H, CH aromático), 7.0475 (1H, CH aromático), 2.846 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.679 (2H,  $\text{CH}_2$ ) y 1.87 (4H, 2 $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.3 MHz):  $\delta_{max}$  135.573 (C aromático), 134.047 (C insaturación), 127.752 (C aromático), 120.901 (CH aromático), 119.024 (CH aromático), 117.672 (CH aromático), 110.065 (C insaturación), 110.315 (CH aromático), 23.242 (2 $\text{CH}_2$ ), 23.169 ( $\text{CH}_2$ ) y 20.873 ( $\text{CH}_2$ ).<sup>14</sup>

Durante esta síntesis se generaron dos residuos, el primero corresponde a las aguas de lavado del producto puro ( $\text{D}_1$ ) y el segundo a la mezcla hidroalcohólica producida durante la recrystalización ( $\text{D}_2$ ). De acuerdo con los resultados obtenidos la cantidad promedio de residuos generados en la síntesis fue de 8.83 mL para  $\text{D}_1$  y 10 mL para  $\text{D}_2$  con pH de 5 y 7 respectivamente.

### *Tratamiento de residuos:*

*D<sub>1</sub>*: Este residuo contiene un sólido que fue separado mediante filtración, las características de éste fueron: *pf.* de 115 °C y *rf.* de 0.69; la cantidad obtenida fue pequeña por lo que se quedó adherido al papel filtro y se destinó a incineración. El filtrado con pH de 5 se neutralizó con unas gotas de solución de hidróxido de sodio al 10% y enseguida se desechó al drenaje con suficiente agua.

*D<sub>2</sub>*: Este residuo contiene sólidos los cuales fueron separados mediante filtración al vacío y presentaron las mismas características que el sólido *D<sub>1</sub>*, por lo que se desechó de igual manera. El pH del filtrado es neutro por lo que se desechó directamente al drenaje con agua.



**Ilustración 1** Equipo microescala montado en posición de reflujo



**Ilustración 2** Filtración a vacío microescala

## Obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina mediante la reacción de Pechmann-Duisberg bajo condiciones libres de disolvente a nivel microescala

### a) Escala 5 mmolar

En un vial cónico de 5 mL se colocaron 0.5505 g (4.99 mmoles) de resorcinol, 0.6373 mL (0.624 g, 4.79 mmoles) de acetoacetato de etilo y 0.0475 g de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se calentó en baño de arena a 60°, 70° u 80° C durante 10 min con agitación magnética (Ilustración 3), al término de ese tiempo se adicionaron 5 mL de agua helada sin dejar de agitar. El sólido que se formó se separó mediante filtración al vacío y se lavaron los cristales con agua fría. Los cristales se recrystalizaron por par de disolventes etanol-agua, dejando secar al vacío (Tabla 1). Después se realizó la misma técnica calentando a 70° C durante 10, 15 o 20 min (Tabla 2).

**Tabla 1** Determinación de temperatura para la obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolventes

Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (min)	Peso de reactivos (mg)			Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Obs.
		Resorcinol Q.P.	Acetoacetato de etilo Q.P.	Ácido pTSAH			
60	10	550.5	650.7	47.5	8.37	183-184	Cristales finos color amarillo
70	10	551	651.3	48.0	74.68	183-184	Cristales finos color blanco
80	10	550.5	650.7	47.9	32.81	183-184	Cristales finos color amarillo

**Tabla 2** Determinación del tiempo para la obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolventes

Tiempo de reacción (min)	Temp. de reacción (°C)	Peso de reactivos (mg)			Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Obs.
		Resorcinol Q.P.	Acetoacetato de etilo Q.P.	Ácido pTSAH			
10	70	550.5	650.7	47.5	74.6873	183-184	Cristales finos color amarillo
15	70	551	651.3	48.0	29.96	183-184	Cristales finos color blanco
20	70	551	651.3	47.9	31.01	183-184	Cristales finos color amarillo

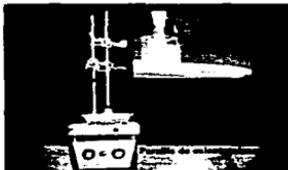


Ilustración 3 Equipo microescala para la síntesis de 7-hidroxi-4-metilcumarina

b) Escala 1.25 mmolar

En un vial cónico de 3 mL se colocaron 0.1376 g (1.25 mmoles) de resorcinol, 0.159 mL (0.1626g, 1.25 mmoles) de acetoacetato de etilo y 0.0118 g de ácido p-toluensulfónico, la mezcla se calentó a 70°C durante 10 min (Ilustración 3), después se enfrió y se precipitó el producto con 100  $\mu$ L de agua fría, el producto se filtró al vacío, lavando con agua helada (menos de 10 mL) y se recrystalizó en 2 mL de etanol y 100  $\mu$ L de agua helada. Se obtuvieron cristales en forma de agujas de color blanco con pf. de 186°C y rendimiento de 0.1152 g (52.32%). Se realizó cromatografía en capa fina comparativa, empleando como eluyente hexano/ acetato de etilo 1:1 y como revelador yodo. El rf. fue de 0.62 y sin manchas que indicaran contaminación. IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3498 (fenol), 3106.76 (OH), 2817.49 (C=O), 1670.15 y 1604.48 (trisustitución anillo aromático), 1452.14 y 1392.35 (CH<sub>3</sub>), 1276.64 y 1214 (fenol), 1135.87 y 1072.23 (C-O-C) y 844.67 (para sustitución); <sup>1</sup>HNMR (DMSO, 299.7 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  10.524 (1H, OH), 7.586 (1H, CH aromático), 6.797(1H, CH aromático), 6.685(1H, CH aromático), 6.110 (1H, CH insaturación), 2.347 (3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>CNMR (DMSO, 75.3 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  161.136 (C aromático), 160.261 (C=O), 154.813 (C aromático), 153.511 (C insaturación), 126.585 (CH aromático), 112.833 (C aromático), 111.995 (CH aromático), 110.223 (CH insaturación), 102.151 (CH aromático), y 18.082 (CH<sub>3</sub>).<sup>1-14</sup>

Durante esta síntesis se generaron dos residuos, el primero corresponde a las aguas de lavado del producto crudo ( $D_1$ ) y el segundo a las aguas de lavado del producto puro ( $D_2$ ). De acuerdo con los resultados obtenidos la cantidad promedio de residuos generados en la síntesis fue de 10.33 mL para  $D_1$  y 9 mL. para  $D_2$ .

#### *Tratamiento de residuos:*

$D_1$  : Se filtró el sólido cuyas características fueron cristales finos de color blanco amarillento con pf. de 170 °C y rf. de 0.62, la cantidad obtenida fue pequeña quedando el producto pegado al papel filtro por lo que se destinó a incineración. El filtrado con pH de 4 se neutralizó con una gota de solución de hidróxido de sodio al 5% y enseguida se desechó al drenaje con suficiente agua.

$D_2$  : Se filtró el sólido cuyas características fueron polvos blancos con pf. de 160°C y rf. de 0.62 sin manchas que indicaran contaminación, se trató igual que el residuo anterior. El filtrado con pH de 6 a 7 se desechó al drenaje con agua abundante.

#### **Recristalización por par de disolventes para cantidad de producto menor a 100 mg en tubo Ependorf**

En un vial cónico de 3mL se disolvieron 0.23 g de producto usando 0.5 mL de etanol, la solución se transfirió a una Pipeta Pasteur filtro precalentada con ayuda de otra pipeta Pasteur y de ésta a su vez a un tubo Ependorf (previamente pesado), posteriormente se evaporó un poco de disolvente y se adicionaron 100  $\mu$ L de agua fría. Se dejó enfriar y se indujo la cristalización en baño de hielo, enseguida se centrifugó a 4500 rev/min durante 15 min, el líquido sobrenadante se eliminó con una pipeta Pasteur y enseguida, mediante evaporación en estufa a 70°C, se obtuvo un producto blanco con pf. de 187°C, con rendimientos que variaron de 35.13 a 45.68%.

## Obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona a nivel microescala

En un vial cónico de 5 mL se colocaron 0.311 mL (0.32 g, 2.45 mmoles) de acetoacetato de etilo y 0.245 mL (0.269 g, 2.48 mmoles) de fenilhidrazina pura, la mezcla se calentó a 110°C durante 1hr haciendo uso de baño de arena con agitación magnética constante (Ilustración 1). Terminado el tiempo de reacción la mezcla se colocó en un baño con hielo y se añadieron 2 mL de éter frío agitando con agitación magnética, el sólido se filtró al vacío lavándolo con 2 o 3 gotas de éter. El producto se recrystalizó por par de disolventes utilizando 3 mL de etanol y 5 gotas de agua helada y se secó al vacío. Se obtuvieron cristales blancos con pf. de 126° a 127°C, con rendimiento de 0.0474 g a 0.0821 g (11.00 a 19.1%). Se realizó cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo / etanol 2:1 y como revelador yodo. El rf. fue de 0.697 y con una pequeña mancha de la que el rf. fue 0.048. IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3024.41 (insaturación anillo aromático), 2925.97 (CH<sub>2</sub>), 1600 (CONH<sub>2</sub>), 140 y 1360 (CH<sub>2</sub>), 1360 (CH<sub>2</sub>-C=O) y 750 y 690 (mono sustitución anillo aromático); *Tautómero 1*: <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 299.7 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  7.867 (2H, 2CH aromático), 7.389 (2H, 2CH aromático), 7.175 (1H, CH aromático), 3.418 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.185 (3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.3 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  170.514 (C=N), 156.220 (C=O), 138.005 (C aromático), 128.772 (2CH aromático), 124.982 (2CH aromático), 118.828 (CH aromático), 77.424 (CH<sub>2</sub>) y 16.965 (CH<sub>3</sub>). *Tautómero 2*: <sup>1</sup>HNMR (DMSO, 299.7 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  7.796 (1H, NH), 7.715 (2H, 2CH aromático), 7.413 (2H, 2CH aromático), 7.224 (1H, CH aromático), 5.353 (1H, CH insaturación) y 2.113 (3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>CNMR (DMSO, 75.3 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  148.277 (C=O), 138.679 (C insaturación), 128.776 (C aromático), 124.924 (2CH aromático), 120.249 (2CH aromático), 117.949 (CH aromático), 88.732 (CH insaturación) y 13.932 (CH<sub>3</sub>)".

Durante esta síntesis se generaron dos residuos el primero corresponde a la fracción etérea del filtrado del producto crudo (D<sub>1</sub>) y el segundo a la fracción etanólica obtenida de la recrystalización (D<sub>2</sub>). De acuerdo con los resultados obtenidos la cantidad promedio de residuos generados en la síntesis fue de 2 mL para D<sub>1</sub> y 8.23 mL para D<sub>2</sub>, con pH de 7 y 6 respectivamente.

### *Tratamiento de residuos:*

*D<sub>1</sub>* : Líquido color naranja con sólido del mismo color. El líquido se evaporó fácilmente a temperatura ambiente quedando el sólido en el recipiente el cual fue recristalizado por par de disolventes etanol / agua, con pf. de 122° a 125 °C se le realizó cromatografía en capa fina apareciendo dos manchas con rf. de 0.6097 y 0.0975 siendo una cantidad mínima se envió a incineración.

*D<sub>2</sub>* : Líquido incoloro con cristales color verde se separó mediante filtración a vacío, al sólido se le determinó pf. de 123° a 128 °C. se le realizó cromatografía en capa fina apareciendo dos manchas con rf. de 0.6097 y 0.0975; siendo una cantidad mínima se envió a incineración. El filtrado incoloro y neutro se desechó al drenaje con abundante agua.

### **Obtención de bencimidazol vía reacción de Ladenburg a nivel microescala**

En un vial cónico de 3 mL se colocaron 0.11g (1.018 mmoles) de o-fenilendiamina y 0.2787 mL (0.34 g; 7.39 mmoles) de ácido fórmico al 90%, se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 1 hr haciendo uso de baño de arena (Ilustración 1). después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente solución de hidróxido de sodio al 10% con agitación constante hasta precipitar el producto (pH 8) posteriormente se filtró el sólido al vacío lavando con agua helada (3 x 4mL). enseguida se recristalizó en 10 mL de agua y se secó al vacío. Se obtuvieron prismas color rosa pálido con pf. de 171° a 172°C y rendimiento de 0.0687 g a 0.0719 g (57.15 a 59.37%). Se realizó cromatografía en capa fina empleando como eluyente metanol/ acetato de etilo 2:1 mL y como revelador yodo. El rf. fue de 0.28 y sin manchas que indicaran contaminación. IR (KBr):  $\nu_{max}$  30.63.17 (anillo aromático), 2820 (NH- aromático), 1690 y 1650 (C=N), 1364.79 y 1273.61 (anillo aromático-NHR) y 747.25 (orto sustitución); <sup>1</sup>HNMR (DMSO, 299.7 MHz):  $\delta_{max}$  12.445 (1H, NH), 8.200 (1H, CH=N), 7.579 (2H, 2CH

aromático) y 7.178 (2H, 2CH aromático);  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO, 75.3 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  141.904 (CH=N), 121.670 (2C aromático), 40.060 (2CH aromático) y 38.666 (2CH aromático)<sup>114</sup>.

