



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE PIRIDIL-BENCIMIDAZOLES FRENTE A  
ACETALES DE *BIS*(TRIMETILSILIL)CETENAS

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. Genaro Adrián Carmona Reyes

Tutor Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Instituto de Química

Ciudad de México Enero 2017



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.



## **H. Jurado**

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez.
Vocal	Dr. Rene Miranda Ruvalcaba.
Vocal	Dra. Teresa Mancilla Percino.
Vocal	Dr. Marcos Hernández Rodríguez.
Secretario.	Dr. Fernando Ortega Jiménez.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

## **Agradecimientos**

### **A la Universidad Nacional Autónoma de México.**

- Al proyecto DGAPA-PAPITT IN207414 y al CONACYT 252020, por el apoyo otorgado a este proyecto de investigación.
- A mi tutor el Dr. Cecilio Álvarez Toledano por su apoyo incondicional.
- Al M. en C. Ricardo Ballinas Indili por la asesoría técnica de este proyecto.
- A mi Familia y amigos de toda la vida.
- A mis compañeros del Laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM.
- A los miembros del H. Jurado por los valiosos comentarios para mejorar este trabajo.
- Al Dr. Rubén Alfredo Toscano por la resolución de las estructuras de rayos X presentadas en este trabajo.
- Al personal técnico del Instituto de Química: Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, I.Q. Luis Velasco Ibarra.

## Contenido

Introducción .....	2
Capítulo 1: Antecedentes .....	5
1.1 Piridina .....	5
1.1.1 Características .....	5
1.1.2 Estructura .....	5
1.1.3 Reactividad típica .....	6
1.1.4 Actividad biológica.....	9
1.2 Bencimidazol .....	12
1.2.1 Características .....	12
1.2.2 Estructura .....	12
1.2.3 Reactividad típica .....	13
1.2.4 Actividad biológica.....	15
1.3 2-(n-Piridil)bencimidazoles (n=2,3) .....	17
1.3.1 Estructura.....	17
1.3.2 Estudios con pridil-bencimidazoles.....	17
1.4 Lactonas.....	18
1.4.1 Estructura.....	18
1.4.2 Métodos de síntesis de lactonas.....	19
1.4.3 Actividad biológica.....	21
1.5 Acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena .....	23
1.5.1 Estructura .....	23
1.5.2 Reactividad estudiada.....	25
Objetivos .....	30
Hipótesis .....	31
Capítulo 2 : Resultados y discusión .....	32
2.1 Síntesis de Ácidos Carboxílicos 1A-3A.....	32
2.2 Caracterización estructural.....	33
2.2.1 RMN de <sup>1</sup> H de 2A .....	33
2.2.2 RMN de <sup>13</sup> C .....	34
2.2.3 Espectrometría de masas .....	38
2.2.4 Espectrofotometría de IR .....	39
2.2.5 Difracción de rayos X.....	39
2.3 Síntesis de Lactonas.....	43

2.4 Caracterización de las lactonas.....	44
2.4.1 RMN de <sup>1</sup> H de 2L.....	44
2.4.2 RMN <sup>13</sup> C de 2L.....	46
2.4.3 Espectrometría de masas. ....	47
2.4.4 Espectrofotometría de IR. ....	48
2.4.5 Difracción de rayos X.....	49
Capítulo 3. Conclusiones .....	52
Capítulo 4. Sección experimental. ....	53
4.1 Equipos y Reactivos.....	53
4.2 Síntesis de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena. ....	55
4.3. Síntesis de 1A-3A a partir de 2-(3-piridil)bencimidazol. ....	55
4.4 Síntesis de δ-bromolactonas a partir de los ácidos carboxílicos sintetizados vía bromo lactonización. ....	59
Referencias. ....	63

## Abreviaturas y acrónimos (en orden de aparición).

RMN: Resonancia magnética nuclear

IR: Espectrofotometría de infrarrojo

EM: Espectrometría de masas.

Mel: Yoduro de metilo

mCPBA: ácido m-cloro perbenzoico.

SEA: Sustitución electrofílica aromática.

NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido.

ADHD: Síndrome de déficit de atención.

E: Electrónimo.

*n*-Buli: *N*-butil litio

PARP: Poli ADP ribosa polimerasa.

TMSCl: Cloruro de trimetilsilano.

LDA: Diisopropil amido de litio.

THF: Tetrahidrofurano.

*t*-BuOK: Terbutóxido de potasio.

Et<sub>2</sub>O: Éter etílico.

Tf: Triflato.

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

DEPT: Distortionless enhancement of polarisation transfer

cy: Ciclohexilo

DART<sup>+</sup>: Análisis directo en tiempo real.

ORTEP: Oak Ridge thermal-ellipsoid plot program.

PM: Masa molecular.

IE: Impacto electrónico

FAB<sup>+</sup>: Bombardeo por átomos rápidos.

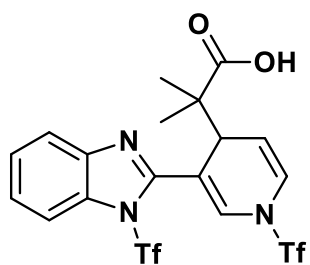
HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia.

NBS: *N*-bromo succinimida.

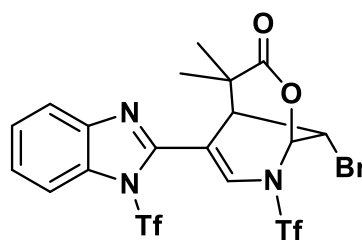
TBAB: Bromuro de tetrabutil amonio.



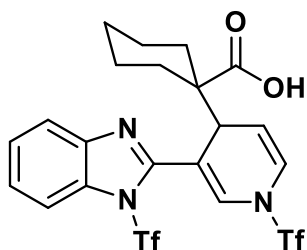
## Compuestos sintetizados.



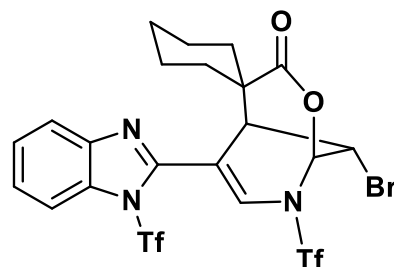
1A



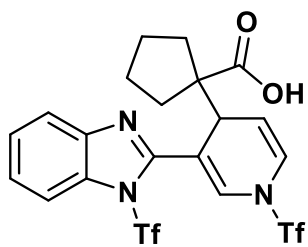
1L



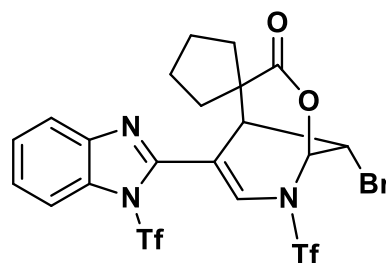
2A



2L



3A



3L

# Introducción

Los compuestos heterocíclicos derivados del bencimidazol tienen un amplio rango de aplicación en medicina, por ejemplo el albendazol y el albendazol que cuentan en su estructura con un núcleo de bencimidazol son utilizados como fármacos en el tratamiento de la helmintiasis.<sup>1</sup> Las aplicaciones de los compuestos derivados de Bencimidazol además de su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por gusanos, han demostrado tener un espectro más amplio de aplicaciones, tal es el caso del veliparib que es un potente anticancerígeno con demostrada actividad inhibitoria del metabolismo de las células malignas.<sup>2</sup> Otros compuestos importantes del tipo del omeprazol se engloban en los derivados de bencimidazoles, sustancias farmacológicamente para el tratamiento de trastornos digestivos importantes como son las lesiones ulcerosas de la mucosa gastrointestinal.<sup>3</sup> (Figura i)

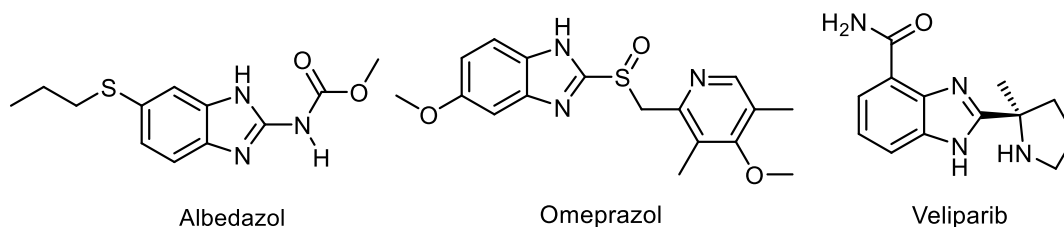


Figura i. Compuestos derivados de bencimidazol.

La piridina es un compuesto de alto interés biológico presente en moléculas de alto interés biológico como la nicotina. Vitaminas como la niacina y la piridoxina presentan núcleos piridinicos en su estructura, lo que le da mucha más importancia a este heterociclo de nitrógeno.<sup>4</sup> En el tratamiento de las respuestas inmunes exacerbadas uno de los fármacos más utilizados es la clorferinamina, ser un derivado de la piridina.<sup>5</sup> (Figura ii).

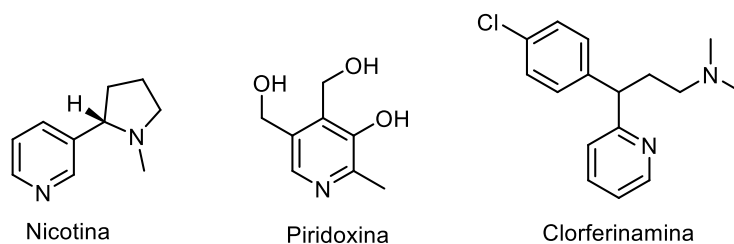
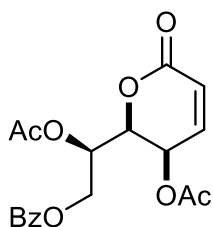


Figura ii. Derivados de piridina.

En la literatura existe un número importante de compuestos derivados de metales de transición que contienen ligantes los 2-(n-piridil)bencimidazoles en cuya estructura coexisten núcleos de piridina y bencimidazol. Por ejemplo, se han reportado complejos de Ag (I) con el 2-(3-piridil)bencimidazol y de Ru(II) con 2-(2-Piridil)bencimidazol, que demostraron tener una actividad anti-proliferativa sobre líneas celulares de cáncer en ensayos *in vitro*.<sup>6, 7</sup>

Debido a la actividad biológica tan importante conocida para la piridina y el bencimidazol, los heterociclos 2-(n-piridil)bencimidazoles (n= 2,3) y sus derivados, resultan de alto interés bilógico, lo que abre una ventana para explorar nuevas familias de compuestos derivados de heterociclos aromáticos de nitrógeno.

Por otro lado las lactonas son compuestos de alto interés biológico, algunas como la vitamina C tienen un gran impacto en la salud humana.<sup>8</sup> Compuestos muy utilizados en la terapéutica antimicrobiana como la eritromicina, pertenecen al grupo de la lactonas. Estudios recientes han asociado a la cleistenolida y a sus derivados, obtenida de extractos naturales actividad anti proliferativa en cultivos celulares de lucemia.<sup>9</sup> (**Figura iii**).



(-)-cleistenolida

**Figura iii.** Lactona con actividad biológica.

En nuestro grupo de trabajo el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena ha sido utilizado aprovechando sus propiedades como di-nucleófilos, para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno, pudiendo así obtenerse ácidos carboxílicos y lactonas, a partir de heterociclos nitrogenados activados por anhídrido trifluorometansulfónico.<sup>10</sup>

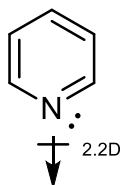
Con base en lo anterior en este trabajo se reporta la síntesis de nuevos ácidos y lactonas obtenidos a partir de heterociclos derivados de piridina y bencimidazol, previamente activados con anhídrido trifluorometansulfónico y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

# Capítulo 1: Antecedentes.

## 1.1 Piridina.

### 1.1.1 Características.

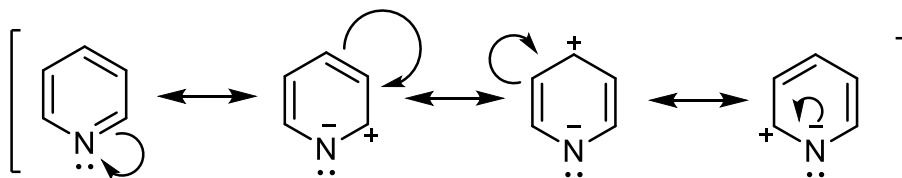
La piridina es ciclo de 6 miembros con un átomo de nitrógeno en su estructura, un líquido translúcido de olor muy característico, el átomo de nitrógeno genera una polarización en la molécula, lo que le confiere un momento dipolar de 2.2D, de la misma manera este heteroátomo le confiere características básicas.<sup>11</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estructura de la piridina.

### 1.1.2 Estructura.

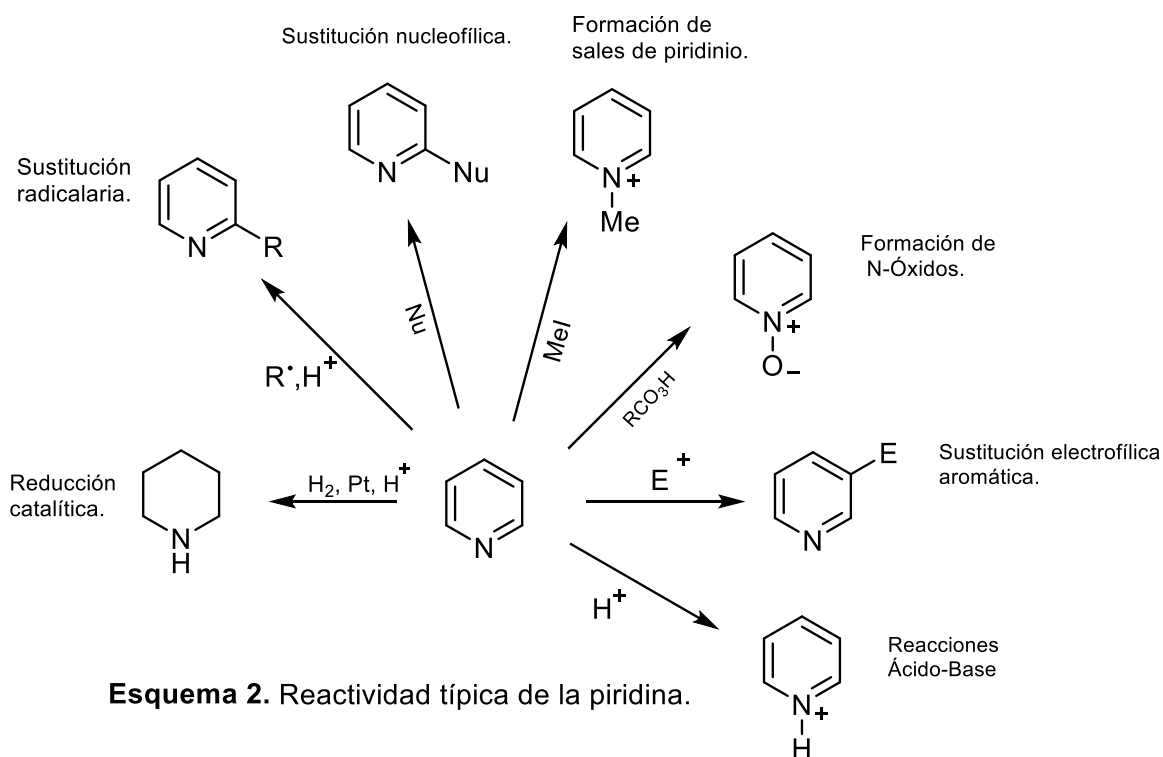
La piridina es cíclica, plana, tiene dobles enlaces conjugados y cumple con la regla de Hückel, consta de un nitrógeno básico con hibridación  $sp^2$ , ya que tiene un par electrónico libre, por lo que se puede considerar un compuesto aromático.<sup>12</sup> (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Formas canónicas de la piridina.

### 1.1.3 Reactividad típica.

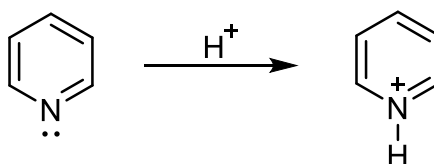
La reactividad típica de la piridina difiere de la del benceno debido al átomo de nitrógeno presente en el anillo aromático, en la que destacan reacciones que involucran la donación de un par electrónico por parte del nitrógeno piridínico, además de las reacciones sobre el átomo de nitrógeno no afectan la aromaticidad del sistema.<sup>13</sup> (**Esquema 2**).



Ejemplos de la reactividad de la piridina.

A. Reacciones ácido-base.

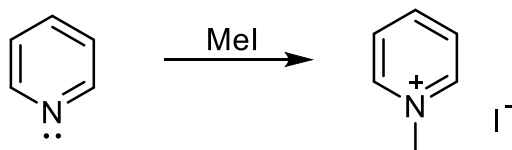
La piridina es susceptible de sufrir reacciones ácido base, debido a la presencia del par electrónico libre en el átomo de nitrógeno que puede actuar como base en medios acuosos acidulados, por ejemplo. Por lo que forma sales de piridonio con reactivos del tipo electrofílico. (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Piridina como base.

B. *N*-alquilaciones.

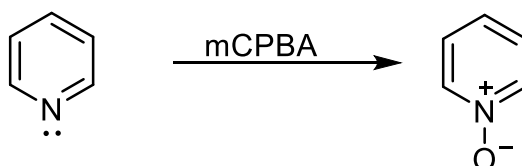
En presencia de MeI, se forma un compuesto en el cual el nitrógeno de la piridina queda alquilado. (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Alquilación sobre nitrógeno.

### C. Formación de *N*-óxidos.

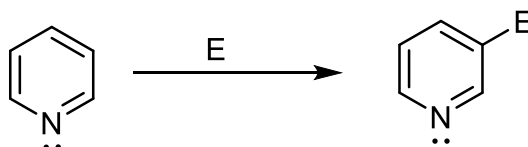
El nitrógeno de la piridina es sensible a la oxidación por parte de peroxiácidos como el ácido *m*-cloro perbenzoico (*m*CPBA), dando como resultado *N*-óxidos de piridina. (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Formación de *N*-Oxidos de piridina.

