



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
DERIVADOS ALCOXIPYRIDINA VÍA UNA
REACCIÓN DE S_NAR**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

FELIPE LÓPEZ SAUCEDO



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal	Profª. Margarita Romero Ávila
Secretario	Prof. Héctor García Ortega
1.º suplente	Prof Octavio Fuentes Ramírez
2.º suplente	Profª. Patricia Elizalde Galván

Sitio donde se desarrolló el tema: Laboratorio 225, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Edificio B, Facultad de Química, UNAM.

Asesor:

Dr. Héctor García Ortega

Sustentante:

Felipe López Saucedo

Dedicado a mi madre, por supuesto.

Si un día despiertas y piensas que de nada sirve vivir,
entonces busca algo por qué morir...
y sigue viviendo hasta conseguirlo.

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
2.1. Compuestos aromáticos	2
2.1.1. Regla de Hückel	2
2.1.2. Compuestos heterocíclicos aromáticos	3
2.2. Reacciones en sistemas aromáticos	4
2.2.1. S_EAr	4
2.2.2. S_NAr	6
2.3. Síntesis de éteres a partir de alcoholes	8
2.3.1. Síntesis de éteres simétricos por deshidratación de alcoholes	8
2.3.2. Síntesis de éteres a partir de alquenos: alcoximercuración seguida de desmercuración	8
2.3.3. Síntesis de Williamson	8
2.4. Algunas síntesis de pirazinas, piridinas y metoximetilimidazoles	9
2.4.1. Síntesis de pirazinas por condensación de un compuesto 1,2-dicarbonílico y un compuesto 1,2-diamino	9
2.4.2. Síntesis de pirazinas a partir de un 2-amino-aldehído	9
2.4.3. Síntesis de cloropirazinas a partir de pirazinas	10
2.4.4. Síntesis de cloropirazinas a partir de los <i>N</i>-óxidos de pirazinas	10
2.4.5. Síntesis de piridinas alquil sustituidas	10
2.4.6. Síntesis de 2-cloropiridinas alquil sustituidas a partir de piridonas	11
2.4.7. Síntesis de 2-cloropiridinas alquil sustituidas a partir de piridina	11
2.4.8. Síntesis de alcoholes a partir del <i>N</i>-metilimidazol	12
2.4.9. Síntesis de (1-metilimidazol-2-il)metanol	12
2.5. Ejemplos de aplicación de síntesis de compuestos heterocíclicos	13
2.5.1. Síntesis de triptanes	13
2.5.2. Síntesis de compuestos análogos con actividad ixodicida	15
3. Objetivos	17
4. Resultados y análisis de resultados	17
4.1. Reacción general y mecanismo	17
4.1.1. Mecanismo de reacción: formación del alcoholato	18
4.1.2. Mecanismo de S_NAr	18
4.2. RMN ¹H de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	19
4.3. RMN ¹³C de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	20
4.4. IR de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	21

4.5. AE de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	22
4.6. EM de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	22
4.7. RMN ¹ H de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	23
4.8. RMN ¹³ C de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	24
4.9. IR de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	25
4.10. AE de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	26
4.11. EM de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina	27
4.12. RMN ¹ H de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	28
4.13. RMN ¹³ C de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	29
4.14. IR de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	30
4.15. AE de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	31
4.16. EM de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	31
4.17. RMN ¹ H de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	33
4.18. RMN ¹³ C de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	34
4.19. IR de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	35
4.20. AE de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	36
4.21. EM de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	36
4.22. RMN ¹ H de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina	38
4.23. RMN ¹³ C de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina	39
4.24. IR de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina	40
4.25. AE de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina	41
4.26. EM de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina	41
5. Discusión general	42
6. Conclusiones	44
7. Desarrollo experimental	44
7.1. Equipo utilizado	44
7.2. Procedimiento general para la obtención de los éteres	44
7.2.1. Consideraciones especiales	45
7.3. Caracterización	46
8. Bibliografía	48

Abreviaturas y símbolos

δ	RMN: desplazamiento
δ	IR: vibración de deformación
δ_{as}	vibración de deformación asimétrica
δ_s	vibración de deformación simétrica
ν	frecuencia
Alq	alquílico
Ar	aromático
d	doblete
dd	doblete dobleteado
Het. Ar	heterociclo aromático
Hz	Hertz
J	constante de acoplamiento
m/z	relación masa/ carga del ion
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
s	singulete
t	tensión
T	transmitancia
tas	tensión asimétrica
ts	tensión simétrica

1. Introducción.

En el presente trabajo se sintetizaron 5 compuestos derivados de alcoxipiridina a partir de un haluro aromático y un alcohol primario. Las síntesis se realizaron en un solo paso, donde el alcohol se hizo reaccionar con hidruro de sodio, para formar el alcoholato *in situ*, después de esto se adicionó la halo-piridina. El medio de la reacción es THF, un disolvente polar, que para este tipo de reacciones es ideal pues tiene la capacidad de disolver los reactivos, se coordina únicamente con cationes metálicos y permite de esta manera que proceda la reacción. Por otro lado al tener un punto de ebullición de 66 °C es fácil de eliminar. La purificación se hizo por cromatografía en columna. Los productos se caracterizaron espectroscópicamente.

El objetivo de las síntesis es encontrar compuestos análogos nuevos con actividad ixodida. Prácticamente en todos los campos se investiga la síntesis de compuestos análogos que compartan ciertas propiedades de interés. Lo que se busca es la reducción de costos de producción, disminuir los desechos tóxicos, aumentar la eficiencia del producto o, como en este caso, lo que se desea es evitar la resistencia de la garrapata *Boophilus microplus*, por medio de la aplicación rotativa de diferentes compuestos con actividad ixodida sobre el ganado bovino, que es el principal hospedero sobre el cual actúa la plaga.

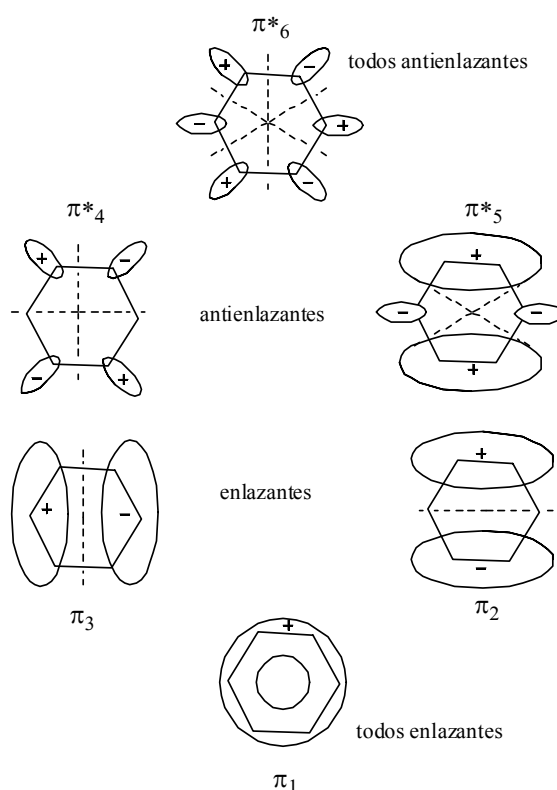
Como se puede observar, la síntesis orgánica sólo es una parte del trabajo multidisciplinario que involucra al medio ambiente, la veterinaria, la salud y la economía; en conjunto, el fin es solucionar problemas actuales y la prevención de futuros problemas de la humanidad y derivados del desequilibrio que origina ésta.

2. Antecedentes.

Los heterociclos son importantes debido a sus propiedades químicas, biológicas y físicas. Entre los compuestos heterociclos se encuentra una gran cantidad de productos naturales, por ejemplo, vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides, así como colorantes, herbicidas y productos farmacéuticos; además de otros productos de importancia técnica como inhibidores de corrosión, agentes estabilizadores, surfactantes, etcétera^[1].

2.1. Compuestos aromáticos.

Un compuesto aromático se puede definir como un compuesto cíclico que contiene enlaces dobles conjugados y posee una energía de resonancia alta. El benceno, por ejemplo, está formado por un anillo plano de seis átomos de carbono con hibridación sp^2 , de forma que cada átomo de carbono contiene un orbital p sin hibridación que se encuentra por debajo y encima del plano que forman los átomos de carbono. Posee un orbital molecular de enlace, sin nodos; dos orbitales de enlace degenerados con un plano nodal; y los tres orbitales de antienlace se encuentran sin densidad electrónica π debido a que un nodo pasa a través de los átomos. Todos los sistemas aromáticos son planares, tienen un sistema conjugado de electrones π deslocalizados y obedecen a la regla de Hückel^[2].

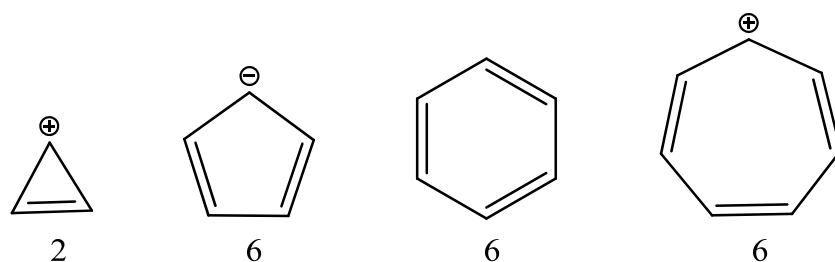


Esquema 2.1. Los seis orbitales moleculares π del benceno, vista aérea. Las líneas punteadas representan los nodos. El número de planos nodales aumenta con la energía y hay dos orbitales moleculares degenerados en cada nivel intermedio de energía.

2.1.1. Regla de Hückel.

Hückel definió los compuestos aromáticos en los ciclos que contienen $(4n+2)$ electrones π ; donde $n=0, 1, 2, 3, 4, 5$, por lo que los sistemas con $4n$ electrones π son compuestos antiaromáticos^[3]. Esto es lo que se conoce como regla de Hückel. En estos sistemas cada

enlace doble y carga negativa contribuye con dos electrones, las cargas positivas no contribuyen con electrones.



Esquema 2.1.1. Sistemas cíclicos que cumplen con la regla de Hückel, donde se muestra el número de electrones π .

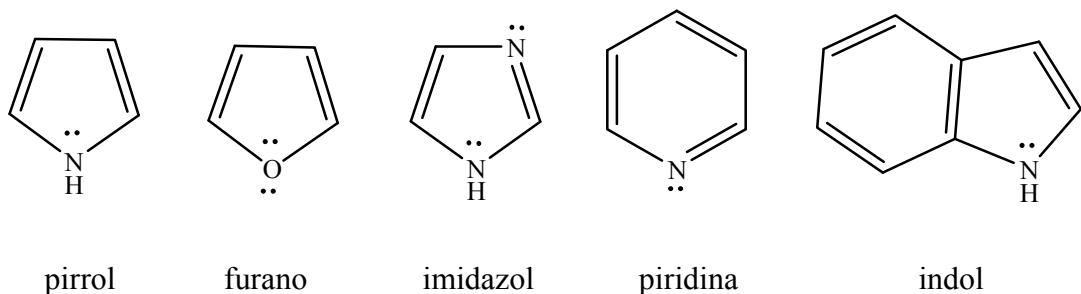
Al observar el esquema anterior, si las primeras dos estructuras, así como la última no tuvieran carga, no serían compuestos aromáticos, porque el sistema no estaría completamente deslocalizado ya que poseería un carbono con hibridación sp^3 y no tendría disponible un orbital p para deslocalizar la carga.

2.1.2. Compuestos heterocíclicos aromáticos.

Los compuestos heterocíclicos aromáticos son aquellos en donde se ha sustituido un átomo de carbono por un átomo diferente y cumplen con la regla de Hückel. Por ejemplo, la piridina es un heterociclo aromático de 6 miembros en donde uno de ellos es nitrógeno. Cada uno de los cinco átomos de carbono, con hibridación sp^2 , tiene un orbital p perpendicular del anillo, y en cada orbital p contiene un electrón π ; el átomo de nitrógeno también tiene hibridación sp^2 y un electrón en un orbital p, con lo cual se completan los seis electrones π . El par de electrones no compartidos del nitrógeno está en un orbital sp^2 perpendicular al sistema aromático π y no participa en él.

El pirrol es un heterociclo aromático de 5 miembros donde el par de electrones no compartido del nitrógeno está en un orbital p paralelo al resto de los orbitales p de los átomos de carbono, por lo tanto el número total de electrones π es 6.

El imidazol es importante para muchos procesos biológicos. Uno de sus átomos de nitrógeno es semejante al de la piridina porque contribuye con un electrón π a la aromaticidad, mientras que el otro nitrógeno tiene un par de electrones, como en el caso del pirrol^[3].



Esquema 2.1.2. Compuestos heterociclos aromáticos. Los pares de electrones dentro del anillo representan electrones que contribuyen al sistema aromático, los que están afuera son aquellos pares de electrones que no contribuyen al sistema aromático.

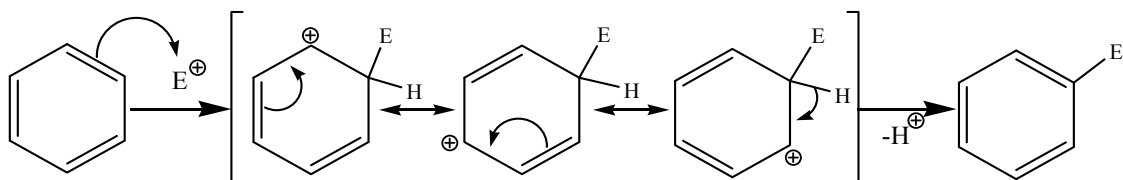
Algunas reacciones que pueden sufrir los compuestos aromáticos son la sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) y la sustitución nucleofílica aromática (S_{NAr}).

2.2. Reacciones en sistemas aromáticos.

2.2.1. S_{EAr} .

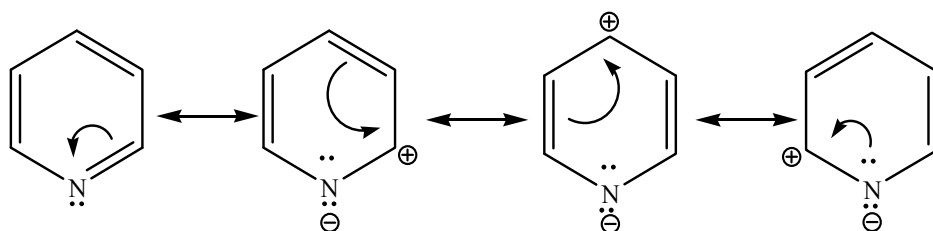
El anillo aromático del benceno presenta reactividad hacia la S_{EAr} debido a que el sistema de electrones π es accesible estéricamente hacia los grupos electrofílicos.

En el mecanismo, el electrófilo es atacado por el sistema π del anillo, para producir un intermediario no aromático que se estabiliza por resonancia (paso lento), posteriormente se elimina un H^+ (paso rápido) y el anillo recupera su aromaticidad^[4].



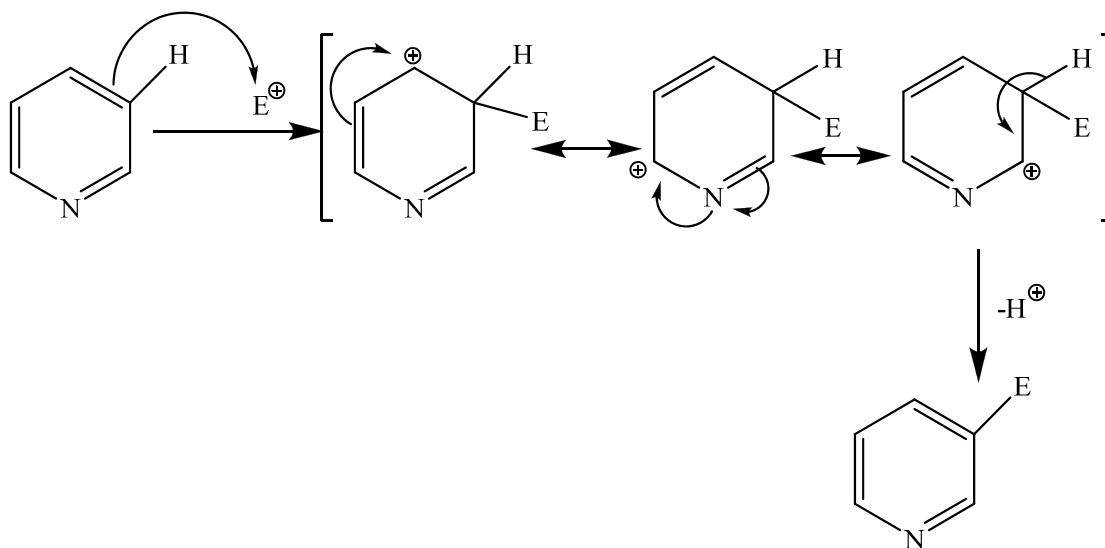
Esquema 2.2.1. Mecanismo S_{EAr} sobre el benceno, el carbocatión se estabiliza por resonancia.

En el caso de sistemas piridínicos la baja reactividad hacia la S_{EAr} se debe a que la densidad electrónica del anillo está disminuida por el efecto inductivo de atracción de densidad electrónica del átomo de nitrógeno, más electronegativo que el carbono, por lo cual los carbonos del anillo actúan como el extremo positivo del dipolo y el nitrógeno actúa como un grupo desactivante. Por esta razón, el sitio favorable para la reacción con un electrófilo es el nitrógeno, favoreciendo la formación inicial de una sal de piridinio^[5].



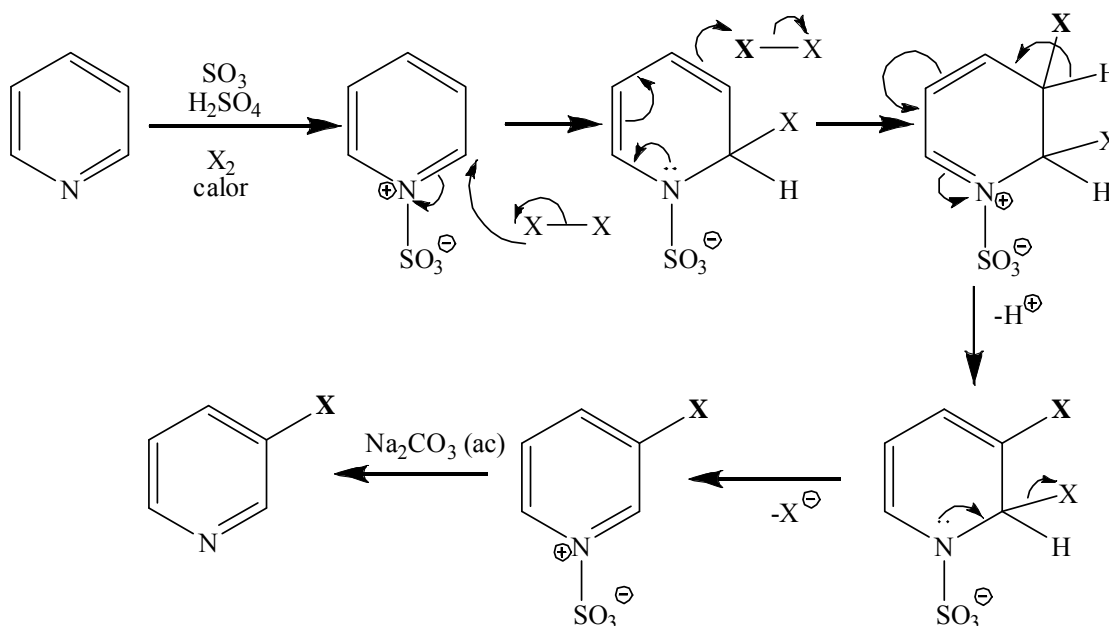
Esquema 2.2.1b. Estructuras resonantes de la piridina.

