



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE QUINOXALINAS PROMOVIDAS POR SONOQUÍMICA”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

JENNY ALEJANDRA BALAM VILLARREAL



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Cecilio Álvarez Toledano

VOCAL: Profesor: Mauro Cruz Morales

SECRETARIO: Profesor: José Guadalupe López Cortés

1er. SUPLENTE: Profesor: Margarita Romero Ávila

2° SUPLENTE: Profesor: María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE INORGÁNICA 4 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM.

ASESOR DEL TEMA: DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SUPERVISOR TÉCNICO: DRA. MARÍA DEL CARMEN VIRGINIA ORTEGA ALFARO

SUSTENTANTE: JENNY ALEJANDRA BALAM VILLARREAL

A Díos.

Por permitirme llegar a este momento.

A mí madre: Genny.

A ti mamita por ser la amiga y compañera que me ha ayudado a crecer.

A mí padre: Luís.

A ti papito por ser mi ejemplo y por mostrarme el valor para salir adelante.

A mis hermanas: Aníta y Wendy.

Por su cariño y apoyo.

A Emmanuel Aztatzí.

Por ser mi compañero en la vida

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por darme salud y las fuerzas necesarias para cumplir con mis metas.

A mi madre: Genny.

Gracias por tu amor, tu apoyo, tus consejos y la motivación constante. Gracias por los ejemplos de perseverancia y constancia que me inspiraron a culminar mi carrera profesional.

A mi padre: Luis.

Gracias por el amor, la comprensión, el apoyo y la paciencia que me has tenido, Gracias por los valores que me inculcaste, que me han permitido salir adelante y ser una persona de bien.

A mis hermanas: Anita y Wendy.

Gracias por su apoyo, paciencia y amistad. Gracias por todos los momentos que hemos vivido, porque sé que siempre cuento con ustedes y porque sin ustedes, mi camino por la vida no hubiera sido el mismo.

A Emmanuel Aztatzi.

Gracias por apoyarme, motivarme, comprenderme y cuidarme; por los bellos momentos y por llenar mi vida de sorpresas. Porque sin ti no lo habría logrado. ¡TE AMO!

Al Dr. José López y la Dra. Carmen Ortega

Por ser mis mentores y abrirme las puertas no sólo de su laboratorio sino de su amistad.
¡Gracias!

Al Dr. Cecilio Álvarez

Por brindarme su amistad y ayudar a la realización de esta tesis.

A todos mis amigos de la facultad.

En especial a Ariel, Pablo, Alfredo, Helber, Polanco, Estela, Tomás, Jazmín y Magaly por todos los momentos buenos y malos que compartimos.

A la Banda QFB.

A Nancy, Sandra, Héctor, Leonardo, Ulises “el Bengy”, Selene, Abraham, Goretti y Diego, porque hicieron de mi paso por la universidad una etapa memorable. ¡Gracias!

A mis amigos del laboratorio de Inorgánica 4.

Por su amistad, por la ayuda que me han brindado y por hacer divertido cada día de trabajo en el laboratorio.

A Carmen y su familia.

Por su gran amistad y el apoyo incondicional que siempre me han brindado. ¡Gracias!

A la Facultad de Química.

Por ser mi segunda casa a lo largo de estos años, por darme alegrías, desilusiones, éxitos y fracasos.

Al Instituto de Química.

Por el apoyo y las instalaciones prestadas para la realización de esta tesis.

A mis sinodales.

Por el tiempo dedicado y los comentarios realizados para enriquecer este trabajo.

A los proyectos DGAPA-PAPIIT IN223108 y CONACYT No. 82982.

Por la beca otorgada y el financiamiento.

Al Ing. Luis Velasco, al Dr. Javier Pérez y a la QFB Rocío Patiño.

Por ayudarme al realizar las técnicas de Espectrometría de Masas e Infrarrojo.

A todos aquellos que directa o indirectamente influyeron y ayudaron a la realización de esta tesis.

¡GRACIAS!

ÍNDICE

Capítulo I. Introducción	1
Capítulo II. Objetivos	2
Capítulo III. Antecedentes	3
• Química Verde	3
• Ultrasonido	6
• Quinoxalinas	17
Capítulo IV. Metodología Experimental	29
Capítulo V. Resumen espectroscópico	33
Capítulo VI. Resultados y discusión	36
• Determinación del catalizador empleado	38
• Determinación del disolvente adecuado	44
• Determinación de la fuente de energía	45
• Determinación del tiempo óptimo de reacción	47
• Síntesis de quinoxalinas 2,3-disustituidas	51
Capítulo VII. Conclusiones	56

INTRODUCCIÓN

Los derivados de la quinoxalina son componentes importantes de muchos compuestos farmacológicos y presentan una gran variedad de actividades biológicas como antimicrobianos, antifúngicos, anticancerígenos y antihelmínticos.¹

El método más común utilizado para la síntesis de quinoxalinas sustituidas, es la condensación de una aril-1,2-diamina con compuestos 1,2-dicarbonílicos en reflujo con etanol o ácido acético. Muchos métodos mejorados para la síntesis de derivados de la quinoxalina han sido informados, pero la mayoría presentan tiempos de reacción muy largos, condiciones de reacción muy fuertes o sencillamente, los rendimientos que se obtienen a partir de ellos son insatisfactorios.²

La irradiación ultrasónica es una metodología muy conveniente y es considerada un proceso auxiliar ya que introduce conceptos de la química verde o química sustentable, tales como son la minimización de residuos y la conservación de energía.³

Por lo anterior, en este trabajo se busca desarrollar un método alternativo para la síntesis de quinoxalinas sustituidas empleando la irradiación ultrasónica como fuente de energía, encontrando las condiciones óptimas para que la reacción se lleve a cabo de forma satisfactoria.

¹ A. Kamal, K. Laxma Reddy, V. Devaiah, N. Shankaraiah and M.V. Rao, *Mini-Rev. in Med. Chem.*, **2006**, 6, 71

² S. V. More et al. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6345.

³ K. P. Guzen, A. S. Guarezemini, A. T. G. Órfao, R. Cella, C. M. P. Pereira and H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1845.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ☒ Desarrollar una metodología novedosa para la síntesis de quinoxalinas sustituidas, empleando ultrasonido como fuente de energía y aplicando algunos de los principios de la química verde.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ☒ Establecer las condiciones óptimas de reacción, estableciendo el disolvente, catalizador, fuente de energía y tiempo adecuados.
- ☒ Determinar de qué manera afecta al tiempo de reacción la potencia del equipo de ultrasonido empleado.
- ☒ Sintetizar quinoxalinas con distintos sustituyentes empleando el método y las condiciones propuestas.
- ☒ Llevar a cabo la caracterización espectroscópica (IR, RMN ^1H y ^{13}C) y espectrométrica (Espectrometría de Masas) de las especies aisladas.

ANTECEDENTES

QUÍMICA VERDE

Como definición general, la química verde se refiere al uso de técnicas y metodologías químicas para reducir o eliminar el uso o generación de materias primas, productos, subproductos, disolventes, reactivos, etc., que sean peligrosos a la salud humana o al ambiente; se le considera una herramienta importante y fundamental para la prevención de la contaminación.

Otros nombres con que se designa a la Química Verde, son: Química Limpia, Economía Atómica, Química Sustentable por Diseño y Química Ambientalmente Benigna; siendo estrictos, nada es en realidad ambientalmente benigno, tan sólo existen sustancias que se conoce son más tóxicas para los humanos y más nocivas para el ambiente que otras.⁴ De acuerdo con esto, agentes espumantes alternativos remplazan las millones de libras de clorofluorocarbonos (CFC's) en las espumas aislantes, nuevas fuentes de energía disminuyen nuestra dependencia a los combustibles fósiles y se han diseñado pesticidas más selectivos y menos persistentes que los pesticidas orgánicos tradicionales.

El diseño de productos y procesos amables con el medio ambiente, pueden ser guiados por los 12 principios de la química verde, que se mencionan a continuación⁵:

⁴ P. T. Anastas y T. C. Williamson en *Symposium Series, Green Chemistry, Capítulo 1*, 1996, pp 1-17.

⁵ P. T. Anastas and M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 686.

1. *Es mejor prevenir los residuos que tratar de limpiarlos después que han sido formados.*
2. *Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los materiales usados en el proceso dentro del producto final.*
3. *Donde sea que se practiquen, las metodologías sintéticas deben ser diseñadas para usar y generar sustancias que sean poco o no tóxicas para la salud humana y el medio ambiente.*
4. *Los productos químicos deben ser diseñados para preservar la eficacia de su función, mientras se reduce su toxicidad.*
5. *El uso de sustancias auxiliares como solventes, agentes de separación, etc., debe ser evitado siempre que sea posible, y cuando sea necesario su uso, estos deben ser inocuos.*
6. *Los requerimientos de energía deben ser reconocidos por su impacto ambiental y económico y deben ser minimizados. Los métodos sintéticos deben ser realizados a temperatura y presión ambiental.*
7. *Las materias primas deben ser renovables siempre que sea técnicamente y económicamente viable.*
8. *La derivatización innecesaria (bloqueo, protección o desprotección de grupos, modificación temporal del proceso físico/químico) debe ser evitado cuando sea posible.*
9. *Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible), son superiores a los reactivos estequiométricos.*
10. *Los productos químicos deben ser diseñados para que al finalizar su función, no persistan en el medio ambiente y se degraden en productos inocuos.*
11. *Las metodologías analíticas necesitan desarrollarse más para que permitan, en tiempo real, un control y monitoreo del proceso antes de que se produzcan sustancias peligrosas.*
12. *Las sustancias y la forma en que son utilizadas en un proceso químico, deben ser escogidas entonces para minimizar el riesgo de accidentes químicos, incluyendo fugas, explosiones e incendios.*

Los programas de investigación y centros localizados en países de América, Europa, Asia y África, están concentrando sus esfuerzos alrededor de los principios de la química verde. La amplitud de esta búsqueda es muy extensa e incorpora áreas tales

como polímeros, disolventes, catálisis, desarrollo de métodos analíticos y sintéticos y el diseño de químicos seguros.⁵

Las industrias que manejan química e ingeniería química, han sido las mayores contribuidoras de la economía mundial, sin embargo, la mala imagen pública de la química moderna ha resultado en un alarmante decremento en el número de estudiantes talentosos que eligen el campo de la química como carrera para seguir sus estudios. Los químicos, bioquímicos e ingenieros químicos, debemos hacer todo lo que podamos para cambiar esa imagen negativa que existe de la industria química y debemos elevar la conciencia pública de las contribuciones positivas e invaluable de la comunidad química para las mejoras continuas de la vida diaria.⁶

⁶ I. T. Horváth, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 685.

ULTRASONIDO

La irradiación ultrasónica es ampliamente utilizada en la química y sus aplicaciones se extienden en diversas áreas, tales como la química orgánica, organometálica, medicinal, de alimentos y las ciencias en materiales.⁷ En síntesis orgánica, han recibido particular interés las reacciones de heterociclización promovidas por ultrasonido con sustratos convenientemente funcionalizados, que pueden permitir la síntesis regioselectiva de heterociclos altamente funcionalizados utilizando materias primas fácilmente disponibles bajo condiciones suaves y selectivas.⁸

El ultrasonido comprende los sonidos con frecuencias superiores a los 20 kHz que se encuentran más allá de los límites del oído humano, siendo imperceptibles. El rango de frecuencias ultrasónicas puede extenderse por arriba de los 100 MHz, por lo que se acostumbra dividirlo en dos regiones (figura 1):⁹

- *Poder ultrasónico convencional (de baja frecuencia)*. Hasta los 100 kHz, afecta especialmente la reactividad química en líquidos (aunque frecuencias altas también pueden hacerlo).
- *Ultrasonido diagnóstico (de alta frecuencia)*. Alrededor de los 2 MHz hasta los 10 MHz, con aplicaciones en medicina y procesamiento de materiales.

⁷ T. Mason y J. Lorimer, *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Wiley-VCH, **2002**.

⁸ T. Ando, S. Sumi, T. Kawate, J. Ichihara, T. J. Hanafusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 439.

⁹ W. T. Richards y A. L. Loomis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 3086.

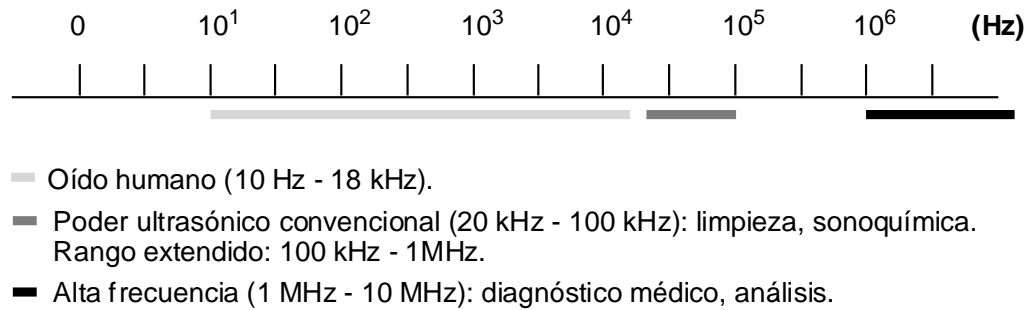


Figura 1

La mayoría de los dispositivos ultrasónicos modernos se basan en transductores (convertidores de energía) que están compuestos de materiales piezoeléctricos. Los materiales piezoeléctricos responden a la aplicación de un potencial eléctrico a través de caras opuestas con un pequeño cambio en la dimensión, si el potencial es alternado a altas frecuencias, el cristal convierte la energía eléctrica en energía de vibración mecánica; cuando el potencial es alternado lo suficientemente rápido, se generan sonidos de alta frecuencia (ultrasonido).¹⁰

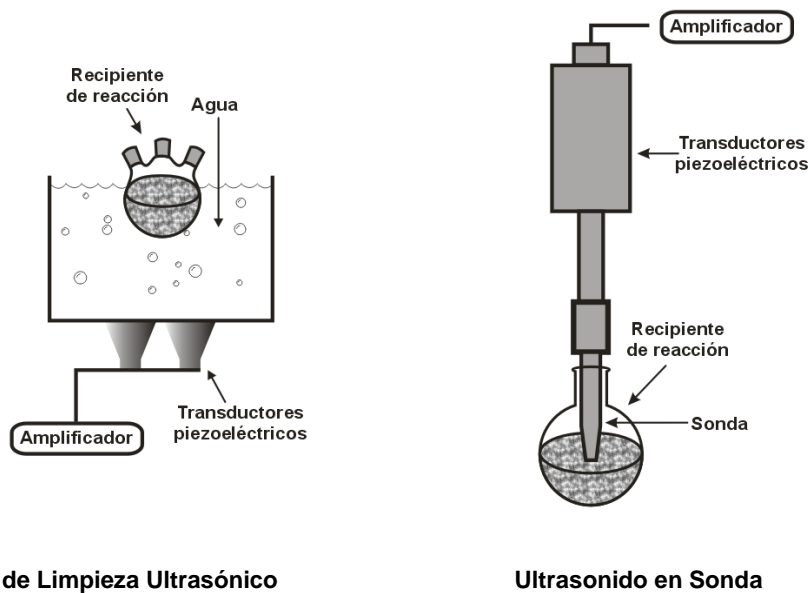


Figura 2

¹⁰ J. Thorneycroft, S. W. Barnaby, *Inst. Civil Eng.* **1895**, 122, 51

CAVITACIÓN

El ultrasonido es transmitido a través de cualquier sustancia (sólido, líquido o gas) que presente propiedades elásticas. El movimiento producido por la vibración de un cuerpo emisor de ondas sonoras se transmite a las moléculas del medio y éstas a su vez, comunican esta vibración a las moléculas cercanas antes de volver a su estado normal. En líquidos y gases, la oscilación de las moléculas se da en la dirección de la onda, produciendo ondas longitudinales; contrariamente, los sólidos presentan una elasticidad cortante que provoca ondas transversales, dando como resultado que el movimiento de las moléculas sea perpendicular a la dirección de las ondas (figura 3).

