

3  
2ej.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ELECTRO · SINTESIS DE 2 · ALQUIL  
OXOQUINAZOLINAS CON PARTICIPACION  
DEL DISOLVENTE

T E S I S  
Que para obtener el Título de  
Q U I M I C O  
p r e s e n t a

IGNACIO ERNESTO BRISEÑO GUTIERREZ



México, D. F.

1992

**FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## INDICE

### INTRODUCCION

### GENERALIDADES

Electroquímica.....	7
Celda Electroquímica.....	9
VARIABLES DE REACCIÓN EN SÍNTESIS ELECTRO-ORGÁNICA.....	10
Tipo de Celdas.....	11
Material de Electrodo.....	12
Potencial de Electrodo.....	12
Disolvente y Electrolito Soporte.....	13
Efecto del pH.....	14
Efecto de la Temperatura.....	16
Efecto de la Agitación.....	16

### ANTECEDENTES

Polarografía.....	17
Voltamperometría Cíclica.....	20
Reacciones Electro-orgánicas.....	22
Generalidades de Reacciones Electro-orgánicas.....	23
Electro-oxidación de Alcoholes.....	24
Electrosíntesis de Compuestos Heterocíclicos.....	26
Síntesis de Quinazolinas.....	31
Importancia de las Quinazolinas.....	36

### OBJETIVOS

### HIPOTESIS

## PARTE EXPERIMENTAL

Sustancias.....	38
Material.....	39
Equipo.....	40
Condiciones Experimentales Generales.....	41
Electrosíntesis de la 2-Etil-4-Oxoquinazolina.....	42
Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.....	43
Solubilidad del Producto.....	44
Análisis de Resultados Instrumentales.....	45
Electrosíntesis de la 2-Propil-4-Oxoquinazolina.....	50
Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.....	51
Solubilidad del Producto.....	52
Análisis de Resultados Instrumentales.....	53
Electrosíntesis de la 2-Isopropil-4-Oxoquinazolina.....	62
Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.....	63
Solubilidad del Producto.....	64
Análisis de Resultados Instrumentales.....	65
Propiedades Físicas Reportadas en la Literatura.....	73
Cuadro General de Resultados.....	74

## RESULTADOS

## CONCLUSIONES

## SUGERENCIAS

## BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

En un trabajo de tesis [1] anterior, se concluye que el o-nitrobenzonitrilo (I), al reducirse por vía electroquímica usando etanol como disolvente en el electrolito soporte, produce un compuesto heterocíclico de 6 miembros, la 2-metil-4-oxoquinazolina, donde el grupo metilo en la posición 2 parece provenir del etanol, el cual, al oxidarse en el ánodo forma el acetaldehído, interviniendo éste finalmente en la ciclación.

El objetivo de éste trabajo es realizar la reducción electroquímica del o-nitrobenzonitrilo para demostrar:

a) Que el disolvente (n-propanol, n-butanol y 2-metil-1-butanol o isobutanol) del electrolito soporte, interviene en la reacción y con ello en la formación del heterociclo de seis miembros conocido como 2-alkil-4-oxoquinazolina (II).

b) Verificar el mecanismo de la reacción a través del aldehído formado mediante la oxidación del alcohol en el contraelectrodo.

El o-nitrobenzonitrilo en las condiciones de reacción que se mencionan abajo, conduce a los compuestos heterocíclicos de seis miembros.

Las condiciones de trabajo son:

La reacción se lleva a cabo en una celda sin membrana de separación, conocida como celda de un compartimento.

Se usa mercurio como electrodo de trabajo, grafito como contraelectrodo y el electrodo saturado de Calomel como electrodo de referencia.

Como electrolito soporte se usa ácido sulfúrico a una concentración 2 normal con cada uno de los alcoholes primarios mencionados arriba.

La electro-reducción se realiza a temperatura ambiente.

El potencial es de -700mV.

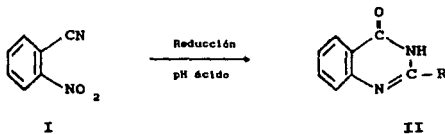
La reacción se lleva a cabo bajo agitación mecánica.

La reacción se sigue mediante el flujo de la corriente que proporciona el potencióstato y a través de la transformación de la materia prima, por el método de cromatografía en capa fina.

Los procesos de extracción, aislamiento y purificación de los productos obtenidos también se realiza por el método de cromatografía en capa fina.

Los productos se identificaron por medio de sus propiedades físicas tales como: punto de fusión y solubilidad. Y por métodos instrumentales como: espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

Las oxoquinazolininas obtenidas están químicamente relacionadas con compuestos que tienen importancia en la Industria Farmacéutica y con la Industria de los Colorantes.



donde

R = Grupo Alquilo (C<sub>3</sub>)

ESQUEMA 1, REACCION GENERAL DE LA ELECTRO-REDUCCION  
DEL O-NITROBENZONITRILLO A OXOQUINAZOLINAS.

Como electrolito soporte se usa ácido sulfúrico a una concentración 2 normal con cada uno de los alcoholes primarios mencionados arriba.

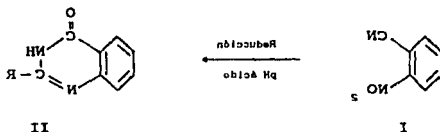
La electro-reducción se realiza a temperatura ambiente. El potencial es de -700mv.

La reacción se lleva a cabo bajo agitación mecánica. La reacción se sigue mediante el finjo de la corriente que proporciona el potencióstato y a través de la transformación de la materia prima, por el método de cromatografía en capa fina.

Los procesos de extracción, aislamiento y purificación de los productos obtenidos también se realiza por el método de cromatografía en capa fina.

Los productos se identificaron por medio de sus propiedades físicas tales como: punto de fusión y solubilidad. Y por métodos instrumentales como: espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

Las oxoquinazolinas obtenidas están dulcemente relacionadas con compuestos que tienen importancia en la industria farmacéutica y con la industria de los colorantes.



I  
II  
donde

R = Grupo Alifático (Ct)

ESQUEMA I, REACCIÓN GENERAL DE LA ELECTRO-REDUCCIÓN DEL O-NITROBENZONITRILIO A OXOQUINAZOLINAS.

## GENERALIDADES

### Electroquímica.

La electroquímica es una rama de la fisicoquímica que trata sobre la interacción de los fenómenos químicos y eléctricos, así como del estudio de las propiedades eléctricas de las soluciones conductoras -ELECTROLITOS- estableciendo una relación entre la acción química y eléctrica de tales sistemas [2]. El campo de la electroquímica se subdivide en dos clases:

- 1) La que estudia las reacciones químicas que producen corriente eléctrica (baterías).
- 2) La que estudia las reacciones químicas que son producidas por una corriente eléctrica, ELECTROLISIS.

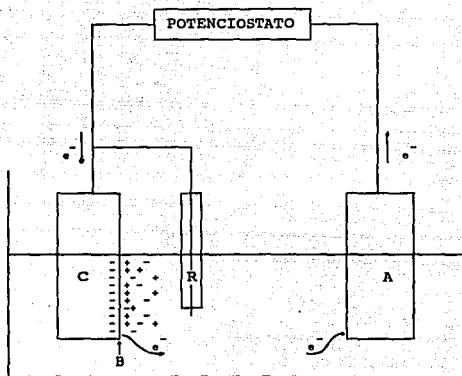
Todas las reacciones electroquímicas son reacciones de oxido-reducción.

El fenómeno electrolítico no genera diferencia de potencial alguno, sino que, para que se realice el proceso, se debe aplicar un voltaje de corriente directa entre dos electrodos sumergidos en el medio electrolítico, lo cual genera una transferencia de electrones, desde un potencial más negativo a otro de menor negatividad. Sin embargo, el mecanismo de transferencia no es siempre igual, puede suceder por difusión, migración o convección.

El mecanismo por el cual una corriente eléctrica pasa por una solución se comprende mejor si se considera la celda de la figura (1). La cual está constituida por el electrodo de trabajo, el contraelectrodo, un electrodo de referencia, una fuente de



voltaje y un amperímetro. En este esquema se aprecia también la doble capa que se forma en la interfase entre el electrodo y la solución al efectuarse el proceso electroquímico. Esto es, que el paso de la corriente eléctrica está asociado con la modificación de la distribución de las cargas en la interfase y con reacciones de oxido-reducción. Es poco probable que la distribución de las cargas en ambos lados de la interfase sea uniforme. En cambio, cuando la interfase se desplaza de su equilibrio mediante la aplicación de un potencial externo, tiene lugar una transferencia neta de carga a través de la interfase. La acumulación de cargas en uno u otro lado de la interfase, dependerá ahora de la velocidad de la reacción [3].



donde

- A - Anodo
- B - Interfase
- C - Cátodo
- R - Electrodo de Referencia

FIG. 1, CELDA ELECTROLITICA DE UN COMPARTIMIENTO

## VARIABLES DE REACCIÓN EN SÍNTESIS ELECTRO-ORGÁNICAS.

En general, los sistemas electroquímicos son mucho más ricos en variables que los sistemas químicos convencionales. Algunas variables de reacción son comunes tanto para reacciones electroquímicas como químicas, aunque sus efectos en cada tipo de reacción pueden ser muy diferentes. Así, la temperatura, disolvente, pH, concentración de reactivos, tipo de agitación y tiempo de reacción son variables comunes. Las reacciones electroquímicas involucran además otras variables eléctricas y físicas muy importantes [4], tales como:

- 1) El potencial del electrodo.
- 2) La doble capa eléctrica.
- 3) El material del electrodo.
- 4) La concentración y clase del electrolito soporte.
- 5) El tipo de celda.
- 6) Estructura de la membrana.
- 7) Composición física del medio electrolítico.

Las reacciones electroquímicas en comparación con los métodos clásicos HIDROGENACION CATALITICA y SISTEMAS METAL/ACIDO, presentan algunas ventajas como:

- 1) Son selectivas.
- 2) Son más limpias.
- 3) La reacción se puede detener en un intermediario.

Pero también presentan algunas desventajas como:

- 1) El costo de la electricidad.
- 2) La capacidad.
- 3) Control estricto de variables.

### Tipo de Celdas.

El diseño de la celda electrolítica está determinada principalmente por la forma y propiedades de los electrodos.

Ciertos factores que deben ser considerados cuando se diseña una celda para llevar a cabo una electrólisis son: a) la distribución del potencial en el electrodo de trabajo, b) la posición del electrodo de referencia, c) la resistencia en el circuito, d) la transferencia de masa y calor, e) la membrana y f) la necesidad de un sistema cerrado.