El ataque electrofílico sobre los átomos de carbono polarizados con carga positiva no se lleva a cabo directamente sobre el carbono 2 y 4 al nitrógeno (ver esquema 2.2.1b). Sin embargo, en condiciones distintas es posible realizar una reacción de S_EAr sobre el átomo de carbono 3. El mecanismo de la S_EAr directa sobre el carbono 3 es poco favorecido y se lleva a cabo en dos pasos; primero mediante la adición de un electrófilo (E^+) dando lugar a un intermediario positivo (complejo σ o intermediario de Wheland)^[6], seguido de la eliminación de un H^+ . En este tipo de sistemas la S_EAr se incrementa cuando la piridina tiene grupos donadores de densidad electrónica.



Esquema 2.2.1c. Mecanismo de S_EAr directamente sobre el carbono en posición 3 de la piridina.

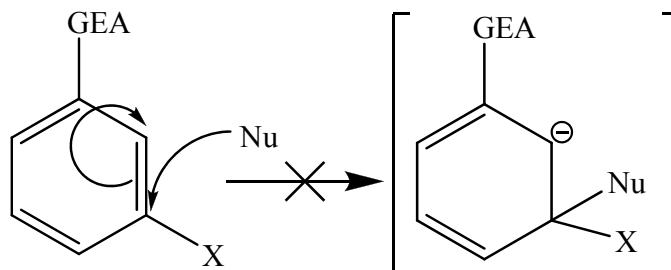
Por ejemplo, una forma de halogenar piridinas en la posición 3^[5], es mediante un ataque electrofílico sobre el nitrógeno. El halógeno se adiciona sobre el anillo activado en la posición 2, lo cual permite a una segunda molécula atacar la posición 3, el haluro en posición 2 se vuelve mejor grupo saliente (ver esquema 2.2.1d); al final se utiliza una base suave para liberar la sal.



Esquema 2.2.1d. Halogenación en posición 3 de la piridina mediante el mecanismo de adición y eliminación.

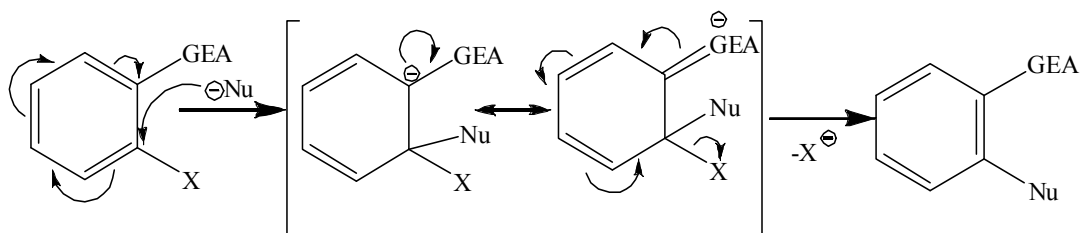
2.2.2. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

La sustitución nucleofílica en anillos de benceno sólo se presenta cuando éste contiene grupos que atraen densidad electrónica (GEA) en las posiciones *orto* y *para*, respecto a un halógeno que es un buen grupo saliente. Sólo este tipo de sustituyentes en posiciones *orto* y *para*^[3], pueden estabilizar el anión intermediario que se forma por medio de estructuras resonantes; un sustituyente en *meta* no ofrece tal estabilización por estructuras resonantes.



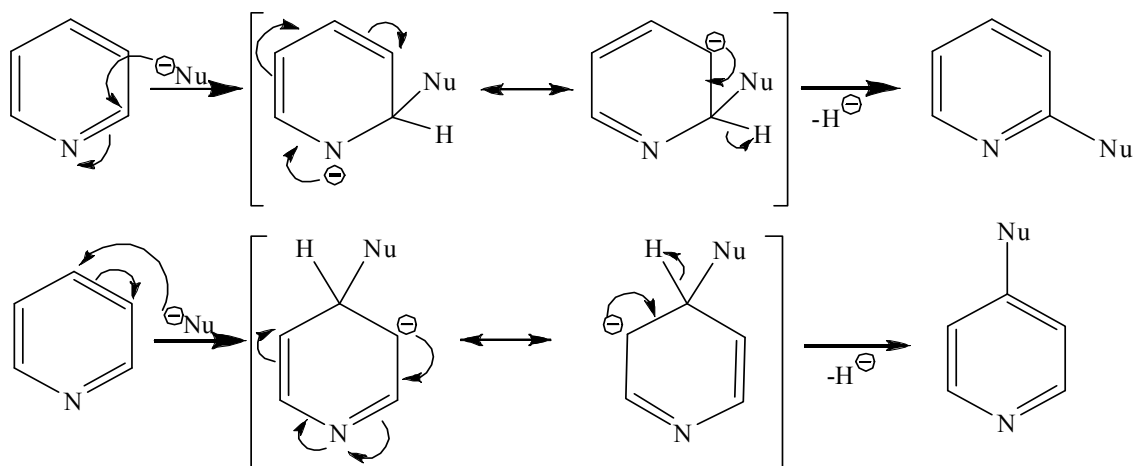
Esquema 2.2.2. La $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ no es posible en posición *meta* debido a que el grupo electrotractor no estabiliza la carga por resonancia.

La $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ en el anillo de benceno se efectúa por un mecanismo de adición seguido de eliminación (esquema 2.2.2b). El nucleófilo ataca al átomo de carbono unido al halógeno y forma un intermediario con carga negativa estabilizado por resonancia, llamado complejo de Meisenheimer. El haluro se elimina en un segundo paso.



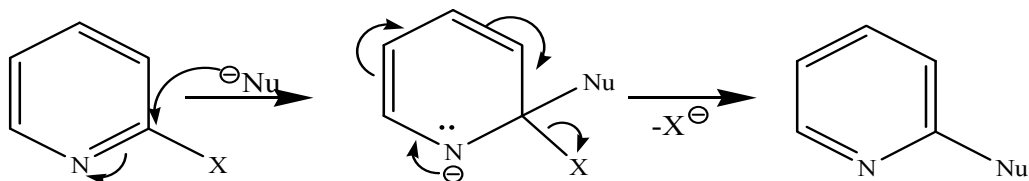
Esquema 2.2.2b. S_NAr sobre un haluro aromático *orto* sustituido con un grupo electroattractor.

En el caso de las piridinas (esquema 2.2.2c) es posible predecir que la S_NAr sea favorable en las posiciones 2 y 4, debido a que el nitrógeno puede estabilizar la carga. En este mecanismo la adición del nucleófilo es la parte rápida de la reacción, donde se forma el complejo σ , mientras que el paso determinante es la eliminación de H⁻[5]. Normalmente este tipo de reacción es con nucleófilos muy fuertes.



Esquema 2.2.2c. Mecanismo de S_NAr sobre la piridina en posición 2 y 4.

De igual forma las piridinas 2- y 4-halo sustituidas experimentan con mayor facilidad la S_NAr, debido a que el haluro es un mejor grupo saliente[5].

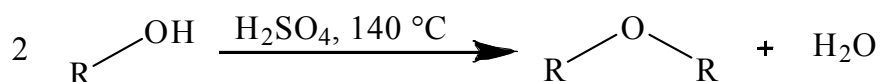


Esquema 2.2.2d. Mecanismo de S_NAr sobre 2-halopiridinas.

2.3. Síntesis de éteres a partir de alcoholes.

2.3.1. Síntesis de éteres simétricos por deshidratación de alcoholes.

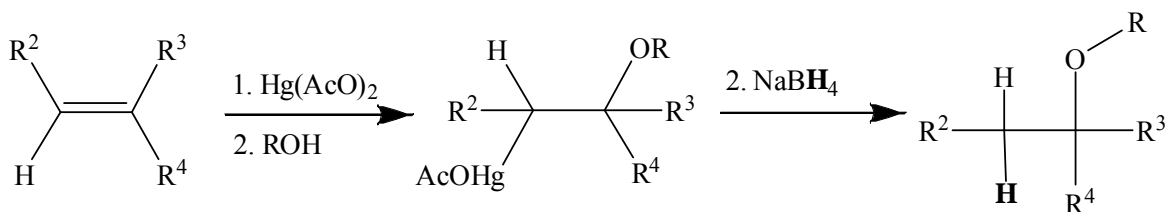
Este método es usado a escala industrial, consiste en la deshidratación bimolecular de alcoholes catalizada por ácidos^[2]. Para evitar la competencia con la eliminación se debe regular la temperatura y tener un alcohol primario no impedido.



Esquema 2.3.1. Síntesis de éteres simétricos de aplicaciones limitadas.

2.3.2. Síntesis de éteres a partir de alquenos: alcoximercuración seguida de desmercuración.

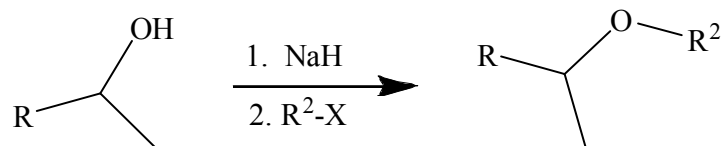
Una olefina sufre una adición electrofílica sobre el enlace doble por el acetato de mercurio (II), formándose un anillo de tres miembros, un catión organometálico llamado ion mercurinio. Este ion es atacado por el alcohol, con el par de electrones del átomo de oxígeno, uniéndose al carbono más electrofílico y abriendo el anillo y formando el éter organomercúrico con orientación Markovnikov^[2]. El segundo paso es la desmercuración; el borohidruro de sodio es un agente reductor que reemplaza el fragmento de acetato de mercurio por hidrógeno.



Esquema 2.3.2. Síntesis de éteres por adición a alquenos, producto Markovnikov.

2.3.3. Síntesis de Williamson.

Esta síntesis de éteres se lleva a cabo entre un alcohol y un haluro de alquilo, la formación del éter procede a través de un mecanismo S_N2. El mecanismo procede mejor con un haluro de alquilo primario para evitar la competencia con la reacción de eliminación^[3].

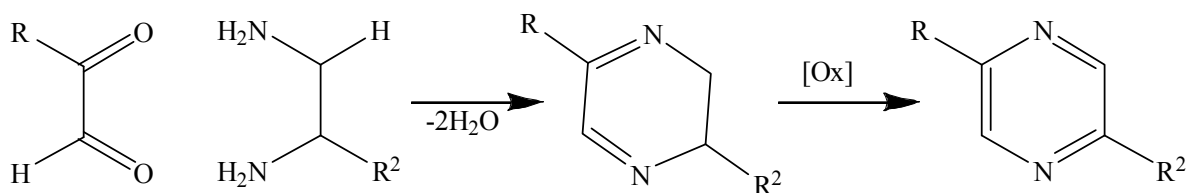


Esquema 2.3.3. Síntesis de éteres. X= Cl, Br, I. Se pueden utilizar otras bases de metales alcalinos.

2.4. Algunas síntesis de pirazinas, piridinas y metoximetilimidazoles.

2.4.1. Síntesis de pirazinas por condensación de un compuesto 1,2-dicarbonílico y un compuesto 1,2-diamino.

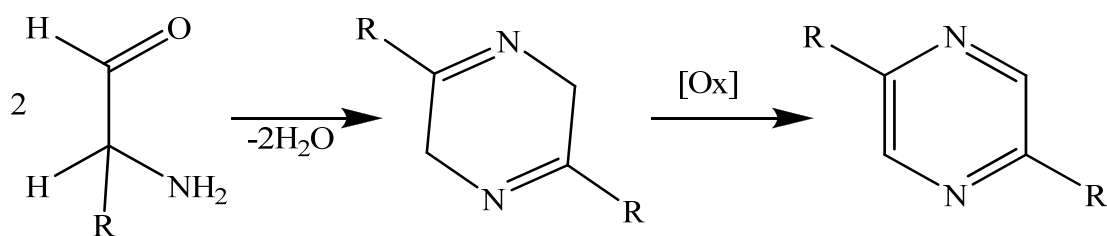
Mediante la condensación de un compuesto 1,2-dicarbonílico con un compuesto 1,2-diamino, seguido de una oxidación con, por ejemplo, CuO o MnO₂ en medio básico^[6].



Esquema 2.4.1. Síntesis de pirazinas alquil sustituidas .

2.4.2. Síntesis de pirazinas a partir de un 2-aminoaldehído.

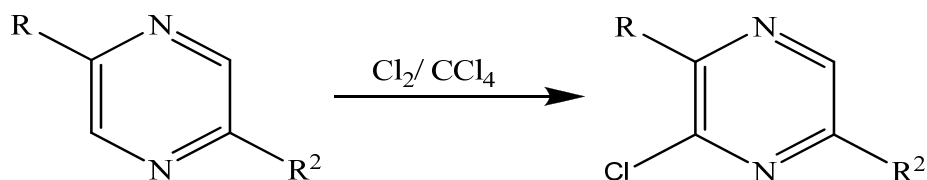
Las pirazinas simétricas se pueden sintetizar a partir de la autocondensación de dos equivalentes de un 2-aminocarbonilo^[6]. Para sintetizar compuestos simétricos disustituidos se utiliza un 2-aminoaldehído, seguido de la oxidación.



Esquema 2.4.2. Síntesis de pirazinas a partir de un 2-aminoaldehído.

2.4.3. Síntesis de cloropirazinas a partir de pirazinas.

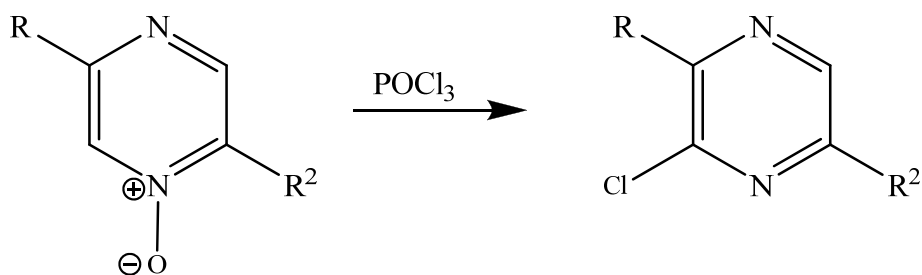
La cloración de pirazinas con sustituyentes de alquilo en posición 2 y 5, ocurre bajo condiciones suaves con Cl_2 en CCl_4 ; en un mecanismo de adición y posteriormente eliminación^[6].



Esquema 2.4.3. Halogenación de alquilpirazinas.

2.4.4. Síntesis de cloropirazinas a partir de los *N*-óxidos de pirazinas.

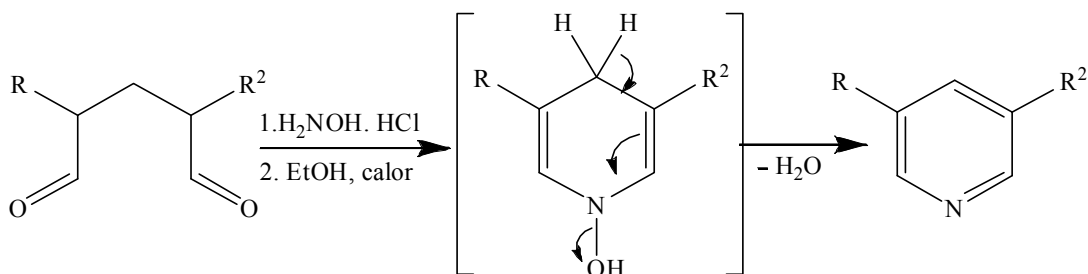
La cloración de las pirazinas también se puede realizar utilizando el *N*-óxido correspondiente y POCl_3 como fuente de cloro, en un mecanismo de reacción similar al de formación de 2-cloropiridina a partir del *N*-óxido de la piridina.



Esquema 2.4.4. Halogenación de *N*-óxidos de alquilpirazinas.

2.4.5. Síntesis de piridinas alquil sustituidas.

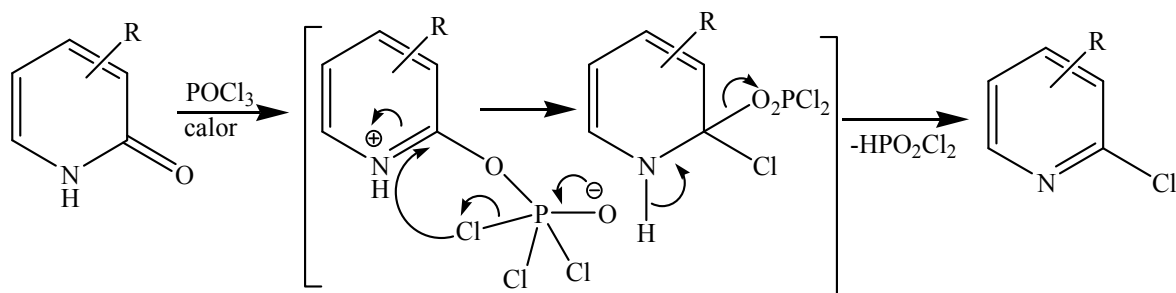
Una forma de sintetizar piridinas con sustituyentes en posición 3 y 5, es con un compuesto 1,5-dicarbonílico e hidroxilamina, donde se forma un intermedio inestable que con pérdida de agua da lugar al compuesto aromático^[6].



Esquema 2.4.5. Síntesis de piridinas 3,5-disustituidas. Este método se puede ampliar para piridinas con sustituyentes en todos los átomos de carbono.

