



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS,  
PIRROL E IMIDAZOL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA DE ALIMENTOS**

**PRESENTA:**

**DANIELA MARCELA BARRANCO RIVERA**



**MÉXICO, D. F.**

**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:** Profesor José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:** Profesor Blas Flores Pérez

**SECRETARIO:** Profesor Héctor García Ortega

**1er. SUPLENTE:** Profesora Roxana Isela Noriega Navarro

**2° SUPLENTE:** Profesora Guillermina Yazmín Arellano Salazar

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 225.

**ASESOR DEL TEMA:**

**SUPERVISORA TÉCNICA:**

**Dr. Héctor García Ortega**

**M. en C. Elba Xochitiotzi Flores**

**SUSTENTANTE:**

**Daniela Marcela Barranco Rivera**

# ÍNDICE

	Página
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO I. ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
I.1. Química heterocíclica	5
I.2. Aromaticidad y heteroaromaticidad	6
I.2.1. Compuestos aromáticos	7
I.3. Generalidades del pirrol	10
I.4. Generalidades del imidazol	12
I.5. Generalidades del indol	14
I.6. Generalidades sobre la síntesis de heterociclos	16
I.7. Síntesis generales de pirroles, imidazoles e indoles	17
I.7.1. Síntesis de pirroles	17
I.7.1.1. Síntesis de Knorr	17
I.7.1.2. Síntesis de Paal-Knorr	20
I.7.1.3. Síntesis de Hantzsch	22
I.7.2. Síntesis de imidazoles	22
I.7.2.1. Síntesis tipo Blümlein-Lewy o tipo Hantzsch	22
I.7.2.2. Síntesis de Debus-Radziszewski	23
I.7.3. Síntesis de indoles	24
I.7.3.1. Síntesis de Fischer	24
I.7.3.2. Síntesis de Bischler	26
I.8. Generalidades de las reacciones de S <sub>E</sub> Ar en pirroles, imidazoles e indoles	27
I.8.1. Reacciones de S <sub>E</sub> Ar en el pirrol	27
I.8.2. Reacciones de S <sub>E</sub> Ar en el imidazol	29
I.8.3. Reacciones de S <sub>E</sub> Ar en el indol	30
<b>OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
<b>CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>33</b>
II.1. Síntesis de pirroles	33

II.2. Reactividad del pirrol	39
II.3. Síntesis de imidazoles	43
II.4. Reactividad del indol	51
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO III. DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>57</b>
III.1. Reactivos	57
III.2. Instrumentación	57
III.3. Síntesis de pirroles	57
III.4. Reactividad del pirrol	58
III.5. Síntesis de imidazoles	59
III.6 Reactividad del indol	60
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>62</b>

# **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS, PIRROL E IMIDAZOL.**

## **RESUMEN.**

En este trabajo se propone realizar algunos experimentos para tener protocolos de prácticas correspondientes a síntesis y reactividad de heterociclos aromáticos de 5 miembros, que estén relacionados con la parte teórica de los cursos de química heterocíclica, tales como los pirroles e imidazoles.

La estrategia experimental a seguir fue: 1) Búsqueda de procedimientos descritos en la literatura científica para la síntesis, reactividad y caracterización de compuestos heterocíclicos; 2) Planeación de un desarrollo experimental para realizar la práctica de tal forma que se minimicen las cantidades a utilizar, el tiempo para hacerla y que sea ambientalmente amigable; 3) Establecer una metodología para la realización de la práctica y establecer un protocolo para la misma.

El trabajo de forma general es el de realizar y probar las metodologías encontradas; buscar modificaciones a las mismas a fin de proponer protocolos para prácticas de los laboratorios de docencia en los cursos de química orgánica, en particular para los que tengan que ver con la síntesis, reactividad o caracterización de compuestos heterocíclicos.

## INTRODUCCIÓN.

Las características químicas de los heterociclos aromáticos de cinco miembros, en los cursos de heterocíclica, se explican mediante la síntesis y reactividad de los mismos, y en el caso especial de la carrera de Química en Alimentos se hace énfasis en que forman parte del color, los aromas y sabores en los productos presentes en alimentos.

Por ejemplo, en la reacción de Maillard, en la cual hay diversas vías que resultan en la formación de un gran número de compuestos de baja masa molecular. En general, los compuestos volátiles generados por la reacción de Maillard se pueden dividir en tres grupos: a) productos de fragmentación de azúcares: ciclopentanos, carbonilos y ácidos; b) productos de degradación de aminoácidos: aldehídos y compuestos azufrados; y c) productos de reacciones secundarias: pirroles, piridinas, imidazoles, oxazoles, tiazoles y compuestos de condensación aldólica.<sup>1</sup>

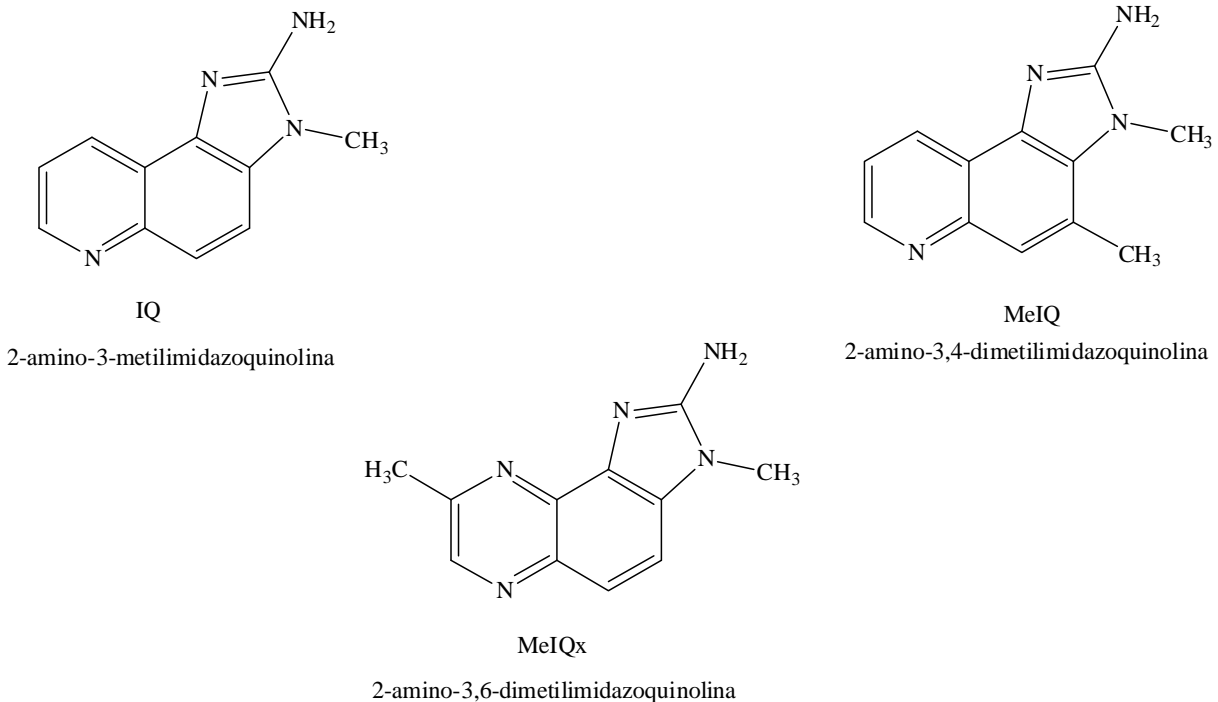
En la reacción de Maillard se llevan a cabo cambios favorables como el color-olor-sabor característico de los panes o bien de algunas aves rostizadas. En cualquier caso se observa, la síntesis de pirazinas y de imidazoles. Las primeras son fundamentales para el aroma de los alimentos tratados térmicamente (por ejemplo los rostizados), pero algunas de ellas han presentado propiedades mutagénicas; por su parte, los imidazoles no son tan importantes para el aroma, aunque presentan cierta mutagenicidad.<sup>2</sup> Los derivados de los tiazoles, como el trimetil-tiazol, tienen aromas que recuerdan al del cacao y al jitomate.<sup>1</sup>

Los pirroles son compuestos nitrogenados que se suponen derivan de la prolina y de la hidroxiprolina por la degradación de Strecker; sin embargo también se pueden formar mediante un mecanismo distinto que requiere de otros aminoácidos y de azúcares de seis átomos de carbono. Entre los más conocidos están el 2-formilpirrol y el 2-acetilpirrol.<sup>1</sup>

Hay diferentes aminas heterocíclicas que se forman al cocinar en alimentos ricos en proteínas a temperaturas superiores a los 250 °C, las cuales son mutagénicas y potencialmente carcinógenas. Se ha identificado la 2-amino-6-metilimidazo(4,5-*f*)quinolina

(MeIQ) en extractos de carnes y pescados asados, en pescado asado y pirolizados de caseína se encontró el 2-amino-dipirido(1,2-a:3',2'-d)imidazol (Glu-P-2). Todos los compuestos mutagénicos del grupo son químicamente similares, compuestos heterocíclicos con nitrógeno y grupos metilo y amino en varias posiciones.<sup>3</sup>

Los imidoazarenos son otros mutágenos indeseables en los alimentos. Proviene de la condensación de creatinina, azúcares y aminoácidos a temperaturas entre 190 y 200 °C. Entre ellos se encuentran los productos derivados de la imidazoquinolina, que son potentes mutágenos en sus formas metiladas y dimetiladas (IQ, MeIQ y MeIQx). La formación de estos productos puede moderarse si se siguen los procedimientos recomendados para reducir su producción.

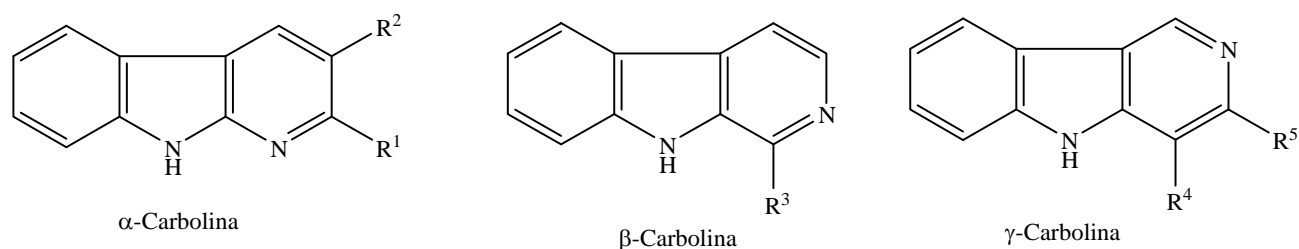


**Figura 1.** Aminoimidazarenos formados a temperaturas de 190-200 °C.

Los tratamientos térmicos drásticos, como en el asado de carnes y pescados a la parrilla o al fuego directo o al horno, alcanzan temperaturas mayores de 200 °C que dañan notablemente la superficie de los alimentos, además los aminoácidos sufren pirólisis,



convirtiéndose en mutagénicos de acuerdo a la prueba de Ames. Las carbolinas entran entre los heterociclos más tóxicos y son producidas a partir del Trp.<sup>4</sup>



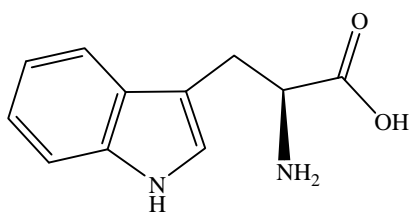
**Figura 2.**  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -carbolinas.<sup>4</sup>

En general podemos decir que la importancia de la química orgánica, y en particular de la química heterocíclica, está directamente relacionada con todas las transformaciones y manipulaciones que se realizan en los compuestos orgánicos. Es un área que tiene muchas aplicaciones, por lo que entender, comprender y aplicar forma parte de la estructura básica del conocimiento. En este sentido, en este trabajo se realizó la búsqueda de procedimientos en la literatura científica para la síntesis, reactividad y caracterización de compuestos heterocíclicos, específicamente pirroles e imidazoles, planeando un desarrollo experimental que pueda ser utilizado en las prácticas de laboratorio de enseñanza de la química.

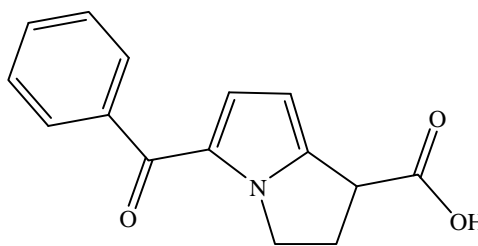
## CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.

### I.1. Química heterocíclica.

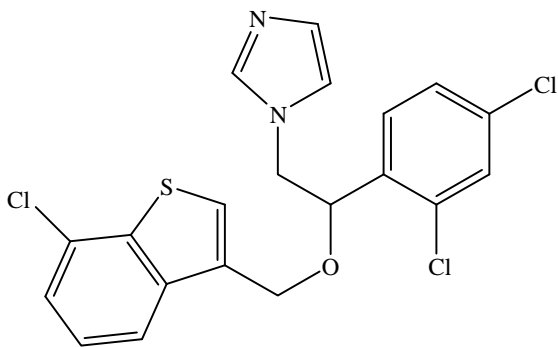
La química heterocíclica es un tema amplio y de gran importancia en la química orgánica. Los compuestos heterociclos se producen en la naturaleza, como los ácidos nucleicos y los alcaloides del indol. Los compuestos heterocíclicos sintéticos, al igual que los naturales, tienen usos extendidos como herbicidas, fungicidas, insecticidas, colorantes, conductores orgánicos y, por supuesto, los productos farmacéuticos.



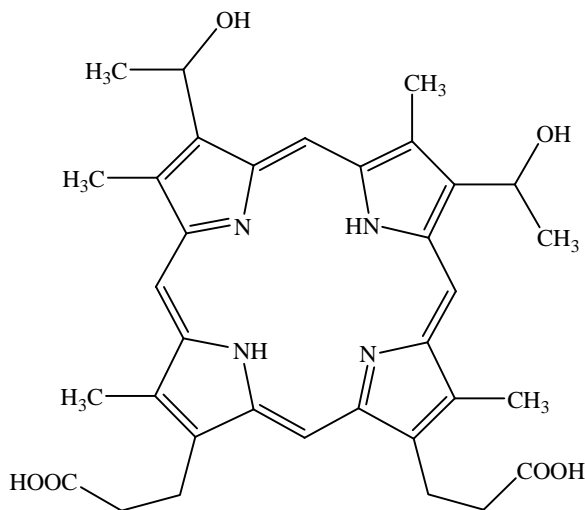
**L-Triptófano**  
(Antidepresivo, nutriente)



**Ketorolac**  
(Analgésico)

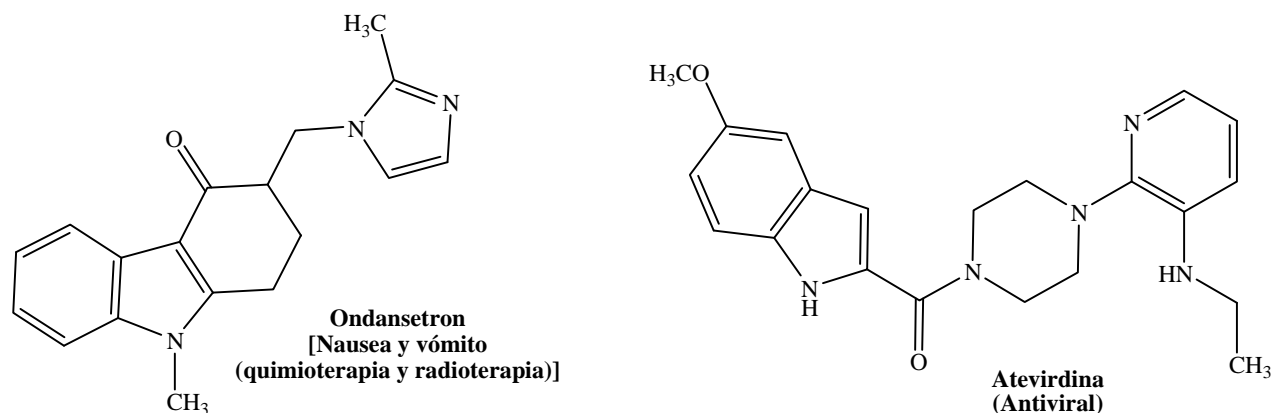


**Sertaconazol**  
(Fungicida)



**Hematoporfirina**  
(Antidepresivo)

**Figura 3a.** Compuestos heterociclos.

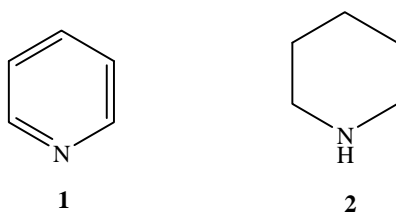


**Figura 3b.** Compuestos heterociclos.

Los sistemas de anillos heteroatómicos insaturados de cinco miembros, furano, pirrol, tiofeno y azoles, contienen un componente *cis*-dienoide en su estructura, pero no suelen presentar reactividades características de moléculas análogas tales como el ciclopentadieno. Las reacciones de estos heterociclos, sugieren que todos ellos están dotados de carácter aromático considerable aunque existe una gran variedad en sus propiedades químicas. La aromaticidad de estos heterociclos depende de dos electrones que el heteroátomo aporta al sistema- $\pi$ .<sup>5</sup>

## I.2. Aromaticidad y heteroaromaticidad.

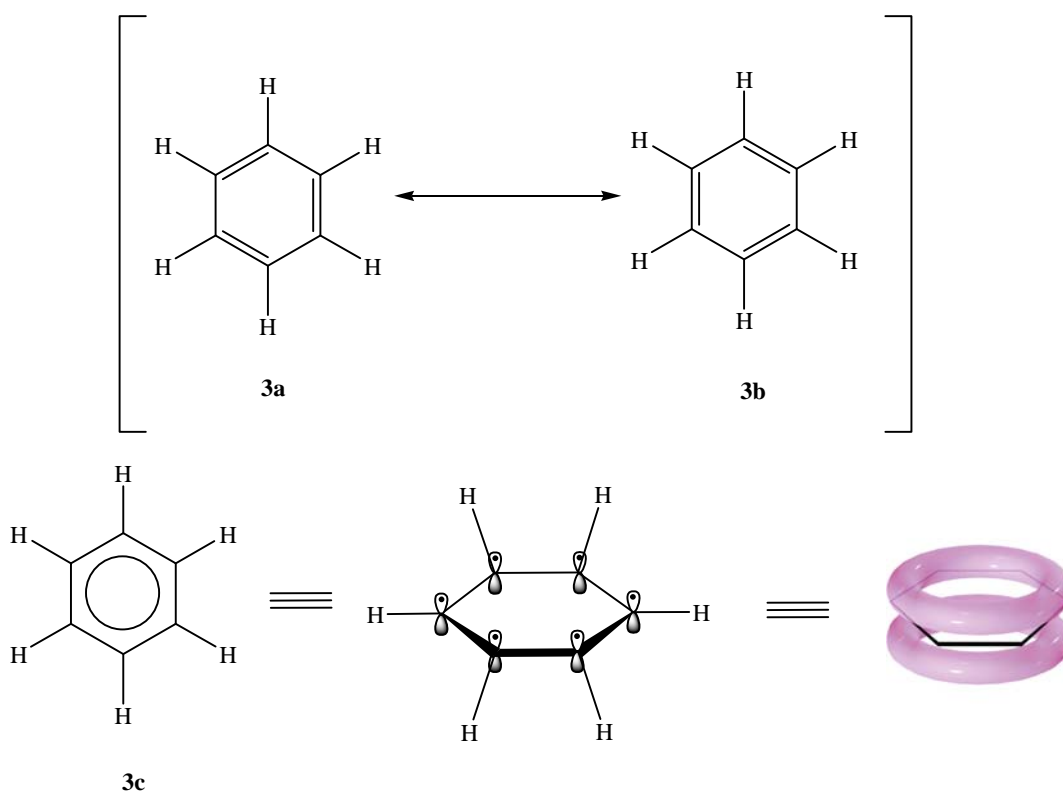
Cualquier molécula con un sistema cíclico que contenga al menos un heteroátomo (es decir, un átomo distinto de carbono) puede ser descrito como heterocíclico. Esta amplia definición abarca tanto heterociclos aromáticos (tales como piridina **1**) y sus contrapartes no aromáticos (piperidina **2**).



**Figura 4.** Piridina y piperidina.

### I.2.1. Compuestos aromáticos.

Tomando como referencia el benceno, los átomos de carbono tienen una hibridación  $sp^2$ , y los átomos de hidrógeno están en el mismo plano que los átomos de carbono. Los seis orbitales p se solapan y están en ángulo recto con respecto al plano del anillo y en total contienen seis electrones  $\pi$ . El benceno cumple los criterios de Hückel para aromaticidad tal como se aplica a polienos cíclicos que contienen  $4n+2$  electrones (donde  $n = 1$  en este caso) en orbitales p.

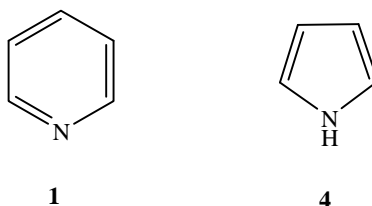


**Figura 5.** Aromaticidad del anillo bencénico.

Aunque las dos representaciones mesoméricas **3a-b** se pueden obtener para el benceno, esto no implica dos formas de interconvertirlo rápidamente. Más bien, los seis electrones  $\pi$  deslocalizados están en los orbitales moleculares resultantes en una nube de electrones anular por encima y por debajo del plano del anillo. El benceno también puede ser representado por la estructura **3c**, que hace énfasis en la disposición cíclica de los electrones. De acuerdo con esta teoría, las longitudes de enlace carbono-carbono son todas equivalentes (0.14 nm), intermedia entre el enlace sencillo (0.154 nm) y el enlace

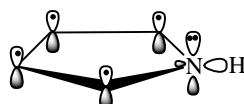
doble (0.133 nm) carbono-carbono. La estabilización termodinámica adicional impartida al benceno por este fenómeno de deslocalización de electrones, llamada "resonancia", se puede determinar de forma indirecta. Realmente, el benceno deslocalizado teóricamente es termodinámicamente más estable que la molécula de ciclohexatrieno (es decir, la estructura no deslocalizada **3a** o **3b**) por alrededor de  $150 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>6</sup>

¿Cómo este concepto de aromaticidad aplica a heterociclos típicos como la piridina **1** y el pirrol **4**? La piridina formalmente se puede "ver" como un análogo del benceno mediante la sustitución de una unidad de CH por un átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$ . En consecuencia, el nitrógeno de la piridina tiene un par de electrones sin compartir en lugar de un átomo de hidrógeno. Sin embargo, los seis electrones  $\pi$  están esencialmente sin cambios, y la piridina es relativamente un compuesto heterocíclico aromático.<sup>6</sup>

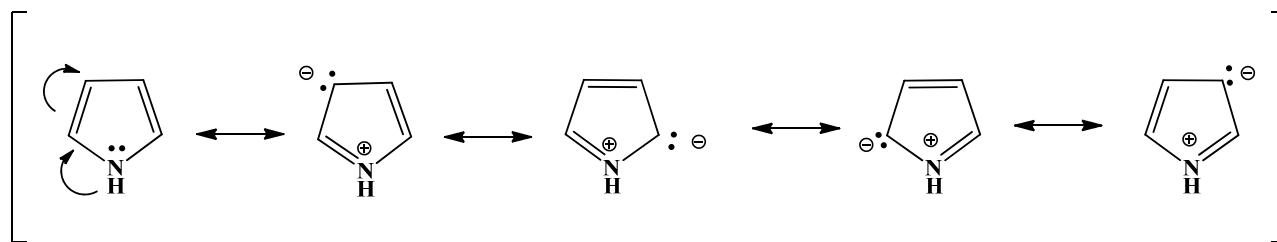


**Figura 6.** Aromaticidad de heterociclos típicos.

Una dificultad surge con los heterociclos de cinco miembros, tales como pirrol, que a primera vista parece tener sólo cuatro electrones  $\pi$ . Para explicar su aromaticidad el átomo de nitrógeno debe de tener una hibridación  $sp^2$  y entonces contiene formalmente un par de electrones en el orbital p con un ángulo recto con respecto al anillo, haciendo un total de 6 electrones  $\pi$ . El átomo de nitrógeno tiene una geometría trigonal y el enlace N-H se encuentra en el plano de ciclo.<sup>6</sup>

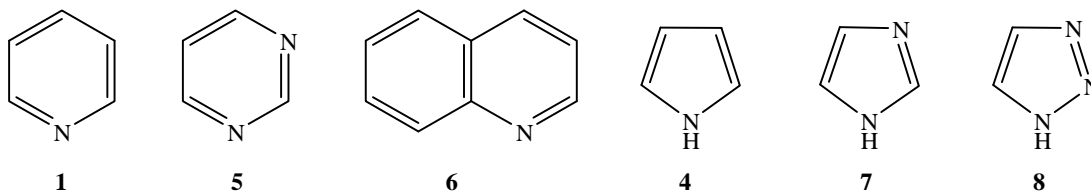


**Figura 7.** Estructura del pirrol.



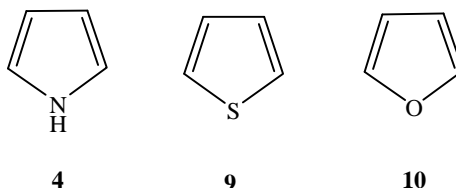
**Figura 8.** Estructuras resonantes del pirrol.<sup>6</sup>

La deslocalización del par de electrones del nitrógeno del sexteto de electrones  $\pi$  es necesaria para la aromaticidad. Estos dos ejemplos ilustran el punto que ciertos heterociclos como la piridina **1**, la pirimidina **5** y la quinolina **6** sean compuestos aromáticos de tipo bencenoide, mientras que otros heterociclos como el pirrol **4**, el imidazol **7** y el triazol **8** tienen que "ganar" aromaticidad por medio de la deslocalización de un par de electrones del heteroátomo.<sup>6</sup>



**Figura 9.** Compuestos heterocíclicos aromáticos nitrogenados.

¿Cuáles son las consecuencias de este concepto del par de electrones deslocalizado para la serie relacionada de heterociclos tales como pirrol (**4**), tiofeno (**9**) y furano (**10**)? Como resultado, el grado de deslocalización de los electrones del heteroátomo variará con la electronegatividad del mismo. El átomo de oxígeno es el más electronegativo, por lo tanto en el furano, el oxígeno tiene una densidad de electrones más fuerte que el heteroátomo en el tiofeno o en el pirrol; como consecuencia el furano tiene una distribución "no aromática" de electrones bastante cercana a la representada por la estructura **10**.

