



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Reactividad de imidazoles activados frente a acetales de
bis-(trimetilsilil)cetena**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ISABEL SAGRARIO LÓPEZ JIMENO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: Dra. Yolanda Caballero Arroyo

VOCAL: Dr. Cecilio Álvarez Toledano

SECRETARIO: Dra. Elizabeth Gómez Pérez

1er. SUPLENTE: M. EN C. Norma Castillo Rangel

2° SUPLENTE: M. EN C. Octavio Fuentes Ramírez

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO DE INORGÁNICA 4 DEL
INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. ALEJANDRO RIVERA HERNÁNDEZ

SUSTENTANTE:

ISABEL SAGRARIO LÓPEZ JIMENO

.;INDICE

Lista de abreviaturas	i
Compuestos químicos sintetizados	ii
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO 1	3
ANTECEDENTES	
1.1 Imidazol	
1.1.1 Generalidades	4
1.1.2 Reactividad	6
1.1.2.1 Sustitución nucleofílica	6
1.1.2.2 Adición nucleofílica	6
1.1.2.3 Sustitución electrofílica	7
<i>Halogenación</i>	7
<i>Acilación</i>	7
1.1.2.4 Adición electrofílica sobre átomos de nitrógeno	8
1.2 Importancia biológica	9
1.3 Acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	11
1.3.1 Síntesis de ácidos imidazolilcarboxílicos	13
1.4 Lactonas	
1.4.1 Generalidades	14
1.4.2 Métodos generales de síntesis de lactonas	15
1.4.2.1 Anillación intramolecular de hidroxiaácidos y derivados de hidroxiaácidos	15
1.4.2.2 Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados	16
1.4.2.3 Anillación de ácidos carboxílicos conteniendo aldehídos o cetonas	16
1.4.2.4 A partir de cetonas cíclicas (oxidación de Baeyer-Villiger)	17
1.4.2.5 Halolactonización	17
1.4.2.6 A partir de compuestos aza-aromáticos	17
1.4.2.7 A partir de diazachalconas activadas	20

OBJETIVOS	21
Objetivo general	22
Objetivos particulares	22
CAPITULO 2	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
2.1 Obtención de ácidos imidazolilcarboxílicos	24
2.2 Preparación de δ -bromolactonas	31
CAPÍTULO 3	
CONCLUSIONES	41
3.1 Conclusiones	42
CAPÍTULO 4	
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	43
4.1 Reactivos	44
4.2 Equipo Instrumental	44
4.3 Preparación de 1-Metil-imidazolilcarboxilato	46
4.4 Preparación de acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	46
4.5 Preparación de ácidos carboxílicos derivados del 1-Metil- imidazolilcarboxilato	47
4.6 Caracterización espectroscópica	48
4.7 Preparación de δ -bromolactonas	52
4.8 Caracterización espectroscópica	53
ANEXO	57
Información cristalográfica	58

Lista de abreviaturas

Å Angstrom

d Señal doble

DCM Diclorometano

E, E⁺ Electrófilo

EM Espectrometría de masas

FAB⁺ Bombardeo con átomos acelerados

Hz Hercios

IE Impacto electrónico

IR Infrarrojo

J Constante de acoplamiento

LDA Diisopropilamido de litio

m Señal múltiple

m/z Relación masa/carga

MHz Mega Hertz

NBS N-bromo succinimida

Nu Nucleófilo

ORTEP Oak Rich Thermal Elipsoid Plot

pf. Punto de fusión

Ph Fenilo

ppm Partes por millón

RMN Resonancia magnética nuclear

s Señal simple

t Señal triple

TA Temperatura ambiente

TBAB Bromuro de tetrabutilamonio

TF₂O Anhídrido trifluorometansulfónico

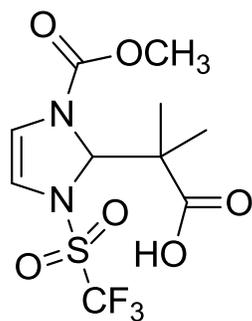
THF Tetrahidrofurano

TMS Grupo trimetilsilicio

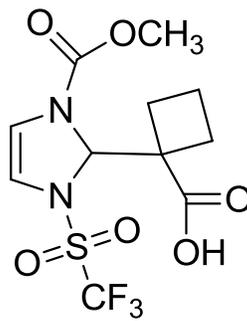
TMSCI Clorotrimetilsilano

δ Desplazamiento químico/ Vibración de deformación

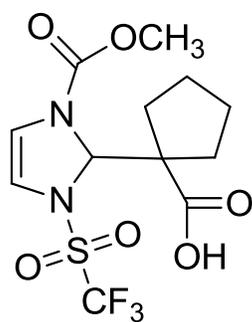
Compuestos nuevos sintetizados



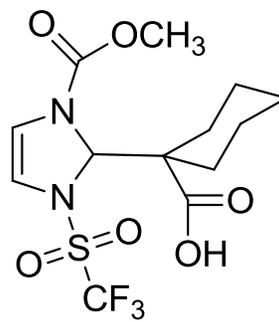
6a



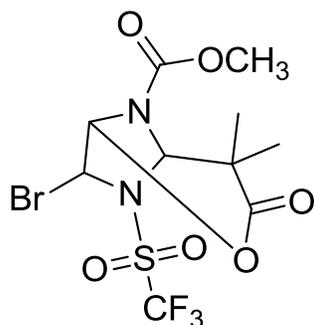
6b



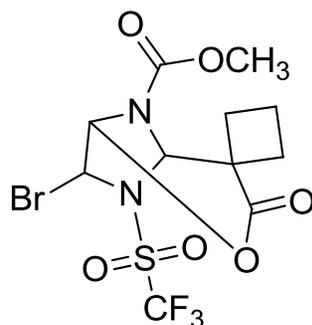
6c



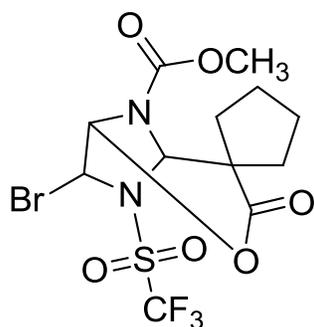
6d



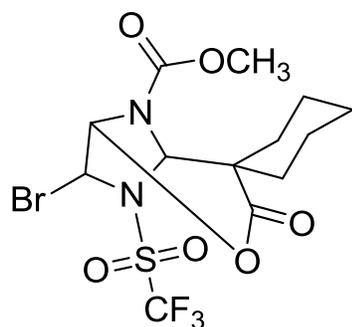
7a



7b



7c



7d

Introducción

La búsqueda y el desarrollo de compuestos con actividad biológica y que puedan ser utilizados en el tratamiento de algún padecimiento, son temas prioritarios en la investigación moderna.

El imidazol y los compuestos derivados de éste, comúnmente forman parte de numerosos productos naturales y moléculas de importancia biológica, como son el caso de la purina, la histamina, la histidina, los ácidos nucleicos, etc.

Así mismo, estos compuestos han demostrado poseer propiedades farmacológicas relevantes, entre las que destacan actividad anticancerígena, anticoagulante, antiinflamatoria, antibacteriana, anti-fúngica, antiviral, antidiabética y antiparasitaria, así como en la inhibición de β -lactamasa y de 20-HETE sintasa.

Por otro lado, desde hace varios años en nuestro grupo de investigación hemos aprovechado la activación de compuestos aza-aromáticos, particularmente en la síntesis directa de γ - y δ -lactonas vía la doble adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena. Los resultados han mostrado que la regio- y quimioselectividad en estas reacciones es determinada por factores específicos: el agente activante, la estructura del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena utilizado y los sustituyentes en el sistema aza-aromático.

En la primera parte de este proyecto se describe la preparación de nuevos ácidos imidazolilcarboxílicos, como resultado de la adición nucleofílica de acetales de cetena sobre imidazol activado.

En segundo lugar, se presenta la síntesis de una familia de nuevas δ -bromolactonas bicíclicas a partir de los ácidos obtenidos, cuyas propiedades químicas y estructurales pueden ser de importancia en la construcción de sistemas moleculares de interés químico y biológico.

Capítulo 1

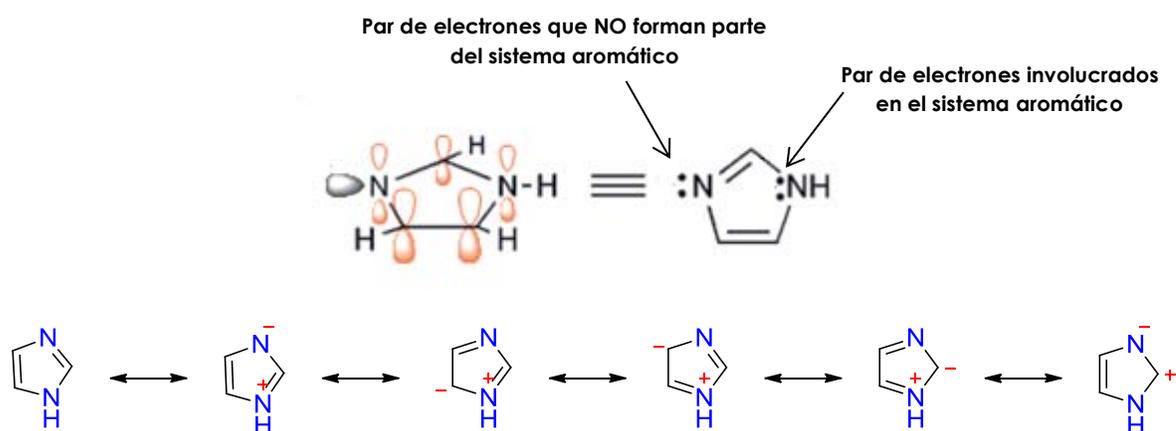
Antecedentes

1.1 Imidazol

1.1.1 Generalidades

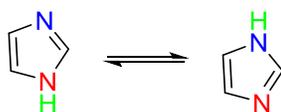
El imidazol es un compuesto heterocíclico de 5 miembros con dos átomos de nitrógeno, que se encuentran en las posiciones 1 y 3.

Su estructura posee un sistema conjugado de electrones π , deslocalizado sobre el anillo.¹ El sistema aromático del imidazol genera estructuras resonantes por la deslocalización del par de electrones π no enlazantes del átomo de nitrógeno del 1H Imidazol con hibridación sp^2 , como se muestra en el **Esquema 1**.²



Esquema 1. Estructura del imidazol y sus contribuyentes de resonancia

Como consecuencia del efecto resonante, la molécula del imidazol se encuentra en equilibrio con su tautómero anular (isómero estructural), es decir, existe un intercambio de un átomo de hidrógeno-H entre las posiciones 1 y 3 del anillo heterocíclico, como se observa en el **Esquema 2**.



Esquema 2. Tautomerismo anular

¹ McMurry, J. (2012). *Química Orgánica*, 8ª edición, Cengage Learning. p. 556.

² Joule, J.; Mills, K. (2010). *Heterocyclic chemistry*. 5th edition, Willey. p. 11.

Otra de las propiedades de la familia de los imidazoles es su capacidad anfótera. Dependiendo de las condiciones en las que se lleva a cabo una reacción, el imidazol puede comportarse como ácido o base. El protón ácido sobre el átomo de nitrógeno en la posición 1 tiene un valor de $pK_a = 14.5$, que aunque menos ácido que la mayoría de ácidos orgánicos, fenoles o iminas, es ligeramente más ácido que los alcoholes. El pK_a del ácido conjugado de imidazol es 7 aproximadamente, que lo hace hasta sesenta veces más básico que la piridina. El sitio básico es la posición 3 del anillo, y su protonación forma el catión simétrico imidazolio.

La reactividad del imidazol y sus derivados es análoga a la de otros sistemas heterocíclicos aromáticos, como pirrol, tiofeno y furano (**Figura 1**). Los aspectos más importantes de reactividad serán abordados a continuación.

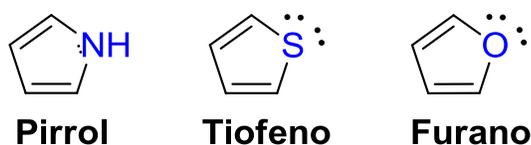


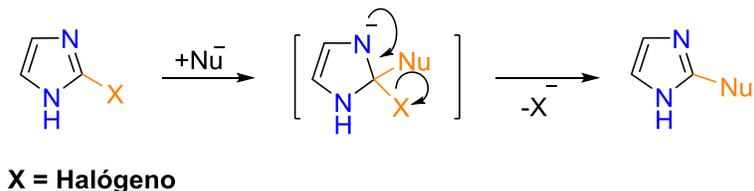
Figura 1. Heterociclos cuya reactividad es similar a la de imidazol

1.1.2 Reactividad

Entre las reacciones que el imidazol puede sufrir, las más comunes son los procesos de adición/sustitución electrofílica sobre el anillo aromático y la adición electrofílica en los átomos de nitrógeno.³

1.1.2.1 Sustitución nucleofílica

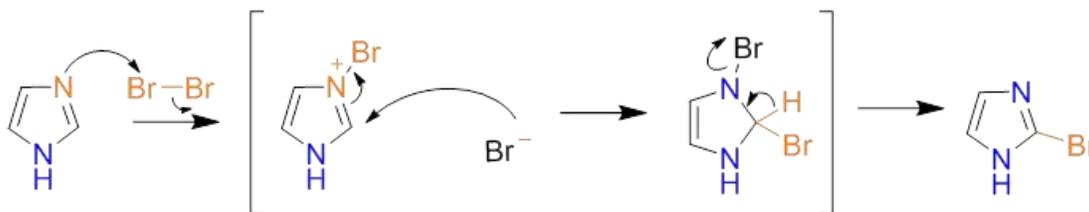
La sustitución nucleofílica de derivados del imidazol, procede en dos pasos vía la adición de un nucleófilo y la eliminación de una especie aniónica, como se muestra en el **Esquema 3**.



Esquema 3. Sustitución nucleofílica en el anillo de imidazol

1.1.2.2 Adición Nucleofílica

La bromación puede ocurrir selectivamente en el átomo de carbono C-2, vía la previa adición electrofílica del bromo al átomo de nitrógeno tipo imina, adición del bromo a C-2 y eliminación del HBr (**Esquema 4**).



Esquema 4. Bromación vía C-2

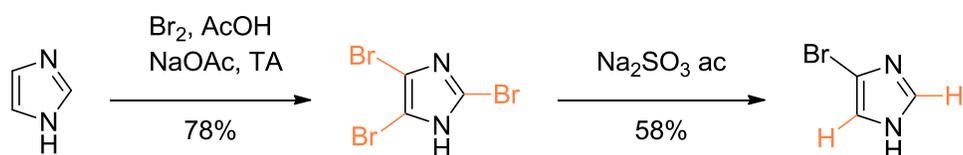
³ Joule, J.; Mills, K. (2010). *Heterocyclic chemistry*. 5th edition, Willey. p. 455.

1.1.2.3 Sustitución electrofílica.

El mecanismo de sustitución electrofílica procede también en dos pasos: el primero la adición de un electrófilo (E^+), seguida de la eliminación de un protón (el paso determinante de la reacción). Algunas de las reacciones más representativas se mencionan a continuación.