Muchos tipos de celdas se han desarrollado a nivel preparativo. Siendo la más sencilla, la celda sin división o de un compartimiento, figura (1), la cual puede estar fabricada de materiales como vidrio o algunos plásticos rígidos, donde todos los componentes están dentro de la misma solución electrolítica.

El segundo tipo de celda es con división o de dos compartimientos, conectados por una membrana. Esta celda se usa para separar el catolito del anolito, con el fin de evitar reacciones secundarias y obtener productos más limpios.

Uno de los problemas que presenta un proceso electroquímico es el diseño de la celda a causa principalmente de los electrodos, por esta razón, se han desarrollado una serie de celdas más complejas que permiten inclusive, un escalamiento hasta planta piloto y a nivel industrial. Aquí solo se mencionan algunos tipos: a) celda de flujo continuo sin división; b) celda de flujo continuo con una o más divisiones; c) celdas cilíndricas y d) celdas de tanque [5].

### **Material del Electrodo.**

La complejidad del comportamiento del electrodo y su falta de comprensión hacen imposible seleccionar el electrodo óptimo para dar procesos sobre bases teóricas. La selección inicial debe estar basada sobre la experiencia, entonces se ensaya y se refina durante un extenso programa de desarrollo. Realmente es muy difícil predecir los sucesos en el electrodo o definir su tiempo de vida, sin extender los estudios bajo condiciones de procesos reales.

Hay algunos patrones generales para la elección del electrodo, tales como:

- 1) Estabilidad física.
- 2) Estabilidad química.
- 3) Forma física.
- 4) Selectividad de velocidad y productos.
- 5) Conductividad eléctrica.
- 6) Costo y tiempo de vida.

### **Potencial de Electrodo.**

El potencial de electrodo en electrosíntesis orgánica es fundamental, ya que la velocidad de la reacción electroquímica y la naturaleza del producto son determinadas principalmente por el potencial del electrodo aplicado.

## Disolvente y Electrolito Soporte.

Las electrosíntesis orgánicas se llevan a cabo generalmente en fase líquida. En este caso, los materiales orgánicos deben de estar en solución para intercambiar electrones con los electrodos.

La materia prima debe estar disuelta en el disolvente orgánico. Las investigaciones sobre el efecto de disolventes orgánicos en la reducción, sobre un metal indican una depresión en la corriente y solo un pequeño efecto sobre el potencial [6].

Ya que muchas sustancias orgánicas son insolubles en agua, el problema de encontrar disolventes útiles de alta constante dieléctrica puede ser difícil. Por lo tanto, disolventes polares, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, alcoholes, sulfolano y mezclas de agua-disolventes orgánicos, son usados para muchas síntesis electro-orgánicas. En muchos casos y especialmente cuando se forman radicales catiónicos o aniónicos como producto principal de la reacción en el electrodo, el disolvente puede ser un factor determinante en el curso de la reacción. Este debe ser capaz de conducir la corriente eléctrica. Además, el disolvente debe contener por lo menos, un componente de alta constante dieléctrica que pueda disolver y también ionizar cantidades suficientes de una sal, un ácido o una base, para que el medio sea un conductor. La sustancia ionizable es llamada electrolito soporte, siendo su principal función la de conducir la corriente eléctrica a través de la solución.

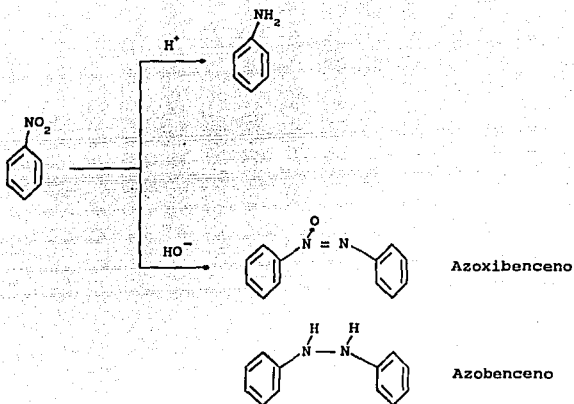
El disolvente debe disolver a los reactantes orgánicos. Pero si la sustancia orgánica es un líquido, y si ésta es insoluble en

el medio usado, la electrólisis se puede realizar preparando emulsiones o suspensiones. En tales casos, se requiere una agitación vigorosa. Algunas veces, cuando el material orgánico es insoluble, puede ser disuelto en un disolvente no polar electroquímicamente y entonces ser dispersado en un disolvente polar, tal como el agua, para que se lleve a cabo la electrólisis.

El disolvente o mezcla de disolventes pueden ser involucrados intencionalmente en la reacción electroquímica para formar algún producto específico.

#### Efecto del pH.

Otro aspecto importante de las reacciones eletro-orgánicas es el efecto del pH. Ya que una misma sustancia puede reaccionar electroquímicamente de forma distinta, mediante mecanismos diferentes, si el proceso tiene lugar en un medio ácido o en un medio básico. Así por ejemplo, al reducirse el nitrobeneno en condiciones ácidas el producto sigue el camino hacia la formación de la anilina, mientras que si la reducción, se lleva a cabo en medio básico, la dirección de la reacción se va hacia los compuestos azoxi y azo [7], esquema (2). Como éste, hay una gran cantidad de ejemplos más, pero aquí solo se menciona el del nitrobeneno, por estar esta molécula relacionada con nuestra molécula modelo.



**ESQUEMA 2. PRODUCTOS DE LA ELECTRO-REDUCCION DEL NITROBENCENO EN MEDIO ACIDO ( $H^+$ ) Y EN MEDIO BASICO ( $OH^-$ ).**



### **Efecto de la Temperatura.**

Como en todas las reacciones químicas la velocidad de las reacciones electroquímicas, también depende de la temperatura. Además, la temperatura puede tener algunos efectos especiales sobre las reacciones electroquímicas, ya que la reacción principal se presenta en la región de la doble capa eléctrica o en la superficie del electrodo. Por lo tanto, los cambios en la temperatura afectan la velocidad de adsorción, el equilibrio de adsorción y las velocidades de difusión de reactantes y productos. Tales cambios, varían el curso de la reacción. También ésta se ve afectada por la solubilidad del material usado y la conductividad del electrolito soporte.

### **Efecto de la Agitación.**

La agitación en el medio de electrólisis es un factor clave, como en todas las reacciones de fase líquida heterogéneas. La velocidad de reacción electroquímica depende de la transferencia de masa y por lo tanto de la agitación. La naturaleza del producto final también puede depender del grado de agitación. Generalmente, los efectos de la temperatura y la agitación no pueden predecirse fácilmente.

## ANTECEDENTES

### Polarografía.

Anterior a esta tesis, se hicieron una serie de trabajos electroanalíticos, de polarografía y voltamperometría cíclica sobre el compuesto en estudio. Aquí se mencionarán solamente los aspectos más importantes de las dos técnicas.

En 1918, Jaroslav Heyrovsky propuso medir la corriente eléctrica que circulaba a través de una solución conductora en función del potencial aplicado, lo que dió como resultado una curva en forma de  $f$ . Definiendo que la corriente característica de la meseta en la onda polarográfica es directamente proporcional a la concentración del catión electro-depositado. En 1922 publicó la nueva técnica dándole el nombre de Polarografía [8].

La polarografía es un tipo particular de la voltamperometría que relaciona la intensidad de corriente en función del potencial y donde se utiliza un Electrodo de Gota de Mercurio. El movimiento de la especie electroactiva a la superficie del electrodo se lleva a cabo principalmente por difusión.

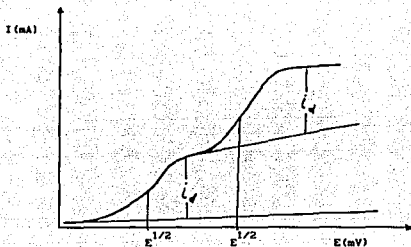
El método polarográfico [9-10] interrelaciona las siguientes variables fundamentales:

- 1) La composición de la solución.
- 2) El potencial aplicado.
- 3) La corriente que pasa por la celda.

El análisis se puede efectuar bajo las siguientes condiciones:

- 1) En presencia de disolventes próticos y apróticos.
- 2) La concentración del compuesto a analizar varía entre  $10^{-2}$  y  $10^{-4}$ M.
- 3) Se puede trabajar fácilmente con 1 o 2ml de solución en estudio.
- 4) Se determinan cantidades entre 1mg y 1µg, del compuesto.

En vista de que la velocidad de difusión es proporcional a la concentración, la altura de la onda está relacionada directamente con la concentración de las especies reaccionantes. Esto permite emplear el método polarográfico para el análisis cuantitativo. La determinación del potencial de media onda da la posibilidad de analizar la composición cualitativa de la solución. Una onda polarográfica característica se muestra en la figura (2).



Esta curva proporciona información acerca de:

- 1) Los potenciales de media onda ( $E^{1/2}$ ), de la reacción de oxidación o de reducción.
- 2) La corriente de difusión  $i_d$ .
- 3) La secuencia probable de la reacción de acuerdo al número de ondas presentes en el polarograma.

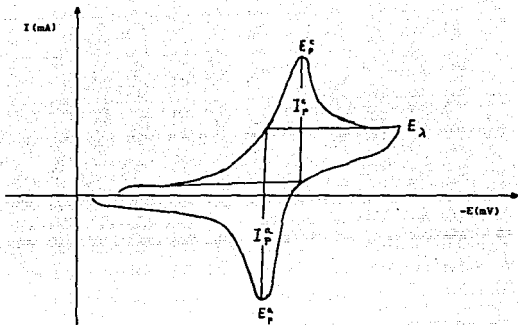
FIG. 2, RELACION DE LA INTENSIDAD DE CORRIENTE EN FUNCION DEL POTENCIAL PARA OBTENER LOS POTENCIALES DE MEDIA ONDA.

### Voltamperometría Cíclica.

La voltamperometría cíclica o de barrido triangular es otro método típico de la voltamperometría, que relaciona la intensidad de corriente en función del voltaje y donde las mediciones dependen de la velocidad de barrido del voltaje. Esta técnica ha llegado a ser una herramienta popular en los últimos años para el estudio de reacciones electroquímicas, orgánicas e inorgánicas [11-13].

El experimento se efectúa con un electrodo de platino o con el electrodo de gota de mercurio en régimen estacionario. El potencial es barrido, desde un voltaje  $E_i$  hasta  $E_f$  y en dirección inversa desde  $E_f$  hasta  $E_i$ , el resultado es una curva como la que se muestra en la figura (3). Esta curva se conoce como voltamperograma y se puede obtener información acerca de:

- 1) Potenciales de pico ( $E_p$ ), de oxidación-reducción.
- 2) Reacciones químicas acopladas.
- 3) Del probable mecanismo de la reacción.



donde

$E_p^c$  = Potencial de pico catódico.