Durante esta síntesis se generaron dos residuos el primero corresponde a las aguas de lavado del producto crudo (D<sub>1</sub>) y el segundo a las aguas de lavado del producto puro (D<sub>2</sub>). De acuerdo con los resultados obtenidos la cantidad promedio de residuos generados en la síntesis fue de 8.33 mL para D<sub>1</sub> y 11 mL para D<sub>2</sub>.

#### *Tratamiento de residuos:*

D<sub>1</sub>: Líquido sin sólido presente de color amarillo claro con pH 8; se neutralizó con tres gotas de solución de ácido clorhídrico al 15 % y se desechó al drenaje con abundante agua.

D<sub>2</sub>: Líquido sin color y sin sólido presente con pH 7; se desechó al drenaje.

### **Obtención de 2-metilbencimidazol vía reacción de Phillips a nivel microescala**

En vial cónico de 3 mL se colocó una mezcla de 0.11 g (1.018 mmoles) de o-fenilendiamina, 0.276 mL (0.29 g, 4.83 mmoles) de ácido acético glacial y 1 mL de solución de ácido clorhídrico al 15%, la mezcla se calentó de 124° a 128°C durante 1 hr haciendo uso de baño de arena (Ilustración 1), después se enfrió y se alcalinizó gradualmente con hidróxido de amonio concentrado hasta observar la precipitación del producto (pH 8), enseguida se filtró al vacío y se lavó el producto con agua helada (3 x 2 mL) y se recrystalizó en 10 mL de agua. Se obtuvieron cristales pequeños color crema con pf. de 177°C y rendimiento de 0.0425 a 0.0486 (31.45 a 35.97%). Se realizó cromatografía en capa fina empleando el mismo eluyente y revelador que para el bencimidazol, obteniendo un rf. de 0.5277. IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3058.5 (anillo aromático), 2960 y 2870 (CH<sub>2</sub>), 1960 (CH<sub>2</sub>-aromático), 1690 (C=N), 1449.6, 1384.2 y 1360 (CH<sub>2</sub>), 1268.9, 1250 (anillo aromático-NHR) y 733.8 (orto sustitución);  $^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ), 299.7

MHz):  $\delta_{\text{max}}$  7.4975 (2H, 2CH aromático), 7.186 (2H, 2CH aromático) y 2.545 (3H, CH<sub>3</sub>);  
<sup>13</sup>CNMR (DMSO, 75.3 MHz):  $\delta_{\text{max}}$  151.319 (C=N), 138.037 (2C aromático), 121.88 (2CH aromático), 114.055 (2CH aromático) y 13.995 (CH<sub>3</sub>)<sup>114</sup>.

Durante esta síntesis se generaron dos residuos: uno que corresponde a las aguas de lavado del producto crudo (D<sub>1</sub>) y otro a las aguas de lavado del producto puro (D<sub>2</sub>). De acuerdo con los resultados obtenidos la cantidad promedio de residuos generados en la síntesis fue de 6.63 mL para D<sub>1</sub> y 8.33 mL para D<sub>2</sub> con pH de 7 y 6 respectivamente.

#### *Tratamiento de residuos:*

*D<sub>1</sub>* : Líquido color ámbar oscuro con una pequeña cantidad de sólido se separó mediante filtración al vacío, al sólido se le realizó cromatografía en capa fina comparativa dando un R<sub>f</sub> de 0.6, al filtrado se le decoloró con carbón activado y desecho al drenaje. El carbón activado junto con el sólido obtenido se envió a incineración.

*D<sub>2</sub>* : Líquido color ámbar claro con sólido abundante en el fondo del frasco; se sometió a filtración determinando pf. de 174°C, se recrystalizó, logrando recuperar 0.1050 g; al filtrado se le determinó pH, se neutralizó, decoloró con carbón activado y finalmente se desecho al drenaje.

#### **Técnica de obtención de furfural**

En un frasco de boca ancha se colocaron 7.5 gramos de olote molido, se adicionaron 40 mL de ácido clorhídrico al 15% dejando macerar durante 24 hrs, al término de este periodo se sometió la mezcla a destilación calentando a ebullición suave con ayuda de mechero adicionando 10 mL más de ácido clorhídrico. Se colectaron 23 mL del destilado, el cual se neutralizó con carbonato de sodio sólido, se saturó con cloruro de sodio, posteriormente se aisló por extracción líquido-líquido con diclorometano (3 x 25 mL), enseguida se secó el extracto orgánico con sulfato de sodio anhidro, se transfirió por filtración a un matraz, se destiló el diclorometano calentando con baño María hasta que en el matraz quedó un residuo aceitoso de color ligeramente

amarillo y olor característico cuyo peso fue de 0.378 g (1.536 %). Con este residuo se efectuaron las siguientes pruebas de identificación:

*a) Formación de 2,4-dinitrofenilhidrazona del furfural*

En un tubo de ensayo tamaño microescala (1 x 7 cm) se colocaron 0.25 mL de solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina y dos gotas del residuo aceitoso observándose la formación de un sólido color naranja.

*b) Prueba de Tollens*

En un tubo de ensayo se preparó el reactivo de Tollens colocando dos gotas de nitrato de plata al 10%, una gota de hidróxido de sodio al 5%, se agregó hidróxido de amonio al 5 % gota a gota, agitando constantemente hasta disolver el sólido formado, de éste reactivo se tomaron 0.25 mL colocándolos en un tubo de ensayo tamaño microescala y se añadieron dos gotas del residuo aceitoso, mezclando homogéneamente y calentando en baño María observándose un espejo de plata en las paredes del tubo.

*c) Prueba con acetato de anilina*

Se impregnó una tira de papel filtro con acetato de anilina, se añadieron dos gotas del residuo aceitoso observándose un color rojo intenso en el papel filtro.

### **Técnica experimental de extracción de nicotina**

En un vaso de precipitados de 400 mL se colocaron 8.5 g de tabaco molido y 100 mL de hidróxido de sodio al 5%, se agitó la mezcla con una varilla de vidrio durante 15 min, después se filtró al vacío utilizando el embudo Büchner con una capa de fibra de vidrio y se lavó el residuo ahí mismo con 30 mL de agua.

El filtrado se transfirió a un embudo de separación extrayendo la fase acuosa con éter etílico (3 x 25mL.), se desechó la fase acuosa y se eliminó el disolvente del extracto etéreo con ayuda del Rotavapor quedando en un vaso de precipitados de 10 mL 0.0107 g

de nicotina como base libre (10.5%)\*, a la que se añadieron 1 mL de agua y 1 mL de metanol, se mezclaron homogéneamente y se filtraron, el filtrado se transfirió a un vial cónico de 3 mL, se añadió 1 mL de solución saturada de ácido pícrico en metanol, apareciendo un precipitado de color amarillo (dipicrato de nicotina) el cual se purificó por par de disolventes etanol agua, obteniéndose 0.2567 g.

---

\* Con base en lo reportado por Giral "a partir de 1000 g de tabaco se obtienen 12 g de nicotina".

## Análisis comparativo de costo de las Prácticas del curso experimental de Química Orgánica Heterocíclica y de las experiencias propuestas a nivel microescala

Para conocer el ahorro que las técnicas a nivel microescala aportan, se realizó el análisis comparativo del costo de éstas y el costo de las mismas a nivel semi microescala. Estableciendo que en esta comparación no se ha tomado en cuenta el gasto de energía eléctrica, gas, agua vacfo, etc.

El presente análisis se realizó considerando el cambio de moneda en el primer semestre del año 2003 considerando como equivalente de un dólar \$12.00 doce pesos 00/100 M.N.

Comparación de costos en la obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

**Tabla 1 Costo de reactivos síntesis de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol por alumno**

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Semi microescala		Microescala		Ahorro (\$)
			Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	
Fenilhidrazina Q.P.	500 g	348.00	1.5ml. (1.6 g)	1.11	0.115 ml. (0.16 g)	0.11	1
Ciclohexanona	17000 mL	1284.0	1.6 mL (1.5 g)	0.12	0.167 mL (0.15 g)	0.01	0.11
Metanol Q.P.	18000 mL	1165.2	30 mL	1.94	2 mL	0.13	1.81
Ácido acético glacial	500 mL	358.80	10 mL	7.18	1 mL	0.72	6.46
<b>Total</b>				<b>10.35</b>		<b>0.97</b>	<b>9.38</b>

Con la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a nivel microescala se obtiene un ahorro del \$9.38 (nueve pesos <sup>100</sup> M.N.) en costo de reactivos por alumno con respecto a la técnica experimental a nivel semi microescala.

Comparación de costos en la obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina

Tabla 2 Costo de reactivos síntesis de 7-hidroxi-4-metilcumarina por alumno

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Semi microescala		Microescala		Ahorro (\$)
			Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	
Resorcinol Q.P.	100 g	298.8	1.1 g	1.27	0.1376 g	0.41	2.86
Acetoacetato de etilo Q.P.	100 g	204.00	1.273 mL 1.3 g	2.63	0.159 mL 0.1626 g	0.33	2.3
Ácido paratoluensulfónico Q.P.	500 g	396.00	0.095g	0.075	0.0188 g	0.02	0.055
Etanol 96°	19000mL	236.4	100mL	1.244	2 mL	0.03	1.214
Agua helada			100mL		10 mL		
Total				7.22		0.79	6.43

Con la síntesis a nivel microescala de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolventes se obtiene un ahorro del \$6.43 (seis pesos <sup>43/100</sup> M.N.) en costo de reactivos por alumno con respecto a la técnica experimental a nivel semi microescala.

Comparación de costos en la obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

Tabla 3 Costo de reactivos síntesis de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona por alumno

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Semi microescala		Microescala		Ahorro (\$)
			Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	
Acetoacetato de etilo Q.P.	100 g	204.20	3.1mL (3.2 g)	6.53	0.311 mL 0.32 g	0.65	5.88
Fenilhidrazina Q.P.	500 g	348.00	2.4 mL (2.7 g)	1.88	0.245 mL (0.269 g)	0.19	1.69
Éter etílico Q.P.	3000 mL	1605.60	50 mL	26.76	2.5 mL	1.34	25.42
Etanol 96°	19000mL	236.4	50 mL	0.62	3 mL	0.03	0.59
Total				35.79		2.21	33.58

Con la síntesis de 1-fenil-3-metilpirazolín-5-ona a nivel microescala se obtiene un ahorro del \$33.58 (treinta y tres pesos <sup>30/100</sup> M.N.) en costo de reactivos por alumno con respecto a la técnica experimental a nivel semi microescala.

Comparación de costo en la obtención de bencimidazol

**Tabla 4 Costo de reactivos síntesis de bencimidazol por alumno.**

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Semi microescala		Microescala		Ahorro (\$)
			Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	
o-fenilendiamina Q.P.	100 g	188.40	1.1 g	2.07	0.11 g	0.21	1.86
Acido fórmico 90%	100 mL	188.40	2.8 mL (3.4 g)	5.28	0.278 mL (0.34g)	0.52	4.76
Hidrosulfo de sodio 10%	1000 mL	20.11	25 mL	0.50	0.6379 mL	0.01	0.49
Agua			55 mL		25 mL		
<b>Total</b>				<b>7.85</b>		<b>0.74</b>	<b>7.11</b>

Con la síntesis de Bencimidazol a nivel microescala se obtiene un ahorro del \$7.11 (siete pesos <sup>11/100</sup> M.N.) en costo de reactivos por alumno con respecto a la técnica experimental a nivel semi microescala.

## Costo de obtención de 2-metilbencimidazol

**Tabla 5 Costo de reactivos síntesis de 2-metilbencimidazol por alumno**

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Semi microescala		Microescala		Ahorro (\$)
			Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)	
o-fenilendiamina Q.P.	100 g	188.40	1.1 g	2.07	0.11	0.21	1.86
Acido acético conc.	500 mL	358.8	2.8 mL (2.9 g)	2.01	0.29 g (0.27 mL)	0.19	1.82
Acido clorhídrico 15%	100 mL	4.4552	20 mL	0.89	1 mL	0.04	0.85
Hidróxido de amonio Q.P.	200 mL	363.6	5 mL	0.91	0.3584 mL	0.07	0.84
Agua			50 mL		16 mL	-	-
Total				5.88		0.51	5.37

Con la síntesis de Bencimidazol a nivel microescala se obtiene un ahorro de \$5.37 (cinco pesos <sup>27-100</sup> M.N.) en costo de reactivos por alumno con respecto a la técnica experimental a nivel semi microescala.