Halogenación

El proceso de halogenación del imidazol se lleva a cabo favorablemente sobre todos los átomos de carbono en el anillo⁴ o selectivamente sobre la posición C-3 (Esquema 5).⁵



Esquema 5. Reacción general de halogenación en posición C-3

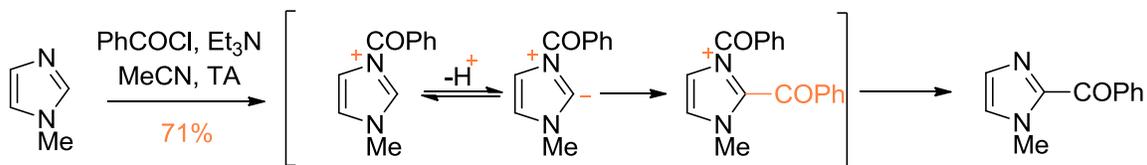
Acilación

Las acilaciones de Friedel-Crafts son poco comunes en los compuestos aza-aromáticos, debido a la interacción entre el átomo de nitrógeno básico y el ácido de Lewis. Por esta razón, la reacción comúnmente es catalizada por el cloruro de ácido correspondiente, en presencia de trietilamina, vía la sustitución de un iluro *N*-acil-imidazolio tal como se muestra en el Esquema 6.⁶

⁴ Iddon, B. y Khan, N., *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. 1, **1987**, 1453.

⁵ a) Balaban, I.E. y Pyman, F. L., *J. Chem. Soc.*, **1922**, 947. b) Stensiö, K. E., Wahlberg, K. y Wahren, R., *Acta Scand.*, **1973**, 27, 2179. c) Bahnous, M., Mouats, C., Fort, Y. y Gros, P. C., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1949.

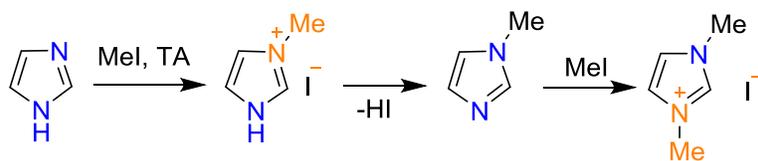
⁶ Bastiaansen, L. A. M. y Godefroi, E. F., *Synthesis*, **1978**, 675.



Esquema 6. Acilación de imidazoles

1.1.2.4 Adición electrofílica sobre los átomos de nitrógeno.

La adición electrofílica de un protón o alguna especie electrofílica sobre un átomo de nitrógeno del imidazol, lleva a la formación de sales de imidazolio (**Esquema 7**).⁷



Esquema 7. Mecanismo general de adición electrofílica

⁷ a) Baxter, R. A. y Spring, F. S., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 232. ;b) Ro, A. M., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2195.

1.2 Importancia biológica

El imidazol y sus derivados forman parte de varios compuestos importantes en la naturaleza, como las purinas, la histamina, la histidina y los ácidos nucleicos (**Figura 2**).

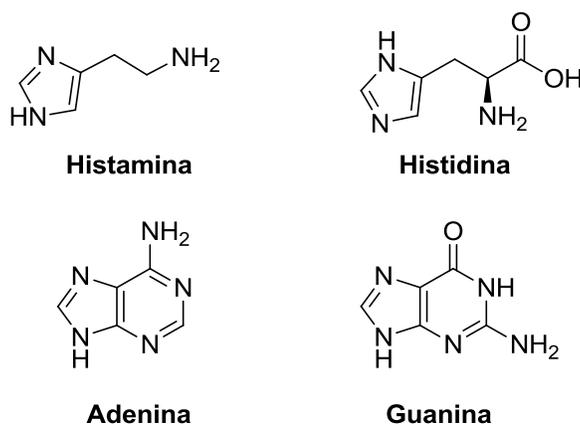


Figura 2. Compuestos imidazólicos de importancia biológica

Las propiedades polares e ionizables del imidazol favorecen su capacidad farmacocinética y ayudan a optimizar los parámetros de solubilidad y biodisponibilidad. Por esta razón, numerosos fármacos contienen al imidazol como núcleo en la sustancia activa (**Figura 3**). El espectro de actividad biológica comprende:

- Actividad anti fúngica y anti bacteriana
- Actividad antiinflamatoria y analgésica
- Actividad antidepresiva
- Anticancerígena
- Actividad antiviral
- Actividad antiparasitaria (contra leishmaniasis, amibiasis y tripanosomiasis, por mencionar las más representativas).
- Anticoagulante
- Antidiabética
- Anti malaria

Algunos ejemplos son:

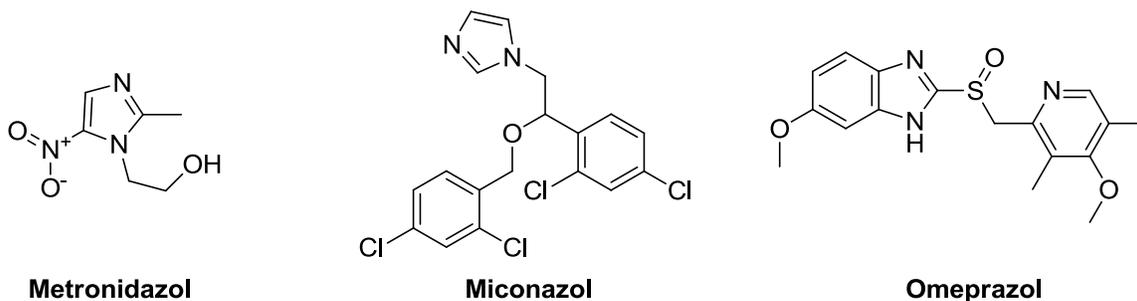


Figura 3. Ejemplos de medicamentos de uso común conformados por Imidazol.

Recientemente, el mal de chagas (también conocida como “enfermedad del sueño”) que es causado por el parásito *Trypanosoma cruzi*, ha atraído la atención de las organizaciones de salud. Los medicamentos empleados para tratar dicha enfermedad, como Benzinidazol (**Figura 4**), contienen derivados imidazol en su estructura.

Al administrar los medicamentos, es posible alcanzar hasta un 80% de tasa de cura parasitológica en la fase aguda de la enfermedad. Desafortunadamente, hasta en el 80% de los pacientes en fase crónica terminal, los medicamentos no son efectivos.⁸

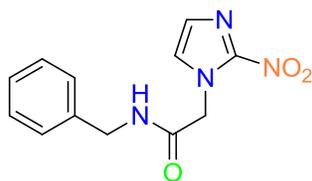
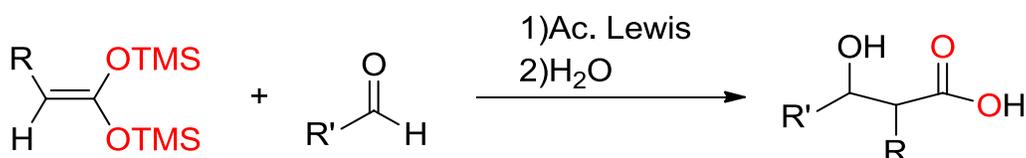


Figura 4. Estructura de Benzinidazol.

⁸ Faral-Tello, Paula; Liang, Mary; Mahler, Graciela; Wipf, Peter, Robello, Carlos; *Int J Antimicrob Ag*, **2014**, *43*, 262–268.

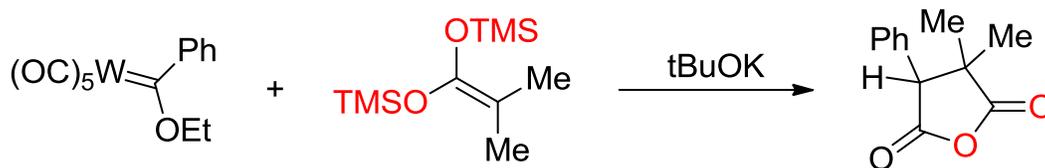
1.3 Acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

Los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena son empleados comúnmente en la adición nucleofílica a compuestos carbonílicos en condensaciones aldólicas, conocida como reacción de Mukaiyama.⁹ Esta reacción es promovida por un ácido de Lewis¹⁰, para obtener β-hidroxiácidos como productos (**Esquema 8**). Se trata de una herramienta sintética de gran utilidad en la generación de nuevos enlaces carbono-carbono y en la formación de nuevos centros estereogénicos.¹¹



Esquema 8. Reacción general de síntesis de β-hidroxiácidos en presencia de ácidos de Lewis

A partir de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena también es posible formar anhídridos a través de su reacción frente a un carbeno de Fisher, en presencia de t-BuOK (**Esquema 9**).¹²



Esquema 9. Reacción general de síntesis de anhídridos

⁹ a) Mukaiyama, T; Narasaka, K; Banno, K; *Chemistry Lett*, **1973**, 1011-1014. b) Mukaiyama, T; Banno, K; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 7503-7509

¹⁰ Matsukawa, S; Okano, N; Imamoto, T. *Tetrahedron*. **2000**. 103- 107.

¹¹ Bellassoued, M.; Roboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631-5634.

¹² Rudler, H; Parlier, A; Álvarez, C; Vaissermann, J.J. *Organomet. Chem*, **2005**, *690*, 4087-4089.

Bajo condiciones de reacción adecuadas, los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena se comportan como C,O-dinucleófilos, una vez que ocurre la activación de los enlaces oxígeno-silicio. Esta propiedad ha sido aprovechada ampliamente por nuestro grupo de trabajo en la síntesis de lactonas bicíclicas, como se muestra con mayor detalle en la sección 1.4.2.1.

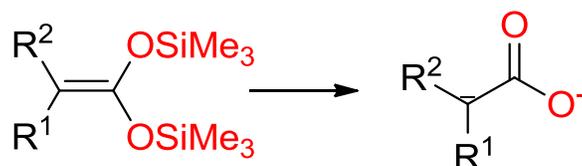
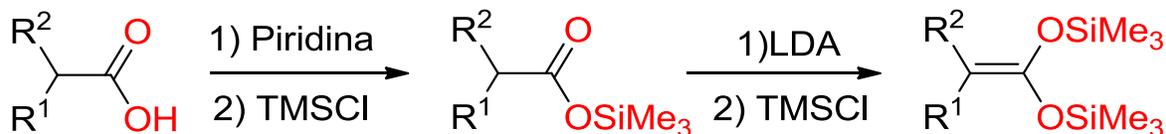


Figura 5. Estructura del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena

La preparación de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena se lleva a cabo en dos etapas (**Esquema 10**). En primer lugar, la desprotonación del ácido carboxílico correspondiente, cuya reacción con clorotrimetilsilano (TMSCl) lleva al éster de sililo correspondiente.

En segunda instancia, el tratamiento con LDA y clorotrimetilsilano lleva finalmente a la obtención del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena.¹³



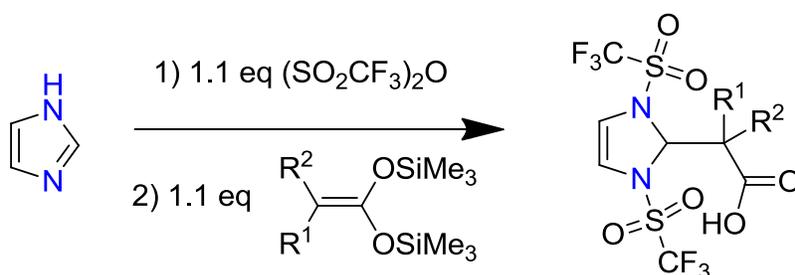
Esquema 10. Síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

¹³ Ainsworth, C; Kuo, Y. N. J. *Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73.

1.3.1 Síntesis de ácidos imidazolilcarboxílicos

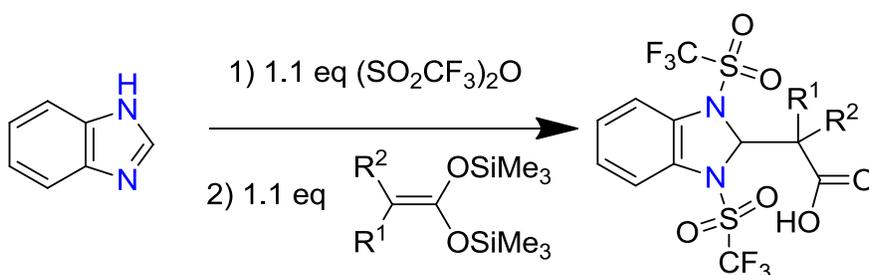
Un importante antecedente de este trabajo, fue nuestro informe de la preparación de una nueva familia de ácidos imidazolilcarboxílicos.

La doble activación del anillo de imidazol empleando anhídrido trifluorometansulfónico, para formar en primer lugar, la sal de 1H-imidazolio. Esta transformación favoreció la adición nucleofílica del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena en el átomo de carbono en posición 2, para generar el ácido imidazolilcarboxílico correspondiente tal como se muestra en el **Esquema 11**.¹⁴



Esquema 11 .Reacción general de síntesis de ácidos imidazolil carboxílicos

De igual forma, se llevó a cabo el mismo procedimiento, pero esta vez se empleó bencimidazol, que activado con anhídrido trifluorometansulfónico favoreció el ataque nucleofílico del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena como se muestra en el **Esquema 12**.



Esquema 12 Reacción de síntesis con base bencimidazol

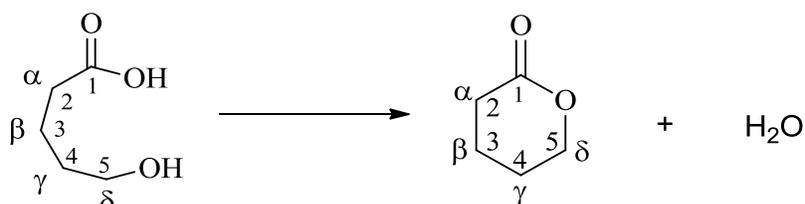
¹⁴ Carmona-Reyes, G. Tesis de Licenciatura "Síntesis de nuevos ácidos imidazolil carboxílicos con potencial actividad biológica", UNAM, México, 2013

1.4 Lactonas

1.4.1 Generalidades

Las lactonas son ésteres cíclicos y generalmente se consideran como el producto de la condensación intramolecular entre un alcohol y un ácido carboxílico (**Esquema 13**).¹⁵

Dependiendo del número de átomos de carbono que conforman el anillo, pueden ser nombrados usando como prefijo letras griegas. Las γ y δ lactonas (de 4 y 5 miembros principalmente) se encuentran más comúnmente en estructuras de origen natural, no obstante también es posible encontrar α y β aunque en menor proporción.



Esquema 13. Estructura de una 5-pentanolida o δ -lactona a partir de un alcohol de 5 miembros.

Las lactonas se encuentran en moléculas de origen natural y sintético, con importancia biológica y diversas aplicaciones como:¹⁶

- Insecticidas
- Antiinflamatorios
- Analgésicos
- Aromatizantes

¹⁵ Velasco, M; Arroyo, Y; Quezada, Y; Horcasitas, R. (2006). *Grupos Funcionales: Nomenclatura y reacciones principales*. Facultad de Química, UNAM. p. 97.

¹⁶ a) Paruch E, Ciunic Z, Nawrot J., *J Agr Food Chem.*, **2000**, 48: 4973. b) Glasl S, Kastner U. *J Chromatogr B*, **1999**, 729: 361. c) Boffey R J, Whittingham W G, Kilburn J D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, I: 487. d) Guth H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 76: 1559. e) Gaudin J M. *Tetrahedron*, **2000**, 56: 4769-4776.

