



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



Química Farmacéutico Biológica

Área Farmacéutica

Manual de Laboratorio Síntesis de Fármacos y Materias Primas II

**APOBADO POR EL COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA
5 DE MAYO DE 2017**



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	1 de 127

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**MANUAL DE LABORATORIO DE
SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y MATERIAS PRIMAS II
(S.F.M.P II)**

RESPONSABLES DEL PROYECTO:

3ra. Edición

**Q.F.B. Mercado Marín Evangelina
Q. Valadez Sánchez Carlos Salvador
M. en C. Carreón Sánchez Rodolfo
M. en C. Díaz Vázquez Gerardo
Dr. Guadarrama Morales F. Oscar**

COLABORADORES:

Alumna: Quintanar Salgado Christian Vanessa

Alumno: Rocha Vázquez Omar



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	2 de 127

2 da. Edición

Marzo de 1992

Q. Larios Cárdenas Carlos †

QFB Mercado Marín Evangelina

Q. Miranda Jimeno Ma. Guadalupe

Q. Valadez Sánchez Carlos Salvador

1ra. Edición

Octubre de 1977

Giral Barnes Carmen

Huerta Berdeja Ignacio

Ligón King Stanhope

Manjarrez Álvarez Norberto

APOBADO POR EL COMITÉ ACADEMICO DE CARRERA

5 DE MAYO DE 2017



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	3 de 127

CONTENIDO DEL MANUAL

1.- INTRODUCCIÓN	5
2.- OBJETIVOS	6
3.- PLAN DE TRABAJO	7
4.- CRITERIOS DE EVALUACIÓN	11
5.- REGLAMENTO Y SEGURIDAD DENTRO DEL LABORATORIO.....	13
6.- LA QUÍMICA VERDE	18
7.- PROPUESTAS EXPERIMENTALES.....	22
7.1- ANILLOS DE CINCO MIEMBROS CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO.....	22
7.1.1 SUCCINIMIDA.....	22
7.1.2 3,5-DICARBETOXI-2,4-DIMETILPIRROL.....	25
7.1.3 DIACETATO DEL 5-NITROFURFURAL	29
7.1.4 NIFUROXIMA.....	33
7.1.5 NITROFUZAZONA.....	35
7.1.6 ALCOHOL FURFURÍLICO	38
7.2 ANILLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO	41
7.2.1 ISATINA	41
7.2.2 2-FENILINDOL.....	45
7.3 ANILLOS DE CINCO MIEMBROS CONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS	50
7.3.1 DILANTIN.....	50
7.3.2 ALANTOÍNA.....	53
7.3.3 3,5-DIMETILPIRAZOL.....	56
7.3.4 1-FENIL-3-METIL-2-PIRAZOLIN-5-ONA	59
7.3.5 2,4,5-tri-FENILOXAZOL.....	63
7.3.6 4-BENCILIDEN-2-FENILOXAZOL-5-ONA.....	66
7.4 ANILLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS	69



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	4 de 127

7.4.1	BENCIMIDAZOL	69
7.4.2	2-METIL BENCIMIDAZOL	72
7.5	ANILLOS DE SEIS MIEMBROS CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO	75
7.5.1	3,5-di-CARBETOXI-4-FENIL-2,6-di-METIL-1,4-DIHIROPIRIDINA	75
7.5.2	ÁCIDO NICOTÍNICO	78
7.5.3	ÁCIDO ISONICOTÍNICO.....	81
7.5.4	NICOTINATO DE METILO.....	84
7.6-	ANILLOS DE SEIS MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO.....	87
7.6.1	8-HIDROXIQUINOLINA	87
7.6.2	DIYODOQUIN	90
7.6.3	ATOFÁN.....	93
7.6.4	7-HIDROXI-4-METILCUMARINA	96
7.6.5	4-HIDROXICUMARINA.....	99
7.7-	ANILLOS DE SEIS MIEMBROS CONTENIENDO DOS HETEROATOMOS.....	103
7.7.1	ÁCIDO BARBITÚRICO.....	103
7.8-	ANILLOS DE SEIS MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS.	107
7.8.1	2,3-DIFENILQUINOXALINA	107
7.8.2	LUMINOL.....	110
7.8.3	FENOTIAZINA	113
7.9	PROYECTOS QUE SE PUEDEN REALIZAR EN MICROONDAS	116
7.9.1	2,3-DIFENIL-QUINOXALINA.....	116
7.9.2	DILANTIN.....	119
7.9.3	ANILLOS DE CINCO CON UN HETEROÁTOMO (O, N, S).....	122
7.9.3.1	MÉTODO DE PAAL-KNORR.....	122
8.	ÍNDICE ALFABÉTICO DE LOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS	124
9.	MANEJO DE RESIDUOS	125
10.	BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA.....	127



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	5 de 127

1.- INTRODUCCIÓN

El presente manual se ha elaborado y actualizado, para que el alumno de quinto semestre de la carrera Química Farmacéutico Biológica, que cursa el módulo de Síntesis de Fármacos y Materias Primas II, en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, inicie sus estudios en la Química Orgánica Heterocíclica Experimental, dada la importancia de los compuestos orgánicos heterocíclicos, tanto en su amplia distribución en la naturaleza (plantas y animales) como su variada acción farmacológica.

Considerando la experiencia adquirida por el alumno en el curso anterior de Química Orgánica Experimental (Síntesis de Fármacos y Materias Primas I), donde se le capacitó en la resolución de problemas relacionados con la síntesis de compuestos no heterocíclicos, en este curso se pretende que **el alumno continúe con su formación integral, ahora en la síntesis de fármacos heterocíclicos o sustancias análogas.**

En este manual, cada propuesta experimental se inicia con el nombre del compuesto, la ecuación química referente a su síntesis y el objetivo del trabajo experimental. Se continúa con una guía de estudio y un cuestionario, los cuales resaltan los conceptos que el alumno debe cubrir anticipadamente a la experimentación: estructura y reactividad del compuesto, método (s) alternativo (s) de síntesis, mecanismo de reacción, propiedades químicas y físicas de los reactivos y productos, precauciones para su manipulación debido a su toxicidad, usos del producto y actividad farmacológica. Y finalmente se incluyen las referencias bibliográficas. **Estas citas no pretenden limitar la revisión bibliográfica del estudiante** sino orientarlo en su realización. Al discutir las partes experimentales con su asesor, el alumno las adaptará a las condiciones del laboratorio mediante un diseño del trabajo experimental a micro-escala (0.5 g como máximo) y también considerará los métodos de identificación y las formas farmacéuticas del producto.

En este manual se ha considerado importante anexar los espectros de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H), de los productos sugeridos para su síntesis, con el objetivo de que el alumno identifique en estos espectros, las señales características de los compuestos preparados. El espectro IR representa las frecuencias de absorción características de los grupos funcionales presentes en los compuestos. La RMN de ^1H revela a través del número, posición, intensidad y desdoblamiento de sus señales, el entorno químico de los hidrógenos que contiene dicho compuesto.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	6 de 127

La búsqueda, revisión y organización de la información de los conceptos tanto teóricos como prácticos contribuirán a una mejor comprensión del trabajo experimental por parte del alumno.

Anexo a cada propuesta experimental, se presentan estructuras de fármacos heterocíclicos, que se pueden preparar realizando una revisión bibliográfica más profunda (consultar fuentes de información primaria como el Chemical Abstracts, C. A.).

2.- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL.

Que los alumnos al final del curso, estén preparados en el área de **Síntesis de Fármacos** y que al terminar la carrera el egresado de la **Facultad de Estudios Superiores Zaragoza**, sea capaz de resolver profesionalmente y con éxito los problemas actuales del área química, lo cual es una necesidad en nuestro país.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Que el alumno aplique todos los conocimientos teóricos, habilidades y destrezas adquiridos durante los primeros cuatro semestres de la carrera Química Farmacéutica Biológica para la resolución de problemas inherentes a las síntesis de compuestos heterocíclicos.
- Que el alumno adquiera los conocimientos habilidades y destrezas en cuanto a la síntesis de los sistemas heterocíclicos.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	7 de 127

3.- PLAN DE TRABAJO

Este curso de laboratorio se desarrolla aproximadamente en 32 sesiones, de 4 horas cada una, durante las cuales **el alumno trabajará individualmente realizando entre 8-10 experimentos, además de la síntesis de un fármaco**; del cual entregará una monografía.

Las propuestas experimentales se trabajarán en una bitácora de acuerdo al formato que se presenta a continuación, (queda a criterio de cada asesor).

BITÁCORA PARA LABORATORIO DE S.F.M.P. II ***REDACCIÓN DEL PROYECTO***

- Una libreta tipo profesional (de preferencia).
- La primera hoja se dejará en blanco.
- En la segunda se escriben los datos generales e información del alumno:

1	<i>Universidad Nacional Autónoma de México</i>	7	<i>Horario de Laboratorio</i>
2	<i>FES Zaragoza</i>	8	<i>Nombre del alumno</i>
3	<i>Carrera</i>	9	<i>Nombre del Profesor</i>
4	<i>Semestre</i>	10	<i>Correo electrónico</i>
5	<i>Grupo</i>	11	<i>Número de teléfono móvil</i>
6	<i>Curso de Laboratorio de SFMP II</i>	12	<i>Recompensa</i>

La libreta deberá numerarse en la parte superior derecha de las hojas. Contemplando el número “1” para la hoja en blanco (uso de una bitácora).

En la parte superior izquierda se trazará una diagonal, sobre la cual se escribirá la fecha del proyecto a realizar en el laboratorio.



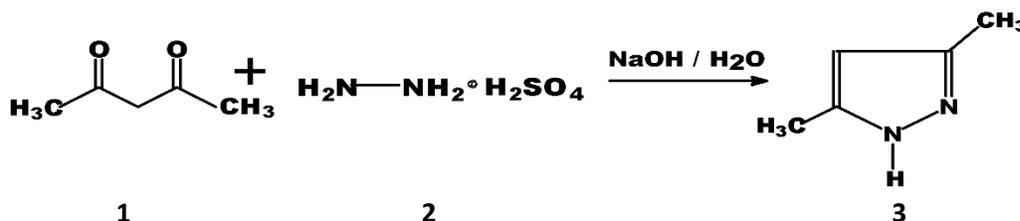
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	8 de 127

El trabajo de investigación debe cumplir con los siguientes puntos:

1.- Nombre del compuesto a preparar. (3,5-dimetilpirazol, e.g.).

2.- Objetivo(s). Aquí se indicará la preparación de tal producto por el método de síntesis que se estudie en la teoría, es decir nombre de su autor, (e.g.= Hantzsch, Baeyer, Feist-Benary, Cannizaro, Knorr, Von Pechmann-Duisberg, Fischer, Knoevenagel, Skrapu, Guareschi-Thorpe, etc.,).

3.- Esquema de la reacción (estructuras y reactivos, e.g.)



4.- Propiedades Físicoquímicas de los reactivos. (Los números 1,2,3 se refiere a los reactivos y producto correspondientes en la reacción del punto anterior)

1

2

3

PM	PM	PM
Pf	Pf	Pf
P.eb.	P.eb.	P.eb.
δ	δ	δ
% = (pureza)	% = (pureza)	% = (pureza)

Nota: Estas primeras cinco propiedades son básicas para los cálculos y poder garantizar la obtención del producto. Otras propiedades importantes:

Estado de agregación: (líquido, sol)	Estado de agregación: (líquido, sol)	Estado de agregación: (líquido, sol)
Toxicidad: (e.g., lacrimógeno, irritante, etc.)	Toxicidad: (e.g., lacrimógeno, irritante, etc.)	Toxicidad: (e.g., lacrimógeno, irritante, etc.)
Otros: (e.g., Higroscópico, fotosensible, etc.)	Otros: (e.g., Higroscópico, fotosensible, etc.)	Otros: (e.g., Higroscópico, fotosensible, etc.)



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	9 de 127

5.- Técnicas experimentales (Más de una preferentemente, recortadas y pegadas en la libreta anotando las referencias de donde fueron obtenidas)

6.- Cálculos éstos se realizarán con base en la metodología experimental más adecuada (altos rendimientos) previa verificación de la existencia de los reactivos necesarios en el catálogo del laboratorio.

7.- Mecanismo propuesto (escribir con lápiz para cualquier corrección y presentarlo sin errores en el reporte).

8.- Material Necesario Para evitar en lo posible contratiempos en los desarrollos experimentales, es indispensable que soliciten completo todo el material.

9.- Espacio para Observaciones (como: burbujeo, cambio de color, presencia de algún precipitado, cualquier imprevisto durante el trabajo del laboratorio).

10.- Resultados peso del producto, p.f., ó p.eb., color, estado de agregación, rendimiento (ver la tabla siguiente).

Constantes físicas y rendimiento del producto obtenido.

Datos	<i>Edo. de Agregación</i>	<i>Color</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Punto de Fus. ó Eb. °C</i>	<i>% de Rendimiento</i>
Teórico					
Experimental					

11.- Espectroscopia (tipo de espectros que se le hayan hecho al producto como I.R., U.V., RMN de ^1H o ^{13}C , E.M. etc. De no ser así, colocar el espectro teórico y describir las señales características (constantes espectroscópicas) del compuesto en estudio.

12.- Referencias investigar cómo se citan los artículos, tesis, libros, páginas electrónicas, etc., con **los criterios de Vancouver**, (ya que esta información la utilizaran para la redacción de su servicio social y tesis, incluso para un poster de un congreso interno).

NOTA: Cuando se termine de redactar una propuesta experimental, se puede empezar a redactar otra dejando 1 hoja de espacio.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	10 de 127

REDACCIÓN DEL REPORTE DE LABORATORIO DE S.F.M.P. II

- El reporte debe entregarse a (mano, impreso y/o digital), con todos los puntos que se indican a continuación, (incluso pueden entregarlo con hojas recicladas, hay que tener presente siempre la ecología).
- La hoja de presentación para cada alumno, es de acuerdo a la portada o carátula, la cual además deberá incluir, número y nombre del proyecto.

PUNTOS QUE DEBE REUNIR

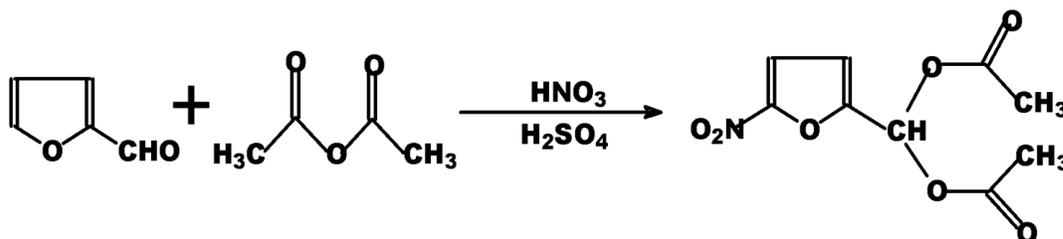
(Queda a criterio de cada asesor)

1.- Nombre del producto obtenido.

2.- Antecedentes o Introducción, (discusión breve **de media a una página** como máximo).

3.- Objetivo(s). Los objetivos planteados en la redacción del proyecto.

4.- Esquema de la reacción (e.g. = ejemplo) estructuras, sin propiedades químicas.



5.- Mecanismo de la reacción (ya corregido en la redacción del proyecto).

6.- Parte experimental (la que se realizó en el laboratorio, con las cantidades utilizadas)

7.- Observaciones (como: burbujeo, cambio de color, presencia de algún precipitado, si se cristalizó, se les cayó el producto, cualquier imprevisto durante el trabajo de laboratorio etc.)



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	11 de 127

8.- Resultados

Constantes físicas y rendimiento del producto obtenido.

Datos	<i>Edo. de Agregación</i>	<i>Color</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Punto de Fus. ó Eb. °C</i>	<i>% de Rendimiento</i>
Teórico					
Experimental					

9.- Conclusiones (discutir los objetivos, sí se obtuvo el producto, si no se obtuvo exponer las causas o motivos por los que no salió el producto y también pueden complementarlas con la discusión espectroscópica del producto con respecto a los reactivos).

10.- Referencias escribirlas con los criterios de Vancouver, mínimo las **cinco** principales que serían: (Introducción, método de síntesis, mecanismo, propiedades de los reactivos, parte experimental y direcciones electrónicas consultadas, etc.).

4.- CRITERIOS DE EVALUACIÓN

La calificación de cada proyecto será **el promedio** de los siguientes **tres rubros** (evaluación, trabajo experimental, informe) para lo cual, los profesores de laboratorio pueden utilizar el siguiente formato que se presenta a continuación (pág. 12).

Evaluación (previa al trabajo experimental)	33.3 %
Trabajo Experimental	33.3 %
Informe	33.3 %

La monografía para el fármaco comprenderá:

- 1.- Introducción
 - 1.1 Farmacología
 - 1.1.1 Mecanismo de acción del fármaco
 - 1.1.2 Metabolismo



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	12 de 127

- 1.1.3 Toxicidad
- 1.2 Formas farmacéuticas (comerciales)
- 1.3 Métodos analíticos de valoración
2. Esquema general de síntesis
3. Parte experimental
 - 3.1 Técnicas con resultados
 - 3.2 Métodos de identificación del producto
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias.

La evaluación final de laboratorio estará dada por:

Calificación promedio de los proyectos **80%**

Monografía del Fármaco **20%**

Por último, **la calificación final** de Síntesis de Fármacos y Materias Primas II (Química Heterocíclica Experimental) **constituye el 50%** de la calificación total de Síntesis de Fármacos y Materias Primas II (Teoría).



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	13 de 127

5.- REGLAMENTO Y SEGURIDAD DENTRO DEL LABORATORIO

El químico (profesional o estudiante) que trabaja en un laboratorio, en el que principalmente se desarrolla síntesis de productos orgánicos, está expuesto constantemente a muchos riesgos y accidentes debido a los diversos reactivos químicos, equipo eléctrico, así como material de vidrio que utiliza; por lo tanto, deben observarse ciertas precauciones para minimizar la probabilidad y consecuencia de los accidentes.



*****USE SIEMPRE BATA Y LENTES DE SEGURIDAD AL TRABAJAR EN EL LABORATORIO*****

El riesgo de incendio es el accidente más común en un laboratorio de química orgánica, debido a que la mayor parte de los líquidos usados son volátiles e inflamables. El peligro y las consecuencias de un incendio pueden minimizarse al reducir el número y el tamaño de los recipientes que contengan los disolventes almacenados en el laboratorio, también se necesita buena ventilación para prevenir concentración de vapores en el laboratorio.

Las dos razones más comunes que provocan un incendio son:

- a) Calentar un disolvente inflamable con mechero y sin condensador.
- b) Usar un disolvente volátil o inflamable durante la extracción (por ejemplo, éter etílico) cerca de alguna fuente de calor o chispa.



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	14 de 127

Las precauciones que deben tenerse son:

- Los disolventes nunca deben evaporarse hacia la atmósfera del laboratorio, sino que deben condensarse y colectarse, esta operación debe realizarse en la campana de extracción.
- Evitar el uso del mechero, en su lugar se usarán baños de agua, parrillas de calentamiento, canastillas, baños de arena, etc.
- Ser muy cuidadosos al utilizar disolventes inflamables y volátiles como son: disulfuro de carbono, éter etílico, éter de petróleo, pentano etc.
- Conocer la temperatura de auto-ignición de las sustancias.
(La temperatura de auto-ignición se define como la temperatura más baja a la cual una sustancia se “prende” en la ausencia de flama o chispa. Podría una parrilla caliente o la superficie de un bulbo de luz eléctrico causar la ignición de los vapores con temperaturas de auto-ignición muy bajas, por ejemplo, disulfuro de carbono, éter etílico).
- Se debe conocer la ubicación de la regadera de seguridad y del extintor.
- Nunca trabajar solo en el laboratorio.
- El profesor indicará al estudiante el uso del extintor; es necesario conocer las características de las sustancias que se utilizan en cada experimento, para que en caso de presentarse un incendio saber aplicar la información de la siguiente tabla.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	15 de 127

Clase de Fuego y Agente Extintor Aplicable.

Agente Extintor	Fuego clase A	Fuego clase B	Fuego clase C	Fuego clase D	Fuego clase K
1. Agua	SÍ	NO	NO	NO	NO
2. Polvo químico seco, tipo ABC	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO
3. Polvo químico seco, tipo BC	NO	SÍ	SÍ	NO	NO
4. Dióxido de carbono (CO ₂)	NO	SÍ	SÍ	NO	NO
5. Agentes limpios*	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO
6. Espuma mecánica	SÍ	SÍ	NO	NO	NO
7. Agentes especiales	NO	NO	NO	SÍ	NO
8. Químico húmedo	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ

Fuente: NOM-002-STPS-2010

- ✓ *El uso de los agentes limpios a base de gases halón, se ha venido restringiendo gradualmente hasta que llegue a eliminarse por completo, en cumplimiento a lo dispuesto por el Protocolo de Montreal¹ debido a que son compuestos que dañan la capa de ozono de la atmósfera.
- ✓ ¹Publicado en el Diario Oficial de la Federación de 25 de enero de 1988.

Para usar el extintor seguir estas instrucciones:

- a) Descolgar el extintor
- b) Quite el seguro.
- c) Dirija el cono del extinguidor a la base de la llama.
- d) Presione la palanca manual o gire para abrir la válvula y libere el *CO₂.

***El dióxido de carbono es adecuado para todos los fuegos excepto aquellos de metales alcalinos, calcio, magnesio y sus hidruros.**

- En caso de que las ropas sean las que están ardiendo; diríjase sin correr hacia la regadera de seguridad más cercana y mójese.
- Procure manipular el equipo caliente con guantes de asbesto o pinzas para evitar quemaduras.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	16 de 127

Las explosiones son poco frecuentes en el laboratorio debido a que los profesionales químicos conocen los sistemas que las producen y los evitan. Sin embargo, continúan o pueden ocurrir explosiones trágicas.

Los tres peligros de explosión más comunes en el laboratorio son:

- Una reacción exotérmica no controlada, puede provocar explosión y fuego.
- Explosión de residuos de peróxido al concentrar las soluciones etéreas a sequedad.
- Explosión por calentamiento, secado, destilación o golpe de compuestos inestables (sales de diazonio, diazo compuestos, peróxidos, compuestos polinitrados).
- Se recomienda que al trabajar con una sustancia o mezcla que sea explosiva, se trabaje en micro-escala y en campana con vitrina de vidrio inastillable.
- En ocasiones una reacción puede haberse realizado varias veces sin que hubiera ocurrido un incidente, pero esto no significa que el peligro potencial hubiera desaparecido y que pudieran ocurrir explosiones la próxima vez.

Recomendaciones Generales

- Manipule con mucha precaución los ácidos minerales y las bases fuertes, ya que causan lesiones graves llegando a destruir tejidos internos y recuerda que las cicatrices causadas por quemaduras con estos reactivos son permanentes.
- Las reacciones nuevas deben realizarse en pequeña escala, con las medidas de seguridad, hasta que su potencial de explosión se haya estimado.
- Es conveniente realizar una destilación a baja presión en la campana, cuide que el vidrio no este dañado.
- Siempre utilice sus lentes de seguridad cuando esté en el laboratorio.
- No fumar dentro del laboratorio.

Con respecto a las intoxicaciones se puede decir que cualquier sustancia es tóxica en grandes dosis y es más fácil intoxicarse con ciertos materiales en el laboratorio químico que en otros lugares, por lo que se recomienda considerar los siguientes puntos:

- a) Antes de usarse un reactivo deberán consultarse sus propiedades físicas, químicas y toxicológicas para manejarlos adecuadamente.
- b) Cuidar que todos los frascos de reactivos estén rotulados correctamente.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	17 de 127

- c) No hay razón para envenenarse por vía oral (boca). ***Nada debe ser bebido o ingerido en el laboratorio***, y al pipetear debe realizarse con un bulbo o propipeta, nunca con la boca.
 - d) Siempre deberá lavarse las manos después de trabajar en el laboratorio.
 - e) Ciertos materiales tóxicos pueden absorberse más rápidamente a través de la piel (por ejemplo, sulfato de metilo, nitrobenzono, anilina, fenol y fenilhidracina). Utilice guantes al manejarlos y trabaje con ellos en la campana.
 - f) El cianuro de sodio o potasio es fatal si se absorbe a través de una herida en la piel. Evite manipularlos si tiene heridas en las manos.
 - g) Cuando trabaje con gases inflamables o tóxicos deberá hacerlo en la campana. (No son gases tóxicos: oxígeno, nitrógeno, helio, neón y argón).
 - h) La ayuda más adecuada para el tratamiento de la intoxicación depende de su naturaleza. Es conveniente tener a nuestro alcance un manual de primeros auxilios.
- Otros accidentes comunes son las heridas producidas por material de vidrio. En este caso lo primero será remover cualquier pedazo de vidrio y enseguida detener la hemorragia. Acudir al médico si es necesario.
 - Al manejar las sustancias químicas (por ejemplo, ácidos y bases fuertes), el accidente más común es causado por proyecciones sobre manos, ojos, cara y ropa, esto deberá tratarse lavando con suficiente agua ya sea del chorro o de la regadera. (Los lentes de contacto deberán quitarse para lavar los ojos).
 - Evitar manipular cualquier aparato o equipo eléctrico con las manos mojadas o estando parado sobre el piso mojado.
 - Cuidar que las conexiones eléctricas estén en buen estado.
 - No intentar reparar el equipo eléctrico. Dejar esto para la persona que está capacitada para hacerlo.

Disposición de reactivos y manejo de desechos.

- Las soluciones concentradas de álcalis o ácidos se deberán neutralizar antes de desecharlas por el desagüe. Cuide su laboratorio, las conexiones y el ecosistema.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	18 de 127

- No deberá tirar en la tarja líquidos inflamables, irritantes o lacrimógenos para evitar que el laboratorio se contamine más de lo usual.
- Si es necesario preparar una solución acuosa diluida a partir del ácido concentrado, no se debe olvidar de añadir el ácido al agua, lentamente y agitando con enfriamiento externo, ya que se puede generar una reacción exotérmica.
- No deberá regresar a los envases originales los remanentes del reactivo no utilizado (sobre todo residuos de destilación).
- Utilizar pipetas y espátulas limpias y secas para manejar los reactivos.

REFERENCIAS

- 1) http://www.frro.utn.edu.ar/repositorio/catedras/quimica/1_anio/quimigeral/matdelab2012.pdf
http://www.frro.utn.edu.ar/repositorio/catedras/quimica/1_anio/quimigeral/matdelab2012.pdf
- 2) http://cvb.ehu.es/open_course_ware/castellano/tecnicas/expe_quim/practica1.pdf
- 3) http://cvb.ehu.es/open_course_ware/castellano/tecnicas/expe_quim/practica1.pdf
- 4) http://www.frro.utn.edu.ar/repositorio/catedras/quimica/1_anio/quimigeral/matdelab2012.pdf
- 5) http://www.conapra.salud.gob.mx/Interior/Documentos/Manuales/Manual_Formacion_Primeros_Respondientes.pdf

6.- LA QUÍMICA VERDE

Surgió a inicios de la década de los 1990's con la finalidad de promover la sustentabilidad. A partir de entonces muchos programas e iniciativas gubernamentales sobre **Química Verde** empezaron a surgir en Estados Unidos, Reino Unido e Italia y pronto se extendieron por todo el mundo y en todos los sectores de la industria química.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	19 de 127

La misión, según el **instituto de Química Verde** (Green Chemistry Institute), se define como “promover el desarrollo y uso de tecnologías químicas innovadoras que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias dañinas en el diseño, manufactura y uso de productos químicos”.

En 1998, Paul Anastas de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos y **John Warner** propusieron **12 principios** para la **Química Verde** como un criterio que ayuden a explicar el significado de la definición en la práctica, para el diseño sostenible de sustancias químicas y procesos en los que se reduzcan los riesgos y daños potenciales a la salud humana y al medio ambiente. Estos principios cubren conceptos como:

1. **Prevención.** Es mejor prevenir la formación de residuos, que tratar de limpiar tras su formación.
2. **Eficiencia atómica.** Los métodos sintéticos deben ser diseñados para conseguir la máxima incorporación en el producto final de todas las materias usadas en el proceso.
3. **Síntesis segura.** En cuanto posible, se deben diseñar metodologías sintéticas para el uso y la generación de sustancias con escasa toxicidad humana y ambiental.
4. **Productos seguros.** Se deben diseñar productos químicos que, preservando la eficacia de su función, presenten una toxicidad escasa.
5. **Disolventes seguros.** Las sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc.) deben resultar innecesarias en lo posible y deben ser inocuas.
6. **Eficiencia energética.** Las necesidades energéticas deben ser consideradas en relación a sus impactos ambientales y económicos. Los métodos sintéticos deben ser llevados a temperatura y presión ambiente.
7. **Fuentes renovables.** Las materias de partida deben ser renovables y no extinguidas, en la medida que esto resulte practicable técnica y económicamente.
8. **Evitar derivados.** La formación innecesaria de derivados (bloqueo de grupos, protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos) debe ser evitada en cuanto sea posible.
9. **Catalizadores.** Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son superiores a los estequiométricos.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	20 de 127

- 10. Biodegradabilidad.** Los productos químicos han de ser diseñados de manera que, al final de su función, no persistan en el ambiente, sino que se fragmenten en productos de degradación inerte.
- 11. Polución.** Se deben desarrollar las metodologías analíticas que permitan el monitoreo a tiempo real durante el proceso y el control previo a la formación de sustancias peligrosas.
- 12. Prevención de accidentes.** Las sustancias y las formas de su uso en un proceso químico, deben ser elegidas de manera que resulte mínima la posibilidad de accidentes.

Con la finalidad de evitar daños a la salud y el medio ambiente, los principios de la **Química Verde** ponen énfasis en el diseño de productos y procesos, así como a la prevención de residuos.

El diseño consiste en proponer metodologías de síntesis que maximicen el número de átomos de los reactivos presentes en los productos; además de métodos de síntesis donde se utilice eficientemente la energía y que ésta sea renovable. En la biomasa se puede encontrar **la mayor cantidad de materias primas y energías renovables que garanticen procesos verdes**. Un ejemplo de la reducción en el consumo de energía son los procesos a temperatura ambiente. **La eficacia de un proceso verde se puede incrementar** mediante la catálisis, al disminuir el gasto energético del proceso además de favorecer la selectividad del producto. Un ejemplo es la biocatálisis, que da lugar a procesos con quimio-, regio- y estereoselectividad.

En el diseño de procesos verdes también se deben considerar metodologías químicas menos peligrosas que utilicen y generen **la menor cantidad de sustancias tóxicas para la salud y el ambiente**; optando por el diseño de productos fácilmente degradables. En este contexto, los halógenos, las cadenas ramificadas, los carbonos cuaternarios, las aminas terciarias y algunos heterociclos presentan mayor persistencia a la degradación, En contraste las amidas y ésteres son hidrolizados por las enzimas favoreciendo la degradación.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	21 de 127

Un diseño químico seguro permite reducir la toxicidad en los procesos. **Una forma de evitar la generación de residuos peligrosos consiste en emplear** disolventes y auxiliares químicos seguros como **el agua, hornos de microondas para reacciones químicas, fluidos supercríticos o líquidos iónicos** y si es posible, **sistemas libres de disolventes**. Un punto importante que se debe considerar en la elección de disolventes es considerar su purificación posterior, eligiendo aquellos que faciliten su separación y generen la menor cantidad de residuos. Otra forma de optimizar las reacciones consiste en minimizar el empleo de grupos protectores, disminuyendo el número de pasos en los procesos y por ende el consumo de tiempo y energía. Por lo tanto, un proceso verde debe ser monitoreado y actuar inmediatamente para prevenir la generación de residuos propios del proceso, así como los generados durante el análisis.

REFERENCIAS

- 1) Anastas P, Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice. Chem. Soc. Rev. 2010; 39; 301-312.
- 2) https://es.wikipedia.org/wiki/Qu%C3%ADmica_sostenible.
- 3) Lednicer D. Strategies for Organic Drug Synthesis and Design. New Jersey: Wiley. 2009.
- 4) Silverman RB. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. California: Elsevier Academic Press; 2004.
- 5) A. Gellis, N. Boufatah, y P. Vanelle, Green Chem. 2006, 8, 483-487.
- 6) Gilmann JJ. Materials Science and Technology. London. Maney Publishing; 2006: 22(4); 430-437.
- 7) Hayes L. B. Recent Advances in Microwave-Assisted Synthesis. Aldrichimica Acta. 2004: 37(2); 66-77.
- 8) Anastas P. et al. Green Chemistry Next Moving from Evolutionary to Revolutionary. 2015: 48(1); 3-29.



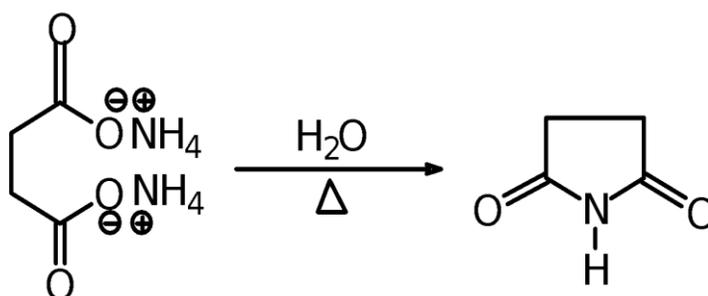
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	22 de 127

7.- PROPUESTAS EXPERIMENTALES.

7.1- ANILLOS DE CINCO MIEMBROS CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO.

7.1.1 SUCCINIMIDA

(2,5-Pirrolidindinoo), (2,5-Dicetopirrolidina)



Objetivo: Preparar un anillo de cinco miembros con un heteroátomo de nitrógeno, por descomposición térmica del succinato del amonio.

Guía de estudio.

- 1) Pirroles. Estructura. Métodos de obtención.
- 2) Imidas. Estructura. Basicidad. Métodos de obtención.
- 3) Descomposición térmica de las sales de ácidos carboxílicos.
- 4) Investigue y escriba ejemplos de succinimidas con actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

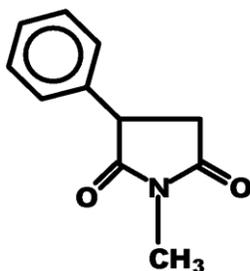
Cuestionario.

- 1) ¿Qué diferencia estructural existe entre una amida y una imida?
- 2) Enuncie las semejanzas entre el anillo de las succinimidas y de los barbitúricos, imidazolidindionas y oxazolidindionas.
- 3) ¿Es más básica la benzamida que la succinimida ($pK_a = 9.5$)? Explique.
- 4) ¿Cuál método elegiría para purificar a la succinimida: destilación o cristalización?
- 5) Identifique y señale en el espectro de IR del producto la frecuencia de absorción de los grupos carbonilo e imido.

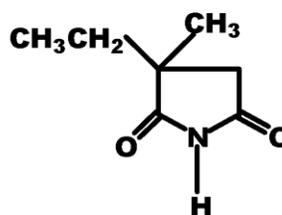


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	23 de 127

- 6) ¿En qué región del espectro de RMN de ^1H , localizaría los cuatro protones de los grupos metileno de la succinimida?
- 7) investigue un método para determinar la pureza del producto.
- 8) Las siguientes estructuras (Fensuccimida y Etsuccimida), representan succinimidias sustituidas. Investigue su nomenclatura IUPAC y actividad farmacológica.
- 9) ¿Cuál de las succinimidias antes mencionadas es más básica. Investigue su valor de pKa y justifique su respuesta?
- 10) Proponga una ruta sintética para cada uno de los siguientes compuestos.



