

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRECURSOR, CATALIZADOR Y AGENTE REDUCTOR EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL 2H-INDAZOL

Ovalle Pérez S., Pérez Rodríguez N. A., Elizondo Martínez P., Velazco Soto M. A.

Laboratorio de Química Industrial, CELAES, Facultad de Ciencias Químicas, UANL, Pedro de Alba s/n, 66451 San Nicolás de los Garza, NL, México. e-mail: nperez_98@yahoo.com

RESUMEN

La importancia de los derivados del 2H-indazol es debida a la actividad biológica que han presentado, lo que ha permitido aplicarlos en la industria farmacéutica, en el sector agrícola entre otros. En este trabajo, primeramente se estudió la influencia de la concentración del N,N' -bis(2-nitrobencil)-1,2-etanodiamina [P_1] y diferentes cantidades tanto de agente reductor como de catalizador para favorecer la formación del 2,2'-(etano-1,2-diil)bis(2H-indazol) [L_1], utilizando un diseño de experimentos 2^3 . Posteriormente, se sintetizó un nuevo derivado del 2H-indazol, el 2,2'-(propano-1,3-diil)bis(2H-indazol) [L_2], mediante la aplicación de las mejores condiciones obtenidas en el diseño de experimentos, así como, mediante la modificación del tiempo de adición del agente reductor. Las condiciones de reacción más favorable resultaron ser: baja concentración de P_1 , baja cantidad de catalizador y alta cantidad de agente reductor. Con respecto a la síntesis de L_2 , se estableció que el tiempo de adición del agente reductor es un factor determinante, encontrando que el incremento del mismo favorece su obtención.

Palabras clave: 2H-indazol, heterociclación, optimización.

I. INTRODUCCIÓN

Los derivados del 2H-indazol han resultado de gran importancia debido a que se han aplicado con éxito en el sector agrícola^[1,2], en la industria farmacéutica^[3] en este caso como agentes profilácticos y terapéuticos así como en la síntesis de nuevos compuestos para incrementar la selectividad o actividad biológica^[4]. La obtención de estos compuestos resulta interesante no solo por sus aplicaciones, sino desde el punto de vista de síntesis ya que la química de los mismos se encuentra menos estudiada en comparación con su correspondiente forma tautomérica el 1H-indazol, el cual es el más favorecido termodinámicamente^[5]. La preparación de estos compuestos es compleja, en donde algunas veces se utilizan reactivos regulados,^[6] condiciones^[7,8] o equipos especiales^[9] y es común obtener bajos rendimientos. Considerando la importancia de las aplicaciones así como las condiciones que engloban su obtención, surge el interés de establecer mejores condiciones de síntesis así como obtener nuevos derivados de este tipo con la finalidad de utilizarse en aplicaciones específicas. Teniendo en cuenta lo anterior, este trabajo se enfocó primeramente en alcanzar las mejores condiciones para sintetizar el 2,2'-(etano-1,2-diil)bis(2H-indazol) [L_1], mediante un diseño de experimentos factorial 2^3 en el cual se estudiaron la influencia de la concentración del precursor N,N' -bis(2-nitrobencil)-1,2-etanodiamina [P_1] y la de diferentes cantidades tanto de agente reductor como de catalizador. Posteriormente, haciendo uso de las mejores condiciones encontradas en el diseño de experimentos, se sintetizó el 2,2'-(propano-1,3-diil)bis(2H-indazol) [L_2], el cual ya fue reportado en avances previos,^[10] encontrándose que la modificación del tiempo de adición del agente reductor fue un factor importante que influyó en la obtención y el rendimiento de L_2 . Este trabajo servirá de base para la obtención de nuevos derivados del 2H-indazol a partir de precursores con estructuras del tipo N -alquil-(2-nitrobencil)amina con potenciales aplicaciones biológicas.

II. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

II.1 MATERIALES

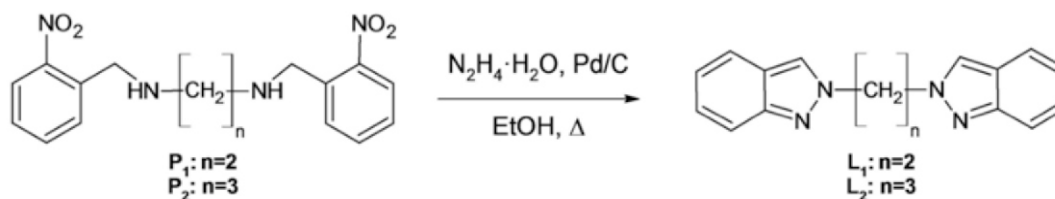
Los reactivos utilizados fueron grado analítico marca Aldrich Chemical sin previa purificación. El derivado L_2 se caracterizó utilizando los siguientes equipos: Analizador Orgánico Elemental CHNS/O, Perkin Elmer Instruments Series II 2400; Espectrómetro de FT-IR, NICOLET; Espectrómetro de RMN de protón, Bruker Modelo ACF-300 Hz.

II.2 METODOLOGÍA

La síntesis de L_1 y L_2 se realizó mediante la reducción de los grupos nitro presentes en los precursores N,N' -bis(2-nitrobencil)-1,2-etanodiamina (P_1) y N,N' -bis(2-nitrobencil)-1,3-propanodiamina (P_2) respectivamente, utilizando $N_2H_4 \cdot H_2O$ como agente reductor y Pd/C como catalizador (**Figura 1**). Se llevó a cabo un diseño de experimentos 2^3 para L_1 , el valor máximo (+) y mínimo (-) de los factores se muestran en la **Tabla 1**. Posteriormente, se aplicaron las mejores condiciones para la obtención de L_2 , en donde adicionalmente se modificó la velocidad de adición del agente reductor.

Tabla 1. Valores máximos y mínimos del análisis factorial.

Factores	+	-
[P ₁]	0.075 mol / L	0.05 mol / L
Catalizador	0.0302 g / g de P ₁	0.025 g / g de P ₁
Agente reductor	3 mL / g de P ₁	2 mL / g de P ₁

Figura 1. Esquema de síntesis para L₁ y L₂.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño de experimentos

En la **Tabla 2** se muestran los resultados obtenidos del análisis factorial, así como las condiciones empleadas en cada experimento para la obtención de L₁. Las mejores condiciones resultaron ser: baja concentración de precursor, baja cantidad de catalizador y alta cantidad de agente reductor. El factor de mayor contribución con respecto al valor de los efectos en este diseño fue el agente reductor, seguido de la concentración de P₁, mostrando un efecto negativo al aumentar la concentración.

Tabla 2. Condiciones empleadas y rendimiento obtenidos por experimento.

Experimento	[P ₁]	Catalizador	Agente reductor	% Rendimiento
1	+	+	+	4
2	+	+	-	0
3	+	-	+	14.0
4	-	+	+	12.6
5	+	-	-	5.7
6	-	+	-	11.5
7	-	-	+	17.1
8	-	-	-	0

Síntesis de L₂

Las mejores condiciones obtenidas del diseño de experimentos se aplicaron para sintetizar L₂, adicionalmente se modificaron los tiempos de adición del agente reductor los cuales se muestran en la **Tabla 3**. En dicha tabla se puede observar que el rendimiento de L₂ se mejora al incrementar el tiempo de adición logrando el 28.1%, en 270 minutos, cabe mencionar que la formación de L₂ se encuentra en competencia en el transcurso de la reacción con la reducción completa de los grupos nitro para formar grupos amino. El incremento en el rendimiento se puede deber a que se disminuye la velocidad de reducción de los grupos nitro, limitando la formación de los grupos amino durante la reducción y favoreciendo la ciclación para formar el derivado del 2H-indazol.

Tabla 3. Efecto de la adición del agente reductor en la síntesis de L_2 .

Tiempo de adición del agente reductor (min)	10*	180	270
% Rendimiento	----	17.8	28.1

*Nota: Tiempo utilizado en la síntesis de L_1 .**Caracterización de L_2**

Los resultados del análisis elemental (AE) realizado a L_2 coinciden con la fórmula molecular, $C_{17}H_{16}N_4$ % experimental (% teórico): 73.61(73.89)%C, 5.85(5.84)%H y 20.54(20.27)%N.

