



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Síntesis de nuevos ácidos imidazolil carboxílicos con
potencial actividad biológica”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BÍOLOGO**

PRESENTA

GENARO ADRIÁN CARMONA REYES



MÉXICO, D.F.

2013



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Cecilio Álvarez Toledano
VOCAL: M. en A. Rosa Luz Cornejo Rojas
SECRETARIO: Q.F.B. Ana Adela Sánchez Mendoza
1er. SUPLENTE: Q. Katia Solórzano Maldonado
2º SUPLENTE: M. en C. Carlos Damián Zea

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE
INORGÁNICA 4 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. ALEJANDRO RIVERA HERNÁNDEZ

SUSTENTANTE:

GENARO ADRIÁN CARMONA REYES

Índice General.

Introducción.....	5
Objetivos.....	6
CAPITULO 1	8
ANTECEDENTES	8
1.1 Ácidos Carboxílicos.....	9
1.1.1 <i>Importancia biológica</i>	11
1.1.2 <i>Métodos generales de síntesis</i>	12
1.2 Imidazol.....	15
1.2.1 <i>Características</i>	15
1.2.2 <i>Estructura</i>	16
1.2.3 <i>Reactividad típica</i>	17
1.2.4 <i>Importancia biológica</i>	20
1.3 Bencimidazol.....	22
1.3.1 <i>Características</i>	22
1.3.2 <i>Reactividad típica</i>	23
1.3.3 <i>Importancia biológica</i>	25
1.4 Acetales de <i>Bis</i> (trimetilsililcetena).....	26
CAPITULO 2	32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	32
Nuevos compuestos sintetizados.....	33
2.1 Preparación de Acetales de <i>Bis</i> (trimetilsilil)cetena.....	34
2.2 Adición nucleofílica de acetales de 1,1- <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena sobre el imidazol.....	35
2.3 Adición nucleofílica de acetales de 1,1- <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena sobre el bencimidazol.....	45

CAPITULO 3	61
SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	61
3.1 Reactivos	62
3.2 Caracterización instrumental.	62
3.3 Síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena	63
3.4 Síntesis de bencimidazol.....	63
3.5 Síntesis de ácidos a partir de Imidazol.	63
3.4.1 <i>Procedimiento</i>	63
3.6 Síntesis de ácidos a partir de Bencimidazol.	68
3.6.1 <i>Procedimiento</i>	68
Conclusiones.....	73
Referencias.	74

Introducción.

Los compuestos derivados del heterociclo nitrogenado imidazol se utilizan ampliamente en tratamiento de enfermedades parasitarias provocadas por protozoarios. El metronidazol, por ejemplo, usado para el tratamiento de la disentería amibiana causada por *Entamoeba histolytica*, es uno de los derivados imidazólicos más utilizados en el área de la salud humana.¹

Fármacos derivados del bencimidazol, como el Albendazol y el Mebendazol, son importantes farmacológicamente debido a su actividad antihelmíntica, haciendo énfasis en que su grupo farmacóforo es un anillo de bencimidazol.² El uso como agentes terapéuticos de estos derivados se extiende también a la medicina veterinaria, con fármacos como el Ricobendazol y el Parbendazol.³

Por otro lado, el uso de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena ha sido descrito en la literatura y son conocidos por comportarse como di-nucleófilos, pudiéndose obtener ácidos orgánicos mediante la formación de enlaces carbono-carbono, a partir de sustratos orgánicos activados con anhídrido trifluorometansulfónico, o carbonilos metálicos.⁴

En este trabajo se presenta la síntesis de nuevos ácidos carboxílicos obtenidos a partir de di-aza-heterociclos (imidazol y bencimidazol), previamente activados con anhídrido trifluorometansulfónico, y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Objetivos.

Objetivo General:

- Llevar a cabo la síntesis de nuevos ácidos imidazoil carboxílicos a partir de azoles activados, empleando acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Objetivos particulares:

- Sintetizar y caracterizar los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena partiendo de los ácidos ciclohexilcarboxílico, isobutírico y acético.
- Llevar a cabo las reacciones entre el imidazol y bencimidazol activados con anhídrido trifluorometansulfónico y los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena con el fin de obtener los nuevos ácidos imidazoil carboxílicos.
- Realizar la caracterización completa de los nuevos compuestos obtenidos, mediante técnicas convencionales como RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopía de IR, espectrometría de masas y difracción de rayos X.

Hipótesis.

Gracias a la presencia de un par electrónico libre sobre uno de los átomos de nitrógeno del imdazol y bencimidazol, puede ser posible llevar a cabo su activación empelando anhídrido trifluorometansulfónico, con el fin de promover una reacción nucleofílica y de esta manera poder sintetizar nuevos compuestos con potencial actividad biológica.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

1.1 Ácidos Carboxílicos.

Los ácidos carboxílicos son compuestos orgánicos que poseen el grupo funcional carboxilo conformado por: un grupo hidroxilo y un grupo carbonilo adyacentes.⁵ Existen ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos tanto de cadena lineal como cíclicos. La cadena más larga que contiene el grupo funcional en un ácido carboxílico es considerada como la estructura matriz, a la cual se unen radicales aromáticos y/o alifáticos.⁶ **Figura 1.**

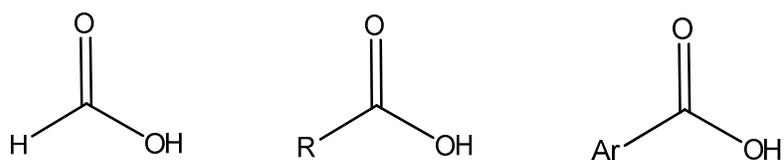


Figura 1. Estructura general de los ácidos carboxílicos.

Para determinar la posición de un sustituyente en la cadena matriz del ácido carboxílico los átomos de carbono de esta última se enlistan, siendo el carbono 1 o C1 el átomo del grupo funcional carboxilo y así sucesivamente a lo largo de la cadena matriz. De la misma manera los carbonos se pueden identificar con letras griegas siendo el primer átomo de carbono, o carbono alfa, el inmediato al carbono carboxílico.^{6,7} **Figura 2.**

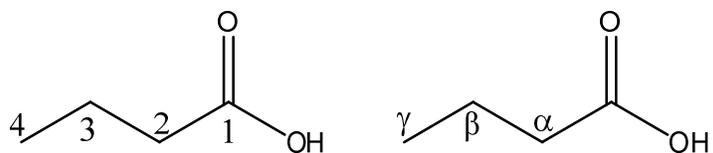


Figura 2. Numeración en los ácidos carboxílicos.

El carbono carboxílico tiene una hibridación sp^2 que lo hace susceptible a adiciones nucleofílicas.^{8,9} Así mismo, el grupo hidroxilo presente genera asociaciones fuertes con otras moléculas por medio de puentes de hidrógeno, de manera análoga a los alcoholes. Estos enlaces de hidrógeno proporcionan a la molécula alta estabilidad, entre otras propiedades⁷. **Figura 3.**

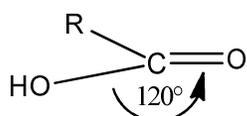
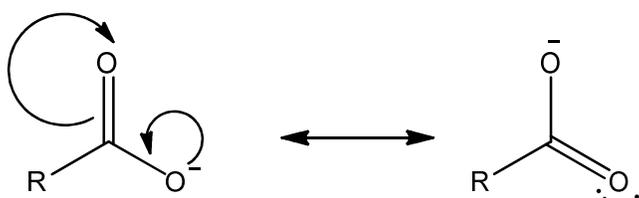


Figura 3. Carbono sp^2 .

Acidez.

Los ácidos carboxílicos son susceptibles a la ionización en soluciones acuosas, son considerados ácidos débiles, con un pK_a aproximado de 5, aunque mucho más fuertes que los alcoholes y el agua, ésto se debe a la existencia de mecanismos estabilizadores en solvatación, y a la presencia de estructuras resonantes del grupo carbonilo.¹⁰ **Esquema 1.**



Esquema 1. Estructuras resonantes del carbonilo.

1.1.1 Importancia biológica.

Los ácidos carboxílicos forman parte fundamental en la estructura de los seres vivos, tal es el caso de aminoácidos o precursores de proteínas.¹¹ así como precursores de fosfolípidos en las membranas plasmáticas celulares¹² **Figura 4.**

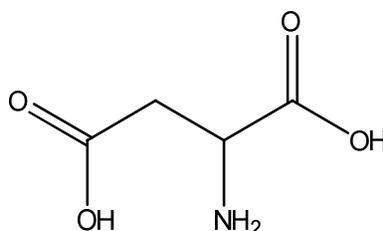


Figura 4. Ácido aspártico.

Además, su importancia biológica va más allá de funciones estructurales, pues forman parte del ciclo del ácido cítrico, que es clave para la producción de energía en la célula.¹³ Funcionan también como mensajeros en organismos más complejos, como lo hace el ácido glutámico en la excitación nerviosa en humanos.¹⁴ **Figura 5.**

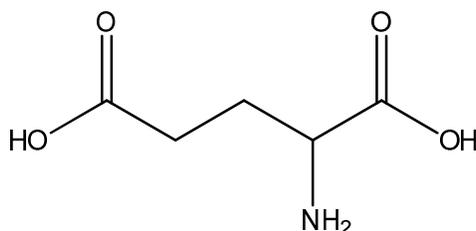


Figura 5. Ácido glutámico.

En la industria farmacéutica los ácidos carboxílicos tienen un papel trascendental, resaltando el ácido acetil salicílico (AAS)¹⁵, uno de los analgésicos más utilizados a nivel mundial, y el ácido valproico¹⁶, un anticonvulsivo muy útil para tratar trastornos epilépticos.

Los ácidos orgánicos como el ácido benzoico y sus sales se utilizan en la industria alimenticia como aditivos inhibidores del crecimiento de hongos y bacterias.¹⁷

Figura 6.

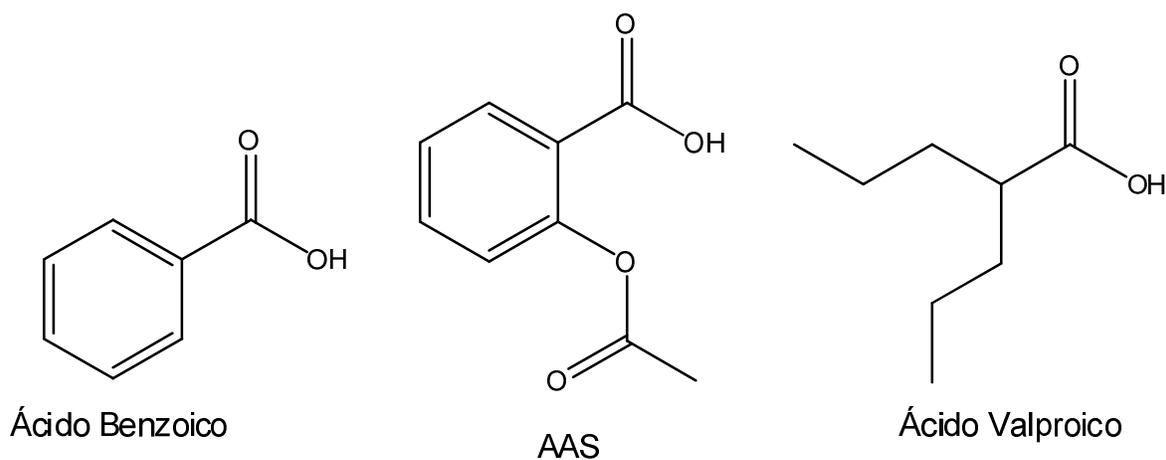


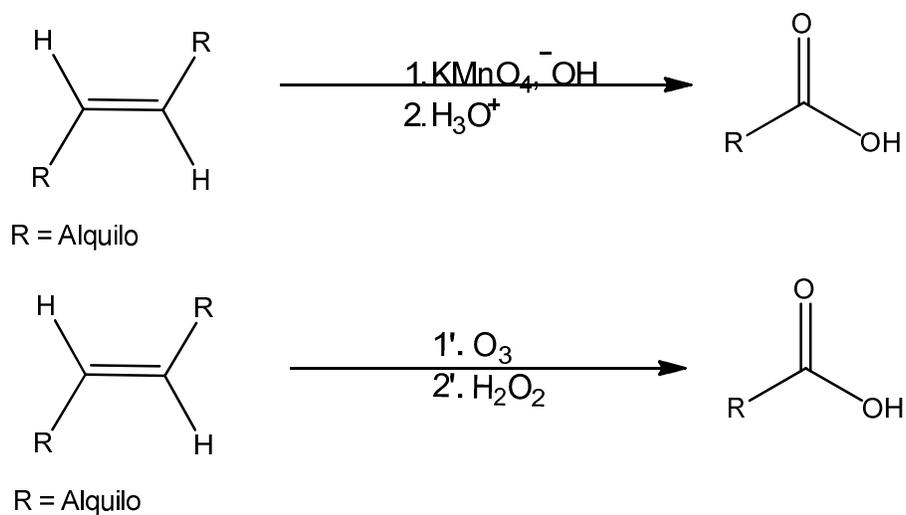
Figura 6. Ácidos orgánicos con importancia industrial

1.1.2 Métodos generales de síntesis.

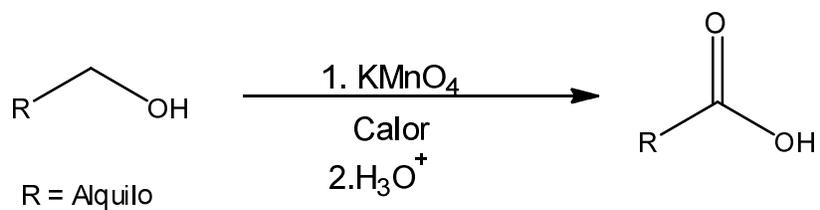
Existen varios métodos de síntesis de ácidos carboxílicos, los principales se enumeran a continuación.¹⁸

A. Oxidación de alquenos.

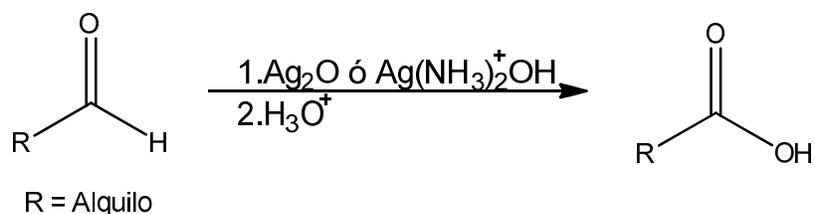
Por medio de la oxidación de un alqueno utilizando un agente adecuado, usualmente permanganato de potasio u ozono. **Esquema 2.**

**Esquema 2.** Oxidación de alquenos.**B. Oxidación de alcoholes.**

Obtención mediante la oxidación de alcoholes primarios con permangato de potasio en medio ácido. **Esquema 3.**

**Esquema 3.** Oxidación de alcoholes primarios.**C. Oxidación de aldehídos.**

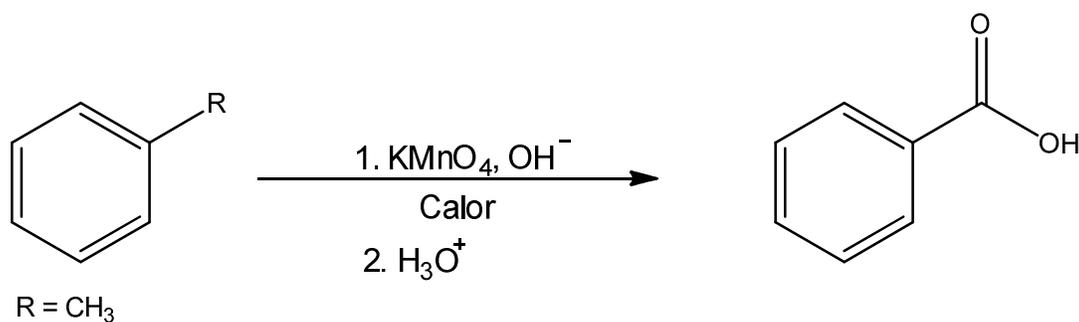
La obtención de un ácido carboxílico se logra a través de la oxidación de un aldehído, usando agentes de plata u oxidantes de cromo. **Esquema 4.**



Esquema 4. Reacción de oxidación de aldehídos.

D. Oxidación de alquilbencenos.

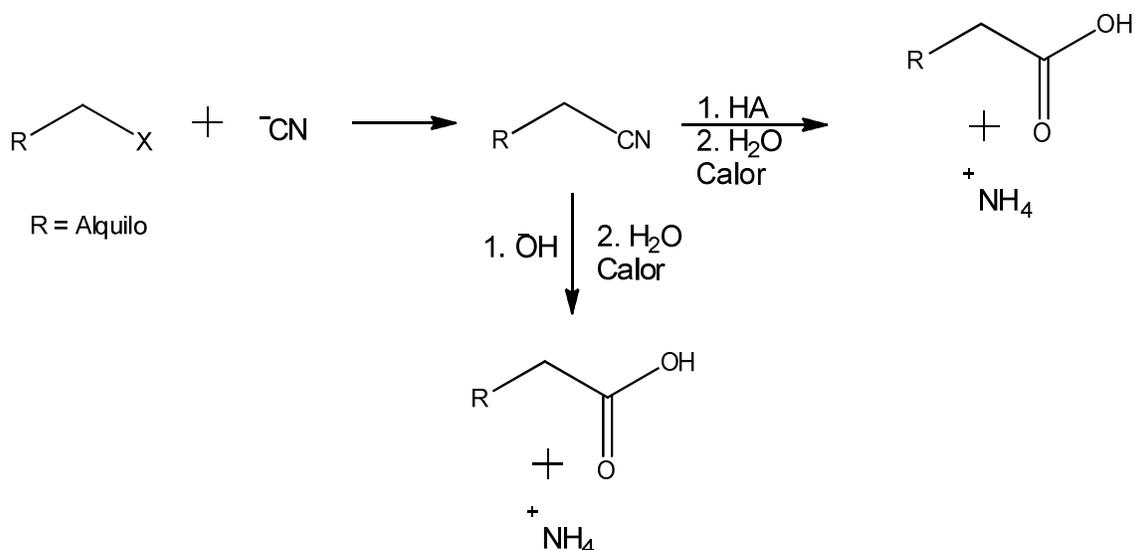
Método para obtención de ácidos carboxílicos aromáticos, mediante la oxidación de hidrocarburos aromáticos. **Esquema 5.**



Esquema 5. Oxidación de alquilbencenos.

E. Hidrólisis de nitrilos.

Iniciando con la formación de un nitrilo a partir de un hidrocarburo halogenado, previo a la hidrólisis. La hidrólisis se puede realizar en condiciones ácidas o básicas. **Esquema 6.**



Esquema 6. Hidrolisis de nitrilos, reacción general.

