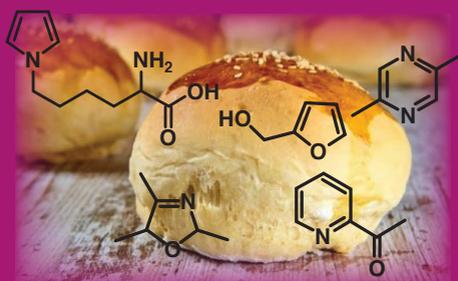




Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química

Síntesis de Compuestos Heterocíclicos

Procedimientos experimentales



Departamento de Química Orgánica

Cristina del Carmen
Jiménez Curiel
Fernando León Cedeño
Martha Menes Arzate

SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Procedimientos experimentales



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica



SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Procedimientos experimentales

Cristina del Carmen Jiménez Curiel
Fernando León Cedeño
Martha Menes Arzate

Esta obra contó con el apoyo del
Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación
y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME)

Proyecto PE205317

Dirección General de Asuntos del Personal Académico

Primera Edición: 2019

Fecha de edición: 29 de marzo de 2019

D.R. ©2019 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán,
C.P. 04510, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-30-1993-4

Tamaño: 10.0 MB

Tipo de impresión: PDF

Tiraje: 1 (web)

“Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio,
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales”.

Publicación autorizada por el Comité Editorial de la Facultad de Química.

Impreso y hecho en México

ÍNDICE

REGLAMENTO DE SEGURIDAD	xiii
PRÓLOGO	xix
INTRODUCCIÓN	xxi
La reacción de Maillard	xxi
Condensación Aldólica y reacción Retro-Aldólica	xxvi
Bibliografía	xxx
QUÍMICA VERDE (O QUÍMICA SUSTENTABLE)	1
Bibliografía	3
PRÁCTICA 1. SÍNTESIS DE FURANOS. OBTENCIÓN DEL HIDROXIMETILFURFURAL (HMF)	5
Objetivos	5
Palabras clave	5
Introducción	5
Reacción	7
Mecanismo de reacción	7
Reacciones de identificación	8
Material	10
Reactivos	11
Procedimiento	11
Preparación del reactivo de Tollens	12
Investigación previa	13
Bibliografía	13
Diagrama de flujo de la Obtención de hidroximetilfurfural	14

PRÁCTICA 2. SÍNTESIS DE PIRROLES. OBTENCIÓN DEL 1-FENIL-2,5-DIMETILPIRROL	17
Objetivos	17
Palabras clave	17
Introducción	17
Reacción	18
Mecanismo de reacción	19
Material	19
Reactivos	20
Procedimiento	20
Investigación previa	20
Bibliografía	20
Diagrama de flujo de la Obtención del 1-fenil-2,5-dimetilpirrol	22

PRÁCTICA 3. REACCIÓN DE PIRROLES. OBTENCIÓN DEL 5,5,10,10,15,15,20,20-OCTAMETILPORFIRINÓGENO	23
Objetivos	23
Palabras clave	23
Introducción	23
Reacción	24
Mecanismo de reacción	25
Material	26
Reactivos	26
Procedimiento	26
Investigación previa	27
Bibliografía	27
Diagrama de flujo de la Obtención del 5,5,10,10,15,15,20,20-octametilporfirinógeno	28

PRÁCTICA 4. SÍNTESIS DE INDOLES. OBTENCIÓN DEL 1,2,3,4-TETRAHIDROCARBAZOL	29
Objetivos	29
Palabras clave	29
Introducción	29
Reacción	31
Mecanismo de reacción	31
Material	32
Reactivos	33
Procedimiento	33
Investigación previa	33
Bibliografía	34
Diagrama de flujo de la Obtención del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol	35

PRÁCTICA 5. SÍNTESIS DE ISOXAZOLONAS. OBTENCIÓN DE 3-FENIL-5-ISOXAZOLONA	37
Objetivos	37
Palabras clave	37
Introducción	37
Reacción	39
Mecanismo de reacción	40
Material	41
Reactivos	41
Procedimiento	41
Investigación previa	42
Bibliografía	42
Diagrama de flujo de la Obtención de la 3-fenil-5-isoxazolona	43

PRÁCTICA 6. SÍNTESIS DE AZOLES-1,3. OBTENCIÓN DE 2,4,5-TRIFENILIMIDAZOL	45
Objetivos	45
Palabras clave	45
Introducción	45
Reacción	47
Mecanismo de reacción	47
Material	49
Reactivos	49
Procedimiento	49
Investigación previa	50
Bibliografía	51
Diagrama de flujo de la Obtención de 2,4,5-trifenilimidazol	52

PRÁCTICA 7. REACCIONES DE AZOLES-1,3. OBTENCIÓN DE FUROÍNA	53
Objetivos	53
Palabras clave	53
Introducción	53
Reacción	54
Mecanismo de reacción	54
Material	55
Reactivos	55
Procedimiento	55
Investigación previa	56
Bibliografía	56
Diagrama de flujo de la Obtención de furoína	57

PRÁCTICA 8 (parte 1). OBTENCIÓN DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS.

SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-2,6-

DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA 59

Objetivos	59
Palabras clave	59
Introducción	59
Reacción.....	60
Mecanismo de reacción	60
Material	61
Reactivos	62
Procedimiento	62
Bibliografía	63
Diagrama de flujo de la Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	64

PRÁCTICA 8 (parte 2). OBTENCIÓN DE PIRIDINAS.

SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-2,6-DIMETILPIRIDINA 65

Objetivos	65
Palabras clave	65
Introducción	65
Reacción.....	66
Mecanismo de reacción	66
Material	67
Reactivos	67
Procedimiento	67
Investigación previa	68
Bibliografía	68
Diagrama de flujo de la Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina	69

PRÁCTICA 9. SÍNTESIS DE PIRAZINAS. OBTENCIÓN DE LA 2,3-DIFENILQUINOXALINA	71
Objetivos	71
Palabras clave	71
Introducción	71
Reacción	72
Mecanismo de reacción	73
Material	73
Reactivos	74
Procedimiento	74
Investigación previa	74
Bibliografía	75
Diagrama de flujo de la Obtención de 2,3-difenilquinoxalina	76

PRÁCTICA 10. SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS. OBTENCIÓN DE LA 5-ETOXICARBONIL-4-FENIL-6-METIL-2-OXO- 1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA	77
Objetivos	77
Palabras clave	77
Introducción	77
Reacción	78
Mecanismo de reacción	79
Material	79
Reactivos	80
Procedimiento	80
Investigación previa	80
Bibliografía	81
Diagrama de flujo de la Obtención de 5-etoxycarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina	83



REGLAMENTO DE HIGIENE Y SEGURIDAD PARA LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA

A continuación, se presentan las disposiciones más importantes que se deben seguir al trabajar en un laboratorio en la Facultad de Química de la UNAM.

ARTÍCULO 1. El presente Reglamento es aplicable en todos aquellos espacios de la Facultad de Química donde se realice trabajo experimental, sea de docencia o de investigación. Estos sitios, para efectos del presente Reglamento, serán denominados laboratorios.

Su cumplimiento es obligatorio para el personal académico, administrativo y alumnos y no excluye otra reglamentación que resulta aplicable.

Deberá exhibirse en un lugar visible en cada laboratorio de la Facultad de Química.

ARTÍCULO 2. Es necesario que el personal que trabaja en cada laboratorio conozca los sistemas de alerta, las zonas de menor riesgo, las rutas de evacuación, el equipo para combatir siniestros y las medidas de seguridad de cada laboratorio, así como los procedimientos establecidos para actuar en caso de presentarse una emergencia.

ARTÍCULO 3. Los laboratorios deberán estar acondicionados, como mínimo, con lo siguiente:

- 1 Un control maestro para energía eléctrica.
- 2 Un botiquín de primeros auxilios.
3. Extintores.
4. Un sistema de ventilación adecuado.
5. Agua corriente.
6. Drenaje.
7. Un control maestro para suministro de gas en los lugares donde se utilice.
8. Señalamiento de protección civil.

Todos los laboratorios que trabajen con sustancias químicas (NOM-018-STPS-2015) http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5411121&fecha=09/10/2015, deberán tener además:

1. Regadera.
2. Lavaojos.
3. Polvo para derrames.

ARTÍCULO 4. Cada uno de los Departamentos y Unidades Académicas de la Facultad deberán nombrar al menos a un responsable de seguridad.

ARTÍCULO 5. En los laboratorios de enseñanza de Licenciatura, al realizar actividades experimentales, nunca deberá estar una persona sola. El número mínimo de personas deberá ser de dos y al menos una de ellas deberá ser parte del personal académico de la Facultad.

En el caso de los laboratorios de investigación el número mínimo de personas que deberán permanecer es de dos, sin importar su nombramiento.

ARTÍCULO 6. Para trabajar en los laboratorios, es obligatorio usar bata, lentes de seguridad y en caso de ser necesario guantes, es responsabilidad del usuario contar con el equipo mencionado. Queda prohibido el uso de lentes de contacto, pelo suelto y zapatos abiertos.

ARTÍCULO 7. Queda prohibido fumar y consumir alimentos o bebidas en el laboratorio.

ARTÍCULO 8. Todas las áreas donde se realice trabajo con material radiactivo deberán estar claramente identificadas. Para poder manipular este material radiactivo, es indispensable aprobar el curso de capacitación, así como la obtención del dosímetro correspondiente.

ARTÍCULO 9. Para poder realizar trabajo experimental con Organismos Genéticamente Modificados (OGMs), se deberá informar a la Comisión Interna de Bioseguridad. El manejo y disposición adecuada de estos organismos, se llevará a cabo de acuerdo con el reglamento interno de cada Departamento.

ARTÍCULO 10. En caso de trabajar con compuestos que contengan azufre, selenio y fósforo o cualquier sustancia olorosa se deberá informar a la Coordinación de Seguridad Prevención de Riegos y Protección Civil para su conocimiento. Para el manejo de las mencionadas sustancias deberán seguirse las recomendaciones establecidas en las hojas de seguridad correspondientes que estarán

disponibles en cada laboratorio (NOM-018-STPS-2015).

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5411121&fecha=09/10/2015

ARTÍCULO 11. Las puertas de acceso y salidas de emergencia deberán estar siempre libres de obstáculos y en posibilidad de ser utilizadas ante cualquier eventualidad. El responsable del área deberá verificar el cumplimiento de este artículo.

ARTÍCULO 12. Las regaderas deberán funcionar correctamente, contar con el drenaje adecuado, estar lo más alejadas posible de instalaciones o controles eléctricos y libres de todo obstáculo que impida su uso. El responsable del área deberá verificar el cumplimiento de este artículo.

ARTÍCULO 13. La localización de los controles maestros de energía eléctrica y suministros de gas en cada laboratorio deberá estar señalada adecuadamente, de manera que puedan ser identificados con facilidad.

ARTÍCULO 14. Las tuberías de cada laboratorio deberán estar señaladas de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente (Norma Oficial Mexicana NOM-0026 STPS 2008).

<http://www.stps.gob.mx/bp/secciones/dgsst/normatividad/normas/Nom-026.pdf>

ARTÍCULO 15. Cada laboratorio deberá contar con un botiquín de primeros auxilios. Su contenido será el siguiente: LISTA COMPONENTES DEL BOTIQUÍN. Circular 001 contenidos del botiquín (escanear el código QR o visitar la página https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2014/11/Circular_001_Contenidos_del_botiquin.pdf). El responsable se hará cargo de revisarlo periódicamente.



ARTÍCULO 16. Los extintores de incendios deberán ser de CO₂ y de polvo químico seco, según lo determine el Departamento de Prevención y Combate de Siniestros de la UNAM. Deberán ser recargados periódicamente de conformidad con los resultados de la supervisión que se realiza regularmente o después de haber sido utilizados. En caso de que un extintor sea utilizado, deberá informarse a la coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil para obtener un extintor de reemplazo temporal. El extintor debe tener la fecha de la última recarga y cuando se le debe de dar mantenimiento.

ARTÍCULO 17. Todo el personal académico, administrativo y estudiantes deberán tener conocimiento de los procedimientos de seguridad establecidos para emergencias ocasionadas por incendios, derrames o personas accidentadas. Estos procedimientos se deben tener a la vista de cada laboratorio.

ARTÍCULO 18. Los sistemas de extracción de gases deberán mantenerse sin estorbos ni impedimentos para su correcto funcionamiento. Se les deberá proporcionar el mantenimiento preventivo o correctivo que solicite el responsable de cada área.

ARTÍCULO 19. Los sistemas de suministro de agua corriente y de drenaje, deberán recibir el mantenimiento preventivo o correctivo que solicite el responsable de cada área, tan pronto como sea posible.

ARTÍCULO 20. Los lugares donde se almacenen reactivos, disolventes, equipos, materiales, medios de cultivo y todo aquello relacionado o necesario para el funcionamiento correcto de los laboratorios, estarán sujetos a este reglamento en su totalidad.

ARTÍCULO 21. Queda prohibido desechar sustancias o materiales al drenaje, a la basura municipal o al medio ambiente. Todos los laboratorios deberán contar con procedimientos básicos para la disposición adecuada de los residuos y del personal responsable de su tratamiento.

ARTÍCULO 22. Queda prohibido pipetear directamente con la boca cualquier líquido.

ARTÍCULO 23. Al finalizar las actividades cotidianas, el responsable o el profesor correspondiente en los laboratorios de enseñanza deberá verificar que queden cerradas las llaves de gas, agua, vacío, etc., así como apagar todos los equipos que se hayan utilizado. En caso de requerir que algún equipo trabaje continuamente, deberá indicarse tanto en el interior como en el exterior del laboratorio correspondiente, en forma claramente visible y legible, las precauciones que deben seguirse, así como la información para localizar el responsable.

ARTÍCULO 24. Queda prohibido dejar experimentos bajo condiciones de calentamiento a reflujó toda la noche, fines de semana y en periodo vacacional excepto cuando cuenten con un sistema de recirculación de agua.

ARTÍCULO 25. En cada laboratorio de la Facultad deberá exhibirse, visible y legiblemente, los teléfonos de emergencia a los cuales llamar en caso de requerirlo.

ARTÍCULO 26. Los anaqueles, libreros y muebles de oficina que puedan caerse, deberán estar sujetos, Los cilindros vacíos o que contengan gases deberán estar asegurados individualmente para prevenir accidentes.

ARTÍCULO 27. Queda prohibido que menores de edad permanezcan en el laboratorio sin la autorización por escrito del responsable del área.

ARTÍCULO 28. El personal (académico, administrativo o estudiantes) que labora, o realiza sus actividades en los laboratorios, debe informar al responsable del área o a su jefe inmediato si padece alguna enfermedad que requiera de atención especial y pueda generar incidentes dentro del área.

La versión completa del reglamento se puede encontrar en la siguiente liga:

<https://quimica.unam.mx/proteccion-civil-facultad-quimica/reglamento-higiene-seguridad-laboratorios-la-facultad-quimica/>



PRÓLOGO

La Química es una ciencia empírica, por lo que resulta importante para los estudiantes de esta área de la ciencia, llevar a cabo experimentos en los laboratorios de enseñanza experimental, a través de los cuales éstos puedan asimilar y entender los conceptos teóricos e interpretar de forma crítica los resultados experimentales. La experimentación en un laboratorio permite a los alumnos desarrollar técnicas y adquirir la destreza para manipular material y equipo.

■ Licenciatura en Química de Alimentos

Esta obra se elaboró pensando en los estudiantes de la carrera de Química de Alimentos (QA) de la Facultad de Química de la UNAM, en la que se incluyen las propuestas originales de muchos profesores que impartieron los cursos de Química Orgánica IV para dicha licenciatura y la de Química Farmacéutico Biológica (QFB) en los planes vigentes de 1988 a 2005.¹ A partir de ahí, ahora queremos enfatizar el enfoque hacia los compuestos heterocíclicos que se forman en el proceso de cocción, freído y asado de los alimentos, en el que ocurren una gran cantidad de reacciones entre carbohidratos y proteínas, dando como resultados las propiedades organolépticas que le dan el sabor, el olor y el color a los alimentos, a través de la reacción de Maillard.

■ Química sostenible

Dada la importancia que ha tenido el impacto de la Química en el medio ambiente, es importante que el alumno entre en contacto con las técnicas de la Química sostenible, las cuales se encuentran bien establecidas en los 12 principios de la Química Verde, propuestos por los investigadores Paul Anastas y John C. Warner, los cuales han permitido desarrollar técnicas y procedimientos en los que se reducen los efectos negativos de los procesos químicos en el medio ambiente, tratando de que éstos sean casi nulos.

¹ Salazar, G.V.; Gavilán, I.C.G.; Soto, M.H. y León, F.C.; "Manual de Prácticas de un Curso de Química Orgánica Heterocíclica", XXIII Congreso Latinoamericano de Química, Río Grande, Puerto Rico, 29 de julio de 1998.

Considerando lo anterior, en esta obra se ha introducido un enfoque ecológico, en el que se han sustituido algunos de los experimentos que emplean técnicas tradicionales, por experimentos en los que se aplican los principios de la Química Verde. Uno de estos principios consiste en no utilizar energía eléctrica para generar calor para llevar a cabo una reacción química, es decir, las reacciones ocurren a temperatura ambiente. Al aplicar estas técnicas, además del ahorro de energía, también es posible economizar agua, ya que se ha eliminado el calentamiento a reflujo. Además, en algunos casos, ha sido posible sustituir reactivos tóxicos por reactivos inocuos.

Otro aspecto importante es la escala de trabajo, ya que, al disminuir las cantidades de reactivos, se genera una mínima cantidad de residuos, mismos que deben ser colectados en contenedores específicos para su posterior tratamiento. En la Facultad de Química, la clasificación y el tratamiento de los residuos lo realiza la Unidad de Gestión Ambiental (UGA).

En la presente obra también se introduce un diagrama de flujo por práctica, los cuales indican los residuos generados en cada operación unitaria que se realiza en el procedimiento experimental y al final cómo se deben tratar. Consideramos que todo lo anterior permite que el estudiante cree conciencia sobre la importancia que tiene preservar y mantener un medio ambiente saludable.

Dra. Cristina del Carmen Jiménez Curiel
Dr. Fernando León Cedeño
Dra. Martha Menes Arzate



INTRODUCCIÓN

Cuando se elaboran los alimentos es común emplear procesos térmicos, tales como la cocción, el tostado, el freído y la esterilización. Esto propicia que se lleven a cabo reacciones químicas como la reacción de Maillard, la caramelización y la oxidación de lípidos, lo cual permite que se obtengan productos que presenten una alta calidad, una vida útil prolongada y que también sean seguros para el consumo. Además, se logran modificar las propiedades sensoriales de los alimentos, mejorando su sabor, color y el aroma de los mismos.

La reacción de Maillard puede producir efectos tanto favorables en el pan, cereales, galletas, cerveza, café y chocolate, como desfavorables en la leche, los jugos de frutas, los jarabes, el huevo y la carne.

■ La reacción de Maillard

Durante el trabajo experimental de su segundo doctorado, Louis-Camille Maillard observó que, al calentar diferentes aminoácidos con el glicerol, se formaban péptidos. Posteriormente, en 1912, reemplazó el glicerol por la glucosa y en lugar de obtener péptidos, la mezcla de reacción se tornó café después de un tiempo corto de calentamiento, formándose dióxido de carbono como uno de los subproductos.¹

La reacción de Maillard, también conocida como *glicación no enzimática de proteínas*, se lleva a cabo entre un azúcar reductor (monosacárido, disacárido o polisacárido, ya sea una cetosa o una aldosa) y un grupo amino libre proveniente de un aminoácido, péptido o una proteína.

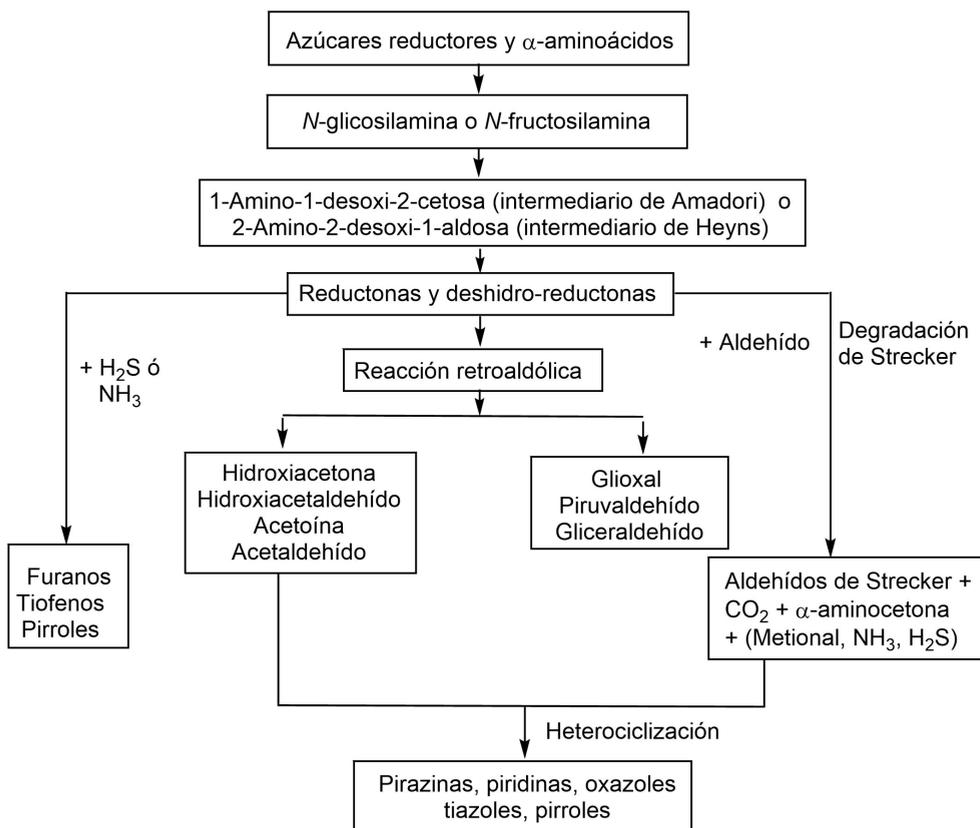


Escanea el código QR para visualizar una fotografía de **Louis-Camille Maillard** (1878-1936), del archivo de la American Chemical Society (ACS) o visita la página <https://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/bk-1983-0215.pr001?src=recsys>

La reacción de Maillard es la responsable de las propiedades deseables en los alimentos, como la apariencia y el sabor. Se le vincula con el aroma, el color y el sabor del tostado de café y del cacao en grano, así como en el asado de la carne, el horneado de los pasteles, el pan y las galletas.²

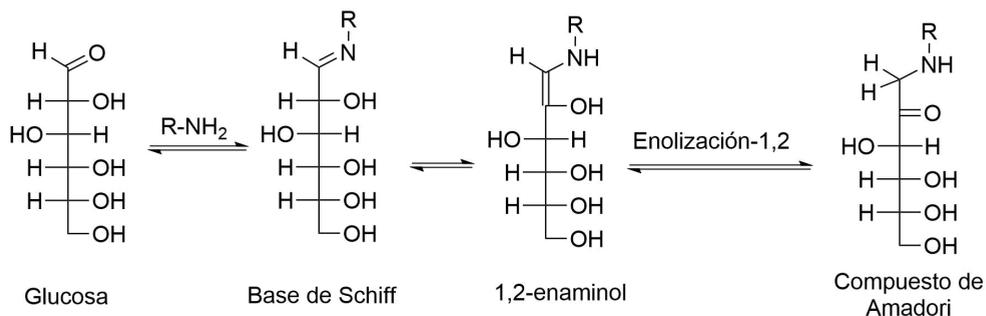
Uno de los primeros hallazgos clave se llevó a cabo en la década de 1920, cuando Mario Amadori (1886-1941) identificó los N-glicósidos como productos lábiles de las bases de Schiff, a los cuales se les conoce como *productos de Amadori*. En general, éstos son carbohidratos dentro de los cuales hay una α -aminocetona, por ejemplo 1-amino-1-desoxi-2-cetosa, y a partir de este compuesto se pueden formar las reductonas correspondientes, las que son los primeros productos estables de la reacción de Maillard. Años más tarde, Heyns identificó el análogo del producto de Amadori, que se forma cuando el carbohidrato es una cetona (fructosa), la cual forma la imina correspondiente a la ceto-hexosa y a través de tautomerías ceto-enólicas produce una aldósamina (p. ej. 2-amino-2-desoxi-1-aldo-hexosa).

