



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVA SINTESIS DE 1 - [2-(2,4-DICLOROFENIL)-2- [(2,4-DICLOROFENIL)METOXI]ETIL]-1H-IMIDAZOL A PARTIR DE UN INTERMEDIARIO CARBENOIDE

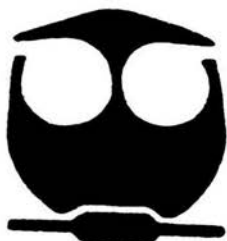
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARIA ADRIANA CANUL SANCHEZ



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO.

- PRESIDENTE : Caballero Arroyo Yolanda.
- VOCAL : Cornejo Rojas Rosa Luz.
- SECRETARIO : Cuevas Yañez Erick.
- 1er SUPLENTE : Martínez Casas Andrés Guillermo.
- 2do SUPLENTE : Menes Arzate Martha.

Lugar donde se desarrollo el tema :

Laboratorio 2-3

Departamento de Síntesis Orgánica

Instituto de Química.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor



Erick Cuevas Yañez

Sustentante



María Adriana Canul Sánchez

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de manera especial a mi asesor Erick Cuevas Yañez por todo el tiempo, apoyo y paciencia que me dedicó durante la elaboración de este trabajo, sobre todo por los conocimientos aportados, los cuales fueron de suma importancia para realizar esta tesis. Gracias.

Al Dr. Raymundo Cruz Almarga¹ por haberme permitido trabajar en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química, ya que sin su consentimiento no hubiera podido concluir este proyecto y sobre todo por el gran apoyo que me brindó para realizar los espectros de RMN, IR y EM. Que Dios lo Bendiga donde quiera que este.

A todos mis compañeros del laboratorio 2-3 pero en especial a Alejandro por su ayuda, consejos y sobre todo por su amistad.

A todo el personal de los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo y Espectrofotometría de Masas del Instituto de Química por su ayuda para la realización de los espectros.

A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios y observaciones ya que fueron parte esencial para concluir este trabajo.

DEDICATORIAS

Dedico Esta tesis a :

MI mamá Irene Sánchez Reza : Por su apoyo incondicional, por los consejos que me ha dado durante toda mi vida, por todos los enojos y preocupaciones que le he hecho pasar, por ser una mujer fuerte, valiente y admirable que a pesar de todos los obstáculos que la vida le ha deparado ha aprendido a luchar día a día para sacarnos adelante, por impulsarme a ser mejor cada día, por darme la vida y sobre todo y lo más importante por ser MI MADRE.

A mi hermano Guillermo J. Canal : Espero que este trabajo te sirva de ejemplo para que logres ser un buen Químico en Alimentos y sobre todo para que le heches ganas a todos los obstáculos y metas que tengas en tu vida los cuales son la base esencial para poder ser un buen padre, hijo, hermano y amigo. Sigue adelante y no te dejes vencer por nada.

A mi padre Felix Guillermo Canal : Yo sé que aunque han sido demasiados años en los que la vida te apartó de nuestro camino, sé que donde quiera que te encuentres siempre nos estás apoyando a mi hermano, a mi mamá y a mí para luchar contra todo lo difícil que tiene la vida y a pesar de que dejaste un gran vacío en nuestros corazones te seguimos queriendo, y sé que también estas consciente de todas las cosas buenas y malas que hemos hecho. Cada paso que doy lo hago pensando en ti porque siempre estás en mi mente y en mi corazón. Espero que estés muy orgulloso de mí y siempre vivirla con la esperanza de que en algún momento tú y yo nos vamos a volver a reunir para ya no separarnos nunca jamás.

A Ezequiel Gutiérrez Sánchez por todo su apoyo tanto personal como profesional que me ha brindado durante estos últimos 3 años. Así por todo su cariño, por todos los desvelos y por todos los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos.

A la familia Gutiérrez Sánchez por su cariño y amistad.

A Viviana Ramírez : Por su amistad que me ha brindado durante tantos años. Por el apoyo que me brindó durante toda la carrera, así como en la parte experimental de esta tesis. Nunca olvidaré los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos.

A Fabiola Trejo Serrano: A pesar de que ha habido un distanciamiento entre nosotras nunca voy a dejar de agradecerle todo tu apoyo y amistad que me brindaste en mis momentos de soledad, depresión y alegría desde que nos conocimos en la preparatoria. Espero volver a reanudar nuestra amistad.

A mis sobrinos Adán y Berenice Pérez Sánchez que a pesar de su corta edad se han dado cuenta de lo importante que es salir adelante, de lo grandiosos que puede ser el llegar a concluir una carrera y superarse cada día. Espero que en un futuro este trabajo les sirva como un buen ejemplo. Siguen adelante y no se dejen vencer por sus mayores, defiendan sus ideales, crezcan con buenos principios y sobre todo no engañen ni se dejen engañar por nadie.

En general quisiera agradecer a todas las demás personas que han estado conmigo a lo largo de mi etapa de estudiante: Leonardo C. (Huevardo), Emilio Díaz (la serpiente), César Arizmendi y Niquel Ángel Jaimez por todos los buenos y malos momentos que hemos compartido juntos y con mi hermano; a mis profesores y compañeros los cuales no terminaría de nombrar.

También dedico este trabajo a mí misma ya que con él concluyo una de las etapas más importantes y bellas que tiene el ser humano en la vida: la de estudiante. Nunca olvidaré todos los momentos alegres y tristes que pasé en la Facultad de Química y en la ENP #7, a todos mis amigos (as); además por todos los esfuerzos, sueños y desvelos que pasé todo este tiempo y que a pesar de todo me han dejado un buen sabor de boca ya que me han preparado para desarrollarme como mujer y como una buena Q.F.B.

I GRACIAS UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO I

"Por mi raza Hubbard El Espiritista"

No quiero convencer a nadie de nada. Tratar de convencer a otra persona es indecoroso, es atentar contra su libertad de pensar o de creer o de hacer lo que le dé la gana. Yo quiero sólo enseñar, dar a conocer, mostrar no demostrar. Que cada uno llegue a la verdad por sus propios pasos, y que nadie le llame equivocado o limitado. (¿ Quién es quién para decir “ esto es así “, si la historia de la humanidad no es más que una historia de contradicciones y de tanteos y de búsquedas ?).

Si a alguien he de convencer algún día, ese alguien ha de ser yo mismo. Convencerme de que no vale la pena llorar, ni afligirse, ni pensar en la muerte. “ La vejez, la enfermedad y la muerte “, de Buda, no son más que la muerte, y la muerte es inevitable. Tan inevitable como el nacimiento.

Lo bueno es vivir del mejor modo posible. Peleando, lastimando, acariciando, soñando. (¡ Pero siempre se vive del mejor modo posible!).

Mientras yo no pueda respirar bajo el agua, o volar (pero de verdad volar, yo solo con mis brazos), tendrá que gustarme caminar sobre la tierra, y ser hombre, no pez ni ave.

No tengo ningún deseo que me digan que la luna es diferente a mis sueños.

Jaime Sabines

INDICE.

Lista de abreviaturas y fórmulas.....	9
I. Introducción.....	12
II. Objetivos.....	13
III. Antecedentes.	
1. Miconazol.	
1.1 Aspectos Históricos.....	14
1.2 Características Generales del Miconazol.....	15
1.2.1 Candidiasis.....	15
1.2.1.a Piel.....	16
1.2.1.b Uñas.....	16
1.2.2 Dermatofitosis (Tiñas).....	17
1.2.3 Pitiriasis Versicolor.....	17
1.3 Formas farmacéuticas en las que se presenta el Miconazol.....	19
1.3.1 GynoDaktarin.....	19
1.3.2 Vigasil.....	20
1.3.3 Niscamil.....	21
1.4 Síntesis del Miconazol.....	21
2. Diazometano.	
2.1 Síntesis de Diazometano.....	24

2.2 Reacciones de Diazometano.....	25
2.3 Reacciones de loscompuestos α -diazocarbonílicos.....	26
3. Obtención de carbenoides a partir de compuestos diazocarbonílicos	28
3.1 Perspectiva Histórica.....	29
3.2 Definición de Carbeno.....	30
3.3 Definición de Carbenoide.....	30
3.4 Aspectos Mecanísticos.....	31
4. Reacciones con compuestos aromáticos.....	32
IV. Ruta Sintética	
4.1 Miconazol.....	35
4.2 Bifonazol.....	36
V. Sección Experimental	
5.1 Reactivos y Equipos.....	37
5.2 Obtención de Diazometano.....	39
5.3 Obtención de la 2-diazo-1-(2,4-diclorofenil) etanona.....	40
5.4 Obtención del 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanona.	41
5.5 Obtención de 1- (2, 4-diclorofenil)- 2- imidazoil-1-etanol.....	42
5.6 Obtención del 1- (2,4-diclorofenil)-metanol.....	43
5.7 Obtención del ácido-2,4-diclorobencil-éstermetansulfónico.....	44
5.8 Obtención del 1-[2-(2,4-diclorofenil)metoxi] etil]-1H-imidazol.....	45

5.9 Obtención del 1-(4-bifenilfenilmetil)imidazol (Bifonazol).....	47
VI. Análisis de Resultados	48
VII. Conclusiones y Perspectivas	61
Bibliografía	62

LISTA DE ABREVIATURAS Y FÓRMULAS.

Abreviaturas y Fórmulas	Significado
AcOEt	Acetato de etilo.
° C	Grado Centígrado.
CCF	Cromatografía en Capa Fina.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
CHCl ₃	Cloroformo.
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano.
CH ₂ N ₂	Diazometano.
cm	centímetro.
Cu(acac) ₂	Acetilacetonato de cobre.
δ	Desplazamiento químico.
d	Señal doble.
dd	Señal doble de doble.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado.
EDA	Diazoacetato de etilo.
EM	Espectrometría de masas.
EtOH	Etanol.
Et ₃ N	Trietilamina.
FAB ⁺	Bombardeo Atómico Rápido.
g	gramo.
h	Hora.
H ₂ O	Agua.

Abreviaturas y Fórmulas**Significado**

HCl	Ácido clorhídrico.
Hz	Hertz.
IR	Espectroscopia de Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
KOH	Hidróxido de potasio.
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio.
m	Señal múltiple.
M ⁺	Ion molecular.
MeOH	Metanol.
MHz	MegaHertz.
mL	mililitro.
min	minuto.
mmol	milimol.
m / z	Relación masa carga.
N ₂	Nitrógeno.
NaBH ₄	Borohidruro de sodio.
NaH	Hidruro de sodio.
NaOH	Hidróxido de sodio.
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio.
NBS	N-Bromosuccinimida.
<i>n</i> -Bu ₄ NBr	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio.
OPPh ₃	Oxido de trifenilfosfina.
Pd	Paladio.
PPh ₃	Trifenilfosfina.
ppm	Partes por millón.

Abreviaturas y Fórmulas**Significado**

Rh

Rodio.

RMN

Resonancia Magnética Nuclear.

¹HRMN

Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

¹³CRMN

Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.

THF

Tetrahidrofurano.

I.- INTRODUCCION.

El presente trabajo de tesis se desarrolló con el objetivo de establecer una metodología nueva y sencilla para sintetizar el 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxi] etil]-1H-imidazol (MICONAZOL) partiendo de materias primas de bajo costo y de fácil obtención en el laboratorio, así como condiciones suaves de reacción. El paso clave de la síntesis que se presenta involucra la formación de un intermediario carbenoide, así como la inserción subsecuente de dicha especie al imidazol, describiendo las características generales del procedimiento de síntesis así como sus ventajas. Además se propone un mecanismo de reacción razonable que involucra los pasos seguidos en cada una de las reacciones. Se considera que este método puede ser utilizado para sintetizar algunos otros derivados imidazólicos con gran actividad antifúngica.

II.- OBJETIVOS.

2.1.- OBJETIVO GENERAL.

Preparar en el laboratorio el 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil) metoxi] etil]-1H-imidazol (miconazol) a partir de la reacción de inserción de un carbenoide al imidazol.

2.2.- OBJETIVOS PARTICULARES.

- 1.- Llevar a cabo la síntesis de la 2-diazo-1-(2,4-diclorofenil) etanona.
- 2.- Realizar la reacción entre la 2-diazo-1-(2,4-diclorofenil) etanona con imidazol en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Cu}(\text{acac})_2$.
- 3.- Transformar el producto de inserción en el miconazol.

III.- ANTECEDENTES.

I. MICONAZOL.

1.1.- Aspectos Históricos.

Uno de los usos más importantes que se le ha dado al miconazol ha sido en el tratamiento tópico de diversos tipos de tiñas, comúnmente conocidas como dermatofitos.

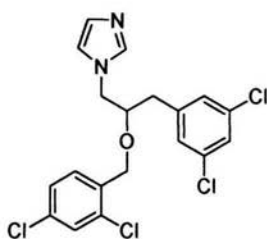
Los dermatofitos son conocidos desde la antigüedad, los romanos crearon el término de *Tinea*, que significa "apolillado" y fue utilizado desde el siglo V. También se tienen vestigios del conocimiento de las tiñas de la cabeza por la pintura de Murillo "Santa Isabel de Hungría curando tiñosos". En la América precolombina gracias al tratado de Fray Bernardino de Sahún,¹ se tienen descripciones que podrían corresponder a los padecimientos provocados por las tiñas.

En la actualidad muchos investigadores han descubierto las causas y padecimientos provocados por las tiñas, al igual que los tratamientos efectivos para erradicarlos entre los cuales se encuentra el miconazol.

1.2.- Características Generales del Miconazol.^{2,3}

El Miconazol, (1) cuyo nombre IUPAC es 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxi]etil]-1H-imidazol, (Fig.1) es un derivado imidazólico que se utiliza para tratar las siguientes infecciones :

Figura 1.