1.2 Imidazol.

1.2.1 Características.

El imidazol es un compuesto heterocíclico orgánico cristalino, estable a condiciones estándar de humedad, temperatura y presión. No es susceptible a reacciones de auto-oxidación y tiene el punto de fusión más alto entre los 1,3 azoles (imidazol, oxazol, tiazol cuyos puntos de fusión son: 256°C, 69°C y 117°C respectivamente), ésto gracias a su elevado momento dipolar (5.6 D) siendo menores el del oxazol y tiazol (1.4 y 1.6 respectivamente)¹⁹ **Figura 7.**

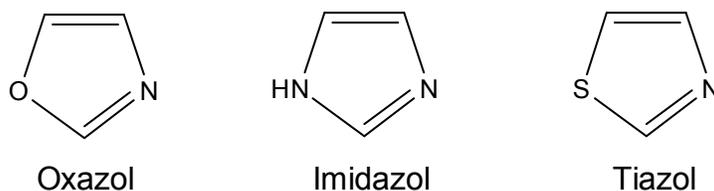


Figura 7. 1,3 azoles

1.2.2 Estructura

La estructura del imidazol corresponde a un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros, en la que se encuentran 2 átomos de nitrógeno separados por un átomo de carbono. De éstos, uno posee hibridación sp^2 , análogo al pirrol, y el otro sp^2 , análogo al de piridina²⁰ **Figura 8.**



Figura 8. Heterociclos con nitrógeno

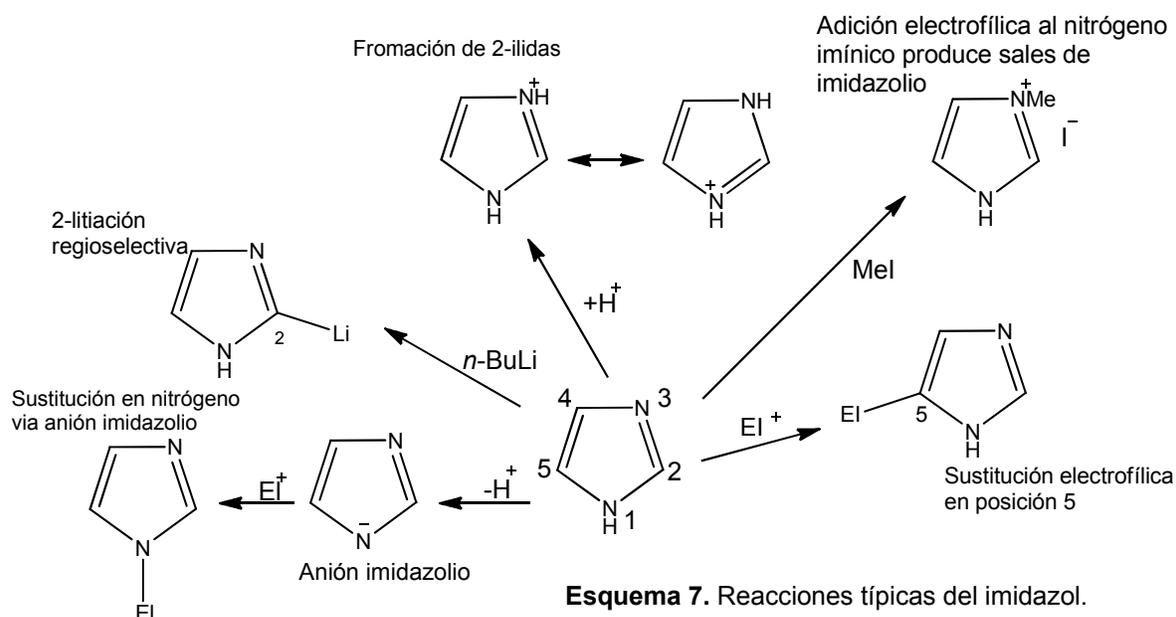
1.2.2.1 Aromaticidad

El imidazol presenta todas las características necesarias para que su estructura sea considerada como aromática: posee una estructura cíclica, plana, contiene dobles enlaces conjugados, tiene 6 electrones π , por lo tanto cumple con la regla de Hückel en la cual el número de electrones π es igual a $4n+2$, donde n es un número entero.^{21,22} Todas estas propiedades le confieren al anillo imidazólico una gran estabilidad.

1.2.3 Reactividad típica.

Debido a sus características estructurales la reactividad del imidazol es similar a la de la piridina y a la de los anillos pirrólicos. Las reacciones de sustitución nucleofílica y activación de los átomos de nitrógeno por reacciones de adición electrofílica son comunes, no así las reacciones de adición nucleofílica.¹⁹

Esquema 7.



Esquema 7. Reacciones típicas del imidazol.

Se puede notar que la reactividad típica del imidazol va principalmente por sustituciones electrofílicas en los carbonos, así como adiciones electrofílicas sobre los átomos de nitrógeno, debido a que estas posiciones son las más favorecidas en la molécula. **Figura 9.** Analizando las estructuras que contribuyen a la resonancia del imidazol **Esquema 8**, se puede resaltar que el anillo tiende a ser susceptible a reacciones de sustitución nucleofílica, también se puede observar que el único sitio, además de los átomos de nitrógeno, en poder ser blanco de reacciones nucleofílicas es el carbono dos de la molécula.

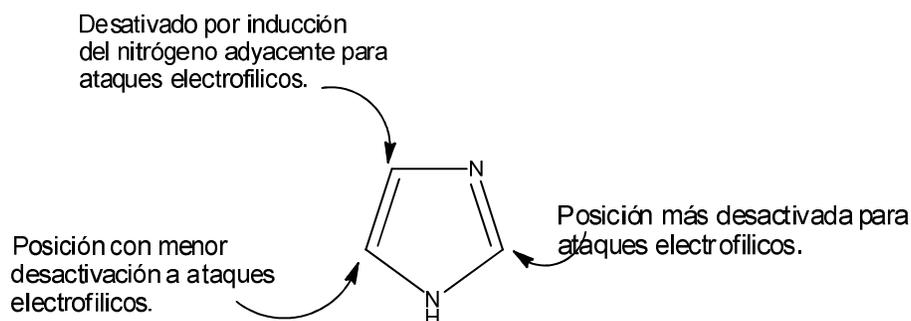
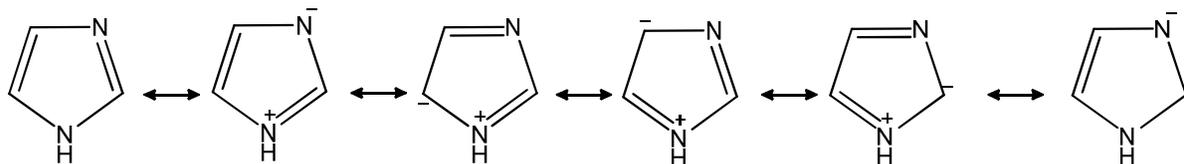


Figura 9. Posiciones más favorecidas en la molécula de imidazol.

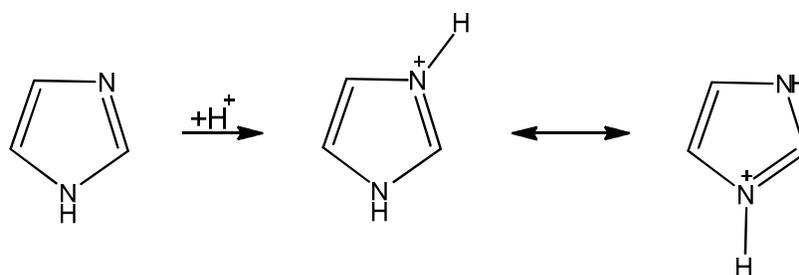


Esquema 8. Estructuras resonantes del imidazol.

Ejemplos particulares de la reactividad típica del imidazol.

A. Formación de sales de imidazolio.

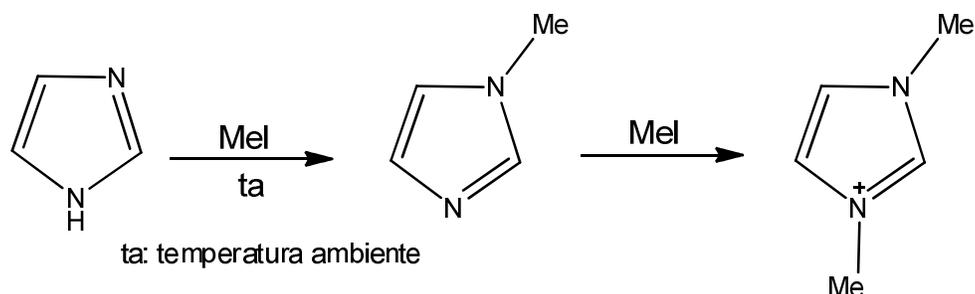
Se pueden formar sales de imidazolio por medio de la protonación del nitrógeno imínico, a partir de un tratamiento con un ácido fuerte. El imidazol tiene características básicas y un pKa de 7.0. **Esquema 9.**



Esquema 9. Formación de sales de imidazolio.

B. N-Alquilaciones.

El imidazol es particularmente susceptible a reacciones de alquilación, por ejemplo con yoduro de metilo, que se puede realizar en ambos nitrógenos en condiciones adecuadas. **Esquema 10.**

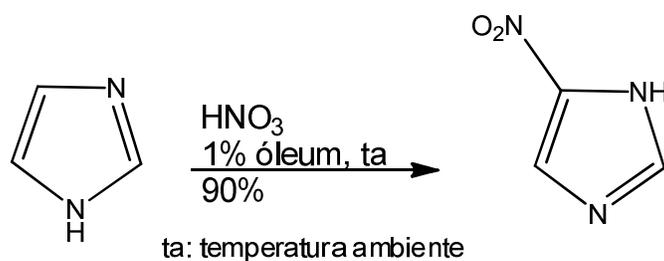


Esquema 10. N-Alquilación del imidazol.

C. Sustitución al carbono.

Así mismo una de las reacciones típicas del anillo de imidazol son las sustituciones electrofílicas sobre átomos de carbono, por ejemplo: la nitración.

Esquema 11.



Esquema 11. Sustitución electrofílica.

1.2.4 Importancia biológica.

1.2.4.1 Función Biológica

El imidazol es una estructura base que se encuentra comúnmente en moléculas con importantes funciones biológicas. La presencia de distintos grupos funcionales sobre la molécula genera efectos biológicos muy diversos, por ejemplo, la polarización que proporciona la cadena lateral de la histidina¹¹, en combinación con el alto momento dipolar del imidazol¹⁹, la hace un aminoácido crucial en la función de las proteínas.

De la misma manera, la histamina, molécula secretada por macrófagos e involucrada en la respuesta inmune, funge como neurotransmisor en el sistema nervioso central y también tiene influencia en el sistema vascular y en las funciones gástricas²³ **Figura 10.**

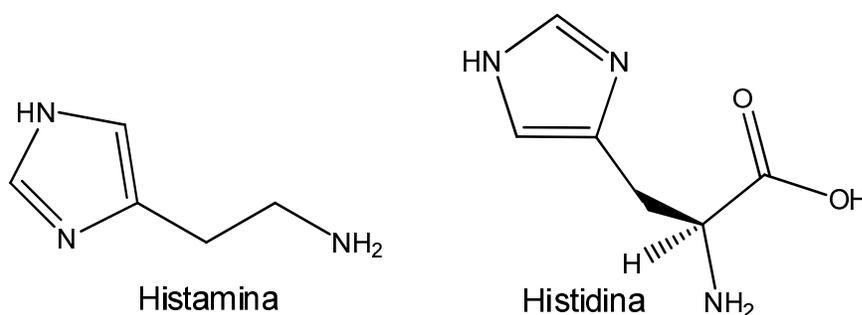


Figura 10. Importancia biológica.

1.2.4.2 Relevancia terapéutica.

El imidazol y sus derivados forman parte de muchos fármacos utilizados terapéuticamente. Para el tratamiento de infecciones por *Entamoeba histolitica* el Metronidazol es el agente terapéutico anti-amebiano de uso más extendido.¹

Pero los derivados del imidazol no se restringen sólo al tratamiento de infecciones amebianas. Se puede encontrar su estructura base como parte de fármacos contra infecciones micóticas. Ejemplos de éstos son el ketoconazol, clotrimazol econazol y miconazol, fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas²⁴ **Figura11.**

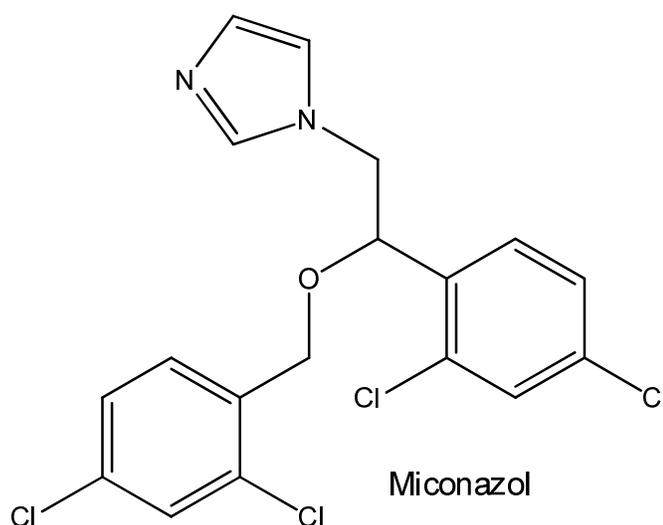
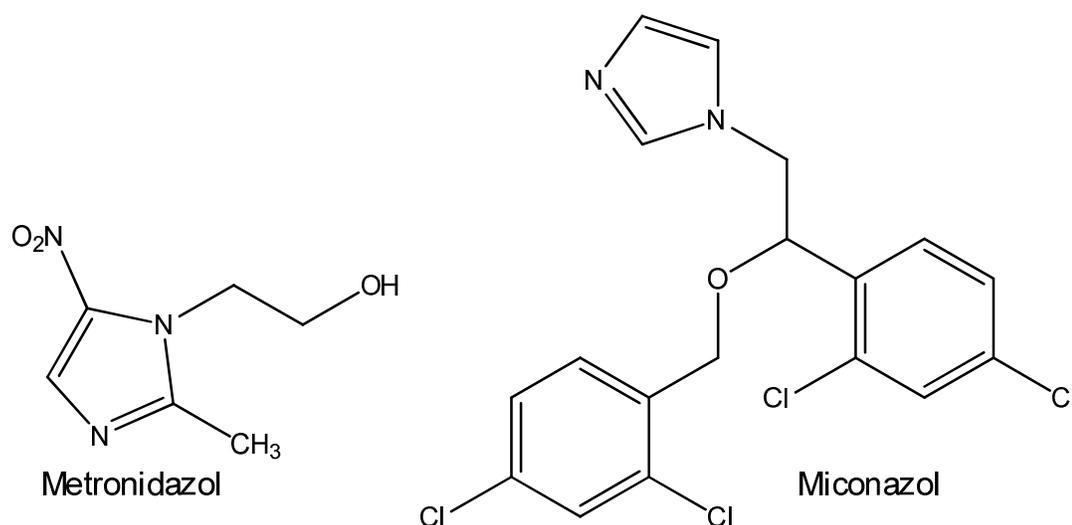


Figura 11. Agentes terapeuticos.

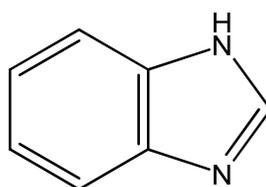
1.3 Bencimidazol

1.3.1 Características

El bencimidazol es un sólido cristalino de color rosado, con un punto de fusión de 170°C, es soluble en agua caliente pero prácticamente insoluble en disolventes orgánicos como éter y benceno, debido a su alta polaridad. Es una molécula altamente estable, tanto en medios ácidos a elevada temperatura (ej. ácido sulfúrico a 270°C) como en medios básicos. La oxidación del anillo de bencimidazol debe ser bajo condiciones fuertes para ser efectiva, por ejemplo el bencimidazol no es afectado por ácido sulfúrico a 270°C bajo presión.²⁵

1.3.1.1 Estructura

El bencimidazol es una molécula aromática bicíclica orgánica, de la familia de los benzo-1,3-azoles, con 2 átomos de nitrógeno análogos al imidazol ²⁴ **Figura 12.**



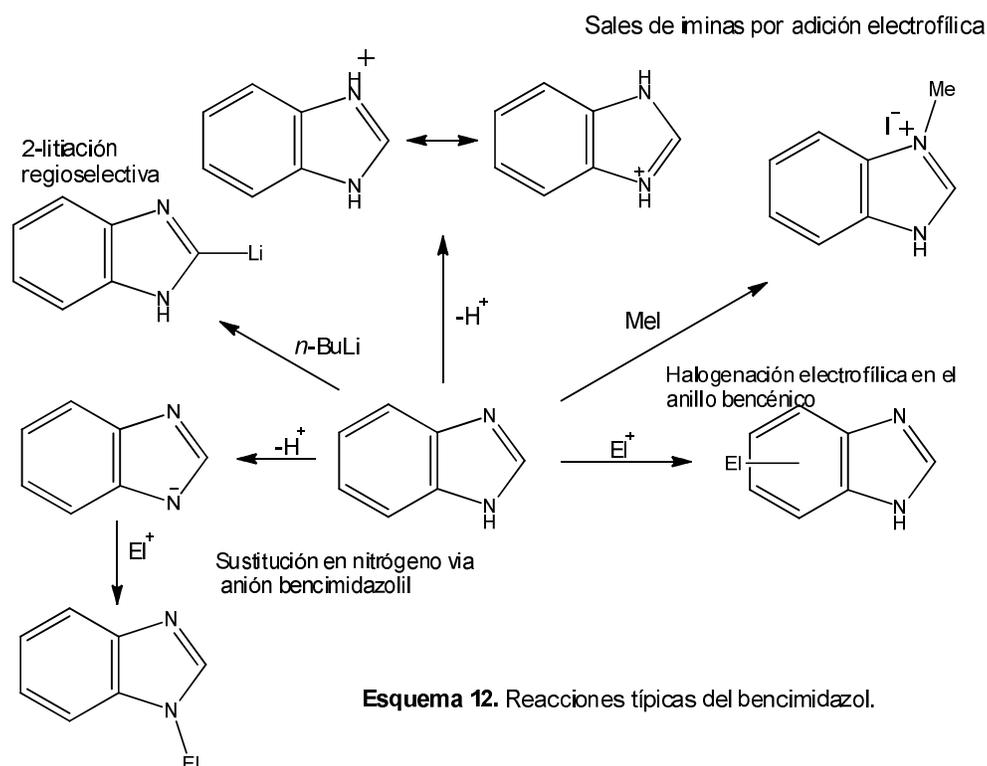
Bencimidazol

Figura 12. Estructura del bencimidazol

1.3.2 Reactividad típica.

La reactividad del bencimidazol y sus derivados es muy similar a sus análogos imidazólicos. Destacan reacciones sobre el átomo de nitrógeno además de incluir reacciones de adición electrofílica sobre el anillo de benceno de la molécula.²⁶

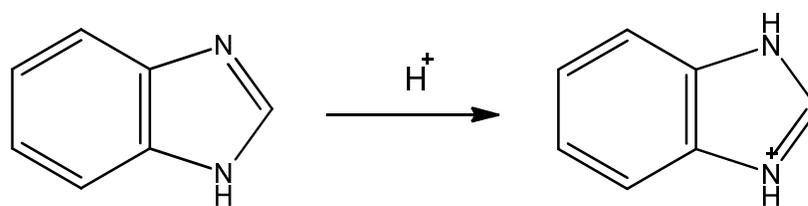
Esquema 12.



Ejemplos particulares de la reactividad típica del bencimidazol.

A. Protonación

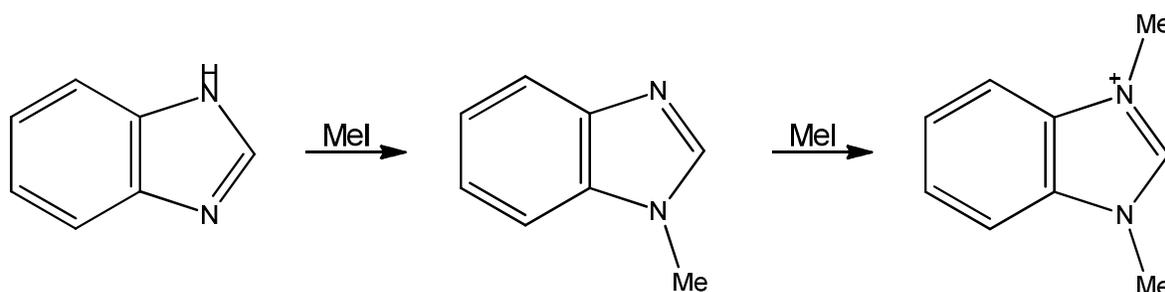
El bencimidazol tiene propiedades básicas ($\text{pK}_a = 5.6$), aunque menores que el imidazol ($\text{pK}_a = 7.0$), por tanto es susceptible a la formación de sales en medios ácidos. Esquema 13.