2.4.6. Síntesis de 2-cloropiridinas alquil sustituidas a partir de piridonas.

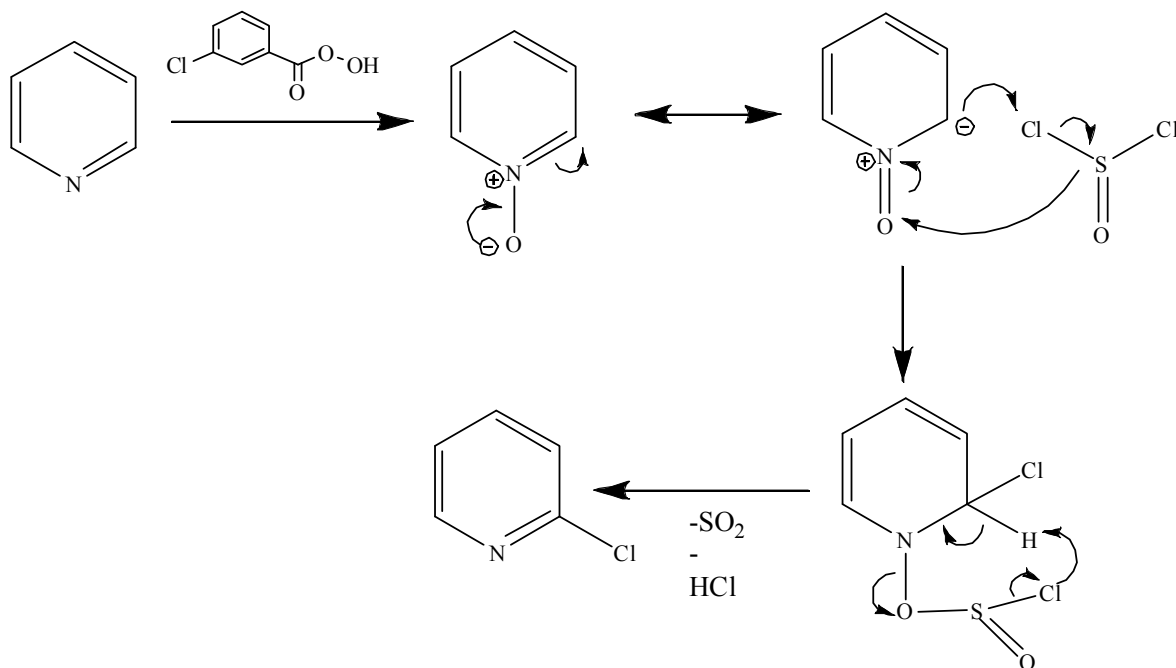
El oxígeno de las piridonas reacciona con ácidos como PCl_5 o POCl_3 , donde se forma el cloruro *in situ* que ataca al anillo aromático, la piridina estabiliza el intermediario σ para formar el compuesto halogenado^[5].



Esquema 2.4.6. Método de preparación de 2-cloro piridinas alquil sustituidas a partir de 2-piridonas.

2.4.7. Síntesis de 2-cloropiridinas alquil sustituidas a partir de piridina.

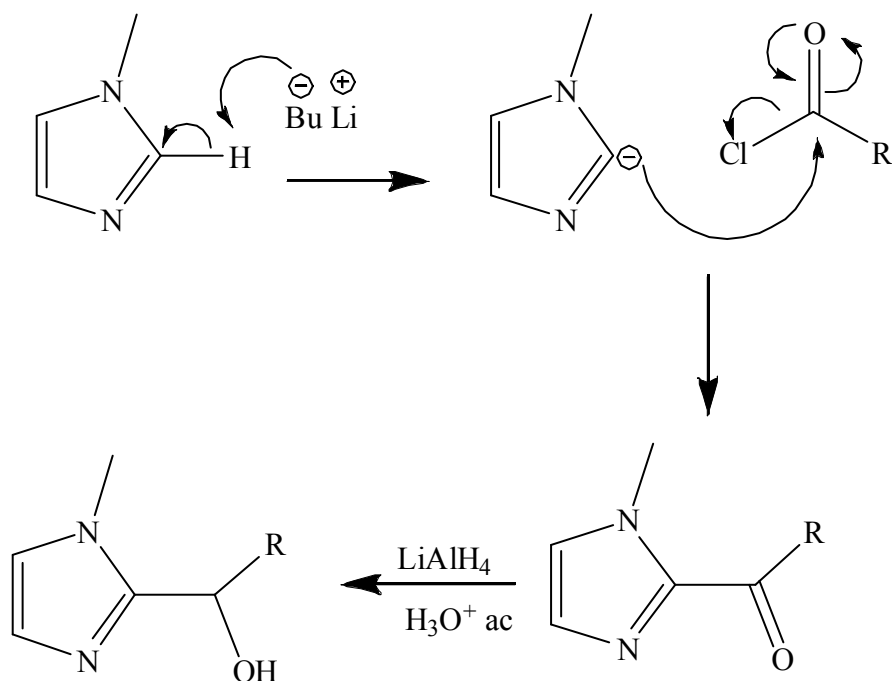
Para facilitar la sustitución electrofílica en piridinas, primero se prepara el *N*-óxido de la piridina, debido a que el oxígeno puede estabilizar la carga por resonancia. El *N*-óxido de piridina, se forma utilizando un perácido, por ejemplo ácido peracético o con ácido *m*-cloroperbenzoico; posteriormente se lleva a cabo la $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ utilizando PCl_5 , POCl_3 o SOCl_2 ^[5]. Esta síntesis da una mezcla de halopiridinas 2- y 4- sustituidas.



Esquema 2.4.7. Síntesis de 2-cloropiridinas alquil sustituidas, también se obtiene el haluro en posición 4.

2.4.8. Síntesis de alcoholes a partir del *N*-metilimidazol.

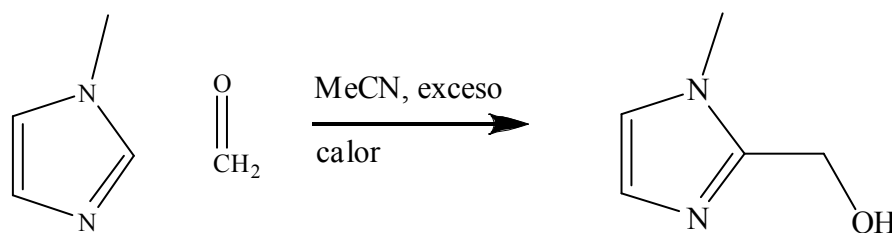
La acilación en el carbono 2 del *N*-metilimidazol es posible a través de la desprotonación inicial del hidrógeno ligeramente ácido con una base fuerte como el BuLi; el anillo ya activado hacia la sustitución electrofílica reacciona con un cloruro de acilo; el carbonilo formado se reduce posteriormente con LiAlH₄.



Esquema 2.4.8. Síntesis de alcoholes a partir del *N*-metilimidazol.

2.4.9. Síntesis de (1-metilimidazol-2-il)metanol.

El alcohol del cual se parte para las síntesis de los éteres del presente trabajo se puede sintetizar en un solo paso utilizando MeCN en exceso^[7]. Se lleva a cabo una S_EAr en la posición 2 del anillo de imidazol.

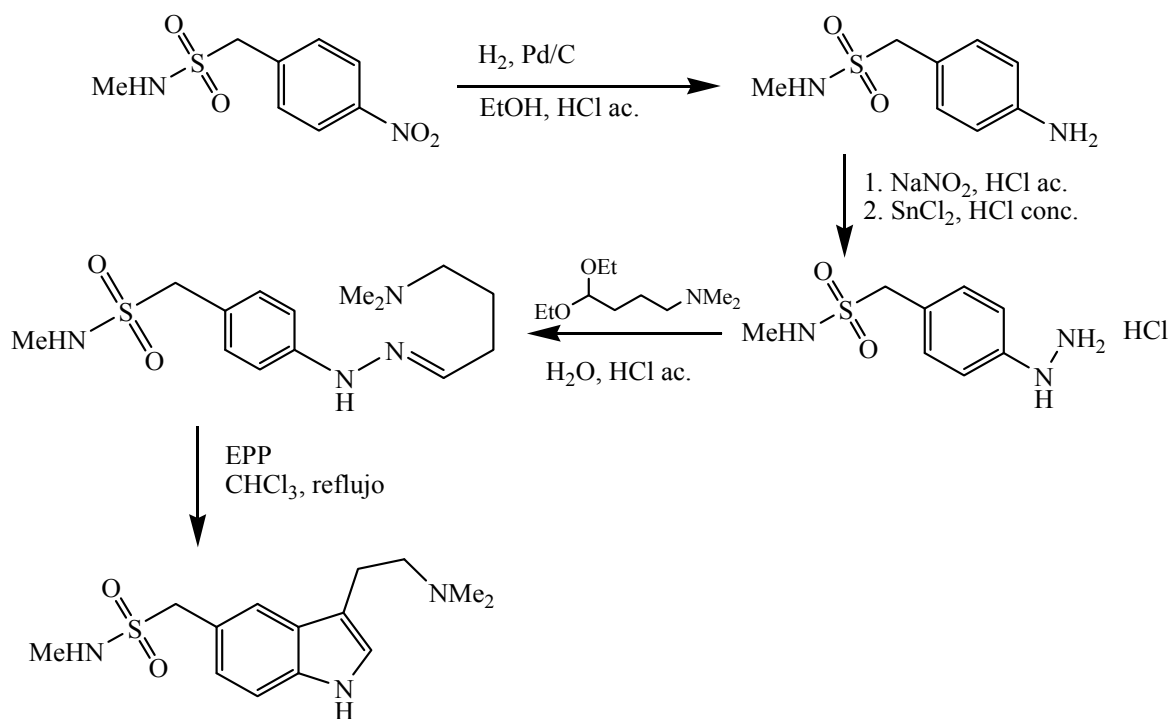


Esquema 2.4.9. Alquilación directa del 1-metilimidazol, producto utilizado como materia prima en todas las reacciones del presente trabajo.

2.5. Ejemplos de aplicación de síntesis de compuestos heterocíclicos.

2.5.1. Síntesis de triptanes.

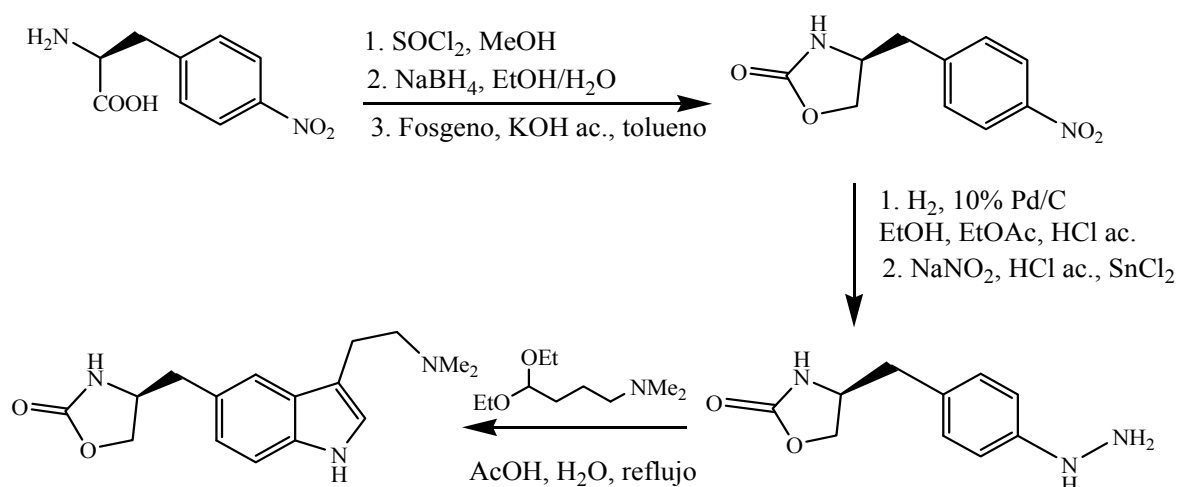
Los triptanes son fármacos usados para combatir la migraña y aliviar el dolor. Bioquímicamente son agonistas serotoninérgicos de los receptores 5-HT 1B/D y actúan en los centros del cerebro productores del dolor. El succinato de sumatriptan (Imitrex®) es una droga efectiva para combatir la migraña, fue desarrollado por Glaxo Smith Kline en 1995. La síntesis comienza con la hidrogenación del *N*-metil-4-nitrobenzenmetanosulfonamida. A continuación el intermedio se trata con nitrito de sodio para dar la sal de diazonio, la cual es reducida con tratamiento ácido para obtener la hidracina. Después se condensa con la 4,4-dimetoxi-*N,N*-dimetilbutilamida en HCl acuoso para obtener la hidrazona. El compuesto es tratado con éster polifosfato (EPP) en CHCl₃ para obtener el producto succinato de sumatriptan^[8].



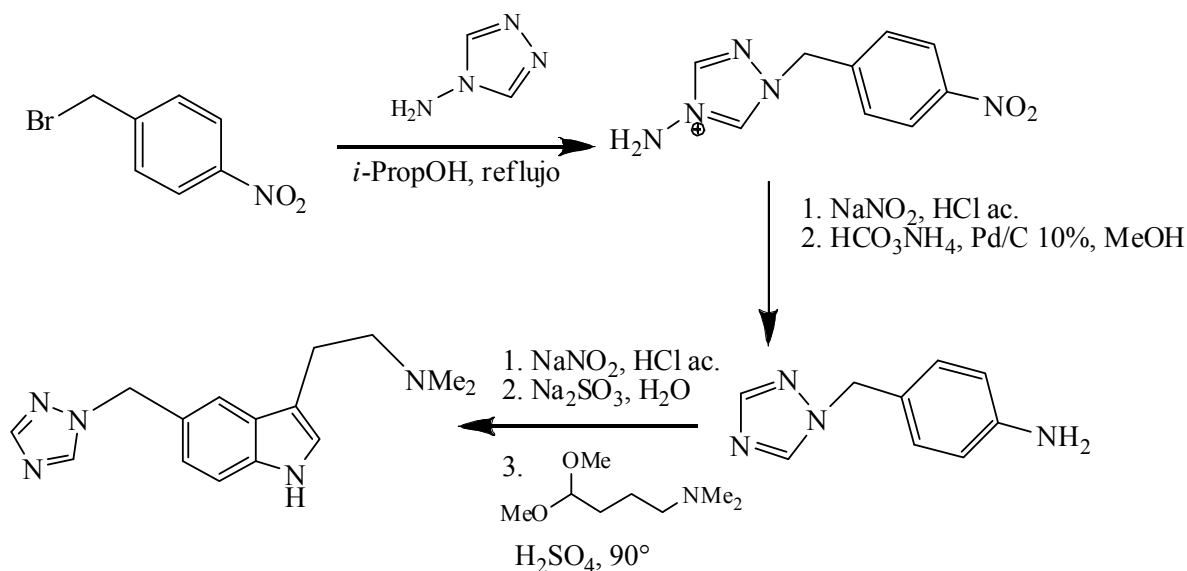
Esquema 2.5.1. Síntesis del succinato de sumatriptan (Imitrex®) desarrollado por Glaxo Smith Kline, 1995.

Sin embargo, el Imitrex® presenta algunas limitaciones: bioactividad oral (BAO) baja (15%), tiempo de vida media ($t_{1/2}$) corto (2 h) y dolor de cabeza si se usa recurrentemente. Por lo que inmediatamente se desarrollaron triptanos de segunda generación con mayor bioactividad oral y un tiempo de vida media mayor. Por ejemplo, el zolmitriptan (Zomig®) desarrollado por Wellcome/Astra Zeneca en 1997 tiene una BAO del 40-48% y un $t_{1/2}$ de

2.5 a 3 h. El benzoato de rizatriptan (Maxalt®) de Merck desarrollado en 1998 tiene una BAO del 45% y un $t_{1/2}$ de 2 a 3 h, ambos con rutas sintéticas similares al Imitrex®.



Esquema 2.5.1b. Síntesis del zolmitriptan (Zomig®) desarrollado por Wellcome/Astra Zeneca, 1997.



Esquema 2.5.1c. Síntesis del benzoato de rizatriptan (Maxalt®) desarrollado por Merck, 1998.

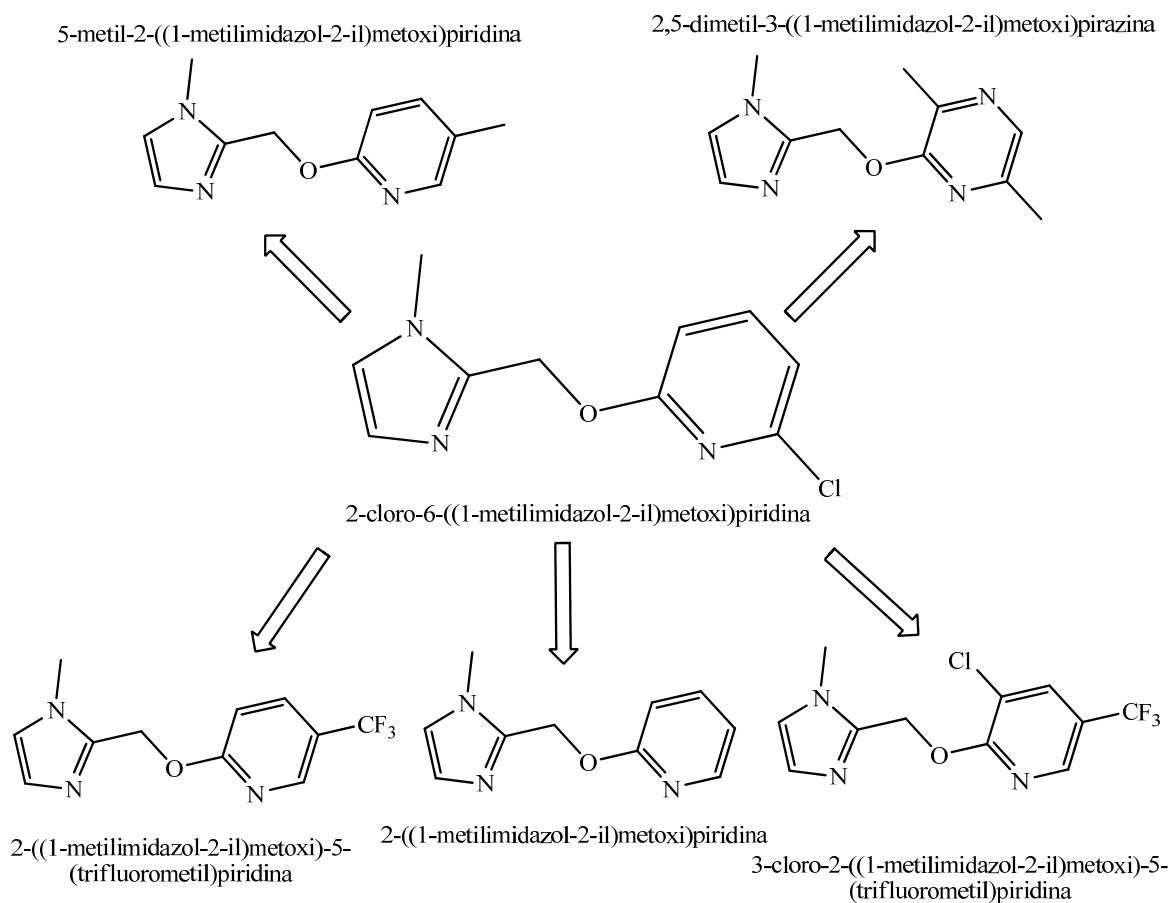
Los tres compuestos comparten algunos grupos funcionales, de hecho la diferencia es el sustituyente del anillo benzílico donde el grupo *N*-metilsulfonamida del Imitrex®, ha sido sustituido por el grupo funcional oxazolidin-2-ona, el caso del Zomig®, y por el grupo funcional 1,2,4-triazol, en el Maxalt®. Estos dos últimos compuestos son análogos del Imitrex®. La síntesis de compuestos análogos es una estrategia ampliamente usada para la búsqueda de nuevos principios activos y significa, casi siempre, economizar tiempo y recursos.