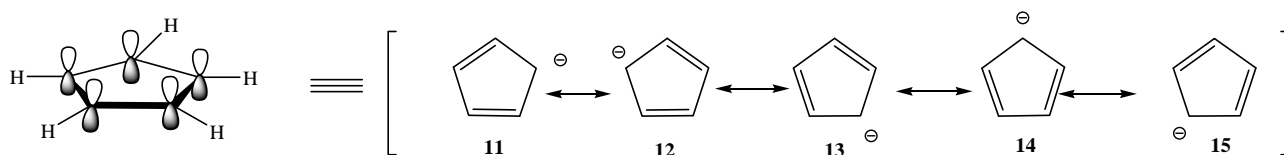


**Figura 10.** Estructuras del pirrol, tiofeno y furano.<sup>6</sup>

El problema de que tan aromático es un heterociclo en particular, o una serie de heterociclos, ha sido una preocupación de los fisicoquímicos orgánicos durante mucho tiempo. Las longitudes de los enlaces, calores de combustión, los datos espectroscópicos y las energías de resonancia teórica y calculada han sido utilizadas, pero una medida absoluta de la aromaticidad sigue siendo difícil de alcanzar.<sup>6</sup>

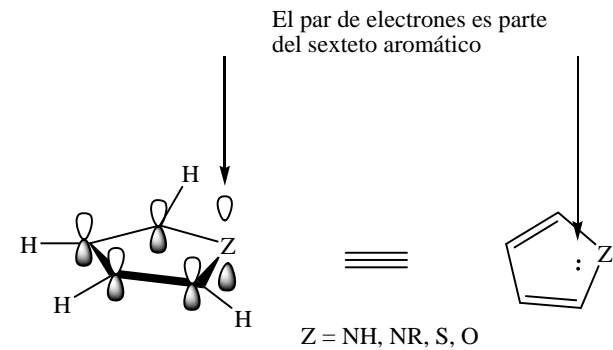
### I.3. Generalidades del pirrol.

Es necesario recordar la estructura del anión ciclopentadienilo, que es un sistema aromático de seis electrones  $\pi$ , producido por la eliminación de un protón del ciclopentadieno. Este sistema sirve para ilustrar muy bien la diferencia entre la estabilización aromática y reactividad, ya que es un compuesto muy reactivo, con una carga negativa total. El ciclopentadieno tiene un pKa alrededor de 14, es mucho más ácido que un simple dieno, sólo porque el anión resultante es estabilizado por resonancia. Cinco estructuras contribuyentes equivalentes, **11-15**, muestran que cada átomo de carbono es equivalente y por lo tanto lleva a una quinta parte de la carga negativa.<sup>9</sup>

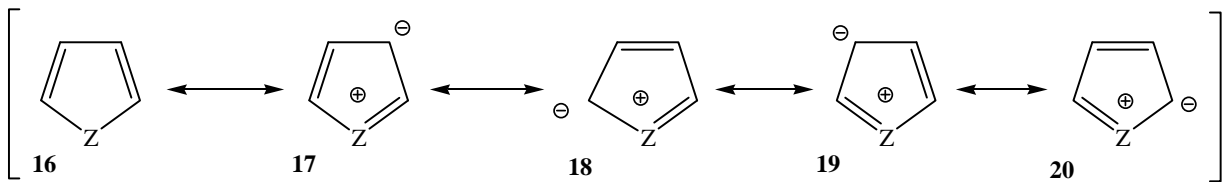


**Figura 11.** Estructura del anión ciclopentadienilo; contribuciones resonantes.<sup>9</sup>

El pirrol, es isoelectrónico como el anión ciclopentadienilo, pero es eléctricamente neutro. La otra consecuencia de la presencia de los heteroátomos en el anillo de cinco miembros es la pérdida de simetría radial, de modo que no tiene cinco formas mesoméricas equivalentes: tiene una estructura sin separación de carga (**16**) y dos pares de formas equivalentes, en el que hay separación de carga, lo que indica que la densidad electrónica no está en el heteroátomo. Estas formas no contribuyen por igual; el orden de importancia es: **16 > 18,20 > 17,19**.<sup>9</sup>



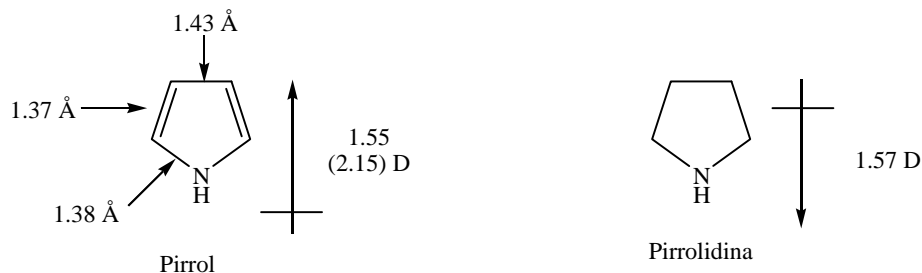
**Figura 12.** Par de electrones del sexteto aromático.<sup>9</sup>



**Figura 13.** Estructura de un heterociclo de cinco átomos; contribuyentes de resonancia.<sup>9</sup>

La resonancia lleva a la creación de cargas negativas parciales sobre los átomos de carbono y una carga parcial positiva sobre el heteroátomo. El efecto inductivo del heteroátomo es, como de costumbre, hacia los carbonos, de modo que la distribución electrónica entre este tipo de compuestos es un equilibrio de dos efectos opuestos, de los cuales el efecto mesomérico es probablemente el más importante, excepto en el caso del furano, y esto se traduce en un momento dipolar dirigido lejos del heteroátomo.<sup>9</sup>

Es debido a esta acumulación electrónica lejos del nitrógeno y del azufre hacia los carbonos del anillo heterocíclico que se les conocen como compuestos ricos en densidad electrónica. El caso del furano es especial, ya que a veces se comporta como un compuesto aromático y a veces como un dieno conjugado.

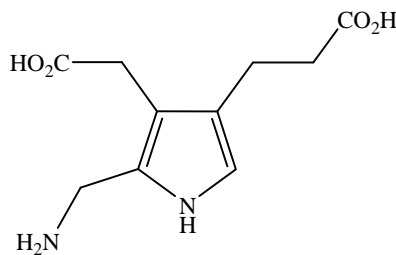


**Figura 14.** Momento dipolar en el pirrol y en la pirrolidina.<sup>9</sup>



Es importante reconocer que el par libre de electrones en el nitrógeno en los pirroles forma parte de los seis electrones del sistema aromático.<sup>9</sup>

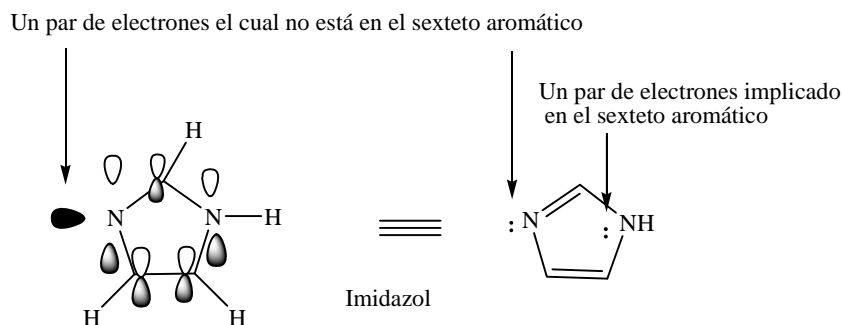
La palabra pirrol deriva del prefijo griego para el color rojo, “pyros”, que se refiere al color rojo brillante que el pirrol imparte a la viruta de pino humedecida con ácido clorhídrico concentrado. El impulso temprano para el estudio de pirroles llegó del trabajo degradativo relativo a las estructuras de dos pigmentos centrales a los procesos de la vida, el pigmento hemo cadena respiratoria sangre, y clorofila, el pigmento fotosintético verde de las plantas. La clorofila y hemo se sintetizan en la célula viva a partir del porfobilinógeno, el único pirrol aromático que juega un papel, un papel de vital importancia, en el metabolismo.<sup>10</sup>



**Figura 15.** Porfobilinógeno.<sup>10</sup>

#### I.4. Generalidades del imidazol.

El imidazol contiene un átomo de nitrógeno como en el pirrol y uno como en la piridina, los cuales están situados en las posiciones 1 y 3, respectivamente. Su nombre sistemático es 1,3-diazol. La molécula de imidazol es plana y con una geometría pentagonal casi normal.



**Figura 16.** Par de electrones implicado en el sexteto aromático del imidazol.<sup>11</sup>

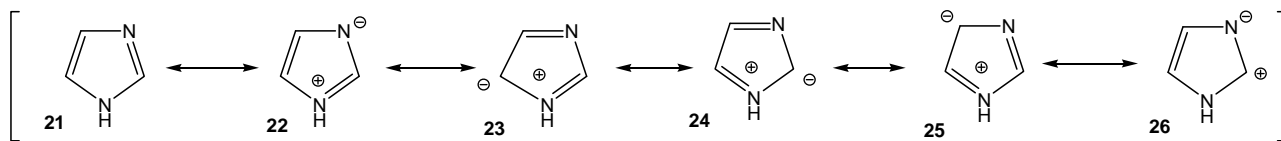


Figura 17. Estructuras resonantes del imidazol.<sup>11</sup>

El anillo de imidazol se produce naturalmente en la histamina **27**, un mediador importante de la inflamación y la secreción de ácido gástrico. Un anillo de tiazol cuaternizado se encuentra en la tiamina que es una vitamina esencial **28**. Hay pocos oxazoles de origen natural, aparte de algunos metabolitos secundarios de origen vegetal y fúngicas.<sup>12</sup>

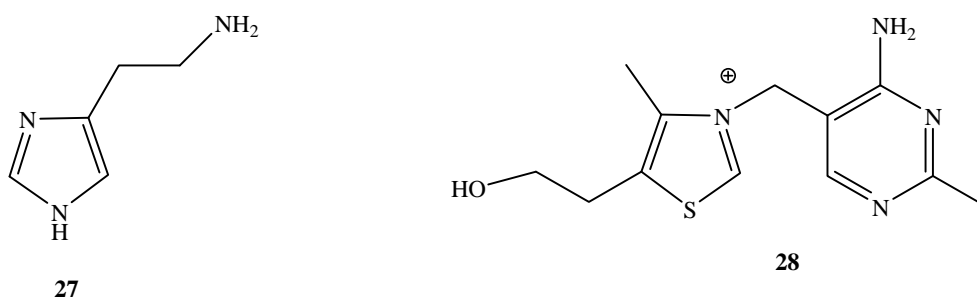
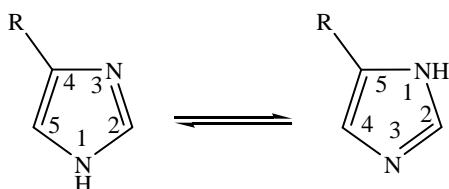


Figura 18. Estructura de la histamina y la tiamina.<sup>12</sup>

Un caso especial son los 1*H*-imidazoles 4- ó 5-sustituidos, porque estos compuestos en disolución presentan estructuras tautoméricas (isómeros).



Esquema 1. Equilibrio tautomérico del 1*H*-imidazol.<sup>13</sup>

El imidazol es aromático. El átomo de nitrógeno de tipo pirrólico contribuye con dos electrones al sexteto electrónico- $\pi$ ; el átomo de nitrógeno de tipo piridinoide y los átomos de carbono donan un electrón. El imidazol es un heterociclo  $\pi$ -excesivo, con seis

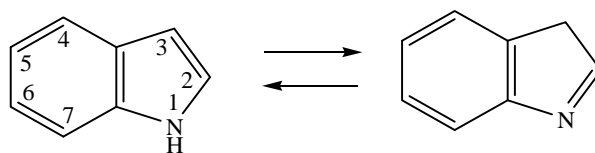
electrones distribuidos en los cinco átomos, y que se concentran principalmente sobre los átomos de nitrógeno.<sup>13</sup>



Figura 19. Densidad electrónica en el imidazol.<sup>7,8,13</sup>

### 1.5. Generalidades del indol.

La palabra indol se deriva de la palabra India, un colorante azul importado de la India que era conocido como el añil en el siglo XVI. La degradación química del tinte dio lugar a indoles oxigenados, que fueron nombrados indoxil y oxindol; el indol era preparado en 1866 por la destilación del oxindol en zinc. Para todos los propósitos prácticos, el indol existe enteramente en la forma *1H*-, pero el *3H*-indol (indolenina) se puede generar en solución, pero tautomeriza al *1H*-indol en aproximadamente 100 segundos a temperatura ambiente.<sup>14</sup>



Esquema 2. Equilibrio *1H*-indol - *3H*-indol.<sup>13</sup>

La fusión de un anillo de benceno en las posiciones C2/C3 del pirrol produce formalmente el correspondiente benzopirrol **29**, conocido como indol. Las transformaciones teóricas de análogos se pueden prever para formar benzofuranos **30** y bezotiofenos **31**.<sup>15</sup>

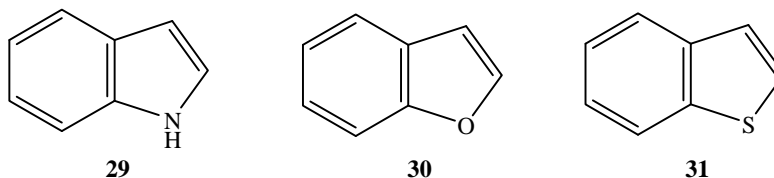
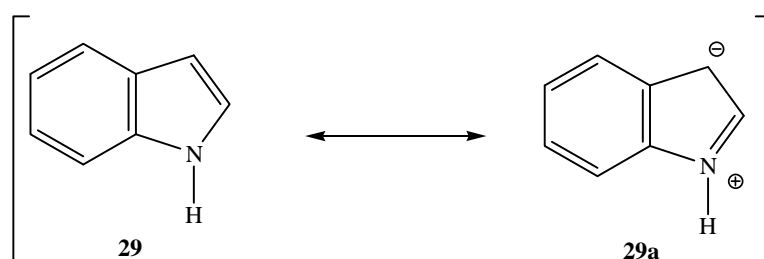


Figura 20. Estructuras del benzopirrol (indol), benzofurano y bezotiofeno.<sup>15</sup>

El indol es un sistema aromático de diez electrones  $\pi$ . Como con el pirrol, la deslocalización del libre de electrones del átomo de nitrógeno es necesaria para la aromaticidad. La única estructura electrónica general del indol no está completamente descrita por la estructura **29**, porque esto implica la localización del par de electrones sobre el átomo de nitrógeno. La estructura **29a** es una representación mesomérica, la cual hace una contribución a la estructura electrónica del indol, en menor medida hacen representaciones mesoméricas donde se produce la carga negativa en el anillo bencénico.<sup>15</sup>



**Esquema 3.** Estructuras resonantes del indol.<sup>15</sup>

Una consecuencia de esto es que la deslocalización del par de electrones del nitrógeno no está disponible para la protonación en condiciones moderadamente ácidas, así como el pirrol, el indol es otro heterociclo débilmente básico. Otra similitud con pirrol es que, al ser un heterociclo "rico en electrones", el indol se somete fácilmente a sustituciones electrofílicas aromáticas, pero es bastante inestable en condiciones oxidativas. Sin embargo, una diferencia importante surge aquí, mientras que el pirrol reacciona preferentemente con electrófilos en las posiciones C2/C5, la sustitución del indol es preferentemente en la posición del C3.<sup>15</sup>

Históricamente, el interés en los indoles surgió con el aislamiento y caracterización de compuestos de la enorme familia de alcaloides indólicos, tal como el ácido lisérgico **32**. Muchos alcaloides de indol poseen actividades biológicas interesantes y útiles.<sup>15</sup>

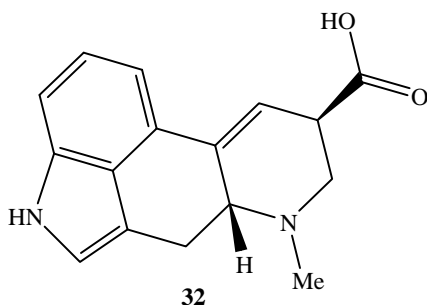
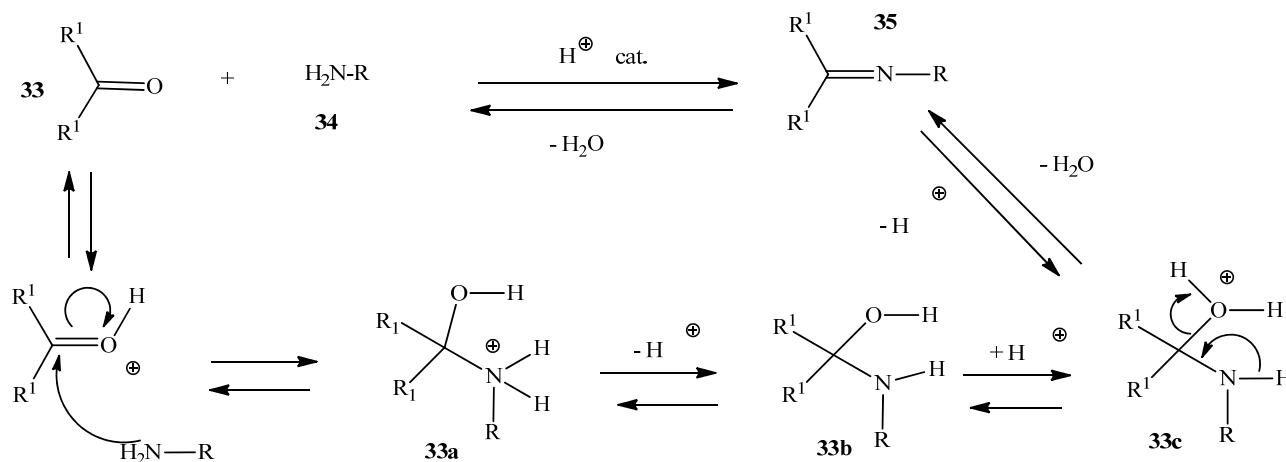


Figura 21. Estructura del ácido lisérgico.<sup>15</sup>

### I.6. Generalidad sobre la síntesis de heterociclos.

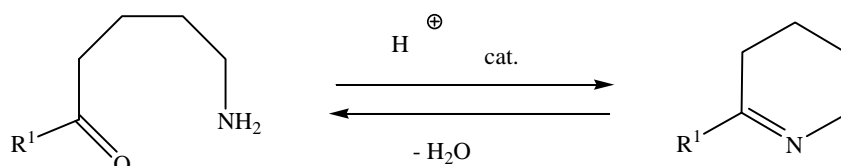
Hay muchas síntesis de los principales heterociclos, a menudo complementarias, que permiten diferentes patrones de sustitución en el anillo. Muchas síntesis clásicas de heterociclos ocurren a través de reacciones de condensación, por lo que consideráramos importante mostrar el mecanismo de una reacción de condensación sencilla, catalizada por un ácido, entre una cetona **33** y una amina **34** para dar una imina **35**.<sup>6</sup>



Esquema 4. Mecanismo general formación de heterociclos.

La protonación del oxígeno de la cetona activa al grupo carbonilo para un ataque nucleofílico por parte de la amina. La pérdida de un protón de **33a** produce un intermediario neutro **33b**. Una segunda protonación, nuevamente del átomo de oxígeno (**33c**), y posterior pérdida de una molécula de agua y un protón produce la imina **35**. Todos estos pasos son reversibles, pero experimentalmente el agua se puede eliminar y entonces el equilibrio de la reacción puede ser dirigida hacia el producto. Si hay un grupo

amino y un grupo carbonilo en la misma molécula, al condensarse intramolecularmente se formaría un heterociclo.<sup>6</sup>



Esquema 5. Síntesis general de heterocíclicos.<sup>6</sup>

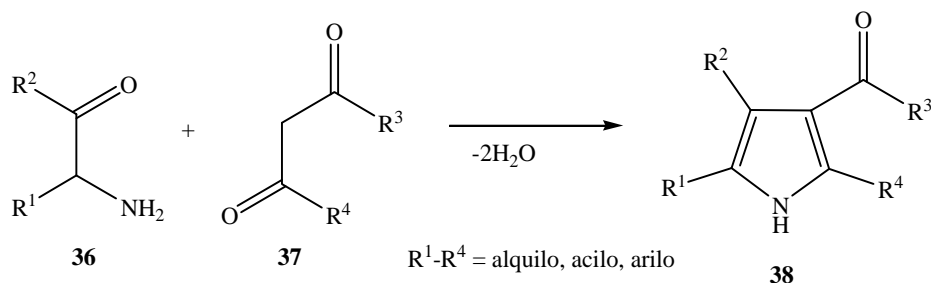
## I.7. Síntesis generales de pirroles, imidazoles e indoles.

### I.7.1. Síntesis de pirroles.

Descubierto hace más de un siglo, las síntesis de pirroles de Knorr y de Paal-Knorr son condensaciones intermoleculares similares de aminas con compuestos carbonílicos para dar pirroles.<sup>16</sup>

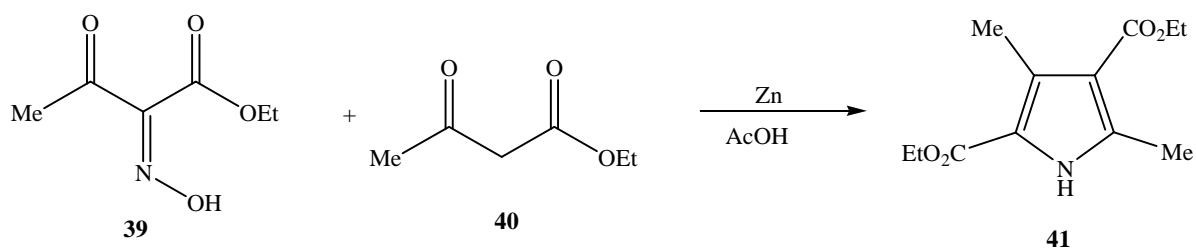
#### I.7.1.1. Síntesis de Knorr.

La síntesis general de pirroles de Knorr implica la reacción entre una  $\alpha$ -aminocetona **36** y un compuesto carbonílico **37**, que tiene un grupo  $\alpha$ -metileno reactivo, para dar un pirrol **38**.<sup>16-20</sup> La amina **36** a menudo se genera *in situ* por reducción de un grupo oxima.<sup>21</sup>



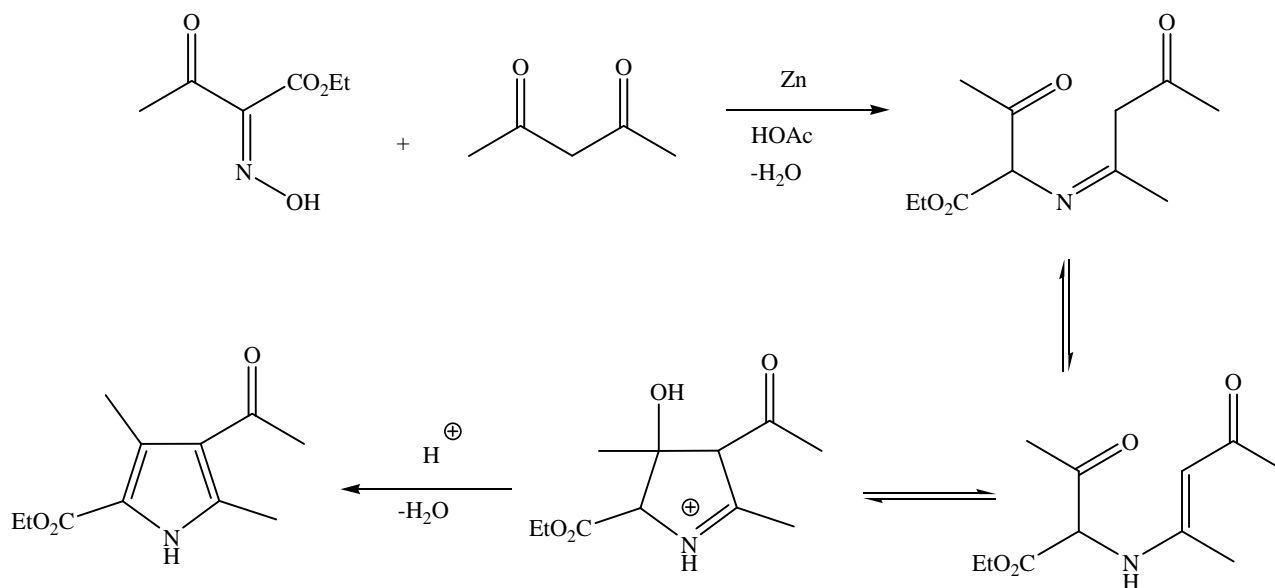
Esquema 6. Síntesis de Knorr entre una  $\alpha$ -aminocetona y un compuesto carbonílico.<sup>21</sup>

En este sentido, el tratamiento de la oxima **39**, acetoacetato de etilo **40** con zinc y ácido acético proporciona el 2,4-dicarboetoxi-3,5-dimetilpirrol **41**. Extensas modificaciones de esta reacción en los últimos 100 años han incrementado la síntesis de pirrol Knorr a una generalidad excepcional y versátil.<sup>16-20</sup>



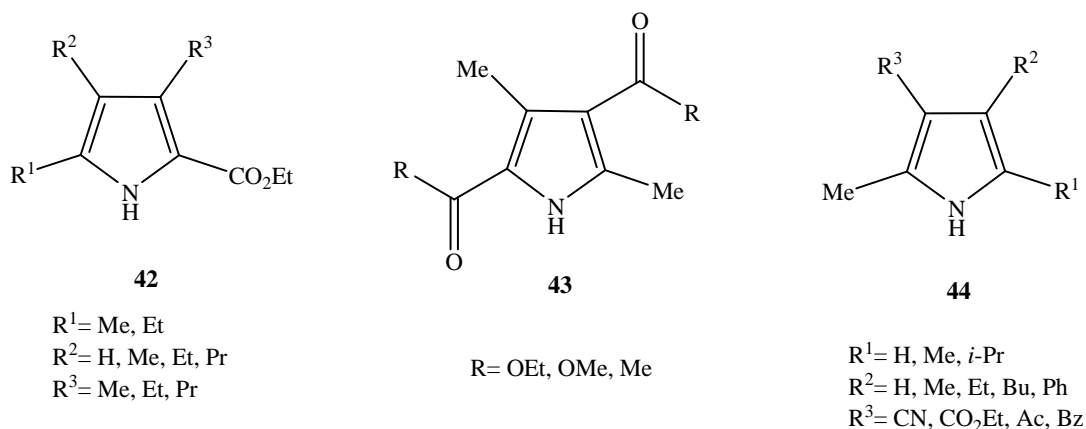
**Esquema 7.** Síntesis de Knorr.<sup>17-21</sup>

El mecanismo de la síntesis de pirroles de Knorr implica la reducción *in situ* del grupo oxima a una amina, la condensación con el segundo compuesto carbonílico, y la ciclación con la pérdida de una segunda molécula de agua para dar un pirrol.<sup>22</sup> Varios estudios han demostrado que las diferentes vías y productos pirrólicos obtenidos depende de los sustratos.