Esquema 13. Protonación de bencimidazol.

B. N-Alquilación.

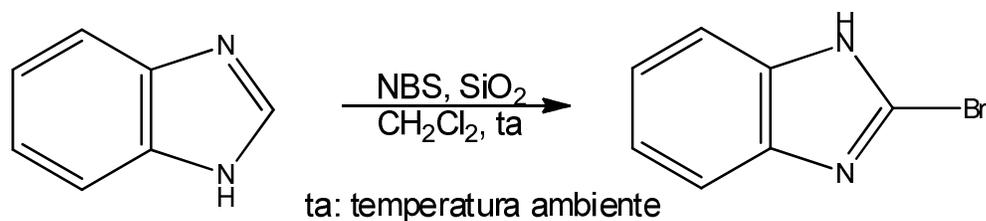
De la misma manera que el imidazol el bencimidazol es susceptible a alquilaciones en los átomos de nitrógeno. **Esquema 14.**



Esquema 14. N-Alquilación.

C. Sustitución electrofílica sobre átomos de carbono.

De manera similar al imidazol, el bencimidazol es susceptible a sustituciones sobre átomos de carbono, si se adiciona un nucleófilo en condiciones adecuadas, Un ejemplo de estas reacciones es la halogenación del bencimidazol **Esquema 15.**



Esquema 15. Halogenación de bencimidazol.

1.3.3 *Importancia biológica.*

1.3.3.1 *Función biológica*

El ejemplo más importante de compuestos derivados del bencimidazol presentes en la naturaleza es el N-ribosil-dimetilbencimidazol. Se trata de un ligante del cobalto en la vitamina B12²⁷ **Figura 13.**

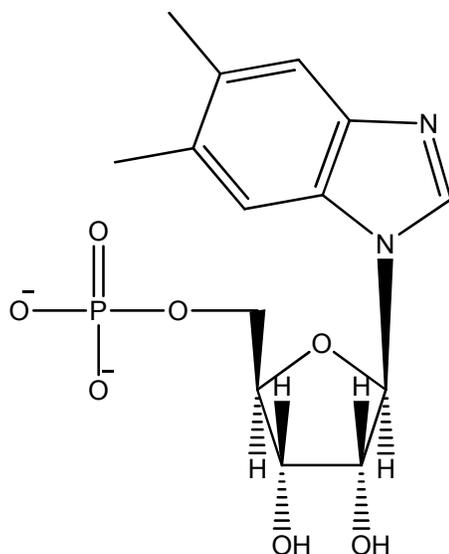


Figura 13. N-ribosil-dimetilbenzimidazol.

1.3.3.2 Relevancia terapéutica.

Uno de los principales grupos de fármacos utilizado para el tratamiento de infecciones intestinales por helmintos son los bencimidazoles sustituidos. Entre ellos se encuentran el mebendazol, tiabendazol y albendazol . Estos fármacos tienen una eficacia del 60% al 100% para la mayoría de los agentes etiológicos, por ejemplo *Ascaris lumbricoides* ² **Figura 14.**

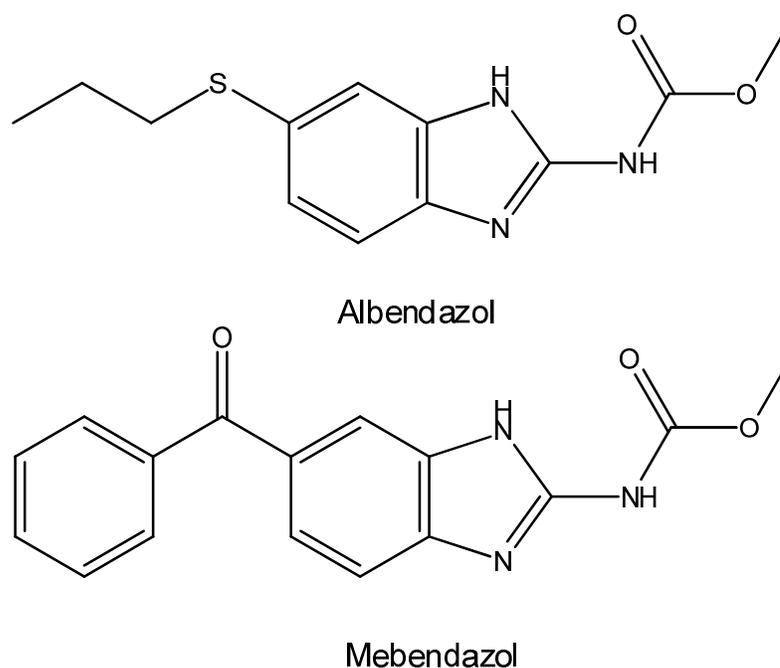


Figura 14. Antihelmínticos.

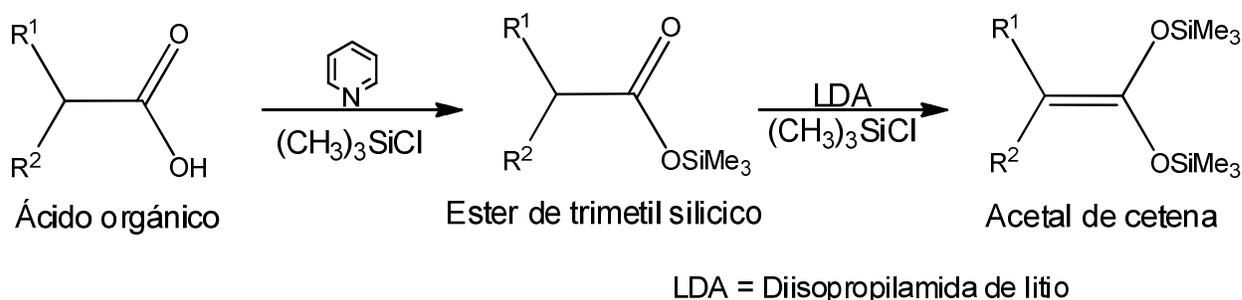
1.4 Acetales de *Bis*(trimetilsililcetena).

Los acetales de *bis*(trimetilsililcetena) cetena son compuestos con una estructura similar a un acetal de cetena, muy ricos en electrones y aptos como nucleófilos para reacciones orgánicas.

La primera síntesis de acetales de Bis(trimetilsilil)cetena reportada, se realizó a partir de los ácidos orgánicos correspondientes.

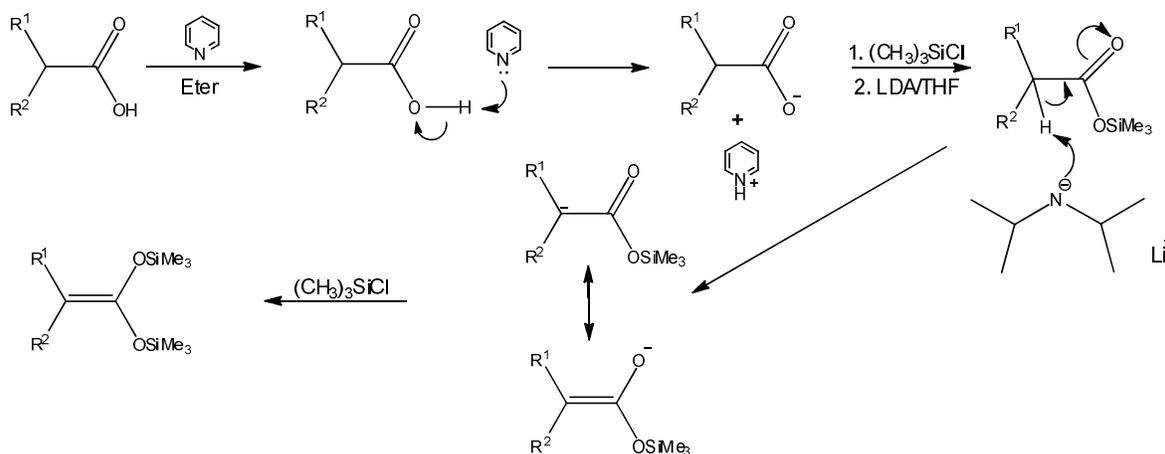
La síntesis de un acetal de bis(trimetilsilil)cetena es generalmente llevada a cabo en dos pasos **Esquema 16**, la primera etapa consiste en la preparación de un éster de sililo adicionando piridina al ácido carboxílico correspondiente y posteriormente clorotrimetilsilano (TMSCl).

La segunda etapa consiste en el tratamiento del éster de sililo, obtenido en la primera etapa, con diisopropilamido de litio (LDA) e inmediatamente se adiciona 1eq. de TMSCl. Los rendimientos de esta síntesis son del 50% al 90% dependiendo de los sustituyentes R¹ y R² del ácido seleccionado.²⁸



Esquema 16. Método general de síntesis para acetales de cetena.

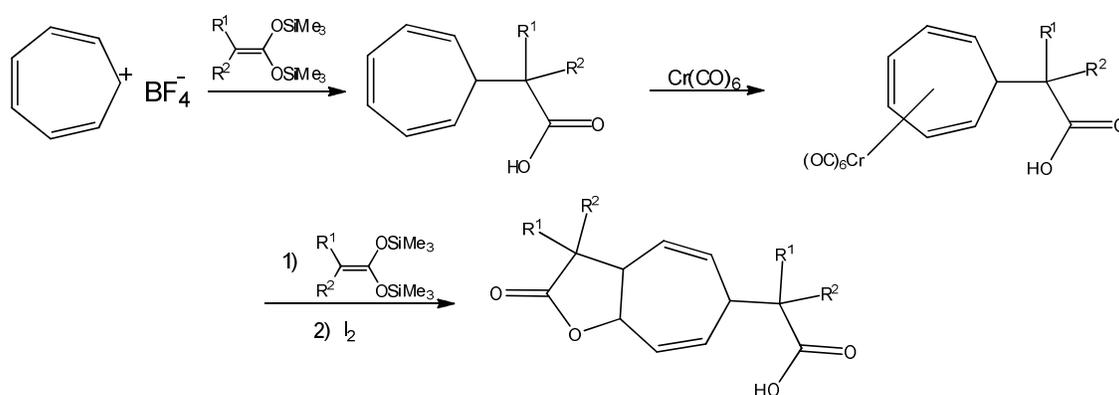
En el **Esquema 17** se encuentra el mecanismo probable para la síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.



Esquema 17. Mecanismo de reacción propuesto para acetales de cetena.

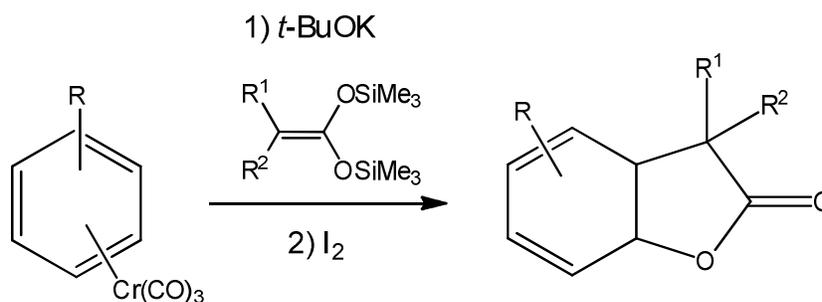
Los acetales de cetena, al tener una alta reactividad, son empleados como binucleófilos en la síntesis de moléculas más complejas. Una de las áreas más explotadas recientemente es en la síntesis de lactonas, así como la preparación de intermediarios de moléculas complejas como dihidropironas.²⁹

En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo la síntesis de γ -butirolactonas fusionadas a diferentes anillos insaturados, utilizando complejos η^6 -arenitricarbonilcromo, derivados del cicloheptatrieno, y adicionando acetales de cetena. Esta reacción se muestra en el **Esquema 18**.³⁰



Esquema 18. Síntesis de γ -lactonas vía derivados de tropilo

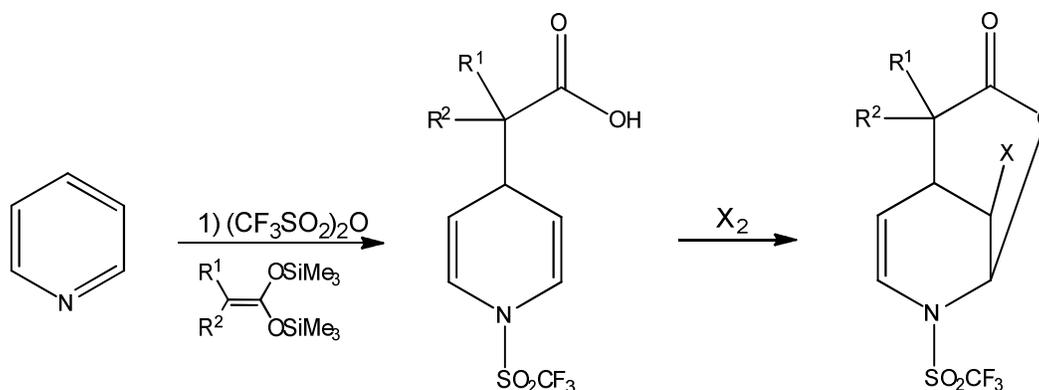
De la misma manera se ha logrado la síntesis de lactonas a través del uso de complejos arentricarbonilcromo como sustratos y la adición nucleofílica de acetales de cetena, seguida de una halolactonización con I_2 , para completar la anillación. **Esquema 19**.³¹ Un caso particular de esta reacción, que también se ha estudiado en nuestro grupo de trabajo, es cuando R corresponde a un anillo de piridina.³²



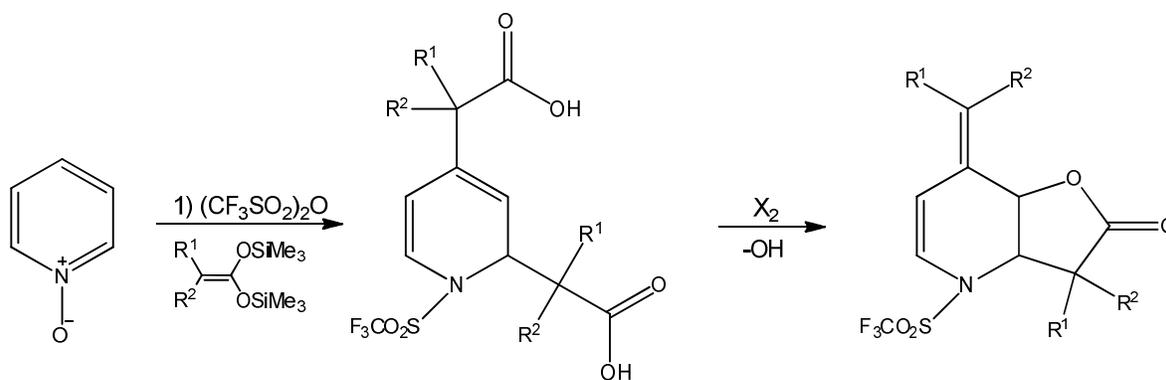
R= Piridina, alquilo

Esquema 19. Síntesis de γ -lactonas vía complejos de arenilcarbonilcromo

Otras lactonas bicíclicas se han preparado también a partir de piridinas o N-óxido de piridina³³, **Esquema 20 y 21** respectivamente.

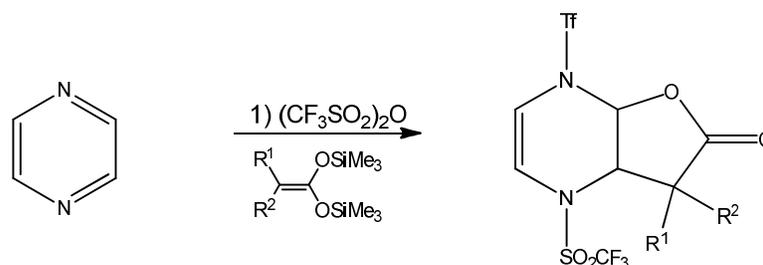


Esquema 20. Síntesis de δ -lactonas vía piridinas activadas.



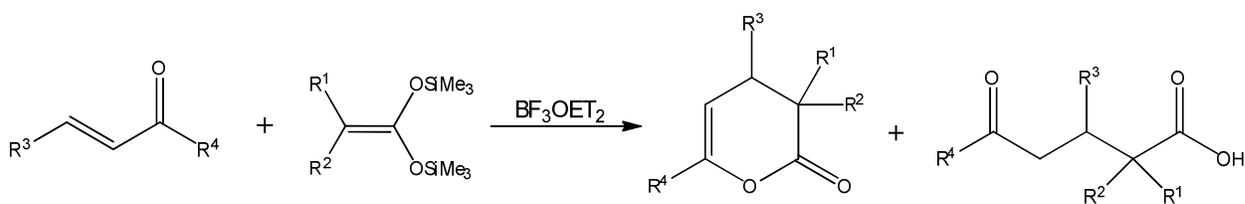
Esquema 21. Síntesis de γ -lactonas vía N-óxidos de piridina activados.

Usando la misma metodología se han usado diazinas activadas como sustratos, obteniéndose γ y δ lactonas como productos³⁴ **Esquema 22.**



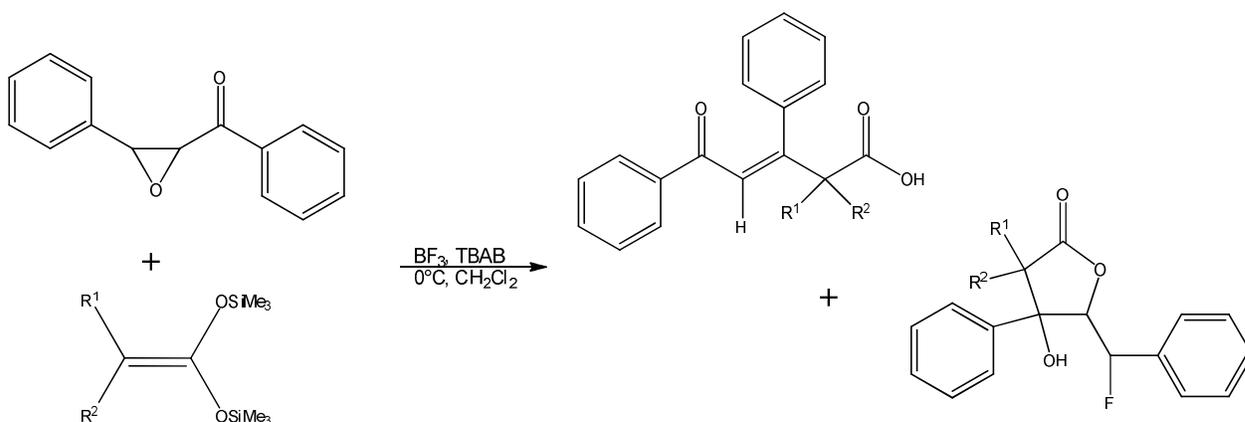
Esquema 22. Síntesis de γ -lactonas por medio de activación de diazinas.

También se han obtenido diferentes 3,4-dihidropiran-2-onas, mediante la reacción de cetonas α,β -insaturadas con acetales de cetona, en un reacción catalizada en medio ácido y con el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sintetizando así la δ -lactona y el γ -cetoácido²⁹ **Esquema 23.**



Esquema 23. Síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas

Recientemente se ha reportado el uso de α -cetoepóxidos, para preparar ácidos β,γ -insaturados y γ lactonas³⁵, como se muestra en el **Esquema 24**.



Esquema 24. Síntesis de γ -lactonas a partir de epóxidos

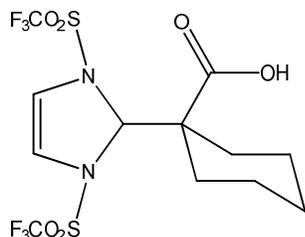
CAPITULO 2

RESULTADOS Y

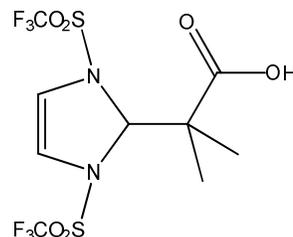
DISCUSIÓN.

