

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO —



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



SINTESIS DE AZOMICINA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICO – BIOLÓGICA

P R E S E N T A:

ESTELA CASTILLO RODRÍGUEZ

JANETH QUEZADA GALLAGA

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ

ASESOR: Dr. ERICK CUEVAS YAÑEZ

MÉXICO D.F. 22 DE MARZO DE 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Esta tesis se desarrollo en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, bajo la dirección del M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez y el Dr. Erick Cuevas Yañez.

AGRADECIMIENTOS

A:

Gracias Dios por habernos permitido escalar un peldaño más y proporcionarnos vida, salud, carácter y la fuerza en todos los momentos difíciles.

Agradecemos al M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez por el apoyo recibido durante el desarrollo de esta tesis, así como al Dr. Erick Cuevas Yañez por su asesoría y al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por habernos apoyado en la obtención de los espectros.

Agradecemos a nuestras familias por el apoyo incondicional que nos brindaron, así como la paciencia que tuvieron para ver realizado uno de nuestros sueños.

También agradecemos a todas aquellas personas que estuvieron involucradas directa o indirectamente en el desarrollo de nuestra tesis.



DEDICATORIA

CONTENIDO

1	GLOSARIO	1
2	RESUMEN	3
3	INTRODUCCIÓN	4
4	MARCO TEÓRICO	5
	4.1 Azoles	5
	4.2 Imidazol	6
	4.3 Derivados Nitrados del Imidazol	6
	4.3.1 Propiedades Físicas de la Azomicina	7
	4.3.2 Propiedades Espectroscópicas de la Azomicina	8
	4.3.3 Farmacología	9
	4.3.4 Efecto Antimicrobiano de la Azomicina	9
	4.4 Métodos de Obtención de Azomicina por Fermentación	11
	4.4.1 Método de Maeda	11
	4.4.2 Método de Nakamura y Umezawa	11
	4.5 Métodos Sintéticos de Obtención de Azomicina	12
	4.5.1 Método de Beaman	12
	4.5.2 Método de Lancini	12
	4.5.3 Método de Cohen	13
	4.6 Grupos Protectores	13
	4.6.1 Formación de Amidas	14
	4.6.2 Formación de Carbamatos	14
	4.7 Reacción de Aminas	15
	4.7.1 Reacción de Chichibabin	15
	4.7.2 Oxidación de Aminas	15
	4.7.3 Sales de Diazonio	16
	4.8 Halogenación de Imidazoles	17
	4.9 Metalación	17
	4.9.1 Derivados Litiados	18
	4.10 Nitración	19
5	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
6	HIPÓTESIS	21

7	OBJETIVOS	22
8	MATERIAL	23
9	PARTE EXPERIMENTAL	25
10	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
11	CONCLUSIONES	47
12	REFERENCIAS	48
13	ANEXO	52

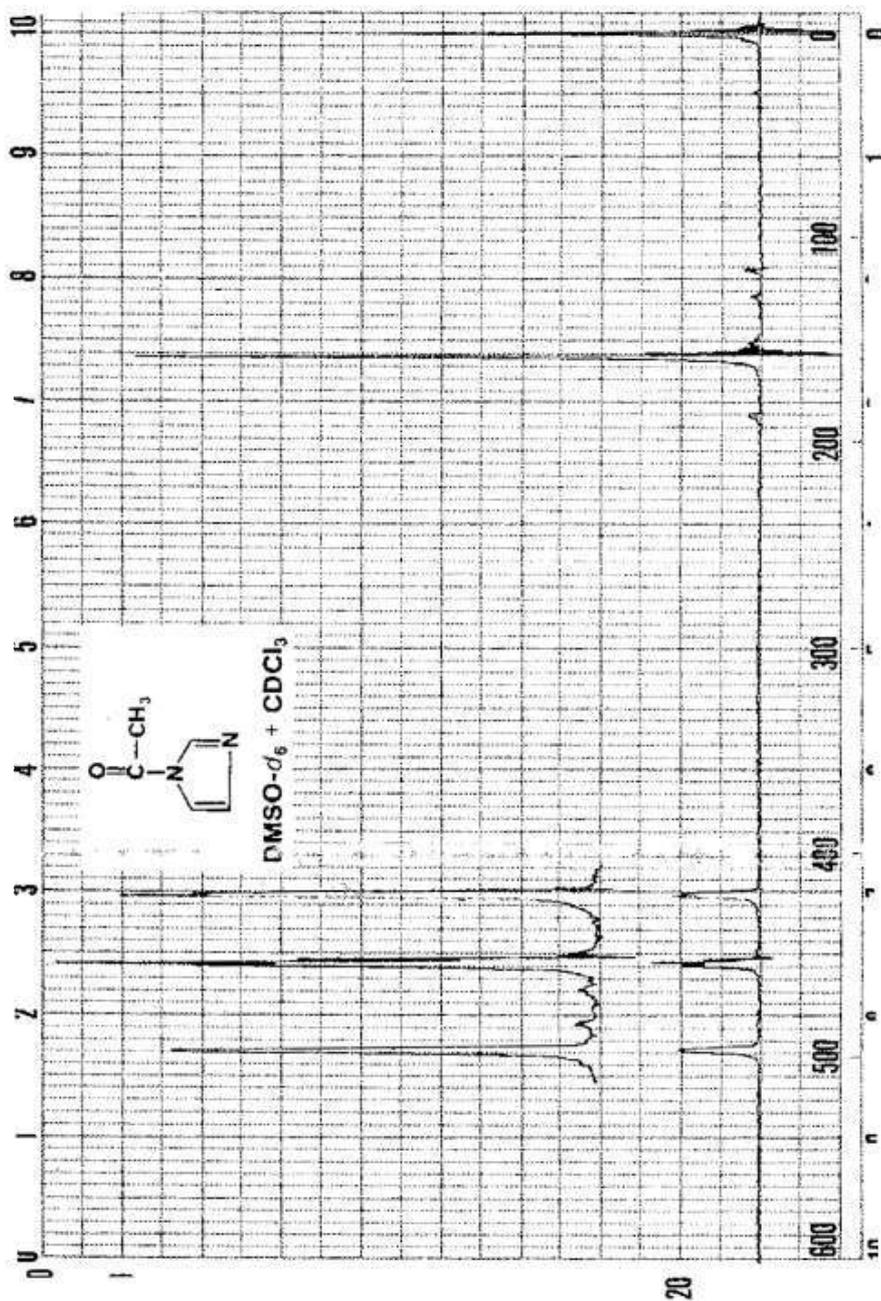
1. GLOSARIO

Ac.	Acetilo
COCH ₃	
Ac ₂ O	Anhídrido acético
(CH ₃ CO) ₂ O	
AgNO ₃	Nitrato de plata
DIBOC	Di-terc-butildicarbonato
Br ₂	Bromo
BrCN	Bromuro de cianógeno
CCF	Cromatografía de capa fina
CH ₃ COCl	Cloruro de acetilo
Cl ₂ CH ₂	Diclorometano
Cu ⁰	Cobre metálico
CuSO ₄	Sulfato de cobre
DMAP	4-di-Metilaminopiridina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Et ₃ N	Trietilamina
h	horas
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
H ₃ O ⁺	Ion hidronio
HBF ₄	Ácido fluorobórico
HCl	Ácido clorhídrico
HEX	Hexano
HMDS	Hexametildisilazano
HNO ₃	Ácido nítrico
HSO ₄ ⁻	Bisulfato
Hz.	Hertz
J	Constante de acoplamiento
K ₂ S ₂ O ₈	Persulfato de potasio
LD ₅₀	Dosis letal media
LHMDS	Hexametildisilazuro de litio

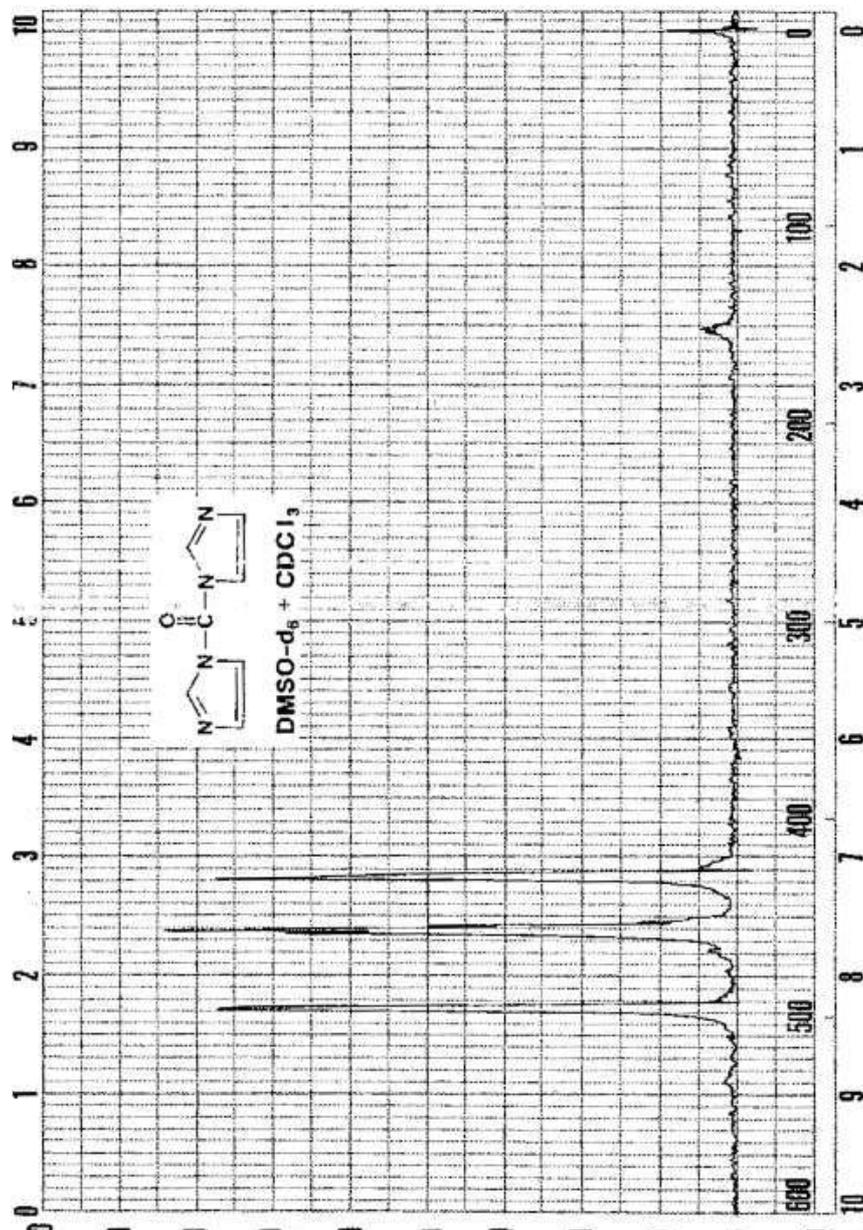
μg	Microgramo
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
N_2	Nitrógeno
N_2O_5	Pentóxido de dinitrógeno
Na_2SO_3	Sulfito de sodio
NaNH_2	Amiduro de sodio
NaNO_2	Nitrito de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
N-BOC	N-carboxitercbutilo
NBS	N-Bromo succinimida
n-BuLi	n-Butillitio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NO_2BF_4	Tetrafluoroborato de nitronio
n-PrONO ₂	Nitrato de n-propilo
°C	Grados Celsius
PhNMe ₂	Dimetilanilina
ppm	Partes por millón
r.p.m.	Revoluciones por minuto
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H Y ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13
SnCl_2	Cloruro de estaño
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
Δ	Calor
mmol	Milimol
CPh ₃	Tritilo
H_2SO_5	Ácido de Caro

Anexo

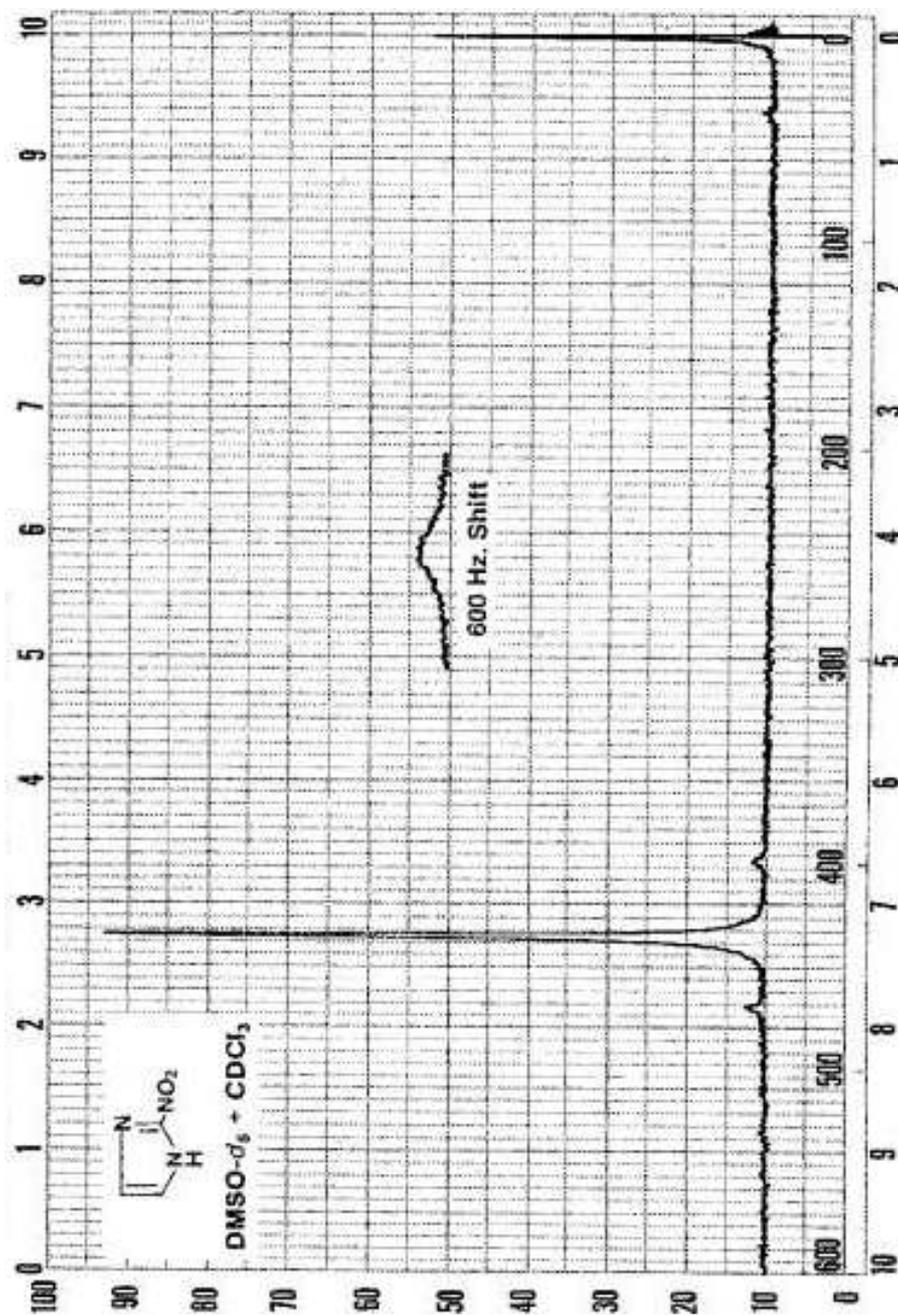
15,786-4,
 1-Acetylimidazol, 98%
 M.W. 110.12 mp 93-96° IR 2,1063B



11,553-3
1,1-Carbonyldimidazol, 98%
 M.W. 162.15 mp 118-120° Fieser 1,1142,61
IR 2,1063C HYGROSCOPIC