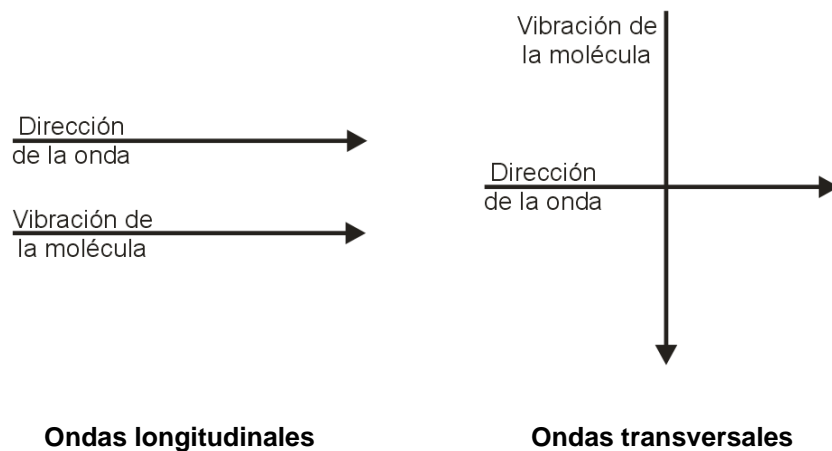
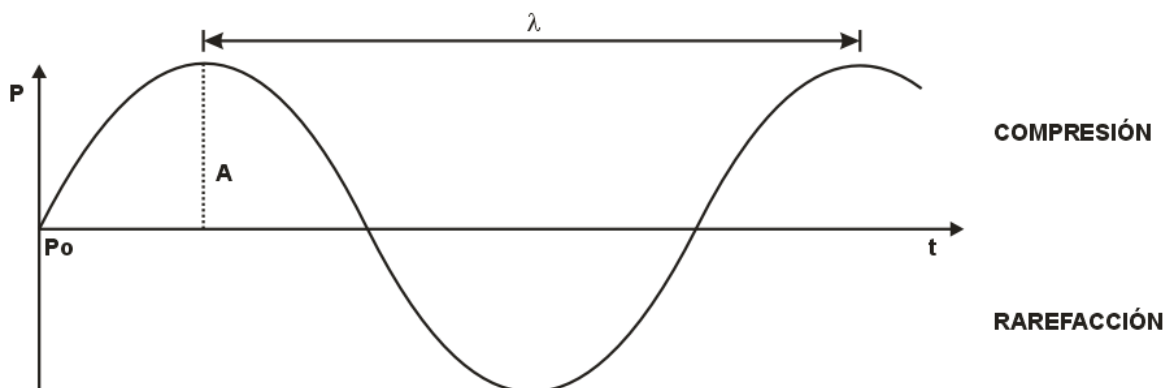


Figura 3

Las ondas de ultrasonido son generadas por una cerámica piezoeléctrica en una sonda o en un baño de limpieza y pasan a través del líquido. Las moléculas experimentan oscilaciones que generan dos regiones diferentes; una de compresión y otra de rarefacción (gráfica 1), formando ciclos de expansión que ejercen presiones negativas sobre el líquido.



$$P_m = P_o + A \operatorname{sen} \frac{2\pi c}{\lambda} t$$

P_m = Variación de presión sobre P_o

c = Velocidad de la luz

P_o = Valor medio de presión

λ = Longitud de onda

A = Amplitud de la onda

t = Tiempo

Gráfica 1

La presión negativa en la región de rarefacción da lugar a la formación de pequeñas cavidades o microburbujas llamadas burbujas de cavitación. Estas burbujas pueden estar llenas con un gas o vapor, e inclusive, dependiendo de la presión, pueden encontrarse totalmente vacías.

En los líquidos, las fuerzas intermoleculares desempeñan una función importante favoreciendo la cohesión; macroscópicamente, esto se refleja en la volatilidad, viscosidad y tensión superficial del líquido. Si la amplitud de la onda de ultrasonido es grande, durante el período de rarefacción se genera energía capaz de romper los enlaces intermoleculares, dando lugar a las burbujas de cavitación.¹¹ Estas burbujas son formadas en puntos débiles preexistentes en el líquido, por lo que se dice que la

¹¹ J. G. Penieres Carrillo, *Síntesis de Compuestos Heterocíclicos asistida por una Arcilla Bentonítica en Ausencia de Disolventes*. Tesis Doctorado, UNAM, 1999, pp. 11-13.

cavitación es un proceso nucleado; estos puntos débiles suelen ser grietas llenas de gas en partículas suspendidas. La mayoría de los líquidos están lo suficientemente contaminados por pequeñas partículas que la cavitación puede iniciarse a presiones negativas moderadas.

Una vez que han sido formadas, las microburbujas absorben energía de las ondas ultrasónicas y crecen hasta llegar a un punto en el que no pueden absorber más energía de forma eficiente; sin la entrada de energía, las burbujas no pueden sostenerse solas por más tiempo e implosionan. La rápida nucleación, crecimiento y colapso de estas burbujas de escala micrométrica constituyen el fenómeno de cavitación.¹²

SONOQUÍMICA

Se llama sonoquímica al uso del ultrasonido para promover reacciones químicas. Los efectos observados durante una reacción orgánica, producidos por el ultrasonido, son debidos a la cavitación, que puede crear condiciones locales extremas tales como temperatura y presión elevadas.⁷ Para explicar cómo ocurren las reacciones bajo la irradiación ultrasónica, se han propuesto dos teorías: “*hot spot*”¹³(punto caliente) y “*electrical microdischarge*”¹⁴ (microdescarga eléctrica), aunque ésta última no ha sido bien establecida, por lo que no se hablará de ella.

De acuerdo a la teoría “*hot spot*”, las temperaturas y presiones extremas locales son producidas dentro de las burbujas de cavitación y en sus interfaces cuando colapsan.¹³ La compresión de las burbujas durante la cavitación es más rápida que el

¹² (a) K. S. Suslick *Science* **1990**, 247, 1439; (b) T. Mason, *J. Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26,443; (c)G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180.

¹³ (a) K. S. Suslick, D. A. Hammerton, R. E. Jr. Cline, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5641; (b) E. B. Flint, K. S. Suslick, *Science*, **1991**, 253, 1397.

¹⁴ M. A. Margulis en *Advances in Sonochemistry*, T. J. Mason, Ed.; JAI: London, **1990**.

transporte térmico, resultando en la generación de “*puntos calientes*” de vida corta.¹² Experimentalmente se ha demostrado que estas burbujas tienen temperaturas entre 4500 – 5000 K; asumiendo ese valor, la presión durante el colapso es inferida de la ecuación de Van der Waals, dando una presión aproximada de 1700 atm. Estudios de sonoluminiscencia estiman que el proceso de cavitación dura menos de 100 ns y que el lapso entre el calentamiento y el enfriamiento de los puntos calientes se encuentra alrededor de los 10^{10} K/s; este proceso de alta energía casi adiabático es el que suministra la energía cinética para que las reacciones químicas se lleven a cabo¹³ y de esta forma, las reacciones sonoquímicas se realizan en la cavidad o en el entorno inmediato.

Las reacciones sonoquímicas se han clasificado en tres tipos: ¹²

- a) Sonoquímica homogénea:** se da en sistemas homogéneos que proceden vía intermediarios radical o radical-ión. Esto implica que la sonicación es capaz de afectar reacciones que proceden a través de radicales y que, probablemente, también afecte algunas reacciones iónicas. En el caso de moléculas volátiles, se cree que las burbujas de cavitación actúan como un microreactor; cuando las moléculas volátiles entran a la burbuja, se rompen sus enlaces químicos debido a las condiciones extremas de temperatura y presión producidas durante la cavitación, liberando especies químicas de vida corta que reaccionan con otras especies al ser regresadas al seno del líquido que se encuentran a temperatura ambiente (figura 3). Cuando son compuestos de baja volatilidad, es probable que al entrar a las burbujas y exponerse a dichas condiciones tan drásticas, sigan experimentando un entorno de alta energía producto de los cambios de presión asociados con la propagación de las ondas acústicas o con el colapso de las burbujas (ondas de choque); alternativamente, pueden reaccionar con las especies radicales generadas por sonólisis del disolvente.
- b) Sonoquímica heterogénea:** dada en sistemas heterogéneos (líquido - líquido o sólido - líquido) que proceden vía intermediarios iónicos. En ésta la reacción está

influenciada principalmente por los efectos mecánicos de la cavitación. Cuando la cavitación es producida cerca de un sólido, la dinámica del colapso de las burbujas cambia dramáticamente. Mientras que en sistemas homogéneos las burbujas son esféricas porque sus alrededores son uniformes, cerca de un límite sólido el colapso de la burbuja es muy asimétrico y genera chorros de líquido de alta velocidad (~400 km/h). Estos chorros golpean la superficie con una fuerza tan grande que pueden causar severos daños en los puntos de impacto y producir superficies expuestas altamente reactivas (figura 4).

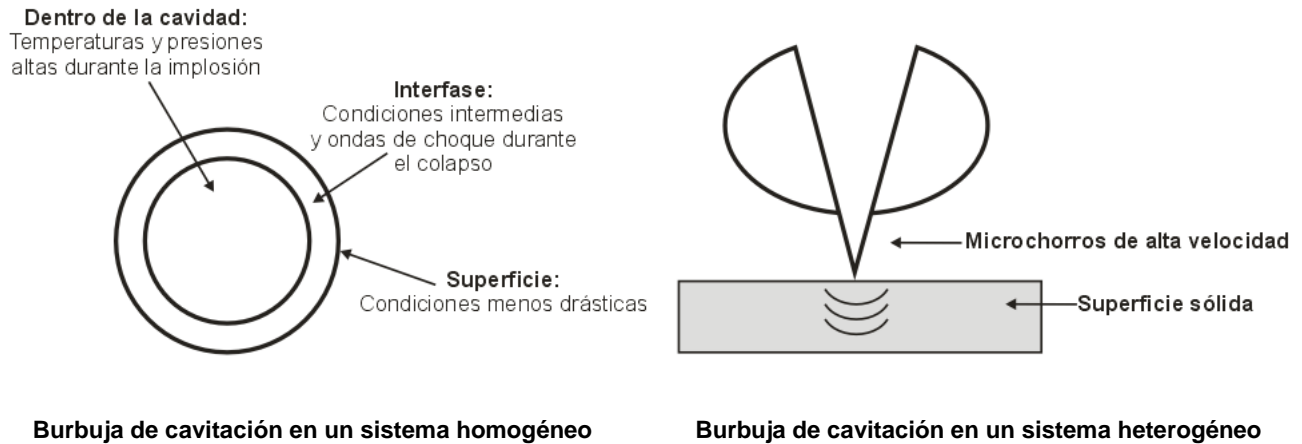


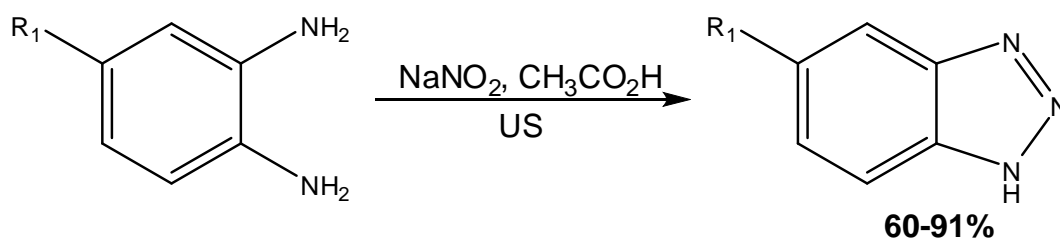
Figura 4

c) Sonocatálisis: en reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo iónico o radical. Las reacciones por radicales pueden ser activadas químicamente por sonicación, pero el efecto mecánico general descrito, aún puede aplicarse muy bien. Si el mecanismo iónico o radical produce diferentes productos, el ultrasonido puede favorecer la ruta de radicales, que podría cambiar la naturaleza de los productos de reacción.

La sonoquímica tiene mayor aplicación en sistemas homogéneos líquido-líquido, por lo que de manera general, las reacciones por ultrasonido se realizan a temperatura

ambiente y en solución.¹¹ A continuación, se presentan algunos ejemplos de reacciones de heterociclización que han sido propuestas mediante el uso del ultrasonido.

🔗 **Síntesis de 1H-benzotriazoles.** Partiendo de la *o*-fenilendiamina y haciéndola reaccionar con nitrito de sodio en ácido acético (esquema 1). Los productos se obtienen en buenos a excelentes rendimientos después de 10 - 15 minutos de sonicación.¹⁵



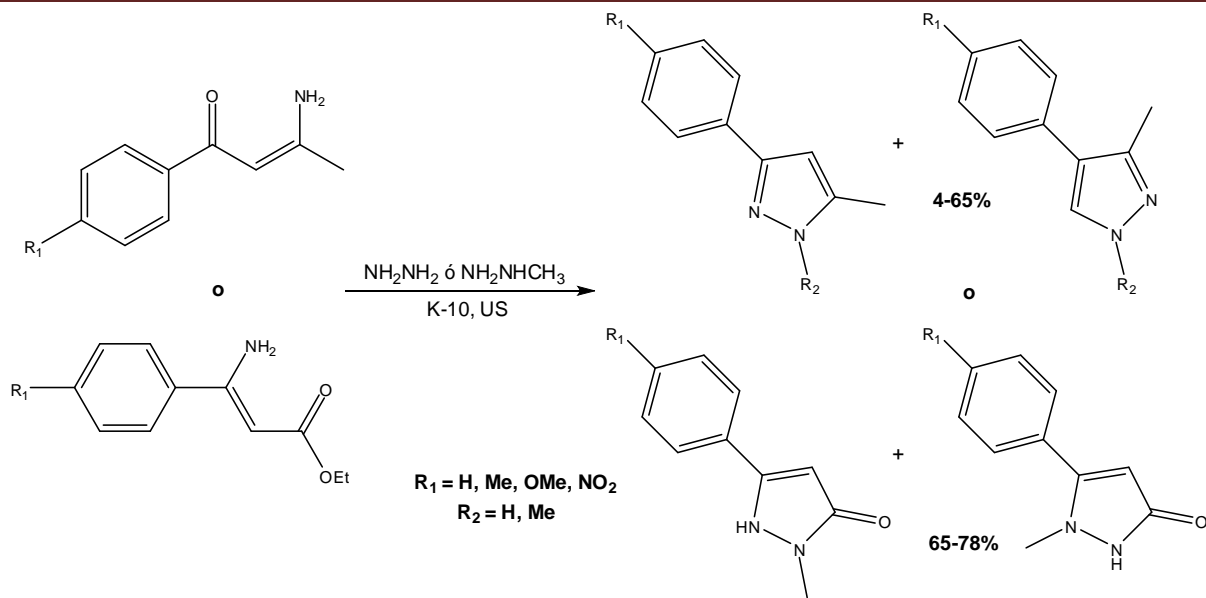
Esquema 1

🔗 **Síntesis de pirazoles y pirazolinonas.** Las β -enaminocetonas y los β -enaminoésteres reaccionan con hidracinas bajo irradiación ultrasónica en presencia de montmorillonita K-10. Las β -enaminocetonas reaccionan con hidracina para formar sólo uno de los posibles regioisómeros con un rendimiento moderado; desafortunadamente el regioisómero exacto aún no ha sido identificado (esquema 2). Cuando las β -enaminocetonas reaccionan con metilhidracinas, la regioselectividad muestra dependencia hacia los sustituyentes presentes en el anillo aromático.^{16, 17}

¹⁵ C. M. P. Pereira, H. A. Stefani, K. P. Guzen, A. T. G. Orfao, *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 43

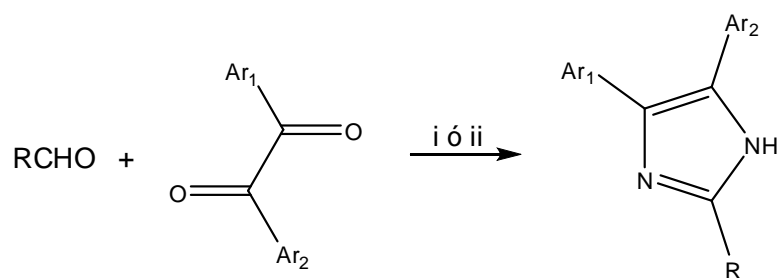
¹⁶ C. J. Valduga, H. T. Braibante, M. E. F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1453.