Nuevos compuestos sintetizados.

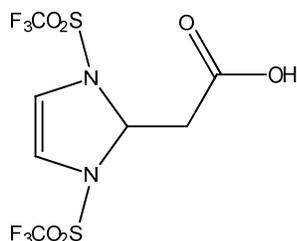
Se sintetizaron los siguientes nuevos compuestos:



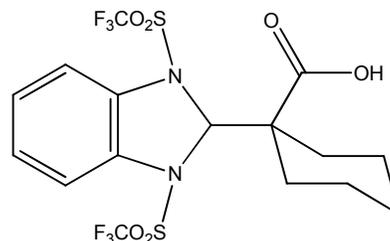
Ácido 1-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)ciclohexancarboxílico.



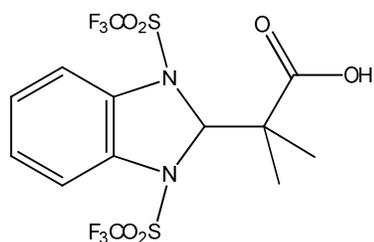
Ácido 2-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropanoico.



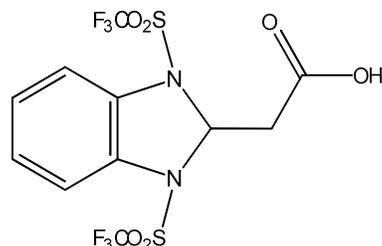
Ácido 2-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)acético.



Ácido 1-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexancarboxílico.



Ácido 2-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanoico.



Ácido 2-(1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acético.

2.1 Preparación de Acetales de *Bis*(trimetilsilil)cetena.

En este trabajo se emplearon los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena **2**, **4** y **6**, sintetizados a partir del ácido ciclohexilcarboxílico **1**, isobutírico **3** y acético **5**, respectivamente y de acuerdo a la metodología propuesta en la literatura.²⁷ Sus estructuras se presentan en la **Figura 15**

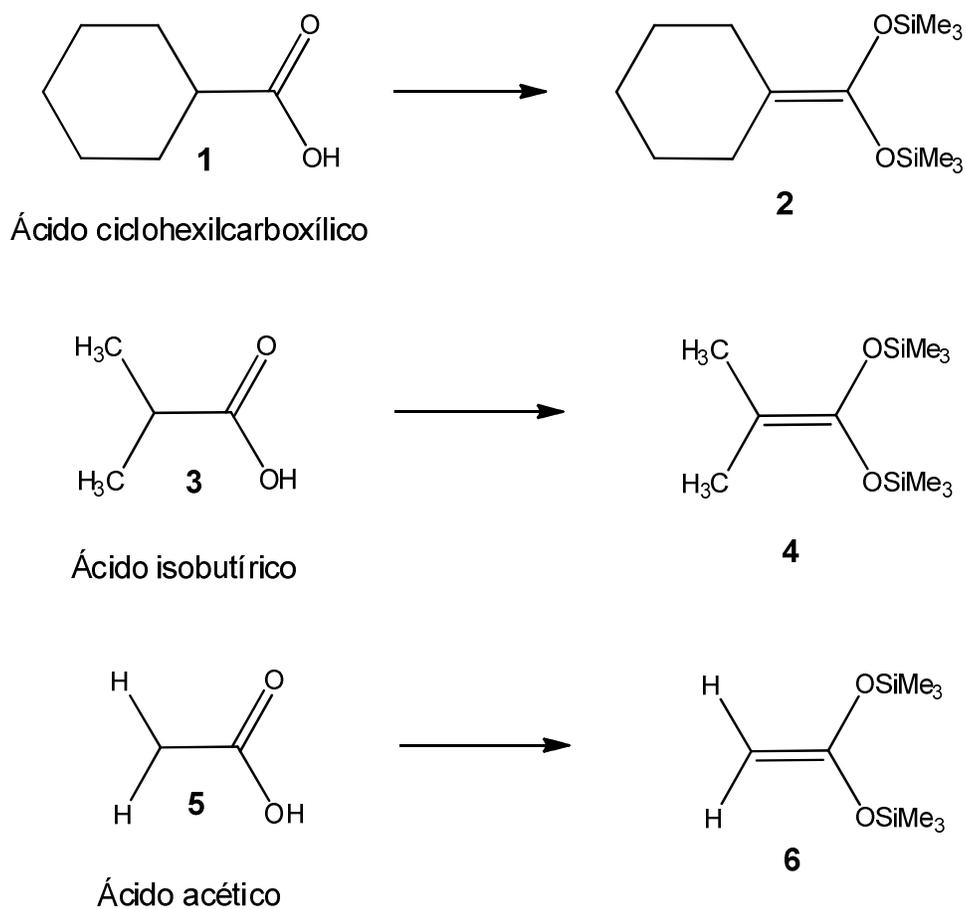
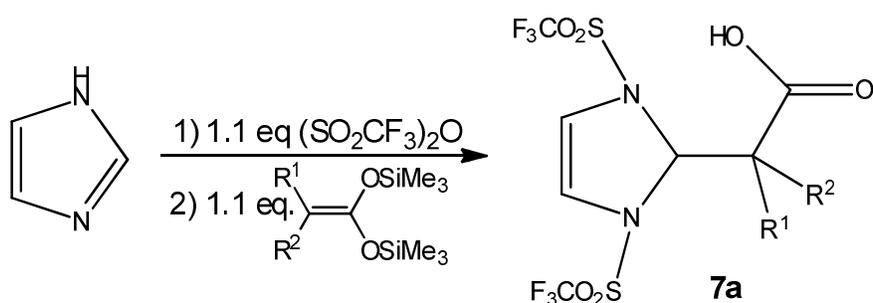


Figura 15. Acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena empleados.

2.2 Adición nucleofílica de acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena sobre el imidazol.

Para favorecer la reacción de adición nucleofílica del acetal de bis(trimetilsilil)cetena sobre el anillo del imidazol, éste fue activado previamente utilizando un ligero exceso (1.1 eq) de anhídrido trifluorometansulfónico formando, en primer lugar, el correspondiente trifluorometansulfonato de 1,3-bis((trifluorometil)sulfonyl)-1H-imidazol. Una vez formada esta sal, la reacción con el 1,1-bis(trimetilsililoxi)ciclohexadieno (**2**) genera el ácido derivado del imidazol (**7a**). **Esquema 26**



Esquema 26. Síntesis general de los ácidos deseados

De manera análoga se sintetizaron los ácidos **7a**, **7b** y **7c**, cuya estructura se presenta en la **Figura 16**.

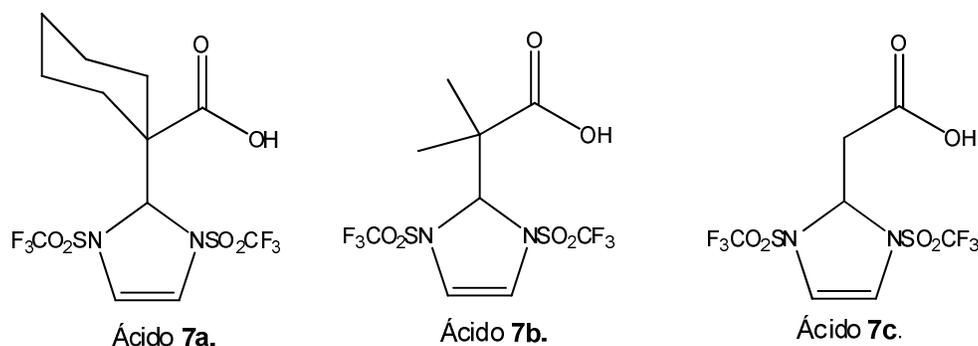
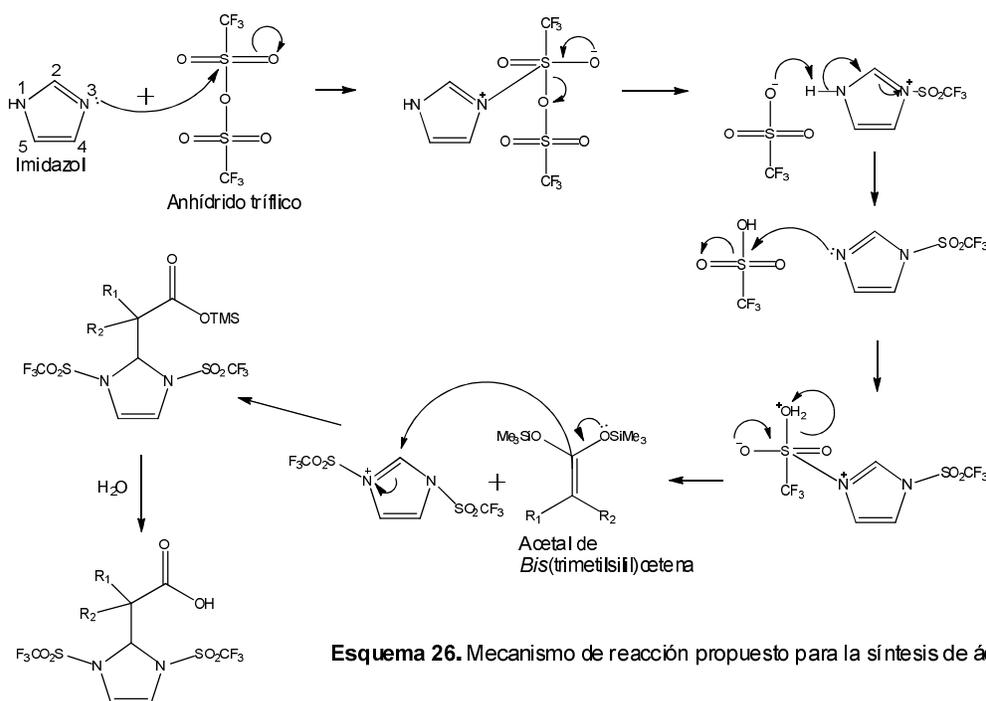


Figura 16. Ácidos sintetizados a partir de imidazol.

Cabe resaltar que el anhídrido trifluorometansulfónico cumple además con la finalidad de incorporar el grupo funcional trifluorometansulfónico a la estructura de los ácidos sintetizados, que de acuerdo a la literatura³⁶ pueden presentar importante actividad biológica.

Para la formación de los ácidos **7a**, **7b** y **7c**, se propone un mecanismo de reacción descrito en el **Esquema 26**, cabe mencionar que uno de los pasos más importantes de la reacción de síntesis es la adición nucleofílica del acetal de cetena sobre el átomo carbono dos del anillo activado, debido a que una adición nucleofílica sobre el anillo de imidazol no es una reacción típica de este sistema.

Para explorar las limitantes del método, se realizó un experimento homólogo utilizando 1-metilimidazol como sustrato de partida. Como resultado se recuperó la materia prima en su totalidad. Estas observaciones nos permiten inferir que la doble trifluoración del anillo heterocíclico es necesaria para que la riqueza electrónica del sistema sea aminorada lo suficiente y la adición nucleofílica del acetal de cetena (un nucleófilo débil) se realice sea favorable.



Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de ácidos a partir de imidazol.

En la **Tabla 1** se muestran los rendimientos obtenidos, puntos de fusión y masas moleculares de los ácidos **7a**, **7b** y **7c**.

Tabla 1. Rendimiento, punto de fusión y PM de 7.

Compuesto	R ₁	R ₂	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
7a	-(CH ₂) ₅ -		460.37	129	40.53
7b	CH ₃	CH ₃	420.31	136	41.30
7c	H	H	392.25	140	12.08

La caracterización de los nuevos compuestos sintetizados **7a**, **7b** y **7c** se realizó mediante técnicas espectroscópicas convencionales, como son IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y EM.

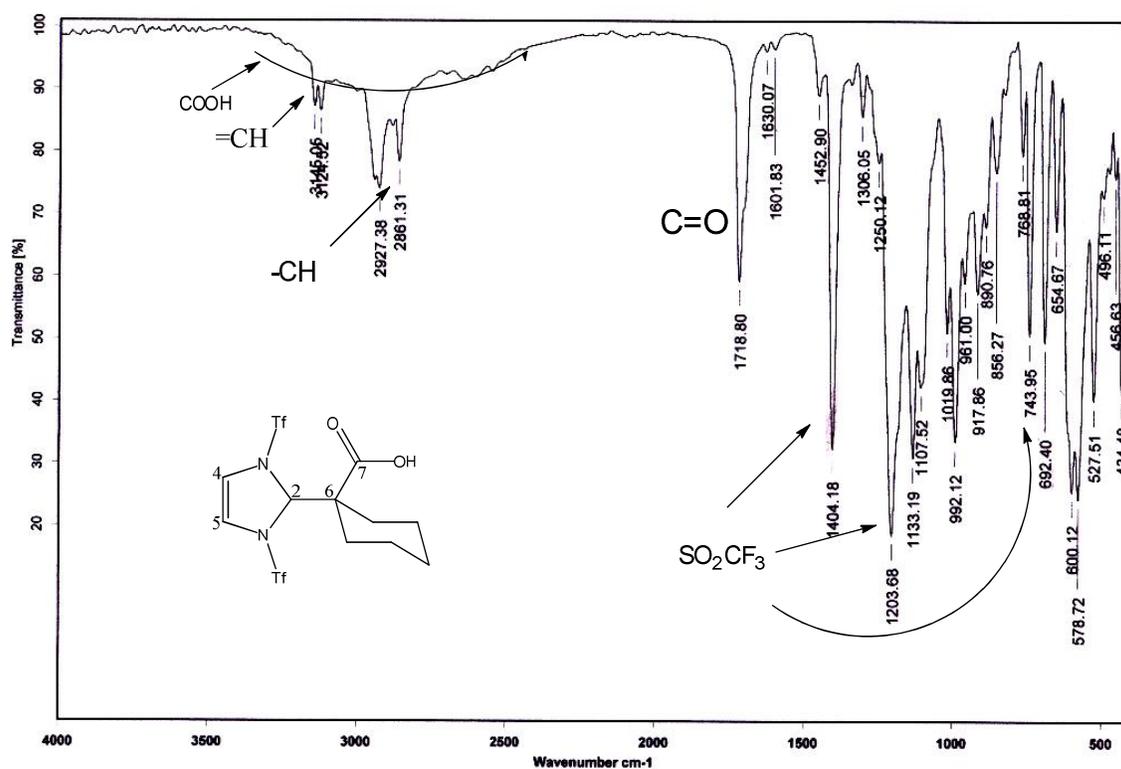
Los datos espectroscópicos de IR de los ácidos **7a**, **7b** y **7c** se discuten a continuación.

En la **Tabla 2** se muestran las bandas de IR características de compuestos **7a**, **7b** y **7c**. Se aprecia la banda correspondiente a la vibración de un enlace C=O esperada para un carbonilo en 1718 cm⁻¹ para **7a**, en 1718 cm⁻¹ para **7b** y en 1720 cm⁻¹ para **7c**. La banda característica para un enlace C=C se puede observar en 3124 cm⁻¹ para **7a**, en 3137 cm⁻¹ para **7b** y en 3138 cm⁻¹ para **7c**. Así mismo podemos observar una banda característica para un ácido orgánico en los 3 casos, de 3200 cm⁻¹ a 2500 cm⁻¹ para **7a-b** y de 3200 cm⁻¹ a 2800 cm⁻¹ para **7c**. La presencia del triflato en los 3 casos ayuda a la confirmación de la estructura de los ácidos sintetizados, podemos ver este sustituyente en 1404, 1203, 744 cm⁻¹ para **7a**, en 1406, 1210, 740 cm⁻¹ para **7b** y en 1410, 1191, 730 cm⁻¹ para **7c**.

En la **Figura 17** se presenta el espectro de IR de **7a**.

Tabla 2. Desplazamiento de las bandas en los espectros IR para **7**.

Señal	7a	7b	7c
=CH	3124 cm ⁻¹	3137 cm ⁻¹	3138 cm ⁻¹
-CH	2927 cm ⁻¹	2992 cm ⁻¹	2890 cm ⁻¹
C=O	1718 cm ⁻¹	1699 cm ⁻¹	1720 cm ⁻¹
-COOH	3200-2500 cm ⁻¹	3200-2500 cm ⁻¹	3200-2800 cm ⁻¹
SO ₂ CF ₃	1404, 1203, 744 cm ⁻¹	1406, 1210, 740 cm ⁻¹	1410, 1191, 730 cm ⁻¹

**Figura 17.** Espectro de IR (pastilla KBr) de **7a**.

Las señales observadas en los experimentos de RMN ¹H se encuentran resumidas en la **Tabla 3**. Los ácidos **7a-c** al poseer un plano de simetría a lo largo de su estructura, genera que los protones de lados opuestos del plano sean magnéticamente equivalentes. Debido a esta propiedad los espectros de ¹H RMN muestran señales sencillas, **Figura 18**. Las señales de los protones del doble enlace (H4 y H5) se observan como una señal sencilla que integra para 2 protones

en 6.26 ppm para el compuesto **7a**, en 6.29 ppm para **7b**. En a 6.28 ppm para el ácido **7c** se observa una señal sencilla que integra para 3 protones que corresponde a los protones H2, H4, H5 sobrepuestos. La señal del protón propio del ácido carboxílico se puede observar únicamente para **7b** en 8.00 ppm como una señal simple ancha. El protón H2 se puede observar un singulete que integra para 1 protón, en el caso de **7a** y **7b**, la señal aparece en 6.05 ppm y 6.42 ppm respectivamente. Para **7a** se observa entre 2.23 y 1.22 ppm una señal correspondiente al sustituyente ciclohexilo, que consta de 3 grupo de multipletes. La señal correspondiente a los sustituyentes metilos de **7b** se presenta en 1.31 ppm como una señal simple que integra para 6 protones. Para el compuestos **7c** la señal correspondientes a los protones unidos al carbono C6 aparece entre 3.00 como un singulete que integra para 2 protones.

En la **Figura 19** se muestra el espectro de RMN ^1H de **7a**. En la **Figura 20** y **21** se muestra el espectro de RMN ^1H para **7b** y **7c** respectivamente.

Tabla 3 desplazamientos químicos de RMN ^1H para **7**.

Compuesto	RMN ^1H δ (ppm)				
	OH	H4	H5	H2	Sustituyente
7a	-	6.26	6.26	6.05	2.23-1.27
7b	8.00	6.29	6.29	6.42	1.31
7c	-	6.28	6.28	6.28	3.00

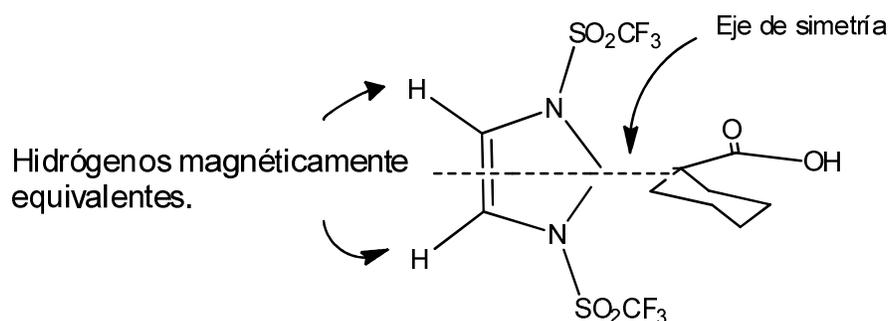


Figura 18. Plano de simetría de **7a**.