Hoy en día, el estudio y desarrollo de estos compuestos es muy activo. Por ejemplo en un estudio realizado en la universidad de Chile,¹⁷ dos lactonas sesquiterpénicas (**Figura 6**) naturales fueron capaces de inducir muerte celular programada en el parásito que causa la enfermedad de chagas (*Trypanosoma cruzi*).

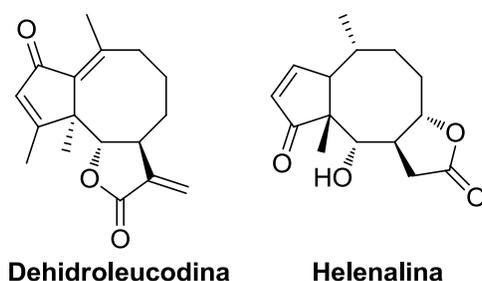


Figura 6. Estructura de dos lactonas naturales utilizadas para muerte celular programada en *T. cruzi*

1.4.2 Métodos generales de síntesis de lactonas

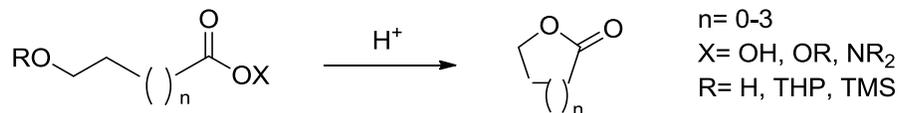
En síntesis orgánica existen diversas metodologías para la síntesis de lactonas

1.4.2.1 Anillación intramolecular de hidroxiácidos y derivados de hidroxiácidos

La reacción que se muestra en el **Esquema 14**, involucra la reacción de un hidroxiácido o derivado de éste (ya sea éster o amida), con un grupo hidroxilo libre, o ya sea protegido como el tetrahidropiraniolo (THP) o un silil éter (SiR_3), empleando un ácido mineral como catalizador.¹⁸

¹⁷ Jimenez, V; Kemmerlin, U; Paredes, R; Maya, J-D.; Sosa, M.A.; Galanti, N. *Phytomedicine*, **2014**, *21*: 1411–1418.

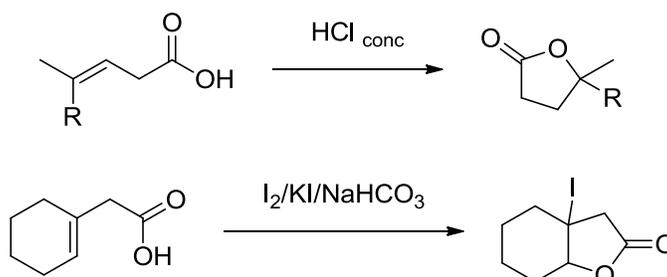
¹⁸ a) Shimada, S.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226-5234. b) Regen, S.L.; Kimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064-2065. c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J. P., Greene, A. E.; de Lima, M. E.F.; Hameli, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313-15325.



Esquema 14. Esquema general de anillación intramolecular de hidroxiaácidos o sus derivados

1.4.2.2 Anillación intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados

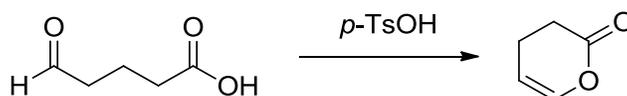
Ésta reacción ocurre en presencia de un ácido o por adición de bromo o yodo (halolactonización) tal como lo muestra el **Esquema 15**.¹⁹



Esquema 15. Anillación por medio de halolactonización

1.4.2.3 Anillación de ácidos carboxílicos conteniendo aldehídos o cetonas

Con este método, se pueden obtener γ - o δ -lactonas insaturadas en presencia de un ácido como catalizador. Dicha reacción se muestra en el **Esquema 16**.²⁰



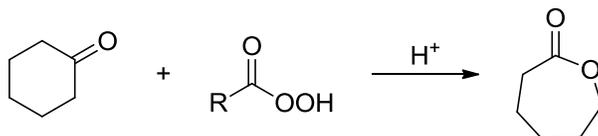
Esquema 16. Obtención de γ - y δ -lactonas insaturadas

¹⁹ Hofman, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841- 1860.

²⁰ Pettit, G. R.; Fessler, D.C.; Paull, K. D.; Hofer, P.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1398-1404.

1.4.2.4 A partir de cetonas cíclicas (oxidación de Baeyer-Villiger)

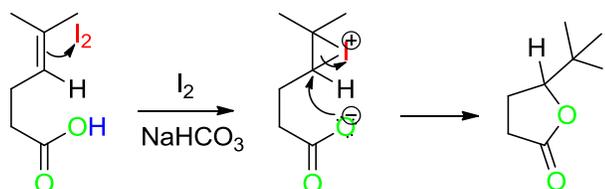
En ésta reacción (**Esquema 17**), involucra la transformación de una cetona cíclica en una lactona empleando un peroxiácido.²¹



Esquema 17. Lactonas a partir de cetonas cíclicas

1.4.2.5 Halolactonización

Partiendo de ácidos carboxílicos insaturados en medio básico, vía la formación de un ion yodonio intermediario y su posterior apertura por un agente nucleofílico (**Esquema 18**).²²



Esquema 18. Síntesis de yodolactonas

1.4.2.6 A partir de compuestos aza-aromáticos

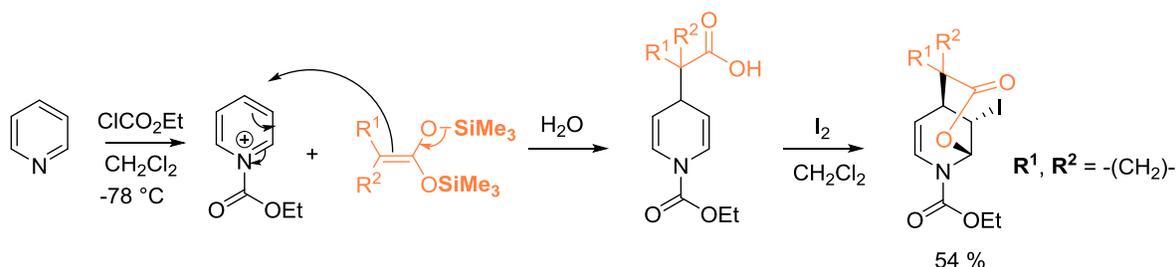
El grupo de Rudler²³ reportó la reacción entre piridina y acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena, usando metil cloroformiato para generar una dihidropiridina

²¹ Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

²² a) Rangnathan, S.; Muraleedharav, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5273-5308. b) Van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; *Am. Chem. Soc.* **1954**, 2315-2317.

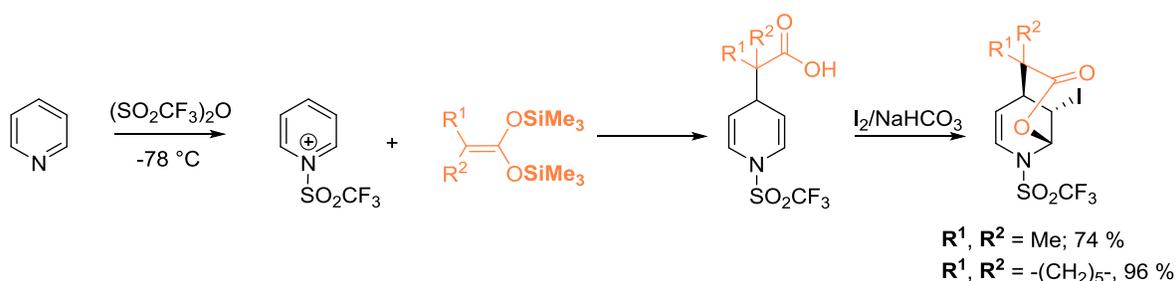
²³ a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3449-3451. b) Schmidt, A.; Gütlein, J-P.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2067-2069. c) Rudler, H.; Denise B.; Parlier, A.; Daran, J. *C. J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2002**, 940

funcionalizada y tratándola con un exceso de I₂ para promover la anillación, obteniendo la síntesis de δ-lactonas (**Esquema 19**).



Esquema 19. δ-lactonas a partir de piridina activada con acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena

En nuestro grupo de trabajo se ha realizado la doble adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena en piridinas activadas con anhídrido trifluorometansulfónico para dar como resultado δ-lactonas (**Esquema 20**).²⁴



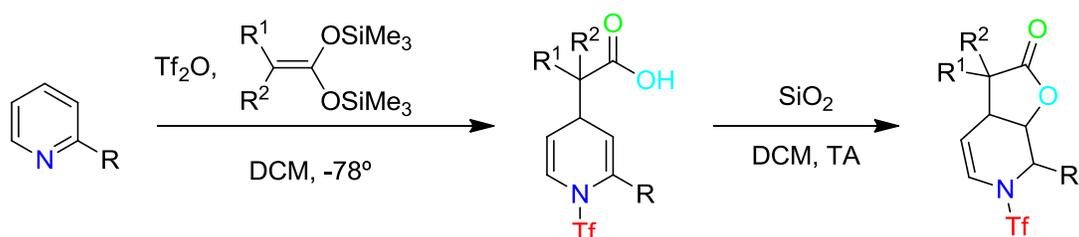
Esquema 20. δ-lactonas a partir de piridina activada con acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena y anhídrido triflico

Bajo este mismo concepto, ensayamos la reactividad de piridinas con sustituyentes electroattractores.

Partiendo de piridinas 2-sustituídas, y una vez activadas con anhídrido triflico, la adición nucleofílica de acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena da como resultado sus ácidos carboxílicos correspondientes. Dichos ácidos, al ser expuestos a sílica gel,

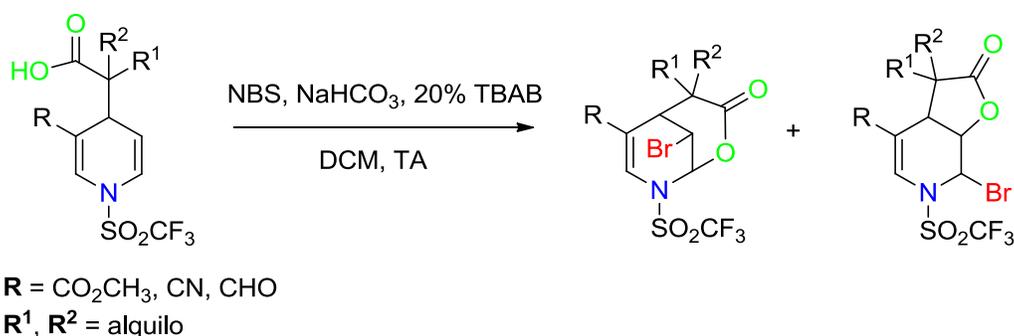
²⁴ a) Gualo-Soberanes, N; Ortega-Alfaro, M. C; López Cortés, J.G.; Toscano, R. A; Rudler, H; Álvarez-Toledano, C; *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3186. b) Garduño-Alva A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; Lopez-Cortes J., Rudler, H., Parlier, A., Ortega-Alfaro, M. C., Álvarez-Toledano, C., Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714–3723

llevan a sus respectivas γ -lactonas vía un proceso de adición tipo Michael²⁵ (**Esquema 21**).



Esquema 21. Reactividad de piridinas 2-sustituídas con acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena

Así mismo, utilizamos ácidos carboxílicos como sustratos de partida, obtenidos de la adición nucleofílica de un acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena a piridinas 3-sustituídas con grupos electroattractores. Dichos ácidos son tratados con NBS para obtener las γ - y δ -bromolactonas correspondientes como intermediario, tal como se muestra en el **Esquema 22**.



Esquema 22. Síntesis de γ - y δ -bromolactonas a partir de ácidos carboxílicos

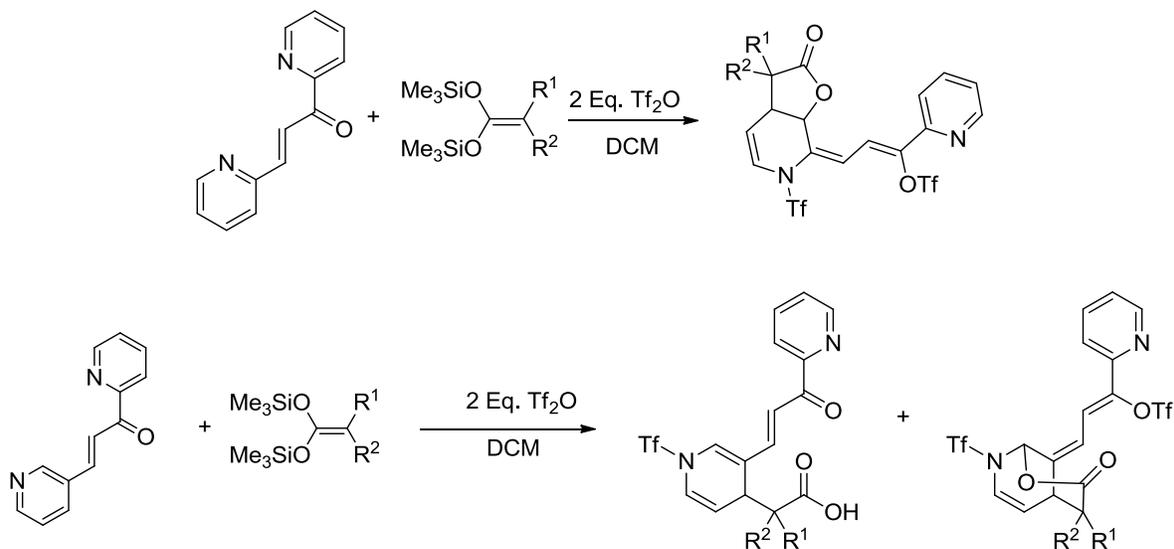
Esta reactividad se ha extendido utilizando derivados de compuestos aza-aromáticos como piridina, pirimidina y quinoxalina.²⁶

²⁵ Rivera, A.; Chans, M.; Rudler, H.; López, J.; Toscano, R.; Álvarez, C.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1861-1871

²⁶ Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469

1.4.2.7 A partir de diazachalconas activadas

Partiendo de diazachalconas activadas con anhídrido triflico, es posible obtener directamente γ - y δ -lactonas a través de procesos de adición nucleofílica 1,6 sobre un sistema conjugado. Dichas reacciones se muestran en el **Esquema 23**.²⁷



Esquema 23. Síntesis de δ -lactonas a partir de diazachalconas activadas

²⁷ Ávila-Castro, A. Tesis de Maestría "Reactividad de diazachalconas frente acetales de bis-(trimetilsilil)cetena", UNAM, México, 2013.

Objetivos

Objetivo general

Generar una nueva familia de bromolactonas imidazólicas bicíclicas a partir de ácidos carboxílicos, cuyas características químicas y estructurales lleven a compuestos con potencial actividad biológica.

Objetivos particulares

- ✓ Generalizar un método eficiente para la síntesis de ácidos carboxílicos derivados de imidazol activado, vía la adición nucleofílica de diversos acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.
- ✓ Optimizar las condiciones de lactonización de los ácidos carboxílicos preparados en este trabajo, para obtener sus δ -bromolactonas correspondientes.
- ✓ Llevar a cabo la identificación plena de todos los compuestos obtenidos, utilizando técnicas de análisis espectroscópico, como: RMN (^1H , ^{13}C), IR, Espectrometría de masas y difracción de rayos X.