Fensuccimida



Etsuccimida

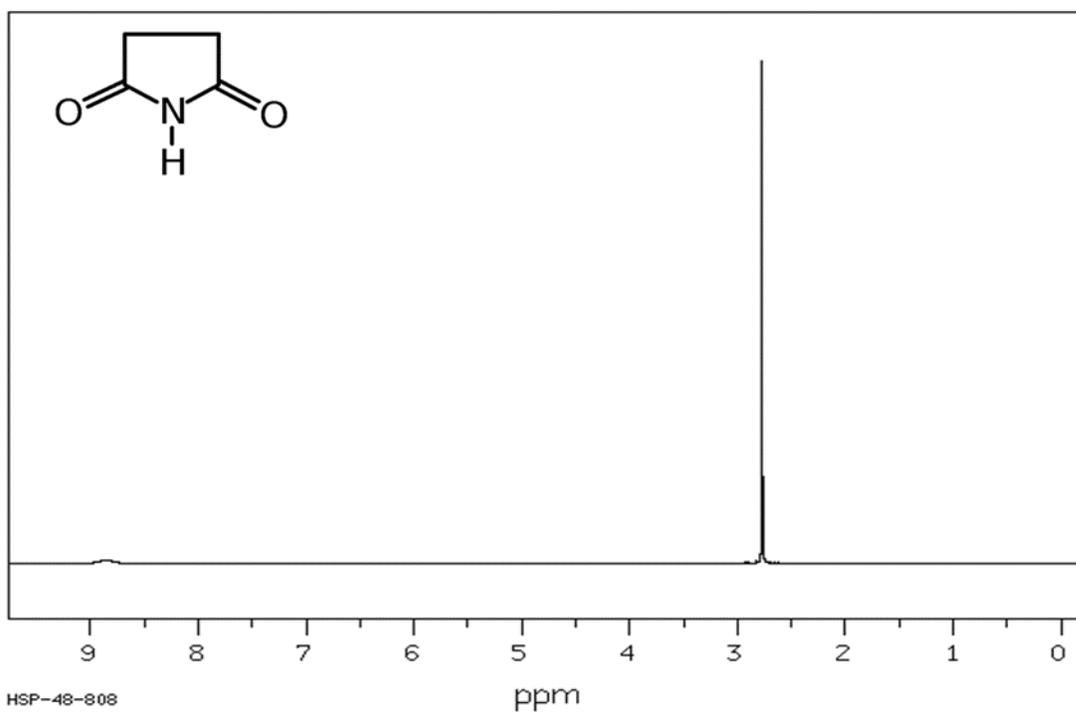
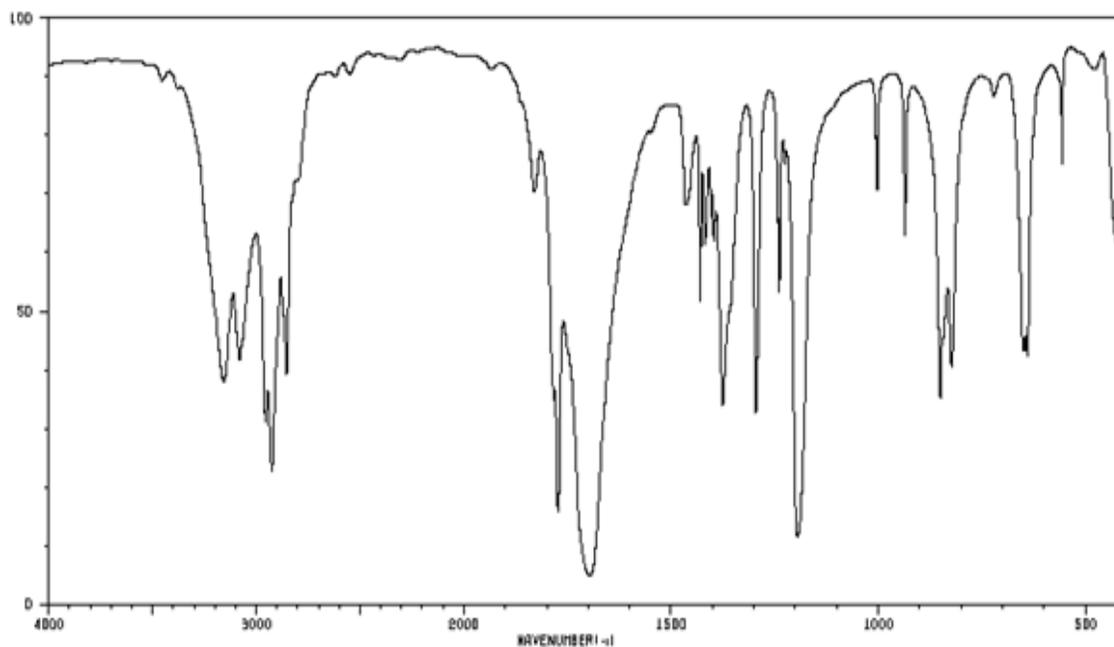
Referencias:

- 1) Buehler, CA. Survey of Organic Synthesis Vol. 2. Canada: John Wiley and Sons; 1977.
- 2) Giral, C., Huerta I., Ligón S., Manjarrez N. Manual de Química Heterocíclica Experimental. México. MPMS-II. ENEP "Zaragoza" UNAM. 1977.
- 3) Giral, F. Productos Químicos y Farmacéuticos. México: Atlante; 1946.
- 4) Clarke, HT., Behr, LD. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 562. Organic Synthesis Vol. 16. 1936: 75. New York. John Wiley and Sons.
- 5) Yip, MT. Organic Chemistry in the Laboratory. New York: W.H. Freeman and Company; 1998.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	24 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

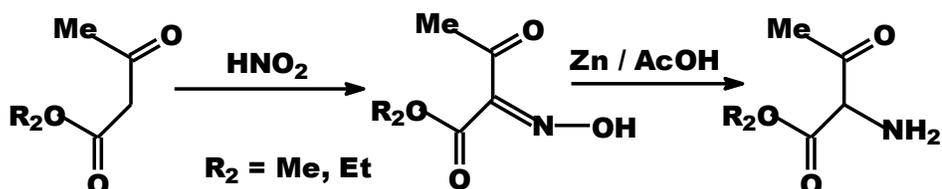




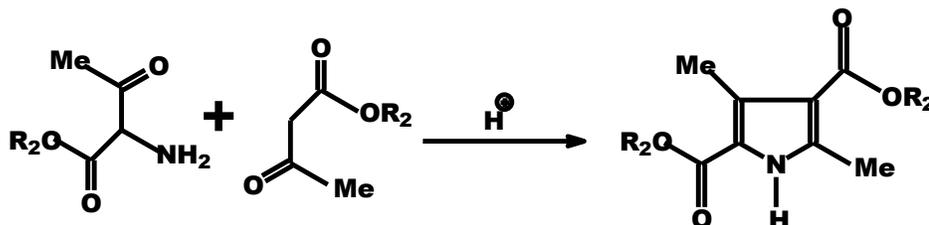
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	25 de 127

7.1.2 3,5-DICARBETOXI-2,4-DIMETILPIRROL (3,5-Dietoxicarbonil-2,4-dimetilpirrol)

Formación del compuesto α -amino-carbonilo



Formación del heterociclo



Objetivo: Preparación de un anillo de pirrol por el método de Knorr.

Guía de estudio.

- 1) Pirroles. Estructura. Método de Knorr.
- 2) Tautomería ceto-enol y oxima-nitroso
- 3) Nitroso compuestos. Formación.
- 4) Oximas. Estructuras. Reducción.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Investigue y escriba por lo menos otros tres métodos para la síntesis de pirroles.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	26 de 127

- 2) Enliste los reactivos utilizados en la síntesis de Knorr.
- 3) ¿Cómo se genera el ácido nitroso en la reacción? Explique el mecanismo de la nitrosación.
- 4) ¿Qué otros métodos de reducción de oximas conoce, además del propuesto?
- 5) ¿Podría emplear algún ácido mineral en lugar del ácido acético para la reducción de la oxima? Fundamente su respuesta.
- 6) ¿Podría aislar y caracterizar los intermediarios que se van formando durante la reacción?
- 7) Investigue la estructura de algún fármaco que tenga como estructura patrón el pirrol, e indique su actividad terapéutica.
- 8) Señale en el espectro de IR del producto, la frecuencia de absorción característica de los grupos carbonilo de éster y de amina secundaria.
- 9) Localice en el espectro de RMN de ^1H del producto, las señales correspondientes a los grupos metilo y las de los grupos etoxi.
- 10) Sugiera un método para determinar la pureza del producto.

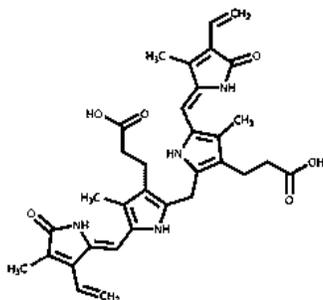
Notas: Se recomienda preparar y condensar la α -aminocetona en la misma sesión de laboratorio, dado que tiende a dimerizarse.

En la naturaleza encontramos al anillo del pirrol en la estructura de pigmentos de gran importancia bioquímica, por ejemplo: **la hemina, la clorofila y la bilirrubina.** Localícelos en los siguientes esquemas.

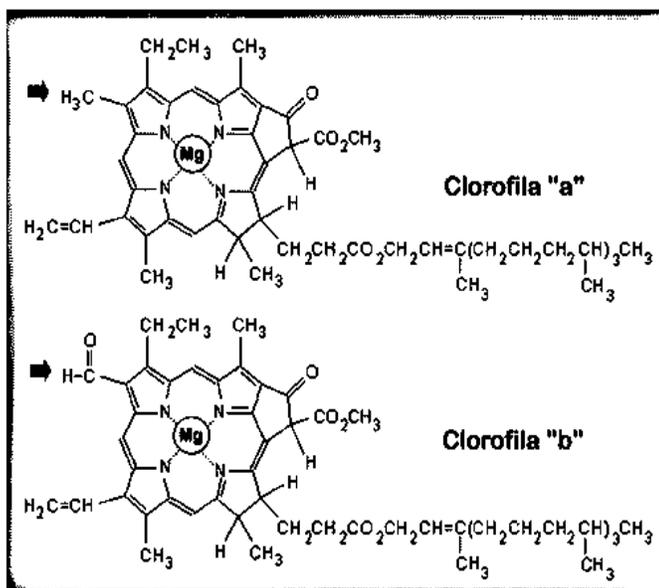
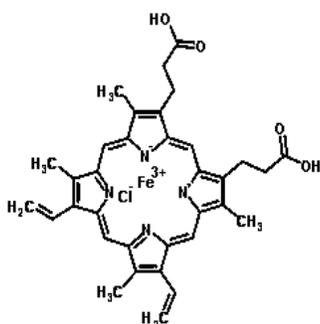


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	27 de 127

Bilirrubina



Hemina



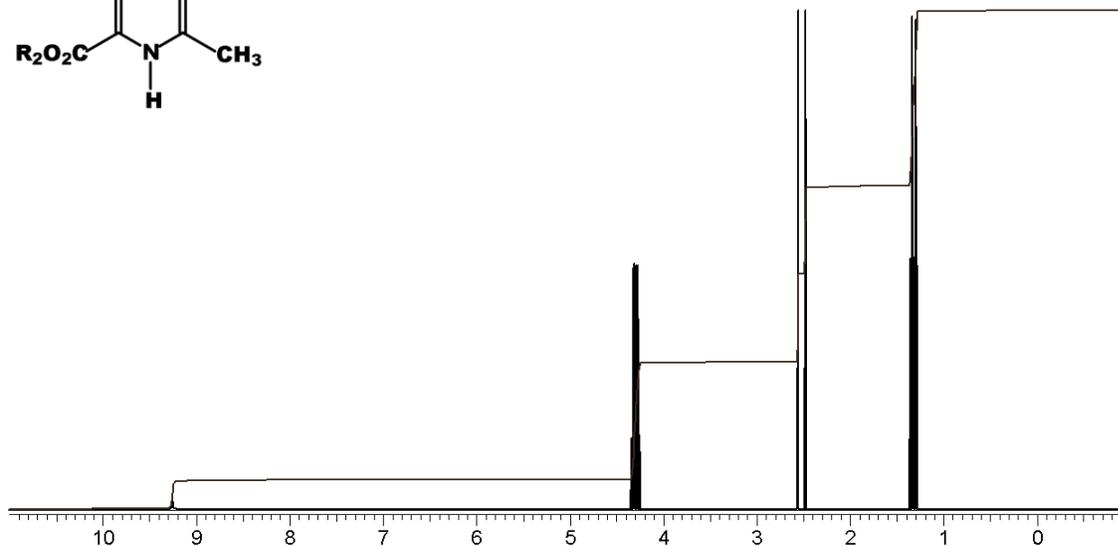
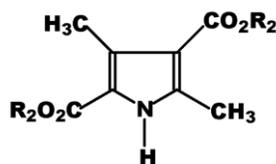
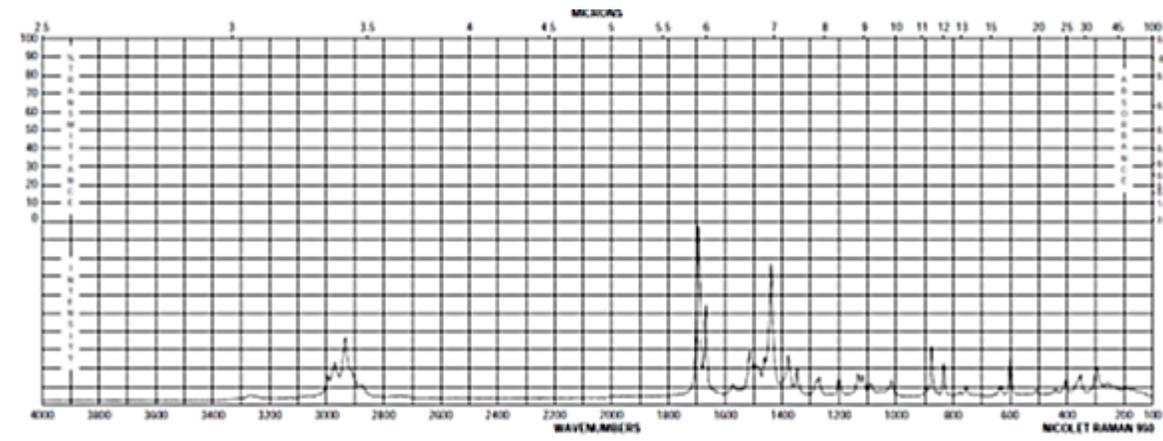
Referencias:

- 1) Fitton AO., Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press; 1968.
- 2) Fischer H. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 202. Organic Synthesis Vol. 15. 1935: 17. New York. John Wiley and Sons.
- 3) Vogel AI. Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. New York. Longman; 1989.
- 4) Fieser LF. Reagents for Organic Synthesis. New York. Wiley Interscience; 1984.
- 5) Paquette LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México. Limusa; 1987.
- 6) Giral F., Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	28 de 127

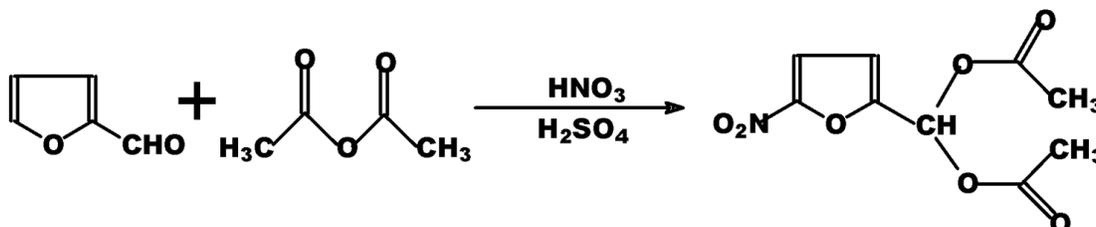
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	29 de 127

7.1.3 DIACETATO DEL 5-NITROFURFURAL



Objetivo: Ejemplificar la reacción de nitración (S. E. A.) en furanos, obteniendo un intermediario útil en la síntesis de diversos fármacos.

S.E.A. = sustitución electrofílica aromática.

Guía de estudio.

- 1) Furanos. Estructura. Reactividad. Métodos de obtención.
- 2) Agentes nitrantes para ciclos de cinco con un heteroátomo.
- 3) Reacción de nitración. (S. E. A.). Mecanismo.
- 4) Grupos protectores de grupos funcionales. Propiedades. Utilidad.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

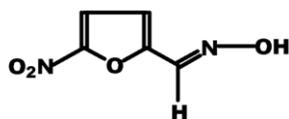
- 1) Investigue la obtención del furfural a partir de un producto natural.
- 2) ¿Qué otros métodos son útiles para obtener furanos?
- 3) ¿Por qué es necesario purificar el furfural antes de usarlo?
- 4) Al efectuar la reacción de nitración del furfural también se forma el diacetato en el grupo formilo. ¿qué ventaja representa efectuar la protección de este grupo funcional?
- 5) Indique cuál es la especie nitrante, cómo se genera y los cuidados que se deben tener con la temperatura en esta propuesta experimental.
- 6) ¿Cuál es el efecto producido al adicionar el fosfato tri-sódico al término de la reacción?



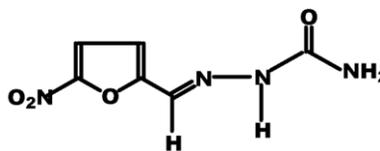
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	30 de 127

- 7) Señale las frecuencias de absorción características en el espectro de IR de los grupos funcionales: aldehído, anhídrido de ácido, éster, nitro.
- 8) Localice la región del espectro de RMN de ^1H en dónde aparecen los protones tres y cuatro del anillo del furano, y para los protones de los dos grupos metilo.
- 9) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 10) Los siguientes compuestos son derivados de nitrofuranos que poseen actividad farmacológica. Proponga sus síntesis utilizando diacetato de 5-nitrofurfural como material inicial.

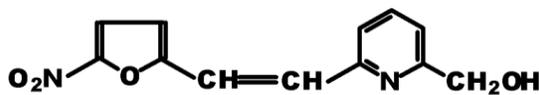
Nota: Se recomienda que las temperaturas de adición sean menores de 15°C .



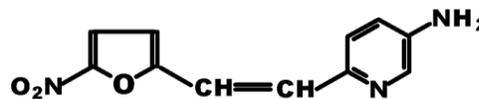
Nitrofuroxima



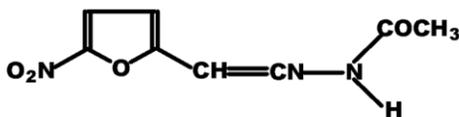
Nitrofurazona



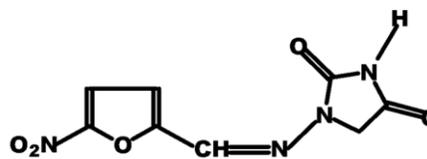
Nifurpirinol



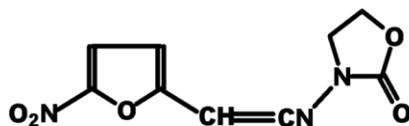
Nifurpracina



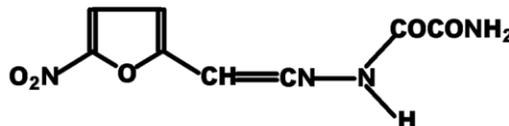
Nihidrazona



Nitrofurantoina



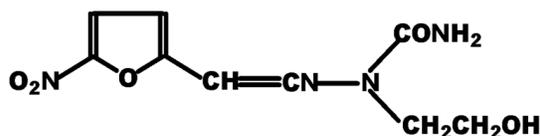
Furazolidona



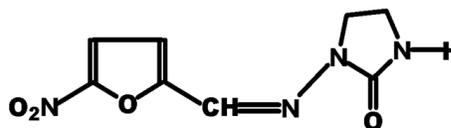
Nifuraldezona



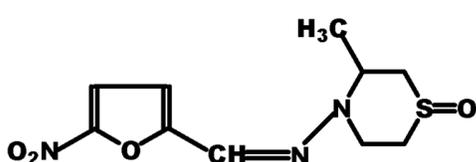
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	31 de 127



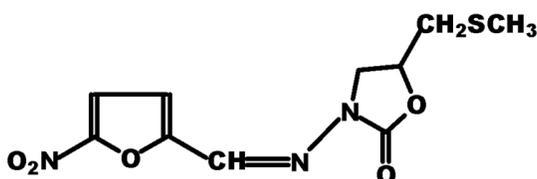
Nihidroxizona



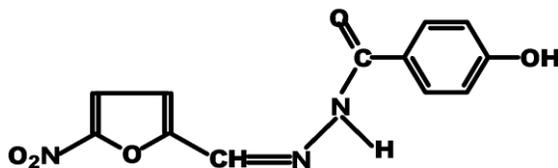
Nifuraden



Nifurtimox



Nifuratel



Nifuroxazida

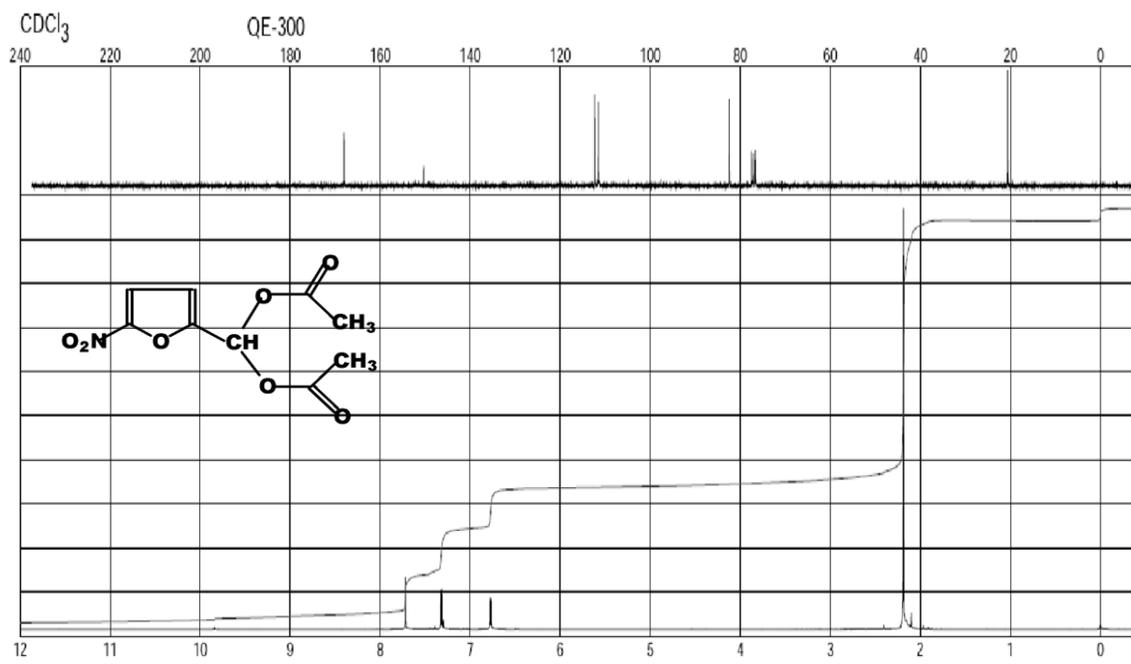
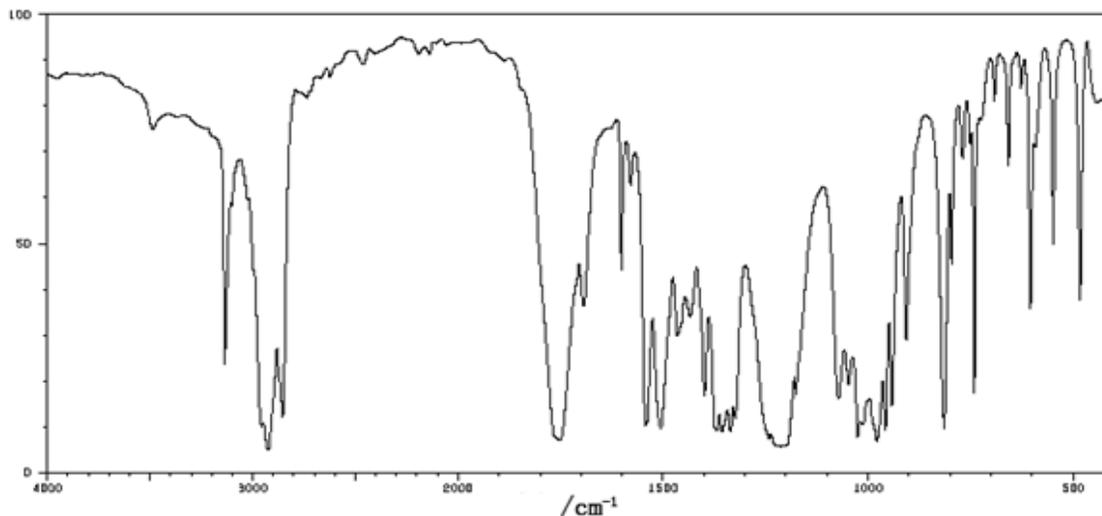
Referencias:

- 1) <https://es.scribd.com/doc/60521722/5-nitrofurfural-diacetato-sintesis> [consultada Mayo 2016].
- 2) Kleemann JA. Pharmazeutische Wirkstoffe. Synthesen. Patente, Anwendungen. 2. Neubearbeitete und Erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Heterociclosdecincomiem_bros_21774.pdf [consultada en mayo 2016].
- 3) Tehrani MHH. and Fathali AZS. *Iran J. Pharm. Res.* 2003: 67-69.
- 4) Giral C. Huerta I. Ligón S. Manjarrez N. Manual de Química Heterocíclica Experimental. México. MPSM-II. ENEP "Zaragoza" UNAM. 1977.
- 5) Gilman W. and Wright GF. *J. Am. Chem. Soc.* 1930: 52; 2550.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	32 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	33 de 127

7.1.4 NIFUROXIMA



Objetivo: Obtener la oxima del 5-nitrofurural, la cual posee actividad farmacológica.

Guía de Estudio.

- 1) Aldehídos aromáticos. Reactividad.
- 2) Oximas. Estructura. Reactividad. Métodos de obtención.
- 3) Isomería syn-anti.
- 4) Nitrofuranos. Estructura. Actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Cuál es la actividad farmacológica de la nifuroxima?
- 2) ¿Cuál o cuáles son los grupos funcionales que le confieren la actividad farmacológica a los furanos?
- 3) ¿Qué tipo de isomería presentan las oximas?
- 4) Explique porqué se reportan dos puntos de fusión diferentes para la nifuroxima.
- 5) ¿Cuál sería el pH más conveniente para la realización de esta propuesta experimental?
- 6) Sugiera un método para determinar la pureza del producto.
- 7) Indique las frecuencias de absorción características en el espectro de IR para los grupos: nitro, aldehído, éster y oxima.
- 8) Señale la región del espectro de RMN ¹H en donde aparecen los protones tres y cuatro de la nifuroxima.

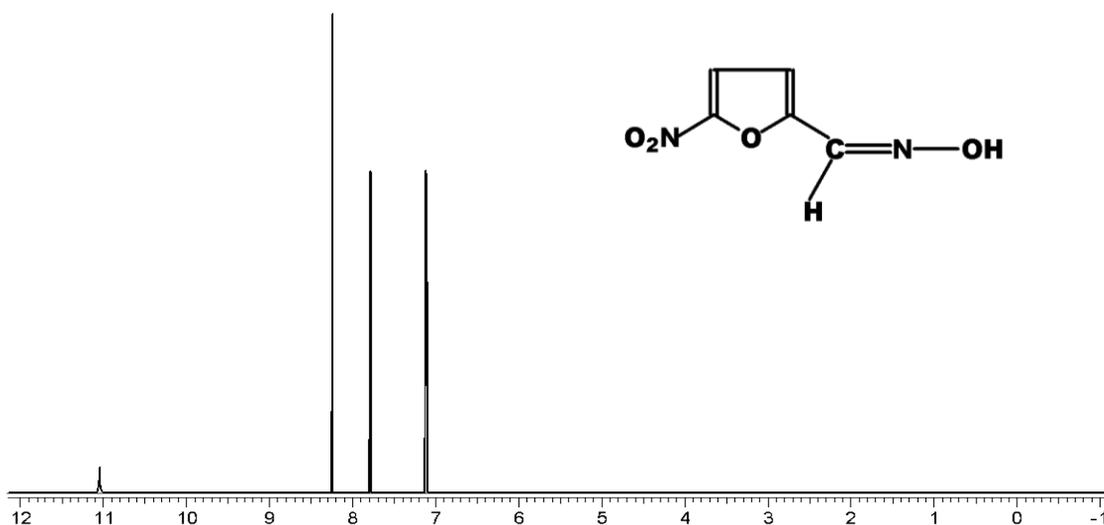
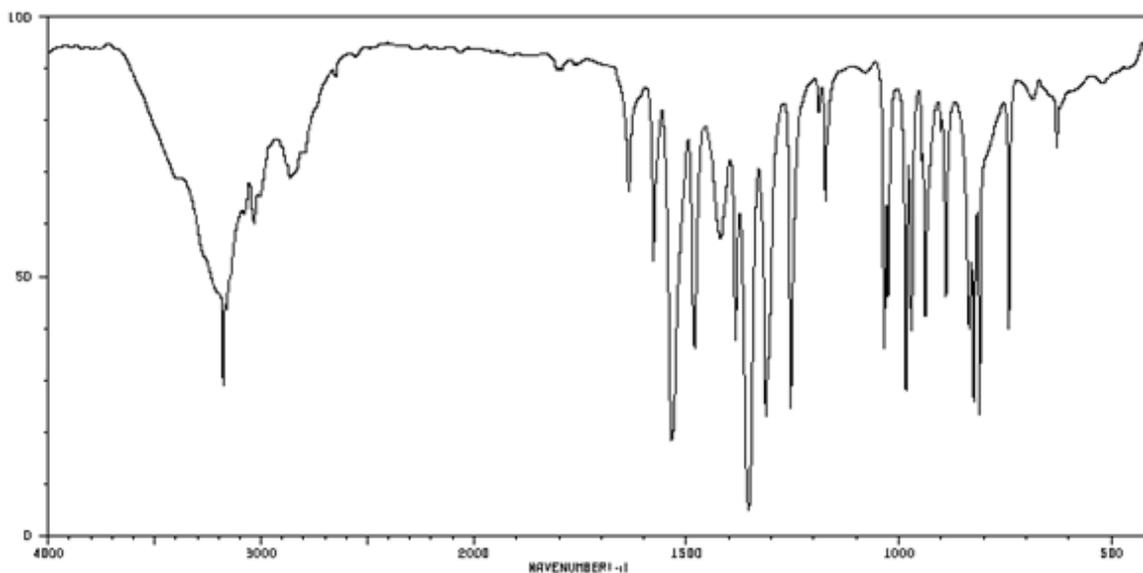
Referencias:



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	34 de 127

- 1) Índex Merck 13th edn. 2001: 1171. Compuesto 6563.
- 2) Chem. Abstr. 1956: 50; 10701.

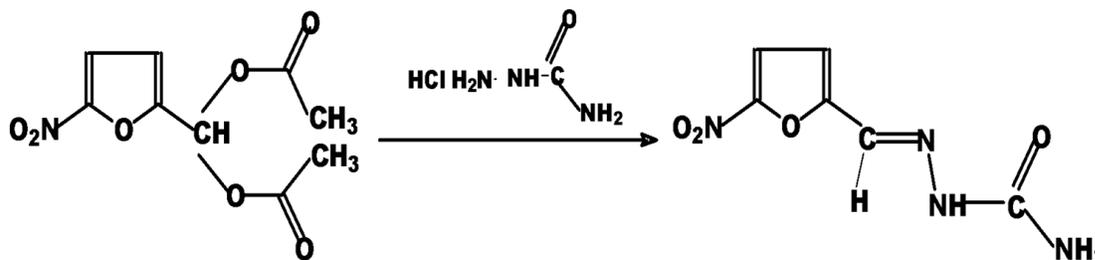
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	35 de 127

7.1.5 NITROFUZZONA



Objetivo: Síntesis de la semicarbazona del 5-nitrofurfural, fármaco de gran importancia clínica.

Guía de Estudio.

- 1) Nitrofuranos. Estructura. Actividad farmacológica.
- 2) Escriba algunos grupos protectores de aldehídos y cetonas.
- 3) Aldehídos aromáticos de cinco miembros. Reactividad.
- 4) Semicarbazonas. Estructura. Reactividad. Métodos de obtención.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) En esta síntesis ¿por qué se utiliza el clorhidrato de la semicarbazona y no la base libre?
- 2) ¿Qué pH es el más apropiado para realizar esta reacción?
- 3) ¿Qué técnica sugiere para seguir el curso de la reacción?
- 4) Indique el método para determinar la pureza del producto
- 5) ¿Cuál es la actividad farmacológica de la nitrofurazona?
- 6) Localice en el espectro de IR las frecuencias de absorción características de los grupos: nitro, éster, aminas, amidas, semicarbazonas.
- 7) Señale la región en el espectro de RMN de ^1H en dónde aparecen los protones de las posiciones tres y cuatro del anillo de la nitrofurazona.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	36 de 127

- 8) ¿Cuál protón de la estructura de la nitrofurazona aparece “fuera de campo”?
- 9) Cual o cuales protones pueden ser intercambiables con D₂O.
- 10) Investigue estructuras que contengan la estructura de la nitrofurazona, con actividad farmacológica.