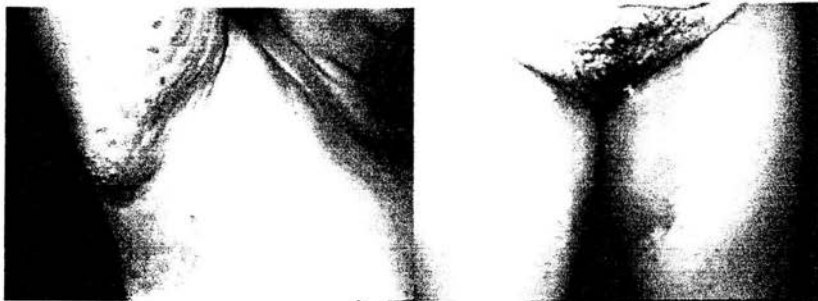


1

1.2.1.- Candidiasis. Es una infección de la piel causada por *Cándida albicans*. Es muy frecuente y causa gran parte de las dermatitis del pañal, prurito vulvar y perianal y es especialmente común en la diabetes y en el embarazo, así como en obesos y en zonas de especial transpiración (pliegues glúteos, submamaros, abdomen, axilas, ingle, abdomen). El *muguet* oral es una forma de candidiasis que afecta a las mucosas de la boca (liquen simple). La Candidiasis también se presenta en uñas y zonas genitales.

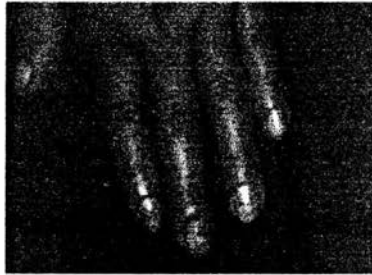
1.2.1.a.- Piel. Afecta pliegues interdigitales, axilares, inguinales, submamaros (Fig. 2). Se caracteriza esta dermatosis por presentar una placa eritematosa central húmeda con lesiones adyacentes a esta placa central que se conocen como lesiones satélites. Estas lesiones satélites son pequeñas placas eritematosas de 0.5 a 1 cm de diámetro y se caracterizan por tener una corona de escama blanquecina y fina.

Figura 2.



1.2.1.b.- Uñas. En las uñas el reborde ungueal se observa inflamado eritematoso (esto se conoce como perionixis), se pierde la cutícula (Fig. 3) y la lámina ungueal se ve opaca y amarillenta.

Figura 3. Fotografía donde se aprecia el tercer dedo con perionixis.



1.2.2.- Dermatofitosis (Tiñas). Infección de la piel por mohos o dermatofitos. Puede aparecer en cualquier zona de la piel, pero sobre todo en áreas cálidas y húmedas de la piel, y dependiendo de su localización, las tiñas se llaman de forma distinta. Por ejemplo:

- Pie: Pie de atleta (Tinea pedis) .
- Ingles/Area genital: Eczema marginado de Hebra
- Areas descubiertas: Herpes circinado.
- Cuero cabelludo: Tiña tonsurante, tinea capitis.

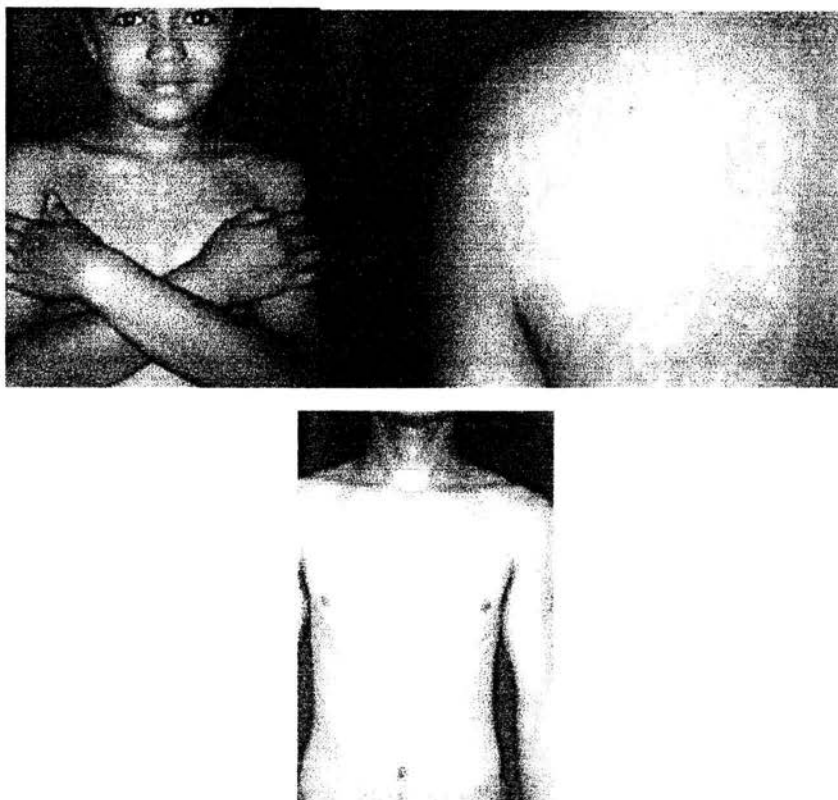
La dermatofitosis es muy contagiosa, y se transmite por contacto directo y a través de zapatos, calcetines, toallas, duchas y piscinas. La susceptibilidad a la infección está aumentada en situaciones de poca higiene, calzado oclusivo, humedad y lesiones de la piel o las uñas.

1.2.3.- Pitiriasis vesicolor. Es producida por el hongo *Malassezia*, el cual es una levadura habitante normal de la piel, que en ciertas circunstancias,

como humedad y calor, puede producir esta enfermedad.

La topografía usualmente es tronco superior, brazos, cuello y en ocasiones la cara. Morfológicamente la dermatosis se caracteriza por presentar placas hiperpigmentadas o hipopigmentadas, teniendo la mayoría límites bien definidos, en ocasiones algunas placas se unen para formar placas mas grandes.

Figura 4.



El miconazol también es efectivo en el tratamiento de *Trichomonas vaginalis*, entre algunos otros hongos, con una actividad antibacterial contra ciertos cocos y bacilos gram positivos.

Los efectos adversos del miconazol son, en general, leves y transitorios. Las más frecuentes son reacciones en la piel como sensación de quemazón, picor, enrojecimiento, inflamación y a veces agrietamiento de la piel.

1.3.- Formas Farmacéuticas en las que se presenta el miconazol.

A continuación se presentan algunas de las formas farmacéuticas en las que se presenta el miconazol.

1.3.1.- GynoDaktarin.⁴

Forma Farmacéutica : Crema y Ovulos.

Usos : Se usa en el tratamiento de infecciones provocadas por *Cándida* . El GynoDaktarin se encuentra en tres diferentes presentaciones (Fig. 5) : El tratamiento más cómodo y completo es GynoDaktarin Dual, que combina óvulos para curar la infección y crema para aliviar de inmediato los síntomas externos como comezón y ardor.

Figura 5.



1.3.2.- Vigasil.⁵

Forma Farmacéutica : Ovulos.

Usos : El Visagil (Fig. 6) está indicado contra micosis vaginales y vulvo-vaginales ocasionadas por hongos y levaduras, como es el caso de *Candida albicans* y dermatofitos.

Figura 6.



1.3.3.- Niscamil.⁶

Forma Farmacética : Crema.

Usos: El Niscamil (Fig. 7) es un antimicótico que se usa para el tratamiento de infecciones de la piel y de las uñas provocadas por dermatofitos, levaduras y otros hongos como : *Tinea capitis, corporis, manuum, pedis* (pie de atleta), *barbae, cruris*, o *Tinea unguium*, *Pitiriasis versicolor*, Candidiasis de la piel y de las uñas. Dado que el nitrato de miconazol posee un efecto bactericida sobre las bacterias grampositivas, puede utilizarse en micosis secundariamente infectadas por tales bacterias. Está también indicado en micosis vaginales y vulvo-vaginales ocasionadas por hongos y levaduras, como es el caso de *Candida albicans* y dermatofitos.

Figura 7.



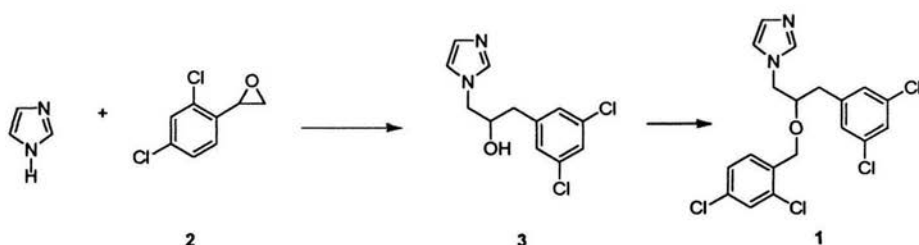
1.4.- Síntesis del miconazol.

Debido a su importancia farmacéutica, existen hasta la fecha varios métodos de síntesis del miconazol disponibles. El primer reporte de la síntesis del miconazol data de 1969 y se atribuye a Godefroi et. al.⁷ y consiste en la reacción

entre el imidazol y una bromocetona, con la posterior reducción del grupo carbonilo y su acoplamiento para dar el miconazol.

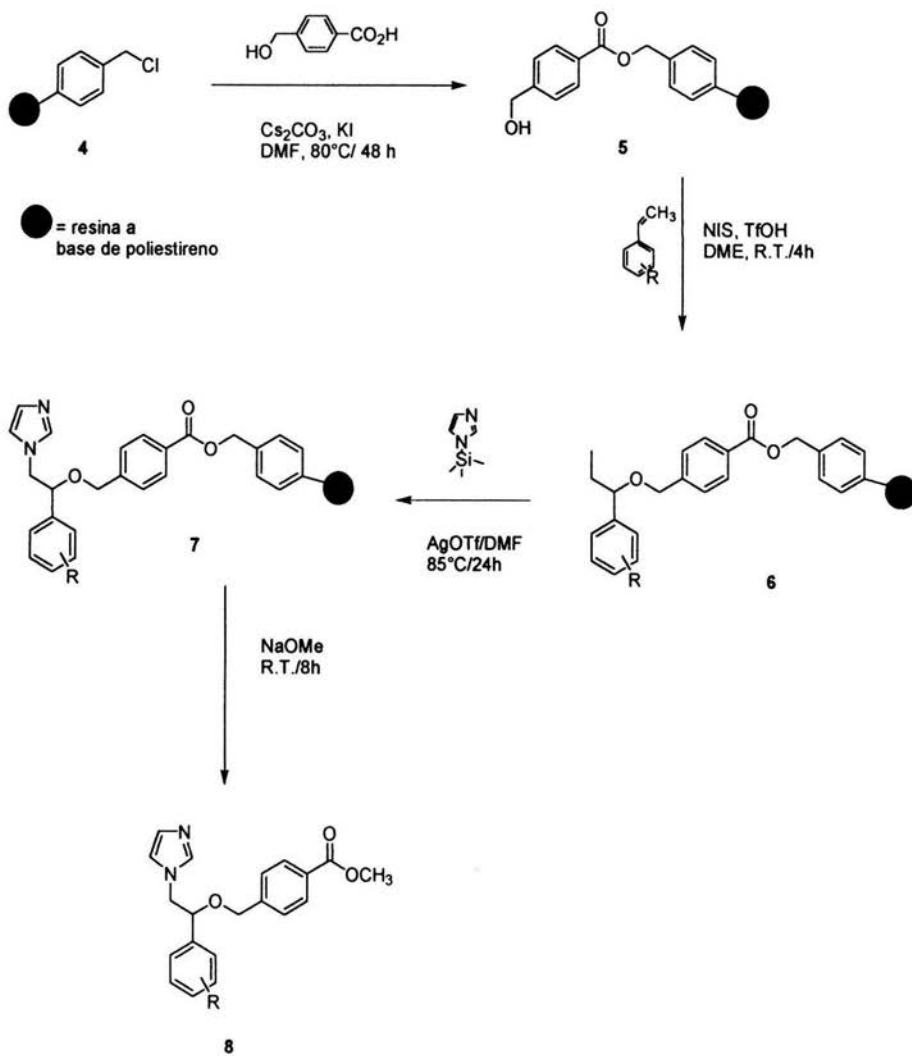
Uno de los métodos de síntesis del miconazol más recientes es el realizado por Cruz y colaboradores ⁸ en el cual abrieron diversos epóxidos **2** con imidazol tal como se ejemplifica en la Fig. 8, en donde los imidazolilalcoholes **3** se funcionalizaron al respectivo miconazol **1**.

Figura 8.



Otro método de síntesis del miconazol es el realizado por David R Tortolani y Scott, A. Biller ⁹ (Fig. 9) donde logran sintetizar varios análogos del miconazol mediante una reacción de iodoesterificación en soporte sólido, el cual es un método químico que sirve para sintetizar un gran número de moléculas de algunos fármacos empleados como herramientas importantes en tratamientos antimicóticos. A continuación se presenta la reacción que sintetiza la reacción llevada a cabo por estos investigadores.

Figura 9.