2.5.2. Síntesis de compuestos análogos con actividad ixodocida.

Al igual que en el caso de los triptanes, donde algunas estructuras análogas sirven para tratar la migraña, en el presente trabajo se espera que alguno de los compuestos sintetizados presente actividad biológica ixodocida (plaguicida destinado a la eliminación de garrapatas), en especial contra la garrapata hematófaga común del bovino *Boophilus microplus*. Esta especie originaria de la India es un ácaro, y se introdujo con los ganados traídos por los conquistadores, al encontrar un clima adecuado para su reproducción dentro de zonas templadas, subtropicales y tropicales, se expanden rápidamente y se vuelven una plaga. Estos parásitos crean pérdidas económicas puesto que son transmisores de agentes patógenos: *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*; disminuye la producción de la leche de los bovinos infectados, se aumenta la cantidad de alimento para que el bovino alcance el peso final, los daños en la piel provocados por las mordeduras permiten el ataque de otras bacterias u hongos^[9].

El método más utilizado para el control de la *B. microplus* es el uso de productos químicos tales como organofosforados, piretroides, amidinas, fenilpirazolas y lactonas macrocíclicas. Sin embargo, al paso del tiempo el uso irracional de estos químicos ha generado el desarrollo de resistencia a los diferentes ixodocidas, lo que ha propiciado la búsqueda de una nueva generación de principios activos para controlar la población^[10].

Se ha observado que una forma de ralentizar la resistencia es rotando la aplicación de principios activos. Por lo que el objetivo práctico es crear análogos a un principio cuya actividad biológica ya ha sido comprobada, en este caso el 2-cloro-6-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina^[11].

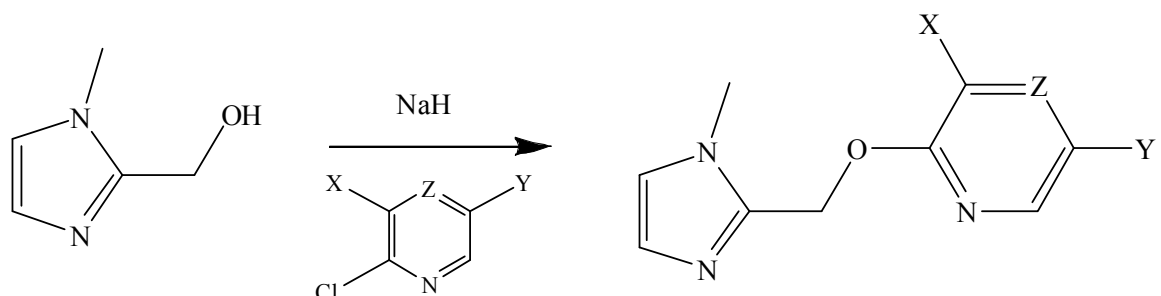


Esquema 2.5.2. Compuesto con actividad ixodicida en el centro, las flechas indican los análogos sintetizados.

En el esquema anterior, se observa en el centro una estructura química cuya actividad ixodicida ya ha sido probada, la cual consta de un metilimidazol sustituido en posición 2 por un grupo alquilo unido a una alcoxipiridina, el sustituyente del anillo piridínico es un cloro en posición 6. Las síntesis de los compuestos del presente trabajo están representadas alrededor del compuesto modelo. Los compuestos análogos conservan en común la misma parte de la molécula el (1-metilimidazol-2-il)metoxi, y se varia el sustituyente de la piridina en diversas posiciones, incluso en un compuesto se cambia el anillo de piridina por la pirazina. Esperando que alguno o varios de los compuestos presenten actividad farmacológica.

3. Objetivos.

- Sintetizar compuestos derivados de alcoxipiridina mediante la siguiente ruta sintética:

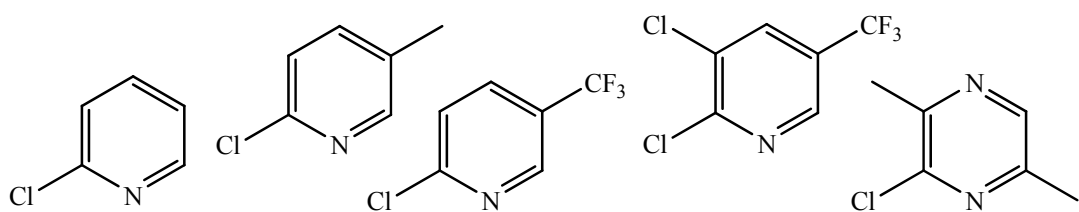
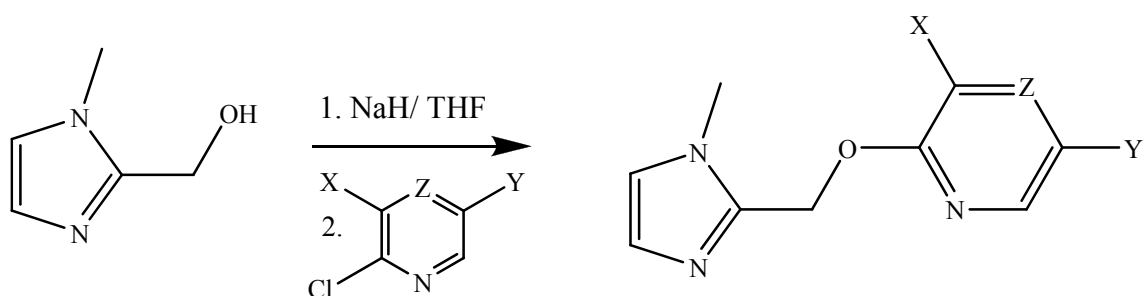


- Caracterizar los compuestos obtenidos por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C , infrarrojo (IR), análisis elemental (AE) y espectrometría de masas (EM).

4. Resultados y análisis de resultados.

4.1. Reacción general y mecanismo.

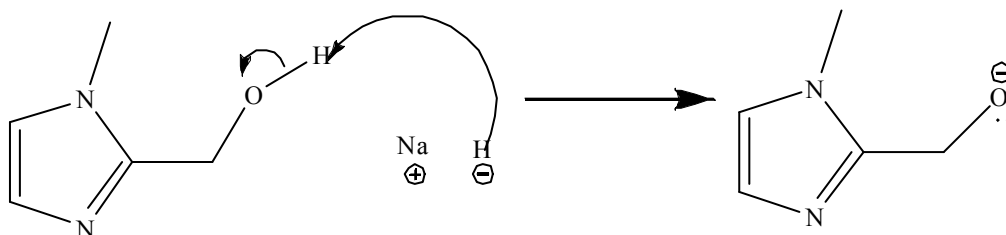
La síntesis de los productos se realizó en un solo paso, el cual consiste en la desprotonación del alcohol utilizando hidruro de sodio como base. *In situ* se realiza el ataque nucleofílico del alcóxido formado sobre la piridina 2-sustituida, formándose el éter correspondiente.



Esquema.4.1. Síntesis general de los éteres preparados. Abajo se muestran los 5 haluros utilizados. X= -CH₃, -Cl o -H; Y= -CH₃, -CF₃ o -H; Z= C o N.

4.1.1. Mecanismo de reacción: formación del alcoholato.

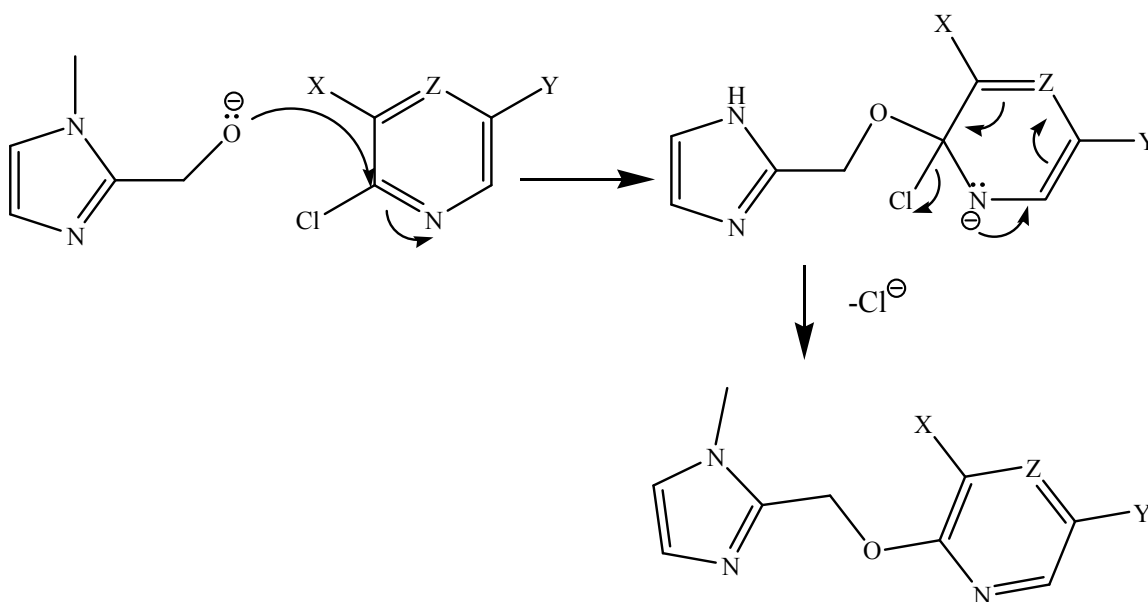
En la primera parte se realiza una reacción ácido-base entre el alcohol y el hidruro de sodio, donde se desprende H_2 y se forma el alcoholato de sodio.



Esquema 4.1.1. Mecanismo de formación del alcoholato vía una reacción ácido-base.

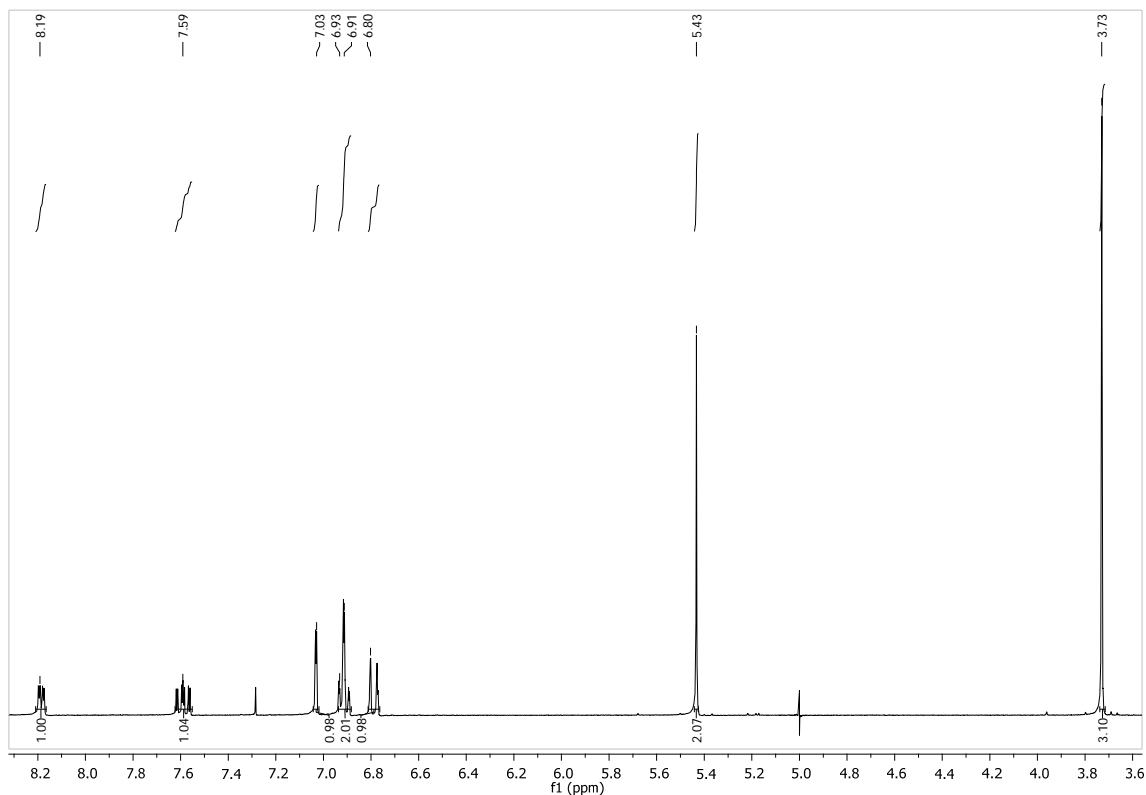
4.1.2. Mecanismo de S_NAr .

Una vez formado el alcoholato, éste realiza una sustitución nucleofílica aromática sobre el carbono 2 de la piridina que está unido al cloro. El anillo aromático al estar en resonancia estabiliza la carga^[5]. El cloruro, un buen grupo saliente, permite la formación del éter.



Esquema 4.1.2. Mecanismo de formación de los éteres vía una S_NAr .

4.2. RMN ^1H de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



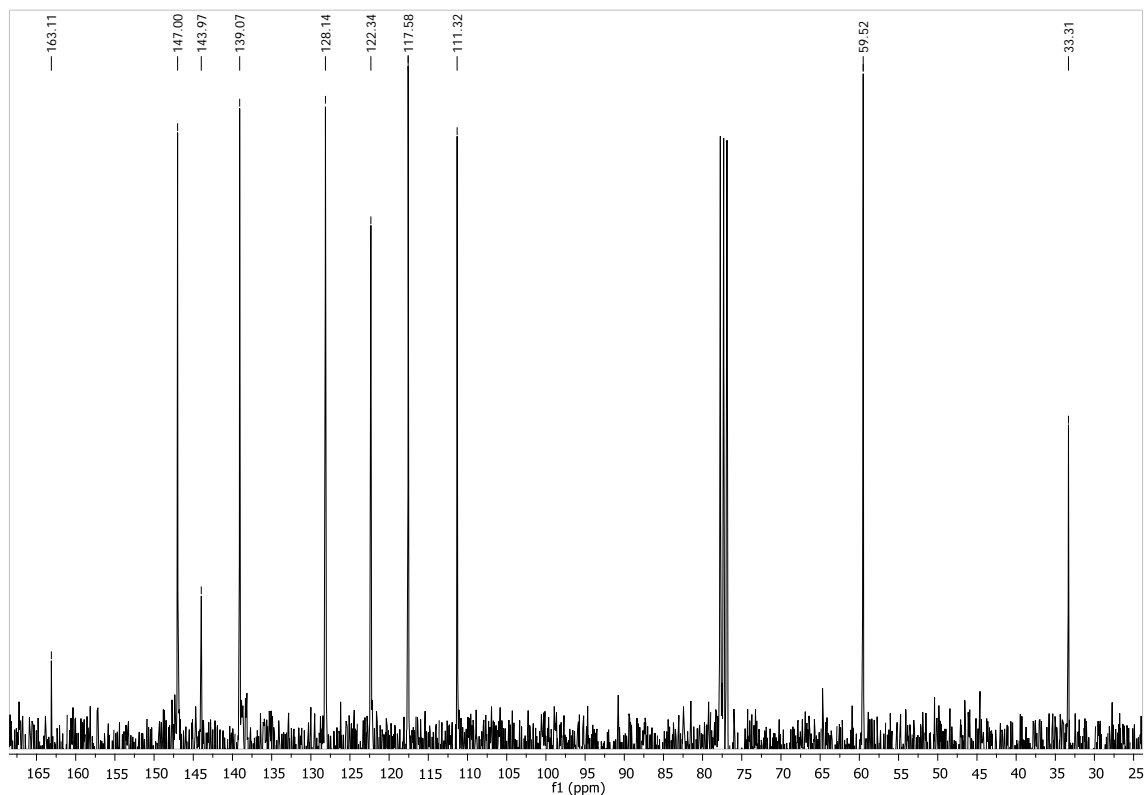
Espectro 4.2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

	3.73 (s; 3H, HC_{10})
	5.43 (s; 2H, HC_9)
	6.80 (d, $J^3=8.1$ Hz; 1H, HC_3)
	6.91 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_7)
	6.93 (d, $J^3=5.1$ Hz; 1H, HC_4)
	7.03 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_8)
	7.59 (dd, $J^3=8.1$ Hz, $J^4=2.1$ Hz; 1H, HC_2)
8.19 (dd, $J^3=5.1$ Hz, $J^4=2.1$ Hz; 1H, HC_1)	

Tabla 4.2. Caracterización de las señales de RMN ^1H .

Se lograron identificar todas las señales esperadas: los seis protones aromáticos de los dos anillos, los dos hidrógenos alifáticos del C_9 , así como los tres hidrógenos metílicos del C_{10} . El doblete con constante de acoplamiento $J=1.2$ Hz, de los hidrógenos del C_7 y C_8 , se observará en la caracterización del resto de los espectros de RMN ^1H .

4.3. RMN ^{13}C de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



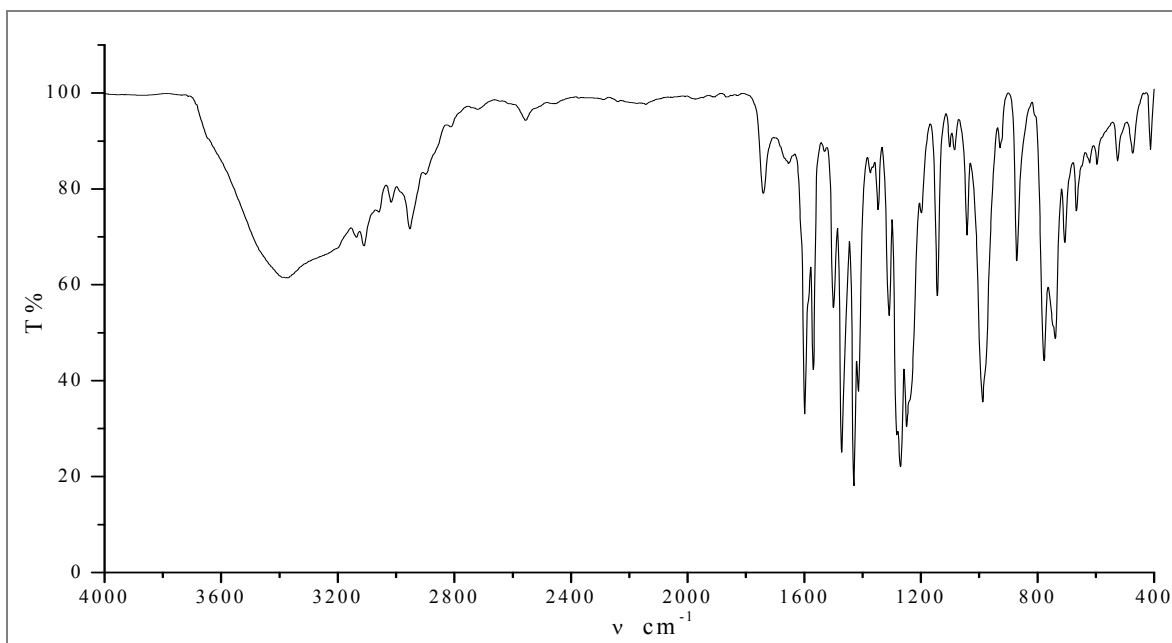
Espectro 4.3. RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

	33.4 (C_{10})
	59.5 (C_9)
	111.3 (C_4)
	117.5 (C_2)
	122.3 (C_8)
	128.1 (C_7)
	139.1 (C_3)
	144.0 (C_6)
	147.0 (C_1)
	163.1 (C_5)

Tabla 4.3. Caracterización de las señales de RMN ^{13}C .