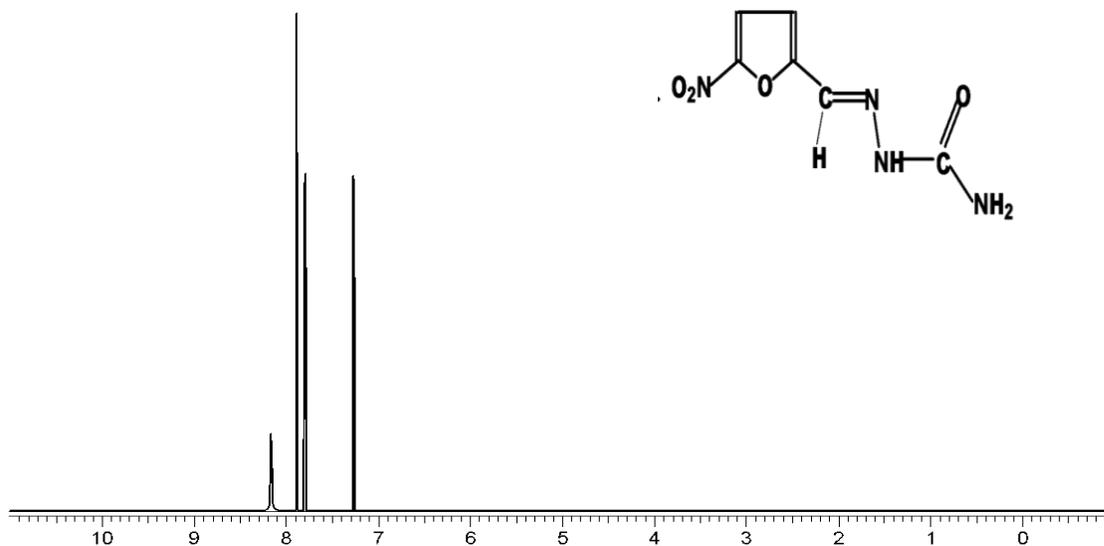
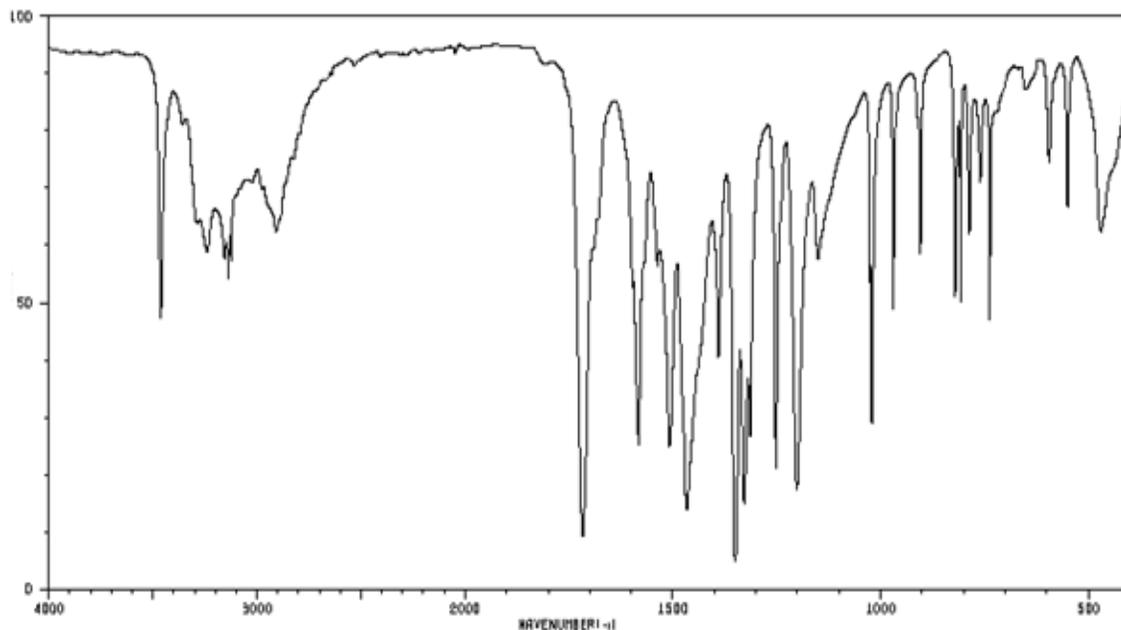
Referencias:

- 1) Hassan M. Tehrani H. Zarghi A. and Fathali S. A modified Method for the synthesis of nitrofurazone. Iran J. Pharm. Res. 2003: 67-69.
- 2) Index Merck 13th edn. 2001: 1184. Compuesto 6633.
- 3) <https://es.scribd.com/doc/54961200/Reporte-Final-Lab-Heterociclica-Articulo>.
- 4) Sanders HJ. et al. Staff-Industry Collaborative Report Nitrofurans Pilot Plant *Ind. Eng. Chem.* 1955: 47(3); 358.
- 5) Chem. Abstr. 1947: 41; 3489.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	37 de 127

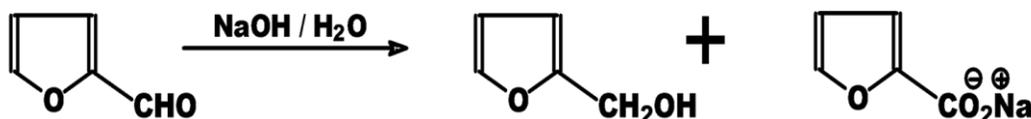
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	38 de 127

7.1.6 ALCOHOL FURFURÍLICO



Objetivo: Obtención del alcohol furfurílico por medio de la reacción de Cannizzaro simple.

Guía de Estudio.

- 1) Furanos. Estructura. Reactividad.
- 2) Aldehídos aromáticos. Alcoholes. Ácidos carboxílicos. Estructura. Reactividad. Obtención.
- 3) Cuáles son los aldehídos no enolizables: Escriba por lo menos tres ejemplos.
- 4) Reacciones de Cannizzaro simple y cruzada.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Explique el mecanismo de la reacción de Cannizzaro simple. ¿Cuáles son los productos que se obtienen?
- 2) ¿Qué característica debe tener el aldehído a utilizarse en esta reacción?
- 3) ¿Por qué es importante destilar el furfural antes de emplearlo?
- 4) ¿Qué otra base podría utilizar para catalizar la reacción?
- 5) Explique cómo se separan los productos de reacción obtenidos.
- 6) En la reacción de Cannizzaro cruzada: a) ¿qué reactivos emplearía?, ¿cuáles productos obtendría?, c) mejoraría el rendimiento del alcohol furfurílico?



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	39 de 127

- 7) ¿Cuál es la utilidad industrial del alcohol furfurílico?
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 9) ¿Cuáles diferencias encontraría entre los espectros de IR del furfural (aldehído) y el alcohol furfurílico?
- 10) Observe el espectro de RMN de ^1H del alcohol furfurílico e identifique las señales del protón hidroxílico y los protones del grupo metileno exocíclico.

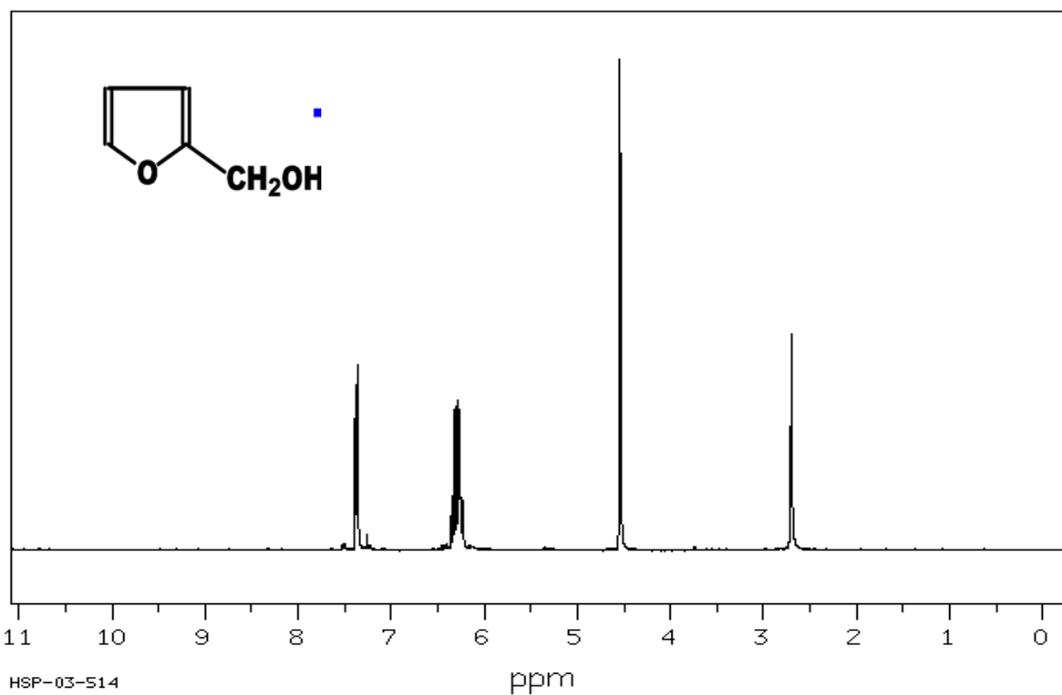
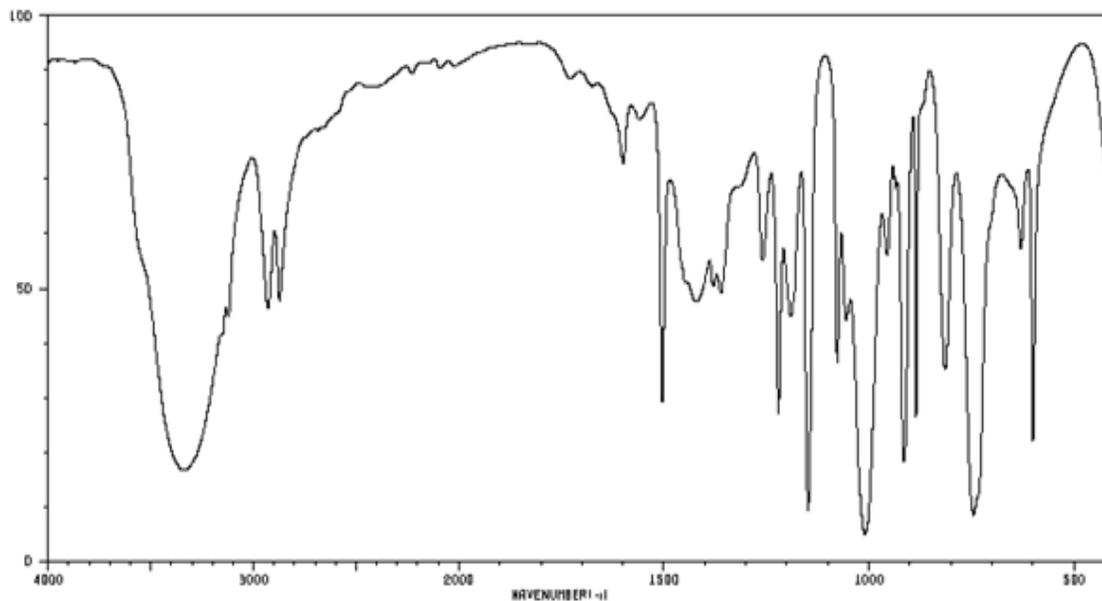
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman. 1989.
- 2) Wilson, WC. Organic Synthesis Coll. Vol. I 1942: 276. Organic Synthesis Vol. 6 1926: 44. New York. John Wiley and Sons.
- 3) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 4) Index Merck 13th edn. 2001: 764. Compuesto 4326.
- 5) Williamson K. Macroscale and Microscale Organic Experiments. 6th edn. California: Cengage Learning; 2010. (adaptar el experimento para el furfural)



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	40 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

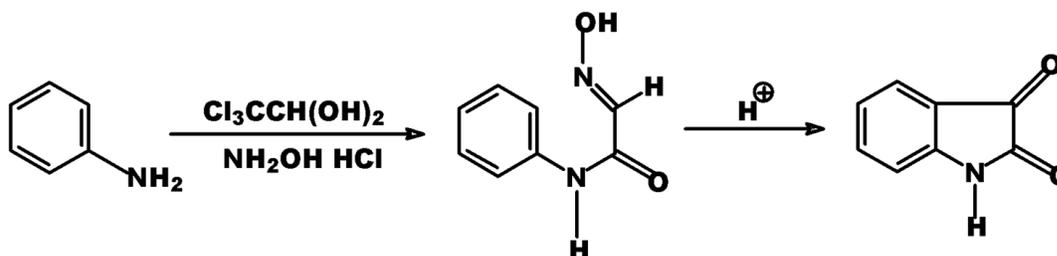




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	41 de 127

7.2 ANILLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO

7.2.1 ISATINA (2,3-Dioxoindolina)



Objetivo: Obtención de un derivado del indol, intermediario en síntesis orgánica y de utilidad analítica.

Guía de Estudio.

- 1) Indoles: Estructura y métodos de obtención.
- 2) Basicidad de los indoles.
- 3) Agentes deshidratantes y condensantes.
- 4) Isatinas: Propiedades farmacológicas, usos farmacéuticos e industriales.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

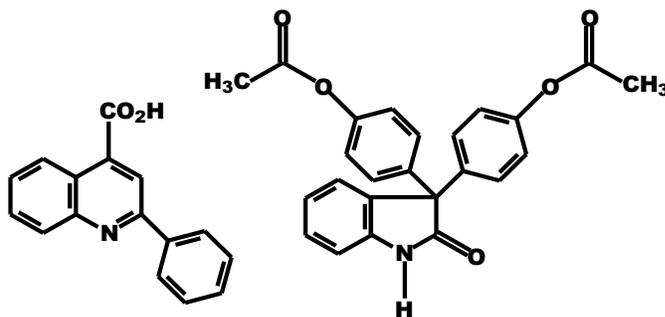
Cuestionario.

- 1) Compare la basicidad de la anilina y de la hidroxilamina y proponga un mecanismo para la síntesis de la isonitrosoacetanilida.
- 2) Proponga un mecanismo para la síntesis de la isatina a partir de la isonitrosoacetanilida en medio fuertemente ácido.



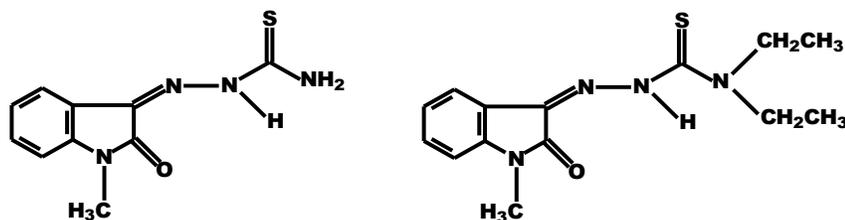
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	42 de 127

- 3) ¿Por qué se requiere que la isonitrosoacetanilida esté perfectamente seca al adicionarla al ácido sulfúrico concentrado y mantener la temperatura debajo de 45-50 °C?
- 4) Investigue la utilidad de la isatina como reactivo analítico.
- 5) ¿Cómo purificaría y determinaría la pureza del producto?
- 6) ¿Qué método se emplea para obtener isatina a partir del producto natural índigo?
- 7) Indique la frecuencia de absorción característica en el espectro de IR para los grupos: amino, carbonilo, hidroxilamina.
- 8) Reconozca en el espectro de RMN de ¹H la región característica para los protones aromáticos.
- 9) Consulte la bibliografía y proponga una síntesis para los siguientes compuestos utilizando isatina como materia inicial.
- 10) Investigue su actividad farmacológica.



Atofán

**Acetato de
Oxifenisatina**



Metisazona

M-IBDET



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	43 de 127

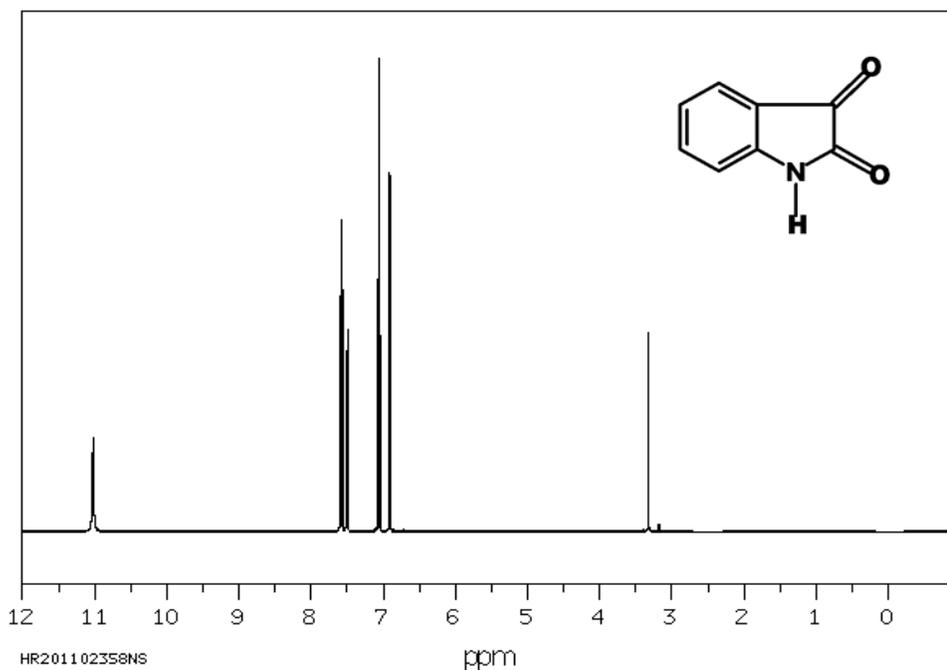
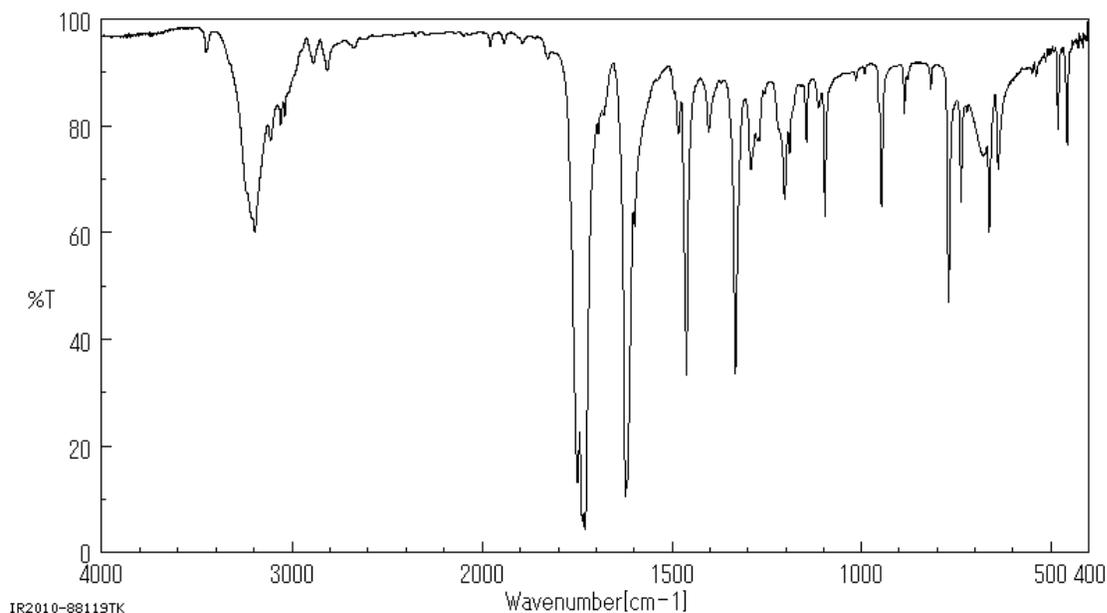
Referencias:

- 1) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 2) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 3) Marvel, CS., Hiers GS. Organic Synthesis Coll. Vol. 1. 1941: 327. Organic Synthesis. Vol. 5. 1925: 71. New York: John Wiley and Sons.
- 4) Index Merck 13th edn. 2001: 917. Compuesto 5119.
- 5) Popp FD. Potential Anticonvulsants IX. Some Isatin Hydrazones and related compounds. *J. Heterocyclic Chem.* 1984: 21; 1641.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	44 de 127

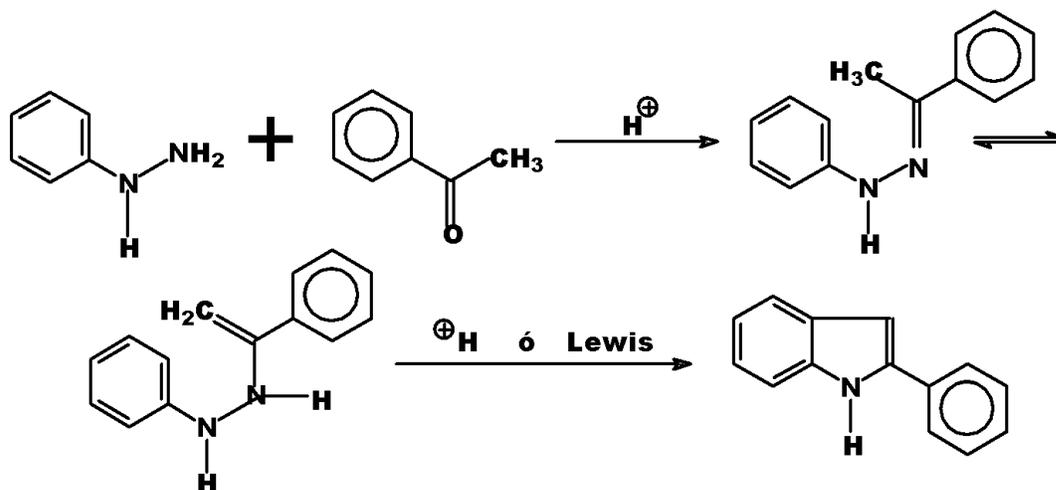
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	45 de 127

7.2.2 2-FENILINDOL



Objetivo: Ilustrar la síntesis de indoles por el método de Fischer, (anillos de cinco miembros con un heteroátomo de nitrógeno fusionado a un anillo bencénico).

Guía de Estudio.

- 1) Indoles. Estructura. Métodos de obtención.
- 2) Reacción sigmatrópica 3,3 o rearrreglo Aza-Cope.
- 3) Síntesis de indoles de Fischer.
- 4) Hidrazonas. Propiedades. Obtención.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Escriba tres síntesis diferentes a las de Fischer para la obtención de indoles.
- 2) Escriba las precauciones que son necesarias para el manejo adecuado del reactivo **fenilhidracina** (altamente tóxico).

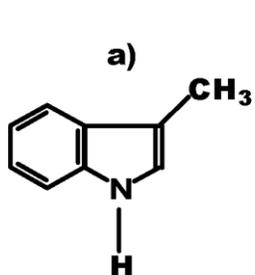


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	46 de 127

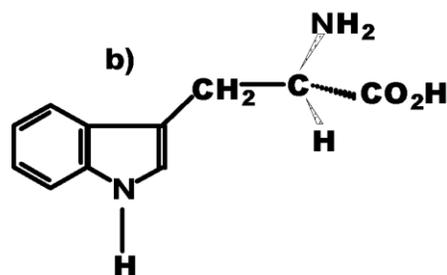
- 3) ¿Cuál es el producto intermedio obtenido en la síntesis de Fischer?
- 4) ¿Qué parámetros utilizaría para diferenciar la fenilhidrazona de la acetofenona del 2-fenil indol?
- 5) Además del cloruro de zinc anhidro, ¿cuáles otros catalizadores se informan en la literatura, que pueden utilizarse para efectuar la reacción intramolecular involucrada?
- 6) ¿Cómo eliminaría el exceso de cloruro de zinc que contamina su producto?
- 7) ¿Cuál es el compuesto gaseoso que se desprende al realizarse la condensación?
- 8) Indique la frecuencia de absorción característica en el espectro de IR para el grupo amino.
- 9) Localice la región del espectro de RMN de ^1H en que aparecería la señal del protón de la posición tres y la región de los protones aromáticos.
- 10) Indique el método para determinar la pureza del producto.

Nota. El producto intermedio en esta síntesis, aunque es un producto que se aísla y presenta punto de fusión definido, debe utilizarse inmediatamente, ya que se descompone.

Los derivados del indol están ampliamente distribuidos en la naturaleza, de ahí, su gran importancia biológica. Investigue la fuente natural de los siguientes compuestos:



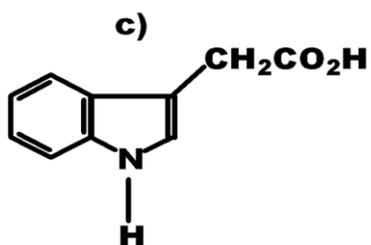
Escatol



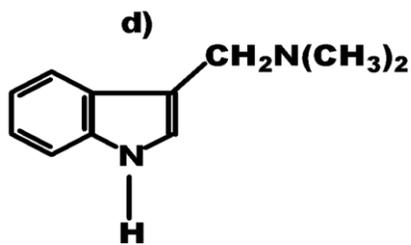
Triptofano



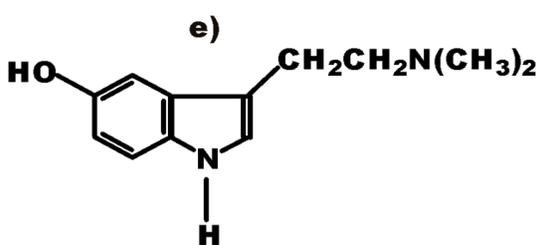
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	47 de 127



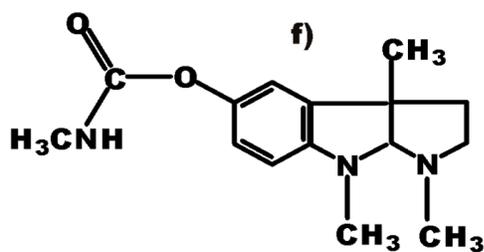
Heteroauxina



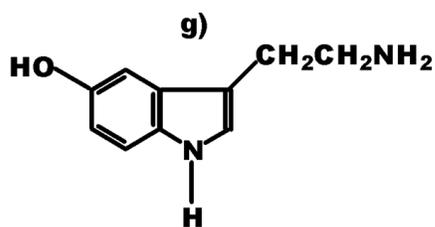
Gramina



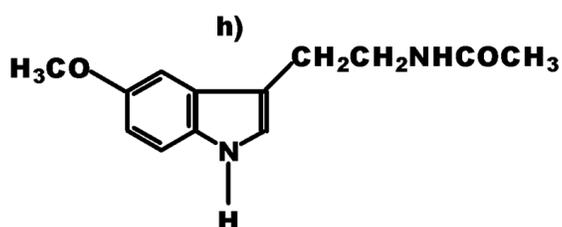
Bufotenina



Fisostigmina



Serotonina

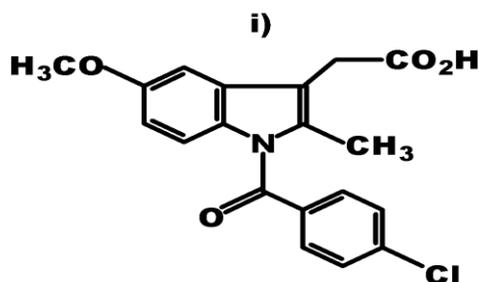


Melatonina

Sugiera una síntesis para el fármaco indometacina e investigue su actividad farmacológica.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	48 de 127



Indometacina

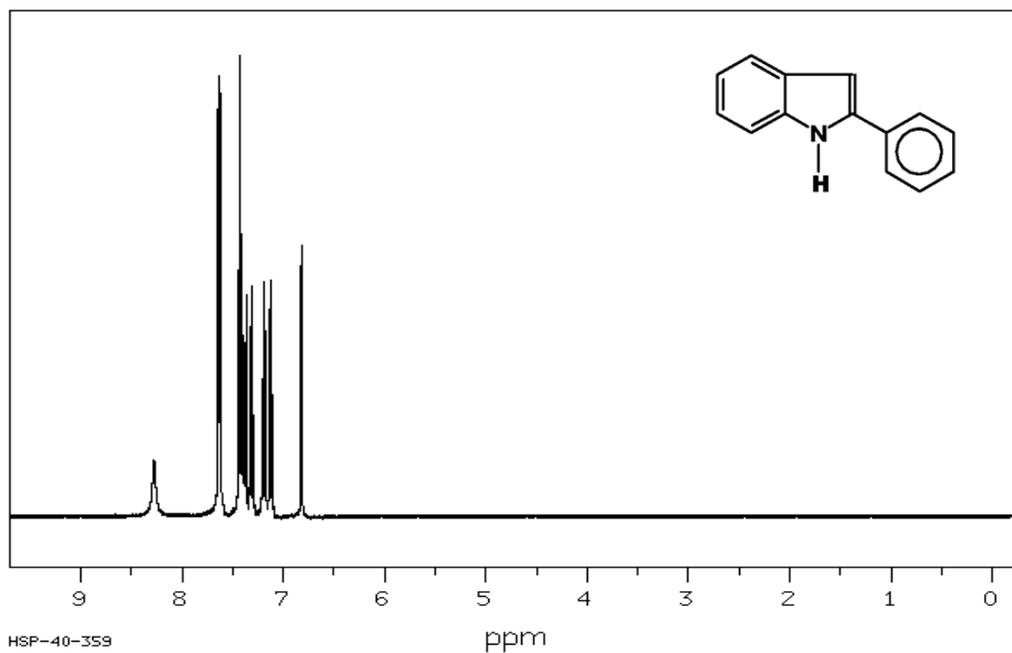
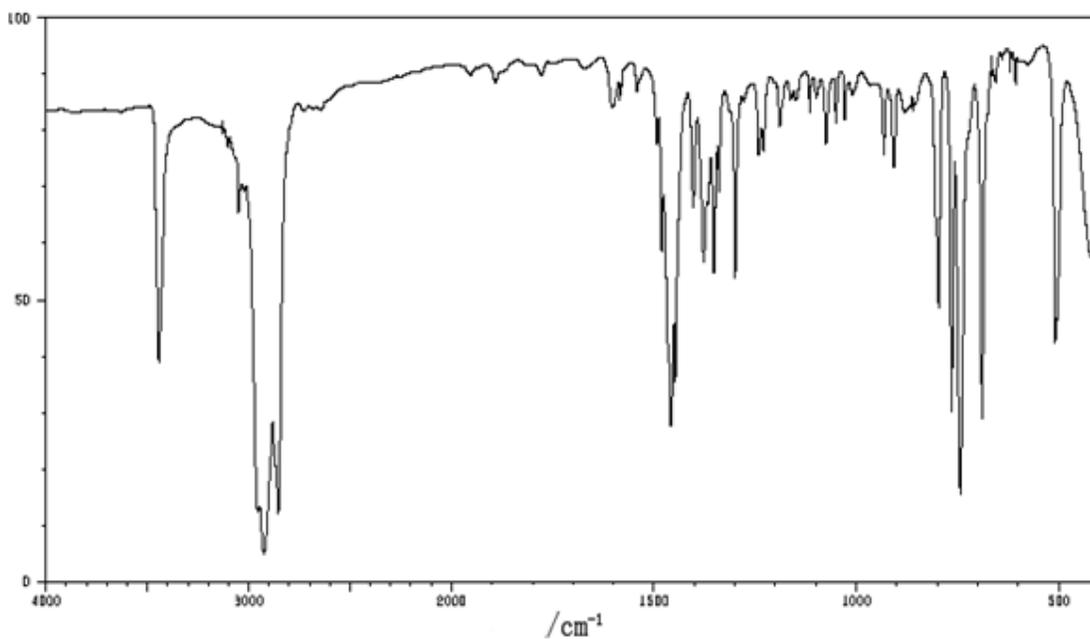
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 3) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 4) Yip M. T.; Dalton DR. Organic Chemistry in the Laboratory. New York. Freeman and Company. 1998.
- 5) Cremlyn RJ.; Still RH. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 6) Shriner RL. Ahsley, WC and Welch E. Organic Synthesis Coll. Vol. 3. 1955: 725. Organic Synthesis Vol. 22. 1942: 98.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	49 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

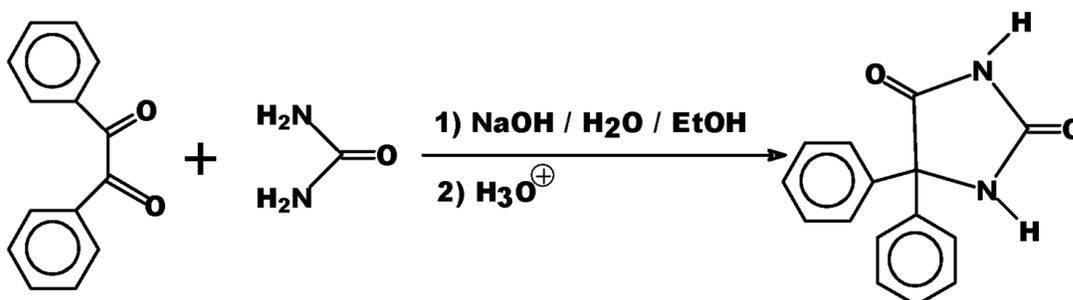




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	50 de 127

7.3 ANILLOS DE CINCO MIEMBROSCONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS

7.3.1 DILANTIN



Objetivo: Preparación de una imidazolidindiona sustituida en posición cinco, con propiedades farmacológicas.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,3. Tipos de compuestos. Ejemplos
- 2) Imidazoles. Basicidad y propiedades
- 3) Hidantoínas. Métodos de obtención
- 4) Condensación Benzoínica. Bencilo. Métodos de obtención.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Cuál es el producto secundario de la reacción entre bencilo y urea, en qué momento se forma y cómo los separa?
- 2) ¿Se efectuaría la misma reacción sin utilizar el hidróxido de sodio? Explique.
- 3) ¿Por qué se acidula al finalizar la reacción?
- 4) ¿Qué ácidos se pueden utilizar, para realizar la transposición?
- 5) ¿A qué grupo de heterociclos se asemejan las hidantoínas, química y farmacológicamente?
- 6) ¿Cuál es la actividad farmacológica del dilantin?



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	51 de 127

- 7) Investigue y escriba otro método de síntesis para el dilantin.
- 8) Localice en su espectro de IR la frecuencia de absorción a la que aparecen los grupos carbonilo y el amino del dilantin.
- 9) Reconozca en el espectro de RMN del dilantin la región de los protones aromáticos y verifique si integran para diez unidades.
- 10) Indique el método para determinar la pureza del producto.

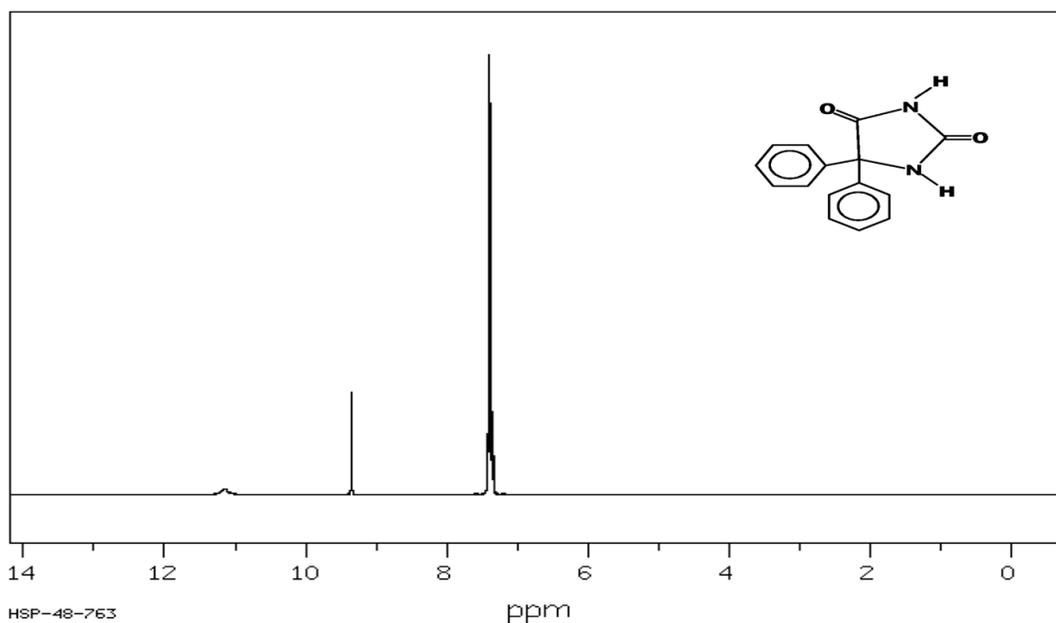
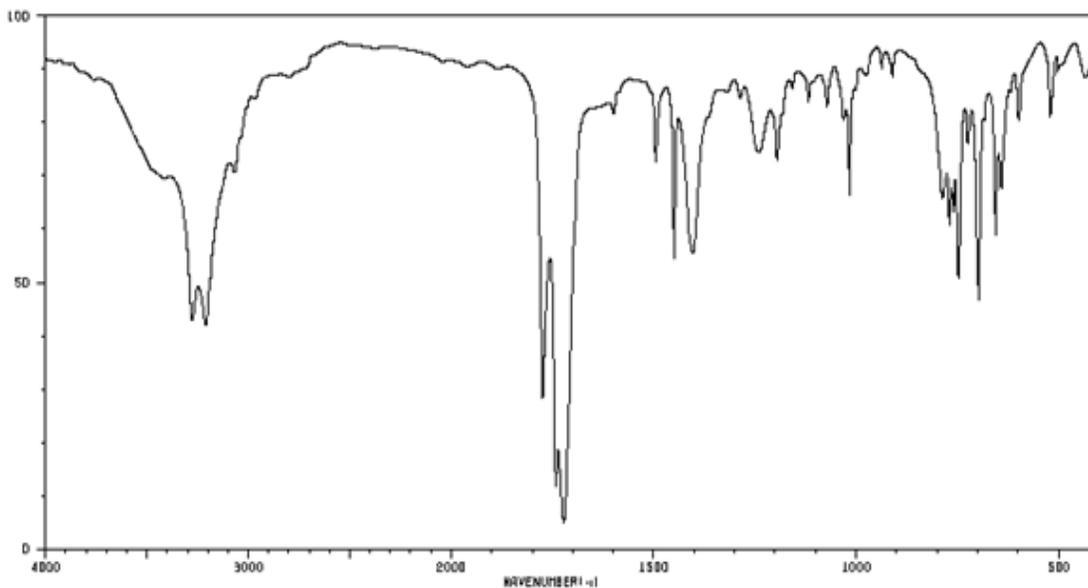
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 3) Adams R.; Johnson JR.; Wilcox CF. Laboratory Experiments in Organic Chemistry. 6th edn. New York: McMillon. 1970.
- 4) Velluz L. Médicaments Orgániques de Synthèse. Paris. Masson. 1969.
- 5) Index Merck 13th edn. 2001: 1312. Compuesto 7406.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	52 de 127

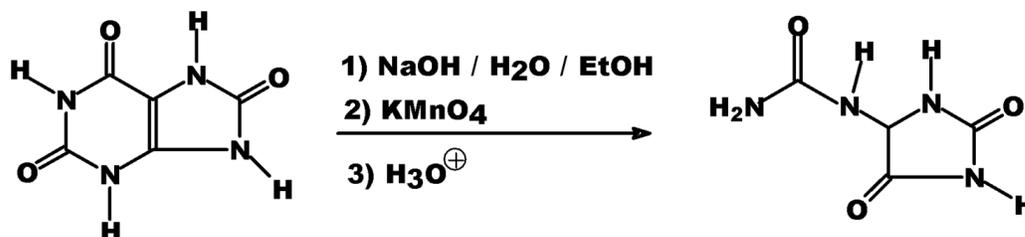
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	53 de 127

7.3.2 ALANTOÍNA (5-Ureido hidantoína)



Objetivo: Preparación de una imidazolidindiona sustituida en posición cinco, con propiedades farmacológicas.