## Costo de obtención de furfural

**Tabla 6 Costo de reactivos obtención de furfural**

Reactivo	Cantidad comercial	Precio (\$)	Cantidad por alumno	Costo de reactivos por alumno (\$)
Oloté molido		-	7.5 g	-
Cloruro de sodio	2500 g	553.2	5 g	1.11
Carbonato de sodio	5000 g	27.156	2 g	0.02
Acido Clorhídrico 12%	100 mL	3.54	10 mL	1.12
Diclorometano	1000 mL	465.6	5 mL	34.92
Sulfato de sodio anhídrido	12000 mL	1909.2	1.0 g	0.16
2,4-Dinitrofenilhidracina	500 mL	1245.6	1 mL	0.002
Total				37.63

## Costo de obtención de nicotina

**Tabla 7 Costo de reactivos extracción de nicotina**

<i>Reactivo</i>	<i>Cantidad comercial</i>	<i>Precio(\$)</i>	<i>Cantidad por alumno</i>	<i>Costo de reactivos por alumno (\$)</i>
Tabaco molido	-		8.25 g	-
Hidróxido de sodio 5 <sup>00</sup>	1000 ml.	12.06	100 ml.	1.21
Eter etílico	3000 ml.	1605.6	75 ml.	40.14
Metanol	18000 ml.	1165.2	1 ml.	0.65
Acido pícrico	500 g.	1124.4	0.083 g.	0.19
Etanol 96 <sup>00</sup>	19000 ml.	1605.6	< 5 ml.	0.32
Total				43.46

El agua utilizada en un reflujo empleando refrigerante con camisa de agua generalmente se desecha al drenaje, de modo que ésta no se recupera causando un gran daño a la ecología. Para dar una referencia de cuanto agua puede ahorrarse empleado técnicas de laboratorio a nivel microescala se comparó la cantidad de agua utilizada durante un reflujo de una hora a nivel semi microescala que corresponde a 45 L, mientras que a nivel microescala se gastaron aproximadamente la tercera parte de ellos.

## ● ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la síntesis del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a nivel microescala revelan que se obtiene un producto de alta pureza, con rendimiento por arriba del reportado en la literatura.

Se reprodujo la técnica "síntesis de la 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolventes" utilizando los reactivos a una escala 5 mmolar, observando que las condiciones de reacción reportadas (60°C, 10 min)<sup>67</sup> no eran las adecuadas ya que la reacción no se completaba, lo cual se atribuyó a la temperatura o al tiempo de reacción. Se principió por determinar la temperatura de reacción correcta para lo cual se realizaron experiencias a tres distintas temperaturas (60°, 70° y 80 °C) manteniendo el tiempo constante (10 min), los resultados obtenidos permitieron confirmar que la temperatura de calentamiento óptima era de 70°C. Enseguida se realizaron pruebas para determinar el tiempo de calentamiento óptimo de la mezcla de reacción manteniendo la temperatura constante (70 °C), de acuerdo con los resultados obtenidos se pudo concluir que las condiciones óptimas de calentamiento y tiempo de reacción para obtener 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolvente eran de 70°C durante 10 min.

El escalamiento de la reacción se realizó en un rango de escala de reactivos de 5 mmolar (650 mg) hasta 1.25 mmolar (162.6 mg), de acuerdo con los resultados se concluye que la técnica para la síntesis de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, pudo escalarse hasta 1.25 mmoles obteniéndose un producto puro con un rendimiento que va de regular a bueno, debido a que durante las filtraciones se pierde producto afectando esto el rendimiento de la reacción, por lo que se recomienda realizar esta síntesis con precaución.

Al margen del método de síntesis de la 7-hidroxi-4-metilcumarina, se intentó probar una alternativa de purificación de producto obtenido en otras síntesis del mismo, empleando tubo Ependorf y centrifugación. Las características del producto obtenido con este laborioso método de purificación nos permitió afirmar que ésta es una técnica de

purificación recomendable cuando se obtengan cantidades muy pequeñas de producto o éste vaya a ser destinado a investigación.

En la reacción de obtención de la 1-fenil-3-metil-5-pirazolona a escala 2.45 mmolar se obtiene producto puro y rendimiento de reacción bajo, debido a que durante la precipitación y filtración con éter el producto se pierde si se excede de éter, por lo que se recomienda conveniente realizar esta síntesis en un programa de enseñanza a escala 4.9 mmolar (637.68 mg de acetoacetato de etilo) es decir en el límite de tamaño semi y microescala. Al realizar la espectroscopía del producto obtenido utilizando como disolvente cloroformo se observó la presencia de un tautómero que estructuralmente es menos estable que el tautómero observado cuando se utilizó como disolvente dimetilsulfóxido.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las reacciones de obtención de bencimidazol y 2-metilbencimidazol a nivel microescala, los productos se obtuvieron con alta pureza y rendimiento relativamente bajos, lo que permitió afirmar que estas síntesis pueden llevarse hasta esta escala de experimentación en un curso de laboratorio.

Como ejemplo de compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo, se consideró conveniente mantener la obtención de furfural a partir de materias primas naturales que generalmente son materiales de desecho como la cáscara de cacahuate, el olote, el aserrín etc., lo que hace a esta práctica económica e interesante, aumentando este interés al hacer que cada estudiante procese diferente materia prima, lo que permitirá realizar un estudio comparativo durante la discusión de resultados y determinar que material es el más recomendable para obtener mayores rendimientos.

El tema de piridinas se ejemplificó con la extracción de la nicotina de tabaco, la cual ha sido una práctica atractiva para los alumnos ya que además de mostrarles de manera objetiva la cantidad de nicotina que contiene una cajetilla de cigarros les crea conciencia del daño que causa el hábito de fumar.

Ambas prácticas se realizaron con materias primas a escala semi micro, pero la cantidad de los productos obtenidos fue pequeña por lo que las pruebas para confirmar su obtención se realizaron en escala micro considerándose conveniente introducirlas dentro del programa que se propone.

Una interrogante relacionada con la propuesta de implementar un Programa de Laboratorio a nivel microescala es: ¿Los alumnos tendrán la habilidad de manipular cantidades tan pequeñas de reactivos y productos? La respuesta es sí, cuando logren crear conciencia sobre los beneficios que se obtienen al utilizar pequeñas cantidades de compuestos químicos; para conseguirlo el estudiante deberá ser más cuidadoso y responsable durante el trabajo en el laboratorio ya que el uso del equipo de tamaño microescala requiere más cuidado que el manejo del equipo de tamaño estándar y tener en cuenta que el rendimiento que obtienen es menor debido a que utilizan cantidades muy pequeñas y que la pérdida de un cristal afecta significativamente el rendimiento de la reacción.

Para lograr que los alumnos logren dominar las técnicas a nivel microescala es conveniente hacer la transición gradual del laboratorio de tamaño estándar al laboratorio de escala micro utilizando técnicas a nivel microescala ligeramente diferentes a las estándar, dónde solo encuentren diferencias relacionadas con la cantidad de reactivos utilizados, la transferencia de calor, el tamaño y la manipulación del material, sin llegar al uso de material demasiado sofisticado. Por ello se considera recomendable desarrollar el presente Programa experimental de Química Orgánica Heterocíclica, el cual tiene como objetivo que el alumno, mediante procedimientos basados en los conceptos que aporta la *química verde* y el desarrollo experimental a nivel microescala, logre obtener compuestos que son de interés en la industria, además de que el desarrollo de estos conocimientos le permitan convertir los residuos peligrosos en menos peligrosos mediante el tratamiento de los mismos.

**Propuesta de Programa experimental de Laboratorio de Química Orgánica  
Heterocíclica a nivel microescala**

<i>Sem.</i>	<i>Horas</i>	<i>No. Práctica</i>	<i>Tema</i>	<i>Título de la práctica</i>
1	4	0	Seguridad en el laboratorio.	Reglas de seguridad e higiene en el laboratorio de Química Orgánica Heterocíclica.
2	8	0	Técnicas de laboratorio a nivel microescala.	Introducción al laboratorio a nivel microescala y tratamiento de residuos.
<i>Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo, sistemas fusionados</i>				
3	12	1	Formación de furanos.	Obtención de fúrfural a partir de materias primas naturales.
4	16	2	Formación de indoles. Síntesis de Fisher.	Obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a nivel microescala.
5	20			Primer examen parcial. Análisis y discusión de resultados de las prácticas 1 y 2. Discusión de las prácticas 3 y 4.
<i>Compuestos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo, sistemas fusionados</i>				
6	24	3	Formación de cumarinas. Reacción de Pechmann-Duisberg.	Obtención de 7-hidroxi-4-metilcumarina en ausencia de disolventes a nivel microescala.
7	28	4	Formación de piridinas.	Extracción de nicotina de tabaco.
8	32	0		Segundo examen parcial. Análisis y discusión de resultados de las prácticas 3 y 4. Discusión de las prácticas 5, 6 y 7.
<i>Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos sistemas fusionados</i>				
9	36	5	Formación de pirazoles.	Obtención de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona a nivel microescala.
10	40	6	Formación de bencimidazoles.	a) Obtención de bencimidazol a nivel microescala. b) Obtención de 2-metilbencimidazol a nivel microescala.
11	44	0		Tercer examen parcial. Análisis y discusión de resultados de las prácticas 5 y 6.
12	48	7	Taller bibliográfico.	Seminario y entrega del trabajo escrito.

## ● CONCLUSIONES

La síntesis de los compuestos heterocíclicos a nivel microescala mostraron los siguientes beneficios:

1. Reducción en tiempo de experimentación (no del tiempo de reacción), porque el equipo de vidrio de tamaño microescala utilizado tiene un sistema de juntas de rosquilla externas de fácil manipulación que permiten reducir el tiempo de ensamblaje.
2. Aumento de seguridad durante el trabajo de laboratorio por la reducción de la cantidad de reactivos tóxicos, inflamables y/o carcinogénicos utilizados.
3. Permite realizar un trabajo cuidadoso creando conciencia de que la pérdida de una pequeña cantidad de producto afecta significativamente la eficiencia de la práctica de laboratorio.
4. La cantidad de residuos generados en un laboratorio a nivel microescala es menor, debido a que la química a nivel microescala cumple con la base de la química verde, "usar menor cantidad de reactivos y condiciones suaves de reacción" así se reduce la cantidad de sustancias liberadas al medio ambiente.
5. Abatimiento del costo de prácticas de laboratorio y tratamiento de residuos por la reducción de la cantidad de reactivos, condiciones de reacción menos extremas, menor requerimiento de calor, energía eléctrica y agua.

## • APÉNDICE

### • Apéndice 1 Material y equipo utilizado

#### A1.1 Especificaciones de material

##### a) *Material de vidrio*

El material empleado para las diferentes síntesis de productos heterocíclicos contenidos en el presente trabajo está incluido en un estuche con las siguientes especificaciones: Deltaware Micro Kit (Mayo-MO-1) Cat No. 94305-99 H15494305995Q; de este equipo se utilizó principalmente:

- Vial cónico de 5 y 3 mL
- Refrigerante con chaqueta de agua
- Agitadores de vaina magnéticos
- Roscas de conexión externa

El material microescala no incluido en el estuche incluye:

- Matraz Kitasato de 25 mL
- Hirsh de porcelana de 10 mL
- Matraz Erlenmeyer de 10 mL
- Vasos de precipitados de 10 y 5 mL
- Probeta graduada de 5 mL
- Pipeta Pasteur
- Pipeta Pasteur filtro
- Pipetas graduadas de 1 mL
- Tubo de ensayo tamaño microescala (1x 7 cm)

##### b) *Papel para filtración*

El papel utilizado para realizar las filtraciones de muestras a escala de 100 mg es papel filtro de poro cerrado Wathman Qualitativo 1, el diámetro de los círculos utilizados para el

embudo Hirsh de porcelana de 10 mL es de 1.5 cm y el peso aproximado de cada círculo es  $0.02 \pm 0.005$  g.

### ***c) Placas de cromatografía en capa fina***

Las placas utilizadas para la cromatografía en capa fina fueron Placas TLC sílica gel 60 WF 254 S precubierta extra D.C. -Alufolien de la marca Merck.

## **11.2 Especificaciones del equipo.**

### ***a) Calentamiento y control de temperatura***

- Termómetros

Los termómetros de mercurio utilizados en la presente investigación tiene escala de -20 a 360 °C.

- Parrilla eléctrica con agitación magnética

Para realizar el calentamiento de la reacción se utilizó parrilla eléctrica con agitación magnética de la marca Cole Palmer modelo 4803-00, 115 V, 60 Hz, 4 Amp y baño de arena<sup>1</sup> contenido en un recipiente de vidrio Pyr-O-Rey (1/4 L).

### ***b) Balanza***

La precisión en el peso de reactivos y producto obtenido es indispensable cuando se trabaja síntesis en microescala ya que errores de hasta  $10^3$  g pueden afectar seriamente el balance estequiométrico y rendimiento de la reacción. La Balanza Analítica utilizada en el laboratorio es de la marca y modelo "Startorius B<sup>1000</sup>".

---

<sup>1</sup> DANA M.W. Microscale Organic Laboratory, p. 19-21.

### **c) Pipetas**

La pipeta automática empleada para las diferentes reacciones tiene un volumen de trabajo de 100  $\mu$ litros y es de la marca "Gylson".

La Pipeta Pasteur filtro se elaboró introduciendo un pequeño tapón de algodón dentro de la pipeta Pasteur con ayuda de un alambre delgado.

### **d) Centrifuga**

La centrífuga utilizada para la técnica de recristalización para muestras menores de 100 mg de marca Hamle modelo 7320 Labnet, la cual requiere el uso de tubos Ependorf de 2 mL.