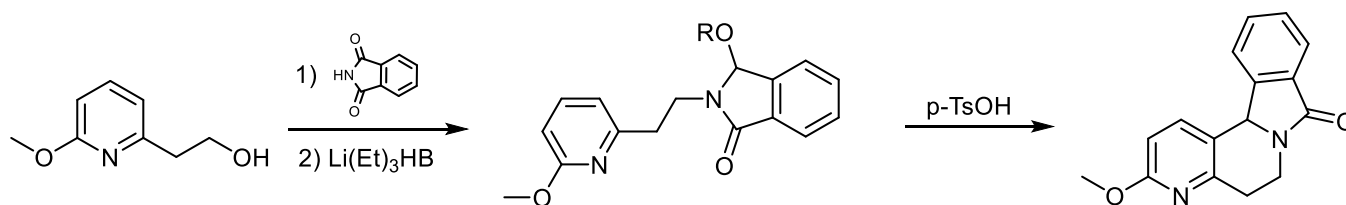
### D. Sustitución electrofílica en posición $\beta$ .

Esta reacción en presencia de un electrófilo en condiciones adecuadas se generara la sustitución electrofílica aromática ( $S_{E_A}$ ) preferentemente en posición  $\beta$ . (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Sustitución electrofílica en posición  $\beta$

Un ejemplo particular de la  $S_{E_A}$  sobre anillos de piridina es la anillación intermolecular con iones de *N*-Aciliminio.<sup>14</sup> (**Esquema 7**).

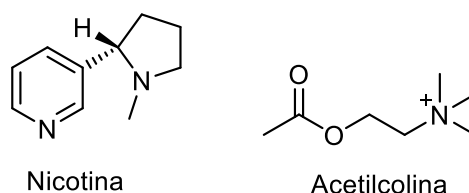


**Esquema 7.** Ciclación intramolecular de piridinas sustituidas.



#### 1.1.4 Actividad biológica.

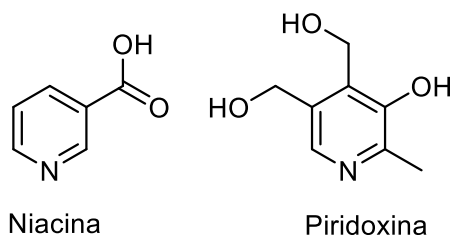
El anillo de piridina se encuentra presente en compuestos de interés biológico por ejemplo, la nicotina que es un alcaloide, presente en el tabaco. Esta tiene una actividad alta a nivel neurológico en los seres vivos, por lo cual tiene un amplio uso como estimulante que puede ser considerada como una sustancia de abuso. Dada su alta actividad farmacológica fue posible el descubrimiento de una familia de receptores colinérgicos, receptores nicotínicos.<sup>15</sup> (**Figura 2**).



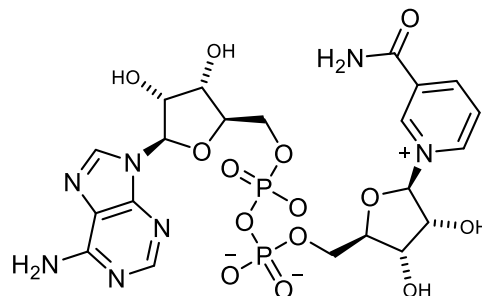
**Figura 2.** Agonistas de receptores nicotínicos.

Como parte de la función biológica de los compuestos con base piridina se puede mencionar a las vitaminas B3 (niacina) y B6 (piridoxina)<sup>4</sup>, (**Figura 3**). La niacina o ácido nicotínico es muy importante, ya que el grupo amida derivado es parte fundamental de la estructura nicotinamida adenina di-nucleótido (NAD<sup>+</sup>)<sup>16</sup>, el cual resulta ser un compuesto importante en el metabolismo energético de la célula, y como coenzima de enzimas involucradas en la síntesis de proteínas. Deficiencias de Vitamina B3 en humanos puede desarrollar enfermedades como la pelagra con consecuencias a nivel sistémico. (**Figura 4**)

La Vitamina B6 tiene como función principal el actuar como coenzima de las transaminasas para la transferencia de grupos amino.<sup>17</sup>

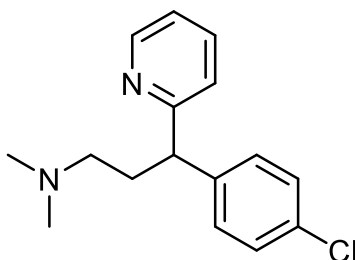


**Figura 3.** Vitamina B3 y B6



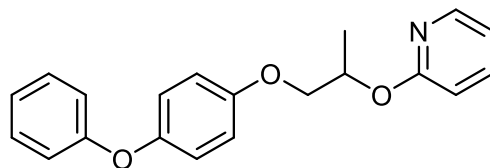
**Figura 4.** Estructura del NAD<sup>+</sup>.

Una de los fármacos más utilizados en el tratamiento de reacciones alérgicas exacerbadas es la clorfenamina gracias a su actividad como antihistamínico. Este fármaco que presenta una estructura en base piridina es utilizado para aliviar síntomas asociados a la respuesta inmune en los que se incluyen rinitis, urticaria, estornudos entre otros.<sup>5</sup> (**Figura 5**).



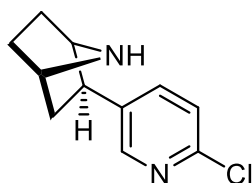
**Figura 5.** Estructura Clorfenamina.

No solo en la terapéutica los compuestos derivados de la piridina tienen una amplia aplicación, como el piriproxifen que es ampliamente utilizado para el control de plagas agrícolas provocadas por artrópodos.<sup>18</sup> (**Figura 6**).



**Figura 6.** Estructura del Piriproxifen

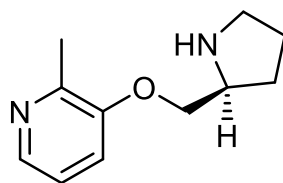
La epibatidina es una molécula base piridina (**Figura 7**), producida por la rana *Epipedobates tricolor*, este compuesto es un agonista de algunos receptores nicotínicos como  $(\beta_4)_3$  y  $(\alpha_3)_2$ . Por lo anterior se le puede atribuir un gran potencial farmacológico ya que tiene mejor actividad analgésica que la morfina sin presentar efectos adictivos típicos de este alcaloide, con el inconveniente de ser muy tóxico para su uso en humanos.<sup>19</sup>



**Figura 7.** Estructura de la Epibatidina

La pozacilina o ABT-089 es un fármaco en base piridina que promete tener aplicaciones de gran impacto sobre la salud humana, ha demostrado ser un agonista de los receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$  en neuronas. Este compuesto tiene positivos en el tratamiento de condiciones como el síndrome de déficit de atención (ADHD). (**Figura 8**)

ABT-089 también ha demostrado tener efectos pro cognitivos en pacientes sanos y seguro para su aplicación en pacientes con enfermedad de Alzheimer, por lo que puede ser un candidato fuerte para el tratamiento de este síndrome neurodegenerativo.<sup>20</sup>



**Figura 8.** Estructura de ABT-089

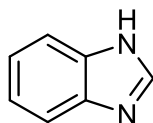
## 1.2 Bencimidazol

### 1.2.1 Características.

El bencimidazol se presenta como un sólido cristalino de color blanco-rosado, con un punto de fusión de 170°C, es poco soluble en compuestos orgánicos como el éter y el benceno, es soluble en agua caliente y en compuestos orgánicos polares como el etanol. Debido a su alta polaridad es estable en medios ácidos y básicos a altas temperaturas (ej. Ácido sulfúrico a 270°C).<sup>21</sup>

### 1.2.2 Estructura.

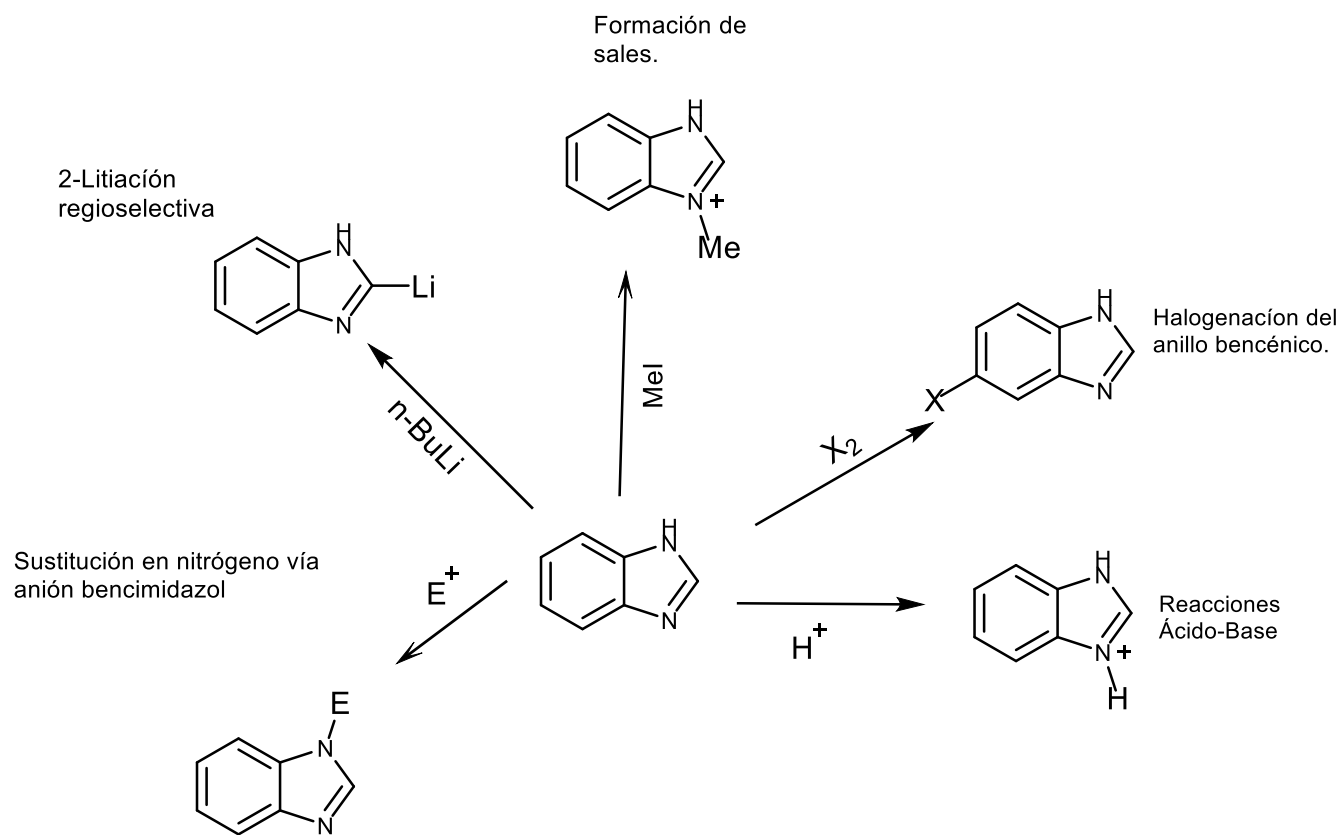
EL bencimidazol es una molécula orgánica bicíclica y aromática, de la familia de los benzo-1,3-azoles. Presenta todas las características de un compuesto aromático, entre las que destaca la regla de Hückel. En su estructura tiene 2 átomos de nitrógeno separados por un átomo de carbono, uno de estos átomos posee una hibridación  $sp^2$  con un orbital  $p_z$  con 2 electrones formando parte del sistema aromático, análogo al pirrol y el otro también de hibridación  $sp^2$  pero análogo a la piridina, con un par electrónico libre sobre un orbital  $sp^2$  fuera del par electrónico.<sup>22</sup> (**Figura 9**).



**Figura 9.** Estructura del bencimidazol.

### 1.2.3 Reactividad típica.

El bencimidazol presenta una reactividad clásica de heterociclos aromáticos nitrogenados. Destacan las reacciones sobre el nitrógeno básico de la molécula.<sup>22</sup> (Esquema 8).

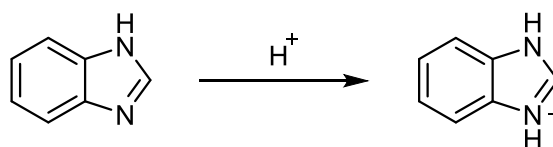


Esquema 8. Bencimidazol, reactividad típica.

Ejemplos de reactividad típica del bencimidazol.

A. Protonación.

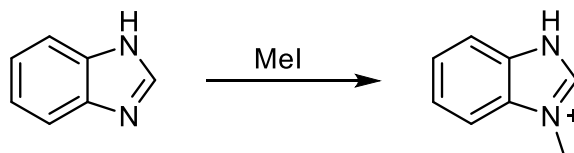
El bencimidazol tiene propiedades de base de Bronsted-Lowry ( $pK_a = 5.6$ ), por lo tanto es susceptible a la formación de sales en medios acuosos acidulados. (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Reacción ácido-base

B. N-Alquilación.

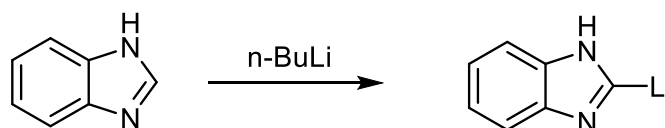
Esta molécula forma sales en presencia de agente alquilantes como el yoduro de metilo (MeI). (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** N-Alquilación

C. Litiación Regioselectiva.

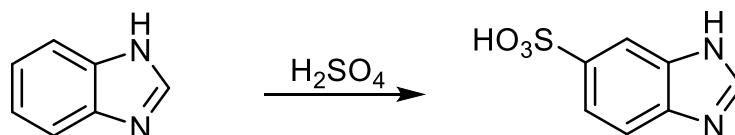
En el bencimidazol se pueden realizar reacciones de litiación sobre sus átomos de carbono. (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Litiación Regioselectiva.

#### D. Sustitución electrofílica aromática.

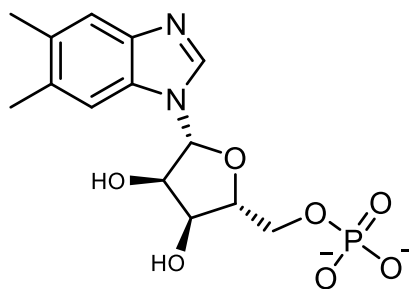
El bencimidazol es susceptible a sufrir reacciones de sustitución electrofílica aromática, como caso particular la formación de un ácido sulfónico al exponerlo a ácido sulfúrico concentrado.<sup>21</sup> (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Sustitución electrofílica aromática.

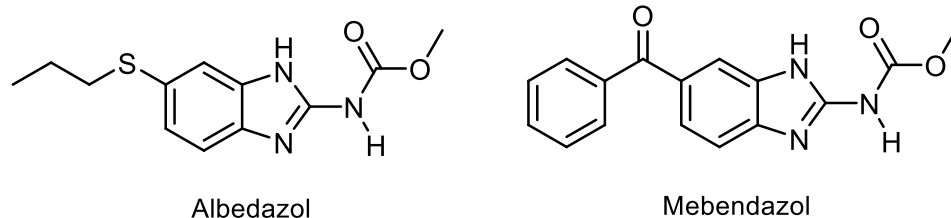
#### 1.2.4 Actividad biológica.

El imidazol se encuentran de manera frecuente en biomoléculas tales como la histidina o la histamina, no así el bencimidazol que es menos frecuente, presente en el *N*-ribosil-dimetilbencimidazol, que forma parte de la vitamina B-12 como uno de los ligantes del ion cobalto presente en dicha vitamina.<sup>23</sup> (**Figura 10**).



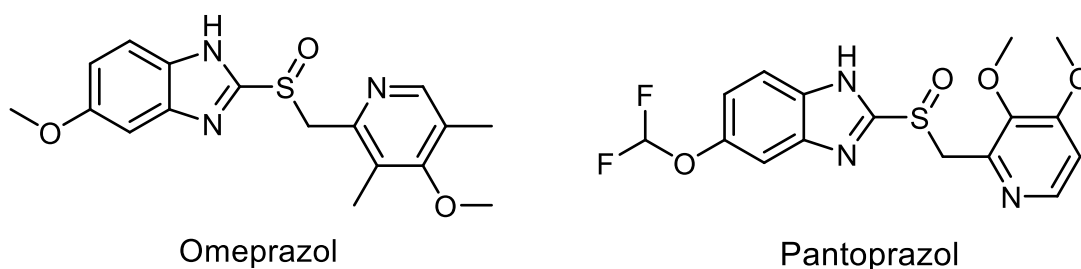
**Figura 10.** *N*-ribosil-dimetilbencimidazol.

En las infecciones intestinales por helmintos los fármacos a elección son bencimidazoles sustituidos, como el mebendazol, tiabendazol y albendazol como los miembros más representativos de esta familia de sustancia. En la terapéutica de las helmintiasis los derivados del bencimidazol tienen una eficacia del 60% a más del 90% para la mayor parte de los agentes etiológicos, por ejemplo *Ascaris lumbricoides*.<sup>1</sup> (**Figura 11**).