Guía de Estudio.

- 1) Imidazoles. Hidantoínas. Métodos de obtención.
- 2) Purinas. Reactividad. Estructura.
- 3) Reacción de oxidación para dioles. Agentes oxidantes.
- 4) Deshidratación de dioles cis y trans.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Mencione otro método para obtener hidantoínas.
- 2) ¿Cuáles otros agentes oxidantes se pueden utilizar en esta reacción?
- 3) Escriba la estructura de los productos secundarios de la oxidación del ácido úrico.
- 4) ¿Cómo diferenciaría el producto principal de los secundarios?
- 5) ¿Qué técnicas utilizaría para determinar la identidad y la pureza del producto? ¿Son útiles la RMN de ¹H y el IR?
- 6) ¿Cuál es el uso principal de la alantoína?
- 7) ¿Cómo se encuentra distribuida la alantoína en los reinos animal y vegetal?



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	54 de 127

8) ¿Qué compuesto estabiliza a la alantoína cuando se encuentra en solución, en una preparación farmacéutica?

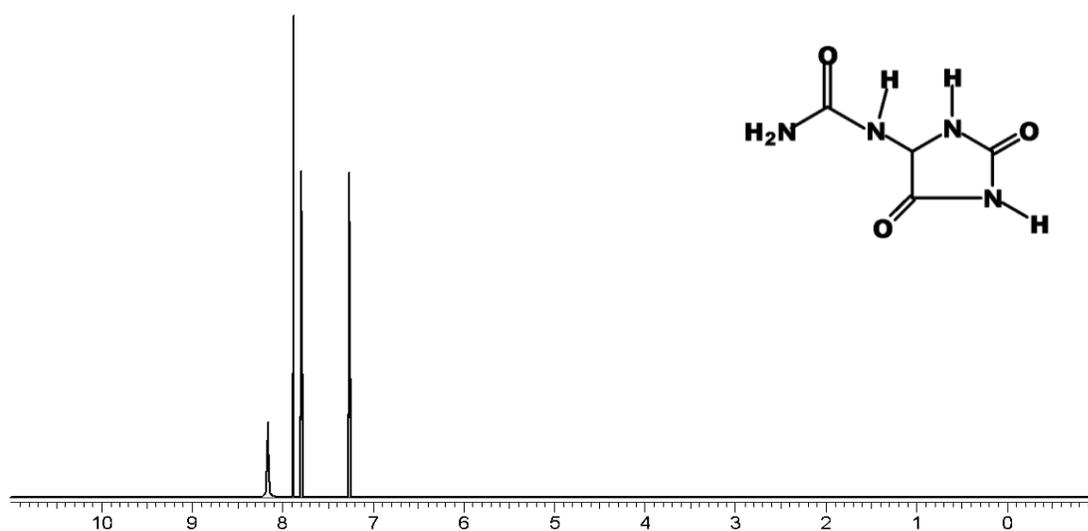
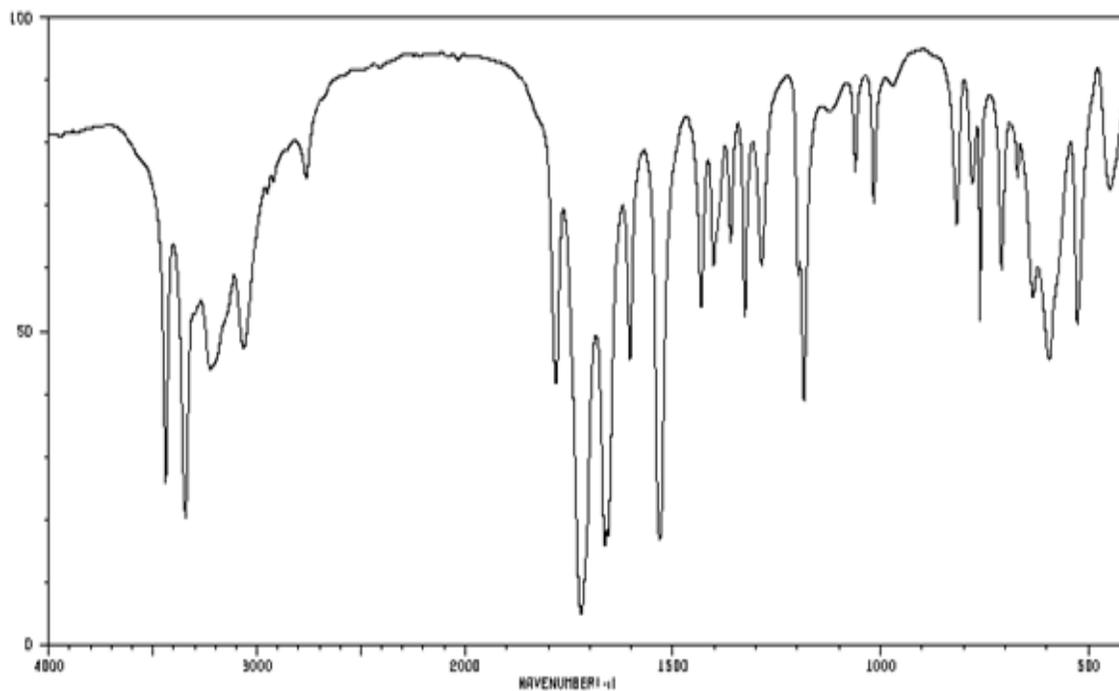
Referencias:

- 1) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 2) Hartman, WW. Moffett, EW. and Dickey JB. Organic Synthesis Vol. 13. 1933: 1. New York: John Wiley and Sons.
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 49. Compuesto 254.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	55 de 127

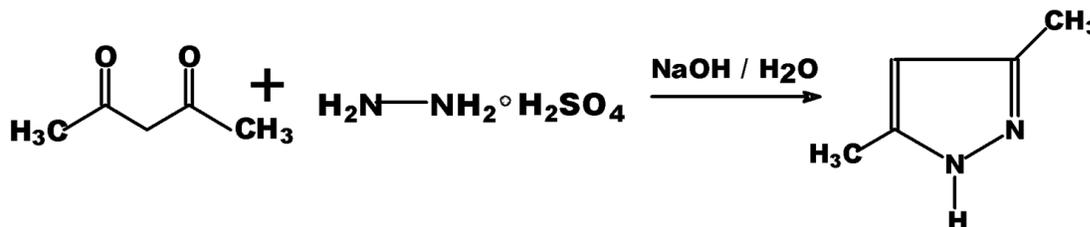
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	56 de 127

7.3.3 3,5-DIMETILPIRAZOL



Objetivo: Obtención de un anillo de cinco miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en posición 1,2, di-sustituido en las posiciones 3 y 5.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,2: Tipos de compuestos. Ejemplos
- 2) Pirazoles. Estructura. Basicidad. Reactividad.
- 3) Métodos de obtención de pirazoles.
- 4) Cuántos productos se obtienen con hidrazinas asimétricas.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Indique las materias primas utilizadas en las diversas síntesis de pirazoles.
- 2) Explique el mecanismo de la reacción propuesta.
- 3) Mencione el tipo de precauciones que se debe tener al emplear los reactivos que se requieren en la síntesis del 3,5-dimetilpirazol.
- 4) ¿Cómo se libera a la hidracina de su sulfato, para que se comporte como nucleófilo?
- 5) Si no tuviera el disolvente que le señaló la técnica para extraer su producto, ¿cuál sería su criterio para elegir otro?



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	57 de 127

- 6) ¿Qué rango en la determinación del punto de fusión de su producto debe aceptar?
- 7) Señale las frecuencias de absorción características en el espectro de IR para los grupos carbonilo y amina.
- 8) ¿Cuáles técnicas puede utilizar para verificar la pureza de su producto?
- 9) Localice en el espectro de RMN la región en que aparecen los protones de los grupos metilo y el protón del carbono en posición cuatro.
- 10) La dipirona sódica es un analgésico de amplio uso en el país. Proporcione la siguiente información: **a)** fórmula desarrollada, **b)** fórmula mínima, **c)** masa molecular.

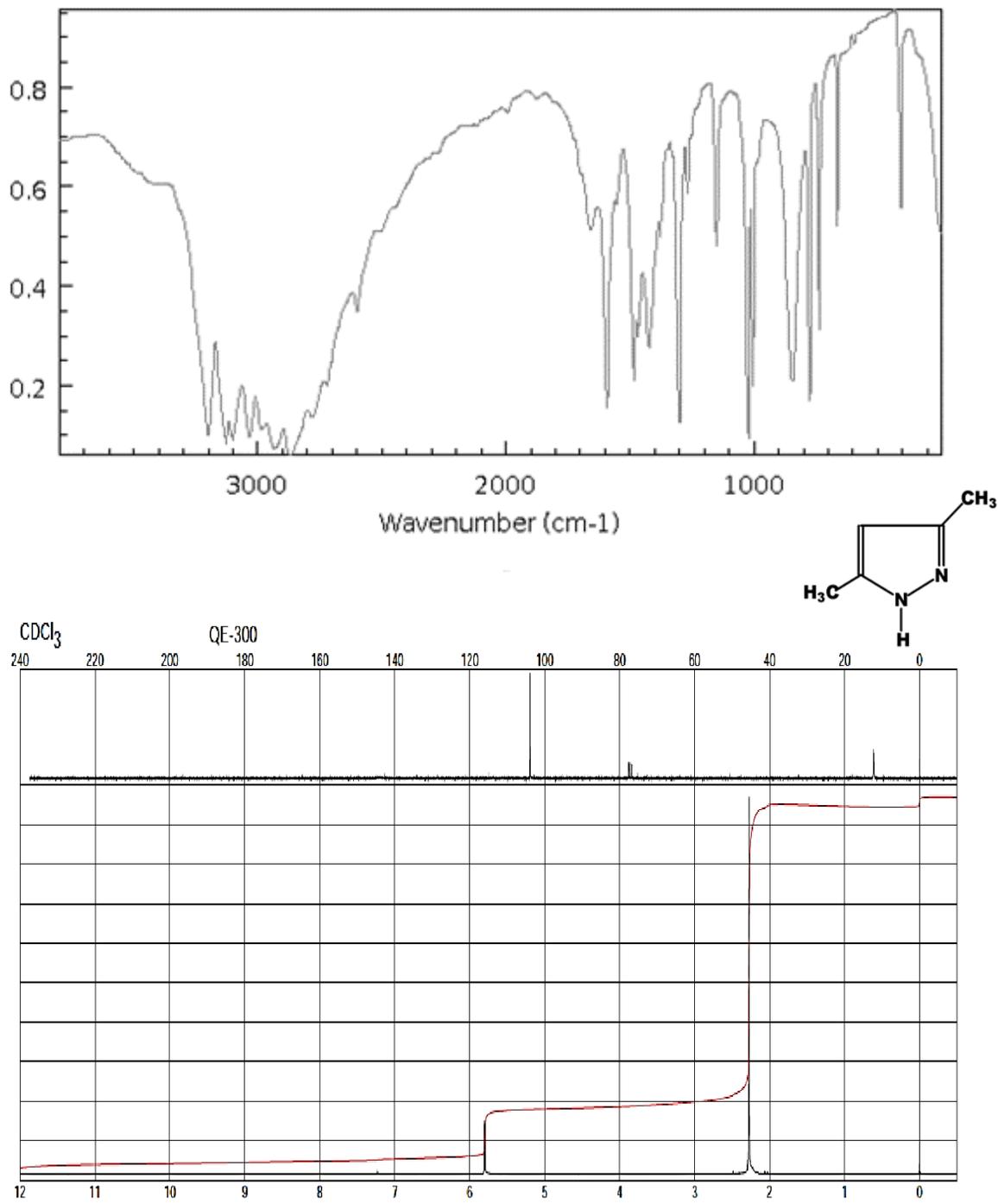
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 3) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 4) Cremlyn RJ.; Still RH. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 5) Wiley, RH.; Hexner, PE. Organic Synthesis Coll. Vol. 4. 1951: 351. New York. John Wiley and Sons.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	58 de 127

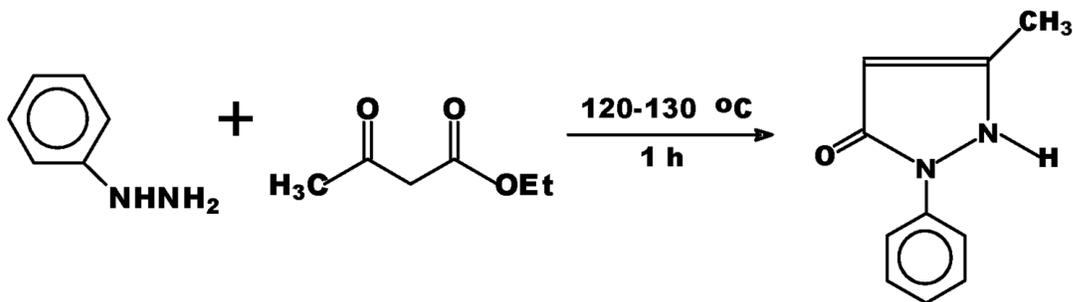
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	59 de 127

7.3.4 1-FENIL-3-METIL-2-PIRAZOLIN-5-ONA (1-Fenil-3-metil-5-pirazolona, 1-Fenil-3-metil-pirazol-5-ona)



Objetivo: Obtención de un derivado de pirazol (anillo de cinco miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en posición 1,2), intermediario útil en la síntesis de fármacos.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,2. Tipos de compuestos. Ejemplos
- 2) Pirazoles. Estructura. Basicidad. Reactividad.
- 3) Métodos generales de síntesis de pirazoles.
- 4) Condensación entre los grupos carbonilo y amino. Sustitución acil-nucleofílica por derivados nitrogenados.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

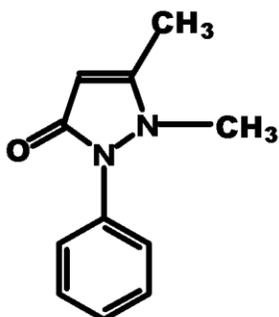
Cuestionario.

- 1) ¿Qué producto intermedio se forma entre el acetoacetato de etilo y la fenilhidracina? ¿Podría aislarlo? ¿Cómo lo diferencia de la pirazolona esperada?
- 2) ¿Qué precauciones debe tener al manejar la fenilhidracina, altamente tóxica?
- 3) Investigue qué usos tiene la fenilmetilpirazolona.

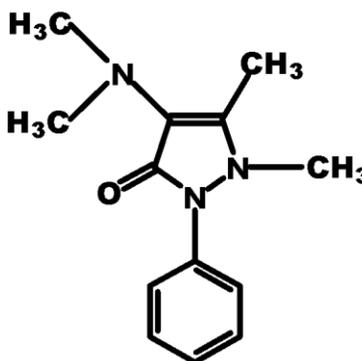


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	60 de 127

- 4) Relacione la estructura del colorante **rojo eriocromo B** con el de su producto.
- 5) ¿Qué fármaco se obtiene al metilar el grupo amino de la posición dos en la fenilmetilpirazolona?
- 6) Indique las frecuencias de absorción características en el espectro de IR de los grupos funcionales: carbonilo, amino y anillo bencénico.
- 7) Localice en el espectro de RMN de ^1H la región en la que aparecen los protones del grupo metilo, del grupo fenilo y el protón del carbono en la posición cuatro.
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 9) Sugiera una ruta sintética para los siguientes fármacos a partir de la 1-fenil-3-metil-5-pirazolona.
- 10) Investigue su actividad farmacológica y sus presentaciones farmacéuticas.



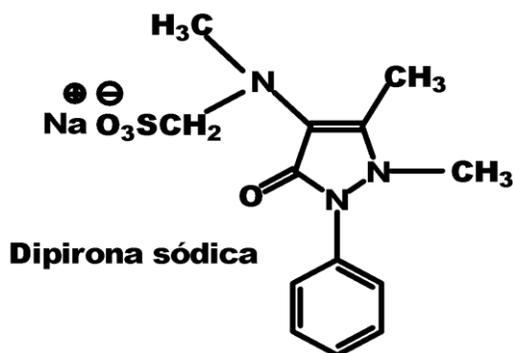
Antipirina



Piramidón



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	61 de 127



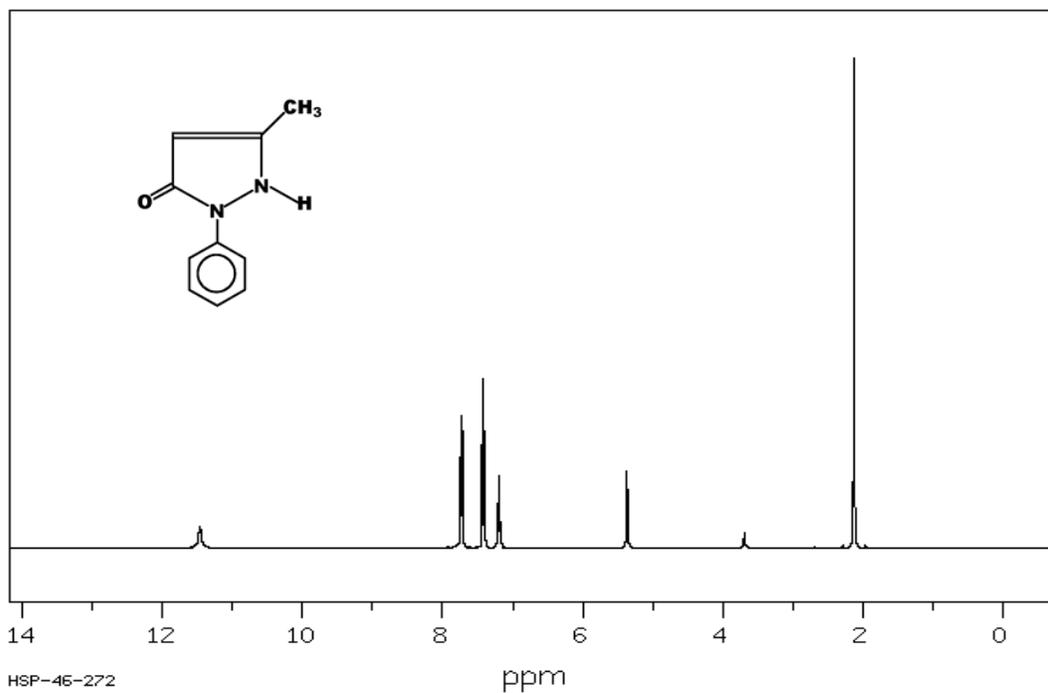
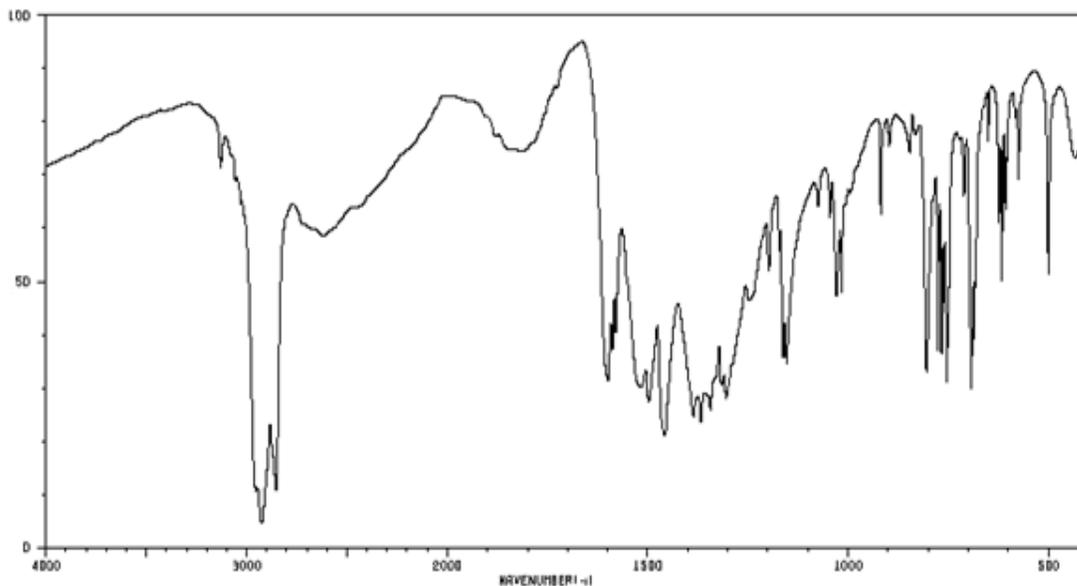
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 3) Giral F.; Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 4) Cremlyn RJ.; Still RH. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 5) Index Merck 13th edn. 2001: 1203. Compuesto 6746.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	62 de 127

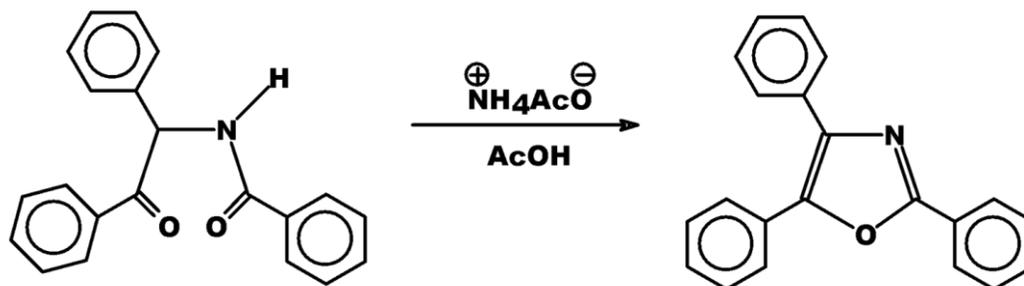
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	63 de 127

7.3.5 2,4,5-tri-FENILOXAZOL



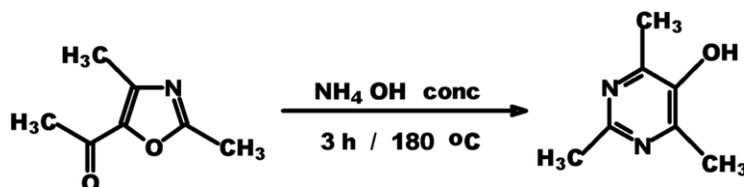
Objetivo: Síntesis de un oxazol (anillo de cinco miembros con dos heteroátomos de oxígeno y nitrógeno en posición 1,3), mediante la ciclación de un compuesto 1,4 dicarbonílico.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,3. Tipos de compuestos. Ejemplos.
- 2) Métodos de síntesis de oxazoles
- 3) Método de Robinson-Gabriel. Mecanismo de reacción.
- 4) Preparación de aminas aciladas. Sustitución acil-nucleofílica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Se les atribuyen propiedades aromáticas a los azoles?
- 2) Explique la estabilidad de los oxazoles frente a los nucleófilos basándose en la siguiente reacción:

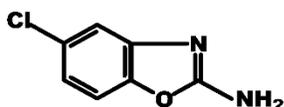


- 3) ¿Cuáles sustratos son adecuados para efectuar la síntesis de Paal-Knorr?
- 4) Proponga la síntesis del benzoato de decilo utilizando como materia prima benzoína.



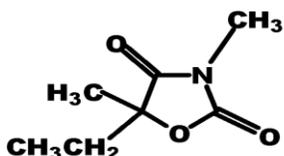
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	64 de 127

- ¿Qué diferencias presentan en el espectro de IR la materia prima y el producto?
- Localice en el espectro de RMN de ^1H del 2,4,5-trifeniloxazol, la región donde aparecen los grupos aromáticos.
- Indique el método para determinar la pureza del producto.
- El compuesto 2-amino-5-clorobenzoxazol (zoxazolamina) es utilizado como relajante del músculo esquelético y también como uricosúrico. Proponga una ruta sintética para obtenerlo.

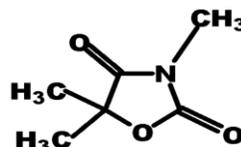


Zoxazolamina

- Las oxazolidindionas son efectivas en el tratamiento de epilepsia. Investigue las síntesis de los siguientes compuestos: Parametadiona, trimetadiona.



Parametadiona



Trimetadiona

- Escriba nombre IUPAC de los 2 compuestos anteriores.

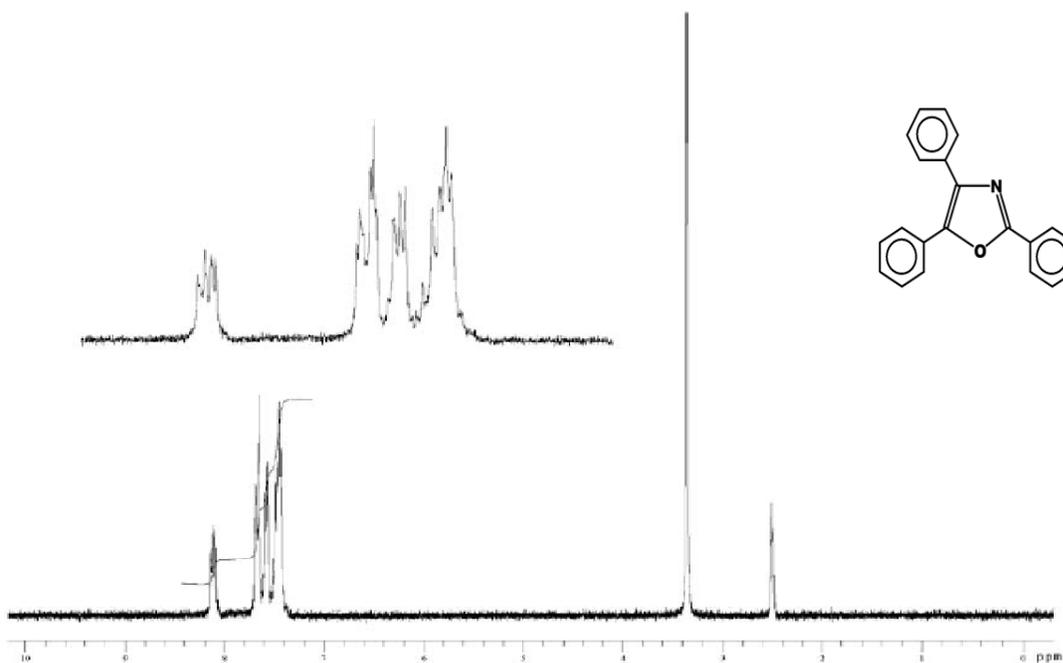
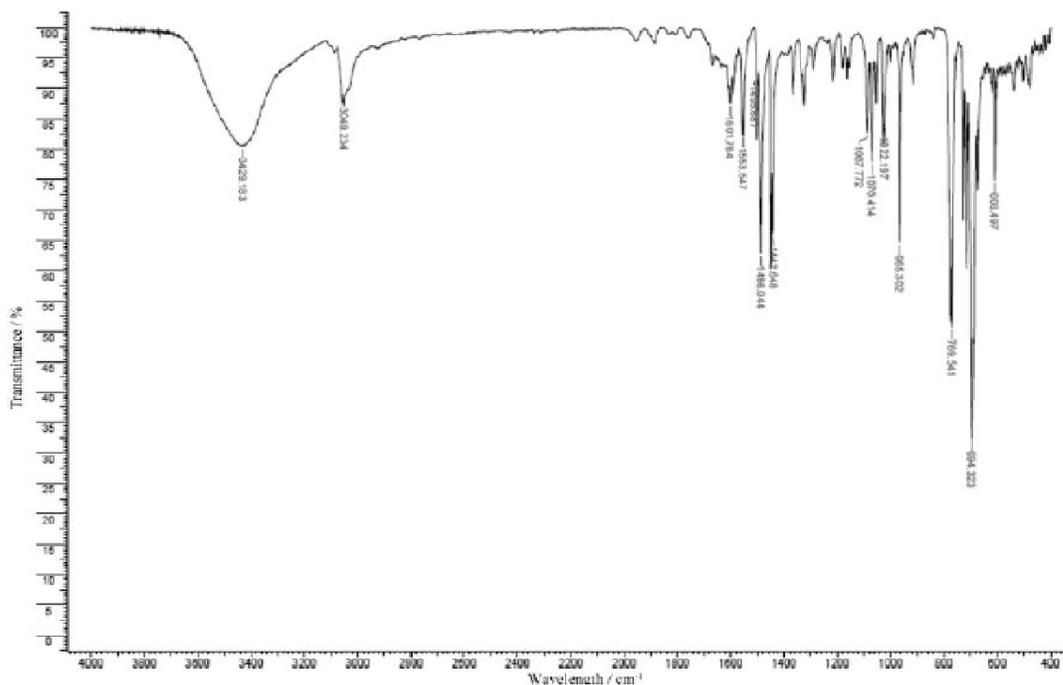
Referencias:

- Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- Paquette LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México. Limusa; 1987.
- Saito, A. Hyodo, N and Hansawa, Y. Synthesis of Highly Substituted Oxazoles Through Iodine-Mediated Reactions of Ketones with Nitriles. *Molecules*, 2012: 17; 11046.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	65 de 127

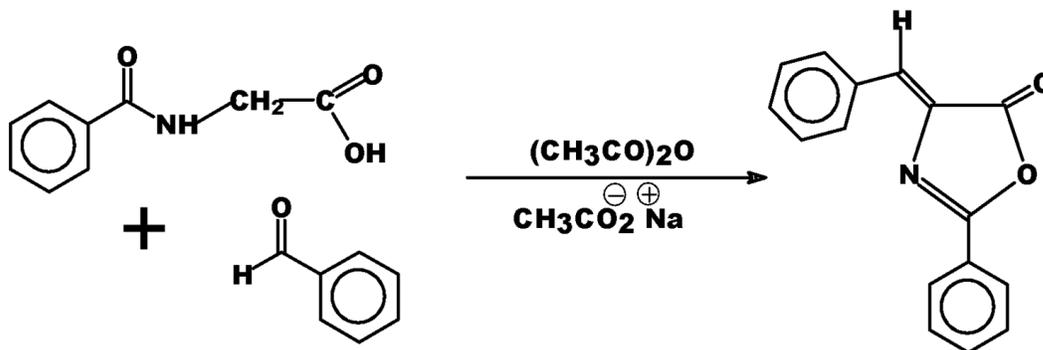
Espetros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	66 de 127

7.3.6 4-BENCILIDEN-2-FENILOXAZOL-5-ONA



Objetivo: Obtener un heterociclo del oxazol trisustituido. Aplicando la reacción de Perkin.

Guía de Estudio.

- 1) Oxazoles. Estructura. Reactividad.
- 2) Amidas. Estructura. Reactividad. Obtención. Reacción de Dakin-West.
- 3) Oxazoles con actividad farmacológica. Ejemplos
- 4) Bases de Schiff. Adición 1,2
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Cómo obtendría la N-benzoilglicina?
- 2) Investigue y escriba por lo menos tres métodos de síntesis de oxazoles.
- 3) ¿Qué producto se obtiene al hidrolizar la 4-benciliden-2-feniloxazol-5-ona?
- 4) ¿Cómo monitorea el curso de una reacción?
- 5) ¿Cuál o cuáles métodos utiliza para determinar la identidad y pureza del producto?



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	67 de 127

- 6) Identifique en el espectro de IR las frecuencias de absorción características de los grupos funcionales: aldehído, cetona, anhídrido, amida, ácido carboxílico.
- 7) Identifique en el espectro de RMN de ^1H del producto la región donde aparecen los protones aromáticos y el protón del metileno exocíclico.
- 8) Proponga el mecanismo de reacción, con base en toda la información antes consultada.
- 9) Proponga el mecanismo de Robinson-Gabriel para el trifeniloxazol.
- 10) Describa que otros métodos de síntesis se ocupan para obtener oxazoles.

Referencias:

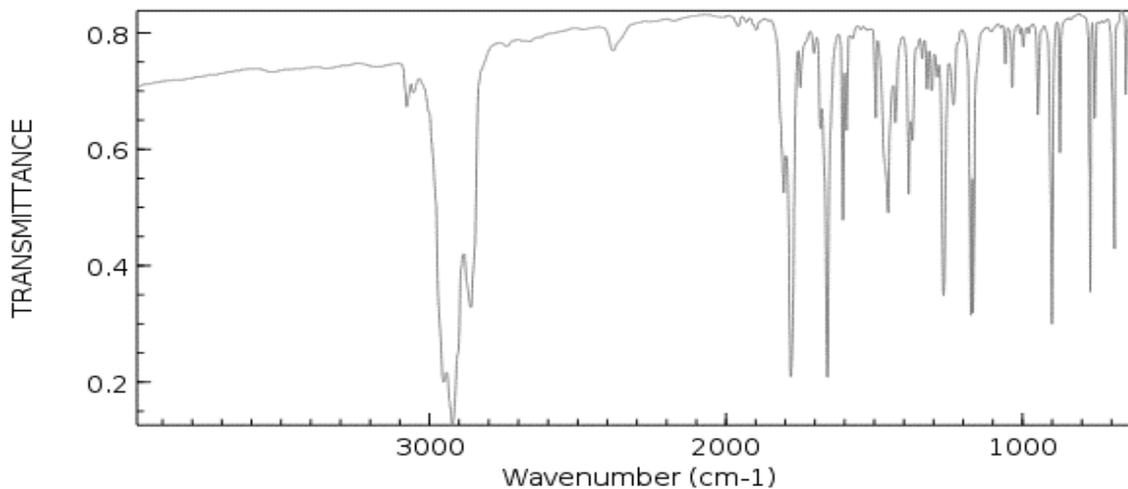
- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Paquette, LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México-España. Limusa. 1987.
- 3) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 4) Dakin, HD. The Condensation of Aromatic Aldehydes with Glycine and Acetylglycine. *J. Biol.Chem.* 1929: 82; 439.
- 5) Herbst, RM., Shemin, D. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 1. Organic Synthesis, 1939: 19; 1. (para la 4-BENCILIDEN-2-METILOXAZOL-5-ONA)
- 6) Buck, S, Ide, WS. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 55. Organic Synthesis Vol. 13. 1933: 8. (para 4-ARILIDEN-2-METILOXAZOL-5-ONA)



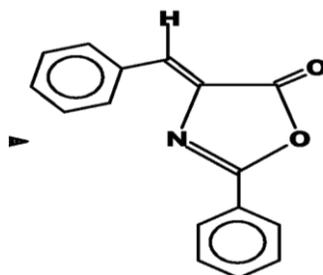
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	68 de 127

Espectro de IR del producto:

4-BENZYLIDENE-2-METHYL-2-OXAZOLIN-5-ONE
INFRARED SPECTRUM



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

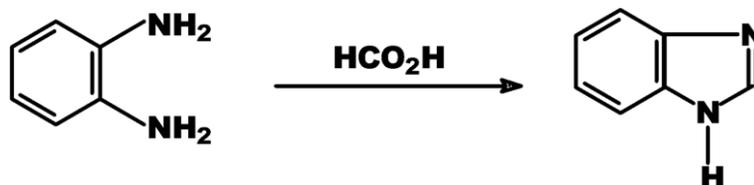




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	69 de 127

7.4 ANILLOS DE CINCO MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS

7.4.1 BENCIMIDAZOL (1,3-Benzodiazol)



Objetivo: Preparación del bencimidazol

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,3. Tipos de compuestos. Ejemplos
- 2) Bencimidazoles. Estructura. Basicidad. Reactividad.
- 3) Bencimidazoles. Ejemplos con actividad farmacológica.
- 4) Síntesis de Ladenburg para bencimidazoles.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

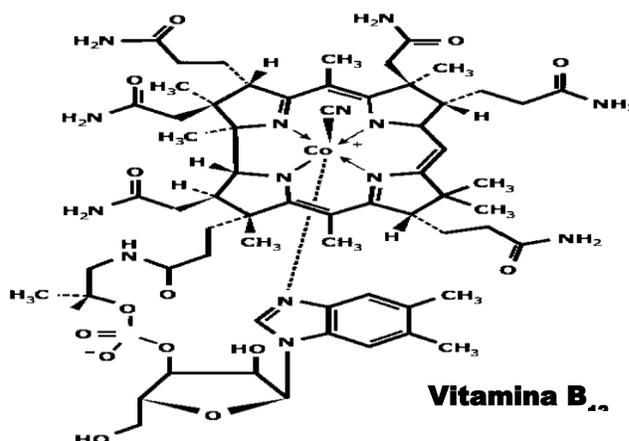
Cuestionario.