### **e) Fisher Jones**

La determinación del punto de fusión del producto se realiza con el aparato de Fisher-Jones que cuenta con una plancha de calentamiento y termómetro de mercurio de -20 a 300 ° C; para calibrar este equipo se determinaron las velocidades de calentamiento de cinco sustancias químicamente puras utilizando la siguiente ecuación.<sup>7</sup>

**Ecuación A.1 Velocidad de calentamiento de Fisher Jones para una muestra**

$$\text{Velocidad de calentamiento} = \frac{\text{Punto de fusión conocido} \times 0.8}{3}$$

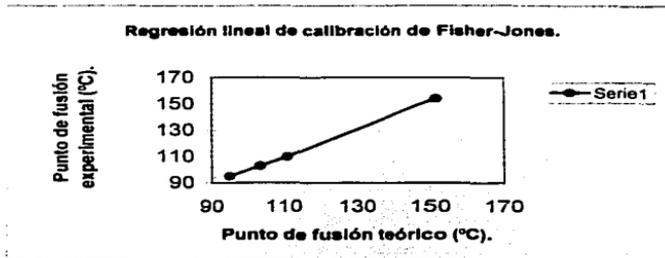
3

Se determinaron los puntos de fusión de cada una de las sustancias químicamente puras a la velocidad de calentamiento correspondiente, calculada con los puntos de fusión teóricos de las mismas trazando la gráfica de calibración (pf. experimental vs. pf. teórico) con la cual se interpolaran los puntos de fusión corregidos de los productos.

Tabla A1.1 Calibración de Fisher Jones

Sustancia	Velocidad de calentamiento de la resistencia	Punto de fusión teórico (°C)	Punto de fusión experimental (°C)	Punto de fusión corregido (°C)
Bencilo	25.33	95	95	95.73
Ortofenilendiamina	27.84	103-104	102-104	103.39
Ácido paratoluensulfónico	27.84	104.4	98	98
Resorcinol	29.6	110-112	110	110.11
Ácido benzoico	40	150-153	154	152.26

Regresión lineal de calibración de Fisher-Jones.



Gráfica A.1 Línea recta de calibración de Fisher Jones

Los resultados obtenidos en la regresión lineal mostraron que el aparato de Fisher-Jones estaba calibrado y que funcionó adecuadamente, ya que los puntos de fusión corregidos de las sustancias químicamente puras son similares a los encontrados en la literatura.

### f) Espectro Infrarrojo

Para caracterizar los productos de síntesis se emplea el Espectrómetro de marca "Nicolet" modelo "Impact 5120" que trabaja con el software "Basic FTIR", con resolución de  $4 \text{ cm}^{-1}$ , para calibrar este equipo se realiza el Background ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$  etc.) con pastilla de Bromuro de potasio comprimida en la pastilladora "Osyma" con 12 atm. de presión.

*g) Espectro Resonancia magnética nuclear*

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en un espectrómetro Varian Unity Inova empleando una frecuencia de 300 MHz utilizando tetrametilsilano como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$ , DMSO como disolvente.

• **Apéndice 2. Propiedades químicas, físicas y toxicológicas de reactivos**

Antes de trabajar experimentalmente se investigaron las propiedades físicas, químicas y toxicológicas de los reactivos empleados así como la pureza de éstos para evitar errores experimentales.

**Tabla A2. 1 Propiedades físicas y toxicológicas de reactivos para la obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol**

Reactivo	Fenilhidrazina	Ciclobutano	Misanol	Acido actico glacial
Fórmula molecular	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> (.O)	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> COOH
Peso molecular (g/mol)	108.14	98.15	32	60.05
Densidad (g/ml)	1.098	0.947	-	1.049
Punto de fusión (°C)	19.58	-17	-	16.20
Punto de ebullición (°C)	243.50	155	65	117
Descripción	Líquido color amarillo poco soluble en alcohol y éter.	Líquido aceitoso con aroma a pimienta.	Líquido incoloro volátil de olor agradable.	Líquido incoloro de olor pungente, soluble en agua.
Descripción de riesgos	Provoca náusea, vómito, afecta al hígado y causa problemas gastrointestinales, causa dermatitis.	Los vapores son peligrosos para las mucosas de la nariz. DL <sub>50</sub> oral en ratas 1.62 ml/Kg de peso corporal.	Efectos sobre el organismo similares al alcoholismo, ataca el nervio óptico produciendo ceguera.	Provoca corrosión de membranas, causa bronquitis, irritación de piel, ulceración y erosión de la córnea
Punto de ebullición experimental (°C)	210 a 226	-	-	-
Frente de referencia en ccf.	0.39*	0.65	-	-
Manchas de contaminación	No	No	-	-

**Tabla A2. 2 Propiedades físicas y toxicológicas de reactivos para la obtención de 7-hidroxi-4-metilumarina**

Reactivo	Resorcinol Q.P.	Acetoacetato de etilo	Acidoparacetamol sulfónico	Etanol 96°
Fórmula molecular	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> SO <sub>3</sub> H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O
Peso molecular (g/mol)	110.11	130.14	190.21	46.06
Densidad (g/ml)	-	1.021	-	0.78
Punto de fusión (°C)	109 a 111	-	140	114
Punto de ebullición (°C)	-	70	-	78.05

Reactivo	Resorcinol Q.P.	Acetoacetato de etilo	Acidoparato-sulfónico	Etanol 96°
Descripción	Cristales rosas de olor dulce.	Líquido incoloro de olor agradable.	Cristales blancos.	Líquido incoloro de olor característico inflamable.
Descripción de riesgos	Peligroso al ser ingerido, irrita ojos piel, muy tóxico en organismos acuáticos.	Irrita ojos, piel y sistema respiratorio.	Irrita de ojos, sistema respiratorio y piel.	Altamente inflamable.
Punto de fusión experimental (°C)	110	-	98	-
Frente de referencia en ccf.	0.40	0.53	0.56	-
Manchas de contaminación	No	No	No	-

**Tabla A2. 3 Propiedades físicas y toxicológicas de reactivos para la obtención de 1-fenil-3-metilpirazolin-5-ona**

Reactivo	Acetoacetato de etilo	Fenilhidrazina	Eter etílico	Etanol 96°
Fórmula molecular	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O
Peso molecular (g/mol)	130.14	108.14	74.12	46.06
Densidad (g/ml)	1.021	1.098	0.7366	0.78
Punto de fusión (°C)	180.8	19.58	123.3	114
Punto de ebullición (°C)	70	243.50	-11.5	78.05
Descripción	Líquido incoloro de olor agradable.	Líquido color amarillo pálido soluble en alcohol y éter.	Líquido muy volátil altamente inflamable de olor pungente.	Líquido incoloro de olor característico inflamable.
Descripción de riesgos	Irrita ojos, piel y sistema respiratorio.	Provoca náusea, vómito, afecta al hígado y causa problemas gastrointestinales, causa dermatitis.	Por sobre exposición convulsiones, dolor de cabeza, excitación, narcosis, náusea, vómito, irritación de ojos y sistema respiratorio.	Altamente inflamable.
Punto de ebullición experimental (°C)	-	210-226 °C	-	-
Frente de referencia en ccf.	0.53	0.39	-	-
Manchas de contaminación	No	No	-	-

**Tabla A2. 4 Propiedades físicas y toxicológicas de reactivos para la obtención de bencimidazol**

Reactivo	Orotofenilendiamina	Acido fórmico 90%	Hidróxido de sodio
Fórmula molecular	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	CHO <sub>2</sub>	NaOH
Peso molecular (g/mol)	108.14	46.02	40.40
Densidad (g/ml)	-	1.220	1.786
Punto de fusión (°C)	103-104	N	318.4

Reactivo	Orosfenilendiamina	Acido fórmico 90%	Hidruóxido de sodio
Punto de ebullición (°C)	-	100,5	1388
Descripción	Cristales de color amarillo soluble en agua.	Líquido incoloro de olor pungente.	Sólido blanco translúcido, soluble en agua.
Descripción de riesgos		Peligroso de toxicidad crónica, la absorción causa hematuria.	Muy corrosivo en animales y vegetales, provoca irritación nasal, neumonía, quemadura ojos y causa lesión temporal de cabello
Punto de fusión experimental (°C)	102-104	-	-
Frete de referencia en ccf.	0,64	-	-
Manchas de contaminación	No	-	-

**Tabla A2. 5 Propiedades físicas y toxicológicas de reactivos para la obtención de 2-metilbencimidazol**

Reactivo	Orosfenilendiamina	Acido acético conc.	Acido clorhídrico	Hidruóxido de amonio
Fórmula molecular	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N	CH <sub>3</sub> COOH	HCl	NH <sub>4</sub> OH
Peso molecular (g/mol)	108.14	60.05	36.46	35
Densidad (g/ml)	-	1.049	1.20	0.90
Punto de fusión (°C)	103-104	16.20	111.4	-
Punto de ebullición (°C)	-	117	-85	-
Descripción	Cristales de color amarillo soluble en agua.	Líquido incoloro de olor pungente, soluble en agua.	Líquido incoloro inflamable o gas.	Líquido incoloro de intenso olor pungente.
Descripción de riesgos		Provoca corrosión de membranas, causa bronquitis, irritación de piel, ulceración y erosión de la córnea.	Corrosivo, causa inflamación nasal, de garganta y laringe, provoca tos, quemadura ojos, causa dermatitis.	Causa irritación de piel y mucosas.
Punto de fusión experimental (°C)	102-104	-	-	-
Frete de referencia en ccf.	0,64	-	-	-
Manchas de contaminación	No	-	-	-

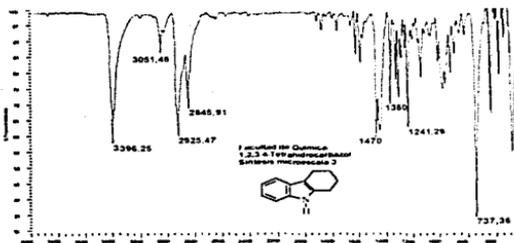
## • Apéndice 3 Espectroscopía

### a) 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

El compuesto tiene 171.24 g/mol y su fórmula molecular es  $C_{12}H_{13}N$

#### Infrarrojo

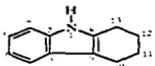
Grupo funcional	Bandas ( $cm^{-1}$ )
Amino	3396.25
Insaturación anillo aromático	3051.48
Metileno	2925.47 y 2845.91
Metileno	1470
Anillo aromático-amina sec.	1360 y 1241.29
Orto Sustitución	737.36



Espectro A. 1 Infrarrojo de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

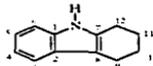
#### Espectros de Resonancia magnética nuclear

##### Protónica



No. de átomo*	Grupo	nH	Valor
1	NH	1	7.497
4	CH	1	7.449
5	CH	1	7.201
6	CH	1	7.09
7	CH	1	7.047
10	CH <sub>2</sub>	2	2.846
11	CH <sub>2</sub>	2	1.87
12	CH <sub>2</sub>	2	1.87
13	CH <sub>2</sub>	2	2.679

##### Carbono 13

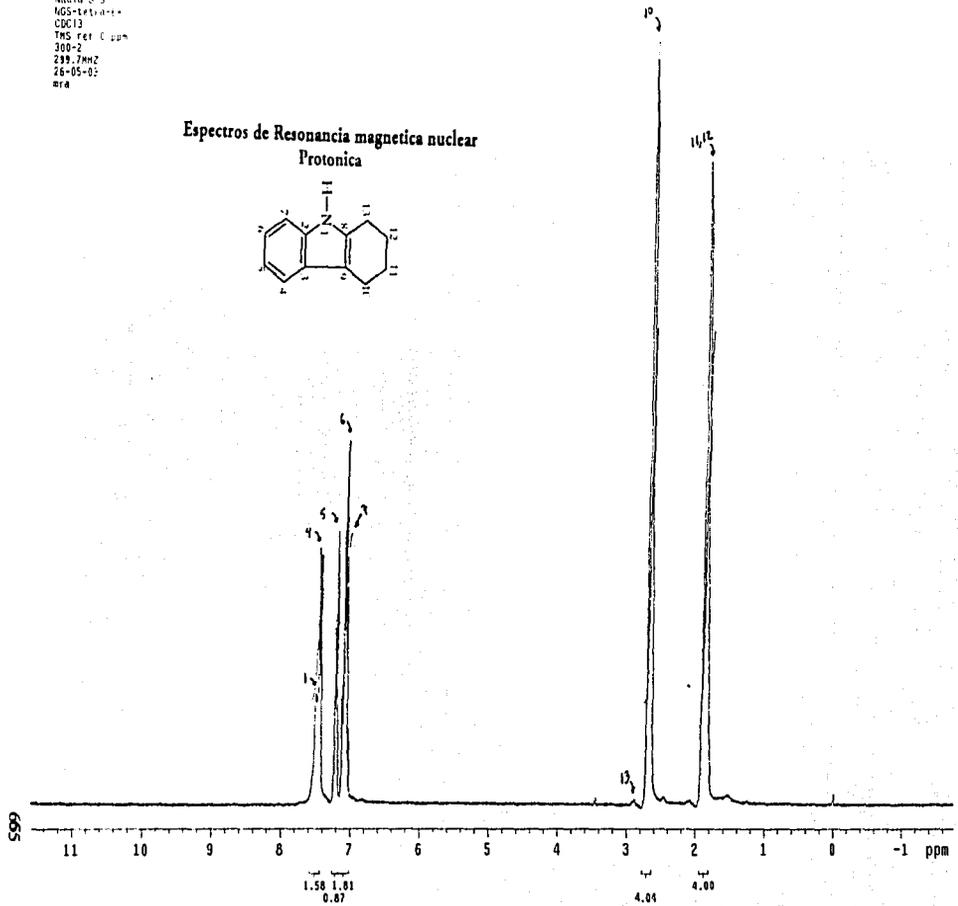
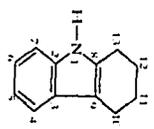