¹⁷ C. J. Valduga, H. T. Braibante, M. E. F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 189.



Esquema 2

🔗 **Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituidos.** La reacción entre aldehídos y compuestos 1,2-dicarbonílicos, se lleva a cabo en presencia de acetato de amonio y 20% mol de $\text{Zr}(\text{acac})_4$ a temperatura ambiente (esquema 3). Ambos reactivos toleran grupos electro-atradores y electro-donadores. El tiempo de reacción en ultrasonido es de 3 a 4 veces menor que llevada a cabo bajo condiciones térmicas.¹⁸



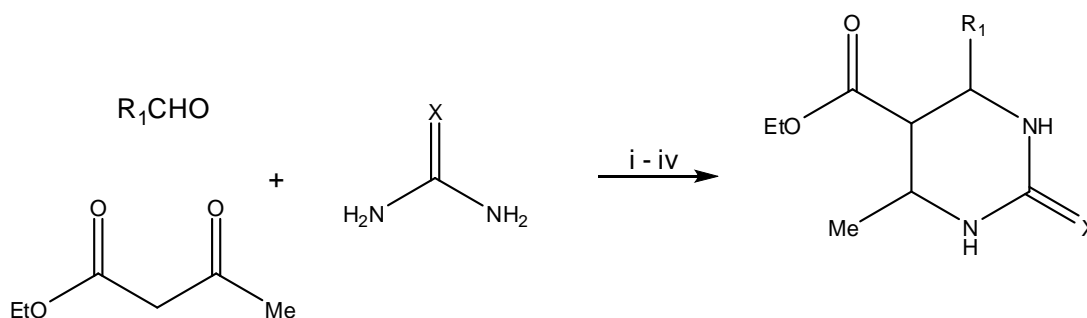
R = arilo, heteroarilo, alqueno, alifático
Ar₁ = Ph, 4-CH₃O-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-F-Ph
Ar₂ = Ph, 4-CH₃O-Ph, 4-F-Ph

i: $\text{Zr}(\text{acac})_4$ 20%, NH_4OAc , EtOH, US / 20-45 minutos (**81-96%**)
ii: $\text{Zr}(\text{acac})_4$ 20%, NH_4OAc , EtOH, reflujo / 1-5 horas (**72-95%**)

Esquema 3

¹⁸ A. R. Khosropour, *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 659.

☞ **Reacción de Biginelli.** Ha sido demostrado que la clásica reacción de Biginelli es acelerada por un factor de 40 veces o más como resultado de la irradiación ultrasónica. La reacción de tres componentes entre un aldehído, acetoacetato de etilo y urea o tiourea, en presencia de una cantidad catalítica de HCl fue completa de 2 a 5 minutos obteniendo los aductos de Biginelli con excelentes rendimientos (esquema 4).^{19, 20}



X = O, S

R₁ = H, arilo, heteroarilo, alifático o cinámico.

i: EtOH, HCl (gotas), US / 2-5 minutos **(90-95%)**

ii: sin solvente, HCl (1% mol), US / 15-45 minutos **(72-97%)**

iii: sin solvente, TFA (5% mol), US / 45-90 minutos **(67-92%)**

iv: [Hbim]BF₄, US / 40=90 minutos **(83-97%)**

Esquema 4

Es notorio que la mayoría de los químicos orgánicos sólo se encuentran interesados en usar el ultrasonido como una herramienta conveniente para incrementar los rendimientos y velocidades de muchas reacciones químicas. Las altas temperaturas y presiones desarrolladas localmente durante la cavitación, son ventajosas en una multitud de reacciones comunes, en las cuales, las condiciones normales de agitación a alta velocidad no logran los mismos resultados.²¹ Actualmente se ha comenzado a emplear la

¹⁹ M. S. Zhidovinova, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova, *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 2527.

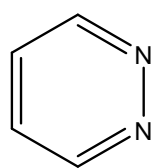
²⁰ P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

²¹ J. L. Luche, *Advances in Sonochemistry*, ed. T. J. Mason, JAI Press, London, **1993**, pp. 85–124.

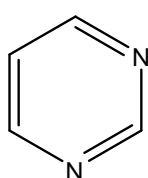
sonoquímica en conjunto con los protocolos de química verde, ya que además ayudan a utilizar cantidades más pequeñas de químicos peligrosos y disolventes, reducir el consumo de energía e incrementar la selectividad de la reacción hacia el producto.¹¹

QUINOXALINAS

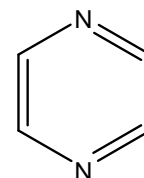
Entre las distintas clases de compuestos heterocíclicos que contienen dos átomos de nitrógeno y que están formados por dos anillos aromáticos fusionados, podemos encontrar las ftalazinas, las quinazolininas y las quinoxalinas (esquema 5), que son respectivamente, benzoderivados de la piridazina, la pirimidina y la pirazina.²²



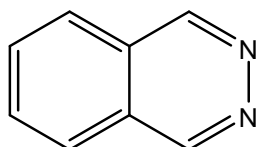
Piridazina



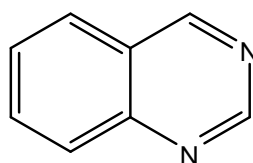
Pirimidina



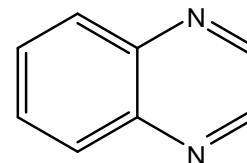
Pirazina



Ftalazina



Quinazolina

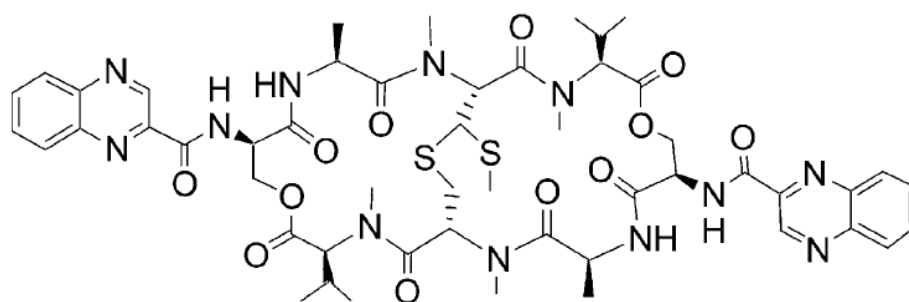


Quinoxalina

Esquema 5

Los derivados de la quinoxalina son componentes importantes de muchos compuestos farmacológicamente activos. Los anillos de quinoxalina sintéticos constituyen una parte importante de diferentes antibióticos como la equinomicina (esquema 6), leromicina y actinomicina, que son conocidos por inhibir el crecimiento de bacterias Gram positivas (G+) y por su actividad antitumoral. ¡Error! Marcador no definido.

²² A. R. Katritzky and C. W. Rees en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Six-membered Rings with Oxygen, Sulfur or Two or More Nitrogen Atoms*, Pergamon Press, **1984**.



Equinomicina

Esquema 6

Algo interesante, es que los compuestos con base de quinoxalinas presentan un amplio rango de actividades biológicas, tales como antimicrobianos, antifúngicos, anticancerígenos y antihelmínticos; *Error! Marcador no definido.* así mismo, también ha sido informada su aplicación en tintes, materiales electroluminiscentes eficientes, semiconductores orgánicos y como bloques de construcción para la síntesis de receptores de aniones, entre otros.²³

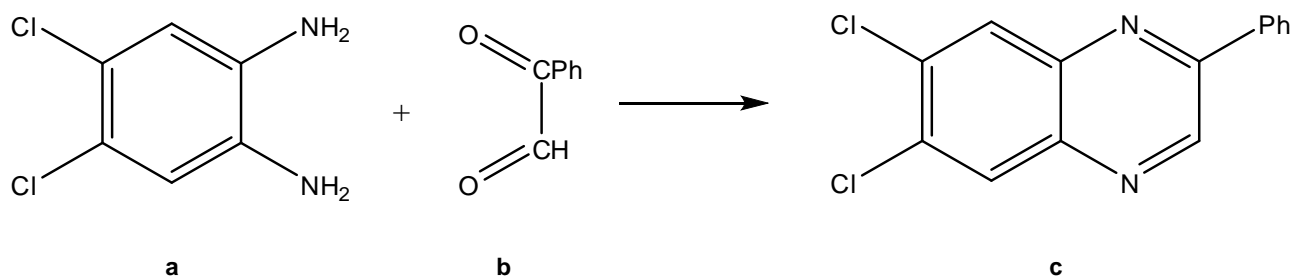
MÉTODOS DE SÍNTESIS

Muchos métodos han sido propuestos para la síntesis de quinoxalinas y sus derivados, los más comunes, se basan en la condensación de un benceno *o*-disustituido con un sintón de dos carbonos. Estos métodos, pueden ser clasificados según el sintón que se utilice.

²³ Shivaji V. More, M. N. V. Sastry, Chieh-Chieh Wang and Ching-Fa Yao, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6345

🔗 Usando un derivado del aldehído pirúvico o sintones relacionados.

Los derivados del aldehído pirúvico son compuestos esencialmente no simétricos que pueden dar un único producto en la ciclocondensación con un derivado simétrico de la *o*-fenilendiamina como sustrato, o dos productos isoméricos con un derivado *o*-fenileno no simétrico. Es posible separar cada isómero, pero con considerables pérdidas, por lo que para evitar esta situación, se procuran realizar síntesis regioselectivas.²⁴ Un ejemplo de esto, es la reacción entre la 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (**a**) con el fenilglioxal (**b**) da la 6,7-dicloro-2-fenilquinoxalina (**c**). Condiciones de reacción: MeOH, 55°C y 30 minutos. Rendimiento: 73% (esquema 7).²⁵



Esquema 7

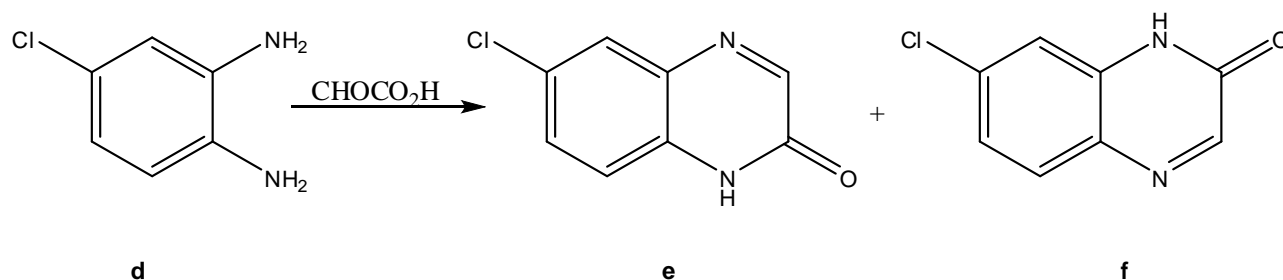
🔗 Usando un aldehído-ácido o sintones relacionados.

Estos sintones con *o*-fenilendiamina producen 2-(1H)-quinoxalinas; un producto o dos isómeros pueden ser formados dependiendo de la simetría del sustrato. Sintones relacionados con un estado de oxidación más bajo producen dihidroquinoxalinas.²⁴

²⁴ D. J. Brown in *Heterocyclic Compounds, The Quinoxalines. Supplement II.*, Wiley, New York, **2004**.

²⁵ A. Ahmad, L. J. Dunbar, I. G. Green, I. W. Harvey, T. Shepherd, D. M. Smith and R. K. C. Wong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, 1, 2751.

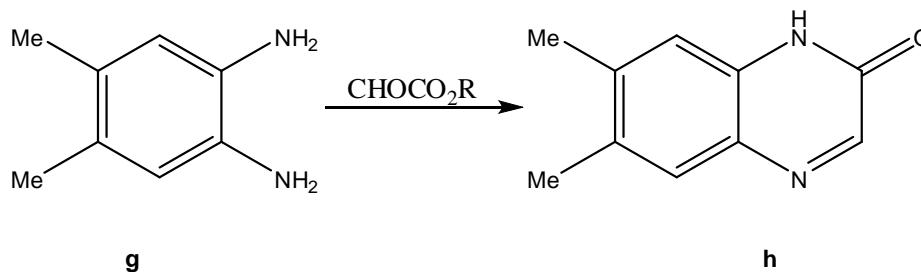
Puede observarse que la condensación de la 4-cloro-1,2-fenilendiamina (d) con el ácido glicóxico da una mezcla de dos isómeros: 6-cloro (e) y 7-cloro-2(1H)-quinoxalina (f), de los cuales sólo el 6-isómero puede ser purificado (esquema 8). Las condiciones de reacción: CHOCO_2H , $\text{H}_2\text{O-MeOH}$, 20°C , 24 h. Rendimiento: 37%.^{26, 27}



Esquema 8

🔗 Usando un aldehído-éster o sintones relacionados.

Estos sintones se comportan de forma muy similar a los aldehídos-ácidos, anteriormente mencionados, aunque por lo regular son más convenientes y reactivos.²⁴ Como ejemplo (esquema 9), con la 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina (g) se obtiene la 6,7-dimetil-2(1H)-quinoxalinona (h). Condiciones de reacción: CHOCO_2Me , EtOH, reflujo, 2h. Rendimiento: 72%.²⁸ El CHOCO_2Me puede cambiarse por CHOCO_2Bu obteniendo un rendimiento similar: 69%.²⁹



²⁶ W. S. Saari y W. C. Luuma, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1978**, 14,349.