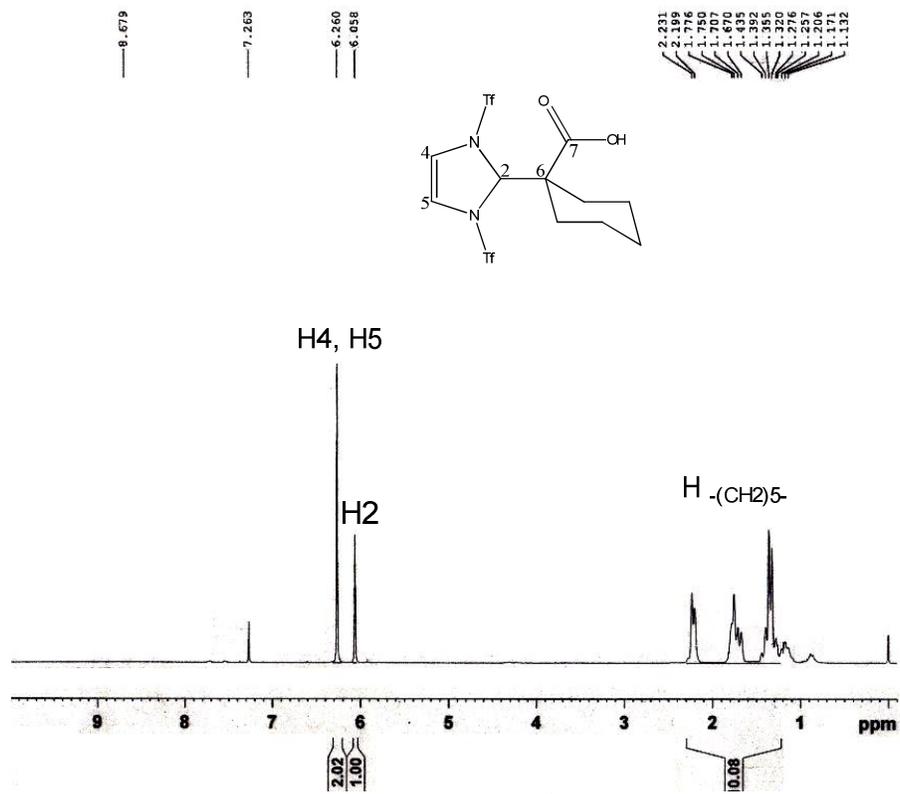


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para 7a.

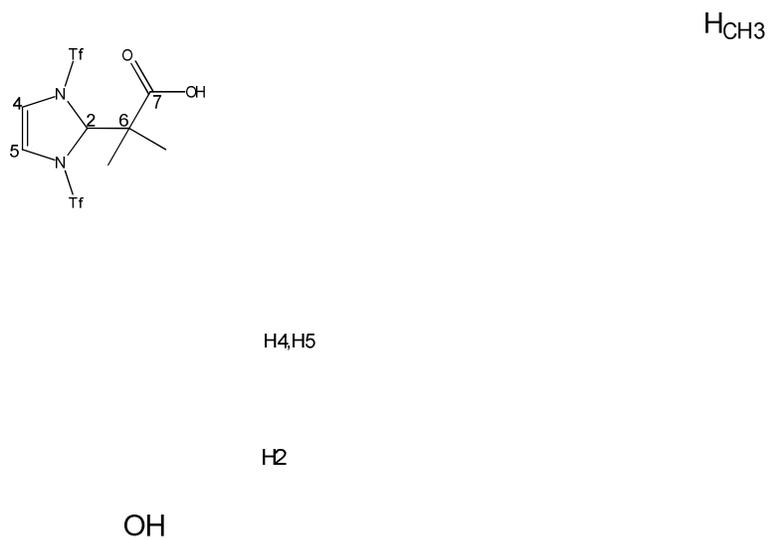


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para 7b.

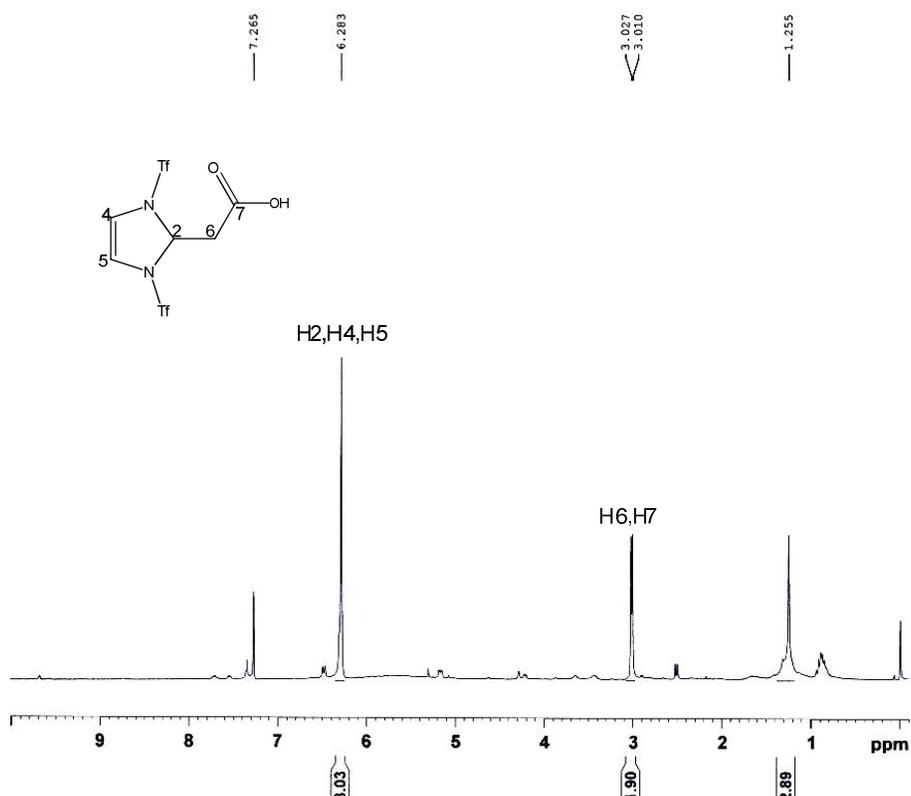
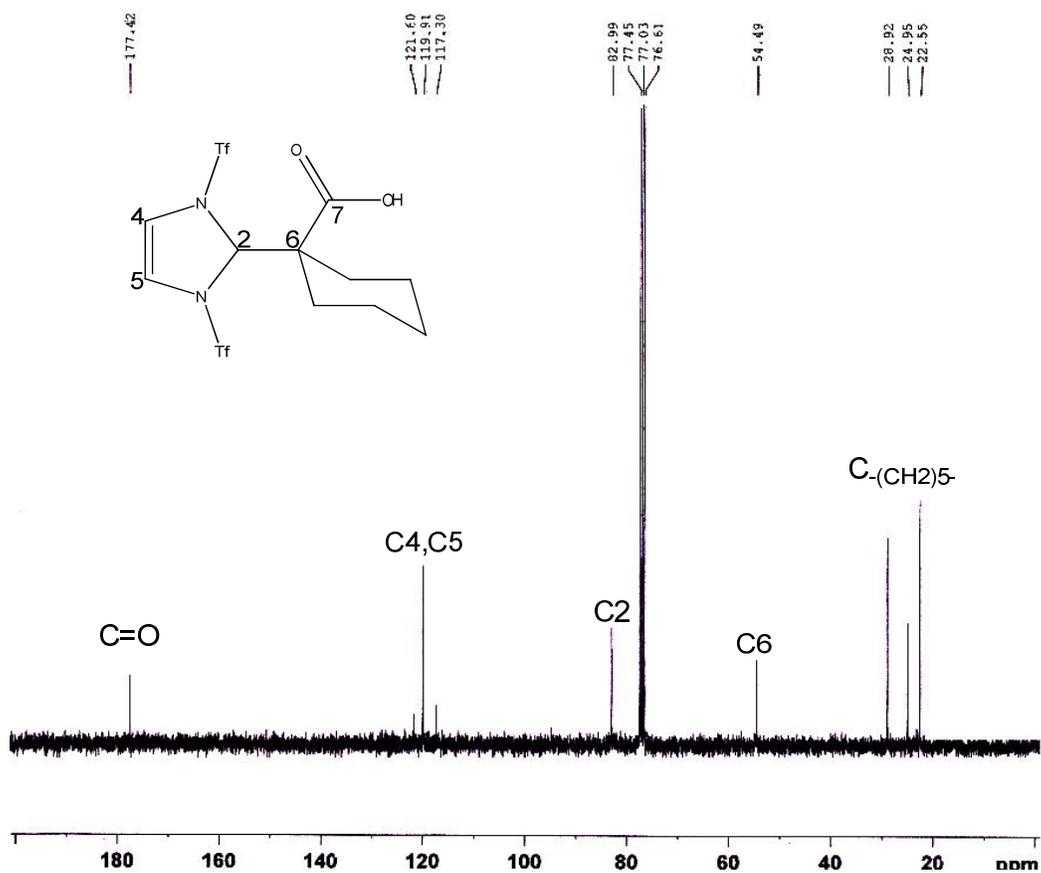


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para **7c**.

Los espectros de RMN ^{13}C para los ácidos **7a**, **7b** y **7c** presentan una señal de carbono de carbonilo característica, a 177.42 ppm, 178.62 ppm y 171.24 ppm respectivamente. Las señales de los carbonos del doble enlace (C4 y C5) se presentan para **7a** en 119.91 ppm, para **7b** en 119.63 ppm y para **7c** se observa en 116.56 ppm. Los átomos de carbono en el cual se dió el ataque nucleofílico, C2, se presentan en 82.99 ppm para el ácido **7a**, en 82.00 para **7b** y en 74.72 para el ácido **7c**. Las señales correspondientes al carbono C6, que sostiene a los sustituyentes de los ácidos sintetizados, se pueden observar en 54.49 ppm para **7a**, 50.00 ppm para **7b** y 42.01 ppm para **7c**. El sustituyente, ciclohexilo del ácido **7a** presenta señales en 28.92 ppm, 24.95 ppm y 22.55 ppm. Así mismo los sustituyentes metilos del compuesto **7b** presentan una señal en 20.20 ppm. En la **Tabla 4** se reportan los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C de los ácidos sintetizados **7a**, **7b** y **7c**, así mismo en la **Figura 22** se puede observar el espectro de **7a**, en la **Figura 23** el espectro de **7b** y en la **Figura 24** el espectro correspondiente a **7c**.

Tabla 4. Desplazamientos químicos representativos de RMN ^{13}C para 7.

Compuesto	RMN ^{13}C δ (ppm)				
	C=O	C4=C5	C2	C6	Sustituyente
7a	177.42	119.91	82.99	54.49	28.92, 24.95, 22.55
7b	178.62	119.63	82.00	50.00	20.20
7c	171.24	116.56	74.72	42.01	-

Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de 7a.

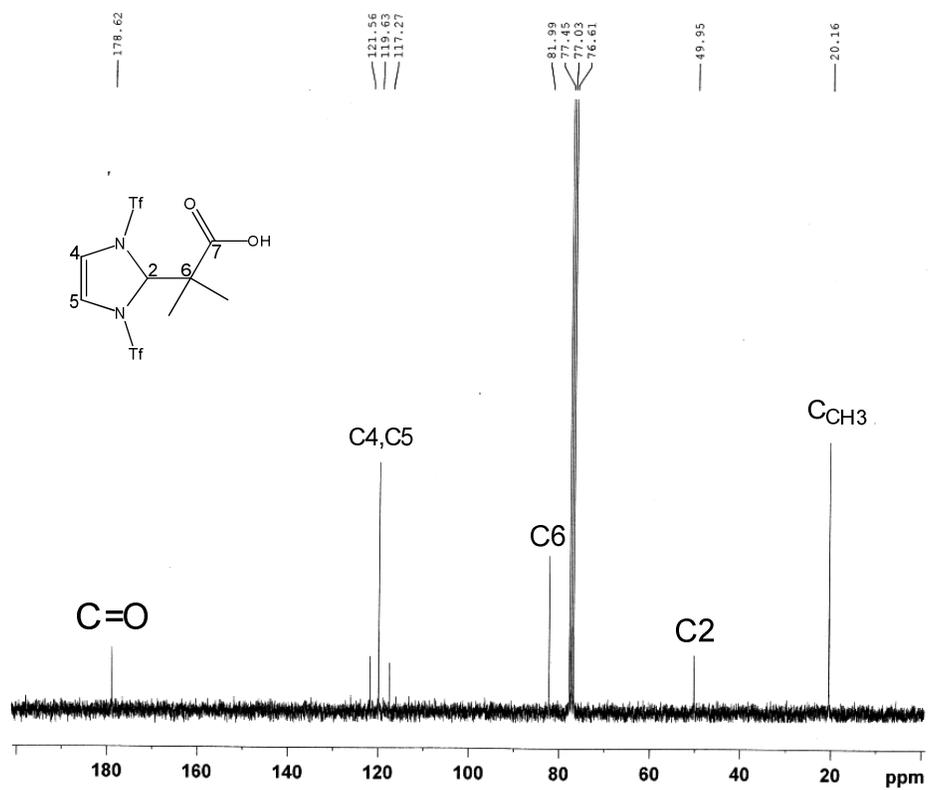


Figura 23. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) de 7b.

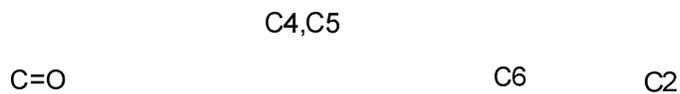
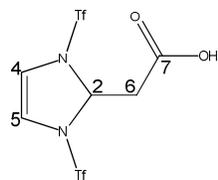


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) de 7c.

El análisis de espectrometría de masas se realizó por la técnica de Impacto Electrónico (IE^+) para los ácidos **7a** y **7b**, y por medio de Bombardeo con Átomos Rápidos (FAB^+) para el ácido **7c**. Solamente para los ácidos **7a** y **7c** se observan los iones moleculares en 461 m/z y 391 m/z respectivamente, que concuerdan con las masas moleculares esperadas. En **7b**, el ión molecular correspondiente a la masa molecular esperada del ácido no es observado. El pico base correspondiente al ión molecular proveniente del imidazol con 2 grupos triflato se puede observar en 333 m/z para los 3 casos. Otro ión importante apreciado en la espectrometría de masas corresponde al anillo del imidazol con un solo grupo triflato en 201 m/z para el compuesto **7a**, **7b** y **7c**. Para el compuesto **7a** se calculó la distribución isotópica de los picos más significativos descritos anteriormente³⁷, **Tabla 5**, ésto con la finalidad de corroborar la formación del nuevo ácido sintetizado. En la **Figura 25** se ilustra el espectro de masas del compuesto **7a**.

Tabla 5. Distribución isotópica de los picos más significativos de **7a**.

Fragmento	m/z	Intensidad
$[C_{12}H_{14}F_6N_2O_6S_2]^+$	460	100
	461	15.7
	462	11.1
	463	1.4
	464	0.4
$[C_5H_4F_6N_2O_4S_2]^+$	334	100
	335	7.9
	336	9.9
	337	0.6
	338	0.3
$[C_4H_5F_3N_2O_2S]^+$	202	100
	203	6.0
	204	4.9
	205	0.2

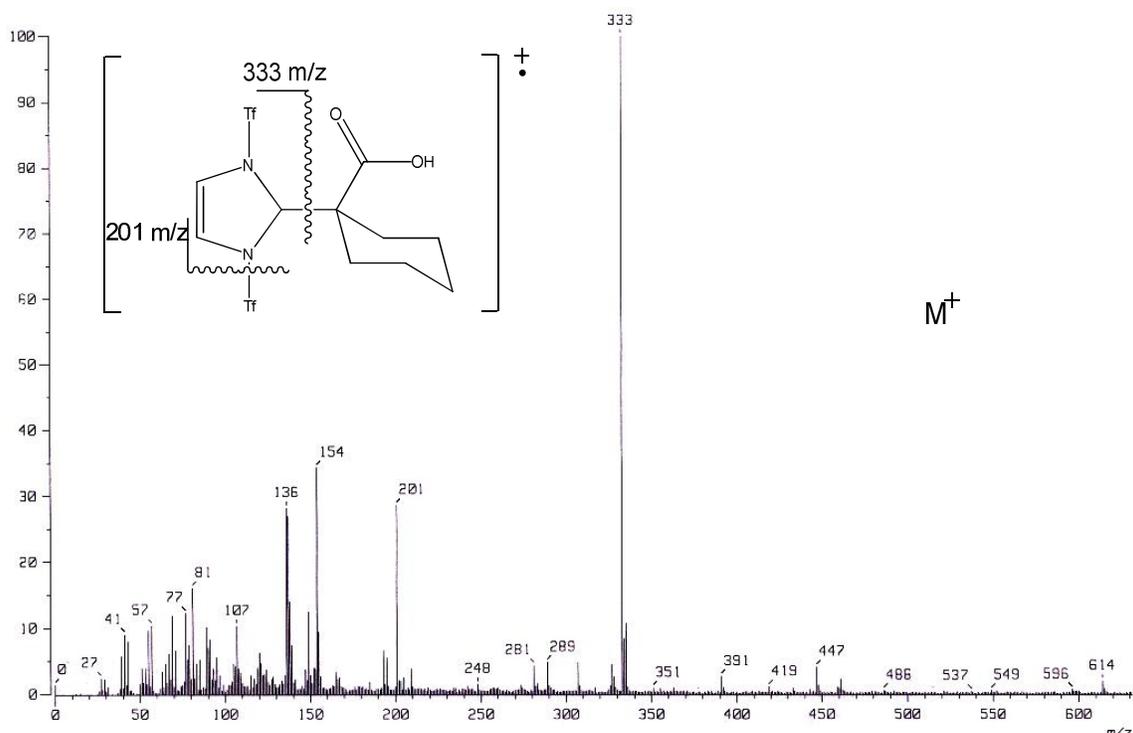
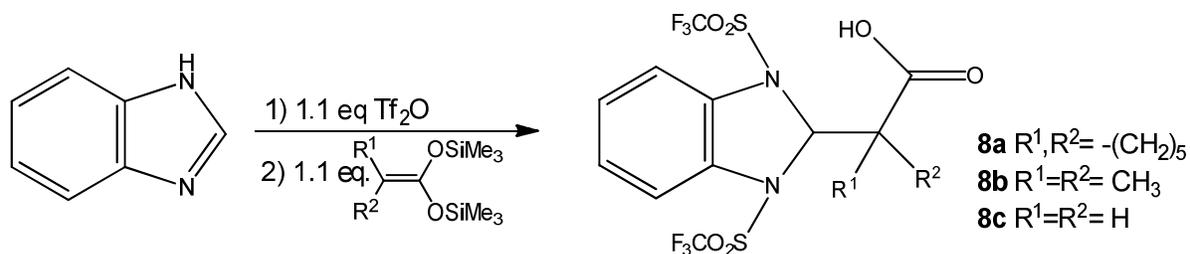


Figura 25. Espectro de masas FAB⁺ de 7a.

2.3 Adición nucleofílica de acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena sobre el bencimidazol.

En la literatura se han reportado varios compuestos con bencimidazol como estructura base, con actividad biológica importante como antihelmínticos.^{2,3} Por esta razón se realizó la síntesis de una nueva familia de ácidos carboxílicos derivados de bencimidazoles.

De manera análoga al caso del imidazol y con el fin de generar nuevos ácidos carboxílicos derivados del bencimidazol, se realizaron reacciones de adición nucleofílica. La reacción con 1.1 eq de anhídrido trifluorometansulfónico genera la sal correspondiente **Esquema 27**. Posteriormente se adicionaron 1.1 eq de un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena para obtener los nuevos ácidos **8a-c** que se muestran en la **Figura 26**.



Esquema 27. Reacción de síntesis con base bencimidazol.