No. de átomo	Grupo	Valor experimental
1	C	135.573
2	C	127.752
3	CH	117.672
4	CH	119.024
5	CH	120.901
6	CH	110.315
7	C	134.047
8	C	110.065
9	CH <sub>2</sub>	23.169
10	CH <sub>2</sub>	23.242
11	CH <sub>2</sub>	23.242
12	CH <sub>2</sub>	20.873

\* La numeración y los desplazamientos fueron tomados de la Referencia 1

USAI  
Quilicura, Chile  
Medio C-3  
KOS-141-10-1  
CDCl<sub>3</sub>  
TMS ref. 0 ppm  
300-2  
239.7MHz  
26-05-82  
ma

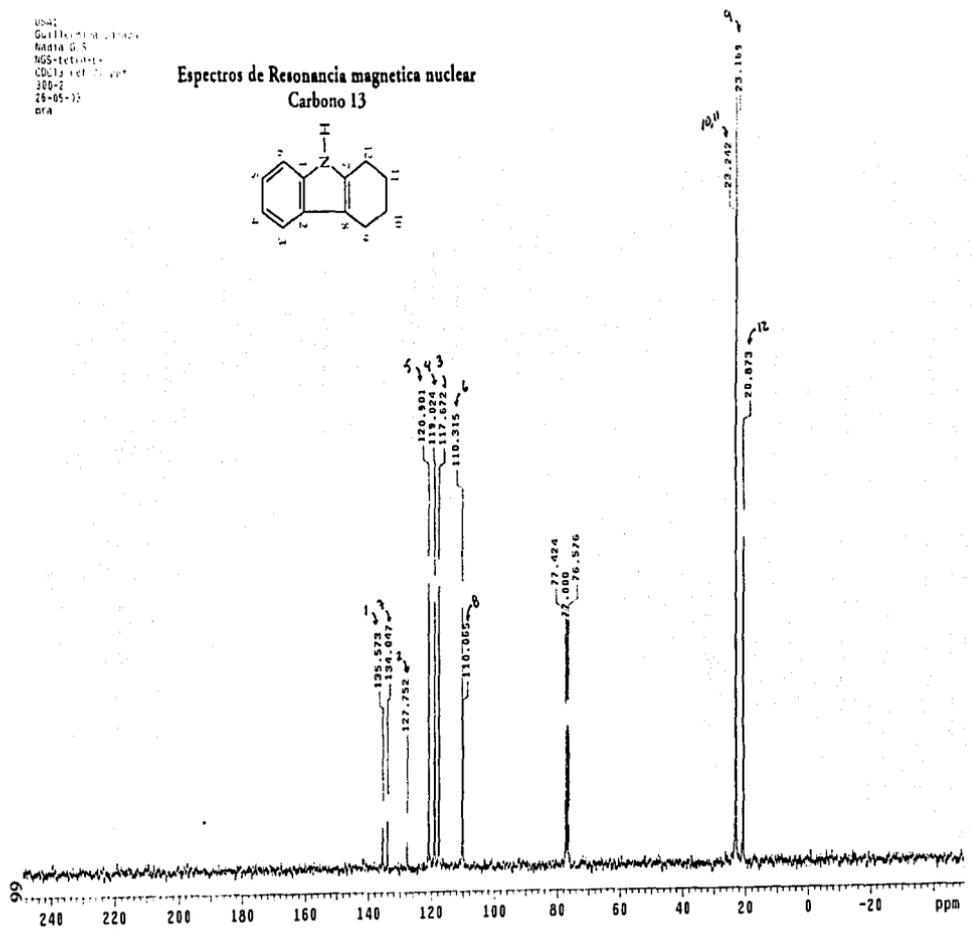
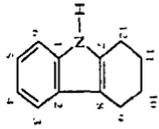
### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Protonica



Espectro A. 2 RMN protónica 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

US-41  
Guillermo J. J. J.  
Materia G. S.  
NGS-tetra-  
CDCl<sub>3</sub> vel. 100 MHz  
100-4  
28-05-73  
era

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Carbono 13



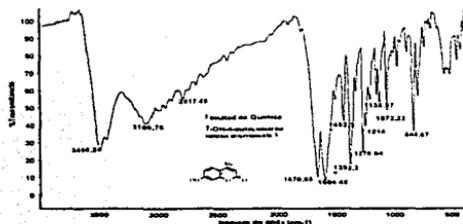
Espectro A. 3 RMN Carbono 13 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

## b) 7-hidroxi-4-metilcumarina

El compuesto tiene 176.17 g/mol y su formula molecular es  $C_{10}H_8O_2$

### Infrarrojo

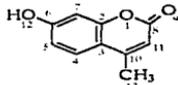
Grupo funcional	Bandas ( $cm^{-1}$ )
Fenol	3498
Hidroxilo	3106.76
Carbonilo	2817.49
Trisustitución y Sobrecorona anillo anillo aromático	1670.05 y 1604.48
Metilo	1452.14 y 1392.35
Fenol	1276.64 y 1214
Eter alifático	1135.87 y 1072.23
Para sustitución	844.67



Espectro A. 4 Infrarrojo de 7-hidroxi-4-metilcumarina

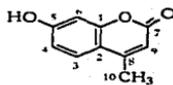
### Espectros de Resonancia magnética nuclear

#### Protónica



No. de átomo*	Grupo	nH	Valor
4	CH	1	7.586
5	CH	1	6.797
7	CH	1	6.685
11	CH	1	6.110
12	OH	1	10.52
13	CH <sub>3</sub>	3	2.347

#### Carbono 13

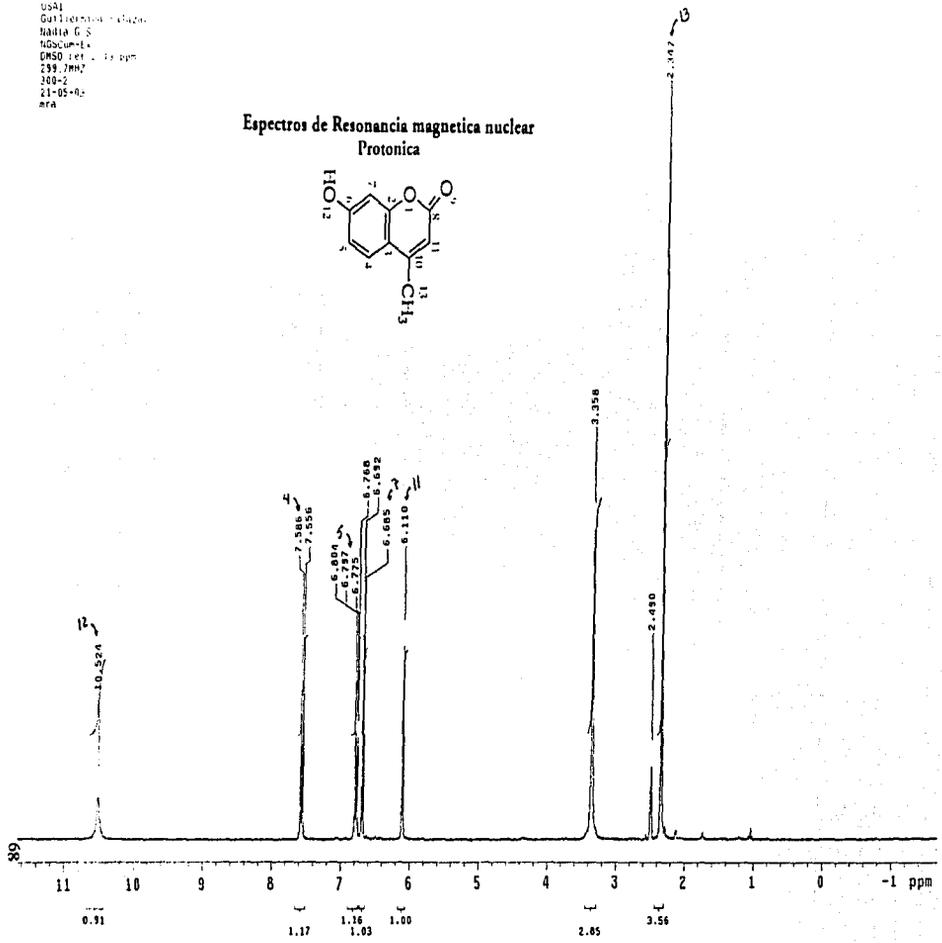
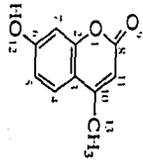


No. de átomo	Grupo	Valor experimental
1	C	154.813
2	C	112.833
3	CH	126.585
4	CH	111.995
5	C	161.136
6	CH	102.151
7	C	160.261
8	C	153.511
9	CH	110.223
10	CH <sub>3</sub>	18.082

\* La numeración y los desplazamientos fueron tomados de la Referencia 1

US41  
 Gutierrez, J. A.  
 Hahnle G. S.  
 HDQuim-E4  
 DMSO d6  
 299.7MHz  
 300-2  
 21-05-02  
 era

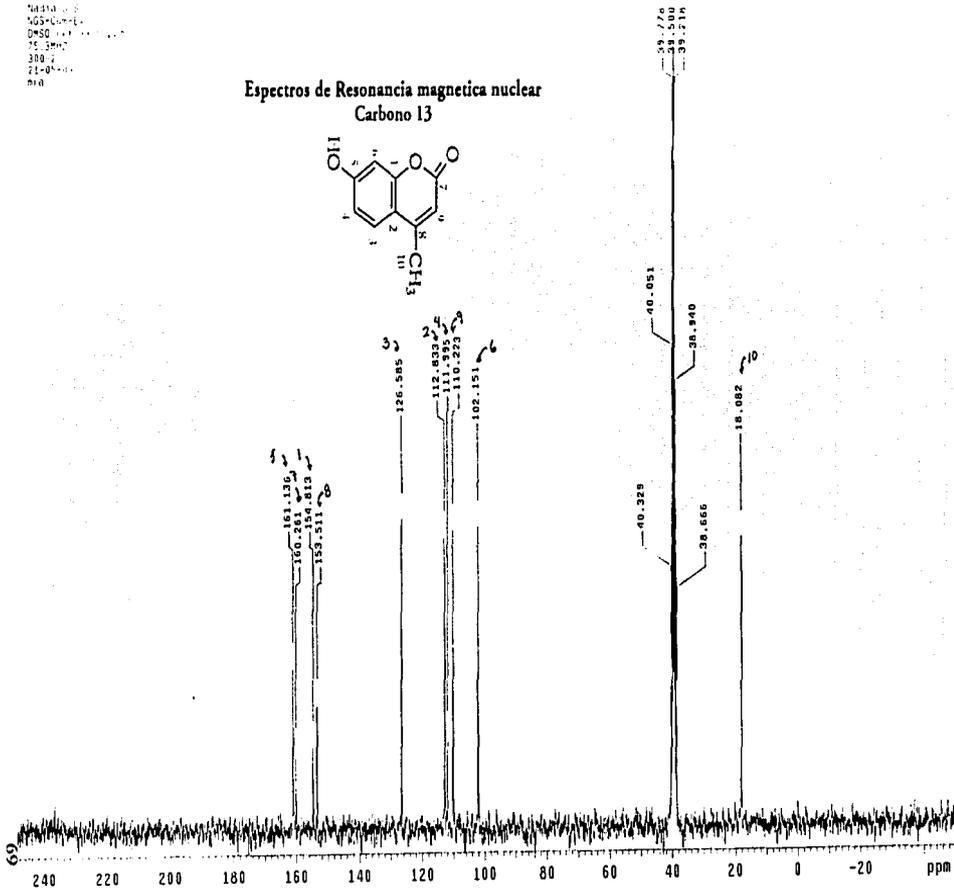
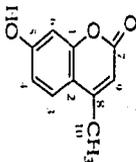
Espectros de Resonancia magnetica nuclear  
Protonica



Espectro A. 5 RMN Protónica 7-hidroxi-4-metilumarina

0001  
C01170  
708194  
403-Com-1  
DMSO  
16.1200  
300  
71-00-00  
000

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Carbono 13

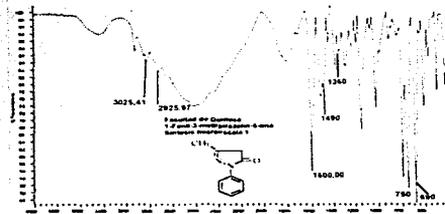


### c) 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

El compuesto tiene 174.2 g/mol y su formula molecular es  $C_{10}H_{10}N_2O$

#### Infrarrojo

Grupo funcional	Bandas (cm <sup>-1</sup> )
Insaturación anillo aromático	3024.41
Metilo	2925.97
Amida	1600
Metilo	1460 y 1360
Metilo-Carbonilo	1360
Mono Sustitución	750 y 690