La reacción de Maillard implica tres etapas principales, las cuales se pueden ver en la adaptación del diagrama de Hodge (**Esquema 1**):^{3,7}



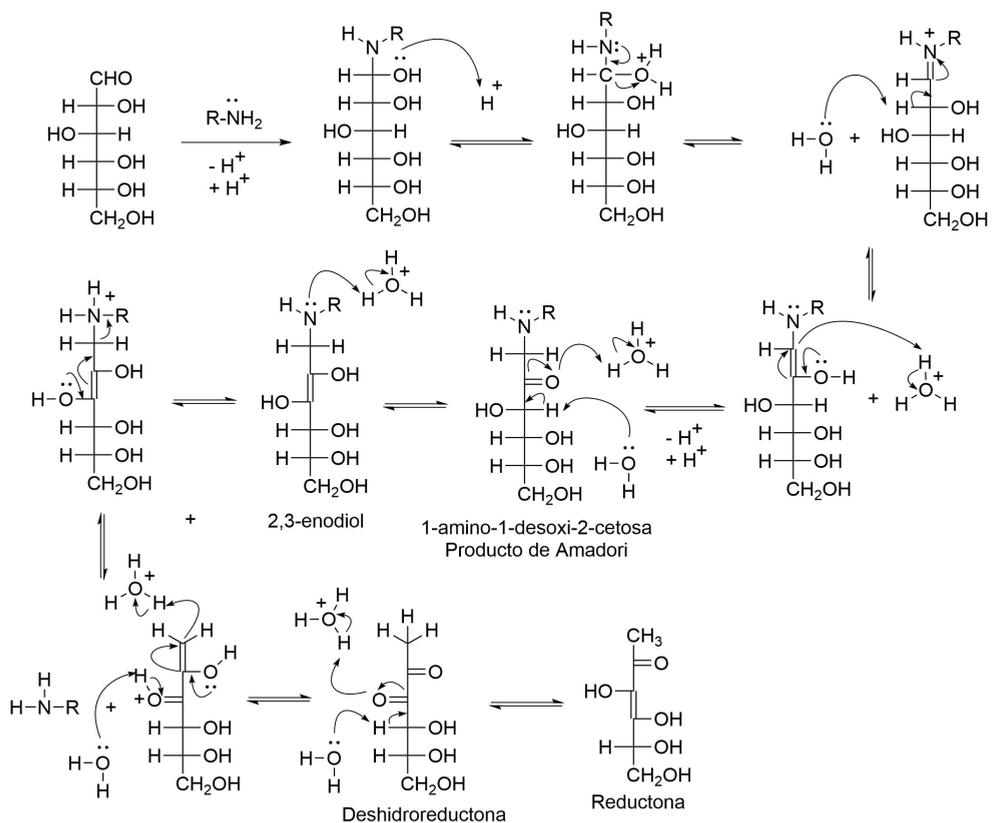
Esquema 1. Diagrama de Hodge adaptado. Principales etapas de la reacción de Maillard.

1. La condensación entre un grupo carbonilo y un grupo amino, por eliminación de una molécula de agua, que lleva a la formación de un 1,2-enaminol, sobre el que se lleva a cabo la transposición de Amadori y forma la cetosamina correspondiente, **Esquema 2**.



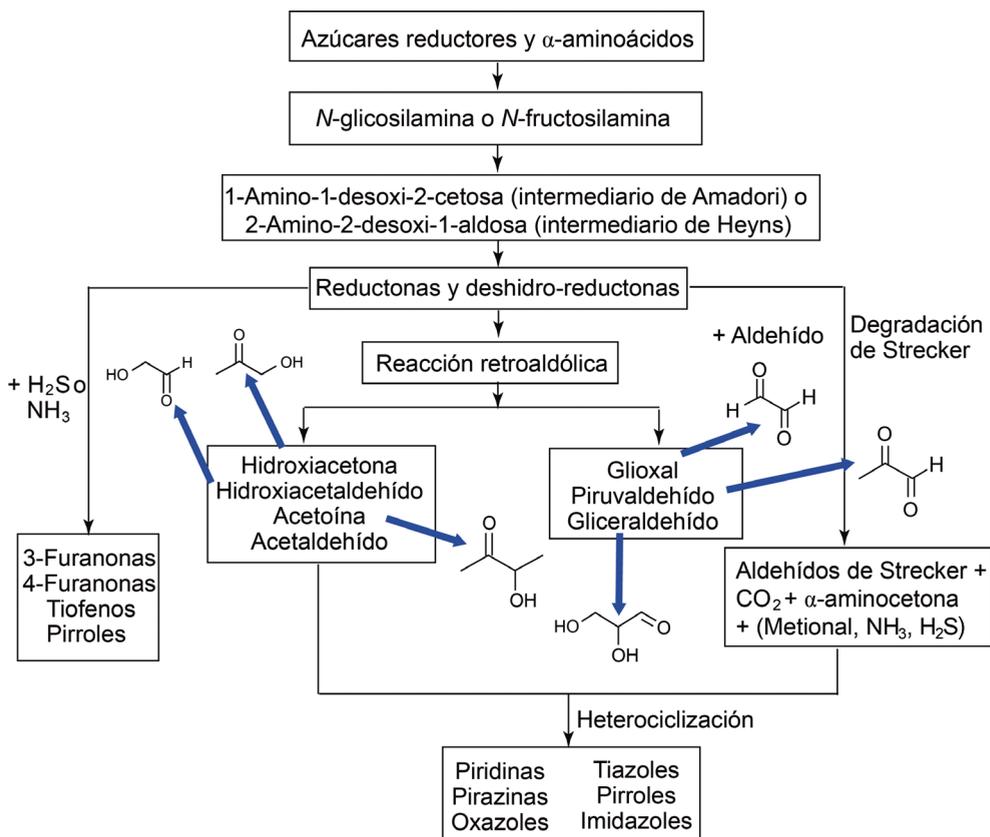
Esquema 2. Formación de los compuestos de Amadori.

A partir del Producto de Amadori, 1-amino-1-desoxi-2-cetosa, se puede llevar a cabo la pérdida del grupo amino para producir reductonas (caramelo y un poderoso antioxidante).



Esquema 3. Formación de una reductona.

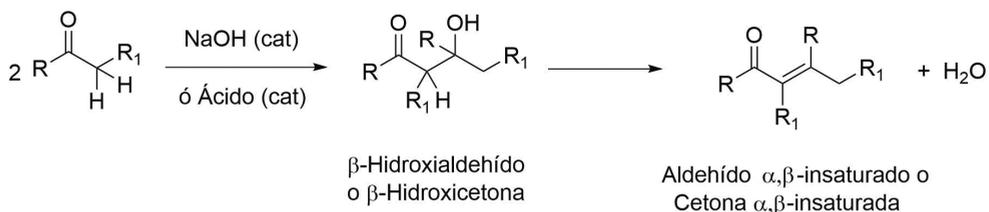
Como resultado de las reacciones retroaldólicas se forman compuestos carbonílicos, como los que se muestran en el **Esquema 4**.



Esquema 4. Reacciones retroaldólicas.

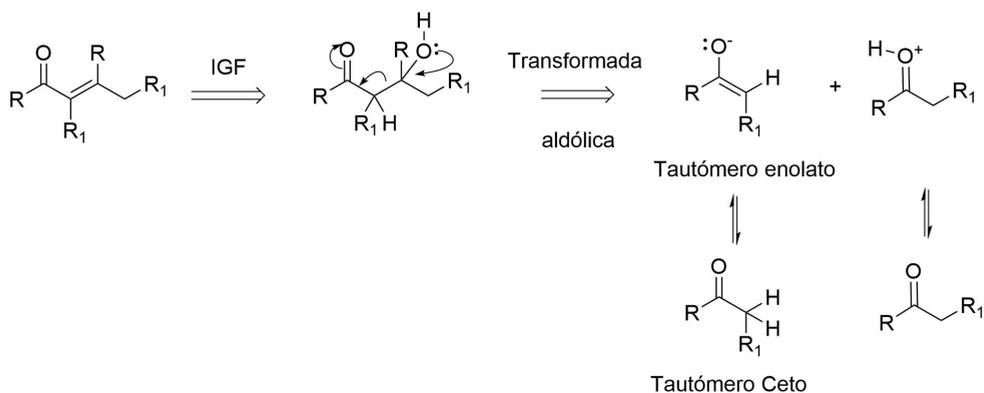
■ Condensación aldólica y reacción retro-aldólica

Una condensación aldólica es una reacción en la que se forma un enlace C-C a través de la condensación entre un enol (catálisis ácida) o un ion enolato (catálisis básica), que reacciona con un compuesto carbonílico para formar un β -hidroxialdehído o una β -hidroxicetona (una reacción aldólica), seguida de una reacción de deshidratación para dar una enona conjugada. En una condensación aldólica, el β -hidroxialdehído es bastante inestable y se deshidrata con facilidad para formar compuestos en los que el doble enlace está conjugado con el grupo carbonilo (ver **Esquema 5**).



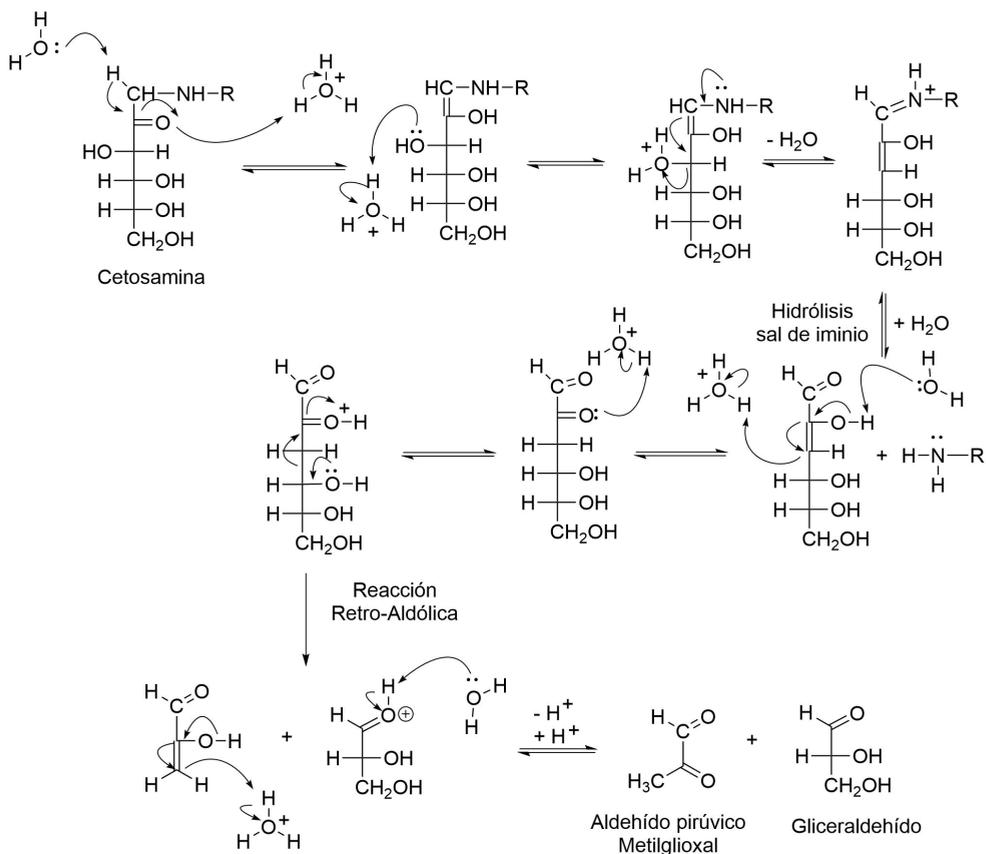
Esquema 5. Condensación aldólica.

A partir de un compuesto carbonílico α,β -insaturado se puede llevar a cabo una transformada sintética, para identificar con facilidad los compuestos carbonílicos de los cuales se puede formar dicho compuesto. La estrategia consiste en dejar solo un enlace carbono en el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ del sistema α,β -insaturado. En el carbono α introducir un enlace $\text{C}-\text{H}$ y en el carbono β un enlace $\text{C}-\text{OH}$. A continuación, se rompe el enlace $\text{O}-\text{H}$ y con el par de electrones de dicho enlace se forma un doble enlace $\text{C}=\text{O}$ y se rompe el enlace $\text{C}-\text{C}$ de la posición α,β (ver **Esquema 6**).



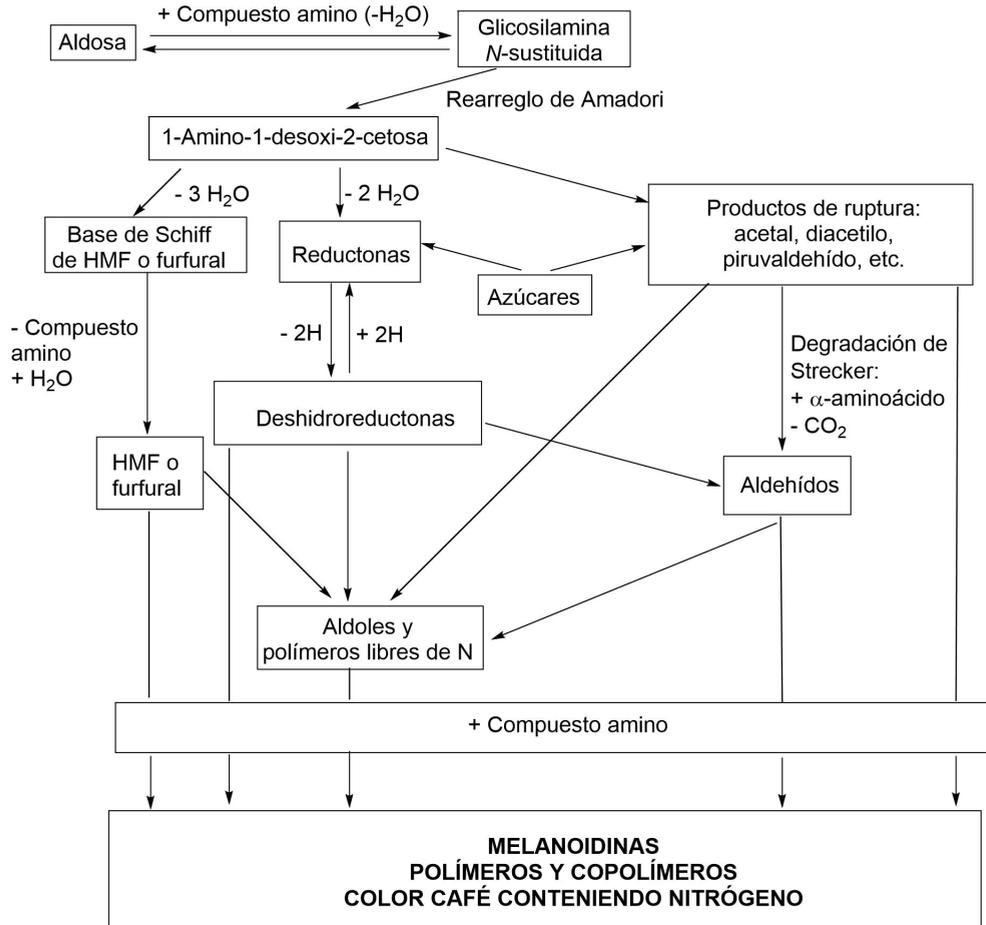
Esquema 6. Transformada sintética de un compuesto carbonílico α,β -insaturado.

En la reacción de Maillard se forman compuestos carbonílicos de cadena corta, los cuales pueden ser gliceraldehído, metilglioxal u otros. A partir de estos fragmentos se pueden formar los compuestos heterocíclicos que se van a estudiar en este curso, ver **Esquema 7**.



Esquema 7. Formación de compuestos de cadena corta.

Los compuestos producidos en la segunda etapa pueden reaccionar entre sí, o bien, con grupos amino para dar lugar a las melanoidinas y a compuestos avanzados de la reacción de Maillard (ver **Esquema 8**).



Esquema 8. Diagrama de Hodge adaptado. Formación de melanoidinas.

Hasta el momento, se ha determinado que las melanoidinas:

- Se forman a través de la polimerización de diferentes heterociclos gracias a los productos de retroaldolización, etc.
- Dan a la carne dureza y color.

- Hasta la fecha no se ha podido determinar alguna estructura.
- Lo que sí se ha determinado es que son mezclas de polímeros de diferentes pesos moleculares.

En los alimentos, la reacción de Maillard depende de varios factores como el tipo de azúcar, el tipo de residuo de aminoácido, la temperatura, el pH, la presencia de agua, de disoluciones reguladoras y la presencia de oxígeno, así como de la naturaleza del alimento.⁴

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Maillard, L. C.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1911**, 153, 1078-1080.
2. Maillard, L. C.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1912**, 154, 66-68.
3. Lee, Y. Y.; Tang, T. K.; Phuah, E. T.; Alitheen, N. B.; Tan, C. P.; Lai, O. M. *J Sci Food Agric.* **2017**, 97, 1379-1385.
4. Hodge, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **1911**, 1, 928-943. Hemmler, D.; Roullier-Gall, C.; Marshall, J. W.; Rychlik, M.; Taylor, A. J.; Schmitt-Kopplin, P. *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 3227.
5. Newton, A. E.; Fairbanks, A. J.; Golding, M.; Andrewes, P.; Gerrard, J. A. *Food Funct.*, **2012**, 3, 1231-241.
6. Hellwig, M.; Henle, T. *Angew. Chem. Ind. Ed.* **2014**, 53, 10316-10329.
7. Bristow, M.; Isaacs, N.S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, [12], 2213-2218.
8. Wang, H.Y.; Qian, H.; Yao, W.-R.; *Food Chem.*, **2011**, 128, 573-584.



QUÍMICA VERDE (O QUÍMICA SUSTENTABLE)

El programa de Química Verde, desarrollado a finales del siglo XX en los Estados Unidos (Warner and Anastas, 2000), tiene como objetivo implementar buenas prácticas en la síntesis de compuestos químicos. En la actualidad se aplica en distintas partes del mundo, como la Unión Europea, en los niveles educativo, científico e industrial. La propuesta consta de 12 principios, los cuales fueron presentados por Paul Anastas, quien entonces trabajaba en la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) y por John C. Warner (Universidad de Massachusetts, Lowell).¹ Estos principios son una guía que ayuda a explicar y aplicar lo que significa la definición de la Química Verde:²

1. Prevención en la generación de residuos.
2. Maximizar la economía atómica.
3. Síntesis empleando sustancias no tóxicas.
4. Diseño seguro, con productos químicos eficaces y de poca toxicidad.
5. Evitar el uso de sustancias auxiliares.
6. Eficiencia energética.
7. Uso de materias primas renovables.
8. Reducción de derivados.
9. Catálisis: empleo de catalizadores lo más selectivos posibles.
10. Degradación limpia para que los productos químicos no persistan en el medio ambiente.
11. Análisis (monitoreo) continuo de contaminación.
12. Seguridad intrínseca y prevención de accidentes.

Cuando un químico toma en cuenta estos principios, ayuda al medio ambiente y a la larga se pueden disminuir los gastos económicos de las compañías al reducir el costo que implica el control de la contaminación y la cantidad de energía utilizada. Esta propuesta cae dentro de un concepto más amplio: la sustentabilidad (desarrollo sustentable o sustentabilidad ecológica).³

Para determinar qué tan sustentables o sostenibles pueden ser las rutas de síntesis empleadas para llegar a un producto, se han propuesto diversas métricas como la Economía atómica, el Factor E, el proceso de intensidad de masa, la eficiencia de

masa de la reacción, la eficiencia del carbono, entre otras. Las primeras métricas de la Química sostenible, el Factor E y la economía atómica se dieron a conocer a principio de los años noventa y se han empleado en las dos últimas décadas, tanto en la industria, como en la academia.

La economía atómica es un número teórico que asume el uso de cantidades estequiométricas exactas de los sustratos y un rendimiento químico teórico, e ignora los disolventes y los productos químicos auxiliares que no aparecen en la ecuación estequiométrica, permite evaluar y pronosticar la cantidad de desechos que se van a generar en diferentes rutas a una molécula diana particular. Se aplica a pasos individuales.

El factor E es la cantidad real de residuos producidos en el proceso y toma en cuenta el desperdicio de todos los componentes auxiliares, como son las pérdidas de disolventes y los productos químicos utilizados en el tratamiento. Se puede aplicar a un proceso de pasos múltiples.⁴ Un factor E mayor que cero significa más desperdicio y, por lo tanto, un mayor impacto ambiental. El factor E ideal es cero.

Las alternativas para medir la masa se pueden dividir en dos grupos: los que representan a la economía atómica y los basados en kg/kg análogos al factor E.