19,565-0
2-Nitroimidazole (azomycin)
FW 113.08 mp 287° (dec.) IR 3,1220G Disp. C



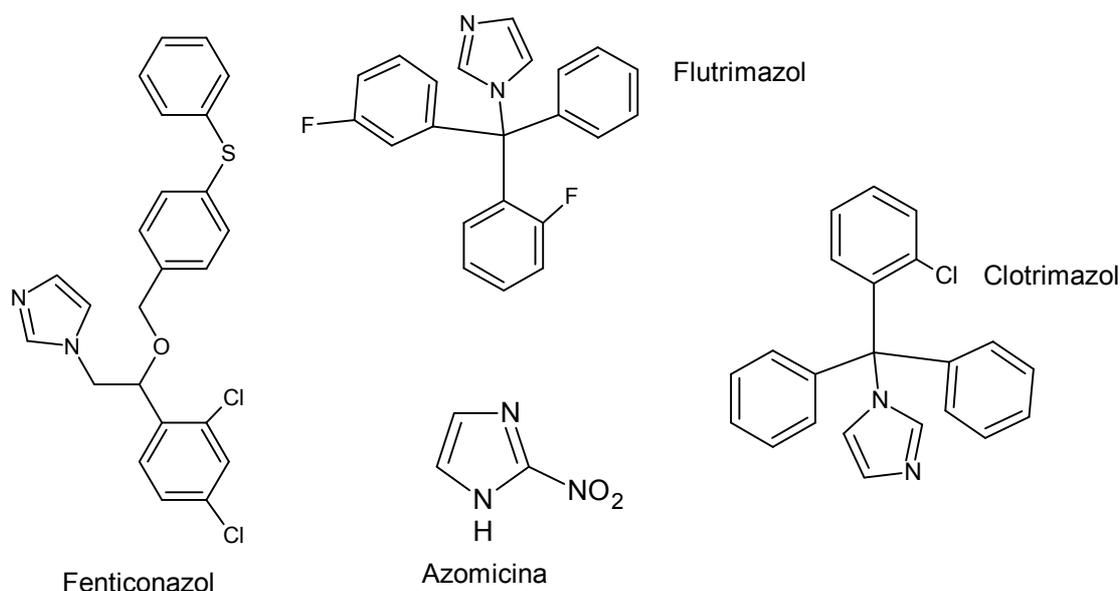
2. RESUMEN

La Azomicina es un derivado nitrado del imidazol y es considerado un antibiótico de amplio espectro debido a su alta actividad antimicrobiana; se obtiene por medio de la fermentación de la *Nocardia mesenterica* con bajos rendimientos.

Por tal motivo se proponen varias rutas sintéticas cortas para obtener dicho antibiótico de manera rápida y con un mejor rendimiento.

3. INTRODUCCIÓN

El imidazol y sus derivados forman un grupo muy importante de aminas aromáticas con actividad farmacológica, siendo un compuesto básico debido a su estructura cíclica de amidina; dentro de los derivados se encuentran el nitrato de Fenticonazol (antimicótico), el Flutrimazol (antiséptico), Clotrimazol, (antimicótico), la Azomicina (antibiótico de amplio espectro), entre otros.

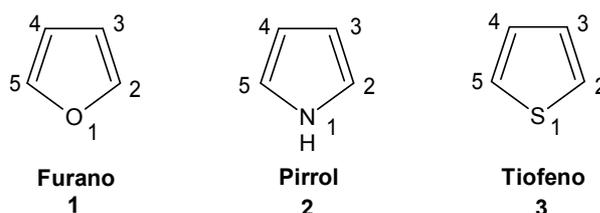


La Azomicina es un antibiótico de amplio espectro y de gran importancia farmacológica, que se obtiene por medio de la fermentación con una producción máxima de 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$; con el afán de obtener un mejor rendimiento, se plantea la síntesis química de dicho compuesto utilizando el imidazol como materia prima, el cual esta disponible comercialmente; esta estrategia mejora el rendimiento y disminuye su tiempo de obtención, para que en un futuro cercano pueda ser introducido en el mercado y garantizar la salud de la población, ya que debido a la aparición de nuevos microorganismos y la alta resistencia de cepas actuales, es necesaria la obtención de nuevos farmoquímicos de mayor potencial y selectividad.

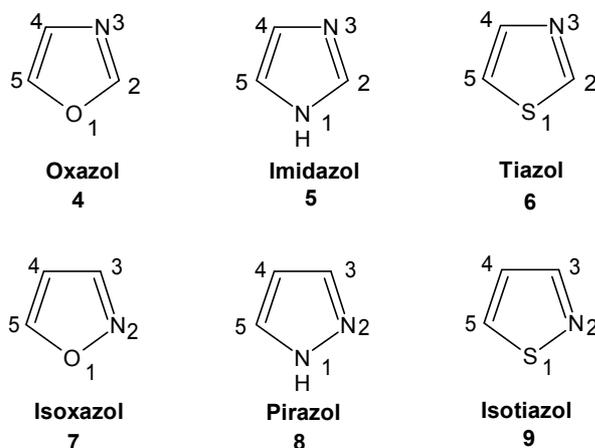
4. MARCO TEÓRICO

4.1 AZOLES¹

Los azoles son un grupo de heterociclos de cinco miembros con dos heteroátomos que se derivan del furano (**1**), el pirrol (**2**) y el tiofeno (**3**) lo que ocurre por la sustitución de un =CH por un átomo de nitrógeno, como se observa en los compuestos **4**, **5** y **6**.

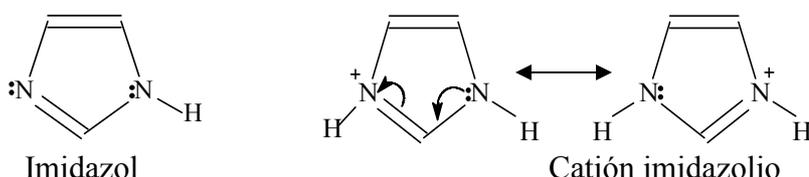


Si dicha sustitución se tiene en la posición tres, se genera el oxazol (**4**), el imidazol (**5**) y el tiazol (**6**), mientras que si la inserción del átomo de nitrógeno se efectúa en la posición dos, se obtiene el isoxazol (**7**), el pirazol (**8**) y el isotiazol (**9**) respectivamente.



El nitrógeno de los azoles posee un par de electrones que no participa en la estabilización del anillo, pero que puede participar en la formación de un enlace más. No obstante la basicidad de los azoles puede ir desde el imidazol (fuertemente básico con un $pK_a = 7$), hasta los heterociclos débilmente básicos como el tiazol (con un $pK_a = 2.5$), el pirazol (con un $pK_a = 2.5$) y el isoxazol (con un $pK_a = 1.3$). Así mientras que el imidazol forma sales cristalinas estables con muchos reactivos ácidos, los otros azoles que son bases débiles también pueden protonarse pero suelen disociarse con facilidad.

En general se obtienen sales cuaternarias a partir de todos los derivados de azoles, al ser tratados con agentes alquilantes. La alta estabilidad del catión imidazolio (en relación con otros cationes de azoles), puede atribuirse al elevado grado de simetría que no se observa en los otros azoles.



Además de sus características básicas, el imidazol y el pirazol presentan un protón ácido y al igual que el pirrol, forman con facilidad sales con iones metálicos. Con respecto a las propiedades físicas del imidazol y del pirazol se ha observado que sus puntos de ebullición, (256° y 187°C a 760 mmHg respectivamente), son mucho más elevados de lo que era de esperarse, debido a la formación de puentes de hidrógeno.

Este grupo de heterociclos tienen muchas propiedades y reacciones características de los compuestos aromáticos. Los diversos sistemas de anillos azólicos son más estables en medio ácido a temperaturas moderadas y son menos reactivas que el furano, el pirrol y el tiofeno.

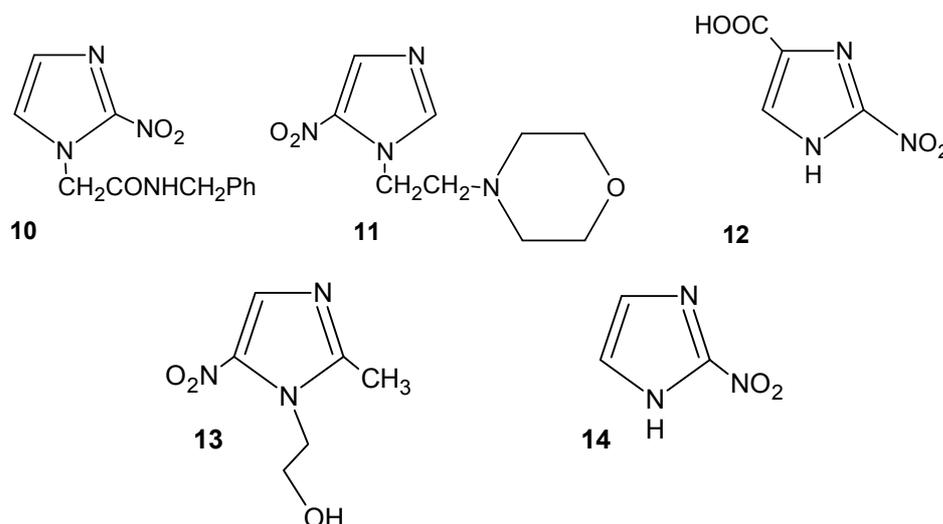
4.2 Imidazol

El imidazol y sus derivados conforman un grupo interesante e importante de aminas aromáticas heterocíclicas que podemos encontrar en varios productos naturales, principalmente en el grupo de las purinas.

4.3 Derivados Nitrados del Imidazol

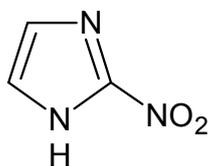
Dentro de los derivados nitrados del imidazol podemos encontrar varios compuestos que tienen actividad farmacológica como es el caso del Benznidazol (**10**) un antiparasitario y antimicrobiano que se utiliza en el tratamiento de tripanomiasis. El

Nimorazol (**11**) un antiprotozoario usado en el tratamiento de tricomoniasis. El ácido 2-Nitro-4(5)-Imidazolico (**12**) un antimicrobiano antagonista del *Clostridium perfringens*. El Metronidazol (**13**) un antiprotozoario, antibacteriano y agente amebicida, así como la Azomicina (**14**) un antibiótico de amplio espectro con alta actividad antimicrobiana, y que presenta un alto contenido de nitrógeno, (esquema 1).



Esquema 1. Derivados Nitrados del Imidazol

4.3.1 Propiedades Físicas de la Azomicina^{2a}



La Azomicina se presenta en cristales de forma prismática de color amarillo pálido. Tiene un punto de fusión de 284°C con descomposición. Es ligeramente soluble en metanol, etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo y acetato de butilo. Es casi insoluble en agua, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono. Es soluble en solución acuosa de hidróxido de sodio e hidróxido de amonio, produciendo una solución de color amarillo.

Las solubilidades son: 4.0 mg/mL en metanol frío; 12.8 mg/mL en metanol caliente; 3.5 mg/mL en acetona; 0.5 mg/mL en cloroformo; 0.8 mg/mL en agua destilada; 0.5 mg/mL en ácido clorhídrico 0.1 N; 2.7 mg/mL en hidróxido de sodio 0.1 N; 8.3 mg/mL al 2.0% en solución de leucina.

4.3.2 Propiedades Espectroscópicas de la Azomicina^{2b}

En la absorción ultravioleta, en una solución de NaOH 0.1 N, el espectro posee un único pico máximo de absorción a 374 nm, y en metanol presenta un máximo de 313 nm.

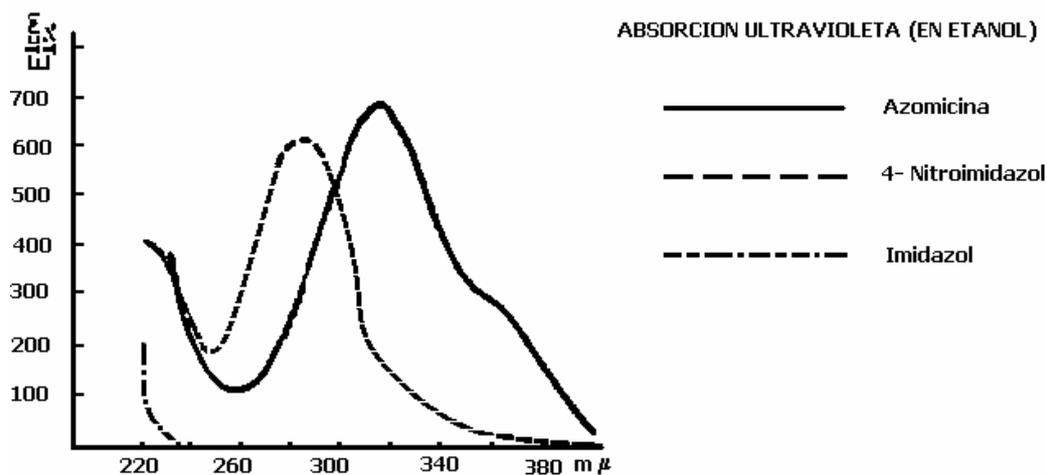
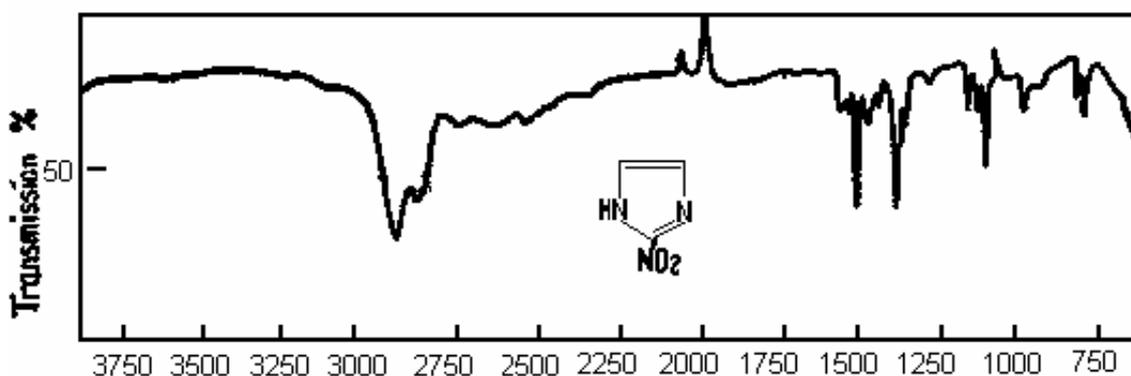


Figura 1. Espectro de absorción ultravioleta de la Azomicina en etanol

En la espectroscopia infrarroja. De acuerdo a las características típicas de los espectros, el grupo nitro presenta bandas de absorción para la Azomicina en la región comprendida entre 1395 y 1495 cm^{-1} , y para el imidazol una banda de absorción en la zona de 1540 y 1520 cm^{-1} .



Número de ondas por cm^{-1} (en Nujol)
Figura 2. Espectro infrarrojo de Azomicina

4.3.3 Farmacología³

La dosis letal media (LD₅₀) de la Azomicina, por vía oral es de 316 mg/Kg; interviene alterando la síntesis proteica en el microorganismo, por lo tanto, la acción inhibitoria de este antibiótico en la síntesis bacteriana es muy rápida para el Ácido Desoxirribonucleico (DNA), bloqueando el ribonucleótido-reductasa, pero no ejerce acción sobre el paso de polimerización en la síntesis del DNA ni por el ácido ribonucleico polimeraza (RNA-polimeraza).

4.3.4 Efecto Antimicrobiano de la Azomicina.

Un antibiótico es cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. Una propiedad común a todos los antibióticos es que muestran toxicidad selectiva, dado por las células huésped y las propias bacterias que difieren en muchas formas en estructura y función. Dichas sustancias actúan en forma directa en los microorganismos y no refuerzan los mecanismos de defensa del huésped.