$E_p^a$  = Potencial de pico anódico.

$E_\lambda$  = Potencial de cambio.

$I_p^c$  = Intensidad de corriente de pico catódico.

$I_p^a$  = Intensidad de corriente de pico anódico.

FIG. 3. RELACION DE LA INTENSIDAD DE CORRIENTE EN FUNCION DEL POTENCIAL PARA OBTENER LOS POTENCIALES DE PICO CATODICO Y ANODICO.

## Reacciones Electro-orgánicas.

Alrededor de 1834, Michael Faraday fue el primero que trabajó con reacciones electroquímicas al pasar corriente eléctrica sobre una solución de sulfato de cobre. Con base en sus resultados formuló las leyes electroquímicas que llevan su nombre.

El estudio de procesos electroquímicos de compuestos orgánicos, parece haberse iniciado a la par de la electroquímica, ya que el mismo Faraday describió la conversión anódica de aniones acetato a  $\text{CO}_2$ .

En 1849, Hermann Kolbe efectuó la electrólisis de soluciones diluidas de ácidos grasos de cadena larga, dando origen a la electroquímica preparativa.

Entre 1920 y 1930 surgen varios procesos entre los que destacan la reducción del nitrobenzoceno a bencidina [14].

A pesar de que la electroquímica orgánica tenía más de un siglo de ser conocida, no es sino hasta los años 60s cuando estos procesos empiezan a tener importancia a nivel industrial, ya que se observa que por medio de esta tecnología, la reacción es más limpia, por lo tanto se pueden obtener productos más puros. Además se tiene la ventaja de trabajar a temperatura ambiente.

Seleccionando las condiciones experimentales adecuadas, se puede llevar a cabo un proceso selectivo. En estos últimos años se ha logrado obtener a través de este proceso, compuestos muy complejos en un solo paso de reacción y con altos rendimientos, mientras que por métodos clásicos se requiere de varios pasos y a veces de condiciones drásticas.

### Generalidades sobre Reacciones Electro-orgánicas.

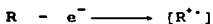
Las reacciones electroquímicas son conocidas como reacciones anódicas o catódicas. Tales reacciones son llevadas a cabo en celdas electrolíticas.

Como resultado de la transferencia de electrones, los enlaces químicos se rompen y se forman nuevos enlaces, como en todas las reacciones orgánicas.

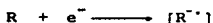
Muchos tipos de reacciones orgánicas son posibles por métodos electroquímicos, tales como reacciones de: adición, desdoblamiento, eliminación, acoplamiento, ciclación, oxidación y reducción de grupos funcionales.

Los conceptos de mecanismo polar y de radical libre pueden ser aplicados a reacciones electro-orgánicas, de igual manera como se aplican para reacciones orgánicas convencionales.

Reacción de Oxidación, (anódica)



Reacción de Reducción, (catódica)



El evento fundamental en las reacciones electrolíticas es el intercambio de electrones en la interfase entre el electrodo y la solución, formando la interfase electrificada o de doble capa eléctrica. La presencia de tales campos eléctricos es la diferencia fundamental entre las reacciones electroquímicas y químicas.



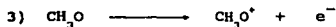
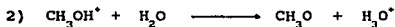
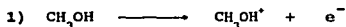
## Electro-oxidación de Alcoholes.

Hasta la fecha se ha estudiado con mayor amplitud el mecanismo de la electro-oxidación del metanol, en relación con el estudio hecho sobre alcoholes de cadena superior, pero en general se puede decir que los alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> se comportan electroquímicamente de la misma manera.

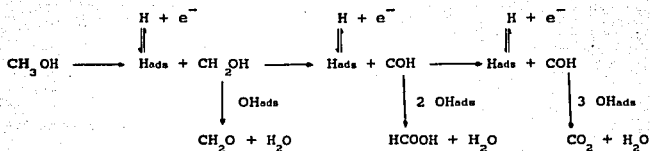
La oxidación anódica en electrodos sólidos es un proceso complejo en donde pueden intervenir reacciones acopladas que se presentan después o paralelamente a la reacción electroquímica.

Las explicaciones teóricas de la electro-oxidación de los alcoholes en medio ácido, se resumen en tres grupos [15].

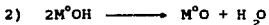
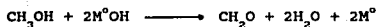
I) Transferencia directa de electrones de la molécula orgánica al electrodo.



II) Descomposición catalítica.



III) Reacción de la molécula orgánica en presencia de radicales  $\text{OH}^-$  adsorbidos o bien de oxígeno químicamente adsorbido.



Los mecanismos II y III, sobre la oxidación electroquímica de los alcoholes, son los más aceptados en estos últimos años. En estos dos mecanismos se observa la formación del aldehído, en algún paso de la reacción.

## Electrosíntesis de Compuestos Heterocíclicos.

Desde 1961, el método electroquímico se usó para obtener, indentificar o investigar radicales libres de alrededor de 400 compuestos orgánicos diferentes. Entre ellos destacan: hidrocarburos no saturados, quinonas, carbonilos, nitrilos, compuestos acíclicos, alicíclicos, aromáticos polinucleares condensados y no condensados, heterocíclicos, nitroso y ésteres caboxílicos [16].

En este trabajo se dedicó mayor interés a la formación de compuestos heterocíclicos, sintetizados a partir de una molécula de nitrobenzoceno orto-substituida, ya que ésta facilita la ciclación del heterociclo, mediante la formación de la hidroxilamina por la transferencia de 4 electrones. Donde el tamaño del anillo dependerá del tipo y naturaleza del sustituyente.

Las reacciones electrolíticas que dan lugar a la formación de heterociclos, pueden clasificarse en tres grupos:

- 1) Formación directa del anillo.
- 2) Contracción de un anillo mayor.
- 3) Expansión de un anillo menor.

En la síntesis electroquímica de sistemas heterocíclicos el papel que juega la corriente es el de inducir uno o ambos centros de reacción a un estado de oxidación conveniente.

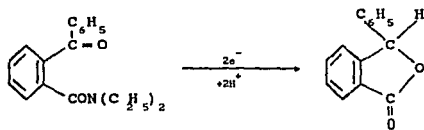
Normalmente está involucrado el ataque de un nucleófilo, formado electrolíticamente, sobre un centro electrofílico ya existente o bien formado electrolíticamente. Generalmente, en las

reducciones se presenta el primer caso, o sea la formación electrolytica del nucleófilo.

Las electrosíntesis se pueden clasificar de varias maneras. En este trabajo las clasificaremos de acuerdo al tipo de enlace formado entre los elementos que intervienen para cerrar anillo. A continuación se presentan una serie de ejemplos de electrosíntesis de compuestos heterocíclicos.

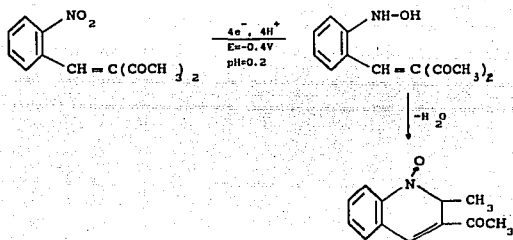
### 1) Formación de enlaces carbono-oxígeno.

Por ejemplo, en la reducción de algunos derivados carboxílicos aromáticos a ftalidas y de o-carboxílcetonas a ftalidas substituidas; una de las reacción publicadas recientemente es la reducción de o-benzoil-N,N-dietilbenzamida [17].

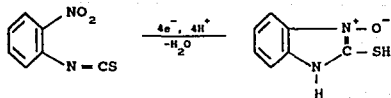


## 2) Formación de enlaces carbono-nitrógeno.

Este caso se presenta en la reducción de la o-nitrobenzalacetilacetona en medio ácido, donde el nucleófilo es formado electrofílicamente. El siguiente paso es el ataque nucleofílico al carbono del carbonilo, después el cierre del anillo, pérdida de agua y formación de N-óxido con un rendimiento de 70 a 75% [18].

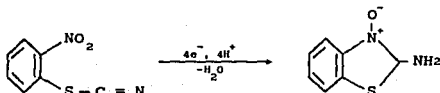


De igual manera se lleva a cabo la ciclación con compuestos azometínicos [19].



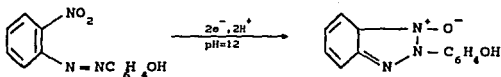
### Formación de enlaces carbono-nitrógeno-azufre.

Esta reacción es semejante a la descrita anteriormente, por ejemplo; la reducción del o-nitrofeniltiocianato para formar al N-óxido correspondiente [19].



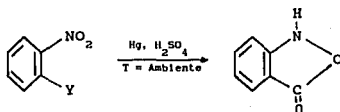
### Formación de enlaces nitrógeno-nitrógeno.

Este tipo de ciclación se lleva a cabo comúnmente entre un grupo hidroxilamino y un grupo nitro o entre un derivado de la hidrazina y un grupo nitro o nitroso. En la reducción de un compuesto azo a hidrazina puede llegar a cerrarse el anillo, esto ocurre siempre y cuando el grupo nitro esté situado apropiadamente. Por ejemplo, en la reducción de 4-hidroxi-2'-nitroazobenceno en solución alcalina y a potencial controlado es posible obtener el N-óxido correspondiente [20].

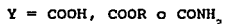


### 5) Formación de enlaces carbono-oxígeno-nitrógeno.

La reducción electroquímica a potencial controlado sobre cátodo de mercurio, en medio sulfúrico de compuestos o-nitroaromáticos con sustituyentes del tipo  $-\text{CO}_2\text{R}$  o  $-\text{CONH}_2$  da como producto de reacción la benzisoxazolona a través de la transferencia de 4 electrones [21].



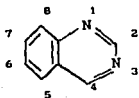
donde:



También se reporta que un aumento en la temperatura ( $60^\circ$ ), favorece la formación del anillo.

## Síntesis de Quinazolinas.

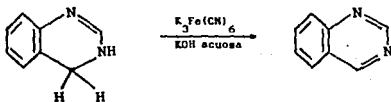
El nombre de quinazolina es usado para nombrar al heterociclo 1,3-benzodiazina (III) [22]. Este nombre fue propuesto por Weddige de la Universidad de Leipzig en 1887. Proponiendo el orden de numeración presentado en la figura (III).



III

Peter Griess, alrededor de 1869, fue el primero en reportar un compuesto con el núcleo de la quinazolina, nombrando al compuesto como bicianoamidobenzóilo, actualmente conocido como 2-ciano-4-quinazolina [23].

La más simple de esta clase de quinazolinas fue preparada por Gabriel en 1903 [24], obtenida por la oxidación de 3,4-dihidroquinazolina en presencia de ferricianuro de potasio en medio alcalino.