Factor E	$E = \frac{\text{Masa total de desecho}}{\text{Masa del producto final}}$
Economía atómica	$EA(\%) = \frac{\text{Masa molecular del producto}}{\text{Suma de las masas moleculares de los reactivos}} \times 100$
Intensidad de masa MI	$MI = \frac{\text{Masa total en el proceso}}{\text{Masa del producto}}$
Eficiencia de masa de la reacción	$EMR = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Total de masa de los reactivos}} \times 100$
Proceso de intensidad de masa	$PIM = \frac{\text{Masa total en el proceso incluyendo agua}}{\text{Masa del producto}}$

Productividad de masa (PM)	$PM (\%) = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{total de masa incluyendo disolventes}} \times 100$
Intensidad de pérdida de agua	$IPA = \frac{\text{Masa de agua del proceso}}{\text{Masa del producto}}$
Rendimiento de masa efectivo	$RME (\%) = \frac{\text{Masa del producto}}{\text{Masa de los reactivos peligrosos}} \times 100$
Intensidad del disolvente (IS, por sus siglas en inglés)	$IS = \frac{\text{Masa de los disolventes}}{\text{Masa del producto}}$
Economía del carbono	$EC (\%) = \frac{\text{Carbonos en el producto}}{\text{Total de carbonos en el reactivo}} \times 100$

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Anastas, P. T. and Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, London, England, Ed. Oxford University Press, **2000**.
2. Fuhrhop, J.H.; Li, G.; *Organic Synthesis*, 3rd ed., págs. 458-459, Weinheim, Federal Republic of Germany, John Wiley & Sons - VCH Verlag GMBH & Co., 2003.
3. León-Cedeño, F.; Experiencias en la Implementación de las Técnicas de Química Verde (o Química Sustentable), *Anuario Latinoamericano de Educación Química*, XXIV, 133-143, **2008-2009**.
4. Roger A. Sheldon, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2018**, 6, 32-48.



PRÁCTICA 1.

SÍNTESIS DE FURANOS.

OBTENCIÓN DEL HIDROXIMETILFURFURAL (HMF)

Práctica propuesta y optimizada por Fernando León Cedeño y Martha Menes Arzate, con la participación de Paola San Luis León, Diana Gabriela Tinajero Fonseca, Laura Luna Ávila y Francisco Franco Guerrero.

■ OBJETIVOS

- Obtener el hidroximetilfurfural (HMF) por deshidratación de fructosa en medio ácido.
- Identificar el producto obtenido por medio de un derivado y otras pruebas de identificación.
- Revisar el interés en Química de Alimentos del hidroximetilfurfural.

PALABRAS CLAVE: furano, deshidratación de azúcares, pruebas de identificación.

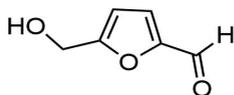
■ INTRODUCCIÓN

Las materias primas ricas en pentosanos son recursos naturales renovables provenientes de la agricultura. Entre ellas están algunos desperdicios fibrosos de las cosechas como las mazorcas de maíz (olote), el salvado del trigo, las cascarillas de la avena, del arroz y del algodón, la cáscara del cacahuate y el bagazo de la caña de azúcar, los cuales constituyen las mejores materias primas para la obtención de furfural.

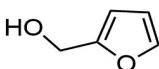
Los pentosanos abundan tanto como la celulosa en la naturaleza. El pentosano más abundante es el xilano, uno de los componentes de la madera, el cual es un polisacárido de la D-xilosa con enlaces β -1,4 (similares a los enlaces de la glucosa en la celulosa). El xilano representa del 25% al 30% de los cereales y granos (del 32% al 36% en el salvado); del 15% al 25% de la madera de árbol y del 5% al 15% de la madera de coníferas.

Durante el calentamiento de los alimentos se forman compuestos tales como el furfural, el 5-hidroximetilfurfural (HMF) y el alcohol furfurílico. Este último se produce al procesar térmicamente café, jugos de frutas y alimentos horneados, así como al almacenar bebidas alcohólicas como brandy o whisky.

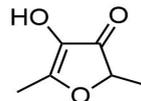
La 4-hidroxi-2,5-dimetil-3(2H)-furanona (HDF) es uno de los compuestos responsables del sabor que se genera al asar la carne por un tiempo corto.



HMF



alcohol furfurílico

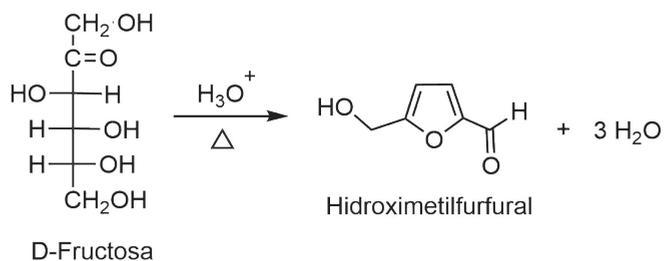


HDF

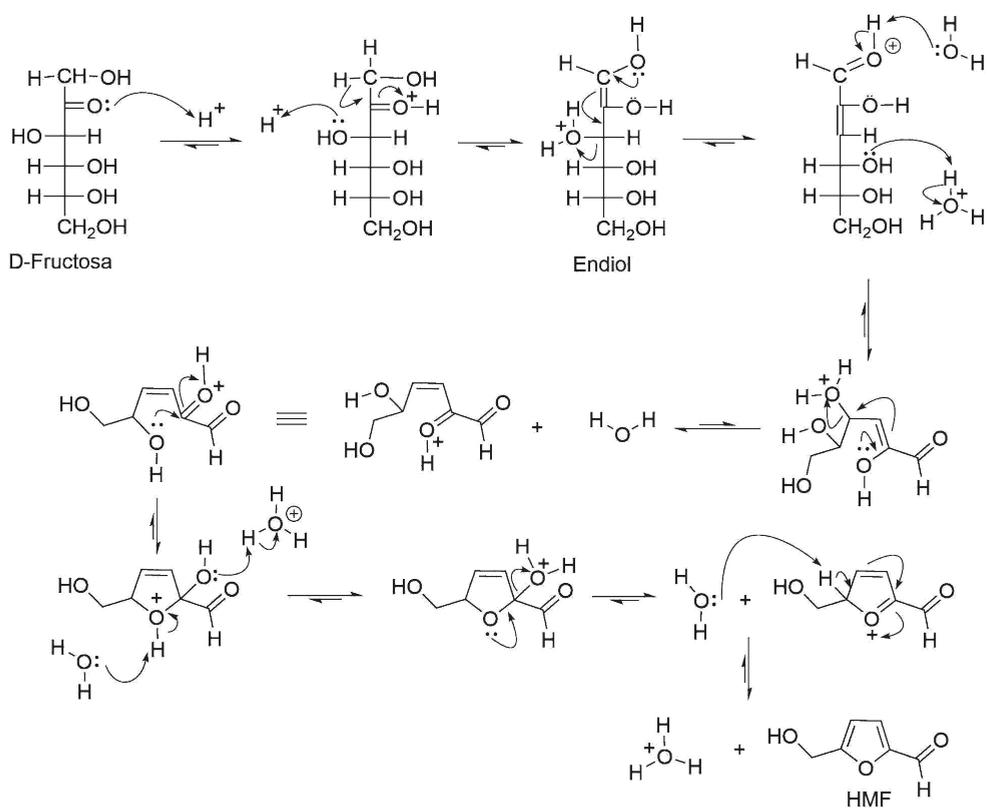
El hidroximetilfurfural (HMF) es un intermediario en la reacción de Maillard, la cual se lleva a cabo a 50 °C y en un intervalo de pH entre 4 y 7. También puede formarse durante la caramelización de azúcares a temperaturas de 120 °C, pH < 3 y pH > 9 y con un bajo contenido de agua.

La vía de conversión del almidón o la celulosa comienza con la hidrólisis de polisacárido a glucosa, seguido de isomerización de glucosa a fructosa, y deshidratación de fructosa a HMF. La presencia del grupo funcional aldehído en la estructura del HMF facilita su identificación. Al hacer reaccionar este compuesto con la 2,4-dinitrofenilhidrazina se forma la 2,4-dinitrofenilhidrazona correspondiente, la cual tiene un punto de fusión característico. Así mismo, al hacer reaccionar el furfural con el reactivo de Tollens, se forma un espejo de plata reducida. La prueba colorida más importante, ya que es la evidencia directa de la formación del anillo heterocíclico, es la reacción con el acetato de anilino, la cual forma un colorante polimetínico con un color rojo cereza.

■ REACCIÓN

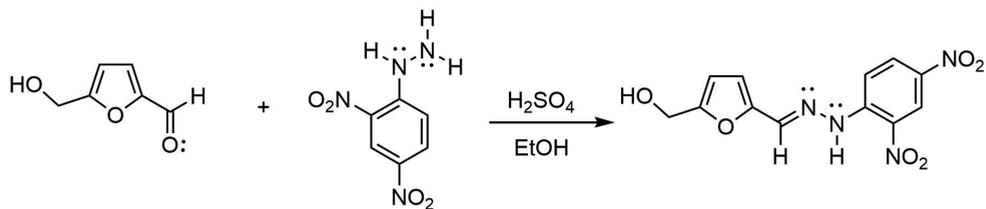


■ MECANISMO DE REACCIÓN

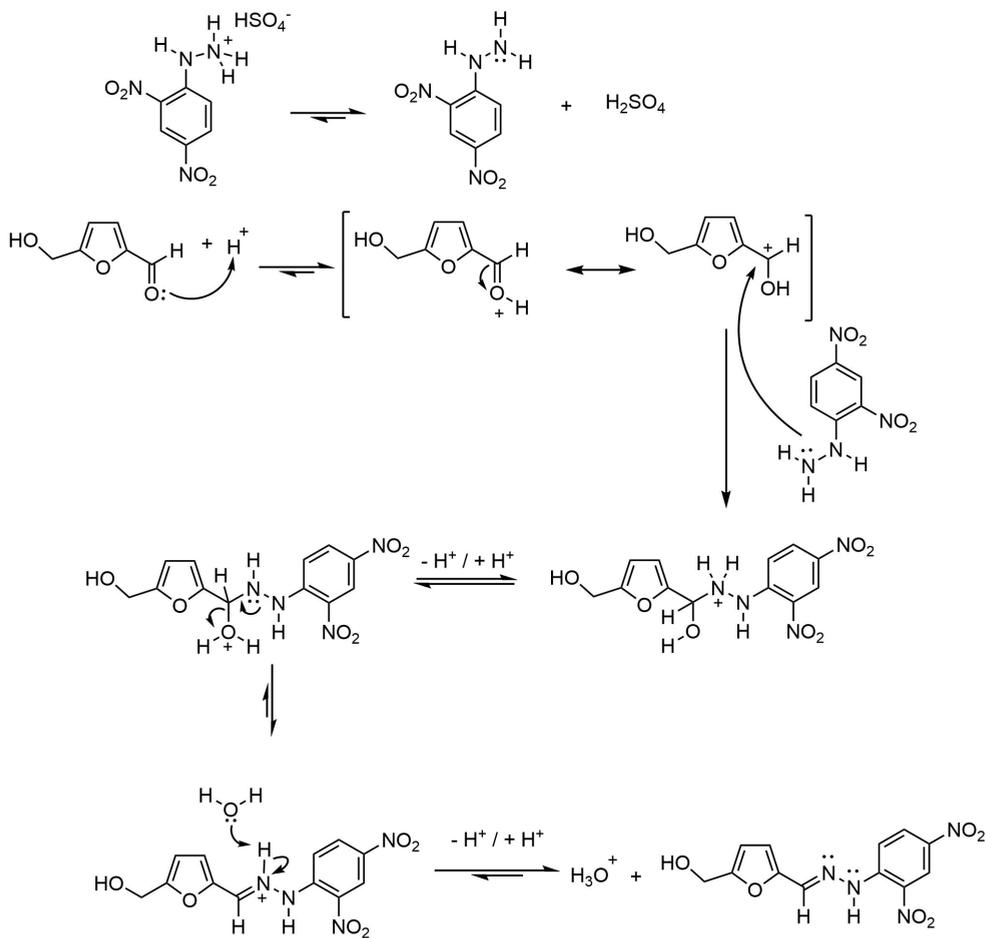


■ REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN

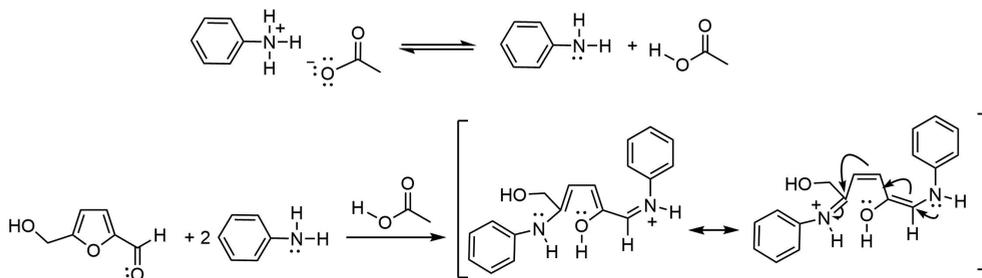
a) Reacción con la 2,4-dinitrofenilhidrazina.



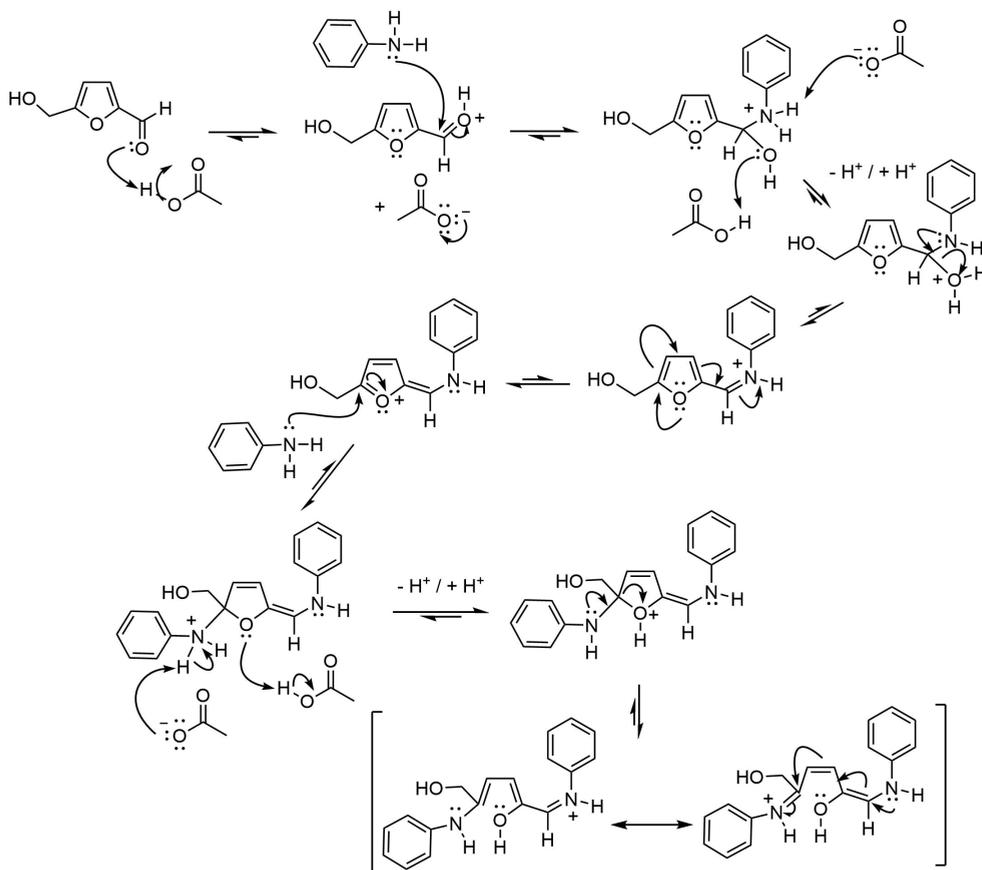
► Mecanismo:



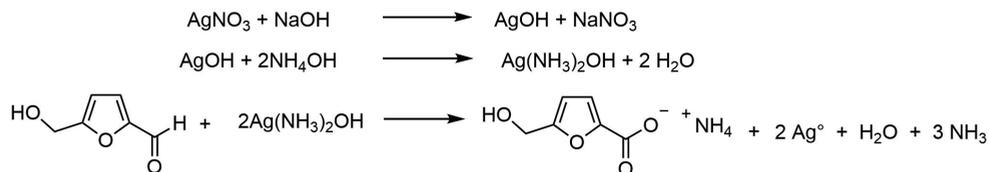
b) Reacción con el acetato de anilino.



► **Mecanismo:**



c) Reacción con el reactivo de Tollens (nitrato de plata amoniacal).



MATERIAL	
Matraz redondo de fondo plano de 125 mL, con dos bocas (junta esmerilada 14/20)	1
Refrigerante de agua (junta esmerilada 14/20) con mangueras	1
T de destilación	1
Colector de destilación	1
Matraz Kitasato de 250 mL con manguera	1
Vaso de precipitados de 100 mL	1
Embudo de filtración rápida	1
Recipiente para baño María	1
Tubo de ensayo de 16 x 150 mm	3
Espátula	1
Varilla de vidrio	1
Embudo de separación de 125 mL con tapón	1
Probeta graduada de 25 mL	1
Recipiente de peltre	1
Pipeta graduada de 10 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1
Matraz Erlenmeyer de 125 mL	1
Pinza de tres dedos con nuez	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Fructosa	1.0 g
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	0.1 g
Bromuro de tetra <i>n</i> -butilamonio (TBAB)	2.0 g
Sulfato de sodio anhidro (QP)	5.0 g
Cloruro de sodio (QP)	3.0 g
Disolución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina	2.0 mL
Disolución acuosa de nitrato de plata	5 mL
Disolución de hidróxido de sodio al 5%	5 mL
Disolución de hidróxido de amonio al 50%	5 mL
Bicarbonato de sodio (QP)	3.0 g
Ácido clorhídrico al 12%	40 mL
Cloruro de metileno (QP)	45 mL
Sílica gel	15 g

■ PROCEDIMIENTO

En un matraz redondo de fondo plano de 125 mL de dos bocas, colocar 1.0 g de fructosa, 2.0 g de bromuro de tetra *n*-butilamonio (TBAB) y 0.5 mL de agua destilada. Adaptar el refrigerante de agua en posición de reflujo en una de las bocas, y en la otra un termómetro con adaptador. Calentar la mezcla a ebullición suave con ayuda de un baño María. Una vez que la mezcla de reacción alcance los 87-89 °C adicionar 0.1 g de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), y seguir el calentamiento por 5 minutos más. Al transcurrir el tiempo de reacción, transferir la mezcla de reacción obtenida en un vaso de precipitados de 100 mL y enjuagar con 3 fracciones de agua destilada (2 mL cada una), neutralizar con bicarbonato de sodio sólido y saturar con cloruro de sodio. Aislar la mezcla de reacción por medio de extracciones líquido-líquido con cloruro de metileno (15 mL cada porción), coleccionar las fracciones en un matraz Erlenmeyer de 125 mL. Secar la fase de cloruro de metileno con sulfato de sodio anhidro y decantar en un vaso de precipitados de 100 mL.

La purificación del HMF se lleva a cabo a través de un percolado, con un sistema como se muestra en la **Figura 1**. La disolución de cloruro de metileno se vierte despacio y de forma uniforme sobre la superficie del adsorbente (15 g de sílica gel), empleando vacío, se dejan percolar con otras dos fracciones de cloruro de metileno

(15 mL cada una). Una vez colectadas las fracciones en un matraz Erlenmeyer, éstas se colocan dentro del matraz redondo de fondo plano, se adapta el equipo de destilación simple y el disolvente (cloruro de metileno) se elimina por destilación, empleando el baño María. Se debe tener cuidado de no sobrecalentar el HMF obtenido. Para determinar el rendimiento, se pesa el residuo y con éste se efectúan las siguientes pruebas de identificación:

- A) En un vial o tubo de ensayo, colocar 0.5 mL (aprox. 15 gotas) de una disolución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina y 1 o 2 gotas del HMF. Calentar el tubo a baño María por 15 minutos, observe la formación de un sólido color rojo, sepárelo por filtración al vacío y determine el punto de fusión del producto seco (**NOTA 1**).
- B) En una tira de papel filtro de 1 cm impregnada con acetato de anilino, adicione 1 o 2 gotas del HMF; observe el color que toma el papel.
- C) En un tubo de ensayo coloque 0.5 mL de reactivo de Tollens y 2 o 3 gotas del HMF. Mezcle homogéneamente el contenido del tubo y caliente por 15 minutos en baño María. Observe la formación de un espejo de plata que se deposita en las paredes del tubo.

► Preparación del reactivo de Tollens

Coloque en un tubo de ensayo de 2 a 3 gotas de una disolución de AgNO_3 al 10%, adicione una gota de disolución de NaOH al 5%, agite y agregue la disolución de NH_4OH al 50% hasta que se disuelva el sólido formado, teniendo la precaución de no agregar exceso de este último.