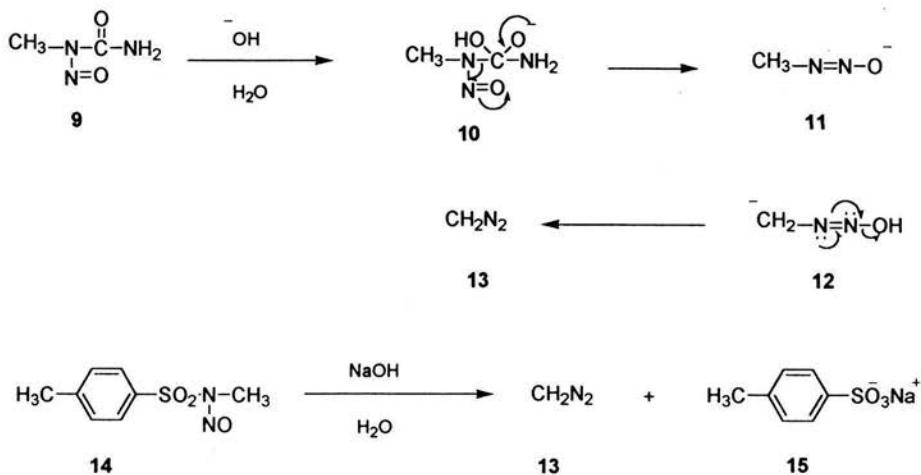


2.- DIAZOMETANO.¹⁰

2.1.- Síntesis del diazometano.

Las *N*-alquil-*N*-nitrosoamidas se rompen con los álcalis para dar diazoalcanos. El reactivo orgánico diazometano **13** se prepara por medio de esta reacción, cuyo mecanismo se presenta en la Fig. 10. Entre las sustancias iniciales más utilizadas para la síntesis de diazometano **13** están la *N*-metil-*N*-nitrosourea y la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida **14**.

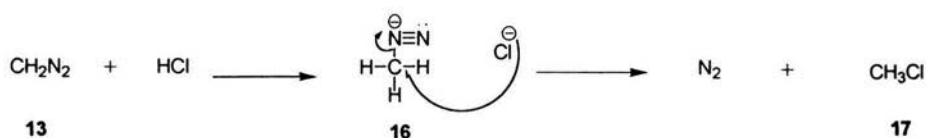
Figura 10.



2.2.- Reacciones del diazometano.

El diazometano se destruye rápidamente con los ácidos minerales en una reacción que transcurre a través de la formación de un ion metanodiazonio intermedio **16** (Fig. 10).

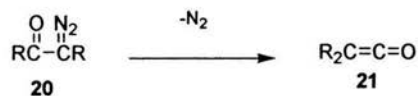
Figura 10.



El diazometano reacciona con los ácidos carboxílicos para dar éteres metílicos y con los fenoles y alcoholes dando ésteres metílicos.

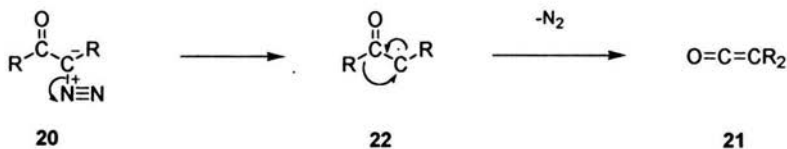
El diazometano reacciona con los cloruros de ácido (Fig. 11) dando α -diazocetonas. Esta reacción consiste esencialmente en el ataque anión centrado en el carbono del diazometano sobre el grupo carbonilo del cloruro de ácido. Hay que emplear dos moles de diazometano porque en la reacción se forma un equivalente de HCl que se destruye a la vez en una mol de reactivo. Una amina terciaria puede servir también para capturar el ácido formado :

Figura 13.



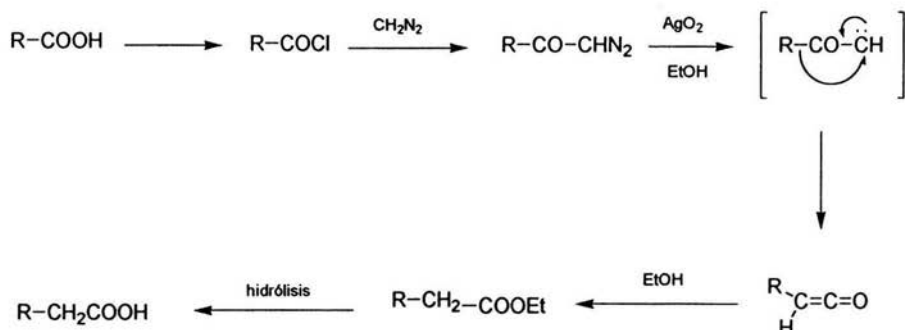
Esta reacción conocida como *transposición de Wolf*, suele consistir en la pérdida de nitrógeno para dar un cetocarbeno **22** que se transpone a una cetena **21** (Fig. 14).

Figura 14.



La *síntesis de Amdt-Eistert* es un método para convertir un ácido RCOOH en el ácido homólogo RCH₂COOH y cuya etapa clave es la transposición de Wolf. A continuación se esquematiza el proceso dónde la transposición de Wolf está catalizada por el óxido de plata (Fig. 15):

Figura 15.



3.- OBTENCIÓN DE CARBENOIDES A PARTIR DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS.

Los usos en síntesis orgánica de los compuestos diazocarbonílicos para llevar a cabo transformaciones vía carbenoides han ido en aumento como resultado del desarrollo de nuevos catalizadores a partir de metales de transición y del diseño de estrategias efectivas para su aplicación. Los métodos catalíticos han desplazado a los esquemas térmicos y fotoquímicos y en cambio han surgido técnicas catalíticas con las que se pueden llevar a cabo reacciones altamente eficientes de ciclopropanación, adición dipolar, inserción y de generación de iluros.

Los métodos catalíticos son más efectivos cuando se utilizan los compuestos diazocarbonílicos, aunque existen aplicaciones de otros tipos de compuestos diazocarbonílicos, lo cual indica que en general son buenos precursores de carbenoides. Hasta la fecha, no se cuenta con fuentes alternativas

para la generación de carbenoides que sean tan útiles desde el punto de vista sintético.

3.1.- Perspectiva histórica.

La descomposición catalítica de compuestos diazocarbonílicos por medio de metales de transición se conoce desde hace más de 80 años; ¹¹ sin embargo hasta los años sesenta los catalizadores más empleados eran el cobre (finamente dividido) y el sulfato cúprico. Tiempo después se introdujeron los quelatos de cobre solubles como el bis(acetilacetato) de cobre (II).¹² La introducción de catalizadores homogéneos fue motivada en parte por la incertidumbre de usar compuestos insolubles de cobre, que eran considerados catalizadores heterogéneos, ya que Yates había sugerido que el cobre metálico participaba en la pérdida de nitrógeno molecular de los compuestos diazocarbonílicos y que el carbeno resultante permanecía adherido a la superficie del cobre.¹³ A pesar de que el formalismo del carbenoide era aceptado en lo general, la naturaleza de las especies catalíticas activas en estas reacciones generaba controversia. Los cambios en la apariencia física y en la composición metálica de las mezclas de reacción,¹⁴ y las reacciones de los carbenoides con los ligantes originalmente unido al metal ¹⁵ generaban incertidumbre acerca de la verdadera identidad de las especies catalíticas activas.

Mientras se desarrollaban catalizadores para uso en síntesis o para la elucidación del mecanismo de reacción involucrado en este tipo de procesos, se sentaron las bases para realizar la inducción asimétrica en reacciones catalíticas de ciclopropanación, en especial con los quelatos de cobre quirales desarrollados por Nozaki, Noyori,¹⁶ además Fischer y Döst demostraron que los carbenos metálicos de cromo, molibdeno y tungsteno llevan a cabo adición estequiométrica

de carbenoides a olefinas, llevando al desarrollo de carbenos metálicos estables para reacciones de ciclopropanación por líneas que eran muy distintas de aquellas por las que se llevaba el estudio de los procesos catalíticos.

A principios de los setenta Teyssie¹⁷ colaboradores introdujeron al acetato de paladio (II) y el acetato de rodio (II) como catalizadores alternos de cobre en reacciones de carbenoides, siendo la principal diferencia entre estos su habilidad para coordinarse con olefinas; y es apenas en la actualidad que se han apreciado las grandes ventajas de estos compuestos en las reacciones que involucran carbenoides.

3.2.- Definición de carbeno.

Un carbeno es una especie química neutra que contiene un carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. Por ello es altamente reactivo, y puede generarse sólo como un intermediario de reacción, no como una sustancia aislable. Debido a que sólo contiene seis electrones de valencia, los carbenos son deficientes en electrones y se comportan como electrófilos, por lo que reaccionan con dobles enlaces carbono-carbono, en un solo paso sin intermediario.

3.3.- Definición de carbenoide.

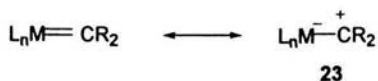
El término carbenoide ha sido sugerido por Closs y Moss¹⁸ para describir a aquellos intermediarios que exhiben reacciones cualitativamente similares a los carbenos sin que necesariamente sean especies con un carbón divalente libre.

Por lo tanto un carbenoide es un reactivo complejado con un metal, y como ejemplo de la formación de carbenoide tenemos la reacción llevada a cabo con el diyodometano el cual es tratado con una aleación de zinc y cobre formando yoduro de (yodometil)zinc, ICH_2ZnI .

3.5.- Aspectos mecanísticos.

En 1952 Yates ¹⁹ propuso por primera vez que los catalizadores de metales de transición reaccionan con compuestos diazocarbonílicos para generar carbenos metálicos ó carbenoides electrofílicos **23** (Fig. 16).

Figura 16.

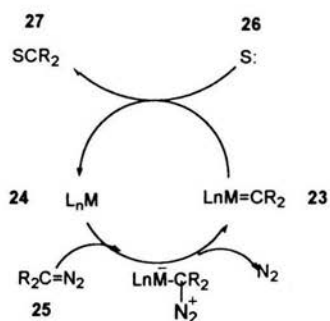


L = ligante.
M = metal (Cu,Rh).
R = alquilo

La actividad catalítica de compuestos de metales de transición depende de la insaturación de los enlaces de coordinación del centro metálico, lo que les permite reaccionar como electrófilos ante los compuestos diazocarbonílicos. La adición electrofílica del catalizador **24** provoca la pérdida de nitrógeno y la formación del carbeno estabilizado **23**. La transferencia de la entidad carbénica a

un sustrato rico en electrones **26** completa el ciclo catalítico, liberando el catalizador y generando un nuevo producto de inserción **27** (Fig. 17).

Figura 17.

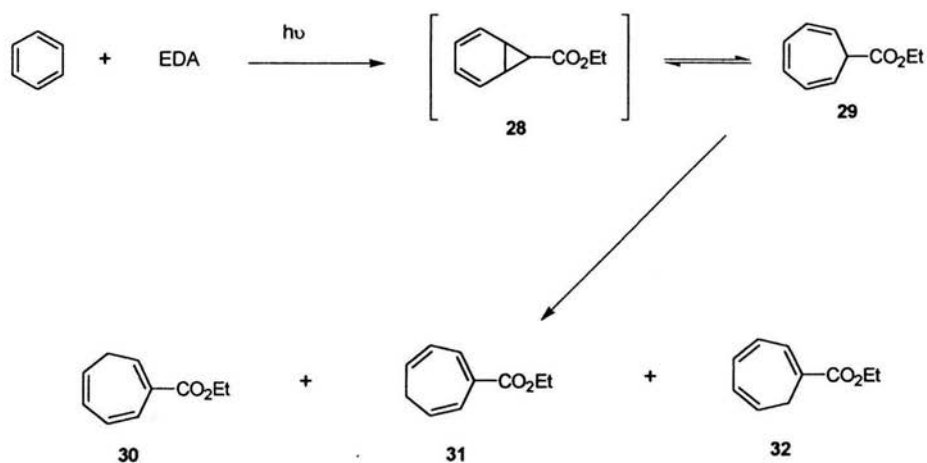


6.- REACCIONES DE ESPECIES CARBENOIDES CON COMPUESTOS AROMATICOS

Poco tiempo después del descubrimiento del diazoacetato de etilo, Büchner comenzó una investigación de sus reacciones con alquenos, alquinos y aromáticos. Inicialmente Büchner pensaba que la descomposición térmica del diazoacetato de etilo en benceno generaba un solo producto, al cual se le dio la estructura del norcaradieno, a pesar de que después se descubrió que la hidrólisis

del producto daba una mezcla isotérmica de ácidos carboxílicos. Actualmente se sabe que la reacción original de Büchner produce los ésteres cicloheptatrienílicos **28-32** (Fig. 22).

Figura 22.



La reacción fotoquímica se lleva a cabo de igual manera; de los resultados experimentales se propone que la adición de un carbeno para formar la especie **28** que posteriormente se transfiere al cicloheptatrieno **29** el cual se isomeriza a los productos **30-32**. La reacción de Büchner se ha transformado en una útil herramienta para obtener un amplio rango de sistemas homocíclicos de 7 miembros, muchos de los cuales se pueden convertir en productos naturales y azulenos que no se encuentran en la naturaleza.

Los principales problemas que presentan las reacciones de Büchner (reacciones con muchos productos no deseados de bajo rendimiento) se puede eliminar utilizando catalizadores de carboxilato de rodio (II).^{20,21} En general se ha observado que la descomposición catalítica de diazoacetatos de alquilo a temperatura ambiente produce ésteres cicloheptatrienílicos controlados cinéticamente con altos rendimientos. La regioselectividad observada en los productos isoméricos se atribuye al ataque del carbenoide de rodio altamente electrofílico a anillos aromáticos, siendo maximizada en sistemas más ricos en electrones.