Espectro A. 7 Infrarrojo de 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

#### Espectros de Resonancia magnética nuclear

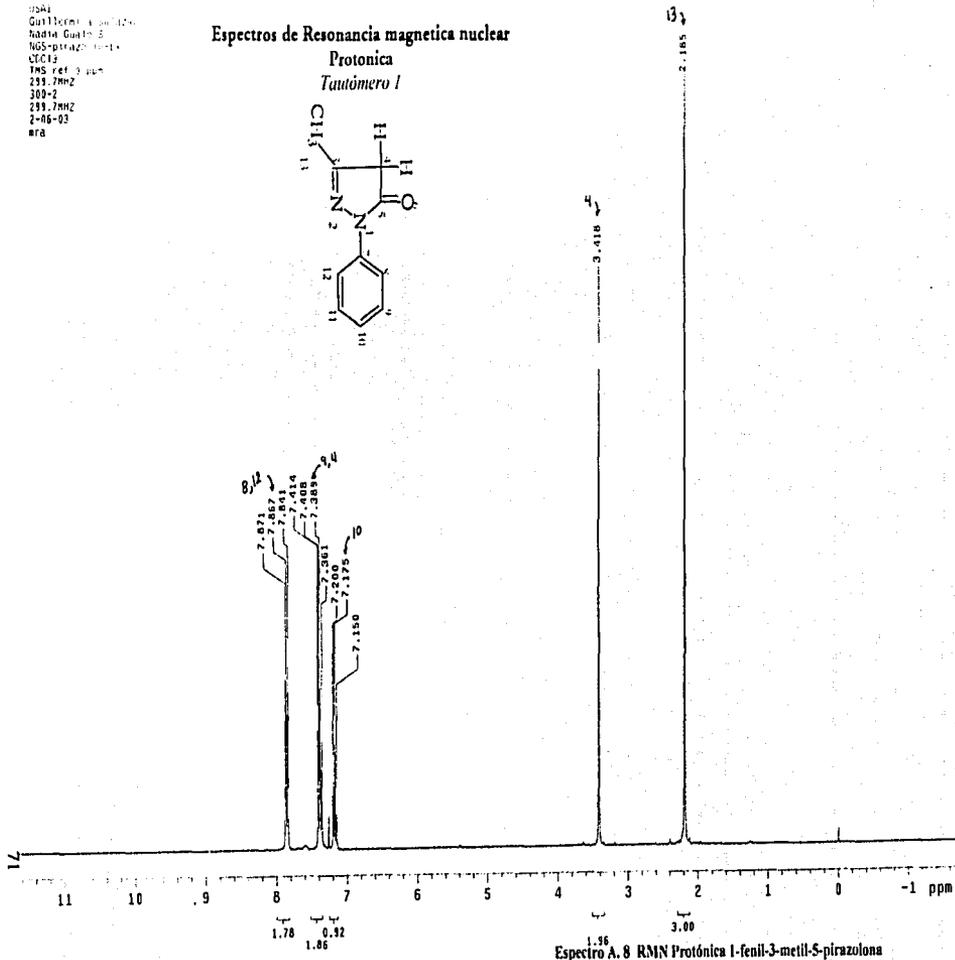
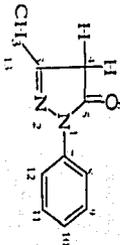
Protónica		Tautómero 1				Protónica		Tautómero 2			
		No. De átomo	Grupo	nH	Valor			No. De átomo	Grupo	nH	Valor
		4	CH <sub>3</sub>	2	3.418			1	NH	1	7.796
		8	CH	1	7.867			6	CH	1	5.353
		9	CH	1	7.389			8	CH	1	7.715
		10	CH	1	7.175			9	CH	1	7.413
		11	CH	1	7.389			10	CH	1	7.224
		12	CH	1	7.867			11	CH	1	7.413
		13	CH <sub>3</sub>	3	2.185			12	CH	1	7.715
								13	CH <sub>3</sub>	3	2.113
Carbono 13		No. De átomo	Grupo	Valor experimental		Carbono 13		No. De átomo	Grupo	Valor experimental	
		1	C	170.514			1	C	148.277		
		2	CH	77.424			2	C	138.679		
		3	C	156.220			3	CH	88.732		
		4	C	138.005			4	C	128.776		
		5	CH	128.772			5	CH	120.249		
		6	CH	124.982			6	CH	124.909		
		7	CH	118.828			7	CH	117.949		
		8	CH	124.982			8	CH	124.909		
		9	CH	128.772			9	CH	120.249		
		10	CH <sub>3</sub>	16.965			10	CH <sub>3</sub>	13.932		

1044  
Guillemot, J. (1974)  
Hadria, Guille  
NGS-pirazolone  
C6C14  
IMS ref 3014  
291.7MHZ  
300-2  
291.7MHZ  
2-06-03  
nra

# Espectros de Resonancia magnetica nuclear

## Protónica

### Tautómero 1



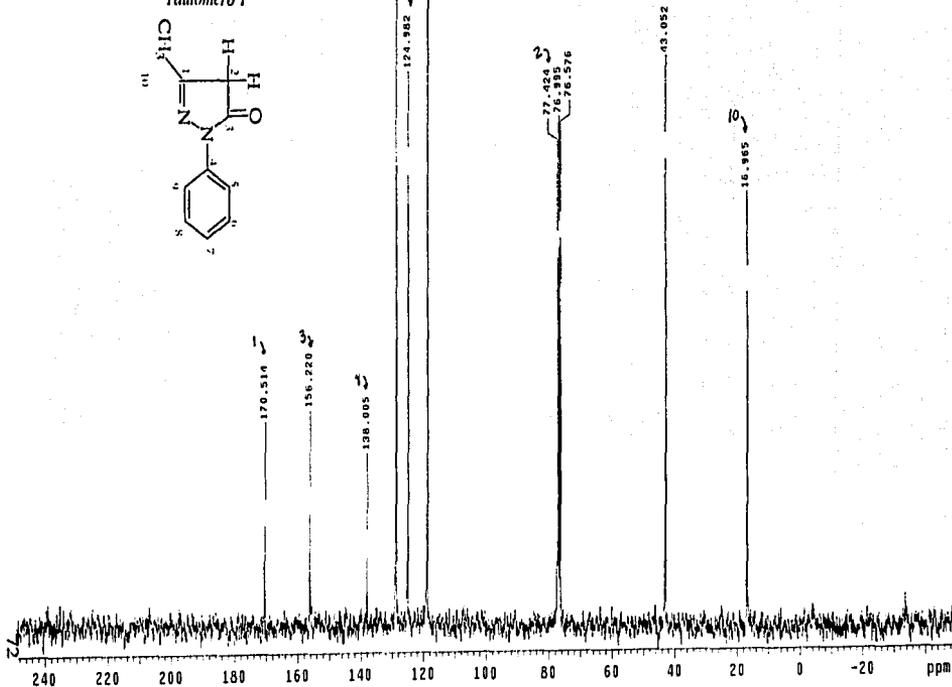
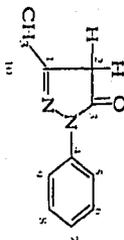
Espectro A. 8 RMN Protónica 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

USA1  
Guillermo J. J. J.  
Madriz Guato 4  
NDS-pirazolone-Lv  
C0013 ref. 77 ppm  
75.3MHz  
13-C  
390-S  
02-06-03  
wra

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear

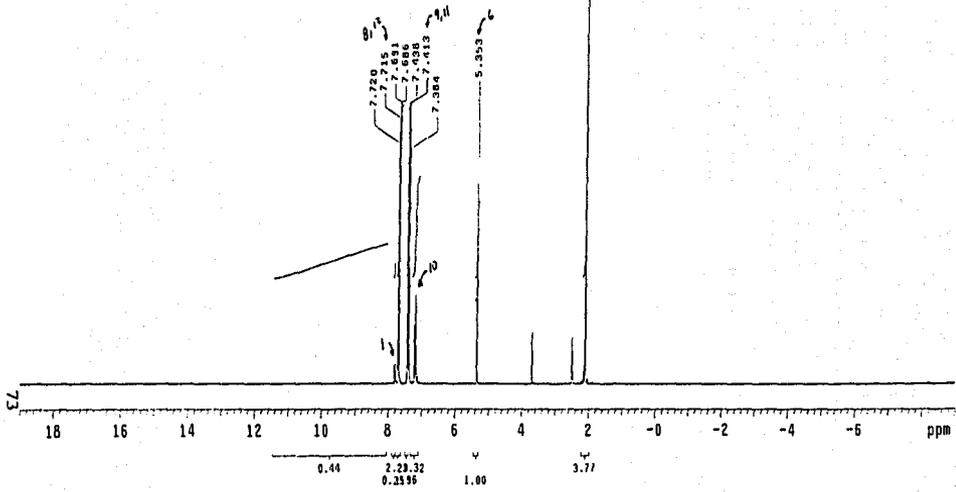
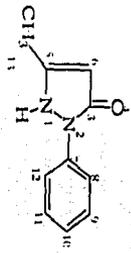
Carbono 13

Tautómero I



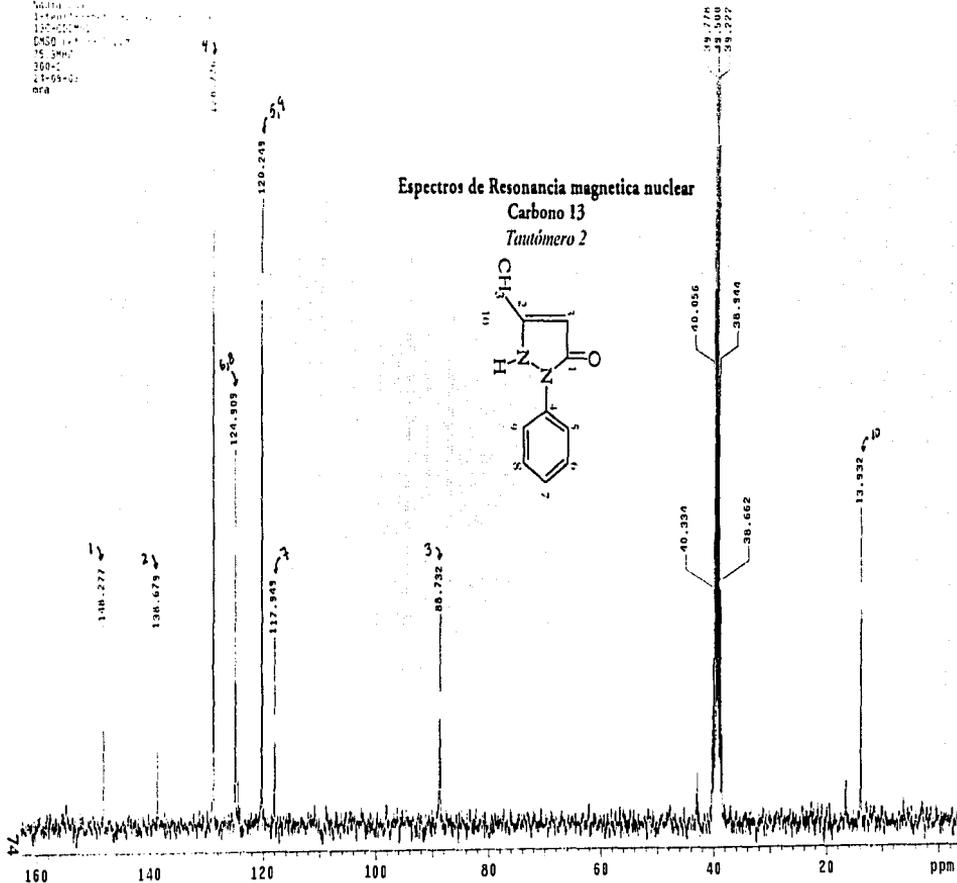
0.541  
 Galtelme de la  
 NADIA Guato  
 1-(4-fenil-3-metil-5-pirazolona)  
 1H-DMSO  
 DMSO d<sub>6</sub> 100%  
 299.7 MHz  
 300 K  
 22-09-03  
 nra

**Espectros de Resonancia magnetica nuclear**  
**Protónica**  
*Tautómero 2*



Espectro A. 10 RMN Protónica 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

CSA  
Spectra  
Width  
1-Scan  
120-200  
6400  
15-300  
300-  
21-99-02  
era



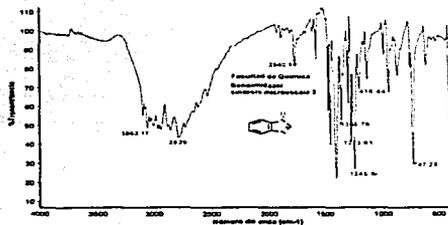
Espectro A. 11 RMN Carbono 13 1-fenil-3-metil-5-pirazolona