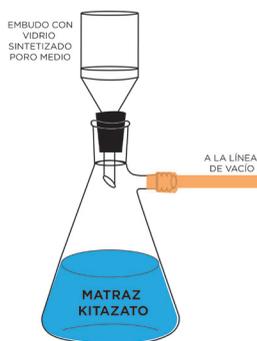


Figura 1. Equipo para efectuar la purificación por medio de una percolación. Imagen basada en https://chem.libretexts.org/LibreTexts/Northeastern/08%3A_Gravimetric_Methods/8.2%3A_Precipitation_Gravimetry

■ NOTA

1. El punto de fusión de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del HMF es 209-211 °C.⁵

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

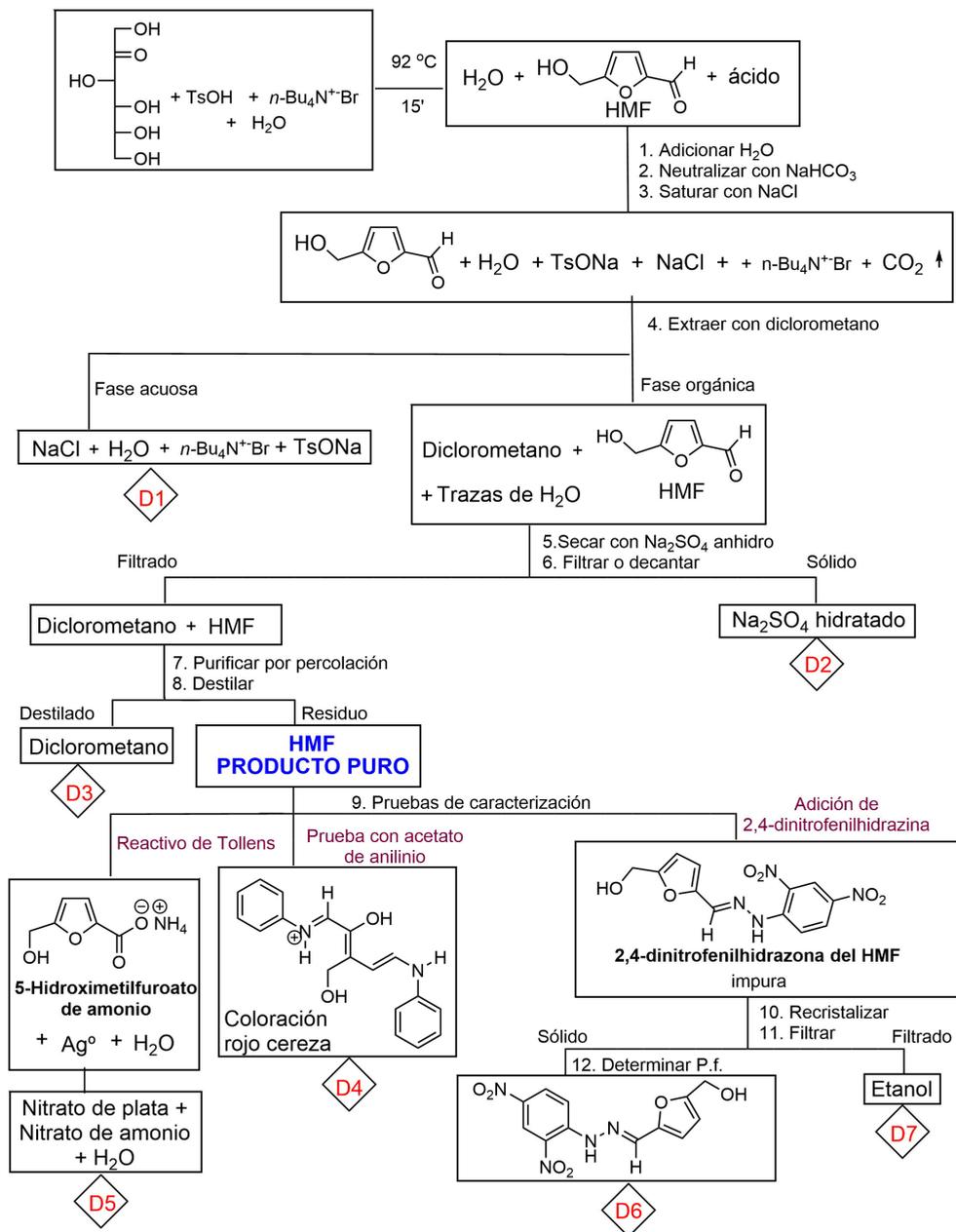
- 1) Métodos generales de obtención de furanos.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- 3) Derivados del furfural con importancia en alimentos.
- 4) Técnicas de preparación del reactivo de Tollens, de la disolución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina y del acetato de anilino.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs.117-118. Ed. Limusa, México, 1987.
2. Acheson, R.M.; *Química Heterocíclica*, págs. 157-159. Ed. Publicaciones Cultural, México, 1981.
3. Simeonov, S.P.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; *Org. Synth.*, **2016**, 93, 29-36.
4. Rada-Mendoza, M.; Sanz, M. L.; Olano, A.; Villamiel, M.; *Food Chem.*, **2004**, 85, 605-609.
5. Merck-Index, 8th Ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA, p. 552.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE HIDROXIMETILFURFURAL



- D1:** Determinar pH. Si es necesario, neutralizar con lejía y desechar con abundante agua en el drenaje.
- D2:** Lavar con etanol varias veces y secarlo en estufa. Colocarlo una vez seco en un desecador, para su reutilización. Si no se dispone de una estufa se manda secar (normalmente es una disolución que se desecha neutra).
- D3:** Guardar para recuperar por destilación al final del semestre.
- D4:** Guardar para incineración.
- D5:** Solicitar el tratamiento para recuperar plata (llevar a pH con ácido nítrico y agregar NaCl para precipitar el AgCl).
- D6:** Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, si la cantidad de etanol recuperado es considerable.
- D7:** Filtrar la solución y desechar neutra al drenaje con abundante agua, empaclar el sólido para incineración.



PRÁCTICA 2.

SÍNTESIS DE PIRROLES

OBTENCIÓN DEL 1-FENIL-2,5-DIMETILPIRROL

Práctica propuesta y optimizada por Juan Gómez Dueñas,
Martha Menes Arzate y Fernando León Cedeño.

■ OBJETIVOS

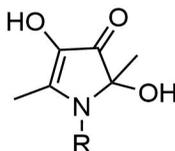
- Ilustrar la reacción de Paal-Knorr.
- Obtener el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol a través de una reacción de condensación entre la 2,5-hexanodiona y la anilina.

PALABRAS CLAVE: pirroles, compuestos 1,4-dicarbonílicos, reacciones de Paal-Knorr y Maillard.

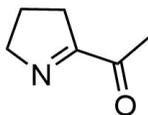
■ INTRODUCCIÓN

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos se ciclizan con facilidad para formar anillos heterocíclicos de 5 miembros con 1 heteroátomo, por medio de la reacción de Paal-Knorr. Así la reacción de la acetoniacetona (2,5-hexanodiona) con anilina (o derivados de la misma) en presencia de un catalizador ácido, forma el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol correspondiente.

Los derivados de pirrolinona se forman por medio de la reacción de aminas primarias con la 1-desoxiglucodiolosa (producto de degradación del azúcar).

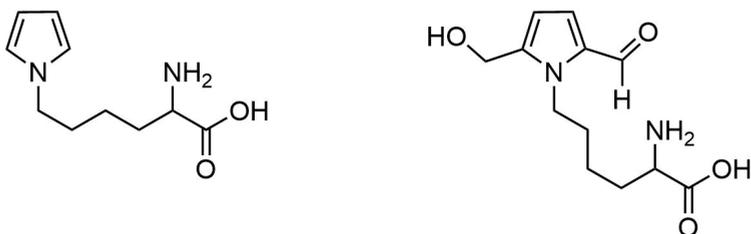


Uno de los compuestos responsables del sabor en la costra del pan blanco es la 2-acetil-1-pirrolina. Es la responsable del aroma a palomitas de maíz y de la carne cocida.

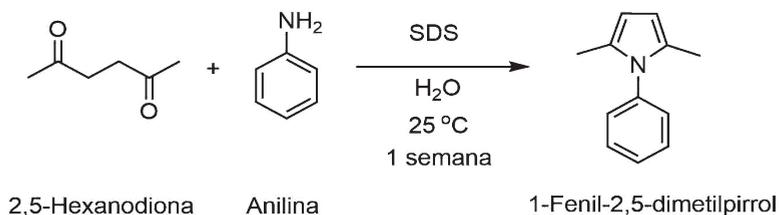


2-acetil-1-pirrolina

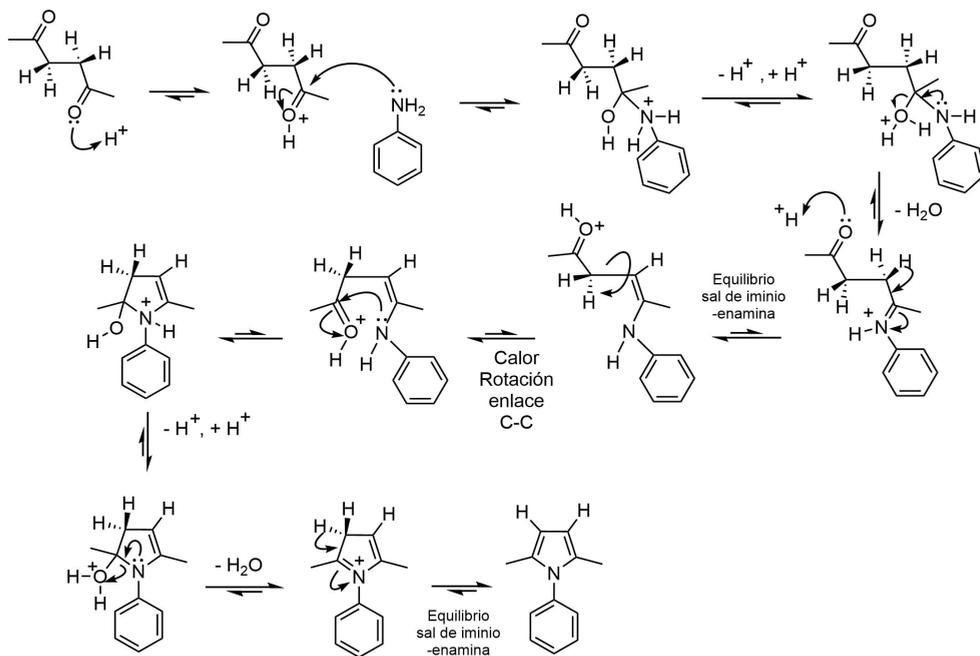
Se han realizado estudios experimentales que describen la formación de ϵ -(2-formil-5-hidroximetil-pirrol-1-il)-L-norleucina, en la reacción de Maillard entre la L-lisina y la D-glucosa. En las mieles, durante la tercera etapa de la reacción de Maillard, los compuestos dicarbonílicos reaccionan con grupos amino o guanidino de las proteínas para formar productos finales de glicación avanzada (AGE). Derivados de lisina con un resto pirrol como la pirralina y la N- ϵ -pirrolilnorleucina se forman durante la reacción de 3-desoxiosonas y compuestos amino.



■ REACCIÓN



■ MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Frasco vial de 10 mL con tapa, ámbar	1	Parrilla con agitación magnética	1
Agitador de vidrio	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	1
Barra de agitación magnética	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Espátula	1	Recipiente de peltre	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 30 mL	1
Matraz Kitasato de 250 mL con manguera	1	Vidrio de reloj	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Acetoniacetona (2,5-hexanodiona) (QP)	0.50 mL
Agua destilada	25.0 mL
Anilina recién destilada (QP)	0.39 mL
Dodecilsulfato de sodio (SDS) (QP)	0.03 g
Etanol (QP)	5.00 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un frasco vial de 10 mL disolver 0.03 g (0.1 mmol) de dodecilsulfato de sodio (SDS), en 4 mL de agua destilada, adicionar con agitación 0.39 mL (0.396 g, 4.25 mmol) de anilina y 0.50 mL (0.485 g, 4.25 mmol) de 2,5-hexanodiona. Dejar la mezcla de reacción en reposo, a temperatura ambiente, hasta la siguiente sesión.

La mezcla de reacción se vierte en un matraz Erlenmeyer que contenga 10 mL de agua destilada y se enfría en un baño de hielo. El producto se aísla por filtración al vacío y se lava con 3 porciones de 3 mL de agua destilada fría. El producto se purifica por recristalización por par de disolventes etanol-agua, se filtra al vacío y se deja secar, se pesa y se determina su punto de fusión (el punto de fusión reportado es de 50-51 °C).

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

- 1) Métodos generales de obtención de pirroles.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de la reacción de Paal-Knorr.
- 3) Derivados del pirrol con importancia en alimentos.

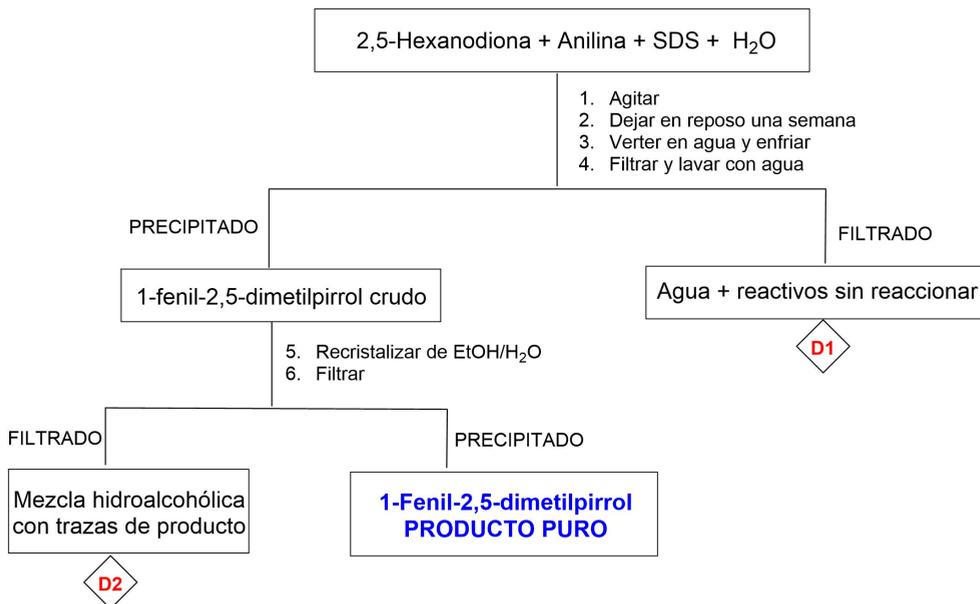
■ BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez, J.; Salazar, R.; Villalva, N. P.; León, F.; Santos, E.; *XIII Congreso Nacional de Educación Química*, del 22 al 25 de noviembre de 1993, en Cancún, Quintana Roo, México. Resumen: 87.
2. Dueñas, J. G.; Santos, E. S.; León, F. C.; *Memorias del IX Simposio de Estudiantes de Posgrado en Química Fernando Romo*, págs. 24-30, 16 y 17 de noviembre (1995).

3. Al-Awar, R.; Wahl, G; *J. Chem. Educ.*, **1990**, 67, 265-266.
4. Shaw, D.; Wood, W.; *J. Chem. Educ.*, **1992**, 69, A313.
5. Veisi, H.; Azadbakht, R.; Ezadifar, M.; Hemmati, S.; *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, **50**, E241.
6. Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, págs. 120-121, Ed. Publicaciones Cultural, México, 1981.
7. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs. 119-120, Ed. Limusa, México, 1987.
8. Henle, T.; Bachmann, A. *Z Lebensm Unters Forsch.*, **1996**, 202, 72 - 74.
9. Hellwig, M.; Henle, T. *Eur. Food. Res. Technol.*, **2010**, 230, 903 - 914.
10. Hellwig, M.; Henle, T. *Eur Food Res. Technol.*, **2012**, 235, 99 - 106.
11. García-Ortega, H. *Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación*, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DEL 1-FENIL-2,5-DIMETILPIRROL



D1: Precipitar el SDS, determinar el pH de la disolución, decolorar, neutralizar de ser necesario. Observar si hay formación de precipitado, de ser así, separarlo por filtración y enviarlo a incineración, el filtrado desecharlo al drenaje.

D2: Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, sólo si la cantidad de éste es considerable.



PRÁCTICA 3.

REACCIÓN DE PIRROLES.

OBTENCIÓN DEL

5,5,10,10,15,15,20,20-

OCTAMETILPORFIRINÓGENO

Práctica propuesta y optimizada por Cristina del Carmen Jiménez Curiel,
Martha Menes Arzate y Fernando León Cedeño.

■ OBJETIVOS

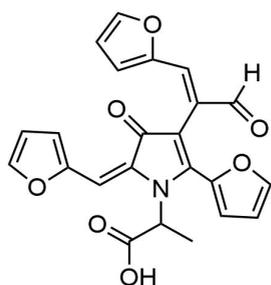
- Ilustrar una reacción del pirrol.
- Obtener el *meso*-octametilporfirinógeno, para ilustrar la alquilación del pirrol.
- Revisar la importancia de la alquilación del pirrol en Química de Alimentos. Formación de melanoidinas.

PALABRAS CLAVE: pirroles, reacciones S_EAr , porfirinógeno, reacción de Maillard, melanoidinas.

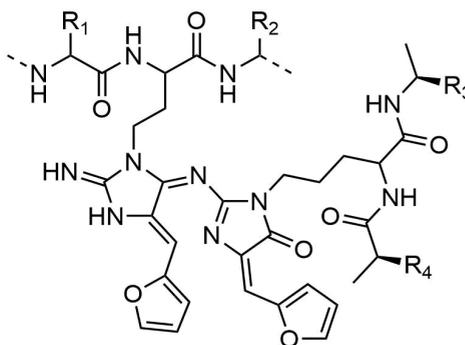
■ INTRODUCCIÓN

Las melanoidinas, también conocidas como *moléculas melanoideas*, se generan cuando los alimentos se someten a altas temperaturas y se producen por las reacciones químicas que ocurren entre los aminoácidos o las proteínas y los azúcares reductores durante el horneado, asado o fritura de los alimentos, a este proceso se le conoce como *reacción de Maillard*. Las melanoidinas de alto peso molecular se forman por polimerización de intermediarios de la reacción de Maillard a partir de melanoidinas de bajo peso molecular, tales como furano, pirrol y/o sus derivados. Las melanoidinas presentan diversas propiedades que producen las características organolépticas, funcionales, y nutricionales de los alimentos.

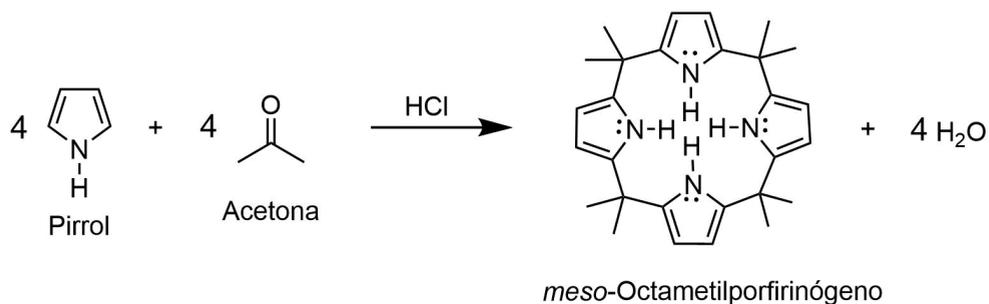
Las melanoidinas son de color marrón, se producen en la tercera etapa de la reacción de Maillard al someter los alimentos a altas temperaturas. Implica la polimerización de compuestos como los pirroles *N*-sustituídos, 2-formilpirroles *N*-sustituídos y 2-furaldehído, cuentan con pesos moleculares variables y propiedades de absorción distintas. Las principales fuentes de melanoidinas son el café, el pan, los productos de panadería, la cerveza oscura y el cacao.



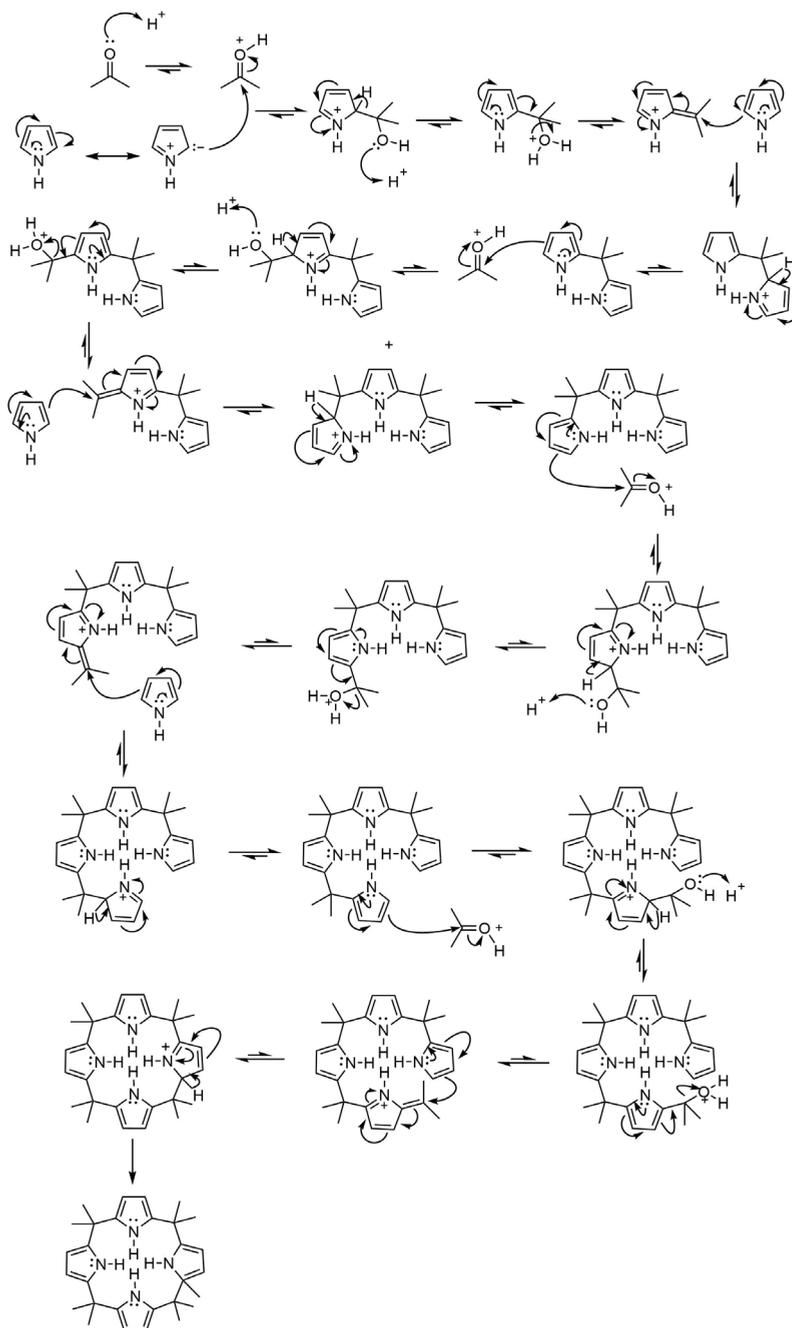
Trifurilpirrolonona



■ REACCIÓN



MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	2
Barra de agitación magnética	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Espátula	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz redondo con fondo plano de 25 mL	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vidrio de reloj	1
Parrilla con agitación magnética	1	Jeringa	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Pirrol	1 mL
Acetona	5 mL
Ácido clorhídrico (concentrado)	0.5 mL
Etanol	La cantidad que sea necesaria

■ PROCEDIMIENTO

En un matraz redondo con fondo plano de 25 mL, provisto de un agitador magnético, colocar dentro de un baño de hielo (el vaso de precipitados de 250 mL funciona bien, ya que la mezcla debe estar bajo agitación magnética). Adicionar 0.5 mL (15 mmol) de pirrol y 5 mL de acetona. Enfriar la disolución durante **30 minutos (NOTA 1)**. Posteriormente, adicionar 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. Agitar la mezcla de reacción por 5 minutos más, en frío. Si no se observa la formación de precipitado, agregar una gota más de ácido clorhídrico. Una vez que se observe la formación del precipitado color blanco, se da por terminada la reacción. Aislar el sólido por medio de una filtración al vacío y lavar con etanol frío (15-20 mL) (**NOTA 2**). Calcular el rendimiento y determinar el punto de fusión (reportado 296 °C con descomposición).