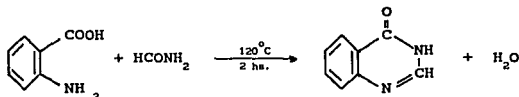
Una segunda clase de compuestos importantes que contienen al núcleo de la quinazolina, es la que tiene al grupo hidroxilo en la posición 2 o en la posición 4 del anillo de la quinazolina. De modo que, la 4-hidroxiquinazolina (IV), que es el compuesto base de este trabajo, es tautomérica con la 4-ceto-3,4-dihidroquinazolina, llamada comúnmente oxoquinazolina, 4(3)-quinazolona (V), o simplemente 4-quinazolona [25].



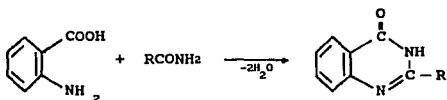
A causa de esta tautomería, las quinazolonas tienen puntos de fusión altos, son estables al calor y al aire y resisten la oxidación, reducción, hidrólisis y substitución en el anillo bencénico.

Se han descrito muchos métodos químicos, sobre las síntesis de las quinazolonas. A continuación se mencionan algunos de los métodos más importantes.

La primera síntesis de las 4-quinazolonas fue descrita por Niementowski en 1895 [26], la cual lleva su nombre. Cuando el ácido antranílico es calentado en un recipiente abierto con un exceso de formamida a 120°C, durante dos horas, se forma la 4-quinazolona.

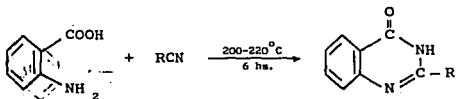


La reacción de Niementowski ha tenido muchas adaptaciones. Esta ha sido llevada a cabo con una gran variedad de sustituciones en el ácido antranílico requiriéndose temperaturas mayores y tiempos más prolongados que para el caso más sencillo, descrito anteriormente. También el método ha sido adaptado para muchas amidas alifáticas obteniéndose quinazolininas sustituidas en la posición 2, llamadas 2-alquil-4-oxoquinazolininas o 2-alquil-4-oxoquinazolonas, requiriéndose también altas temperaturas. Generalmente, disminuye el rendimiento al aumentar el peso molecular de la amida. Por ejemplo:

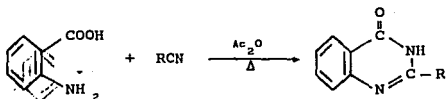


Rendimiento Bajo

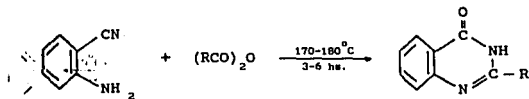
Bogert y colaboradores [27], reportaron el calentamiento de ácido antranílico y nitrilos, obteniendo con bajos rendimientos la 2-alkil-4-oxoquinazolina.



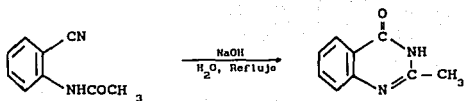
Se obtuvieron buenos rendimientos cuando el ácido antranílico se calentó con nitrilos en presencia de un ácido orgánico o anhídrido acético.



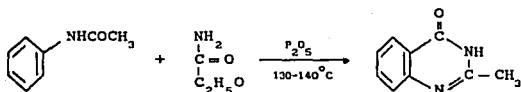
Se alcanzó un rendimiento alto cuando se calentó al antranilnitrilo en presencia de anhídrido acético [28].



La hidrólisis básica de la N-acilantranitrilo [28], da también la 2-metil-4-oxoquinazolina.



La reacción con uretano y acetanilida, calentada durante 3hs. en presencia de pentóxido de fósforo y tolueno, da también como resultado la 2-metil-4-oxoquinazolina [29].



### Importancia de las Quinazolininas.

Un compuesto tiene mayor importancia cuando éste o sus derivados tienen aplicaciones comerciales. De modo que, si un compuesto se obtiene por medio de un proceso de síntesis costoso, siempre es deseable obtener éste mismo compuesto por métodos más directos y menos costosos.

Los derivados de las quinazolininas tienen dos usos importantes: a) en la industria farmacéutica y b) en la industria de los colorantes [29]. Algunos alcaloides contienen el núcleo de la quinazolinina, como: la vacisina, la rutericapina y la evodiamina. Los dos últimos son clasificados generalmente como alcaloides carbolina.

Quizá el alcaloide más importante que contiene al núcleo de la quinazolinina es la febrifugina, una substancia de alta actividad antimalaria, pero que debido a su alta toxicidad se impide su uso práctico. Otros alcaloides importantes en la industria farmacéutica son: la galipina, la galipolina y la cusparina.

Dentro de la industria de los colorantes, existen un gran número de patentes, que proponen varios derivados de quinazolininas como intermediarios en la síntesis de colorantes.

## OBJETIVOS

Verificar la intervención del disolvente en la reacción química acoplada, involucrada en la formación del heterociclo a partir de la electro-reducción del o-nitrobenzonitrilo.

Explorar la posibilidad de la electrosíntesis de una serie de derivados de la oxoquinazolina con substituyentes en la posición 2.

Estudiar la relación entre la estructura del alcohol y el rendimiento del heterociclo, bajo las mismas condiciones de reacción.

## HIPOTESIS

Realizar la reducción electroquímica del o-nitrobenzonitrilo a potencial constante de -700mV y temperatura ambiente, usando los alcoholes primarios: n-propanol, n-butanol e isobutanol, como disolventes, para comprobar que éstos intervienen en la formación de los compuestos heterocíclicos de seis miembros, entrando en la posición dos del anillo.

Verificar el mecanismo de reacción propuesto en la referencia [1], en el cual el alcohol se oxida, formando el aldehído correspondiente, para entrar mediante un ataque nucleofílico al nitrógeno de la hidroxilamina formada por la reducción del grupo nitro.

Identificar los productos obtenidos de acuerdo a algunas de sus propiedades físicas y por métodos instrumentales, como espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo y espectrometría de resonancia magnética nuclear.

PARTE EXPERIMENTAL.-ELECTROLISIS.

SUSTANCIAS

Todos los disolventes y sustancias con los que se trabajó son de grado analítico o fueron purificados en el laboratorio.

En la tabla (1), se presentan algunas de las propiedades físicas de los alcoholes empleados como disolventes en la reducción electroquímica, "ELECTROLISIS".

TABLA 1. Propiedades físicas de los alcoholes.

Disolvente	Fórmula	P.e. °C	Densidad a 20°C	Solubilidad g/g 100 H <sub>2</sub> O
Etanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	78.3	0.793	∞
n-Propanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	97.0	0.804	∞
n-Butanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	108	0.802	10.0
2-Metil-1-butanol o Isobutanol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH	117	0.810	7.9

También se utiliza:

- 1) o-Nitrobenzonitrilo.
- 2) Mercurio.
- 3) Acido Sulfúrico.
- 4) Hidróxido de Sodio.
- 5) Acetato de Etilo.
- 6) Benceno.
- 7) Cloroformo.
- 8) Tetracloruro de Carbono.
- 9) Agua Destilada.
- 10) Gel de Silice, Kiesegel 60 GF254.

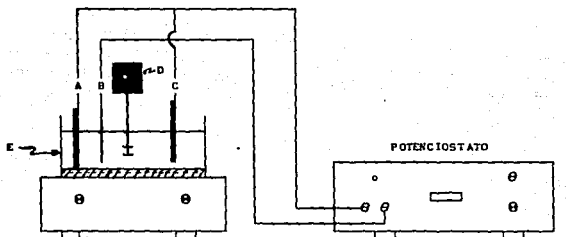
### **Material.**

- 1) Potenciostato/Galvanostato, con rango de voltaje de 3 Voltios y de 1.2 Amperios, (Marca Electrónica Vimar).
- 2) Espectrómetro de Masas y de Gases, (Marca Hewlet Packard Modelo 7970B, Digital Tape United).
- 3) Espectrofotometro de Infrarrojo (Marca Nicolet FT-IR Modelo 55X).
- 4) Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear, (Marca Varian Modelo VXR-300S).
- 5) Aparato para punto de fusión (Marca Fisher-Johns).
- 6) Parrillas con agitación.
- 7) Una celda electrolítica de un compartimiento.
- 8) Agitador mecánico.
- 9) Potenciómetro.
- 10) Termómetro con escala de -10 a 360°C.
- 11) Electrodo de grafito.
- 12) Electrodo Estandar Saturado de Calomel.
- 13) Probetas de 100ml.
- 14) Vasos de precipitado de 250ml.
- 15) Vasos de precipitado de 100ml.
- 16) Matraces Kitasato de 250ml.
- 17) Embudos Büchner.
- 18) Embudo de separación de 500ml.
- 19) Rotavapor Büchi.
- 20) Agitadores de vidrio.
- 21) Matraz de bola de 250ml.
- 22) Matraz aforado de 500ml.



### Equipo.

La figura (4), representa esquemáticamente al equipo utilizado para llevar a cabo las reacciones electrolíticas.



donde:

- A = Electrodo de Trabajo (Cama de Mercurio)
- B = Electrodo Estandar Saturado de Calomel
- C = Electrodo Auxiliar (Grafito)
- D = Agitador Mecánico
- E = Celda de un Compartimiento

FIG. 4. ESQUEMA DEL EQUIPO USADO PARA REALIZAR LAS ELECTRO-REDUCCIONES DEL O-NITROBENZONITRILO.

### Condiciones Experimentales Generales.

Las condiciones experimentales son las mismas a las usadas en la referencia [1], ya que, lo que se pretende es comprobar la formación de compuestos heterocíclicos con un anillo de seis átomos, mediante la intervención del disolvente. Las condiciones de trabajo son las siguientes:

Se utiliza un equipo con una celda de un compartimiento, como la que se muestra en la figura (4).

Como electrodo de trabajo se utiliza mercurio, el cual, presenta un amplio rango de sobrepotencial (+300 a 1200mV), útil para realizar reducciones electroquímicas de compuestos orgánicos.

Como electrodo auxiliar o contraelectrodo se usa grafito, en el cual, se lleva a cabo la oxidación del disolvente (alcohol).

El electrodo estandar de Calomel se utiliza como electrodo de referencia.

La concentración del o-nitrobenzonitrilo es de  $2.5 \times 10^{-2}$  mM.

El potencial es de -700mV.

Temperatura ambiente.

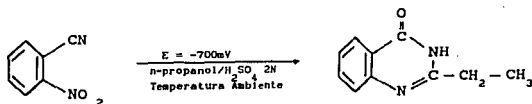
Agitación mecánica.

Los disolventes usados son tres alcoholes, que se describen en la tabla (1). Estos alcoholes, forman con el ácido sulfúrico el electrolito soporte, a una concentración dos normal, (Alcohol/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N).