Los antibióticos en términos generales, se clasifican basándose en su mecanismo de acción, pero muchos de ellos, en particular los que inhiben las síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, tienen más de un sitio de acción, de tal modo que los efectos secundarios suelen confundir el cuadro patológico.

La Azomicina es un antibiótico que interviene alterando la síntesis de proteínas de los microorganismos que se reportan en la siguiente tabla.^{3b}

Tabla 1. Microorganismos que presentan sensibilidad a la Azomicina.

MICROORGANISMO	CONCENTRACIÓN	
	MINIMA EFECTIVA ($\mu\text{g/mL}$)	ENFERMEDADES
<i>B subtilis</i> PCI 219	6	Intoxicación por alimentos
<i>M. pyogenes</i> var. <i>Aureus</i> 209-P	12	Faringitis bacteriana
<i>E. coli</i>	25	Difteria
<i>S dysenteriae</i>	3	Disentería Bacilar
<i>S. paradysenteriae</i>	12	Disentería Bacilar
<i>S. typhi</i>	5	Fiebre tifoidea
<i>S. paratyphosa</i>	3	Salmonella
<i>Ps. Auroginosa</i>	>100	Afecta tracto pulmonar, urinario, tejidos, sangre.
<i>B. anthracis</i>	6	Ántrax
<i>Pr. Vulgaris</i> OX 19	>100	Abscesos hepáticos, meningitis, otitis, neumonía.
<i>M. tuberculosis</i> 607	50	Tuberculosis
<i>M. Phlei</i>	2	Tuberculosis
<i>C. albicans</i>	>100	Candidiasis (afección vaginal, cavidad oral, intestino, piel).
<i>sp. Níger</i>	>100	Aspergilosis (alteraciones pulmonares)
<i>Torula utilis</i>	>100	Candidiasis, tiñas, vaginitis
<i>Cryptococcus neoformans</i>	>100	Criptococosis (infección pulmonar) meningitis.
<i>T. mentagrophytes</i>	>100	Tiñas pies (pedis), uñas (unguium)

4.4 Métodos de Obtención de Azomicina por Fermentación

4.4.1 Método de Maeda^{4a}

En 1953 Maeda obtuvo Azomicina utilizando la fermentación producida por *Nocardia mesenterica* en un medio de cultivo líquido que contiene glucosa 1%, extracto de carne 0.5%, peptona 0.5% y cloruro de sodio 0.5% ajustado a un pH de 7.0), a una temperatura de 27-29°C.

El medio se deposita en un fermentador de acero inoxidable con capacidad de 400 litros. El medio se esteriliza durante 20 minutos a 120°C, agregando aproximadamente 400 mL de aceite de soya que sirve como agente antiespumante. Después de haber sido esterilizado se fermenta a una temperatura de 28°C, bajo aireación (200 Litros de aire por minuto) y agitación (200 r.p.m.).

Después de 40 horas, el caldo se retira del fermentador se filtran los micelios para removerlos. El filtrado, de aproximadamente 170 litros, con un pH de 5.8, contiene Azomicina que se extrae con 80 litros de acetato de butilo, la extracción se concentra a una temperatura de 50°C hasta aproximadamente 600 mL, este concentrado se refrigera por una semana a 0°C.

El precipitado que se forma son los cristales crudos de Azomicina (2.5%), se filtran y recristalizan con metanol.

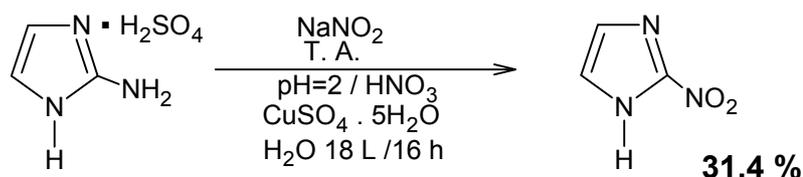
4.4.2 Método de Nakamura, Umezawa^{4b}

En 1954 Nakamura y colaboradores proponen la obtención de la Azomicina utilizando *Streptomyces eurocidicus* para la fermentación de un cultivo líquido de glicerol, soya, cloruro de sodio y nitrato de sodio, ajustado a un pH de 2.

4.5 Métodos Sintéticos de Obtención de Azomicina

4.5.1 Método de Beaman^{5a}

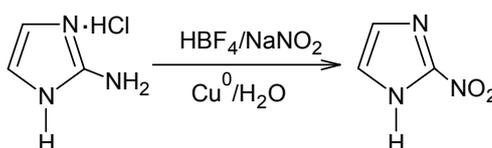
En 1965 Beaman y colaboradores, proponen una reacción con el sulfato del 2-aminoimidazol, un exceso de nitrito de sodio, ajustado a un pH=6, temperatura ambiente durante un corto tiempo y después calientan la reacción a reflujo; obteniendo el 2-Nitroimidazol con un rendimiento del 6%, pero al aislar el producto sólo recuperan el 1%. Por lo que modifican la reacción adicionando 15.7 gramos de sulfato de 2-aminoimidazol, sulfato de cobre pentahidratado, ajustando el pH=2 con ácido nítrico, diluyendo con 18 litros de agua durante 16 horas, obteniendo la Azomicina con un rendimiento del 31.4% (esquema 2).



Esquema 2.

4.5.2 Método de Lancini^{5b}

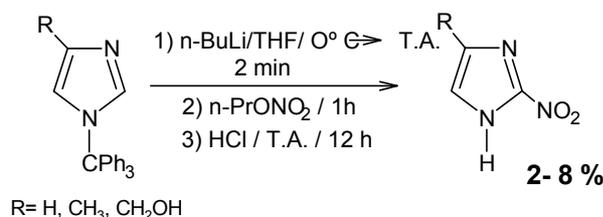
También en 1965 Lancini y colaboradores, obtienen Azomicina, partiendo del clorhidrato de 2-Aminoimidazol haciéndolo reaccionar con nitrito de sodio, ácido fluorobórico y polvo de cobre en agua, obteniendo el derivado nitrado con un rendimiento aproximado del 30% (esquema 3).



Esquema 3.

4.5.3 Método de Cohen^{5c}

Una de las últimas síntesis que se reportó, fue la de Cohen y colaboradores, en 1982, ellos parten de imidazoles sustituidos en posición cuatro, protegiendo la posición uno con un grupo tritilo, estos intermediarios se hacen reaccionar con n-Butillitio en THF, para formar el 2-Litio derivado al cual le adicionan nitrato de n-propilo para obtener el derivado nitrado y por último lo someten a una hidrólisis ácida para remover el grupo protector y de esta manera obtener la Azomicina con un rendimiento total del 30%. Aunque revisando los cálculos, y de acuerdo a los gramos que obtienen el rendimiento total es del 2-8%, por lo tanto los datos no corresponden a los reportados por dichos autores, (esquema 4).



Esquema 4.

4.6 Grupos protectores⁶

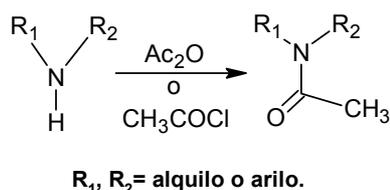
Los grupos protectores son moléculas orgánicas utilizadas para reducir la reactividad de un grupo funcional de las condiciones de reacción y suelen ser estables en medio ácido o básico. La mayoría de ellos resisten bien las condiciones básicas no-acuosas por lo que son especialmente útiles en la química de los carbaniones.

Los grupos protectores son utilizados ante la necesidad de lograr selectividad en la síntesis de compuestos orgánicos y transformar exclusivamente un grupo funcional, cuando otros son temporalmente inertes o enmascarados a las condiciones de reacción, recuperando estos grupos por medio de una reacción selectiva, sin afectar al nuevo grupo funcional generado.

Existen grupos protectores^{6a} para casi todos los grupos funcionales, por ejemplo los carbonilos de cetonas y aldehídos se protegen formando el cetal o acetal respectivamente con un alcohol y catálisis ácida, los ácidos carboxílicos se transforman a ester, las aminas a amidas etc., en este trabajo se utilizaron la formación de amidas, uretanos o carbamatos para proteger el nitrógeno (NH) del imidazol que es la materia prima de partida.

4.6.1 Formación de amidas⁷

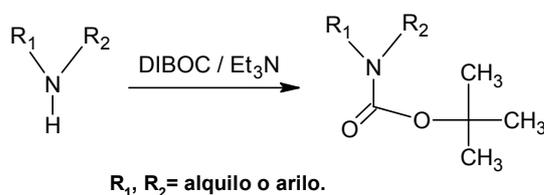
Son los acil derivados de las aminas, su conversión puede ser a priori una buena solución para el problema de protección de grupos amino, ya que la deslocalización de la densidad electrónica asociada al átomo de nitrógeno disminuye la basicidad y la nucleofilia de este par electrónico, (esquema 5). Las amidas son poco reactivas y la hidrólisis del grupo amida se efectúan en condiciones de alta basicidad o acidez.



Esquema 5.

4.6.2 Formación de Carbamatos (o uretanos)

En los uretanos la densidad electrónica del átomo de nitrógeno también está disminuida por la conjugación con un grupo carbonilo. La ventaja de estos protectores es que pueden eliminarse en condiciones suaves y muy quimiosselectivas, (esquema 6).

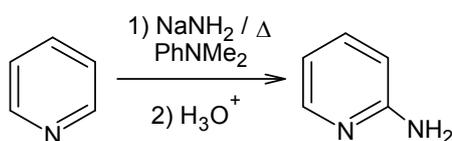


Esquema 6.

4.7 Reacciones de Aminas

4.7.1 Reacción de Chichibabin⁸⁻¹⁰

La aminación conocida como reacción de Chichibabin es generalmente una reacción de sustitución nucleofílica, en moléculas aromáticas, como piridina, (esquema 7), quinolinas, isoquinolina y tiazol. La sustitución ocurre exclusivamente en la posición dos en piridina, quinolina y tiazol, debido a que es la posición más electrofílica y para la isoquinolina ocurre en posición uno.



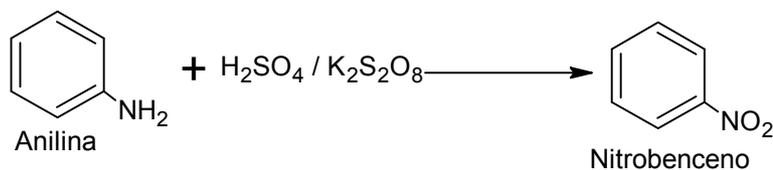
Esquema 7.

Hasta donde conocemos no existen antecedentes de esta reacción en imidazol protegido, solo en bencimidazoles.

4.7.2 Oxidación de aminas¹¹⁻¹²

Las aminas se oxidan fácilmente y con frecuencia es una reacción secundaria, ya sea en una síntesis, o aún durante el almacenamiento cuando están en contacto con el aire.

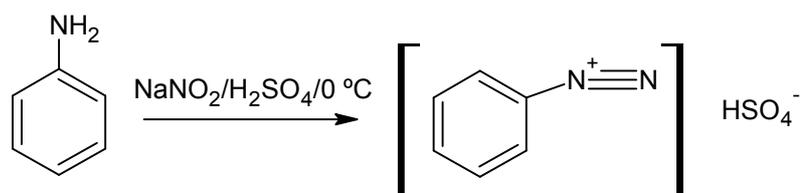
La oxidación de aminas alifáticas se logra con ácido peroxisulfúrico (ácido de Caro), esta reacción es quimioselectiva, oxidando también las aril-aminas a compuestos nitrados, (esquema 8).



Esquema 8.

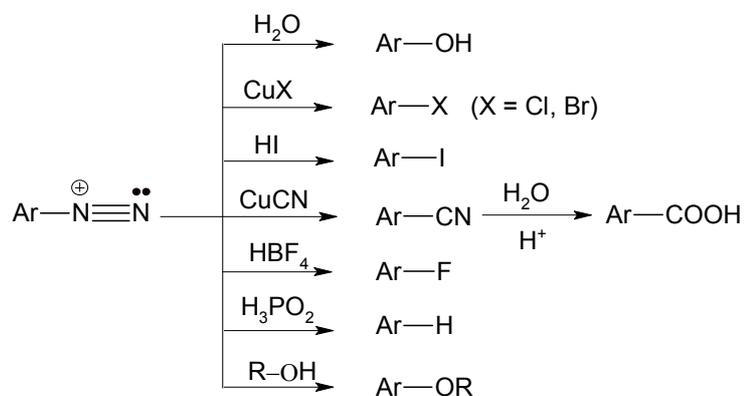
4.7.3 Sales de Diazonio¹³⁻¹⁶

En la reacción de las aminas aromáticas primarias con ácido nitroso en una disolución de ácidos minerales, nitrito de sodio y a 0°C, se forman sales de diazonio, (esquema 9).



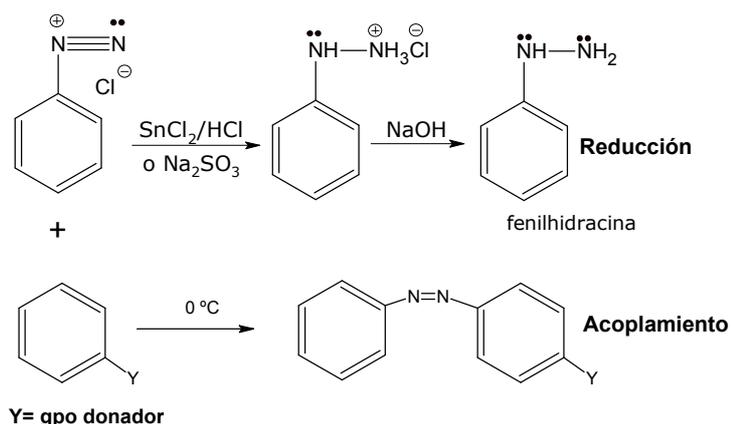
Esquema 9.

Estas sales en términos generales tienen dos aplicaciones de alto valor sintético: En el primer grupo se contemplan las reacciones de sustitución nucleofílica (SN). En ellas se pierde nitrógeno, quedando en su lugar otro átomo o grupo funcional, (esquema 10).



Esquema 10.

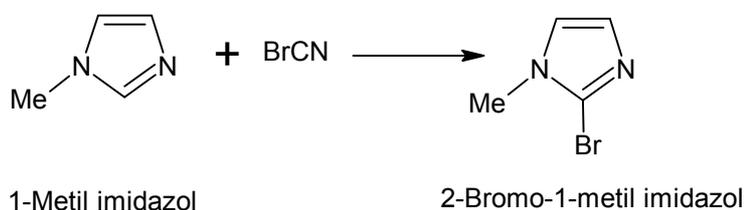
En el segundo grupo se encuentran las reacciones de reducción y de diazotización o acoplamiento, (esquema 11).



Esquema 11.

4.8 Halogenación de Imidazoles

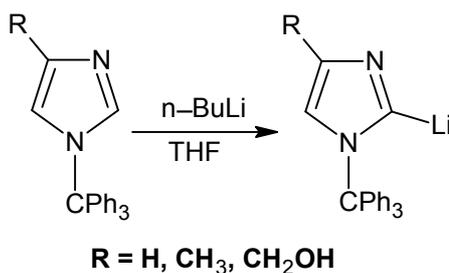
La reacción de imidazoles con bromo¹⁷ en soluciones acuosas o no acuosas suelen ser generalmente rápidas y se llevan a cabo en la posición cuatro que es el comportamiento normal en la sustitución electrofílica. Revisando la literatura¹⁸ se encontró que utilizando el bromuro de cianógeno se llevan a cabo en el C-2, como sucede con el 1-metilimidazol, (esquema 12).



Esquema 12.

4.9 Metalación¹⁹

El término metalación en general y litiación en particular, se utilizan para describir reacciones en las que un átomo de hidrógeno, es sustituido por un átomo metálico o de litio (intercambio hidrógeno-litio), (esquema 13).