■ NOTAS

1. Es importante que la mezcla de reacción esté fría antes de adicionar el ácido clorhídrico y que se deje dentro del baño de hielo por el tiempo indicado.
2. Si el producto no es blanco, se purifica por recristalización con etanol.

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

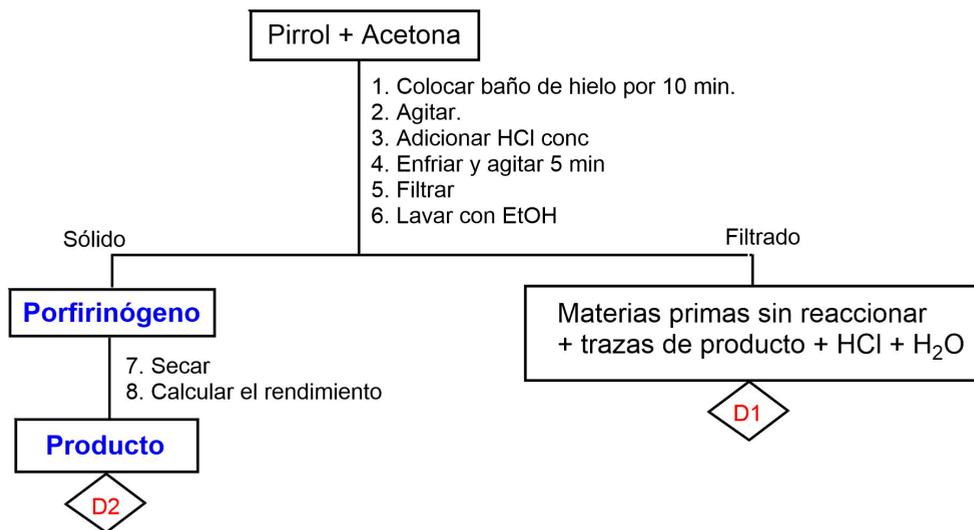
- 1) Importancia de la alquilación de pirroles en Química de Alimentos. Formación de melanoidinas.
- 2) Mecanismo de reacción más probable para la formación del meso-octametilporfirinógeno.
- 3) ¿Por qué en esta reacción no se forma el polímero y si el meso-octametilporfirinógeno?
- 4) Propiedades y toxicidad de los reactivos y del producto obtenido.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Sobral, A.J F N.; *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82, [4], 618-619.
2. Rothmund, P.; Gage, C. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3340-3342.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DEL 5,5,10,10,15,15,20,20- OCTAMETILPORFIRINÓGENO



D1: Neutralizar con una disolución concentrada de bicarbonato de sodio, decolorar de ser necesario y eliminar en el drenaje con suficiente agua.

D2: Enviar a incineración.



PRÁCTICA 4.

SÍNTESIS DE INDOLES. OBTENCIÓN DEL 1,2,3,4- TETRAHIDROCARBAZOL

Práctica propuesta por Guillermina Salazar Vela y Marcos Soto Hernández.
Optimizada por Martha Menes Arzate.

■ OBJETIVOS

- Ilustrar la síntesis de indoles de Fischer.
- Preparar el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, a partir de la fenilhidrazona de la ciclohexanona en presencia de un catalizador ácido.
- Revisar la importancia en alimentos de los derivados del indol.

PALABRAS CLAVE: indoles, síntesis de Fischer, 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

■ INTRODUCCIÓN

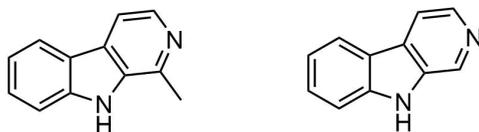
La preparación de indoles por calentamiento de la fenilhidrazona de un aldehído (o de una cetona o de un cetoácido), en presencia de un catalizador ácido, se conoce como la síntesis de indoles de Fischer. Esta reacción generalmente incluye una condensación intramolecular, seguida de la eliminación de amoníaco.

La facilidad de la reacción depende del tipo de catalizador ácido empleado y de la estructura de los reactivos. En particular, cuando se hace reaccionar a la fenilhidrazona de la ciclohexanona (la cual se forma *in situ* a partir de la fenilhidrazina y de la ciclohexanona), en presencia del ácido acético y bajo calentamiento a reflujo, se transforma en el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

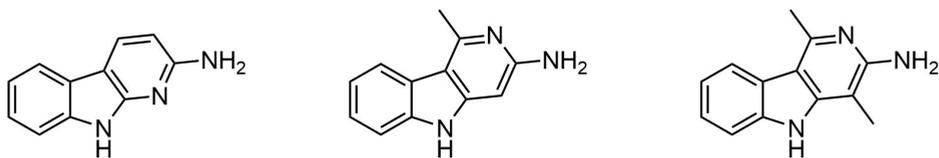
Al calentar los alimentos, los aldehídos obtenidos a través de la degradación de Strecker, reaccionan con aminoácidos cíclicos o aminas, tales como el triptófano,

triptamina, serotonina, fenilalanina, tirosina y dopamina, dando lugar a las β -carbolinas y a las tetrahidro- β -carbolinas, que pueden fungir como neuromoduladores a través de efectos sobre la monoaminooxidasa (MAO).

El ácido 3-carboxílico de la 1,2,3,4-tetrahidrocarbolina se puede formar a través de la reacción entre el L-triptófano y aldehídos. Esta reacción se produce en alimentos y es dependiente de la temperatura y el pH. Durante la cocción y el ahumado tanto de la carne como del pescado pueden formarse las β -carbolinas mutagénicas norharman y harman, su concentración depende del tiempo y de la temperatura de calentamiento. Las β -carbolinas también están presentes en bebidas alcohólicas.



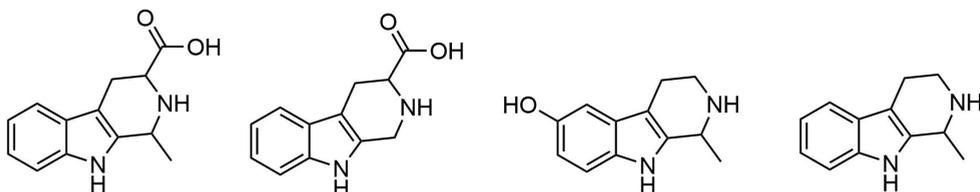
β -Carbolinas norharman y harman



β -Carbolinas presentes en la carne y el pescado

Las tetrahidro- β -carbolinas se han encontrado en chocolates y la cocoa. El ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico y el ácido 3-carboxílico de la 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina se forman fácilmente durante el procesamiento y almacenamiento de los alimentos. La concentración de este tipo de compuestos es directamente proporcional a los tiempos de calentamiento de los alimentos y a las altas temperaturas.

Se ha relacionado la presencia de las β -carbolinas, 1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol y 9H-pirido[3,4-b]indol, como agentes causales en enfermedades como el Parkinson y el cáncer.



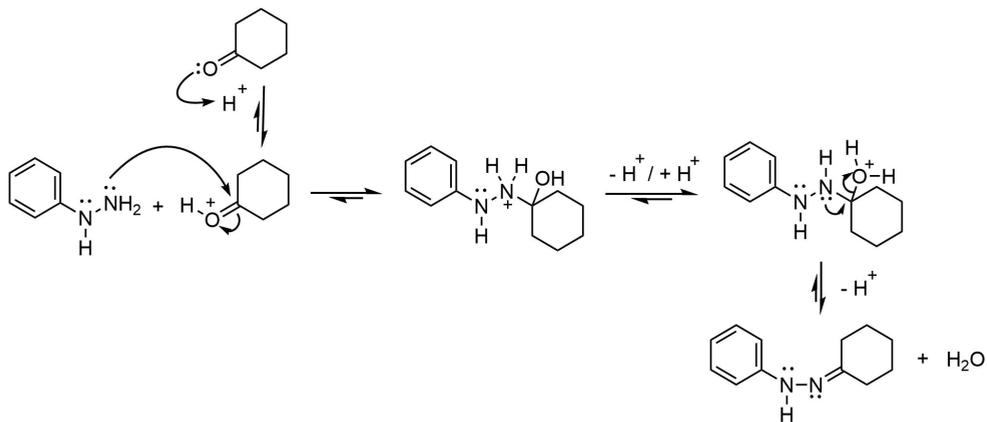
Tetrahydrocarbolinas presentes en el chocolate y la cocoa

■ REACCIÓN



■ MECANISMO DE REACCIÓN

1) Formación de la fenilhidrazona de la ciclohexanona



REACTIVOS	CANTIDAD
Fenilhidrazina (QP)	0.24 mL
Ciclohexanona (QP)	0.26 mL
Metanol (QP)	20 mL
Ácido acético glacial (RA)	1.8 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un matraz redondo con fondo plano de 25 mL, coloque 0.26 mL (0.246 g, 2.5 mmol) de ciclohexanona, 1.8 mL de ácido acético glacial y 0.24 mL (0.264 g, 2.43 mmol) de fenilhidrazina (**NOTA 1**), introduzca el agitador magnético, adapte el refrigerante de agua en posición de reflujo y caliente la mezcla con una ebullición suave por 20 minutos. Vierta la mezcla de reacción en un vaso de precipitados de 50 mL y deje enfriar a temperatura ambiente. Adicione agua fría (5 mL), en este momento precipita el producto, el cual se aísla por filtración al vacío. Lave el precipitado con tres porciones de agua destilada fría de 5 mL cada una y déjelo secar. El producto crudo se purifica por recristalización por par de disolventes metanol-agua. En caso de requerirlo, utilizar un poco de carbón activado. El producto puro se aísla por filtración al vacío. Determine el punto de fusión del producto (reportado: 118 °C), así como el rendimiento de la reacción.

■ NOTA

1. La fenilhidrazina es tóxica y puede causar severas quemaduras en la piel, **por lo que debe ser manejada con precaución, en la campana y con guantes de hule.**

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

- 1) Métodos generales de preparación de indoles.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- 3) Propiedades y toxicidad de los reactivos y del producto obtenido.
- 4) Importancia e interés en la química en alimentos de los derivados del indol.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Menes Arzate, M.; Contreras, Á.; y León Cedeño, F.; "Reacciones a nivel microescala e importancia del tipo de catálisis en la síntesis de índoles de Fischer", *IV Jornadas Internacionales para la enseñanza preuniversitaria y universitaria de la Química*, Mérida, Yucatán, 15 al 18 de noviembre, 2005.
2. Vogel, A. I.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th. Longman, London, 1989. págs. 1161-1162.
3. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Limusa, México, 1987, págs. 169-171.
4. Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*. Publicaciones Cultural, México, 1981, págs. 216-218.
5. Herraiz, T.; *Food Addit. Contam.*, **2000**, 17, [10], 859-866.
6. Herraiz, T. J. *Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 4900-4904.



PRÁCTICA 5.

SÍNTESIS DE ISOXAZOLONAS.

OBTENCIÓN DE 3-FENIL-5-ISOXAZOLONA

Práctica propuesta por Guillermina Salazar Vela y Marcos Soto Hernández.
Optimizada por Martha Menes Arzate.

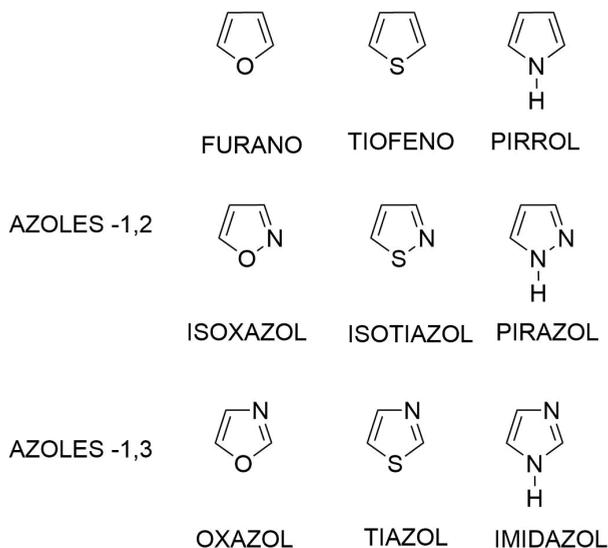
■ OBJETIVOS

- Efectuar la reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos con derivados de amoníaco para obtener un anillo de 5 miembros con dos heteroátomos.
- Preparar 3-fenilisoxazol-5-ona de acuerdo con las condiciones de reacción establecidas en el procedimiento experimental.
- Revisar el interés en Química de Alimentos de los derivados de isoxazol.

PALABRAS CLAVE: azoles, isoxazoles, 3-fenilisoxazol-5-ona.

■ INTRODUCCIÓN

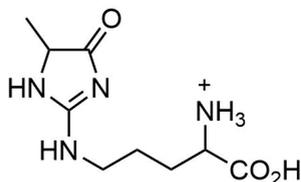
Los azoles son un grupo de heterociclos que se derivan del furano, pirrol y tiofeno por sustitución de uno de los grupos $-CH-$ por nitrógeno. Si este remplazo se hace en la posición 2, se forman el isoxazol, el pirazol y el isotiazol, respectivamente; en la posición 3, se forman el oxazol, el imidazol y el tiazol, respectivamente.



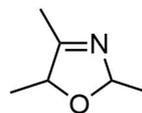
Los métodos de formación de los isoxazoles y pirazoles se basan en la adición de compuestos que contienen la unión O-N o N-N preformada, a una molécula aceptora con la funcionalidad adecuada.

Aunque los pirazoles no están considerados entre los compuestos comunes que se forman en la reacción de Maillard, se ha detectado la presencia de una imidazolona derivada de arginina unida a una proteína después del tratamiento en medio alcalino de galletas saladas, la *N*-(5-metil-oxo-5-hidroimidazol-2-il)-L-ornitina.

En los alimentos la 2,4,5-trimetil-3-oxazolona es saborizante en chocolate, café, caramelos, pan y cacahuete tostado. El 2,4,5-trimetiloxazol se encuentra presente en el hígado de puerco cocinado y en el café.

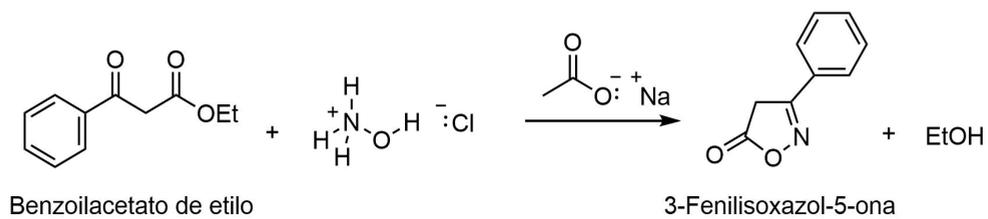


N-(5-metil-oxo-5-hidroimidazol-2-il)-L-ornitina

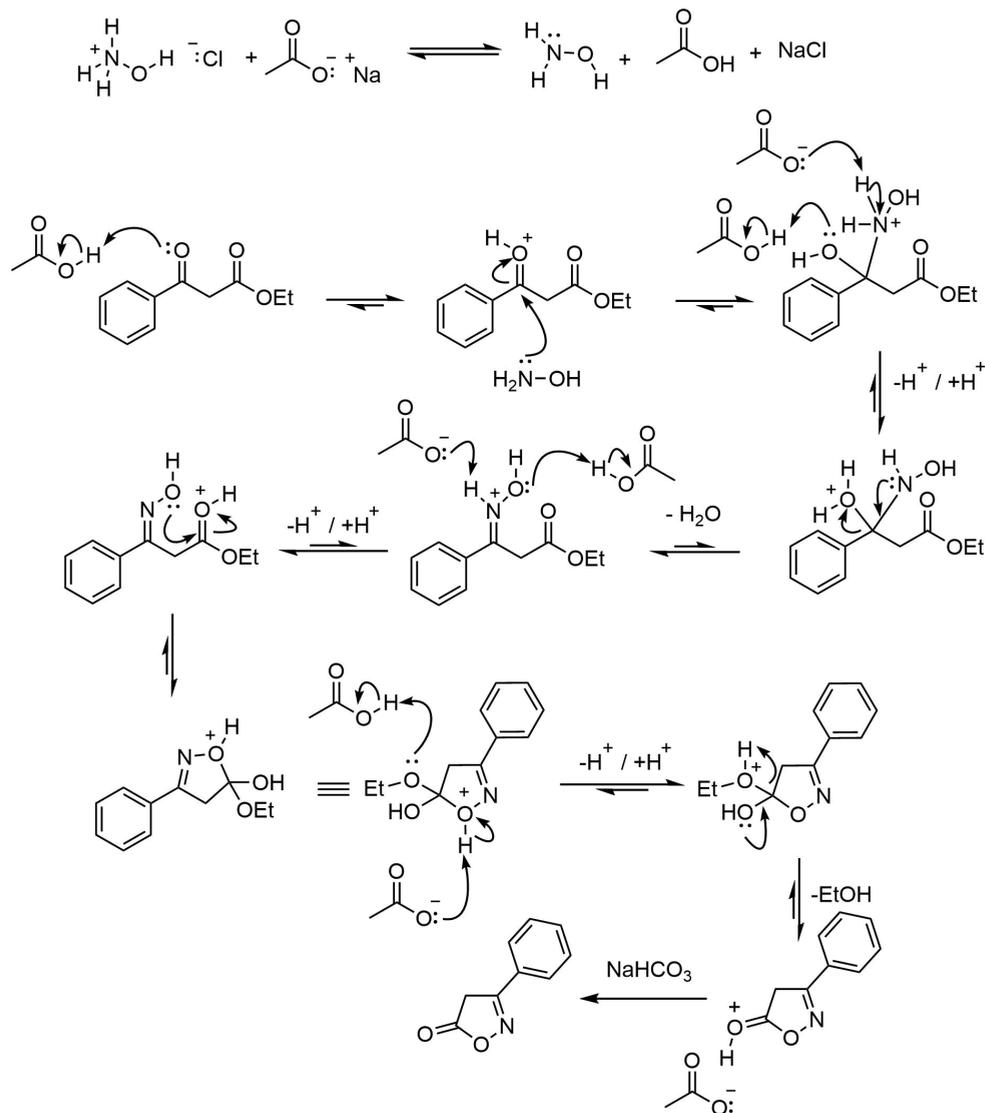


2,4,5-trimetil-3-oxazolona

■ REACCIÓN



MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	2
Barra de agitación magnética	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Recipiente de peltre	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	2	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Espátula	1	Vidrio de reloj	1
Parrilla con agitación magnética	1		

REACTIVOS	CANTIDAD
Clorhidrato de hidroxilamina (QP)	0.23 g
Acetato de sodio (QP)	0.33 g
Benzoilacetato de etilo (QP)	0.56 mL (0.63 g)
Etanol	20 mL

■ PROCEDIMIENTO

➤ Sesión 1

En un frasco de aproximadamente 25 mL, colocar una disolución de 0.56 mL (0.62 g, 3.24 mmol) de benzoilacetato de etilo en 1.3 mL de etanol. A esta disolución adicionar otra, previamente preparada, de 0.23 g (3.31 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0.33 g (4 mmol) de acetato de sodio en 0.83 mL de agua. Agitar la mezcla de reacción y dejar reposar a temperatura ambiente durante una semana.

➤ Sesión 2

Aislar por filtración al vacío los cristales formados y tomar el punto de fusión. En caso necesario, recrystalizar el producto con etanol. Determinar el punto de fusión (reportado: 152-153 °C) y el rendimiento.

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

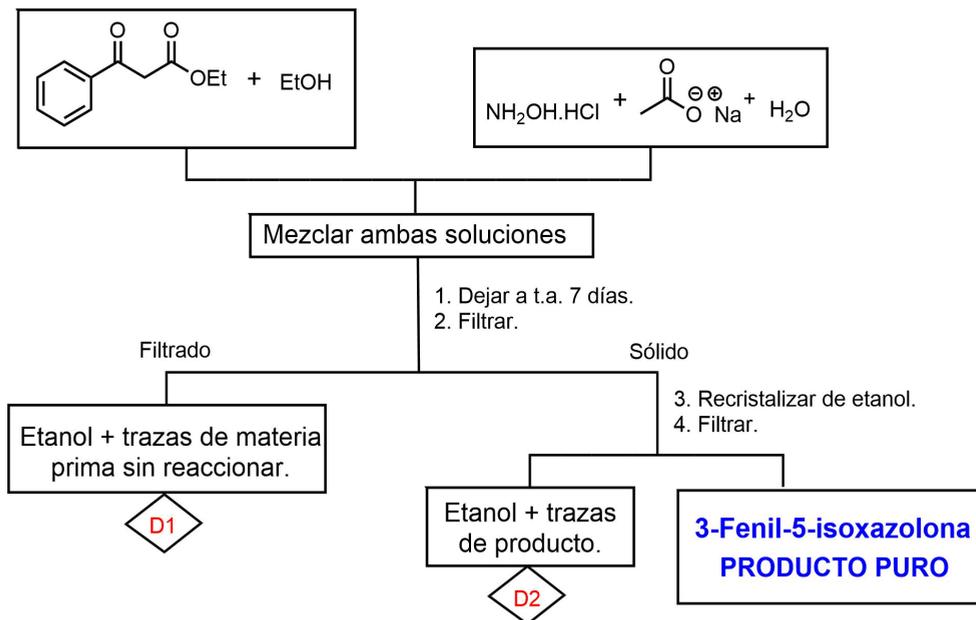
- 1) Métodos generales de preparación de isoxazoles.
- 2) Fundamento químico y obtención de isoxazoles a través de compuestos 1,3-dicarbonílicos, mecanismo de reacción.
- 3) Propiedades de reactivos y producto.
- 4) Interés en Química de Alimentos de los azoles-1,2.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Acheson, R.M.; *An introduction to the Chemistry of heterocyclic Compounds*. 3rd Ed. John Wiley & Sons, Inglaterra, 1976.
2. Fiton, A.O. y Smalley, R.K.; *Practical Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, Inglaterra, 1968.
3. More, J.A.; *Experimental Methods in Organic Chemistry*. W.B. Saunders. Philadelphia, E.U., 1976.
4. Departamento de Química Orgánica. *Manual de prácticas. Laboratorio de Química Orgánica IV (1645) QFB y QA*. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, 2007.
5. García-Ortega, H. *Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación*, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2016, págs. 3, 97-119.
6. Yaylayan, V. A.; Haffenden, L. J. W.; *Food Res. Int.*, **2003**, 36, 571-577.
7. Henle, T.; Walter, A. W.; Haegner, R.; Klostermeyer, H. Z. *Lebensm Unters Forsch*, **1994**, 199, 55-58.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE LA 3-FENIL-5-ISOXAZOLONA



D1 y D2: Filtrar si es necesario y recuperar el etanol por destilación al final del semestre. Sólo si la cantidad de etanol es considerable.