**Figura 11.** Fármacos antihelmínticos.

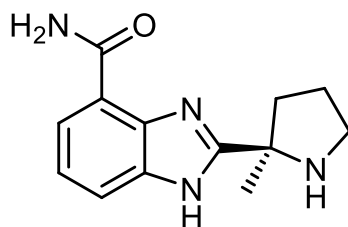
Actualmente los fármacos más utilizados para el tratamiento de padecimientos gástricos que implican desgaste de la mucosa como la ulceración, son los inhibidores de la bomba de protones tales como el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, los cuales están compuestos parcialmente por una estructura bencimidazólica.<sup>3</sup> **(Figura 12).**



**Figura 12.** Inhibidores de la bomba de protones.

El veliparib (ABT-888), **(Figura 13)**, es una molécula que tiene un gran potencial como posible fármaco para el tratamiento anticancerígeno, es un inhibidor de una proteína llamada poli ADP ribosa polimerasa (PARP) involucrada en la reparación del DNA de células cancerígenas, por lo que el Veliparib hace más susceptible a las células cancerígenas a los tratamientos convencionales. Se encuentra en Fase III.<sup>2</sup>



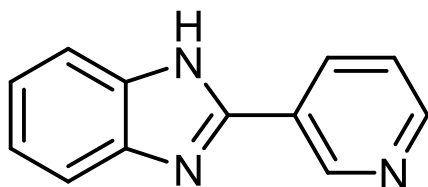


**Figura 13.** Veliparib

### 1.3 2-(n-Piridil)bencimidazoles (n=2,3).

#### 1.3.1 Estructura

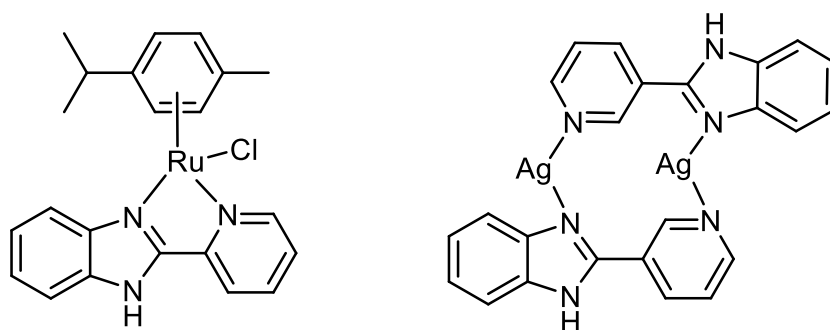
Los 2-(n-piridil)bencimidazoles (n=2,3), tienen en su estructura un núcleo de piridina y uno de bencimidazol coexistiendo. Como se ejemplifica en la (**Figura 14**), correspondiente al 2-(3-piridil)bencimidazol.<sup>6</sup>



**Figura 14.** 2-(3-Piridil)bencimidazol.

#### 1.3.2 Estudios con pridil-bencimidazoles.

La reactividad de los 2-(n-piridil)bencimidazoles (n=2,3) se basa principalmente en la formación de complejos con metales de transición en la literatura se puede encontrar gran cantidad de compuestos reportados I entre los que resaltan complejos de Ag (I) y Ru (II), este último demostrando actividad antiproliferativa sobre líneas celulares de cáncer de pulmón y de colon, entre otros.<sup>6,7</sup>

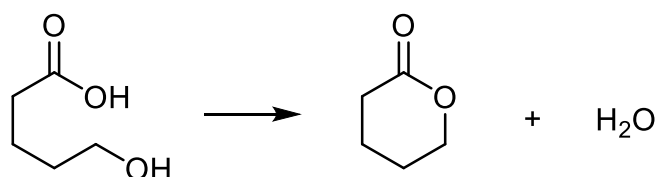


**Figura 15.** Complejo de Ru (II) y Ag (I) biológicamente activos.

## 1.4 Lactonas.

### 1.4.1 Estructura

Las lactonas son ésteres cíclicos generalmente obtenidas como producto de la condensación intermolecular entre un alcohol y un ácido carboxílico.<sup>24</sup> (**Esquema 13**).



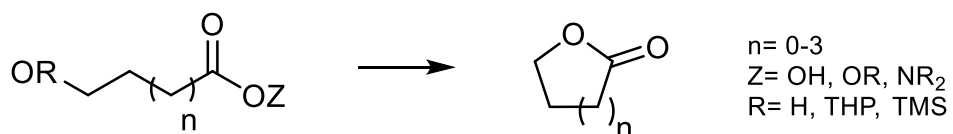
**Esquema 13.**  $\delta$ -lactona a partir del ácido 5-hidroxi pentanoico.

Se nombran utilizando como prefijo letras griegas, dependiendo del tamaño del anillo que las conforma, siendo las más comunes lactonas de 5 y 6 miembros ( $\gamma$  y  $\delta$  lactonas respectivamente), en la naturaleza también es posible encontrar lactonas con anillos de 3 y 4 miembros ( $\alpha$  y  $\beta$  lactonas respectivamente).

### 1.4.2 Métodos de síntesis de lactonas.

#### A. Anillación intramolecular de hidroxiácidos y derivados de hidroxiácidos

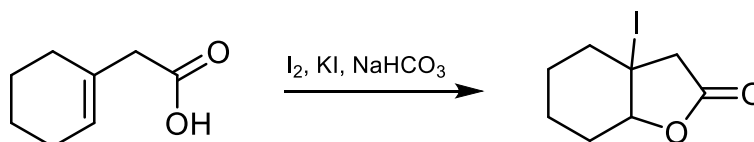
En el (**Esquema 14**), se muestra la reacción de un derivado de hidroxiácidos, ya sea el ácido mismo o un éster o amida, con un grupo hidroxilo en su cadena, este grupo puede estar libre o con un grupo protector, ya sea tetrahidropiraniilo (TPH) o un éster de sililo (SiR<sub>3</sub>). Los cuales en un medio ácido pueden formar lactonas.<sup>25</sup>



**Esquema 14.** Anillación intramolecular a partir de hidroxiácidos.

#### B. Anillación de ácidos carboxílicos insaturados.

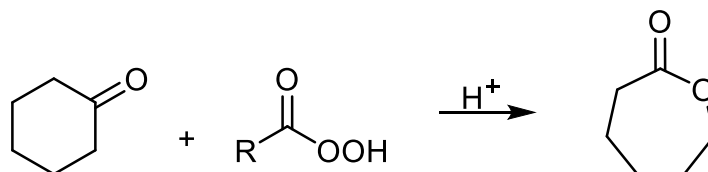
Se pueden obtener lactonas con la adición de un halógeno y un medio básico a un ácido orgánico insaturado (halolactonización)<sup>26</sup> (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Anillación por medio de halolactonización.

### C. Oxidación de Baeyer-Villiger.

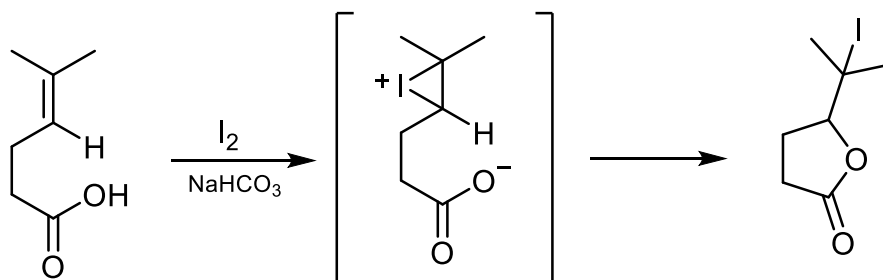
La oxidación de Baeyer-Villiger es una reacción orgánica en la que se oxida una cetona para obtener un éster, con un tratamiento con un peroxiácido o peróxido de hidrogeno. Destacan su estereoespecificidad y su regioquímica.<sup>27</sup> (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Oxidación de Baeyer-Villiger.

### D. Halolactonización

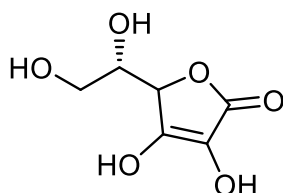
Se pueden obtener lactonas a partir de ácidos orgánicos insaturados en un medio básico, mediante la formación de un intermediario iodonio, en este caso en particular, y la posterior apertura del ciclo por un ataque nucleofílico por parte del anión del ácido.<sup>28</sup> (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Halolactonización.

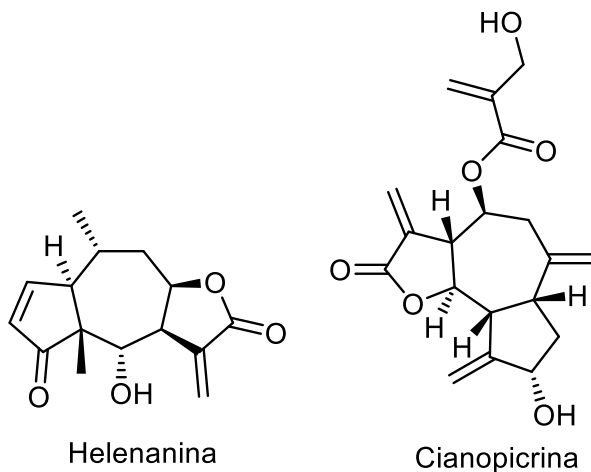
### 1.4.3 Actividad biológica.

Las lactonas se encuentran ampliamente distribuidas en los organismos vivos, entre las más relevantes debido a su importancia en la salud humana y su alta distribución en organismos vegetales, está la vitamina C o ácido ascórbico es la lactona en cuestión, es una lactona de 5 miembros, se encuentra presente principalmente en productos cítricos y tiene función como antioxidante y cofactor de algunas enzimas, su deficiencia en el consumo humano deriva en escorbuto.<sup>8</sup> (**Figura 14**)



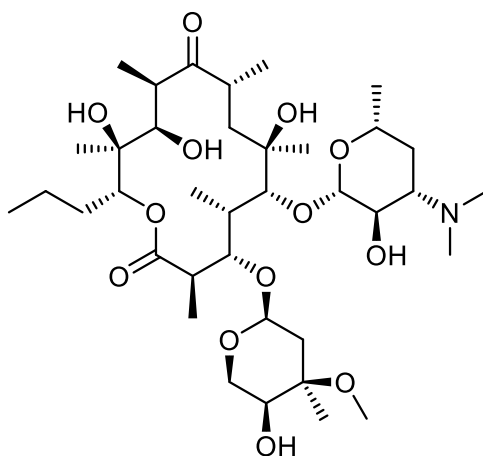
**Figura 16.** Estructura de la Vitamina C.

La Helenina es una lactona sesquiterpénica presente en las especies de árnica *Arnica montana* y *Arnica chamissonis* Less, ha demostrado tener actividad antiinflamatoria significativa en modelos *in vivo* e *in vitro*, además existen resultados que sugieren que puede ser activa sobre infección de *Staphylococcus aureus*, en modelos *in vivo* e *in vitro*. De manera similar la Cinaropicrina, (**Figura 17**), también una lactona sesquiterpénica, obtenida de la planta *Saussurea lappa*, ha demostrado tener actividad antiinflamatoria, por lo que su aplicación es muy prometedora para el tratamiento de dicha actividad.<sup>29</sup>



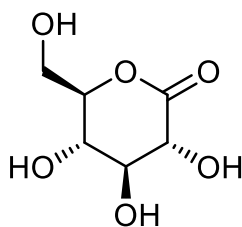
**Figura 17.** Lactonas biológicamente activas.

Las lactonas macro cíclicas son utilizadas ampliamente en la farmacia, un ejemplo es la eritromicina que es un antibiótico originalmente aislado de *Saccharopolyspora erythraea*, y que actualmente tiene gran importancia como antibiótico de amplio espectro.<sup>30</sup> (Figura 18).



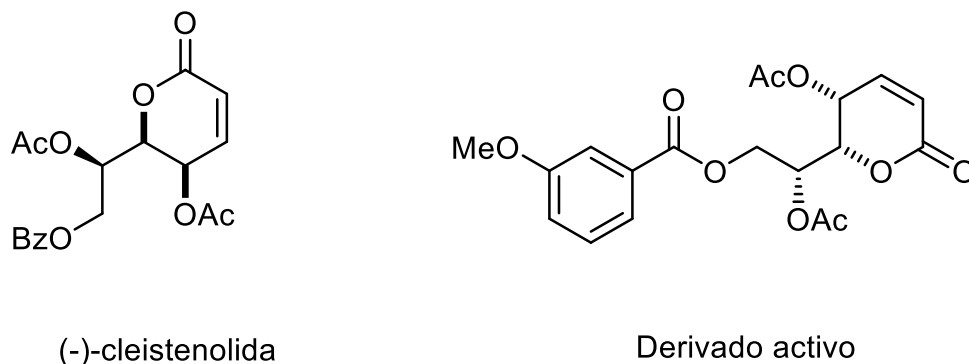
**Figura 18.** Lactona macro cíclica, Eritromicina.

La glucono- $\delta$ -lactona se utiliza en la industria alimenticia como aditivo en algunos productos. (Figura 19). Se utiliza como un acidificante o para curar algunos alimentos, ya que se puede hidrolizar al ácido ácido glucónico.<sup>31</sup>



**Figura 19.** Glucono- $\delta$ -lactona.

En estudios recientes se ha demostrado que las estructuras lactónicas tienen potencial actividad biológica más allá que como antibióticos y anti inflamatorios, Benedejovic y colaboradores han demostrado que la lactona (-)-cleistenolida, aislada originalmente de *Cleistochlamy kirkii*, y sus derivados sintéticos tienen actividad anti proliferativa *in vitro* sobre líneas celulares de leucemia.<sup>9</sup> (**Figura 20**).



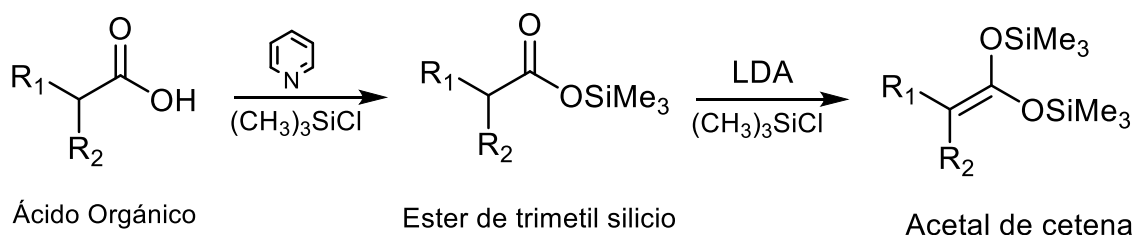
**Figura 20.** Lactonas biológicamente activas para cancer, in vitro.

## 1.5 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena.

### 1.5.1 Estructura.

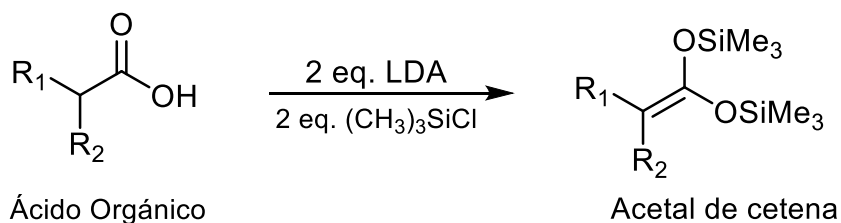
Los acetales de bis(trimetilsilil)cetena son compuestos estructuralmente similares a un acetal de cetena, son moléculas ricas en electrones y aptos para su uso como nucleófilos en reacciones orgánicas.<sup>39</sup>

La primera síntesis de estos compuestos se reportó a partir de los ácidos orgánicos correspondiente al acetal de interés. Esta síntesis se puede llevar a cabo en dos pasos, (**Esquema 18**). La primera etapa consiste en la preparación de un éster de sililo adicionando una base (piridina) al ácido carboxílico correspondiente, seguido de un equivalente de clorotrimetil silano (TMSCl). En la segunda etapa, el tratamiento del éster de sililo obtenido anteriormente, con diisopropilamido de litio (LDA) y la posterior adición de otro equivalente de cloruro de trimetilsilano (TMSCl) conduce a la formación de un acetal de bis(trimetilsilil)cetena. Los rendimientos reportados van del 50% al 90%, en este método de 2 etapas, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes (R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>) del ácido orgánico utilizado.<sup>32</sup>



**Esquema 18.** Método de síntesis en dos etapas.

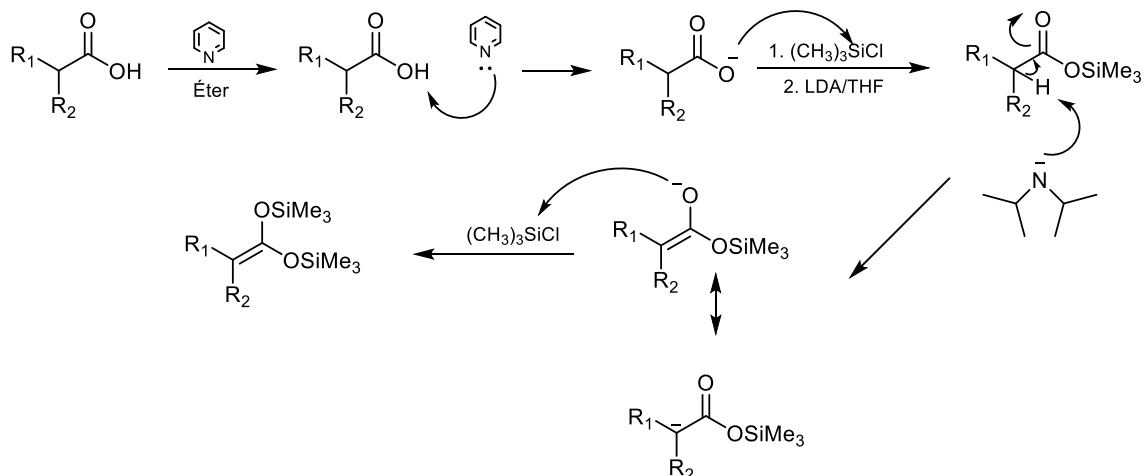
También es posible obtener los acetales de cetena en una sola etapa, lo que implica ventajas de ahorro de tiempo y de reducción de residuos, lo que hace a este método más práctico que el de las 2 etapas anteriores. Este método consiste en la adición de 2 equivalentes de LDA al ácido orgánico correspondiente seguido de la adición de 2 equivalentes de TMSCl. En este método no se obtienen sales de piridina como residuo, lo cual es una ventaja ya que estos residuos pueden resultar tóxicos, por la naturaleza misma de la piridina, como ya se habló anteriormente. (**Esquema 19**).



**Esquema 19.** Método de síntesis en una etapa



En el (**Esquema 20**) se puede apreciar un mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de acetales de cetena, con una metodología de 2 pasos.

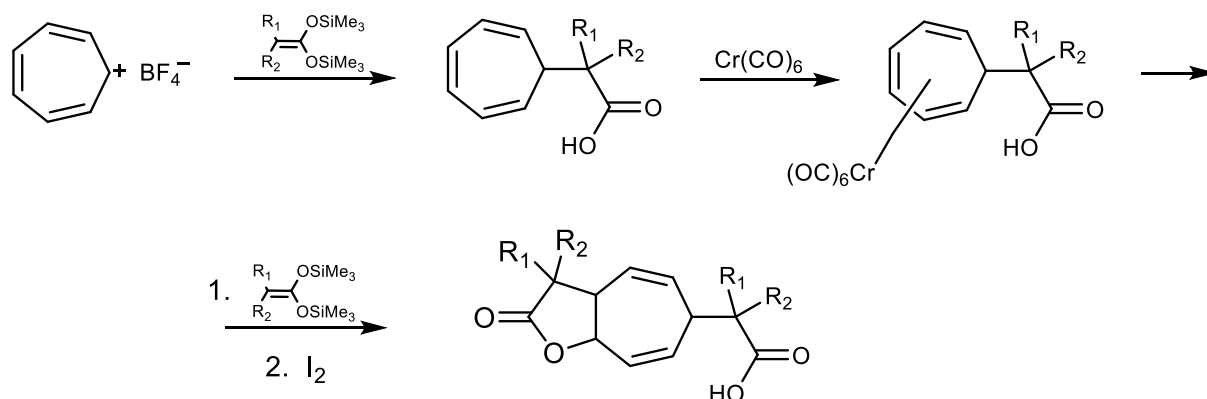


**Esquema 20.** Mecanismo de reacción para síntesis de acetales de cetena.

### 1.5.2 Reactividad estudiada

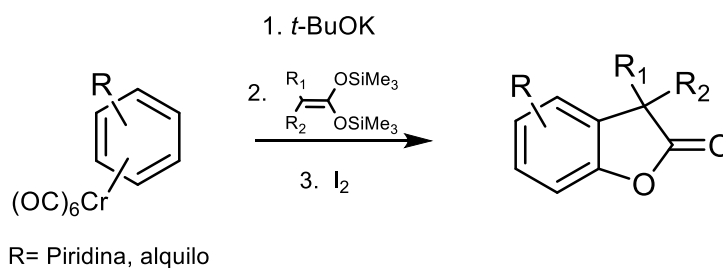
Los acetales de cetena, al ser altamente reactivos, son empleados como nucleófilos en la síntesis de moléculas más complejas. Una de las áreas más exploradas recientemente en la síntesis de lactonas, así como la preparación de moléculas complejas como las dihidropirranonas.<sup>33</sup>

En este sentido en nuestro grupo de trabajo se han llevado a cabo la síntesis de  $\gamma$ -butirolactonas fusionadas a diferentes anillos insaturados, utilizando complejos  $\eta$ -arenilcarbonilcromo, derivados de cicloheptatrieno y acetales de cetena.<sup>34</sup> (**Esquema 21**).