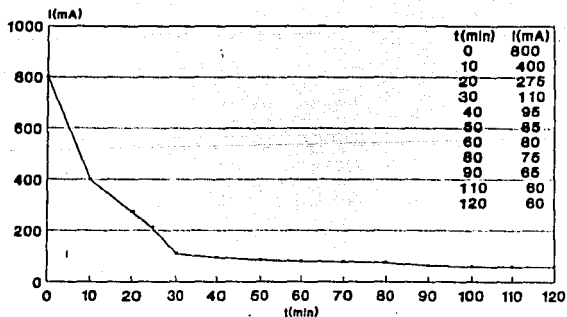
### Electrosíntesis de la 2-Etil-4-Oxoquinazolina.

A continuación se describe el procedimiento seguido en la electro-reducción, del o-nitrobenzonitrilo usando n-propanol/ $H_2SO_4$  2N, como electrolito soporte y a temperatura ambiente.

El proceso de la electro-reducción, se siguió por la disminución de la intensidad de corriente proporcionada por el potencióstato, ver gráfica (1), y por la transformación de la materia prima en producto, seguida por cromatografía en capa fina.



GRAFICA 1  
I(mA) vs t(min)



### Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.

La cromatografía en capa fina se utiliza en estas reacciones para seguir el producto formado en la electro-reducción, en el proceso de extracción, aislamiento y para verificar la pureza de este producto.

Terminada la electrólisis, la solución de color amarillo-limón es transferida a un vaso de precipitados de 500ml, después se neutraliza con solución de NaOH acuoso al 20%. El sulfato de sodio formado en la neutralización se filtra en un embudo Büchner y se lava con  $\text{CHCl}_3$ . Esta solución se transfiere a un matraz bola de 500ml y se destila el alcohol en el rotavapor usando baño maría. Después se agregan 50ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada al residuo y se transfiere a un embudo de separación. Se efectúan extracciones con volúmenes de 10ml de  $\text{CHCl}_3$  cada una, extrayéndose una solución de color amarillo (la fase acuosa se tira), esta solución se lava tres veces con porciones de 20ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada para quitar el sulfato arrastrado, se destila el  $\text{CHCl}_3$  en el rotavapor, quedando una solución de color rojizo, se pasa a un vaso de precipitados de 50ml y se coloca en un desecador al vacío para evaporar el disolvente hasta sequedad. En el vaso aparecen unos cristales mezclados con un aceite de color rojo. Esta mezcla se pasa por una columna cromatográfica usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil  $\text{CCl}_4$  al 100%, eluye una solución de color amarillo-limón, después se pasa una mezcla de  $\text{CCl}_4$ - $\text{CHCl}_3$  (1 : 1) eluyendo una solución de color amarillo

claro, en esta última solución al evaporarse el disolvente a sequedad, aparecen unos cristales de color blanco-amarillento. Estos se recrystalizan en etanol, quedando unos cristales de color blanco. A los cristales puros se les toma el punto de fusión y se observa que subliman entre 188-90°C.

#### **Solubilidad del Producto.**

Se hacen pruebas de solubilidad al producto, encontrándose que los cristales son solubles en cloroformo, acetato de etilo, acetona, etanol y metanol.

Son poco solubles en benceno y tetracloruro de carbono.

Son insolubles en éter de petróleo y agua

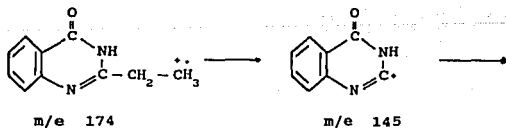
### Análisis de Resultados Instrumentales.

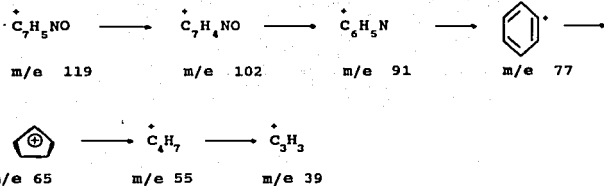
A los cristales obtenidos se les analiza por medio de espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo y resonancia magnética nuclear, obteniéndose los espectros (1), (2) y (3), de los cuales se obtienen los siguientes resultados:

De acuerdo a la espectrometría de masas [30], espectro (1), se obtiene un peso molecular (m/e) de 174, este peso molecular corresponde al compuesto cíclico 2-etil-4-oxoquinazolina. El mecanismo de fragmentación del compuesto, deducido con base en las señales del espectro y a los porcentajes obtenidos, se muestra a continuación.

m/e	%
173.1	100
90.1	95.8
63.0	86.9
174.1	85.9
175.1	9.3
176.1	1.1

### Mecanismo de Fragmentación.



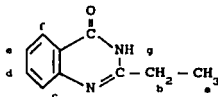


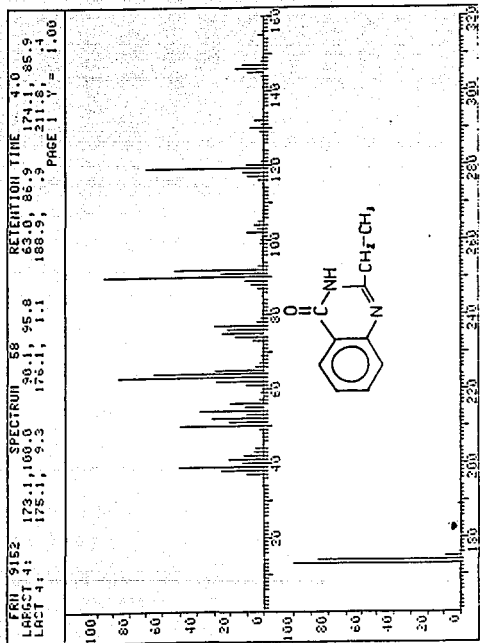
De la espectrofotometría de infrarrojo [31], espectro (2), corrido en  $\text{CHCl}_3$ , se obtienen los siguientes resultados:

Grupo	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\text{>C-N<}$	1137
$\text{>NH}$	3668.....3086
$\text{-CH}_3$	3005.....1325
$\text{-CH}_2$	3000.....1469
Ar	3000.....1611
$\text{>C=O}$	1677

De la resonancia magnética nuclear protónica [31], espectro (3), corrido en  $\text{CDCl}_3$ , se obtienen los siguientes resultados:

ppm	
1.2	a (t, 3H, $\text{CH}_3$ )
2.65	b (t, 2H, $\text{CH}_2$ )
7.4	d (t, 1H, Ar)
7.4	c,e (m, 2H, Ar)
8.25	f (d, 1H, Ar)
11.62	g (s, 1H, NH)

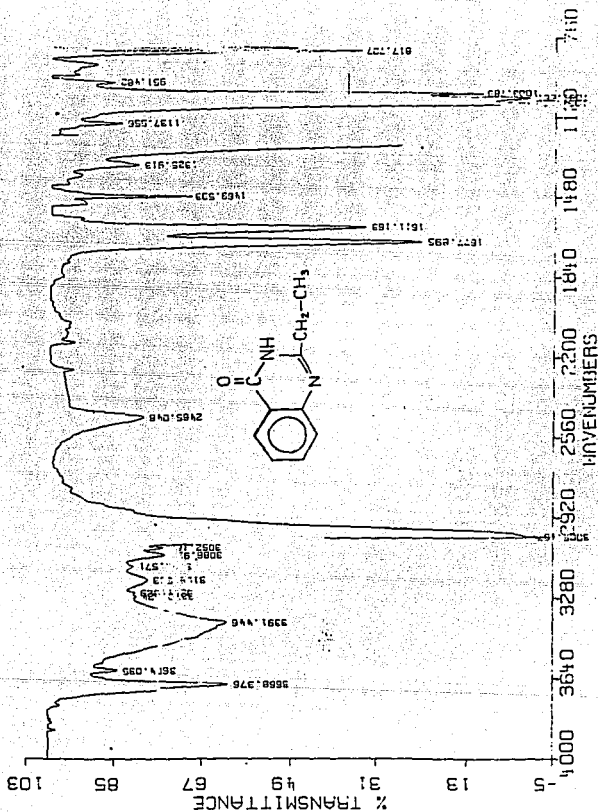




ESPECTRO 1. ESPECTROMETRIA DE MASAS DEL COMPUESTO  
 2-ETIL-4-OKOQUINAZOLINA.



IRA. ESTINADA V. -PIIDFANDL SOL/CHCL3 14/10/91 REP

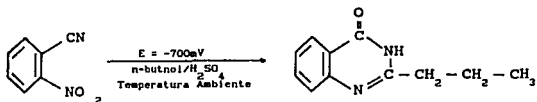


ESPECTRO 2. ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRARROJO DEL  
COMPUESTO 2-ETIL-4-OKOQUINAZOLINA.

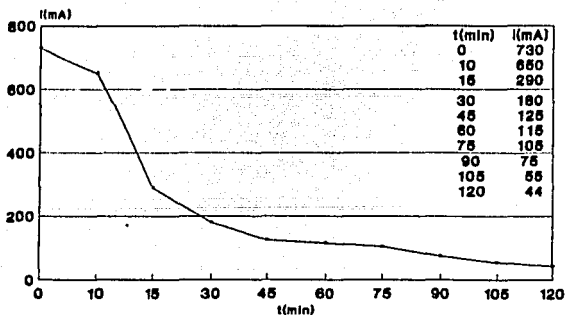


## Electrosíntesis de la 2-Propil-4-Oxoquinazolina.

El proceso de la electro-reducción del o-nitrobenzonitrilo usando n-butanol/ $H_2SO_4$  2N, como electrolito soporte y a temperatura ambiente, se siguió por la disminución de la corriente eléctrica, proporcionada por el potencióstato, ver gráfica (2), y por la transformación de la materia prima en producto, seguida por cromatografía en capa fina.



GRAFICA 2  
(mA) vs t (min)



### Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.

También aquí se utiliza la cromatografía en capa fina para seguir al producto formado en la electro-reducción, como para la extracción, aislamiento y purificación del producto obtenido.

El proceso de extracción y aislamiento que se realiza para este compuesto, es semejante al que se describió en la obtención de la 2-etil-4-oxoquinazolina.