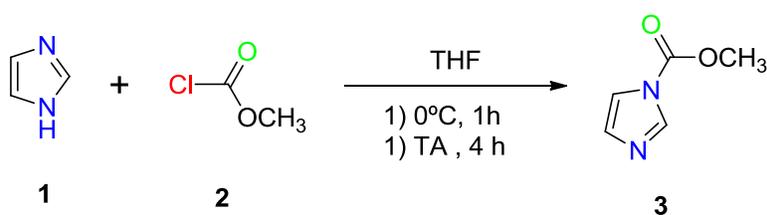
Capítulo 2

Análisis y discusión
de resultados

2.1 Obtención de ácidos imidazolilcarboxílicos

La estructura de ácidos imidazolicarboxílicos **6** es interesante dada la presencia del imidazol como núcleo base en la estructura, y de otros grupos funcionales, que le podrían conceder propiedades interesantes.

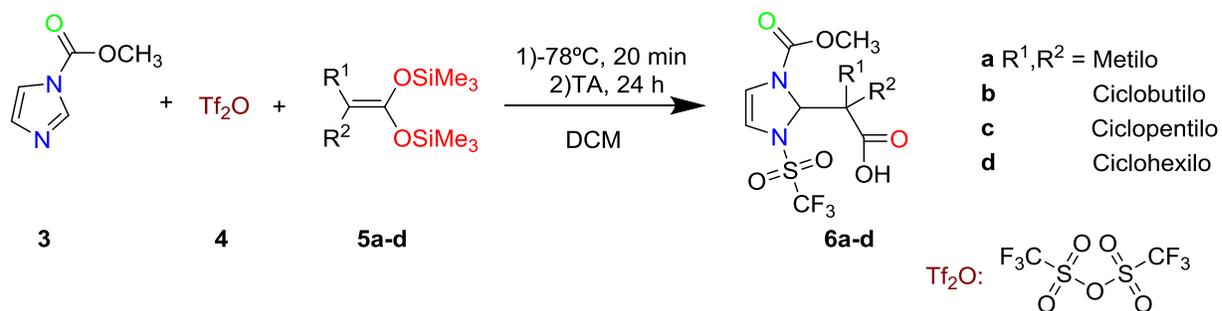
Se conoce un método general para su síntesis, que involucra en primer lugar la activación del anillo de imidazol **1** con un equivalente de metilcloroformiato **2**, como se muestra en el **Esquema 24**. El ataque nucleofílico del nitrógeno hacia el carbonilo del metilcloroformiato, y la rearomatización del anillo de imidazol llevó a la formación del sustrato **3**.²⁸



Esquema 24. Síntesis del sustrato **3**

Una vez obtenido el compuesto **3**, se utilizó como precursor en la síntesis de los ácidos carboxílicos correspondientes, como se muestra en el **Esquema 25**. La adición de 1.3 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico a una solución del sustrato **3** en diclorometano, formando la sal de imidazolio correspondiente. La adición de 1.3 equivalentes del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4** y el posterior trabajo de la mezcla de reacción, lleva a la obtención de los ácidos **6a**, **6c** y **6d** como sólidos blancos, y **6b**, como un aceite marrón. Los rendimientos de los productos obtenidos se describen en la **Tabla 1**.

²⁸ Heller, S; Sarpong, R.; *Org. Lett.*; **2010**, Vol. 12, No. 20, 4572-4575.



Esquema 25. Síntesis de ácidos carboxílicos

Tabla 1. Ácidos carboxílicos sintetizados.

Acido	PM	Pf	% Rendimiento
	346.28g/mol	84-88 °C	37.63%
	358.29g/mol	Menor a 25 °C	50.80%
	372.32g/mol	84-88 °C	44.03%
	386.34g/mol	130-132 °C	86.84%

Para corroborar la estructura de los ácidos carboxílicos preparados, se llevó a cabo su caracterización utilizando métodos espectroscópicos convencionales: IR, EM, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

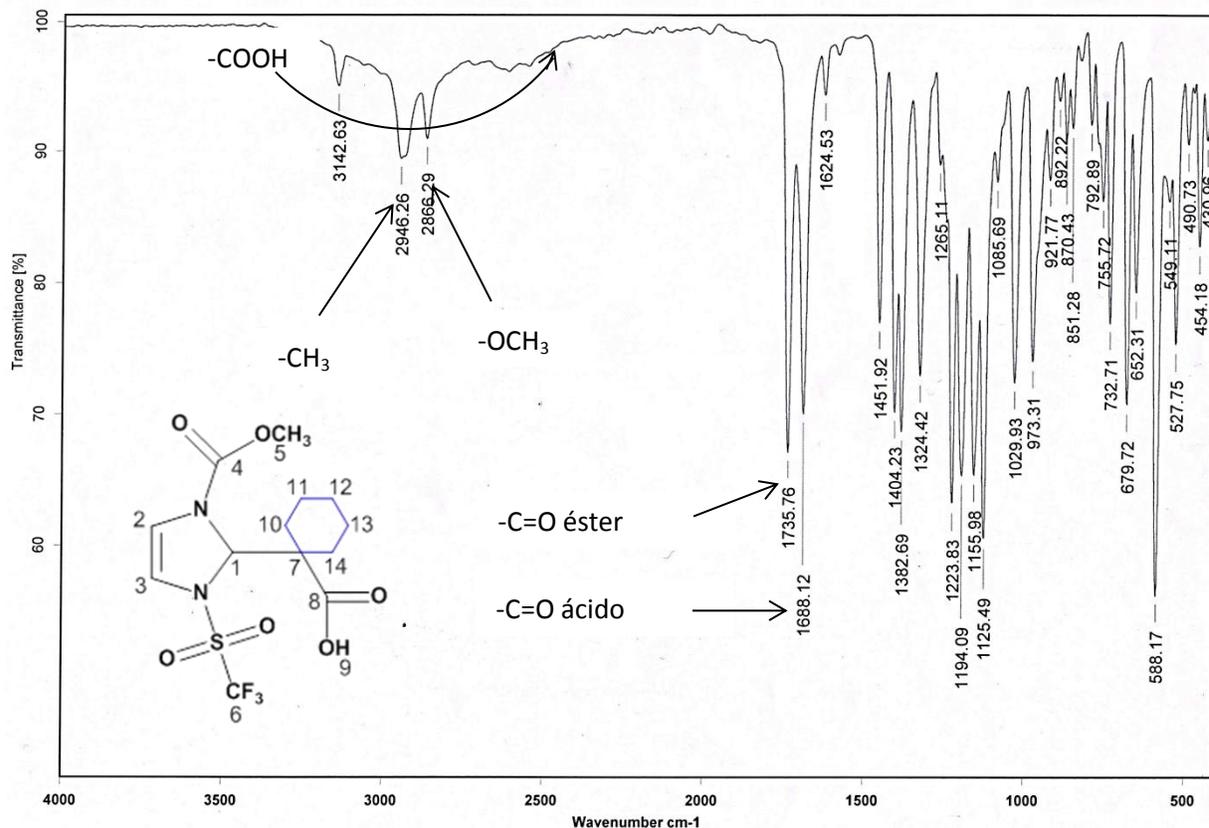


Figura 6. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto **6d**.

Por ejemplo para el compuesto **6d** en el espectro de infrarrojo (**Figura 6**) se observó la presencia de las bandas en 1735.76 cm^{-1} y 1688.12 cm^{-1} que corresponden al estiramiento de los grupos carbonilo de éster y ácido, además de las otras bandas características de la molécula: en 2948.26 cm^{-1} para grupos metileno y el estiramiento presente en 2866.29 cm^{-1} del grupo metoxilo. Así mismo mencionando que de 2500 a 3500 cm^{-1} se encuentra el estiramiento correspondiente al ácido carboxílico.

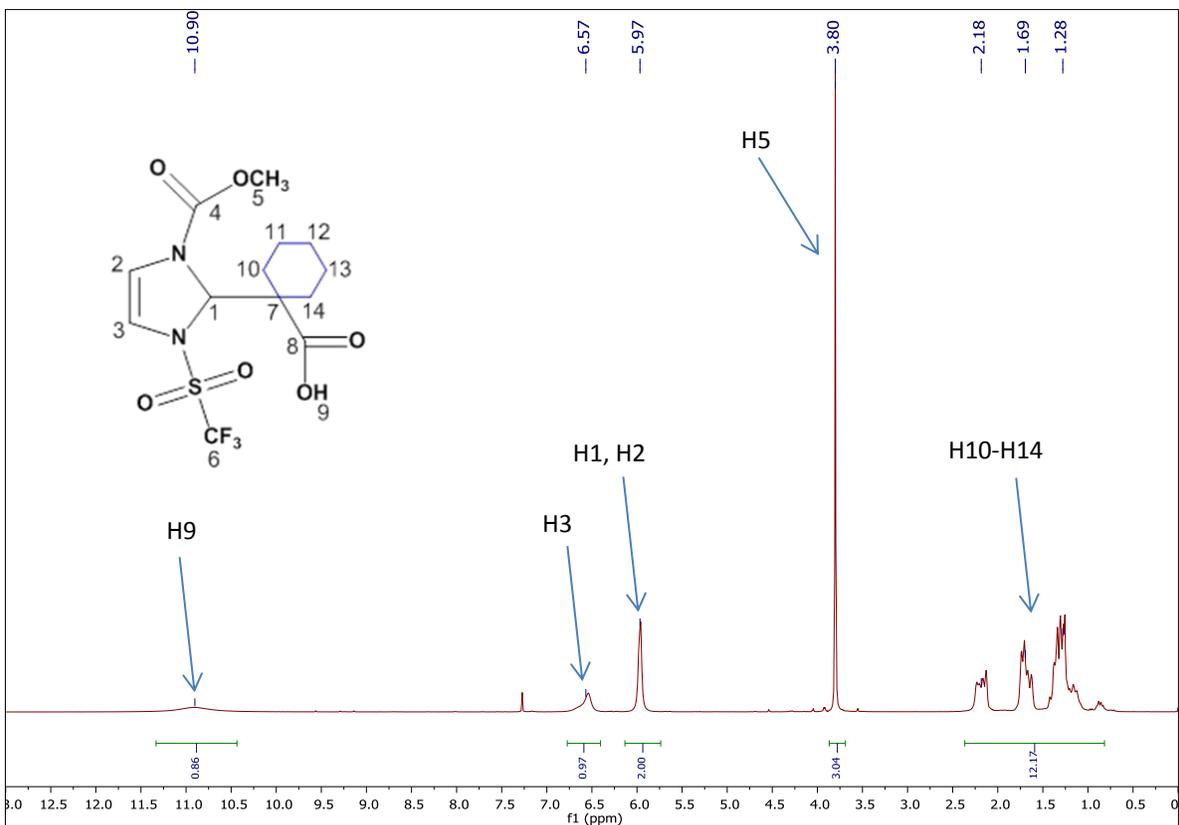


Figura 7. Espectro RMN ¹H (CDCl₃) para el compuesto **6d**.

En el espectro de RMN ¹H también del compuesto **6d** (**Figura 7**), se observó de manera general señales múltiples de los protones del anillo de ciclohexilo entre 1.28 y 2.18 ppm. La señal de **H5** que corresponde al grupo metoxilo como una señal simple en 3.80 ppm. Los protones **H1**, **H2** y **H3** del anillo imidazólico se observan como 3 señales simples. Finalmente el protón de ácido carboxílico **H9** se encuentra en 10.90 ppm como una señal simple.

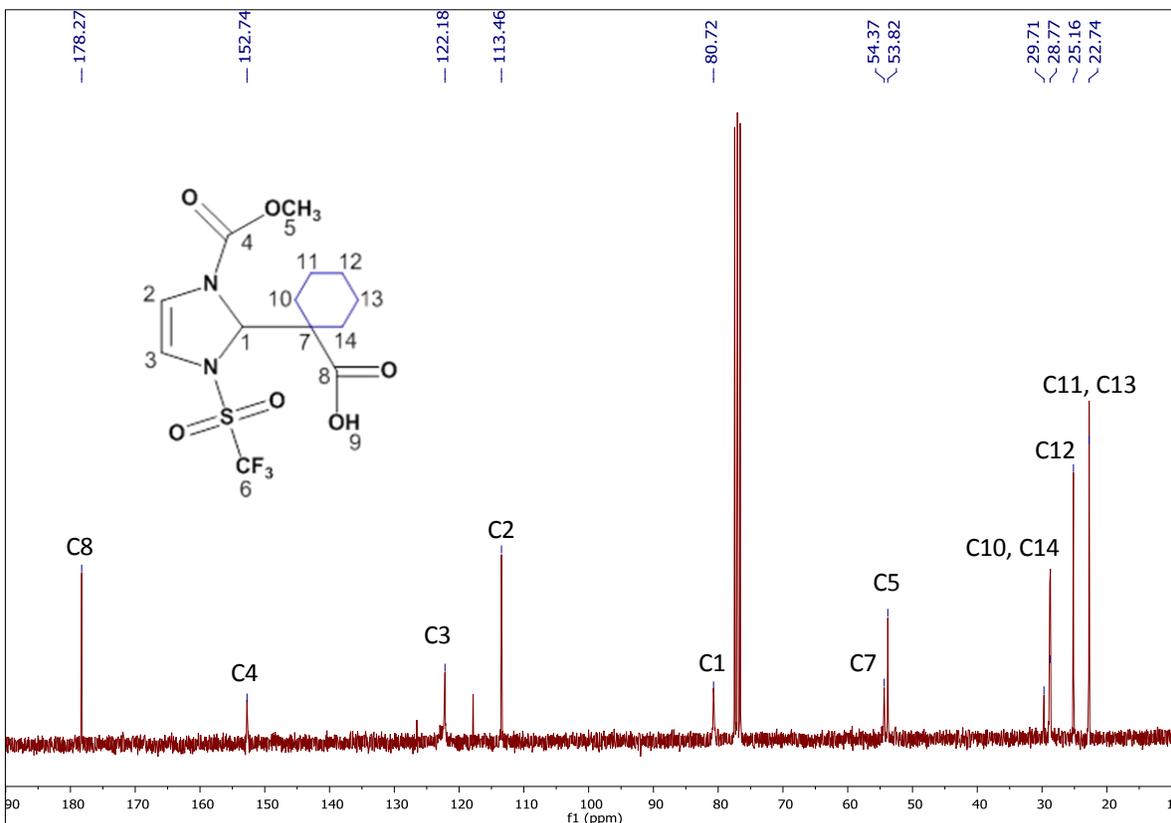


Figura 8. Espectro RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **6d**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **6d** (**Figura 8**) se observó la presencia de los átomos de carbono correspondientes al grupo ciclohexilo con señales entre 22.74 hasta 29.71 ppm, así como la señal del átomo del grupo ácido carboxílico en 178.27 ppm y el grupo carbonilo **C4** del grupo éster en 152.74 ppm. Los átomos de carbono presentes en el anillo imidazólico se observaron en 80.72 ppm para **C1**, 113.46 ppm para **C2** y **C3** en 122.18 ppm. Finalmente para esta familia de ácidos carboxílicos **6a-d**, el carbono **C6** que corresponde al grupo trifluorometilo se encuentra de manera general entre 115- 125 ppm como una señal cuádruple (debido al acoplamiento entre el átomo de carbono y los de flúor).