### d) Bencimidazol

El compuesto tiene 118.14 g/mol y su formula molecular es  $C_7H_6N_2$

#### Infrarrojo

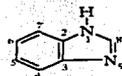
Grupo funcional	Bandas ( $cm^{-1}$ )
Anillo aromático	3063.17
Anillo aromático unido a amino y metilo	2820
Grupo imino	1690 a 1650
Anillo aromático sustituido con amina secundaria	1364.79 y 1273.61
Oro	747.25
Sustitución	



Espectro A. 12 Infrarrojo de bencimidazol

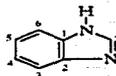
#### Espectros de Resonancia magnética nuclear

##### Protónica



No. de átomo	Grupo	nH	Valor
1	NH	1	12.445
4	CH	1	7.579
5	CH	1	7.178
6	CH	1	7.178
7	CH	1	7.579
8	CH	1	8.200

##### Carbono 13



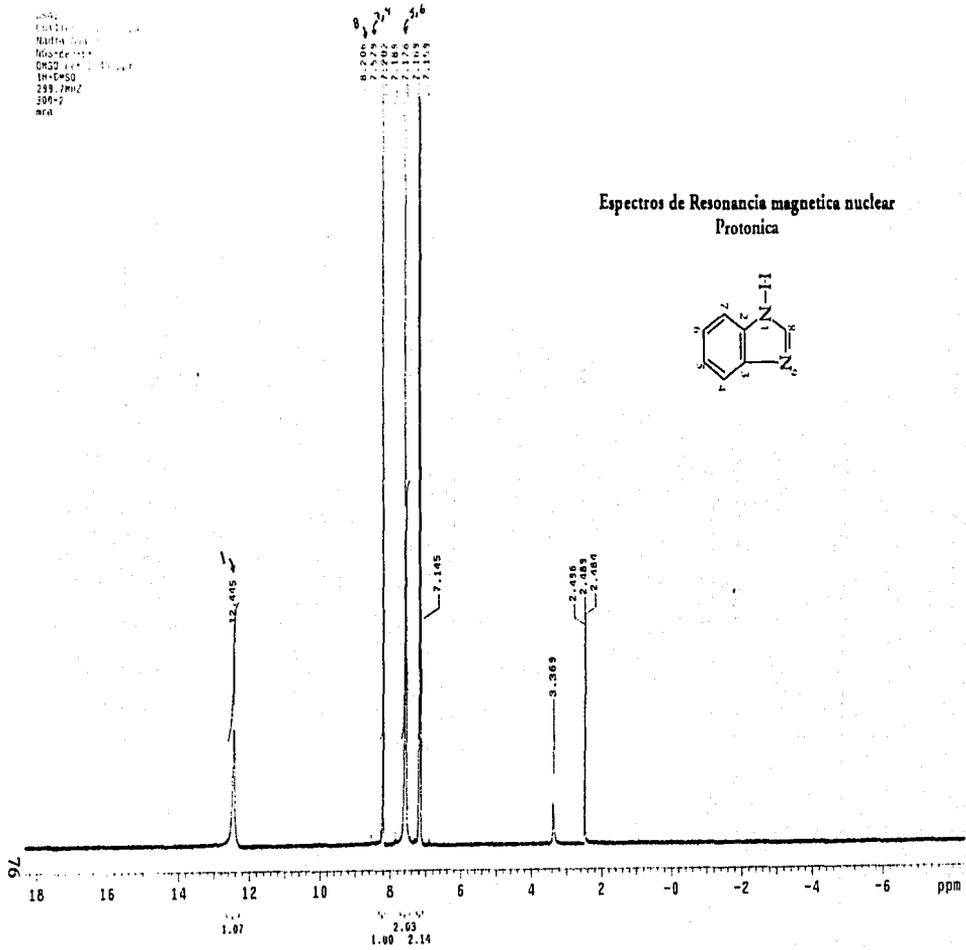
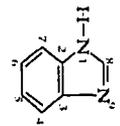
No. De átomo	Grupo	Valor experimental
1	C	121.670
2	C	121.670
3	CH	40.060
4	CH	38.666
5	CH	38.666
6	CH	40.060
7	CH	141.904

\* La numeración y los desplazamientos fueron tomados de la Referencia 1

0001  
 000111  
 NMR14  
 100-000000  
 0000  
 100-0000  
 200.79MHz  
 100-0  
 mca

8.1, 7.3, 7.1, 7.0, 6.6  
 2.456, 2.483, 2.486, 2.186, 2.189

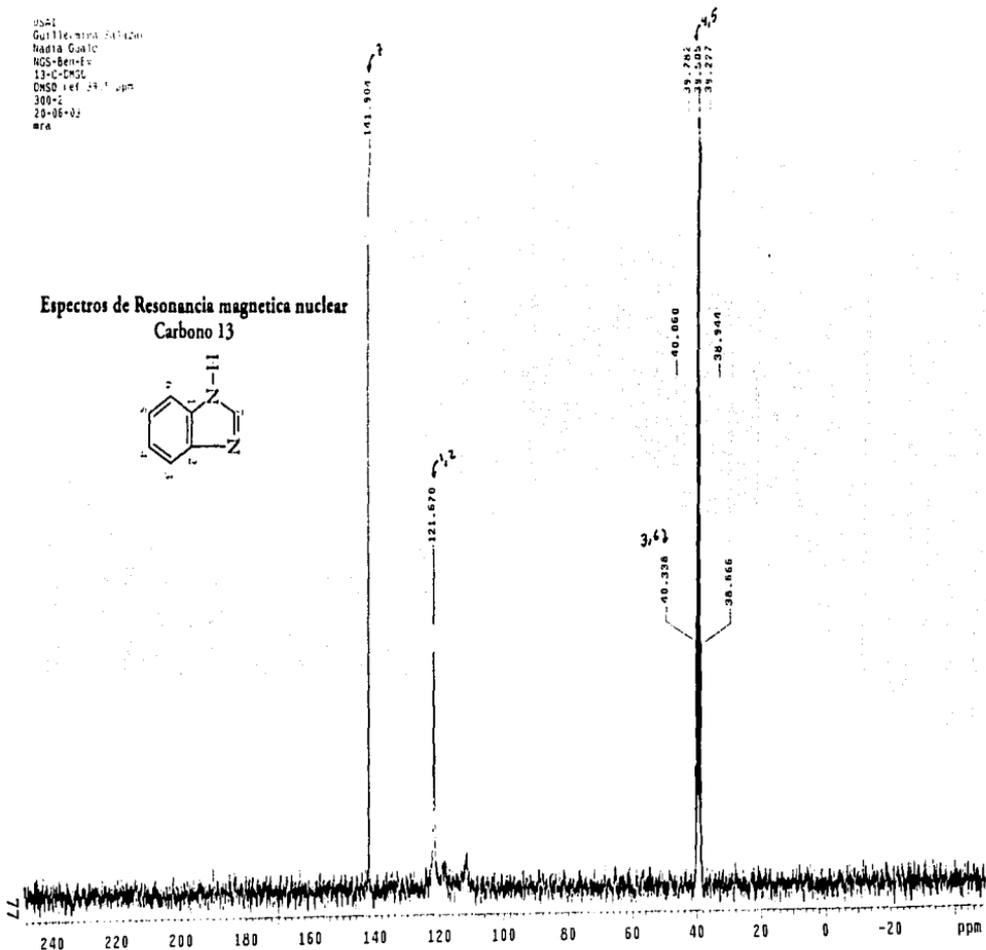
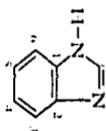
Espectros de Resonancia magnetica nuclear  
 Protónica



Espectro A. 13 RMN Protónica benzimidazol

0541  
Guillermo Gutiérrez  
Nadia Goalc  
NOS-Berlin  
13-C-DM50  
OMSD ref. 29.1 ppm  
300-2  
29-06-02  
mra

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Carbono 13



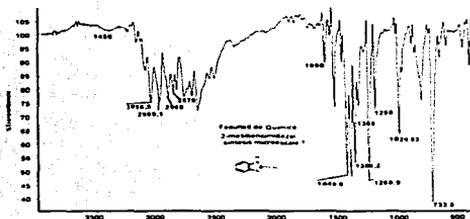
Espectro A. 14 RMN Carbono 13 bencimidazol

### c) 2-metilbencimidazol

El compuesto tiene 132.17 g/mol y su formula molecular es C<sub>8</sub> H<sub>8</sub> N<sub>2</sub>

#### Infrarrojo

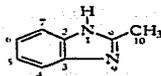
Grupo funcional	Bandas (cm <sup>-1</sup> )
Anillo aromático	3058.5
Metilo	2960 y 2870
Anillo aromático unido a amino y metilo	1960
Grupo imino	1690
Metilo	1449.6, 1384.2 y 1360
Anillo aromático sustituido con amina secundaria	1268.9, 1250
Oro	733.8
Sustitución	



Espectro A. 15 Infrarrojo de 2-metilbencimidazol

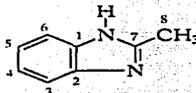
#### Espectros de Resonancia magnética nuclear

##### Protónica



No. de átomo*	Grupo	nH	Valor
4	CH	1	7.4975
5	CG	1	7.186
6	CH	1	7.186
7	CH	1	7.4975
10	CH <sub>3</sub>	3	2.545

##### Carbono 13

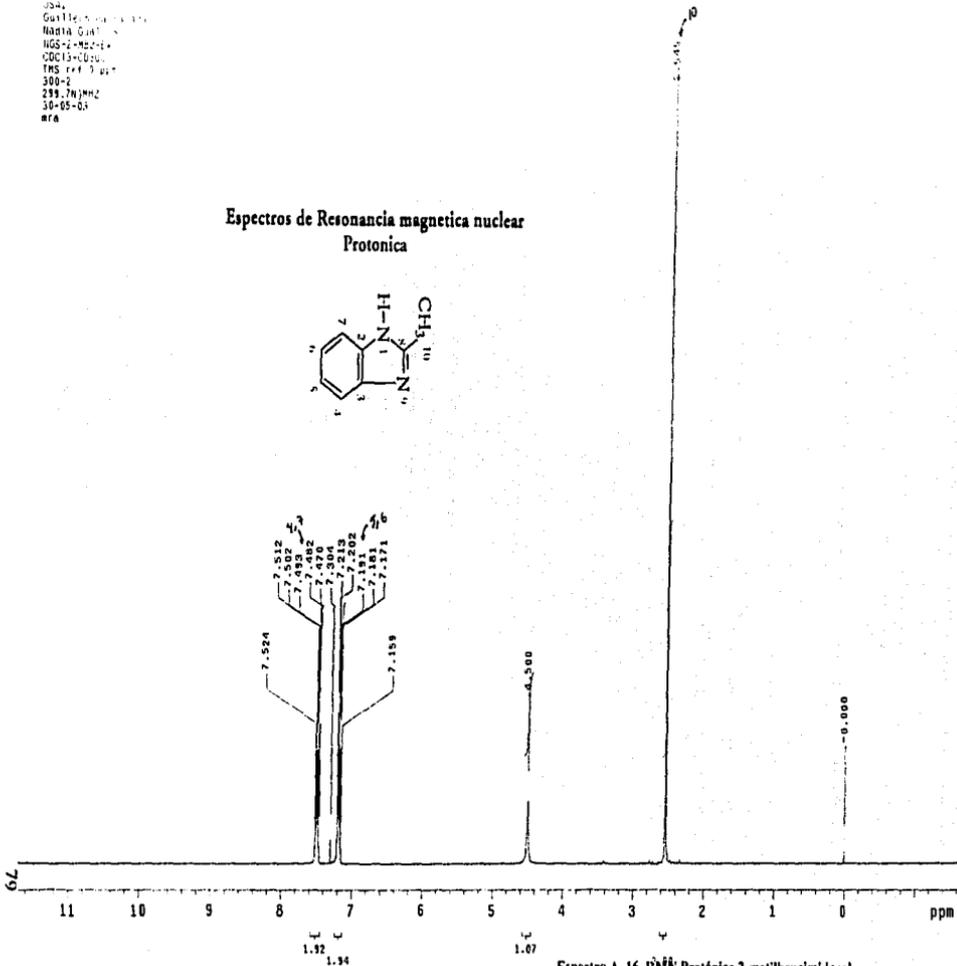
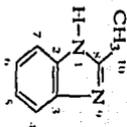


No. De átomo	Grupo	Valor experimental
1	C	138.037
2	C	138.037
3	CH	114.055
4	CH	121.88
5	CH	121.88
6	CH	114.055
7	C	151.319
8	CH <sub>3</sub>	13.995