²⁷ E. J. Jacobsen, R. E. TenBrink, L. S. Stelzer, K. L. Belonga, D. B. Carter, H. K. Im, W. B. Im, V. H. Sethy, A. H. Tang, P. F. von Voigtlander y J. D. Petke, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 158.

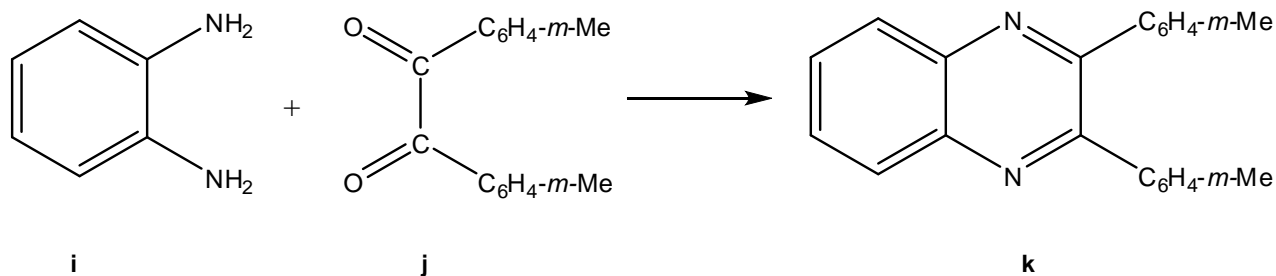
²⁸ P. D. Leeson, R. Baker, R. W. Carling, N. R. Curtis, K. W. Moore, B. J. Williams, A. C. Foster, A. E. Donald, J. A. Kemp y G. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1243.

²⁹ Z. Kazimierczuk y W. Pfeleiderer, *Liebsig Ann. Chem.*, **1982**, 754.

Esquema 9

🔗 Usando una dicetona o sintones relacionados.

Las dicetonas, como el diacetilo y sus sintones relacionados, reaccionan fácilmente con *o*-fenilendiaminas o sustratos relacionados para producir quinoxalinas. Sólo cuando ambos sintones y sustratos no son simétricos se forman dos isómeros, y esta situación ha sido en gran parte evitada en la literatura reciente.²⁴ Esta reacción se observa al reaccionar la 1,2-fenilendiamina (i) con el *m,m'*-dimetilbencilo (j), se obtiene la 2,3-di-*m*-tolil-quinoxalina (k) (esquema 10). Condiciones de reacción: EtOH, reflujo, 2h. Rendimiento: 93%.³⁰



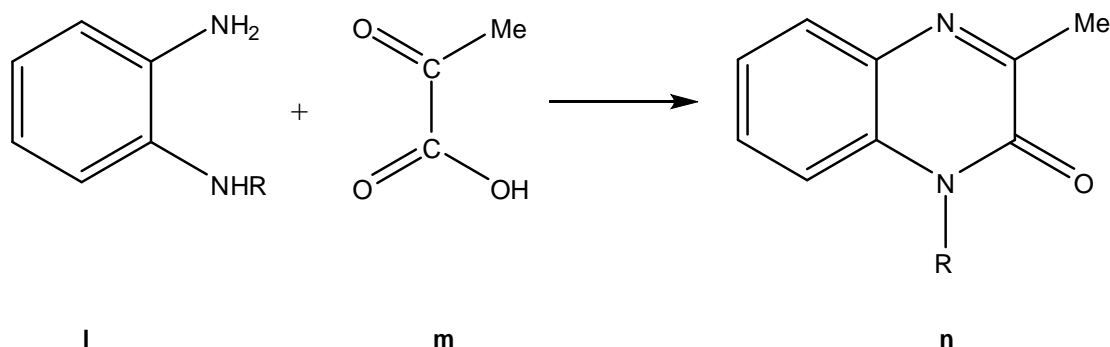
Esquema 10

🔗 Usando un ceto-ácido o sintones relacionados.

Esencialmente los ceto-ácidos no son simétricos. Dichos sintones dan una única quinoxalinona sólo cuando la *o*-fenilendiamina o el sustrato relacionado es simétrico o uno de sus grupos amino es secundario,²⁴ por ejemplo, la 1,2-fenilendiamina (I, R=H) con

³⁰ F. Vögtle, M. Palmer, E. Fritz, O. Lehmann, K. Meurer, A. Mannschreck, F. Kastner, H. Irgartinger, O. Huber-Patz, H. Puff y E. Friedrichs, *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 3112.

ácido pirúvico (m) forma la 3-metil-2(1H)-quinoxalinona (n, R=H) (esquema 11).
Condiciones de reacción: HCl-H₂O, 20°C, 15 min. Rendimiento 75%.³¹



Esquema 11

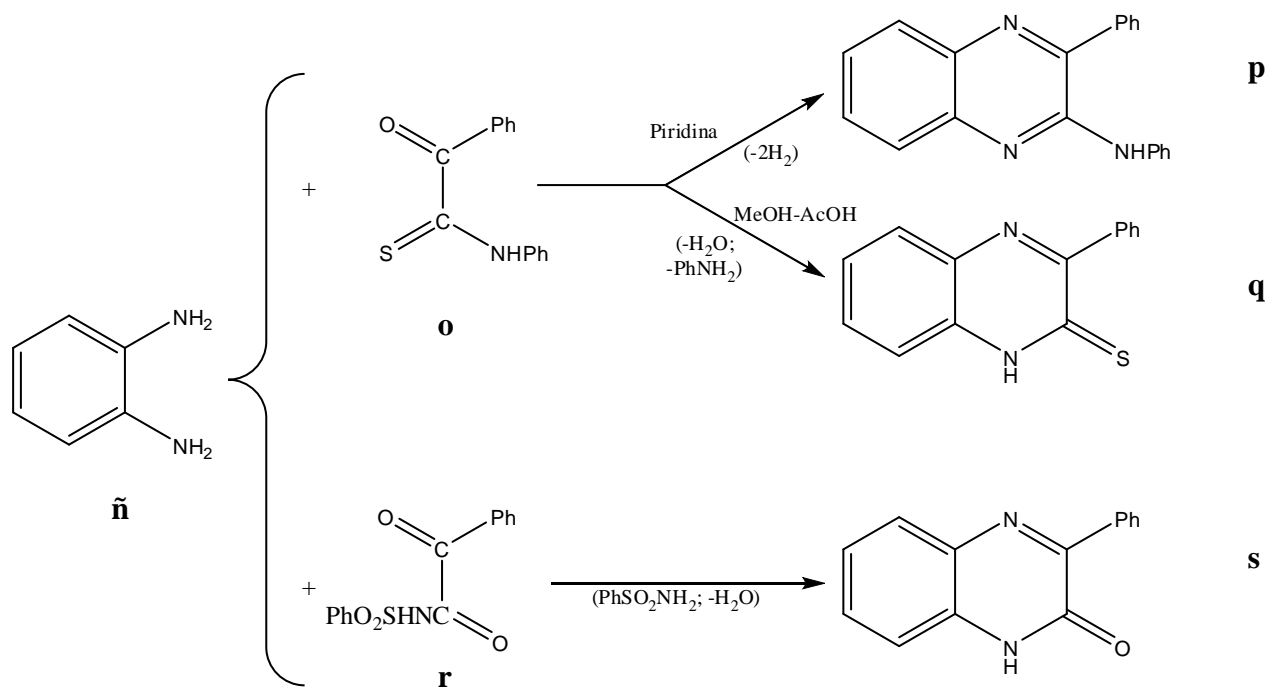
🔗 Usando una ceto-amida, nitrilo, halogenuro de acilo o sintones relacionados.

Las ceto-amidas (o tioamidas) pueden participar en ciclocondensaciones por eliminación de la función amino u oxo (tioxo) del grupo amida (tioamida), esta eliminación depende de las condiciones de reacción.²⁴ En la reacción de la 1,2-fenilendiamina (ñ) con la C-benzoil-N-fenil (tioformamida) (o), se produce la 2-anilino-3-fenilquinoxalina (p) (pirimidina, reflujo, 10h: 81%) o la 3-fenil-2(1H)-quinoxalintiona (q) (MeOH-AcOH, 20°C, N₂, 3 days: 46%).³² El mismo sustrato (ñ) con N-bencensulfonil-C-benzoilformamida (r), forman sólo la 3-fenil-2(1H)-quinoxalinona (s) (MeOH, reflujo, 15 minutos: 57%; MeOH-H₂O, reflujo, 1h:46%; sin disolventes, 90°C, 5 min: 41%) (esquema 12).³³

³¹ V. S. H. Krishnan, K. S. Chowdary, P. K. Dubey y S. Vijaya, *Indian J. Chem., Sect. B*, **2001**, 40, 565.

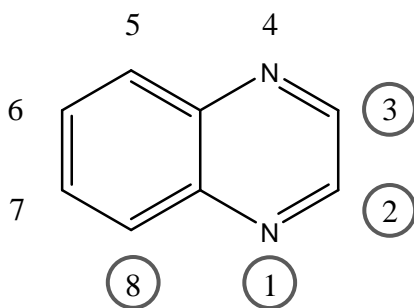
³² Z. Lu, D. Q. Sun, T. L. Xu, J. Wan, L. C. Xu and K. Q. Chen, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1992**, 24, 358.

³³ M. S. Rovinskii, V. G. Dolyuk, V. B. Zhukhovitskii, V. G. Shtamburg and M. M. Kremlev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1977**, 819.



Esquema 12

Existen otros métodos menos empleados para sintetizar quinoxalinas partiendo de un único sustrato bencénico; estos se clasifican de acuerdo al enlace formado durante el proceso de síntesis en N1, C8a; N1, C2 ó C2, C3 (esquema 13).²⁴

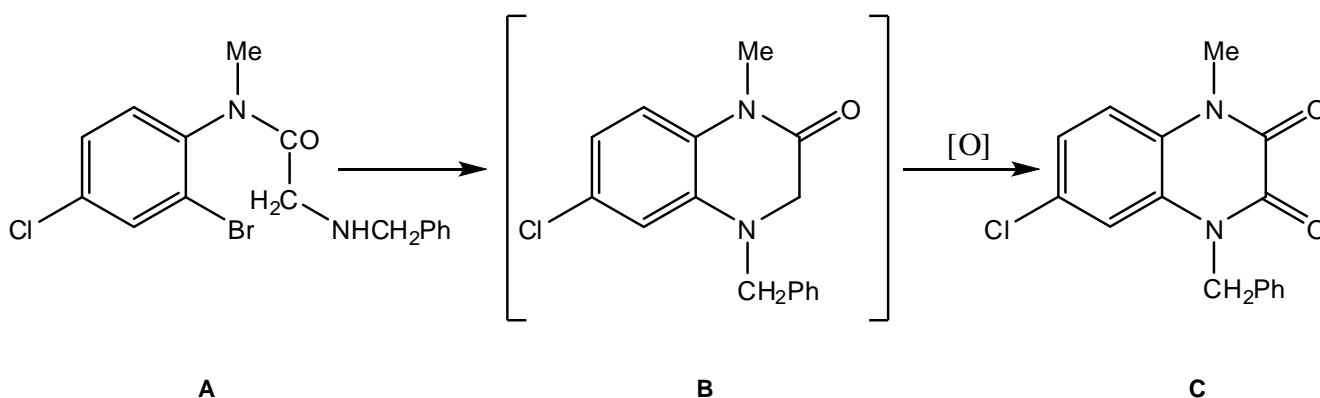


Esquema 13

☞ **Por formación de un enlace N1, C8a.**

Dada la relativa naturaleza no reactiva de los átomos de carbono en el benceno, esta síntesis no se ve muy factible, sin embargo han sido ideados varios procesos, como se ve en los siguientes ejemplos:

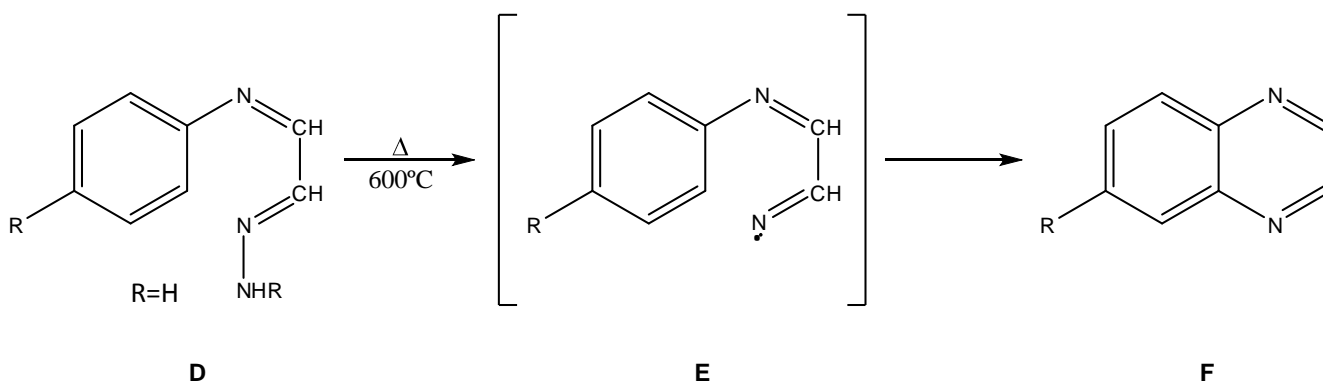
- **Por aminólisis intramolecular de N-(2-iminoetil)-o-halogenoanilinas.** En esta reacción se lleva a cabo una sustitución nucleofílica aromática intramolecular seguida de una oxidación para formar las quinoxalindionas correspondientes. Al usar la N-(Benzilaminoacetil)-2-bromo-4-cloro-N-metilaniлина (A), se produce la 1-benzil-4-metil-2,3(1H, 4H)-quinoxalindiona (C), probablemente por la oxidación debida al aire del intermediario dihidro (B) (esquema 14). Condiciones y rendimiento de reacción: Bu_3N , Ph_3P , $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ $\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$, 110°C , CO o A (4 atm), 26 h: 68% o 38%, respectivamente. Mecanismo no definido.³⁴



³⁴ M. Ishikura, M. Mori, T. Ikeda, M. Terrashima and Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2456

Esquema 14

- **Por termólisis de N-(fenilhidrazonoetiliden)anilinas.** Durante la termólisis, se rompe el enlace N-N de la hidrazona por medio de calentamiento, esto promueve la formación de un radical que es el que atacará al carbono de la posición 8a para formar el respectivo enlace N1-C8a y dar la consecuente anillación. Como un ejemplo de esto, se tiene la N-(fenilhidrazonoetiliden)anilina (D, R=H) que da la quinoxalina (F, R=H) vía el radical intermediario (E) (esquema 15). Condiciones y rendimiento de reacción: destilación al vacío a través de un tubo a 600°C: 35%.^{35, 36}



Esquema 15

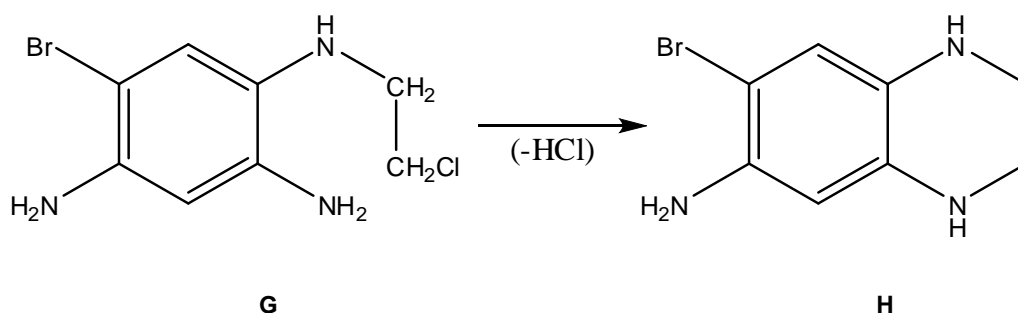
☞ **Por formación de un enlace N1, C2.**

Esta síntesis ha probado ser muy útil. En la práctica, envuelve la ciclización de derivados de la *o*-(etilamino)anilina o del *o*-(etilamino)nitrobencono.²⁴

³⁵ H. McNab, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 422.