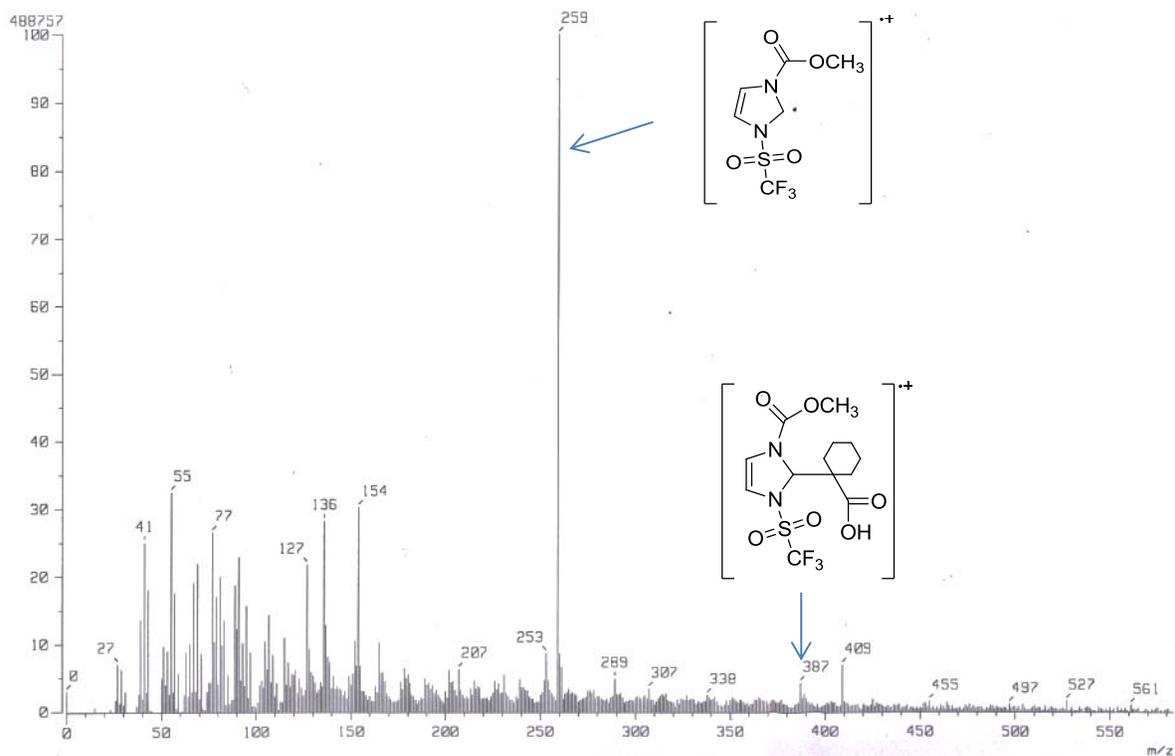
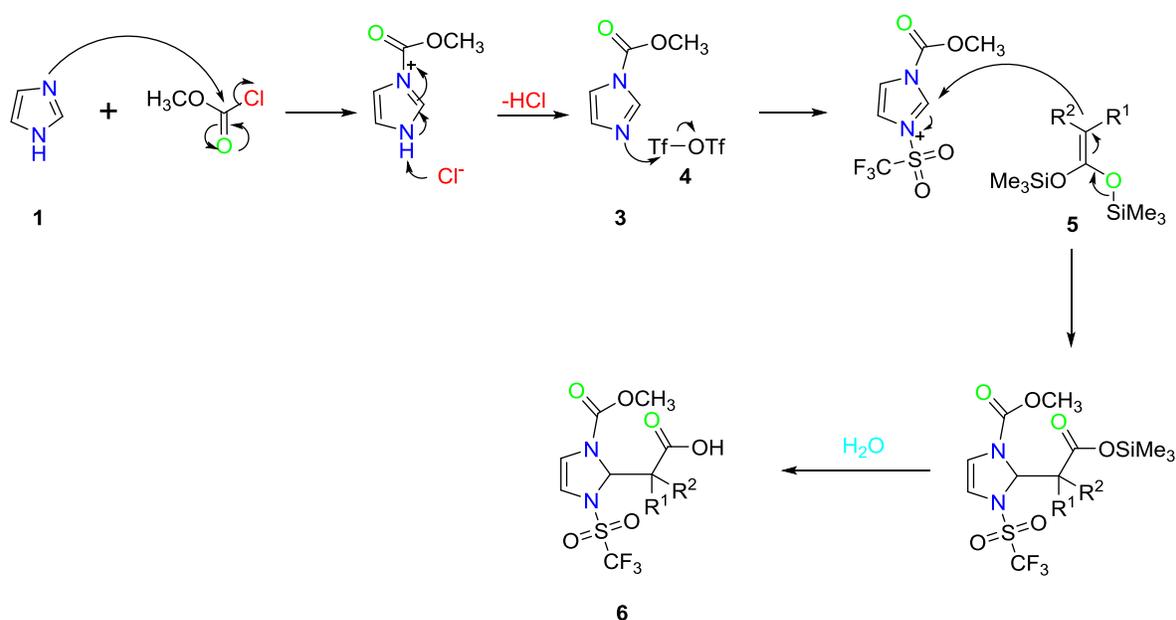


Figura 9. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **6d**.

La espectrometría de masas de los ácidos carboxílicos **6a-d** muestran de manera general el ión molecular, por ejemplo en m/z 387 [$M^+ + 1$] del compuesto **6d** (**Figura 9**). También es común la pérdida del fragmento de ácido ciclohexílico proveniente del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena, que genera el pico base observado en m/z 259 en todos los espectros.

Se propuso además un posible mecanismo de la síntesis de los ácidos carboxílicos derivados del imidazol y se muestra en el **Esquema 26**. El ataque nucleofílico del imidazol al metilcloroformiato forma el sustrato **3**. Una segunda activación con anhídrido trifílico genera una sal de imidazolio, que es susceptible al ataque nucleofílico del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena **5** sobre el átomo de carbono en la posición 2 del anillo. Después del trabajo de reacción se obtuvieron los ácidos carboxílicos correspondientes **7**.



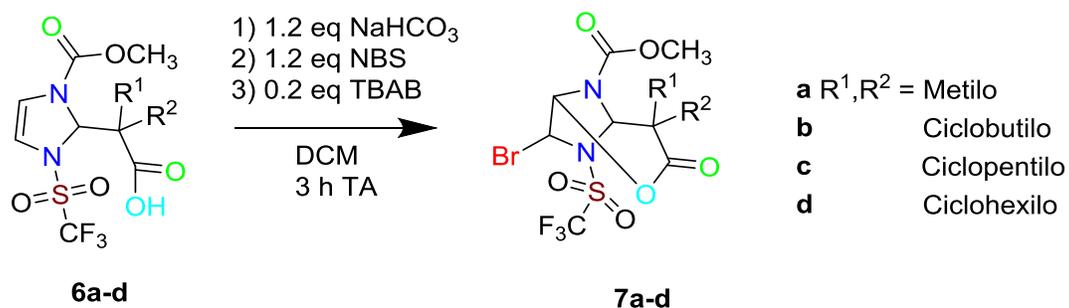
Esquema 26. Mecanismo propuesto de la formación de los ácidos carboxílicos derivados del imidazol.

2.2. Preparación de δ -bromolactonas

Nuestro grupo de trabajo se ha interesado en la síntesis de compuestos bromados, dado que tienen propiedades biológicas interesantes en comparación de sus análogos no halogenados.²⁹

La segunda parte del trabajo consistió en obtener las respectivas δ -bromolactonas vía un proceso de bromolactonización de los ácidos carboxílicos obtenidos en la sección anterior, como se muestra en el **Esquema 27**.

Para obtener las lactonas, a una solución del ácido carboxílico correspondiente **6** en diclorometano, se adicionó 1.2 equivalentes de bicarbonato de sodio, 1.2 equivalentes de N-bromosuccinimida y 0.2 equivalentes de bromuro de tetrabutilamonio como aditivo. Después del trabajo de reacción y su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron las δ -bromolactonas **7**.

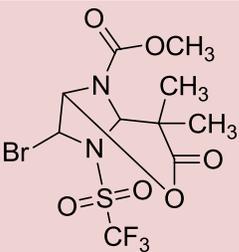
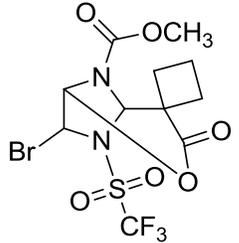
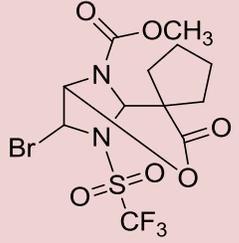
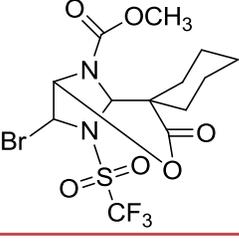


Esquema 27. Síntesis de δ -bromolactonas

²⁹ a) Gorshkov, B. A.; Gorshkova, I. A.; Makarieva, T. N.; Stonik, V. A. *Toxicol* **1982**, *20*, 1092. b) Finkelstein, M. B.; Vamvakas, S.; Bittner, D.; Anders, M. W. *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, *7*, 157. c) Hładoń, B.; Sloderbach, A.; Laskowska, H. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1998**, *49*, 127. d) Hładoń, B.; Sloderbach, A.; Laskowska, H. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1998**, *49*, 127.

Los resultados de rendimiento y propiedades físicas se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. δ -Bromolactonas sintetizadas.

Lactona	PM	Pf	% Rendimiento
	425.18 g/mol	140-142 °C	32.69%
	437.19 g/mol	106-110 °C	62.61%
	451.21 g/mol	104-110 °C	44.06%
	465.24g/mol	160-162 °C	75.81%

Una vez más la estructura de las δ -bromolactonas **7a-d** sintetizadas se confirmó por métodos espectroscópicos IR, EM, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

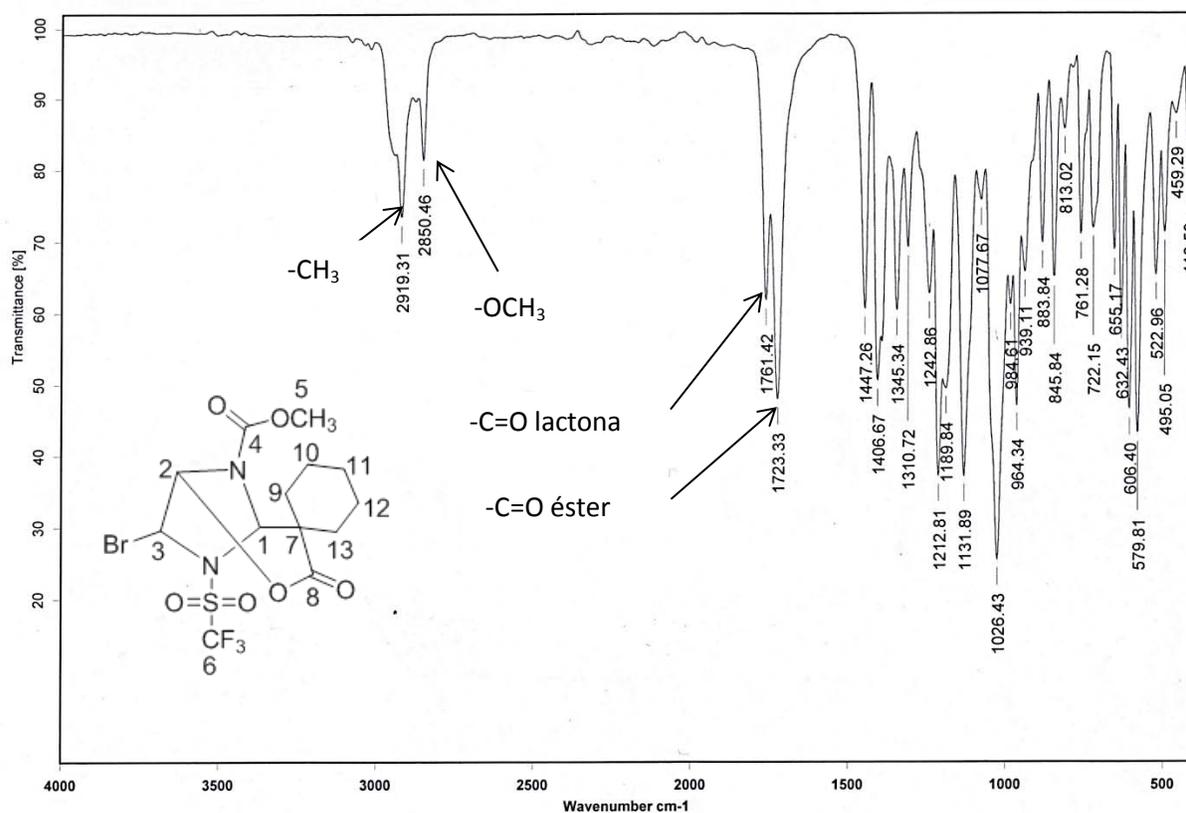


Figura 10. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto **7d**.

Por ejemplo para la lactona **7d**, en su espectro de infrarrojo (**Figura 10**) mostró bandas en 1761.42 y 1723.33 cm^{-1} correspondientes al estiramiento de los grupos carbonilo de lactona y éster, respectivamente. La banda de estiramiento del grupo metoxilo se observó en 2850.46 cm^{-1} y finalmente aquella correspondiente al estiramiento del grupo metilo alrededor de 2919.31 cm^{-1} .