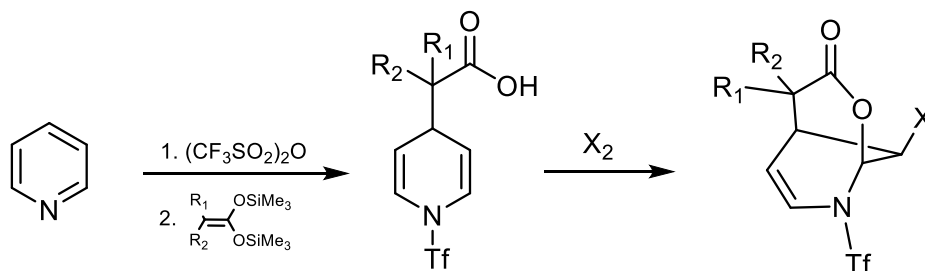
**Esquema 21.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas vía derivados de tropilo

También se han reportado síntesis de lactonas a través del uso de complejos de arenilcarbonilcromo como moléculas de partida, seguido de una adición nucleofílica por parte de los acetales de cetena, para después generar una halolactonización con iodo molecular ( $I_2$ ), de esta manera se genera el anillo en cuestión.<sup>35</sup> (**Esquema 22**). Un caso particular a destacar de esta reacción, que también se ha estudiado en el grupo de trabajo es cuando R es igual a un anillo aromático de piridina.<sup>36</sup>

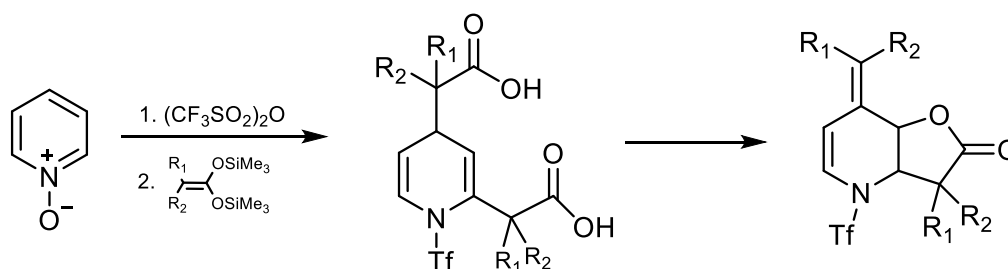


**Esquema 22.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas vía complejos de arenilcarbonilcromo

Se ha realizado la síntesis de lactonas bicíclicas a partir de piridinas y *N*-óxidos de piridina como se muestra en los (**Esquemas 23 y 24**) respectivamente.<sup>37</sup>

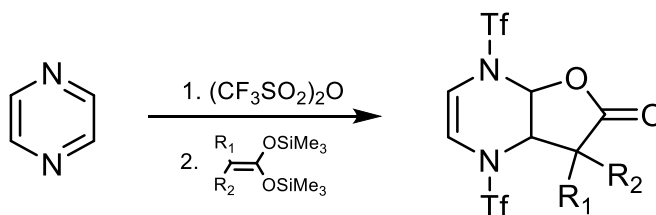


**Esquema 23.** Síntesis de  $\delta$ -lactonas vía piridinas activadas.



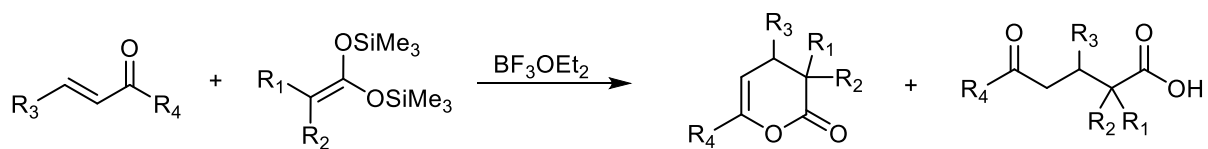
**Esquema 24.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas via *N*-óxidos de piridina activados.

Una metodología similar se ha utilizado para la síntesis de  $\gamma$  y  $\delta$  lactonas a partir de diazinas activadas.<sup>38</sup> Esta síntesis se muestra en el (**Esquema 25**).



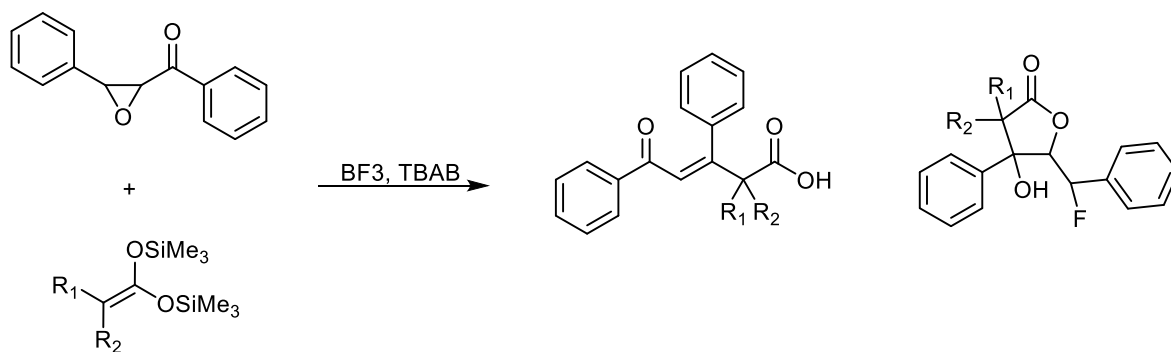
**Esquema 25.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas por medio de activación de diazinas.

La reactividad de acetales de ceteno se ha estudiado frente a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con acetales de ceteno, en medio ácido como catalizador y empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{ET}_2\text{O}$ , obteniendo así la  $\delta$ -lactona y el  $\gamma$ -cetoácido correspondiente.<sup>33</sup> (**Esquema 26**).



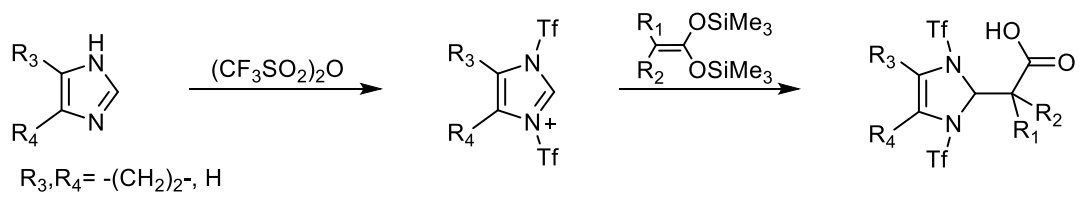
**Esquema 26.** Síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas

Podemos hablar también de la síntesis de  $\alpha$ -cetoepóxidos como precursores para la preparación de ácidos  $\beta,\gamma$ -insaturados y  $\gamma$  lactonas.<sup>39</sup> (**Esquema 27**).

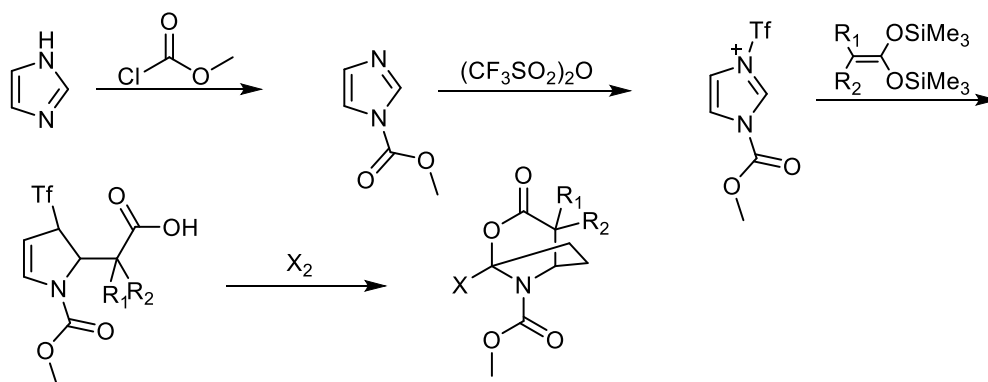


**Esquema 27.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas a partir de epóxidos.

Una de las aplicaciones más recientes realizadas por nuestro grupo de trabajo para la síntesis de moléculas nuevas a partir de heterocícllos con átomos de nitrógeno activados y la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena, es la obtención de ácidos imidazolilcarboxílicos y lactonas a partir de imidazoles y bencimidazoles previamente activados con anhídrido triflorometansulfónico y metil cloroformiato.<sup>10</sup> (**Esquemas 28 y 29**).



**Esquema 28.** Síntesis de ácidos via imidazoles activados.



**Esquema 29.** Síntesis de ácidos y lactonas por medio de imidazoles activados.

# Objetivos.

## Objetivo General:

- Llevar a cabo la síntesis de nuevos ácidos carboxílicos a partir de piridil-bencimidazoles activados y acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, para su posterior halolactonización.

## Objetivos particulares:

- Sintetizar y caracterizar acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena partiendo de diferentes ácidos carboxílicos con hidrógenos en posición alfa.
- Llevar a cabo la activación del heterociclo de nitrógeno 2-(3-piridil)bencimidazol utilizando anhídrido trifluoro metansulfónico, y diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, con el fin de obtener nuevos ácidos carboxílicos derivados de este heterociclo.
- Obtener las lactonas correspondientes mediante una halo-lactonización de los ácidos carboxílicos obtenidos previamente.
- Realizar la caracterización completa de los nuevos ácidos y lactonas obtenidos, utilizando técnicas convencionales como RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de IR, espectrometría de masas y difracción de rayos X.

## Hipótesis.

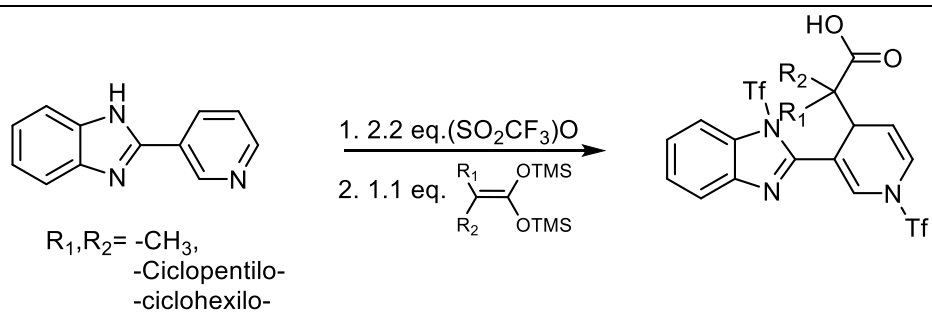
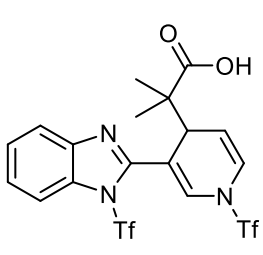
En heterociclos de nitrógeno como la piridina y el bencimidazol, ha sido posible realizar una activación con anhídrido trifluorometansulfónico, para la posterior adición nucleofílica de un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. En el caso de los 2-(*n*-piridil)bencimidazoles ( $n=2,3$ ) es de esperar que será posible activar ambos nitrógenos básicos en el sistema, para obtener mono o di ácidos carboxílicos al adicionar un acetal de cetena.

## Capítulo 2 Resultados y discusión.

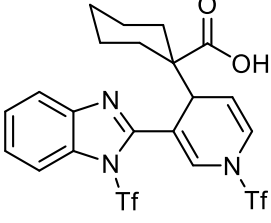
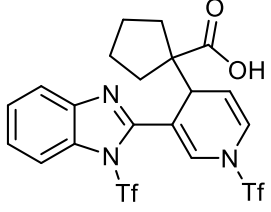
### 2.1 Síntesis de Ácidos Carboxílicos 1A-3A.

Para la obtención de los ácidos carboxílicos A, inicialmente se realizó la activación del 2-(3piridil)bencimidazol, obtenido comercialmente, con anhídrido triflico, para la posterior adición nucleofílica de los acetales de cetena obtenidos según lo descrito en la literatura.<sup>32</sup> (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Síntesis de ácidos carboxílicos **1A-3A**.

Compuesto	Apariencia	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
 <p><math>R_1, R_2 = -CH_3,</math> <math>-Ciclopentilo-</math> <math>-ciclohexilo-</math></p>	Sólido blanco cristalino.	547.44	178	56%
 <p>1A</p>				



 <p style="text-align: center;"><b>2A</b></p>	Sólido blanco cristalino.	587.48	182	65%
 <p style="text-align: center;"><b>3A</b></p>	Sólido blanco cristalino.	573.51	180	60%

## 2.2 Caracterización estructural.

Los ácidos carboxílicos fueron obtenidos como sólidos blancos cristalinos y fueron caracterizados mediante las técnicas de espectroscopia IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM. Dada la similitud estructural solo se presenta el análisis espectroscópico para uno de ellos, escogiendo arbitrariamente al compuesto 2A.

### 2.2.1 RMN de $^1\text{H}$ de 2A.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2A, se observa el grupo de señales características del sustituyente ciclohexilo (cy) que integran para 10 protones, entre 2.25 y 1.00 ppm. En 4.00 ppm ( $J= 6$  Hz) se observa una señal doble, que integra para un protón, que corresponde H-15 unido a C-15, sobre el cual se realizó la adición nucleofílica de acetal de ceteno formando la nueva unión carbono-carbono. Una señal triple se puede encontrar en 5.30 ppm ( $J= 9$  Hz) para el protón H-14 unido a C-14. En 6.73 ppm ( $J= 9$  Hz) integrando para un protón se encuentra una señal doble que corresponde al hidrógeno H-13 unido a C-13. En 7.13 ppm se observa la señal simple correspondiente al protón H-11 unido a C-11 y es la única señal simple que se encuentra en el sistema.

En 7.44 ppm ( $J= 9$  Hz) como una señal doble, que integra para 2, se encuentran los protones unidos a C-1 y C-2 del sistema aromático. Finalmente en 7.80 ppm ( $J= 19.5$  Hz) se observa un doble de doble que integra para 2 protones, esta señal asignada a H-3 y H-6 unidos a C-3 y C-6, que forman parte del sistema aromático. (Figura 24).

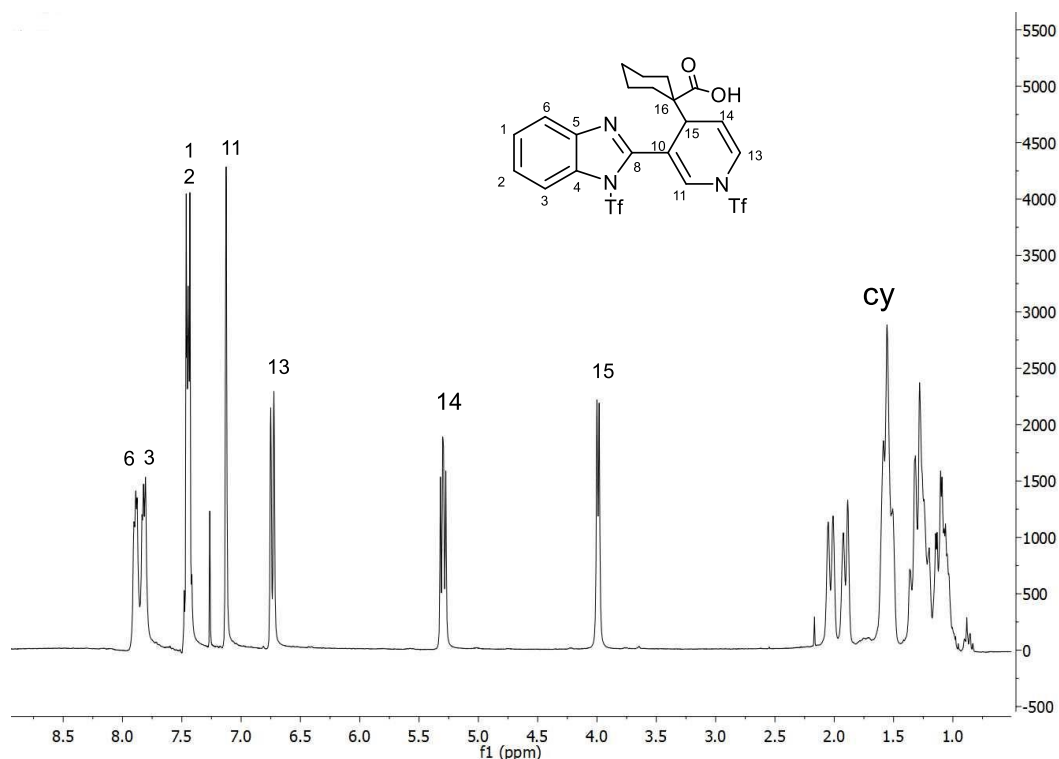


Figura 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300Mhz del acido 2A en  $\text{CDCl}_3$