³⁶ H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1980**, 1, 2200.

- **Ciclización de derivados de la o-(etilamino)anilina.** Tiene lugar mediante una sustitución nucleofílica SN_2 . En el ejemplo, esta sustitución se da entre el Cl y el N de la amina cuando se pone a reaccionar la 4-Bromo-6-(2-cloroetilamino)-1,3-bencendiamina (G) y nos da la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoxalinamina (H) (esquema 16). Condiciones y rendimiento de reacción: Na_2CO_3 , Me_2NCHO , reflujo, 1 h: 85%.³⁷



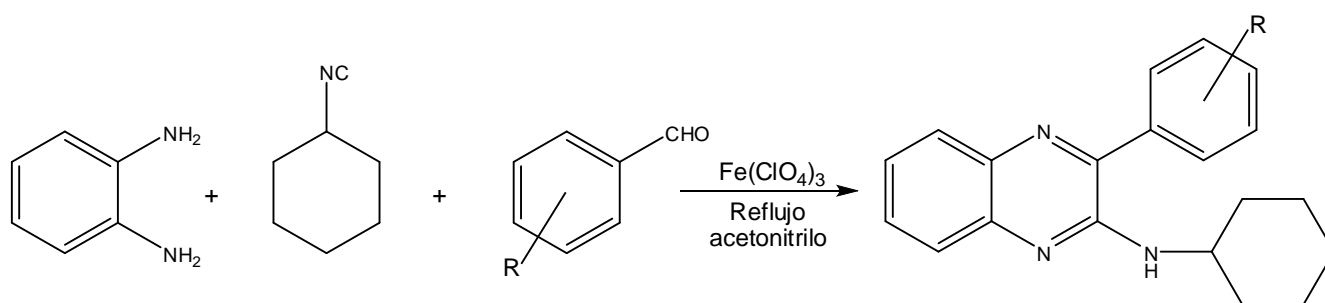
Esquema 16

Como se puede notar, la mayoría de estos métodos presentan rendimientos insatisfactorios, procedimientos de purificación críticos para el producto, tiempos muy grandes y/o condiciones de reacción muy fuertes. Por esto, recientemente se han intentado proponer nuevas estrategias de síntesis que mejoren los rendimientos de la reacción.

🔗 Síntesis de tres componentes.

³⁷ R. Beugelmans y M. Chbani, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 132, 306.

El perclorato férrico cataliza la reacción de condensación de tres componentes de la *o*-fenilendiamina, aldehídos aromáticos y ciclohexil isocianida para producir la 2-ciclohexilamina-3-aryl-quinoxalina con rendimientos superiores a 90 % (esquema 17).³⁸



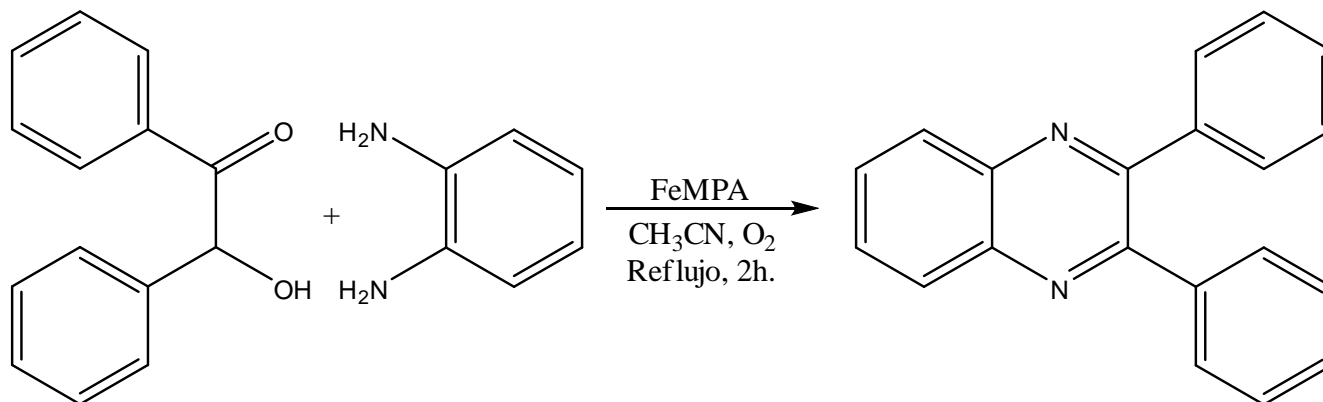
Esquema 17

Utilizando ácido molibdofosfórico dopado con hierro (FeMPA) como catalizador.

El FeMPA se ha informado como un catalizador eficiente para la anilación oxidativa de α -hidroxicetonas con 1,2-diaminas bajo condiciones aeróbicas. Los rendimientos informados son mayores al 95% (esquema 18).³⁹

³⁸ M. M. Heravi, B. Baghernejad y H. A. Oskooie, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 767.

³⁹ K.T. Venkateswara Rao, P.S. Sai Prasad y N. Lingaiah, *J. Mol. Cat. A: Chem*, **2009**, 312, 65.

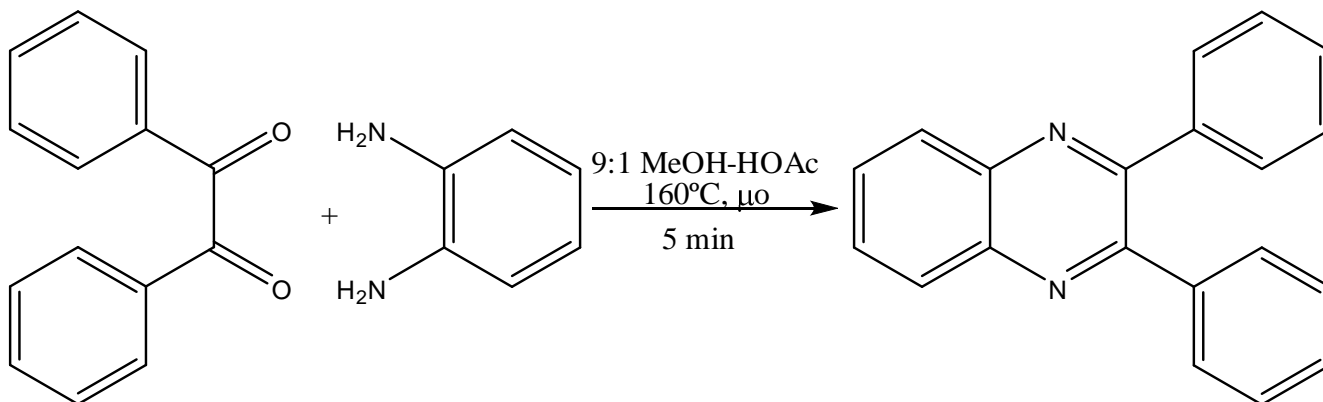


Esquema 18

🔗 Síntesis asistida por microondas.

Se han preparado quinoxalinas funcionalizadas con excelentes rendimientos (69-99%) mediante la condensación de diferentes aril/heteroaril *o*-diaminas con 1,2-dicetonas bajo irradiación de microondas. En el ejemplo, se hace reaccionar benzilo y *o*-fenilendiamina para obtener la 2,3-difenilquinoxalina con rendimientos cuantitativos (99%) (esquema 19).⁴⁰

⁴⁰ Z. Zhao, D. D. Wisnoski, S. E. Wolkenberg, W. H. Leister, Y. Wang y C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4873.



Esquema 19

Estos nuevos métodos utilizan metales precursores, ácidos o microondas, sin embargo, a pesar de que presentan rendimientos satisfactorios las condiciones de reacción son drásticas y en algunos casos los tiempos de reacción son muy largos, además para algunos métodos se emplean precursores metálicos costosos y perjudiciales, que limitan su empleo al buscar procesos que no sean dañinos al medio ambiente.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis de los compuestos, se utilizaron reactivos marca Aldrich Chemical Company y se emplearon dos equipos de ultrasonido, el primero fue un baño de limpieza ultrasónico marca Branson, modelo 2510R-MTH, con 42 KHz de frecuencia y una potencia de 100W; el segundo fue un equipo de ultrasonido en sonda marca Cole-Parmer Instruments, modelo CPX750, con 20 KHz de frecuencia y potencia de 750 W. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina usando cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV 254 de 0.25 mm como fase estacionaria y sistemas de hexano-acetato de etilo como fase móvil, en distintas proporciones según la naturaleza del compuesto de interés; se empleó una lámpara de luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm como revelador.

La purificación de los productos se hizo mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo o hexano-diclorometano, según la polaridad de los compuestos. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

La evaporación de los solventes se llevó a cabo en un rotavapor marca Büchi modelo R114, con un baño térmico modelo B-480.

La espectrometría de masas se realizó en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE⁺) a un potencial de ionización de 70 eV. El aparato empleado para a espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue un Perkin-Elmer 283 B ó 1420 utilizando la técnica de película. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y

^{13}C fueron adquiridos en un equipo JEOL ECLIPSE+300 a 300.53 MHz para ^1H y a 75.58 para ^{13}C , usando como disolvente CDCl_3 .

METODOLOGÍA GENERAL

DETERMINACIÓN DEL CATALIZADOR EMPLEADO.

En un matraz bola de 100 mL se agregó: 1 g de bencilo, 0.5 g de o-fenilendiamina, 15 mL de CH_2Cl_2 y 1 g de sílica; se procedió a irradiar esta mezcla en un baño de ultrasonido durante 30 minutos, se filtró en Na_2SO_4 anhidro utilizando una columna de precolación y CH_2Cl_2 para lavar, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice; para finalizar, se determinó el rendimiento de la reacción. El experimento fue repetido cambiando la sílica por tonsil y alúmina.

DETERMINACIÓN DEL DISOLVENTE ADECUADO.

Utilizando la misma mezcla y tiempo de reacción, se realizaron diferentes experimentos cambiando el CH_2Cl_2 por distintos disolventes, los que se probaron: éter, agua y etanol. Al término de la reacción, la mezcla fue filtrada en Na_2SO_4 anhidro en una columna de precolación, lavando con CH_2Cl_2 ; concentrada y purificada por cromatografía en columna de sílice. Se calculó el rendimiento mediante el peso de los productos purificados.

DETERMINACIÓN DE LA FUENTE DE ENERGÍA.

Nuevamente se empleó 1 g de bencilo, 0.5 g de o-fenilendiamina, 15 mL de CH_2Cl_2 y 1 g de sílica a un tiempo de reacción de 30 minutos, lo siguiente, fue cambiar la fuente de energía para la reacción. Primero se hicieron experimentos colocando solamente la mezcla de reacción en agitación y en experimentos posteriores, la mezcla se irradió en un baño de ultrasonido de 100 W de potencia. Al finalizar, se filtró en Na_2SO_4 anhidro lavando con CH_2Cl_2 , se concentró y se purificó por columna de sílice. Se determinó rendimiento mediante el peso de los productos purificados.

a) Determinación del tiempo óptimo de reacción.

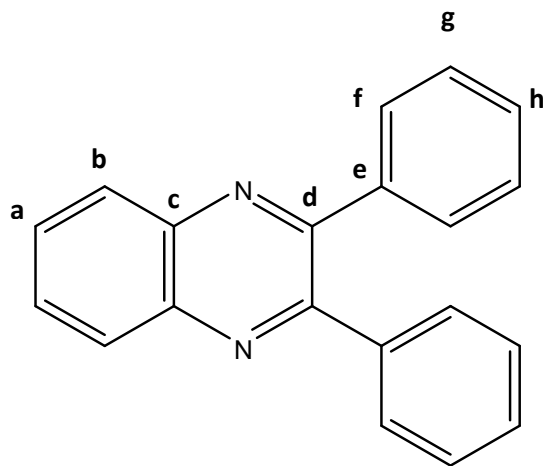
1. Para determinar el tiempo mínimo en el que la reacción es completada, se utilizó la misma mezcla de reacción y como fuente de energía el baño de ultrasonido. Los experimentos fueron llevados cabo a diferentes tiempos partiendo de 5 minutos; el tiempo de reacción se fue modificando según los resultados que se iban obteniendo y al terminarse la reacción, la mezcla fue filtrada, concentrada y purificada tal cual se ha descrito en las metodologías anteriores, procediendo a calcular el rendimiento de la reacción.

2. Se utilizó el procedimiento anterior, pero con dos variantes: la primera, el aparato empleado, y la segunda, el tiempo del cual se parte. El equipo que se utilizó fue un ultrasonido en sonda de 750 W de potencia a una amplitud del 40%; el tiempo del que se partió fue el mejor tiempo obtenido en la primera parte (5 minutos) y se fue disminuyendo conforme se obtenían los resultados. Finalmente, la mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó. Se calcularon rendimientos y estos fueron comparados con los obtenidos en la primera parte.

SÍNTESIS DE QUINOXALINAS 2,3-DISUSTITUIDAS.

La mezcla de reacción consistió en 0.5 g de o-fenilendiamina, 15 mL de CH₂Cl₂, 1 g de sílica y se calculó la masa necesaria del compuesto 1,2-dicarbonílico para que la relación sea equimolar con relación a la o-fenilendiamina; se empleó ultrasonido como fuente de energía (ambos equipos), y el tiempo de reacción utilizado fue de 5 minutos para el baño y 1 minuto para el de sonda. Concluida la reacción, fue filtrada en Na₂SO₄ anhidro, lavando con CH₂Cl₂; concentrada y purificada en columna de gel de sílice. Se calculó el rendimiento mediante el peso de los productos purificados.

RESUMEN ESPECTROSCÓPICO



2,3-Difenilquinoxalina

COMPUESTO 1

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{14}N_2$

Peso Molecular: 282 g/mol

Punto de Fusión: 126.8 – 127.1 °C

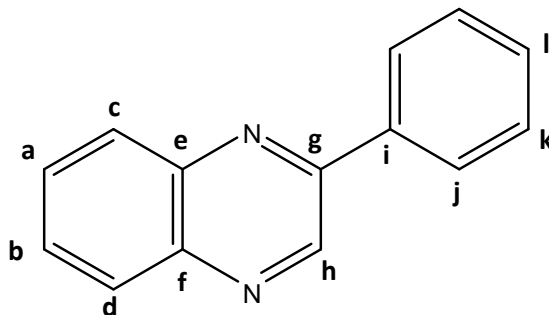
Color: blanco

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3057, 3029, 1345,

EM-IE m/z (%ar): 282[M^+](100), 205 (5), 179 (35).

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 7.29 a 7.35 (*m*, 6H, H_g , H_h), 7.50 a 7.53 (*m*, 4H, H_f), 7.73 a 7.77 (*m*, 2H, H_a), 8.1 a 8.2 (*m*, 2H, H_b).