Esquema 13.

El método más versátil de preparación de compuestos organolitados, es por un proceso de Metalación, con reactivos alquil o aril litio en condiciones anhidras.

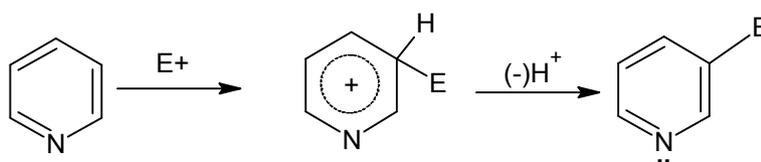
4.9.1 Reacciones de Litiación²⁰⁻²¹

Los compuestos organolitados se encuentran dentro de los compuestos organometálicos, (aquellos en el que existe un enlace directo carbono-metal C-M). Dicho enlace se encuentra polarizado de manera que la densidad de carga negativa recae sobre el átomo de carbono. La especial distribución electrónica del enlace C-M convierte a estas especies en bases fuertes y nucleófilos extremadamente útiles en la síntesis orgánica por ser compuestos muy versátiles. Su aplicación permite la formación de enlaces carbono-carbono, así como la funcionalidad de compuestos por una gran variedad de sustituyentes.

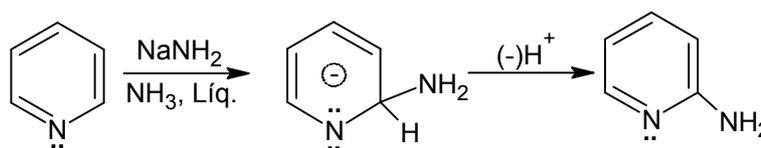
La mayor reactividad de los compuestos lítiados los hace interesantes en las reacciones a baja temperatura y su comportamiento como bases fuertes les confiere gran utilidad en reacciones de metalación, son potencialmente reactivos con cualquier electrófilo (no solo permite la formación de enlaces carbono-carbono sino también la introducción de otros grupos funcionales), y por otra parte presenta un elevado grado de regioselectividad.

4.10 Nitración²²⁻²³

La nitración aromática también puede llevarse a cabo por una reacción de sustitución nucleofílica. La nitración nucleofílica aromática ha sido menos estudiada que la nitración electrofílica o la nitración radical homolítica.



Sustitución electrofílica Aromática



Sustitución nucleofílica Aromática

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los imidazoles y sus derivados forman un grupo importante de aminas aromáticas heterocíclicas que tienen actividad antibiótica. Dentro de este grupo tenemos a la Azomicina que es un derivado nitrado del imidazol, que presenta alta actividad como antibiótico. La Azomicina se obtiene por fermentación de ***Nocardia mesenterica***. Debido a los bajos rendimientos en su obtención, es necesario desarrollar nuevos métodos de obtención de este fármaco, por lo que se proponen nuevas rutas de síntesis en pocos pasos para obtener este antibiótico por síntesis química. A pesar de que es una molécula pequeña, representa un gran reto para los químicos dedicados a la síntesis, ya que el gran problema estriba en la nitración en la posición dos del imidazol, debido a que no hay muchos agentes nitrantes para condiciones básicas y anhidras.

6. HIPÓTESIS

Se sabe que una reacción de nitración electrofílica en la posición dos del imidazol es difícil; debido a que esta reacción se lleva a cabo en posición cuatro. Si utilizamos los nuevos agentes de nitración que se han desarrollado actualmente; entonces es factible poder nitrar en la posición dos, con buenos rendimientos.

7. OBJETIVOS

Objetivo General

- Desarrollar una nueva ruta de síntesis para obtener la Azomicina a partir de fuentes no naturales.

Objetivos específicos

- Obtener la Azomicina a partir del Imidazol, mediante rutas de síntesis cortas.
- Explorar la reacción de Chichibabin sobre el imidazol protegido en el nitrógeno uno con el grupo acetilo.
- Determinar cual de las diferentes rutas de síntesis propuestas, es la más adecuada para obtener el producto deseado.
- Identificar y caracterizar los productos obtenidos por medio de las técnicas espectroscópicas comunes como la Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C .

MATERIAL

Material	Reactivos
➤ Agitadores magnéticos	➤ 4-di-Metilaminopiridina (DMAP) 99%
➤ Adaptador para termómetro	➤ Acetato de Etilo 99.5%
➤ Cabeza de destilación	➤ Acetona 99.5%
➤ Cánulas	➤ Acetonitrilo 99.8%
➤ Cola de destilación	➤ Ácido difenilacético 99%
➤ Junta de neopreno	➤ Ácido Sulfúrico 98%
➤ Dedo frío	➤ Agua destilada
➤ Embudos de separación	➤ Alcohol Isoamilico 99%
➤ Espátulas	➤ Amiduro de Sodio 60%
➤ Mangueras para agua y vacío	➤ Anhídrido Acético 99.9%
➤ Matraces Erlenmeyer	➤ Benzofenona 99%
➤ Matraz kitazato	➤ Bromo 99.5%
➤ Matraces redondos	➤ Carbonato de Calcio 99%
➤ Matraces redondos de 3 bocas	➤ Carbonildiimidazol 97%
➤ Papel filtro	➤ Cianuro de Potasio 100%
➤ Papel parafilm	➤ Cloruro de Amonio 99.5%
➤ Papel pH	➤ Cloruro de Metileno 99.5%
➤ Pinzas de tres dedos	➤ Cloruro de Sodio
➤ Pipetas graduadas	➤ Cromatofolios con indicador
➤ Placas de agitación	➤ Dimetilanilina 99.9%
➤ Placas para CCF	➤ di-terc-Butildicarbonato (DIBOC) 97%

-
- Refrigerante 14/20
 - Soporte universal
 - Septos
 - Termómetro.
 - Vasos de precipitado
 - Vidrios de reloj
 - Etanol 95%
 - Éter 99%
 - Hexametildisilazano (HMDS) 98%
 - Hexano 95%
 - Imidazol 99.5%
 - Metanol 96%

Equipo

- Balanza semi-analítica
 - Equipo de R.M.N
 - Espectrómetro Varian VXR300S
 - a 300 MHz para ^1H y 75 MHz
 - para ^{13}C de R.M.N.
 - Espectrómetro Varian Gemini
 - 200 a 200 MHz para ^1H .
 - Lámpara UV
 - Reostato
 - Recirculador
 - Canastillas de Calentamiento
 - Parrillas de agitación
 - Rotavapor
 - Equipo de punto de fusión Fisher-
Johns
 - N-Bromo Succinimida (NBS) 99%
 - n-Butillitio (n-BuLi) 2.2 M
 - Nitrato de Plata 99.99%
 - Nitrógeno (gas)
 - Peroxido de Hidrógeno 30%
 - Persulfato de Potasio 99%
 - Silica gel para columna
 - Sodio Metálico
 - Tetrafluoroborato de Nitronio 95%
 - Tetrahidrofurano (THF) 99%
 - Trietilamina 99.99%
 - Xileno 98%
-

9. PARTE EXPERIMENTAL

METODOLOGÍA

El THF utilizado fue tratado con sodio metálico y benzofenona para usarlo en condiciones anhidras, las soluciones de n-BuLi (Aldrich) fueron valoradas con ácido difenilacético en THF anhidro.

El avance de las reacciones se monitorearon a través de cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 F254 con indicador de fluorescencia, revelando con una lámpara de UV y/o cámaras de yodo.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílica gel 35-70 Merck, como adsorbente, con una mezcla eluente de 9:1 hexano/acetato de etilo.

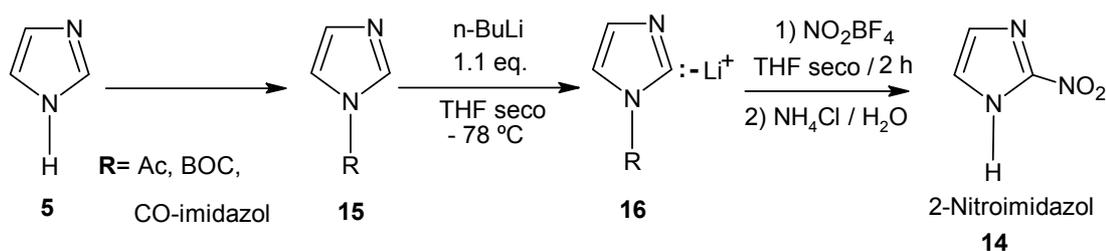
Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y de ^{13}C . Los puntos de fusión se reportan en grados Celsius y se determinaron en un equipo Fisher Johns y no fueron corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se realizaron en espectrómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz para ^1H y Varian VXR300S que opera a 300 MHz de radiofrecuencia para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente el deuterocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Las determinaciones se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM y el Instituto Mexicano del Petróleo (IMP), por los técnicos académicos la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar (EHS) y el M. en C. Héctor Ríos Olivares (H Ríos).

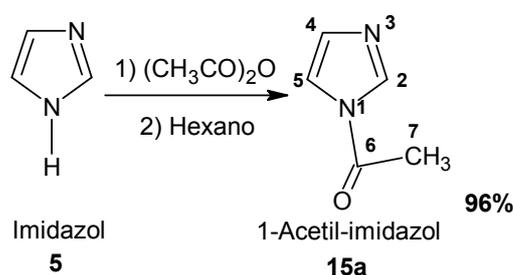
1ra Parte

RUTA DE SÍNTESIS GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE LA AZOMICINA

Para obtener la Azomicina (**14**) a partir del imidazol comercialmente disponible (Merck) como se observa en la ruta general (esquema 14), se realizó comparando la eficacia de tres diferentes grupos protectores (Acetil, ditercbutoxicarbonilimidazol y CO-imidazol), para el nitrógeno de la posición uno; con los cuales se formaron derivados litiados en la posición dos utilizando el n-BuLi, estos compuestos se hicieron reaccionar con tetrafluoroborato de nitronio para nitrar la molécula, eliminando posteriormente con condiciones suaves de hidrólisis el grupo protector obteniendo de esta manera el 2-Nitroimidazol.

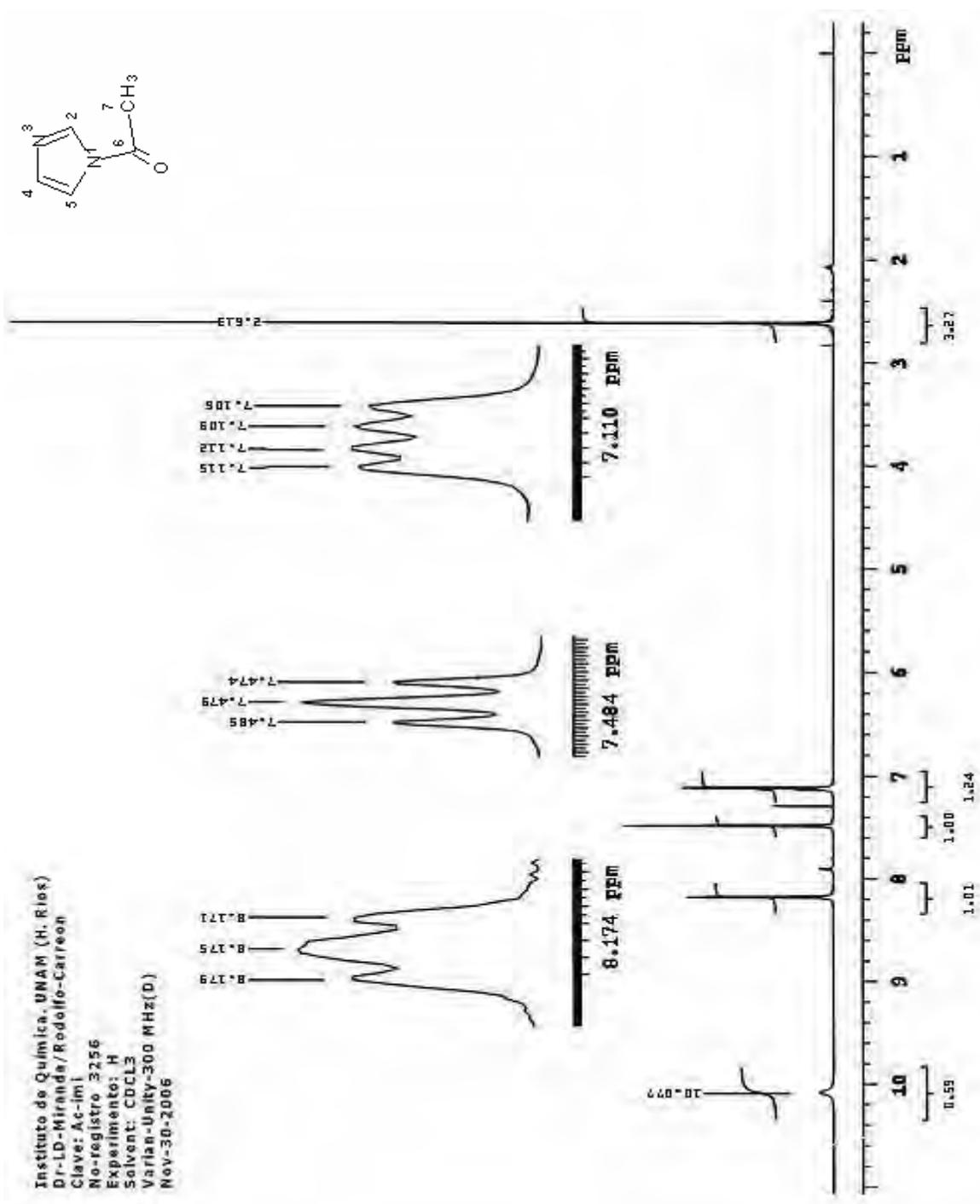


Esquema 14.

Preparación del 1-Acetilimidazol²⁴⁻²⁷

Esquema 15.