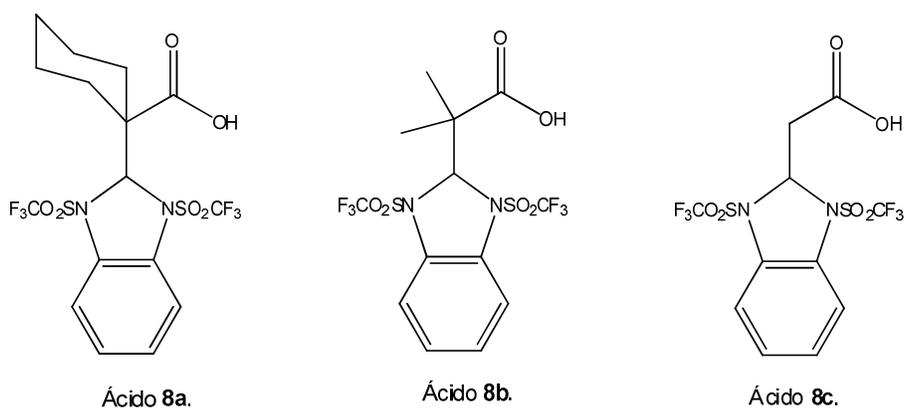


Figura 26. Ácidos con base bencimidazol sintetizados

El mecanismo de reacción propuesto es análogo a presentado en el **Esquema 26**.

En la **Tabla 6** se muestran los rendimientos, puntos de fusión y masas moleculares de los ácidos **8a-c**.

Tabla 6. Rendimiento, punto de fusión y PM de **8**.

Compuesto	R_1	R_2	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión ($^{\circ}C$)	Rendimiento (%)
8a	$-(CH_2)_5-$		510.43	131	58.14
8b	CH_3	CH_3	470.30	139	48.20
8c	H	H	442.31	148	27.67

La caracterización de los nuevos bencimidazoles sustituidos **8a-c** se realizó mediante las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM, confirmando la formación de los ácidos derivados del bencimidazol.

Los datos espectroscópicos que confirman la formación de los bencimidazoles sustituidos se discuten a continuación.

En la **Tabla 7** se muestran las bandas de IR que confirman la síntesis de los compuestos derivados del bencimidazol (compuestos **8**). La vibración característica de un enlace C=O en 1695 cm^{-1} para **8a**, en 1697 cm^{-1} para **8b** y en 1728 cm^{-1} para **8c** coincide con la esperada para un carbonilo, la señal se presenta en los 3 compuestos; la banda característica correspondiente a la vibración del enlace =CH aparece en 3000 cm^{-1} para **8b** y 3074 cm^{-1} en **8c**, para **8b** no se observa. Una de las bandas más representativas es una banda ancha, correspondiente al ácido carboxílico, que parece de 3200 cm^{-1} a 2500 cm^{-1} para los 3 casos.

También se puede observar bandas características correspondientes al grupo triflato que aparecen en $1402, 1192, 760\text{ cm}^{-1}$ para **8a**, en $1405, 1200, 755\text{ cm}^{-1}$ para **8b** y en $1404, 1197, 752\text{ cm}^{-1}$ para **8c**. En la **Figura 27** se muestra el espectro de IR del compuesto **8a**.

Tabla 7. Desplazamiento de las bandas características en los espectros de IR para **8**.

Señal	8a	8b	8c
=CH	-	3000 cm^{-1}	3074 cm^{-1}
-CH	2929 cm^{-1}	2912 cm^{-1}	2922 cm^{-1}
C=O	1695 cm^{-1}	1697 cm^{-1}	1728 cm^{-1}
-COOH	$3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$	$3200\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$	$3200\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$
SO ₂ CF ₃	$1402, 1192, 760\text{ cm}^{-1}$	$1405, 1200, 755\text{ cm}^{-1}$	$1404, 1197, 752\text{ cm}^{-1}$

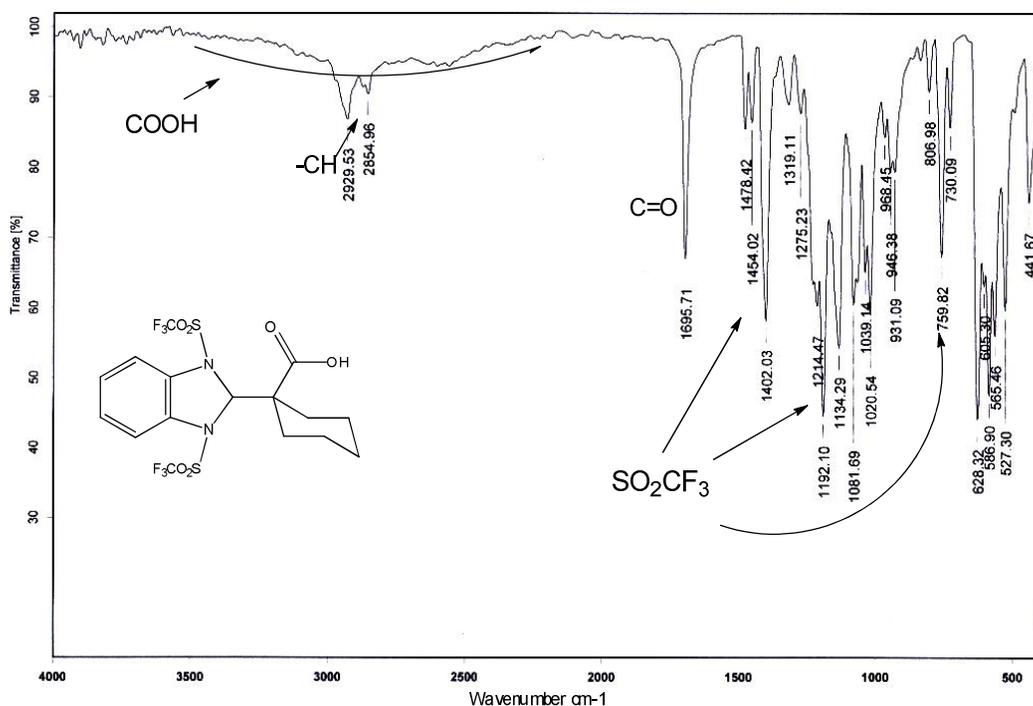


Figura 27. Espectro de IR (pastilla KBr) de **8a**.

En la **Tabla 8** se presentan los datos de las señales de RMN ¹H para los compuestos sintetizados **8a-c**. Al igual que las estructuras **7a-c**, estas moléculas presentan un plano de simetría con protones magnéticamente equivalentes, generando patrones sencillos en el espectro.

Las señales de los protones pertenecientes al anillo de fenilo del bencimidazol que integran para 4 protones aparecen como un mutiplete entre 7.41 ppm y 7.28 ppm para **8a-c**. La señal correspondiente al protón representativo del grupo hidroxilo de la molécula de los ácidos sintetizados, aparece para los 3 casos cercano a las 9 ppm, para **8a** aparece en 9.02 ppm, para **8b** en 9.60 ppm y para **8c** en 9.11 ppm. Una señal importante es el protón H2 ya que confirma que se llevo a cabo la reacción por medio de una adición nucleofílica sobre al anillo del bencimidazol. La señal de este protón para **8a-c** se observa como un singulete que integra para 1, y que se presenta en 6.25 ppm para **8a**, 6.60 ppm para **8b** y 6.50 para **8c**.

Las señales correspondientes a los sustituyentes se mencionan a continuación. Para **8a** la señal del sustituyente ciclohexilo se presenta entre 2.14 ppm y 1.38 ppm como un grupo de multipletes que juntos integran para 10 protones. La señal

correspondiente a los protones de los sustituyentes metilos del ácido **8b** se observa en 1.20 ppm como una señal simple que integra para 6 protones. De la misma manera la señal correspondiente a los protones del sustituyente del ácido **8c** aparecen como una señal simple en 3.03 ppm que integra para 2 protones. En la **Figura 28** se presenta el espectro de RMN ^1H para el compuesto **8a** y las **Figuras 29** y **30** corresponden a los espectros de **8b** y **8c** respectivamente.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN ^1H para **8**.

Compuesto	RMN ^1H δ (ppm)			
	OH	H $_{\phi}$ -	H ₂	Sustituyente
8a	9.02	7.41-7.26	6.25	2.14-1.38
8b	9.60	7.45-7.26	6.70	1.20
8c	9.11	7.46-7.28	6.50	3.03

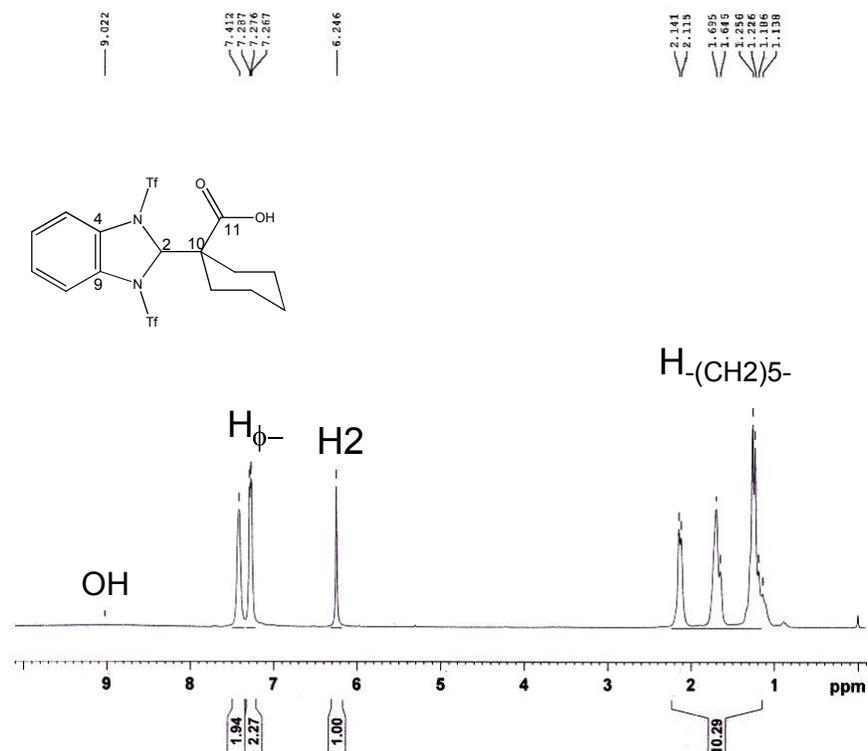


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para **8a**.

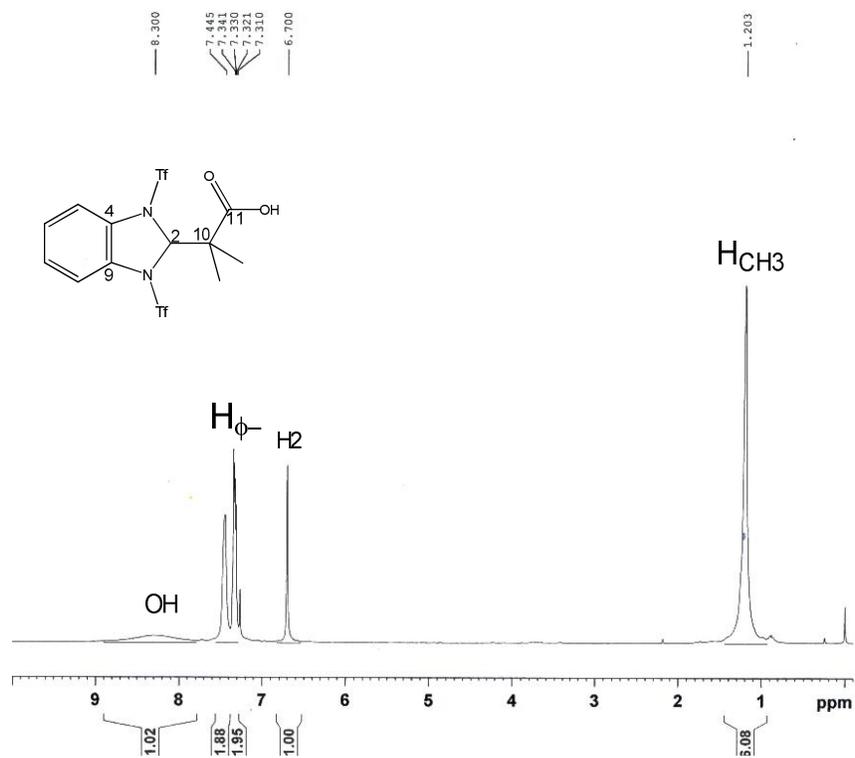


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para 8b.

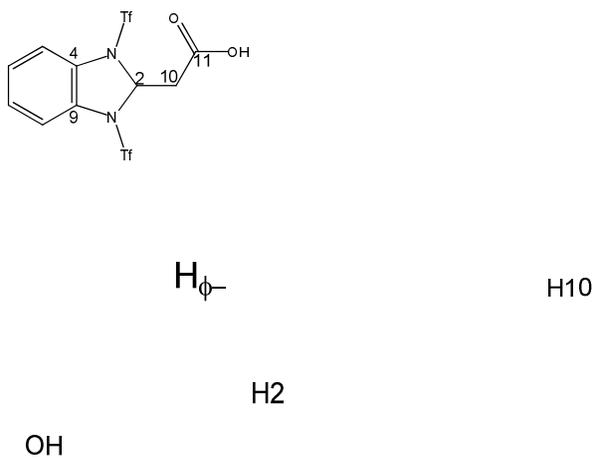


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para 8c.

Los espectros de RMN ^{13}C para los ácidos **8a**, **8b** y **8c** presentan las señales características, correspondientes al anillo aromático en ~ 130 ppm a ~ 117 ppm para los 3 casos. La señal para el carbono del grupo funcional carbonilo se presenta en 177.22 ppm para **8a**, 178.91 para **8b** y 172.28 para **8c**. El carbono C2 en el cual se realiza la adición nucleofílica fue el que presentó un desplazamiento más significativo para el compuestos **8c**, siendo **8a** y **8b** prácticamente iguales, apareciendo en 85.13 ppm y 83.94 ppm para estos dos últimos compuestos y en 76.94 ppm para **8c**. La señal correspondiente al sustituyente del ácido **8a** aparecen en 29.33 ppm, 24.83 ppm y 22.62 ppm (ciclohexilo).

En la **Tabla 9** se muestran los desplazamientos de los carbonos entre los compuestos sintetizados, la **Figura 31** es el espectro de RMN ^{13}C del ácido **8a**, la **Figura 32** al ácido **8b** y la **Figura 33** al **8c**.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C para **8**.

Compuesto	RMN ^{13}C δ (ppm)			
	C=O	C $_{\phi}$ -	C2	Sustituyente
8a	177.22	132.37, 127.83, 117.74	85.13	29.33, 24.83, 22.62
8b	178.91	132.56, 127.99, 117.82	83.94	*
8c	172.28	130.16, 127.43, 116.68	76.94	-

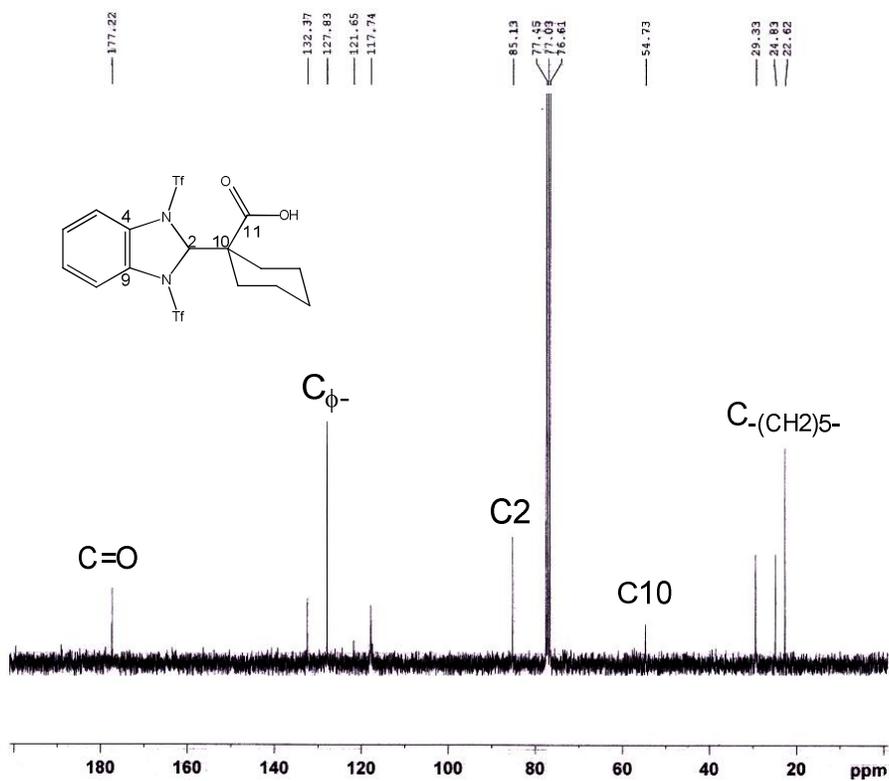


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) de 8a.

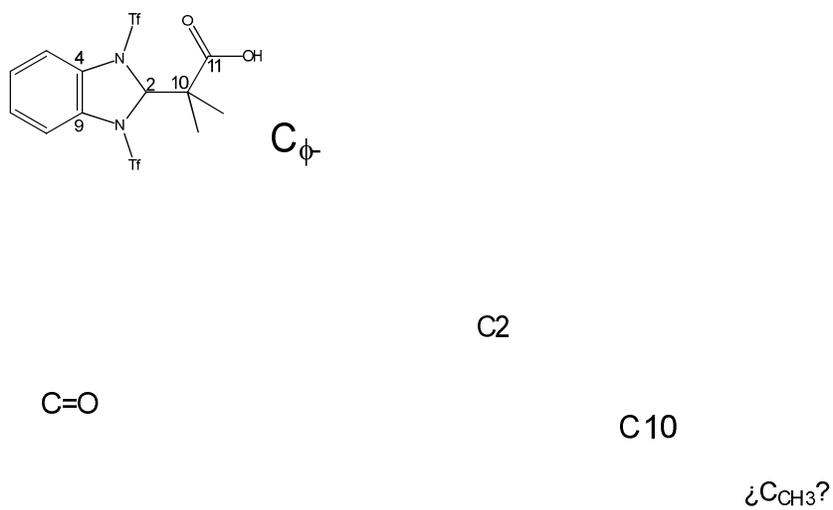


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) para 8b.

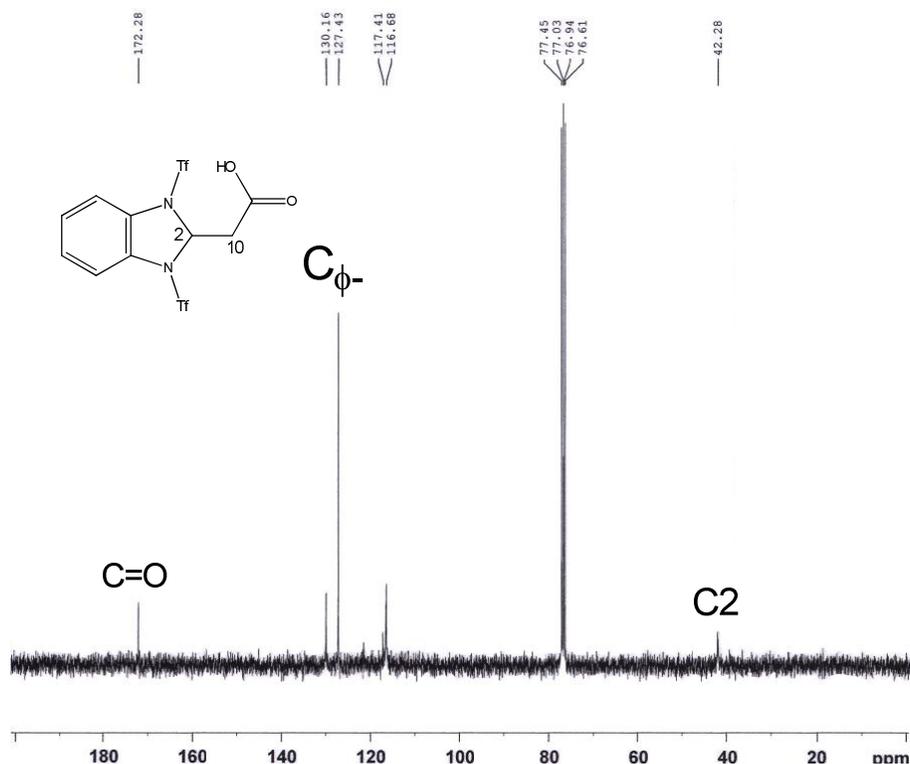


Figura 33. Espectro de ^{13}C RMN (CDCl₃) para **8c**.