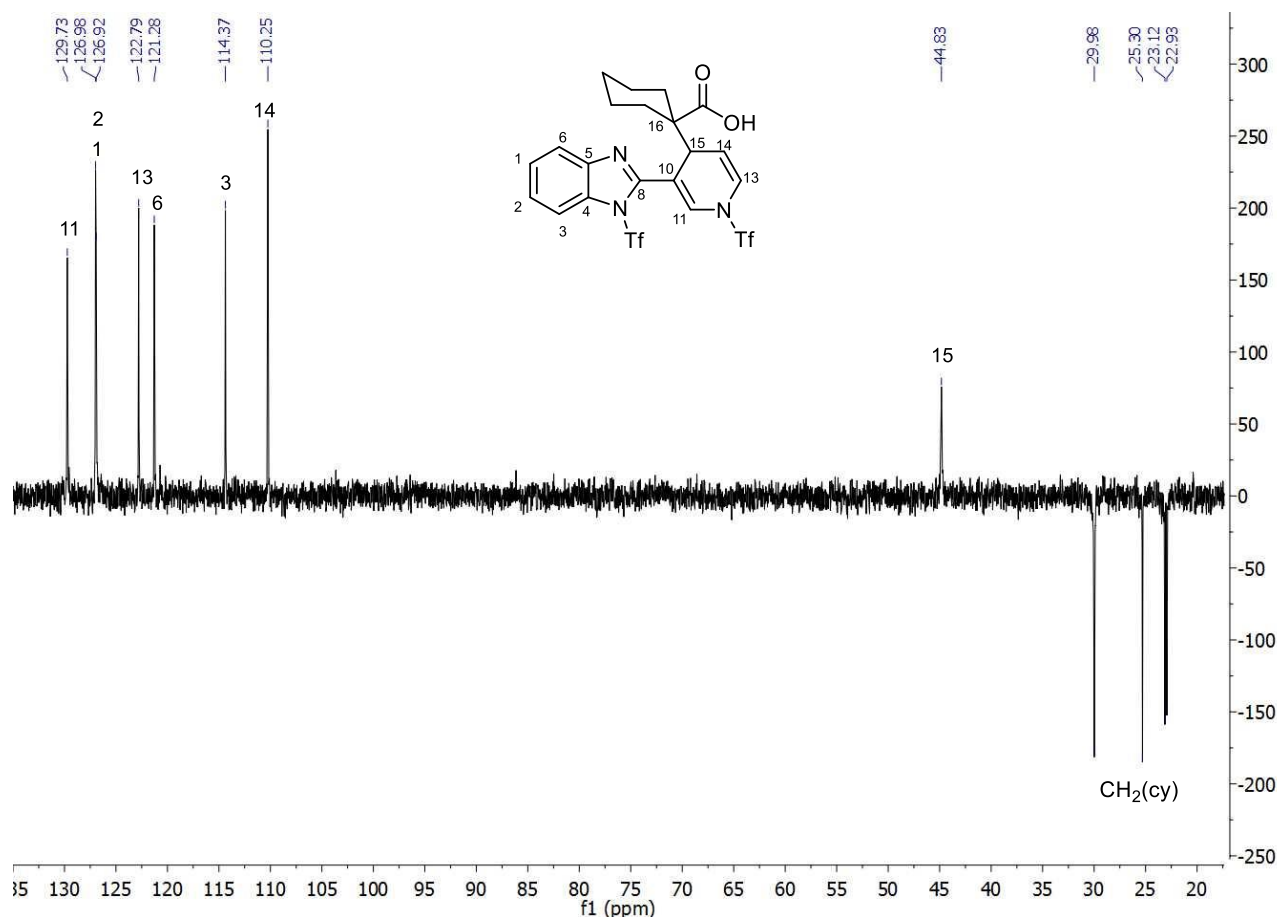
### 2.2.2 RMN de $^{13}\text{C}$ de 2A.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2A, (Figura 27), se observan las señales características del grupo ciclohexilo entre 29.9 y 32.1 ppm. La señal característica correspondiente al grupo carbonilo en 179.3 ppm.<sup>10</sup>

Para la asignación de las señales del resto de los carbonos se realizaron experimentos complementarios de HSQC y DEPT ya que con solo un experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$  no era posible asignar correctamente dichos átomos de carbono.

En el experimento DEPT se observan las señales de los átomos de carbono terciarios (CH) en el cuadrante positivo del espectro, y a los carbonos secundarios (CH<sub>2</sub>) en el cuadrante negativo, los carbonos cuaternarios no aparecen en este espectro. Restando a las señales del espectro de RMN de <sup>13</sup>C las observadas en el espectro DEPT, se puede saber cuáles corresponden a los carbonos cuaternarios del sistema y son las encontradas en 152.1, 141.7, 132.2, 111.7 y 53.5 ppm.

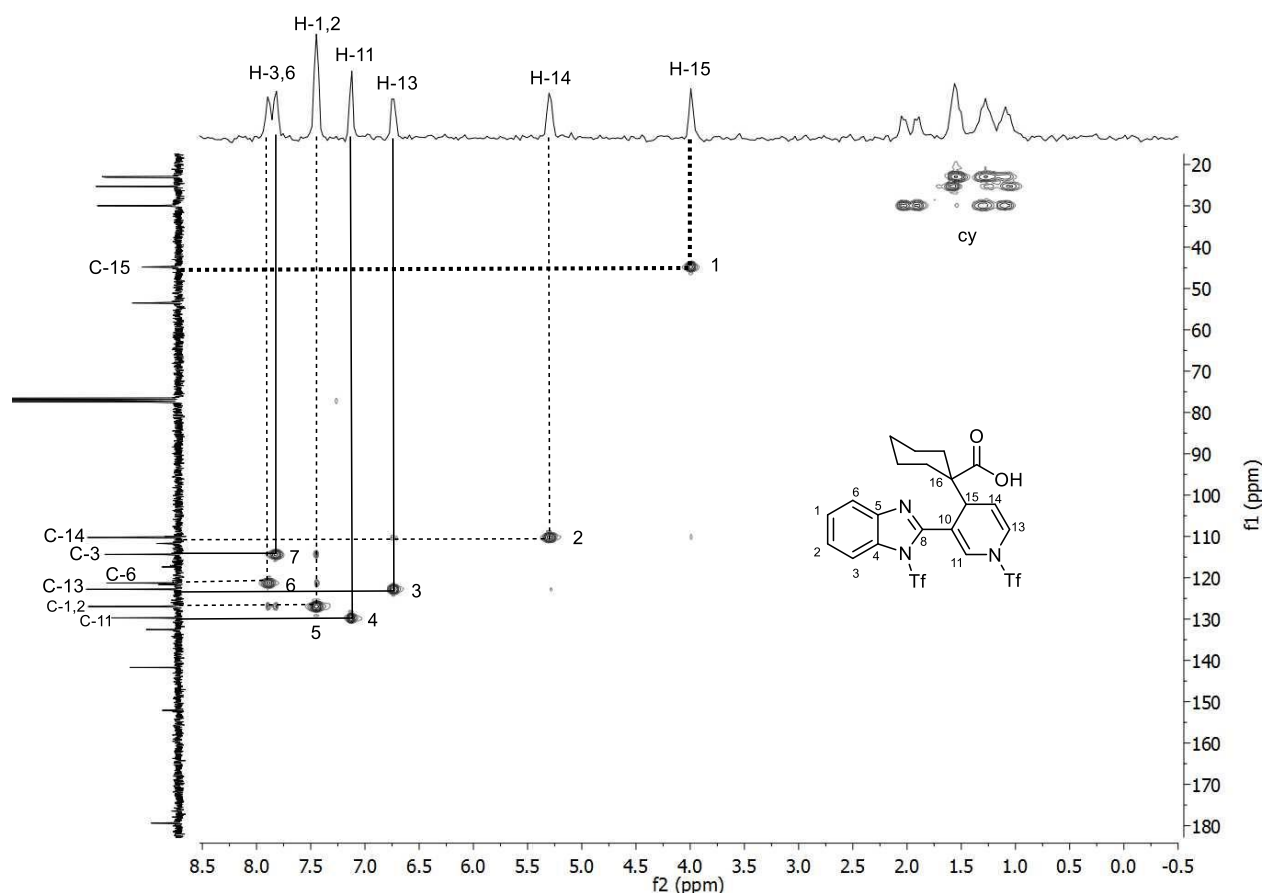
Estas señales corresponden a los carbonos del sistema aromático C-5 y C-4, al carbono C-8 y a C-10, ambos involucrados en la unión del bencimidazol con la piridina, así como átomo al carbono C-16 involucrado en la reacción de adición nucleofílica. Cabe mencionar que excluyendo al grupo carbonilo y los carbonos del grupo ciclohexilo, se le puede asociar un protón a los carbonos C-1, C-2, C-3, C-6, C-11, C-13, C-14 y C-15. (**Figura 25**).



**Figura 25.** Espectro RMN DEPT del compuesto 2A en CDCl<sub>3</sub>.

Posteriormente se realizó un experimento HSQC, para determinar la correlación a dos enlaces de distancia entre los protones y los carbonos del sistema 2A.

En el espectro HSQC se puede observar una correlación entre el protón H-15 y C-15 en 44.8 ppm (1). Hay también correlación entre el protón 14 y el carbono en 110.2 ppm (2). El protón 13 interactúa fuertemente con C-13 en 122.8 ppm (3). La señal correspondiente a los protones H-1 y H-2 está correlacionada con las señales de carbonos C-1 y C-2 en 126.9 y 126.9 ppm (5). El protón H-11 correlaciona con C-11 que se encuentra en 129.7 ppm (4). Por último se pueden observar correlaciones entre los protones H-3 y H-6 con carbonos en 121.2 (6) y 114.3 (7), C-3 y C-6 respectivamente. (**Figura 26**).



**Figura 26.** Espectro HSQC en  $\text{CDCl}_3$  del ácido 2A.

Con ayuda de los experimentos antes mencionados se pudo asignar adecuadamente las señales correspondientes a los carbonos de la estructura. Se enlista la asignación completa de los átomos de carbono del sistema 2A a continuación.

En 152.1 ppm está el carbono C-8. El carbono C-5 se encuentra en 141.7 ppm. La señal correspondiente al carbono 4 aparece en 132.5 ppm. En 129.7 se encuentra la señal asignada C-11. Los carbonos C-1 y C-2 asociados al sistema aromático aparecen en 126.97 y 126.91 ppm respectivamente. C-13 aparece en 122.79 ppm. Podemos encontrar a los carbonos C-6 y C-3 en 121.2 y 114.3 respectivamente, estos carbonos también están asociados al sistema aromático. En 111.7 y 110.2 ppm se observan los carbonos 10 y 14 respectivamente. C-16, involucrado en la adición nucleofílica se encuentra en 53.5 ppm. La señal correspondiente al carbono C-15, sobre el que se realiza la reacción de adición nucleofílica se observa en 44.8 ppm. (Figura 27).

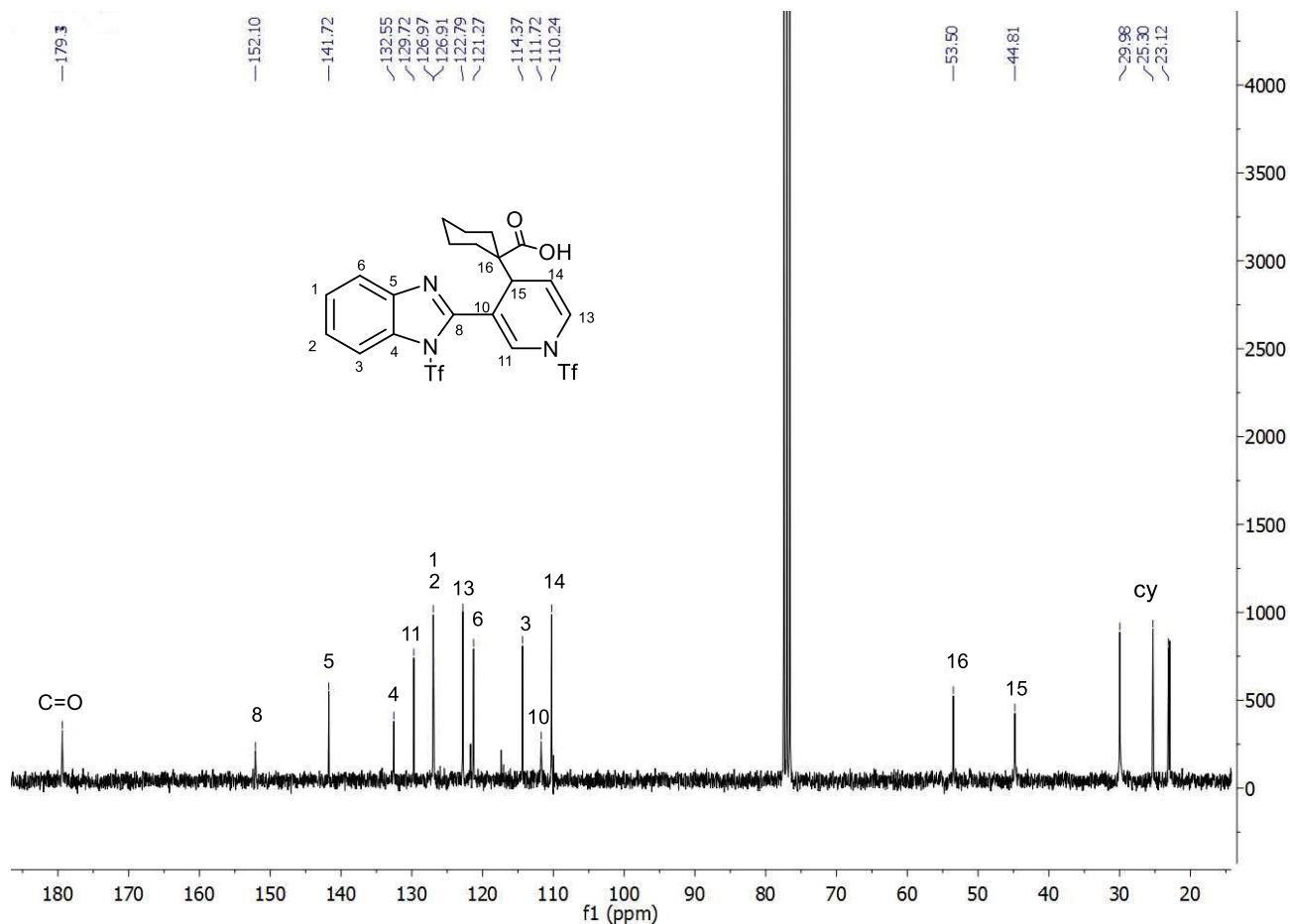
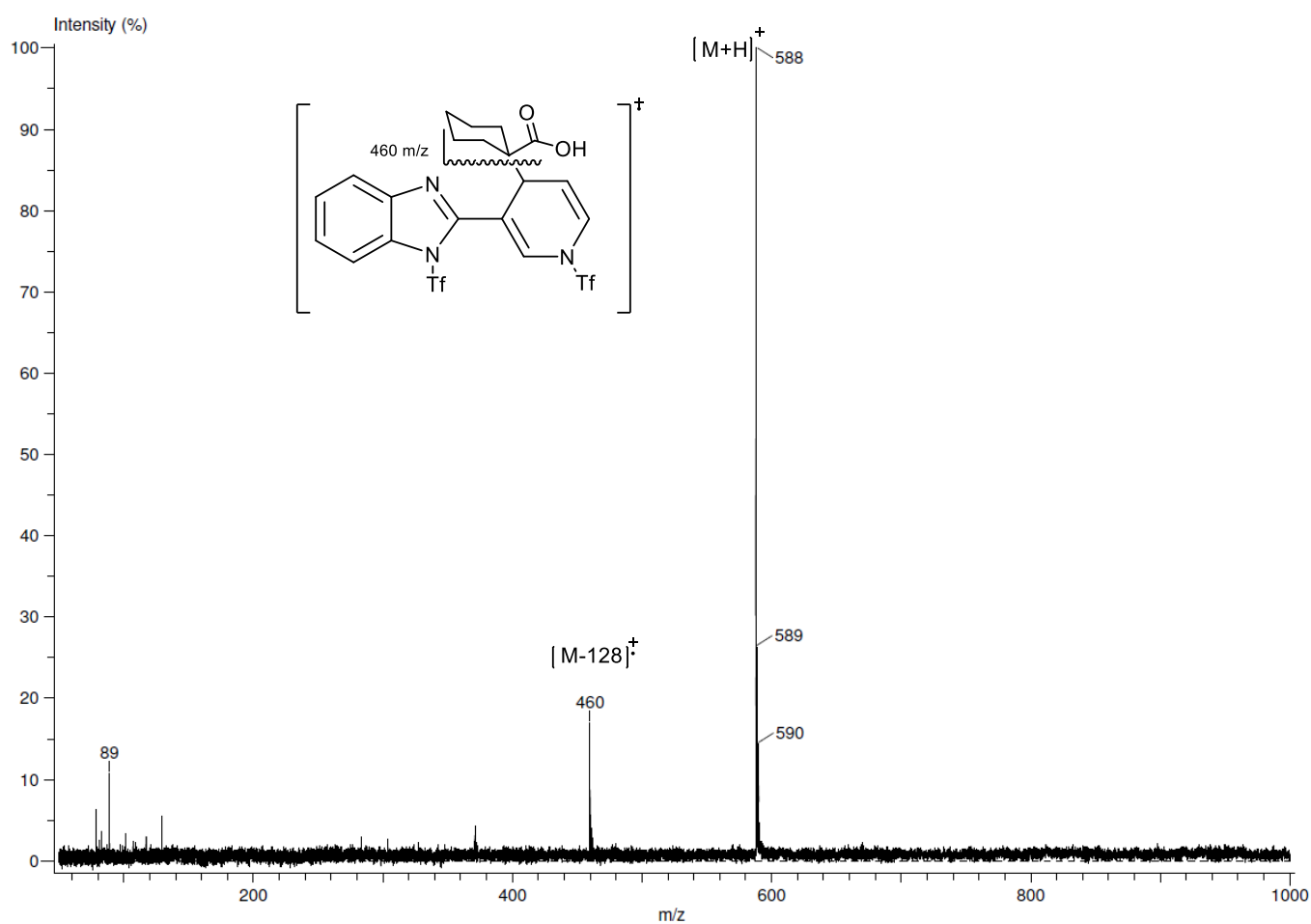


Figura 27. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del ácido 2A a 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

### 2.2.3 Espectrometría de masas.

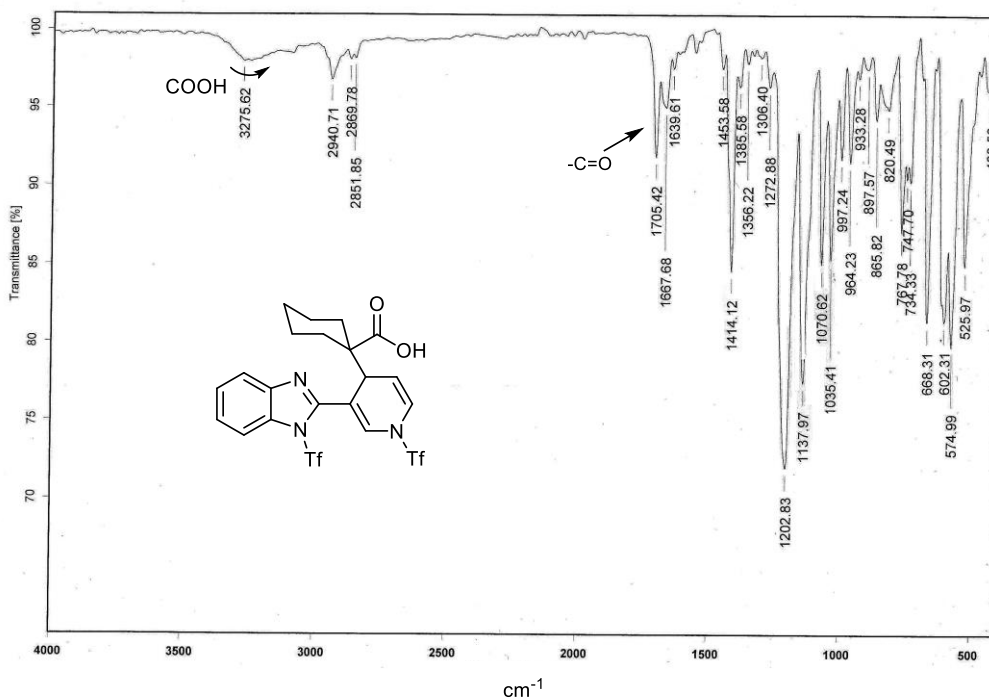
Para el compuesto 2A, se puede observar el ion molecular correspondiente al pico base en  $m/z$  588. Así mismo el ion fragmento de  $m/z$  460 con intensidad de 20% perteneciente al residuo del 2-(3-piridil)bencimidazol bitriflado, debido a la pérdida del grupo ciclohexilcarboxílico. El análisis se realizó por medio de la técnica de DART<sup>+</sup> para evitar la descomposición del ácido carboxílico. (**Figura 28**).