\* La numeración y los desplazamientos fueron tomados de la Referencia 1

254.  
Gustillo, J. L.  
Nadia, G. A.  
MS-7-MS-1-  
CDC15-100.  
TMS ref. 3.00.  
300-2  
239.76 MHz  
30-65-03  
mfa

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Protónica



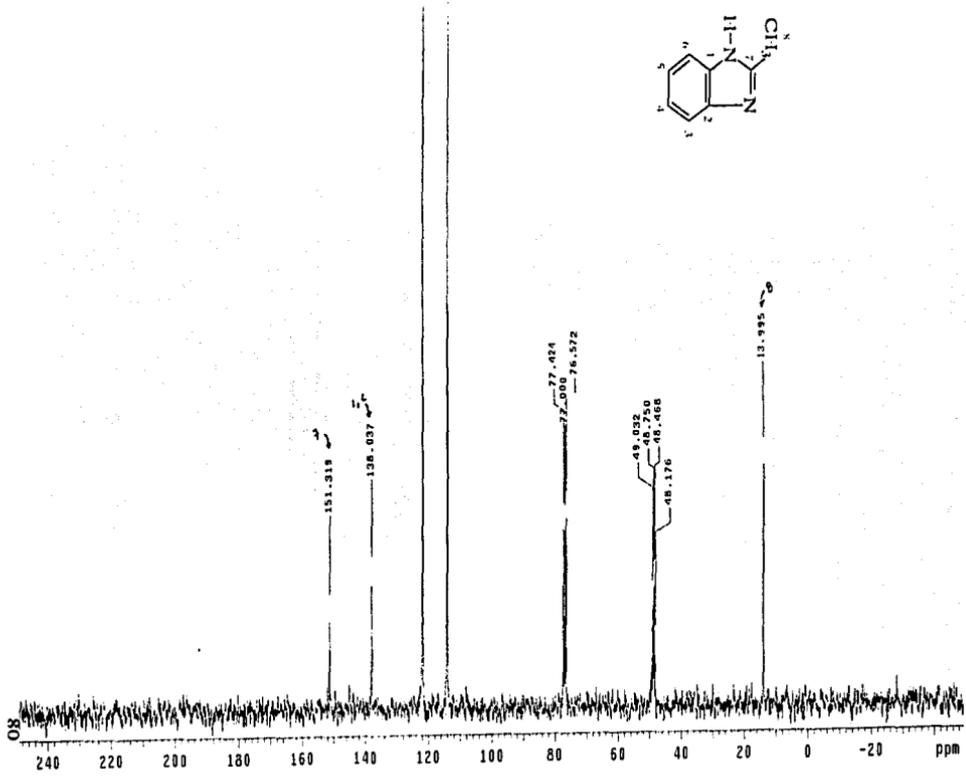
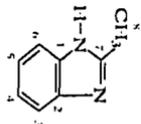
Espectro A. 16 RMN Protónica 2-metilimidazol

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

USA1  
Gutierrez, J. L. G.  
Núcleo Químico 5  
NDS-1-84-11  
CDC13-06090  
CDC13 ref. 11-11-11  
300-2  
785.3MHz  
30-05-03  
era

4.6  
3.0

### Espectros de Resonancia magnetica nuclear Carbono 13



Espectro A. 17 RMN Carbono 13 2-metilbenzimidazol

## • BIBLIOGRAFÍA

1. ACD LABS PROGRAM, *HNMR, CNMR*, Advanced Chemistry development Inc., Toronto, 1997
2. ACHESON R. M., *An Introduction to the Chemistry of heterocyclic compounds*, 3ª, Wiley Interscience, New York, 1977, 123-130 y 145-151
3. ADRIAN J., *La ciencia de los alimentos de la A a la Z*, Acribia, Zaragoza, 1999, 150
4. ALDRICH, *Catálogo manual de productos químicos finos*, Estados Unidos, 1999, 6,13,111,745-746,829,904,1304,1465,1509,1620,1744
5. ARUN K. G., BISCHOFF A. & CAPIELLO J., *Org. Lett.*, 2001, 3, 2677-2680
6. AUSTEN S. C. & KANE I.M., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 979-980
7. AVILA Z. J., GARCÍA M. N., GAVILAN G. I., LEON C. F., MENDEZ S. J., PEREZ C. G., RODRÍGUEZ A. M., SALAZAR V. G., SÁNCHEZ M. M. A., SANTOS S. E., SOTO H. M., *Química orgánica experimentos con enfoque ecológico*, Dirección general de publicaciones y fomento editorial, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2001, 25-30, 34,37,39, 45, 48, 62, 101-103, 105, 290-296,465,511,533,546-553,554-559
8. BASILE D. V., PUNCH M. S., BRENNER B., HEARN W. L. & MASH D. C., *Nat. Prod. Lett.*, 1999, 13, 233-238
9. BHUYAN P. J., BORAH H.N., LEKHOK K.C. & SANDHU J. S., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 491-493
10. BOROS E.E., BOUVIER F., RANDHAWA S. & RABINOWITZ M.H., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 613-616
11. BRAÑA M.F., PÉREZ DE VEGA M.J., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 807-812
12. CORTÉS E. C. & ARALUCE A. L., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 745-748
13. CRAVOTTO G., NANO G. M., PALMISANO G., PILATI T. & TAGLIAPIETRA S., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 965-971
14. CHARLES POKET, *The Aldrich Library FT. IR Spectra & FT. NMR Spectra*, Ed1, Aldrich Chemical Company Inc., Wisconsin, Milwaukee, 1985, 1 y 2
15. CHENSON A., *An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, Wiley Interscience Publications, United States, 1977, 363
16. CHERONIS N. D., *Semimicro experimental organic chemistry*, Hadrion Press Inc., New York, 1958, 34
17. CHILIN A., MAZINI P., CAFFIERI S., RODIGHEIRO P. & GVIOTTO A., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 431-433

18. CHARITOS C. KOKOTOS G. & TZOUGRAKI C., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 153-158
19. DAVID T., *Aromatic heterocyclic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1998, 69
20. DOWNS J.R., PASTINE S.J., SCHADY D. A., GREER H. A., KELLEY W., EMBREE M.C., TOWNSEND J. D. & BEAM C.F., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 691-694
21. EI-TRAWHEEL F.M., ELNAGDI M.H., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 981-984
22. ENCICLOPEDIA MICROSOFT ENCARTA, *Haba tonka*, Microsoft Corporation, 2001
23. FITTON O.R., *Practical heterocyclic chemistry*, Academic Press, London, 1968, 9-10, 12-13, 25, 42-43, 97
24. GARNELLIN C.R., & EIKS J., *Dictionary of drug chemical data, structures and bibliographies*, Great Britain University Press, Cambridge, 1990, 680
25. GIOTA E. A., FYLAKTAKIDOU K.C., HADJIPAVLOU D.J., LITINAS K.E., NICOLAIDES D.N., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 717-722
26. GIRAL F. & ROJAHN C. A., *Productos químicos farmacéuticos*, Tomo3, Atlante S.A., México, 1946, 862-864
27. GUILCHRIS T.L., *Heterocyclic chemistry*, Longman Scientific Technical, New York, 1985, 67, 297
28. HADDAD M.E., SOUKRI M., LAZAR S., BENNAMARA A. GUILLAUMENT G. & AKKISIRA M., *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 1247-1252
29. HOLDEN M. S. & CRUCH R. D., *J. Chem. Edu.*, 1998, 75, 1631
30. HORAGUCHI T. & HOSOKAWA N., *J. Heterocyclic Chem.*, 2002, 39, 61-67
31. KAWASAKI T., ENOKI H., MATSOMURA K., OHYAMA M., INAGAWA M. & SAKAMOTO M., *Org. Lett.*, 2000, 2, 3027-3029
32. KENNET L. W., *Macro scale and Microscale organic experiments*, Heath Lexington, Toronto, 1989, V-X, 1-16, 31-37, 40-46, 138-143, 539-540
33. KLINE E. R., *Semimicro methods in organic chemistry*, Publishing Company, Minneapolis, 1947, IV-V y 76-78
34. KOPP M., LANCELOT J., DALLEMAGNE P. & RAULT S., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 1045-1050
35. KUO-HSIUNG LEE, *Phenolic compounds in food and their effects on health*, American Chemical society, New York, 1992, 367-374
36. LARSEN J.S., ZAHARAN M.A., PEDERSEN E.B. & NIELSEN C., *Monatshfte für Chemie*, 1999, 130, 1167-1173

37. LEDNICER, *The organic chemistry of drug synthesis*. Vol. 4, Wiley Interscience, Kansas, 1990, 130-133
38. LIU X. & COOK J.M. *Org. Lett.*, 2001, 3, 4023-4026
39. MAHBOOBI S., ELUWA S., KOLLER M., POPP A., *J. Heterocyclic Chem.* 2000, 37, 1177-1185
40. MAKINO K., KIM H.S. & KURAZAWA Y., *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, 36, 321-332
41. MAKKAY M.P. & SIMIG G., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 451-455
42. MARTINS M.A.P., FREITAG R.A., DA ROSA A., FLORES A.F., ZANATTA N. & BONACORSO H.G., *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, 36, 217-220
43. MAYO D. W., PIKE R. M., BUTCHER S. S., & TRUMPER P. K., *Microscale organic laboratory*, 3<sup>a</sup>, John Wiley & Sons Inc., United States, 1994, 3-4, 19-25, 29-37, 73, 80-82, 92-97
44. MERCADO H. S., *¿Cómo hacer una tesis?*, Limussa, México, 2001, 9-129
45. MISHRA L. & SINHA R., *Manushefte für Chemie*, 2002, 133, 59-69
46. MURRAY R.D., *The natural coumarins*, John Wiley & Sons, New York, 1982, 98
47. MUSTAZZA C., GIUDICE M.R., BORIONI A. & GATTA F., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 1119-1129
48. NAVARRETE V.G., CEDILLO R., HERNÁNDEZ C.A., YÉPEZ L., HERNÁNDEZ L. F., VALDEZ J., MORALES R., CORTÉS R., HERNÁNDEZ M. & CASTILLO R., *Bioorganic & medicinal Chemistry Lett.*, 2000, 11, 187-189
49. NEGRI G. & KASCHERES, *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 109-123
50. OLIVA A., ELLIS M., FIOCCHI L., MENTA F. & KOMAPOCHO P., *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 47-55
51. PAQUETTE L.A., *Fundamentos de química heterocíclica*, Limussa, México, 1987, 159-165
52. PERÉZ S., LASHERAS B., OSET C. & MONGE A., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 1527-1533
53. PEDRAS M.S. & ZAHARIA I. L., *Org. Lett.*, 2001, 3, 1213-1216
54. PHUONG N.M. & SUNG T.V., *Nat. Prod. Lett.*, 1998, 11, 93-100
55. QUIROGA J., CRUZ S., INSUASTY B. & ABONIA R., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 53-60
56. QURESHI A. & FAULKNER, *Nat. Prod. Lett.* 1999, 13, 59-62
57. R. O'KENNEDY & THORIES R.D., *Coumarins: biology applications and mode of action*, John Wyley & Sons, England, 1997, 1-10, 23-30-42, 53-54

58. RAHMAN A., CHOUDHARY M.I., SHAHEEN F., RAUF A. & FAROOQ A., *Nat. Prod. Lett.*, 1998, 12, 215-222
59. RIAZ M., MALIK A., SADHOZAI S.K., HUSSAIN M. & ULLAH N., *Nat. Prod. Lett.*, 2001, 15, 433-438
60. RICHAR H. WILEY, *Pyrazoles, pirazolidines, indazoles and condensed ring*, Interscience Publishers, England, 1967, 10-64
61. SARODNICK G. & LINKER T., *J. Heterocyclic Chem.*, 2001, 38, 829-836
62. SERVIDOR DE COORDINACIÓN DE SERVICIOS DE INFORMACIÓN DIGITAL, Facultad de Química <http://cosid.unam.mx>, 2001
63. SETTIMO D.A., MARINI A.A. PRIMOFIORE G., SETTIMO F.D., SALERNO S., MOTTA C., PARDI G., FERRARINI P.L. & MORI C., *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 379-382
64. SINGH M. M., SZAFRAN Z. & PIKE R. M., *J. Chem. Edu.*, 1999, 76, 1684-1686
65. SMITH D.M. & TEMNANT G., *Benzimidazoles and congenerie heterocyclic compounds*, Interscience Publishers, England, 1967, 5-11 y 32-49
66. SMITH M.B., *Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup>, Mc Graw Hill, Connecticut, 1104-1107
67. SUGINO T. & TANAKA K., *Chemistry Letters*, 2001, 110-111
68. The Merck Index, Merck & C.O. Inc. United States, 1996, 95, 99, 140, 142, 149, 948
69. THOCHE R.B. & JACHAK M.N., *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, 36, 467-471
70. TRKOVNIK M. & IVEZIC' Z., *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 137-141
71. VALLE V.P., *Toxicología de alimentos*, Centro panamericano de Ecología humana y salud, México, 1991, 10-12
72. VICENTINI C.B., MAZZANTI M., MORELLI C.F. & MANFRINI M., *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 175-180
73. VIEIRA J.C., MATHIAS L., MONTEIRO V., BRAZ-FILHO R. & RODRÍGUEZ FILHO E., *Nat. Prod. Lett.*, 1999, 13, 47-52
74. VOGEL A.I., FURNISS B.S., HANNAFORD A.J., SMITH P.W., TATCHELL A.R., *Practical Organic chemistry*, 5<sup>a</sup>, Longman Scientific & Technical, New York, 1989, 1162, 1163
75. WAYLAND N.E. & KEDROWSKI B.L., *Org. Lett.*, 2000, 2, 2109-2111
76. WENDELIN W. GÖßNITZER E. & ELLA D.E., *Monatshfte für Chemie*, 2000, 131, 353-374
77. HERRERA A. & ALMI J., *J. Chem. Edu.*, 1998, 75, 83-84