La cicloadición con diazocetonas también es conocida (Fig. 23); siendo una de sus principales ventajas la posibilidad de contraer el sistema cicloheptatrienílico a cetonas bencénicas al ser tratado con ácido trifluoroacético.²²

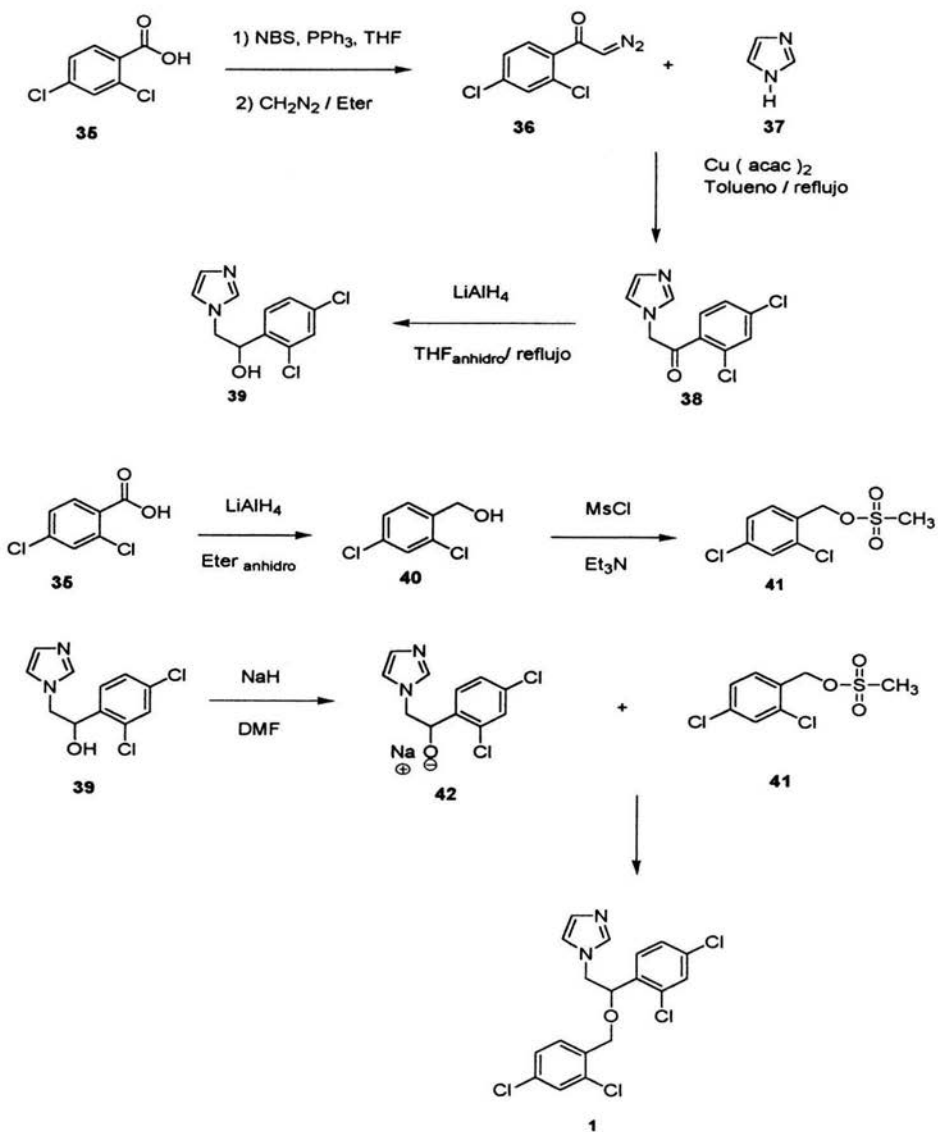
Figura 23.



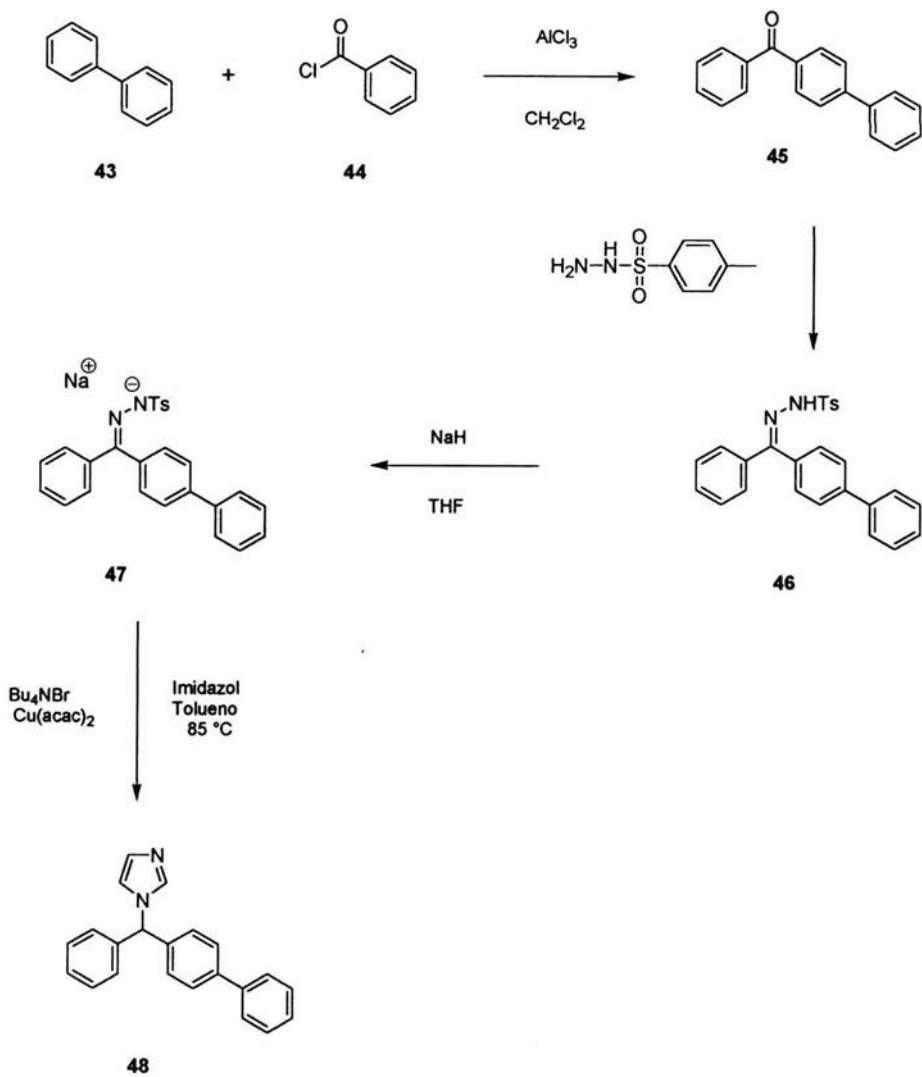
La incorporación de catalizadores de rodio al estudio de la cicloadición de diazocompuestos ha hecho posible que se puedan efectuar procesos intramoleculares, los cuales eran difíciles de obtener con los catalizadores de cobre que se utilizaban anteriormente.

IV.- RUTA SINTETICA.

4.1.- MICONAZOL.



4.2.- BIFONAZOL.



V.- SECCION EXPERIMENTAL.

5.1.- Reactivos y Equipo.

Las materias primas tales NaBH_4 , NaH , PPh_3 , *N,N*-dimetilformamida, Diazald (Pureza : 99%) fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. La NBS fue recristalizada de agua.

Los disolventes EtOH, hexano, AcOEt y acetona fueron destilados previo a su uso. El THF y el éter se destilaron sobre Na / benzofenona previo a su uso. El CH_2Cl_2 fue destilado y posteriormente secado sobre hidruro de calcio previo a su uso.

El CH_2N_2 se preparó de *N*-metil-*N*-nitroso-4-toluensulfonamida (Diazald) utilizando una pequeña cantidad de H_2O y EtOH como codisolvente, y secado sobre KOH antes de su uso. Para la obtención de este CH_2N_2 se utilizó el equipo Diazo Kit de Aldrich.

Para seguir el curso de las reacciones se utilizó la técnica de cromatografía de capa fina empleando para ello cromatofolios de aluminio de gel de sílice Merck G. 60F254 utilizando un revelador de radiación ultravioleta, así como una cámara de I_2 .

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mallas ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de IR, EM y de RMN fueron obtenidos en el Instituto de Química de la UNAM.

Caracterización de los productos.- Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT_5SX en solución de CHCl_3 . Los EM fueron determinados en un espectrómetro JOEL JEM-AX-505HA por impacto electrónico a 70eV, mientras que los espectros de $^1\text{HRMN}$ se realizaron en un equipo Varian Gemini FT-200A en CDCl_3 deuterado, usando tetrametilsilano como referencia interna a una frecuencia de 200 MHz utilizando el parámetro δ (ppm). Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes :

s = señal simple.

d = señal doble.

t = señal triple

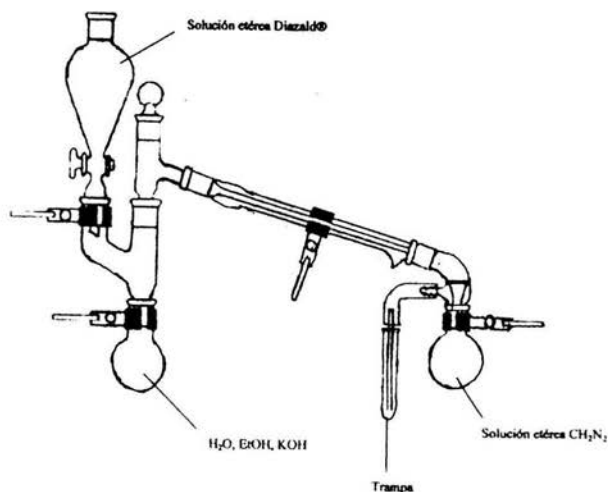
c = cuarteto.

m = señal múltiple.

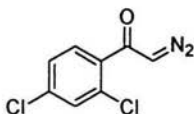
5.2.-- Obtención de diazometano (13).

La obtención de CH_2N_2 13 (50 mmol) se llevó a cabo utilizando el Diazo Kit de Aldrich. En un matraz de 100 mL se colocó KOH (15.28 g), seguidos de H_2O (20 mL) y EtOH (25 mL). Posteriormente en un embudo de adición que se ensambló al matraz de reacción con ayuda de una conexión de dos bocas se colocó Diazald (15.28 g, 71.4 mmol) en éter (125 mL). Se montó un refrigerante a la salida de la otra boca de la conexión, al final del cual se conectó con un codo un matraz en baño de hielo para recibir el producto.

El matraz de reacción se llevó a una temperatura de 65°C ; una vez hecho esto, se alimentó la disolución etérea de Diazald con un goteo lento, de tal manera que el flujo de alimentación fuera igual al flujo de la solución etérea del producto. Después de terminada la adición, se lavó el sistema con éter. La reacción se lleva a cabo en un 70% según datos del fabricante.



5.3.- Obtención de la 2-diazo-1-(2,4-diclorofenil) etanona (36).



A una disolución de PPh_3 (2.62 g ; 10 mmol) y ácido 2,4-diclorobenzoico **35** (1.91 g ; 10 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0°C se le agregó por medio de un embudo de adición y goteando lentamente, una disolución de NBS (2.069 ; 12 mmol) en THF anhidro (30 mL). Al término de la adición de la solución de la NBS, la mezcla se dejó agitando inicialmente en un baño de hielo por 15 min. y después a temperatura ambiente por otros 15 min., posteriormente la mezcla se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se le agregó rápidamente una disolución etérea de diazometano **13** (50 mmol). El baño de hielo se retiró después de 1 h y se dejó la mezcla de reacción en agitación 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó mediante presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano / AcOEt 8:2) . El producto obtenido **36** fue un aceite de color amarillo con un rendimiento de 41% (0.8812 g).

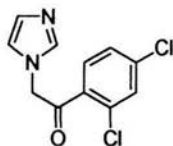
IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 3122, 2110, 1727 cm^{-1} .

^1H RMN(200 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.8 (s, 1H), 7.343 (m, 1H), 7.443 (d, 1H $J_{\text{orto}} = 2.0$ Hz) , 7.542 (m, 1H, $J_{\text{meta}} = 8.4$ Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 58.3, 122.6, 125.9, 126.9, 129.2, 131.4, 135.3, 139.6, 139.8, 194.7.

EM [FAB+] m/z (%) : 255 [M] $^+$ (86).

5.4.- Obtención del 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-etanona (38).



En un matraz de bola provisto de 3 bocas se adicionó 1 equivalente de imidazol **37** (0.2052 g ; 3.0 mmol), tolueno (4 mL) y Cu(acac)₂ (0.028 g ; 0.1 mmol) y se agitó; en una de las dos bocas laterales se insertó una jeringa que contenía una disolución de 1.05 equivalente de el compuesto diazometano **13** (0.6812 g ; 3.2mmol) en tolueno (4mL) ; y por medio de una bomba de inyección se adicionó la disolución del diazocompuesto a la mezcla de imidazol **37** y Cu(acac)₂ por espacio de 1 h a reflujo de tolueno (85°C) bajo una atmósfera de N₂. Al término de la adición, la mezcla resultante se agitó por 2 h manteniendo el reflujo. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ hexano/ AcOEt 8:2). El compuesto obtenido **38** fue un sólido de color blanco con un rendimiento de 0.6872 g y un punto de fusión de 169-170° C.

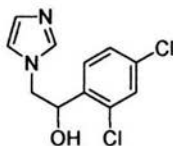
IR (película, cm⁻¹) : 3119, 1715, 1884 cm⁻¹.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ ppm : 5.58 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.39 (d, H), 7.58 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 4H), 7.95 (d, 1H), 7.99 (d, H).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 54.2, 127.2, 127.6, 128.4, 130.3, 131.2, 133.4, 134.0, 134.6, 194.7

EM [FAB+] m / z (RI%) : M⁺ 255 (86), M⁺ 256 (13), 221 (7), 81 (39), 55 (72), 44 (35).

5.5.- Obtención de 1- (2, 4-diclorofenil)- 2- imidazoil-1-etanol (39).