*El compuesto **8b** presentó una particularidad en su espectro de RMN de ^{13}C , ya que la señal correspondiente a los grupos metilos del carbono C10 esperados en ~ 30 ppm no se presentaron como una señal definida, sino que se observan como una serie de señales no características para grupos metilo. Para resolver este problema se realizó un experimento HMBC ^1H - ^{13}C en el cual se muestran las interacciones ente los núcleos de los átomos presentes en la molécula a 3 enlaces de distancia. con el fin de poder confirmar la identidad del ácido sintetizado, para **8b**. Con este experimento se pudo confirmar la relación entre los protones correspondientes a los sustituyentes metilo unidos al carbono C10 y el propio carbono C10, así como la relación existente entre estos protones y el carbono C2. Así mismo se puede observar una interacción entre dichos protones y el carbonilo de la molécula, por lo tanto el compuesto **8b** corresponde a la estructura esperada. En la **Figura 34** se muestra el espectro del experimento HMBC para **8b**.

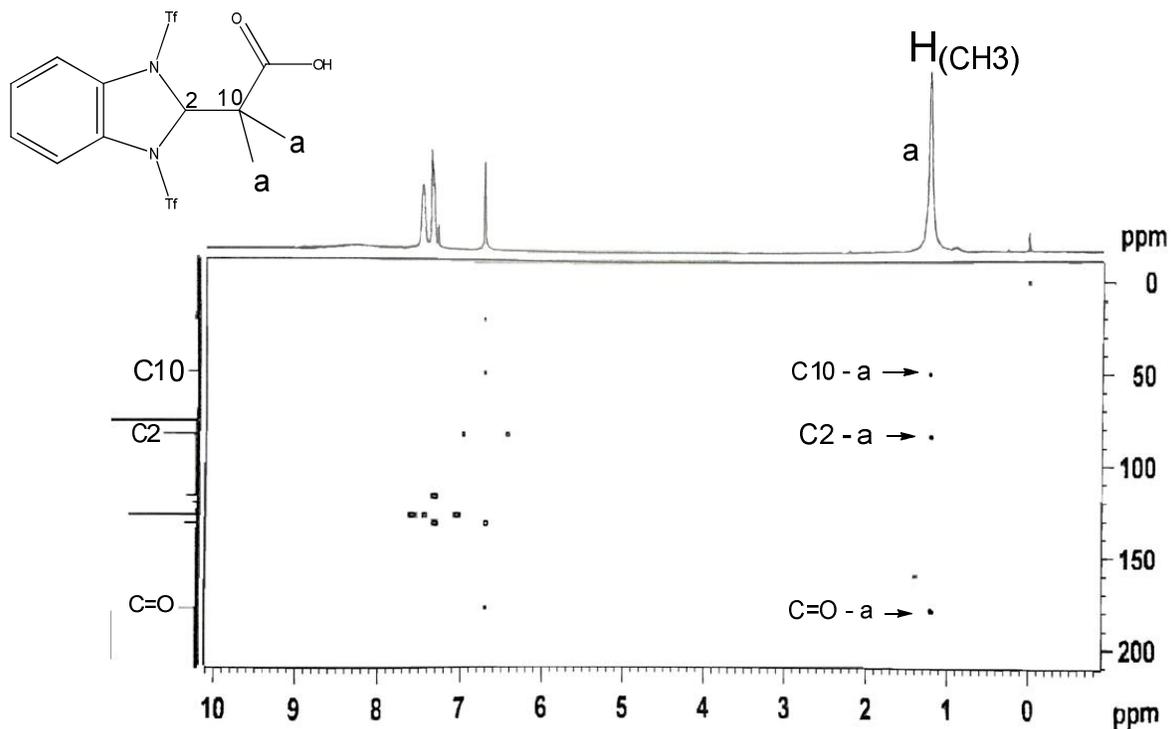
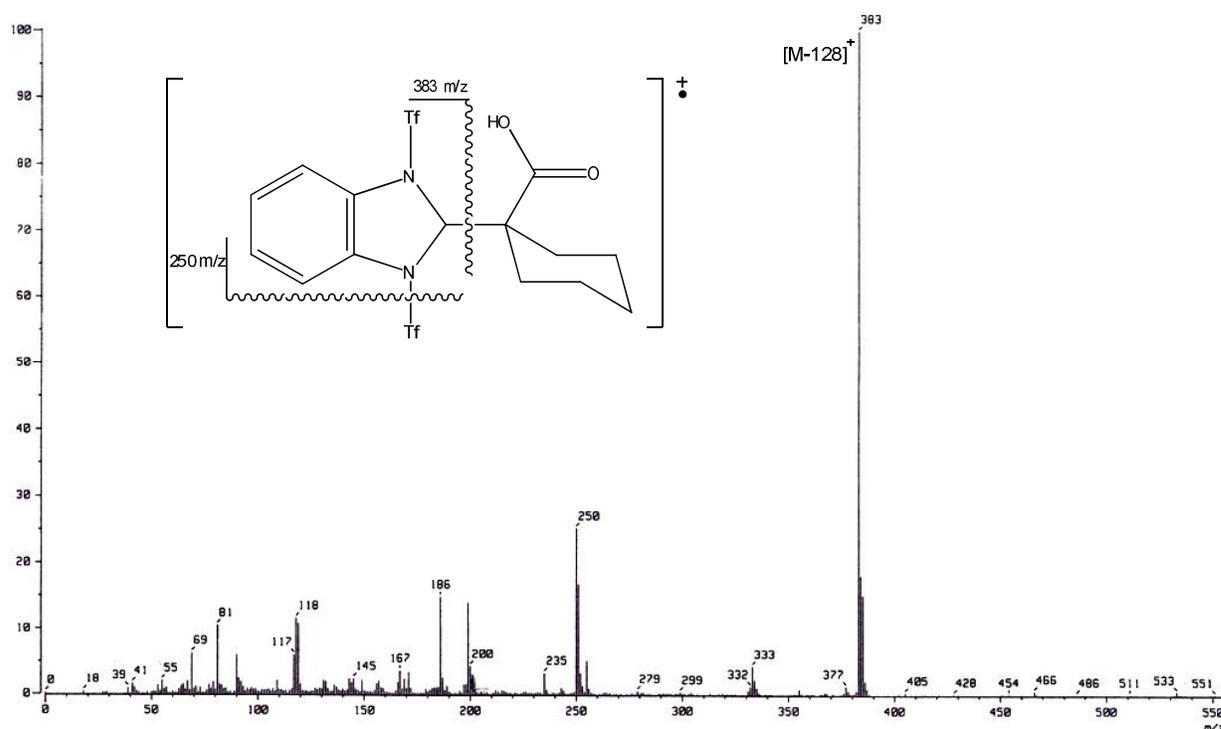


Figura 34. Experimento HMBC ^1H - ^{13}C para **8b**.

La espectrometría de masas realizada por medio de la técnica de Impacto Electrónico (IE^+) para el compuesto **8a** y por la técnica de Bombardeo por Átomos Rápidos (FAB^+) para los compuestos **8b** y **8c**. Se obtuvo como resultado un ión molecular de $511\ m/z$ que concuerda con la masa atómica esperada para el compuesto **8a**. El pico base correspondiente al bencimidazol con 2 sustituyentes de triflato sobre los nitrógenos da una señal de $383\ m/z$ que aparece en los 3 casos en análisis. Otro pico importante que se observa en el análisis de espectrometría de masas es el del fragmento de $250\ m/z$, que corresponde al ión bencimidazol con un solo grupo triflato sobre uno de los átomos de nitrógeno de la molécula. En la **Tabla 10** se muestra la distribución isotópica calculada de los picos más significativos descritos anteriormente.³⁷ La **Figura 35** muestra el espectro de masas del ácido **8a**.

Tabla 10. Distribución isotópica de los picos más significativos de **8a**

Fragmento	m/z	intensidad
$[C_{16}H_{16}F_6N_2O_6S_2]^+$	510	100
	511	20.1
	512	11.9
	513	1.9
	514	0.4
$[C_9H_6F_6N_2O_4S_2]^+$	384	100
	385	12.3
	386	10.3
	387	1.1
	388	0.3
$[C_8H_7F_3N_2O_2S]^+$	384	100
	385	12.3
	386	10.3
	387	1.1
	388	0.3

**Figura 35.** Espectro de masas (IE⁺) de **8a**.

Es relevante hacer un análisis del espectro de masas del compuesto **8b**, debido a que este experimento ayuda a confirmar la estructura final de este ácido sintetizado. Se puede observar el pico base presente en los otros 2 compuestos (**8a** y **8c**) en este caso m/z $[M-88]^+$, que corresponde al ión molecular de imidazol con bitriflado. Otra señal sumamente importante en la confirmación de la identidad de la molécula es la correspondiente al ión m/z $[M-133]^+$, que corresponde al ácido sintetizado sin un grupo trifluorometansulfonio, esto confirma la presencia de los sustituyentes metilos que no se pudieron identificar apropiadamente en la RMN ^{13}C , por lo que podemos asegurar que la reacción de adición nucleofílica del acetal de cetena sobre el bencimidazol previamente activado fue exitosa. Así mismo se puede observar el ión correspondiente al grupo ácido con los sustituyentes metilos con un m/z $[M-383]^+$. **Figura 36.**

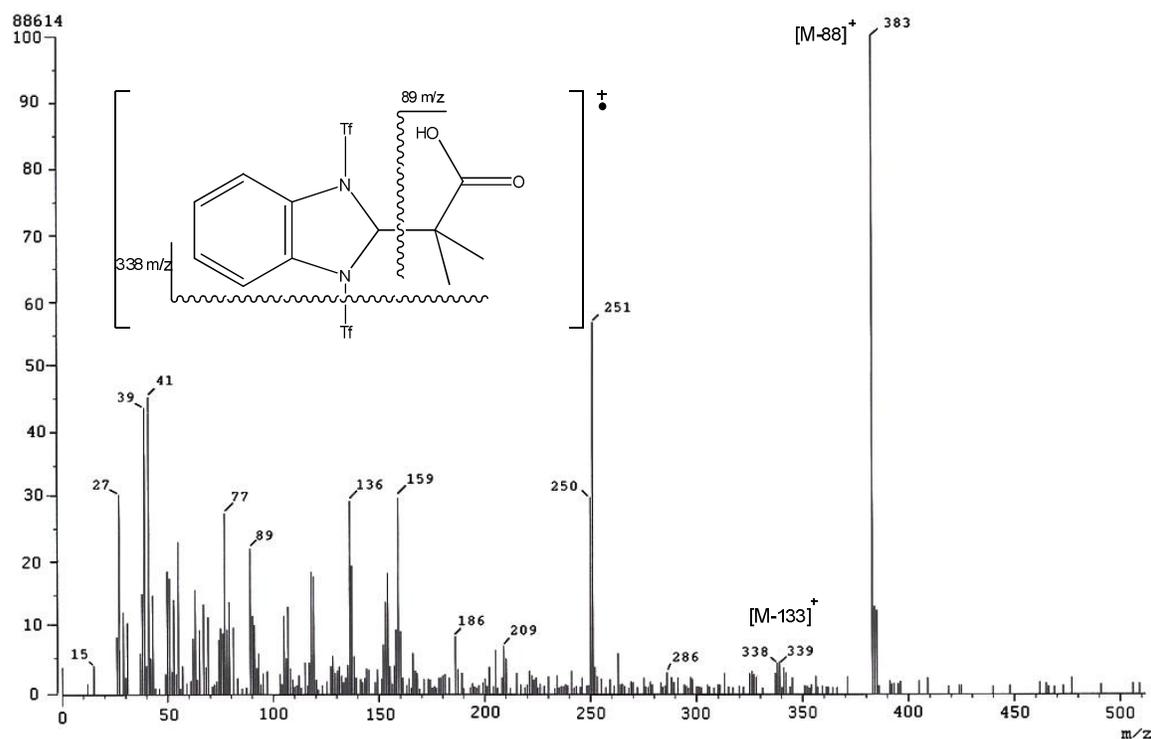


Figura 36. Espectro de masas (FAB⁺) de **8b**.

Para el ácido **8a** se logró la obtención de un cristal adecuado para su estudio por difracción de Rayos X, de **8a** nos conduce a la plena confirmación de su estructura molecular **Figura 37**. En la **Tabla 11** se puede observar la descripción de los datos cristalográficos, en la **Tabla 12** las distancias de enlace y por último las distancias de enlace en la **Tabla 13**.

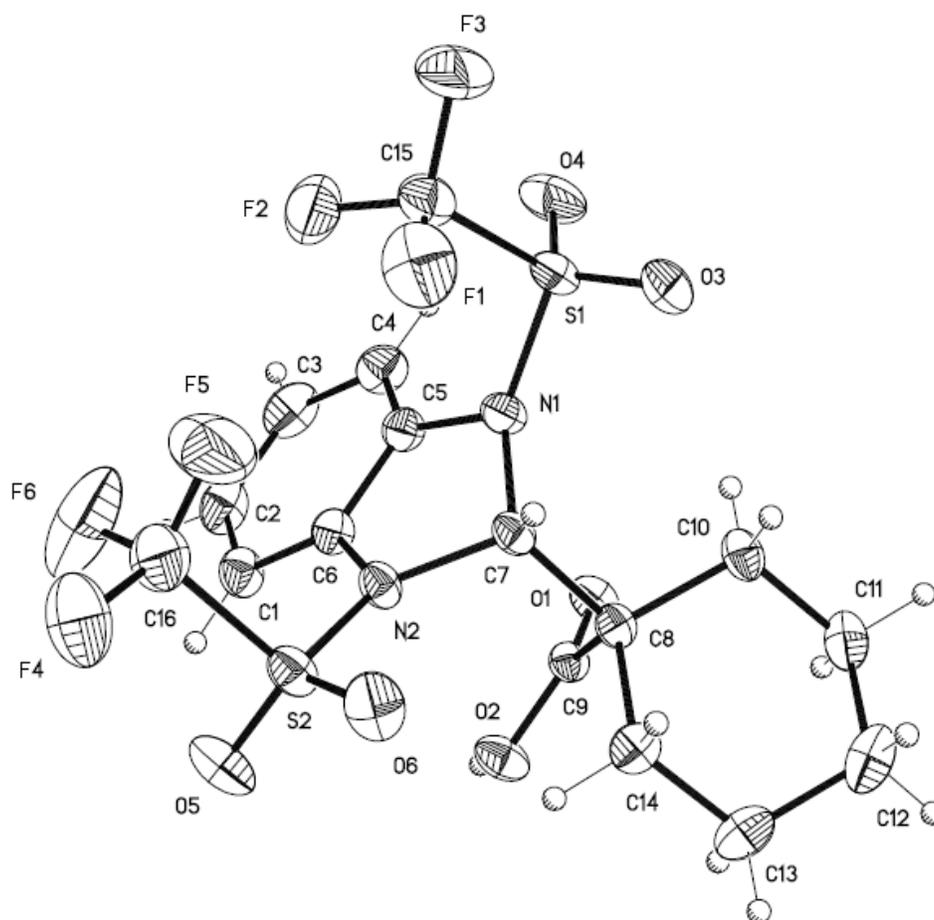


Figura 37. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **8a**.

Analizando los datos de longitudes de enlace más relevantes, se puede observar que la distancia entre el carbono C7-N2 [1.491(3) Å] concuerda con el valor descrito en la literatura [1.469 Å], para un carbono Csp^3 - Nsp^3 de la misma manera el enlace C7-N1 [1.486(3) Å] también concuerda con lo descrito en la literatura con este tipo de enlace.³⁸

Se observa una pequeña diferencia en la distancia de estos enlaces, siendo que debería ser igual debido a la simetría de la molécula. El impedimento estérico que ejercen los grupos rfluorometansulfónio sobre la molécula (ya que son grupos altamente voluminosos) puede provocar esta variación. Los enlaces entre los carbonos C1 a C6 correspondientes al anillo aromático presente en la estructura varían entre 1.374 y 1.391 Å que corresponden a lo reportado en la literatura para el enlace Csp^2 - Csp^2 [1.40 Å]. Para el benceno las pequeñas diferencias se pueden deber a la presencia del grupo rfluorometansulfónio cuya influencia en esta parte de la molécula se puede observar en la estructura mostrada en la **Figura 37**.

Así mismo la suma de los ángulos de enlace para N1 es de 356° y para N2 es de 359° que corresponden a una geometría piramidal deformada. Esta característica se debe seguramente al efecto que generan los grupos rfluorometansulfónio sobre el anillo. Existe una hibridación sp^3 en los nitrógenos presentes en la molécula. Se puede afirmar esto, analizando el ángulo C(5)-N(1)-C(7) y el C(6)-N(2)-C(7), ya que ambos tienen un valor cercano a 109° (108.09° y 108.02° respectivamente) y que corresponde a una geometría piramidal, propia de un nitrógeno sp^3 .

Tabla 11. Datos cristalográficos de **8a**.

Fórmula	C ₁₆ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₆ S ₂
Masa molecular (g/mol)	510.43
Tamaño del cristal (mm)	0.424 x 0.299 x 0.108
λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
a (Å)	13.2481(2)
b (Å)	12.8572(2)
c (Å)	12.4340(2)
α (°)	90
β (°)	100.040(1)
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2085.49(9)
Z	4
Densidad calculada (mg/m ³)	1.626
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.345
Intervalo θ (°)	2.224 a 27.425°
Reflexiones colectadas	20519

Tabla 12. Distancias de enlace (Å) de **8a**.

O(1)-C(9) 1.237(2)	C(1)-C(2) 1.384(4)
O(2)-C(9) 1.287(3)	C(2)-C(3) 1.379(4)
N(1)-C(5) 1.444(3)	C(3)-C(4) 1.391(4)
N(1)-C(7) 1.486(3)	C(4)-C(5) 1.374(3)
N(2)-C(6) 1.435(3)	C(5)-C(6) 1.383(3)
N(2)-C(7) 1.491(3)	C(7)-C(8) 1.564(3)
C(1)-C(6) 1.382(3)	C(8)-C(9) 1.533(3)

Tabla 13. Ángulos de enlace (°) de **8a**.

N(1)-S(1)-C(15) 106.03(11)	C(6)-C(1)-C(2) 117.1(2)
O(5)-S(2)-O(6) 122.72(13)	C(3)-C(2)-C(1) 121.2(2)
O(5)-S(2)-N(2) 109.16(11)	C(2)-C(3)-C(4) 121.7(2)
O(6)-S(2)-N(2) 108.09(10)	C(5)-C(4)-C(3) 116.9(2)
O(5)-S(2)-C(16) 104.17(15)	C(4)-C(5)-C(6) 121.5(2)
O(6)-S(2)-C(16) 104.87(15)	C(4)-C(5)-N(1) 129.9(2)
N(2)-S(2)-C(16) 106.69(12)	C(6)-C(5)-N(1) 108.40(18)
C(5)-N(1)-C(7) 108.09(16)	C(1)-C(6)-C(5) 121.6(2)
C(5)-N(1)-S(1) 123.17(15)	C(1)-C(6)-N(2) 129.9(2)
C(7)-N(1)-S(1) 123.85(14)	C(5)-C(6)-N(2) 108.36(18)
C(6)-N(2)-C(7) 108.02(16)	N(1)-C(7)-N(2) 100.70(15)
C(6)-N(2)-S(2) 124.72(14)	N(1)-C(7)-C(8) 112.42(17)
C(7)-N(2)-S(2) 126.44(14)	N(2)-C(7)-C(8) 112.06(16)

CAPITULO 3

SECCIÓN

EXPERIMENTAL

3.1 Reactivos

Los reactivos utilizados son productos comercializados por Aldrich Chemical Company, excepto el bencimidazol que fue sintetizado para este proyecto. Las reacciones se realizaron en atmosfera de nitrógeno. Los disolventes anhidros son igualmente comercializados por Aldrich Chemical Company.

