



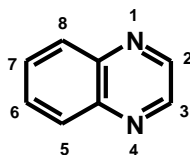
SINTESIS Y ANALISIS ESPECTRAL DE 6-AMINOQUINOXALINAS

JAVIER PERALTA CRUZ, ALEJANDRO HERNÁNDEZ TANGUMA y
ELIZABETH VELAZQUEZ RENDÓN

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Departamento de
Química Orgánica.
javierperaltacruz@yahoo.com

RESUMEN:

Los derivados de quinoxalinas (1) representan una de las clases de compuestos biológicamente activos que poseen una amplia gama de propiedades farmacológicas, entre las que se destacan su actividad antimicrobiana y antineoplásica¹. En síntesis orgánica su síntesis y química ha llamado la atención en los últimos años, estudiando así nuevas estrategias de su obtención con métodos no convencionales tales como las microondas.



1

En esta investigación, se abordó la síntesis de derivados 6-aminoquinoxalínicos mediante la aminación reductiva de 6-nitroquinoxalinas con derivados carbonílicos. La síntesis de los núcleos de quinoxalina se obtuvo a partir de la ciclocondensación de *o*-fenilendiamina con α -dicetonas simétricas bajo irradiación de microondas. La aminación reductiva se realizó en un paso con las 6-aminoquinoxalinas formadas. Las quinoxalinas 6-sustituidas con aminas secundarias fueron purificadas y caracterizadas por espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear y espectroscopía de Infrarrojo.

1. INTRODUCCIÓN

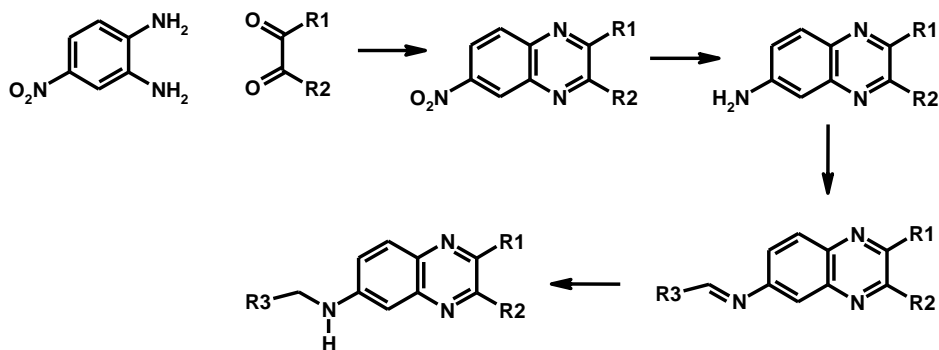
La quinoxalina (1,4-diazanaftaleno, $C_8H_6N_2$) es un pariente estructural de varios componentes benzoheterocíclicos que contienen nitrógeno y que han tenido interesantes propiedades biológicas con aplicaciones potenciales en el diseño de fármacos.

La síntesis clásica de quinoxalinas consiste en la condensación de *o*-fenilendiaminas con compuestos 1,2-dicarbonílicos, en reflujo con etanol o ácido acético por 2-12h. Sin embargo a través de los años el método de obtención de las quinoxalinas se ha ido desarrollando, de manera que se ha logrado obtener derivados de este núcleo benzoheterocíclico con una notable disminución de tiempos de reacción, altos rendimientos, alta selectividad y productos de reacción más puros bajo la radiación con microondas como alternativa para el calentamiento convencional que además permite que su síntesis sea realizada bajo condiciones libres de disolventes.

La reducción de nitrocompuestos a aminas es un paso esencial en lo que quizá sea la vía de síntesis más importante en la química aromática (esquema 1.) Los nitrocompuestos pueden reducirse de dos maneras generales: a) por hidrogenación catalítica y b) por reducción química vía la transferencia de hidrógeno proveniente de un donador adecuado. Al comparar la reducción



catalítica utilizando hidrógeno molecular con la reducción química vía transferencia de donador de hidrógeno, esta última tiene varias ventajas como el evitar el uso de gases inflamables y la mayor quimioselección que puede obtenerse en las reacciones.