A un matraz de bola de 25 mL se añadió NaBH_4 (0.0208 g ; 0.79 mmol) en MeOH anhidro. Posteriormente mediante un embudo de adición se goteo lentamente una disolución de 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanona **38** (0.2613 g ; 1.03 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 1 h. Al término de este tiempo se adicionó H_2O destilada (5 mL) para observar formación de dos fases y se acidificó la mezcla con HCl al 10% hasta $\text{pH}=5$. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido de color blanco **39**, para dar un rendimiento del 66% (0.172 g) el cual se utilizó sin purificación adicional, dando un punto de fusión de $131\text{-}133^\circ\text{C}$.

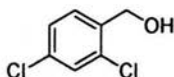
IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 3118, 2927, 1588, 1510, 1470, 1084, 1066, 822, 754 cm^{-1} .

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.975 (dd, 1H, $J_{\text{orto}} = 1.4$ Hz, $J_{\text{meta}} = 8.0$ Hz) ; 4.284 (dd, 1H, $J_{\text{orto}} = 2.4$ Hz, $J_{\text{meta}} = 14.2$ Hz); 5.271 (dd, 1H, $J_{\text{orto}} = 2.2$ Hz, $J_{\text{meta}} = 8.4$ Hz); 7.3 (d, 1H); 7.391 (dd, 1H, $J_{\text{orto}} = 2.2$ Hz); 7.583 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 8.4$ Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 57.6, 67.6, 120.3, 127.8, 128.8, 130.0, 130.1, 131.6, 133.5, 138.7, 139.8.

EM [FAB+] m/z (RI %) : M^+ 256 (4), M^{+2} 258 (2), 223 (20), 221 (58), 177 (18), 175 (56), 82 (100), 81 (91).

5.6.- Obtención del 1- (2,4-diclorofenil)-metanol (40).



A una disolución de ácido-2,4-diclorobenzoico **35** (0.5 g ; 2.6 mmol) en 5 mL de éter anhidro se adicionó mediante un embudo de adición y lentamente una suspensión de LiAlH_4 (0.1243 g ; 3.3 mmol) en éter a 0° C. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 50 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se adicionó H_2O destilada (5 mL) y se llevó hasta pH= 2-4 con HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto obtenido **40** fue un aceite incoloro el cual fue empleado sin purificación previa obteniéndose un rendimiento de 48 % (0.2204 g).

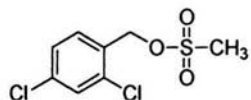
IR : 3235, 2919, 1591 cm^{-1} .

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.74 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H, $\sigma_o = 8.2$ Hz, $J_m = 2.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J_m = 2$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J_o = 8.2$ Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ ppm : 62.1, 127.2, 129.1, 129.3, 133.1, 133.6, 136.7 Hz.

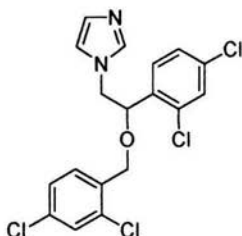
EM [FAB+] m/z (%): 177 [M]⁺ (15).

5.7.- Obtención del ácido-2,4-diclorobencil-éstermetansulfónico (41).



En un matraz de bola de 25 mL se colocó una disolución de 1-(2,4-diclorofenil) metanol **40** (0.11 g ; 0.63 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3.5 mL) a 0°C . Se dejó esta disolución durante 5 min. a esta temperatura. Posteriormente se adicionó Et_3N (0.96 mL), cloruro de metansulfonilo (0.06 mL) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 5 min. a 0°C y después de este tiempo se dejó reaccionar 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido **41** se disolvió en DMF para usarlo en crudo posteriormente en la formación del miconazol **1**.

5.-8 Obtención del 1-[2-(2,4-diclorofenil)metoxi] etil]-1H-imidazol (1).



En un matraz de bola de 25 mL se colocó una solución de 1-(2,4-diclorofenil)-metanol **40** (0.212 g ; 1.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C bajo una atmósfera de N_2 . Agitar durante 5 min. A esta solución se le adicionó Et_3N (0.17 mL ; 1.2 mmol) seguida de una adición lenta de cloruro de metanilsufonilo (0.094 mL ; 1.2 mmol). Después de esta adición se siguió manteniendo la temperatura a 0°C bajo atmósfera de N_2 durante 5 min. con agitación constante. Dejar reaccionar 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida.

En otro matraz de bola de 25 mL se colocó una disolución de NaH (0.040 g; 1.1 mmol) en DMF (5mL) a 0°C . Enseguida se adicionó 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanol **39** (0.256 g ; 1.0 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se dejó reaccionar 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . Después de este tiempo la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se adicionó lentamente la solución del crudo de ácido-2,4-diclorobencil éstermetanilsulfónico **41** en DMF (5 mL). Esta mezcla se dejó reaccionar 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla se neutralizó con H_2O (150 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL), la fase orgánica fue lavada con H_2O (150 mL) y secada con Na_2SO_4 .

El disolvente fue evaporado a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/ AcOEt 7:3) obteniendo un sólido de color blanco con un rendimiento del 64 % (0.419 g) con un p.f. 184-185 ° C.

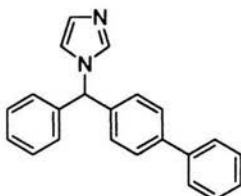
IR (CHCl₃) : 3118, 3067, 2968, 1590, 1435, 1285, 1141. cm⁻¹.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ ppm : 4.16 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.45 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.98 (dd, 1H, J= 3 Hz, J= 4 Hz), 6.93 (m, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.48 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ 57.6, 62.1, 67.6, 120.3, 127.2, 127.8, 128.8, 129.1, 129.3, 130.0, 130.1, 131.6, 133.1, 133.5, 133.6, 136.6, 138.7, 139.8.

EM [FAB +] m / z (RI%) : 414 (2.5 M⁺), 416 (3, M⁺, +2), 418 (1.6 M⁺, +4), 420 (0.4 M⁺, +6), 337 (27), 335 (42), 333 (38), 161 (73), 159 (100).

5.9.- Obtención del 1-(4-bifenilfenilmetil)imidazol (Bifonazol)(48).



En un matraz de fondo redondo se colocó NaH al 60 % (0.1056 g ; 2.64 mmol) y se lavó con hexano. Posteriormente se adicionó THF (15 mL) y la p-toluensulfonilhidrazona de la 4-bifenilfenilcetona **46** (0.9372 g ; 2.2 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂; después de la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ por espacio de 1 h, al término de la cual se evaporó el disolvente a presión reducida. Posteriormente se adicionaron en forma sucesiva tolueno (25 mL), *n*-Bu₄NBr (0.0645 g ; 0.2 mmol), imidazol **37** (0.136 g ; 2 mmol) y Cu(acac)₂ (0.0105 g ; 0.04 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 85 °C por 48 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto **48** se purificó por cromatografía en columna (Al₂O₃, hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 64 % (0.419 g) con un p. f. 134 °C.

IR: (CHCl₃, cm⁻¹) 3028, 2924, 1599.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 6.55 (s, 1H), 7.13- 7.60 (m, 17 H);

¹³C RMN (CDCl₃, 75MHz) δ 64.0, 126.9, 127.0, 127.5, 127.6, 127.7, 128.0, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.2, 130.1, 130.6, 132.0, 132.9, 136.0, 138.0, 139.1, 142.3;

EM [FAB+] m/z (RI%): 311 [M+ 1]⁺ (100).

VI.- ANALISIS DE RESULTADOS.

Con base en los objetivos planteados y siguiendo la ruta de síntesis trazada con anterioridad, se procedió a preparar la 2-diazo-1,2-(2,4-diclorofenil)etanova **36** a partir del ácido 2,4-diclorofenil benzoico **35**.

Inicialmente se preparó el CH_2N_2 **13** ya que es esencial para la obtención de la diazocetona, para tal efecto se hizo reaccionar la *N*-nitroso-*N*-metil-p-toluensulfonamida **14** (Diazald®) en éter con NaOH, H_2O y EtOH a 0°C tal y como se describe en la literatura. Posteriormente, el diazometano se hizo reaccionar con la sal de aciloxifosfónio **49** derivada del ácido diclorobenzoico **35**, para lo cual se muestra la reacción general (Fig. 24) y el mecanismo de reacción (Fig. 25).

Figura 24.

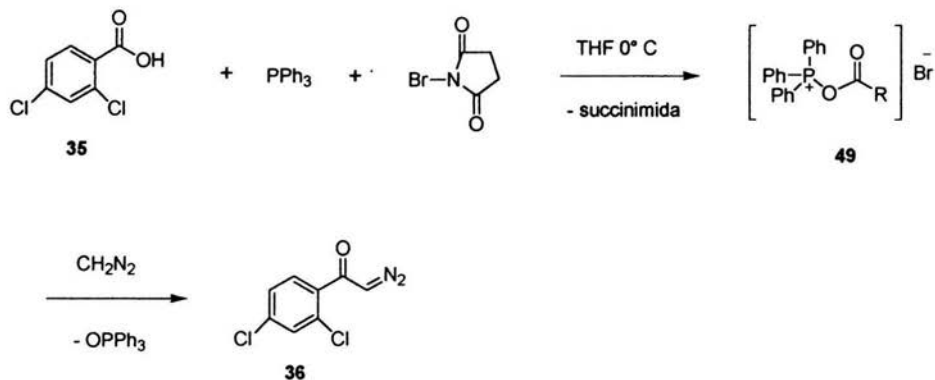
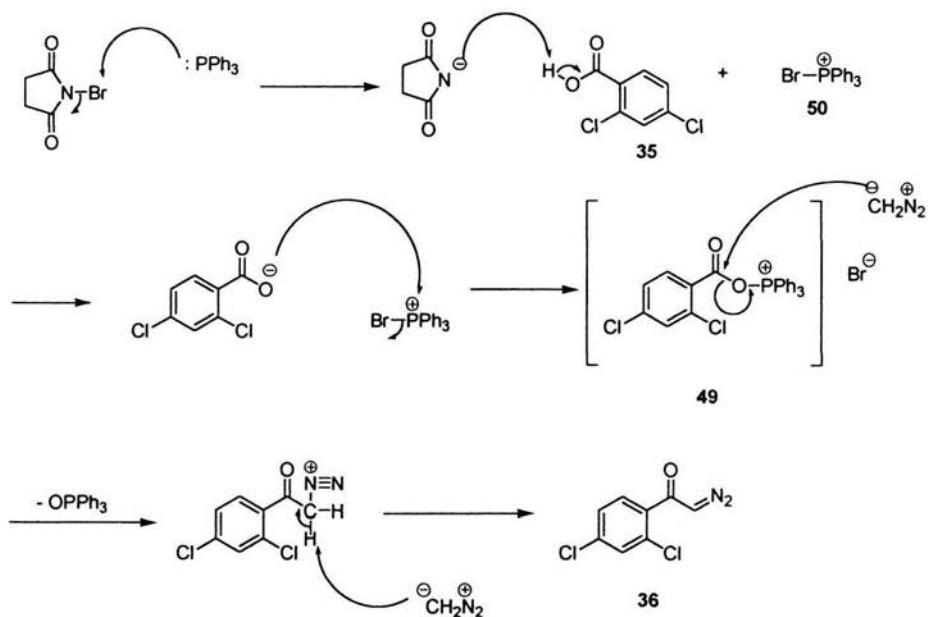


Figura 25.



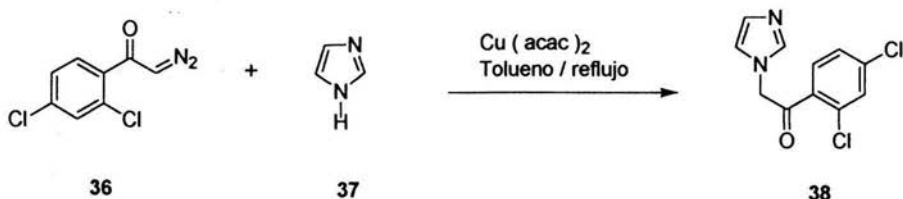
Como se puede observar en el mecanismo de reacción el primer paso es el ataque de la PPh_3 a la NBS para formar el bromuro de trifetilfosfonio **50**, el cual reacciona con el carboxilato para dar la sal de aciloxifosfonio que finalmente reacciona con el CH_2N_2 **13** generando OPPh_3 y la diazocetona esperada **36**.

Así, el tratamiento del compuesto **35** con PPh_3 y NBS en THF a 0°C y la posterior adición de una disolución etérea de CH_2N_2 **13** dio un compuesto sólido de color amarillo que corresponde a la diazocetona **36**.

El espectro de IR para la diazocetona **36** muestra una banda en 1619 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo, además de presentar una banda fina en 2110 cm^{-1} correspondiente al grupo diazo, es además notorio la ausencia de la banda de absorción del grupo hidroxilo del ácido carboxílico que generalmente se encuentra entre 3300 y 3500 cm^{-1} lo que indica claramente la transformación del ácido en la diazocetona **36**. En el espectro de $^1\text{HRMN}$ de **36** se observa una señal simple en δ 5.82 ppm que integra para un protón correspondiente al hidrógeno del grupo diazo; además de presentar un par de señales dobles en δ 7.29 y 7.33 ppm correspondientes a 2 protones del anillo aromático y una señal múltiple que corresponde al tercer protón del anillo aromático.