Se distinguen a campo más alto los carbonos alifáticos C_9 y C_{10} ; así mismo los carbonos cuaternarios con señales más débiles C_5 y C_6 .

4.4. IR de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



Espectro 4.4. IR (reflectancia ATR, ν , cm^{-1}) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

Señal	Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm^{-1})	Frecuencia observada (cm^{-1})
ArC-O-CAlq	tas	1275-1200	1270.15
ArC-O-CAlq	ts	1075-1020	1041.56
C-H metilos y metilenos	t	3000-2800	2952.76
C-H metilos	δ_{as}	1470-1430	1429.95
C-H metilenos	δ	1475-1450	1471.98
C-H metilos	δ_s	1395-1365	1373.69
Het. ArC=C	t	1690-1635	1654.69
C=N	t	1685-1520	1598.60

Tabla 4.4. Caracterización de las señales de IR.

Se lograron asignar 7 señales, donde las más importantes son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica entre los enlaces C-O-C del éter, lo cual indica que la sustitución nucleofílica se llevó a cabo.

4.5. AE de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

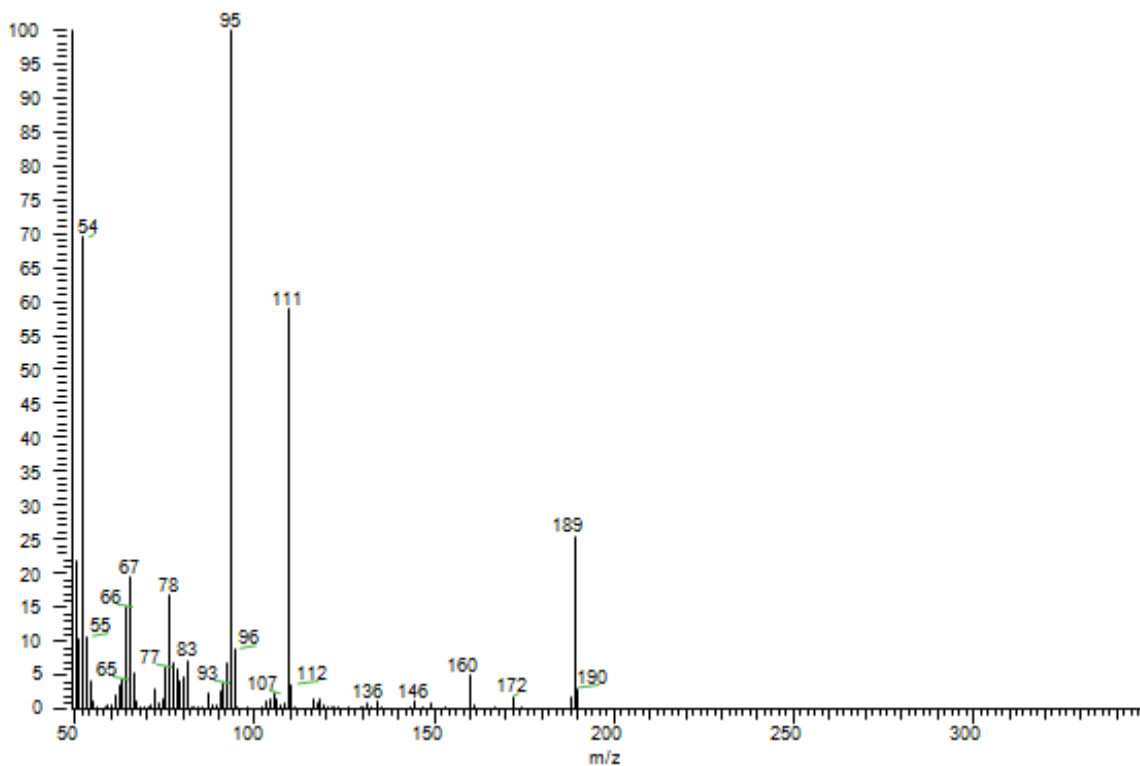
	% Carbono	% Hidrógeno	% Nitrógeno
Encontrado	62.904	5.281	22.081
Calculado	63.48	5.86	22.21
Error	0.576	0.579	0.129

Tabla 4.5. Análisis elemental.

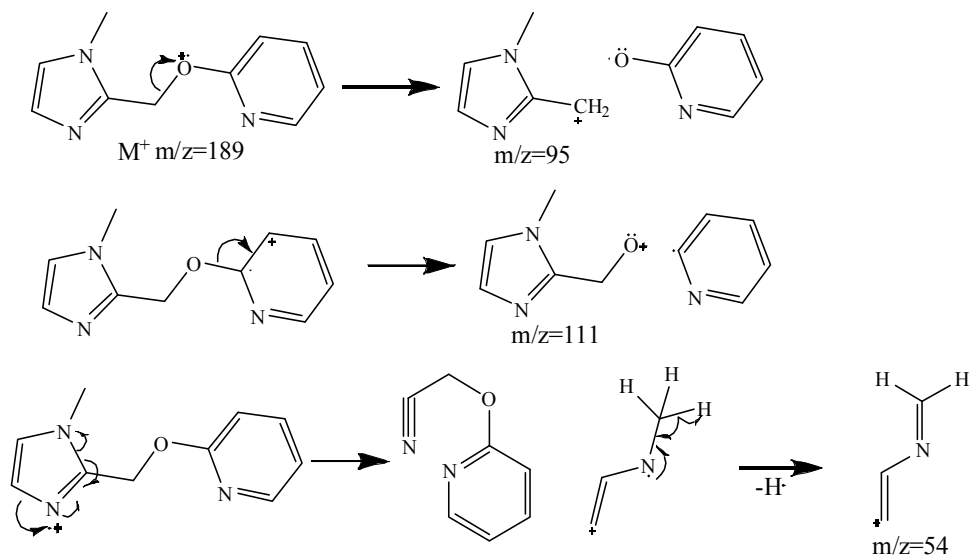
En el análisis elemental se muestra para cada elemento del producto, el porcentaje encontrado, el calculado y el error.

Este análisis es un referente de pureza del producto caracterizado.

4.6. EM de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

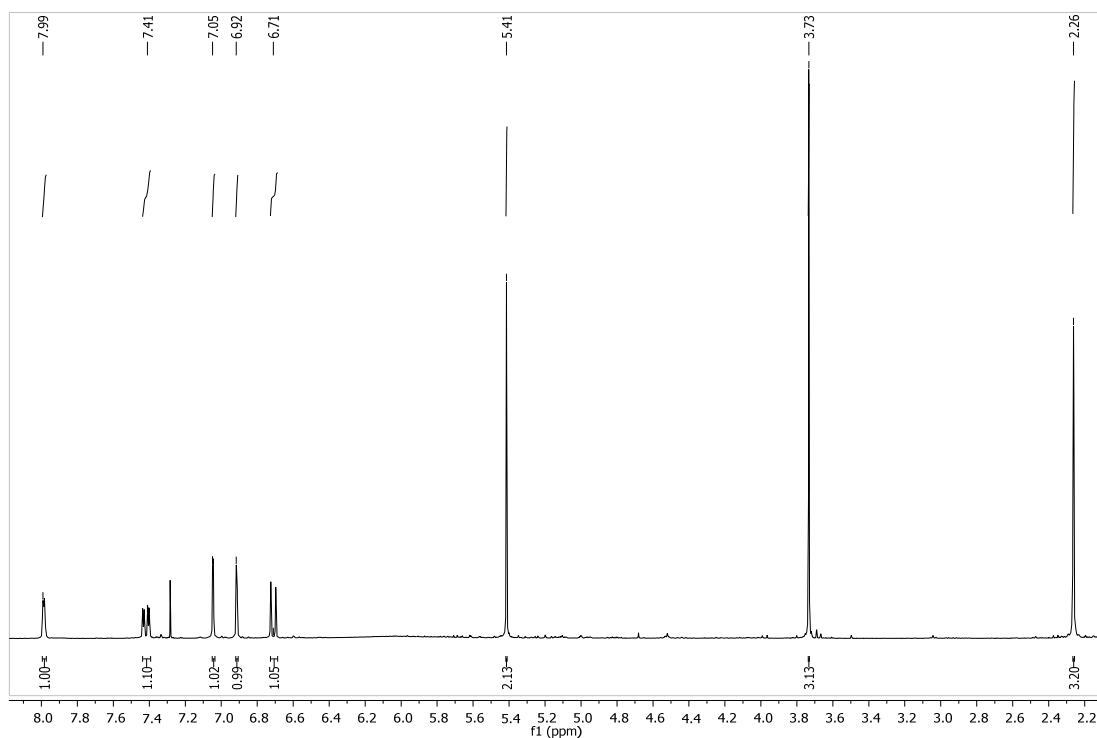


Espectro 4.6. Espectro de masas (IE, ID) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



En el espectro de masas de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina, se muestra el ion molecular y se justifican algunos fragmentos: M^+ , $m/z=189$; pico base (100%), $m/z=95$; $[C_5H_7N_2O]^+$, $m/z=111$; $[C_3H_4N]^+$, $m/z=54$.

4.7. RMN 1H de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



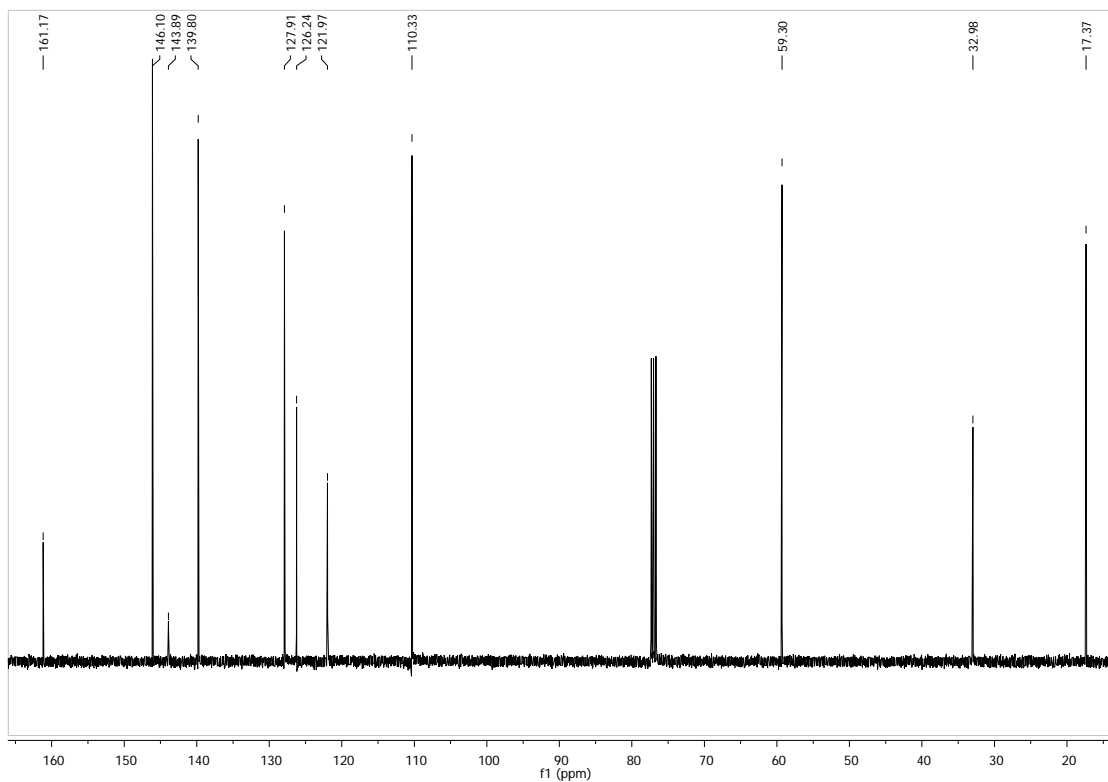
Espectro 4.7. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

	<p>2.26 (s; 3H, HC₁₀) 3.73 (s; 3H, HC₁₁) 5.41 (s; 2H, HC₉) 6.92 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₇) 7.05 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₈) 7.41 (d, J³=8.4 Hz; 1H, HC₃) 7.73 (d, J³=8.4 Hz; 1H, HC₄) 7.99 (s; 1H, HC₁)</p>
--	---

Tabla 4.7. Caracterización de las señales de RMN ¹H.

Se lograron identificar todas las señales esperadas: los cinco protones aromáticos de los dos anillos, los dos hidrógenos alifáticos del C₉, así como los tres hidrógenos metílicos del C₁₁. La señal característica de este compuesto se observa en 2.26 ppm, donde se observa un singlete que integra para tres hidrógenos del C₁₀.

4.8. RMN ¹³C de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



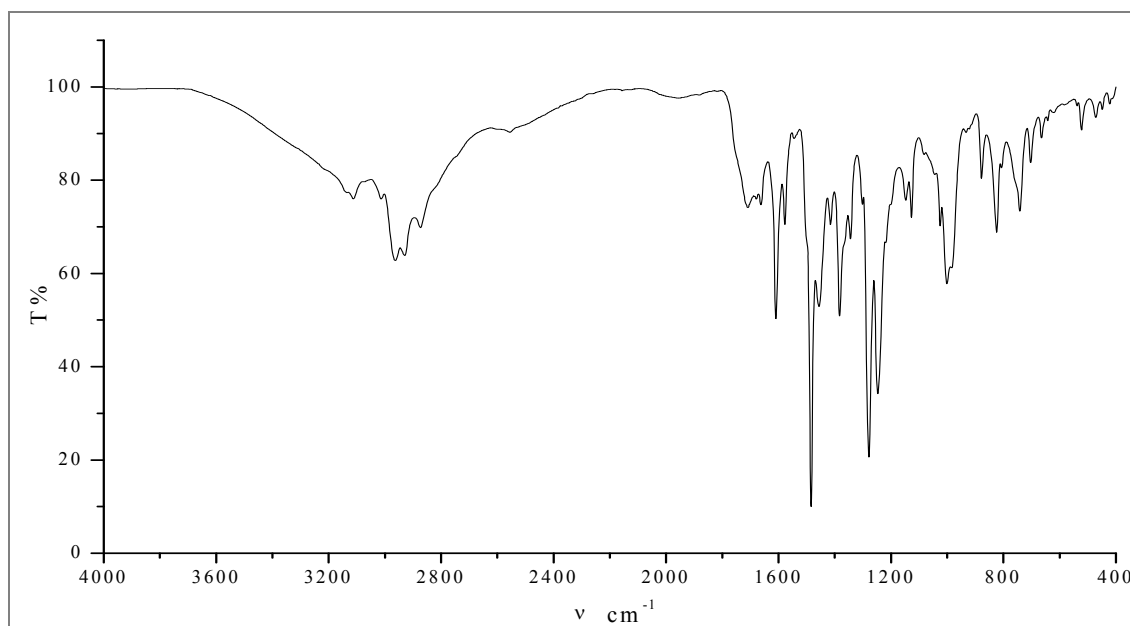
Espectro 4.8. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

	146.1 (C ₁)
	126.2 (C ₂)
	139.8 (C ₃)
	110.3 (C ₄)
	161.2 (C ₅)
	143.9 (C ₆)
	127.9 (C ₇)
	122.0 (C ₈)
	59.3 (C ₉)
	17.4 (C ₁₀)
	33.0 (C ₁₁)

Tabla 4.8. Caracterización de las señales de RMN ¹³C.

Se distinguen a campo más alto las señales de los tres carbonos alifáticos: C₉, C₁₀ y C₁₁; así mismo los carbonos cuaternarios con señales más débiles: C₂, C₅ y C₆.

4.9. IR de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina



Espectro 4.9. IR (reflectancia ATR, ν , cm^{-1}) de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

Señal	Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm ⁻¹)	Frecuencia observada (cm ⁻¹)
ArC-O-CAIq	tas	1275-1200	1247.24
ArC-O-CAIq	ts	1075-1020	1025.01
C-H metilos y metilenos	t	3000-2800	2962.95, 2872.59
C-H metilos	δas	1470-1430	1456.04
C-H metilos	δs	1395-1365	1382.79
Het. ArC=C	t	1690-1635	1662.56
ArC-C	t	1625-1575 y 1525-1475	1609.34 y 1484.17
C=N	t	1685-1520	1609.34

Tabla 4.9. Caracterización de las señales de IR.

Se lograron asignar siete señales, donde las más importantes son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica entre los enlaces C-O-C del éter, señales que indican la formación del producto.

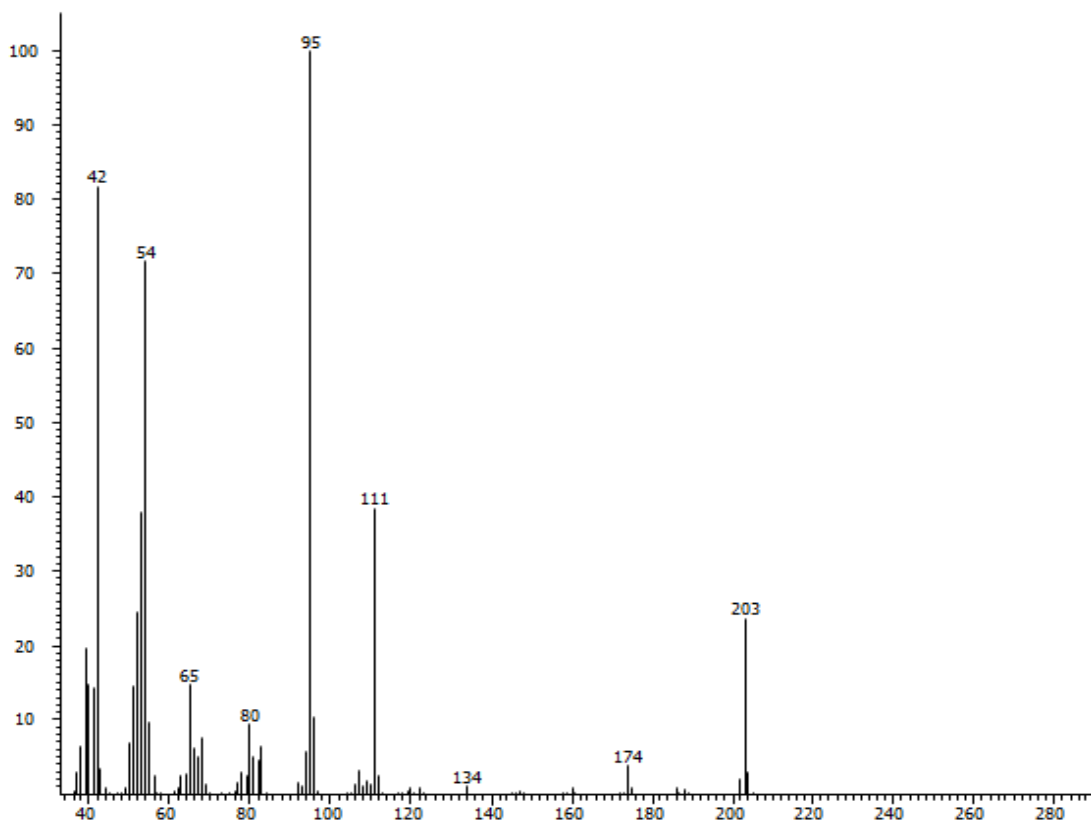
4.10. AE de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

	% Carbono	% Hidrógeno	% Nitrógeno
Encontrado	65.351	6.945	20.920
Calculado	65.01	6.45	20.68
Error	0.341	0.495	0.24

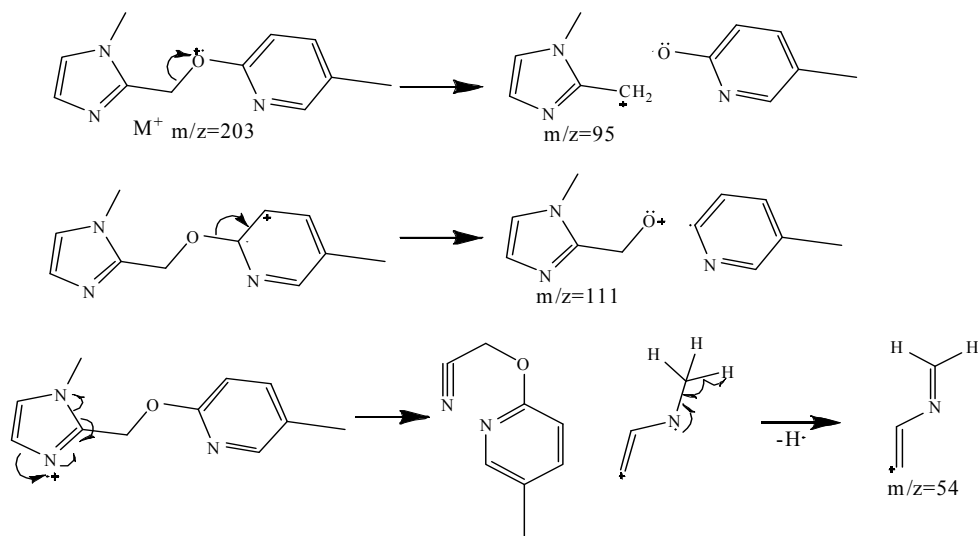
Tabla 4.10. Análisis elemental.