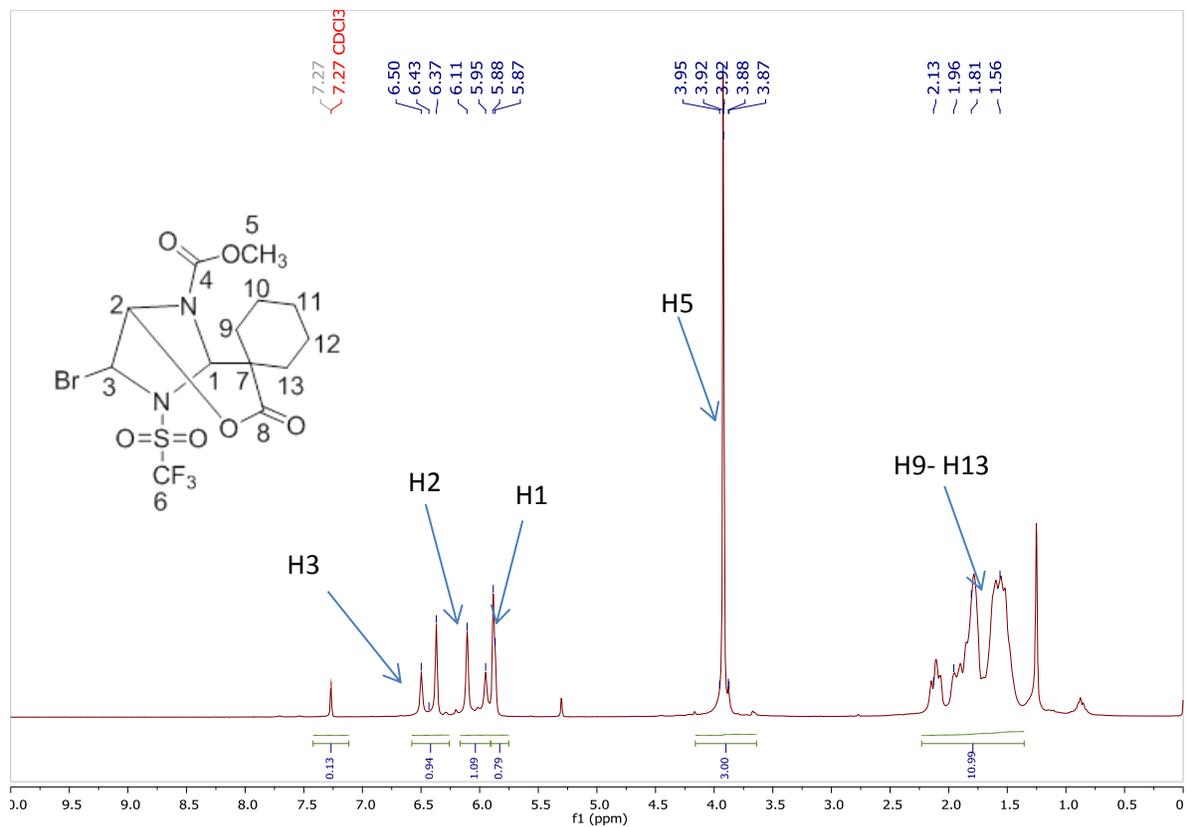


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **7d**

En el espectro de RMN ^1H de la lactona **7d** (**Figura 11**), se observó una señal múltiple que corresponde a los protones del anillo de ciclohexilo entre 1.56 y 2.13 ppm. Los protones **H5** del grupo metoxilo aparecieron como una señal simple en 3.92 ppm, y el protón alquílico **H1** se observó como una señal simple en 5.90 ppm. Finalmente se observaron dos señales dobles en 6.11 ppm para **H2** y 6.37-6.50 ppm para **H3**, en un sistema acoplado sencillo entre ambos átomos.

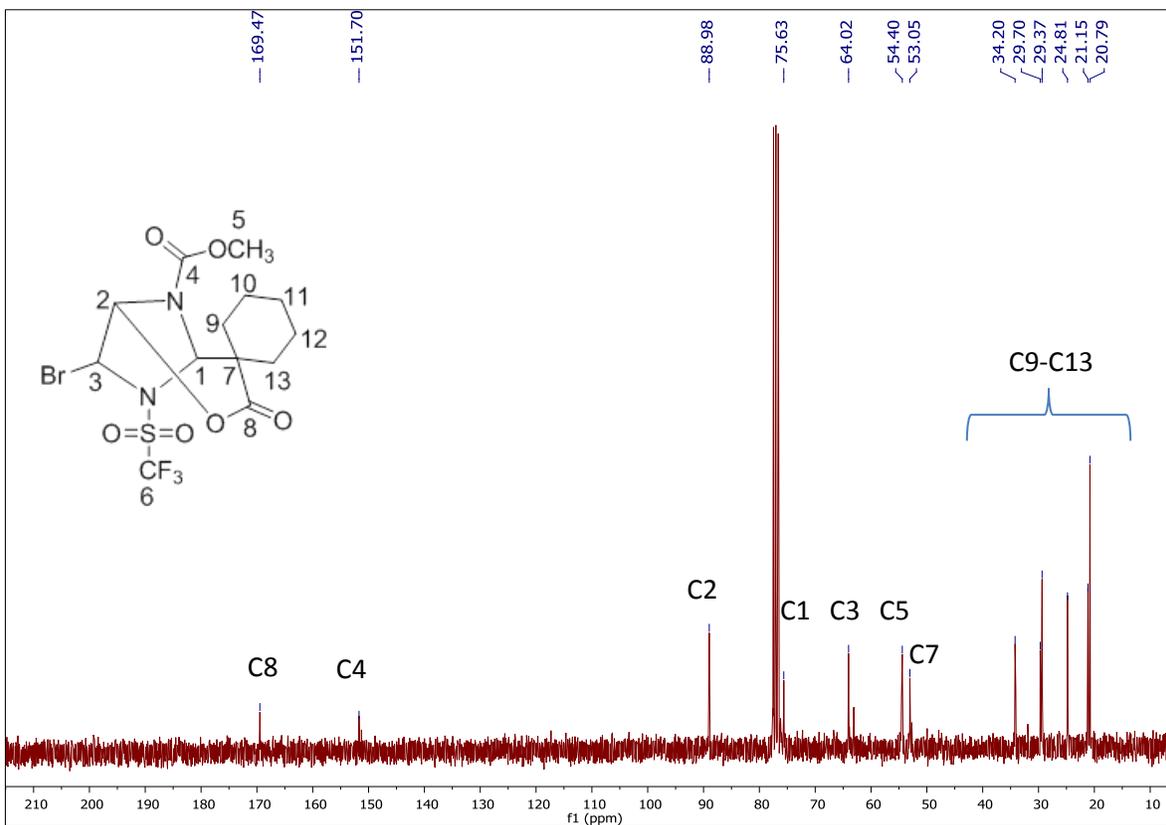


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) del compuesto **7d**

En el espectro de RMN ¹³C del compuesto **7d** (**Figura 12**) se encontró la señal del átomo de carbono alquílico base de Br **C3** en 64.02 ppm, además de la señal del átomo de carbono **C2** (sitio del cierre de la lactona) en 88.98 ppm. También se encontraron las señales de los átomos de carbono de grupo carbonilo en 169.4 ppm (**C8** lactona) y 151.7 ppm (**C4** éster).

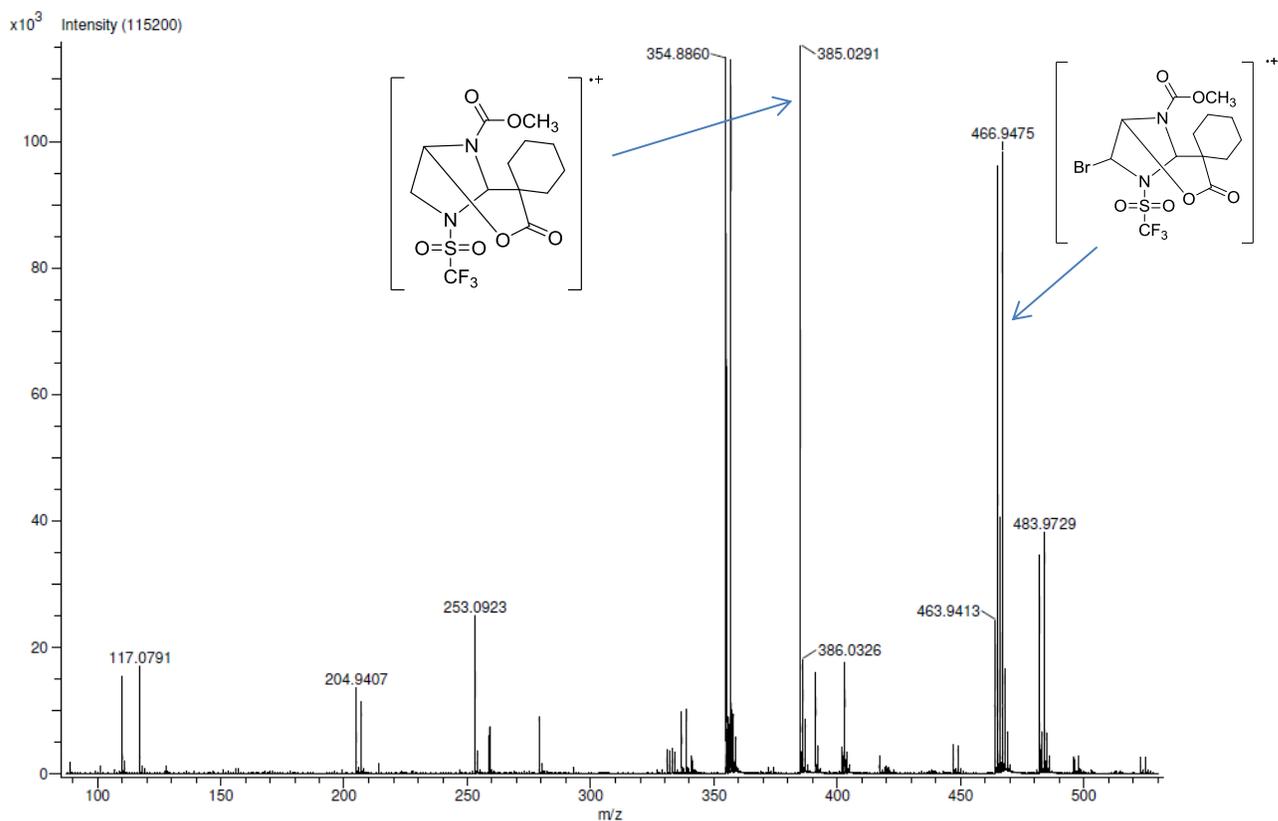


Figura 13. Espectro de masas (IE) del compuesto **7d**.

En la espectrometría de masas del compuesto **7d** por la técnica de IE (**Figura 13**), se observó la presencia de los iones moleculares en m/z 464 $[M-2]^+$ y 466 $[M+1]^+$, producto del par isotópico del átomo de Br (^{79}Br y ^{81}Br). Además se encontró un pico producto de la pérdida de 78 uma (que corresponde a la ruptura del enlace carbono-bromo) que da lugar al pico base en m/z 385.

La estructura molecular de la δ -bromolactona **7d** fue confirmada definitivamente a través del análisis de difracción de rayos X de un monocristal adecuado (**Figura 14**). De esta manera, se verificó la formación del anillo de δ -lactona con fusión *sin* respecto a la estructura del imidazol, y *anti* con respecto al átomo de bromo. De acuerdo a los datos obtenidos, se confirmó el enlace entre el átomo de nitrógeno y grupo trifluorometansulfonilo (enlace N-S de 1.6215 Å). La distancia entre el átomo de carbono base del átomo de bromo y éste último, se observó de 1.960 Å, típico

de un enlace simple C-Br (éstos y otros datos importantes se muestran en la **Tabla 4** y **Tabla 5**).

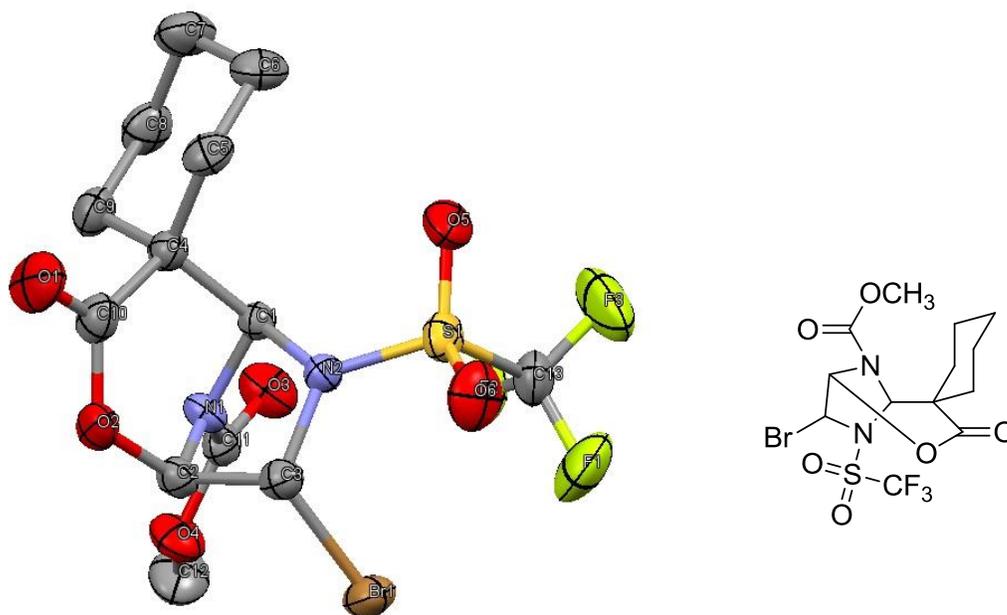


Figura 14. Proyección ORTEP del compuesto **7d**. Elipsoides térmicos a 20% de nivel de probabilidad.

Tabla 4. Ángulos (°) de enlace del compuesto **7d**.

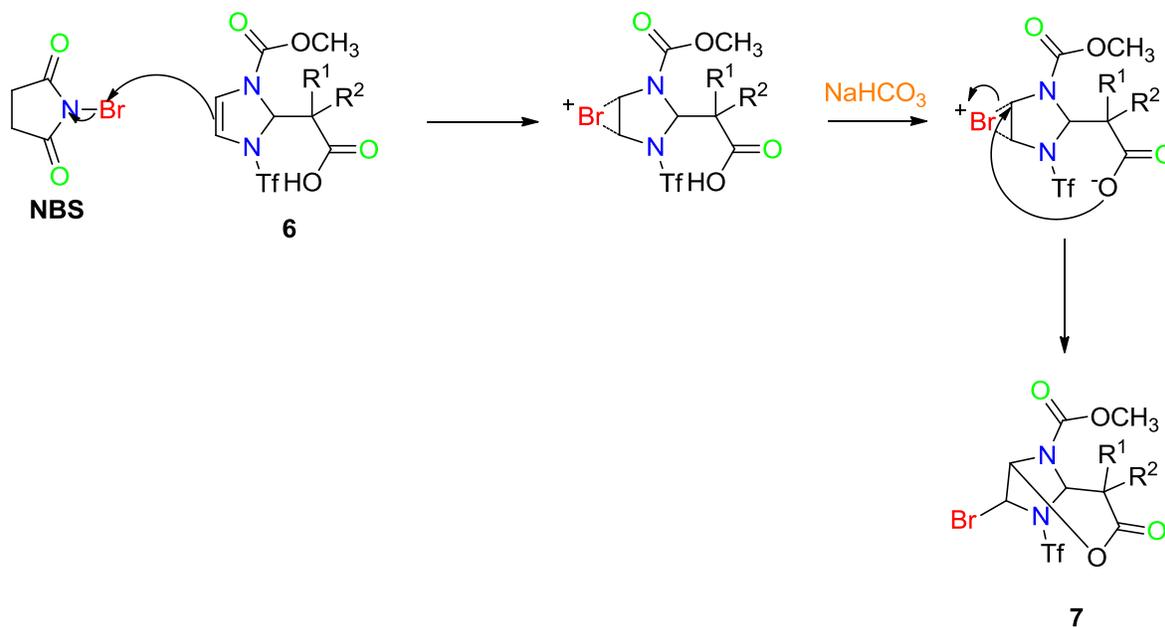
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
O(6)-S(1)-O(5)	123.97(14)	C(3)-N(2)-C(1)	109.54(17)	C(1)-N(2)-S(1)	124.00(15)
O(6)-S(1)-N(2)	107.74(12)	C(3)-N(2)-S(1)	123.13(16)	N(1)-C(1)-N(2)	100.68(16)
O(5)-S(1)-N(2)	107.85(11)	C(1)-N(2)-S(1)	124.00(15)	N(1)-C(1)-C(4)	106.47(17)
O(6)-S(1)-C(13)	106.09(13)	N(1)-C(1)-N(2)	100.68(16)	N(2)-C(1)-C(4)	111.66(18)
O(5)-S(1)-C(13)	102.31(14)	N(1)-C(1)-C(4)	106.47(17)	O(2)-C(2)-N(1)	110.82(19)
N(2)-S(1)-C(13)	107.92(11)	N(2)-C(1)-C(4)	111.66(18)	O(2)-C(2)-C(3)	108.42(19)
C(10)-O(2)-C(2)	120.29(18)	O(2)-C(2)-N(1)	110.82(19)	C(7)-C(8)-C(9)	110.9(2)
C(11)-O(4)-C(12)	116.7(2)	O(2)-C(2)-C(3)	108.42(19)	C(8)-C(9)-C(4)	112.8(2)
C(11)-N(1)-C(2)	128.41(19)	C(7)-C(8)-C(9)	110.9(2)	O(1)-C(10)-O(2)	117.1(2)
C(11)-N(1)-C(1)	122.43(18)	C(8)-C(9)-C(4)	112.8(2)	O(1)-C(10)-C(4)	123.7(2)
C(2)-N(1)-C(1)	104.28(18)	O(1)-C(10)-O(2)	117.1(2)	O(2)-C(10)-C(4)	119.1(2)
N(1)-C(2)-C(3)	102.62(18)	O(1)-C(10)-C(4)	123.7(2)	O(3)-C(11)-O(4)	126.9(2)
N(2)-C(3)-C(2)	100.97(18)	O(2)-C(10)-C(4)	119.1(2)	O(3)-C(11)-N(1)	122.7(2)
N(2)-C(3)-Br(1)	114.44(15)	O(3)-C(11)-O(4)	126.9(2)	O(4)-C(11)-N(1)	110.5(2)
C(2)-C(3)-Br(1)	108.15(16)	O(3)-C(11)-N(1)	122.7(2)	F(3)-C(13)-F(1)	107.8(2)
C(10)-C(4)-C(5)	109.1(2)	O(4)-C(11)-N(1)	110.5(2)	F(3)-C(13)-F(2)	109.1(3)