Terminada la electrólisis la solución de color amarillo-limón se transfiere a un vaso de precipitado de 500ml, después es neutralizada con solución acuosa de NaOH al 20%. El sulfato de sodio formado en la neutralización se filtra en un embudo büchner y se lava con  $\text{CHCl}_3$ . Esta solución se transfiere a un matraz bola de 500ml y se destila el alcohol en el rotavapor usando baño maría. Después se agregan 50ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada al residuo y se transfiere a un embudo de separación. Se efectúan extracciones con volúmenes de 10ml de  $\text{CHCl}_3$  cada una, extrayéndose una solución de color amarillo-naranja (la fase acuosa se tira), la solución extraída se lava tres veces con porciones de 20ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada para quitar el sulfato arrastrado, se destila el  $\text{CHCl}_3$  en el rotavapor, quedando una solución de color amarillo, esta solución se transfiere a un vaso de precipitados de 50ml y se coloca en un desecador al vacío para evaporar a sequedad. En el vaso aparecen unos cristales mezclados con un aceite de color amarillo-oscuro. Esta mezcla se pasa a través de una columna cromatográfica usando como fase móvil  $\text{CCl}_4$  al 100% y como fase

estacionaria se usa gel de sílice, eluyendo una solución amarilla-limón, después se pasa una solución de  $\text{CCl}_4\text{-CHCl}_3$  (1 : 1) eluyendo una solución de color amarillo-claro, en esta solución al evaporar el disolvente aparecen unos cristales amarillo-claros. Estos, se recrystalizan en etanol, quedando unos cristales blancos. A los cristales puros se les toma el punto de fusión, el cual es de  $208-10^\circ\text{C}$ .

#### **Solubilidad del Producto.**

Se hacen pruebas de solubilidad al producto encontrándose que los cristales son solubles en cloroformo, acetato de etilo, acetona, etanol y metanol.

Poco solubles en benceno y tetracloruro de carbono.

Son insolubles en éter de petróleo y agua.

### Análisis de Resultados Instrumentales.

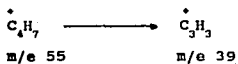
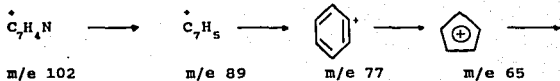
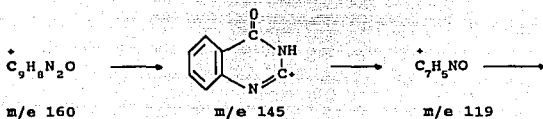
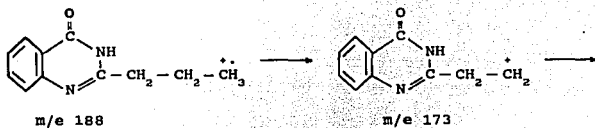
A los cristales obtenidos se les analiza por métodos instrumentales de cromatografía de gases, espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de protón y de carbono trece, obteniéndose el cromatograma de gases (1) y los espectros (4), (5), (6) y (7) respectivamente, en los cuales se observan los siguientes resultados:

Con cromatografía de gases se le determina su pureza, observándose [Cromatograma (1)], que el compuesto está puro, ya que solo muestra un pico, a un tiempo de retención de 11.5 seg en columna.

De acuerdo a la espectrometría de masas, espectro (4), se obtiene un peso molecular (m/e) de 188, este peso molecular corresponde al compuesto cíclico 2-propil-4-oxoquinazolina. El mecanismo de fragmentación del compuesto deducido con base en las señales del espectro y a los porcentajes obtenidos se muestra a continuación.

m/e	%
160	100
118.9	36.9
173	35.7
90	24.4
184.9	0.8
187.1	9.8
188	12.1
189	1.0

### Mecanismo de Fragmentación

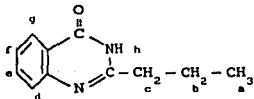


Del espectro (5) de infrarrojo corrido en  $\text{CHCl}_3$  se obtienen los siguientes resultados:

Grupo	$\nu(\text{cm}^{-1})$
$\text{>C-N<}$	1135
$\text{>NH}$	3390.....3069
$\text{-CH}_3$	3008.....1328
$\text{-CH}_2$	2969.....1469
Ar	3000.....1614
$\text{>C=O}$	1675

Del espectro (6), de resonancia magnética nuclear protónica, corrido en  $\text{CDCl}_3$ , se obtienen los siguientes resultados:

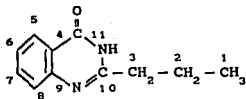
ppm	
1.1	a (t, 3H, $\text{CH}_3$ )
1.9	b (sextupleta, 2H, $\text{CH}_2$ )
2.8	c (t, 2H, CH)
7.5	e (t, 1H, Ar)
7.8	d, f (c, 2H, Ar)
8.3	g (d, 1H, Ar)
11.61	h (s, 1H, NH)

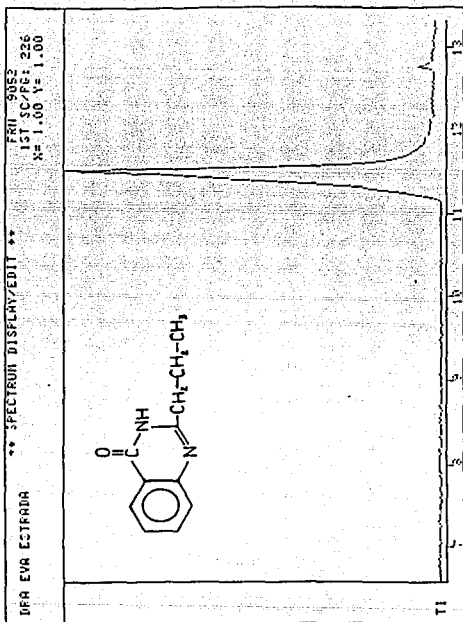




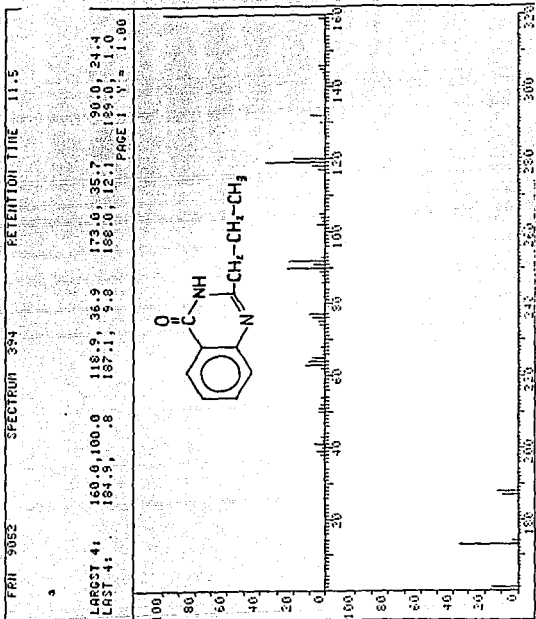
También se obtuvo el espectro de  $^{13}\text{C}$  [32], para la identificación estructural de esta molécula verificando la posición de cada carbono, los resultados tomados del espectro (7), son los siguientes:

Carbono	ppm
1	13.748
2	21.005
3	37.771
4	120.49
5	126.1
6	126.3
7	127.168
8	134.73
9	149.38
10	156.62
11	164.13



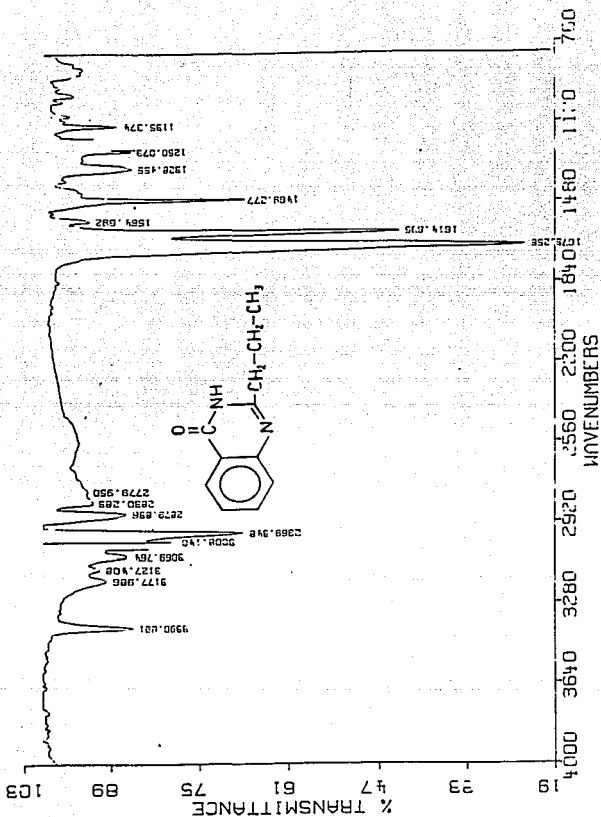


CROMATOGRAMA 1. CROMATOGRAFIA DE GASES DEL COMPUESTO  
 2-PROPIL-4-OXOQUINAZOLINA

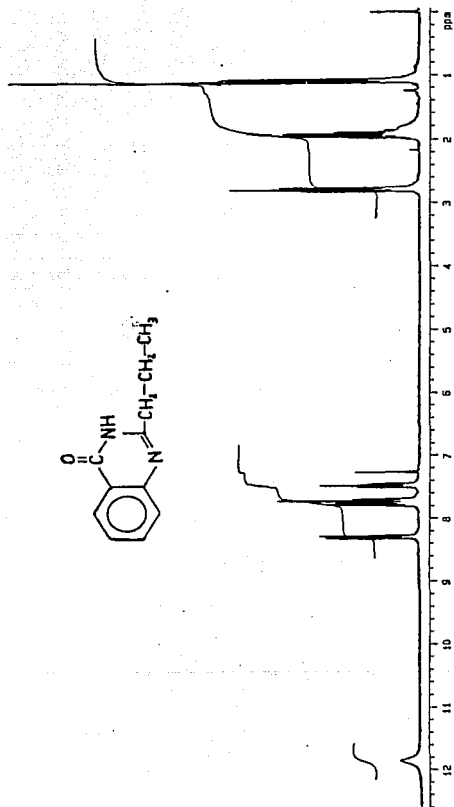


ESPECTRO 4. ESPECTROMETRIA DE MASAS DEL COMPUESTO  
 2-PROPIL-4-OXOQUINAZOLINA.

DRA. ESTRADA PROD. RED. N-BUTANOL SOL/CHCL3 18/06/91



ESPECTRO 5. ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRARROJO DEL COMPUESTO 2-PROPIl-4-0XOQUINAZOLINA.

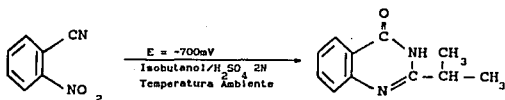


ESPECTRO 6. ESPECTROMETRIA DE RESONANCIA-MAGNETICA NUCLEAR  
DE  $^1\text{H}$  DEL COMPUESTO 2-PROPILO-4-OXOQUINAZOLINA.