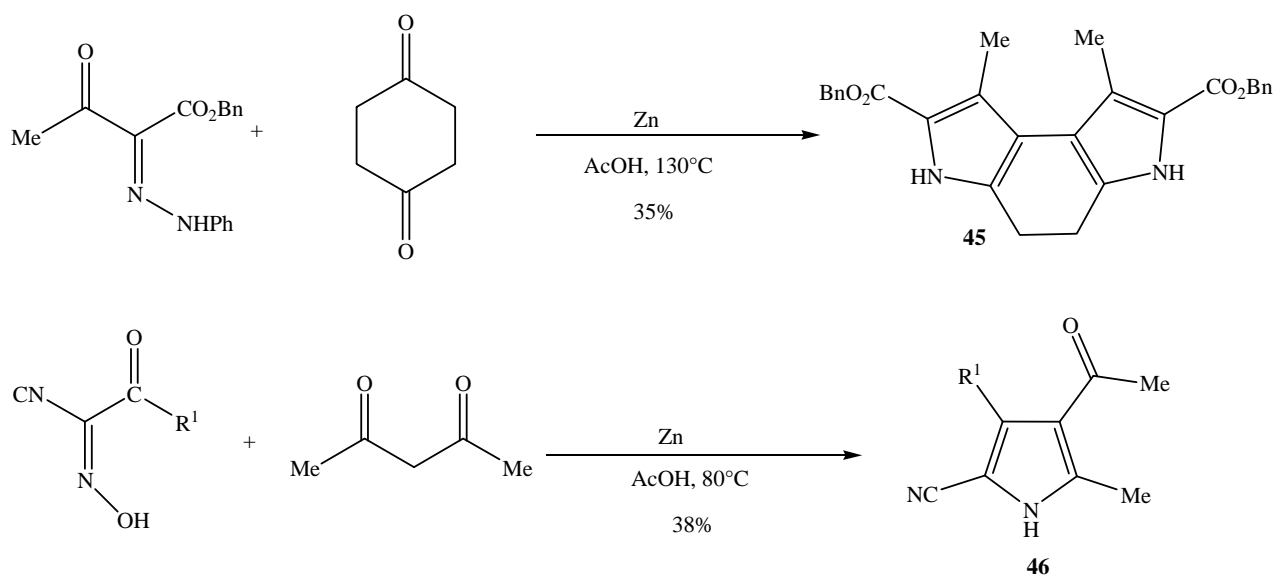
**Esquema 8.** Mecanismo de la síntesis de Knorr.<sup>21</sup>

El mayor desarrollo en la síntesis de pirroles de Knorr ha sido el acceso a la amina. El uso de aminomalonato de dietilo preformado con 1,3-dicetonas ofrece rendimientos mucho más altos para la obtención de pirroles.<sup>23</sup> La reacción de los compuestos β-dicarbonílicos con hidroxilamina en medio ácido produce pirroles en un solo paso. Las α-aminoamidas de Weinreb han sido utilizadas en la síntesis de pirroles de Knorr generando una amplia variedad de pirroles.<sup>24</sup>



**Figura 22.** Pirroles obtenidos mediante la síntesis de Knorr.

La principal aplicación de la síntesis de Knorr para pirroles es en la construcción de las porfirinas, y existen muchos ejemplos,<sup>25</sup> en particular de la obra de Lash, que también demostró la formación de nuevos pirroles, tales como **45**.<sup>25a</sup> Los cianopirroles (**46**) están disponibles usando una síntesis Knorr,<sup>26</sup> y el método ha sido adaptado a la preparación de pirroles para el análisis de GSA (glutamato-1-semialdehído) en medios biológicos; hay pirroles relacionados con pirrolinitrin a nuevos pirroles antiinflamatorios tricíclicos y a un antipsicótico pirrol[2,3-*g*]isoquinolina.

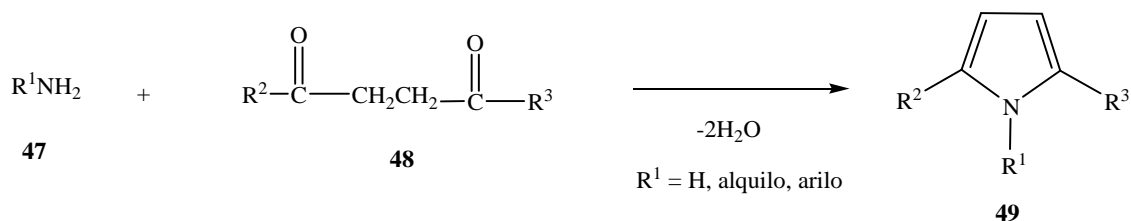


**Esquema 9.** Principal aplicación de la síntesis de Knorr.<sup>27</sup>



### I.7.1.2. Síntesis de Paal-Knorr.

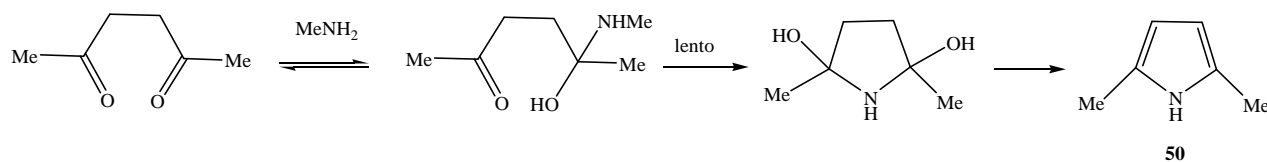
La síntesis de pirroles de Paal-Knorr ocurre a través de la condensación de una amina primaria **47** (o amoniac) con una 1,4-dicetona **48** (o 1,4-dialdehído) para dar un pirrol **49**.<sup>16-20</sup>



Esquema 10. Síntesis de Paal-Knorr.

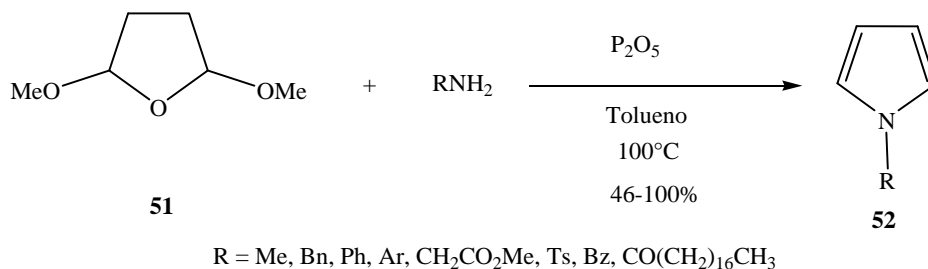
Paal y Knorr descubrieron de forma independiente la reacción directa de aminas primarias (o amoniac) con dicetonas para dar pirroles.<sup>27</sup> Al igual que la síntesis de pirroles de Knorr, el método Paal-Knorr es un método versátil y ampliamente utilizado para la construcción de pirroles.

A pesar de su aparente simplicidad, se han reportado varias investigaciones sobre el mecanismo de Paal-Knorr.<sup>16,17,28-32</sup> La evidencia actual (aislamiento del intermedio, la cinética, efectos isotópicos) sugiere el siguiente mecanismo para la formación del pirrol **50**.<sup>32</sup> Sin embargo, el mecanismo de Paal-Knorr es a menudo dependiente del pH, del disolvente, de la amina y de la estructura del compuesto dicarbonilo, especialmente con respecto al paso de cierre del anillo.



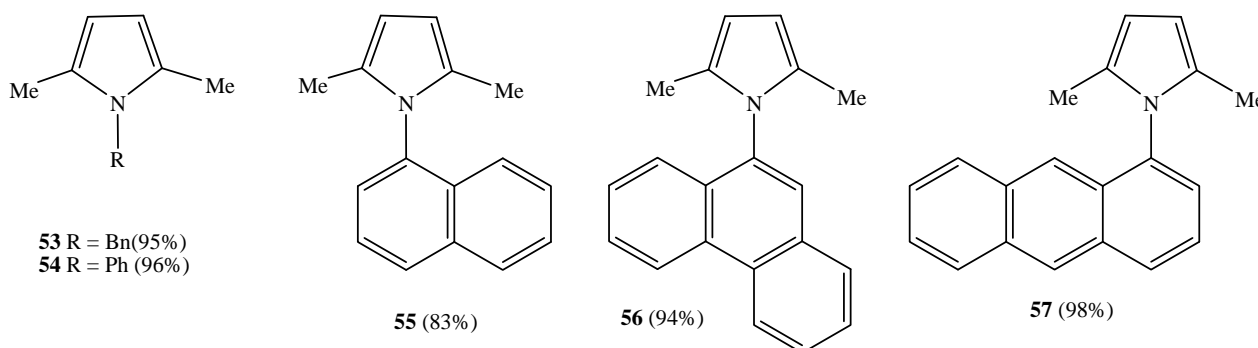
Esquema 11. Evidencia actual del mecanismo de Paal-Knorr.

El uso de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano **51** como un equivalente de succinaldehído, ha ampliado la síntesis de Paal-Knorr para incluir pirroles no sustituidos, por ejemplo **52**.<sup>33</sup>



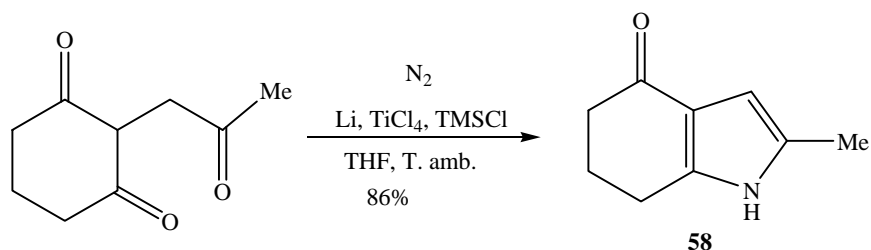
**Esquema 12.** Síntesis de Paal-Knorr con el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano.

Nuevos catalizadores para la síntesis Paal-Knorr incluyen arcillas de montmorillonita,<sup>34-35</sup> alúmina,<sup>34,36</sup> sales de circonio,<sup>37</sup> y los reactivos de titanio. Algunos pirroles sintetizados a partir de 2,5-hexanodiona y aminas primarias utilizan arcilla montmorillonita KSF incluyen **(53-57)**.<sup>34c</sup>



**Figura 23.** Pirroles sintetizados con nuevos catalizadores.

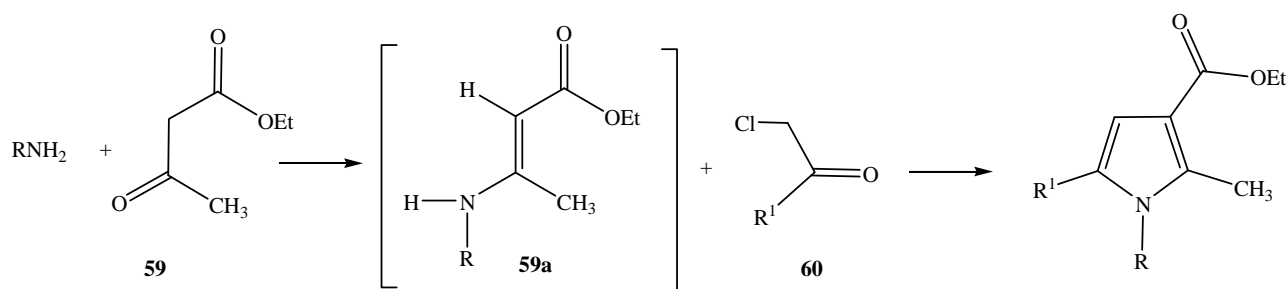
Otras variaciones de Paal-Knorr<sup>38</sup> incluyen condiciones de síntesis en microondas en fase sólida,<sup>39</sup> y la fijación de nitrógeno atmosférico como fuente de nitrógeno para la obtención de pirroles (58).<sup>40</sup> El hexametildisilazano (HMDS) es también un excelente equivalente de amoníaco en la síntesis de Paal-Knorr.<sup>41</sup> Por ejemplo, al tratar la 2,5-hexanodiona con el HMDS sobre alúmina a temperatura ambiente da el 2,5-dimetilpirrol con un rendimiento del 81%. El formiato de amonio también se puede utilizar como una fuente de nitrógeno en la síntesis de pirroles de Paal-Knorr a partir de 1,4-diarilbut-2-eno-1,4-dionas bajo condiciones de hidrogenación por transferencia catalizadas por Pd.<sup>42</sup>



**Esquema 13.** Síntesis de Paal-Knorr por microondas en fase sólida.

### I.7.1.3. Síntesis de Hantzsch.

Esta síntesis de pirroles es una reacción de condensación entre  $\beta$ -cetoésteres **59** y  $\alpha$ -halocetonas **60**, en presencia de amoníaco o de una amina primaria.



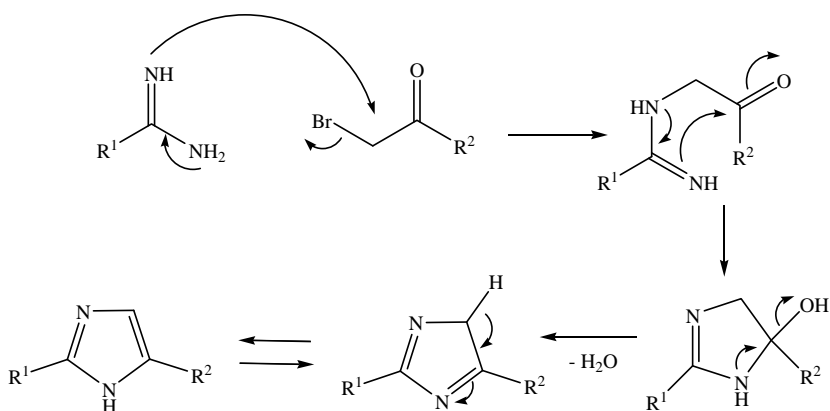
**Esquema 14.** Síntesis de Hantzsch.

Esta reacción es una modificación de la síntesis de Feist-Benary usada para furanos, transcurre con formación de una enamina **59a**. Esta síntesis permite la obtención de pirroles de forma directa, con una o ambas posiciones  $\alpha$  libres.<sup>44</sup>

### I.7.2. Síntesis de imidazoles.

#### I.7.2.1. Síntesis tipo Blümlein-Lewy o tipo Hantzsch.

La síntesis de Blümlein-Lewy<sup>44</sup> produce oxazoles por condensación de una amida con un  $\alpha$ -halocarbonilo, y la síntesis de Hantzsch<sup>45</sup> produce tiazoles por condensación de una tioamida con un  $\alpha$ -halocarbonilo, pero si en lugar de la amida o tioamida se utiliza una amidina se pueden obtener imidazoles. Como muchas de las técnicas para sintetizar 1,3-azoles, tiene la ventaja de utilizar materiales de partida comunes y funcionales.<sup>46</sup>

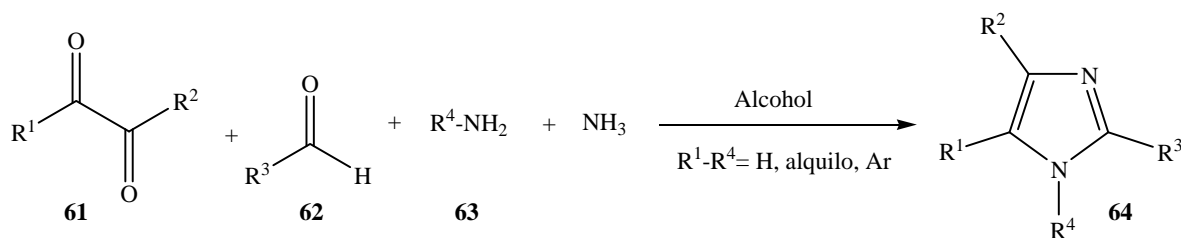


**Esquema 15.** Mecanismo para síntesis de imidazoles usando amidinas.

En general, el mecanismo reportado para la obtención del oxazol debe ser similar al de la obtención de imidazoles.<sup>44</sup>

### I.7.2.2. Síntesis de Debus-Radziszewski.

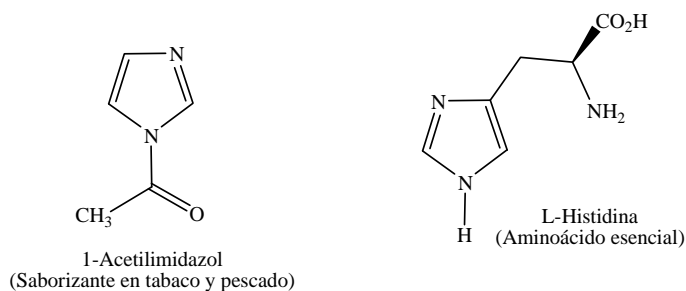
En la reacción general de Debus-Radziszewski para la síntesis de imidazoles se lleva a cabo una condensación de un compuesto  $\alpha$ -dicarbonílico **61** (por ejemplo, glioxal, piruvaldehído o bencilo), un aldehído **62**, y dos equivalentes de amoniaco seco con una amina primaria **63**, dando como resultado la formación de imidazoles *N*-sustituídos **64**.<sup>47</sup>



**Esquema 16.** Reacción general de Debus-Radziszewski.

El imidazol es muy importante en la química heterocíclica. Se encuentra en numerosos productos naturales y también en muchos compuestos sintéticos. Hay fármacos basados en el imidazol como el ketoconazol que tiene propiedades antifúngicas y el losartán que es un medicamento contra la hipertensión. Algunas de las diferentes actividades biológicas se deben a las diferencias estructurales como, por ejemplo, la actividad como saborizante del 1-acetilimidazol y, como un aminoácido esencial L-histidina, precursor de la histamina, que

debe ser ingerido en la dieta (leche, carne, pollo y pescado). Además en los últimos años, estas moléculas se utilizan como disolventes verdes (líquidos iónicos).<sup>47</sup>

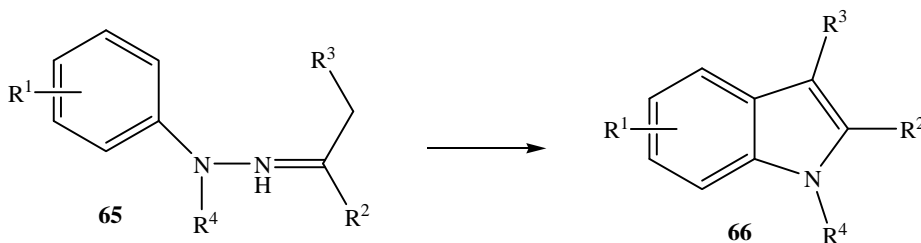


**Figura 24.** Imidazoles en alimentos.

### I.7.3. Síntesis de indoles.

#### I.7.3.1. Síntesis de Fischer.

La síntesis de indoles de Fischer puede ser considerada como la ciclación térmica de una arilhidrazona **65** de un aldehído o cetona, catalizada con ácido para formar el núcleo del indol **66**.<sup>48-51</sup>

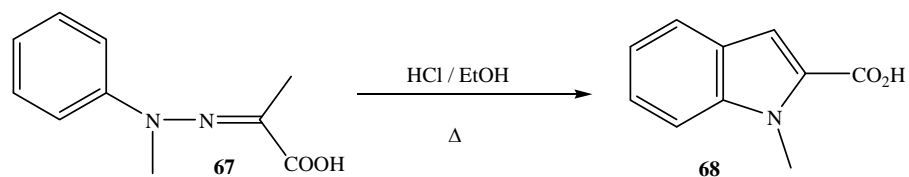


**Esquema 17.** Síntesis de Fischer.

La síntesis se lleva a cabo a menudo sometiendo una mezcla equimolar de la arilhidrazina y aldehído o cetona directamente a las condiciones de indolización.<sup>52-53</sup> Las arilhidrazinas pueden prepararse de varias formas<sup>54-56</sup> y pueden ser usadas en esta reacción directamente junto con el compuesto carbonílico, sin aislamiento de la arilhidrazona. Tales métodos son útiles cuando los intermediarios de arilhidrazona son inestables o tóxicos.

La primera indolización de una arilhidrazona fue hecha en 1883 por Fischer y Jourdan<sup>57</sup>, usando la 1-metilfenilhidrazina del ácido pirúvico **67** con cloruro de hidrógeno en etanol.

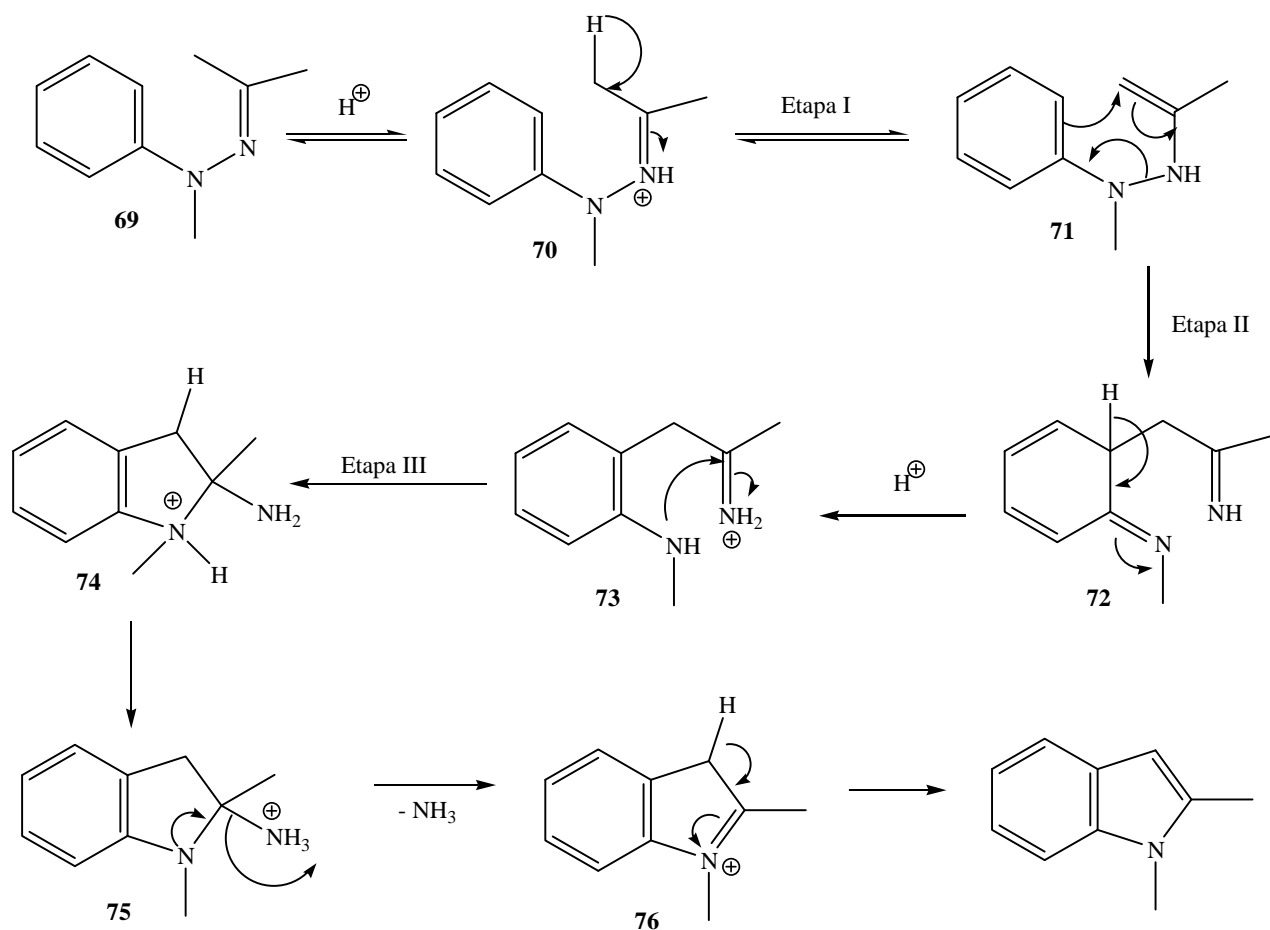
Sin embargo, no fue hasta el año siguiente que Fischer y Hess identifican el producto de esta reacción como el ácido 1-metil-indol-2-carboxílico **68**. Más de 130 años después del descubrimiento inicial, la síntesis de indoles Fischer sigue siendo el método más comúnmente empleado para la preparación de estos compuestos.<sup>58</sup>



**Esquema 18.** Indolización con arilhidrazona.

Se han propuesto un número de caminos de reacción para la reacción de indolización de Fischer. El mecanismo propuesto por Robinson y Robinson en 1918,<sup>59</sup> se extendió por Allen y Wilson en 1943<sup>60</sup> y se interpreta a la luz de la teoría electrónica moderna por Carlin y Fischer en 1948,<sup>61</sup> es ahora generalmente aceptada.

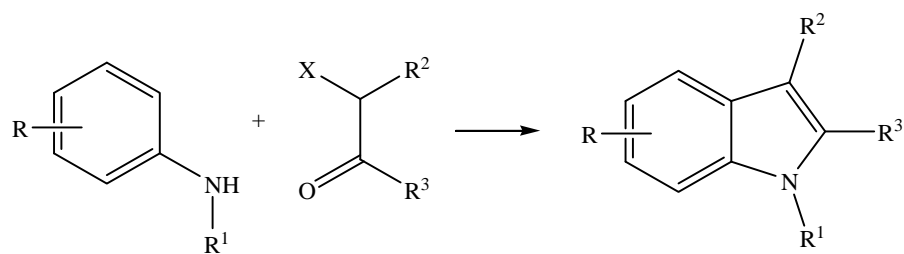
Bajo condiciones ácidas, el primer paso implica la protonación del nitrógeno de la imina seguido de tautomerización para formar una eno-hidrazina intermedia **70**. Después de la tautomerización, un reordenamiento sigmatrópico [3,3] se produce y proporciona el intermediario **71**. La rearomatización se produce a través de un cambio de protón para formar la imina **73** que se cicla para formar el anillo de 5 miembros **74**. Por último, la pérdida de amoniaco a partir de **75** genera el núcleo de indolenina **76** que posteriormente conduce al indol correspondiente.<sup>62-63</sup>



Esquema 19. Mecanismo de Fischer.<sup>62</sup>

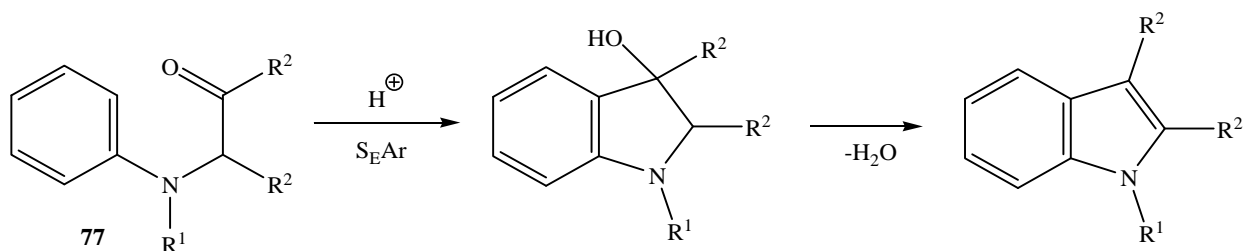
### I.7.3.2. Síntesis de Bischler.