C(10)-C(4)-C(1)	109.34(19)	F(3)-C(13)-F(1)	107.8(2)	F(1)-C(13)-F(2)	107.7(3)
C(5)-C(4)-C(1)	114.37(19)	F(3)-C(13)-F(2)	109.1(3)	F(3)-C(13)-S(1)	109.0(2)
C(10)-C(4)-C(9)	105.51(19)	F(1)-C(13)-F(2)	107.7(3)	F(1)-C(13)-S(1)	112.3(2)
C(5)-C(4)-C(9)	108.8(2)	F(3)-C(13)-S(1)	109.0(2)	F(2)-C(13)-S(1)	110.89(17)
C(1)-C(4)-C(9)	109.32(19)	F(1)-C(13)-S(1)	112.3(2)		
C(6)-C(5)-C(4)	113.3(2)	F(2)-C(13)-S(1)	110.89(17)		
C(7)-C(6)-C(5)	111.9(2)	C(3)-N(2)-C(1)	109.54(17)		
C(6)-C(7)-C(8)	111.3(2)	C(3)-N(2)-S(1)	123.13(16)		

Tabla 5. Distancias (Å) de enlace del compuesto **7d**.

Enlace	Distancia de enlace (Å)	Enlace	Distancia de enlace (Å)
Br(1)-C(3)	1.960(2)	C(1)-C(4)	1.546(3)
S(1)-O(6)	1.411(2)	C(2)-C(3)	1.531(3)
S(1)-O(5)	1.413(2)	C(4)-C(10)	1.531(3)
S(1)-N(2)	1.6215(19)	C(4)-C(5)	1.534(3)
S(1)-C(13)	1.872(3)	C(4)-C(9)	1.552(3)
F(1)-C(13)	1.307(3)	C(5)-C(6)	1.519(4)
F(2)-C(13)	1.313(3)	C(6)-C(7)	1.515(4)
F(3)-C(13)	1.304(3)	C(7)-C(8)	1.523(4)
O(1)-C(10)	1.192(3)	C(8)-C(9)	1.524(4)
O(2)-C(10)	1.368(3)	C(4)-C(10)	1.531(3)
O(2)-C(2)	1.433(3)	C(4)-C(5)	1.534(3)
O(3)-C(11)	1.194(3)	C(4)-C(9)	1.552(3)
O(4)-C(11)	1.324(3)	C(5)-C(6)	1.519(4)
O(4)-C(12)	1.451(3)	C(6)-C(7)	1.515(4)
N(1)-C(11)	1.373(3)	C(7)-C(8)	1.523(4)
N(1)-C(2)	1.439(3)	C(8)-C(9)	1.524(4)
N(1)-C(1)	1.443(3)		
N(2)-C(3)	1.463(3)		
N(2)-C(1)	1.517(3)		

Finalmente se propone un mecanismo de la formación de las δ -bromolactonas **7a-d**, el cual se muestra en el **Esquema 28**. Inicia con la formación de un intermediario bromonio sobre el doble enlace del anillo imidazólico, que es atacado nucleofílicamente por el grupo carboxilato para completar la formación del anillo de la δ -bromolactona **7**.



Esquema 28. Mecanismo propuesto de síntesis de δ -bromolactonas **7**.

Se observó que los rendimientos de las δ -bromolactonas **7** con los anillos de 4, 5 y 6 miembros en su estructura, son mayores a la bromolactona con dos sustituyentes metilo. Estos resultados pueden relacionarse con el efecto Thorpe-Ingold.³⁰

De acuerdo a dicho efecto, el volumen estérico de los sustituyentes cíclicos (metilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopentilo) genera mayor repulsión tanto entre sí como entre los enlaces C-C adyacentes. Como consecuencia, el ángulo entre los átomos C (carbonílico) – C (base de los sustituyentes R¹ y R²) – C (imidazólico) se

³⁰ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*: 1080. b) Kaneti, J.; Kirby, A. J.; Koedjikov, A. H.; Pojarlieff, I. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1098.

reduce, favoreciendo el efecto de proximidad y la adición del grupo carboxilato al anillo del imidazol (**Figura 15**).

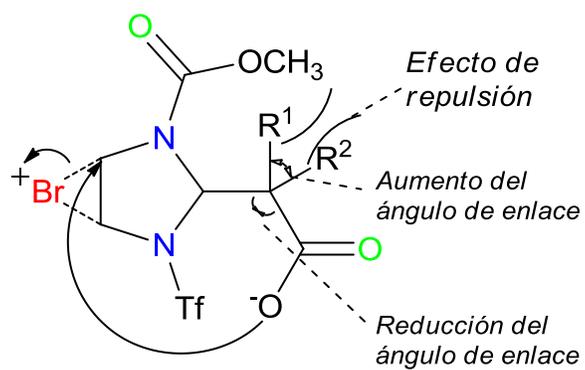


Figura 15. Efecto Thorpe-Ingold en la formación de δ -bromolactonas **7**.

Capítulo 3

Conclusiones

3.1 Conclusiones

- ✓ Se generalizó un método eficiente para la síntesis de novedosos ácidos imidazolil carboxílicos.
- ✓ La activación del anillo del imidazol con metil cloroformiato y anhídrido tríflico, disminuye la riqueza electrónica del sistema aromático y lo hace susceptible a ataques nucleofílicos.
- ✓ Se obtuvo una nueva familia de δ -bromolactonas bicíclicas, a través de procesos simples de halolactonización, en condiciones de reacción suaves y a temperatura ambiente.
- ✓ Se confirmó la habilidad de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena como dinucleófilos en la formación de sistemas bicíclicos, así como en la formación de nuevos enlaces C-C y C-O.
- ✓ Se emplearon los conocimientos en identificación de compuestos orgánicos, al caracterizar todos los compuestos obtenidos en este trabajo mediante técnicas de análisis espectroscópico (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, Espectrometría de masas y difracción de rayos X).

Capítulo 4

Metodología experimental

4.1 Reactivos

Todos los reactivos utilizados en este trabajo, son productos comercializados por SIGMA ALDRICH. De la misma manera, los disolventes fueron obtenidos de distribuidores comerciales especializados.

4.2 Equipo Instrumental

Los compuestos obtenidos en este trabajo fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y espectrometría de masas (EM).

Para llevar a cabo el análisis por espectroscopia infrarroja (IR), se empleó un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, utilizando la técnica de pastilla KBr o película. Todos los resultados obtenidos fueron expresados en números de onda (ν , cm^{-1}).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) para todos los compuestos, se realizó en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo ^1H y 75 MHz para ^{13}C . Se utilizó el disolvente deuterado CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) han sido reportados en partes por millón (ppm), con TMS como referencia.

La espectrometría de masas se obtuvo en un equipo JEOL JMSAX505 HA para la técnica de impacto electrónico (IE^+), y un equipo JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo con átomos acelerados (FAB^+) usando como matriz alcohol nitrobenzílico y etilenglicol.

Los puntos de fusión de los compuestos reportados fueron medidos con un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

Los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena utilizados durante este trabajo se prepararon siguiendo el procedimiento reportado por Ainsworth,³¹ usando los ácidos isobutírico, ciclohexilcarboxílico, ciclopentilcarboxílico y ciclobutilcarboxílico como materiales de partida.

Los monocristales de los compuestos **7d**, adecuados para su análisis por difracción de rayos-X, fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano-diclorometano a 4 °C. Los cristales fueron montados sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente y la colección de datos fue realizada en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con un detector de radiación monocromática y radiación de Mo K α λ = 0.71073 Å. Las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidad fueron usadas en la determinación del grupo espacial. Una corrección semi-empírica fue aplicada en la estructura **7d**. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos³² y cada estructura fue refinada por un ajuste de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación, con parámetros térmicos isotrópicos fijados 1.2 veces el valor del átomo unido. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono fueron insertados en posiciones calculadas. La solución de la estructura y los refinamientos finales fueron hechos usando el programa SHELXTL v 6.10.³³

³¹ Ainsworth, C.; Kuo, Y.-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73-87.

³² Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacovazzo, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. J. *Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435

³³ a) Sheldrick, G. M. Shelxl-97, Program for Refinement of Crystal Structures, University of Goettingen, Germany, **1997**. b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112-122.

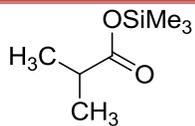
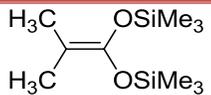
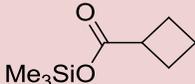
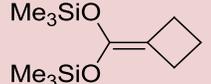
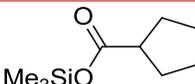
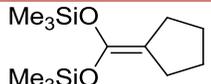
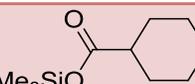
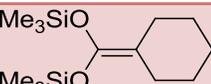
4.3 Preparación de 1-Metil-imidazolcarboxilato (3)

En un matraz bola con agitación magnética y bajo atmósfera de N₂, se añadió Imidazol (aproximadamente 1.00 g) y se disolvió en 50mL de THF anhidro; una vez disuelto, se disminuyó la temperatura hasta 0°C. Posteriormente le fue añadido por goteo metilcloroformiato y la suspensión se agitó vigorosamente a 0°C durante 1h y posteriormente a temperatura ambiente por 4 hrs. Finalmente la mezcla de reacción fue filtrada, se lavó con 50 mL de hexano y se concentró a presión reducida para obtener el producto como un polvo blanco.³⁴

4.4 Preparación de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

A continuación se muestra en la **Tabla 6**, los diferentes ésteres empleados para la síntesis de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena siguiendo el método ya descrito anteriormente.

Tabla 6. Ésteres de trimetilsilicio empleados y sus respectivos acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

Sustituyente		Éster	Producto	Estructura final del acetal correspondiente
R ¹	R ²			
-CH ₃	-CH ₃		5a	
-(CH ₂) ₃ -			5b	
-(CH ₂) ₄ -			5c	
-(CH ₂) ₅ -			5d	

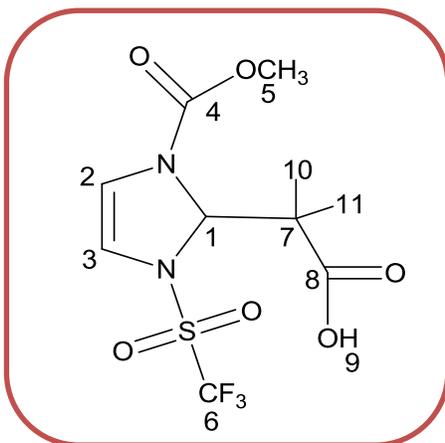
³⁴ Heller, S; Sarpong, R.; *Org. Lett.*; **2010** Vol. 12, No. 20 4572-4575.

4.5 Preparación de ácidos carboxílicos derivados del 1-Metilimidazolcarboxilato.

El compuesto **3** (1 equivalente), se colocó en un matraz bola bajo atmósfera de N₂ y se disolvió en 30 mL de DCM anhidro. La temperatura se disminuyó hasta llegar a -78°C y posteriormente fueron añadidos 1.3 equivalentes de anhídrido trifluorometasulfónico y se agitó la mezcla durante 20 minutos a -78°C. Manteniendo la temperatura, se añadieron 1.3 equivalentes de acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena y se dejó agitando hasta que la mezcla de reacción alcanzó la temperatura del ambiente. La reacción se dejó en agitación por 24 horas en y condiciones anhidras. Finalmente la mezcla de reacción se lavó 3 veces con 20 mL de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y fue concentrada a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando mezclas de Hexano:Acetato de etilo como eluyente.

4.6 Caracterización espectroscópica

(6a) Ácido 2-(1-(metoxicarbonil)-3-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1,2-imidazolil)-2-metilpropionico



6a

C₁₀H₁₃F₃N₂O₆S

PM: 346.28 g/mol

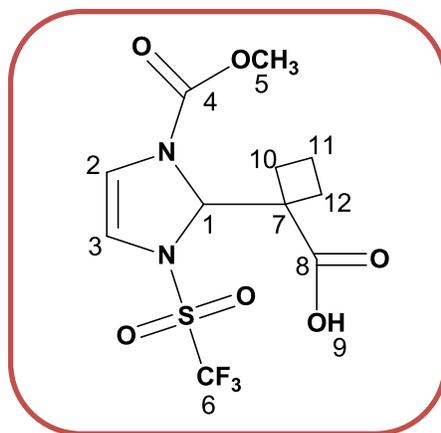
RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.40-1.58 (d 6H, H10-H11); 3.80 (s 3H, H5); 5.99 (s 1H, H1); 6.15 (d 1H, H3); 6.61 (s 1H, H2); 10.91 (s 1H, H9).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 19.64 (C10); 20.22 (C11); 49.35 (C5); 53.79 (C7); 79.97 (C1); 113.21 (C2); 122.17 (C3); 117.83 (C6, J_{C-F}= 323 Hz); 152.49 (C4); 179.29 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2966.17- 2994.77 (-CH₃); 1623.54 (C=C); 1716.29 (C=O); 3141.10 (COOH); 1371.71 (-CH₃ asimétrico).

EM (FAB⁺, 10 eV): m/z (int. rel. %): 346 ([M⁺ + 1], 15); 259 ([M⁺ - 87], 100).

(6b) Ácido 1-(1-(metoxicarbonil)-3-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1,2-imidazolil)ciblobutanocarboxílico



6b

C₁₁H₁₃F₃N₂O₆S

PM: 358.29 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.86-2.55 (m 6H, H10-H11-H12); 3.81 (s 3H, H5); 6.04 (s 1H, H1); 6.27-6.33 (d 1H, H3); 6.64 (s 1H, H2); 11.10 (s 1H, H9).