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 128.4 (C_f), 129.2 (C_b), 129.4 (C_a), 129.9 (C_h), 130.0 (C_g), 139.21 (C_e), 141.3 (C_c), 153.6 (C_d).



3-Fenilquinoxalina

COMPUESTO 2

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{10}N_2$

Peso Molecular: 206 g/mol

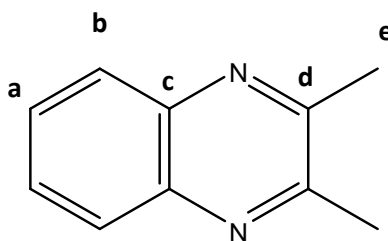
Punto de Fusión: 74.5 – 76.2 °C

Color: café claro.

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3066, 1308

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$): 7.5 a 7.58 (*m*, 3H, H_k, H_l), 7.72 a 7.77 (*m*, 2H, H_j), 8.15 a 8.24 (*m*, 4H, H_a, H_c), 9.31(*s*, 1H, H_h)

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 127.5 (C_j), 129.1 (C_c, C_d, C_k), 129.5 (C_a, C_b), 136.8 (C_i), 141.5 (C_f), 142.3 (C_e), 143.3 (C_g), 151.8 (C_h).



2,3-Dimetilquinoxalina

COMPUESTO 3

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}N_2$

Peso Molecular: 158 g/mol

Punto de Fusión: 102 - 104 °C

Color: amarillo pálido.

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3412, 2997, 1394, 1321.

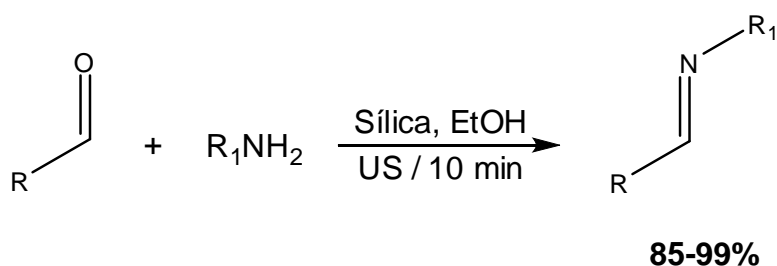
EM-IE m/z (%ar): 158 (90), 117[M^+](100), 76 (15).

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$): 2.7 (d, 3H, H_e), 7.6, (t, 1H, H_a), 7.9 (t, 1H, H_b).

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 23.2 (C_e), 128.3 (C_b), 128.8 (C_a), 141.1 (C_c), 153.5 (C_d).

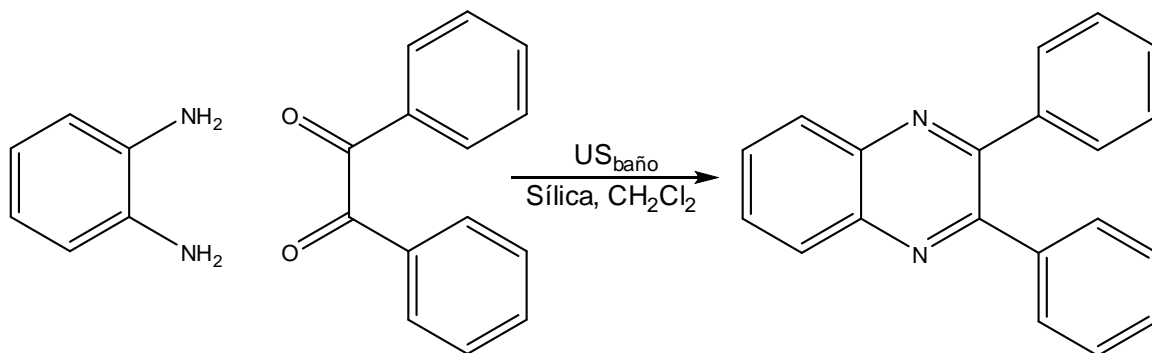
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este proyecto, hemos buscado desarrollar un método alternativo para la síntesis de quinoxalinas usando como sustratos a la *o*-fenilendiamina y diferentes compuestos dicarbonílicos, mediante la irradiación ultrasónica, empleando como catalizador gel de sílice. La selección de este catalizador se debió a que es conocido que la sílice, por sus propiedades químicas, en conjunto con la irradiación ultrasónica promueve la formación de iminas en buenos rendimientos en tan solo 10 minutos de reacción (Esquema 20). ¡Error! Marcador no definido.



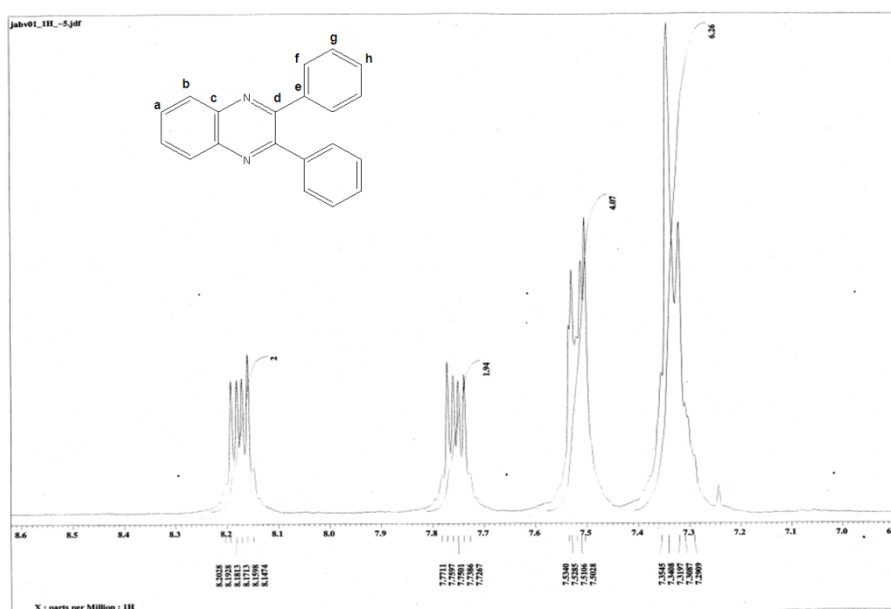
Esquema 20

Tomando en cuenta este antecedente se diseñó un experimento para llevar a cabo la condensación de una *o*-fenilendiamina con compuestos 1,2-dicarbonílicos, de tal forma que al reaccionar formen las quinoxalinas correspondientes. Primeramente, se utilizó benzilo como compuesto 1,2-dicarbonílico y se realizó la reacción usando gel de sílice como catalizador, con el propósito de observar la formación del compuesto propuesto (esquema 21), la reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del benzilo. La 2,3-Difenilquinoxalina formada se purificó mediante cromatografía en columna. Este compuesto se caracterizó mediante las diferentes técnicas espectroscópicas.



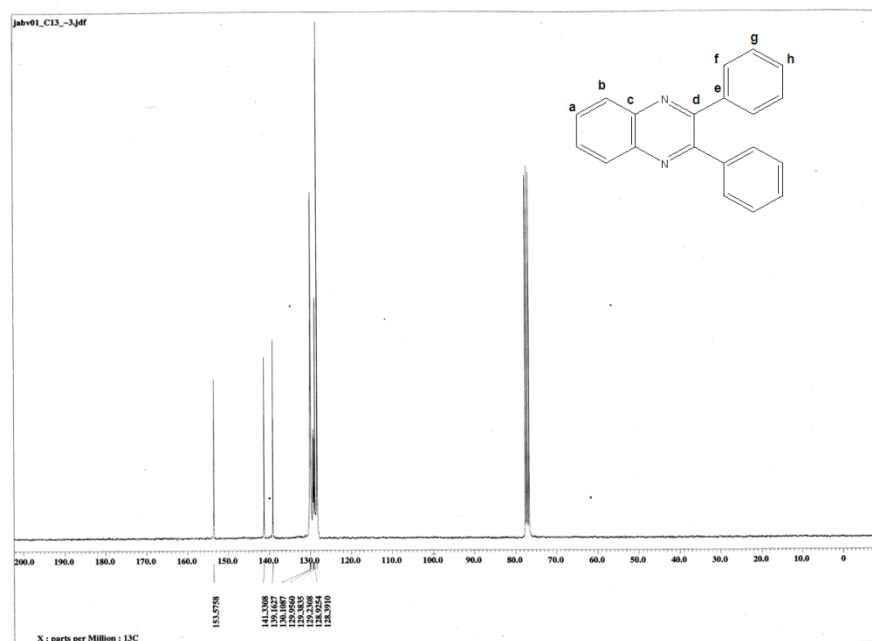
Esquema 21

En el espectro de masas (IE) del compuesto 1 se observa el ión molecular y pico base en 282 unidades de masa/carga, mismo que corresponde al peso molecular del compuesto; en IR se observan las señales correspondientes a los enlaces C=C (3057 cm^{-1} , 3029 cm^{-1}) y C=N (1345 cm^{-1}); en su espectro de RMN 1H (Espectro 1) se observan cuatro grupos de señales, de las cuales, dos corresponden a los hidrógenos del grupo fenilo (δ 7.29 a 7.35, *m*, 6H, H_g , H_h ; 7.50 a 7.53, *m*, 4H, H_f) y las otras dos a los átomos de hidrógeno de la quinoxalina (δ 7.73 a 7.77, *m*, 2H, H_a ; 8.1 a 8.2, *m*, 2H, H_b).



Espectro 1

En el espectro de RMN ^{13}C (espectro 2), dada la simetría de la molécula, sólo se obtienen 8 señales diferentes, las cuales, se asignaron de la siguiente forma: 128.4 (C_f), 129.2 (C_b), 129.4 (C_a), 129.9 (C_h), 130.0 (C_g), 139.21 (C_e), 141.3 (C_c), 153.6 (C_d).



Espectro 2

DETERMINACIÓN DEL CATALIZADOR EMPLEADO.

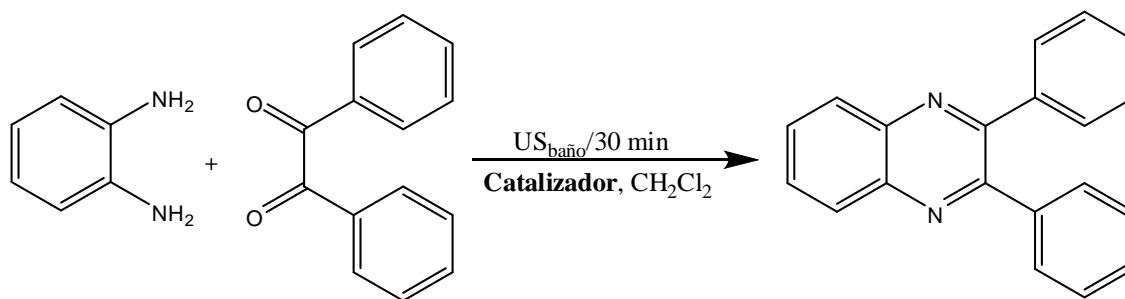
Una vez que se observó la formación de la quinoxalina esperada se procedió a optimizar la reacción modificando en primera instancia la naturaleza del catalizador. En la literatura, se ha documentado ampliamente el uso de arcillas en reacciones promovidas por ultrasonido gracias a sus fuertes propiedades catalíticas, un ejemplo de esto es la síntesis de iminas a partir de aldehídos. Principalmente, el uso de éstas se debe al bajo impacto que tienen sobre el medio ambiente, a las posibilidades de que sean recicladas y a que en algunos casos, tienen una gran disponibilidad en la naturaleza. ¡Error! Marcador no definido.

Un factor importante en la catálisis por sólidos inorgánicos, es la presencia de sitios ácidos de Lewis y de Brönsted en su superficie o interior poroso, *Error! Marcador no definido.* como podemos ver en la tabla 1, las arcillas utilizadas para los experimentos realizados en este trabajo, presentan uno o ambos sitios ácidos:

ARCILLA	pH	SITIO CATALÍTICO
Sílica	Ácido	Ácido de Lewis, ácido de Brönsted
Tonsil actisil FF	Ácido	Ácido de Lewis
Alúmina	Neutro	Ácido de Lewis, base de Brönsted

Tabla 1

Las condiciones de reacción empleadas para determinar cuál de estos materiales funciona mejor como catalizador se muestran en el esquema 22:



Esquema 22

Los resultados obtenidos se enlistan en la tabla 2:

CATALIZADOR	RENDIMIENTO (%)
Ausencia	Trazas
Sílica	98.71
Tonsil actisil FF	93.8
Alúmina	85.42

Tabla 2

El mejor rendimiento encontrado en esta serie, fue al utilizar sílica como catalizador. Esto puede deberse a que, en primer lugar, la sílica presenta ambos sitios catalíticos: sitios ácidos de Brönsted y sitios ácidos de Lewis; en segundo lugar, es bien conocido el uso de la sílica como adsorbente, además durante la formación de la quinoxalina hay pérdida de moléculas de agua que pueden ser adsorbidas por la misma sílica, desplazando el equilibrio hacia los productos y favoreciendo la reacción; por último, podemos observar que un catalizador ácido es mejor para la reacción que uno neutro (alúmina), sin embargo, es de hacer notar que algunos autores proponen **¡Error! Marcador no definido.** que el tonsil es más ácido que la sílica y no obstante, el rendimiento que presenta es menor; esto lo podemos atribuir a que, si bien la reacción necesita de un medio ácido para verse favorecida, no debe ser tan ácido debido a que el producto, en este caso la quinoxalina, puede sufrir reacciones de descomposición generando diferentes subproductos y dificultando el proceso de purificación.