- 1) ¿Cuáles son las materias primas utilizadas en la obtención de bencimidazoles?
- 2) ¿Cuál es la relación molar (estequiometría) que debe existir entre dos reactivos utilizados en esta síntesis?
- 3) ¿Qué producto intermedio propondría para la reacción entre la o-fenilendiamina y ácido fórmico?
- 4) Una vez que termina la reacción, para extraer el producto: a) ¿es necesario alcalinizar? b) ¿qué bases utilizaría?
- 5) ¿Se considera aromático al bencimidazol?



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	70 de 127

- 6) ¿Qué producto obtendría al tratar el bencimidazol con el agente oxidante permanganato de potasio?
- 7) Identifique al bencimidazol en la estructura **de la vitamina B₁₂**.
- 8) Señale la frecuencia de absorción características en el espectro de IR para las aminas primarias, secundarias y ácidos carboxílicos.
- 9) Localice en el espectro de RMN de ¹H la región donde aparecen los protones aromáticos y la del protón del carbono de la posición dos.
- 10) Indique el método para identificar la pureza del producto.



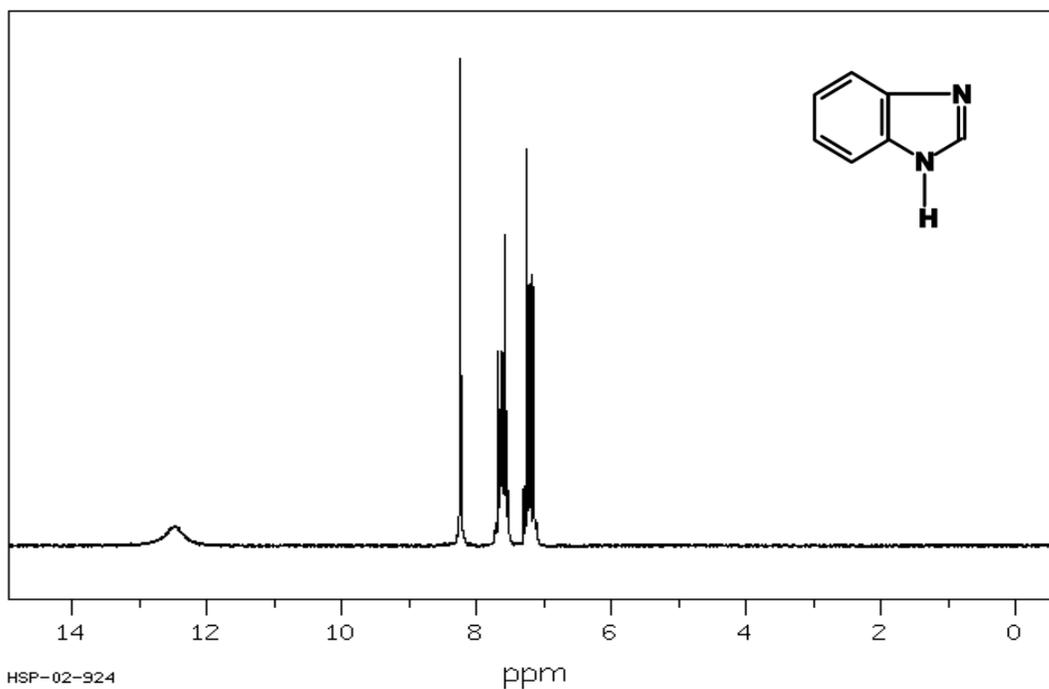
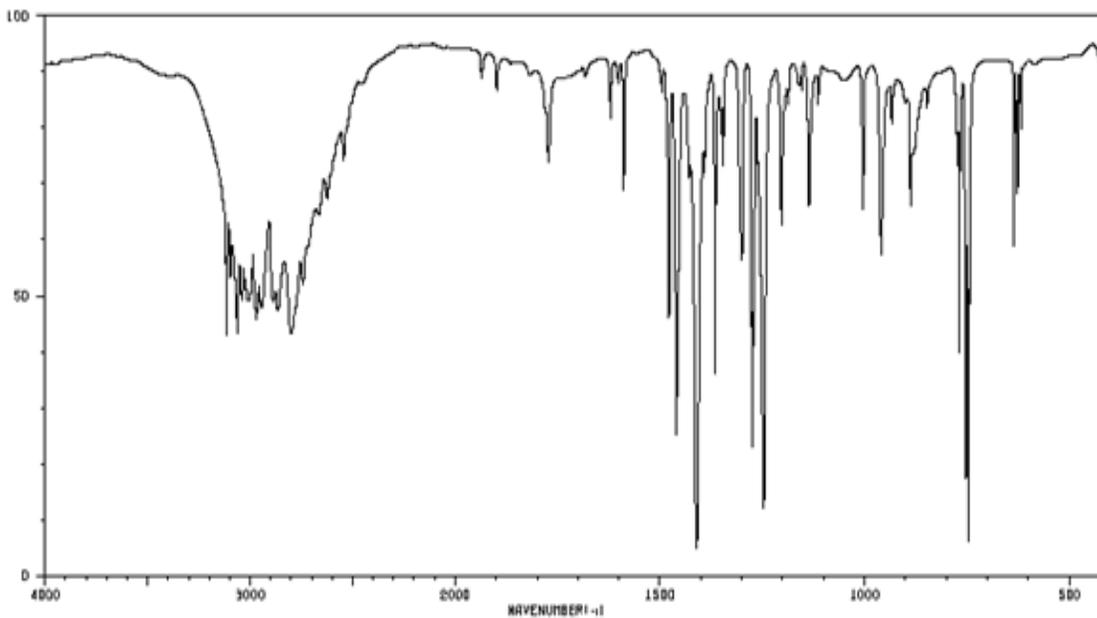
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Fitton AO.; Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 3) Acheson MR. An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. 3rd ed. Michigan. Wiley. 1976.
- 4) Cremlyn R.J.; Still R.H. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 5) Wagner EC., Millet WH. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 65. Organic Synthesis Vol. 19. 1939: 12. New York: John Wiley and Sons.
- 6) Index Merck 13th edn. 2001: 185. Compuesto 1082.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	71 de 127

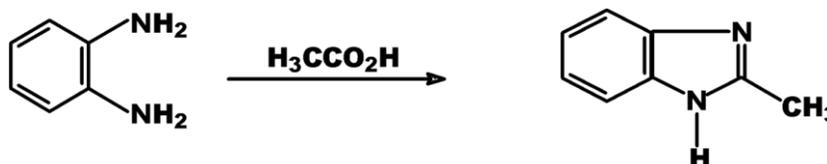
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	72 de 127

7.4.2 2-METIL BENCIMIDAZOL (2-Metil-1,3-benzodiazol)



Objetivo: Preparación de un bencimidazol sustituido.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,3. Tipos de compuestos. Ejemplos.
- 2) Bencimidazoles. Estructura. Basicidad. Reactividad.
- 3) Bencimidazoles. Ejemplos con actividad farmacológica.
- 4) Síntesis de Ladenburg para bencimidazoles.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

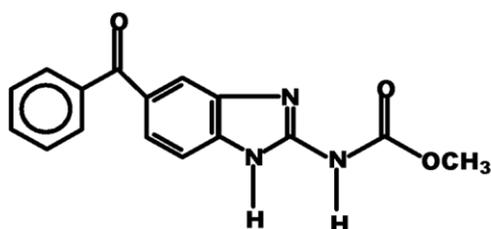
Cuestionario.

- 1) Al hacer reaccionar la o-fenilendiamina con: ácido fórmico, ácido acético o ácido fenil acético **obtendrá tres productos diferentes**:
- 2) Escriba las estructuras de los tres productos.
- 3) ¿Cuál de los productos anteriores posee actividad farmacológica y cuál es?
- 4) ¿Cuál es la función de agregar solución de hidróxido de amonio a la mezcla de reacción en el método de síntesis del 2-metil bencimidazol?
- 5) Describa y determine cuál de los dos métodos espectroscópicos: IR ó RMN de ^1H le ayuda a visualizar mejor las diferencias entre los tres compuestos referidos en la pregunta 1.

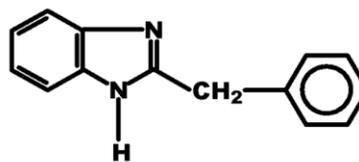


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	73 de 127

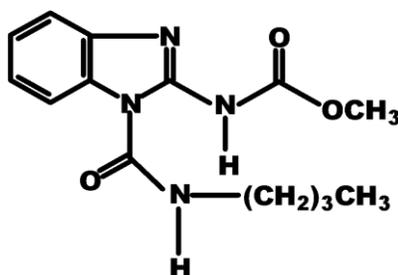
- 6) Investigue y escriba la actividad farmacológica de los derivados del bencimidazol que se muestran abajo.
- 7) Proponga una ruta de síntesis para el mebendazol.
- 8) ¿Cuál de los tres bencimidazoles puede ser preparado por el método de Ladenburg?
- 9) Escriba el mecanismo de reacción para el 2-metilbencimidazol con ácido acético.
- 10) Identifique en el espectro de RMN de ^1H , las señales para el metilo y los protones aromáticos.



Mebendazol



Bendazol



Benomil

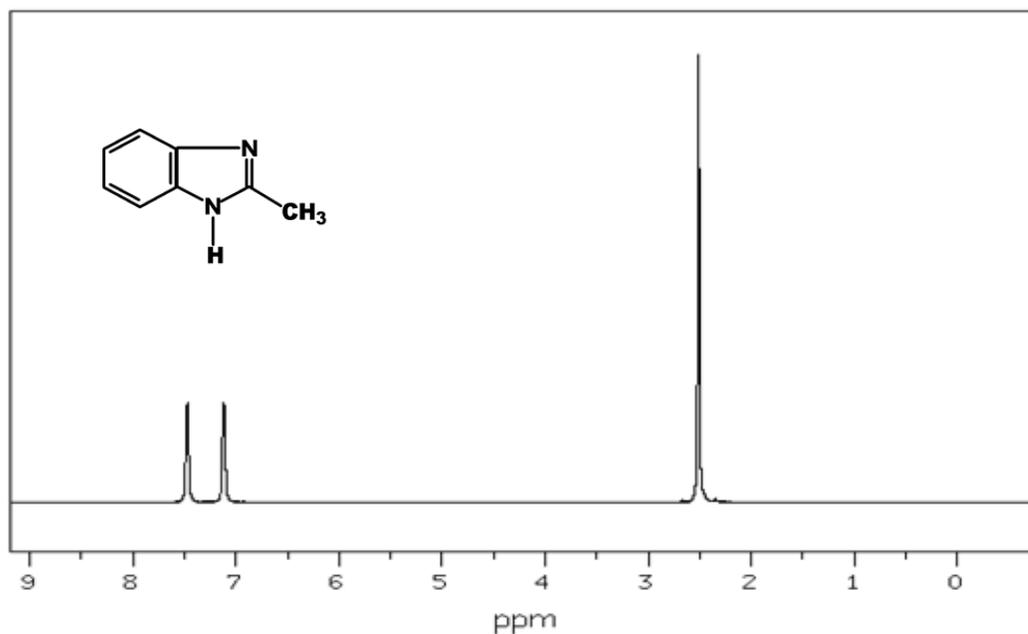
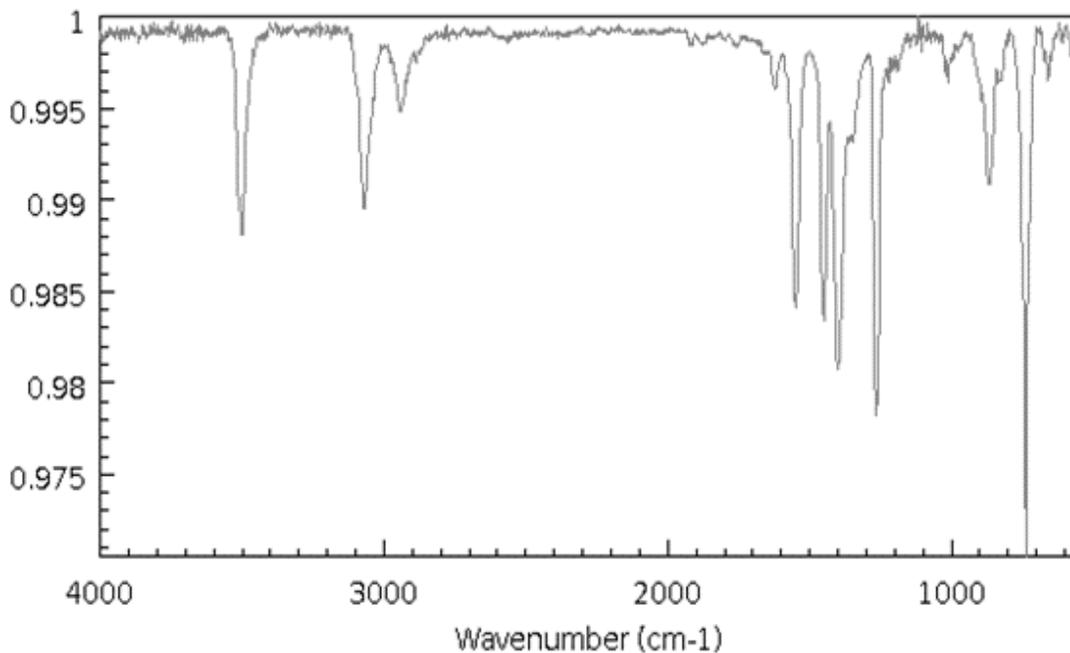
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Cremlyn R.J.; Still R.H. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	74 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

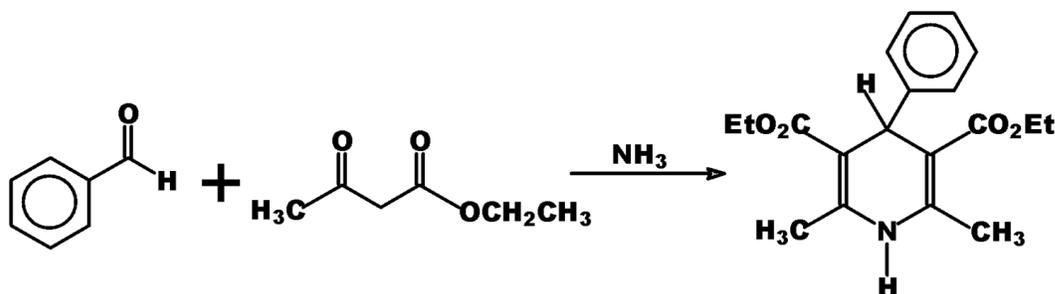




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	75 de 127

7.5 ANILLOS DE SEIS MIEMBROS CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO

7.5.1 3,5-di-CARBETOXI-4-FENIL-2,6-di-METIL-1,4-DIHIROPYRIDINA



Objetivo: Obtención de un anillo de seis miembros conteniendo un heteroátomo de nitrógeno, mediante la síntesis de Hantzsch.

Guía de Estudio.

- 1) Piridinas. Basicidad. Condensación aldólica. Adición de Michael.
- 2) Métodos de obtención de piridinas simétricas y asimétricas.
- 3) Síntesis de Hantzsch para piridinas.
- 4) Derivados de dihidropiridinas con actividad farmacológica
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

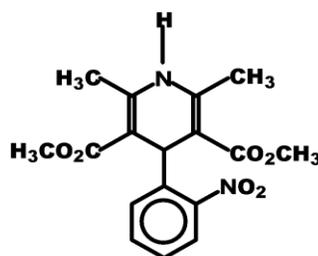
Cuestionario.

- 1) ¿Qué reactivos podrían usarse como fuente de amoníaco en esta reacción?
- 2) ¿Cómo eliminaría el agua producida en el medio de reacción?
- 3) ¿Qué producto se forma al oxidar a la 1,4-dihidropiridina obtenida?
- 4) ¿Cuáles agentes oxidantes podría utilizar?
- 5) Proponga un método para obtener dihidropiridinas asimétricas.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	76 de 127

- 6) Localice en el espectro de IR las frecuencias de absorción características para los grupos aldehído, cetona, éster y amina.
- 7) Señale en el espectro de RMN de ^1H del producto las regiones donde aparecen los protones del grupo etilo y las del grupo metilo.
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 9) La siguiente estructura corresponde a un fármaco ampliamente utilizado. Investigue su nombre químico, sus nombres comerciales y su actividad terapéutica.
- 10) Proponga una ruta sintética para obtenerlo.



Nifedipina

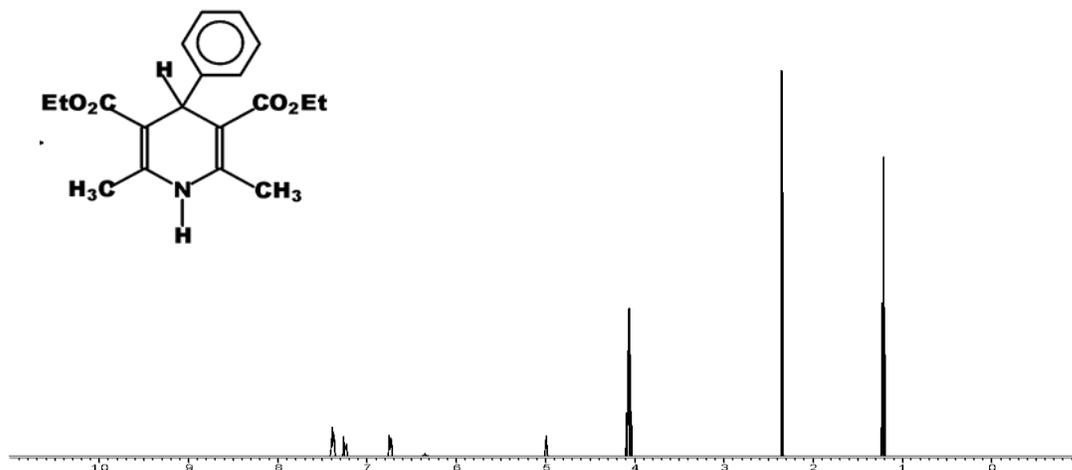
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. New York. Longman; 1989.
- 2) Cremlyn R.J.; Still R.H. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 3) Paquette, LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México-España. Limusa. 1987.
- 4) Mohsen AHT. Conrad J. Beifuss U. Laccase-catalyzed Oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to Pyridines and a new one pot Synthesis of Pyridines. Green Chem. 2012: 14; 2686.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	77 de 127

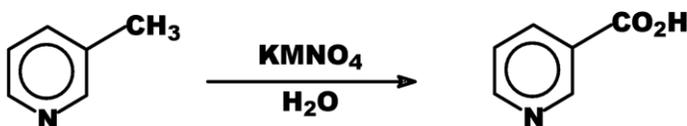
Espectro de RMN de ^1H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	78 de 127

7.5.2 ÁCIDO NICOTÍNICO (Ácido piridin-3-carboxílico)



Objetivo: Oxidación de un grupo alquilo sustituyente en un anillo piridínico.

Guía de Estudio.

- 1) Piridinas alquil-sustituidas. Estructura. Reactividad. Basicidad.
- 2) Agentes oxidantes para grupos alquilo en anillos aromáticos.
- 3) Mecanismo de la reacción de oxidación en anillos aromáticos.
- 4) Derivados del ácido nicotínico con actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

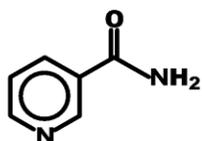
Cuestionario.

- 1) ¿Esta oxidación es diferente a la de alquilbencenos?
- 2) ¿Se obtendría ácido nicotínico a partir de la 3-etilpiridina?
- 3) ¿Se producirá la apertura del heterociclo bajo estas condiciones de reacción?
- 4) Compare la reactividad de la 3-metilpiridina y del ácido nicotínico frente a la sustitución electrofílica aromática. Justifique su respuesta.
- 5) Discuta la importancia que tiene producir el pH de precipitación exacto del ácido nicotínico. Relaciónelo a su estructura.
- 6) Señale las frecuencias de absorción características en el espectro de IR para el grupo carboxilo.
- 7) Localice en el espectro de RMN de ^1H la región de los protones aromáticos del ácido nicotínico.

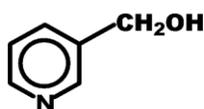


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	79 de 127

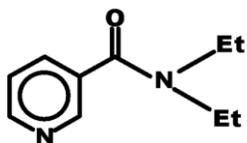
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 9) Investigue la actividad farmacológica de los siguientes derivados piridínicos y proponga su síntesis utilizando como materia prima ácido nicotínico.
- 10) ¿Qué otro oxidante se puede utilizar para preparar el ácido nicotínico, a partir de la 3-metilpiridina?



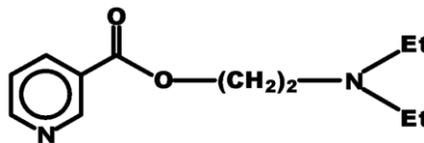
Nicotinamida



Alcohol Nicotínico



**Nicetamida
(Coramina)**



Nicametato

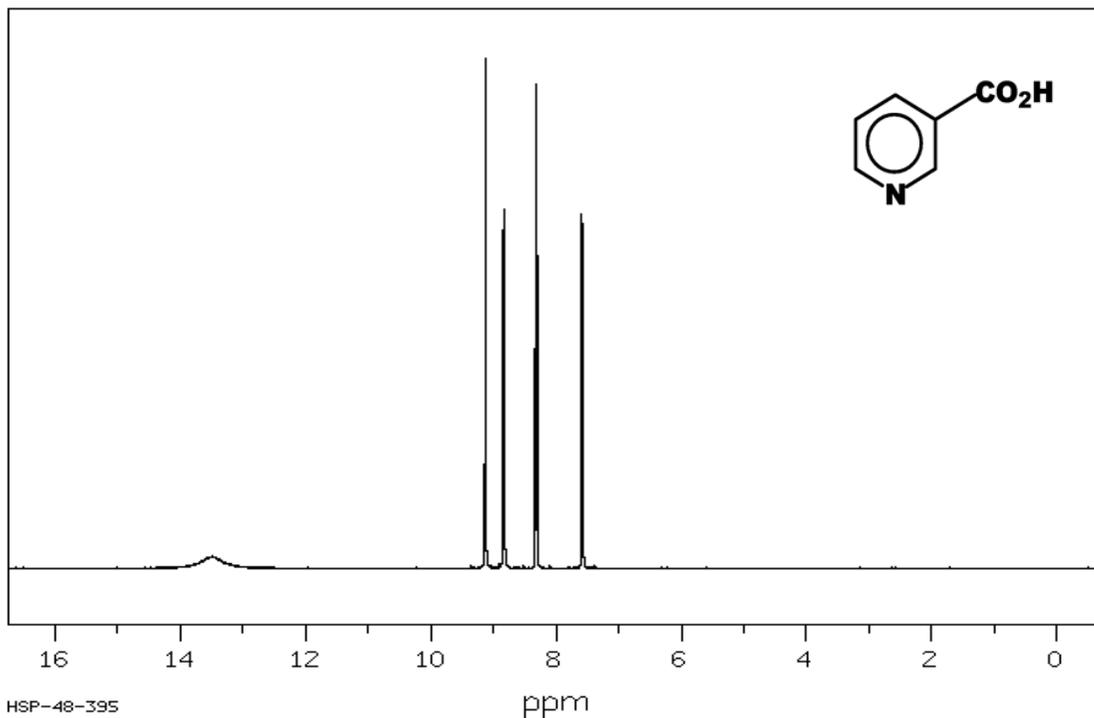
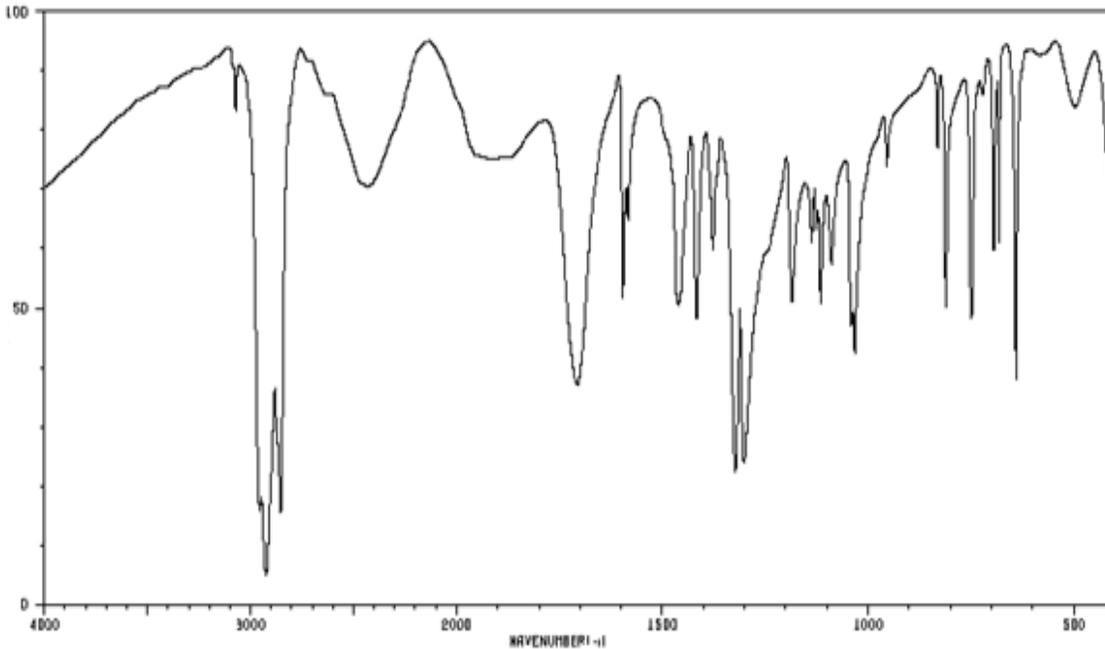
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) House HO. Modern Synthetic Reactions. New York-Amsterdam. Benjamin Inc. 1965.
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 1169. Compuesto 6552.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	80 de 127

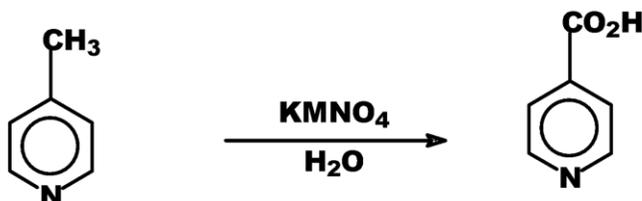
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	81 de 127

7.5.3 ÁCIDO ISONICOTÍNICO (Ácido piridin-4-carboxílico)



Objetivo: Oxidación de un grupo alquilo sustituyente en un anillo piridínico.

Guía de Estudio.

- 1) Piridinas alquilo-sustituidas. Estructura. Reactividad. Basicidad.
- 2) Agentes oxidantes para grupos alquilo en anillos aromáticos.
- 3) Mecanismo de la reacción de oxidación en anillos aromáticos.
- 4) Aplicaciones terapéuticas de los derivados del ácido isonicotínico
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de los reactivos y producto.

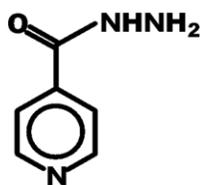
Cuestionario.

- 1) ¿Qué precauciones deben tenerse al manejar la 4-picolina, altamente tóxica?
- 2) ¿Cuáles grupos alquilo son resistentes a esta oxidación?
- 3) ¿Qué estados de oxidación presenta el carbono en un grupo metilo, en un alcohol, en un aldehído y en un ácido carboxílico?
- 4) ¿Cuál es el producto de reducción del permanganato de potasio y cómo lo separa del medio de reacción?
- 5) ¿Qué pH es requerido para obtener los cristales de ácido isonicotínico?
- 6) Detecte en el espectro de IR las bandas de absorción características para un grupo carboxilo.
- 7) Observe el desplazamiento químico y el patrón de acoplamiento de los protones aromáticos en el espectro de RMN de ^1H del ácido isonicotínico y compárelo con el del ácido nicotínico.

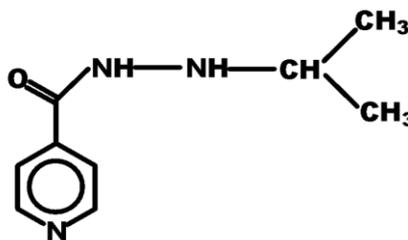


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	82 de 127

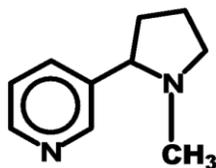
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 9) Investigue la actividad farmacológica de los siguientes compuestos.
(Isoniacida, Iproniacida, Sulfapiridina)
- 10) Proponga una ruta de síntesis para la sulfapiridina y la iproniacida.



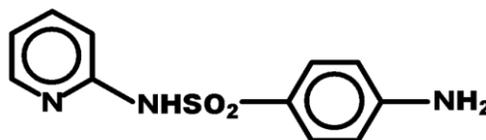
Isoniacida



Iproniacida



Nicotina



Sulfapiridina

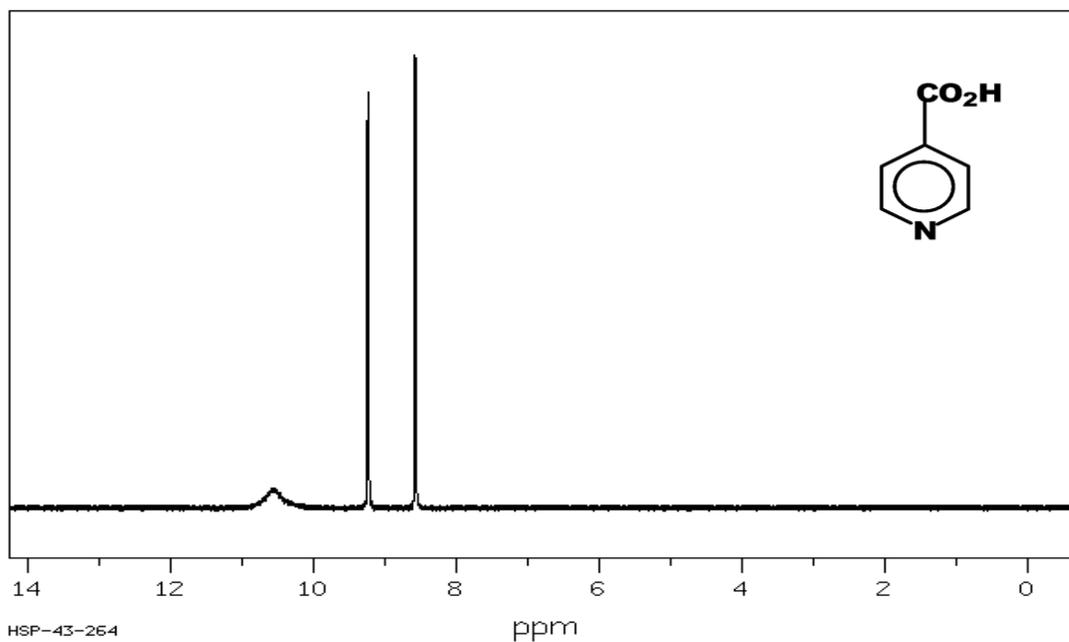
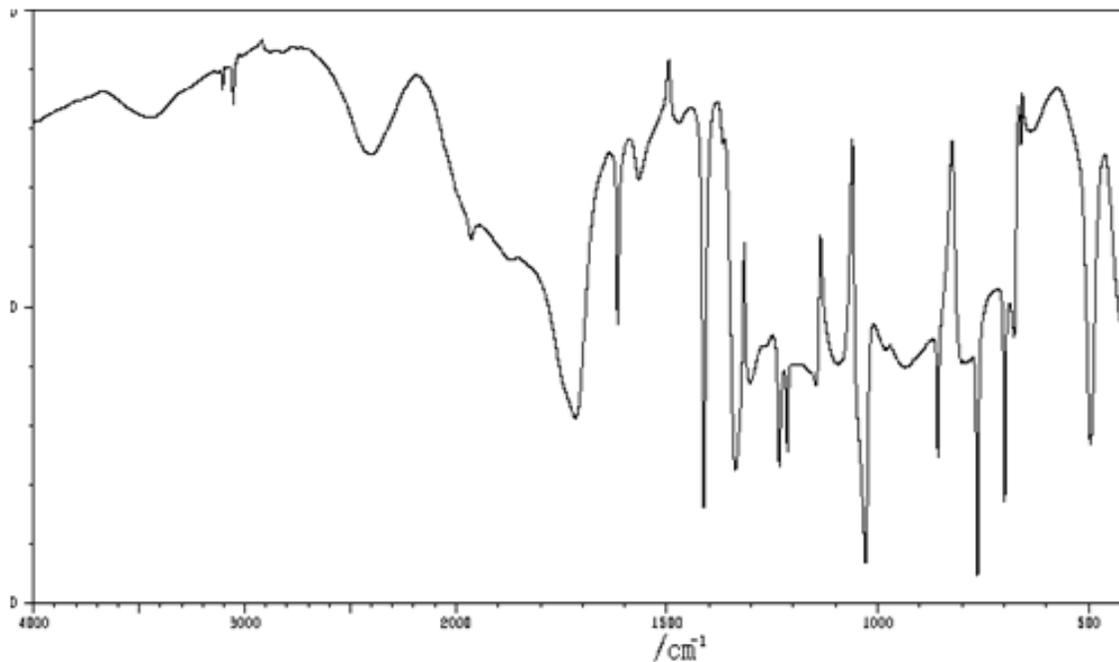
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) House HO. Modern Synthetic Reactions. New York-Amsterdam. Benjamin Inc. 1965.
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 928. Compuesto 5206.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	83 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

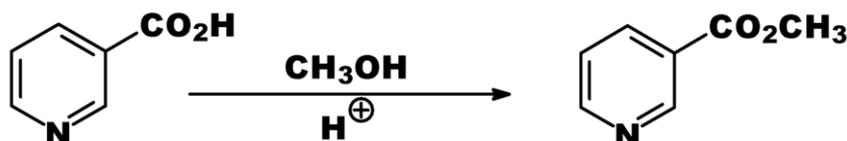


HSP-43-264



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	84 de 127

7.5.4 NICOTINATO DE METILO (Éster metílico del ácido piridin-3-carboxílico)



Objetivo: Preparar un éster heterocíclico a partir del ácido nicotínico.