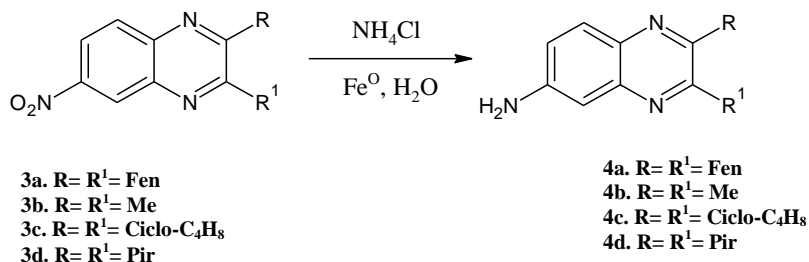
Esquema 1. Método sintético

2. TEORÍA

La aminación reductiva de aldehídos y cetonas es un método importante para la síntesis de aminas primarias, secundarias y terciarias. Para llevar a cabo esta transformación utilizando la vía directa la conversión del grupo funcional carbonilo a una amina se da por el tratamiento directo de la mezcla del componente carbonílico y la amina con el adecuado agente reductor en una simple operación sin la previa formación de un intermediario de imina o sal de iminio.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Se hicieron reaccionar cantidades equimolares de la 4-nitro-o-fenilendiamina con la α -dicetona simétrica bajo irradiación de microondas (800 Watts) y con tiempos variables de reacción para la obtención de 6-nitroquinoxalinas. La reducción del grupo funcional nitro de estos compuestos se efectuó mediante calentamiento convencional utilizando $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Fe}^0$ en solución acuosa. (esquema 2)



Esquema 2. Reducción del grupo nitro.

Finalmente se realizó la aminación reductiva en un paso con el compuesto carbonílico y NaBH_4 dando como resultado quinoxalinas 6-sustituidas con aminas secundarias. Los productos fueron purificados por columna cromatográfica y caracterizados por técnicas espectroscópicas (IR, RMN).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En la Tabla 1 se muestran los tiempos óptimos de reacción para la formación de los núcleos de quinoxalinas **3A-3D**. Las condiciones en las que se llevo a cabo cada reacción fueron libres de disolventes y catalizadores; así como que el seguimiento de la reacción se llevo a cabo en TLC y la



purificación de los productos se desarrollo por medio de una cromatografía en columna con un sistema Hexano: Acetato de etilo adecuado para cada compuesto.

Tabla 1. Tiempos de reacción de 6-nitroquinoxalinas

Nitroquinoxalina	Tiempo de reacción	Características físicas
3A	2.15 min	Sólido amarillo
3B	3.15 min	Polvo naranja melocoton
3C	1 min	Sólido amorfo rojo
3D	5min	Polvo amarillo ocre

En la Tabla 2 se muestran los tiempos óptimos de reacción para la formación de las 6-quinoxalinamina, **4A-4D**, a partir de la reducción del grupo nitro de las 6-nitroquinoxalinas. La reacción se llevo a cabo mediante calentamiento convencional a una temperatura de 60°C con el uso de agua ,como disolvente inocuo, y reactivos de bajo costo: cloruro de amonio (NH₄Cl) y hierro metálico (Fe⁰); el seguimiento de la reacción se llevo a cabo en TLC y la purificación de los productos se desarrollo por medio de una cromatografía en columna.

Tabla 2. Tiempos de reacción de 6-quinoxalinaminas

Aminoquinoxalina	Tiempo reacción	Características físicas
4A	1-1.30h	Sólido amarillo
4B	30min	Cristal cubico naranja
4C	2h	Sólido amorfo rojo
4D	2h	Sólido amorfo amarillo narciso

En el espectro de RMN-¹H (Figura1)se observa el sistema AMX de los protones aromáticos H₅, H₇ y H₈, antes descrito, con los desplazamientos 9,87, 8,42 y 8,08 respectivamente.