PRÁCTICA 6.

SÍNTESIS DE AZOLES-1,3.

OBTENCIÓN DE 2,4,5-TRIFENILIMIDAZOL

Práctica propuesta por Guillermina Salazar Vela. Optimizada y modificada por Patricia Elizalde Galván, Cristina del Carmen Jiménez Curiel y Martha Menes Arzate.

■ OBJETIVOS

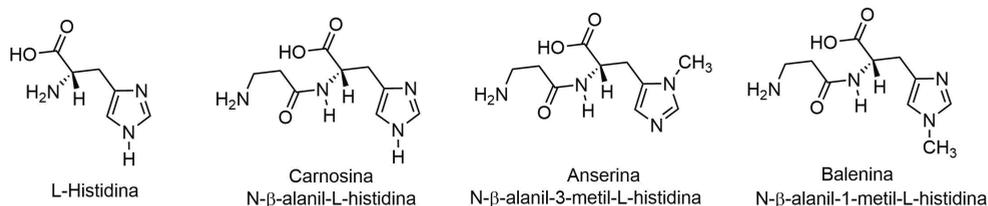
- Preparar 2,4,5-trifenilimidazol mediante la reacción de un compuesto 1,2-dicarbonílico, un aldehído y amoniacó.
- Revisar la importancia en Química de Alimentos de los imidazoles.

PALABRAS CLAVE: azoles-1,3, imidazol, 2,4,5-trifenilimidazol, reacción de Radziszewski.

■ INTRODUCCIÓN

El anillo imidazólico es particularmente importante ya que se encuentra en el aminoácido esencial histidina y en su producto de descarboxilación, la histamina (Gilchrist, 1995).

Algunos de los derivados del imidazol, que demuestran la importancia de este anillo heterocíclico, se mencionan a continuación: la histidina es un aminoácido esencial. El dipéptido carnosina (CAR) y sus análogos metilados anserina (ANS) y balenina (BAL) son dipéptidos derivados de la histidina ampliamente distribuidos en tejidos de animales vertebrados, especialmente en el músculo esquelético, el corazón y el sistema nervioso central.⁴



También se ha descrito su actividad como antioxidantes:⁵

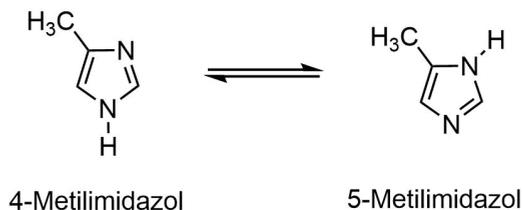


1-(1-Etil-2-formiletil)-4-metilimidazol

1-(1-Etil-3-hidroxiopropil)-4-metilimidazol

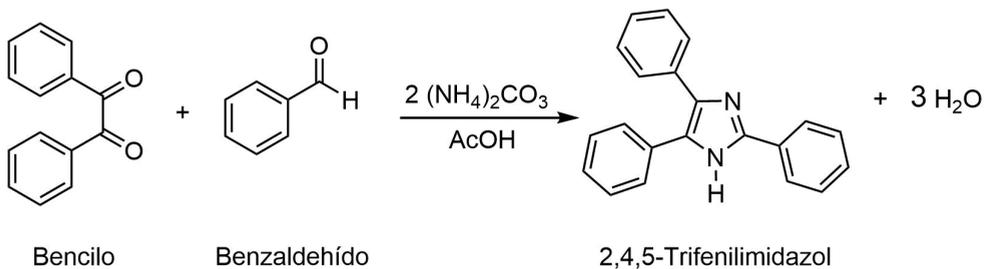
Se determinó que el 4-metilimidazol y su tautómero el 5-metilimidazol [4 (5) -MI] eran carcinógenos, por el Programa Nacional de Toxicología en 2007. Sin embargo, algunos productos químicos tóxicos, incluidos 4 (5) -MI, aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y acrilamida inevitablemente se forman en alimentos bajo tratamiento térmico.⁵

ACTIVIDAD COMO AGENTES CANCERÍGENOS



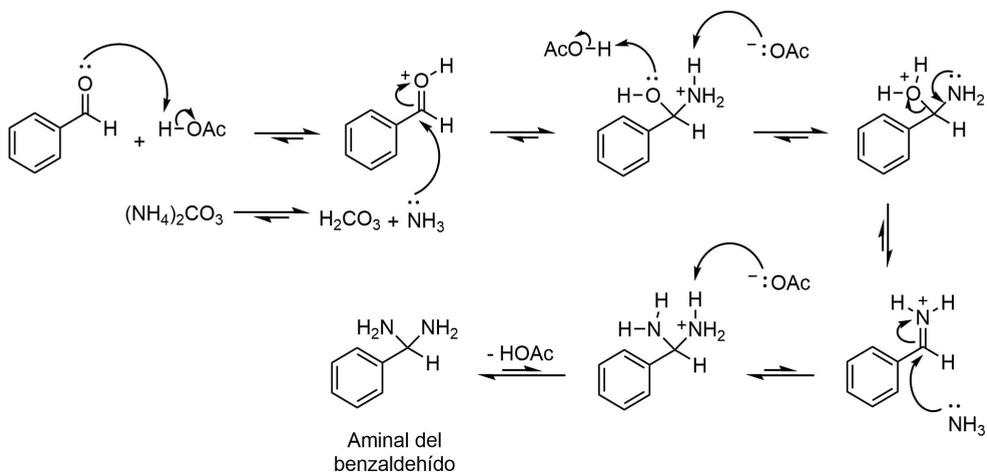
Una de las reacciones más comunes de síntesis de imidazoles sustituidos es la reacción de Radziszewski descubierta simultáneamente por Japp, la cual consiste en hacer reaccionar compuestos 1,2-dicarbonílicos con aldehídos y amoníaco (basada en la síntesis de Debus entre glicoxal y amoníaco), para formar el anillo de imidazol con los sustituyentes correspondientes. En el caso específico de los anillos 2,4,5-trisustituidos como el 2,4,5-trifenilimidazol, la reacción se lleva a cabo entre α-dicetonas y algún aldehído de mayor peso molecular y amoníaco.

■ REACCIÓN

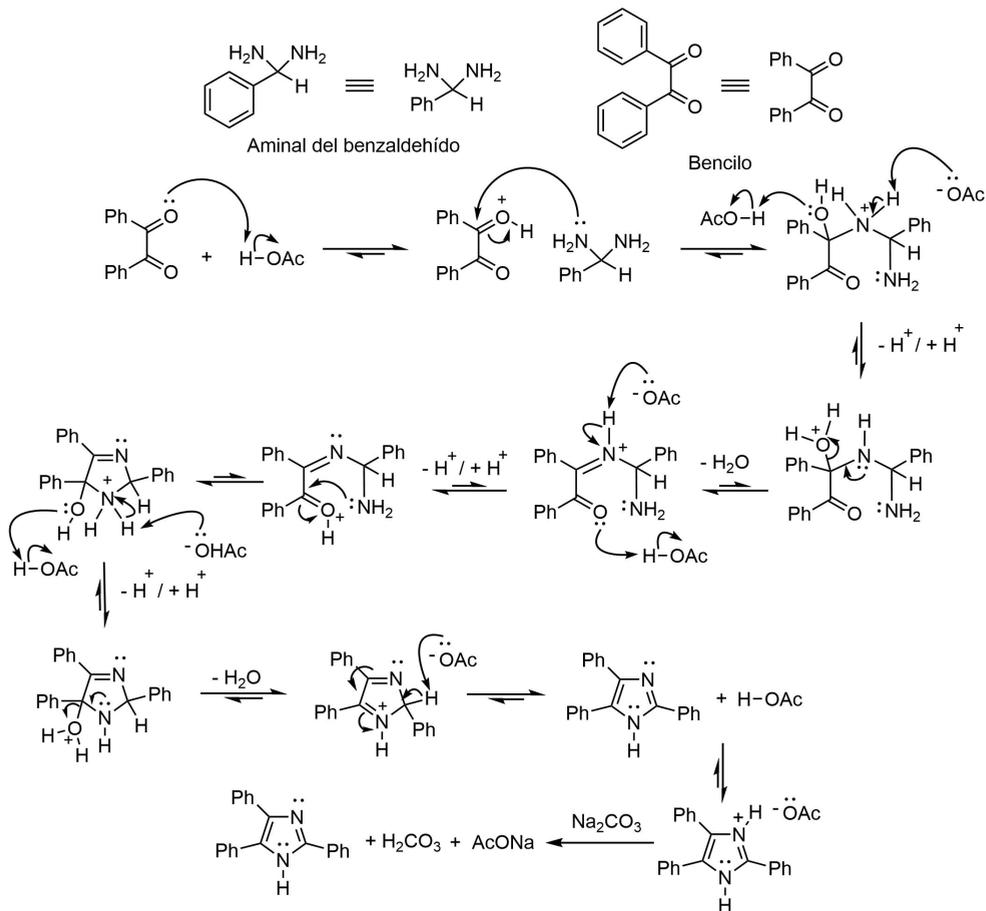


■ MECANISMO DE REACCIÓN

1) Formación del aminal del benzaldehído.



2) Condensación entre el amina y el bencilo.



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	2
Barra de agitación magnética	1	Portatermómetro	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Matraz redondo de fondo plano de 25 mL	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz Erlenmeyer de 125 mL	1	Termómetro de -10 a 400 °C	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	2	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Parrilla con agitación magnética	1	Vidrio de reloj	1
Pipeta graduada de 2 mL	1		

REACTIVOS	CANTIDAD
Bencilo (QP)	0.21 g
Benzaldehído (QP)	0.12 mL
Carbonato de amonio (QP)	0.770 g
Ácido acético	1.5 mL
Etanol	10 mL
Carbonato de sodio (QP)	1.00 g

■ PROCEDIMIENTO

➤ Con acetato de amonio:

En un matraz redondo de fondo plano de 25 mL, se colocan 0.21 g (1 mmol) de bencilo, 0.12 mL (0.13 g, 1 mmol) de benzaldehído, 0.96 g (10 mmol) de acetato de amonio y 1.5 mL de ácido acético, mezclar hasta la disolución total de los sólidos, una vez disueltos, calentar la mezcla a reflujo durante 10 min. Terminado el tiempo de calentamiento enfriar, verter la mezcla de reacción en 10 g de hielo. Tomar el pH de la disolución y, en caso de ser necesario, neutralizar la disolución

con carbonato de sodio. Aislar el producto crudo por medio de una filtración al vacío. Lavar el producto puro con 10 mL de agua. Purificar el producto por recristalización de etanol/agua aislándolo posteriormente por filtración al vacío. Una vez seco, determinar el punto de fusión (reportado: 274-278 °C) y el rendimiento.

► **Con carbonato de amonio:**

En un matraz redondo de fondo plano de 25 mL, se colocan 0.21 g (1 mmol) de bencilo, 0.12 mL (0.135 g, 1 mmol) de benzaldehído, 0.770 g (10 mmol) de carbonato de amonio y 1.5 mL de ácido acético, mezclar hasta la disolución total de los sólidos, una vez disueltos, calentar la mezcla a reflujo durante 10 min. Terminado el tiempo de calentamiento enfriar, verter la mezcla de reacción en 10 mL de hielo-agua. Tomar el pH de la disolución y, en caso de ser necesario, neutralizar la disolución con carbonato de sodio. Aislar el producto crudo por medio de una filtración al vacío. Lavar el producto puro con 10 mL de agua. Purificar el producto por recristalización de etanol/agua aislándolo posteriormente por filtración al vacío. Una vez seco, determinar el punto de fusión (reportado: 274-278 °C con descomposición) y el rendimiento.

■ **INVESTIGACIÓN PREVIA**

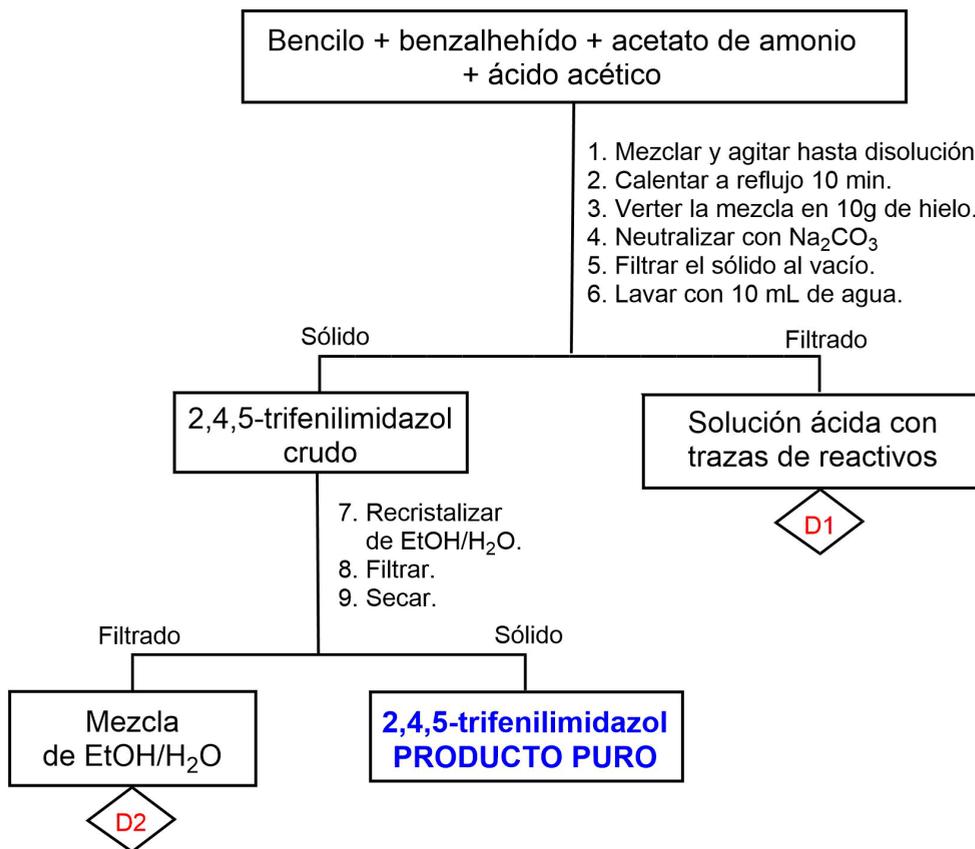
- 1) Métodos generales de preparación de imidazoles.
- 2) Fundamento químico y de obtención de imidazoles a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos.
- 3) Propiedades físicas y toxicidad de reactivos y producto.
- 4) Interés en Química de Alimentos de los azoles-1,3.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*; 3rd Ed. John Willey & Sons, Londres, 1976.
2. Fitton, A. O.; Smalley, R. K. *Practical Heterocyclic Chemistry*; Academic Press; Londres, 1968.
3. Gilchrist, T. L. *Química Heterocíclica*; Addison-Wesley Iberoamericana, 2nd. Ed.; USA, 1995, págs. 302-305.
4. Chawla, A.; Sharma, A.; and Sharma, A. K.; *Der Pharma Chemical*, **2012**, 4(1), 116-140 (<http://derpharmachemica.com/archive.html>).
5. Yaylayan, V. A.; and Haffenden, L. *Food Chem.*, **2003**, 81, 403 - 409.
6. Davidek, T.; VelGek, J.; Davldek, J. F.; Pech, P. *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, 39, 1374-1377.
7. Marzowk, A. A.; Abbasov, M.; Talybov, A. H.; Mohamed, S. K. *J. Org. Chem*, **2013** 1(1), 6-10.
8. Qasim, S. S.; Nasreena, S.; Syed Shahed alia. *Int. J. Appl. Biol & Pharm. Tech.* **2011**, 2, [2], 12-18.
9. Yaylayan, V. A.; Haffenden, L. J. W. *Food Res. Int.*, **2003**, 36, 571-577.
10. García-Ortega, H. *Química Heterocíclica Aromática*. Primera aproximación, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016, págs. 71-95.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE 2,4,5-TRIFENILIMIDAZOL



D1 y D2: Adsorber con carbón activado, filtrar, neutralizar y desechar, el sólido se empaca para incineración.



PRÁCTICA 7.

REACCIONES DE AZOLES-1,3. OBTENCIÓN DE FUROÍNA

Práctica propuesta por Martha Menes Arzate y Fernando León Cedeño.

■ OBJETIVOS

- Que el alumno lleve a cabo la condensación benzoínica, utilizando como catalizador a la tiamina (vitamina B₁).
- Ilustrar una reacción característica de los azoles-1,3.
- Ilustrar cómo actúa una coenzima.

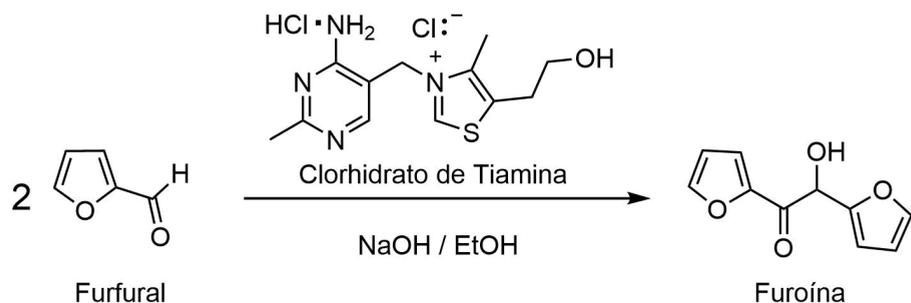
PALABRAS CLAVE: condensación benzoínica, inversión de la polaridad (*umpolung*), azoles-1,3, furoína.

■ INTRODUCCIÓN

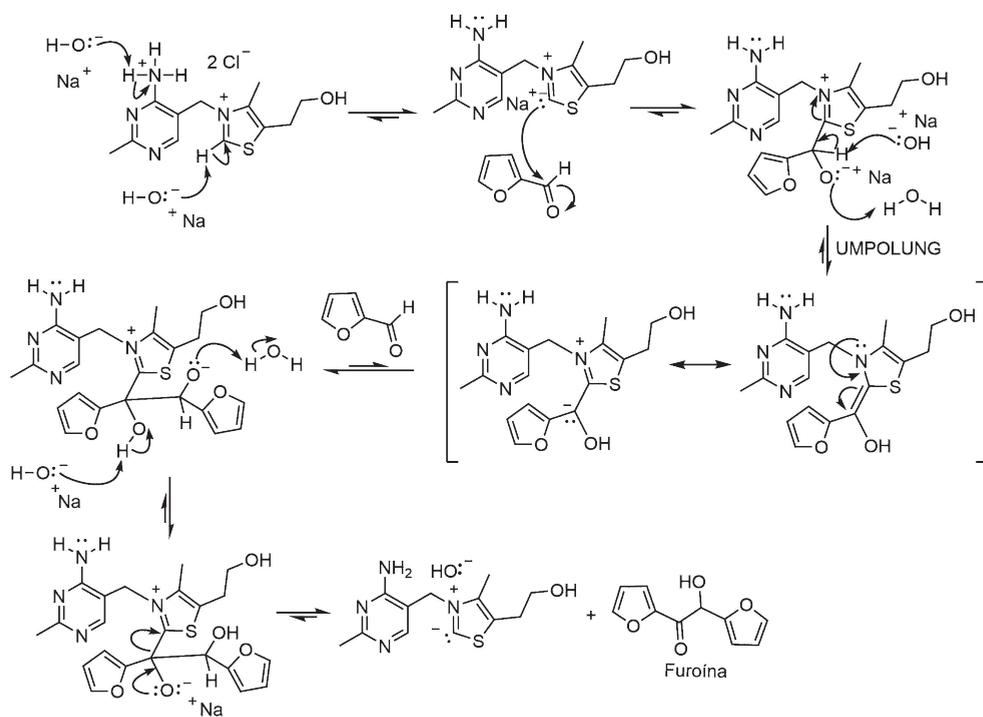
Esta reacción de condensación del furfural es muy importante, ya que gracias a la sal de tiazolio ocurre una inversión en la polaridad del grupo carbonilo (*umpolung*). Una vez que se adiciona el anión de la sal de tiazolio al grupo carbonilo, ocurre un equilibrio ácido-base a través del cual se genera un carbanión (sobre el átomo de carbono del que era el grupo carbonilo), y éste es el que ahora actúa sobre el grupo carbonilo de la otra molécula de furfural para formar el enlace carbono-carbono y que se forme así la furoína.

En la bibliografía está descrito que en medios básicos la tiamina se descompone, ya que el anión hidroxilo más que actuar como base y abstraer el protón, puede actuar como nucleófilo y se adiciona al grupo iminio presente en la tiamina.¹ Se ha descrito que se puede utilizar una amina terciaria en esta reacción de condensación,² pero la reacción necesita etanol absoluto como disolvente y una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Por esta razón, en esta práctica es importante tratar de evitar esta reacción lateral, para lo cual es necesario cuidar el orden de adición de los reactivos (sobre todo del hidróxido de sodio) y la temperatura de la reacción.

■ REACCIÓN



■ MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Parrilla con agitación magnética	1
Barra de agitación magnética	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Probeta de 25 mL	1
Espátula	1	Recipiente de peltre	1
Frasco ámbar de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	2
Jeringa	1	Vaso de precipitados de 400 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vidrio de reloj	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Clorhidrato de la tiamina (vitamina B ₁) (QP)	0.3 g
Furfural (QP)	0.75 mL
Etanol (QP)	3 mL
Disolución de hidróxido de sodio al 8 %	0.9 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un frasco ámbar con tapa, coloque 0.300 g (0.889 mmol) del clorhidrato de la tiamina (vitamina B₁) en 1.0 mL de agua destilada y, una vez que esté disuelta, adicione a la disolución 3 mL de etanol. La disolución se enfría utilizando un baño de hielo, coloque dentro del frasco el agitador magnético. Es importante que la disolución esté fría para que la reacción proceda y no se descomponga el catalizador. Una vez que la disolución esté fría, se adiciona LENTAMENTE y bajo agitación magnética (a través de una pipeta de 1 mL a la cual se le adapta una jeringa de plástico de 2 mL), 0.9 mL de una disolución de hidróxido de sodio al 8%, por un PERIODO DE 7 A 10 MINUTOS. La disolución adquiere un color amarillo. A la disolución anterior, manteniendo la agitación vigorosa, se le adicionan 0.75 mL (0.870 g, 9.05 mmol) de furfural. Una vez que se termina la adición, se continúa la agitación por 15 minutos a temperatura ambiente. (PRECAUCIÓN: Para realizar esta práctica con éxito, es muy importante seguir todos los pasos anteriores, sobre todo el enfriamiento y la

adición de los reactivos). Se tapa el frasco y se deja reposar a temperatura ambiente por 1 semana. El producto sólido impuro se aísla por filtración al vacío, utilizando un embudo Büchner y un matraz Kitasato. El producto crudo se coloca en un vaso de precipitados de 50 mL y se purifica por recristalización de etanol al 95% o se lava con etanol helado. El producto puro se aísla por filtración al vacío. Los cristales se dejan secar, se calcula el rendimiento y se reporta el punto de fusión del producto (reportado: 135 °C).