El siguiente paso de la ruta de síntesis consistió en la obtención de la 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-etanona **38** mediante la reacción de inserción del compuesto **36** con **37** usando $\text{Cu}(\text{acac})_2$ como catalizador, para lo cual se adicionó lentamente la diazocetona **36** a una mezcla a reflujo de tolueno que contenía el compuesto **37** y el catalizador bajo una atmósfera de N_2 . Una vez concluida la adición de la diazocetona **36**, la mezcla resultante se dejó a reflujo por 3 h adicionales y después del trabajo de purificación se consiguió obtener el compuesto **38** como un sólido de color vino en 46% de rendimiento. En la Fig. 26 se representa la reacción general para obtener este compuesto :

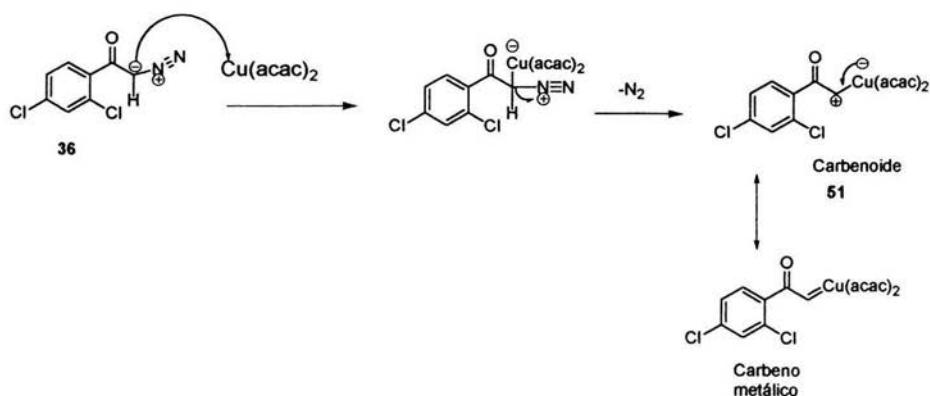
Figura 26.



El espectro de IR para la cetona **38** nos muestra una banda estrecha en 1715 cm^{-1} así como la desaparición de la banda localizada en 2110 cm^{-1} que es característica del grupo diazo, adicionalmente el espectro de $^1\text{HRMN}$ se vuelve más complejo pues presenta más señales en la región de protones aromáticos que corresponden a los protones del imidazol **37**.

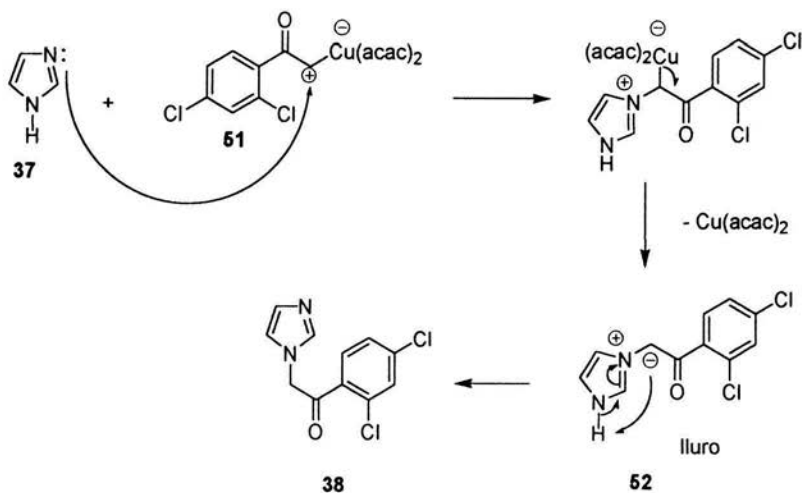
Mecanicamente se puede explicar la formación de la cetona **38** por la formación de la especie carbenoide que se origina de la reacción entre la diazocetona **36** y el $\text{Cu}(\text{acac})_2$, el cual actúa en primer lugar como un ácido de Lewis por ser atacado por la carga negativa del grupo diazo, generando una especie inestable que desprende nitrógeno molecular dando lugar a la formación de la especie carbenoide **51** (carbeno metálico) en donde se tienen dos formas resonantes, una de ellas aparece como una especie que tiene un doble enlace carbono-metal, y la otra se representa en forma cargada. Este proceso se representa en el siguiente esquema (Fig. 27) :

Figura 27.



Debido a que el carbenoide **51** se genera sólo como intermediario de reacción y es altamente electrofílico, esta especie reacciona con los pares de electrones libres del nitrógeno localizado en posición 3 del anillo de imidazol que poseen carácter nucleofílico, eliminando la parte metálica del carbenoide y dando paso a la formación de un iluro **52** el cual es característico por presentar una carga positiva y una negativa en posiciones continuas; la estabilización del compuesto formado se logra mediante la migración del protón localizado en posición uno del anillo de imidazol **37** al carbenoide del grupo diazo tal y como se ilustra en la Figura 28.

Figura 28.



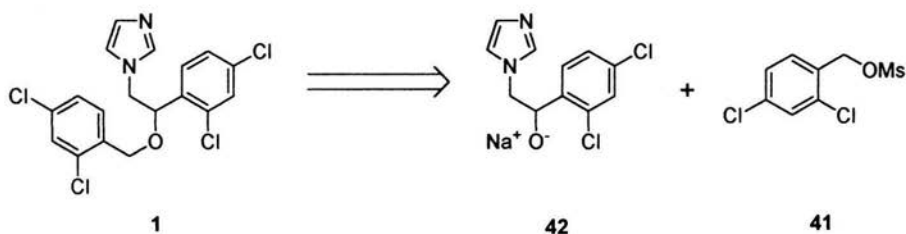
El empleo de catalizadores de cobre es de gran utilidad debido a que simplifican pasos en el proceso de síntesis de la imidazoil cetona, que de otra manera se prepararía a partir de la bromocetona e imidazol **37** lo cual implica otros pasos de reacción. Adicionalmente, las sales de cobre en general son económicas lo cual hace que sean atractivas si se planea llevar éstos procedimientos a escala industrial lo cual hace más prometedora esta clase de reacciones.

Al obtener el 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanol **39** a partir de la reducción de la cetona **38** con LiAlH_4 , en el espectro de IR se observa una banda ancha en 3118.4 cm^{-1} correspondiente al OH; en 3043.6 cm^{-1} se observa una banda muy pequeña correspondiente a la unión C-H del anillo aromático; en 2927.4 cm^{-1} se observa una banda pequeña angosta correspondiente a la unión CH_2 . Se pudo notar que claramente en el espectro desapareció la banda correspondiente al carbonilo en 1715 cm^{-1} con lo cual se comprueba que efectivamente se llevó a cabo la reducción.

En el espectro de $^1\text{HRMN}$ se observa una señal dd en 5.25 ppm que integra para H correspondientes al CH_2 ; en 4.284 y 5.25 ppm se observan señales dobles de dobles que integran para los dos átomos correspondientes al átomo de imidazol y en 7.3 y 7.583 ppm se observan señales dobles que integran cada una para un protón correspondiente al anillo aromático y en 7.391 ppm se observa una señal dd que integra para un tercer protón de hidrógeno del anillo aromático.

En la parte final de la ruta sintética se decidió preparar el miconazol **1** a partir del alcóxido derivado del compuesto **39** y el mesilato **41**, derivado del compuesto **40** tal como se plantea en la Fig. 29, en donde el alcóxido es el nucleófilo que desplaza un buen grupo saliente como es el mesilato para formar así el éter que se plantea como último grupo funcional por formar en el miconazol.

Figura 29.

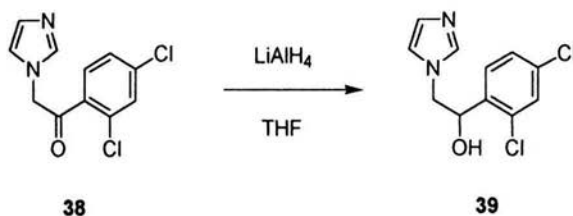


Para obtener el 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-etanol **39** a partir de la cetona **38** se procedió a realizar varios ensayos para determinar que agente reductor, disolvente y cantidades emplear. El primer ensayo se hizo con NaBH_4 debido a que es un compuesto sólido de fácil manejo, de mucha seguridad y disponibilidad en el laboratorio. El disolvente empleado fue metanol debido a que el NaBH_4 es soluble en él, de tal manera que se hizo reaccionar la 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanona con NaBH_4 en MeOH bajo diferentes condiciones de concentración, temperatura y cantidad de agente reductor, sin embargo al comparar el avance de la reacción por CCF no se detectó la formación de algún otro producto observándose solo la presencia de la cetona **38**. Se cree que probablemente esto sucedió debido a las condiciones del NaBH_4 , ya que era un compuesto viejo y que era factible que hubiera adquirido humedad durante su empleo anterior en el laboratorio, lo cual interfirió en la reacción. Debido a los fenómenos observados se decidió utilizar el LiAlH_4 , aunque en principio este agente reductor es más potente que el NaBH_4 , no se decidió utilizar como primera opción ya que su manejo es más peligroso y reacciona violentamente con el H_2O ,

pero previo a su uso fue secado para eliminarle cualquier cantidad de H₂O presente, aún así se siguieron las medidas de seguridad necesarias durante su uso. Como el LiAlH₄ es soluble tanto en éter y THF se empleó este último como disolvente.

Tomando en cuenta que el LiAlH₄ es buen agente reductor poderoso, la reacción con la 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazoil-1-etanona **38** ocurrió sin problemas adicionales, generando el alcohol correspondiente (Fig. 30) :

Figura 30.

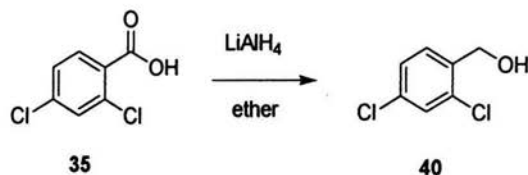


El espectro de IR de el compuesto **39** muestra una banda ancha en 3118 cm⁻¹ correspondiente al grupo hidroxilo; en 3043.6 cm⁻¹ se observa una banda muy pequeña correspondiente a la unión C-H en el anillo aromático, mientras que en 2927.4 cm⁻¹ se observa una banda pequeña angosta correspondiente a la vibración de un enlace C-H de un carbono que tiene hibridación sp³, se observó que en este espectro desapareció la banda correspondiente al carbonilo en 1715 cm⁻¹ por lo que se comprueba que efectivamente se llevó a cabo la reducción; pero sin duda el espectro de ¹HRMN para **39** presenta algunas características que no se habrán observado en compuestos anteriores, quizá la más importante sea la

aparición de un sistema de tres protones de tipo ABX ubicadas en δ 4.24, 5.24 y 5.83 ppm respectivamente, todas ellas se presentan como señales doble de dobles lo que indica interacciones a uno y dos enlaces de distancia, además de que las señales antes mencionadas presentan constantes de acoplamiento de 15, 5 y 9 Hz, estas señales deben corresponder a los únicos protones con hibridación sp^3 presentes en la moléculas y que son los que se encuentran vecinos al heteroátomo y al grupo hidroxilo.

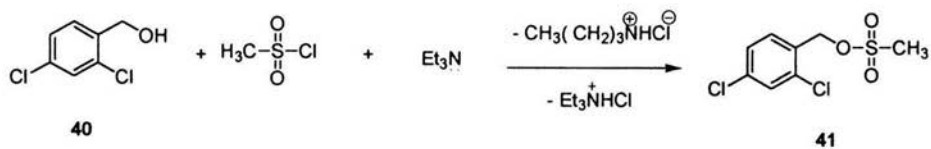
Por otra parte para la obtención del 1-(2,4-diclorofenil)-metanol **40** se puso a reaccionar el compuesto **35** en éter anhidro con $LiAlH_4$ que reduce el grupo carbonilo del ácido a un alcohol (Fig. 31).

Figura 31.



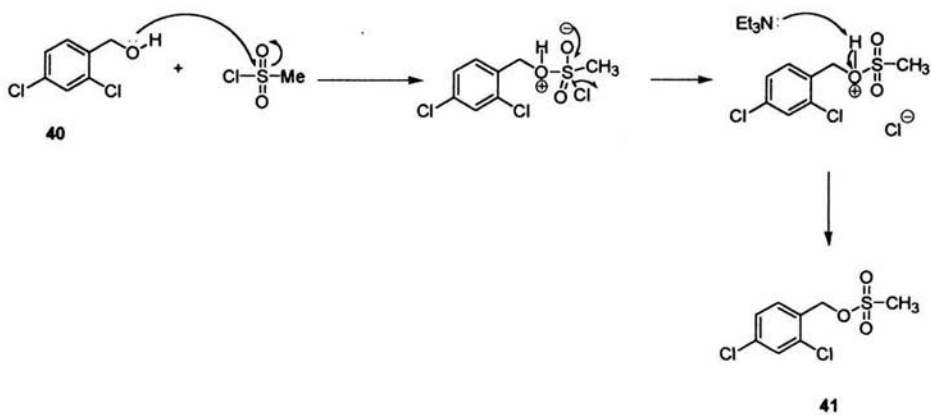
Para obtener el éster 2,4-diclorobencílico **41** del ácido-metansulfónico se puso a reaccionar el compuesto **40** con cloruro de metansulfonilo. En este proceso ocurre una reacción de sustitución nucleofílica del alcohol que ataca al átomo de azufre (electrofílico) con la pérdida de un anión cloruro saliente. Para que el proceso sea irreversible y la reacción sea llevada a cabo se empleó como base Et_3N , la cual ayuda a eliminar el HCl que se forma en la reacción (Fig. 32).

Figura 32.



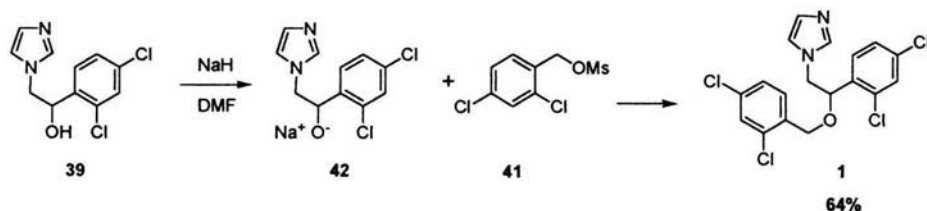
El mecanismo propuesto para la reacción llevada a cabo en esta síntesis es el siguiente (Fig. 33) :

Figura 33.