La síntesis de Bischler<sup>47</sup> o de Bischler-Möhlau<sup>48</sup>, consiste en la reacción que ocurre entre una anilina y un compuesto carbonílico  $\alpha$ -halogenado.



Esquema 20. Síntesis de indoles de Bischler-Möhlau.

Las  $\alpha$ -arilaminocetonas **77** son fácilmente accesibles desde arilaminas y  $\alpha$ -halocetonas, las cuales se someten a una reacción  $S_{EAr}$  intramolecular bajo catálisis ácida, que es seguida por la eliminación  $H_2O$ . La disposición de esta sencilla síntesis de indoles se limita a los sistemas con los mismos sustituyentes en C-2/C-3.<sup>13</sup>

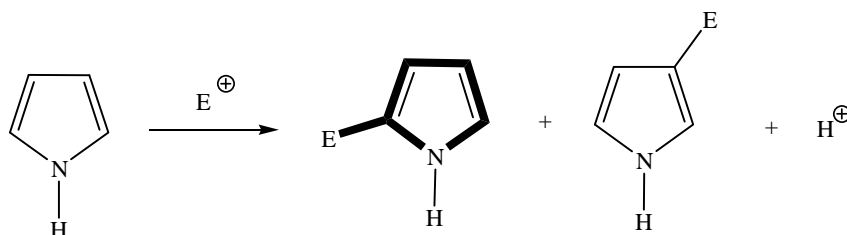


**Esquema 21.** Síntesis de Bischler.

## I.8. Generalidades de las reacciones de $S_{EAr}$ en pirroles, imidazoles e indoles.

### I.8.1. Reacciones de $S_{EAr}$ en el pirrol.

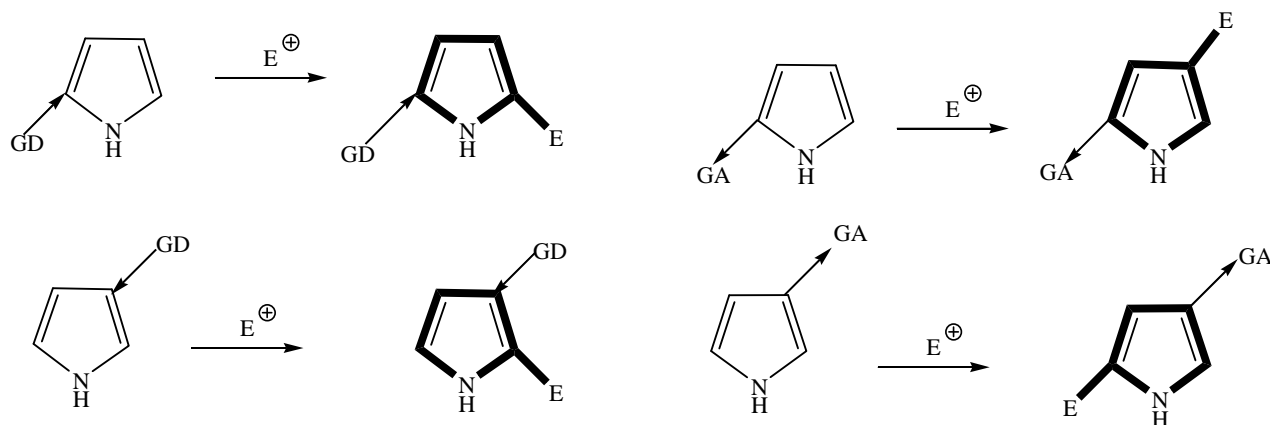
Los pirroles llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática, preferentemente en posición 2, si dicha posición está ocupada la sustitución es en la posición 3.<sup>64</sup>



**Esquema 22.** Sustitución electrofílica del pirrol.

Si el sistema está sustituido por grupos donadores o atractores de densidad electrónica, la sustitución electrofílica generalmente se basa en la fuerza de los sustituyentes y en la regioselectividad que representan, al igual que en el benceno.<sup>64</sup>



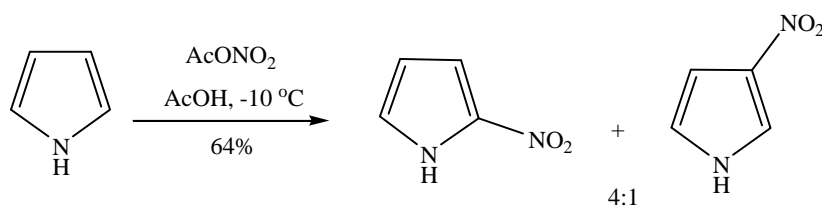


GD = Grupo donador de densidad electrónica

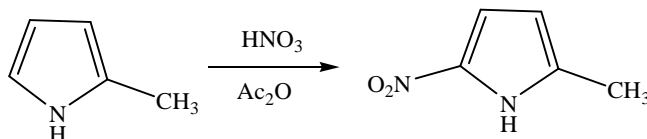
GA = Grupo atractor de densidad electrónica

**Esquema 23.** Sustitución del pirrol por grupos donadores y atractores.<sup>64</sup>

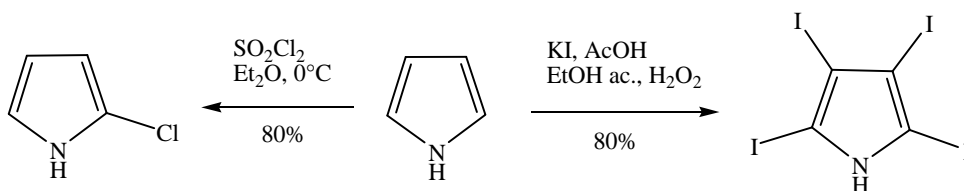
Algunos ejemplos de este tipo de reacciones para el pirrol son:



**Esquema 24.** Nitración de pirroles.<sup>65</sup>



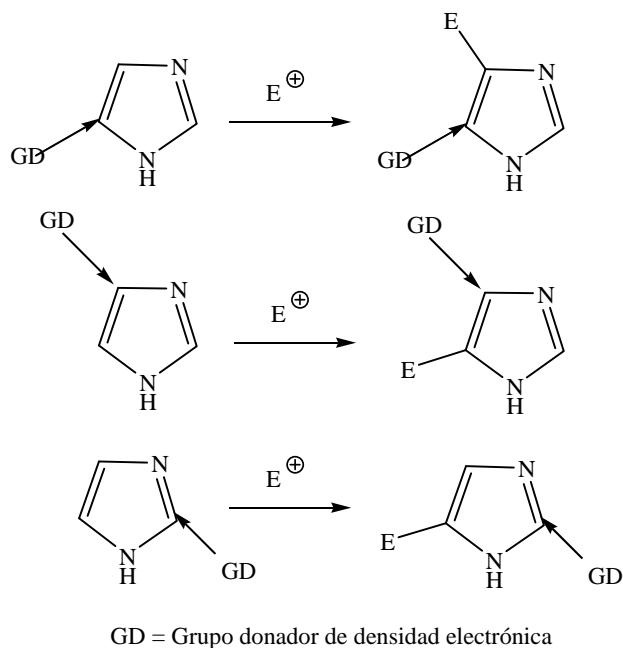
**Esquema 25.** Nitración de pirroles sustituidos.<sup>66</sup>



**Esquema 26.** Halogenación de pirroles.<sup>67</sup>

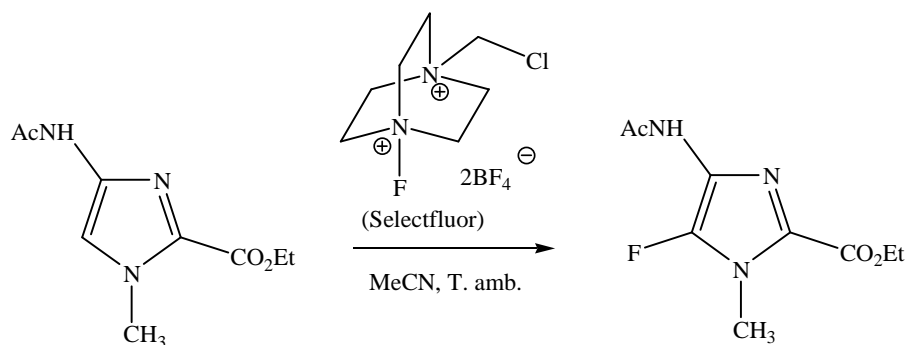
### I.8.2. Reacciones de S<sub>E</sub>Ar en el imidazol.

Los imidazoles sin sustituyentes normalmente no llevan a cabo con facilidad este tipo de reacciones; pero si el anillo se encuentra sustituido con un grupo donador de densidad electrónica éste hace que se active hacia las S<sub>E</sub>Ar.<sup>68</sup>

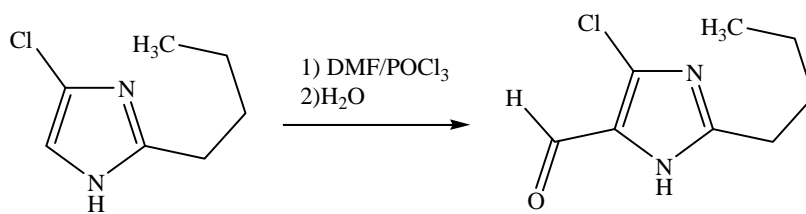


**Esquema 27.** Reactividad de imidazoles con electrófilos.<sup>68</sup>

Como ejemplo están las reacciones de fluoración y formilación siguientes:



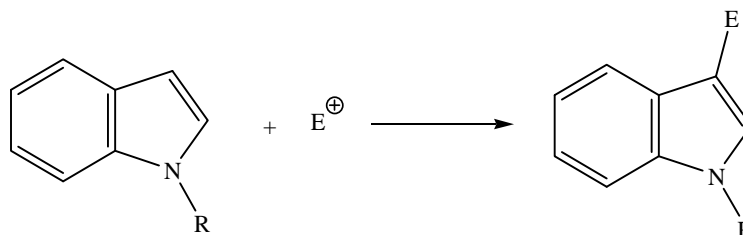
**Esquema 28.** Fluoración del imidazol.<sup>69</sup>



**Esquema 29.** Formilación del imidazol.<sup>70</sup>

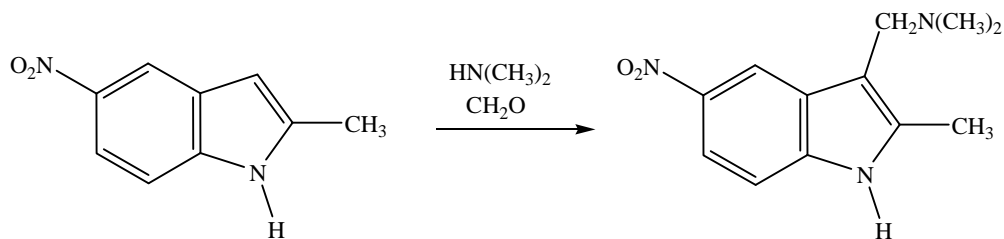
### I.8.3. Reacciones de $S_EAr$ en el indol.

Los indoles llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática sobre las posiciones 2 y 3, siendo la sustitución sobre la posición 3 la favorecida; el anillo del heterociclo es más rico en densidad electrónica comparado con el anillo de benceno. Pero si hay un grupo atractor de densidad electrónica en anillo heterocíclico, la sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo en el anillo de benceno.<sup>71</sup>

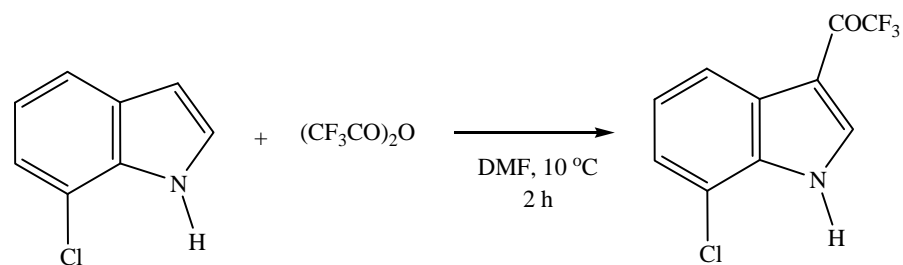


**Esquema 30.** Reactividad de indoles con electrófilos.<sup>71</sup>

Como ejemplos de reacciones de  $S_EAr$  en indoles tenemos la reacción de Mannich y la acilación:



**Esquema 31.** Reacción de Mannich en indoles.<sup>72</sup>



**Esquema 32.** Acilación de indoles.<sup>73</sup>

Como puede apreciarse, hay mucha información, que puede rescatarse, respecto a la síntesis y reactividad de los compuestos heterocíclicos aromáticos, y en sentido específico sobre el pirrol, el imidazol y el indol. Por lo que este trabajo se enfocó en retomar esta información y tratar de ver si era posible adaptar las metodologías reportadas para diseñar experimentos que puedan ser utilizados como prácticas de laboratorio en las asignaturas que contemplan el tema de química heterocíclica aromática.

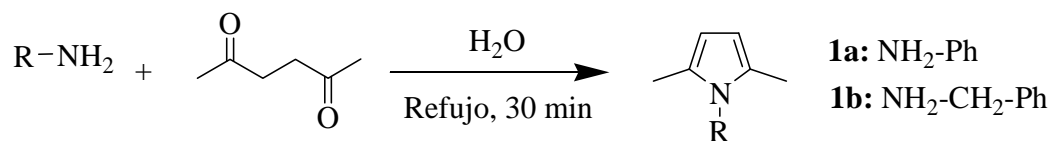
## **OBJETIVOS.**

- Buscar procedimientos descritos en la literatura científica para la síntesis, reactividad y caracterización de compuestos heterocíclicos y aplicarlas para poder trabajarlas en los laboratorios de docencia.
- Comprobar y planear el desarrollo experimental para adaptar las metodologías reportadas para proponerlas como prácticas para los laboratorios de Química Orgánica.
- Establecer un protocolo para la realización de la práctica de tal forma que se minimicen las cantidades a utilizar, el tiempo para hacerla y que sea ambientalmente amigable.

## CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### II.1. Síntesis de pirroles.

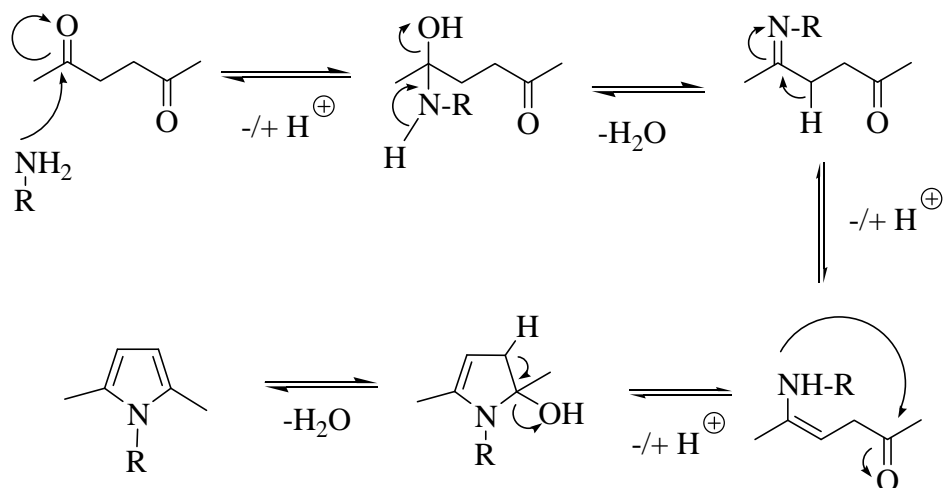
La síntesis de los pirroles **1a** y **1b** se llevó a cabo mediante la metodología reportada por Akbaslar,<sup>74</sup> reacción que se presenta en el siguiente esquema, utilizando la anilina para el primer compuesto y para el segundo compuesto la bencilamina.



**Esquema 33.** Síntesis general de Paal-Knorr.

En la metodología de reacción se dejó a reflujo en agua por 30 minutos, lo que fue el doble de lo que reporta el artículo, éste reporta que al seguir la reacción por cromatografía en capa fina a los 15 minutos la reacción termina. La purificación de los productos también la realizamos de forma diferente, ya que se reporta que al enfriarse la mezcla de reacción hay formación de cristales, los cuales se filtran y posteriormente se recrystalizan con metanol. Para el compuesto **1a** se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, ya que al enfriar la reacción en baño agua-hielo nunca se formaron los cristales, la fase orgánica de la extracción se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, posteriormente se evaporó el acetato y se obtuvo un sólido amarillento, al cual se le realizó una cromatografía en capa fina para verificar si el compuesto estaba puro, como el compuesto presentaba impurezas se recrystalizó con etanol-agua, obteniéndose un sólido amarillo claro con un pf: 49-50°C; mientras que para el compuesto **1b** la purificación del compuesto se realizó tal cual decía el artículo, una vez que terminó la reacción se enfrió en un baño agua-hielo para favorecer la formación de cristales, los cuales se filtraron a vacío y posteriormente se recrystalizaron con metanol-agua, obteniendo un sólido amarillo con un pf: 44-48°C. Ambos compuestos fueron caracterizados por medio de las técnicas espectroscópicas como RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IR.

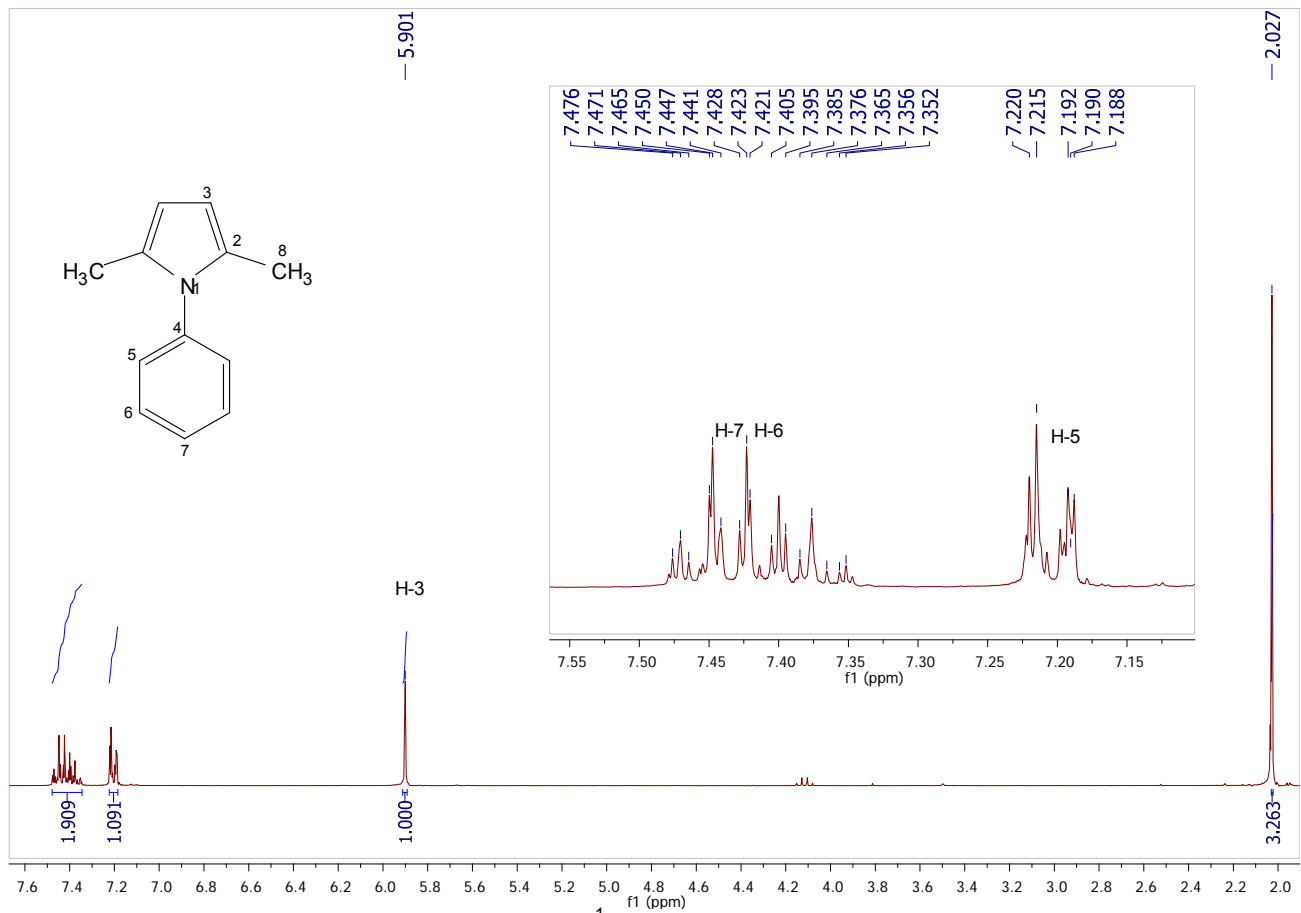
El mecanismo de reacción propuesto para esta reacción es el mecanismo de Paal-Knorr, que comienza con el ataque nucleofílico de la amina sobre el grupo carbonilo.



**Esquema 34.** Mecanismo de reacción de Paal-Knorr.

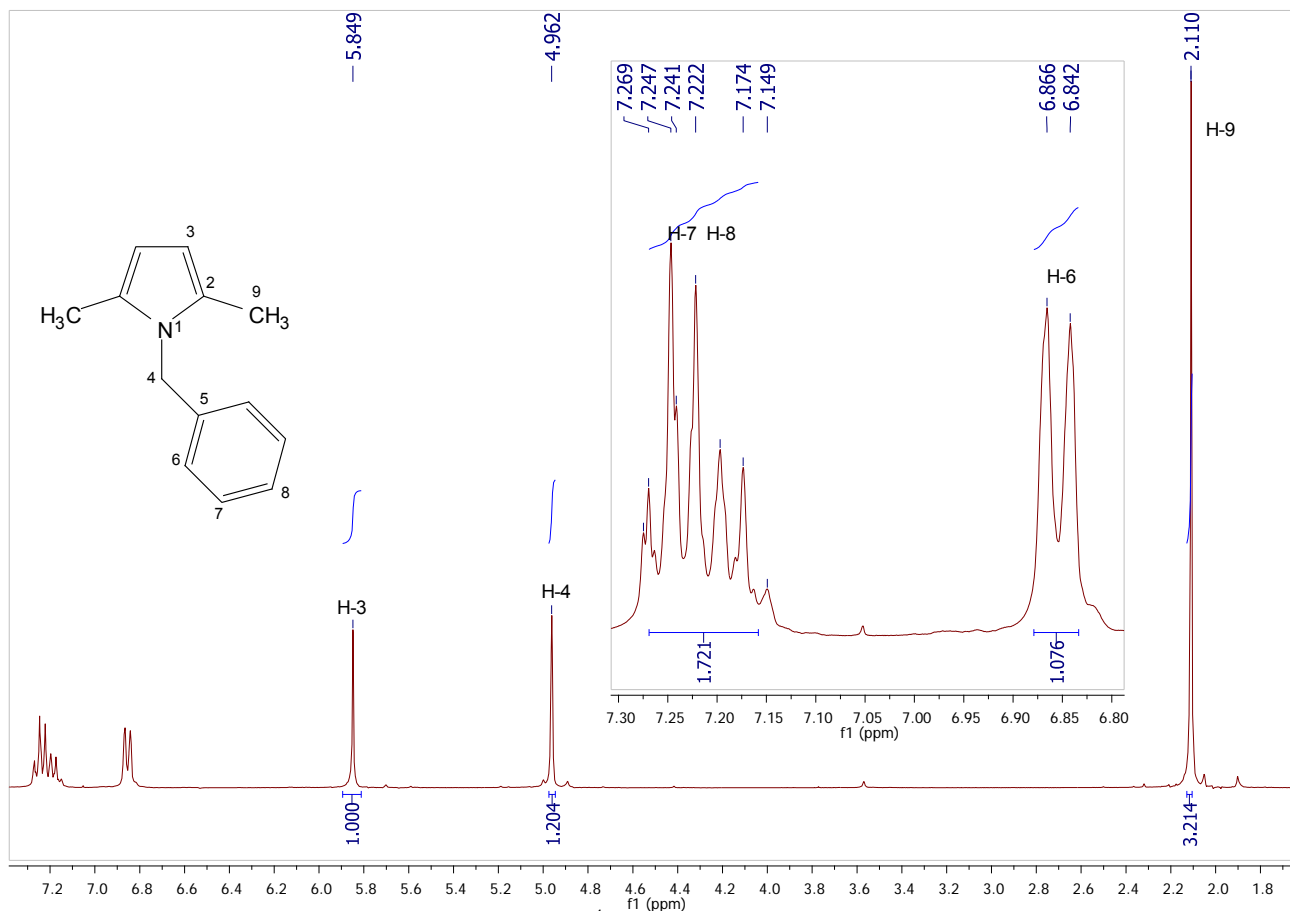
Primero el carbonilo sufre un ataque nucleofílico por parte de la amina, tras el ataque se polariza el enlace  $\pi$  oxígeno-carbono, el nitrógeno de la amina queda con una carga positiva y el oxígeno con una carga negativa. Los equilibrios ácido-base dan lugar al aminoalcohol, el cual por pérdida de agua genera la imina. Posteriormente se produce un equilibrio imina-enamina, por medio de otro ataque nucleofílico de la amina sobre el otro grupo carbonilo y a través de los equilibrios respectivos ácido-base se genera el heterociclo correspondiente, y que por otra pérdida de agua da lugar a la obtención del pirrol.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para los pirroles **1a** y **1b** se observa una señal en 2.03 y en 2.11 ppm, respectivamente, para los hidrógenos de los metilos. También se observa una señal en 5.90 (**1a**) y en 5.85 (**1b**) ppm para los dos hidrógenos del anillo pirrólico. Se observan dos señales una en 7.20 otra en 7.47 (**1a**) ppm, y en 6.85 otra en 7.27 (**1b**) ppm las cuales pertenecen a los hidrógenos del fenilo. Para el pirrol (**1b**) se observa una señal más en 4.96 ppm la cual pertenece al grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) que une al anillo pirrólico con anillo del fenilo.



**Figura 25.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] del compuesto **1a**.





**Figura 26.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] del compuesto **1b**.

En RMN- $^{13}\text{C}$  los desplazamientos químicos que presentan los núcleos son similares para los pirroles **1a** y **1b**. Observamos una señal correspondiente a C-4 en 139.1 ppm (**1a**) y del C-5 en 138.8 ppm (**1b**); una señal que corresponde a C-6 en 129.1 ppm (**1a**) y del C-7 en 128.9 ppm (**1b**); una señal del C-5 en 128.3 ppm (**1a**) y del C-6 en 125.8 ppm (**1b**); una señal para el C-5 en 128.3 ppm (**1a**) y del C-6 en 125.8 ppm (**1b**); una señal para el C-2 en 128.8 y 128.1 ppm (**1a** y **1b**) respectivamente; una señal del C-7 en 127.7 (**1a**) y del C-8 en 127.2 (**1b**) ppm; una señal para el C-3 en 105.7 ppm en ambos compuestos (**1a** y **1b**); una señal del C-4 en 46.9 ppm la cual corresponde al carbono del grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) del compuesto **1b**; una señal del C-8 en 13.1 ppm (**1a**) y del C-9 en 12.7 ppm (**1b**), ambas señales corresponden al carbono de los grupo metilo ( $-\text{CH}_3$ ).