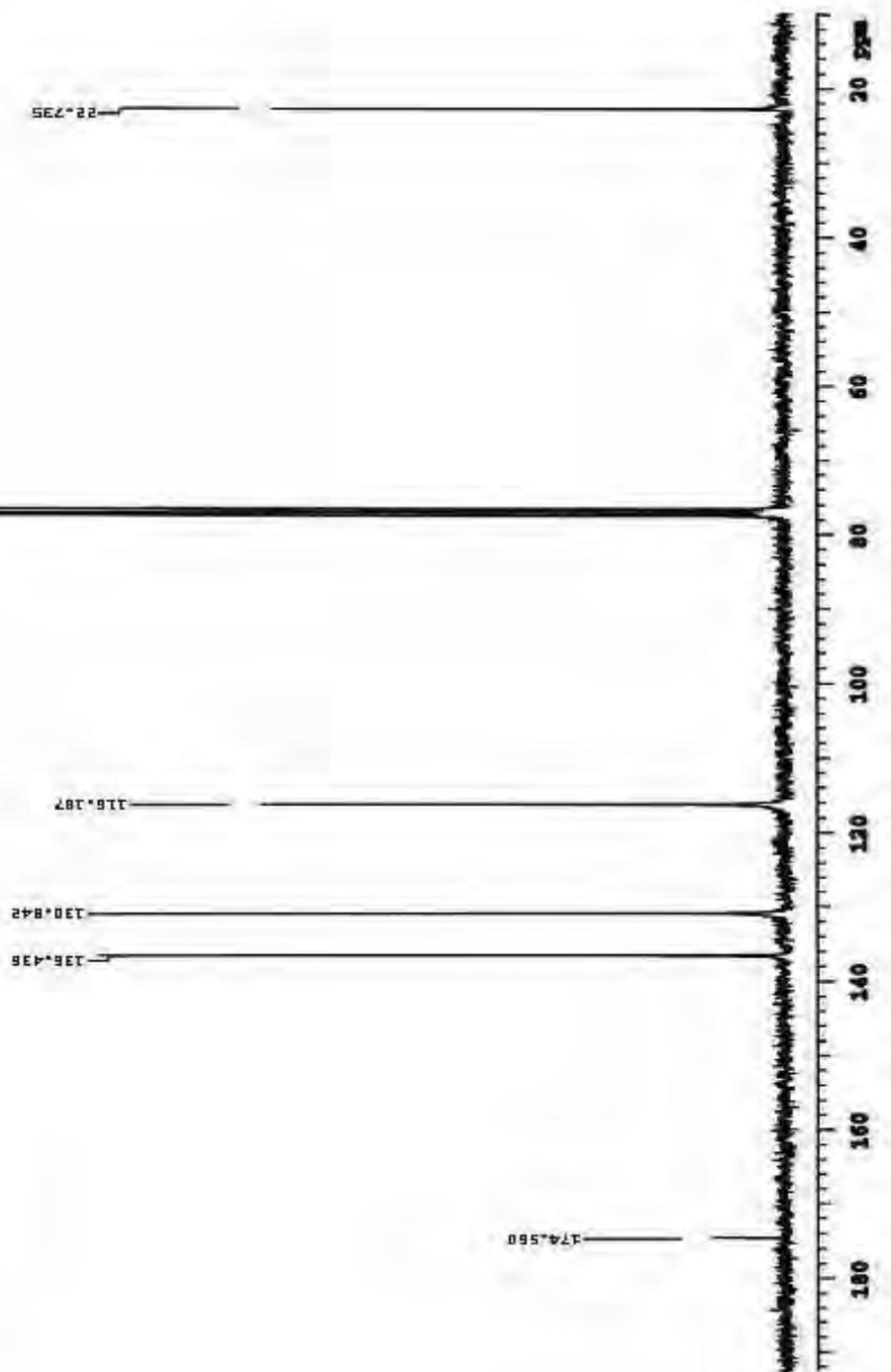
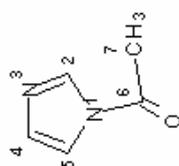
En un matraz balón de una boca de 25 mL provisto con agitación magnética, se colocaron 5 g (73.4 mmol, 1 eq.) de imidazol y 7.6 mL (80.4 mmol, 1.1 eq.) de anhídrido acético, la reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 90 minutos formando ácido acético y cristales blancos (**15a**); separándolos por filtración a vacío, los cristales fueron lavados con hexano seco (4X5 mL), con un punto de fusión de 98-102°C, y rendimiento del 96%. El sólido obtenido presentó las siguientes constantes, en el espectro 1 de RMN de ^1H se observa una señal simple en 2.6 ppm que integra para tres protones que se asignan al C-7 del grupo acetilo, en 7.11 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J_1= 1.8$ Hz y $J_2=0.9$ Hz. que integra para un protón que se asigna al C-2, en 7.48 ppm se observa una señal triple con una $J=1.5$ Hz. que integra para un protón que se asigna al C-4 en 8.17 ppm se observa una señal triple ancha con una $J=1.2$ Hz. que integra para un protón que se asigna al C-5. En el espectro 2 de RMN de ^{13}C se observa una señal en 23 ppm correspondiente al C-7; en 116 ppm aparece otra señal que se asigna al C-4; en 131 ppm se observa otra señal que se asigna al C-5; en 136 ppm aparece otra señal que se asigna al C-2 y por último en 175 ppm aparece una señal que se asigna al carbonilo del grupo acetilo C-6.



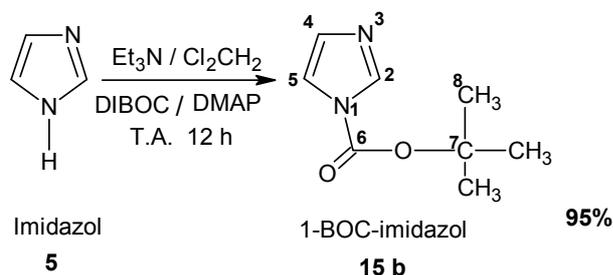
Espectro 1.

Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
 Dr-LD-Miranda/Rodolfo-Carreón
 Clave: Ac-Im1
 No-registro: 3256
 Experimento: H
 Solvent: CDCl₃
 Varian-Unity-300 MHz(D)
 Nov-30-2006

Instituto de Química, UNAM (H. Ríos)
 Dr-LD-Miranda/Rodolfo-Carreón
 Clave: Ac-Imi
 No-registro: 3256
 Experimento: C13
 Solvent: CDCl₃
 Varian-Unity-75.4 MHz(D)
 Nov-30-2006



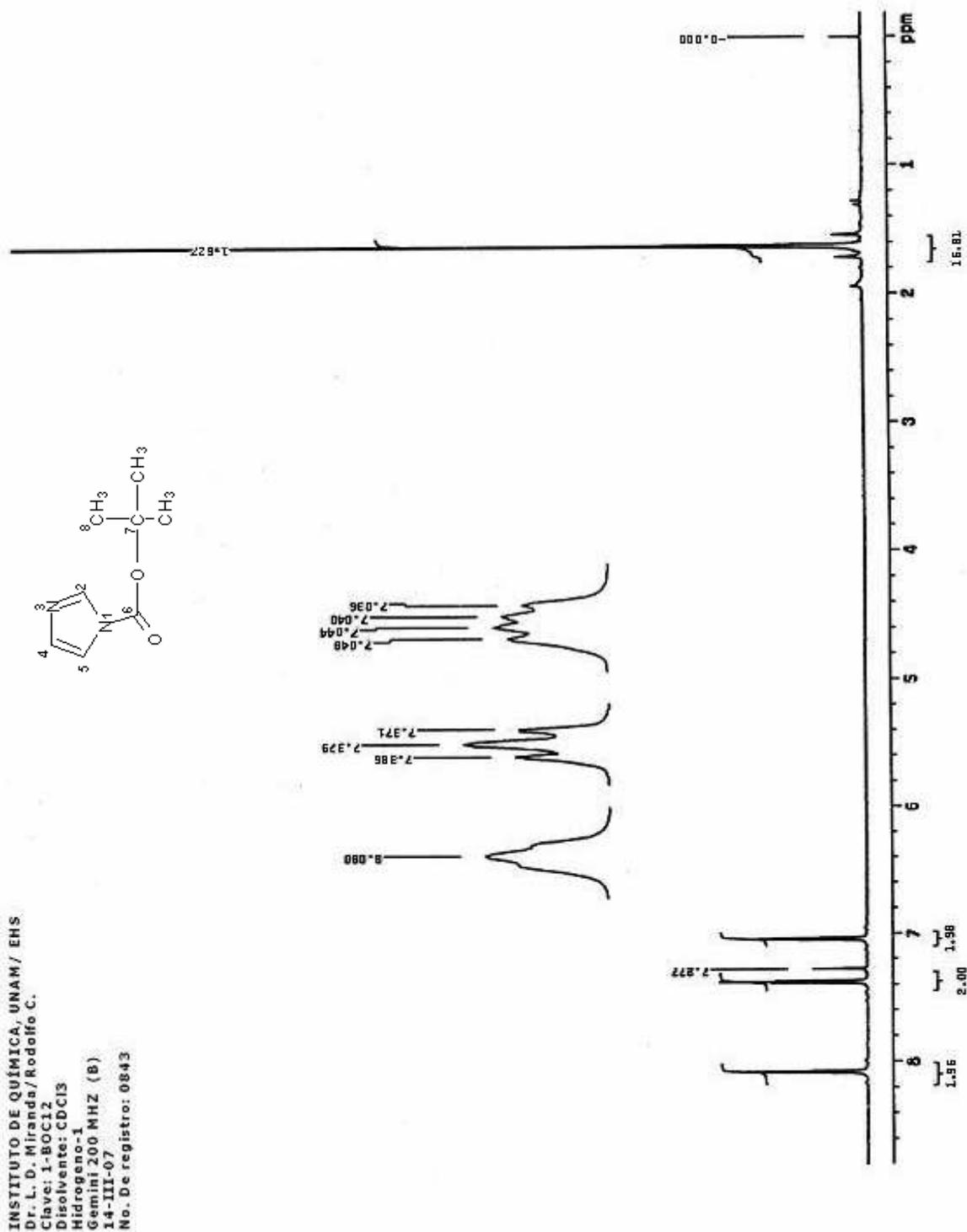
Espectro 2.

Preparación del 1-Tercbutoxicarbonilimidazol (1-BOC-imidazol)²⁸⁻³⁵

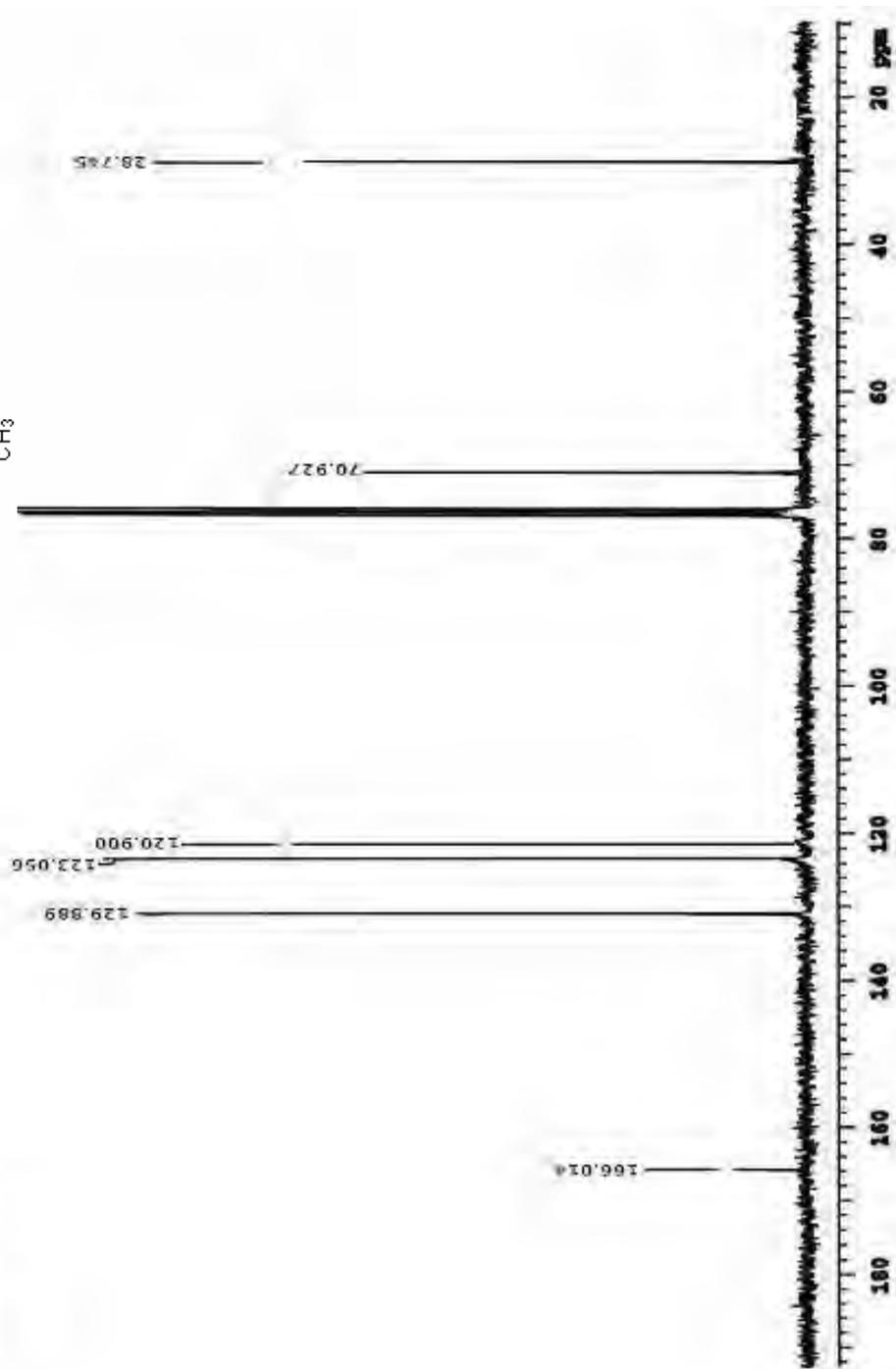
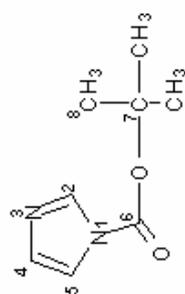
Esquema 16.

Empleando un matraz balón de una boca de 100 mL, provisto con agitación magnética, se colocaron 5 g (73.4 mmol, 1 eq.) de imidazol en 4.0 mL de cloruro de metileno, después de dos minutos de agitación se adicionó 10.2 mL (73.3 mmol, 1 eq.) de trietilamina, 32.03 g (146.8 mmol, 2 eq.) de dtercbutildicarbonato (DIBOC) y 9.1 mL (73.4 mmol, 1 eq.) de 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP); el matraz de reacción se mantuvo en atmósfera inerte (N₂) a temperatura ambiente y con agitación constante por 12 h, tornándose la solución ligeramente amarilla. Se monitoreó por cromatografía en capa fina cada hora con una mezcla de disolventes 9:1 hexano/acetato de etilo. Posteriormente se purificó por medio de una columna cromatográfica con gel de sílice de malla 35-70, eluyendo con una mezcla de disolventes de hexano/acetato de etilo (9:1); se juntaron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente en un rotavapor. A continuación se cristalizó con una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1) y enfriando en un baño de hielo, obteniendo cristales blancos (**15b**) con un punto de fusión de 42°C y un rendimiento del 95%. El sólido obtenido presentó las siguientes constantes, en el espectro 3 de RMN de ¹H se observa una señal simple en 1.62 ppm que integra para nueve protones que se asignan a los tres metilos unidos al C-7 del grupo tercbutilo, en 7.04 ppm se observa una señal doble de dobles con una J₁=0.8 Hz y J₂= 1.6 Hz. que integra para un protón que se asigna al C-2, en 7.38 ppm se observa una señal triple con una J=1.6 Hz. que integra para un protón que se asigna al C-4, en 8.08 ppm se observa una señal ancha que integra para un protón que se asigna al C-5. En el espectro 4 de RMN de ¹³C aparece una señal en 29 ppm que se asigna a los tres metilos unidos al C-7 del tercbutilo; en 71 ppm aparece otra señal que se asigna al C-7 cuaternario vecino al oxígeno del grupo tercbutilo; en 121 ppm aparece una señal que

se asigna al C-4; en 123 ppm aparece otra señal que se asigna al C-5; en 130 ppm aparece otra señal que se asigna al C-2 y por último en 166 ppm aparece otra señal que se asigna al carbonilo del C-6.

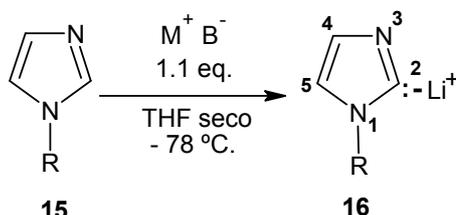


INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM/ EHS
 Dr. L. D. Miranda/Rodolfo C.
 Clave: 1-BOC12
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: C13
 Gemini 200 MHz (B)
 14-III-07
 No. De registro: 0843



Espectro 4.

Preparación General del Derivado Litiado.



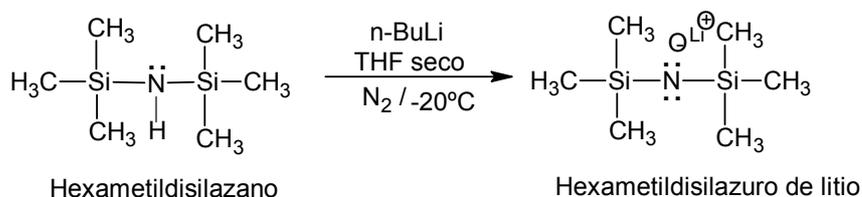
R= Ac, BOC, CO-imidazol

M⁺ B⁻ = n-BuLi, LHMDS

Esquema 17.