**Figura 28.** Espectrometría de masas (DART<sup>+</sup>), del compuesto 2A.

## 2.2.4 Espectrofotometría de IR

Como apoyo para corroborar la estructura propuesta se obtuvo el espectro de IR de 2A, (**Figura 28**), En este espectro además de otras bandas se puede destacar la presencia de una banda en  $1667\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la vibración del doble enlace C=O de la molécula, además de encontrar la señal correspondiente a la tensión ( $\nu$ ) del ácido carboxílico, que va de  $3500$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 28.** Espectro de IR en pastilla de 2A, con las bandas más significativas.

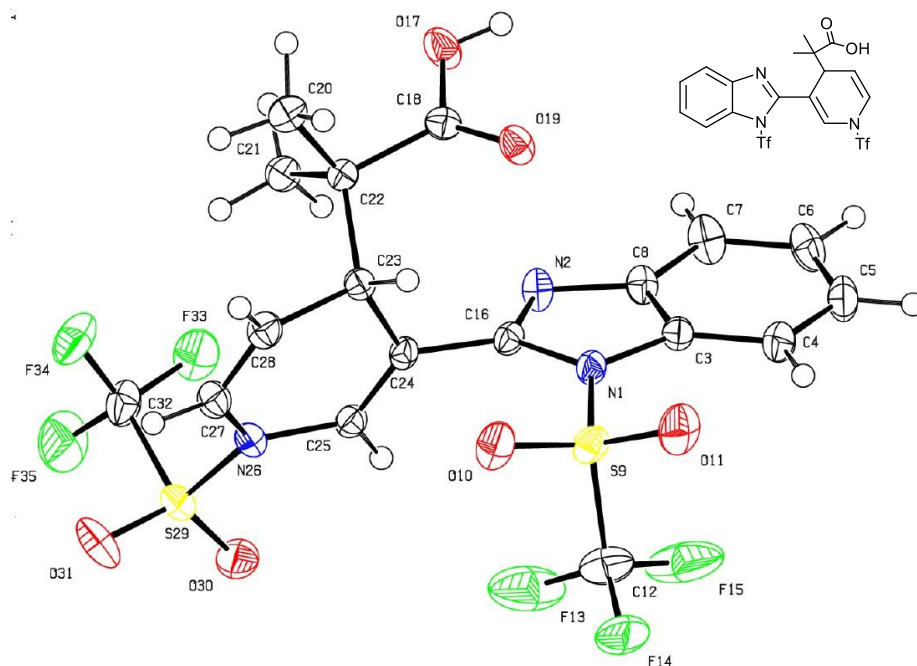
## 2.2.5 Difracción de rayos X.

En el caso del ácido 1A se obtuvo un cristal adecuado para realizar difracción de rayos X, con lo cual se confirmó la estructura propuesta en base a los experimentos de espectroscopia. (**Figura 29**).

En las distancias de enlace del cristal de compuesto 1A, destacan los dobles enlaces C=C de la dihidropiridina como ejemplo, C27-C28 de  $1.319\text{ \AA}$ . Así como el nuevo enlace simple formado por la adición nucleofílica C23-C22. Así como el enlace N1-S9 y N26-S29, resultantes de la activación de los átomos de nitrógeno básicos del sistema. **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Distancias significativas de enlace de 1A.

Enlace	Distancia (Å)
N1-C16	1.49
N2-C16	1.29
N26-C25	1.414
N26-C27	1.425
C27-C28	1.319
C25-C24	1.327
C28-C23	1.505
C24-C23	1.518
C18-O19	1.320
C23-C22	1.576



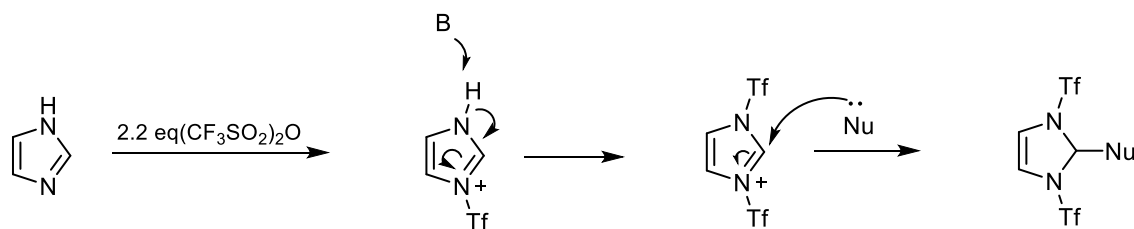
**Figura 29.** Proyección tipo ORTEP de 1A.

La estructura de los ácidos 1A y 3A se determinó de manera idéntica a lo anteriormente discutido, los datos espectroscópicos se encuentran en la sección experimental.

Una vez establecida la estructura de los ácidos 1A., 2A y 3A, y en base a la experiencia del equipo de investigación al trabajar con bencimidazol e imidazol<sup>10</sup> se puede proponer un posible mecanismo de reacción para la formación de dichos compuestos.

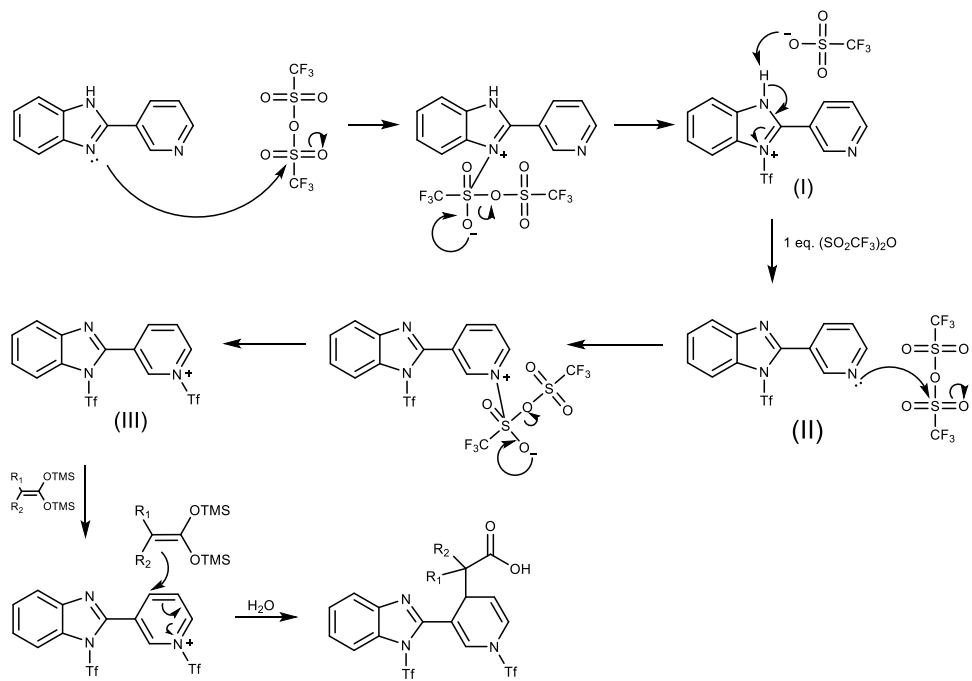


Inicialmente hay una activación sobre el átomo de nitrógeno de la piridina (II) y sobre el átomo de nitrógeno básico del bencimidazol (I), dando como resultado el intermediario (III). En experiencias previas con bencimidazol e imidazol, ambos nitrógenos fueron activados con anhídrido trifluorometansulfónico, inicialmente en el nitrógeno básico, que por una reacción de re-aromatización produce el imidazol triflado aromático, el cual nuevamente es activado y conduce a un átomo de nitrógeno positivo lo que permite el ataque nucleofílico del acetal de cetena para dar origen a un ácido carboxílico en posición 2 del imidazol.<sup>10</sup> (**Esquema 30**).



**Esquema 30.** Acitivación de imidazoles.

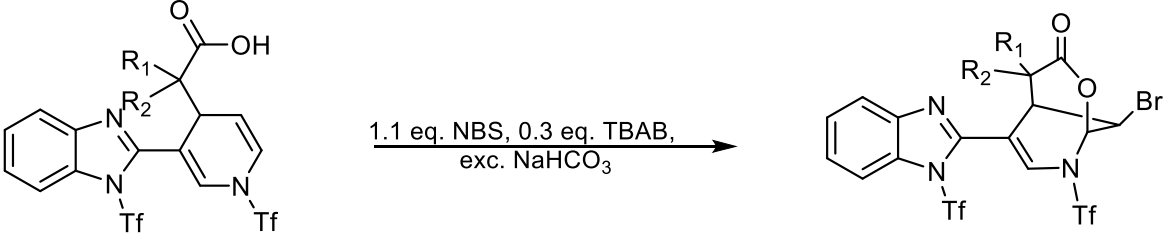
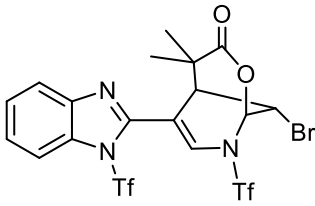
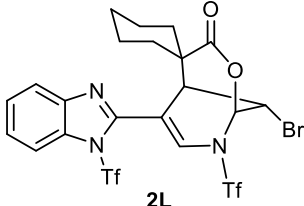
A diferencia de lo citado anteriormente para el bencimidazol, en la molécula de 2-(3-piridil)bencimidazol solo hay la activación del nitrógeno básico del imidazol, que lleva al intermediario, seguido de una reacción de re-aromatización sin la posterior activación del nuevo nitrógeno básico. Lo cual explica que solo se dé la reacción de adición nucleofílica del acetal de cetena sobre el carbono 4 de la piridina. (IV). (**Esquema 31**).

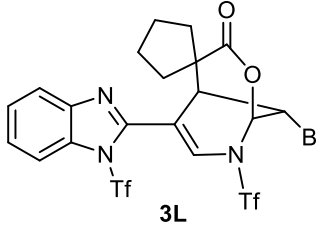


**Esquema 31.** Mecanismo de reacción para la síntesis de 1A-3A.

## 2.3 Síntesis de Lactonas.

Una vez aislados y caracterizados los nuevos ácidos carboxílicos se prepararon las lactonas correspondientes utilizando el método clásico de halo lactonización <sup>5</sup>. (Tabla 2).

Tabla 2. Síntesis de lactonas 1L-3L				
				
Compuesto	Apariencia	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
 1L	Sólido blanco cristalino	625.38	160	50%
 2L	Sólido blanco cristalino	666.40	168	65%

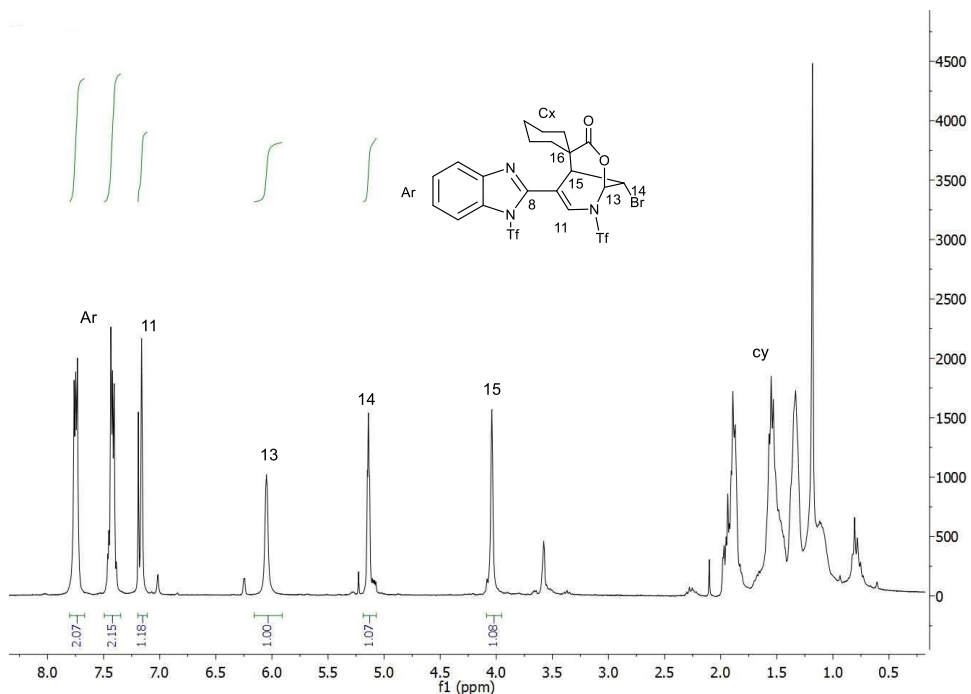
 <p style="text-align: center;"><b>3L</b></p>	<p>Sólido blanco cristalino</p>	<p>652.35</p>	<p>164</p>	<p>60%</p>
--	-------------------------------------	---------------	------------	------------

## 2.4 Caracterización de las lactonas.

Debido a que las lactonas 1L, 2L y 3L guardan una estructura similar solo se describe la caracterización espectroscópica de la lactona 2L, elegida arbitrariamente. La caracterización se realizó por medio de las técnicas espectroscópicas convencionales IR, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  y EM

### 2.4.1 RMN de $^1\text{H}$ de 2L

En el espectro de RMN de protón de la lactona 2L se pueden observar las señales correspondientes a los protones de la molécula. El sustituyente ciclohexilo (cy) aparece entre 1.89 a 1.33 ppm, como un grupo de señales que integran para 10 protones. La señal del protón H-15 se encuentra en 4.00 ppm ( $J= 3$  Hz) e integra para un protón. El protón del carbono C-14, asociado a la molécula de bromo aparece en 5.14 ppm ( $J= 6$  Hz). H-13 unido a C-13 involucrado cierre de la lactona se encuentra en 6.05 ppm como una señal simple que integra para un solo protón. La señal simple de H-11 se observa en 7.40 ppm. Los protones del sistema aromático los encontramos como 2 señales que integran para 2 protones cada una, la correspondiente a los protones H-3 y H-6 aparece en 7.76 ppm ( $J= 10$  Hz) y para H-1 y H-2 en 7.43 ppm ( $J= 9$  Hz). (**Figura 30**).

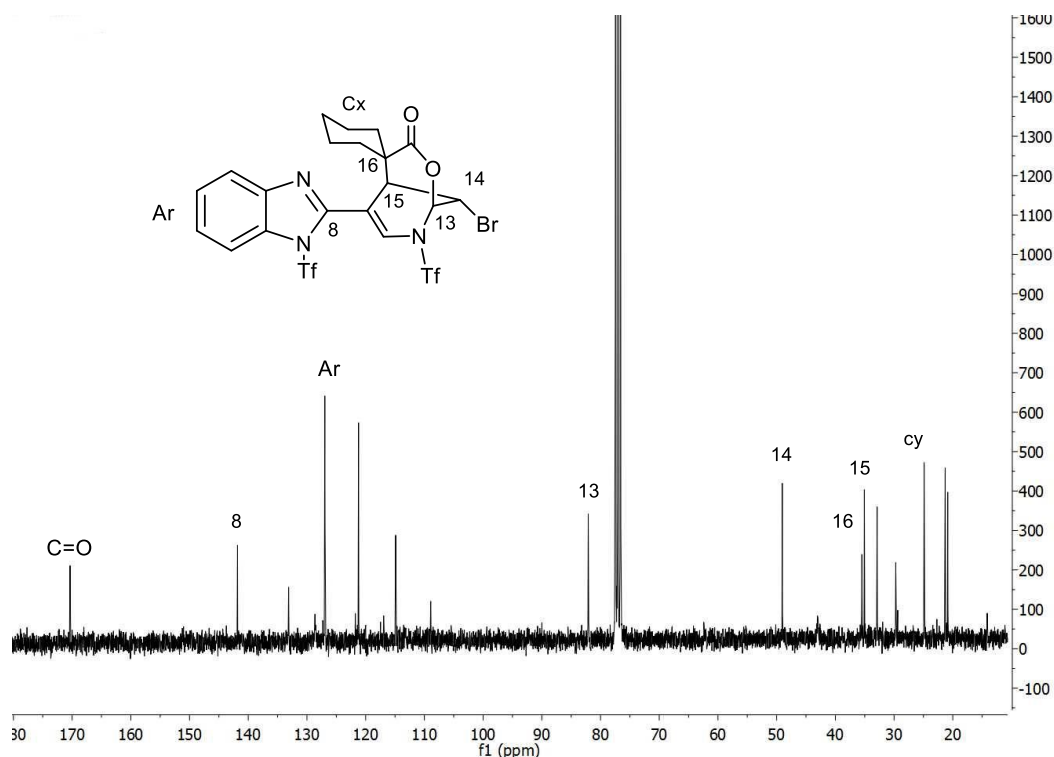


**Figura 30.** Espectro RMN de  $^1\text{H}$  de 2L a 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Comparando las señales de lactona con las de ácido orgánico precursor el cambio más significativo se pueden observar en el protón H-13 unido a C-13, en el cual se llevó a cabo la formación del nuevo enlace carbono-oxígeno, que se desplazó 0.70 ppm con relación al ácido. En cuanto a los demás protones no se encuentran desplazamientos significativos entre los de la lactona y el ácido.