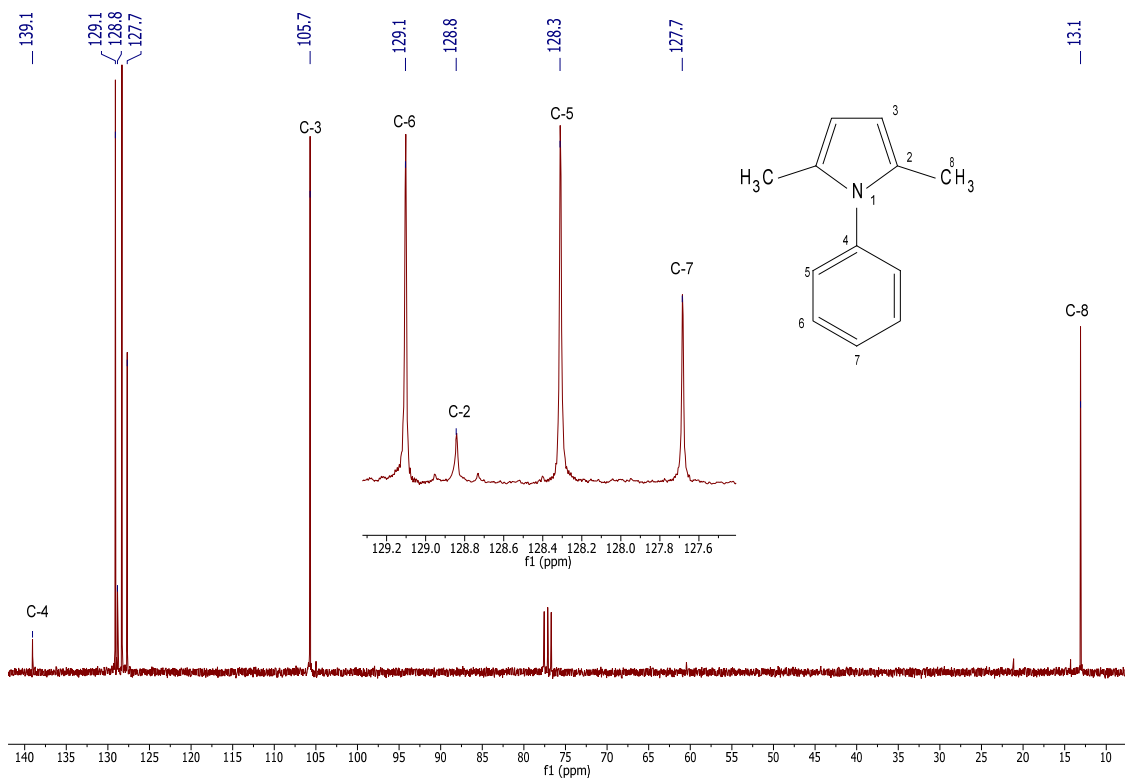


Figura 27. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C [75 MHz, CDCl<sub>3</sub>] del compuesto 1a.

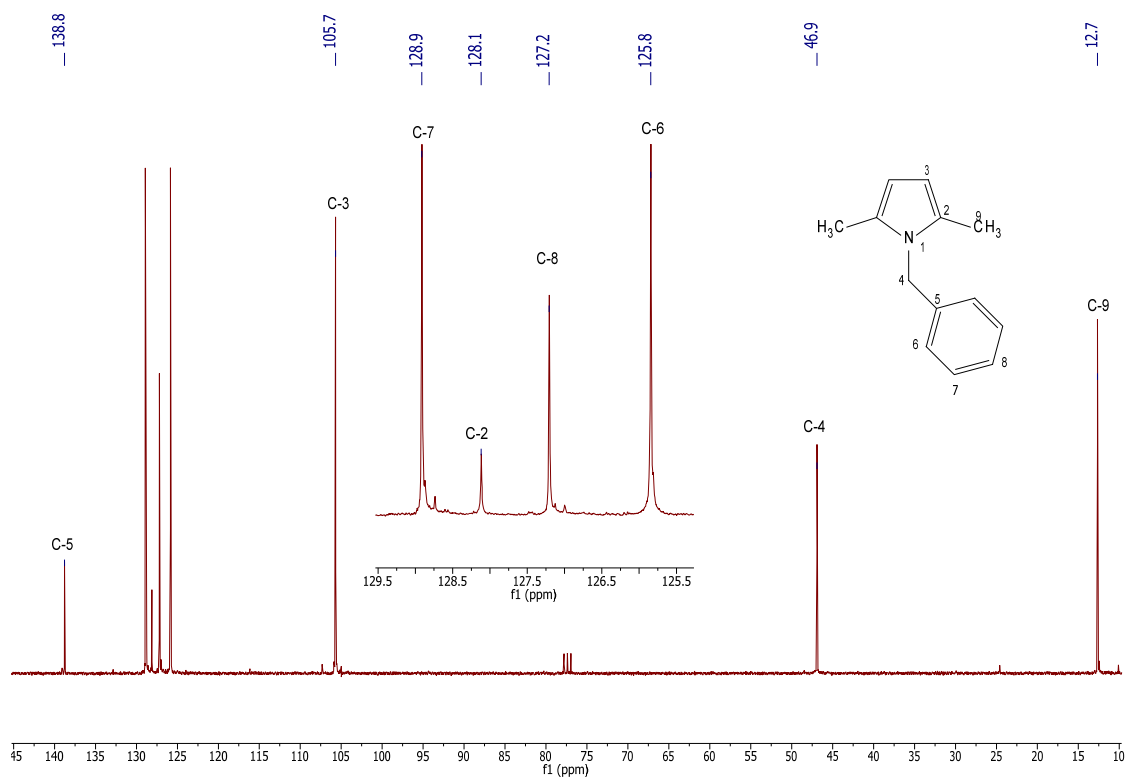


Figura 28. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C [75 MHz CDCl<sub>3</sub>] del compuesto 1b.

También fueron caracterizados los compuestos **1a** y **1b** por espectroscopia de IR. En el espectro se observa la presencia del enlace (Csp<sup>3</sup>-H) alrededor de 2919-2891 cm<sup>-1</sup> (**1a**) y en 2921-2852 cm<sup>-1</sup> (**1b**); se observa la banda del enlace -CH<sub>2</sub> para el compuesto **1b** en 1470 cm<sup>-1</sup>; también se observa la confirmación del enlace -CH<sub>3</sub> en 1380 cm<sup>-1</sup> (**1a**) y en 1408 cm<sup>-1</sup> (**1b**), se observan las bandas que indican la presencia del enlace (=C-H) 3099-3050 cm<sup>-1</sup> (**1a**) y en 3058-3022 cm<sup>-1</sup> (**1b**); las bandas de fenilo-monosustituido en 1760-1693 cm<sup>-1</sup> (**1a**) y en 1946-1853 cm<sup>-1</sup> (**1b**); por último se observan las bandas de confirmación del fenilo-monosustituido en 746 y en 695 cm<sup>-1</sup> (**1a**) y en 727 y 690 cm<sup>-1</sup> (**1b**) respectivamente.

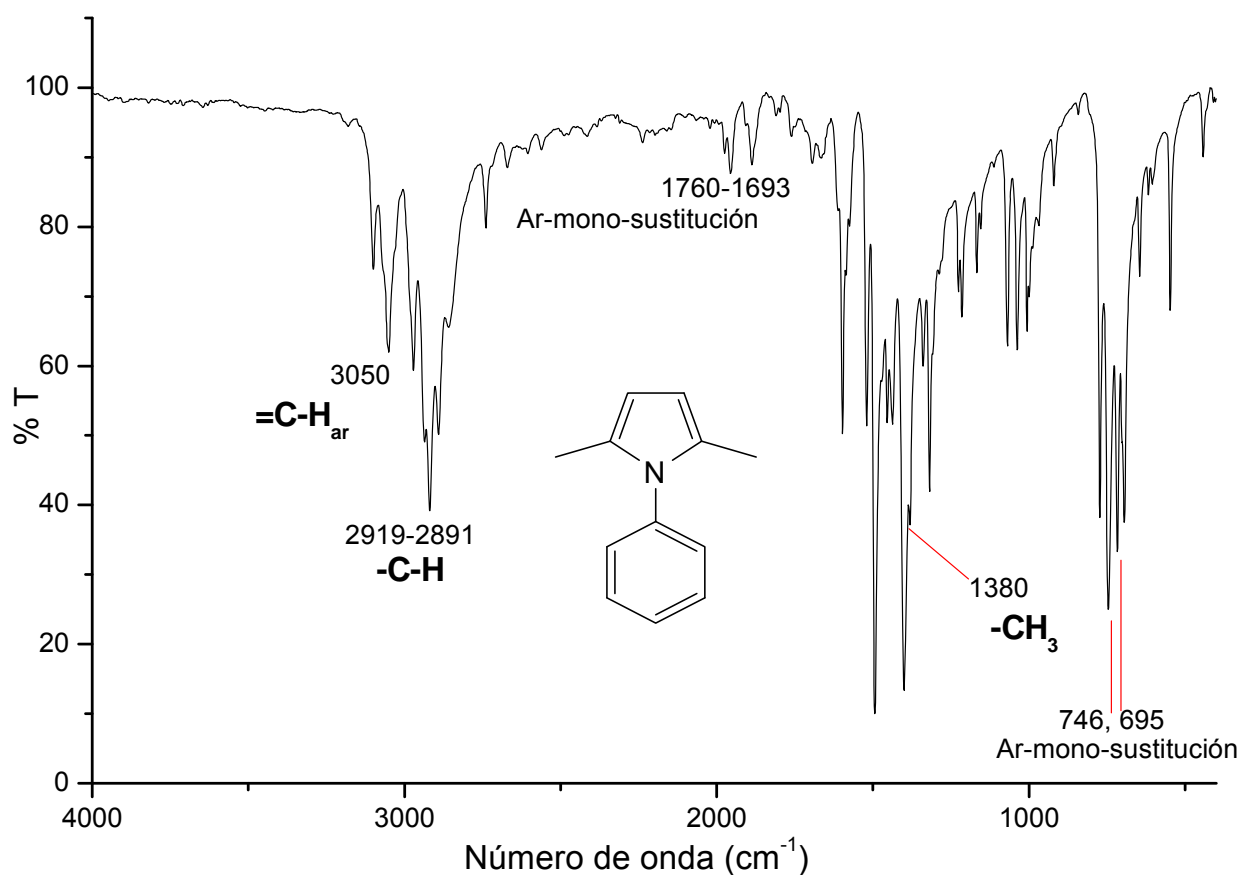
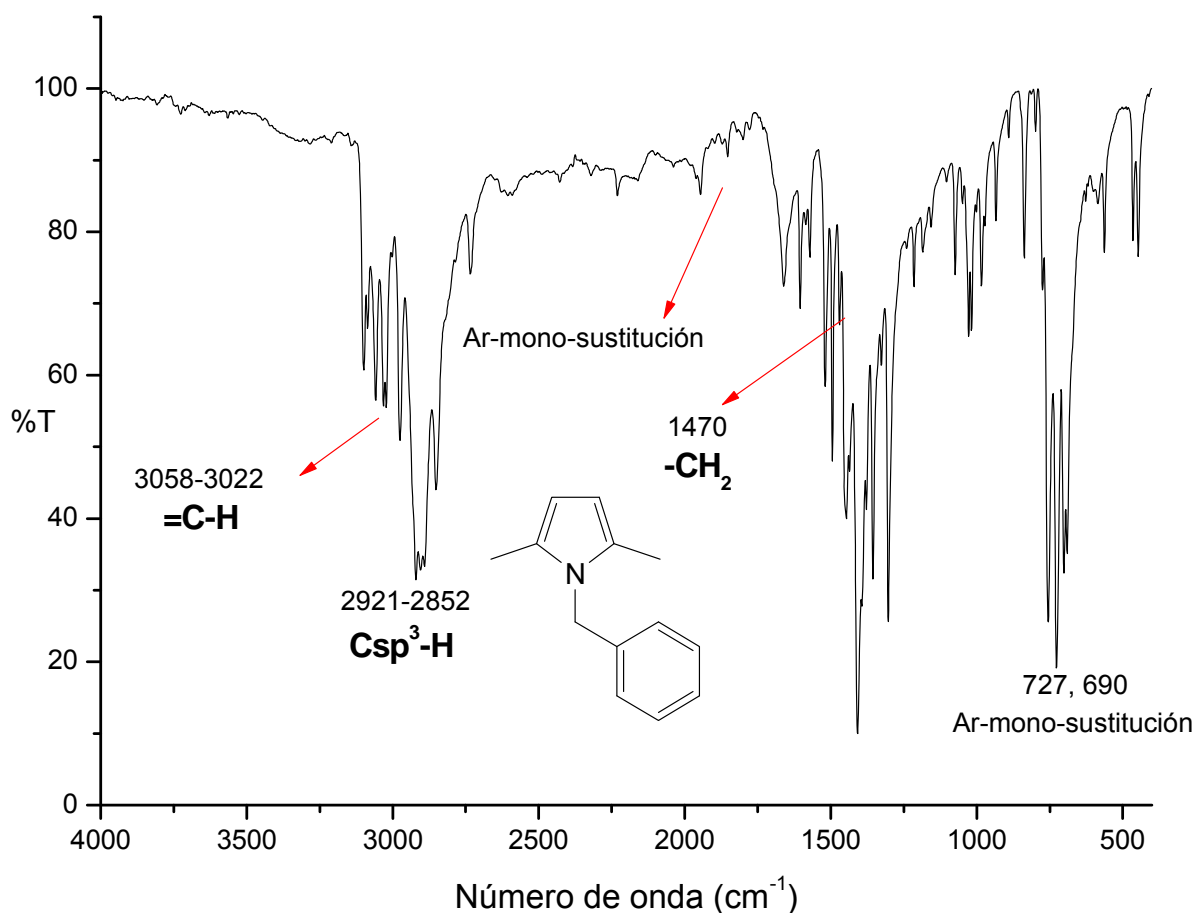


Figura 29. Espectro de IR del compuesto **1a**.

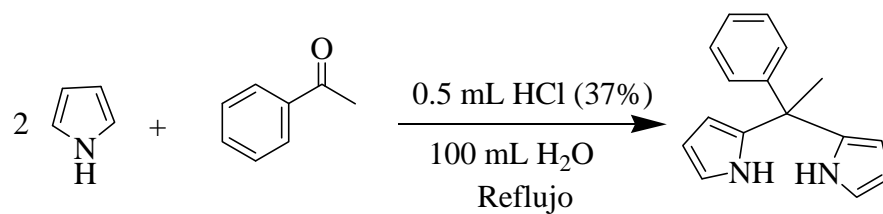


**Figura 30.** Espectro de IR del compuesto **1b**.

Cabe mencionar que por esta metodología también se trató de realizar la síntesis del 2,5-dimetiltiofeno para ejemplificar la obtención de compuestos responsables del aroma de tostado y de carne cocida que le confieren a los alimentos. Los resultados obtenidos no fueron los esperados ya que no se logró dicha síntesis con buen rendimiento. Así mismo se intentó la síntesis del furano correspondiente pero no se logró obtener el producto deseado.

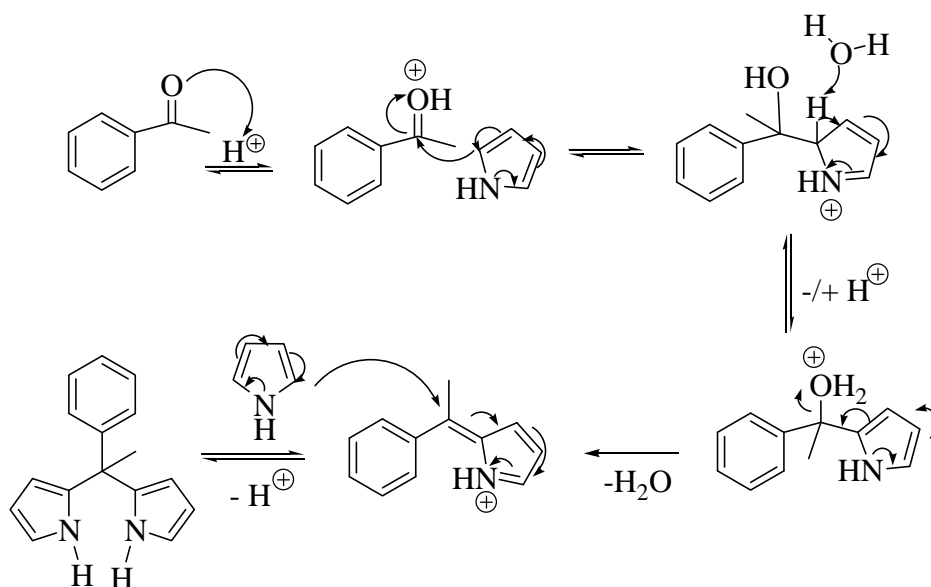
## II.2. Reactividad del pirrol.

La síntesis del dipirrilmetano **1c** se llevó a cabo mediante una sustitución electrofílica aromática bajo el siguiente esquema de reacción:



**Esquema 35.** Síntesis general de reactividad del pirrol.

La reacción se llevó a cabo por la metodología reportada por Sobral<sup>75</sup> y por Shaikh<sup>76</sup>, los cristales del producto obtenido no fueron de color amarillo pálido como se describe originalmente. Primeramente las fases que se obtuvieron fueron de color verde, al enfriar la fase orgánica y formarse los cristales estos resultaron de color verde, la cromatografía en capa fina que se realizó para ver que tan puro estaba el producto mostraba algunas impurezas. Se intentó hacer una recristalización, el sólido se disolvió en etanol caliente, se agregó agua fría formándose dos fases, la fase superior fue de color blanco y la inferior de color verde, se separó la fase superior la cual se enfrió para favorecer la formación de cristales y así obtener el producto como un sólido blanco.



**Esquema 36.** Mecanismo de  $S_{EAr}$  en el pirrol.

Primero se activa el grupo carbonilo de la acetofenona por medio de la protonación del oxígeno, consecuentemente el carbonilo sufre un ataque electrofílico del carbono 2 del pirrol y se pierde un protón del pirrol regenerándose su aromaticidad. Después se protona

el grupo OH del alcohol, generando un buen grupo saliente, y nuevamente el carbono que está unido al grupo saliente sufre un ataque electrofílico del carbono 2 de otro pirrol, lo cual ocasiona una deshidratación. Finalmente se pierde un protón del pirrol, regenerando su aromaticidad y dando como resultado el producto final.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **1c** se observan siete señales, de las cuales seis pertenecen a la región aromática del espectro, dos de estas señales son del fenilo, una para H-9, H-10 en 7.18 ppm y otra señal es para el hidrógeno H-8 en 7.03 ppm; las otras cuatro señales pertenecen al anillo pirrólico, tres de ellas son del H-4 en 5.89 ppm, H-3 en 6.09 ppm y H-5 en 6.57 ppm, la señal restante pertenece al hidrógeno de NH en 7.67 ppm. La última señal que se observa se debe a los tres hidrógenos del grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) clasificados como H-11 en 1.97 ppm.

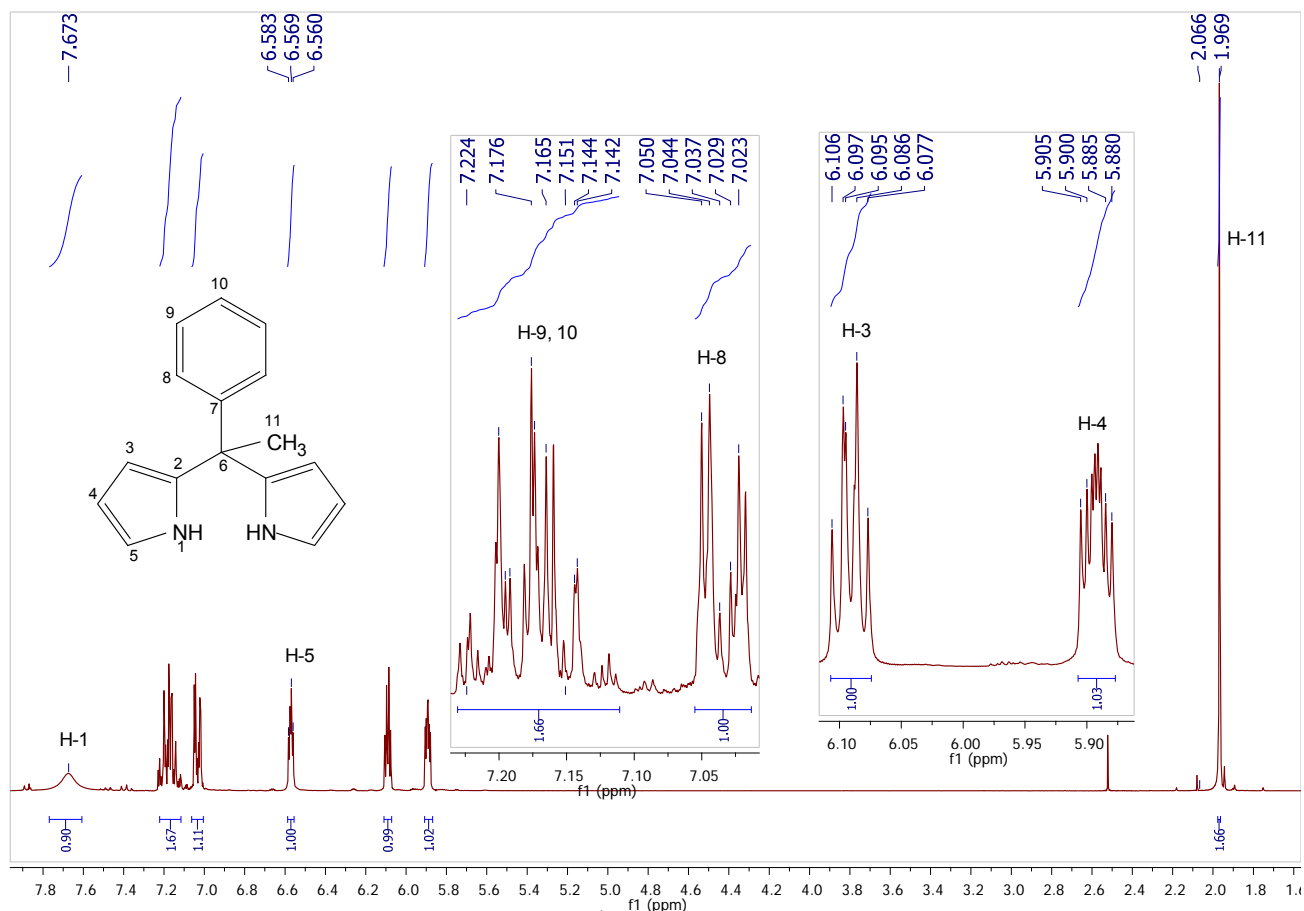
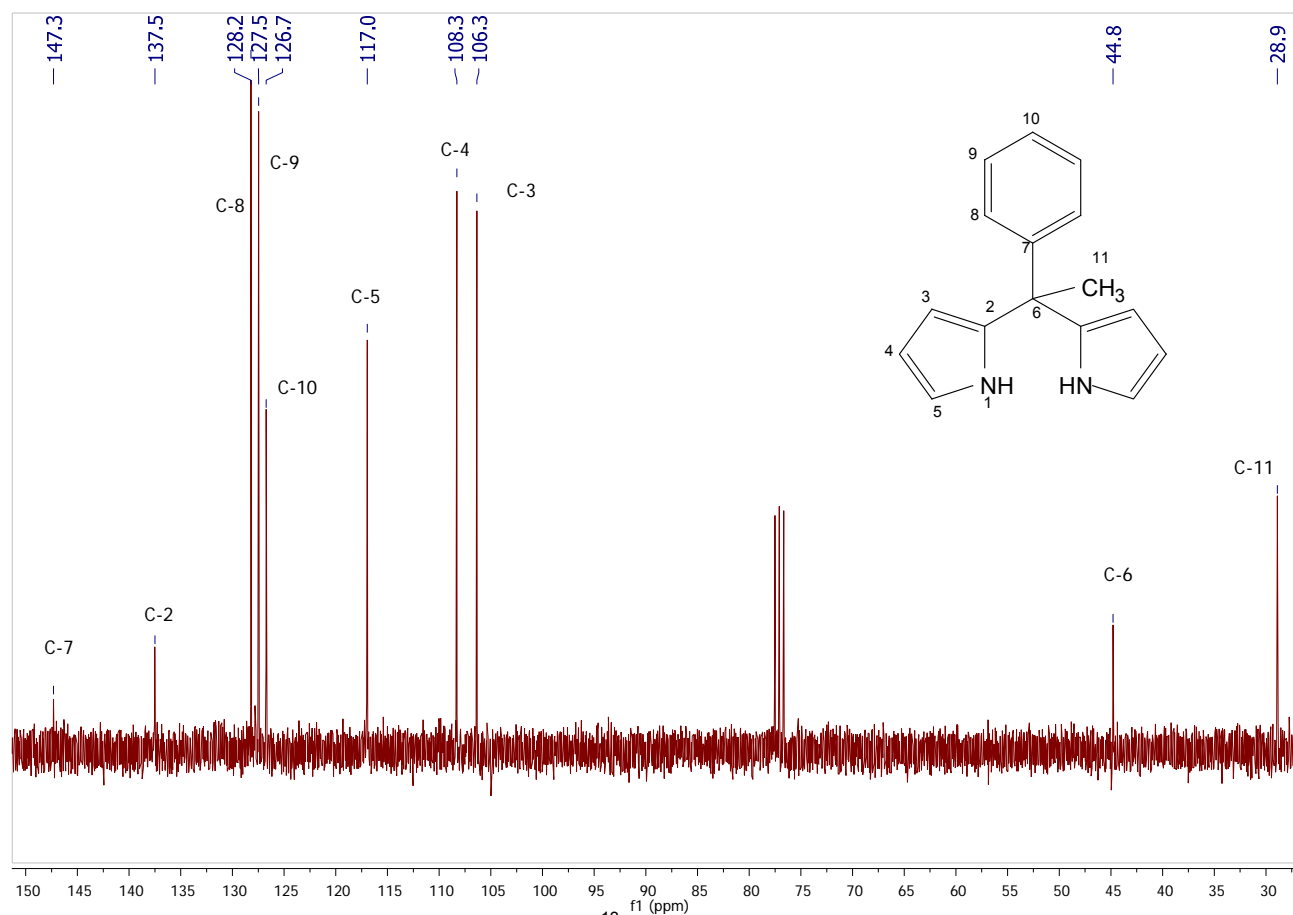


Figura 31. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>] del compuesto **1c**.