En un matraz balón de tres bocas de 50 mL provisto de un termómetro, y agitación magnética, se colocaron 0.2 g (1.0 eq.) del imidazol protegido (**15**) en 10 mL de THF seco, bajo atmósfera inerte (N₂), el matraz de reacción fue colocado en un baño frío a -78°C (hielo seco/acetona/sal), posteriormente se inyectó una solución de 1.1 eq. de n-BuLi (ó LMHDS) en THF seco con goteo lento, permaneciendo en agitación constante durante una hora, formando una solución amarilla de consistencia más densa, la cual indica la formación del intermediario **16**.

Preparación del Hexametildisilazuro de Litio (LHMDS). En un matraz balón de una boca de 25 mL con atmósfera inerte (N₂) y agitación magnética, se colocó 1.0 eq. de hexametildisilazano (HMDS) en THF seco, el matraz de reacción se colocó en un baño frío a -10°C (hielo/acetona), y se adicionó 1.2 eq. de n-BuLi, dejando la reacción en agitación constante por 30 minutos, después de este tiempo se transfirió con cánula (aguja de transferencia) lentamente sobre el derivado protegido de imidazol (**15**) que permanecía a una temperatura de -78°C (hielo seco/acetona/sal).

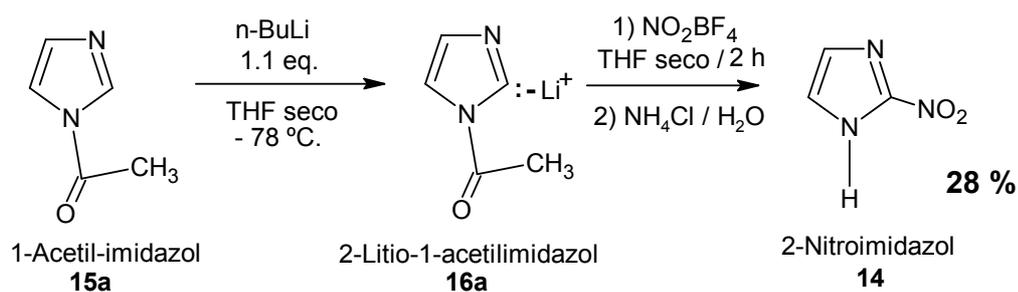


Método General de la Nitración.

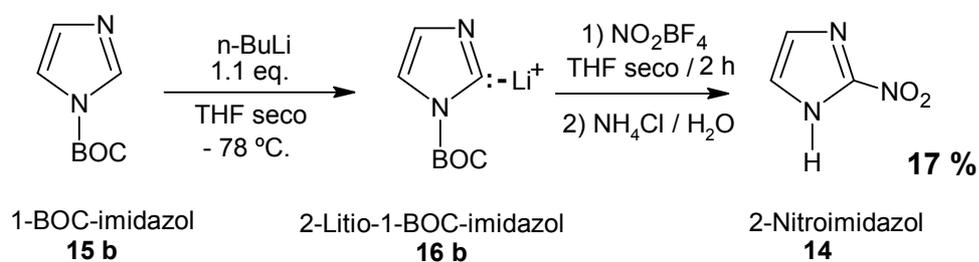


Esquema 18.

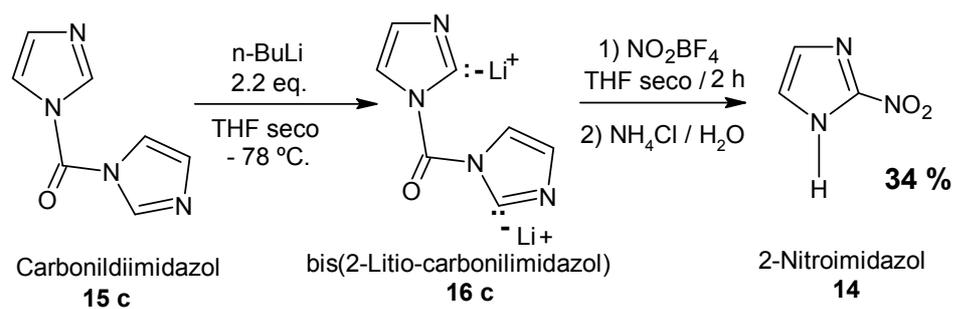
En un matraz balón de una boca de 25 mL, provisto con agitación magnética se colocó 1.0 eq. de tetrafluoroborato de nitronio en 10 mL de THF seco bajo atmósfera inerte (N₂), el cuál permaneció en agitación constante a temperatura ambiente por 30 minutos, posteriormente se transfirió con cánula (aguja de transferencia) lentamente al matraz del derivado litiado (**16**), que permanecía a una temperatura de -78°C (hielo seco/acetona/sal). El matraz de la reacción se mantuvo a -78°C con agitación constante durante un período de dos horas. La reacción se monitoreó cada hora por cromatografía de capa fina con una mezcla de disolventes 9:1 hexano/acetato de etilo. Al término de este tiempo se adicionaron 10 mL de la solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl) a la reacción y se hicieron extracciones con diclorometano (5 X15 mL), se juntaron los extractos obtenidos colocándoles sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó en el rotavapor obteniendo cristales ligeramente amarillos (**14**) que presentaron un punto de fusión de 285°C y que de acuerdo al grupo protector se obtuvieron los siguientes rendimientos, 28% para el imidazol protegido con el grupo acetilo (esquema 19), 17% para el protegido con el grupo BOC (esquema 20) y 34% para el carbonildiimidazol (esquema 21). El sólido obtenido presentó las siguientes constantes, en el espectro 5 de RMN de ¹H se observa una señal doble en 7.56 ppm con una J=1.2 Hz. que integra para dos protones correspondientes a los C-4 y C-5: en 8.9 ppm se observa una señal simple ancha que integra para un protón que corresponde al N-H del N-1. En el espectro 6 de RMN de ¹³C se observa una señal en 120 ppm que se asigna al C-4, en 126 ppm se observa una señal que se asigna al C-5; en 152 ppm aparece una señal que se asigna al C-2.



Esquema 19.

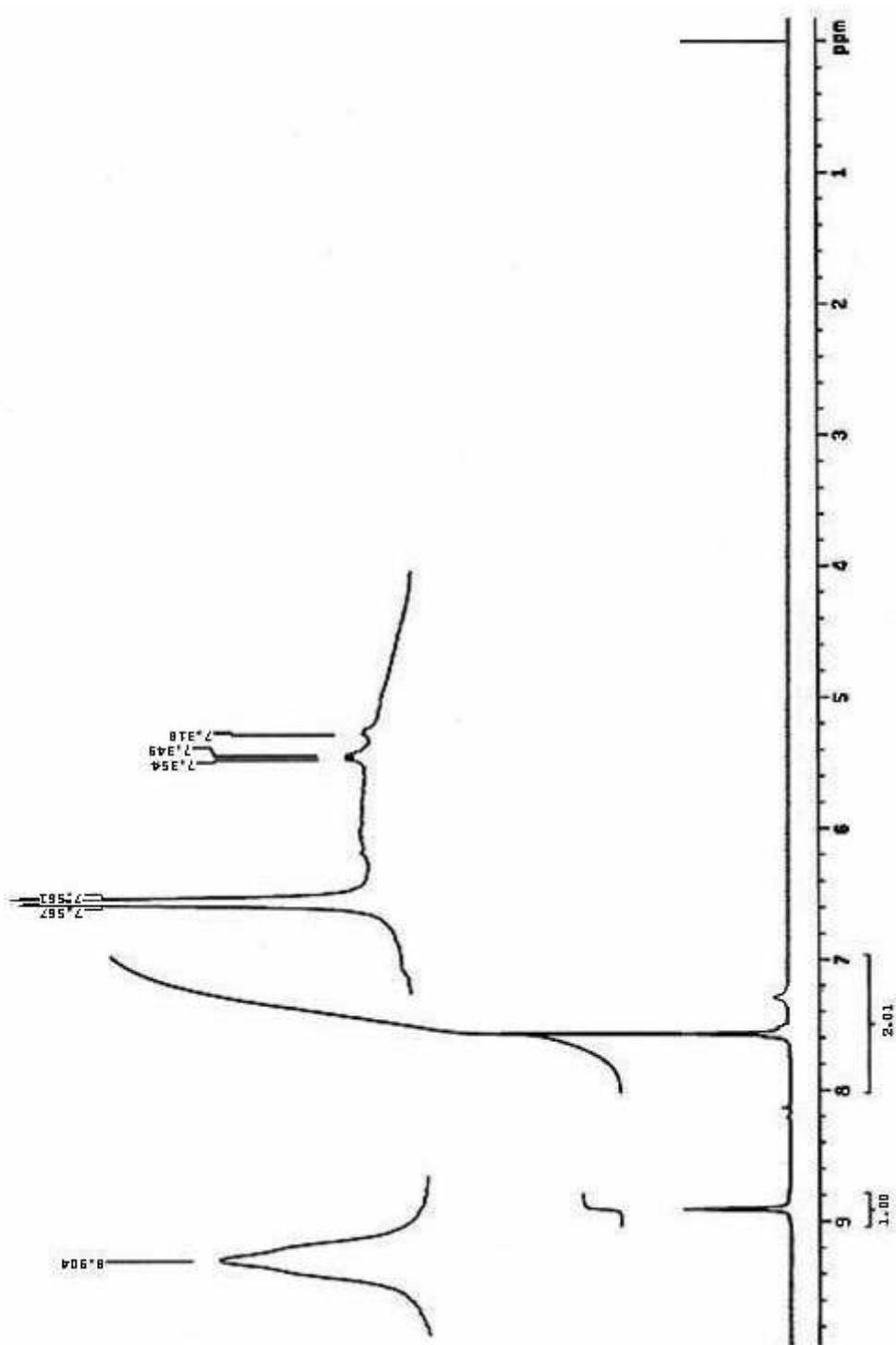
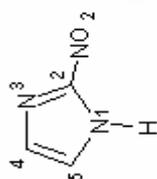


Esquema 20.



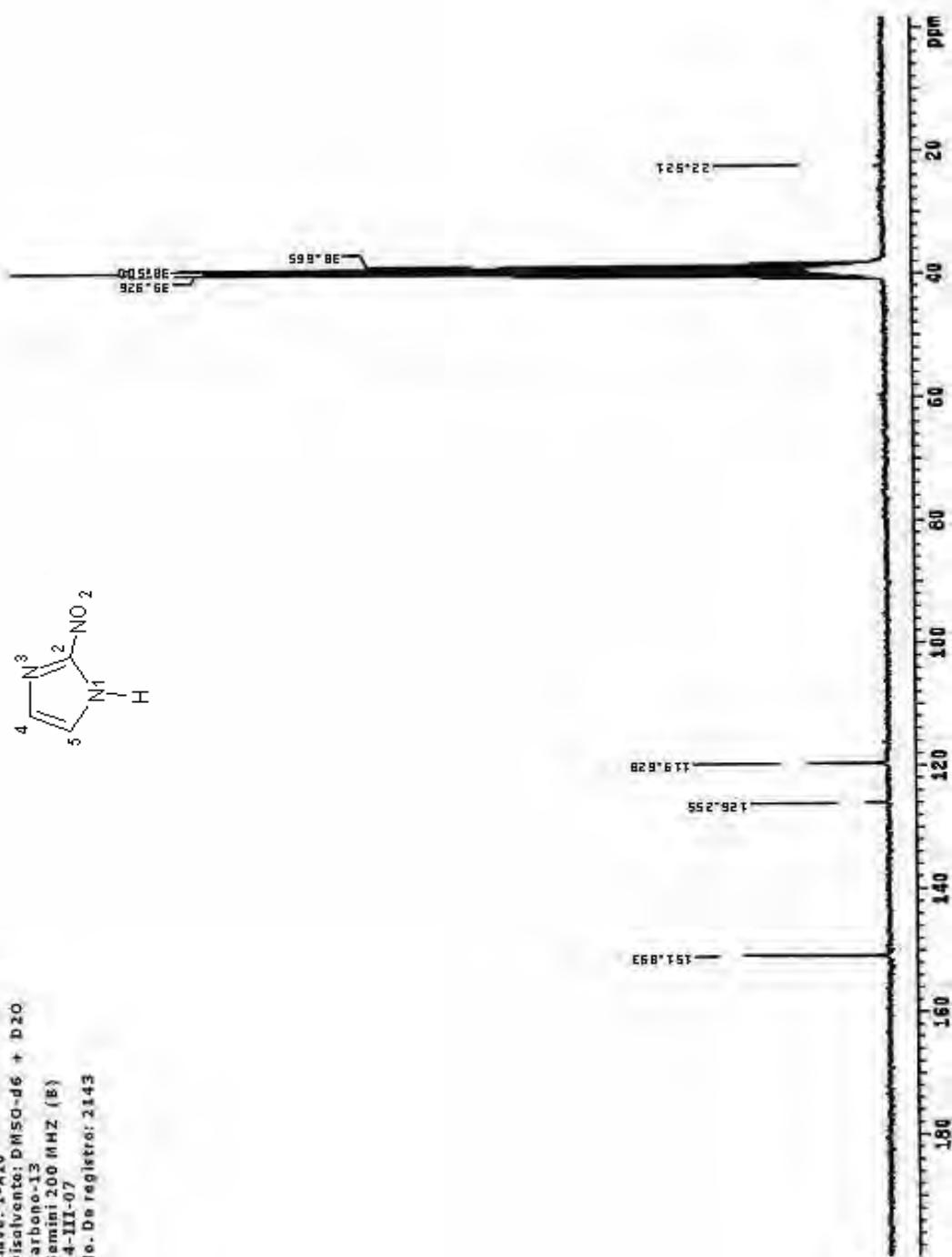
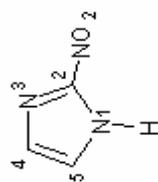
Esquema 21.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EMS
 Dr. L. D. Miranda/Rodolfo C.
 Clave: 1-Aze
 Disolvente: DMSO-d6 + D2O
 Hidrogeno-1
 Gemini 200 MHz (B)
 14-III-07
 No. De registro: 2143



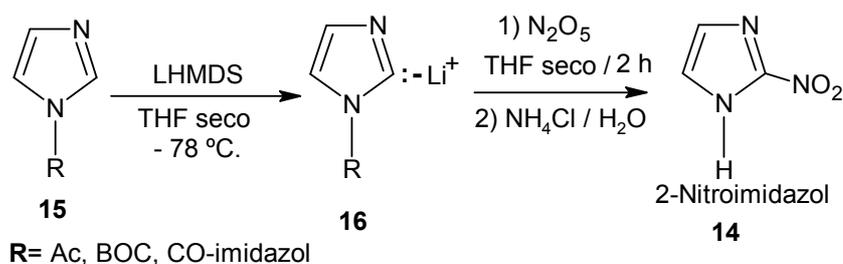
Espectro 5.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EHS
 Dr. L. D. Miranda/ Rodolfo C.
 Clave: 1-Aze
 Disolvente: DMSO-d6 + D2O
 Carbono-13
 Gemini 200 MHz (B)
 14-III-07
 No. De registro: 2143



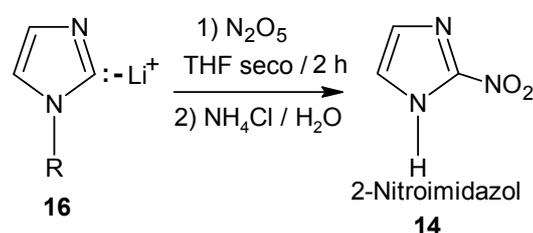
Espectro 6.