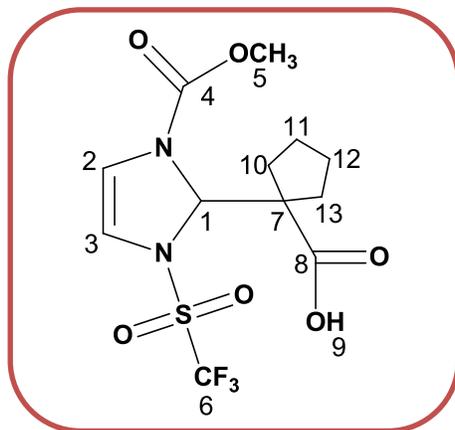
RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 15.49 (C11); 26.50 (C10 y C12); 53.37 (C5); 53.65 (C7); 78.03 (C1); 112.55 (C2); 122.12 (C3); 113.45 (C6; J_{C-F}= 323 HZ); 152.15 (C4); 179.15 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2961.13 (-CH₃); 1626.34 (C=C); 1706.60 (C=O); 3140.30 (COOH).

EM (IE⁺, 70 eV): m/z (int. rel. %): 359 ([M⁺ + 1], 380); 259 ([M⁺ - 99.04], 100).

EMAR: calculada para C₁₁H₁₄F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 359.05247; observada 359.05220.

(6c) Ácido 1-(1-(metoxicarbonil)-3-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1,2.imidazolil)ciclopentacarboxílico



6c

C₁₃H₁₅F₃N₂O₆S

PM: 372.32 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.60-2.19 (m 6H, H10-H11-H12-H13); 3.80 (s 3H, H5); 5.97 (s 1H, H1); 6.21 (s 1H, H3); 6.56 (s 1H, H2); 9.28 (s 1H, H9).

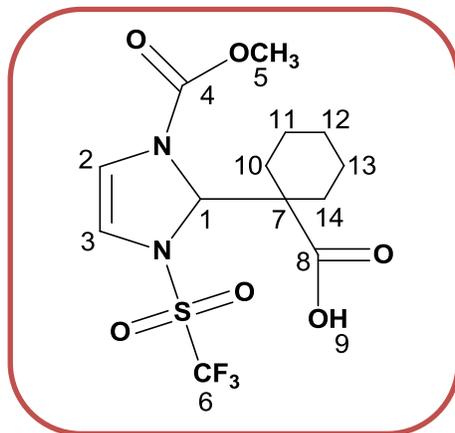
RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 23.29 (C11); 23.50 (C12); 30.83 (C10); 31.07 (C13); 53.78 (C5); 61.51 (C7); 79.10 (C1); 113.08 (C2); 122.20 (C3); 117.85 (C6, J_{C-F}= 323 HZ); 152.46 (C4); 179.37 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2962.28 (-CH₃); 2925.20 (-CH₂); 2879.41 (-OCH₃); 1729.91 (C=O); 1694.61 (C=O); 1626.16 (C=C); 3141.53 (COOH).

EM (IE⁺, 70 eV): m/z (int. rel. %): 373([M⁺ +1]160); 259 ([M⁺ -114] 100).

EMAR: calculada para C₁₃H₁₆F₃N₂O₆S [M+1]⁺ 373.06812: observada 373.06859.

(6d) Ácido 1-(1-(metoxicarbonil)-3-((trifluorometil)sulfonil)-2,2-dihidro-1,2-imidazolil)ciclohexacarboxílico



6d

C₁₃H₁₇F₃N₂O₆S

PM: 386.34 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.28 (t 6H, H11-H12-H13); 1.69-2.18 (m 4H, H10-H14); 3.80 (s 3H, H5); 5.97 (s 1H, H1); 6.57 (s 1H, H3); 7.27 (s 1H, H2); 10.90 (s 1H, H9).

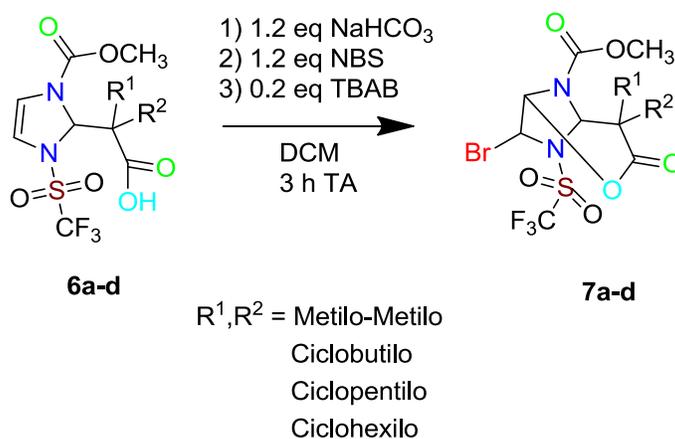
RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm 22.74 (C11 y C13); 25.16 (C 12); 28.85 (C10 y C14); 53.82 (C5); 54.36 (C7); 80.72 (C1); 113.46 (C2); 122.18 (C3); 117.84 (C6, J_{C-F}= 323 HZ); 152.79 (C4); 178.27 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2946.26 (-CH₃); 2866.29 (-CH₂); 1624.53 (C=C); 1735.76 (C=O); 1688.12 (C=O); 3142.63 (COOH).

EM (FAB⁺, 10 eV): m/z (int. rel. %): 387 ([M⁺ +1], 5); 259 ([M⁺ -128], 100).

4.7 Preparación de δ -Bromolactonas

En un matraz bola de 100mL, a una solución del ácido carboxílico correspondiente (aproximadamente 1.5mmol) en 30 mL de DCM, se añadieron NaHCO_3 (1.2 equivalentes), N-bromosuccinamida (1.2 equivalentes) y Bromuro de tetrametilamonio (0.2 equivalentes). Se mantuvo la reacción en agitación a temperatura ambiente, fuera de contacto con la luz y fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, la mezcla se lavó 3 veces con 20 mL de agua, se secó sobre Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando mezclas de Hexano:Acetato de etilo como eluyente.³⁵

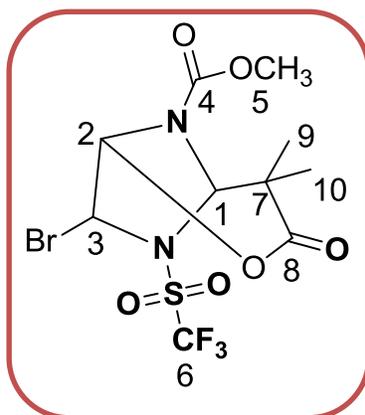


Esquema 29. Esquema general de síntesis de δ -bromolactonas

³⁵ Rivera, A; Chans, M; Rudler, H; López, J; Toscano, R; Álvarez, C; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861-1871.

4.8 Caracterización espectroscópica

(7a) 7-bromo-4,4-dimetil-3-oxo-6 ((trifluorometil)sulfonil)-2-oxa-6,8-diazabicyclo[3,2,1]octa-8-carboxilato de metilo



7a

C₁₀H₁₂BrF₃N₂O₆S

PM: 425.18 g/mol

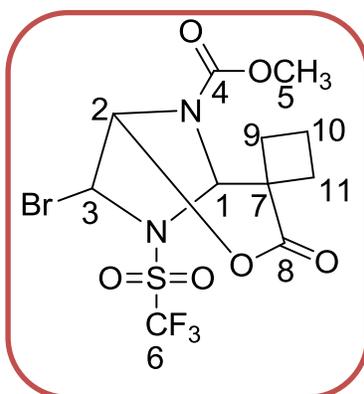
RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.40-1.49 (d 6H, H9-H10); 3.90 (s 3H, H5); 5.66-5.79 (d 1H, H2, J= 39 Hz); 5.90 (s 1H, H1); 6.42-6.55 (d 1H, H3, J= 39 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 23.29 (C9); 25.45 (C10), 49.86 (C7), 54.54 (C5), 63.12 (C3), 77.89 (C1), 89.93 (C2), 117.21 (C6, J_{C-F}= 323 Hz), 151.73 (C4), 170 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2960.01 (-CH₃); 2919.24 (-CH₂); 2852.64 (-OCH₃); 1767.45 (C=O); 1734.07 (lactona).

EM (IE⁺, 70 eV): m/z (int. rel. %): 426 ([M⁺, 80]); 424 ([M-2]⁺, 78); 345 ([M⁺- Br], 100).

(7b) 7-bromo-3-oxo-6-((trifluorometil)sulfonil)-2-oxa-6,8-diazaspiro[biciclo[3.2.1]octa-4-1'-ciclobutano]-8-carboxilato de metilo



7b

C₁₁H₁₂BrF₃N₂O₆S

PM: 437.19 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.62- 2.64 (m 6H, H9-H10-H11); 3.93 (s 3H, H5); 5.90-5.92 (s 1H, H1); 6.02-6.14 (d 1H, H2 J=36 Hz); 6.31-6.44 (d 1H, 3H J=39 Hz).

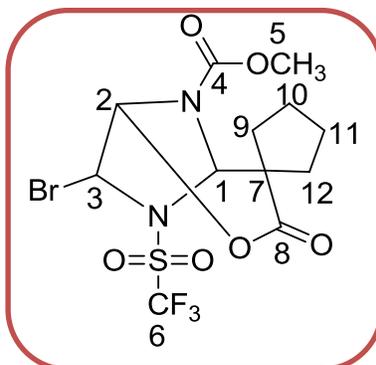
RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 14.55 (C10); 31.17 (C9, C11); 53.21 (C7); 54.44 (C5); 63.58 (C2); 76.47 (C3); 89.33 (C1); 117.24 (C6, J_{C-F}= 323 Hz); 151.91 (C4); 169.25 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2960.41 (-CH₃); 1763.51 (C=O); 1735.40 (lactona)

EM (IE, 70 eV): m/z (int. rel. %): 438(M⁺, 100); 436 ([M-2]⁺, 98); 357([M⁺ -Br], 100).

EMAR: calculada para C₁₁H₁₃BrF₃N₂O₆S [M+1]⁺ 436.96298; observada 436.96408.

(7c) 7-bromo-3-oxo-6-((trifluorometil)sulfonil)-2-oxa-6,8-diazaspiro[biciclo[3.2.1]octa-4-1'-ciclopentano]-8-carboxilato de metilo



7c

C₁₂H₁₄BrF₃N₂O₆S

PM: 451.21 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.26- 2.18 (m 8H, H9-H10-H11-H12); 3.92 (s 3H, 5H); 5.85- 5.73 (d 1H, H2, J= 38.4 Hz); 5.90-5.89 (s 1H, H1); 6.53-6.40 (d 1H, H3, J= 39 Hz).

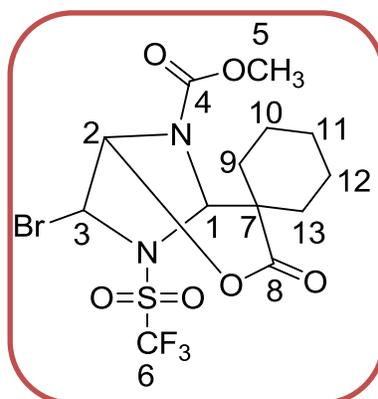
RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 24.08 (C10); 25.76 (C11); 33.25 (C12); 38.43 (C9); 54.52 (C5); 60.64 (C7); 63.66 (C2); 76.95 (C3); 89.49 (C1); 117.29 (C6, J_{C-F}= 323 Hz); 151.72 (C4); 170.60 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2956.80 (-CH₃); 2924.89 (-CH₂); 2875.74 (-OCH₃); 1766.73 (C=O); 1726.84 (lactona).

EM (IE⁺, 70 eV): m/z (int. rel. %): 452(M⁺,80); 450 ([M-2]⁺, 75); 371 ([M⁺-78], 100).

EMAR: calculada para C₁₂H₁₅BrF₃N₂O₆S [M+1]⁺ 450.97863; observada 450.97969.

(7d) 7-bromo-3-oxo-6-((trifluorometil)sulfonil)-2-oxa-6,8-diazaspiro[biciclo[3.2.1]octa-4-1'-ciclohexano]-8-carboxilato de metilo



7d

C₁₃H₁₆BrF₃N₂O₆S

PM: 465.24 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ ppm. 1.56- 2.13 (m 10H, H9-H10-H11-H12-H13); 3.87- 3.95 (s 3H, H5); 5.88 (s 1H, H1); 6.11-6.95 (d 1H, H2 J= 48 Hz); 6.50-6.37 (d 1H, H3 J= 39 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ ppm. 20.79 (C11); 21.15 (C10); 24.81 (C12); 29.45 (C9); 34.20 (C13); 53.05 (C7); 54.40 (C5); 88.98 (C2); 64.02 (C3); 75.63 (C1); 114.64 (C6, J_{C-F}= 323 Hz); 151.70 (C4); 169.47 (C8).

IR (ν, cm⁻¹): 2929.31 (-CH₃); 2850.46 (-OCH₃); 1761.42 (C=O); 1723.33 (lactona).

EM (IE⁺, 70 eV): m/z (int. rel. %): 466(M⁺, 80); 464 ([M-2]⁺, 79); 385 ([M⁺- Br], 100).

EMAR: calculada para C₁₃H₁₇BrF₃N₂O₆S [M+1]⁺ 464.99428; observada 464.99426.

Anexo

Información cristalográfica

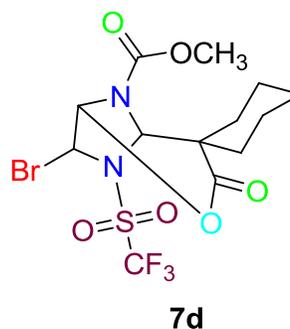
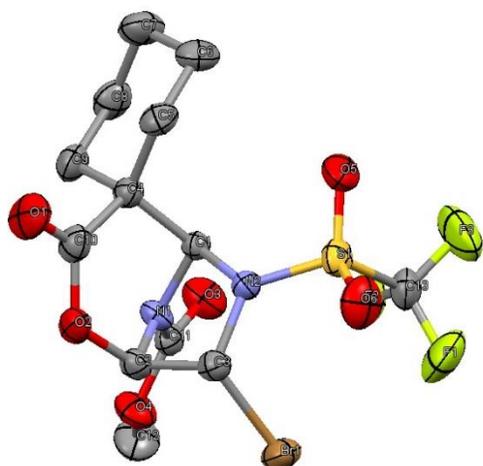


Tabla A1. Datos cristalográficos generales

Compuesto	7d
Fórmula empírica	C ₁₃ H ₁₆ Br F ₃ N ₂ O ₆ S
Peso molecular (g/mol)	465.24
Temperatura	298(2) K
Tamaño del cristal (mm)	0.380 x 0.336 x 0.240 mm
Longitud de enlace	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	P b c a
Dimensiones de la celda	
Unidad:	
a (Å)	12.7522(14)
b (Å)	15.9020(17)
c (Å)	16.6446(18)
A (°)	90°
B (°)	90°
g (°)	90°
Volumen (Å ³)	3375.3(6)
Z	8
Densidad (mg/m ³)	1.831
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	2,626
Intervalo Θ (°)	2.385 a 27.122
Reflexiones colectadas	21043