## 2.4.2 RMN $^{13}\text{C}$ de 2L

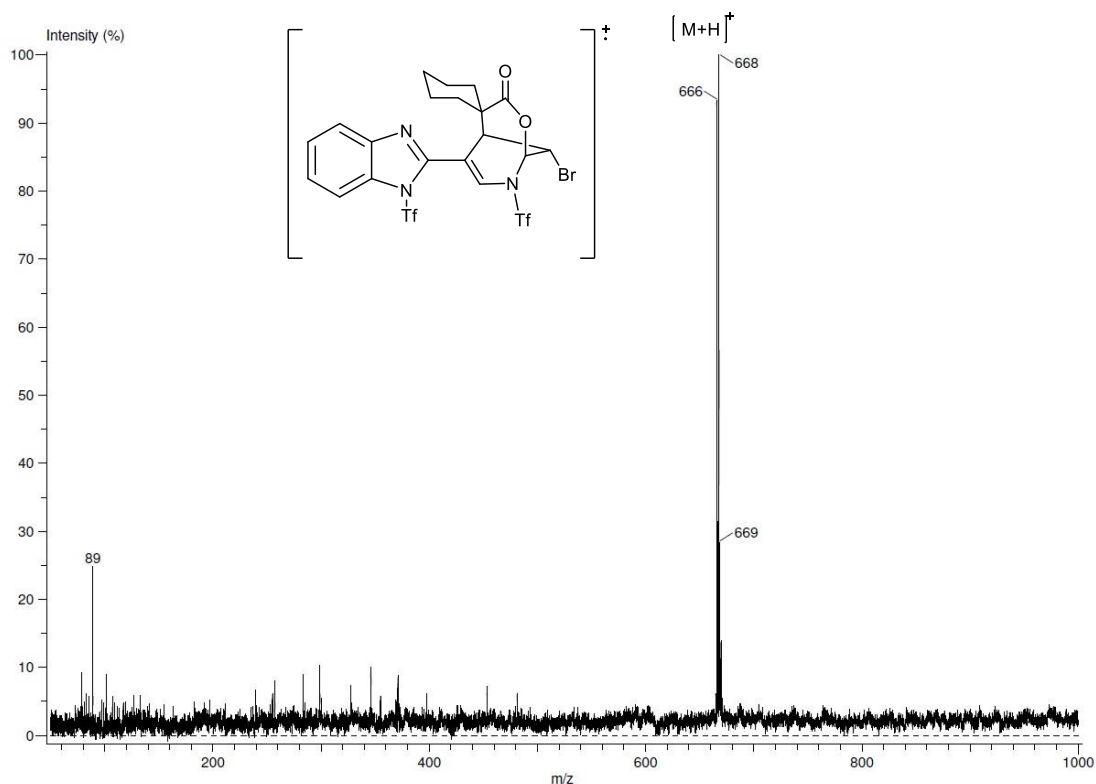
El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la lactona 2L muestra cambios significativos en relación al espectro de su ácido correspondiente, a diferencia de su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . El átomo C-13, en el cual se realizó el cierre de la lactona aparece con una señal característica en 82.1 ppm, desplazado de manera importante a campo alto con respecto al ácido que se observa 122.7 ppm. En 49.4 ppm se observa la señal correspondiente a C-14, asociado al átomo de bromo, este de desplazo de manera importante a campo alto comparado con el ácido precursor, en el que se observa en 110.2 ppm. Los carbonos C-15 y C-16 en la lactona se observan en 49.0 ppm y 35.1 ppm respectivamente, en el ácido aparecen en 53.5 ppm y 44.8 ppm. Los otros átomos de carbono no tuvieron desplazamientos importantes con respecto al ácido precursor. (**Figura 31**).



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2L a 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

### 2.4.3 Espectrometría de masas.

El espectro de masas del compuesto 2L, realizado por medio de la técnica DART+, se observa el pico base en  $m/z$  666 correspondiente al ion molecular de la lactona con un átomo de  $^{79}\text{Br}$ , así mismo se puede observar la contribución isotópica para un átomo de bromo  $^{81}\text{Br}$  en el pico que aparece en  $m/z$  668. (**Figura 32**).



**Figura 32.** Espectrometría de Masas DART<sup>+</sup> de 2L.

## 2.4.4 Espectrofotometría de IR.

Al igual que para los ácidos carboxílicos, como apoyo a la identificación de la estructura, se realizó un experimento de espectroscopia de IR para el compuesto 2L. En el cual se observa la banda característica de un grupo C-O- del cierre de la lactona en  $2854\text{ cm}^{-1}$ . La señal más importante que confirma la formación del éster cíclico, se observa por la aparición de la banda asociada del grupo carbonilo, característica a una  $\delta$  lactona en  $1744\text{ cm}^{-1}$ .<sup>10</sup> (Figura 33).

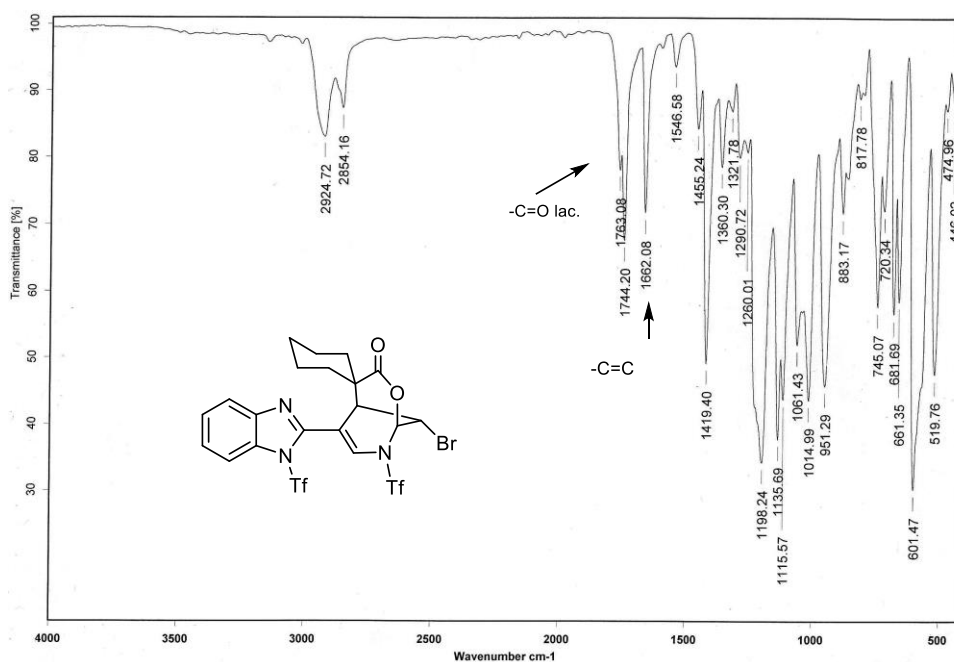


Figura 33. Espectro de IR de 2L en pastilla.



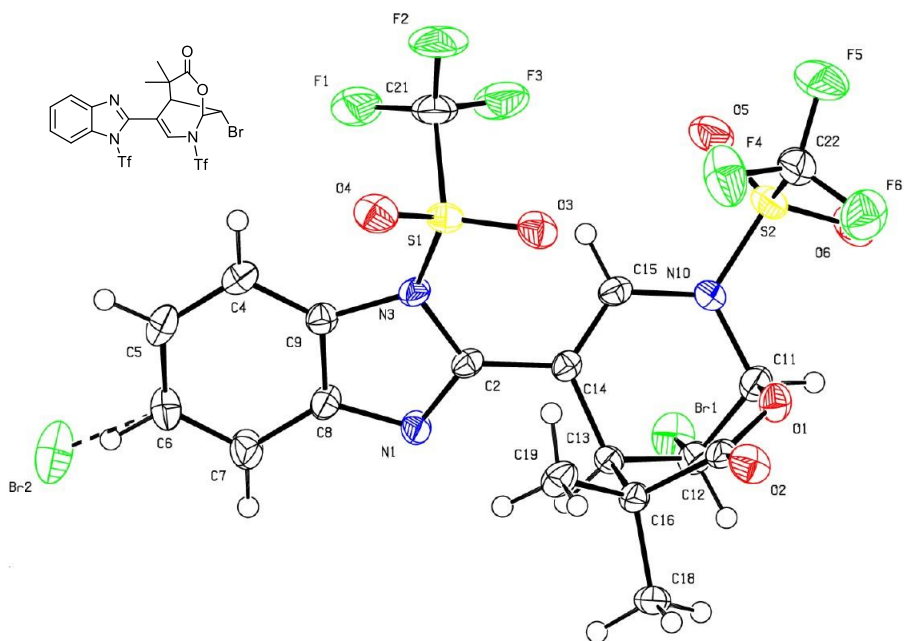
#### 2.4.5 Difracción de rayos X.

Para el compuesto 1L del crudo de reacción se obtuvo un cristal adecuado para realizar un experimento de difracción de rayos X. En la resolución se encontraron 2 moléculas diferentes que coexisten en la estructura cristalina del mono cristal, la mayoritaria (más del 92%) fue la esperada, mientras que en un 8% se obtuvo la estructura para una  $\delta$  bromo-lactona que contiene un átomo de bromo adicional sobre el anillo aromático formado por una reacción de sustitución electrofílica aromática. (**Figura 34**) En el espectro de masas de los cristales del crudo de reacción se confirma la presencia de ambas lactonas por el pico en  $m/z$  627 con la contribución isotópica debida a un átomo de bromo y por el pico en  $m/z$  705 con la contribución isotópica característica para 2 átomos de bromo. Desafortunadamente al purificar el crudo de reacción no fue posible aislar la lactonas di-bromada. (**Figura 35**).

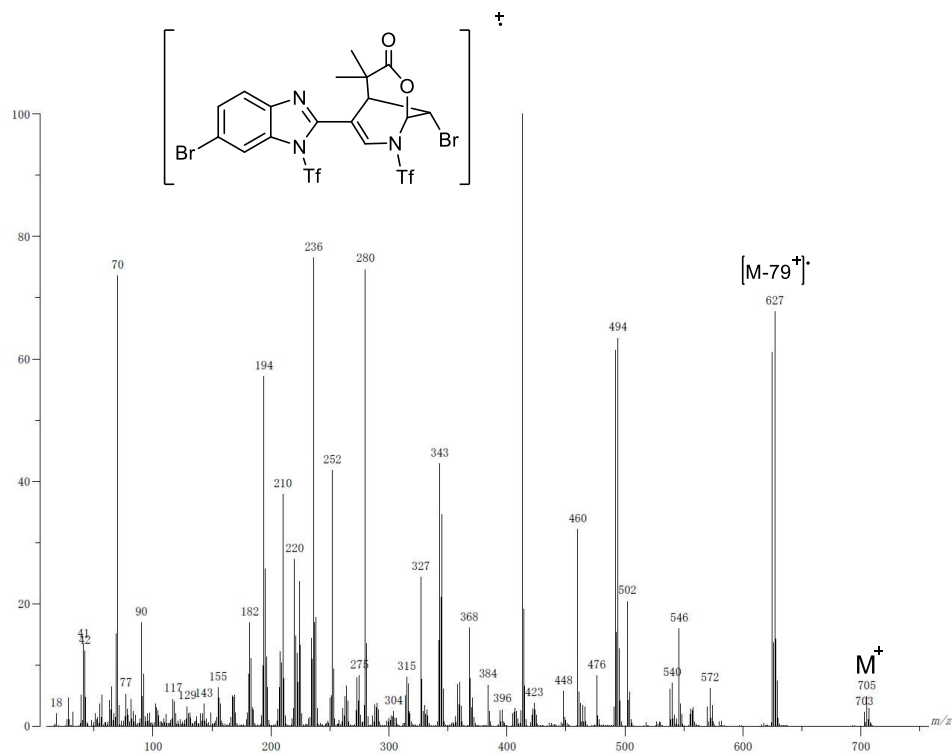
En la estructura de rayos x se observa que el enlace C11-C12 aumento su distancia con respecto al ácido orgánico, ya que paso de un enlace doble 1.319 Å a un enlace sencillo 1.52 Å. El enlace C11-O1 es el enlace formado durante la bromo lactonización. Así como el enlace C12-Br, también formado durante la halo lactonización. Destaca el enlace Br2-C6, presente en el producto minoritario presente en el cristal obtenido del crudo de reacción. (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Distancias de enlace de 1L

Enlace	Distancia (Å)
*Br2-C6	1.795
N3-C2	1.442
N1-C2	1.294
C15-C14	1.333
C15-N10	1.409
N10-C11	1.465
C11-C12	1.523
C12-Br1	1.936
C11-O1	1.443
O1-C17	1.369
C17-O2	1.201
C12-C13	1.520
C14-C13	1.512



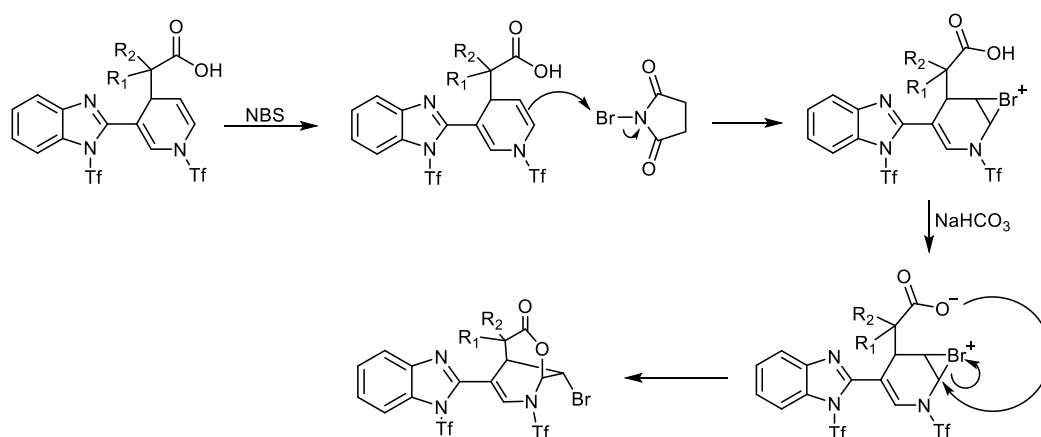
**Figura 34.** Proyección tipo ORTEP de 1L



**Figura 35.** Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) de 1L.

La estructura de los compuestos 2L y 3L se determinó de manera idéntica a lo anteriormente descrito, los datos espectroscópicos se encuentran en la sección experimental.

El mecanismo para explicar la formación de las lactonas, es una halolactonización clásica, en la cual hay la formación regio selectiva de un ion bromonio sobre el doble enlace menos impedido estéricamente de la 1,4 dihidro piridina, seguido de la formación del nuevo enlace carbono-oxígeno por el ataque nucleofílico del carboxilo del ácido. (**Esquema 32**).



**Esquema 32.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de bromo-lactonas.

En la estructura de rayos X de 1L se puede observar claramente que el átomo de bromo proveniente de la halolactonización queda en posición trans al carbonilo, la reacción resulta ser regio selectiva, dando solamente una lactona de 6 miembros, todo esto por razones estéricas.

## Capítulo 3. Conclusiones

- Fue posible generar un método eficiente para la síntesis de nuevos ácidos carboxílicos derivados de pirdil-becimidazoles a partir de una reacción de adición nucleofílica con la previa activación de los anillos.
- Se estableció que la activación sobre los átomos de nitrógeno del 2-(3-piridil)bencimidazol se lleva a cabo una sola vez en el anillo de bencimidazol seguido de una reacción de re-aromatización y como esperado en el anillo de la piridina.
- Se observó que el segundo átomo de nitrógeno del bencimidazol no es susceptible de sufrir una reacción de activación por parte del anhídrido triflico.
- Se logró sintetizar regioselectivamente una nueva familia de  $\delta$ -bromo lactonas bicyclicas.
- La estructura de los nuevos compuestos fue establecida mediante técnicas de análisis espectroscópico, en los que se incluye la RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , IR, EM y Difracción de Rayos X.

## Capítulo 4. Sección experimental.

### 4.1 Equipos y Reactivos.

Los reactivos utilizados son productos comercializados por Aldrich Chemical Company. Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno. Los disolventes anhidros son, también, comercializados por Aldrich Chemical Company.

La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel de 70-230 mesh. Todos los reactivos y disolvente fueron obtenidos de distribuidores comerciales y usados sin previa purificación. Los disolventes para la cromatografía fueron destilados previamente.

La espectrofotometría de infrarrojo se realizó utilizando un electrofotómetro Bruker TENSOR-27, empleando la técnica de pastilla de KBr, todos los resultados se expresan en longitudes de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

La espectroscopia de RMN se realizó utilizando un equipo Bruker Avance III y un equipo Varian (300MHz), se emplearon disolventes deuterados ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en ppm, con TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se determinaron en un equipo JEOL JMS-AX505, empleando técnicas de bombardeo con átomos rápidos ( $\text{FAB}^+$ ) y análisis directo en tiempo real ( $\text{DART}^+$ ).

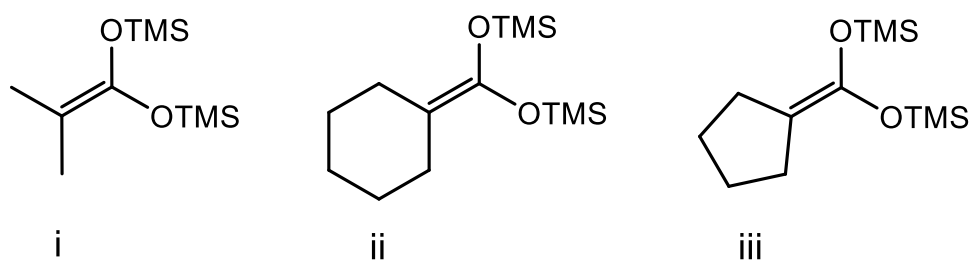
Los puntos de fusión se determinaron por medio de un aparato Melt-Temp II y se reportan como no corregidos.

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

Los espectros de RMN se visualizaron utilizando el programa Mestre Nova 9.0 para RMN y los resultados de la difracción de rayos X con Mercury 3.8.