Finalmente se puso a reaccionar el 1-(2,4-diclorofenil)-2-imidazolil-1-etanol **39**. Tomando en consideración que los hidrógenos de los alcoholes presentan cierto carácter ácido, se procedió a generar el alcóxido **42** el cual se formó por la reacción de **39** y NaH, el alcóxido **42** se hizo reaccionar con el mesitato **41** generando el miconazol **1** en 64% de rendimiento (Fig. 34).

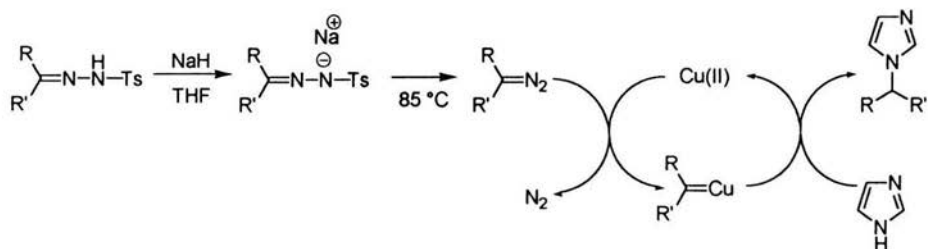
Figura 34.



En vista de los logros alcanzados, se quiso extender las reacciones aquí informadas en otros compuestos que fueran de interés farmacológico, por otra parte se pensó que no solo los compuestos α -diazocarbonílicos podrían ser empleados como precursores de carbenoides, las sales provenientes de tosilhidrazonas han sido incorporadas exitosamente en los procesos catalíticos que involucran metales de transición, por lo que se pensó adaptar algunas metodología existentes a la síntesis de bifonazol **48**, el cual es un antimicótico poderoso, a través de un ciclo de reacciones que se ilustran a continuación:

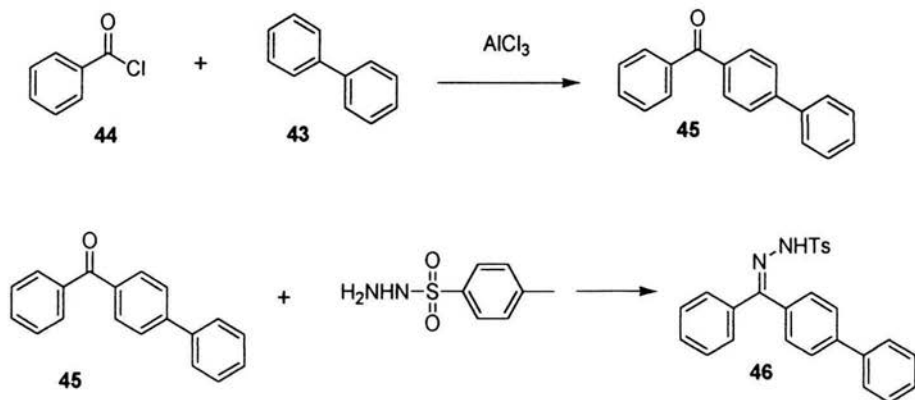
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Figura 35.



De esta manera se preparó la tosilhidrazona **46** (Fig. 36) derivada de la reacción entre la p-toluensulfonilhidrazida y la 4-fenilbenzofenona **45** que a su vez se obtuvo por la reacción de acilación del bifenilo con cloruro de benzoilo utilizando cloruro de aluminio como ácido de Lewis:

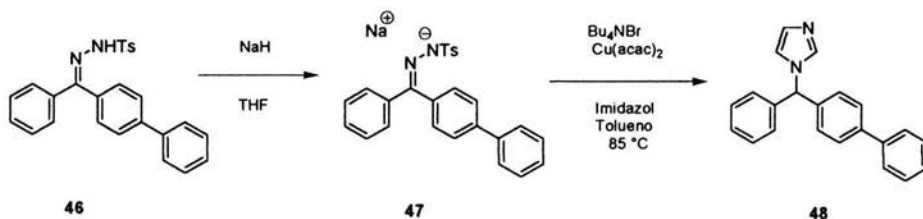
Figura 36.



Una vez obtenida, la tosilhidrazona **46** se hizo reaccionar inicialmente con NaH empleando THF como disolvente, y la sal de sodio **47** así generada se trató con una mezcla de bromuro de tetrabutilamonio, Cu(acac)₂, imidazol y tolueno, la mezcla resultante se calentó a 85 °C por espacio de 24 horas, tiempo en que se vio completada la reacción. Después de la purificación por cromatografía en columna se logró obtener un compuesto que corresponde ser el bifonazol en un 40 % de rendimiento.

Esta última serie de reacciones nos permite observar que se pueden aprovechar otras fuentes de diazolanos sin tener que usar diazometano el cual se sabe es muy peligroso, con lo cual se abren nuevas perspectivas para estas reacciones pues se incrementan en gran medida el número de compuestos que se pueden obtener por esta ruta que además, cabe mencionar, no requiere purificaciones mas que en la última parte del proceso, lo cual hace aun más atractiva la serie de reacciones que se han presentado a los largo del presente trabajo, con todo ello auguramos que más investigaciones acerca del tema se realizarán y que tal vez nuevos imidazoles con novedosas propiedades en beneficio del hombre sean descubiertos.

Figura 37.



VII.- CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

Se logró la síntesis del miconazol en donde la parte fundamental del proceso fue la inserción del imidazol a un carbenoide derivado de la diazocetona correspondiente.

Se planteó un método de síntesis que presenta las siguientes ventajas : Es un método sencillo donde las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones suaves (0° C y temperatura ambiente), las materia primas son baratas y fáciles de conseguir y la mayoría de ellas no son agresivas tanto en su manejo como en el modo de reacción.

Se comprobó que se puede generar un producto con actividad antifúngica partiendo de intermediarios carbenoides utilizando catalizadores de cobre como el $\text{Cu}(\text{acac})_2$ abriendo una nueva ruta de investigación mediante el uso de algunos catalizadores metálicos.

Con la metodología presentada se abre la posibilidad de preparar compuestos análogos al miconazol que no se podrían obtener por los otros métodos convencionales, ya que hasta el momento no se han hecho estudios acerca de la reactividad de las especies carbenoides frente a imidazoles. De ser posibles tales procesos se abriría una nueva ruta de síntesis para la obtención de imidazoles alquilados los cuales tiene gran valor comercial pues poseen actividades antimicóticos.

BIBLIOGRAFIA GENERAL :

- 1.-Nystrom, R.F; Brown, W.G. J Am. Chem Soc. **1947**, 69, 2548 (192, 193, 194, 196, 204).
- 2.-Gómez Espinoza Rosa María. Tesis: Estudio de la ciclización vía radicales libres a través de arilsulfonilhidrazonas. en la síntesis de pirrolidinas. **1998**, Facultad de Química UNAM.
- 3.-Adams, Roger; Adkins, Homer. Organic Ractions. **1951**, Vol VI. Editorial Board, New York. 492.
- 4.-Arceo de la Peña, Abraham. Tesis : Ciclación intramolecular de la 2-diazo-1-[2-(2-tiofenilmetoxi)-fenil]etanona con acetato de rodio II. **2001**. Facultad de Química. UNAM.
- 5.-Zaragoza, Dörwald F. Metal Carbenes in Organic Síntesis. **1999**. Edit Wiley-VCH. Weinheim. 178-219.
- 6.-Mc Murry, John. Química Orgánica. **1993**. 3a. Edición. Grupo Editorial Iberoamérica. México.
- 7.-Doyle, Michael P.; McKervey, Anthony.; Ye Tao. " Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds from cyclopropanes to ylides, "

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-Bonifaz, Alexandro. Micología Médica Básica. **2000**. 2da. Edición. Editorial Editores Mendez S.A de C.V. México. pp. 35-37.
- 2.-<http://www.miconazol.com.mx>
- 3.-<http://www.tratamientomedico.com/temas/hongos.htm>

-
- 4.-<http://www.gynodaktarin.com>
 - 5.-<http://www.loeffler.com.mx/vigasil.htm>
 - 6.-<http://www.loeffler.com.mx/niscamil.htm>
 - 7.-Godefroi, E. F.; Heeres, J.; et al. J. Med. Chem. **1969**, 12, 784.
 - 8.-Cruz, A. R.; Hernández, T.; et al. Org. Prep. Proced.Int. **1992**, 24:3. 342-345.
 - 9.-Tortolani, D.R.; Biller, S. A. Tetrahedron. Lett. **1996**, 37:32. 5687-5690.
 - 10.-Allinger, Norman L.; Cava, Michael P.; De Jongh, Dove; Johnson, Carl R.; Lebel, Norman A.; Stevens, Calvin. Química Orgánica. **1984**. 2da. Edición. Editorial reverté. México, D.F.
 - 11.-Silberrad,O.; Roy, C.S. J. Che. Soc. **1906**, 89, 179.
 - 12.-Nozaki, H.; et al. Tetrahedron Lett. **1966**, 59.
 - 13.-Yates,P. J. Am. Chem Soc. **1952**, 74, 5376.
 - 14.-Wittig,G.; Schwarzenbach, K. Justus Liebigs Ann. Chem. **1961**, 650, 1.
 - 15.-House, H. O.; et al. J. Org. Chem. **1971**, 36, 3429.
 - 16.-Nozaki, H.; et al. Tetrahedron Letter. **1966**, 5239.
 - 17.- Paulissen, R.; et al. Tetrahedron Lett. **1972**, 1465.
 - 18.-Closs, G.L; Moss, R.A. J. Am .Chem. Soc. **1964**, 86, 4042.
 - 19.-Yates, P. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74. 5376.
 - 20.-Ansiaux; et al. J. Chem. Soc., Chem Commun. **1980**, 765.
 - 21.-Ansiaux; et al. J. Org. Chem. **1981**, 46, 873.
 - 22.-McKervey, M. A., et al. J. Chem. Soc., Chem Commun. **1985**, 491.

Investigación

Synthesis of Miconazole and Analogs Through a Carbenoid Intermediate

Erick Cuevas Yañez,^{1*} Adriana Canul Sánchez,¹ Juan Manuel Serrano Becerra,² Joseph M. Muchowski³ and Raymundo Cruz Almanza^{1†}¹ Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, México, D.F. Tel. (52) 56 22 44 08; fax (52) 56 16 22 17. *email: erick.cuevas@correo.unam.mx² Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Colón y Paseo Tollocan, Toluca, 50000, Toluca, Estado de México.³ Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA.

† Deceased, October 2003.

Recibido 27 de febrero del 2004; aceptado el 31 de marzo del 2004

Abstract. An alternative synthesis for the preparation of miconazole, enilconazole and econazole is described. The process involves the intermolecular insertion of a carbenoid species to imidazole from α -diazoketones with copper acetylacetonate as the key reaction of the synthesis route.

Keywords: Imidazole, carbenoid, miconazole.

Resumen. Se describe una síntesis alternativa para la obtención de miconazol, enilconazol y econazol. El proceso involucra la inserción intermolecular de una especie carbenoide a imidazol a partir de α -diazocetonas con acetilacetonato de cobre como reacción clave de la ruta de síntesis.

Palabras clave: Imidazol, carbenoide, miconazol.

Introduction

The carbenoids derived from diazoketones have been effective intermediates in organic syntheses, specially the reaction of carbenoids over rich-electron heterocyclic compounds in the synthesis of polyenes from furans [1], and in the indolizine alkaloids synthesis from pyrroles [2]. Additionally carbenoid intermolecular and intramolecular insertions have been reported in thiophene [3], indole [4] and benzofuran [5].

In contrast, two-heteroatom five membered rings have been less studied in this area. Thiazoline ring in some penicillin derivatives reacted with an excess of ethyl diazoacetate in the presence of catalytic copper acetylacetonate to give [3+2] cycloaddition adducts [6]. On the other hand, an intramolecular cyclization through a carbenoid insertion occurred when 3-isoxalyl diazobutanone reacted with catalytic of rhodium (II) acetate [7].

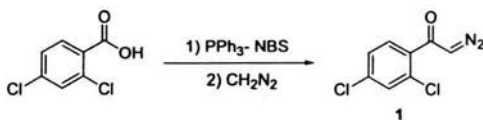
At the moment, few studies on carbenoid insertions on imidazoles have been done. Pellicciari and coworkers [8] reported the imidazole alkylation from α -diazocarbonyl compounds and copper bronze in moderate yields, however, they demonstrated that carbenoid insertions on imidazoles are feasible processes and that could be used in the synthesis of some imidazole pharmaceutical known products.

For example, miconazole (6) has a broad-spectrum antifungal activity *in vitro* and its therapeutic use in the treatment of dermatophytic infections is well known [9]. A number of publications for the miconazole synthesis has been reported [10-12].

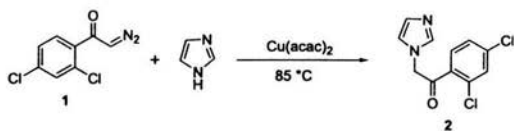
These elements motivated us to develop an alternative synthetic route to prepare miconazole where the key step could be a carbenoid insertion to imidazole.

Results and discussion

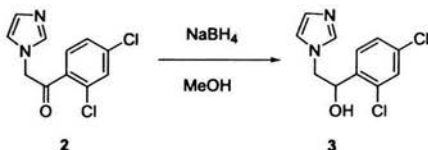
Initially, we attempted to prepare the 2,4-dichlorodiazoacetophenone **1** from 2,4-dichlorobenzoic acid using a novel technology that involves the use of acyloxyphosphonium salts [13]. Thus, the treatment of equimolar amounts of 2,4-dichlorobenzoic acid, triphenylphosphine and a slight excess of *N*-bromosuccinimide in THF at 0 °C during 15 min, and the subsequent addition of a excess of ethereal diazomethane (5:1) gave the corresponding diazoketone **1** in 76 % yield.