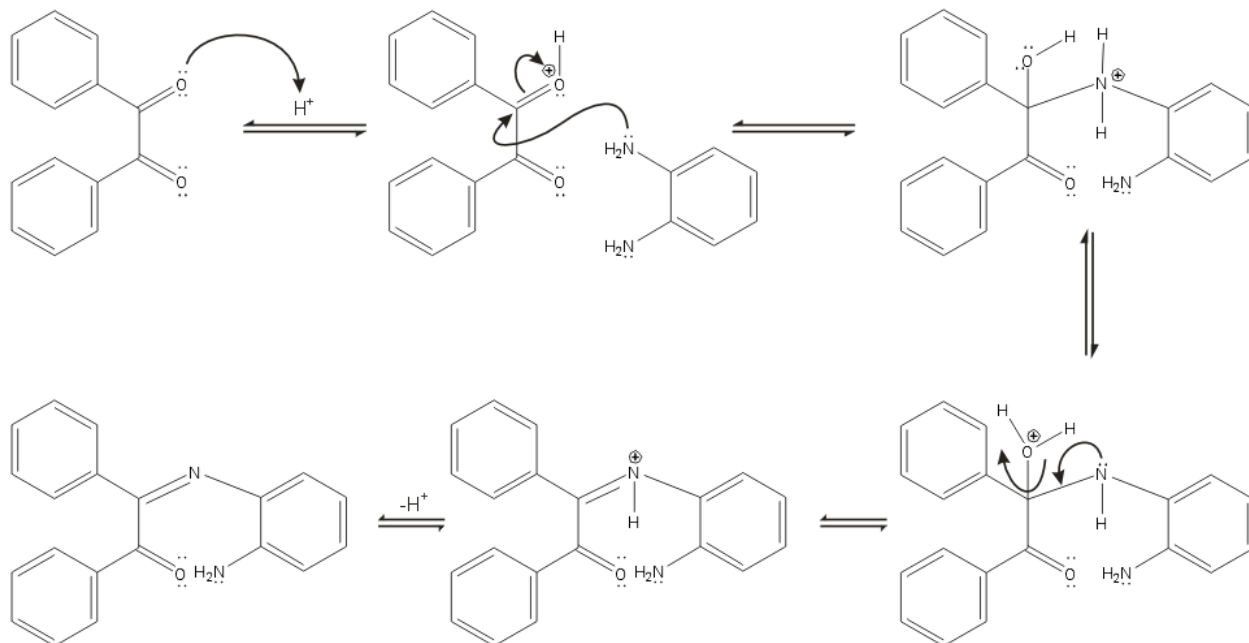
Como se mencionó anteriormente, es posible que la sílica al tener sitio catalíticos ácidos de Lewis y de Brönsted, haya favorecido la reacción de formación de la quinoxalina, de esta forma, se han propuesto dos mecanismos para esta síntesis: uno en

un medio con un ácido de Brönsted y otro en un medio con un ácido de Lewis. Estos mecanismos, para una mejor comprensión, se dividieron en dos partes:

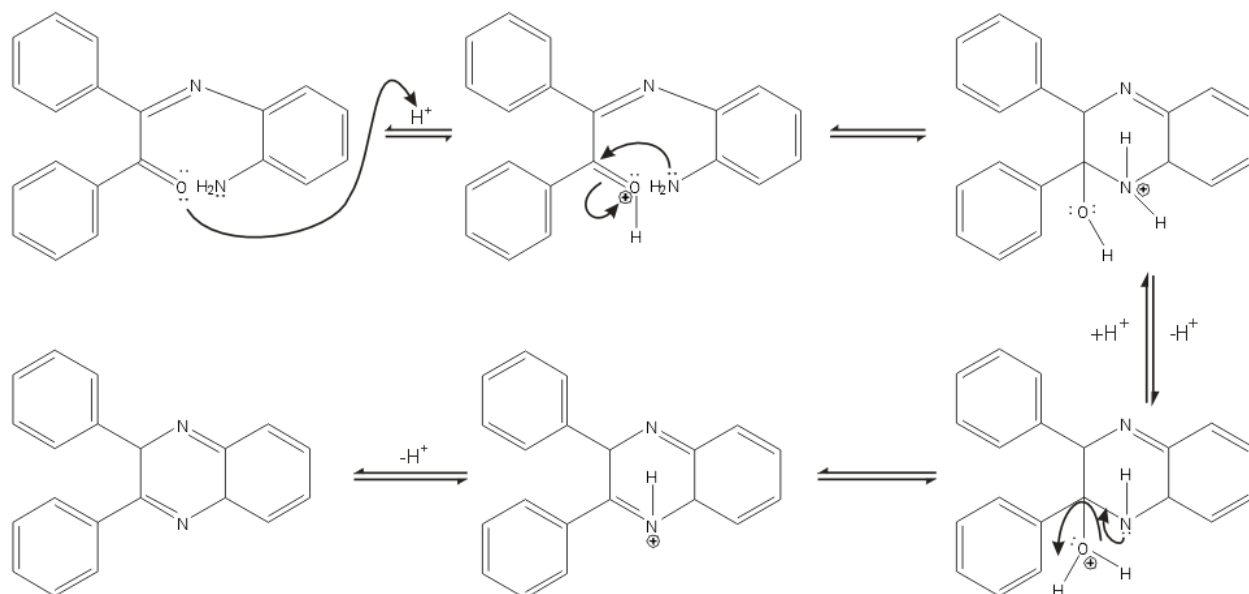
- a) Formación de una imina.
- b) Anillación (formación de una segunda imina y consecuente aromatización del compuesto).

Catalizador ácido de Brönsted.

a)

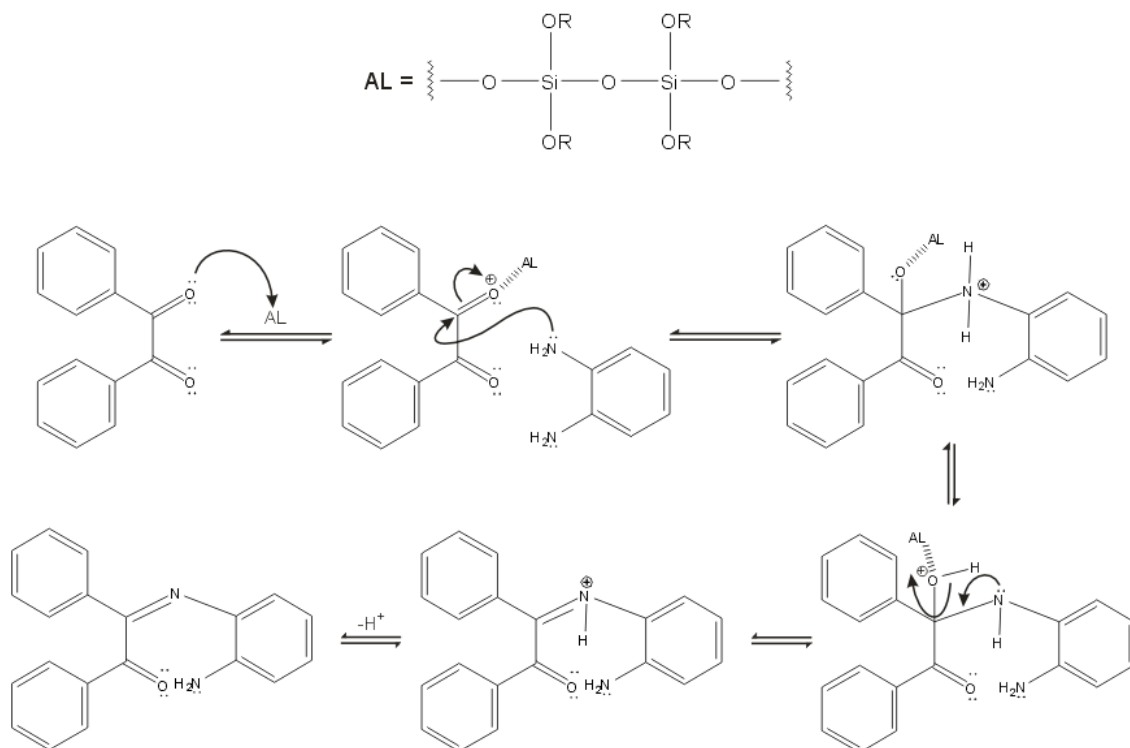


b)

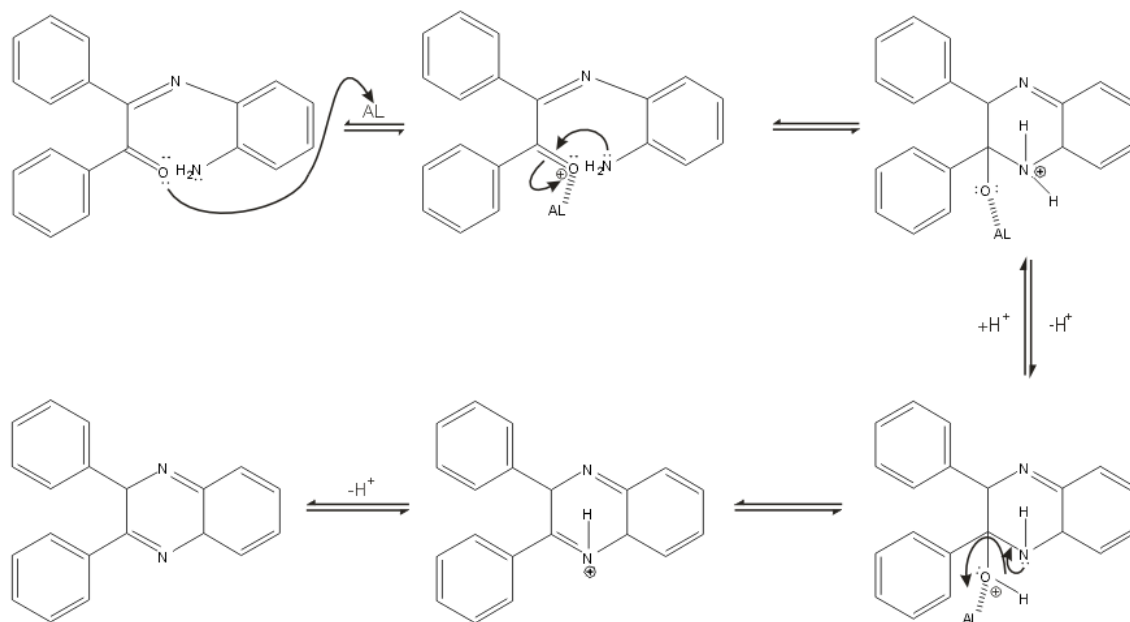


Catalizador ácido de Lewis.

a)

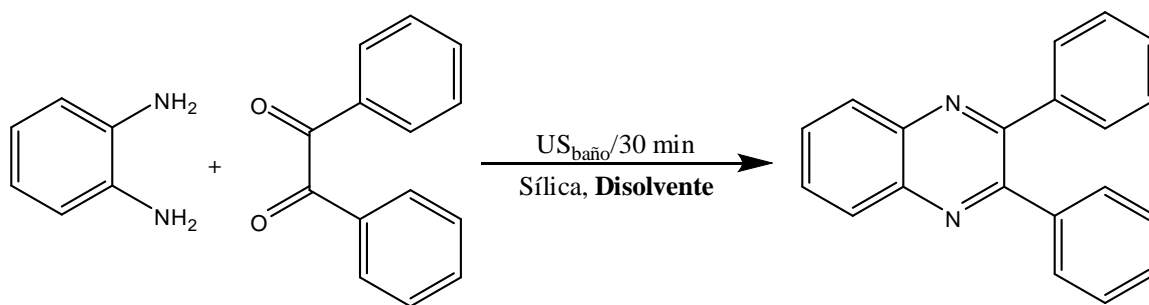


b)



DETERMINACIÓN DEL DISOLVENTE ADECUADO.

El rendimiento de cualquier reacción, puede verse afectado por la naturaleza del disolvente empleado: es óptimo elegir un disolvente que no reaccione con las materias primas y en el cual, éstas puedan ser disueltas. Los disolventes que se probaron en este trabajo fueron: éter dietílico, agua, etanol y diclorometano con las condiciones que se ven en el esquema 23.



Esquema 23

En la tabla 3 se presentan los resultados encontrados.

DISOLVENTE	RENDIMIENTO (%)
Ausencia	Trazas
CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Trazas
H ₂ O	Trazas
CH ₃ CH ₂ OH	76.84
CH ₂ Cl ₂	98.71

Tabla 3

Al escoger un disolvente para una reacción, uno de los requisitos (como se mencionó anteriormente) es que debe disolver a las materias primas y esto no sucede al emplear éter dietílico o agua como medio de reacción; al no disolverse, la o-fenilendiamina no puede interaccionar de forma eficiente con el bencilo, lo que provoca que la reacción no se produzca.

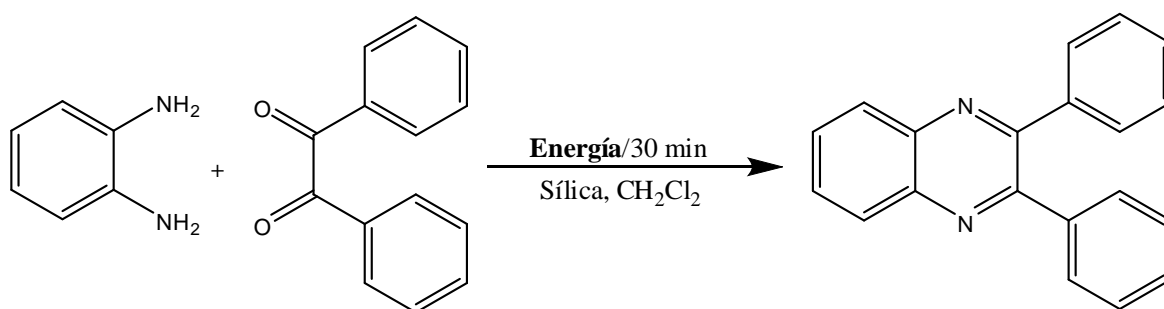
En el caso del etanol y el diclorometano, que sí disuelven las materias primas, vemos que los rendimientos que presentan varían. En la sección acerca de la optimización del catalizador se mencionó que durante la formación de la quinoxalina hay pérdida de agua; como es conocido el etanol es un disolvente prótico que tiende a formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua que se forman durante la síntesis, esto podría impedir que ésta sea adsorbida totalmente por la sílica; por el contrario en el diclorometano, por la diferencia de densidades el agua es inmisible, lo que ayudaría a que sea adsorbida por la sílica de forma eficiente y que la reacción se vea favorecida.

DETERMINACIÓN DE LA FUENTE DE ENERGÍA.

El empleo de formas de energía distintas a la térmica convencional, ha revolucionado de forma muy significativa el campo de la síntesis orgánica. Una fuente de energía diferente puede disminuir el tiempo de una reacción, evitar el uso de solventes y minimizar los residuos (química verde), facilitar el trabajo experimental, hacer selectiva una reacción hacia uno de los muchos productos que se obtendrían al emplear sólo calentamiento, e inclusive, cambiar el sentido de una reacción: existen reacciones donde el sustrato y el producto correspondiente al usar una fuente de energía, se intercambian con el uso de una forma de energía alterna; tal es el caso de la regeneración de compuestos carbonílicos a partir de las oximas correspondientes con el empleo de energía térmica, y

la generación de oximas a partir de los compuestos carbonílicos correspondientes mediante el uso de ultrasonido. ¡Error! Marcador no definido.

Para este trabajo, fueron probadas únicamente dos condiciones de reacción: la agitación a temperatura ambiente y la promoción por ultrasonido bajo las condiciones mostradas en el esquema 24; los resultados se muestran en la tabla 4.



Esquema 24

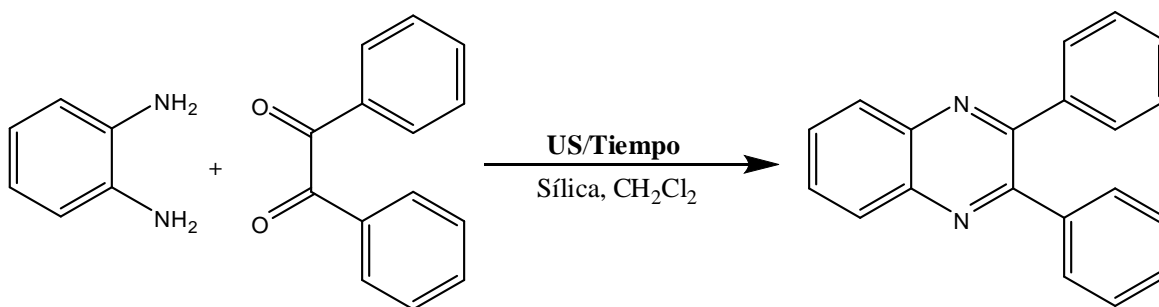
FUENTE DE ENERGÍA	TIEMPO (minutos)	RENDIMIENTO (%)
Agitación	30	86.46
Baño de Ultrasonido	30	98.71

Tabla 4

Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción a temperatura ambiente, se procedió a emplear el baño de ultrasonido como fuente de energía para la reacción, obteniéndose en 30 minutos un rendimiento de 98.7%. Aquí podemos ver que sí hay un aumento considerable en el rendimiento con respecto al primer experimento hecho en agitación, obteniendo un rendimiento cercano al 100%, con esto se confirma que el ultrasonido es una fuente de energía óptima para que la reacción se lleve a cabo con excelentes resultados.