## 4.2 Síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Se sintetizaron acetales *bis*(trimetilsilil)cetena a partir de los ácidos isobutírico (i), ciclohexilcarboxílico (ii) y ciclopentilcarboxílico (iii) como se encuentra reportado en la literatura.<sup>32</sup> **Figura A**



**Figura A.** Acetales de *bis*(trimetilsilil)(cetena) utilizados.

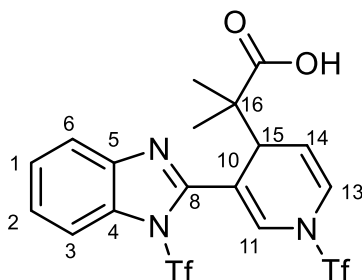
## 4.3. Síntesis de 1A-3A a partir de 2-(3-piridil)bencimidazol.

En un matraz balon de 100 mL, conteniendo 50 mL de cloruro de metileno anhidro, bajo atmosfera de nitrógeno con agitación magnética, se adicionaron 500 mg (2.6 mmol) de 2-(3-piridil) bencimidazol. El matraz con la disolución se colocó dentro de un baño a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron lentamente 2.2 equivalentes (1.6 g) de anhídrido trifluorometansulfónico, dejando la mezcla en agitación por 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se adicionaron 1.1 equivalentes (2.86 mmol) del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena deseado, i para 1A, ii para 2A y iii para 3A. La reacción permaneció en agitación y dentro del baño hasta que el sistema alcanzo la temperatura ambiente (aproximadamente 1 hora). La reacción se lavó con 3 fracciones de 100 mL de agua destilada, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporo el disolvente orgánico. El producto de reacción se purifico por columna de gel de sílice con una mezcla de disolventes hexano/acetona en diferentes proporciones.

Los cristales para difracción de rayos X de 1A se obtuvieron mediante evaporación lenta de una disolución con una mezcla de disolventes de hexano/acetona (95:5)

## Caracterización espectroscópica.

### Compuesto 1A.



Rendimiento: 65%

Formula molecular:  $C_{18}H_{15}F_6N_3O_6S_2$

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 547.44 g/mol

Punto de fusión: 178°C

Datos espectroscópicos:

IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1691 (C=O); 3250-2500 (COOH); 1639 (C=C).

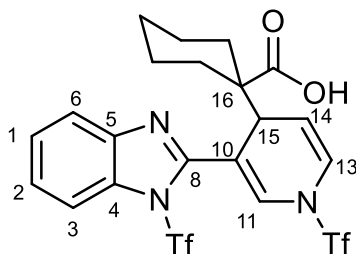
RMN  $^1H$ : (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.05 (d,  $J$ : 6 Hz, H-15); 5.30 (t,  $J$ : 9 Hz, H-14); 6.74 (d,  $J$ : 9 Hz, H-13); 7.0 (s H-11); 7.71-7.69 (dd,  $J$ : 30 Hz, H-3,6); 7.33 (d,  $J$ : 9 Hz, H-1,2); 1.15 y 1.11 (s metilos).

RMN  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 181.3 (C=O); 150.8 (C-8); 141.5 (C-5); 138.3 (C-4); 132.5 (C-11); 126.0 (C-1, C-2); 123.0 (C-13); 121.0 (C-6); 114 (C-3); 112.0 (C-10), 109.0 (C-14); 46.9 (C-16); 42.7 (C-15); 23.0 y 19.3 (metilos).

EM: (FAB $^+$ , 10 eV)  $m/z$  (%): 548 [M+H] $^+$ , 460 [M-87] $^+$ , 328 [M-220] $^+$ .



## Compuesto 2A.



Rendimiento: 65%

Formula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 587.51g/mol

Punto de fusión: 182°C

Datos espectroscópicos:

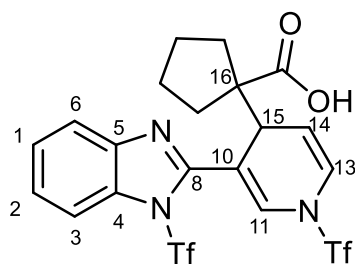
IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1705 (C=O); 3400-2800 (COOH); 1667 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H: (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.04 (d,  $J$ = 6 Hz, H-15); 5.33 (t,  $J$ = 9 Hz, H-14); 6.75 (d,  $J$ = 9 Hz, H-13); 7.10 (s H11); 7.80 (dd,  $J$ = 19 Hz, H-3,6); 7.44 (d,  $J$ = 9 Hz, H-1,2); 2.08-1.13 (m ciclohexilo).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 179.3 (C=O); 152.1 (C-8); 141.7 (C-5); 132.5 (C-4); 129.7 (C-11); 126 (C-1, C-2); 122.7 (C-13); 121.1 (C-6); 114.3 (C-3); 112.7 (C-10); 110.2 (C-14); 53.5 (C16); 44.8 (C-15); 29.9-23.1 (ciclohexilo).

EM: (DART<sup>+</sup> 19 eV)  $m/z$  (%): 588 [M+H]<sup>+</sup>, 460 [M-128]<sup>+</sup>.

### Compuesto 3A.



Rendimiento: 60%.

Formula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 587.51g/mol

Punto de fusión: 180°C.

Datos espectroscópicos:

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1687 (C=O); 3000-2800 (COOH); 1642 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H: (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.26 (d, *J*= 6 Hz, H-15); 5.39 (t, *J*= 9 Hz, H-14) ; 6.70 (d, *J*= 9 Hz, H-13); 6.96 (s H-11); 7.82 (dd, *J*: 21 Hz, H-3,6); 7.53 (d, *J*= 9 Hz, H-1,2); 2.01, 1.01 (m ciclopentilo).

RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 180.1 (C=O); 151.4 (C-8); 141.6 (C-5); 134.5 (C-4); 131.4 (C-11); 126.0 (C-1, C-2); 122.9 (C-13); 121 (C-6); 114.0 (C-3); 112.5 (C-10); 110.0 (C-14); 50.4 (C-16); 43.5 (C-15); 24.9 y 19.0 (ciclopentilo).

EM: (DART<sup>+</sup> 19 eV) *m/z* (%): 574 [M+H]<sup>+</sup>, 460 [M-114]<sup>+</sup>.

#### 4.4 Síntesis de $\delta$ -bromolactonas a partir de los ácidos carboxílicos sintetizados vía bromo lactonización.

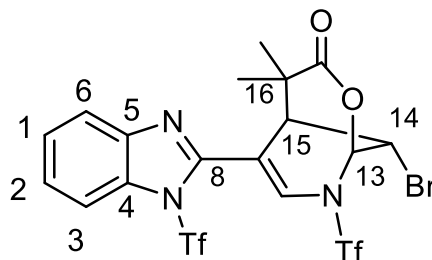
En un matraz balon de 100 mL con 50 mL de cloruro de metileno grado HPLC y agitación magnética, se adicionaron 0.3 mmol del ácido orgánico sintetizado previamente, 1.1 equivalentes de *N*-Bromo succinimida (NBS), 0.3 equivalentes de bromuro de tetra-butil amonio (TBAB) y 2.2 equivalentes de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y protegida de la luz durante toda la noche.

El crudo de reacción se lavó con 3 fracciones de 50 mL de agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente orgánico.

Los compuestos obtenidos se purificaron por columna de gel de sílice con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones.

## Caracterización espectroscópica.

### Compuesto 1L.



Rendimiento: 50%.

Formula molecular:  $C_{18}H_{14}BrF_6N_3O_6S_2$

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 526.34 g/mol

Punto de fusión: 160°C

Datos espectroscópicos:

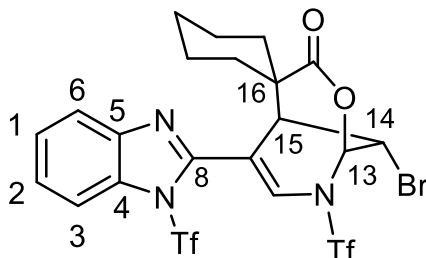
IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1760 (C=O); 1660 (C=C).

RMN  $^1H$ : (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.95 (d  $J$ = 3 Hz, H-5); 5.16 (t,  $J$ = 3 Hz, H-14); 6.20 (s H13); 7.33 (s H11); 7.83 (dd  $J$ = 15 Hz, H-3,6); 7.52 (d,  $J$ = 9 Hz, H-1,2); 1.59 y 1.28 (s metilos).

RMN  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 170.9 (C=O); 141.8 (C-8); 83.5 (C-13); 50.0 (C-14); 45.2 (C-16); 35.6 (C-15); 28.0 y 25.4 (metilos).

EM: (DART $^+$  19 eV)  $m/z$  (%): 626  $[M+H]^+$ , 628  $[M+2]^+$ .

## Compuesto 2L.



Rendimiento: 60%.

Formula molecular:  $C_{21}H_{19}BrF_6N_3O_6S_2$

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 666.40 g/mol

Punto de fusión: 168°C

Datos espectroscópicos:

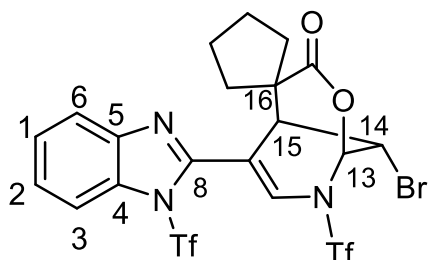
IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1744 (C=O); 1662 (C=C).

RMN  $^1H$ : (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.04 (d,  $J$ = 3 Hz, H-15); 5.14 (t,  $J$ = 6 Hz, H-14); 6.05 (s H13); 7.16 (s H11); 7.75 (dd,  $J$ = 10 Hz, H-3,6); 7.42 (d,  $J$ = 9 Hz, H-1,2); 2.17 - 1.62 (m ciclohexilo).

RMN  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 170.4 (C=O); 141.3 (C-8); 82.1 (C-13); 49.0 (C-14); 46.2 (C-16); 35.1 (C-15); 32.9-24.0 (ciclohexilo).

EM: (DART $^+$  19 eV)  $m/z$  (%): 666 [M+H] $^+$ , 668 [M+2] $^+$ .

### Compuesto 3L.



Rendimiento: 65%.

Formula molecular:  $C_{21}H_{19}BrF_6N_3O_6S_2$

Apariencia: Sólido blanco cristalino

Masa Molecular: 652.38g/mol

Punto de fusión: 164°C.

Datos espectroscópicos:

IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1763 (C=O); 1663 (C=C).

RMN  $^1H$ : (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.80 (d,  $J$  = 3 Hz, H-15); 5.09 (t,  $J$  = 6 Hz, H-14); 6.17 (d H13); 7.22 (s H11); 7.82 (dd,  $J$  = 12 Hz, H 3,6); 1.53 (d,  $J$  = 9 Hz, d H-1,2); 2.17, 1.62 (m ciclopentilo).

RMN  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 171.1 (C=O); 141.9 (C-8); 82.4 (C-13); 49.3 (C-14); 46.1 (C-16); 35.5 (C-15); 30.4-24.0 (ciclopentilo).

EM: (DART $^+$  19 eV)  $m/z$  (%): 652 [M+H] $^+$ , 654 [M+2] $^+$ .

## Referencias.

- [1].Dayan, A. D. Albendazole, mebendazole and prazicuantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta. Trop.*, **2003**, 86, 141-159.
- [2]. Donawho, C.; Luo, Y.; Penning, T. ABT-888 an orally active poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clinical Cancer Research*, **2007**, 13.
- [3] a) Miner, P.; Katz, O.; Chen, Y. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazoles: a five-way crossover study. *The american journal of gastroenterology*, **2003**, 98, 2616-2620.; b) Vardanyan R, Hruby V. Synthesis of best-seller drugs, *Academic press*, **2016**, pp 765-771.
- [4] Spitzer, V.; Höller, U.; Vitamins. *Overview, reference module in chemistry, molecular science and chemical engineering*, Elsevier, **2005**, pp 147-159.
- [5] Vardanyan, R.; Hruby, V.; Synthesis of essential drugs, Elsevier, **2006**, pp 2019-222, 225-226.
- [6] Cheng-Yong, S.; Xiao-Piang, Y.; Sen Liao, Anion-Controlled assembly of low-dimensional silver(I) complexes of 2-(3-pyridyl)benzimidazole (PyBlm), *Inorganic Chemistry Communications* , **1999**, 9, 383-385.
- [7] Rogala, P.; Jabionska, A.; Kazimierczuk K.; Synthesis, crystal structure and cytotoxic activity of ruthenium (II) piano-stool complex with N,N-chelating ligand, *Journal of Molecular structure*, **2016**, 1-9
- [8] Padayatty, S.; Katz A.; Wang, Y. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, **2003**, 22, 18-35.
- [9] Benedeković, G.; Kovacevich, I; Popsavin, M.; New antitumor agents  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone scaffold: synthesis and antiproliferative activity of (-)-cleistenolide and analogues. *Bioorganic & medical chemistry lett.*, **2016**, 14, 3318-3321.
- [10] Rivera-Hernandez, A.; Lopez-Jimeno, I.; Carmona-Reyes, G.; Facile access to imidazole derivatives: carboxylic acids and  $\delta$ -lactones, *Tetrahedron Letters*, **2015** 56, 4829-4832

- [11] Shimizu, S.; Watanabe, N.; pyridine and yridine derivatives, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH **2005**,.
- [12] Mootz, D.; Crystal structures of pyridine and pyridine trihydrate. *The Journal of Chemical Physics*. **1981**, *75*, 1517-1522
- [13] Joule, J. A.; Mills K. *Heteocyclic Chemistry*, Wiley, **2010**, p 19-23, 115-121
- [14] Brodnet, M; Padwa, A., Electrophilic Aromatic Substitution on pyridine rings. Intramolecular cyclization using *N*-Acyliminium ions. *Tetrahedron Letters*. **1997**, *38*, 6153-6156.
- [15] Withehoise, P., Nicotinic Receptors, *Encyclopedia of the neurological sciences*, 2<sup>a</sup> ed., Academic press-Elsevier. **2014**, pp 587-589.
- [16] Pollak, N.; Dölle, C.; Ziegler, M.; The power to reduce: pyridine nucleotides – small molecules with a multitude of functions, *Biochemical Journal*, **2007**, *402*, 205-218.
- [17] Mathew, S.; Prabhu, S.; Chung, T.; Biochemical characterization of thermostable  $\omega$ -transaminase from *Sphaerobacter thermophilus* and its application for producing aromatic  $\beta$ - and  $\gamma$ -aminoacids. *Enzyme and Microbial Technology*, **2016**, *87-88*, 52-60.
- [18] Nasr, H.; Badaway, M.; Rabea, E.; Toxicity and biochemical study of two insect regulators buprofezin and pyriproxyfen on cotton leafworm *Spodoptera littoralis*. *Pesticide biochem. and Physiology*, **2010**, *98*, 198-205.
- [19] Kedingland, A.; Gentry, C.; Panesar, M.; Analgesic profile of nicotine acetylcholine receptor agonist (+)-epibatidine and Abt-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain, *Pain*, **2000**, *86*, 113-118.
- [20] Lenz, R.; Garimella, T.; Dutta, S.; ABT-089 demonstrates efficacy in human model of cognition and good tolerability in subjects with alzheimer's disease taking acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer's & dementia*, **2009**, *4*, 157.
- [21] Wrigth, J. The chemistry of benzimidazoles, *Chem. Rev.*, **1951**, *48*, 397.
- [22] Joule, J.; Mills K. *Heteocyclic Chemistry*, Wiley, **2010**, p 458, 503-505.
- [23] Pakin, C.; Bergaentzle, M.; Aoudé-Werner, D.;  $\alpha$ -Ribazole, a fluorescent marker for the liquid chromatographic determination of Vitamin B<sub>12</sub> in foodstuffs. *Journal of Chromatography A*, **2005**, *1081*, 182-189.



- [24] Velasco, M; Arroyo, Y; Quezada, Y; Horcasitas, R., Grupos funcionales: Nomenclatura y reacciones principales. Facultad de Química, UNAM, **2006** p27.
- [25] a) Shimada, S.; Hashimoto, Y; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5226-5234. b) Regen, S. L.; Kimurs, Y, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2064-2065. c) Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Depres, J. P., Greene, A. E.; *J. Am Chem. Soc.* **2002**, 124, 15313-15325.
- [26] Hofman, R. W., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841-1860.
- [27] Renz M.; Meunier B., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.
- [28] a) Rangnathan, S.; Muraleedharav, K.; Vanish, N. K.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5273-5308. b) Van Tamelen, E.; Shamma, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 2315-2317.
- [29] a) Hall, H.; Starnes, C.; Lee, K, Mode of action of sesquiterpene lactones as Anti-Inflammatory Agents, 1979, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1980**, 69, 537-543. b) Cho, J.; Baik, K.; Jung, H. In vitro anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactones, from *Saussurea lappa*. *Eu. Journal of Pharmacology*, **2006**, 398, 399-407. c) Guido, L.; Knorre, A.; Schmidt, T. The anti-inflammatory sesquiterpene lactones Helenalin inhibits the trascrition factor NF-kB by directly targeting p65., *The Journal of Biological Chemistry*, **1998**, 273, 33508-33516. d) Boulanger, D.; Brouillette, E.; JAspar, F., Heenalin reduces *Staphylococcus aureus* infection invitro and in vivo, *Veterinary Microbiology*, **2007**, 119, 330-338.
- [30] Pignatello, R.; Simerska, P.; Leonardi, A.; Synthesis, characterization and in vitro evaluation of amphiphilic ion pairs od erythromycin and janamycin antibiotics wih liposaccharides. *European Journal of Medicinal CHemistry*, **2016**, 120, 329-337.
- [31] Ramachandran, S.; Gluconic acid: A review, *Food Technol. Biotechnol.*, **2006**, 44, 185-195.
- [32] Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73-87.
- [33] López Reyes M. E. Síntesis de lactonas vía cetonas  $\alpha,\beta$ -Insaturadas, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de Mexico, **2009**.
- [34] Rudler, H.; Alvarez C.; Perez, E.; Denisse, B.; Xu, Y.; Vaisseman, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2409-2411.
- [35] Adelco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M.; Herson, P; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9053-9056.
- [36] Adelco-Perez, E.; Xu, Y.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8629.

[37] a) Rudler, H.; Deniser, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaisseman J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *17*, 3724-3744. b) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; Lopez-Cortes, J. G.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3186-3189.

[38] a) Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N. ; Lopez-Cortes, J. G.; Rudler, H.; *A. Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *21*, 3714-3723. b) Garduño-Alva, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Lopez-Cortes, J. G.; *Can. J. Chemistry*, **2012**, *90*, 469-482.

[39] Alvarado Beltrán, M. I. *Reactividad de  $\alpha$ -cetoepóxidos frente a acetales de bis(trimetilsilil)acetona*. Tesis de maestría, UNAM. Ciudad de México, **2012**.