En el análisis elemental se muestra para cada elemento del producto, el porcentaje encontrado, el calculado y el error.

4.11. EM de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



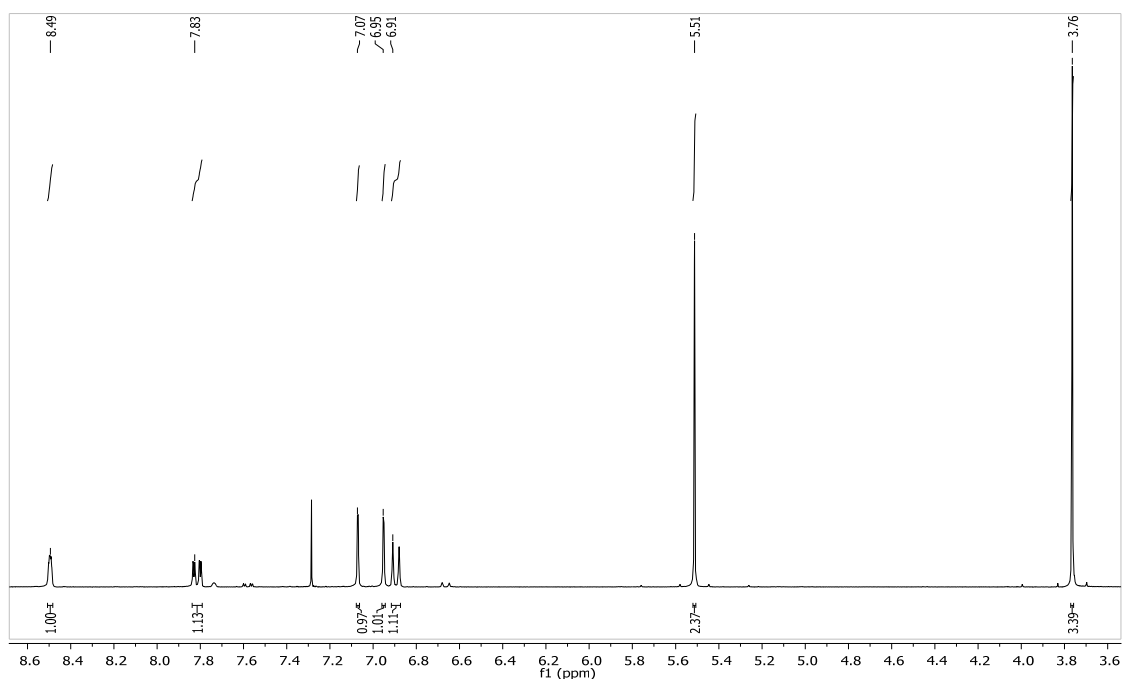
Espectro 4.11. Espectro de masas (IE, CG) de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.



Esquema 4.11. Fragmentación del ion molecular.

En el espectro de masas de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina, se muestra el ion molecular y se justifican algunos fragmentos: M^+ , $m/z=203$; pico base (100%), $m/z=95$; $[C_5H_7N_2O]^+$, $m/z=111$; $[C_3H_4N]^+$, $m/z=54$.

4.12. RMN ^1H de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



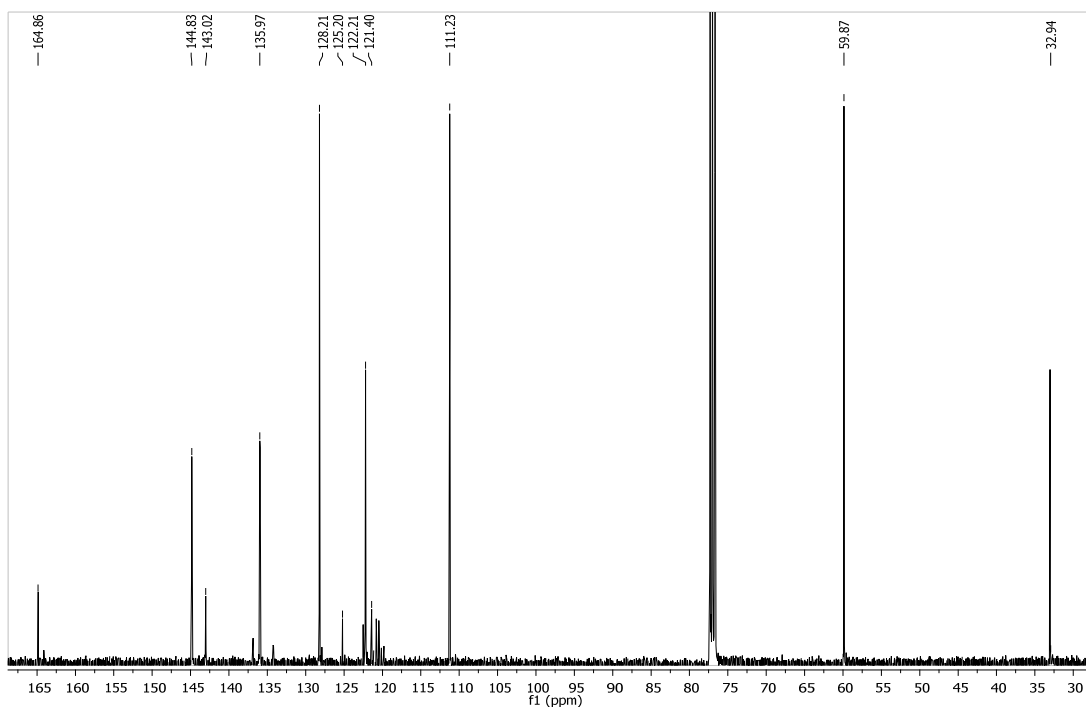
Espectro 4.12. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	<p>3.76 (s; 3H, HC_{11}) 5.51 (s; 2H, HC_9) 6.91 (d, $J^3=8.7$ Hz; 1H, HC_4) 6.95 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_7) 7.07 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_8) 7.83 (d, $J^3=8.7$ Hz; 1H, HC_3) 8.49 (s; 1H, HC_1)</p>
--	--

Tabla 4.12. Caracterización de las señales de RMN ^1H .

Se lograron identificar todas las señales esperadas: los cinco protones aromáticos de los dos anillos, los dos hidrógenos alifáticos del C_9 , así como los tres hidrógenos metílicos del C_{11} . La señal del hidrógeno del C_1 aparece en campo más bajo debido a la desprotección causada por el grupo $-\text{CF}_3$ que atrae densidad electrónica.

4.13. RMN ^{13}C de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



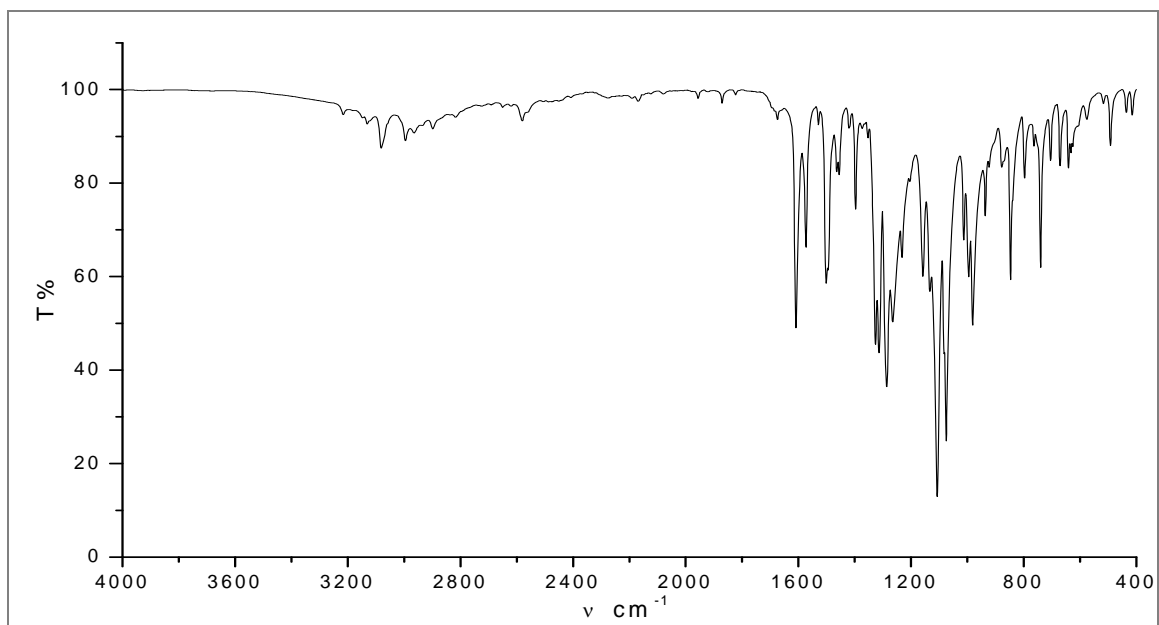
Espectro 4.13. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	32.9 (C_{11})
	59.9 (C_9)
	111.2 (C_4)
	121.4 (C_2)
	122.2 (C_8)
	125.2 (C_{10})
	128.2 (C_7)
	136.0 (C_3)
	143.0 (C_6)
	144.8 (C_1)
	164.9 (C_5)

Tabla 4.13. Caracterización de las señales de RMN ^{13}C .

Aparecen las señales de los once carbonos; se distinguen a campo más alto las señales de los dos carbonos alifáticos: C_9 y C_{11} ; así mismo los carbonos cuaternarios con señales más débiles: C_2 , C_5 y C_6 . La señal del C_{10} es característica de este compuesto.

4.14. IR de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



Espectro 4.14. IR (reflectancia ATR, ν , cm^{-1}) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-trifluorometil)piridina.

Señal	Tipo de vibración	Frecuencia teórica cm^{-1}	Frecuencia observada cm^{-1}
ArC-O-CAlq	tas	1275-1200	1264.86
ArC-O-CAlq	ts	1075-1020	1075.00
C-H metilos y metilenos	t	3000-2800	2995.36, 2898.46
C-H metilos	δ as	1470-1430	1455.47
C-H metilenos	δ	1475-1450	1463.61
C-H metilos	δ s	1395-1365	1396.91
Het. ArC=C	t	1690-1635	1674.49
ArC-H	t	3080-3030	3081.13
ArC-C	t	1525-1475	1501.23
CF ₃	δ	780-680	763.58
C-F	t	1350-1100	1107.11
C=N	t	1685-1520	1608.59

Tabla 4.14. Caracterización de las señales de IR.

Se lograron asignar nueve señales, donde las más importantes son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica entre los enlaces C-O-C del éter, señales que indican la formación del producto.

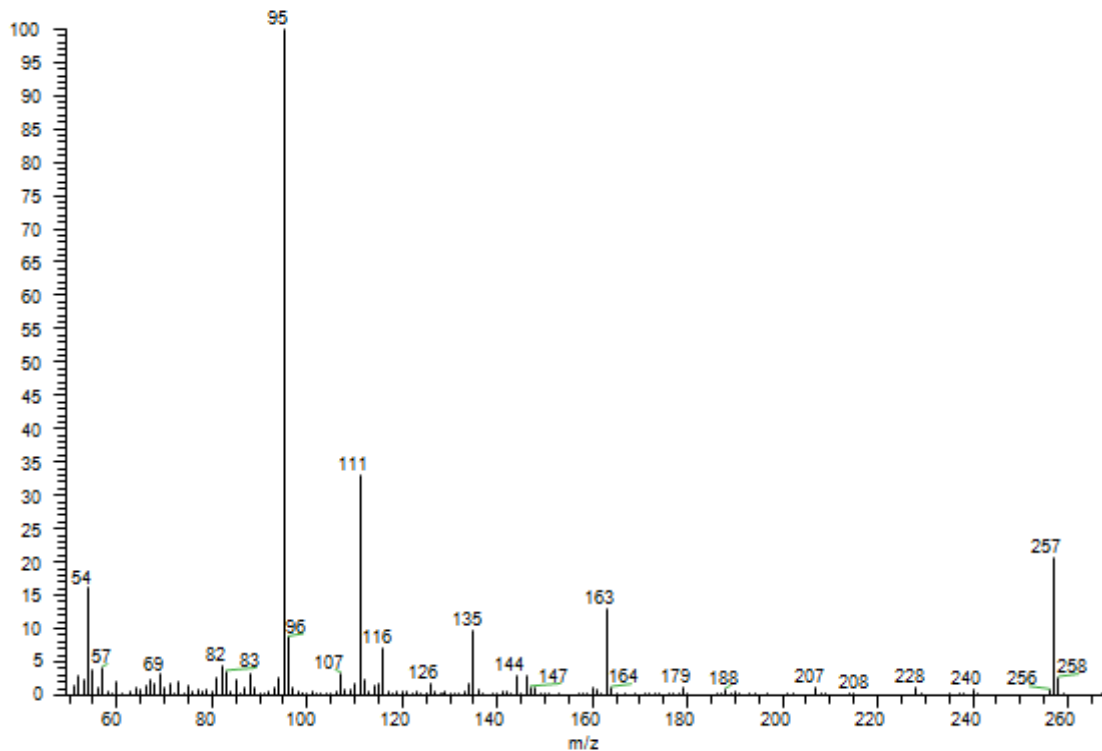
4.15. AE de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	% Carbono	% Hidrógeno	% Nitrógeno
Encontrado	50.895	4.011	15.104
Calculado	51.37	3.92	16.34
Error	0.475	0.091	1.236

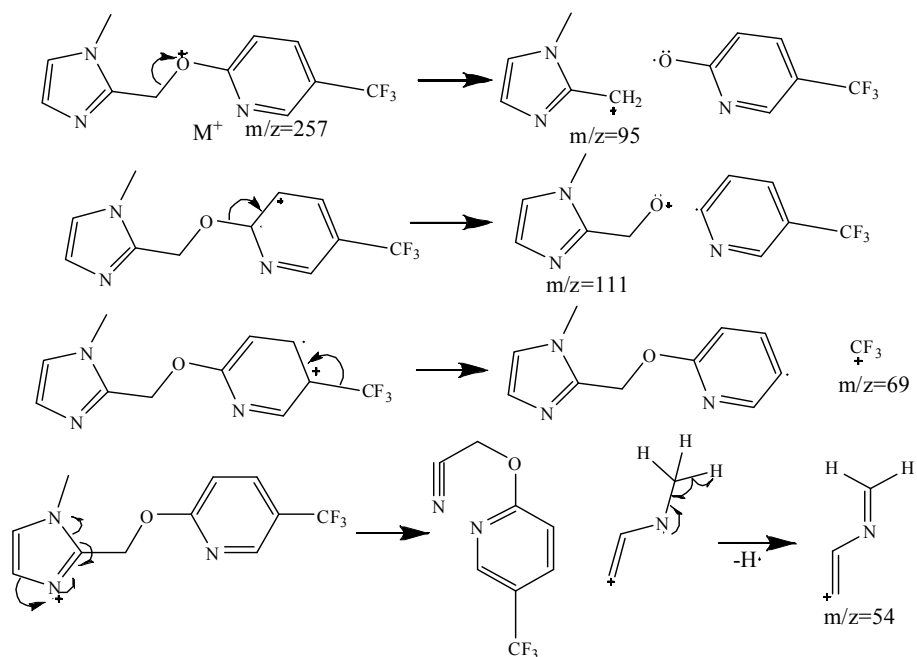
Tabla 4.15. Análisis elemental.

En el análisis elemental se muestra para cada elemento del producto, el porcentaje encontrado, el calculado y el error.

4.16. EM de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



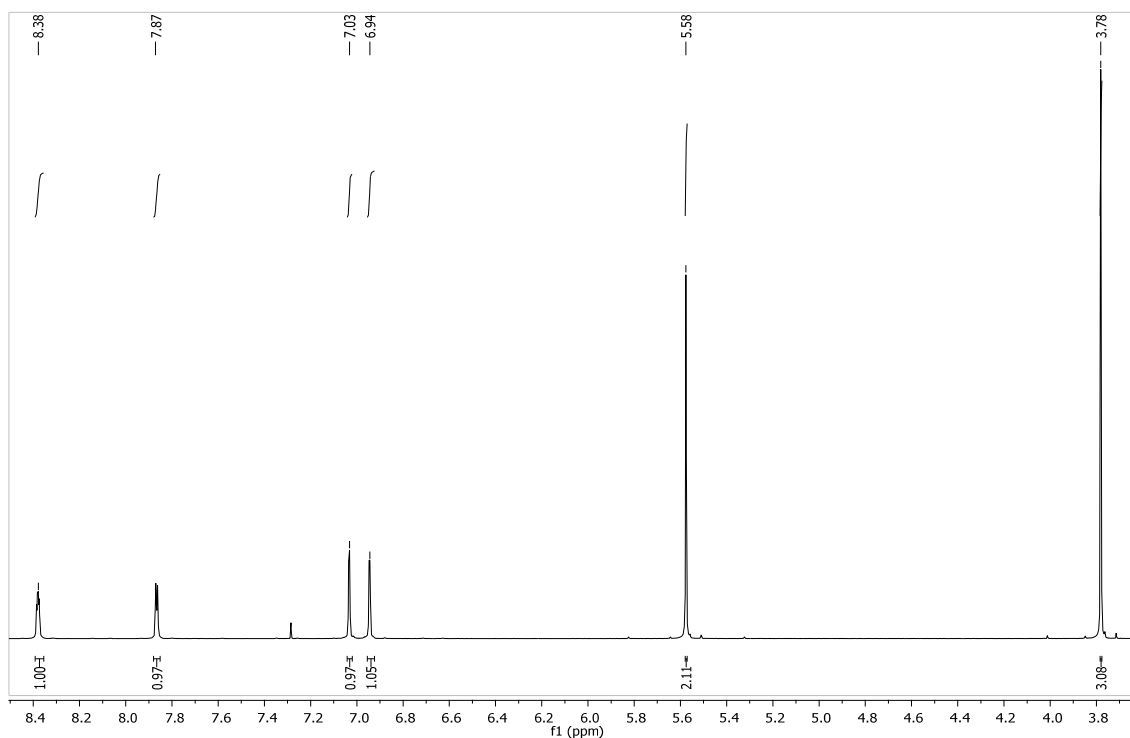
Espectro 4.16. Espectro de masas (IE ID) de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



Esquema 4.16. Fragmentación del ion molecular.