Guía de estudio.

- 1) Piridinas sustituidas. Estructura. Reactividad.
- 2) Ésteres de ácidos carboxílicos. Estructura. Métodos de obtención.
- 3) Reacción de esterificación de Fischer. Estequiometría.
- 4) Que catalizadores pueden utilizarse para llevar a cabo esterificaciones en ácidos carboxílicos.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Qué precauciones debe tener al manejar el ácido sulfúrico concentrado?
- 2) ¿Qué ácidos puede utilizar como catalizadores en esta reacción?
- 3) ¿Cuáles son las condiciones de reacción más favorables para desplazar el equilibrio hacia el producto?
- 4) ¿Cuáles son los productos de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico?
- 5) ¿Qué diferencias encontraría entre los espectros de IR del ácido nicotínico y su éster metílico?
- 6) En el espectro de RMN de ^1H del nicotinato de metilo indique la región en que aparecen los grupos metilo y la de los protones aromáticos.
- 7) Investigue la técnica apropiada para confirmar la presencia del protón del ácido carboxílico.
- 8) ¿Cómo determinaría la pureza del producto?
- 9) Escriba ejemplos de derivados de ésteres de piridina con actividad farmacológica.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	85 de 127

- 10) A partir de nicotina proponga una ruta de síntesis para preparar el nicotinato de etilo.

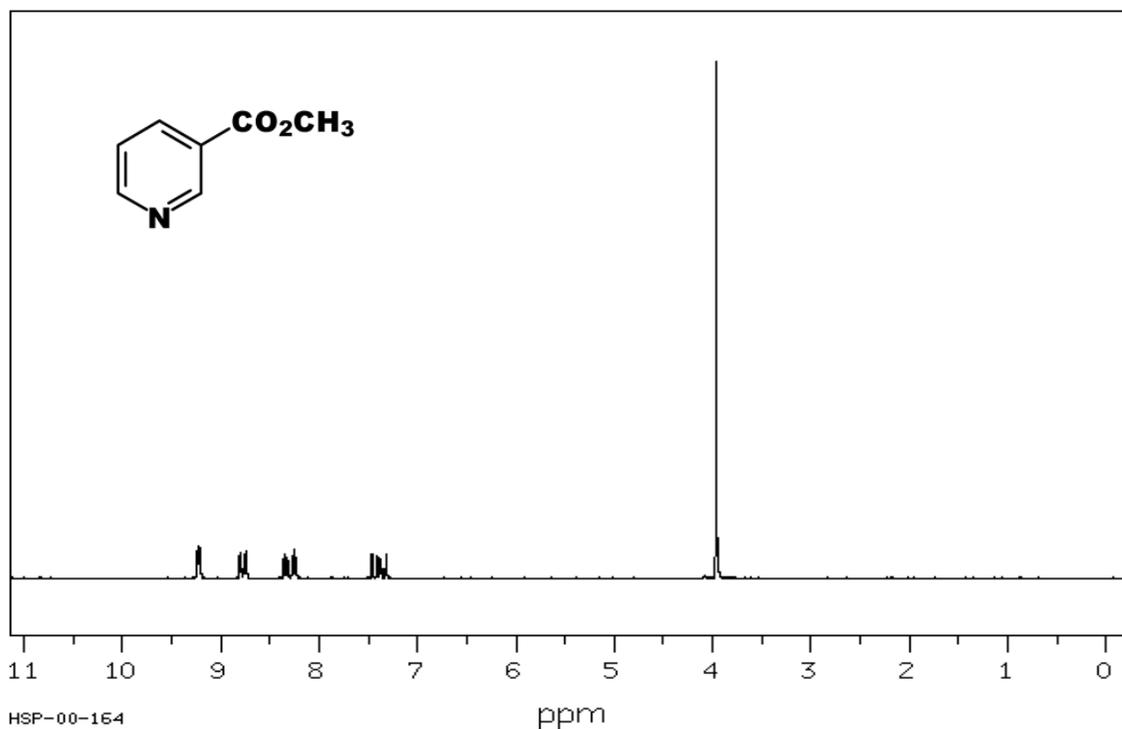
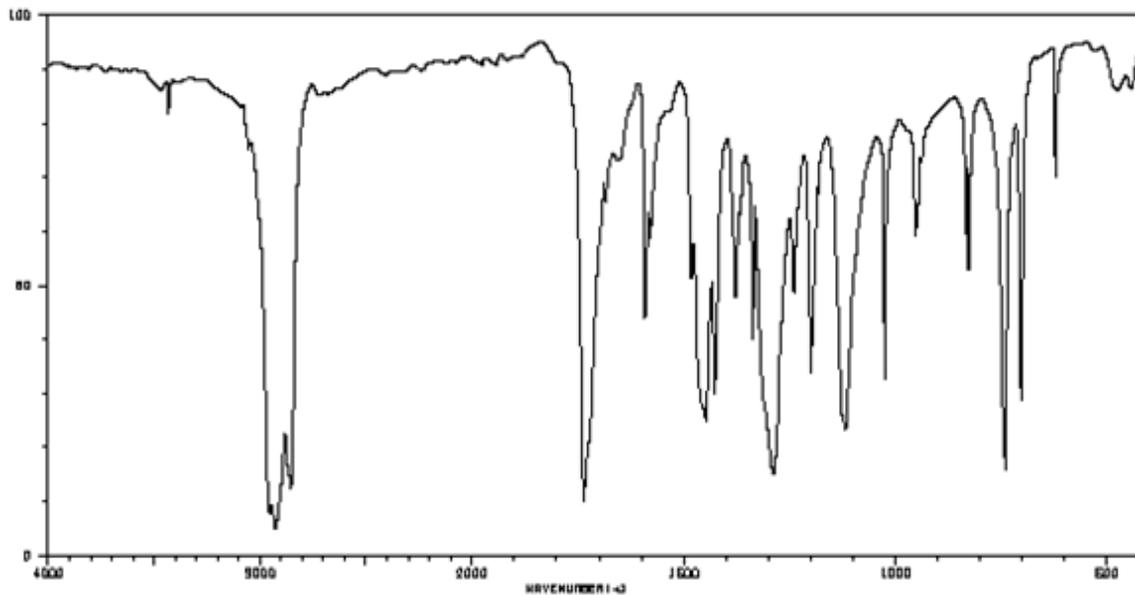
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman. 1989.
- 2) Kaufman, JG. Nicotinic Acid Esters. J. Am. Chem. Soc. 1945: 67; 497
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 1087. Compuesto 6122.
- 4) <https://www.truthinaging.com/ingredients/methyl-nicotinate>. Para el éster de metilo [consultada en mayo 2016].
- 5) <http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol3-iss4/DPL-2011-3-4-264-266.pdf> para el éster de metilo [consultada en mayo 2016].
- 6) <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.62402.html>. Para el éster de etilo [consultada en mayo 2016].
- 7) <http://www.pherobase.com/database/synthesis/synthesis-detail-ethyl%20nicotinate.php> Para el éster de etilo [consultada en mayo 2016].
- 8) Thomsom WJ.; Gaudino JA. General Synthesis of 5-arylnicotinates. J. Org. Chem. 1984: 49(26); 5237–524.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	86 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:



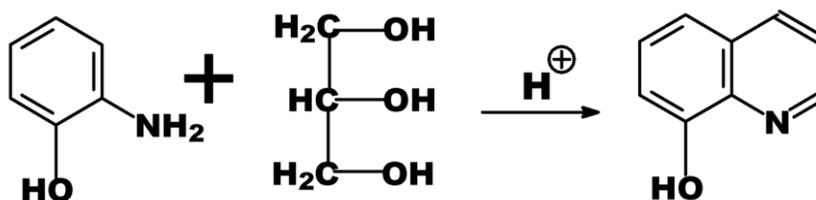
HSP-00-164



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	87 de 127

7.6- ANILLOS DE SEIS MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO UN HETEROÁTOMO.

7.6.1 8-HIDROXIQUINOLINA (8-hidroxiquinolinol)



Objetivo: Ilustrar la síntesis de quinolinas (anillo de seis miembros con un heteroátomo de nitrógeno fusionado a un anillo bencénico). Por el método de Skraup.

Guía de estudio.

- 1) Reacción de deshidratación de alcoholes.
- 2) Aldeídos. Acroleína. Estructura. Estabilidad.
- 3) Quinolinas. Estructura. Métodos de obtención.
- 4) Síntesis de quinolinas por el método de Skraup. Mecanismo de reacción.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

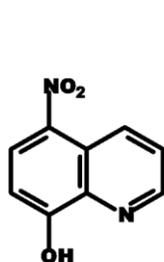
Cuestionario.

- 1) Escriba por lo menos otras dos síntesis de quinolinas.
- 2) En la síntesis de Skraup son necesarios agentes de condensación y oxidación. Escriba algunos de ellos.
- 3) ¿Cómo y por qué se genera la acroleína "in situ"?
- 4) Investigue la adición 1,4 de Michael. Escriba dos ejemplos de catálisis ácida y básica.
- 5) ¿Qué método elegiría para la purificación de su producto?
- 6) ¿En cuáles posiciones preferentemente ocurriría la sustitución electrofílica aromática en la 8-hidroxiquinolina?

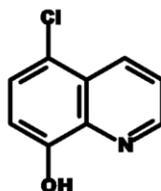


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	88 de 127

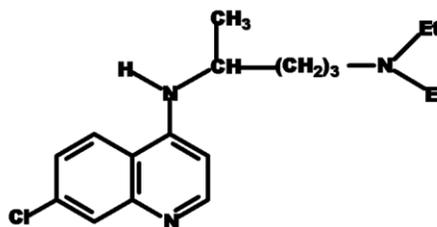
- 7) Señale las frecuencias de absorción características en el espectro de IR de las aminas, alcoholes, fenoles, anillo bencénico.
- 8) Localice en el espectro de RMN de ^1H del producto, la región en que aparecen los protones aromáticos.
- 9) Indique el método para determinar la pureza del producto.
- 10) Investigue la actividad farmacológica de los siguientes derivados de quinolina.



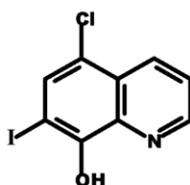
Nitroxolina



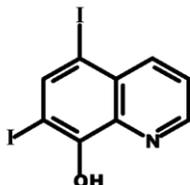
5-Cloro-8-hidroxiquinolina



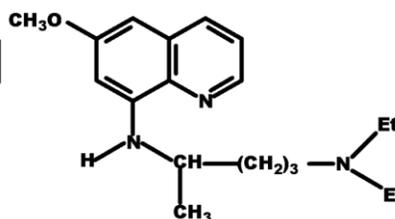
Cloroquina



**5-Cloro-7-Iodo-
8-hidroxi-quinolina**



Diyodoquin



Plasmoquin

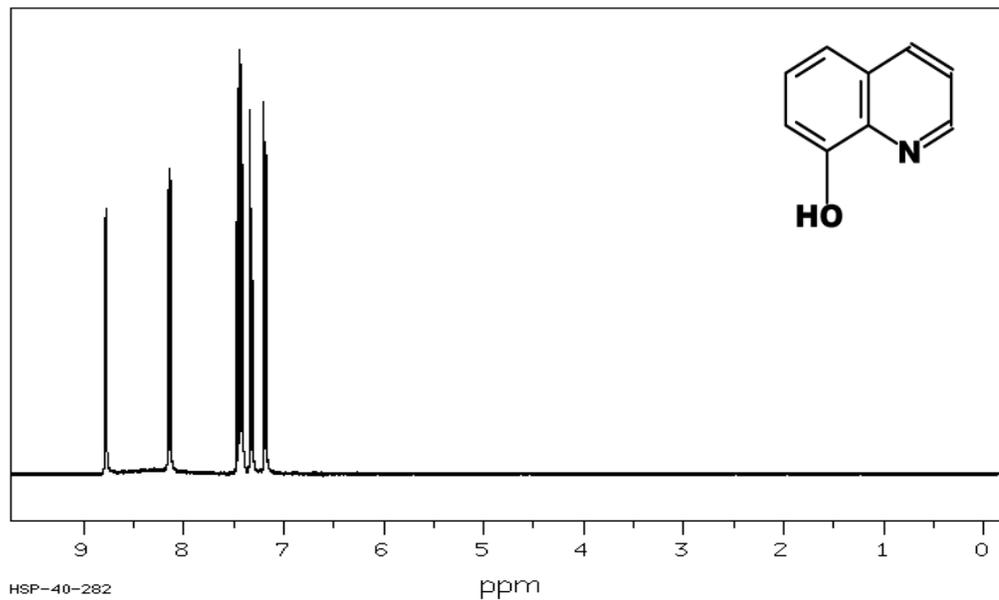
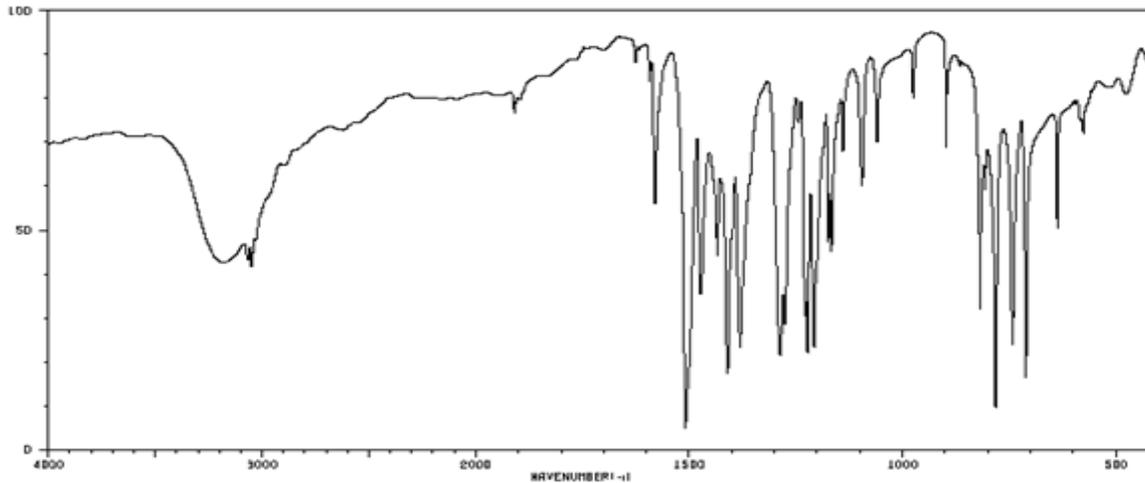
Referencias:

- 1) Vogel A. I. Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman. 1989.
- 2) Brewster RQ. Curso Práctico de Química Orgánica. Madrid. Alhambra; 1977.
- 3) Zanger M. Small Scale Syntheses: A Laboratory Textbook of Organic Chemistry. Los Angeles: McGraw-Hill. 2002.
- 4) Index Merck 13th edn. 2001: 867. Compuesto 4869.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	89 de 127

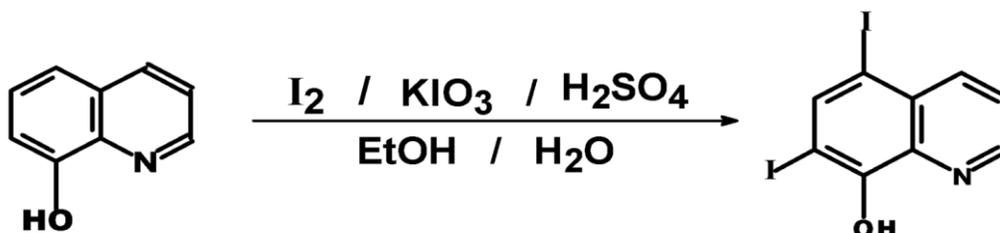
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	90 de 127

7.6.2 DIYODOQUIN (8-hidroxi-5,7-diyodoquinolina)



Objetivo: Ilustrar la reacción de sustitución electrofílica aromática en una quinolina, obteniendo un compuesto con actividad farmacológica.

Guía de estudio.

- 1) Quinolinas. Estructura. Reactividad.
- 2) Reacción de sustitución electrofílica aromática. Halogenación.
- 3) Sustitución electrofílica con grupo donador en el homociclo.
- 4) Ejemplos de fármacos con estructura de quinolina.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Investigue otro método para obtener el diyodoquin.
- 2) ¿En qué posiciones ocurre la sustitución electrofílica de la quinolina, en medio fuertemente ácido? Condiciones de benceno.
- 3) ¿Qué condiciones de reacción favorecería la halogenación en las posiciones tres ó cuatro de la quinolina?
- 4) Explique por qué no se lleva a cabo la sustitución electrofílica en el anillo de piridina.
- 5) ¿Cuál es la actividad terapéutica del diyodoquin?
- 6) ¿Bajo qué formas farmacéuticas se comercializa en el país éste principio activo?
- 7) ¿Qué diferencias sustanciales encontraría entre los espectros de IR del diyodoquin y del cloroquinol?
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	91 de 127

- 9) Cómo detectaría la señal del protón del grupo hidroxilo en el espectro de RMN de ^1H del diyodoquin.
- 10) Qué tipo de señal esperaría para el protón de la posición seis en el espectro de RMN de ^1H de diyodoquin.

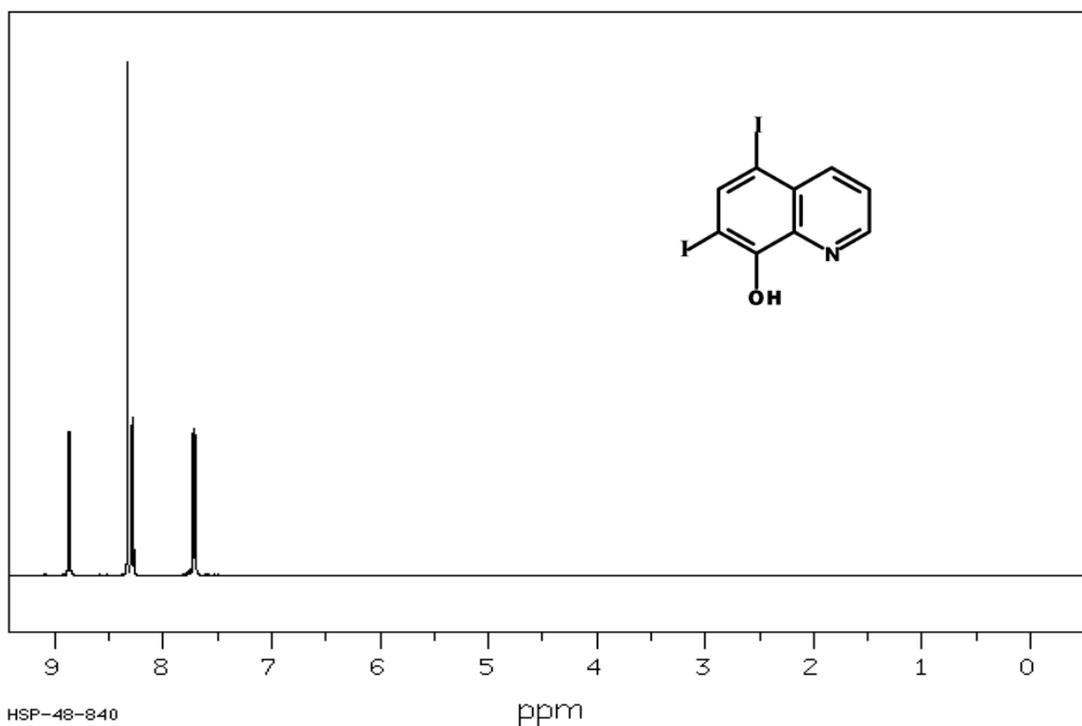
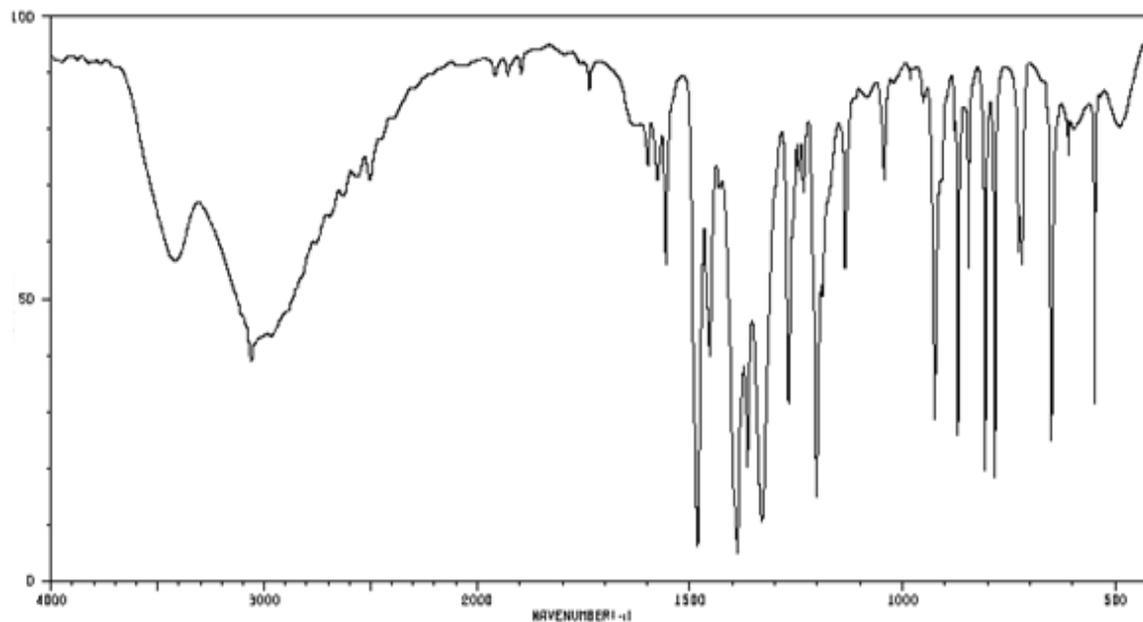
Referencias:

- 1) Papesch V.; Burtner R. R. 5,7-Diiodo-8-hydroxyquiniline. J. Am. Chem. Soc. 1936: 58; 1314.
- 2) Chem. Abstr. 1940: 34; 3745.
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 907. Compuesto 5064.
- 4) Elks J.; Ganellin C. R. The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Structures and Bibliographies. Pennsylvania. Springer. 1990.
<https://books.google.com.mx/books?id=0vXTBwAAQBAJ&pg=PA424&lpg=PA424&dq=J.+Am.+Chem.+Soc.+1936:+58;+1314.&source=bl&ots=6lUhn9VwrA&sig=dyYyH2gak0EduyJhn5HhFFkHMOM&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiaurLg1dXMAhVF5yYKHU8IBtgQ6AEISDAG#v=onepage&q=J.%20Am.%20Chem.%20Soc.%201936%3A%2058%3B%201314.&f=false>
[Consultada en mayo 2016].



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	92 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

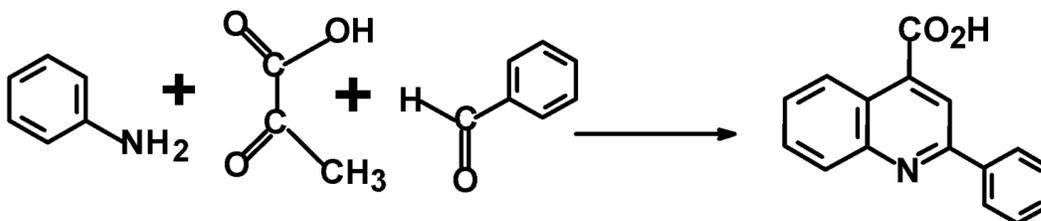


HSP-48-840



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	93 de 127

7.6.3 ATOFÁN (Ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico)



Objetivo: Obtener un fármaco derivado de la quinolina mediante la síntesis de Doebner-von Miller.

Guía de estudio.

- 1) Quinolinas. Estructura. Basicidad. Condensación aldólica.
- 2) Métodos de obtención de quinolinas.
- 3) Adición de Michael. Escriba dos ejemplos de catálisis ácida y básica.
- 4) Escriba el mecanismo de la síntesis de Doebner-von Miller para quinolinas.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

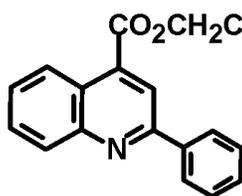
- 1) ¿Por qué se requiere que el ácido pirúvico se destile antes de utilizarse?
- 2) ¿Si tuviera un atofán no cristalino, cómo lo trataría para lograr su máxima pureza?
- 3) Proponga una ruta sintética para obtener atofán, utilizando isatina como materia prima.
- 4) ¿Qué actividades farmacológicas posee el atofán?
- 5) Investigue cuáles reacciones adversas limitan su uso como fármaco de elección.
- 6) Señale las frecuencias de absorción características en el espectro de IR para los grupos: amino, anillos aromáticos, aldehído, cetona y ácido carboxílico.
- 7) Localice en el espectro de RMN de ¹H del atofán la región de los protones aromáticos y la del protón en posición tres.
- 8) Indique el método para determinar la pureza del producto.



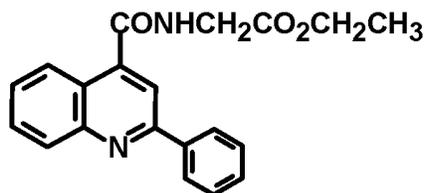
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	94 de 127

9) Investigue en la bibliografía las propiedades farmacológicas, de los siguientes derivados del atofán, los cuales son más tolerados por el organismo.

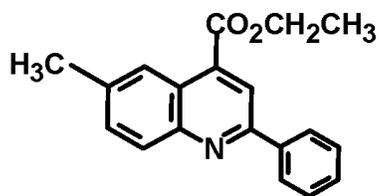
10) Proponga una ruta de síntesis para obtener el Fantán.



Atoquinol



Fantán



Novatofán

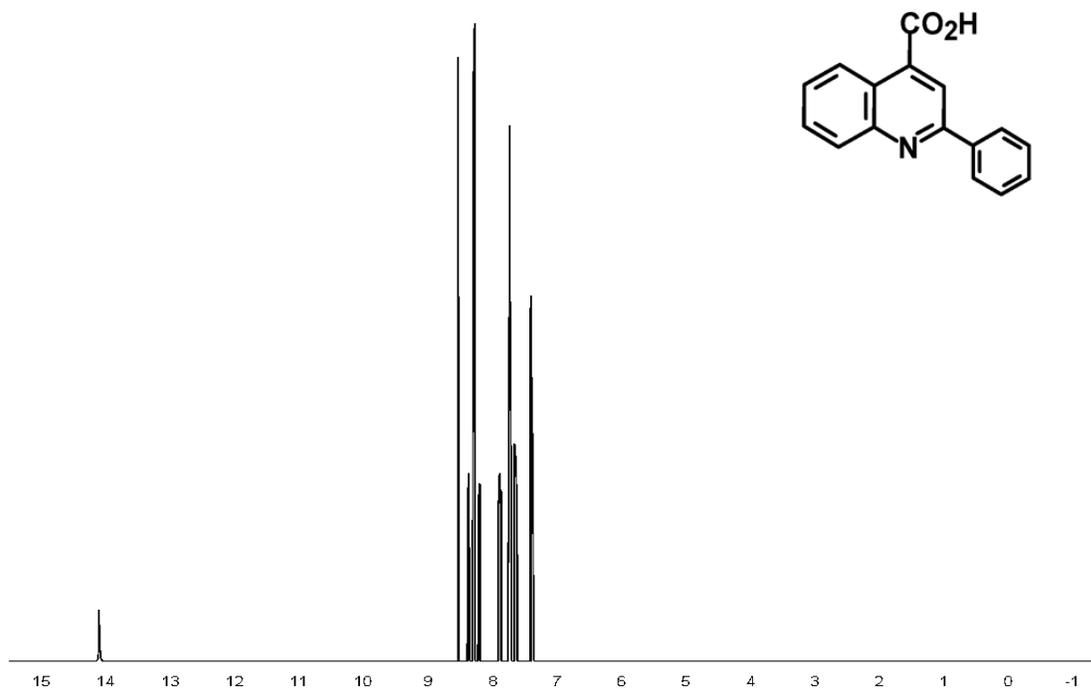
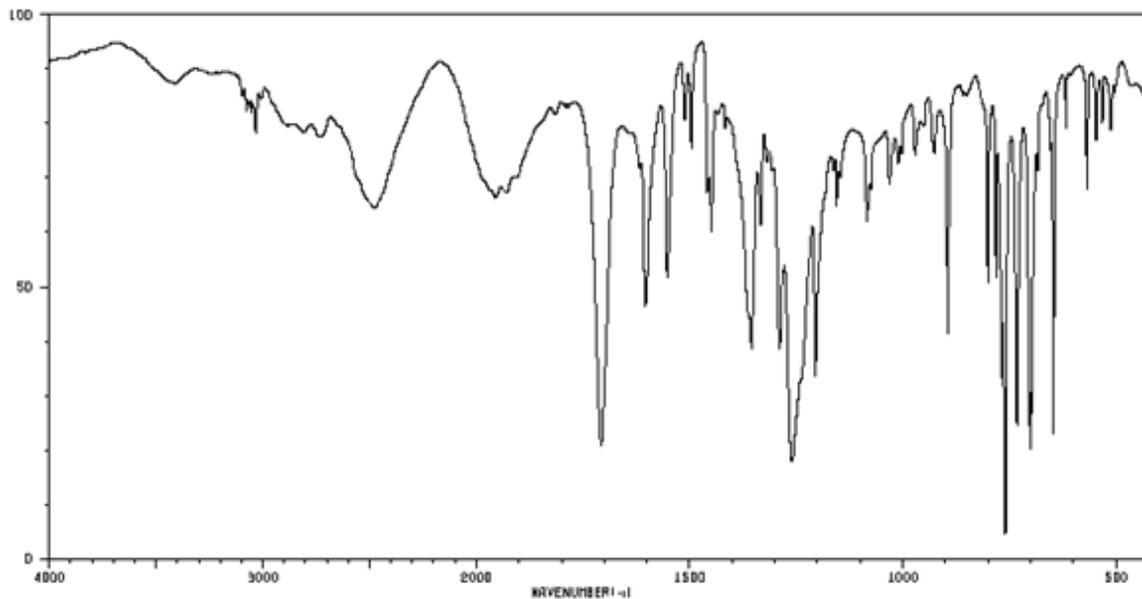
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. New York. Longman. 1989.
- 2) Giral F. Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 3) Index Merck 13th ed. 2001: 397. Compuesto 2309.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	95 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

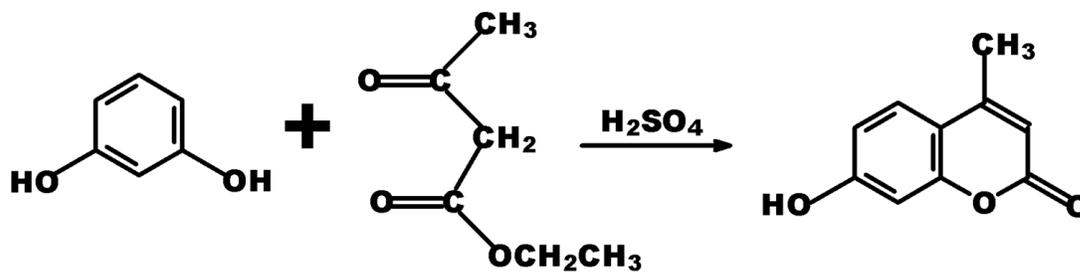




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	96 de 127

7.6.4 7-HIDROXI-4-METILCUMARINA

(7-Hidroxi-4-metil-2-benzopirona, β -metilumbeliferona, Himecromona)



Objetivo: Obtención de anillo de seis miembros con un heteroátomo de oxígeno fusionado a un anillo bencénico, mediante la síntesis de Pechmann-Duisberg.

Guía de estudio.

- 1) Lactonas. Definición. Estructura. Síntesis.
- 2) Cumarinas. Estructura. Reactividad.
- 3) Métodos de obtención de cumarinas (benzo-2-pironas)
- 4) Síntesis de cumarinas de Pechmann-Duisberg. Escriba el mecanismo de reacción. Qué es una trans-esterificación.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) Investigue tres fuentes naturales de las cumarinas.
- 2) ¿Cuál es el ácido del que se puede preparar la cumarina (lactona interna)?
- 3) ¿Qué productos obtendría al tratar una cumarina con álcali?
- 4) En relación al mecanismo de la reacción de Pechmann-Duisberg: a) ¿qué producto intermedio propondría?, ¿cuál sería el efecto producido por los grupos activantes presentes en el fenol?
- 5) ¿Cuáles agentes condensantes pueden utilizarse en esta reacción?
- 6) Indique cuál es la actividad farmacológica de la himecromona.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	97 de 127

- 7) Señale a qué frecuencia ($\nu = \text{cm}^{-1}$) aparecen las absorciones características en el espectro de IR, correspondientes a los grupos funcionales: carbonilo (éster cíclico), hidroxilo (fenol).
- 8) Localice en el espectro de RMN de ^1H las regiones donde aparecen: los protones aromáticos, los protones del grupo metilo, el protón en posición tres.
- 9) Investigue cómo se realiza la identificación del protón en un alcohol o fenol en RMN ^1H .
- 10) Indique el método para determinar la pureza del producto.