Con el fin de optimizar la síntesis de la Azomicina se cambió la base n-BuLi por hexametildisilazuro de litio (LHMDS) que favorece la formación del derivado litiado, también se cambió el agente nitrante por el pentóxido de dinitrógeno preparado *in situ* que fue obtenido a partir del tetrafluoroborato de nitronio y nitrato de plata, (esquema 22).



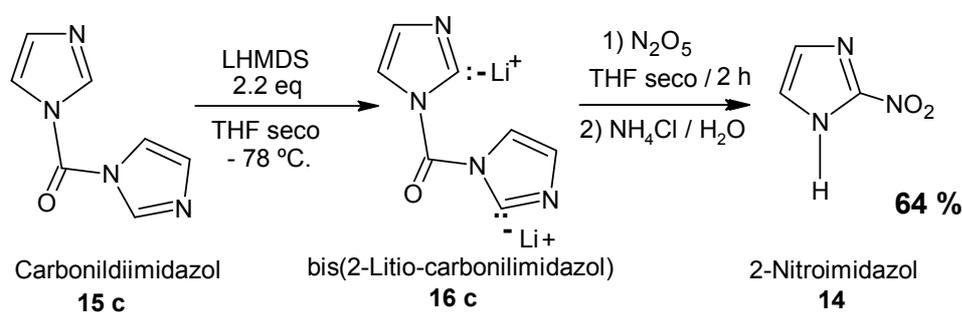
Esquema 22.

Preparación *in situ* de N₂O₅. En un matraz balón de una boca de 25 mL provisto con agitación magnética, se colocaron 0.5 eq. de tetrafluoroborato de nitronio (NO₂BF₄) y 0.5 eq. de nitrato de plata (AgNO₃), bajo atmósfera de nitrógeno, el matraz se colocó en un baño frío a -10°C (hielo/acetona/sal) después se adicionó con goteo lento 10 mL de THF seco, permaneciendo a -10°C y agitación constante por un periodo de 30 minutos, formándose un gas blanco que se disolvió en el THF seco.

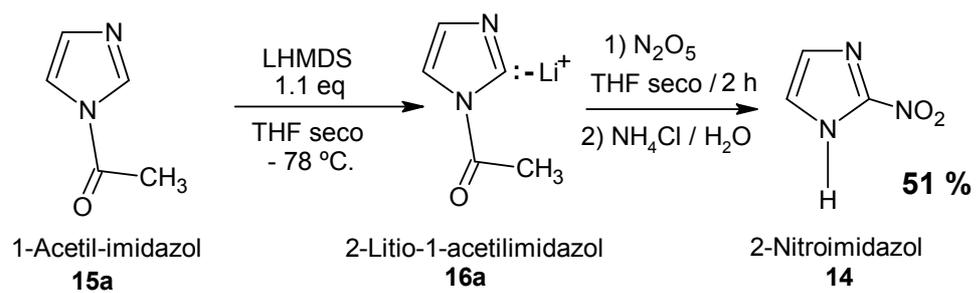
Reacción con N_2O_5 

Esquema 23.

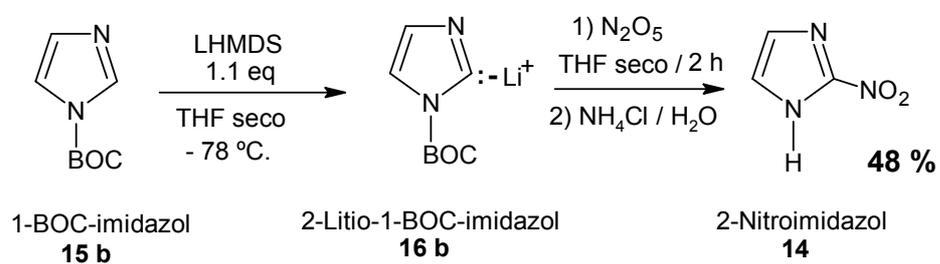
El pentóxido de dinitrogeno preparado *in situ*, se transfiere a través de una cánula (aguja de transferencia) sobre el derivado litiado (**16**) preparado en un matraz balón de una boca de 25 mL con la base hexametildisilazuro de litio (LHMDS). El matraz de reacción permaneció a -78°C y agitación constante por dos horas. La reacción se monitoreó cada hora por cromatografía de capa fina con una mezcla de disolventes 9:1 hexano/acetato de etilo. Al término de este tiempo se adicionaron 10 mL de la solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl) y se hicieron extracciones con diclorometano (5 X15 mL), se juntaron los extractos obtenidos colocándoles sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó en el rotavapor obteniendo cristales ligeramente amarillos (**14**) con un punto de fusión de 284°C y que de acuerdo al grupo protector se obtuvieron los siguientes rendimientos, 64% para el carbonildiimidazol (esquema 24), 51% para el imidazol protegido con el grupo acetilo (esquema 25) y 48% para el imidazol protegido con el grupo BOC (esquema 26).



Esquema 24.



Esquema 25.

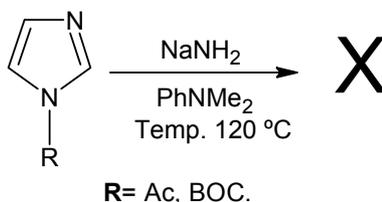


Esquema 26.

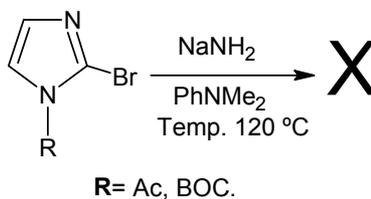
2da Parte

Reacción de Chichibabin

Utilizando las condiciones de reacción de Chichibabin, ampliamente conocida y documentada donde se encontró la aplicación de esta reacción sobre un tiazol,¹⁰ se pretendió colocar el grupo amino en la posición dos del imidazol protegiendo el nitrógeno de la posición uno con el grupo Acetil o dtercbutoxicarbonil, (esquema 27), sin obtener resultados favorables, posteriormente se propuso funcionalizar la posición dos del imidazol protegido (Ac, BOC), formando un derivado halogenado utilizando bromo como grupo saliente en esta posición, pero al llevar a cabo la reacción de Chichibabin (esquema 28) no se obtuvieron resultados.

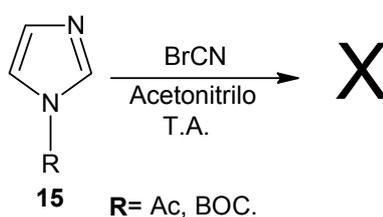


Esquema 27.

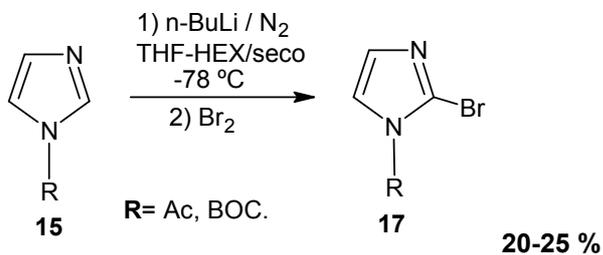


Esquema 28.

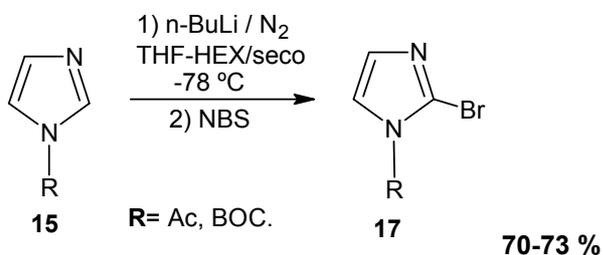
Para obtener el derivado halogenado del imidazol se utilizó una reacción encontrada en la literatura donde usan bromuro de cianógeno para colocar el bromo en la posición dos del imidazol (esquema 29), pero al realizar dicha reacción no proporcionó resultados favorables, por lo que se recurrió a la formación de derivados litiados con n-BuLi para posteriormente llevar a cabo la halogenación utilizando bromo (esquema 30) y N-bromosuccinamida (NBS) como agentes halogenantes (esquema 31), esta última reacción proporcionando un mejor rendimiento.



Esquema 29.



Esquema 30.

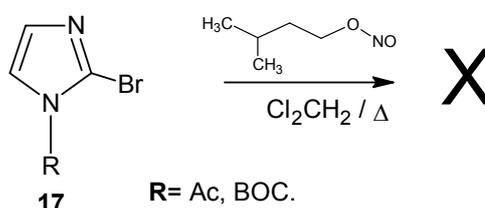


Esquema 31.

3ra Parte

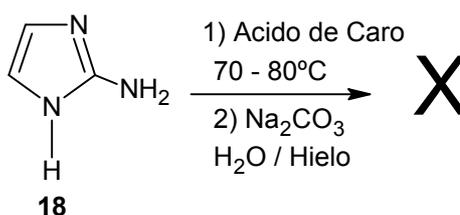
Rutas Alternativas para la Obtención del 2-Nitroimidazol (14).

Con el derivado bromado también se exploró un método encontrado en la literatura donde proponen el intercambio del bromo por un grupo nitro utilizando el nitrito de isoamilo (esquema 32) una reacción que al llevarla a cabo no nos llevó hacia la molécula objetivo, (14).



Esquema 32.

Utilizando el sulfato del 2-Aminoimidazol donado por el Instituto de Química, se llevó a cabo la oxidación con el ácido de Caro para transformar el grupo amino hacia el grupo nitro (esquema 33), pero dicha oxidación no se llevó a cabo, ya que estas condiciones fueron drásticas para la materia prima, ya que al monitorear la reacción por CCF se observó su descomposición.



Esquema 33.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1ra. Parte

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede notar que las reacciones de protección del imidazol con el anhídrido acético (esquema 15) y ditercbutildicarbonato (esquema 16) fueron favorables lográndose con buenos rendimientos; en la formación de los derivados litiados, originalmente se empezó a preparar con n-BuLi directamente, como lo uso Cohen^{5c} y colaboradores, pero se obtuvieron bajos rendimientos posiblemente debido a que esta base también tiene poder nucleofílico que ataca al carbonilo de los grupos protectores; por lo que se utilizó el hexametildisilazuro de litio (LHMDS), una base que evitó el problema del ataque nucleofílico formando así el derivado litiado en posición dos abstrayendo el hidrógeno más ácido del imidazol, una vez obtenido el derivado litiado se llevó a cabo la nitración directa con tetrafluoroborato de nitronio (NO_2BF_4), con la posterior remoción del grupo protector, obteniendo la Azomicina con bajos rendimientos debido a que el agente nitrante no es muy soluble (28% para el imidazol protegido con el grupo Ac y 17% para el imidazol protegido con el BOC). Al mismo tiempo se uso una nueva materia prima comercialmente disponible, (carbonildiimidazol) este compuesto tiene dos moléculas de imidazol y mejoró el rendimiento con respecto al imidazol protegido con el grupo Ac y el grupo BOC, pero la diferencia no fue notable (34%), lo importante de esta reacción fue obtener la molécula objetivo. Para resolver el problema de la solubilidad se formó otro agente nitrante (pentóxido de nitrógeno gas) utilizando el tetrafluoroborato de nitronio (NO_2BF_4) y nitrato de plata (AgNO_3), llevando a cabo la reacción directa sobre el derivado litiado (**16**), la primera reacción se realizó con el carbonildiimidazol (esquema 24) obteniendo un rendimiento del 64% de la Azomicina; posteriormente se llevó a cabo la reacción con el imidazol protegido con los grupos Ac. y BOC, logrando rendimientos del 51% y 48% respectivamente, obteniendo así la Azomicina de forma rápida y por una vía corta, objetivos trazados al inicio del proyecto. Cabe mencionar que para las reacciones donde se utilizó como base el hexametildisilazuro de litio (LHMDS), se obtienen mejores rendimientos en la nitración del imidazol, (esquema 24, 25, 26) casi el doble de rendimiento con respecto a la base anterior (n-BuLi). Por lo que consideramos que la base LHMDS es la más adecuada para la obtención del antibiótico Azomicina (**14**).

También se propone la formación del pentóxido de nitrógeno (gas) para usarlo en reacciones donde se requiere en pequeñas cantidades y condiciones anhidras, aunque puede ser adquirido comercialmente en tanques de almacenamiento en mayor cantidad.

2a. Parte

Con respecto a las reacción de Chichibabin, primeramente se realizó sobre el imidazol protegido en el N-1 con los grupos Ac y BOC (esquema 27), bajo las condiciones que usaron para el tiazol (amiduro de sodio / dimetilanilina / calor); pero no se tuvo éxito, Este proceso es común ya que esta reacción esta ampliamente documentada en piridina y quinolinas, donde el grupo amiduro ataca las posiciones más electrofílicas, en este caso la posición dos con buenos rendimientos. En azoles 1,3 esta reacción está reportada en tiazoles y benzoimidazoles¹ pero sobre imidazoles y oxazoles no hay nada documentado todavía, razón por la cuál decidimos investigar el comportamiento de dicha reacción, se sabe que la posición dos en los azoles 1,3 es la más electrofílica; por que se encuentra entre dos heteroátomos que son mas electronegativos que el carbono y por estudios teóricos de densidad electrónica han observado que esa posición es la que menor densidad electrónica tiene y por lo tanto es muy susceptible de ataques por nucleófilos; con esta información y en virtud de que no se había llevado a cabo esta reacción directamente sobre el imidazol protegido decidimos funcionalizar dicha posición colocando un buen grupo saliente (Br) y probar nuevamente esta reacción para obtener el derivado 2-Aminoimidazol intermediario clave en algunas de nuestras síntesis de la Azomicina.

Una vez colocado el bromo en posición dos, se hizo reaccionar con amiduro de sodio en las condiciones antes mencionadas pero lo único que se observaba era la desprotección del imidazol con cualquiera de los dos grupos protectores (Ac, BOC) lo que nos motivó a abandonar esta reacción, en primer lugar por que ya no era una reacción de Chichibabin clásica, y en segundo lugar por que esta reacción ya se había convertido en una sustitución nucleofílica y los grupos protectores no eran los adecuados para esta reacción (esquema 28), funcionan muy bien para la obtención del

antibiótico Azomicina, pero para la reacción de Chichibabin, se requiere de grupos que no sean atacados nucleofílicamente en el carbonilo por el amido de sodio. Por lo que esta reacción se seguirá estudiando bajo otras condiciones y otro grupo protector.

3a. Parte

Por otro lado, cuando se obtuvo el derivado bromado se utilizó en una reacción encontrada en la literatura,⁶⁵ que parecía interesante puesto que se llevaba a cabo la nitración sobre este derivado bromado con nitrito de isoamilo / CH_2Cl_2 / temperatura ambiente, pero no se tuvo éxito, esta reacción también se colocó a reflujo por 24 h obteniendo también resultados negativos, por lo que tampoco es recomendable dicha ruta de síntesis (esquema 32).

Esto nos dirigió a conseguir el sulfato del 2-Aminoimidazol por donación del Instituto de Química de la UNAM, aunque también se puede conseguir comercialmente como sulfato o clorhidrato, este compuesto se sometió a las condiciones de oxidación con el ácido de Caro que transforma los grupos amino a grupos nitro (esquema 33). Donde sólo se observó por CCF y espectroscopia de RMN la hidrólisis del grupo protector y la degradación del imidazol, esto es debido a que son condiciones demasiado drásticas, oxidando con este ácido, por lo que no es una ruta adecuada, hacia la obtención del antibiótico Azomicina (**14**).

11. CONCLUSIÓN

Se obtuvo la Azomicina, a través de una nueva ruta de síntesis corta con un rendimiento máximo del 64%, utilizando la nitración directa sobre los derivados litiados del imidazol con pentóxido de dinitrógeno.

En cambio al utilizar el tetrafluoroborato de nitronio (BF_4NO_2) como agente nitrante se obtuvo un rendimiento menor ya que este compuesto presentó problemas de solubilidad, pero en comparación con los métodos reportados (3 al 30%), es mayor.