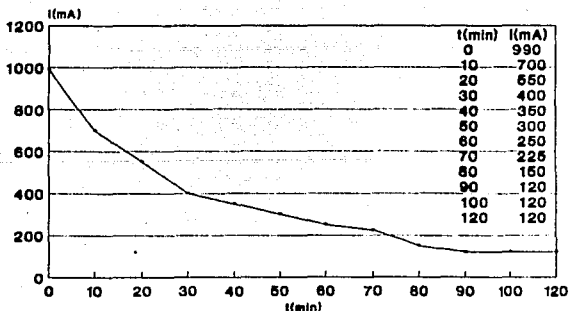


### Electrosíntesis de la 2-Isopropil-4-Oxoquinazolina.

En el proceso de la electro-reducción del o-nitrobenzonitrilo usando isobutanol/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N, como electrolito soporte y a temperatura ambiente, se sigue también por la disminución de la corriente eléctrica, proporcionada por el potencióstato, ver gráfica (3), y por la transformación de la materia prima en producto, seguida por el método de cromatografía en capa fina.



GRAFICA 3  
I(mA) vs t(min)



### Proceso de Extracción, Aislamiento y Purificación.

Como en los casos anteriores se utiliza la cromatografía de capa fina, tanto para seguir la reacción de electro-reducción como para verificar la extracción, aislamiento y purificación del producto obtenido.

El proceso de extracción y aislamiento para este producto, también es semejante al de los casos anteriores, por lo tanto, sólo se mencionarán los pasos más importantes del proceso.

Terminada la electrólisis, queda una solución de color amarillo-limón. Se neutraliza, se filtra el sulfato de sodio formado y se lava con  $\text{CHCl}_3$ . Se agregan 50ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se realizan extracciones con  $\text{CHCl}_3$ , se extrae una solución de color amarillo-naranja (la fase acuosa se tira), esta solución se lava con agua destilada, se destila el disolvente en rotavapor quedando una solución de color amarillo, después de evaporar a sequedad en un desecador al vacío. Se observa formación de cristales mezclados con un aceite de color amarillo oscuro. La mezcla se separa mediante una columna cromatográfica, usando como fase móvil  $\text{CCl}_4$  al 100% y como fase estacionaria gel de sílice, eluyendo una solución amarillo-limón, después se pasa una mezcla de  $\text{CCl}_4$ - $\text{CHCl}_3$  (1 : 1), eluyendo una solución amarillo claro y por último se pasa una solución de acetato de etilo al 100%. En ésta última solución al evaporarse el disolvente aparecen unos cristales, los cuales son recristalizados en  $\text{EtOH}$ , quedando unos cristales de color blanco, que subliman en  $183$ - $85^\circ\text{C}$ .



### **Solubilidad del Producto.**

Se hacen pruebas de solubilidad al producto encontrándose que los cristales son solubles en cloroformo, acetato de etilo, acetona, etanol y metanol.

Son poco solubles en benceno y tetracloruro de carbon.

Son insolubles en éter de petróleo y agua.

### Análisis de Resultados Instrumentales.

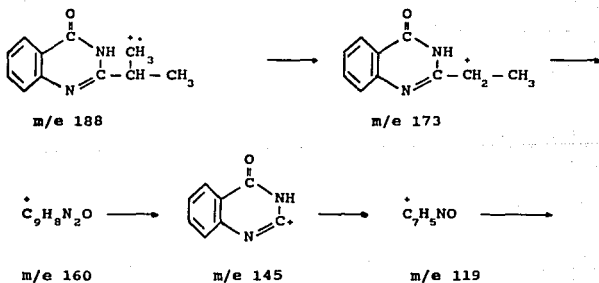
Los cristales obtenidos se analizan instrumentalmente por espectrometría de masas, espectrofotometría de infrarrojo y resonancia magnética nuclear, obteniéndose los espectros (8), (9) y (10), de los cuales se obtiene los siguientes resultados:

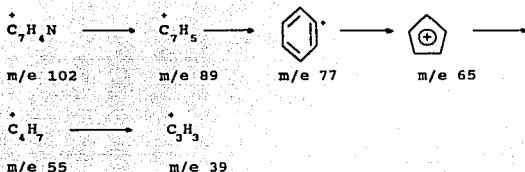
De acuerdo a la espectrometría de masas, espectro (8), se obtiene un peso molecular (m/e) de 188, este peso molecular corresponde al compuesto cíclico, 2-isopropil-4-oxoquinazolina.

El mecanismo de fragmentación del compuesto, basado en las señales del espectro, así con los porcentajes de los fragmentos m/e, más importantes obtenidos se presentan a continuación.

ppm	%
173.0	100.0
188.1	28.8
160.0	28.2
90.1	19.1

### Mecanismo de Fragmentación.





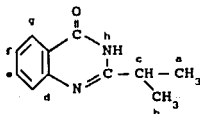
Del espectro (9) de infrarrojo corrido en  $\text{CHCl}_3$ , se obtienen los siguientes resultados:

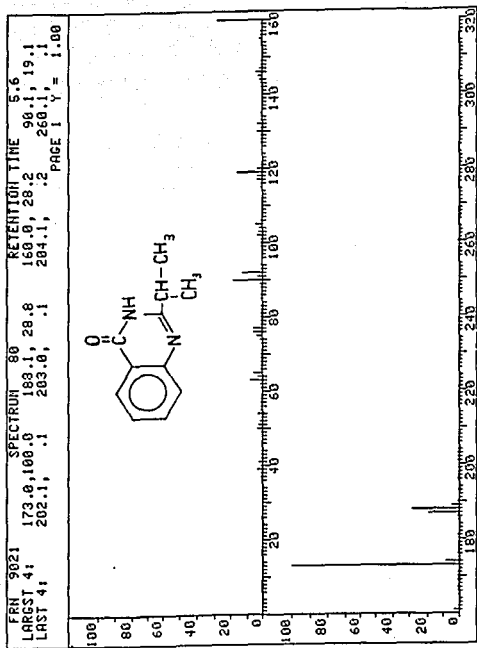
Grupo	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\begin{array}{c}   \\ \text{>C-N<} \end{array}$	1325
$\text{>NH}$	3400
$-\text{CH}_3$	2970.....1325
$-\text{CH}_2$	2920.....1460
Ar	3000.....1614
$\text{>C=O}$	1677

Del espectro (10), de resonancia magnética nuclear protónica corrido en  $\text{CDCl}_3$  se obtienen los siguientes resultados:

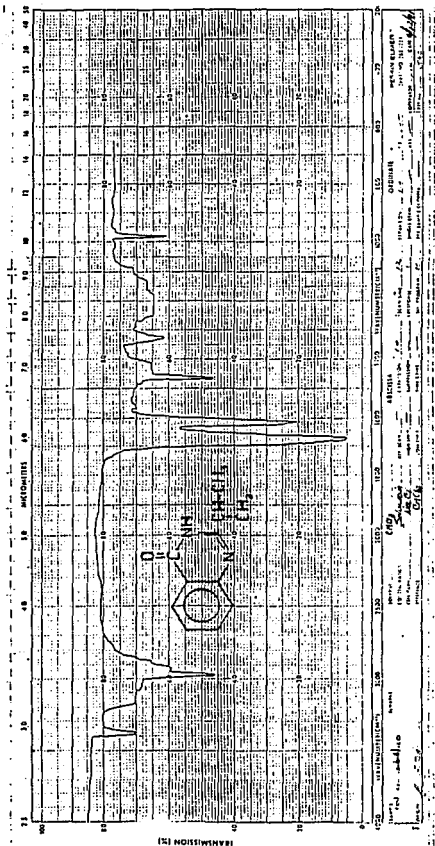
ppm

1.8	a, b (d, 6H, CH)
3.0	c (sext. 1H, CH)
7.42	e (t, 1H, Ar)
7.65	d, f (c, 2H, Ar)
8.23	g (d, 1H, Ar)
11.1	h (s, 1H, NH)



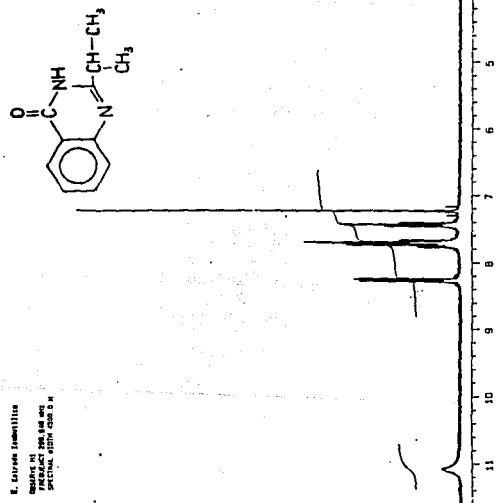


ESPECTRO 8. ESPECTROMETRIA DE MASAS DEL COMPUESTO  
2-ISOPROPIL-4-OXOQUINAZOLINA.



ESPECTRO 9. ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRARROJO DEL  
 COMPUESTO 2-ISOPROPIL-4-OXOQUINAZOLINA.

E. Estrada (unpublished)  
Revised by  
FREDERICK J. W. GIBSON  
SPECTRAL ASSISTANT, CSIR, S. A.



ESPECTRO 10. ESPECTROMETRIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR  
DE  $^1\text{H}$  DEL COMPUESTO 2-ISOPROPIL-4-OXOQUINAZOLINA.

## RESULTADOS

### Curvas Intensidad vs Tiempo.

Es importante seguir las variaciones de la corriente con respecto al tiempo (velocidad de reacción), de las reacciones electroquímicas [33], ya que:

1) A través de estas curvas es posible determinar si la reacción es o no cuantitativa, también permiten examinar el curso de la reacción.

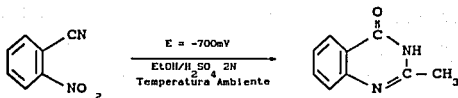
2) Las gráficas obtenidas son el resultado de la activación de la materia prima para formar un producto a un potencial constante, fijado con base en un estudio electroanalítico.

De las gráficas (1), (2) y (3), se observa que las tres curvas presentan el mismo comportamiento al reducirse el o-nitrobenzonitrilo. Es decir, al principio de la reacción como hay una gran concentración de materia prima, hay un gran flujo de corriente (la intensidad de corriente es proporcional a la concentración) y después conforme va transcurriendo la reacción va disminuyendo la corriente, hasta llegar a un momento en que la corriente se mantiene constante, lo que quiere decir que el compuesto ha sido reducido completamente, por lo tanto, se puede dar por terminada la reacción.

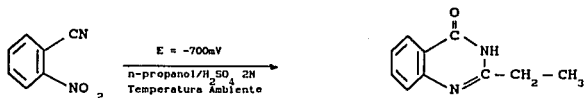
### Resumen de las Reacciones Efectuadas.