En el espectro de masas de la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina, se muestra el ion molecular y se justifican algunos fragmentos: M^+ , $m/z=257$; pico base (100%), $m/z=95$; $[C_5H_7N_2O]^+$, $m/z=111$; $[CF_3]^+$, $m/z=69$; $[C_3H_4N]^+$, $m/z=54$.

4.17. RMN ^1H de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



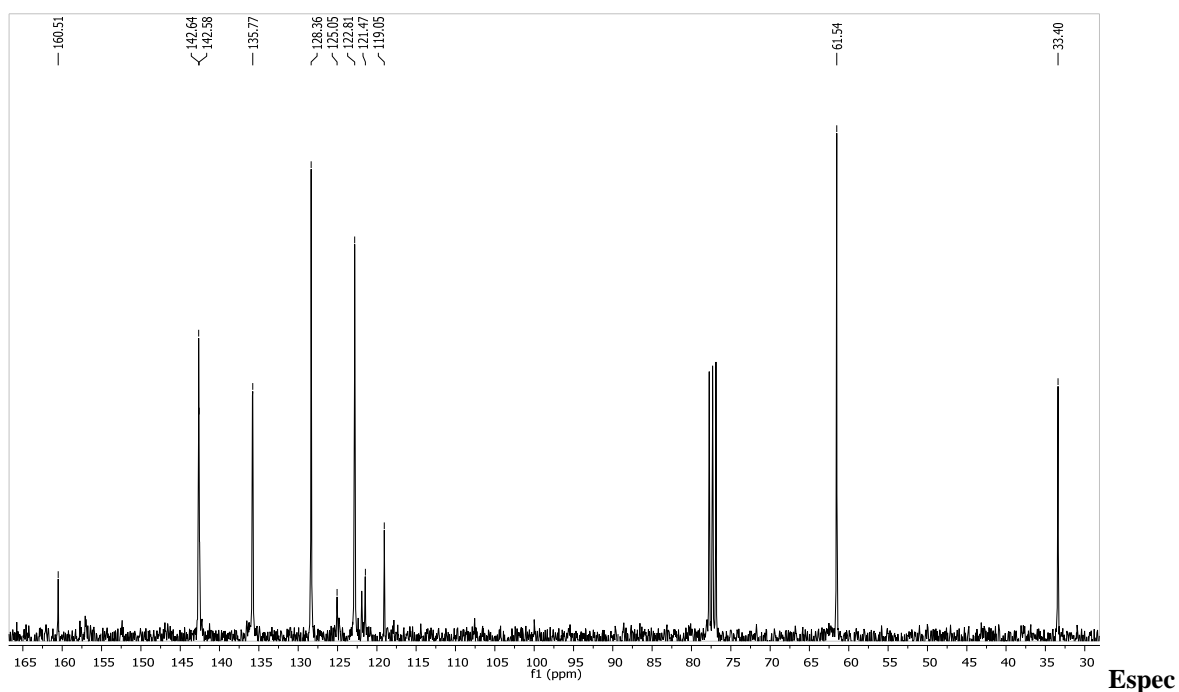
Espectro 4.17. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	<p>3.78 (s; 3H, HC_{11}) 5.58 (s; 2H, HC_9) 6.94 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_7) 7.03 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_8) 7.87 (d, $J^4=2.25$ Hz; 1H, HC_3) 8.38 (d, $J^4=2.25$ Hz; 1H, HC_1)</p>
--	--

Tabla 4.17. Caracterización de las señales de RMN ^1H .

Se lograron identificar todas las señales esperadas: los cuatro protones aromáticos de los dos anillos, los dos hidrógenos alifáticos del C_9 , así como los tres hidrógenos metílicos del C_{11} . La señal del hidrógeno del C_3 aparece en campo más bajo debido a la desprotección causada por el grupo $-\text{CF}_3$ por un lado y del $-\text{Cl}$ por el otro.

4.18. RMN ^{13}C de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



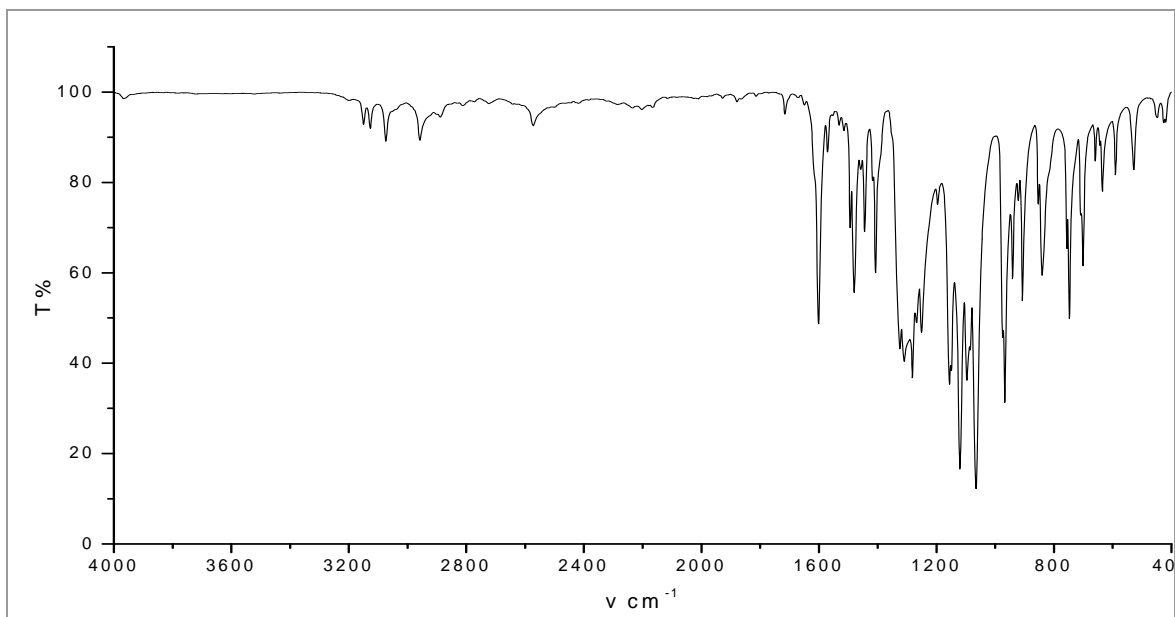
tro 4.18. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	142.64 (C ₁)
	121.47 (C ₂)
	135.77 (C ₃)
	119.05 (C ₄)
	160.51 (C ₅)
	142.58 (C ₆)
	128.36 (C ₇)
	122.81 (C ₈)
	61.54 (C ₉)
	125.05 (C ₁₀)
	33.40 (C ₁₁)

Tabla 4.18. Caracterización de las señales de RMN ^{13}C .

Aparecen las señales de los once carbonos; se distinguen a campo más alto las señales de los dos carbonos alifáticos: C₉ y C₁₁; así mismo los carbonos cuaternarios con señales más débiles: C₂, C₅ y C₆. La señal del C₄ aparece a campo más bajo, comparado con los otros compuestos, debido a la presencia del -Cl como sustituyente, lo cual es señal característica de este compuesto.

4.19. IR de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



Espectro 4.19. IR (reflectancia ATR, ν , cm^{-1}) de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

Señal	Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm^{-1})	Frecuencia observada (cm^{-1})
ArC-O-CAIq	tas	1275-1200	1250.99
ArC-O-CAIq	ts	1075-1020	1065.19
C-H metilos y metilenos	t	3000-2800	2958.19
C-H metilos	δ_{as}	1470-1430	1444.10
C-H metilenos	δ	1475-1450	1480.43
ArC-H	t	3080-3030	3074.10
ArC-C	t	1625-1575 y 1525-1475	1601.26 y 1493.67
CF ₃	δ	780-680	756.14
C-F	t	1350-1100	1120.03
C=N	t	1685-1520	1601.26

Tabla 4.19. Caracterización de las señales de IR.

Se lograron asignar siete señales, donde las más importantes son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica entre los enlaces C-O-C del éter, señales que indican la formación del producto.

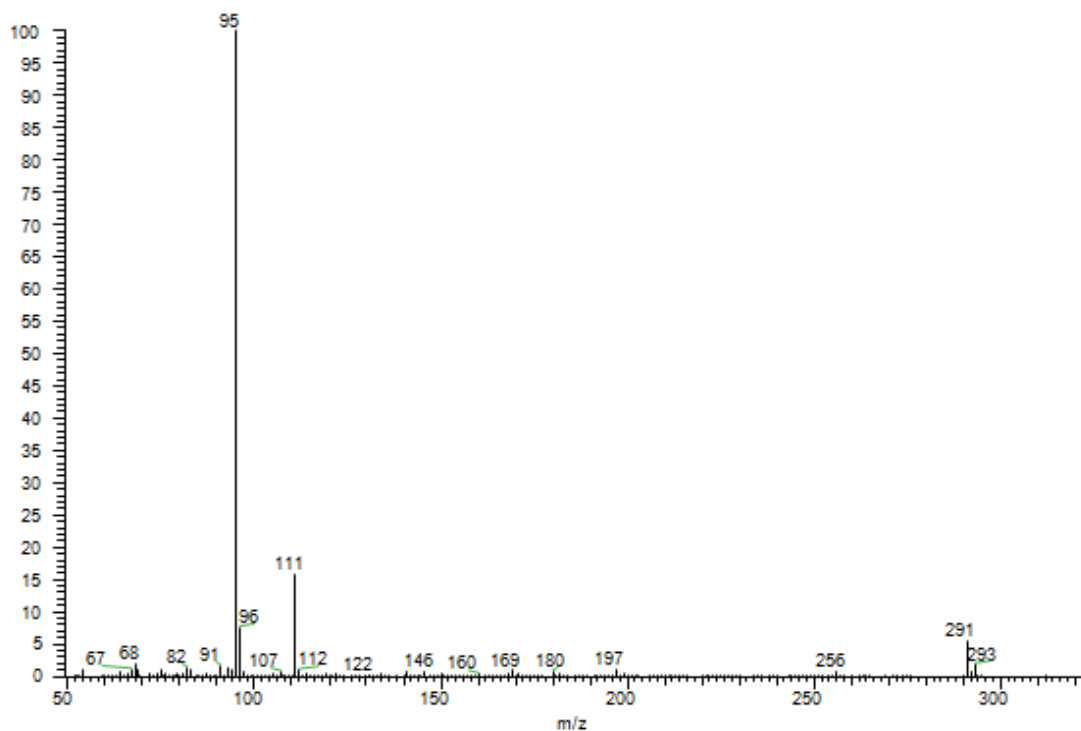
4.20. AE de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

	% Carbono	% Hidrógeno	% Nitrógeno
Encontrado	45.356	3.300	14.533
Calculado	45.30	3.11	14.41
Error	0.056	0.19	0.123

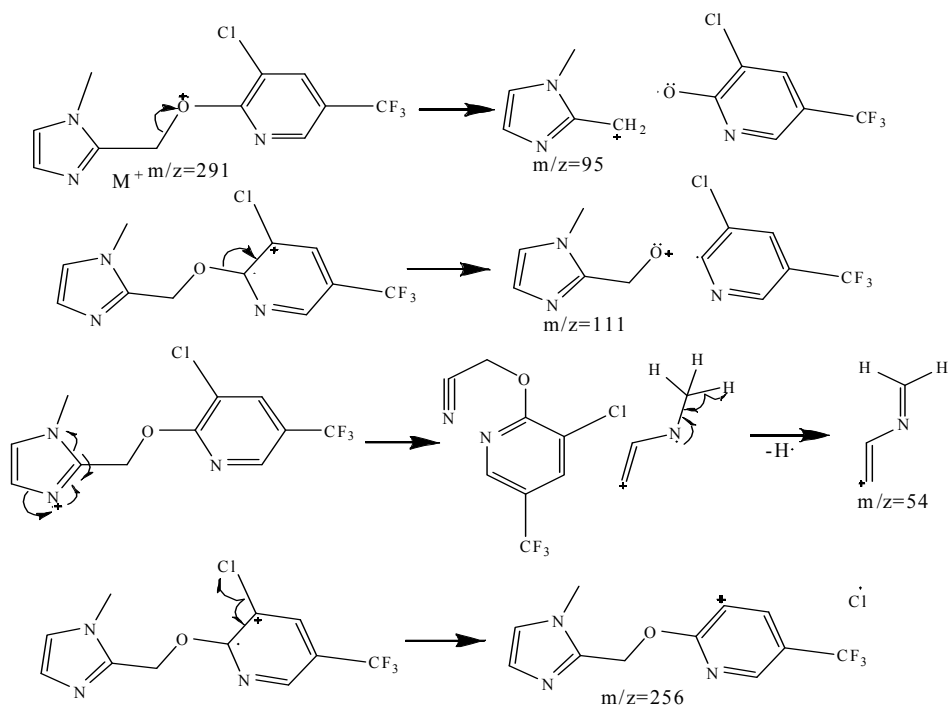
Tabla 4.20. Análisis elemental.

En el análisis elemental se muestra para cada elemento del producto, el porcentaje encontrado, el calculado y el error.

4.21. EM de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



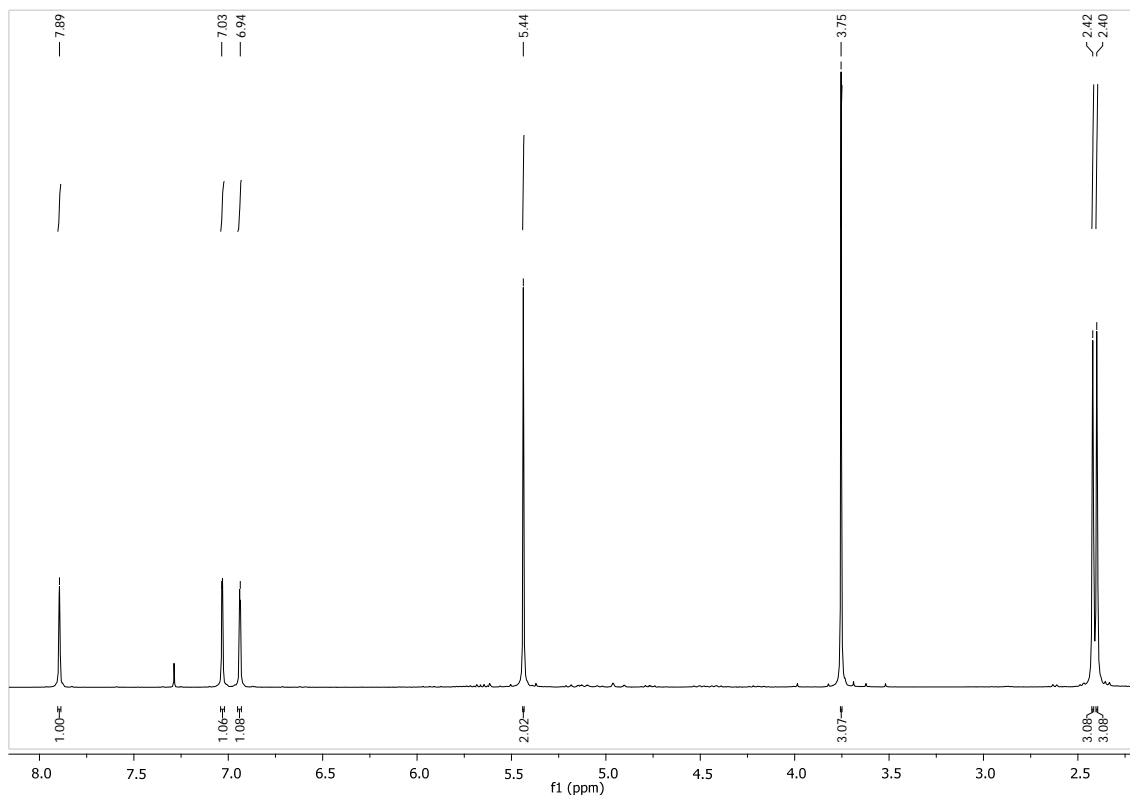
Espectro 4.21. Espectro de masas (IE, ID) de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.



Esquema 4.21. Fragmentación del ion molecular.

Espectro de masas de la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina, muestra el ion molecular y se justifican algunos fragmentos: M^+ , $m/z=291$; pico base (100%), $m/z=95$; $[C_{11}H_9F_3N_3O]^+$, $m/z=256$; $[C_5H_7N_2O]^+$, $m/z=111$; $[C_3H_4N]^+$, $m/z=54$. Se observa el fragmento $m/z=293$, que corresponde al $M+2$. Este fragmento se justifica debido a que existen en la naturaleza dos isótopos estables de cloro: Cl^{35} y Cl^{37} , con una proporción relativa de de 3:1, por lo que el $m/z=293$ corresponde a $[C_{11}H_9Cl^{37}F_3N_3O]^+$.