De los imidazoles protegidos el de mayor rendimiento fue el carbonildiimidazol (64%), seguido del 1-Acetilimidazol (51%), y por último el 1-ditercbutoxicarbonilimidazol (48%), debido al impedimento estérico que presenta este grupo protector.

No se logró la reacción de Chichibabin sobre el imidazol protegido con el grupo acetyl, por lo que esta reacción seguirá siendo objeto de estudio, además de usar otros grupos protectores.

12. REFERENCIAS

1. Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, Chichester. **1995**, 353-357.
2. a) Bayer, H., *Manual de Química Orgánica*, Reverte, México, **1960**, 802. b) Pagano A., *Organic Syntheses Collect*, **1973**, 5, 845.
3. 3a) Robinson, C. H., Milewich L., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 524. 3b) Nakamura, S. *Pharm Bull (Japón)*. **1955**, 3, 379-383.
4. 4a) Maeda, Osato T., Umezawa H., *J. Antibiot.*, **1953**, 6A, 182. 4b) Nakamura, Umezawa., *J. Antibiot.*, **1955**, 8A, 66.
5. 5a) Beaman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 389. 5b) Lancini G. C. and Lazzari E., *Experientia*, **1965**, 21, 83. 5c) Cohen L. A., Kirk L. K., Davis D. P., *J. Heter. Chem.*, **1982**, 19, 253.
6. 6a) Greene, T.W. Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Syntesis*, 2 edn, John Wiley and Sons, New. York, (**1991**). 6b) *Grupos Protectores Orgánica* (online) **2008** Agosto (8 páginas en línea). **Disponible en: URL: http://webmail.fq.edu.uy/~organica/org102/org102_gp.pdf**
7. *Grupos Protectores Orgánica* (online) **2005** Enero (14 páginas en línea). **Disponible en: URL:<http://www.sinorg.uji.es/Docencia/SO/tema4SO.pdf>**
8. Katritzky A., *Adv. Heterocyclic Chem*, **1963**, 44, 1.
9. Lloyd J. Beveridge D., *Tetrahedron Lett.* **1964**, 24, 1577.
10. Tobitsuka T., J. Oyamada, *Chem Pharm Bull*, **1972**, 20, 2626.
11. Smith W. B., Milewich L., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 524.
12. Lloyd Jones H., *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 24, 1577.
13. Hermann S., *The Systematic Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New. York, **1997**, 7, 245.
14. Mohring J. R., *Experimental Organic Chemistry.*, Freeman and Co., New. York, **1997**, 463.
15. Bailey P. S., *Organic Chemistry*, Prentice Hall, New Jersey, **2002**, 410.
16. Streitwieser A., *Introduction to Organic Chemistry*, MacMillan, New York, **1985** (3) 790.

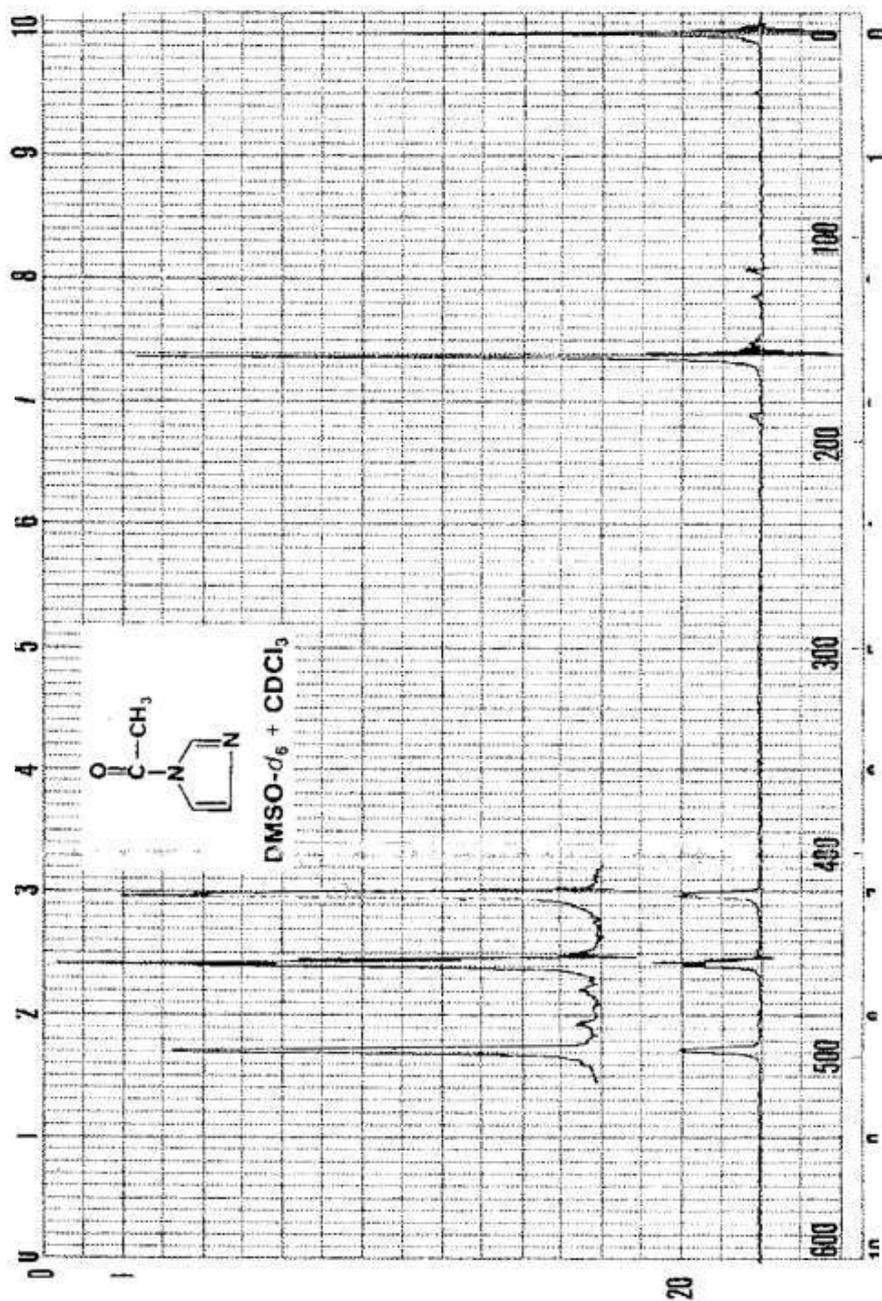
17. Fieser L. *Encyclopedia of Reagents for Organics Synthesis*, John Wiley and Sons, New. York, **1967**, 322, 4498, 3741, 2908, 3666, 920, 3747.
18. Chattise P., Ramaswamy A., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 189.
19. Komiya S., *Synthesis Organometallic Compounds*, Wiley, New York, **1997**, 237.
20. *Compuestos Organometálicos* (online) **2000** Septiembre (16 páginas en línea).
Disponible en: URL: <http://dta.usalca.cl/quimica/profesor/astudillo/Capitulos/capitulo16.htm>
21. Bochmann M., *Organometallics 1 and 2*, Oxford Science Publications, Oxford, **1984**.
22. Kirk E., *Enciclopedia de Tecnología Química*, XI, hispanoamericana, México, **1998**, (1), 229-249.
23. Nimitz J., *Experiments in Organic From Microescale to Macroscale*. Prentice Hall, New Jersey, **1955**, 391-397.
24. Adams R., Johnson J. R. *Laboratory Experiments in Organic Chemistry*, The MacMillan company, New York, **1949**, 337.
25. Corey F. A., *Adv. Org. Chem.*, Plenum Press, 2nd edn, Cambridge, 120., **1983**.
26. Boyer J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 6274.
27. Choppin A. R., Rogers J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2967.
28. Klee W., Brener M., *Helv. Chim. Acta*, **1961**, 44, 2151.
29. Flynn D. L., Zelle R. E., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2424.
30. Sakakibara S., Honda I., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1969**, 42, 809.
31. Nubuo I. Kota, *Chem Pharm. Bull*, **1992**, 40, 1925.
32. Barcelo G., Senet J. P., *Papers*, **1986**, 627.
33. Cossey J., Cases M., *Synth. Comm.*, **1997**, 27, 2769.
34. Iwanawicz E. J., Poss M. A., *Synth. Comm.*, **1993**, 23, 1443.
35. Nielsen A. T., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2341.
36. Kennedy R. J., Stock A. M., *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 1901.
37. Hartman W. W., Dreger E. E., *Organic Syntheses*, **1931**, 11, 30.
38. McCallum P., Weavers R., *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 159.
39. Schaub R. E., Fulgor W., *Tetrahedron* **1964**, 20, 373.
40. Smith. W., Chenpu O., *J. Org. Chem.*, **1950**, 55, 2543.
41. Jerussi R., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2105.

42. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis* Wiley-Interscience, New York, **1984**.
43. Patai, S., Ed.; *Chemistry of Functional Groups*, Part 1; Wiley: New York, **1980**.
44. Hofmann K., "*Imidazole and Derivatives, the Chemistry of Heterocyclic Compounds*" Vol. 6, A. Weissbweg, Ed. Enterscienciepublishers, Inc., New York, **1953**.
45. Brauer G., *Quimica Inorganica Preparativa.*, Reverte, Barcelona, **1958**, 303.
46. Abramovich R. A., Helmer F., *Canadian J. Chem*, **1965**, 43, 725.
47. Kanaya E., Yanagawa H., *Biochemistry*, **1986**, 25, 7423.
48. Boulton B. E., Coller A. W., *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 2331.
49. Boulton B. E, Coller A. W., *Aust. J. Chem.*, **1971**, 24, 1413.
50. Balaban I. E., Pyman F. L., *J. Org. Chem.*, **1924**, 125, 1564.
51. King H., W. Owen., *J. Org. Chem.*, **1923**, 123, 621.
52. Barlin G. B., *J. Chem. Soc.*, **1967**, 641.
53. Balaban F., F. Pyman., *J. Org. Chem.*, **1922**, 121, 947.
54. Ruzicka L., Stoll M., *Helv. Chim. Acta*, **1928**, 11, 1159.
55. Vorbrüggen H., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1963**, 179.
56. Abramovich R. A, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1966**, 6, 292.
57. Leffler M. T., *Organic Reaction*, **1942**, 1, 91.
58. Adam W., Grimison A., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3417.
59. Kametamani T., Kigasawa K., *J. Heterocyclic Chem.*, **1965**, 2, 330.
60. Rosowsky A., *J. Org. Chem.*, **1972**, 9, 1449.
61. Chichibabin A. E. Zeid A., *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, 46, 1216.
62. McCallum P. B. W., Weayers R. T., *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52, 159.
63. Wiley R. H., Hartman J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 494.
64. Brooke G. M., Burdon J., *J. Org. Chem.*, **1961**, 7, 802.
65. Holmes R. R., Bayer R. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3454.
66. Brown E. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3575.
67. Longman Finar I. L., *Organic Chemistry*, Vol. 1, Hong Kong, **1973**, 641–646.
68. Patai S., *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives*, John Wiley and Sons, New York, **1982**, 92, 97, 50-57, 94-116.
69. Gilbert K. E., Borden W. I., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 659.

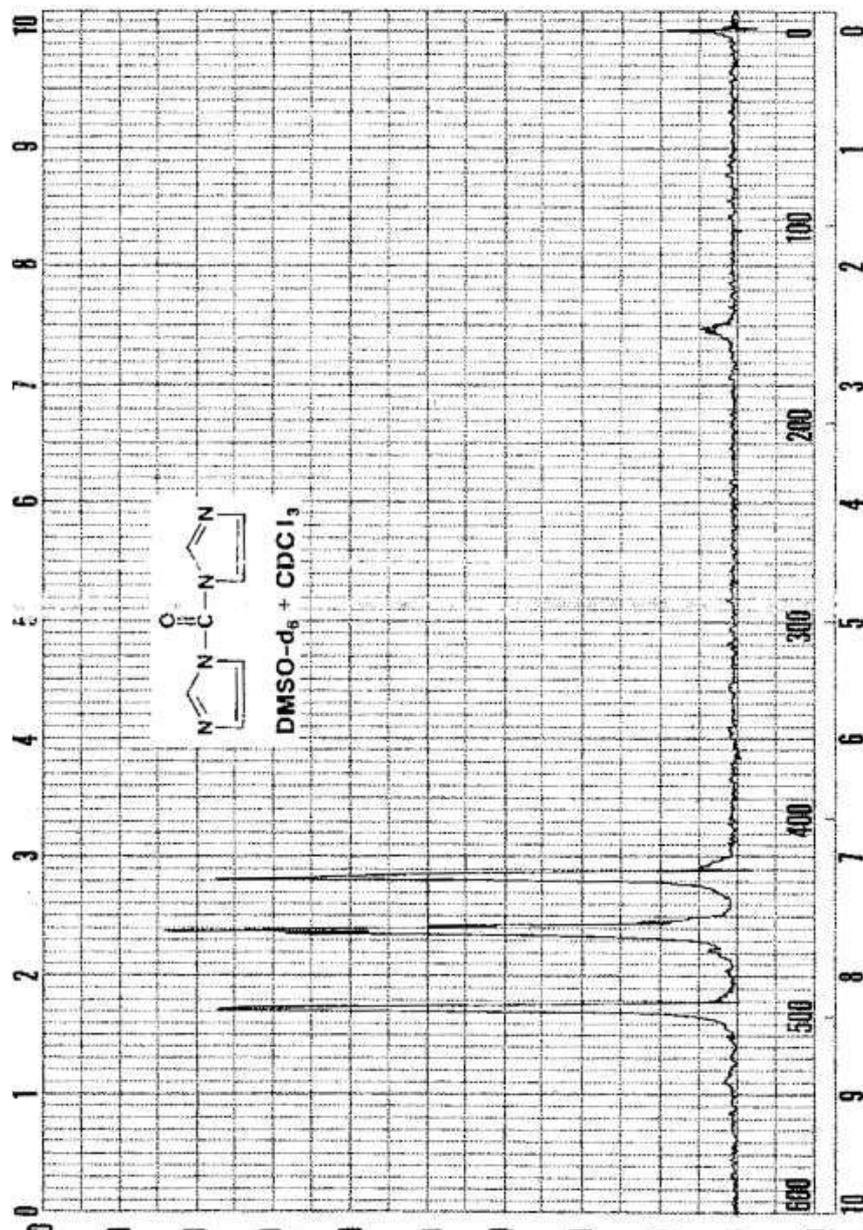
70. Emmons W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3470.
71. Emmons W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5528.
72. Smith W. B., Ho O. C., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3543.
73. Mosby W. L., Berry W. L., *Tetrahedron*, **1959**, 5, 93.
74. Jung M., Blum R., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 43, 3791.
75. Laali K., Gettwert V., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 35.
76. Olah G. *Nitration Methods and Mechanisms*. Board, New York, **1989**, 92.
77. Pink J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2536.
78. Campbell K. Shavel J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75 (10), 2400.
79. Bargallo M. *Tratados de Química Fundamental y Sistemica*, México D.F., **1963**, 422.
80. Angelici Robert, *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry*, New York **1969**, (3), 86.
81. Crumby R. L., Nimitz J., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4040.
82. Bates R. B., Kroposky L. M. and Peter D.E., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 4, 560.
83. Bachman G. B., Dever J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5871.

Anexo

15,786-4,
 1-Acetylimidazol, 98%
 M.W. 110.12 mp 93-96° IR 2,1063B



11,553-3
1,1-Carbonyldimidazol, 98%
 M.W. 162.15 mp 118-120° Fieser 1,1142,61
IR 2.1063C HYGROSCOPIC



19,565-0
2-Nitroimidazole (azomycin)
 FW 113.08 mp 287° (dec.) IR 3,1220G Disp. C