En el análisis espectroscópico de infrarrojo (IR) realizado a L_2 , no se observaron las bandas características del grupo nitro presentes en el precursor, ni aminas, lo que indica que se llevó a cabo la reducción del grupo nitro y la ciclación; la **Tabla 4** muestra la asignación de las bandas más relevantes.

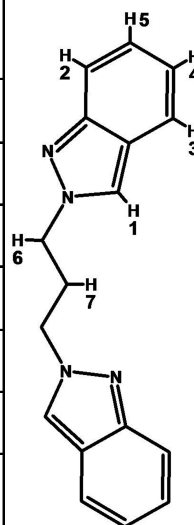
Tabla 4. Resultados del análisis de IR de L_2 realizado en ATR.

Grupo	C-H (Ar) ν_s	-CH ₂ - ν_s	C=N Ar δ_s	C=C (Ar) ν_s, ν_{as}
Número de onda (cm ⁻¹)	3108	2950	1625	1467 y 1514

El análisis espectroscópico de ¹H RMN muestra siete tipos de protones con diferentes ambientes químicos, la integración de las señales se ajusta a 16 protones, los cuales concuerdan con la fórmula del compuesto propuesto y que van de acuerdo con los resultados obtenidos en el AE. La asignación de las señales, desplazamientos químicos y tipos de protones se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Datos de RMN ¹H (CDCl₃) de L_2 .

Protón asignado	δ (ppm)
1	7.95 (2H, s)
2	7.73 (2H, td, J=0.9Hz, J=1.7Hz)
3	7.66 (2H, dd, J=1.1Hz, J=2.1Hz)
4	7.31 (2H, dd, J=1.1Hz, J=2.1Hz)
5	7.10 (2H, dd, J=0.9Hz, J=1.7Hz)
6	4.41 (4H, t, J=6.4Hz)
7	2.73 (2H, m, J=6.4Hz, J=12.8Hz)



4. CONCLUSIONES

Las condiciones que favorecen la formación del 2,2'-(etano-1,2-diil)bis(2*H*-indazol) [**L**₁] fueron baja concentración de **P**₁, baja cantidad de catalizador y alta cantidad de agente reductor. Estas condiciones y el tiempo de adición del agente reductor resultaron ser importantes para la síntesis del 2,2'-(propano-1,3-diil)bis(2*H*-indazol) [**L**₂], logrando mejorar el rendimiento en 28.1%. La caracterización mediante las técnicas de IR, AE y ¹H RMN indicaron la obtención de **L**₂.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Inoue, Y., Ebisu, H., Nakamura, N., Morizawa, Y. & Okazoe, T. (1994). Patent No. WO 93/19060. European.
- [2] Perla Elizondo Martínez. Tesis doctoral. España: UNED (2007).
- [3] Moreira, V., Vasaitis, T., Njar, V., & Salvador, J. Steroids, 72 (2007) 939.
- [4] Teixeira, F. C., Antunes, I. F., Curto, M. J., Neves, M., & Teixeira, A. ARKIVOC, 11 (2009) 69.
- [5] Teixeira, F. C., Ramos, H., Antunes, I. F., Curto, M. J., Duarte, M. T., & Bento, I. Molecules, 11 (2006) 867.
- [6] Sawant, D., Kumar, R., Maulik, P. R., & Kundu, B. Organic letters, 8 (2006) 1525.
- [7] Shirtcliff, L. D., Rivers, J., & Haley, M. M. J. Org. Chem., 71 (2006) 6619.
- [8] Haag, B., Peng, Z., & Knochel, P. Organic letters, 11 (2009) 4270.
- [9] Varughese, D. J., Manhas, M. S., & Bose, A. K. Tetrahedron Letters, 47 (2006) 6795.
- [10] Ovalle, S., Pérez, N. A., & Elizondo, P. RESPYN, 10 (2010).