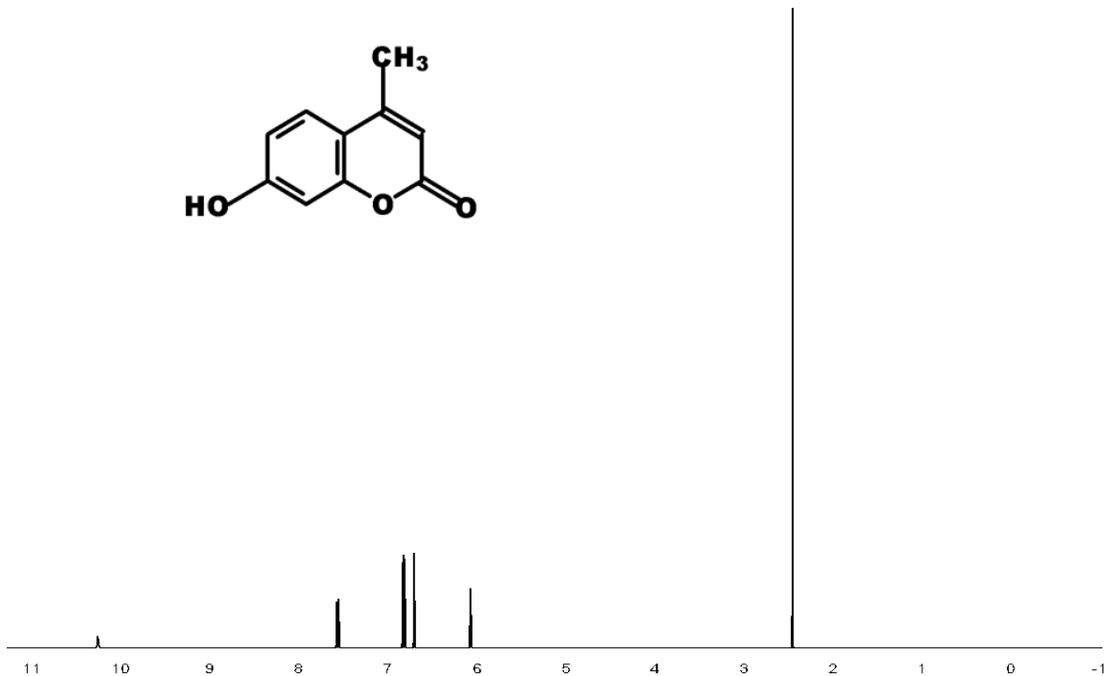
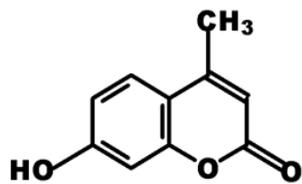
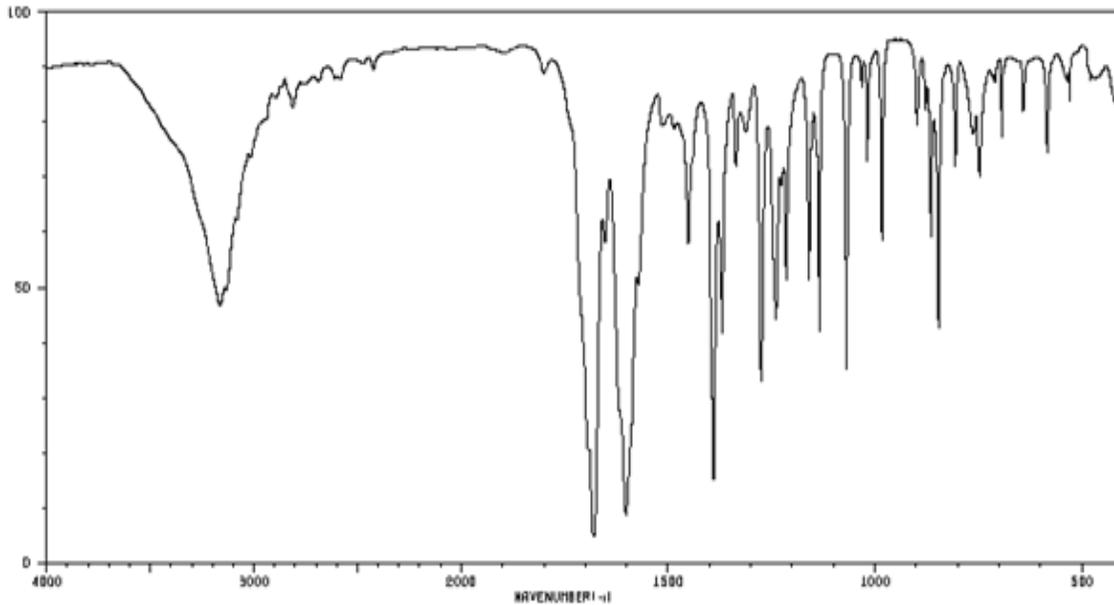
Referencias:

- 1) Vogel, Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn. New York. Longman; 1989.
- 2) Fitton AO. Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. Michigan: Academic Press. 1968.
- 3) Giral F. Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 4) Russell A. and Frye JR. Organic Synthesis Coll. Vol. 3. 1955: 281. Organic Synthesis Vol. 21. 1941: 22.
- 5) Acheson MR. An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. 3rd edn. Michigan. Wiley. 1976.
- 6) Index Merck 13th edn. 2001: 870. Compuesto 4880.
- 7) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/pechmann-condensation.shtml> [consultada en mayo 2016].



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	98 de 127

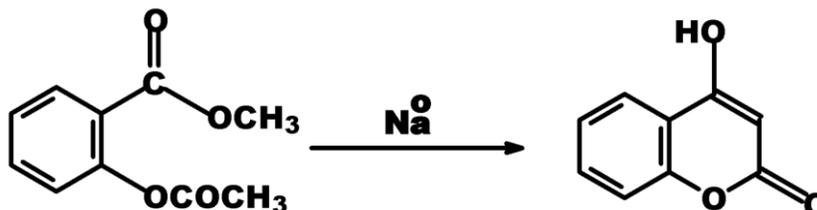
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	99 de 127

7.6.5 4-HIDROXICUMARINA



Objetivo: Preparar la 4-hidroxicumarina, mediante una reacción de condensación intramolecular.

Guía de estudio.

- 1) Ésteres. Estructura. Reactividad.
- 2) Cumarinas. Estructura. Métodos de obtención.
- 3) Carbaniones. Formación de enolatos.
- 4) Condensación de Claisen. Catalizadores empleados. Mecanismo.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

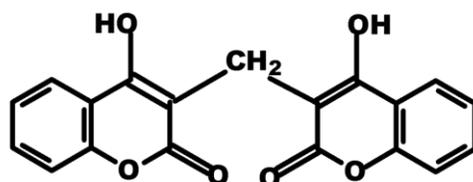
Cuestionario.

- 1) Investigue otras dos rutas sintéticas para obtener 4-hidroxicumarina.
- 2) ¿A qué se atribuye el bajo rendimiento de la reacción?
- 3) ¿Cómo aislaría e identificaría los productos secundarios obtenidos en ésta reacción?
- 4) ¿Qué compuesto forma la 4-hidroxicumarina en el medio básico de la reacción?
- 5) ¿Qué actividad farmacológica se les atribuye a los derivados de la 4-hidroxicumarina?
- 6) Detecte y escriba la frecuencia de absorción característica en el espectro de IR para los grupos: éster, lactona e hidroxilo.
- 7) ¿Qué diferencias encuentra al comparar los espectros de RMN de ^1H de la 7-hidroxi-4-metilcumarina y de la 4-hidroxicumarina?
- 8) Investigue el método para determinar la pureza del producto.

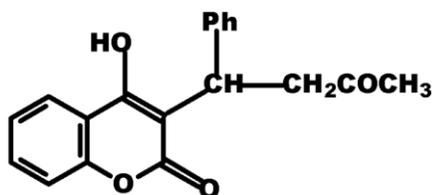


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	100 de 127

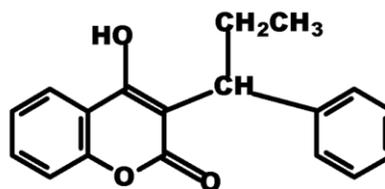
- 9) Los siguientes compuestos derivan de la 4-hidroxicumarina. Investigue una ruta sintética para obtenerlos.
10) Investigue también su actividad farmacológica.



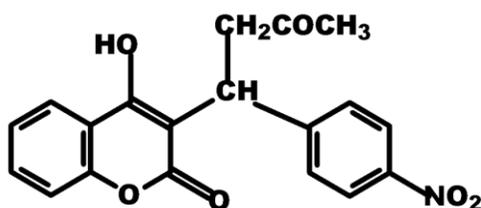
Dicumarol



Warfarina



Fenprocoumona



Acenocumarol

Referencias:

- 1) Domínguez XA.; Química Orgánica Experimental. México. Limusa. 1982.
- 2) Mayo, DW., Pike, RM., Butcher, S. S. Microscale Organic Laboratory 5th ed. New York: John Wiley and Sons. 2008.
- 3) Stahmann MA.; Wolff I.; Link KP. Studies on 4-Hydroxycoumarins. The Synthesis of 4-Hydroxycoumarins. *J. Am. Chem. Soc.* 1943: 65; 2285.



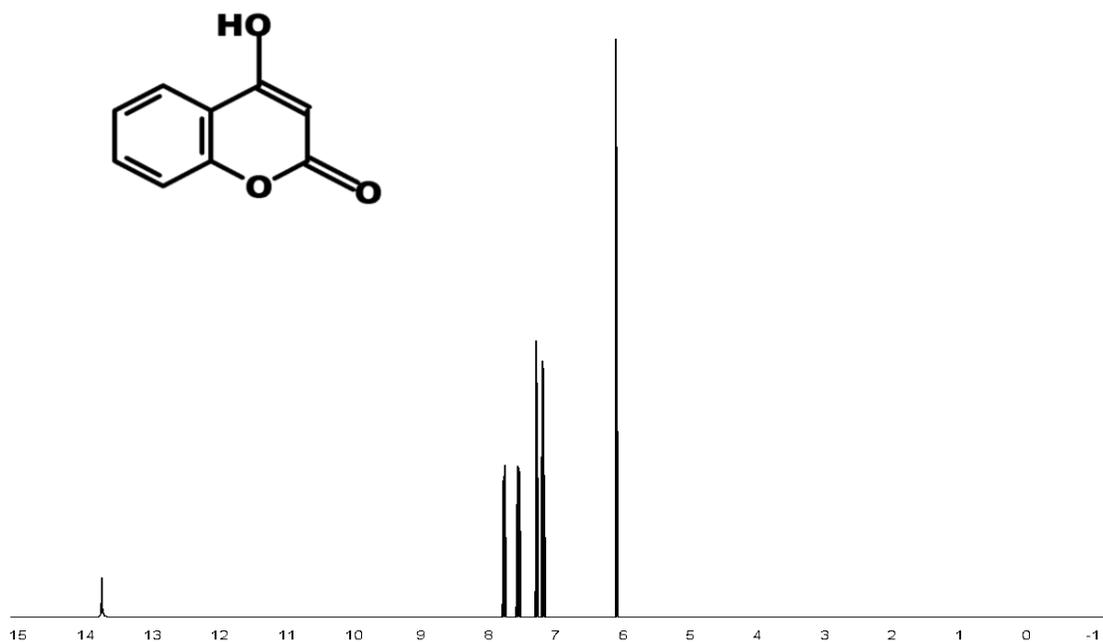
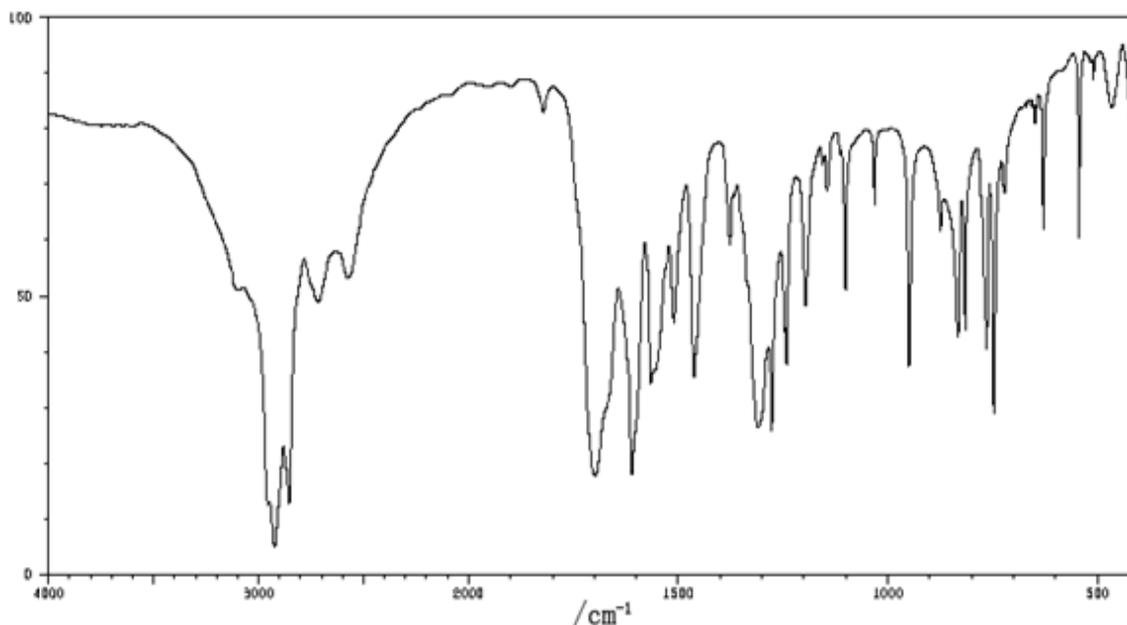
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	101 de 127

- 4) https://es.wikipedia.org/wiki/Condensaci%C3%B3n_de_Claisen [consultado en mayo 2016].
- 5) Donald CD.; Qun L. Dimitry VA. Synthesis of Coumarins, 4-Hydroxycoumarins, and 4-Hydroxyquinolinones by Tellurium-Triggered Cyclizations. *J. Org. Chem.* 2005: *70* (12); 4682-4686.
- 6) Manolov L.; Maichle C M. Danchev N. Synthesis, structure, toxicological and pharmacological investigations of 4-hydroxycoumarin derivatives. *European J. Med. Chem.* 2006: *41*(7); 882–890.
- 7) Synthesis of Coumarins. <http://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/coumarins.shtm> [consultado en mayo 2016].
- 8) De, SK. Gibbs RA. An Efficient and Practical Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins. *Synthesis.* 2005: 1231-1233.
- 9) Potdar MK. Mohile SS. Salunkhe MM. Coumarin syntheses via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid. *Tetrahedron Lett.* 2001: *42*; 9285-9287.
- 10) <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/pechmann-condensation.shtm>. [consultada en mayo 2016].



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	102 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

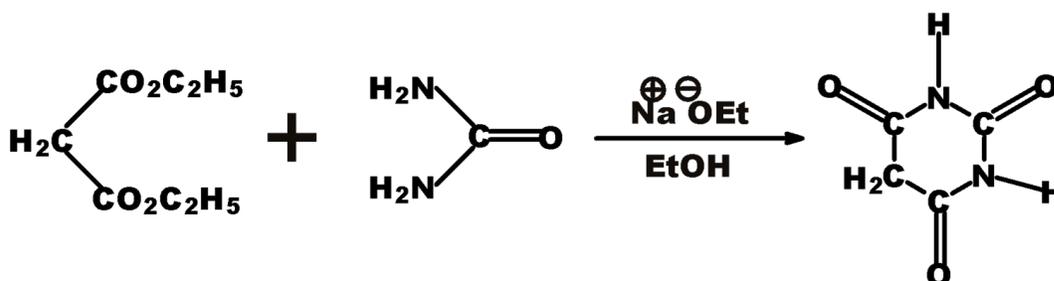




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	103 de 127

7.7- ANILLOS DE SEIS MIEMBROS CONTENIENDO DOS HETEROATOMOS.

7.7.1 ÁCIDO BARBITÚRICO (2,4,6-trioxohexahidropirimidina)



Objetivo: Obtener el ácido barbitúrico.

Guía de estudio.

- 1) Diazinas. Pirimidinas. Estructura.
- 2) Métodos de obtención de pirimidinas.
- 3) Barbitúricos. Propiedades farmacológicas. Importancia farmacéutica.
- 4) Sustitución nucleofílica del grupo acilo. Formación de amidas.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

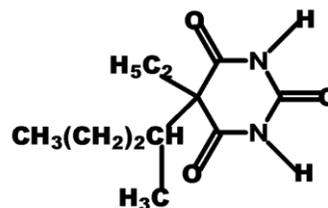
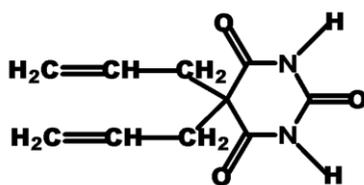
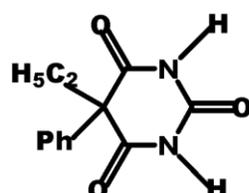
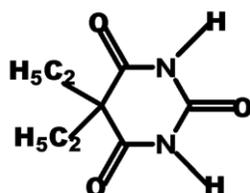
Cuestionario.

- 1) ¿Qué tratamiento se realiza para que el etanol sea de grado absoluto?
- 2) Enuncie las precauciones en el manejo del sodio, altamente reactivo.
- 3) ¿Por qué es necesario que la reacción se lleve a cabo en condiciones anhidras? y ¿Cuál es la base que cataliza la reacción propuesta?
- 4) La constante de acidez del ácido barbitúrico ($k_a = 1 \times 10^{-4}$) es mayor que la del ácido acético ($k_a = 1.8 \times 10^{-5}$). Explique esta propiedad.
- 5) ¿Por qué el ácido barbitúrico es soluble en medio alcalino acuoso?
- 6) ¿Qué actividad farmacológica presenta el ácido barbitúrico?
- 7) Indique en el espectro de IR las frecuencias de absorción características para los grupos carbonilo y amina.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	104 de 127

- 8) Localice en el espectro de RMN de ^1H la región dónde aparecen los protones del metileno en posición cinco.
- 9) ¿Cuál método sugiere para determinar la pureza del producto?
- 10) Los barbitúricos constituyen uno de los grupos más ampliamente usados como fármacos hipnóticos-sedantes. Proponga una ruta sintética para obtener los siguientes:



Referencias:

- 1) Vogel AI. Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. New York. Longman. 1989.
- 2) Giral F. Rojahn C. Productos Químicos y Farmacéuticos. México. Atlante. 1956.
- 3) Fitton AO. Smalley RK. Practical Heterocyclic Chemistry. London-New York. Academic Press. 1968.



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



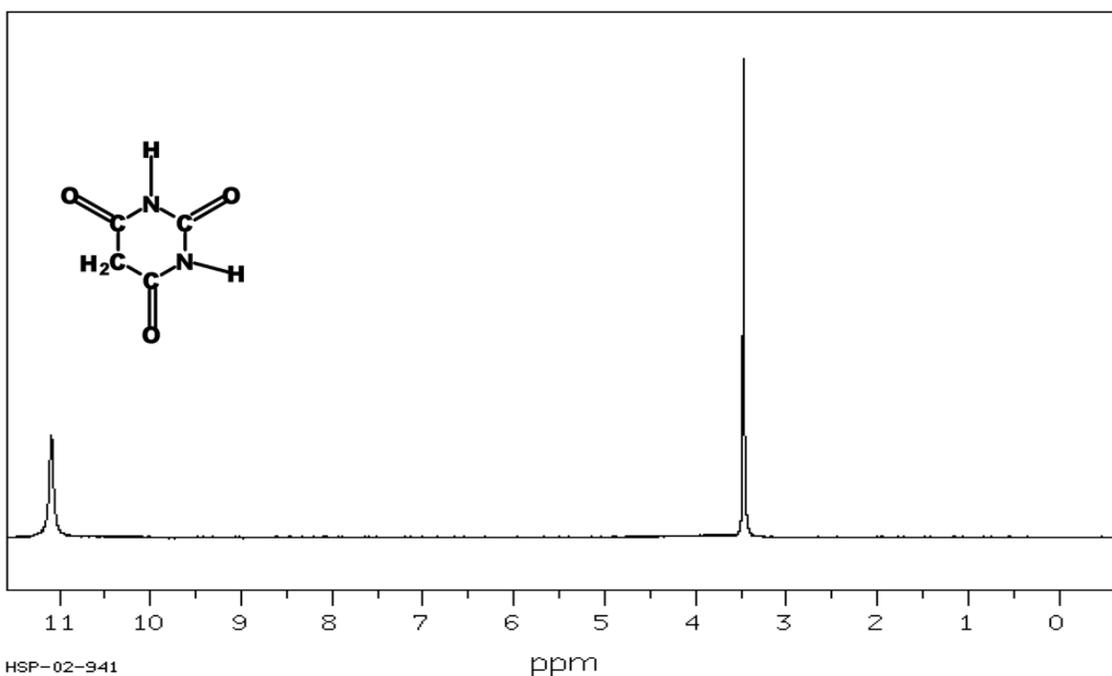
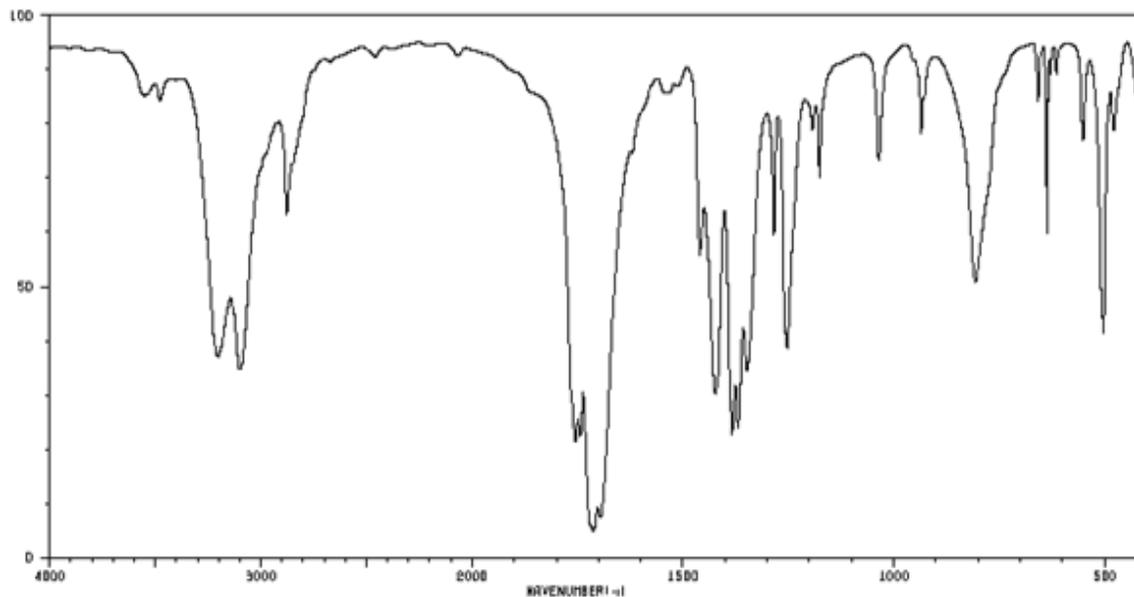
Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	105 de 127

- 4) Cremlyn RJ. Still R. H. Named and Miscellaneous Reactions in Practical Organic Chemistry. London. Heinemann Educational Books LTD. 1967.
- 5) Dickey JB., Gray AR. Organic Synthesis Coll. Vol. 2. 1943: 60; Organic Synthesis Vol. 18. 1938: 8. New York, John Wiley and Sons.
- 6) Eaton D. Laboratory Investigations in Organic Chemistry. New York: McGraw Hill; 1989.
- 7) Zanger M. Small Scale Syntheses: A Laboratory Textbook of Organic Chemistry. Los Angeles: McGraw-Hill. 2002.
- 8) Williamson K. Macroscale and Microscale Organic Experiments. 6th edn. California: Cengage Learning. 2010.
- 9) Index Merck 13th edn. 2001: 168. Compuesto 966.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	106 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	107 de 127

7.8- ANILLOS DE SEIS MIEMBROS BENZOFUSIONADOS, CONTENIENDO DOS HETEROÁTOMOS.

7.8.1 2,3-DIFENILQUINOXALINA



Objetivo: Obtener un derivado de la benzopirazina.

Guía de estudio.

- 1) Benzopirazinas o Quinoxalinas. Estructura. Métodos de obtención.
- 2) Propiedades de las aminas aromáticas. 1,2-dicetonas. Reactividad.
- 3) Mecanismo de la reacción de condensación entre los grupos carbonilo y amino.
- 4) Investigue y escriba ejemplos de quinoxalinas con su actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Se considera aromática la benzopirazina?
- 2) Investigue como se puede sintetizar el bencilo (Manual S. F. M. P. I).
- 3) Explique por qué las quinoxalinas son débilmente básicas.
- 4) Describa el mecanismo y utilidad de esta reacción.
- 5) Sugiera cuál es la causa de que el rendimiento sea del 50%.
- 6) ¿Cómo puede monitorear el curso de la reacción?
- 7) ¿Cuáles son los criterios considerados para determinar la identidad y pureza del producto?
- 8) Detecte y escriba las frecuencias de absorción características en el espectro de IR de los reactivos para los grupos amino y cetona.



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	108 de 127

- 9) Localice la región en que aparecen los protones aromáticos del producto en su espectro de RMN de ^1H .
- 10) Investigue otros métodos de síntesis para obtener dicetonas-1,2.

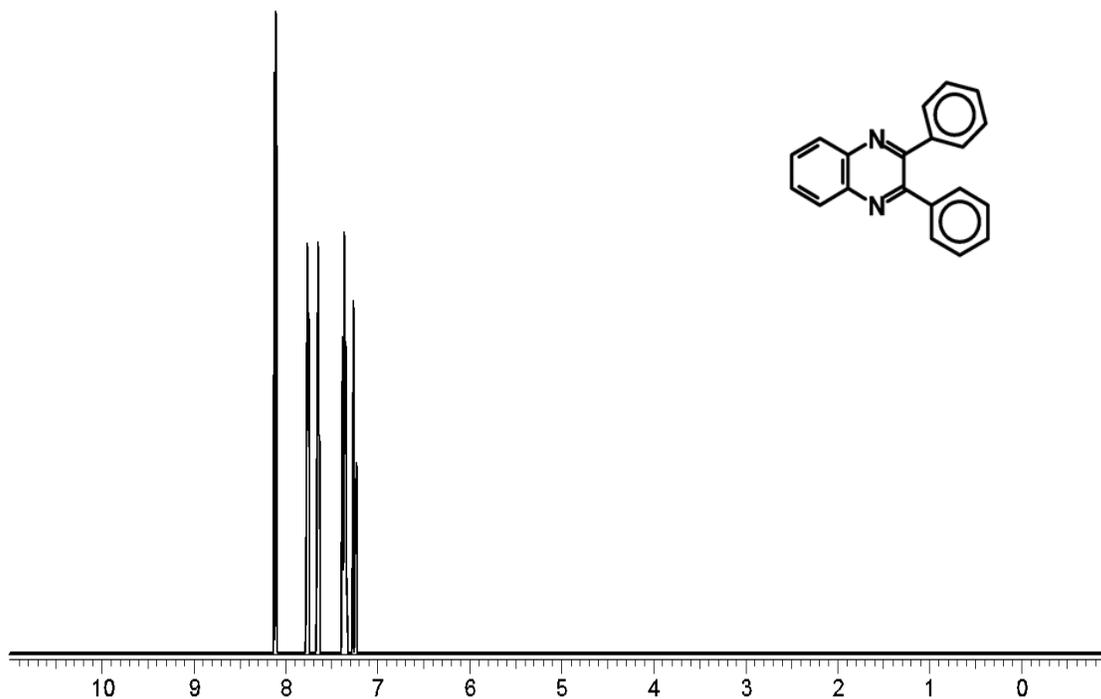
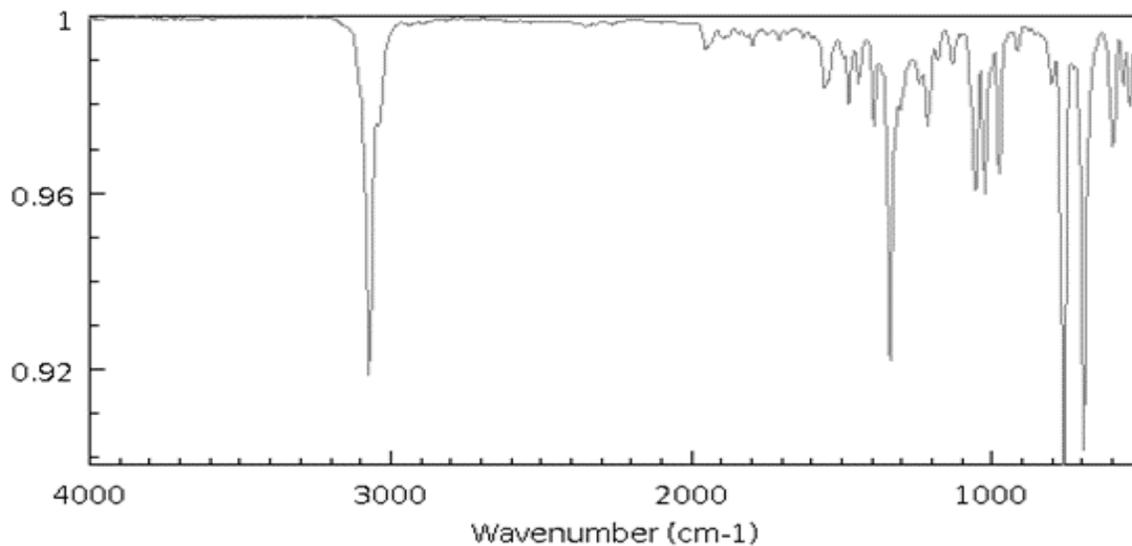
Referencias:

- 1) Vogel AI. Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edn New York. Longman. 1989.
- 2) Paquette LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México. Limusa. 1987.
- 3) <http://books.google.cl/books?id=-tPJDRbJgR8C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false> 38 [consultada en mayo 2016].
- 4) <https://es.scribd.com/doc/124511522/Proyecto-Sintesis-de-2-3-difenilquinoxalina> [consultada en mayo 2016].
- 5) <https://es.scribd.com/doc/20728520/Practica-5-Sintesis-Del-Bencilo> [consultada en mayo 2016].
- 6) <https://es.scribd.com/doc/84604185/Laboratorio-de-sintesis-organica> [consultada en mayo 2016].
- 7) http://orgsyn.org/orgsyn/default.asp?formgroup=basenpe_form_group&dataaction=db&dbname=orgsyn [consultada en mayo 2016].



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	109 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

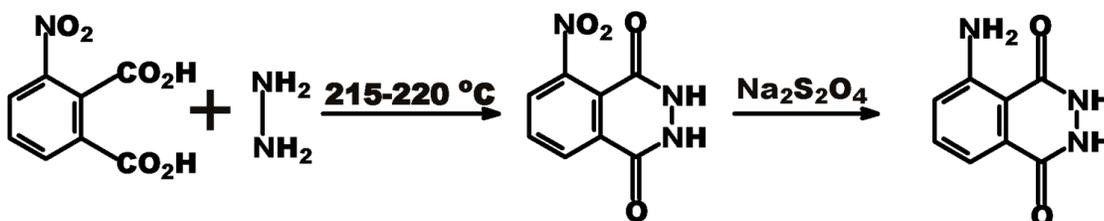




Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	110 de 127

7.8.2 LUMINOL

(5-Amino-1,4-Ftalazindiona, 5-Amino-2,3-dihidro-1,4-Ftalazindiona)



Objetivo: Obtención de una sustancia quimio-luminiscente perteneciente al grupo de las ftalacinas (anillo de seis miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en posición 2,3 fusionado a un anillo bencénico).

Guía de estudio.

- 1) Diazinas. Ftalacinas. Estructura. Métodos de obtención.
- 2) Hidrazinas. Propiedades. Precauciones.
- 3) Reactivos para la reducción de grupos nitro (-NO₂).
- 4) Fundamento de la quimioluminiscencia.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

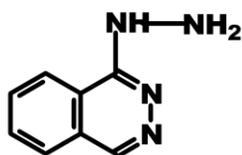
Cuestionario.

- 1) Escriba tres síntesis importantes para obtener ftalazinas.
- 2) Investigue y escriba tres métodos de reducción de grupos nitro.
- 3) Justifique la necesidad de manejar con mucho cuidado el reactivo hidrazina.
- 4) Si compara quinolina y ftalacina, ¿cuál tendría el carácter básico más débil y por qué?
- 5) ¿Qué tipo de compuesto obtendría al tratar una diazina con permanganato de potasio?
- 6) Explique el fenómeno de la quimioluminiscencia.
- 7) Investigue las estructuras de las siguientes sustancias fluorescentes y los colores que exhiben: **a)** 9-aminoacridina, **b)** fluoresceína, **c)** eosina, **d)** rodamina B.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	111 de 127

- 8) Detecte y escriba las frecuencias de absorción características en el espectro de IR para los grupos nitro, amino, carbonilo y carboxilo.
- 9) El siguiente compuesto (hidralacina) pertenece al grupo de las ftalacinas. ¿Investigue cuál es su actividad farmacológica?
- 10) Sugiera una ruta de síntesis para obtenerlo.



Hidralacina

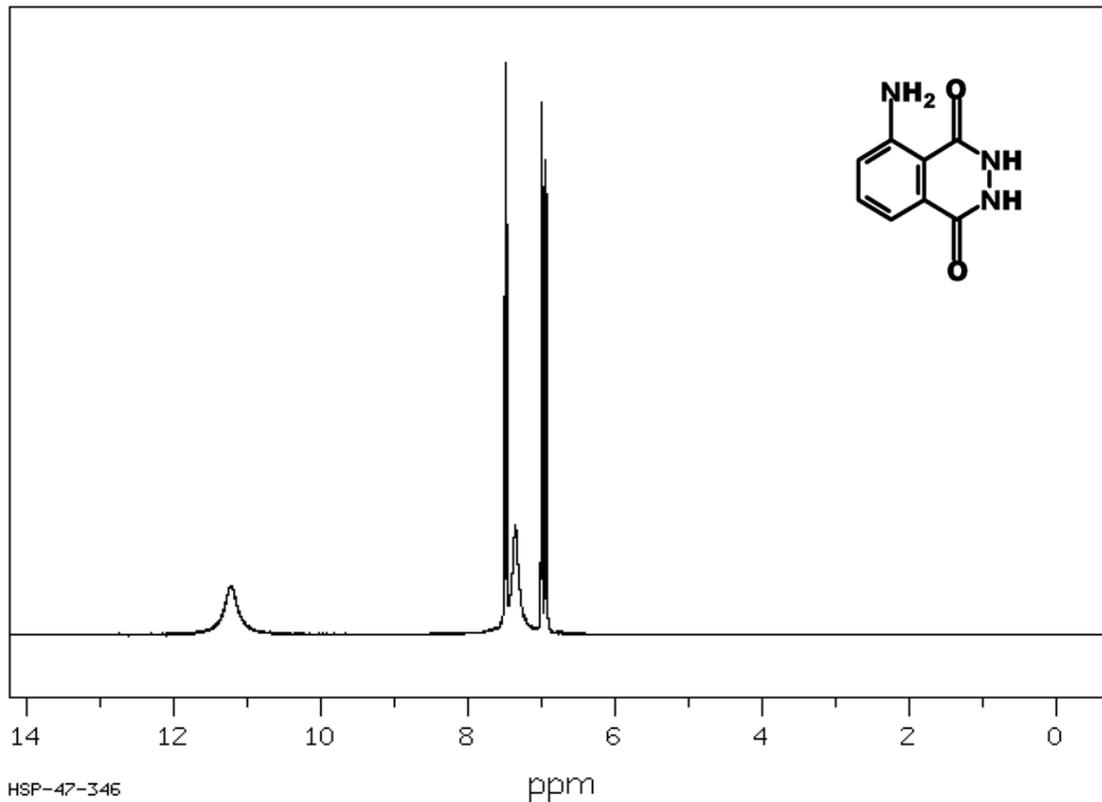
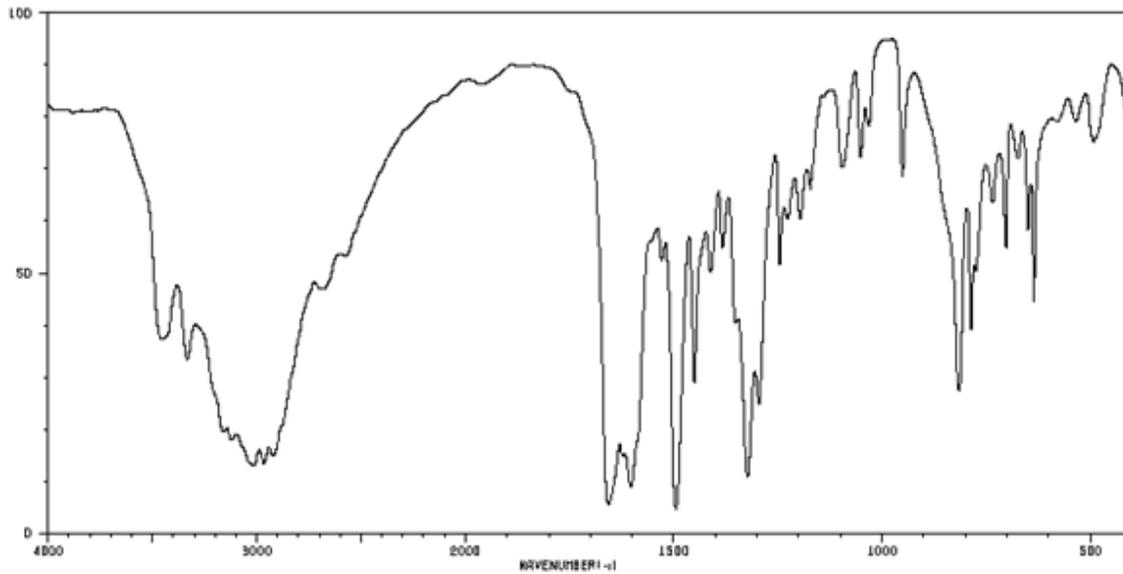
Referencias:

- 1) Paquette LA. Fundamentos de Química Heterocíclica. México. Limusa. 1987.
- 2) Pavia, DL. Lampman G. M., Kriz G. S. Randall G. E. A Microscale Approach to Organic Laboratory Techniques. 5th edn. Washington. Brooks/Cole Cengage-Learning. 2012. **ISBN-13:** 978-1133106524.
- 3) Landgrebe JA. Theory and Practice in the Organic Laboratory with Microscale and Standard Scale Experiments. 5th edn. Kansas. Brooks/Cole Cengage-Learning. 2004. **ISBN-13:** 978-0534496272.
- 4) Ault A. Techniques and Experiments for Organic Chemist. 6th edn. Iowa. University Science Books. 1998. **ISBN-13:** 978-0935702767.
- 5) Index Merck 13th edn. 2001: 1004. Compuesto 5622.
- 6) Williamson K. Macroscale and Microscale Organic Experiments. 6th edn. California: Cengage Learning; 2010.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	112 de 127

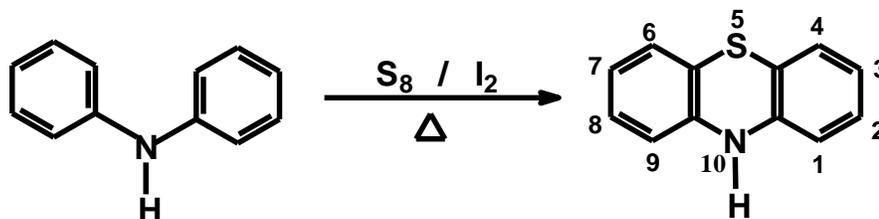
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	113 de 127

7.8.3 FENOTIAZINA (Tiodifenilamina, dibenzotiazina)



Objetivo: Preparar un compuesto formado por tres anillos que contienen dos heteroátomos (S, N), en posiciones cinco y diez.