En RMN-<sup>13</sup>C los desplazamientos químicos para los carbonos del compuesto **1c** se observan como una señal del C-7 en 147.3 ppm, una señal del C-2 en 137.5 ppm, una señal del C-8 en 128.2 ppm, una señal del C-9 en 127.5 ppm, una señal del C-10 en 126.7 ppm, una señal del C-5 en 117.0 ppm, una señal del C-4 en 108.3 ppm, una señal del C-3 en 106.3 ppm, una señal del C-6 en 44.8 ppm y por último una señal del C-11 en 28.9 ppm que pertenece al grupo metilo. Todas las señales están de acuerdo a la estructura del producto.



**Figura 32.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C [75 MHz, CDCl<sub>3</sub>] del compuesto **1c**.

La caracterización de este compuesto también se realizó por espectroscopia de IR. Se observa la banda para el enlace Csp<sup>3</sup>-H en 2975-2871 cm<sup>-1</sup>, la presencia del enlace -CH<sub>3</sub> en 1377 cm<sup>-1</sup>; se observan las bandas que indican la presencia del enlace =CH en 3098-3020 cm<sup>-1</sup>; se observan bandas de fenilo-monosustituido en 1962-1790 cm<sup>-1</sup>; y por último se ve la presencia de la banda del enlace N-H en 3432-3382 cm<sup>-1</sup>.

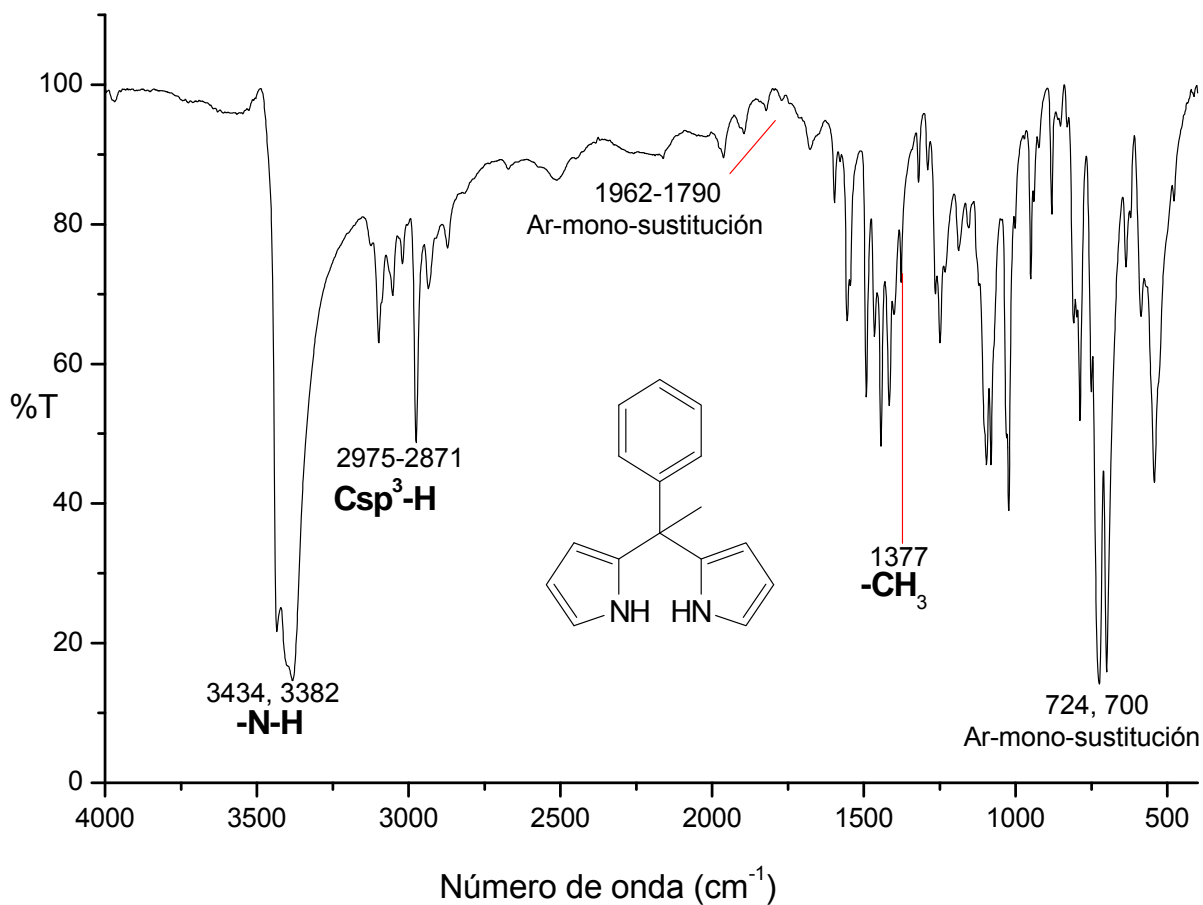
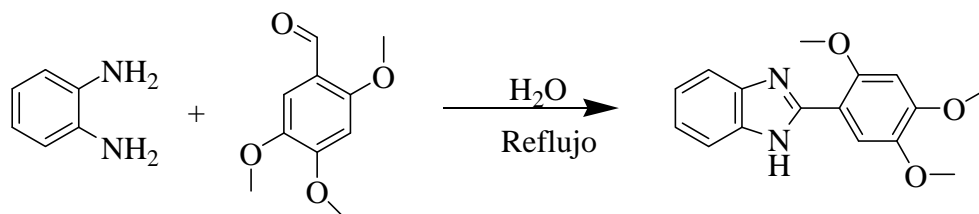


Figura 33. Espectro de IR del compuesto **1c**.

### II.3. Síntesis de imidazoles.

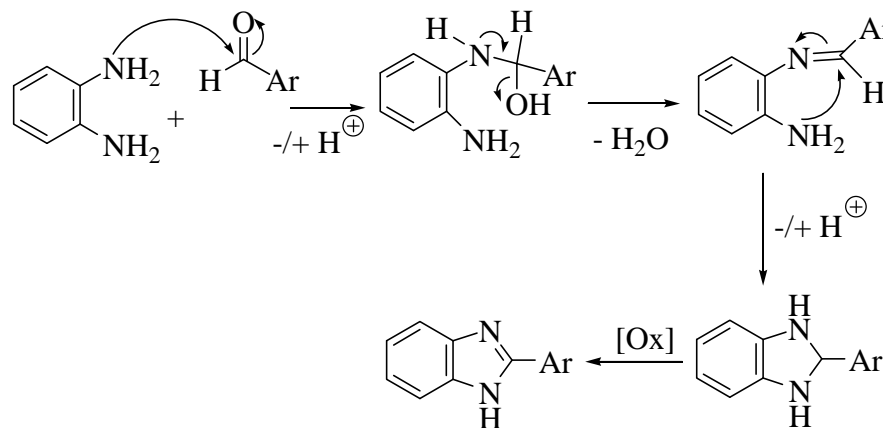
La síntesis del 2-(2,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-benzo(d)imidazol compuesto **2a** se llevó a cabo mediante la metodología reportada en el artículo de Panda<sup>77</sup> siguiente esquema:



Esquema 37. Síntesis del bencimidazol **2a**.



Se colocó en un matraz la fenilendiamina y el 2,4,5-trimetoxibenzaldehído en agua como disolvente. La reacción se calentó a reflujo y se siguió su avance por cromatografía en capa fina hasta que no hubiera presencia de aldehído. Se enfrió la mezcla de reacción, después se hizo una extracción con acetato de etilo, continuando con una purificación en columna con una mezcla 9:1 hexano-acetato de etilo. Se obtuvo un sólido amarillo pero el rendimiento fue muy bajo (4%). Por lo que se realizó un cambio en el medio de la reacción, en vez de que fuera sólo agua se hizo una mezcla 1:1 agua-etanol, lo cual favoreció la formación del producto de la reacción; al enfriar la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo se favoreció la formación de cristales, los cuales se filtraron y después se hizo una recristalización con etanol/agua y carbón activado, para quitar la impurezas coloridas. Consecuentemente los cristales se purificaron por cromatografía en capa fina con hexano-acetato de etilo, 9:1, obteniéndose un sólido blanco.



**Esquema 38.** Mecanismo general de la síntesis del bencimidazol.

La reacción inicia cuando uno de los dos grupos amino de la fenilendiamina hace un ataque nucleofílico al grupo carbonilo del aldehído, el oxígeno recupera un par de electrones cuando se rompe el enlace  $\pi$  con el carbono y hay un intercambio de protones. El grupo amino ataca nuevamente el carbono formando un enlace  $\pi$ , lo cual ocasiona que salga agua formándose una imina. El segundo grupo amino hace un ataque nucleofílico al carbono de la imina, lo cual rompe el enlace  $\pi$ , recuperando el nitrógeno su par de electrones y hay nuevamente un intercambio de protones. Finalmente ocurre una reacción de oxidación por medio del oxígeno del aire, generándose el bencimidazol correspondiente.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **2a** se observan ocho señales, de las cuales dos son de la parte carbocíclica del imidazol, una para H-5 y H-6 en 7.53 ppm y otra para H-4 y H-7 en 7.85 ppm; las otras dos son de los hidrógenos del fenilo, la del H-10 en 6.70 ppm y la del H-13 en 8.12 ppm; las tres señales que aparecen a campo alto pertenecen a los metilos de los grupos metoxilo en el fenilo, H-15 en 4.14 ppm, H-14 en 4.06 ppm y H-16 en 4.03. La última señal pertenece al hidrógeno del NH en 10.60 ppm.

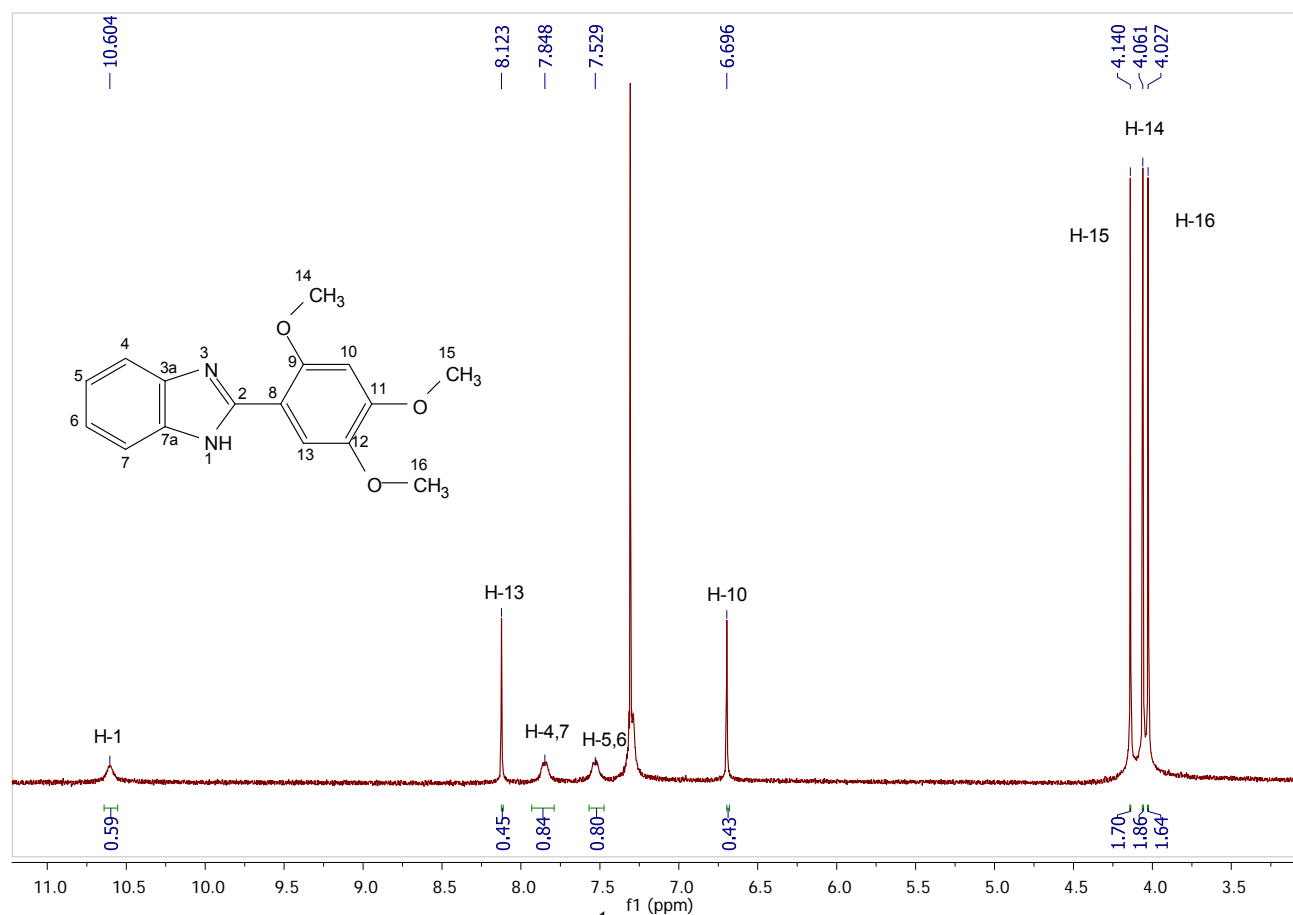
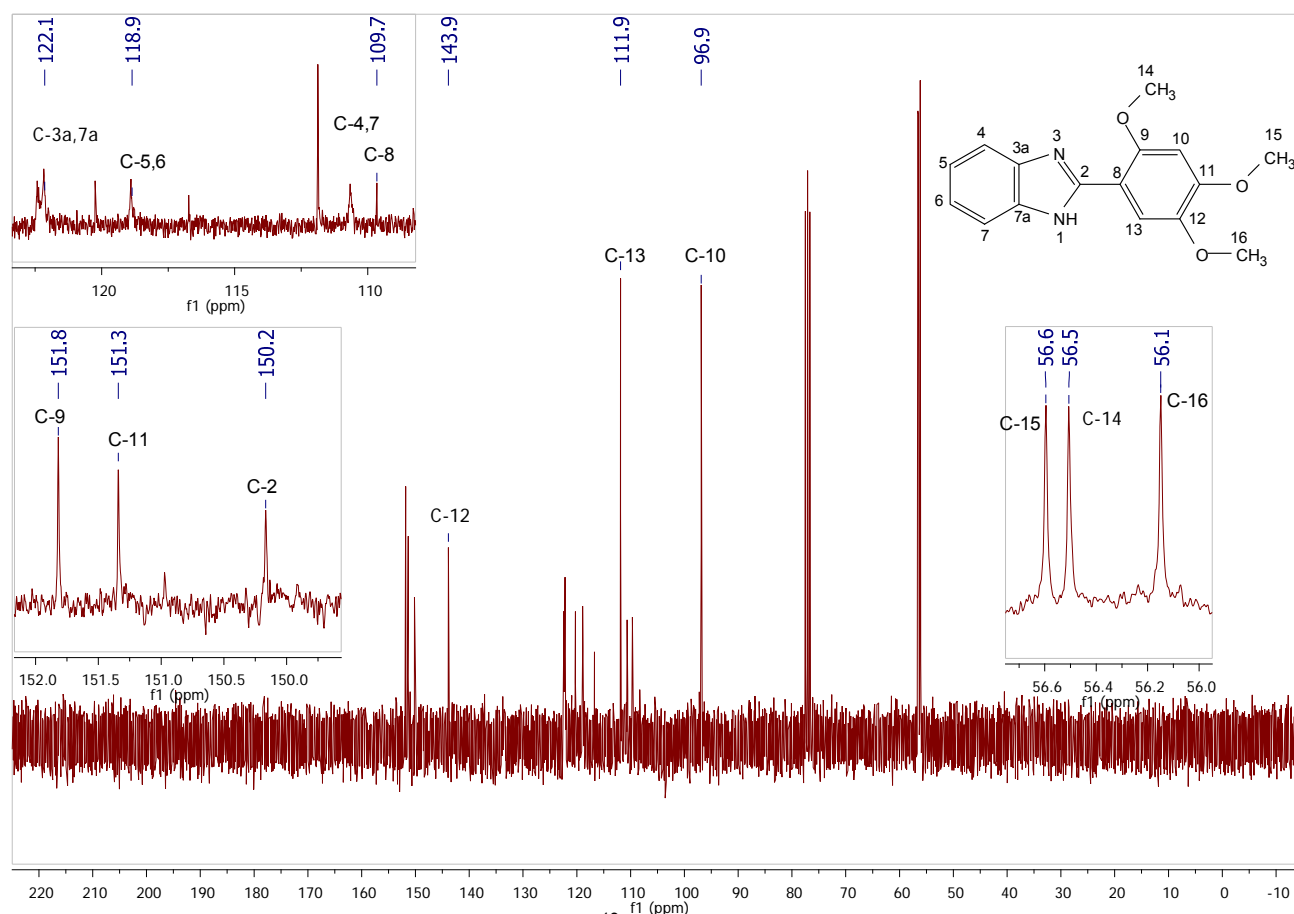


Figura 34. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H [300 MHz, CDCl<sub>3</sub>] del compuesto **2a**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para el compuesto **2a** se observan las tres señales para los carbonos sp<sup>3</sup>, una para el C-16 en 56.1 ppm, una para el C-14 en 56.5 ppm y una para el C-15 en 56.6 ppm. Para los carbonos no sustituidos del fenilo las señales aparecen en 96.9 ppm para el C-10 y en 111.9 ppm para el C-13, y en 109.7, 151.8, 151.3 y 143.9 ppm para C-8, C-9, C-11 y C-12, respectivamente. La señal para el carbono del anillo de

imidazol aparece en 150.2 ppm y las señales para los carbonos del anillo de benceno fusionado aparecen en 122.1 ppm para los C-3a y C-7a; en 110.6 ppm para los C-4 y C-7 y en 118.9 ppm para los C-5 y C-6.



**Figura 35.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  [75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] del compuesto **2a**.

Para la caracterización de este compuesto también se obtuvo un espectro de IR. Se observa la banda del enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$  en  $2997\text{-}2836\text{ cm}^{-1}$ ; la presencia del enlace  $\text{-CH}_3$  en  $1377\text{ cm}^{-1}$ ; también se aprecian las bandas del enlace  $=\text{CH}$  en  $3089\text{-}3020\text{ cm}^{-1}$ ; se observan las bandas del Ar-trisustituido en  $1823\text{-}1782\text{ cm}^{-1}$ ; se observa la banda del enlace  $\text{-C=N}$  en  $1499\text{ cm}^{-1}$ . Además de esto se observa una banda ancha que puede ser atribuida al enlace N-H.

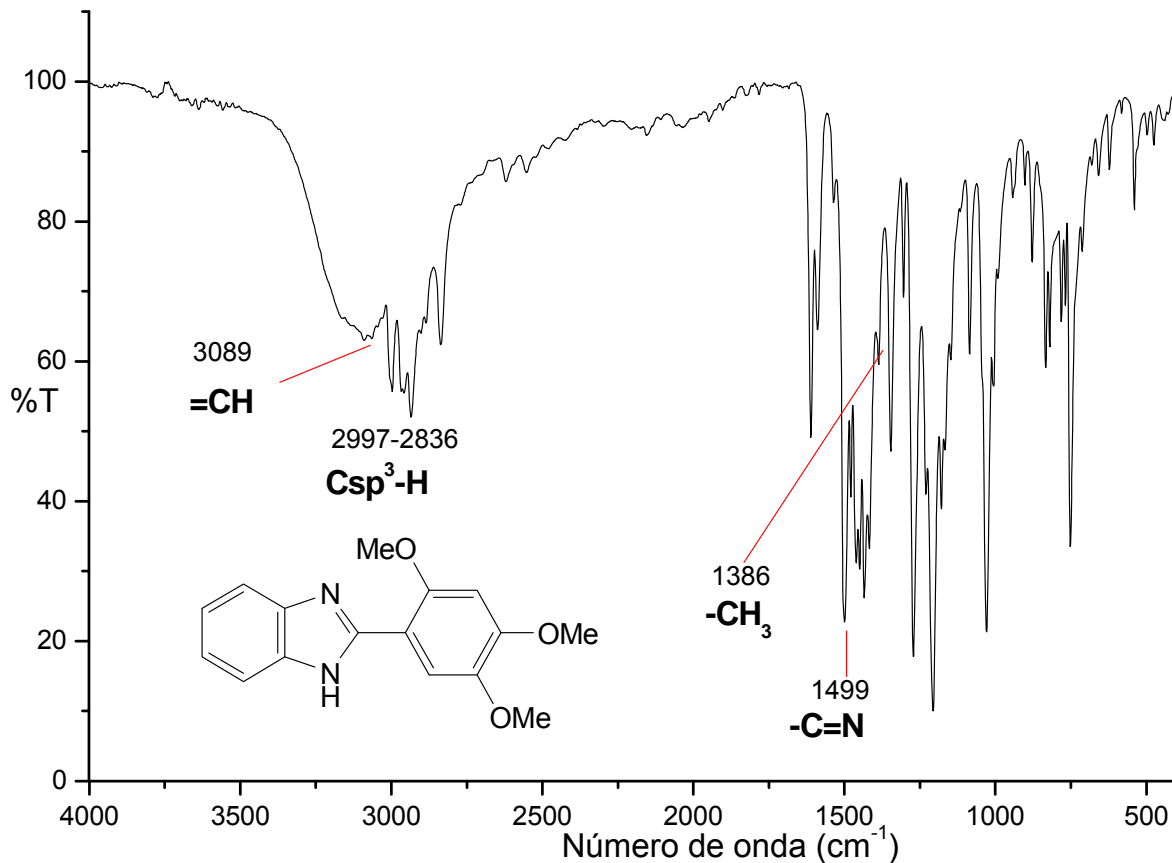
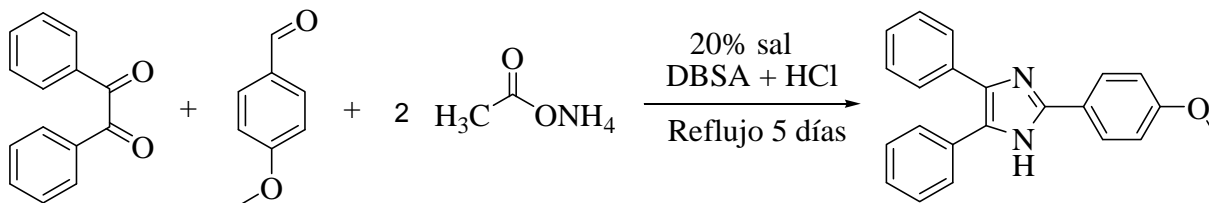


Figura 36. Espectro de IR del compuesto **2a**.

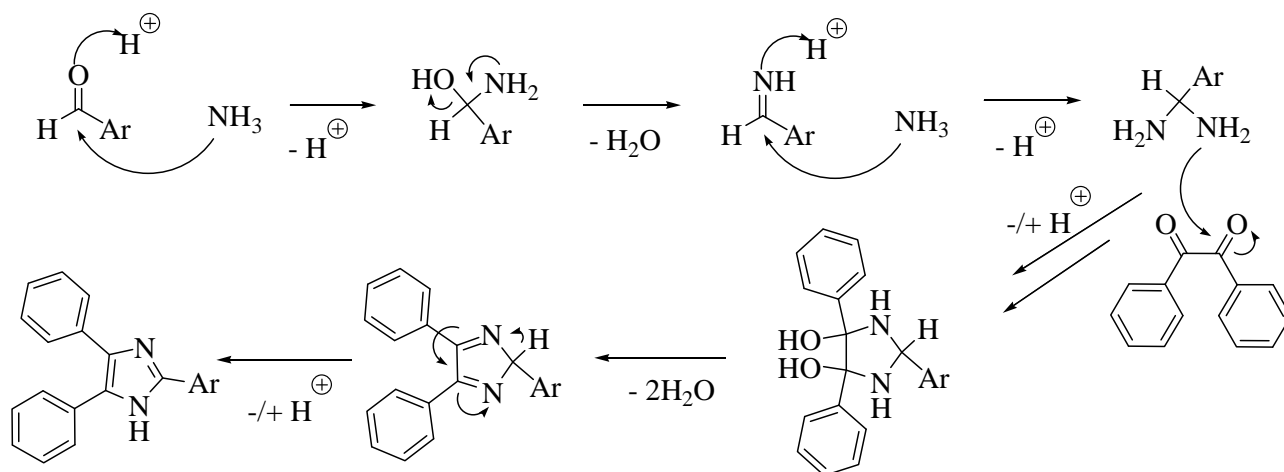
La síntesis del 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol (**2b**) se llevó a cabo mediante la metodología del siguiente esquema:



Esquema 39. Síntesis general del compuesto **2b**.

En el artículo de Das<sup>78</sup> se indicaba que el ácido dodecilbencensulfónico (DBSA) se usa al 20% como catalizador, pero como no se contaba con éste, se usó la sal de DBSA al 20% y se agregó HCl en la misma cantidad para intentar formar el DBSA. Además, en el artículo

se menciona que la reacción tarda 4 horas en finalizar, pero esto no sucedió ya que al ser monitoreada por cromatografía en capa fina como dice el artículo de Panda,<sup>77</sup> observamos que todo el aldehído se consumió después de 5 días. También se intentó realizar la reacción sin el DBSA, pero no pudimos observar la formación del producto deseado. Al final se obtuvo el producto esperado con la metodología de Das como un sólido blanco.



Esquema 40. Mecanismo de síntesis del imidazol.

El mecanismo de reacción inicia activando el grupo carbonilo del aldehído y después sufre un ataque nucleofílico por el amoníaco generado de la sal de amonio formándose una imina, que nuevamente sufre otro ataque nucleofílico por otro amoníaco, generándose la diamina correspondiente. Esta diamina lleva a cabo ataques nucleofílicos sobre los grupos carbonilo del bencilo, la pérdida de dos moléculas de agua produce el 2-*H*-imidazol correspondiente, el cual mediante un equilibrio tautomérico produce el 1-*H*-imidazol deseado.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **2b** se observan cinco señales, de las cuales cuatro de ellas aparecen en la parte aromática del espectro; dos son del fenilo en la posición 2 del imidazol, una para el H-7 en 7.96 ppm, y para H-8 en 7.06 ppm; las otras dos señales pertenecen a los hidrógenos de los fenilos en las posiciones 4 y 5 del imidazol, una señal es para H-12 y H-13, en 7.35 ppm, y la otra para H-11 en 7.51 ppm; la última señal ubicada en la región alifática del espectro, en 3.88 ppm, pertenece a los hidrógenos H-14 del grupo metilo.