3.2 Caracterización instrumental.

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia de IR, utilizando un electrofotometro Bruker TENSOR 27, empleando la técnica de pastilla de KBr, todos los resultados se expresan en longitudes de onda (cm^{-1}).

En el caso de los espectros RMN se utilizó un equipo Bruker Avance III y un equipo Varian (500MHz), utilizando disolventes deuterados (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm con TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se determinaron en un equipo JEOL JMS-AX505, empleando las técnicas de ionización por impacto electrónico (IE+) o bombardeo con atomos rapidos (FAB+).

La cromatografía en columna se realizo utilizando silica gel de 70-230 mesh.

Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de distribuidores comerciales y usados sin previa purificación. Los puntos de fusión se determinaron por medio de un aparato Melt-Temp II y se reportan como no corregidos.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal se llevó a cabo en un difractometro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de Mo $K\alpha$ (0.71073 Å), la resolución estructural de los compuestos por Métodos Directos y los refinamientos se realizaron mediante el programa SELXTL v 6.10.

3.3 Síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

La síntesis de los acetales de bis(trimetilsilil)cetena se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura.²⁸

3.4 Síntesis de bencimidazol.

Bencimidazol se preparó utilizando la metodología reportada en la literatura.²⁵

3.5 Síntesis de ácidos a partir de Imidazol.

3.4.1 Procedimiento.

En un matraz redondo de 100 mL, con agitación magnética constante se colocó el imidazol en atmosfera de nitrógeno, posteriormente se adicionaron 50 mL de cloruro de metileno anhidro. El matraz con la mezcla de disolvente y reactivo se introdujo en un baño de hielo a 0°C, posteriormente se agregaron 1.1 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico lentamente, dejando la mezcla en agitación por 30 minutos a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo se adicionaron 1.1 equivalentes de un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. La reacción permaneció en agitación y dentro del baño hasta que el sistema alcanzó la temperatura ambiente. La reacción se lavó con 3 fracciones de 100 mL de agua destilada, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto de reacción se purificó por columna de gel de sílice con una mezcla de disolventes hexano/acetona (95:5).

Cantidades empleadas para **7a**:

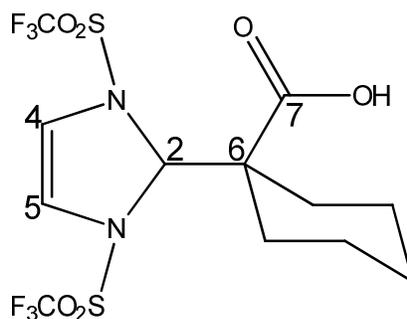
- 7.34 mmol (500mg) de imidazol.
- 8.08 mmol (2.27g) de triflato.
- 8.08 mmol (2.2g) de **2**.

Cantidades para **7b**:

- 7.34 mmol (500mg) de imidazol
- 8.08 mmol (2.27g) de triflato
- 8.08 mmol (2.0g) de **4**.

Cantidades para **7c**:

- 4.40 mmol (300mg) de imidazol.
- 4.85 mmol (1.32g) de triflato.
- 9.70 mmol (2.70g) de **6**.

Compuesto 7a:

Rendimiento: 40.53 %

Fórmula molecular: $C_{12}H_{14}F_6N_2O_6S_2$
cristalino.

Apariencia física: Sólido blanco

Peso molecular: 460.4 g/mol

Punto de fusión: 129°C

Datos espectroscópicos:

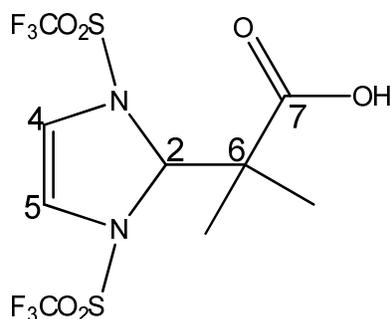
IR ν (cm^{-1}): 3145, 3124 (=CH); 2927, 2861 (CH); 1718 (C=O ácido); 3200-2500 (ácido), 1404, 1203, 744 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500MHz, $CDCl_3$) δ : 6.26 (s, 2H, H4 y H5), 6.05 (s 1H, H2), 2.23-1.27 (m 10H, ciclohexilo) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 177.42 (C=O), 119.91 (C4, C5), 83.00 (C6), 54.5 (C2), 28.92, 24.95, 22.55 ($C_{ciclohexilo}$) ppm.

EM: (FAB $^+$, 70eV) m/z (%): 461 (2) $[M+H]^+$, 447 (5) $[M-13]^+$, 333 (100) $[M-293]^+$, 281 (5) $[M-179]^+$, 201 (30) $[M-259]^+$.

Compuesto **7b**:



Rendimiento: 41.30%

Formula molecular: $C_9H_{10}F_6N_2O_6S_2$

Apariencia física: Sólido blanco cristalino.

Masa molecular: 420.3 g/mol

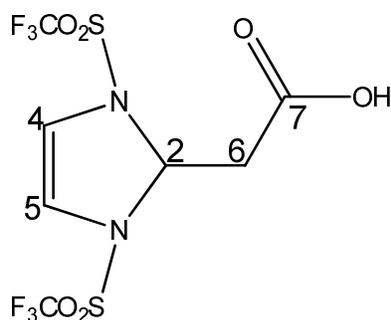
Punto de fusión: 136°C

IR ν (cm^{-1}): 3137 (=CO); 2891 (CH); 1699 (C=O ácido); 3200-2500 (ácido); 1406, 1210, 740 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (s 1H, OH), 6.42 (s 1H, H2), 6.29 (s 2H, H4 y H5), 1.31 (s 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 178.62 (C=O), 119.63 (C4 y C5), 82.00 (C6), 50.00 (C2), 20.20 (C_{CH_3}) ppm.

EM (IE^+ , 70eV) m/z (%): 406 (5) $[M-14]^+$, 333 (100) $[M-86]^+$, 201 (25) $[M-219]^+$, 69 (35) $[M-251]^+$.

Compuesto **7c**:

Rendimiento: 12.08%

Formula molecular: $C_7H_6F_6N_2O_6S_2$

Apariencia física: Sólido blanco cristalino.

Masa molecular: 392.3 g/mol

Punto de fusión: 140°C

IR ν (cm^{-1}): 3138 (=CH); 2960, 2922, 2854 (CH); 1720 (C=O ácido); 3200-2800 (ácido); 1410, 1191, 730 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.28 (s 3H, H2, H4 y H5), 3.02-3.00 (d 2H, H6) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 171.24 (C=O), 116.56 (C4 y C5), 74.72 (C6), 42.01 (C2) ppm.

EM (FAB $^+$, 70eV) m/z (%): 392 (5) M^+ , 333 (55) $[M-59]^+$, 260 (20) $[M-132]^+$, 213 (20) $[M-173]^+$, 149 (50) $[M-243]^+$.

3.6 Síntesis de ácidos a partir de Bencimidazol.

3.6.1 Procedimiento.

Para la obtención de estos ácidos se pesó el bencimidazol y se colocó en un matraz de bola de 100 mL, provisto de agitación magnética, proporcionando atmósfera inerte de nitrógeno. Se adicionaron 50 mL de cloruro de metileno anhidro y agitando, después se colocó el matraz en un baño de hielo a 0 °C. A la disolución se adicionaron 1.1 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico muy lentamente. Pasados 30 minutos a temperatura y agitación constante se adicionaron 1.1 equivalentes de un acetal de bis(trimetilsilil)cetona, la mezcla de reacción permaneció con las mismas condiciones hasta que el sistema alcanzó la temperatura ambiente. Se realizó un lavado con 3 fracciones de 100 mL de agua, la fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purificó en columna de gel de sílice y con una mezcla de hexano/acetona (95:5) como eluyente.

Cantidades empleadas para **8a**:

- 2.54 mmol (300mg) de bencimidazol.
- 2.80 mmol (790mg) de triflato.
- 2.80 mmol (760mg) de **2**.

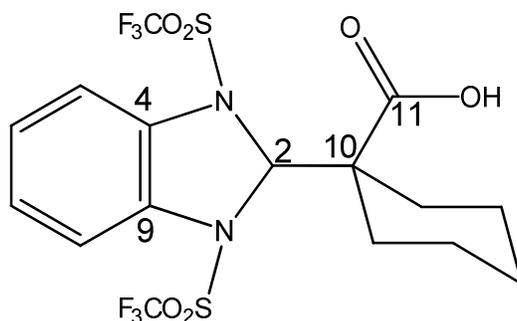
Cantidades empleadas para **8b**:

- 2.54 mmol (300mg) de bencimidazol.
- 2.80 mmol (790mg) de triflato.
- 2.80 mmol (740mg) de acetal de **4**.

Cantidades empleadas para **8c**:

- 2.54 mmol (300mg) de bencimidazol.
- 2.80 mmol (790mg) de triflato.
- 560 mmol (1.48g) de **6**.

Compuesto **8a**:



Rendimiento: 58.14%

Formula molecular: $C_{16}H_{16}F_6N_2O_6S_2$

Apariencia física: Sólido blanco cristalino.

Masa molecular: 510.4 g/mol

Punto de fusión: 131°C

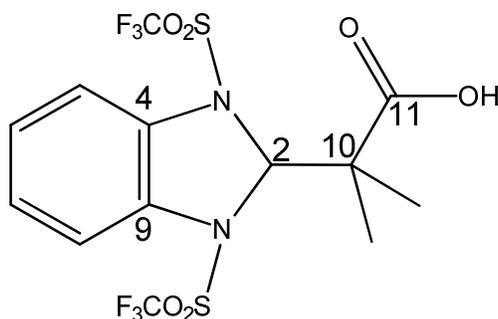
IR ν (cm^{-1}): 2929, 2854 (CH); 1695 (C=O ácido); 3500-2500 (ácido); 1402, 1192, 760 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.02 (s 1H, OH), 7.41-7.26 (m 4H, Fenilo), 6.25 (s 1H, H2), 2.14-1.38 (m 10H, ciclohexilo) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 177.22 (C=O), 132.37, 127.83, 117.74 (C_{Fenilo}), 85.13 (C_2), 54.73 (C_{10}), 29.33, 24.83, 22.62 ($C_{Ciclohexilo}$) ppm.

EM (FAB $^+$, 70eV) m/z (%): 511 (5) $[M+H]^+$, 466 (5) $[M-45]^+$, 383 (100) $[M-128]^+$, 250 (25) $[M-133]^+$, 118 (15) $[M-393]^+$.

Compuesto **8b**:



Rendimiento: 48.20%

Formula molecular: $C_{15}H_{18}F_6N_2O_6S_2$

Apariencia física: Sólido blanco cristalino.

Masa molecular: 470.4 g/mol

Punto de fusión: 139°C

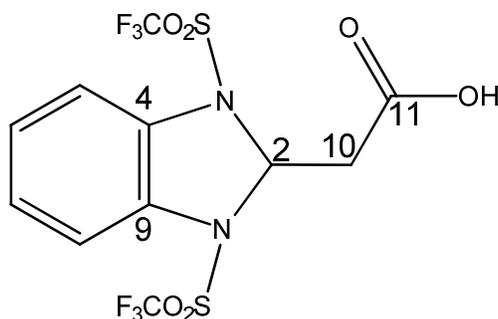
IR ν (cm^{-1}): 3000 (=CH); 2912, 2859 (CH); 1697 (C=O ácido); 3200-2500 (ácido); 1405, 1200, 755 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.69 (s 1H, OH), 7.45-7.26 (m 4H, Fenilo), 6.70 (s 1H, C2), 1.20 (s 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 178.91 (C=O), 132.56, 127.99, 117.82 (C_{Fenilo}), 83.94 (C2), 50.19 (C10) ppm.

EM (FAB+, 70eV) m/z (%): 383 (100) $[M-88]^+$, 338 (10) $[M-133]^+$, 309 (65) $[M-161]^+$, 250 (45) $[M-220]^+$.

Compuesto **8c**:



Rendimiento: 27.67%

Formula molecular: $C_{11}H_8F_6N_2O_6S_2$

Apariencia física: Sólido blanco cristalino.

Masa molecular: 442.3 g/mol

Punto de fusión: 148°C

IR ν (cm^{-1}): 3074 (=CH); 2923 (CH); 1728 (C=O ácido); 3200-2599 (ácido); 1404, 1197, 752 (SO_2CF_3).

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.11 (s 1H, OH), 7.46-7.28 (m 4H, Fenilo), 6.50 (s 1H, H2), 3.03 (s 2H, H10) ppm.

RMN ^{13}C : (75MHz, $CDCl_3$) δ : 172.28 (C=O), 130.16, 127.43, 116.68 (C_{Fenilo}), 76.94 (C2), 42.28 (C10) ppm.

EM (FAB+, 70eV) m/z (%): 425 (5) $[M-17]^+$, 383 (100) $[M-59]^+$, 252 (60) $[M-190]^+$, 202 (60) $[M-190]^+$, 136 (30) $[M-206]^+$.

Conclusiones.

- Se lograron preparar exitosamente 6 nuevos ácidos carboxílicos a partir de imidazol y bencimidazol siguiendo el método descrito por nuestro grupo de investigación.⁴
- Se adicionó con éxito a átomos de nitrógeno el grupo funcional trifluorometansulfónico a los nuevos ácidos sintetizados utilizando anhídrido trifluorometasulfónico, generando así compuestos con potencial actividad biológica.³⁶
- Se llevo a cabo una reacción de adición nucleofílica a imidazol y becimidazol, siendo que esta no es una reacción típica de estos sistemas.
- Un rendimiento aceptablemente bueno fue logrado para la síntesis de los ácidos en cuestión, con variaciones según el acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizado.
- La purificación de los compuestos mediante cromatografía resulto poco compleja, dando como resultado productos puros, lo suficiente como para generar cristales adecuados para análisis para difracción de RX.
- Se realizó con éxito las técnicas tanto de síntesis como de identificación para estos compuestos sintetizados.

Referencias.

-
- ¹ Haque R.; Huston, C. D.; Huhes M. Amebiasis. *N. Engl. J. Med.*, **2003**, *384*, 1565-1573.
- ² Dayan A. D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop.*, **2003**, *86*, 141-159.
- ³ Prichard R.; Tait A. *Vet. Parasitol.*, **2011**, *98*, 169-194.
- ⁴ a) Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes, J. G.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M. C.; Rudler, H., *Tetrahedron Lett.*, **2010** *51*, 3186 – 3189. b) Adelco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9053.
- ⁵ McMurry, J. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Brooks/Cole, 2012, p 782-784.
- ⁶ Morrison R. T. *Química Orgánica*, 5a ed, Pearson, New York, 1998, p 802-805.
- ⁷ Weininger S. *Química Orgánica*, Reverté, Barcelona, 1988, p 640-642.
- ⁸ McMurry, J. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Brooks/Cole, 2012, p 688.
- ⁹ Morrison R. T. *Química Orgánica*, 5a ed, Pearson, New York, 1998, p 745-746.
- ¹⁰ Carey F. A. *Química Orgánica*, 6a ed, McGrawHill, México, 2006, p 807-810.
- ¹¹ Karp, G. *Cell and Molecular Biology*, 6a ed, Wiley, USA, 2010, p 49-51.
- ¹² Simmons K.; Winchil L.C. Model systems lipid rafts and cell membranes *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **2004**, *33*, 168-295.
- ¹³ Murray R. K.; Bender D.A.; Botham K. M. *Harper Bioquímica Ilustrada*, 28a ed, McGrawHill, 2009, p 143-145.
- ¹⁴ Conn P.J.; Pin J-P. Pharmacology and Functions of Metabotropic Glutamate Receptors, *Annu. Rev. Pharmacol.*, **1997**, *37*, 205-237
- ¹⁵ Catella-Laweson F.; Reilly M. P. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin, *N. Eng. J. Med.*, **2001**, *345*, 1809-1817
- ¹⁶ Rang H. P.; Dale M. M. *Farmacología*, 6a ed, Elsevier, 2008, Barcelona, p 579-581

- ¹⁷Badui S. *Química de los Alimentos*, 3a ed. Addison Wesley, 1999, México p 464.
- ¹⁸Solomns T. W. *Organic Chemisitry*, 10a ed, Wiley, 2011, USA, p 789-792.
- ¹⁹Jolue, J. A.; Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 5a ed, Wiley, 2010, p 455-456, 461-467.
- ²⁰Joule, J. A.; Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 5a ed, Wiley, 2010, p 10-12
- ²¹Morrison R. T. *Química Orgánica*, 5a ed, Pearson, New York, 1998, p 469-482.
- ²²McMurry, J. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Brooks/Cole, 2012, p 541-542
- ²³Arrang J. M.; Garbarg M., Schwartz, J. C. 1983, Auto-inhibition of Brain Histamine Release Mediated by a Novel Class (H3) of Histamine Receptor. *Nature*, **1983**, 302, 832-837.
- ²⁴Rang H. P.; Dale M. M. *Farmacología*, 6a ed, Elsevier, 2008, Barcelona, p 692-697
- ²⁵Wright, J. B. The chemistry of benzimidazoles, *Chem. Rev.*, **1951** , 48 , 397
- ²⁶Joule, J. A.; Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 5a ed, Wiley, 2010, p 458, 503-505
- ²⁷Barker H. A.; Smyth R. D.; Weissbach H.; Toohey J. I.,Ladd J. N.; Volcani B. E. Isolation and Properties of Crystalline Cobamide Coenzymes Containing Benzimidazole or 5,6-Dimethylbenzimidazole. *J. Biol. Chem.*, **1960**, 235, 480-488.
- ²⁸ Ainsworth, C.;Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* 1972, 46, 73.
- ²⁹ Lopez Reyes, M. E. *Sintesis de Lactonas via cetonas α,β -insaturadas*, Tesis de Maestria, UNAM, Ciudad de México, **2009**.
- ³⁰ Rudler, H.; Alvarez C.; Parlier, A.; Perez, E.; Dennise, B.; Xu, Y.; Vaisseman, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 2409.
- ³¹ Adelco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M. T.; Herson, P;; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.***2006**, 47, 9053.
- ³² Adelco-Perez, E.; Xu, Y.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8629.
- ³³ a) Rudler, H.; Deniser, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissemann J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724. b) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 3186.
- ³⁴a) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J. G.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez.Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J.*

Org. Chem. **2008**, 3714. b) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C., López Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Can. J. Chemistry* **2012**, *90*, 469.

³⁵Alvarado Beltrán, M. I. *Reactividad de α -cetoepóxidos frente a acetales de bis(trimetilsilil)cetena*. Tesis de maestría, UNAM. Ciudad de México, **2012**.

³⁶Dixson, J. A.; Dugan B. J.; Elshenawy Z. M.; Barron E. J.; Donovan S. F.; Patel M. M.; Theodoridis G.; Andree R.; Schwarz H.-G.; Franken E.-M.; Malsam O.; Arnold C. Insecticidal substituted amino heterocyclic and heteroaryl derivatives. U.S. Patent 8,178,567, May 15, 2012.

³⁷ <http://www2.sisweb.com/mstools/isotope.htm>

³⁸ Allen F. H.; Kennard O.; Watson D. G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1987**, S1.