Las reacciones correspondientes a la electro-reducción del o-nitrobenzonitrilo con los diferentes alcoholes, son las siguientes:

1) Al usar EtOH como disolvente, referencia [1], se obtiene la 2-metil-4-oxoquinazolina.

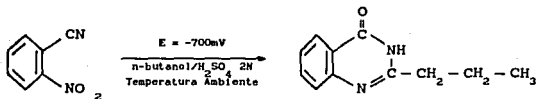


2) Usando n-propanol como disolvente, se obtiene la 2-etil-4-oxoquinazolina.

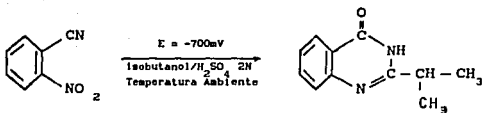




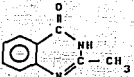
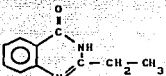
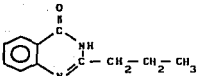
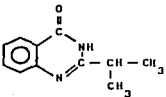
3) Al usar n-butanol como disolvente se obtiene la 2-propil-4-oxoquinazolina.



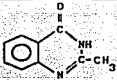
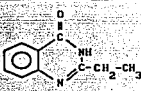
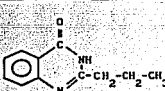
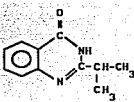
4) Al usar 2-metil-1-butanol o isobutanol como disolvente se obtiene la 2-isopropil-4-oxoquinazolina.



Cuadro de propiedades físicas reportadas en la literatura [34], de los compuestos heterocíclicos obtenidos.

Compuesto	Pf. °C	Solubilidad
 <p>2-Metil-4-Oxoquinazolina</p>	232-233 Prismas con una molécula de agua	Soluble en alcohol, agua caliente, ácidos diluidos y alcalis. Poco soluble en CCl <sub>4</sub> , benceno y CHCl <sub>3</sub> . Insoluble en agua fría.
 <p>2-Etil-4-Oxoquinazolina</p>	227-228 Agujas con una molécula de agua	Soluble en alcohol, alcalis y ácidos. Poco soluble en CCl <sub>4</sub> y benceno. Insoluble en agua.
 <p>2-Propil-4-Oxoquinazolina</p>	205-206 Agujas de alcohol	Soluble en alcohol y benceno. Poco soluble en CHCl <sub>3</sub> y CCl <sub>4</sub> . Insoluble en agua.
 <p>2-Isopropil-4-Oxoquinazolina</p>	224-225 Agujas con una molécula de agua	Soluble en alcohol, benceno, alcalis y ácidos. Poco soluble en CHCl <sub>3</sub> y CCl <sub>4</sub> . Insoluble en agua.

Cuadro general de resultados de los compuestos cíclicos obtenidos.

Disolvente Usado	Producto	P <sub>r</sub> °C	Rendimiento Producto Purificado
Etanol	 <chem>CN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	198-203	20X
n-Prpanol	 <chem>CCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	Sublima 188-90	20X
n-Butanol	 <chem>CCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	208-10	37X
Isobutanol	 <chem>CC(C)N1C(=O)Nc2ccccc12</chem>	Sublima 183-85	20X

## CONCLUSIONES

Del trabajo realizado se puede decir que si se cumplen los objetivos propuestos, obteniéndose las conclusiones siguientes:

1) Se llevan a cabo las reducciones electroquímicas del o-nitrobenzonitrilo en las condiciones de reacción establecidas, para la obtención de los compuestos cíclicos, conocidos como 2-alkil-4-oxoquinazolininas en un sólo paso.

2) Se confirma que el disolvente interviene en la reacción de ciclación entrando en la posición 2 del anillo.

3) Los rendimientos de los productos puros, obtenidos de las reacciones experimentales, con base en el alcohol usado son:

Utilizando etanol se obtiene un rendimiento del 20%.

Con n-propanol es de 28%.

Con n-butanol es de 37%.

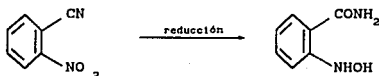
Y usando isobutanol es de 20%.

De estos resultados se puede concluir que al aumentar la cadena del alcohol, aumenta el rendimiento de la reacción, pero cuando se usa un alcohol ramificado la reacción se hace más difícil, bajando el rendimiento de ésta, como se puede apreciar al utilizar isobutanol.

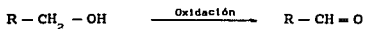
4) Con lo que respecta a la extracción, aislamiento y purificación, se concluye que estos procesos son muy semejantes entre sí, como se puede ver en la parte experimental.

5) De acuerdo a los resultados obtenidos en cada una de las reacciones electroquímicas usando los diferentes alcoholes, se concluye que si se forman los compuestos heterocíclicos, verificándose el mecanismo propuesto en la referencia [1], y el cual consta de los siguientes pasos:

a) Reducción electroquímica del grupo nitro a hidroxilamina e hidrólisis del nitrilo a amida, causada por el medio ácido y el disolvente.

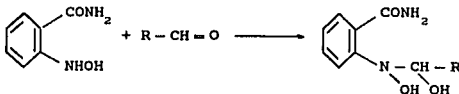


b) Oxidación electroquímica del disolvente al aldehído correspondiente.

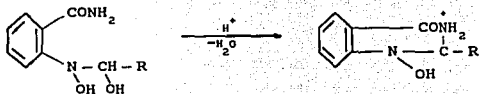


donde R = C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>.

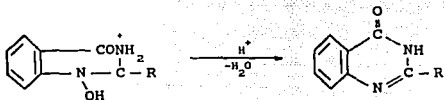
c) Reacción de adición nucleofílica al carbono.



d) Deshidratación del diol y ciclación de la molécula.



e) Deshidratación y formación de la oxoquinazolina sustituida en la posición dos.



#### SUGERENCIAS

De acuerdo a algunas observaciones experimentales se pueden considerar varios factores de importancia para trabajos posteriores.

1) Utilizar otros alcoholes primarios, pero de cadena más grande. Así como, algunos alcoholes secundarios y dioles.

2) Para aumentar el rendimiento de la reacción se proponen:

- a) Un aumento en la temperatura (60-70°C)
- b) Bajar el potencial para favorecer la estabilidad de la hidroxilamina.
- c) Utilizar algunos aldehidos como disolventes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Maldonado, S. E., "Electro-reducción de compuestos nitro-aromáticos orto substituidos", Tesis de Licenciatura, (1991).
- 2) Weinber, L. N., "Electrosynthesis technology", Journal of Chemical Education, 60, [4], 268, (1983).
- 3) Faulkner, R. L., "Understanding electrochemistry: Some distinctive concepts", Journal of Chemical Education, 60, [4], 262, (1983).
- 4) Kyriacou, K. D., "Basics of electroorganic synthesis", Wiley-Interscience Publication (1981).
- 5) Baizer, M. M., "Organic Electrochemistry", Ed. Dekker, New York (1973).
- 6) Shreve D. O. and Marklam C.E., "Effect of ethanol in the electro-reduction of p-nitroaniline at the dropping mercury electrode", Journal of Chemical Education, 71, 2993 (1994).
- 7) Weinber, L. N., "Technique of electroorganic synthesis", Part. II, Ed by Weinberg and Tilac, New York. 136 (1975).
- 8) Heyrovsky, J. Chem. Listy, 16, 256, (1922).
- 9) Vassos, H.B. y Ewing, W. G., "Electroquímica analítica", Editorial Limusa (1987).
- 10) Skoog, A. D. y West, M. D., "Análisis instrumental", Editorial Interamericana, (1975).
- 11) Mabbott, A. G., "An introduction to cyclic voltammetry", Journal of Chemical Education, 60, [9], 697, (1983).

- 12) Evans, H. D., O'Connell, M. K., Petersen, A. R. and Kelly, J. M., "Cyclic voltammetry" Journal of Chemical Education, 60, [4], 291, (1983).
- 13) Kissinger, T. P., "Cyclic voltammetry", Journal Chemical Education, 60, [9], 703, (1983).
- 14) Jasson, R., "Organic electrosynthesis", Special Report, Nov. 19, 43, (1984).
- 15) Sokolova, E., "Einfluss der natur der alkohole aur aden mechanismus ihrer elektrooxidation", Electrochimica Acta, 20, 323-30. (1975).
- 16) Frumklin., "Progress in electrochemistry of organic compounds", Eshler-Ed. Plenum, (1971).
- 17) Lund H., Elektrodereaktioner i organisk polarografi of voltametri, Aarhus Stifsbogtrykkerie, Arhus (1961).
- 18) Lund H., "Symposium on the synthetic and mechanistic aspects of electroorganic chemistry", Durham, N. C., Preprints of Papers 97, (1968).
- 19) Lund, H and Feoktistov, Acta Chem. Scand., 23, 3482, (1969).
- 20) Lund, H. and Kwee, S., Acta Chem. Scand., 22, 2879, (1968).
- 21) Le Guyarder, M., "Réduction électrochimique, à potentiel contrôlé, des nitrobenzènes substitués, (3°, Mémoire. Reduction avec cyclisation)", Bull. Soc. Chim. Fr., 1867 (1966).
- 22) Robert, C., "Heterocyclic compounds", Elderfield 6 324, New York Wey & Sons. Iac. London (1981).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- 23) Weddige., J. Prakt. Chem., 36, [2], 141, (1887).
- 24) Griess., Ber., 2, 415, (1869).
- 25) Gabriel., Ber., 36, 800, (1903).
- 26) Niementowski, V., J. Prakt. Chem., 51, [2], 564, (1895).
- 27) Borgert and Gotthelf., Journal of American Chemistry Society, 22, 129 (1900).
- 28) Borgert and Hand., Journal of American Chemistry Society, 24, 1031, (1902).
- 29) Bhattacnaryya, Bose and Ray., J. Indian Chem. Soc., 6, 279, (1929).
- 30) Budzikiewicz, H., Djerassi, C. and Williams, H. D., "Interpretation of mass spectra of organic compounds", Ed. Holden-Day, Inc., San Francisco (1967).
- 31) Dyer, R. J., "Aplicaciones de espectroscopía de la absorción en compuestos orgánicos", Ed Printice/Hall International (1973).
- 32) Sadtler, Research Laboratories, Division of Bio-Rad Laboratories, Inc. Carbono-13 NMR, (1986).
- 33) Charlote, G., "Química analítica general" Tomo I, Soluciones acuosas y no acuosas. Ed. Toray-Masson, S.A., Barcelona 2. Ed. (1975).
- 34) Beilstein, H., "Der organischen chemie", Berlin Verlag Julius Springer, 24, 155-170-175-176, (1986).