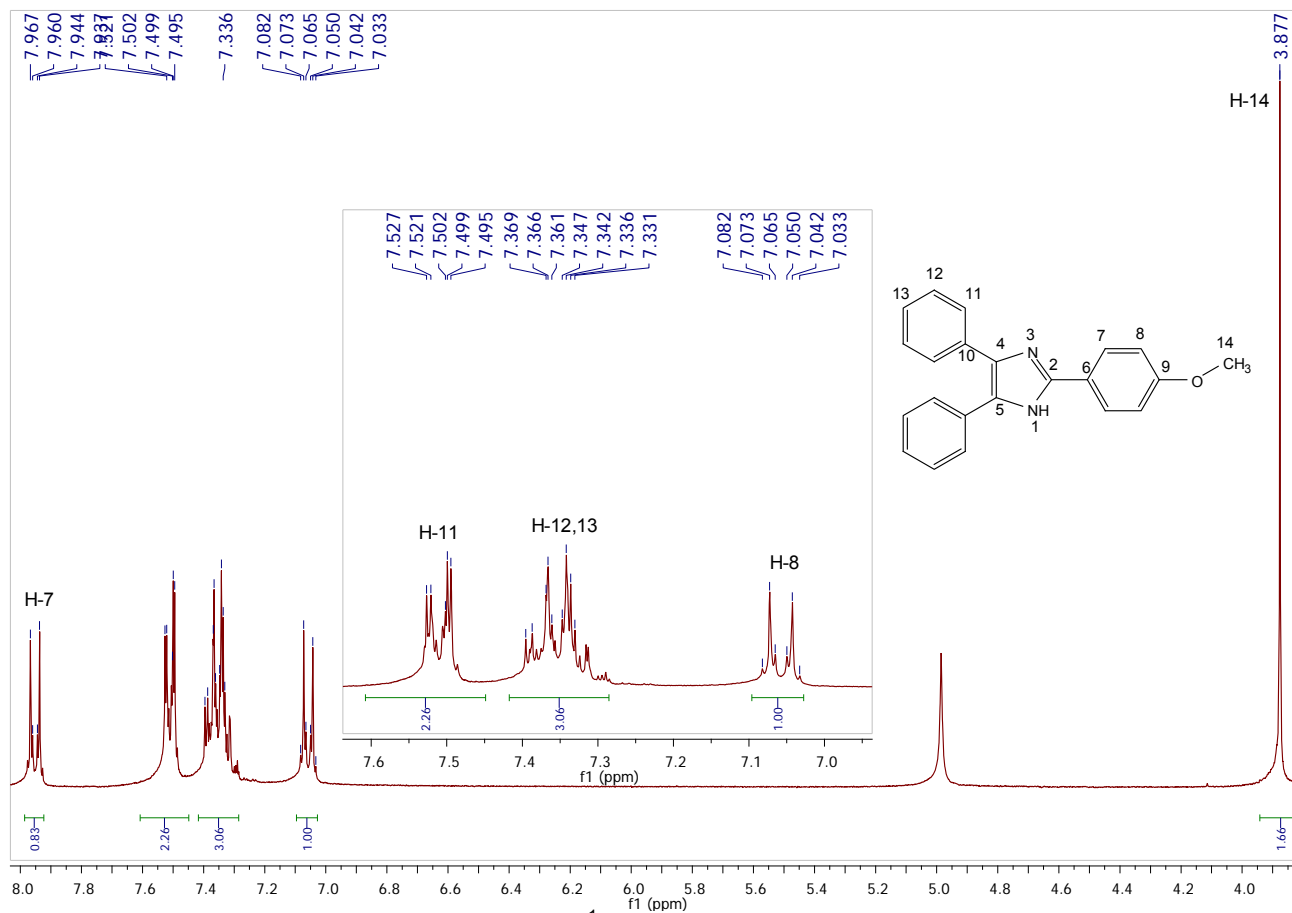
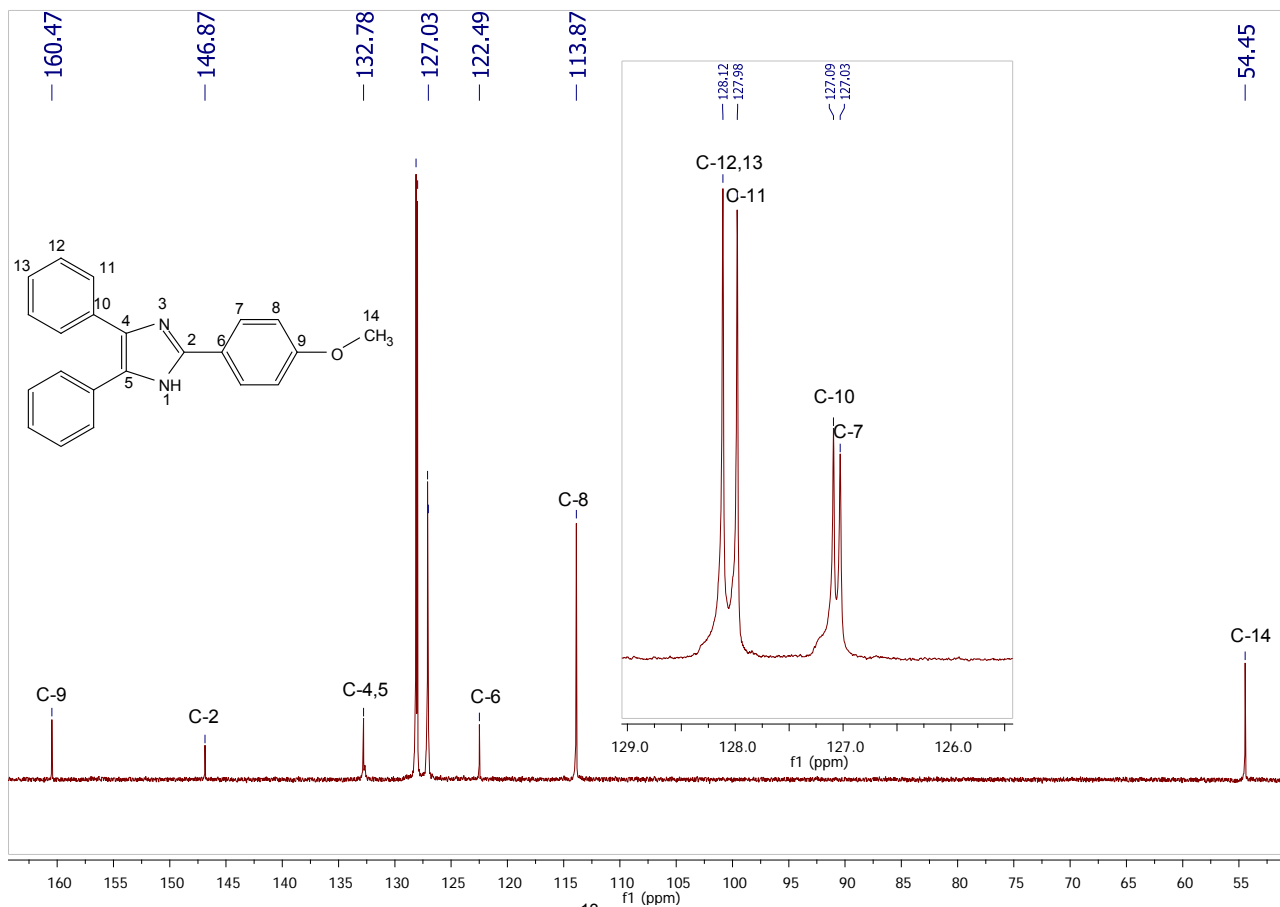


Figura 37. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ] del compuesto **2b**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  los desplazamientos químicos de los carbonos del compuesto **2b** se observan: en 54.5 ppm para C-14; en 113.9 ppm para C-8; en 122.5 ppm para C-6; para C-7 y C-10 aparecen dos señales en 127.0 y 127.1 ppm; en 128.0 y 128.1 ppm hay dos señales, una es para C-11 y la otra para C-12 y C-13; en 123.8 ppm para C-4 y C-5; para C-2 en 149.9 ppm; y finalmente en 160.5 ppm para C-9.



**Figura 38.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C [75 MHz, CD<sub>3</sub>OD] del compuesto **2b**.

Este compuesto también fue caracterizado por espectroscopia de IR observándose las siguientes bandas: el enlace Csp<sup>3</sup>-H en 2959-2806 cm<sup>-1</sup>; la presencia del enlace -CH<sub>3</sub> en 1386 cm<sup>-1</sup>; se observa el enlace =C-H en 3025 cm<sup>-1</sup>; y también las bandas de Ar-mono-sustituido en 1890-1803 cm<sup>-1</sup>; además se aprecia la banda característica del enlace -C=N en 1323 cm<sup>-1</sup>. Al igual que en el compuesto **2a**, hay una banda ancha que pertenece al enlace N-H del imidazol.

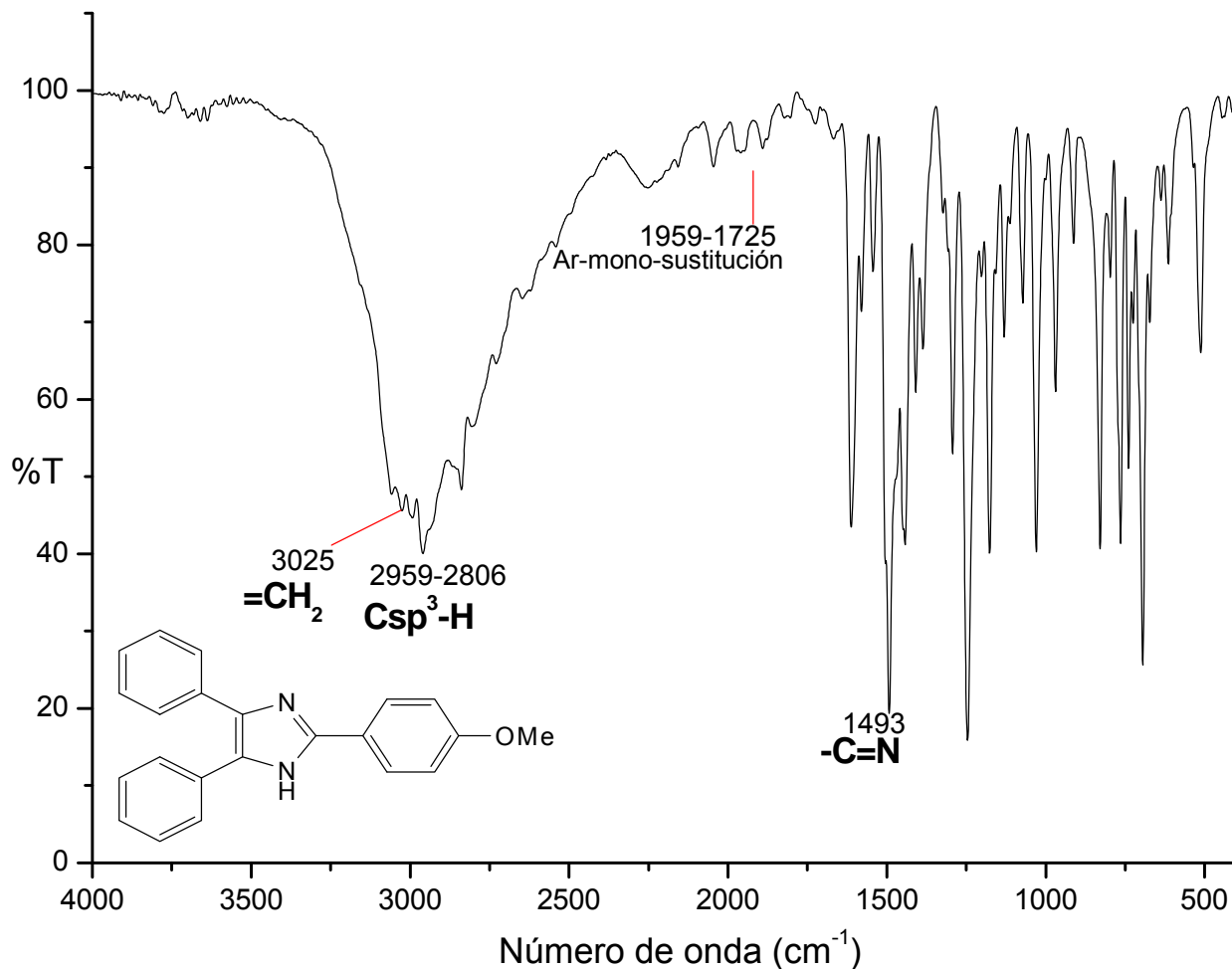
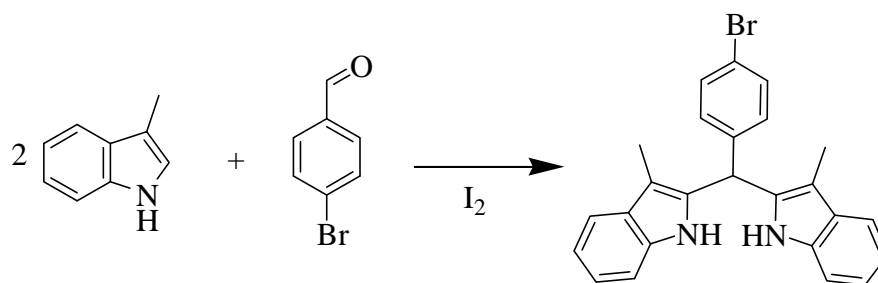


Figura 39. Espectro de IR del compuesto 2b.

#### II.4. Reactividad del indol.

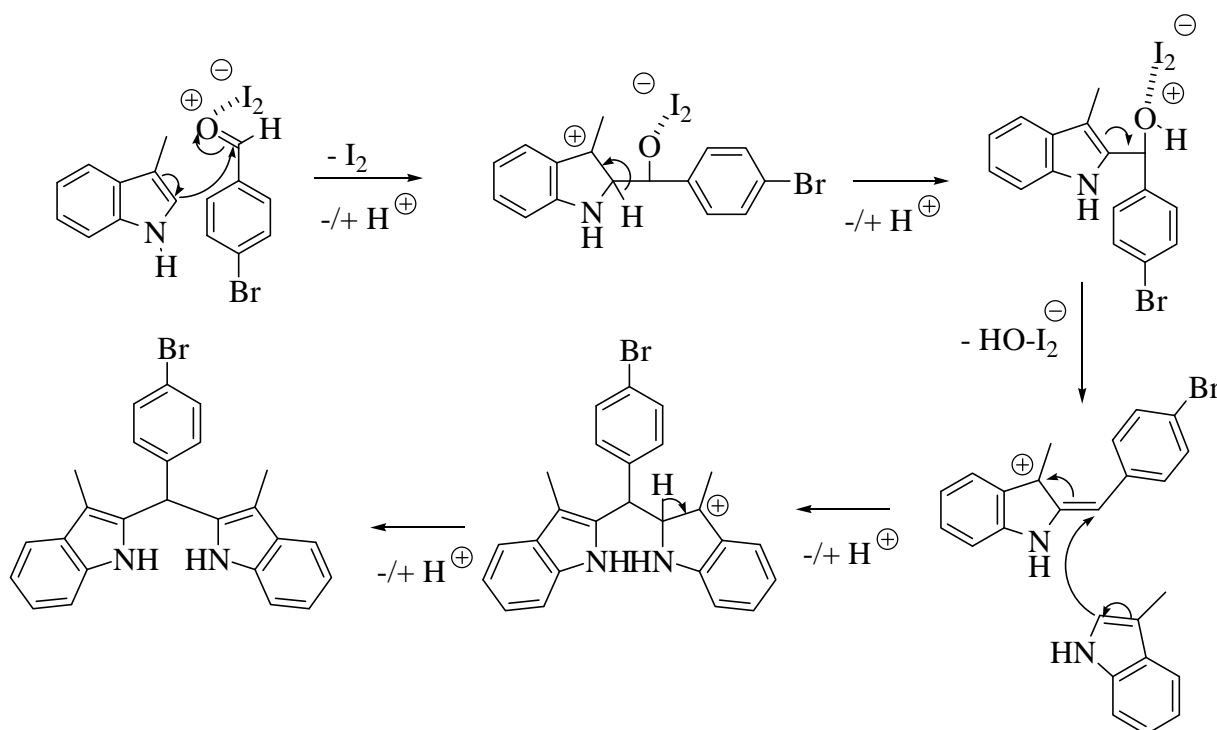
La síntesis del compuesto 3a se llevó a cabo mediante una sustitución electrofílica aromática bajo el siguiente esquema de reacción:



Esquema 41. Síntesis general del compuesto 3a.



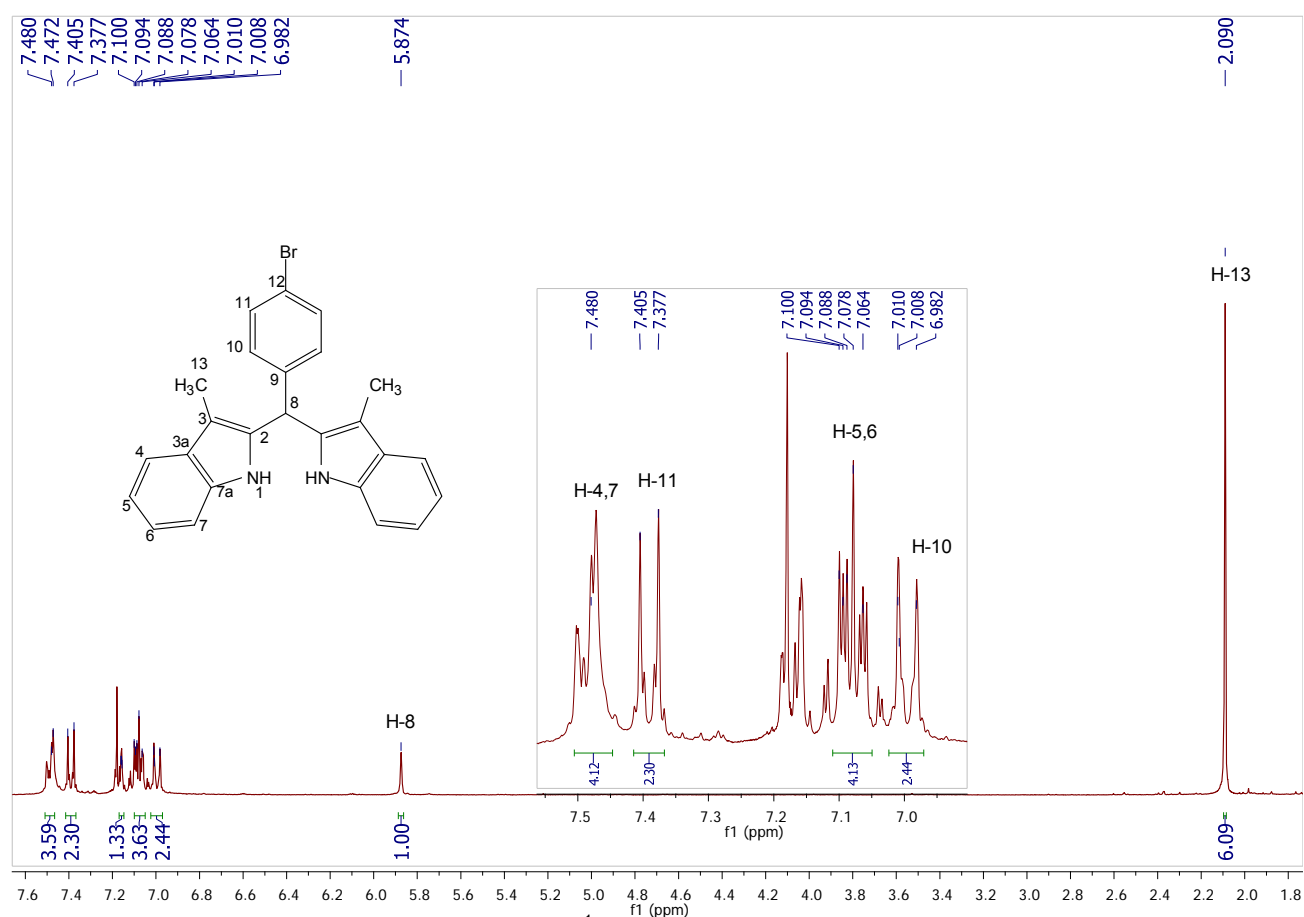
La síntesis se llevó a cabo tal como dice el artículo de Shaikh.<sup>79</sup> Se hace “una mezcla del indol y el aldehído, en presencia de un poco de I<sub>2</sub>. La mezcla se tritura en un mortero a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por cromatografía en capa fina. La metodología menciona que después de que la reacción termina, el producto bruto se lava con agua, se seca y se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con éter de petróleo/cloroformo como eluyente. Para tratar de ahorrar tiempo, en lugar de lavar con agua como indica el artículo, el sólido formado en el mortero se disolvió con diclorometano para ser purificado por cromatografía en capa fina, utilizando diclorometano como eluyente. Se obtuvieron cristales amarillos del compuesto deseado.



**Esquema 42.** Mecanismo de S<sub>E</sub>Ar en indoles.

La reacción comienza con la reacción de S<sub>E</sub>Ar del anillo pirrólico del indol sobre el grupo carbonilo activado del aldehído, que genera el alcóxido activado correspondiente. La regeneración de la aromaticidad en el indol y posterior pérdida del anión HO-I<sub>2</sub><sup>⊖</sup> produce el catión 3-metilindolin-3-ilio, un nuevo electrófilo, que es atacado por otra molécula de indol para obtener el catión diindolil correspondiente; tras recuperarse la aromaticidad del sistema por procesos ácido-base se obtiene el bisindolilmetano.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **3a** observan seis señales para los distintos hidrógenos en la molécula, de las cuales cuatro pertenecen a la parte aromática, dos de las señales son de la parte carbocíclica del indol, para H-4, H-7 en 7.48 ppm y la otra señal es para H-5, H-6 en 7.09 ppm; las dos señales restantes del fenilo se encuentran en 7.39 y 6.99 ppm y se atribuyen a los H-11 y H-10, respectivamente; de las dos señales restantes, una de ellas pertenece al hidrógeno del metino H-8, en 5.87 ppm, y la última señal pertenece a los hidrógenos de los metilos H-13, en 2.09 ppm.



**Figura 40.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H [300 MHz en CDCl<sub>3</sub>] del compuesto **3a**.

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C, muestra las señales para el desplazamiento químico de los carbonos del compuesto **3a**: para los CH<sub>3</sub> en 8.6 ppm; una señal para el C-8 en 40.4 ppm; una señal del C-3 en 109.0 ppm; una señal del C-7 en 110.9 ppm; una señal del C-4 en 118.61 ppm; una señal del C-12 en 119.7 ppm; una señal del C-5,6 121.9 ppm; la señal

del C-3a en 129.5 ppm; una señal para el C-10 en 130.2 ppm; la señal del C-11 en 132.2 ppm; una señal para el C-2 en 132.7 ppm; una señal para el C-7a en 135.4 ppm; y finalmente una señal para el C-9 en 139.1 ppm.

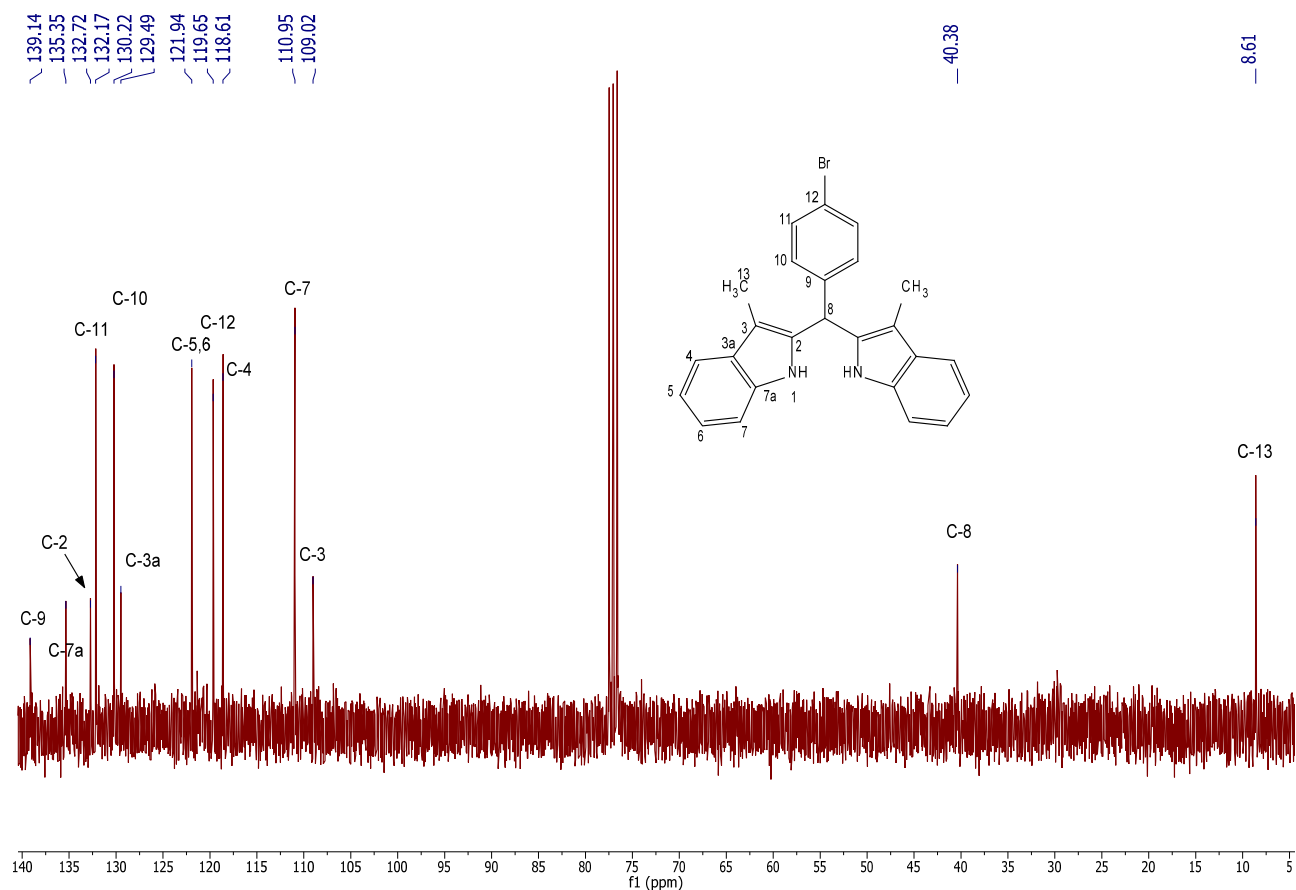


Figura 41. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C [75 MHz en CDCl<sub>3</sub>] del compuesto 3a.

## CONCLUSIONES.

Se logró la síntesis y caracterización de cuatro heterociclos de cinco miembros, los pirroles **1a** y **1b**, el bencimidazol **2a**, y el imidazol **2b**.

Se logró hacer la reacción de  $S_EAr$  para la obtención del pirrol **1c** y del indol **3a**, así como su caracterización por RMN.