Guía de estudio.

- 1) Fenotiazinas. Estructura. Propiedades.
- 2) Aminas aromáticas. Propiedades.
- 3) Tipos de azufre y propiedades. Compuestos y derivados.
- 4) Investigue y escriba ejemplos de derivados de la fenotiazina con actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

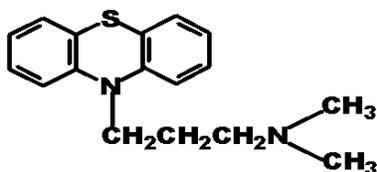
Cuestionario

- 1) De acuerdo al mecanismo de reacción se prevé el desprendimiento de un gas muy tóxico. a) identifíquelo, b) diseñe su experimento con las condiciones ideales de seguridad.
- 2) ¿Qué método preferiría para purificar a la fenotiazina y por qué?
- 3) ¿Qué tipo de azufre (alótropo) se utiliza en la preparación de la fenotiazina?
- 4) ¿Qué utilidad presenta la fenotiazina en la agricultura?
- 5) ¿Cuál es la actividad farmacológica de la fenotiazina?
- 6) Indique las frecuencias de absorción características para la interacción C-S y para el grupo amino en el espectro de IR de la fenotiazina.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	114 de 127

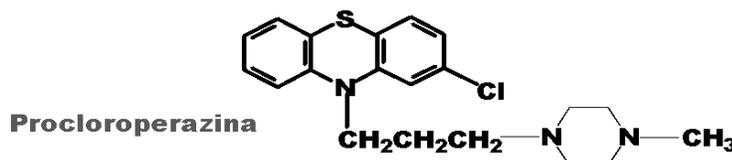
- 7) ¿Qué diferencias encontraría en los espectros de RMN de ^1H de la difenilamina y la fenotiazina con respecto a los protones aromáticos?
- 8) Investigue un método para determinar la pureza de la fenotiazina.
- 9) Existen numerosos derivados de la fenotiazina los mostrados en la figura son algunos de ellos. Investigue su acción farmacológica.
- 10) Proponga una síntesis para obtener la cloropromacina.



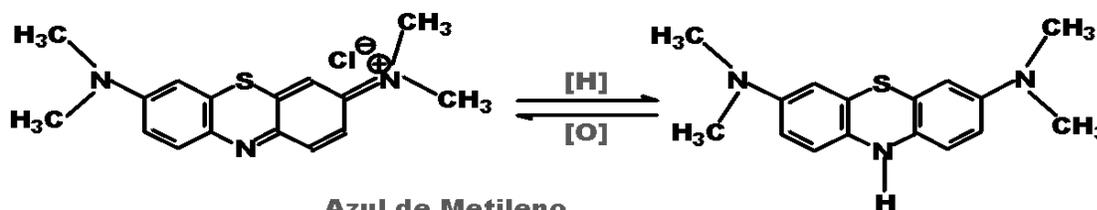
Promacina



Cloropromacina



Procloroperazina



Azul de Metileno

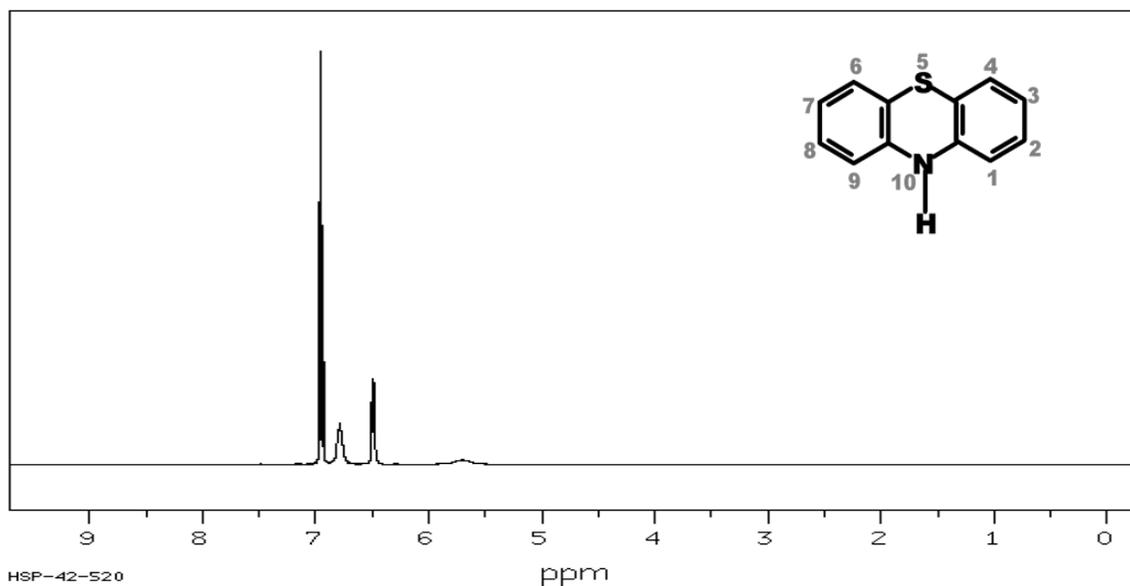
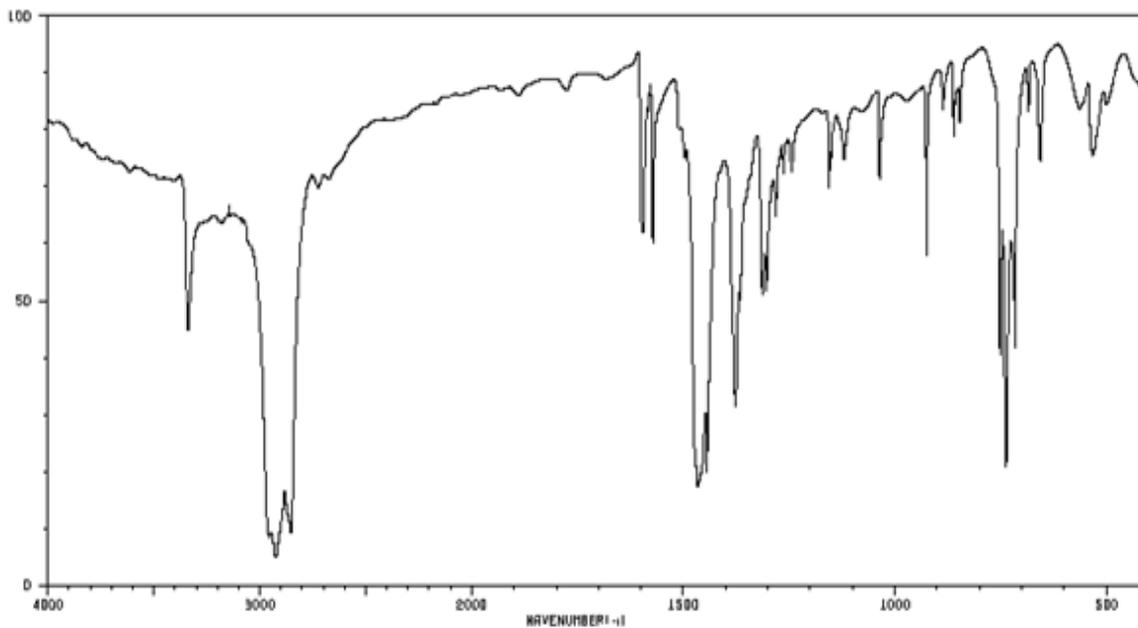
Referencias:

- 1) Fieser LF. Reagents for Organic Synthesis. Wiley Interscience; 1984.
- 2) Fitton AO. Smally RK. Practical Heterocyclic Chemistry. London-New York. Academic Press. 1968.
- 3) Index Merck 13th edn. 2001: 1302. Compuesto 7335.
- 4) Paquette LA., Crich D., Fuchs PL., Molander GA. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 14 set vol. 2nd. edn. New Jersey: Wiley; 2009.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	115 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:



HSP-42-520

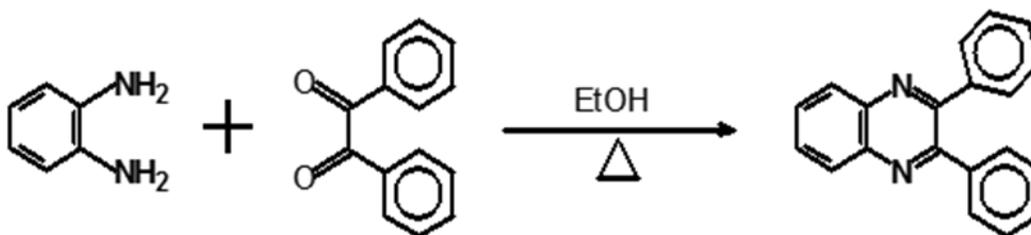


Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	116 de 127

En virtud de la química verde, se proponen proyectos más amigables con el medio ambiente, además de optimizar el uso de reactivos y obtener mejores rendimientos con un menor tiempo de reacción (minutos), dichos proyectos serán asistidos por equipos de microondas, **los cuales podrán encontrar en este manual de la página 118 en adelante**. En esta sección los asesores podrán explotar su creatividad, ya que hay una gran gama de proyectos y podrán elegir los que deseen. Se sugiere que durante el curso de laboratorio realicen cinco proyectos en forma tradicional y cinco asistidos por equipo de microondas.

7.9 PROYECTOS QUE SE PUEDEN REALIZAR EN MICROONDAS

7.9.1 2,3-DIFENIL-QUINOXALINA



Objetivo: Obtener un derivado de benzopirazina (anillo de seis miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en posición 1,4 fusionado a un anillo bencénico).

Guía de estudio.

- 1) Benzopirazinas o Quinoxalinas. Estructura. Métodos de obtención.
- 2) Propiedades de las aminas aromáticas. Di cetonas 1,2. Reactividad.
- 3) Mecanismo de la reacción de condensación entre los grupos carbonilo y amino.
- 4) Investigue y escriba ejemplos de quinoxalinas con su actividad farmacológica.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	117 de 127

Cuestionario.

- 1) ¿Se considera aromática la benzopirazina?
- 2) Revise la síntesis del bencilo (Manual S. F. M. P. I).
- 3) Explique por qué las quinoxalinas son débilmente básicas.
- 4) Describa el mecanismo y utilidad de esta reacción.
- 5) Sugiera cuál es la causa de que el rendimiento sea del 50%.
- 6) ¿Cómo puede monitorear el curso de la reacción?
- 7) ¿Cuáles son los criterios considerados para determinar la identidad y pureza del producto?
- 8) Detecte y escriba las frecuencias de absorción características en el espectro de IR de los reactivos para los grupos amino y cetona.
- 9) Localice la región en que aparecen los protones aromáticos del producto en su espectro de RMN de ^1H .

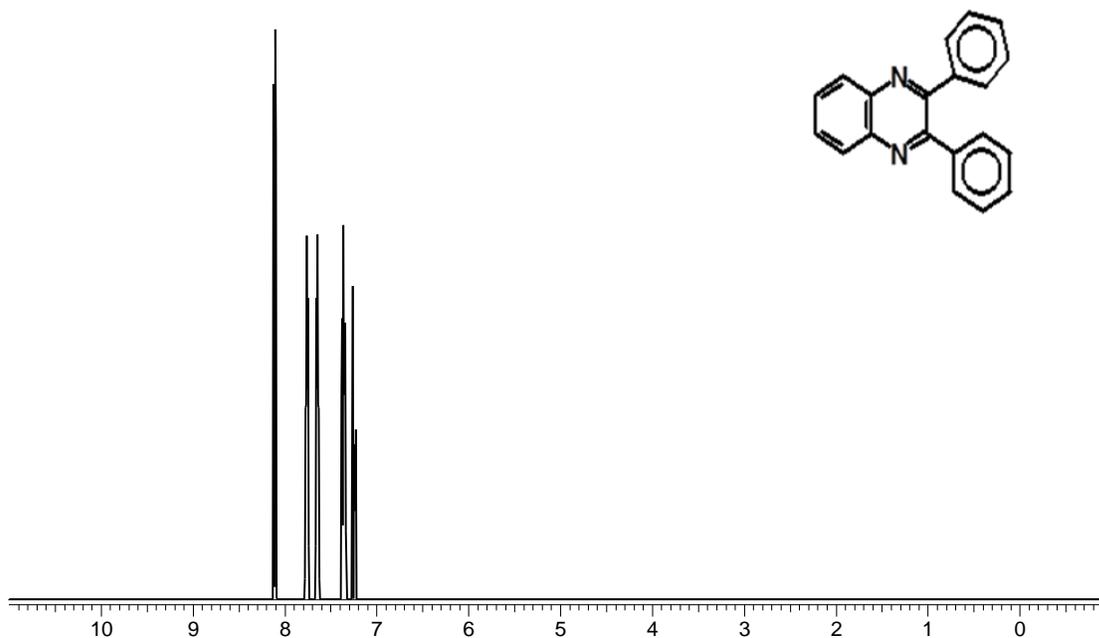
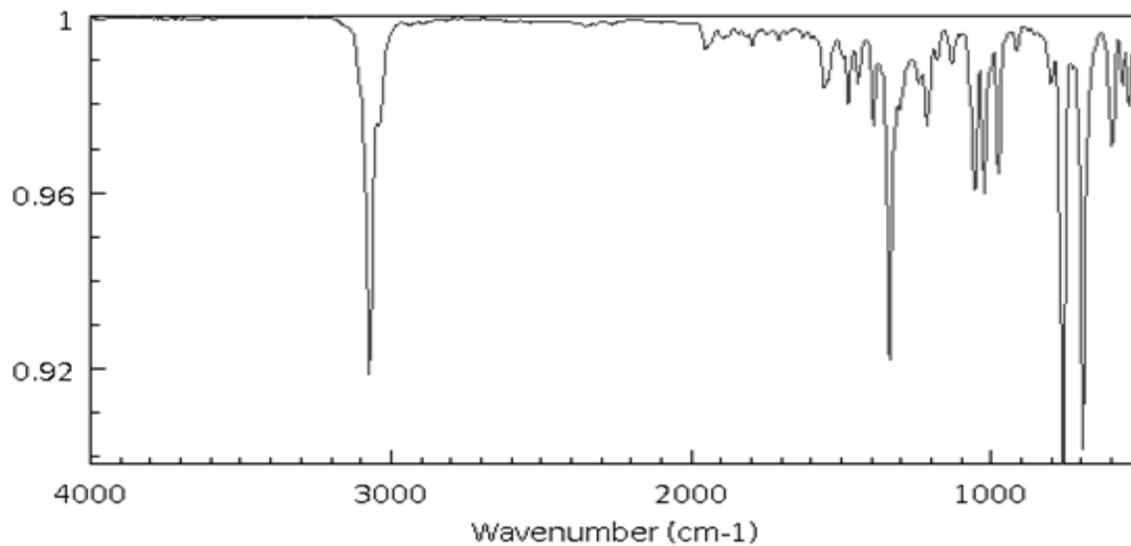
Referencias:

- 1) Islami MR and Hassani Z. One-pot and Efficient Protocol for Synthesis of Quinoxaline Derivatives ARKIVOC 2008 (xv) 280-287.
- 2) Pawar RP. *et. al.* An Efficient Protocol for the Synthesis of Quinoxaline Derivatives at Room Temperature Using Molecular Iodine as the Catalyst, Tetrahedron Lett. 2005: 46; 7183.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	118 de 127

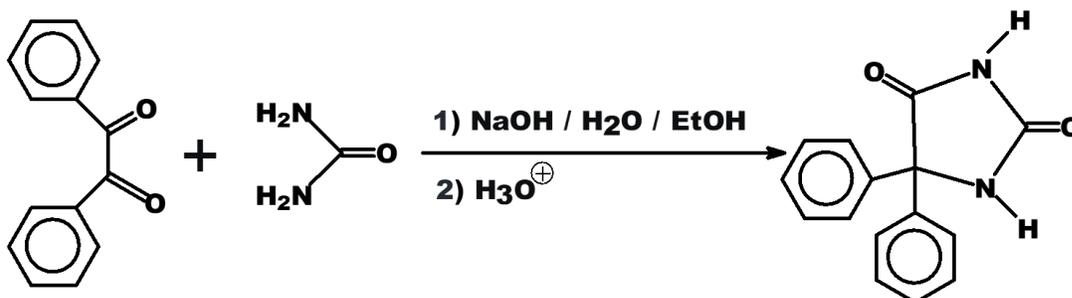
Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:





Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	119 de 127

7.9.2 DILANTIN



Objetivo: Obtención de un anillo de cinco miembros con dos heteroátomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3.

Guía de Estudio.

- 1) Azoles 1,3. Tipos de compuestos. Ejemplos
- 2) Imidazoles. Basicidad y propiedades
- 3) Hidantoínas. Métodos de obtención
- 4) Condensación Benzoínica. Bencilo. Métodos de obtención.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.

Cuestionario.

- 1) ¿Cuál es el producto secundario de la reacción entre bencilo y urea, en qué momento se forma y cómo los separa?
- 2) ¿Se efectuaría la misma reacción sin utilizar el hidróxido de sodio? Explique.
- 3) ¿Por qué se acidula al finalizar la reacción?
- 4) ¿A qué grupo de heterociclos se asemejan las hidantoínas, química y farmacológicamente?
- 5) ¿Cuál es la actividad farmacológica del dilantin?
- 6) Investigue y escriba otro método de síntesis para el dilantin.
- 7) Localice en su espectro de IR la frecuencia de absorción a la que aparecen los grupos carbonilo y el amino del dilantin.



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	120 de 127

- 8) Reconozca en el espectro de RMN de ^1H del dilantin la región de los protones aromáticos y verifique si integran para diez unidades.
- 9) Indique el método para determinar la pureza del producto.

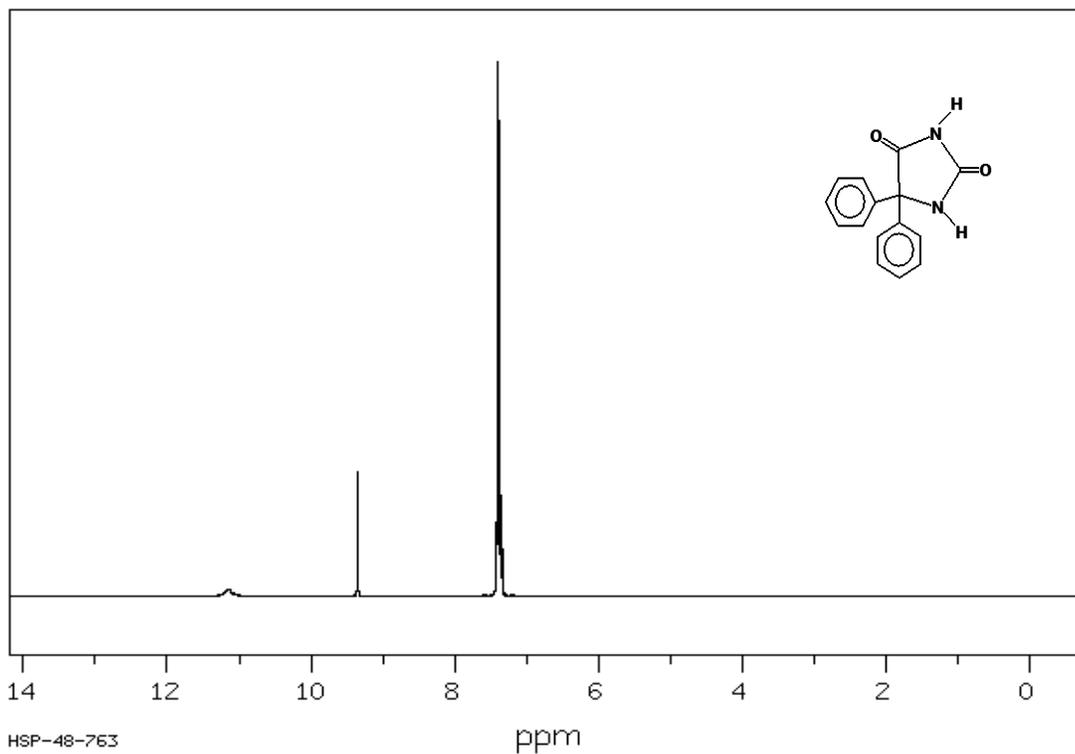
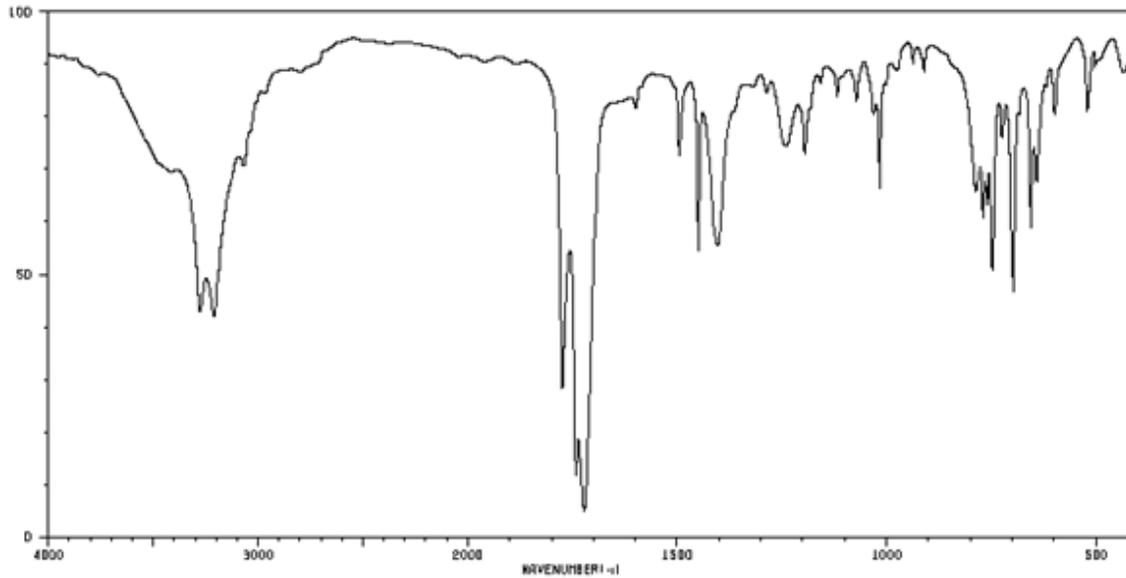
Referencias:

- 1) Gbaguidi F.A. et. al. A high yield synthesis of phenytoin and related compounds using microwave activation. disponible en: https://www.researchgate.net/publication/224941202_A_high_yield_synthesis_of_phenytoin_and_related_compounds_using_microwave_activation [consultada Mayo 2016].



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	121 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:



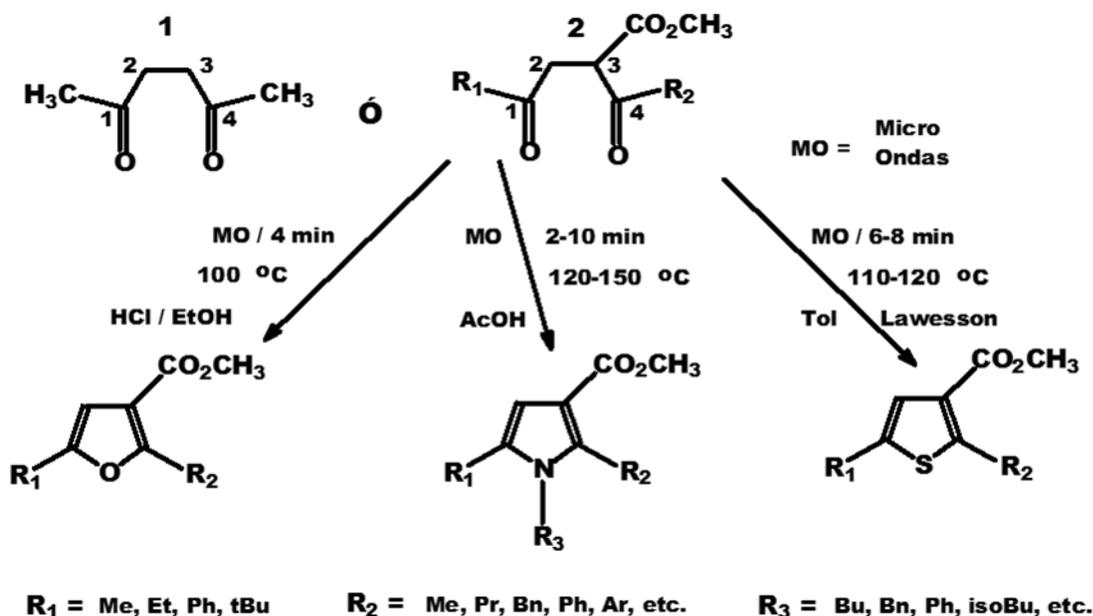
HSP-48-763



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	122 de 127

7.9.3 ANILLOS DE CINCO CON UN HETEROÁTOMO (O, N, S)

7.9.3.1 MÉTODO DE PAAL-KNORR



(76-84 %)

(70-90 %)

(70-80 %)

Los rendimientos reportados están calculados después de haber sido separados por columna cromatográfica y caracterizados espectroscópicamente¹

Objetivo: Obtención de anillos de cinco miembros que contengan un heteroátomo por el método de Paal-Knorr.

Guía de Estudio.

- 1) Furanos, pirroles y tiofenos. Propiedades. Métodos de síntesis
- 2) Compuestos 1,4-di-Carbonílicos. Propiedades. Métodos de síntesis.
- 3) Mecanismo del método de Paal-Knorr
- 4) Ejemplos (3) de compuestos con actividad farmacológica de estos ciclos.
- 5) Señales espectroscópicas (IR y RMN) de reactivos y producto.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	123 de 127

Cuestionario.

- 1) ¿Cuál de estos tres ciclos es el más aromático, justifique su respuesta?
- 2) ¿En la síntesis de furanos asistida por microondas, podemos utilizar otros ácidos, aparte del HCl? ¿Justifique su respuesta?
- 3) ¿Por qué actualmente se están realizando muchas reacciones en química orgánica asistidas por microondas?
- 4) ¿En la industria farmacéutica se llevarán a cabo reacciones asistidas por microondas, para la síntesis de fármacos?
- 5) ¿Cuáles métodos conoces para preparar compuestos 1,4-dicarbonílicos? Escribe por lo menos tres.
- 6) ¿Cómo sintetizaría la di-cetona dos del esquema de reacción?
- 7) ¿Además de reactivo de Lawesson, qué otros reactivos pueden usarse en la síntesis de tiofenos?

Referencias:

- 1) Minetto G, Luca F, Raveglia LF, Segá A, Taddei M. Microwave-Assisted Paal–Knorr Reaction–Three-Step Regiocontrolled. Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes. Eur J. Org. Chem. 2005: 24; 5277–5288.
- 2) Chapter 3 Microwave assisted synthesis of heterocycles-an overview http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/2281/11/11_chapter%2003.pdf
- 3) <http://www.organic-chemistry.org/topics/microwave-synthesis.htm>

Notas:

1. Además de las referencias citadas en estos artículos, en el primero vienen 23 y en el segundo 37.
2. En el primer artículo también viene la síntesis de las di-cetonas tipo dos con rendimientos del 54-90 %.
3. En el segundo artículo, también vienen las metodologías para la síntesis de más heterociclos del curso de SFMP-II, como: Indoles, Piridinas, di-Hidropiridinas, Quinolininas, Pirazoles y Azoles 1,3-Benzofusionados.
4. La tercera referencia es información complementaria sobre las reacciones asistidas con microondas.



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	124 de 127

Espectros de IR y RMN de ¹H del producto:

Dependerá del compuesto que quieran preparar, viene la descripción espectroscópica en la referencia uno.

8. ÍNDICE ALFABÉTICO DE LOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Ácido barbitúrico.....	103	Isatina.....	41
Ácido 2-fenil-quinolin-4- carboxílico.....	107	Luminol.....	110
Ácido isonicotínico.....	81	2-Metil benzimidazol.....	72
Ácido nicotínico.....	78	β-Metil umbeliferona.....	96
Alantoína.....	53	Nicotinato de metilo.....	84
Alcohol furfurílico.....	38	Nifuroxima.....	33
5-Amino-1,4-ftalazdiona.....	110	Nitrofurazona.....	35
Atofán.....	93	Succinimida.....	22
4-Benciliden-2-feniloxazol-5- ona.....	66	Tiodifenilamina.....	113
Bencimidazol.....	69	2, 4, 5-Trifeniloxazol.....	63
Diacetato de 5-nitrofurfural.....	29	2, 4, 6- Trioxohexahidropirimidina.....	103
3, 5-Dicarbetoxi-2,6-dimetil-4- fenil-1,4-dihidropiridina.....	75		
2, 5-Dicetopirrolidina.....	22		
5, 5-Difenilhidantoína.....	50		
2, 3-Difenil quinoxalina.....	107, 116		
Dilantin.....	50, 119		
3, 5-Dimetil pirazol.....	56		
2, 4-Dimetil-3,5-dicarbetoxi pirrol.....	25		
2, 3-Dioxoindolina.....	41		
Diyodoquin.....	90		
2-Fenil indol.....	45		
1-Fenil-3-metil-2-pirazolin-5- ona.....	59		
Fenotiacina.....	113		
4-Hidroxycumarina.....	99		
7-Hidroxi-4-metil cumarina.....	96		
8-Hidroxiquinolina.....	87		
Himecromona.....	96		



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	125 de 127

9. MANEJO DE RESIDUOS

El tratamiento de residuos peligrosos requiere de un análisis completo de los proyectos que se realizan en el laboratorio para hacer el diseño del tratamiento, debido esto a la diversidad de reactivos y reacciones, así como también de las cantidades empleadas.

"Cuando el residuo del análisis pueda tratarse o disponerse en el laboratorio, **el generador del mismo debe realizar esta operación**. Ningún residuo podrá ser desechado si no ha sido neutralizado o adecuadamente tratado.

"Cuando el residuo no pueda ser tratado en el laboratorio, el generador debe colocar el residuo en el envase indicado e identificarlo con la etiqueta oficial." ¹

Los residuos generados en el laboratorio SFMP suelen ser, muy variados y, algunos, peligrosos y tóxicos. Se deben caracterizar e identificar correctamente para evitar riesgos, en su manipulación, transporte o almacenamiento indebido.

Los residuos deben ser etiquetados correctamente en envases adecuados, sólidos y resistentes, herméticos y que no puedan reaccionar o ser atacados de ninguna forma por el residuo. A continuación, se muestra la etiqueta que se usará en todos los laboratorios del campus II.



División de Ciencias Químico Biológicas



ETIQUETA DE RESIDUOS QUÍMICOS

Nombre del generador: _____

Nombre del reactivo: _____

Concentración y/o
cantidad: _____

Nombre de la reacción o
análisis: _____

Unidad/Carrera/Semestre/Grupo: _____

Edificio/No de Laboratorio: _____

Fecha: _____

Marca con una **X** a lo que corresponda

C _ R _ E _ T _ I _ B _



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DE LOS
LABORATORIOS DE DOCENCIA

MANUAL DE LABORATORIO DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS Y
MATERIAS PRIMAS II



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	126 de 127

Los contenedores donde se depositan los residuos de material de vidrio roto deben estar perfectamente etiquetados. No deben acumularse en el laboratorio, sino en una zona específica de almacenamiento.

Algunas sustancias líquidas, como disoluciones de cloruro sódico o lejías comerciales, no resultan peligrosas si están diluidas, por lo que pueden verterse por la tarja una vez diluidas.

Si se ha producido un derrame en el laboratorio y se ha limpiado con papel absorbente, éste debe ser considerado como residuo y tratarse como tal.

Nota: todas las precauciones y cuidados que se tengan al trabajar en el laboratorio contribuirán a mantener su buena salud y al óptimo desarrollo de los proyectos que realice en el campo de la química orgánica.

REFERENCIAS

- 1) Reglamento para el Manejo, Tratamiento y Minimización de Residuos Generados en la Facultad de Química de la UNAM
<http://www.quimica.unam.mx/IMG/pdf/residuos.pdf>
- 2) NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-052-SEMARNAT-2005; que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
- 3) NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-054-ECOL-1993, que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o mas residuos considerados como peligrosos por la norma oficial mexicana



Código	Fecha de elaboración o revisión	Versión	Página
SGC-FESZ-QFB-ML08	20/05/2016	0	127 de 127

10. BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

Todos los espectros fueron obtenidos de las tres primeras direcciones electrónicas.

- 1) <http://webbook.nist.gov/chemistry>
- 2) <http://nmrshiftdb.nmr.uni-koeln.de>
- 3) <http://sdfs.db.asit.go.jp>
- 4) Rizo ZB. Manual de prácticas para el curso de: Química heterocíclica. Instituto Politécnico Nacional: Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología; 2009.
- 5) Manual de Química Heterocíclica de la UVM. <http://es.slideshare.net/xiuhts/manual-uvm-qo3>
- 6) Nathan PJ., Díaz TE. Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno. 2^{da} ed. México DF. Iberoamericana. 1993.
- 7) Nathan PJ., Díaz TE. Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear. México D.F. Limusa-Wiley. 1970.
- 8) Silverstein RM, Clayton G., Morrill TC. Spectrometric Identification of Organic Compounds. New York. Wiley. 1963(1st edn), 1967(2nd edn), 1974(3rd edn), 1981(4th edn), 1991(5th edn).
- 9) Breitmaier E. Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide Wiley. Chichester. 1993.
- 10) Sanders JM, Constable EC, Hunter BK. Modern NMR Spectroscopy: A Workbook of Chemical Problems Oxford University Press. Oxford. 1987.
- 11) Sanders JM, Hunter BK. Modern NMR Spectroscopy: A Guide for Chemists Oxford University Press. Oxford. 1987.
- 12) Breitmaier E., Voelter W. Carbon-13 NMR Spectroscopy: High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry VCH. N. York. 1974(1st edn), 1978(2nd edn), 1987(3rd edn), 1989(3rd edn revised).
- 13) Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. Tablas para la Elucidación de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos Alhambra. Madrid. 1980. <http://sdfs.db.asit.go.jp>