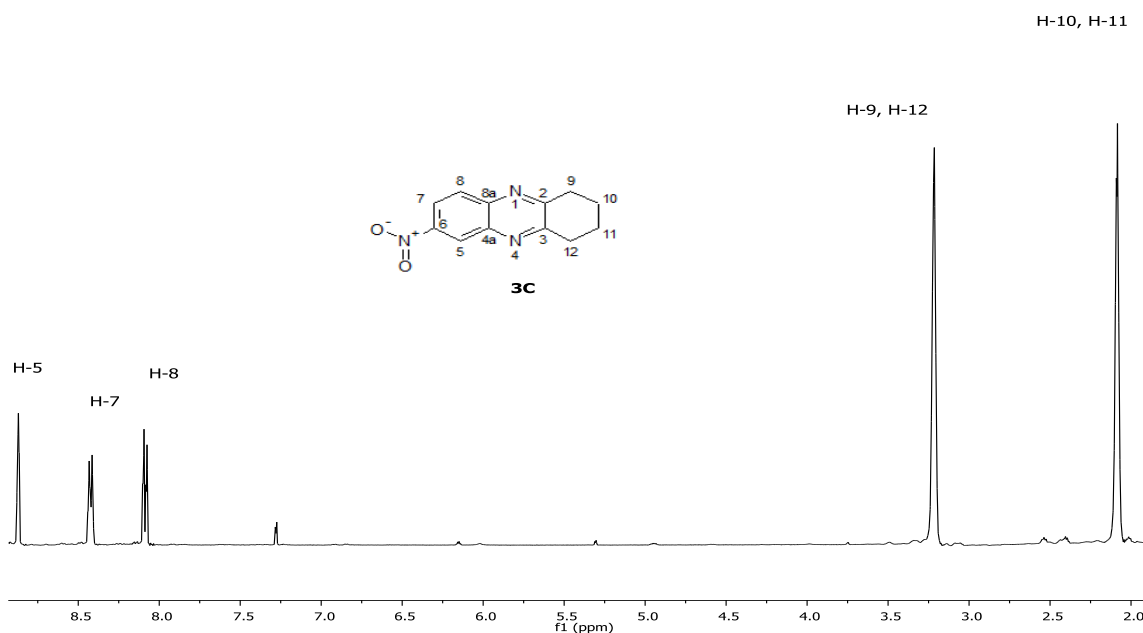


Figura 1. Espectro de RMN-¹H (500 MHz) de **3C**.



A campo alto se observan las señales de los protones del sustituyente ciclo- C_4H_8 . A pesar de ser una molécula no simétrica H_9 y H_{12} se muestran como una señal simple a 3.21 ppm, mientras que H_{10} y H_{11} se muestran como otra señal desplazada a 2.08 ppm, esto se debe a que los desplazamientos de estos metilenos pueden ser tan similares entre sí, que a pesar de que no sean equivalentes las señales se sobreponen y se observan como un singlete.

En el espectro de RMN- 1H (Figura 2) se observan los protones aromáticos H_5 , con desplazamiento 7.63 ppm y los protones H_7 y H_8 , con desplazamientos de entre 6.97 ppm y 6.93 ppm respectivamente. A campo alto se observan las señales de los protones del sustituyente ciclo- C_4H_8 . H_9 y H_{12} se muestran como una señal simple a 2.95 ppm, mientras que H_{10} y H_{11} se muestran como otra señal desplazada a 1.86 ppm. El grupo amino se encuentra como una señal ancha a 4.12 ppm.

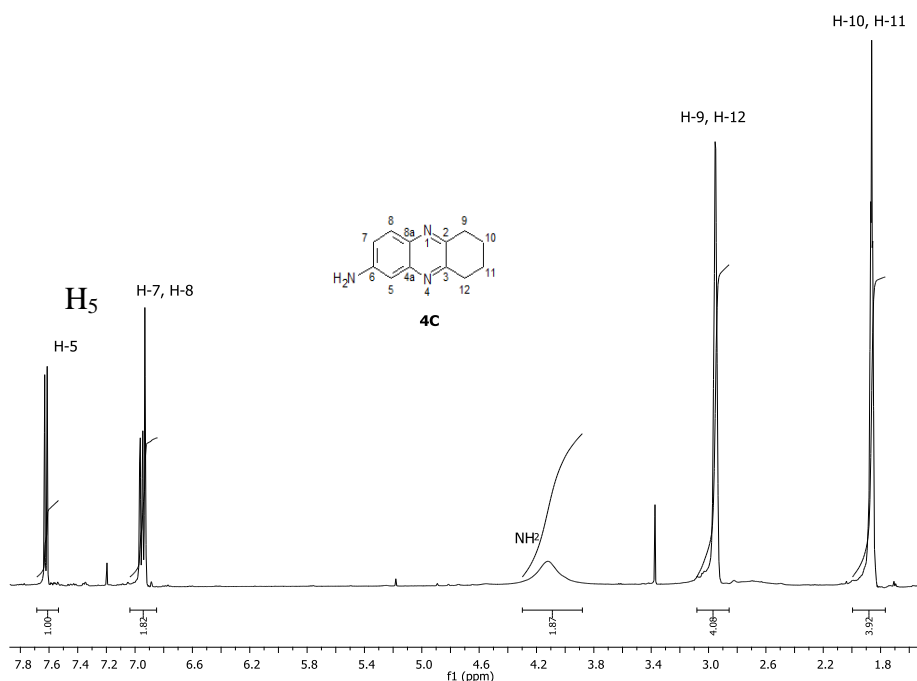


Figura 2. Espectro de RMN- 1H (500 MHz) de **4C**.

4. CONCLUSIONES

La síntesis vía microondas es una alternativa de activación molecular para reacciones de condensación.

Las 6-aminoquinoxalinas demostraron tener fluorescencia a 254 nm y 365 nm, por lo que podrían tener aplicación como biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. J. Morales Castellanos, K. Ramírez-Hernández, N. Gómez-Flores, O. R. Rodas-Suárez, J. Peralta-Cruz (2012). Microwave-assisted Solvent-free Synthesis and in Vitro Antibacterial Screening of Quinoxalines and Pyrido[2, 3b]pyrazines. *MOLECULES* 17, 5164-5176.