De estas metodologías, la de obtención de los compuestos **1b** y **1c** se podrían proponer como prácticas para los laboratorios de enseñanza, ya que se obtuvieron como sólidos y con rendimientos relativamente buenos.

La síntesis del 1-bencil-2,5-dimetilpirrol (**1b**) es rápida, fácil, usa un mínimo de reactivos y tiene un buen rendimiento lo cual es ideal para reforzar lo visto en la parte teoría. La síntesis del compuesto 1-fenil-2,5-dimetilpirrol (**1a**), tanto a síntesis como la purificación es rápida pero su rendimiento es bajo, lo cual no es apto para realizarla como una práctica de laboratorio. En cuanto a la reactividad de pirroles para la obtención del dipirrometano 2-2'-(1-feniletano-1,1-diil)bis(1*H*-pirrol) (**1c**) se realiza en un tiempo corto, su purificación es fácil y su rendimiento es bueno. Además, serviría de complemento con la síntesis de la *meso*-octametilporfirina, en la que se utilizan reactivos similares para obtener un tetrámero.

Se logró la síntesis del 2-(2,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-benzo(d)imidazol (**2a**), pero presentó problemas en la purificación, obteniéndose con muy bajo rendimiento.

También se sintetizó el 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**2b**), el cual tuvo un rendimiento moderado, lo que podría proponerse como una práctica de laboratorio siempre y cuando se pueda mejorar el tiempo de reacción.

Mientras para la reactividad de indoles, la obtención del el 2,2'-((4-bromofenil)metilen)-bis(3-metil-1*H*-indol) (**3a**) fue rápida pero con un rendimiento bajo, lo cual no es óptimo para un laboratorio de enseñanza, además de que el compuesto se descompone en un rango de temperatura de 82-84°C.

## CAPÍTULO III. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

### III.1. Reactivos.

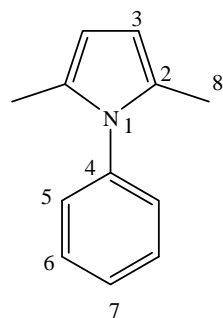
Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente: 2,5-hexanodiona, anilina, bencilamina, 1,2-fenilendiamina, 2,4,5-trimetoxibenzaldehído, pirrol, acetofenona, acetato de amonio, *p*-bromobenzaldehído, yodo, bencilo, ácido clorhídrico, 4-metoxibenzaldehído, sal de sodio del ácido *p*-dodecilbencensulfónico (DBSA); el 3-metilindol fue sintetizado y caracterizado por Gabriela Sosa como parte de su tesis de maestría.

### III.2. Instrumentación.

El punto de fusión de los compuestos se determinó en un equipo Electrothermal marca Mel-Temp®. Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro modelo Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR, marca Perkin Elmer. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron en el equipo Espectrómetro VARIAN modelo MR, 300 MHz. Los desplazamientos químicos están reportados en δ (ppm), referidos al Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, usando como disolvente CDCl<sub>3</sub> y CD<sub>3</sub>OD.

### III.3. Síntesis de pirroles.

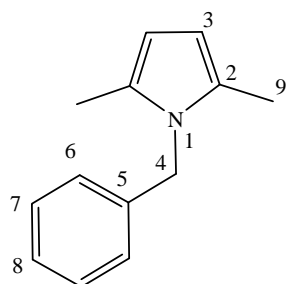
Síntesis del 1-fenil-2,5-dimetilpirrol (**1a**).



Se colocaron en un matraz bola 1.2 mL (1.14 g, 10 mmol) de 2,5-hexanodiona, 0.91 mL (0.93 g, 10 mmol) de anilina y 5 mL de agua destilada. La reacción se mantuvo en agitación y calentamiento a reflujo por 30 minutos, se siguió por cromatografía en capa fina. Una vez consumida la anilina se paró la reacción, se realizó una extracción líquido-líquido con diclorometano y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Se purificó por cromatografía en capa fina con una mezcla 9:1 hexano-acetato de etilo, la placa se revisó en lámpara de UV, se raspó la zona en donde se encontraba el producto. Se hizo una extracción con acetato de etilo y posteriormente se evaporó el disolvente.<sup>74</sup> Se obtuvo **1a** un sólido de color amarillo claro (14% de

rendimiento). pf: 49-50 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 2.03 (s, 6H, H-8), 5.90 (s, 2H, H-3), 7.20 (m, 2H, H-5), 7.47 (m, 3H, H-6, H-7). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 13.1 (C-8), 105.7 (C-3), 127.7 (C-7), 128.3 (C-5), 128.8 (C-2), 129.1 (C-6), 139.1 (C-4)- IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2919-2891 (-C-H, Csp<sup>3</sup>-H), 1380 (-CH<sub>3</sub>), 3099-3050 (=C-H), 1760-1693, 7464, 695 (Ar-monosustitución).

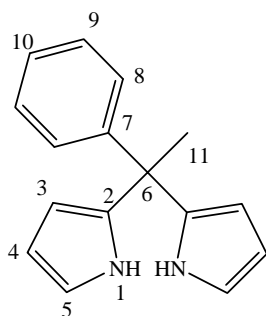
#### Síntesis del 1-bencil-2,5-dimetilpirrol (**1b**).



El compuesto **1b** se obtuvo de manera semejante al compuesto **1a**. A partir de 1.2 mL (1.14 g, 10 mmol) de 2,5-hexanodiona, 1.1 mL (1.07 g, 10 mmol) de bencilanina y 5 mL de agua destilada. La reacción se mantuvo en agitación y calentamiento a reflujo por 30 minutos, se siguió por cromatografía en capa fina. Se dejó enfriar por 15 minutos con agitación y posteriormente se colocó el matraz en baño de agua fría para favorecer la cristalización. Se filtraron los cristales a vacío, se realizó una recrystalización con metanol/agua, se hicieron 3 lavados con agua fría y se secaron a vacío.<sup>74</sup> Se obtuvo un sólido de color amarillo claro (70% de rendimiento). pf: 44-48 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 2.11 (s, 6H, H-9), 4.96 (s, 2H, H-4), 5.85 (s, 2H, H-3), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-6), 7.27 (m, 3H, H-7, H-8). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 12.7 (C-9), 46.9 (C-4), 105.7 (C-3), 125.8 (C-6), 127.2 (C-8), 128.1 (C-2), 128.9 (C-7), 138.8 (C-5). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2921-2852 (-C-H, Csp<sup>3</sup>-H), 1408 (-CH<sub>3</sub>), 1470 (-CH<sub>2</sub>), 3058-3022 (=C-H), 1946-1853, 727, 690 (Ar-monosustitución).

### III.4. Reactividad del pirrol.

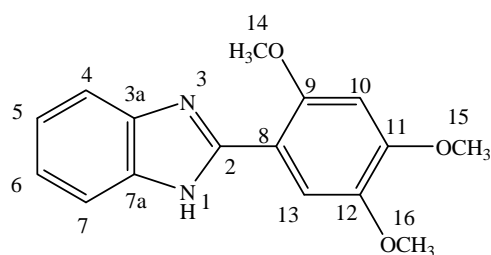
#### Síntesis del 2-2'-(1-feniletano-1,1-diil)bispirrol (**1c**).



En un matraz bola se colocaron 100 mL de H<sub>2</sub>O destilada con 4.2 mL (4.32 g, 36 mmol) de acetofenona. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, posteriormente se adicionaron 0.5 mL de HCl al 36.5% m/m como catalizador, por último se adicionaron lentamente 5 mL (4.83 g, 72 mmol) de pirrol y se calentó a reflujo por 50 min. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta que no hubiera acetofenona en el medio de reacción, consecuentemente se enfrió al chorro del agua y

separaron las dos fases formadas. La fase inferior se colocó en un baño de hielo hasta la formación de un sólido, el cual se secó a vacío para así recristalizarlo con etanol/agua; al hacer esto se formaron dos fases, la fase inferior fue de color verde y la superior blanca, la cual se paso a un matraz Erlenmeyer que se colocó en un baño de hielo para que el compuesto cristalizara, después se recuperó el sólido por filtración al vacío.<sup>75,76</sup> Se obtuvo un sólido de color blanco (75% de rendimiento). pf: 116 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 1.97 (s, 3H, H-11), 5.89 (m, 2H, H-4), 6.09 (m, 2H, H-3), 6.57 (m, 2H, H-5), 7.03 (m, 2H, H-8), 7.18 (m, 3H, H-9, H-10), 7.67 (sa, 2H, H-1). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 28.9 (C-11), 44.8 (C-6), 106.3 (C-3), 108.3 (C-4), 117.0 (C-5), 126.7 (C-10), 127.5 (C-9), 128.2 (C-8), 137.5 (C-2), 147.3 (C-7). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2975-2935 (-C-H), 1377 (-CH<sub>3</sub>), 3098-3020 (=C-H), 1962-1790 (Ar-monosustitución), 3432-3382 (N-H), 3098 =C-H del pirrol).

### III.5. Síntesis de imidazoles.



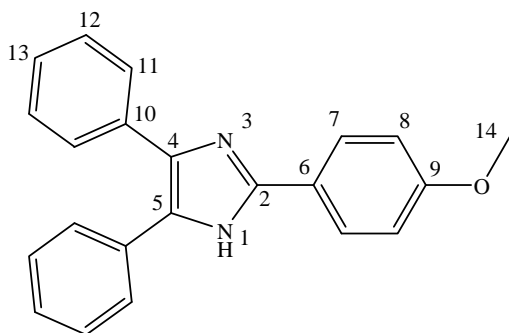
Síntesis del 2-(2,4,5-trimetoxifenil)benzo(*d*)imidazol (**2a**).

En un matraz bola se adicionaron 108 mg de 1,2-fenilendiamina (1 mmol), 196 mg de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (1 mmol) en 5 mL de agua destilada y 5 mL de etanol, se calentó a reflujo por 2.5 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta que no hubiera presencia del aldehído y posteriormente la reacción se enfrió en baño de agua-hielo para favorecer la formación de cristales. Se filtraron los cristales a vacío, se realizó una recristalización por par de disolventes etanol/agua y carbón activado. Los cristales obtenidos contenían algo de impurezas por lo que el compuesto se purificó por cromatografía en capa fina con una mezcla 9:1 hexano-acetato de etilo, para su posterior análisis espectroscópico, y se extrajo el producto con diclorometano el cual se evaporó posteriormente.<sup>77</sup> Se obtuvo un sólido de color blanco (10% de rendimiento). pf: 252-254 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4.03 (s, 3H, H-16), 4.06 (s, 3H, H-14), 4.14 (s, 3H, H-15), 6.70 (s, 1H, H-10), 7.53 (s, 2H, H-4, H-7), 7.84 (s, 2H, H-5, H-6), 8.12 (s, 1H, H-13), 10.59 (s, 1H, H-1). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 56.1 (C-16), 56.5 (C-14), 56.6 (C-



15), 96.9 (C-10), 109.7 (C-8), 110.6 (C-4,7), 111.9 (C-13), 118.9 (C-5,6), 122.2 (C-3a,7a), 143.9 (C-12), 150.2 (C-2), 151.3 (C-11), 151.8 (C-9). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2997-2836 (-C-H,  $\text{Csp}^3\text{-H}$ ), 1386 (- $\text{CH}_3$ ), 3089 (=C-H), 1823-1782 (Ar-mono sustitución), 1499 (-C=N), 1535, 1346 (estiramiento del anillo), 943, 834 (plano del anillo).

#### Síntesis del 2-(4-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol (**2b**).



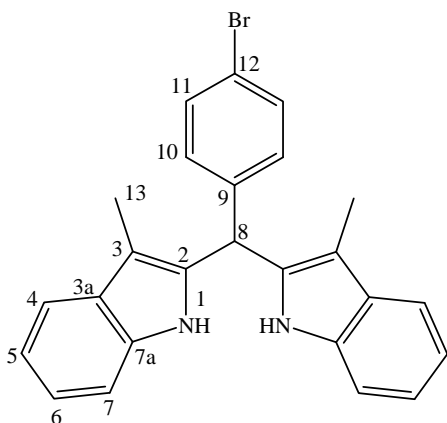
En un matraz bola se adicionaron 210 mg de bencilo (1 mmol), 0.15 mL de 4-metoxibenzaldehído (163.4 mg, 1.2 mmol), 308 mg de acetato de amonio (4 mmol), 65 mg de la sal de sodio del DBSA (0.2 mmol), 16  $\mu\text{L}$  de HCl concentrado (0.2 mmol) y 5 mL de agua destilada. La reacción se calentó a reflujo por 5 días, se siguió por cromatografía en capa fina

hasta que no hubiera presencia del aldehído y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua. Se realizó una extracción con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto se soportó en celita para ser purificado por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 hexano-acetato de etilo.<sup>78</sup> Se obtuvo un sólido de color blanco (52% de rendimiento). pf: 230 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , ppm): 3.88 (s, 3H, H-14), 7.06 (d,  $J = 9.15$  Hz, 2H, H-8), 7.35 (m, 4H, H-12, H-13), 7.51 (m, 2H, H-11), 7.96 (d,  $J = 9.15$  Hz, 2H, H-7). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , ppm): 54.5 (C-14), 113.9 (C-8), 122.5 (C-6), 127.0 (C-7), 127.1 (C-10), 128.0 (C-11), 128.1 (C-12,13), 132.8 (C-4,5), 146.9 (C-2), 160.5 (C-9). IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959-2806 (-C-H,  $\text{Csp}^3\text{-H}$ ), 1386 (- $\text{CH}_3$ ), 3025 (=C-H), 1890-1803 (Ar-mono sustitución), 1492 (-C=N), 1323 (estiramiento del anillo), 1131, 969, 829 (plano del anillo).

### III.6. Reactividad del indol.

#### Síntesis del 2-2'-((4-bromofenil)metilen)bis(3-metilindol) (**3a**).

Se colocaron en el mortero 30 mg de 3-metilindol (0.23 mmol), 21 mg (0.13 mmol) de *p*-bromobenzaldehído y un trocito de hojuela de yodo como catalizador. Se mezclaron por 10 minutos y se disolvió el sólido formado con 2 mL de diclorometano. El producto se purificó por cromatografía en capa fina con diclorometano (el compuesto de interés es de



color verde y está en la parte superior de la placa) y se recuperó de la sílica con diclorometano por medio de extracción y filtración al vacío.<sup>79</sup> Se obtuvo un sólido amarillo (20% de rendimiento). pf: 82 °C (desc.). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 2.09 (s, 6H, H-13), 5.87 (s, 1H, H-8), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-10), 7.09 (m, 4H, H-5, H-6), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-11), 7.48 (m, 4H, H-4, H-7). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 8.6 (C-13), 40.4 (C-8), 109.0 (C-3), 110.9 (C-7), 118.6 (C-4), 119.7 (C-12), 121.9 (C-5,6), 129.5 (C-3a), 130.2 (C-10), 132.2 (C-11), 132.7 (C-2), 135.4 (C-7a), 139.1 (C-9).

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Alquicira, P. E.; **2006**. Aroma y sabor, en S. Badui Dergal, *Química de los Alimentos*, México, Pearson, Cap. 8.
- 2) (a) Chichester, C. O.; Lee, T. C.; **1981**. *Effects on food processing in the formation and destruction of toxic constituents of food*; Chap. 5. IFT. Basic Symposium Imparted Toxicology on Food Processing; J. C. Ayres, J. C. Kirscham Eds. AVI Westport; C. T. p. 35. (b) Shibamoto, T.; **1982**. *Food Technol.* 36, 59.
- 3) Soria, M.; **1995**. Revisión general de la toxicología de metales, en Manuel Repetto; *Toxicología Avanzada*; España; Ediciones Díaz de Santos; Cap. 8.
- 4) Mariscal, G. A.; Argüello, F. I.; Saravia, G. E.; **2006**. Proteínas, en S. Badui Dergal; *Química de los Alimentos*; México; Pearson, Cap. 3.
- 5) Paquete, L.; **2000**. Furano, pirrol y tiofeno, en *Fundamentos de Química Heterocíclica*; New York; Limusa; Cap. 4.
- 6) Davies, D. T.; **1992**. Introduction, en *Aromatic Heterocyclic Chemistry*; Oxford University Press; New York; Chap. 1
- 7) Joule, A. J.; Mills, K. E.; **2010**. 1,3-Azoles: Imidazoles, thiazoles and oxazoles: reactions and synthesis, en *Heterocyclic Chemistry*; United Kingdom; Wiley; Chap. 24.
- 8) Schulze, S. B.; Schubert, U. S.; **2014**. *Chem. Soc. Rev.* 43, 2522.
- 9) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A.; Grandolini, G.; **1974**. *Chem. Soc.; Perkin Trans.* 2, 332.
- 10) Joule, A. J.; Mills, K.; **2010**. Pyrroles: reactions and synthesis, en *Heterocyclic Chemistry*; United Kingdom; Wiley; Chap. 16.
- 11) Joule, A. J.; Mills, K.; **2010**. Structures and spectroscopic properties of aromatic heterocycles, en *Heterocyclic Chemistry*; United Kingdom; Wiley; Chap. 2.
- 12) Davies, D. T.; **1992**. Oxazoles, imidazoles and thiazoles, en *Aromatic Heterocyclic Chemistry*; Oxford University Press; New York; Chap. 3.
- 13) Eicher, T.; Hauptmann, S.; **2003**. Five-membered heterocycles, en *The Chemistry of Heterocycles*; United Kingdom; GmbH & Co. KGaA; Chap. 5.

- 14)** Joule, A. J.; Mills K.; **2010**. Indoles en *Reactions and Synthesis en Heterocyclic Chemistry*; United Kingdom; Wiley; Chap. 20.
- 15)** Davies, D. T.; **1992**. Indoles en *Aromatic Heterocyclic Chemistry*; Oxford University Press; New York; Chap. 7.
- 16)** Corwin, A. H.; **1950**. *Heterocyclic Compound*; Wiley, NY; Vol. 1; Chap. 6.
- 17)** Jones, R. A.; Bean, G. P.; **1997**. The synthesis of the pyrrole ring, en *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, London; Chap. 3.
- 18)** Patterson, J. M.; **1976**. *Synthesis* 281.
- 19)** Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G.; **2001**. *Org. Prep. Proc. Int.* 33, 411.
- 20)** Sundberg, R. J.; **1996**. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* ; Ed. Bird, C. W.; Pergamon; Oxford; Vol. 2; Chap. 2.
- 21)** Joule, J. A.; Mills K.; **2010**; Pyrroles and pyrrolidines, en *Heterocyclic Chemistry*; United Kingdom; Wiley; Chap. 2.
- 22)** Méndez, J. M.; Flores, B.; León, F.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M.; **1996**. *Tetrahedron Lett.* 37, 4099.
- 23)** Paine, J. B. III; Dolphin, D. J.; **1985**. *Org. Chem.* 50, 5598.
- 24)** (a) Alberola, A.; Ortega, A. G.; Sábada, M. L.; Sañudo, C.; **1999**. *Tetrahedron* 55, 6555. (b) Calvo, L.; González-Ortega, A.; Sañudo, M. C.; **2002**. *Synthesis* 2450.
- 25)** (a) Lash, T. D.; Bellettini, J. R.; Voiles, S. J.; **1993**. *J. Heterocycl. Chem.* 30, 525. (b) Lash, T. D.; **1998**. *Tetrahedron* 54, 359. (c) Jiao, W.; Lash, T. D.; **2003**. *J. Org. Chem.* 68, 3896.
- 26)** Cheng, L.; Lightner, D. A.; **1999**. *Synthesis* 46.
- 27)** (a) Paal, C.; **1885**. *Ber. Dtsch.; Chem. Ges.* 18, 367. (b) Knorr, L.; **1885**. *Ber. Dtsch.; Chem. Ges.* 18, 299.
- 28)** Katritzky, A. R.; Yousaf, T. I.; Chen, B. C.; Guang-Zhi, Z.; **1986**. *Tetrahedron* 42, 623.
- 29)** Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I.; **1987**. *Tetrahedron* 43, 5171.
- 30)** (a) Chiu, P. K.; Sammes, M. P.; **1988**. *Tetrahedron* 44, 3531. (b) Chiu, P. K.; Sammes, M. P.; **1990**. *Tetrahedron* 46, 3439.
- 31)** Gur, E. H.; de Koning, L. J.; Nibbering, N. M. M.; **1997**. *Int. J. Mass Spect. Ion Proc.* 167/168, 135.

- 32)** Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G.; **1991**. *J. Org. Chem.* 56, 6924.
- 33)** (a) Fang, Y.; Leysen, D.; Ottenheijm, H. C.; **1995**. *J. Synth. Commun.* 25, 1857. (b) Haubmann, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; **1999**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 3143.
- 34)** Texier-Boullet, F.; Klein, B.; Hamelin, J.; **1986**. *Synthesis* 409.
- 35)** (a) Ruault, P.; Pilard, J.-F.; Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J.; **1994**. *Synlett* 935. (b) Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K.; **2001**. *Heterocycles* 55, 1019. (c) Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I.; **2004**. *J. Org. Chem.* 69, 213.
- 36)** Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Petrini, M.; **2000**. *Synlett* 391.
- 37)** Curini, M.; Montanari, F.; Rosati, O.; Liroy, E.; Margarita, R.; **2003**. *Tetrahedron Lett.* 44, 3923.
- 38)** Danks, T. N.; **1999**. *Tetrahedron Lett.* 40, 3957.
- 39)** Raghavan, S.; Anuradha, K.; **2003**. *Synlett* 711.
- 40)** Mori, M. M.; Hori, K.; Akashi, M.; Sato, Y.; Nishida, M.; **1998**. *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 636.
- 41)** Rousseau, B.; Nydegger, F.; Gossauer, A.; Bennua-Skalmowski, B.; Vorbrüggen, H.; **1996**. *Synthesis* 1336.
- 42)** Rao, H. S. P.; Jothilingam, S.; **2001**. *Tetrahedron Lett.* 42, 6595.
- 43)** Corgano-Ramírez P.; **2015**. Heterociclos de cinco eslabones (I); en *Química Heterocíclica*; UNED; Tema 4.
- 44)** Knochel, P.; Molander, G.; **2014**. Use of carbonyl derivatives for heterocyclic synthesis en *Comprehensive Organic Synthesis*; Elsevier; Vol. 2; Chap. 6.13.
- 45)** Hantzsch, A.; Weber, J. H.; **1887**. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 3118.
- 46)** Marek, A.; Kulhanek, J.; Ludwig, M.; Bures, F.; **2007**. *Molecules* 12(5), 1183.
- 47)** Márques, L. E.; Herrera, R. P.; **2015**. Essential multicomponent en *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. USA, Wiley, Chap. 12. Huddleston, J. G.; Visser, A. E.; Reichert, W. M.; Willauer, H. D.; Broker, G. A.; Rogers, R. D.; **2001**. *Green Chem.* 3, 156.
- 48)** Hughes, D. I.; **1993**. *Org. Prep. Proced. Int.* 25, 609.
- 49)** Robinson, B.; **1963**. *Chem. Rev.* 63, 373.
- 50)** Robinson, B.; **1969**. *Chem. Rev.* 69, 227.

- 51) Ishii, H.; **1981**. *Acc. Chem. Res.* 14, 275.
- 52) Bosch, J.; Roca, T.; Armegol, M.; Fernández-Forner, D.; **2001**. *Tetrahedron* 57, 1041.
- 53) Brodfuehrer, P. R.; Chen, B.-C.; Sattelberg, T. R.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Ried, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S.-P.; **1997**. *J. Org. Chem.* 62, 9192.
- 54) Ficken, G. E.; Kendali, J. D.; **1961**. *J. Chem. Soc.* 584.
- 55) Clifton, P. V.; Plant, S. G. P.; **1951**. *J. Chem. Soc.* 461.
- 56) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L.; **1999**. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 10251.
- 57) Fischer, E.; Jourdan, F.; **1883**. *Ber.* 16, 2241.
- 58) Sundberg, R. J.; **1996**. *Best Synthetic Methods*; Academic Press; London.
- 59) Robinson, G. M.; Robinson, R.; **1918**. *J. Chem. Soc.* 639.
- 60) Allen, C. F. H.; Wilson, C. V.; **1943**. *J. Am. Chem. Soc.* 65, 611.
- 61) Carlin, R. B.; Fischer, E. E.; **1948**. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3421.
- 62) Hughes, D. L.; Zhao, D.; **1993**. *J. Org. Chem.* 58, 228.
- 63) Li, J. J.; **2005**. Indoles, en *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. USA; Wiley; Chap. 3.
- 64) García-Ortega, H.; **2015**. Pirroles, furanos y tiofenos, en *Química Heterocíclica Aromática, Primera Aproximación*; Fac. Química, UNAM; Cap. 2. Por publicarse.
- 65) Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P.; **1970**. *Tetrahedron* 26, 5101.
- 66) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi, N.; Firouzabadi, D.; **2006**. *Tetrahedron Lett.* 47, 6879.
- 67) Treibs, A.; Kolm, H. G.; **1958**. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 614, 176.
- 68) García-Ortega, H.; **2015**. Azoles, en *Química Heterocíclica Aromática, Primera Aproximación*; Fac. Química, UNAM; Capítulo 4. Por publicarse.
- 69) Jiang, Z.; Ni, T.; Wei, C.; Tian, S.; Li, Y.; Dai, L.; Liu, H.; Zhang, D.; **2013**. *Synlett* (24), 215.
- 70) García-Ortega, H.; **2015**. Indoles, benzofuranos y benzotiofenos, en *Química Heterocíclica Aromática, Primera Aproximación*; Fac. Química, UNAM; Cap. 3. Por publicarse.
- 71) Griffiths, G. J.; Hauck, M. B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, C. A.; Stucky, G. C.; **1999**. *J. Org. Chem.* 64, 8084.

- 72)** Noland, W. E.; Smith, L. R.; Johnson, D. C.; **1963**. *J. Org. Chem.* 28, 2262.
- 73)** Kiyoi, T.; Adam, J. M.; Clark, J. K.; Davies, K.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; Feilden, H.; Fields, R.; Francis, S.; Jeremiah, F.; McArthur, D.; Morrison, A. J.; Prosser, A.; Ratcliffe, P. D.; Schulz, J.; Wishart, G.; Baker, J.; Campbell, R.; Cottney, J. E.; Deehan, M.; Epemolu, O.; Evans, L.; **2011**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 1748.
- 74)** Akbaslar, D.; Giray, S.; **2014**. *Synth. Commun.* 44, 1323.
- 75)** Sobral, A. J. F. N.; **2006**. *Green Chem.* 83, 1665.
- 76)** Shaikh, A. K.; Patil, V. A.; Ahmed, A.; **2012**. *J. Chem.* 9, 1796.
- 77)** Panda, S. S.; Jain, S. C.; **2011**. *Synth. Commun.* 41, 729.
- 78)** Das, B.; Kashanna, J.; Kumar, R.; Jangili, P.; **2013**. *Monasth. Chem.* 144, 223.
- 79)** Shaikh, A. K.; Patil, V. A.; Ahmed, A.; **2012**. *J. Chem.* 9, 1796.