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

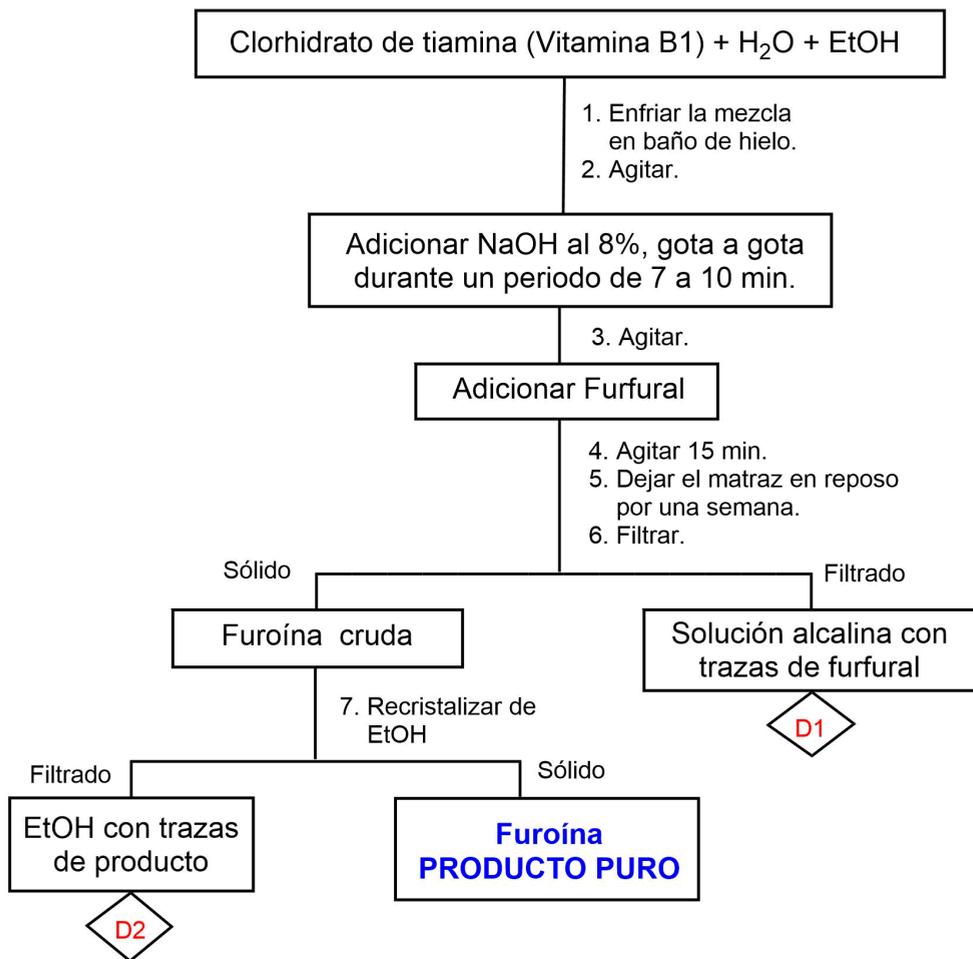
- 1) Reacción de condensación aldólica.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de reacción.
- 3) Propiedades y toxicidad de reactivos y producto.
- 4) Interés en Química de Alimentos de los azoles-1,3.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Menes-Arzate, M., Elizalde, P.; León, F.; y Santos, E.; *Estudios sobre la reacción de condensación benzoínica. Comparación entre el uso de la tiamina y el cianuro de sodio*". VIII Semana de la Docencia e Investigación en Química, 8 de diciembre de 1995, Universidad Autónoma Metropolitana (Unidad Azcapotzalco), Distrito Federal, México.
2. Doxsee, K.; Hutchison, J.; *Green Organic Chemistry: Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*. 1a. Ed. Cengage Learning; United States of America, 2003, pp. 201-205.
3. Pavia, D. L.; Lampman, G M.; Kriz, G S.; Engel, R. G; *Introduction to Organic Laboratory Techniques*, 3rd Ed., Saunders College Publishing, United States of America, 1988, págs. 292-307.
4. Maier, G D.; Metzler, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4386-4391.
5. Yano, Y.; Tamura, Y.; Tagaki, W.; *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1980**, 53, 740.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE FUROÍNA



D1: Filtrar y mandar a incineración. Neutralizar. En caso de presentar color decolorar con carbón activado y desechar al drenaje con abundante agua.

D2: Filtrar si es necesario y recuperar en etanol por destilación al final del semestre. Sólo si la cantidad de etanol es considerable.



PRÁCTICA 8 (parte 1).

OBTENCIÓN DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXI- CARBONIL-2,6-DIMETIL-1,4- DIHIIDROPIRIDINA

Práctica propuesta por Guillermina Salazar Vela, Marcos Soto Hernández y Fernando León Cedeño. Optimizada por Margarita Romero Ávila, Blas Flores Pérez, Cristina del Carmen Jiménez Curiel y Martha Menes Arzate.

■ OBJETIVOS

- Ilustrar la síntesis de Hantzsch, obteniendo una piridina sustituida.
- Obtener un intermediario, una 1,4-dihidropiridina, la cual se va a utilizar como sustrato en una reacción de oxidación para obtener la piridina correspondiente.
- Revisar el interés en alimentos de este tipo de compuestos.

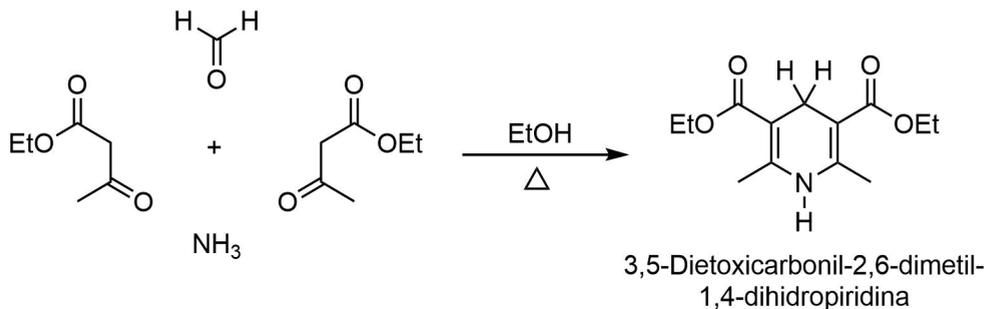
PALABRAS CLAVE: 1,4-dihidropiridinas, reacciones de Hantzsch y de Maillard.

■ INTRODUCCIÓN

La síntesis de Hantzsch es un procedimiento versátil para obtener piridinas. La reacción consiste en tratar un compuesto 1,3-dicarbonílico (β -cetoéster) con un aldehído y amoniaco para obtener una 1,4-dihidropiridina, la cual, al tratarse con un agente oxidante apropiado, forma la piridina correspondiente. Los oxidantes usados para la aromatización de la 1,4-dihidropiridina son: O_2 , $NaNO_2/AcOH$, $NaNO_2/HCl$, HNO_3 , $Fe(NO_3)_3$, $KMnO_4$, DDQ (Diclorodicianoquinona), entre otros.

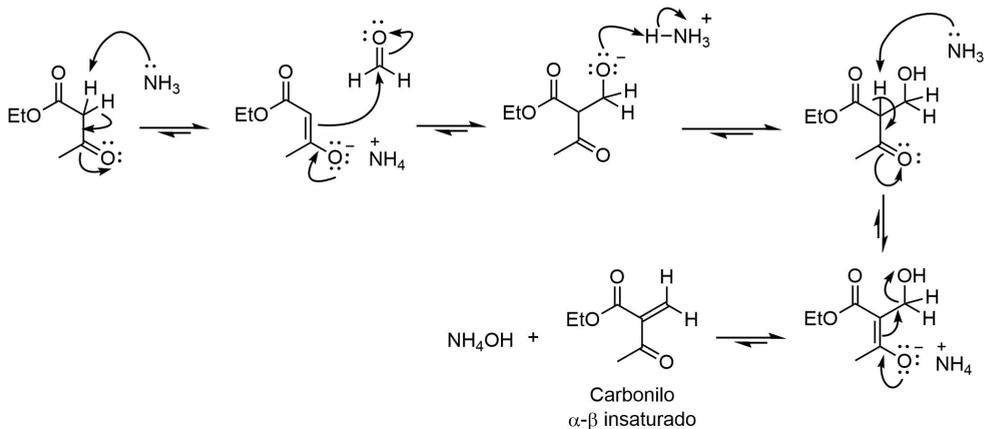
Por medio de la síntesis de Hantzsch, se puede obtener como intermediario una 1,4-dihidropiridina sustituida. En esta síntesis, desarrollada por Arthur Hantzsch, se ha demostrado que se forma una 1,4-dihidropiridina por la adición 1,4- de Michael, entre una enamina y una enona.

■ REACCIÓN

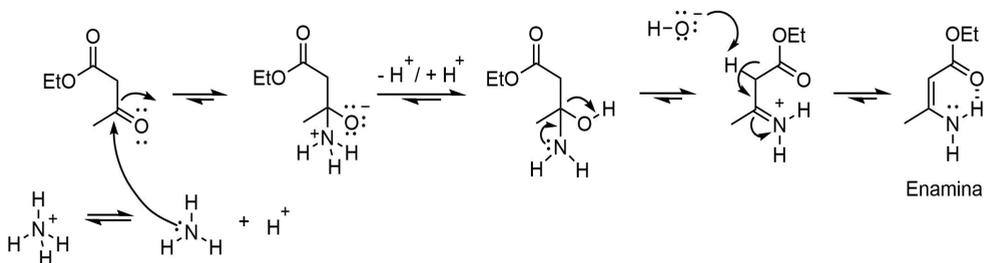


■ MECANISMO DE REACCIÓN

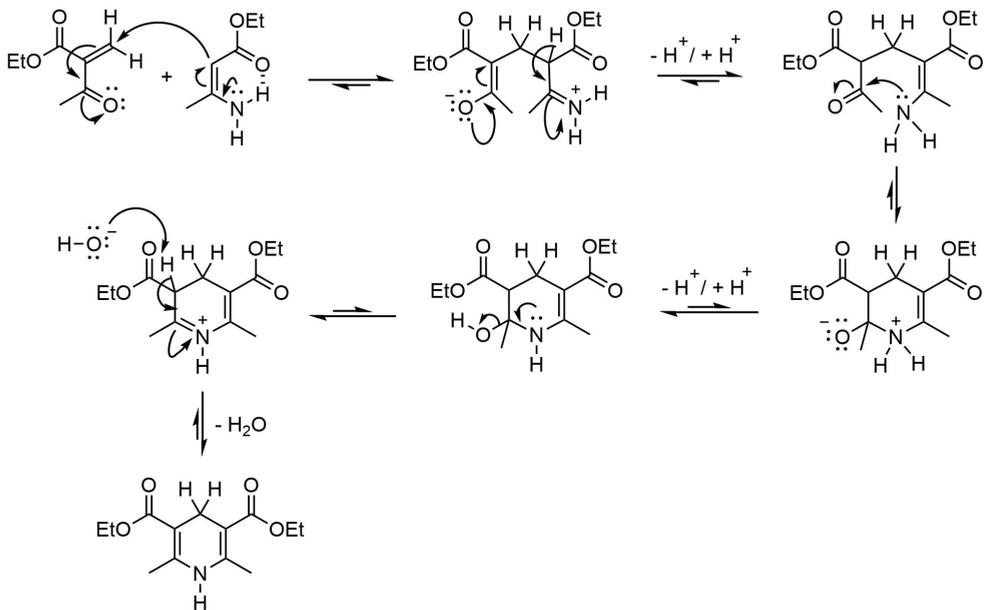
1) Condensación de Knoevenagel



2) Formación de la enamina



3) Adición-1,4 de Michael



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pipeta de 1 mL	2
Barra de agitación magnética	1	Pipeta de 5 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Jeringa	1	T para vacío	1
Matraz redondo con fondo plano de 25 mL	1	Tapón esmerilado	1
Matraz Erlenmeyer de 125 mL	1	Trampa para gases nitrosos	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Parrilla con agitación magnética	1	Vaso de precipitados de 250 mL	2
Pinzas de 3 dedos con nuez	2	Vidrio de reloj	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Formaldehído (37%) (QP)	0.7 mL
Acetoacetato de etilo (QP)	2.5 mL
Hidróxido de amonio concentrado (RA)	3.1 mL
Etanol (QP)	0.95 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un frasco ámbar con tapa, se adicionan los siguientes reactivos: 0.7 mL (0.26 g, 9.34 mmol) de formaldehído acuoso (formalina) al 37%, 2.5 mL (2.55 g, 19.61 mmol) de acetoacetato de etilo y 3.1 mL (0.62 g, 17.78 mmol) de hidróxido de amonio concentrado (28%). Las paredes del frasco se lavan con 0.95 mL de etanol. Una vez que ya esté preparada la mezcla de reacción, el frasco se tapa y se deja reposar durante una semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca dentro de un vaso de precipitados de 50 mL y se deja enfriar utilizando un baño de hielo (**NOTA 1**). La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava cuidadosamente con 3 porciones (de 1 mL cada una) de etanol frío. El producto crudo se purifica por recristalización con la mínima cantidad de etanol caliente. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío (**NOTA 2**). Se calcula el rendimiento y se reporta el punto de fusión del producto (reportado: 183-184 °C).

■ NOTAS

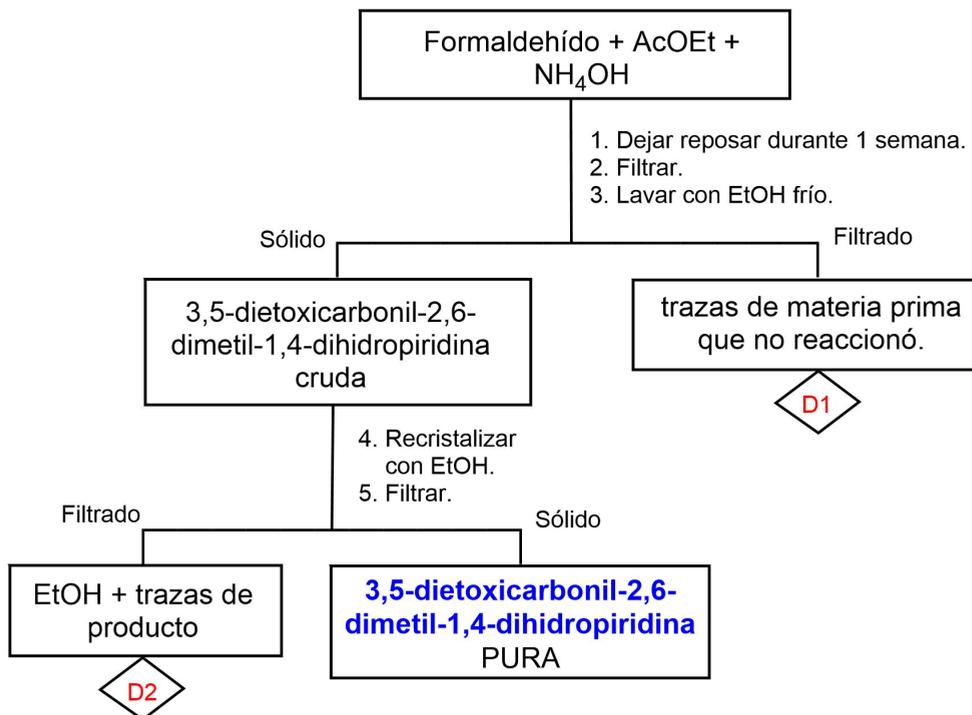
1. En este punto, el producto debe precipitar completamente; si es necesario, induzca la precipitación.
2. Se obtiene una segunda cosecha de producto menos puro, si se agrega agua a las aguas madres, se aísla el producto crudo por filtración al vacío y el producto crudo se purifica por medio de una recristalización de la manera ya indicada.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Guillermina Salazar Vela, Marcos Soto Hernández, Fernando León Cedeño. "Estudios sobre la Síntesis de Piridinas". En el XXIII CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, Río Grande, Puerto Rico, el 28 de julio de 1998.
2. Guillermina Salazar Vela, Juan Manuel Juárez Ruiz, Marco Soto Hernández and Fernando León Cedeño. Preparation of Pyridines using the Synthesis of Hantzsch. FIFTH CHEMICAL CONGRESS OF NORTH AMERICA, Cancún, Quintana Roo, México. November 11-15, 1997. Resumen: 2191, ABSTRACT BOOK.
3. Norcross, B. E.; Clement, G; Weinstein, M.; *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 694-695.
4. Cheung, L. W.; Styler, S. A.; Dicks, A. P. J. *Chem. Educ.*, **2010**, 87, 628-630.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE 3,5-DIETOXICARBONIL- 2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA



D1: Al filtrado determinarle pH, neutralizar en caso necesario, de aparecer color o sólido suspendido tratar con carbón activado y enviar a incineración y desechar la solución neutra al drenaje.

D2: Guardar el etanol para destilar al final del semestre, sólo si la cantidad de etanol es considerable.



PRÁCTICA 8 (parte 2).

OBTENCIÓN DE PIRIDINAS.

SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-2,6-DIMETILPIRIDINA

Práctica propuesta por Cristina del Carmen Jiménez Curiel, Martha Menes Arzate y Fernando León Cedeño. Optimizada por Patricia Elizalde Galván y Martha Menes Arzate.

■ OBJETIVOS

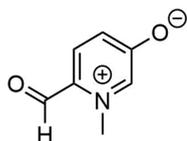
- Obtener una piridina por medio de la oxidación de una 1,4-dihidropiridina.
- Aislar una piridina en función de sus propiedades ácido-base.
- Revisar la importancia en alimentos de este tipo de compuestos.

PALABRAS CLAVE: piridinas, reacciones de Hantzsch y de Maillard.

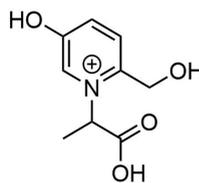
■ INTRODUCCIÓN

La 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina se oxida con nitrito de sodio, ácido nítrico y ácido acético (u otros agentes oxidantes como el oxono o el percarbonato de sodio), para formar la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.

Cuando se calientan pentosas, hexosas y disacáridos con aminas primarias se forman 1-alkil-3-oxopiridinobetaínas. La sal de la N-(1-carboxetil)-6-(hidroximetil)piridinio-3-ol, Alapiridaina fue el primer producto de la reacción de Maillard no volátil reportado en la literatura que incrementa el sabor dulce.

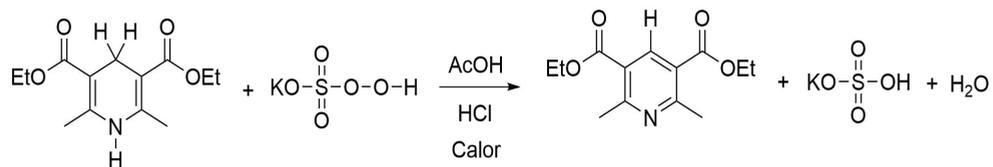


1-alkil-3-oxopiridinobetaína

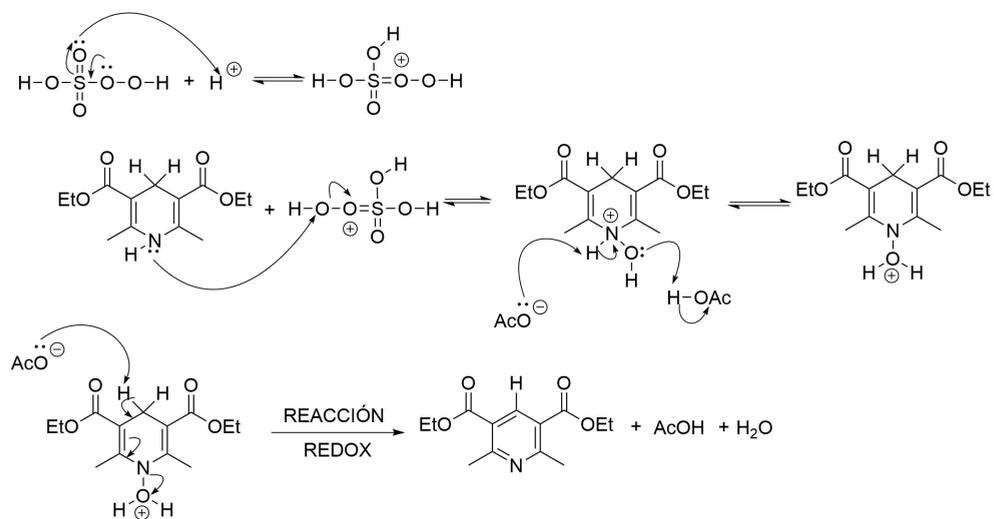


N-(1-carboxetil)-6-(hidroximetil)piridinio-3-ol
Alapiridaina

■ REACCIÓN



■ MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Matraz redondo con fondo plano de 25 mL	1	Parrilla de calentamiento con agitación magnética	1
Termómetro de -10 a 400 °C	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	1
Refrigerante de agua con mangueras	1	Espátula	1
Agitador magnético	1	Agitador de vidrio	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 5 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Embudo de separación de 50 mL con tapón	1
Vaso de precipitados de 10 mL	1		

REACTIVOS	CANTIDAD
Ácido acético glacial (RA)	0.55 mL
Ácido clorhídrico (38%) (RA)	2 mL
Oxono	1 g
Carbonato de sodio (QP)	1 g
Etanol	10 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un matraz de fondo redondo de 25 mL (junta esmerilada 14/20), se adiciona 0.5 g. (3.95 mmoles) de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y 10 mL de una mezcla de AcOH / HCl (8 mL / 2 mL). Se adiciona 1.0 g de oxono. Se adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo y, bajo una agitación magnética vigorosa, se calienta la mezcla de reacción a reflujo por 30 minutos (se debe observar la desaparición del color amarillo, característico de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina). La mezcla de reacción se vierte en 20 mL de una mezcla hielo-agua contenida en un vaso de precipitados. Si usted observa un precipitado, filtre la mezcla de reacción al vacío. El filtrado se lleva a pH básico con carbonato de sodio sólido. Aísle el producto crudo por medio de una filtración al vacío. El producto crudo se purifica por medio de una recrystalización, utilizando

una mezcla etanol-agua (recuerde no utilizar más de 20 mL de etanol). Registre el rendimiento (en gramos y %) y el punto de fusión.