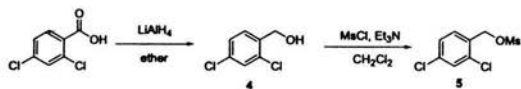
Diazoketone **1** was reacted with imidazole and a catalytic amount of copper (II) acetylacetonate (10% mol) in toluene at 85 °C, in a modification of the procedures described by the Sweeney [14] and West's [15] groups, to obtain the imidazolyl ketone **2** in 46 % yield. Although copper bronzes were used in the carbenoid insertions on imidazoles, other copper salts have not been studied yet. The use of Cu(acac)₂ decreases the temperature reaction and optimizes the process, other products are not detected while this procedure occurs in mild conditions and it is broad in scope.



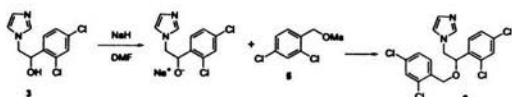
The imidazolyl ketone **2** was reduced to alcohol **3** using sodium borohydride in methanol, this reaction has been reported by Godefroi *et al* [10].



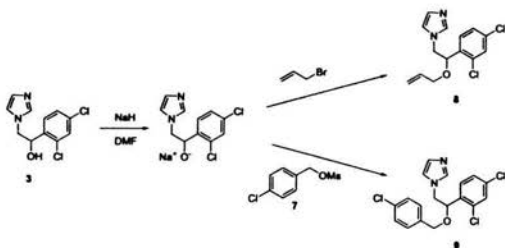
On the other hand, 2,4-dichlorobenzoic acid was treated with lithium aluminum hydride to obtain the benzyl alcohol **4** which in turn was reacted with methanesulfonyl chloride to obtain the mesylate **5**.



Finally, the sodium salt from alcohol **3** was mixed with the crude mesylate **5** in DMF at room temperature, and after work up, miconazole (**6**) was obtained in 70 % yield.



Using similar conditions, we prepared enilconazole **8** [16] and econazole **9** from the sodium salt of alcohol **3** with allyl bromide and the mesylate **7** respectively.



In summary, miconazole, econazole and enilconazole were prepared using α -diazocarbonyl compounds as departure materials. Novel imidazoles with antifungal activity can be obtained by this procedure. The carbenoid insertions are an excellent alternative route to prepare *N*-alkylated imidazoles, and some examples of their synthetic versatility were presented here. We hope to extend this method to the synthesis of other important imidazole products.

Experimental

General procedures were described previously [17].

2-Diazo-1-(2,4-dichlorophenyl)-ethanone (1). To a solution of PPh_3 (0.262 g, 1 mmol) and 2,4-dichlorobenzoic acid (0.191 g, 1 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at 0 °C, NBS (0.182 g, 1.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise over a 10 min period under a nitrogen atmosphere. The resulting reaction mixture was allowed to warm to room temperature continuing the stirring for an additional 15 min. The mixture was cooled to 0 °C again. Then, an ether solution of diazomethane (5 mmol) from *N*-methyl-*N*-nitroso-4-toluenesulfonamide (7.15 mmol) was added. A vigorous evolution of nitrogen occurred, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1) to afford the compound **1** as a yellow oil (0.163 g, 76%). IR (CHCl_3) ν_{max} 2110, 1620, 1354 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 5.82 (s, 1H), 7.40-7.85 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ 57.5, 126.9, 129.2, 131.4, 135.3, 136.4, 139.6, 194.7; MS [EI^+] m/z (%): 215 [M^+] (85), 187 [$\text{M} - \text{N}_2$] (38), 174 [$\text{M} - \text{CHN}_2$] (55), 146 [$\text{M} - \text{COCHN}_2$] (100).

1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-imidazol-1-ylethanone (2). To a stirring solution of imidazole (0.136 g, 2 mmol) and $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.048 g, 0.2 mmol) in toluene (2 mL) at 85 °C was added a solution of diazoketone **1** (0.45 g, 1.05 mmol) in toluene (8 mL) via syringe pump over 1 h under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature continuing the stirring for additional 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 /methanol 95:5) to afford the compound **2** as a white solid (0.234 g, 46%), mp 169-170 °C; IR (CHCl_3) ν_{max} 2929, 1715, 1584 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 5.03 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.78 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) δ 58.3, 122.6, 125.9, 126.9, 129.2, 131.4, 135.3, 139.6, 139.8, 194.7; MS [FAB^+] m/z (%): 255 [$\text{M} + 1$] (86).

1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-imidazol-1-ylethanol (3). To a suspension of sodium borohydride (0.045 g, 1.1 mmol) in anhydrous methanol (50 mL) was added a solution of compound **2** (0.284 g, 1.1 mmol) in methanol (5 mL) maintaining

the temperature below 5 °C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and thereafter was heated at 50 °C for 1 h. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. Water (10 mL) was added and the product was extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL), the organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to yield a white solid (0.172 g, 60%) which was purified by crystallization, mp 131–133 °C; IR (CHCl₃) ν_{\max} 3318, 2927, 1588 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.92 (dd, 1H; J_{AB} = 15 Hz and J_{AX} = 9 Hz), 4.24 (dd, 1H, J_{BA} = 15 Hz and J_{BX} = 5 Hz), 5.24 (dd, 1H, J_{XA} = 9 Hz and J_{XB} = 5 Hz), 5.83 (s, 1H), 6.88–7.86 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 57.6, 67.6, 120.3, 127.8, 128.8, 130.0, 130.1, 131.6, 133.5, 138.7, 139.8; MS [FAB+] m/z (%): 257 [M + 1]⁺ (30).

2,4-Dichlorophenylmethanol (4). To a solution of 2,4-dichlorobenzoic acid (0.5 g, 2.6 mmol) in anhydrous ether (5 mL) was added dropwise a suspension of lithium aluminum hydride (0.124 g, 3.2 mmol) in ether (10 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was heated at reflux temperature during 50 min. The reaction was cooled to 0 °C, water (5 mL) was added and the mixture was acidified to pH = 4 with 10% HCl solution. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL), the organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo* to afford the compound 4 in quantitative yield as a colorless oil which was used without purification. IR (CHCl₃) ν_{\max} 3235, 2919, 1591 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.74 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H, J_{ortho} = 8.2 Hz, J_{meta} = 2.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J_{meta} = 2 Hz), 7.43 (d, 1H, J_{ortho} = 8.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 62.1, 127.2, 129.1, 129.3, 133.1, 133.6, 136.7; MS [FAB+] m/z (%): 177 [M + 1]⁺ (15).

Preparation of Miconazole, 1-[2-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]imidazole (6). 2,4-dichlorophenylmethanol 4 (0.212 g, 1.2 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and cooled at 0 °C. Freshly distilled Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol) was added to this solution, followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (0.094 mL, 1.2 mmol). After addition was complete, stirring was continued at 0 °C under a nitrogen atmosphere for an additional 90 min and the solvent was removed *in vacuo*.

In a separate flask, a suspension of sodium hydride (0.040 g, 1.1 mmol) in DMF (5 mL) was treated with a solution of alcohol 3 (0.256 g, 1 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C, the resulting mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 1 h. The mixture was cooled at 0 °C and a solution of the crude mesylate in DMF (5 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of water (150 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL), the organic phase was washed with water (150 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl

acetate 7:3) yielded a white solid (0.28 g, 70%), mp 184–185 °C; IR (CHCl₃) ν_{\max} 2968, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.01 (m, 2H), 4.09 (dd, 1H, J_{AB} = 14 Hz y J_{AX} = 8 Hz), 4.29 (dd, 1H, J_{BA} = 14 Hz y J_{BX} = 5 Hz), 4.82 (dd, 1H, J_{XA} = 8 Hz y J_{XB} = 5 Hz), 6.77 (m, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.32 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 57.6, 62.1, 67.6, 120.3, 127.2, 127.8, 128.8, 129.1, 129.3, 130.0, 130.1, 131.6, 133.1, 133.5, 133.6, 136.6, 138.7, 139.8; MS [FAB+] m/z (%): 415 [M + 1]⁺ (20).

Preparation of Enilconazole, 1-[2-allyloxy-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]imidazole (8). A suspension of sodium hydride (0.040 g, 1.1 mmol) in DMF (5 mL) was treated with a solution of alcohol 3 (0.256 g, 1 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 1 h. The mixture was cooled at 0 °C and allyl bromide (0.1 mL, 1.2 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by addition of water (150 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL), the organic phase was washed with water (150 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, hexane/ethyl acetate 7:3) afforded a colorless oil (0.24 g, 81%); IR (film) ν_{\max} 3083, 1646, 1588 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.97 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H, J_{AB} = 16 Hz and J_{AX} = 8 Hz), 4.25 (dd, 1H, J_{BA} = 16 Hz and J_{BX} = 4 Hz), 4.93 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H, J_{XA} = 8 Hz and J_{XB} = 4 Hz), 5.66–5.82 (m, 1H), 7.03–7.81 (m, 3H); MS [FAB+] m/z (%): 297 [M + 1]⁺ (26).

4-Chlorophenylmethanol. The procedure was similar to that used in the preparation of 2,4-dichlorophenyl methanol (4) affording a colorless oil (98%); IR (CHCl₃) ν_{\max} 3230, 2919, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.59, 7.18 (d, 2H), 7.36 (d, 1H); MS [FAB+] m/z (%): 143 [M + 1]⁺ (25).

Preparation of econazole, 1-[2-(4-chlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]imidazole (9). The procedure was similar to that used in the preparation of miconazole, yielding a white solid (75 %); mp 166 °C; IR (CHCl₃) ν_{\max} 3067, 2969, 1594 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.05 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H, J_{AB} = 14 Hz y J_{AX} = 8 Hz), 4.35 (dd, 1H, J_{BA} = 14 Hz y J_{BX} = 5 Hz), 4.88 (dd, 1H, J_{XA} = 8 Hz y J_{XB} = 5 Hz), 6.89 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 2H); MS [FAB+] m/z (%): 381 [M + 1]⁺ (5).

Acknowledgments

Financial support from CONACyT (no. 37312-E) is gratefully acknowledged. The authors would like to thank Rocío Patiño, Angeles Peña, Elizabeth Huerta, Nieves Zavala, Francisco Javier Pérez Flores and Luis Velasco for their technical support.

References

- (a) Wenkert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203-6214. (b) Wenkert, E.; Decorzant R.; Naf, F. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 756-766. (c) Wenkert, E.; Guo, M.; Pizzo, F.; Ramachandran, K. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1429-1438.
- (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3119-3122. (b) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3513-3518. (c) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1749-1752. (d) Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2048-2061.
- (a) Yong, K.; Salim, M.; Carpeta A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9828-9833. (b) Trammer, G. K.; Capretta, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15499-15508. (c) Frampton, C. S.; Pole, D. L.; Yong, K.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5081-5084. (d) Stortlor, H.; Skramstad, J.; Nordenson, S. *J. Chem. Soc. Chem Comm.* **1984**, 208-209.
- (a) Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247-6249. (b) Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Arulananda, S.; Suresh, E.; Dastidar, P. *J. Chem Soc. Chem. Comm.* **2002**, 824-825. (c) Salim, M.; Capretta, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8063-8069. (d) Matsumoto, M.; Watanabe, N.; Kobayashi, H. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1479-1482.
- (a) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5036-5038. (b) Padwa, A.; Wisnieff T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 299-308.
- Mara, A. M.; Singh, O.; Thomas, E. J.; Williams D. J. *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2169-2173.
- Padwa, A.; Dean, D. C.; Osterhout, M. H.; Precedo, L.; Semones M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5347-5357.
- (a) Pellicciari, R.; Curini, M.; Spagnoli, N.; Ceccherelli, P. *Synthesis* **1981**, 629-631. (b) Pellicciari, R.; Curini, M.; Spagnoli, N. *Archiv. Pharm.* **1984**, *317*, 38-41.
- (a) Kobayashi, G. S.; Medoff, G. *Ann. Rev. Microb.* **1977**, *31*, 291-308. (b) Heel, R.G.; Broaden, R. N.; Pakes, G. E.; Speight, T. M.; Avery G.S. *Drugs* **1980**, *11*, 7-24.
- Godefroi, E. F.; Heeres, J.; Cutsem, J. V.; Janssen, P. A. *J. J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 784-791.
- (a) Godefroi, E.; Heeres, J. Ger. Offen. 1970 DE 1940388 19700226. *Chem. Abs.* **1970**, *72*, 90466. (b) Molina-Caprile, F. Spanish Patent 1983 ES 510870. *Chem. Abs.* **1983**, *99*, 105250. (c) Trubistsin, A. J.; Pevzner, M. S.; Kirpenk, Z. V. Russian Patent 1995 RU2043342 Cl 199550910. *Chem. Abs.* **1996**, *124*, 317159. (d) Liao, Y. W.; Li, H. X. *Yaoxue Xuebao* **1993**, *28*, 22; *Chem. Abs.* **1993**, *118*, 254361.
- Tortolani, D. R.; Biller, s. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5687-5690.
- Cuevas-Yañez, E.; García, M. A.; de la Mora, M. A.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4815-4817.
- Heath, P.; Roberts, E.; Sweeney, J. B.; Wessel, H. P.; Workman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4083-4086.
- Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2813-2816.
- Godefroi, E.F.; Schuermans, J. L.; (Janssen Pharmaceutica, N. V.) Ger. Offen. 2,063857 (Cl. C 07d) 22 Jul. 1971, US Appl. Jan 1970, US Patent 3,658,813 (1972). *Chem. Abs.* **1971**, *75*, 118319n.
- Cuevas-Yañez, E.; Cruz-Almanza, R. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 46-48.