DETERMINACIÓN DEL TIEMPO ÓPTIMO DE REACCIÓN.

Esta parte del proyecto se dividió a su vez en dos más: la primera consistió en determinar el tiempo mínimo en el cual la reacción era llevada cabo sin afectar significativamente al rendimiento empleando el baño de ultrasonido; y en la segunda, se trató de probar cómo era afectado este tiempo al aumentar la potencia del equipo de ultrasonido, para lo cual, fue necesario emplear un aparato de ultrasonido en sonda con una potencia mayor a la del baño. Las condiciones de reacción empleadas fueron las mismas para todos los experimentos realizados y se muestran en el esquema 25.



Esquema 25

Durante la primera parte, los experimentos se realizaron a diferentes tiempos utilizando un baño de ultrasonido de 100 W de potencia y se calcularon los rendimientos (tabla 5).

TIEMPO (minutos)	RENDIMIENTO (%)
3	89.15
5	99.18
15	97.94
30	98.71
60	98.97
120	97.76

Tabla 5

El primer tiempo probado fue de 3 minutos; el rendimiento que se obtuvo, si bien no es malo, se ve que mejora y se conserva prácticamente sin variaciones de los 5 minutos en adelante. De este resultado, decidimos que el tiempo mínimo que necesitaba la reacción para completarse es de 5 minutos.

Obtenido este tiempo continuamos con la segunda parte, donde se empleó para los experimentos un aparato de ultrasonido en sonda de 750 W de potencia. Al ser más potente éste equipo, supusimos que la reacción debía completarse en un tiempo menor, por lo que el tiempo de partida fue el mejor encontrado para el equipo de baño (100 W): 5 minutos.

Así mismo, al hacer uso de este equipo fue necesario hacer algunos ajustes a la metodología debido a la potencia del aparato. El primer problema con el que nos encontramos, fue que las ondas de ultrasonido producidas por el equipo de sonda,

elevaban rápidamente la temperatura del disolvente provocando su evaporación y como consecuencia que se precipitaran los reactivos del seno de la reacción llevando a resultados no reproducibles. Uno de los parámetros que nos permite ajustar este equipo es la amplitud, ésta nos permite controlar la amplitud de las vibraciones de ultrasonido en la punta de la sonda, así, lo que se propuso para resolver este problema, fue realizar pruebas únicamente con el disolvente (diclorometano) en el matraz de bola, utilizar un baño de hielo y probar diferentes porcentajes de amplitud (tomando el 100% como máximo), midiendo volumen y temperatura al inicio y al final del período de sonicación.

El diclorometano es un solvente muy volátil, que posee un punto de ebullición de 39.8 °C a condiciones normales de presión y temperatura, por lo que se buscó que al poner en funcionamiento el equipo durante un lapso de 5 minutos (tiempo máximo de reacción), la temperatura del disolvente no fuera mayor a 30 °C para evitar la evaporación de éste. Se partió de una amplitud del 50% como indica el manual de usuario y se fue disminuyendo en 10% hasta obtener los resultados esperados (tabla 6).

AMPLITUD	VOLUMEN _I	VOLUMEN _F	TEMPERATURA _I	TEMPERATURA _F
%	mL	mL	°C	°C
50	50	49	14	28
40	50	50	15	17

Tabla 6

Como vemos, al empezar en 50% de amplitud, la temperatura del diclorometano aumentó casi hasta nuestro límite de 30 °C y el volumen, aunque no presentó una gran pérdida, sí se vio afectado. Al disminuir la amplitud a 40%, la temperatura presentó un aumento de sólo 2 °C y el volumen del disolvente se mantuvo constante, de esta forma,

quedó establecida en 40% la amplitud utilizada en el equipo de sonda para los siguientes experimentos.

El siguiente problema: la formación de burbujas en la superficie de la mezcla de reacción. Si la sonda no se encuentra sumergida a una profundidad adecuada bajo la superficie de la muestra, puede provocar la formación de espuma y ésta reduce sustancialmente la cavitación, de este modo se optó por utilizar un matraz pera de 50 mL, más pequeño que el utilizado en los experimentos anteriores (bola de 100 mL) para que la punta de la sonda quedara más profunda sin modificar la mezcla de reacción y evitando así la formación de espuma.

Una vez resueltos estos problemas, se procedió a realizar los experimentos en el equipo de sonda, a una amplitud del 40%, en un matraz pera de 50 mL, empleando un baño de hielo y empezando las reacciones en 5 minutos; éste tiempo se fue disminuyendo conforme los resultados eran obtenidos. Los tiempos probados y sus respectivos rendimientos aparecen en la tabla 7.

TIEMPO (minutos)	RENDIMIENTO (%)
5	97.69

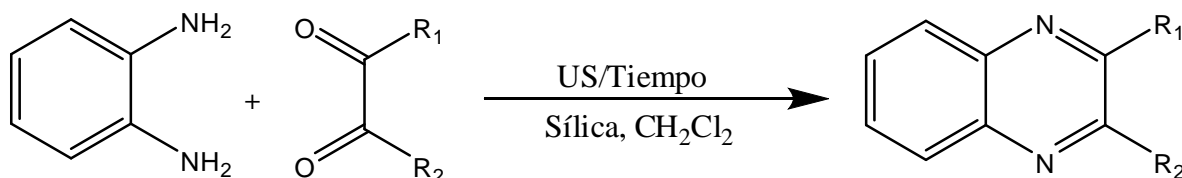
3	97.83
2	96.7
1	96.51

Tabla7

Se aprecia que a un minuto de sonicación, el rendimiento sigue siendo muy bueno, lo que nos indica que la potencia en el equipo de ultrasonido influye de manera significativa en el tiempo de reacción. La explicación que se propone, es que a una potencia mayor, las burbujas de cavitación se producen y llegan a su estado de inestabilidad y colapso más rápidamente, produciendo una mayor energía que se refleja en el incremento de la velocidad de reacción y de la temperatura del medio.

SÍNTESIS DE QUINOXALINAS 2,3-DISUSTITUIDAS

Establecidas las condiciones de reacción, se buscó probar la efectividad y reproducibilidad del método intercambiando los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 de la quinoxalina al utilizar diferentes compuestos 1,2-dicarbonílicos como materia prima para ver la forma en que estos afectan el rendimiento de la reacción; como base de comparación, se utilizó la reacción entre la *o*-fenilendiamina y el bencilo. La reacción general y las condiciones de trabajo establecidas previamente, se muestran en el esquema 26:

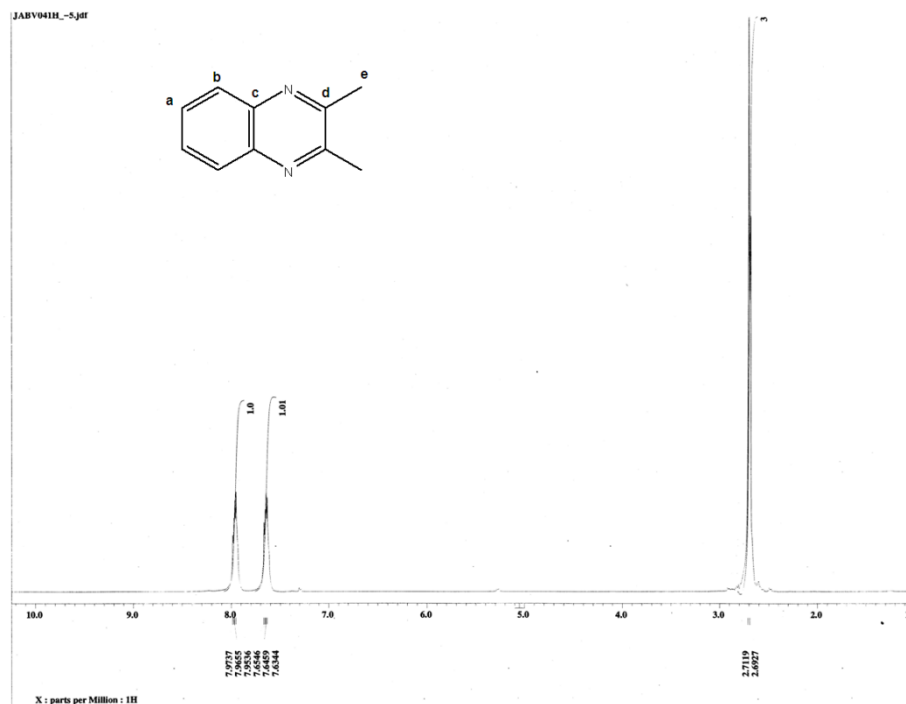


Esquema 26

El tiempo utilizado dependió del equipo de ultrasonido empleado para el experimento: 5 minutos para el baño de ultrasonido y 1 minuto para el ultrasonido en sonda.

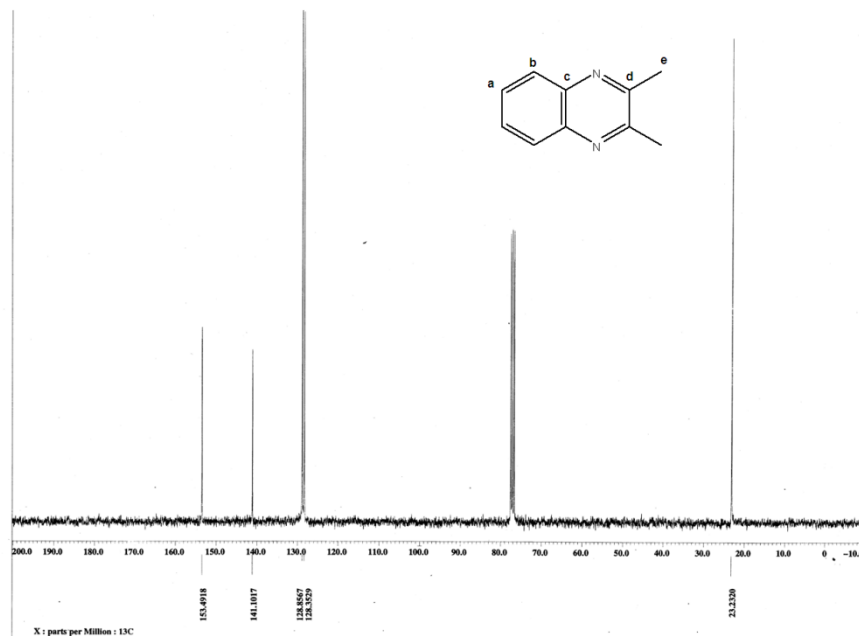
Como se vio anteriormente, la reacción con bencilo nos da un excelente rendimiento, por lo que para demostrar que el método es general, se sintetizaron dos derivados más: el primero eliminando uno de los sustituyentes aromáticos (empleando fenilglioxal) y el segundo, con sustituyentes alifáticos (utilizando la 2,3-butanodiona). Las quinoxalinas obtenidas de estas reacciones fueron la 2-fenilquinoxalina y la 2,3-dimetilquinoxalina; ambos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, aunque al ser muy similares los espectros, sólo se detallarán los obtenidos para la 2,3-dimetilquinoxalina.

En el espectro de masas, se observa la masa correspondiente al compuesto en 158 unidades de *masa/carga* y el ión molecular en 117 unidades de *masa/carga*. Este último se encuentra a 41 unidades del pico base del compuesto posiblemente debido a la pérdida de los carbonos C_d y C_e y un nitrógeno. En IR, se ven las señales de los enlaces C=C (3412 cm⁻¹, 2997 cm⁻¹) y C=N (1394 cm⁻¹, 1321 cm⁻¹); en RMN ¹H (espectro 4) en 2.7 ppm se ve una señal que corresponde a los hidrógenos de los metilos (H_e) y en 7.6 ppm y 7.9 ppm los correspondientes a los hidrógenos de la quinoxalina (H_a y H_b respectivamente).



Espectro 3

En el espectro de RMN ¹³C (espectro 4), al igual que en el espectro del compuesto 1, debido a la simetría de la molécula, sólo se aprecian la mitad de las señales, cuatro en este caso, y se asignaron de la siguiente forma: 23.2 (C_e), 128.3 (C_b), 128.8 (C_a), 141.1 (C_c), 153.5 (C_d).



Espectro 4

Los rendimientos obtenidos para las reacciones anteriormente descritas, se resumen en la siguiente tabla:

R1	R2	EQUIPO DE US	RENDIMIENTO
Fenilo	Fenilo	Baño	99.18
Fenilo	Fenilo	Sonda	96.51
Fenilo	H	Baño	99.55
Fenilo	H	Sonda	98.7
CH ₃	CH ₃	Baño	95.96
CH ₃	CH ₃	Sonda	72.56

Tabla 8

En primera instancia, se puede observar que casi todos los rendimientos se encuentran por arriba del 95%, lo que ya nos habla de que el método podría ser una excelente alternativa para la síntesis de este tipo de compuestos, sin embargo, en el experimento realizado con la 2,3-butanodiona en el equipo de sonda vemos la caída del rendimiento hasta el 72%. Esto llama la atención debido a que, teóricamente, el equipo de sonda debería dar mejores resultados que el de baño y en este experimento ocurrió lo contrario. Cabe señalar, que la 2,3-butanodiona es líquida, por lo que pensamos que al irradiarla en el equipo de sonda se evaporó, lo que trajo como resultado la baja en el rendimiento. En seguida, se repitió el experimento añadiendo un exceso de la 2,3-butanodiona, de tal forma que la relación entre la *o*-fenilendiamina y ésta sea 1:2. El resultado que se obtuvo fue un rendimiento del **99.61%**, comprobando de esta forma la eficacia del método al sintetizar diferentes derivados de la quinoxalina.

CONCLUSIONES

Se desarrolló un método alternativo de síntesis de quinoxalinas, catalizado con gel de sílice y promovido por ultrasonido. Este método es de sencillo manejo, procede en tiempos muy cortos de reacción, con buenos rendimientos y además, es amable con el medio ambiente.

Se estableció que las condiciones óptimas para que la reacción se lleve a cabo de forma satisfactoria son: CHCl_2 , gel de sílice, irradiación ultrasónica y 1 ó 5 minutos dependiendo del equipo de ultrasonido empleado (sonda o baño, respectivamente).

El aumento en la potencia del equipo de ultrasonido disminuye de forma significativa el tiempo de reacción.

Se comprobó que este método es reproducible al sintetizar en buenos rendimientos diferentes derivados de la quinoxalina y que al emplear compuestos 1,2-dicarbonílicos líquidos en el aparato de ultrasonido en sonda, es necesario agregarlos en exceso para evitar que su evaporación afecte al rendimiento de la reacción.

Se introdujeron en la síntesis algunos principios de la química verde, entre los que podemos mencionar: las condiciones de temperatura y presión ambientales, la minimización de residuos y de energía consumida, así como el empleo de un catalizador renovable, reciclable e inocuo para la salud humana y el medio ambiente.