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

- 1) Métodos generales de preparación de piridinas.
- 2) Síntesis de Hantzsch.
- 3) Fundamento químico, estequiometría y mecanismo de reacción.
- 4) Análisis del procedimiento en la formación de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.
- 5) Importancia en Química de Alimentos de algunos derivados de la piridina.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Norcross, B. E.; Clement, G; Weinstein, M.; *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 694-695.
2. Pachmayr, O.; Ledl, F.; Severin, T. *Z. Lebensm Unters Forsch.*, **1986**, 182, 294-297.
3. Ottinger, H.; Soldo, T.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 1035-1041.
4. García-Ortega, H. *Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación*, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016, págs. 121-149.



PRÁCTICA 9.

SÍNTESIS DE PIRAZINAS.

OBTENCIÓN DE LA 2,3-DIFENILQUINOXALINA

Práctica propuesta por Fernando León Cedeño, Guillermina Salazar Vela.
Optimizada por Martha Menes Arzate.

■ OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis de una pirazina.
- Ilustrar la formación de la 2,3-difenilquinoxalina.
- Revisar el interés en Química de Alimentos de las pirazinas.

PALABRAS CLAVE: pirazinas, reacción de Maillard.

■ INTRODUCCIÓN

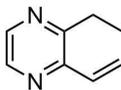
Uno de los métodos para preparar pirazinas consiste en hacer reaccionar una α -aminocetona, o bien, una α -aminoaciloina consigo misma, para que a través de una posterior reacción de oxidación se obtenga la pirazina aromática correspondiente. Otra manera de obtener estos compuestos es utilizando un 1,2-diamino-compuesto con una instauración, como la o-fenilendiamina (1,2-diaminobenceno), con un compuesto 1,2-dicarbonílico, para obtener la pirazina aromática correspondiente, sin necesidad de llevar a cabo la reacción de oxidación.

Las pirazinas se forman en la reacción de Maillard, por pirólisis de amino compuestos presentes en los alimentos. Se encuentran en alimentos que se han tratado térmicamente como el pan, la carne, el café tostado, la cocoa y las nueces tostadas.

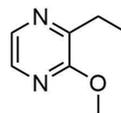
Las pirazinas son responsables del aroma y sabor de diversos alimentos.



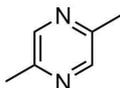
2-metilpirazina
Aroma de cacahuates tostados
y palomitas



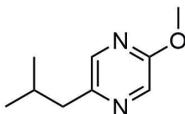
2-etil-3-vinil-pirazina
Aroma a nueces tostadas



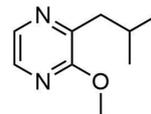
2-metoxi-3-etil-pirazina
Aroma a papa



2,5-dimetilpirazina
Aroma a papa

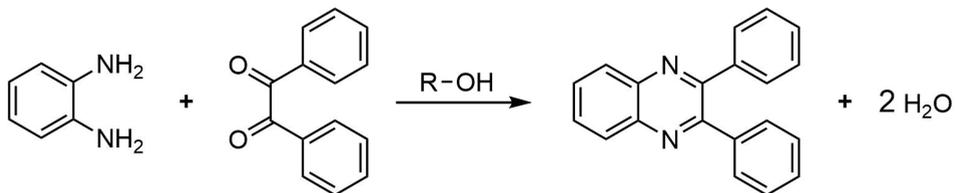


2-metoxi-5-isobutilpirazina
Aroma a papa cruda



2-metoxi-3-isobutilpirazina
Sabor en el café verde

■ REACCIÓN

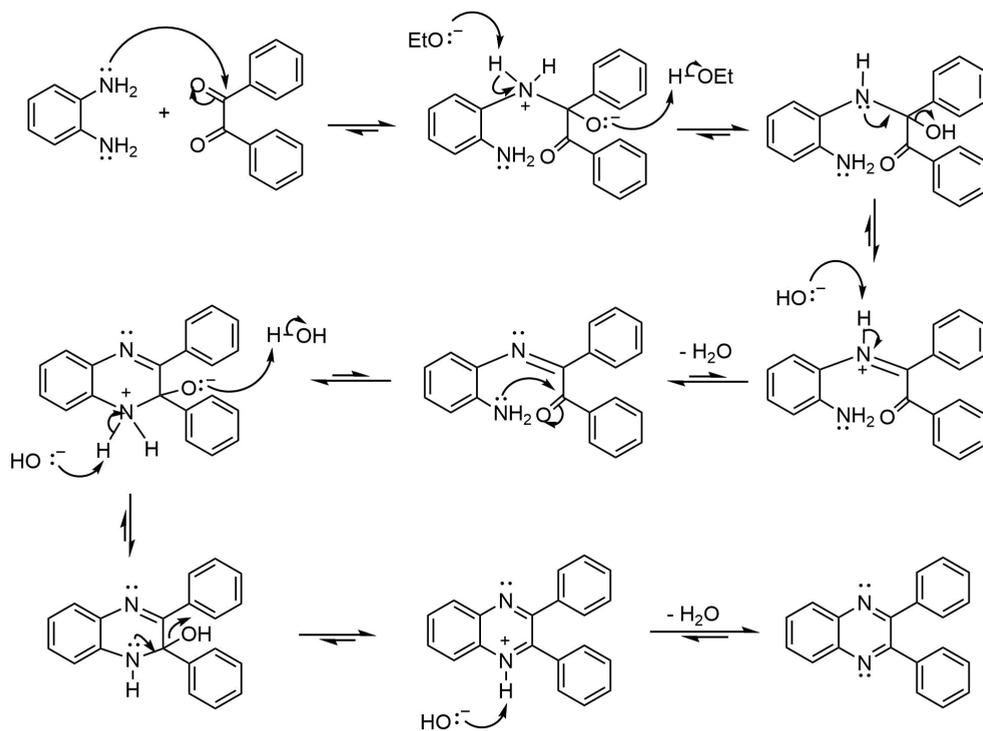


o-Fenilendiamina

Bencilo

2,3-Difenilquinoxalina

■ MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	2
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Pinzas de 3 dedos con nuez	1	Vidrio de reloj	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Bencilo (QP)	0.24 g
orto-Fenilendiamina (1,2-diaminobenceno) (QP)	0.12 g
Metanol (QP)	1 mL
2-Propanol (alcohol isopropílico)	1 mL
Ácido acético glacial	1 mL
Etanol (QP)	30.0 mL

■ PROCEDIMIENTO

En un vaso de precipitados de 100 mL se colocan 0.25 g de bencilo (1.15 mmol) y 0.13 g de *o*-fenilendiamina (1.2 mmol). Los reactivos se mezclan perfectamente por agitación con una varilla de vidrio y se adiciona 1 mL del disolvente asignado previamente (metanol, etanol o 2-propanol). Se continúa la agitación manual con la varilla de vidrio durante un periodo de 3 a 5 minutos. En ese lapso de tiempo se deberá observar la formación de un precipitado color beige. El producto crudo se aísla por medio de una filtración al vacío (empleando un matraz Kitasato y un embudo Büchner). El producto crudo se purifica por medio de una recrystalización con etanol. Se calcula el rendimiento y se determina el punto de fusión (reportado 120-122 °C).

■ NOTA:

1. También se puede utilizar ácido acético en lugar del alcohol.

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

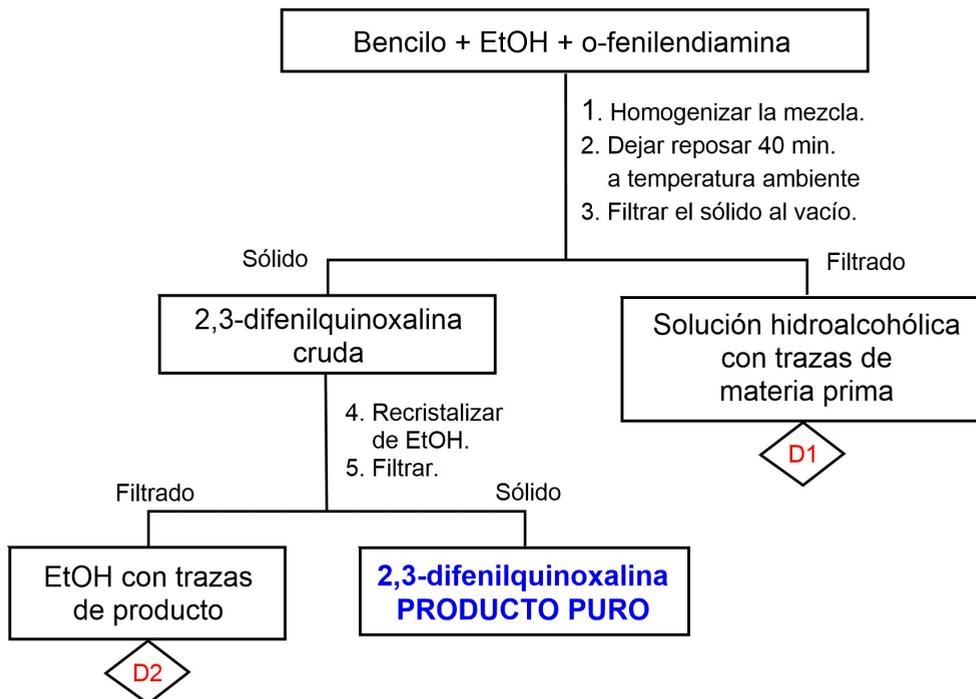
- 1) Métodos generales de obtención de pirazinas.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- 3) Propiedades de los reactivos y del producto obtenido.
- 4) Interés en Química de Alimentos de las pirazinas.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Salazar, G. V.; García, C. M.; León, F.C.; "Síntesis de 2,3-difenilquinoxalina". *XXV. CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA*, Cancún, Quintana Roo, México, 24 de septiembre del 2002. Resumen: C/91, pág. 375. *Revista de la Sociedad Química de México*, Vol. 46, Número Especial, 2002.
2. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Ed. págs. 214-215, Ed. Chapman & Hall, London, **1995**.
3. Maga, J. A.; Sizer, C. E. *J. Agric. Food Chem.*, **1973**, 21, 22-30.
4. Belitz, H. D.; Grosch, W. *Food Chemistry*. Springer. 2nd Ed. págs 343-344.
5. Omprakash B. Pawar; Fulchand R. Chavan; Venkat S. Suryawanshi; Vishnu S. Shinde; Narayan D. Shinde. *J. Chem. Sci.* **2013**, 159-163.
6. Da-Quing, S.; Guo-Lan, D. *Synthetic Communications*. **2008**, 38: 3329-3337.
7. Tamaddon, F, Dehghani, T. A.; Farzaneh, P. *Synthesis*. **2016**, 48, 4295-4299.
8. Pranita, M.; Devaanshi, J.; Rupen, J. *IJSET* **2014**, 1, 483-490.



DIAGRAMA DE FLUJO DE LA OBTENCIÓN DE 2,3-DIFENILQUINOXALINA



D1: Reunir para destilar el EtOH, la cola de destilación puede ser bencilo que puede purificarse por recristalización para ser reusado.

D2: Recuperar por destilación cuando sea una cantidad significativa.



PRÁCTICA 10.

SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS.

OBTENCIÓN DE LA

5-ETOXICARBONIL-4-FENIL-

6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-

TETRAHIDROPIRIMIDINA

Práctica propuesta por Margarita Romero Ávila.
Optimizada por Héctor Ríos Quiroz y Fernando León Cedeño.

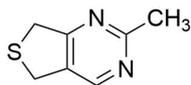
■ OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis de una pirimidina.
- Ilustrar la formación de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.
- Revisar el interés en la Química de Alimentos de las pirimidinas.

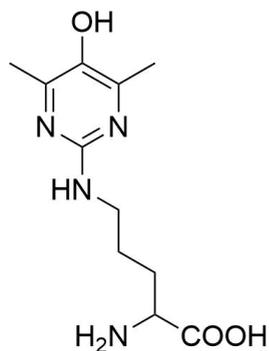
PALABRAS CLAVE: pirimidinas, reacciones de Biginelli y de Maillard.

■ INTRODUCCIÓN

Las pirimidinas se forman en la reacción de Maillard, por pirólisis de amino compuestos presentes en los alimentos. Se encuentran en alimentos que se han tratado térmicamente como el pan, la carne, el café tostado, la cocoa y las nueces tostadas. Uno de los derivados más utilizados es la 5,7-dihidro-2-metiltieno(3,4-d) pirimidina, la cual tiene sabor a manzana (miel de maple) y un aroma a palomita de maíz.¹



Sabor a manzana
Aroma a palomita de maíz
(sintético)

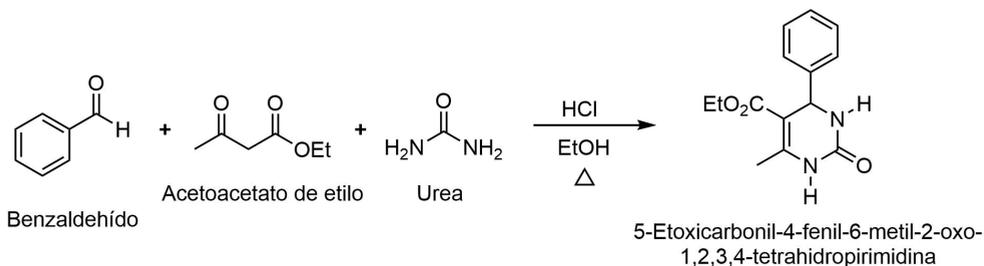


Arg-pirimidina

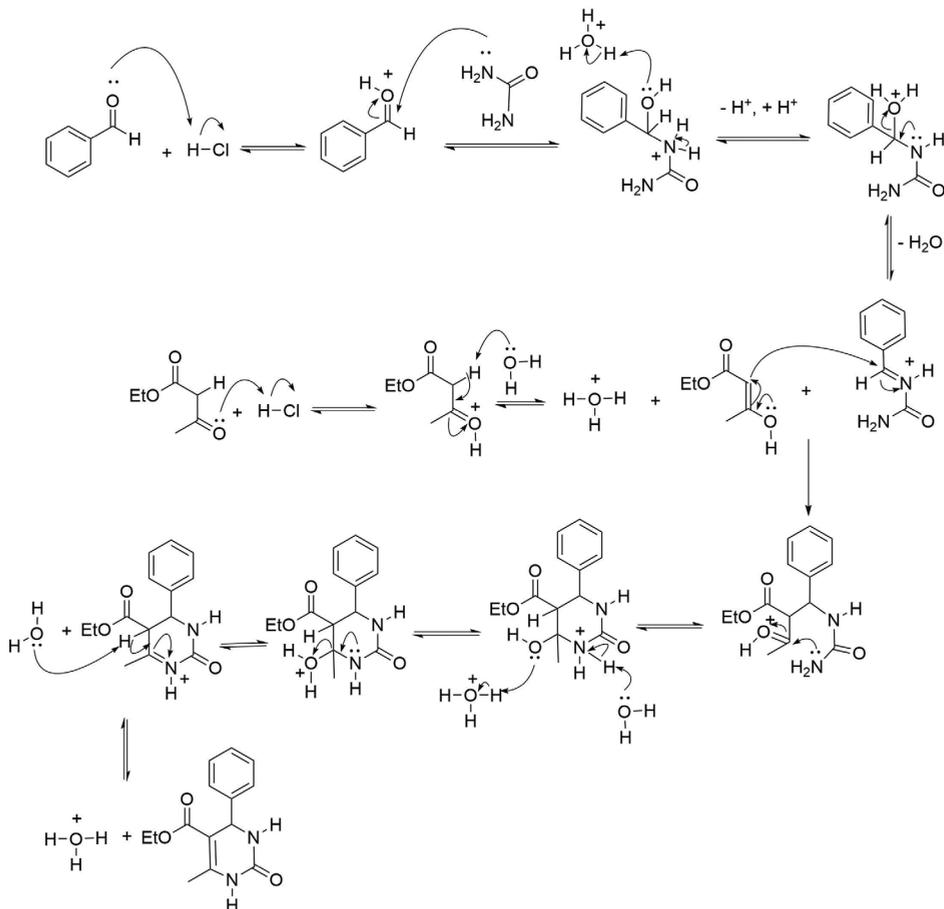
La arg-pirimidina es un compuesto orgánico con la fórmula química $C_{11}H_{18}N_4O_3$. Es un producto final de glicación avanzada, el cual se forma a partir de la arginina y el metilglioxal, a través de la reacción de Maillard. La arg-pirimidina se ha estudiado en Química de Alimentos por su posible participación en las enfermedades del envejecimiento y en la diabetes mellitus.^{18,19}

La reacción de Biginelli es una reacción de multicomponentes que da 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas. Consiste en hacer reaccionar un aldehído con un β -cetoéster y urea o tiourea utilizando alcohol como disolvente. Para que la reacción se lleve a cabo, se requiere de catálisis ácida. Los catalizadores más comúnmente utilizados para realizar la reacción de Biginelli son HCl, H_2SO_4 , AcOH, AcOH/HCl, dioxano/HCl, ácido tartárico/MeOH. También se han empleado ácidos de Brønsted, como el ácido maléico o de Lewis, el trifluoruro de boro o el cloruro de zinc; así como ácido L-ascórbico y el jugo de diferentes frutas: uva (pH 3-3.8), manzana (pH 3.3-3.9), granada (pH 2.9-3.2), limón (pH 2.4), piña (pH 4.9), tomate (pH 4), naranja (pH 3) y tamarindo (pH 2.7-3.3).

■ REACCIÓN



■ MECANISMO DE REACCIÓN



MATERIAL			
Agitador de vidrio	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	2
Barra de agitación magnética	1	Pipeta de 5 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Espátula	1	Recipiente de peltre	1
Matraz redondo de fondo plano de 25 mL	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Parrilla con agitación magnética	1	Vidrio de reloj	1

REACTIVOS	CANTIDAD
Benzaldehído (QP)	0.13 mL
Acetoacetato de etilo (QP)	0.25 mL
Urea (QP)	0.075 g
Ácido clorhídrico concentrado (QP)	0.3 mL
Etanol	20.0 mL

■ PROCEDIMIENTO

➤ Sesión 1

En un frasco se coloca el benzaldehído 0.133 g (0.127 mL, 1.25 mmol), se adiciona 0.242 mL (0.247 g, 1.9 mmol) de acetoacetato de etilo, 0.075 g de urea (1.25 mmol) y 0.1 mL de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se agita durante 10 minutos. Posteriormente, se tapa el frasco y se guarda hasta la siguiente sesión. La formación del producto se observa al cabo de 5 horas.

► Sesión 2

Una vez obtenido el producto, el sólido se separa por filtración al vacío y se lava con etanol frío (3x1 mL), se recristaliza con etanol o etanol-agua. Para lo que se requiere de un máximo de 20 mL de etanol caliente, hasta lograr la disolución completa del producto (no es necesario utilizar los 20 mL). Utilice etanol bien frío para bajar el resto de los cristales. Se registra el rendimiento y se toma el punto de fusión (reportado: 208-210 °C).

■ INVESTIGACIÓN PREVIA

- 1) Métodos generales de obtención de pirimidinas.
- 2) Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- 3) Propiedades de los reactivos y del producto obtenido.
- 4) Interés en Química de Alimentos de las pirimidinas.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Guillén, D. M. and Manzanos, M. J.; *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 3016-3027.
2. Klampfl, C. W.; Himmelsbach, M.; Buchberger, W. and Klein, H.; *Anal. Chim. Acta*, **2002**, *454*, 185-191.
3. Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254-3263.
 - (a) Biginelli, P. *Ber.*, **1891**, *24*, 1317 & 2962.
 - (b) Biginelli, P. *Ber.*, **1893**, *26*, 447.
4. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis*, **2007**, 417-427.
5. Capanec, I.; Litvić, M.; Bartolinčić, M.; and Lovrić, M.; *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4275-4280.
6. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Dang, H.; He, W.; and Mandadi, A.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1901-1903.
7. Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; and Manhas, M. S.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8351-8353.
8. León-Cedeño, F.; *Anuario Latinoamericano de Educación Química*, **2008-2009**, XXIV, 133-143.
9. León-Cedeño, F.; *Educ. Quím.*, **2009**, octubre, 441-446.
10. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, pág. 30. Oxford University Press: New York, 1998.

11. Ríos-Quiroz, H. J.; León-Cedeño, F.; La reacción de Biginelli empleando técnicas de la química sustentable, trabajo presentado en el 29º Congreso Nacional de Educación Química (2010).
12. Malek Taher Maghsoodlou, Reza Heydari, Mojtaba Lashkari, Farzaneh Mohamadpour, *Indian J. Chem.*, **2017**, 160-169.
13. Nazeruddin, G. M.; Mulani, S. S. y Shaikh, L. Khursheed Ahmed. IJSRST173910, **2017**, (3), 9; 46-50. (IJSRST173910, *International Journal of Scientific Research in Science & Technology*).
14. Nazeeruddin, G. M. y Shaikh, L. *Der Pharma Sinica*, **2014**, 5(6): 64-68.
15. Pramanik, T.; Pathan, A. H. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **2015**, 5(5): 444-449.
16. Pramanik, T.; Padan, S. K.; Gupta, R. *Der Pharmacia Lettre*, **2016**, 8 (11): 74-78.
17. García-Ortega, H. *Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación*, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016, págs. 189-200.
18. Gomes, R.; Sousa, M. S.; Quintas, A.; Cordeiro, C.; Freire, A.; Pereira, P.; Martins, A.; Monteiro, E.; Barroso, E.; Ponces, A.F.; *The Biochemical Journal*, 2005, 385 (Pt 2), 339-45.
19. O'Brien, J. *The Maillard Reaction in Foods and Medicine*. Cambridge, England: The Royal Society of Chemistry. págs. 250-255. (1998).

Síntesis de Compuestos Heterocíclicos. Procedimientos experimentales

es una obra editada por la Facultad de Química.

Se utilizaron en la composición la familia tipográfica Avancier Book, Avancier Book Oblique, Avancier Black, Avancier Heavy en 10 y 9 puntos.

La publicación de esta obra fue posible gracias al apoyo de la Coordinación de Comunicación, a través del Departamento Editorial.

El cuidado de la edición estuvo a cargo de la M en C Brenda Álvarez Carreño

Diseño de portada: DG Norma Castillo Velázquez.

Diseño de interiores: Maricela Hernández Casasola

Publicación autorizada por el Comité Editorial de la Facultad de Química

Julio 2019