4.22. RMN ^1H de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.



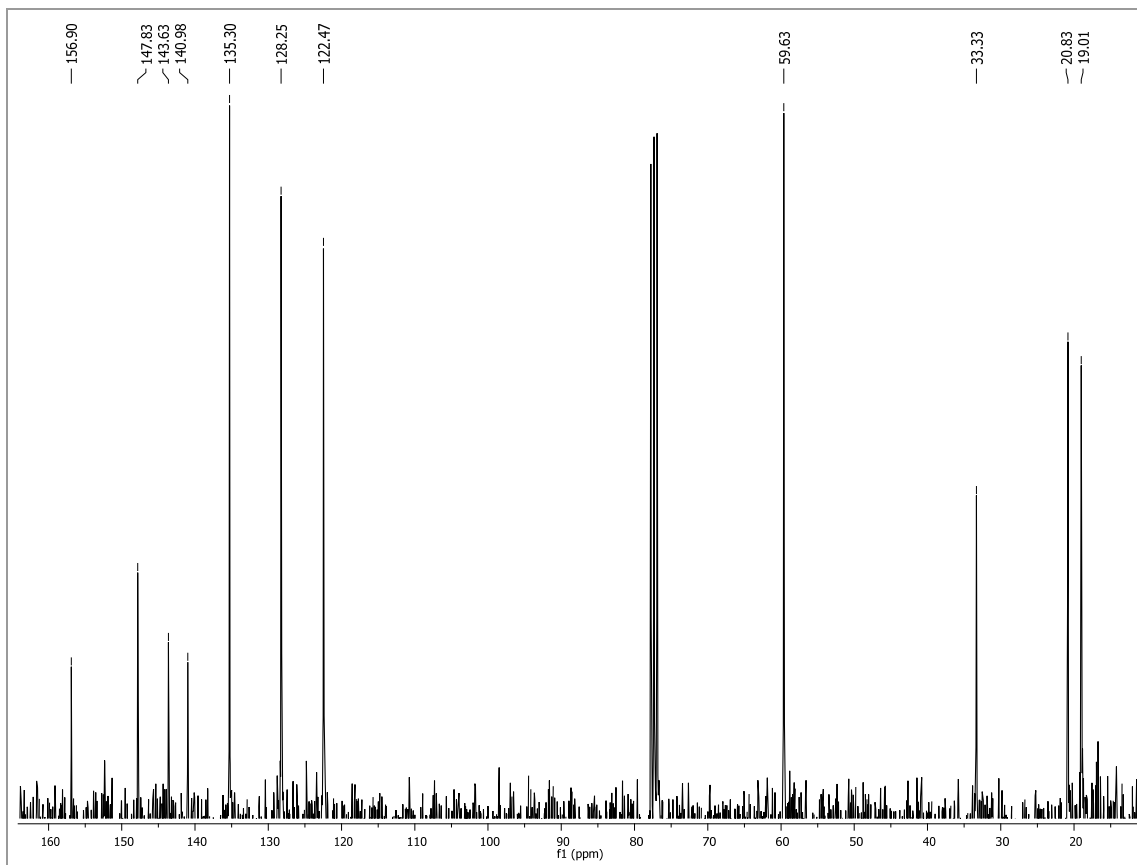
Espectro 4.22. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

	<p>2.40 (s; 3H, HC_9) 2.42 (s; 3H, HC_{10}) 3.75 (s; 3H, HC_{11}) 5.44 (s; 2H, HC_8) 6.94 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_6) 7.03 (d, $J^3=1.2$ Hz; 1H, HC_7) 7.89 (s; 1H, HC_2)</p>
--	---

Tabla 4.22. Caracterización de las señales de RMN ^1H .

Se lograron identificar todas las señales esperadas: los tres hidrógenos aromáticos de los dos anillos, los tres hidrógenos metílicos del C_9 , C_{10} y C_{11} , así como los dos hidrógenos alifáticos del C_8 . La señal característica de este espectro es el singulete del hidrógeno de la pirazina sobre el C_2 que aparece a 7.89 ppm.

4.23. RMN ^{13}C de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2il) metoxi)pirazina.



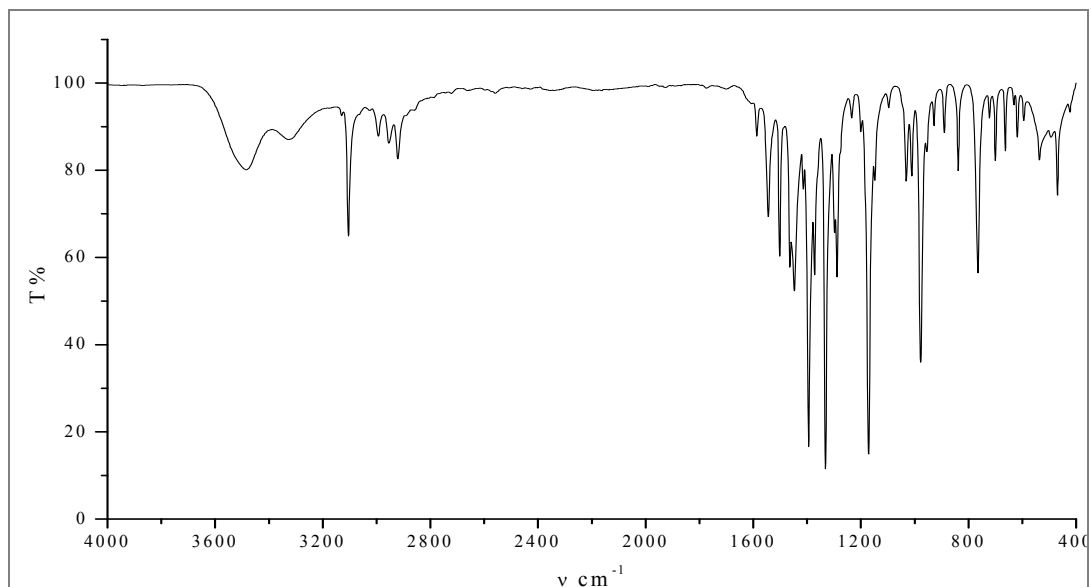
Espectro 4.23. RMN ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3 , δ ppm) de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

	19.0 (C_{10})
	20.8 (C_9)
	33.3 (C_{11})
	59.6 (C_8)
	122.5 (C_7)
	128.6 (C_6)
	135.3 (C_2)
	140.5 (C_3)
	143.6 (C_5)
	147.8 (C_1)
	156.9 (C_4)

Tabla 4.23. Caracterización de las señales de RMN ^{13}C .

Aparecen las señales de los once carbonos; se distinguen a campo más alto las señales de los cuatro carbonos alifáticos: C₈, C₉, C₁₀ y C₁₁. Los carbonos cuaternarios: C₁, C₃, C₄ y C₅ aparecen como señales más débiles.

4.24. IR de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.



Espectro 4.24. IR (reflectancia ATR, ν , cm^{-1}) de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

Señal	Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm^{-1})	Frecuencia observada (cm^{-1})
ArC-O-CAIq	tas	1275-1200	1233.88
ArC-O-CAIq	ts	1075-1020	1031.21
C-H metilos y metilenos	t	3000-2800	2993.56, 2954.08, 2921.09
C-H metilos	δ_{as}	1470-1430	1446.93
C-H metilenos	δ	1475-1450	1463,72
ArC-H	t	3080-3030	3104.76
ArC-C	t	1625-1575 1525-1475	1586.87 1501.61

Tabla 4.24. Caracterización de las señales de IR.

Se lograron asignar siete señales, donde las más importantes son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica entre los enlaces C-O-C del éter, señales que indican la formación del producto.

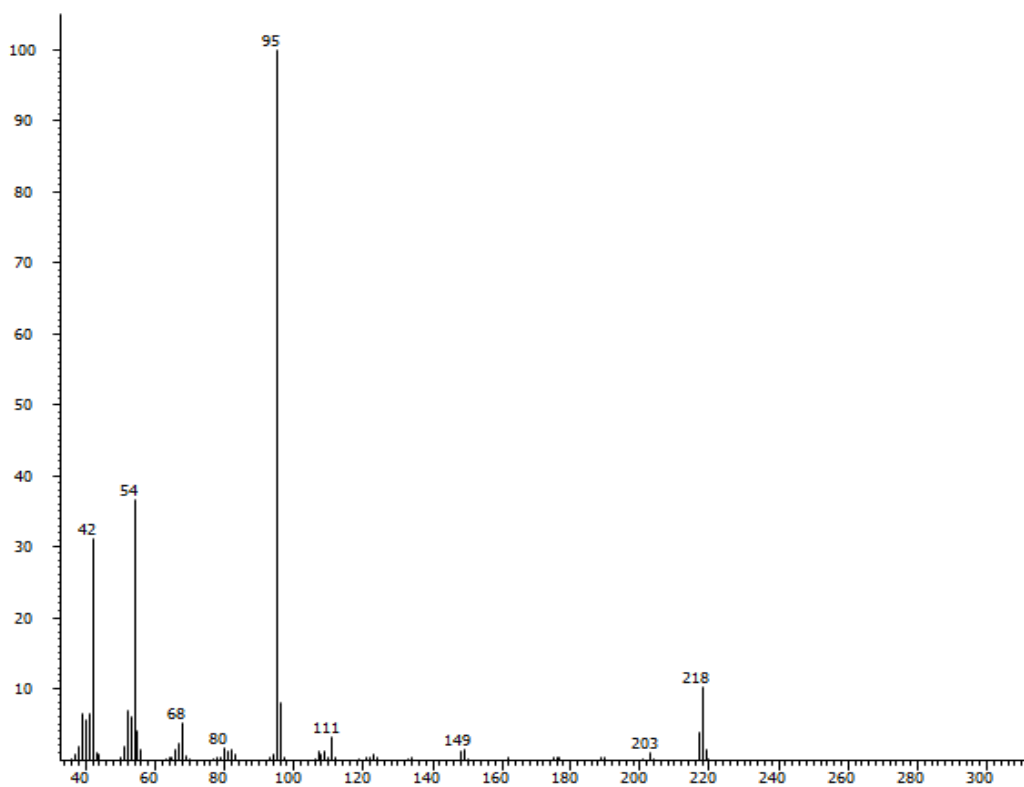
4.25. AE de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

	% Carbono	% Hidrógeno	% Nitrógeno
Encontrado	58.128	6.325	24.574
Calculado	60.53	6.47	25.67
Error	2.402	0.145	1.096

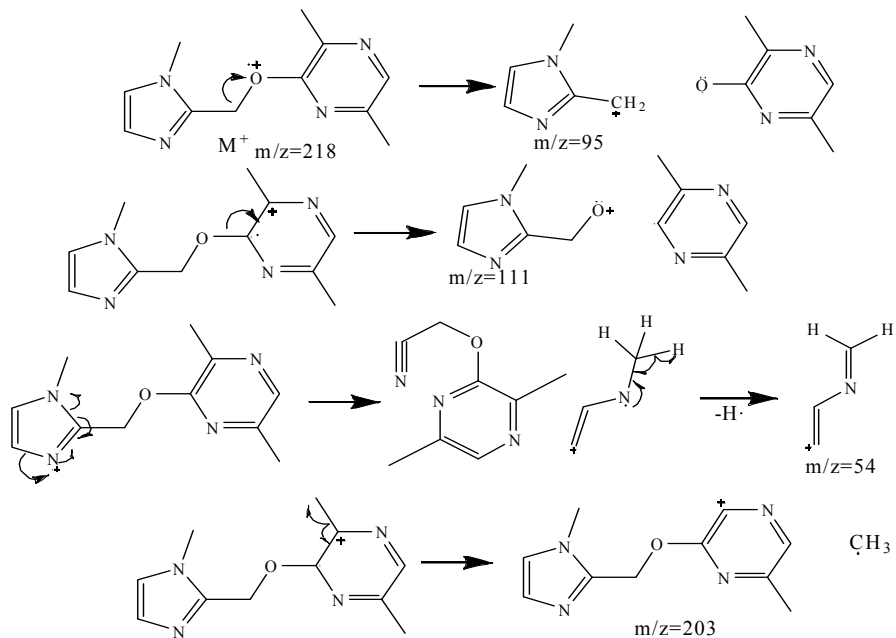
Tabla 4.25. Análisis elemental.

En el análisis elemental se muestra para cada elemento del producto, el porcentaje encontrado, el calculado y el error.

4.26. EM de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.



Espectro 4.26. Espectro de masas (EM-IE, CG) de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.



Esquema 4.26. Fragmentación del ion molecular.

En el espectro de masas de la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina, se muestra el ion molecular y se justifican algunos fragmentos: M^+ , $m/z=218$; pico base (100%), $m/z=95$; $[C_{10}H_{11}N_4O]^+$, $m/z=203$; $[C_5H_7N_2O]^+$, $m/z=111$; $[C_3H_4N]^+$, $m/z=54$.

5. Discusión general.

Se llevaron a cabo las 5 síntesis propuestas, sin embargo, el tiempo de reacción y los rendimientos fueron muy diferentes, debido principalmente al efecto de los sustituyentes de la piridina en el transcurso de la reacción.

La S_NAr sobre la 2-cloropiridina, que no contiene grupos donadores o atractores de densidad electrónica en el anillo, para obtener la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina presenta un rendimiento de 36%.

La presencia del grupo CH_3 , donador de electrones, aumenta la densidad electrónica del anillo piridínico, por lo que el ataque del nucleófilo hacia la halopiridina se dificulta tal como se observó en el rendimiento de la 5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina, que fue de 5%.

Por otro lado, los compuestos que contienen grupos electroattractores: la 2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina y la 3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina

il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina, donde ambos tienen un grupo $-\text{CF}_3$ en posición 5, tienen el efecto inductivo contrario: disminuyen la densidad electrónica del anillo de la piridina, por lo que activan éste. Los rendimientos fueron de 56 y 40%, respectivamente.

Por último, la 2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina, contiene dos nitrógenos en el anillo aromático donde se lleva a cabo la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, lo cual aumenta las formas en los híbridos de resonancia y por ende estabiliza mejor el ataque del alcoholato hacia el haluro; por otro lado, contiene dos metilos que donan densidad electrónica y desactivan el anillo. El rendimiento fue de 17%, por lo cual, aunque la pirazina esté sustituida con dos metilos, la resonancia estabiliza la carga favoreciendo el producto.

El tiempo en el que se llevaron a cabo las reacciones fue de 24 horas, excepto en los compuestos que contenían metilos sustituidos que fue mayor entre 72 h y una semana. Las reacciones se siguieron por cromatografías de capa fina.

Como se esperaba con el tiempo de reacción, la síntesis y rendimiento concuerdan con las predicciones teóricas. El compuesto con el grupo donador de densidad electrónica ($-\text{CH}_3$) obtuvo un rendimiento de 5%. Mientras que en las piridinas sustituidas con grupos atractores de densidad electrónica ($-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$) se obtuvieron los rendimientos más altos, del 56 y 40%.

Respecto a la caracterización, todos los compuestos comparten ciertas señales en común, por ejemplo, la de los hidrógenos aromáticos en 6.91 y 7.03 ppm, el metileno en 5.43 ppm y el metilo en 3.73 ppm en los espectros de RMN ^1H . Lo mismo sucede con los espectros de RMN ^{13}C , donde las señales de los carbonos aromáticos del imidazol aparecen aproximadamente en la misma región para todos los compuestos, 122, 128 y 143 ppm; el carbono del metilo del imidazol aparece a 33 ppm y el del metileno aparece a 59 ppm. En los espectros de IR, la señal más importante es la vibración del enlace C-O-C del éter, que aparece en todos los compuestos, la tensión asimétrica se observa entre 1275 y 1200 cm^{-1} , y la tensión simétrica aparece entre 1075 y 1020 cm^{-1} . En la espectrometría de masas aparecen todos los iones moleculares, y también se observa el fragmento más abundante, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2]^+$, correspondiente a una ruptura en alfa al éter. Por último, el análisis elemental revela que existe en promedio alrededor de 3% de error entre el porcentaje calculado y el observado, debido principalmente a las impurezas presentes en las muestras analizadas. De acuerdo con el análisis espectroscópico se pudo concluir que se lograron sintetizar los compuestos esperados.

6. Conclusiones.

Se sintetizaron 5 compuestos derivados alcoxipiridina. Se caracterizaron dichos compuestos por resonancia magnética de protón y carbono-13 (RMN ^1H y ^{13}C), infrarrojo (IR), análisis elemental (AE) y espectrometría de masas (EM).

La síntesis de éteres mediante la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ entre alcoholes primarios y 2-cloropiridinas sustituidas en medio básico presenta mayores rendimientos cuando la piridina contiene grupos atractores de densidad electrónica.

7. Desarrollo experimental.

7.1. Equipo utilizado.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un Espectrofotómetro Varian Unity Inova empleando una frecuencia de 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de IR se obtuvieron con un Espectrofotómetro Perkin Elmer FTIR Spectrum 400, método de reflectancia. Los espectros de masas se obtuvieron por introducción directa y por cromatografía utilizando dos equipos: Espectrómetro de Masas Thermo Electron, Mod. DFS, acoplado al Cromatógrafo de Gases Thermo Electron, Mod. Trace GC Ultra; y el Espectrómetro de masas LECO, Mod. Pegasus 4D, acoplado al Cromatógrafo de Gases Agilent, Mod. 6890N. El análisis elemental se realizó con el Analizador Elemental Perkin Elmer 2400 CHNS/O. Las cromatografías en columna fueron realizadas con sílica gel (Merck, 230-400 mesh). Los disolventes fueron purificados mediante una destilación fraccionada. Todos los reactivos fueron adquiridos en Aldrich.

7.2. Procedimiento general para la obtención de los éteres.

Se colocan 500 mg (4.46 mmol) de (1-metilimidazol-2-il)metanol en un matraz bola de 250 mL acoplado a un refrigerante con agitación magnética. Se agregan de 50 a 70 mL de THF y a continuación 398 mg (8.92 mmol) de NaH 53.7%. La reacción se pone bajo atmósfera de nitrógeno y se utiliza una válvula de escape para el hidrógeno formado. La reacción se pone a reflujo suave por 30 minutos. Después de los treinta minutos se adiciona 1 equivalente de la cloropiridina correspondiente; si es líquida, a través del refrigerante, y si es sólida, se abre el sistema un momento y se adiciona rápidamente. La reacción se deja a una temperatura de reflujo entre 24 y 168 horas.

Una vez transcurrido el tiempo, se enfría y detiene la reacción agregando 15 mL de agua destilada. Se evapora el THF utilizando un rotaevaporador. Se extrae con 25 mL de acetato

de etilo 5 veces, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. El líquido se decanta en un matraz bola de 250 mL y se adiciona entre 1 y 2 g de celita, se evapora el disolvente en el rotaevaporador. El producto final se purifica por cromatografía en columna.

7.2.1. Consideraciones especiales.

2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

18 a 24 horas en atmósfera de N₂, reflujo y agitación. El eluyente de la columna primero es una mezcla hexano-acetato de etilo, 2:1, después el producto se colecta cambiando a acetato de etilo como eluyente.

5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

Una semana en atmósfera de N₂, reflujo y agitación. El eluyente de la columna es una mezcla de hexano-acetato de etilo, 5:1. La cloropiridina tiene un RF ligeramente mayor al del producto.

2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

24 horas en atmósfera de N₂, reflujo y agitación. El eluyente utilizado es una mezcla de hexano-acetato de etilo, 1:1.

3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

24 horas en atmósfera de N₂, reflujo y agitación. El eluyente utilizado es una mezcla hexano-acetato de etilo, 1:2. La materia prima y el producto tienen un Rf similar. Un método alternativo para la purificación es detener la reacción con 15 mL de agua, evaporar el THF. El producto es insoluble en agua por lo que se puede purificar filtrando y lavando con agua fría.

2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

72 horas en atmósfera de N₂, reflujo y agitación. El eluyente utilizado es una mezcla de hexano-acetona, 1:1. El compuesto tiene impurezas con Rf muy parecidos, por lo que en este caso se puede optar una vez hecha la columna, por concentrar el producto y recristalizarlo con acetona, el producto es muy poco soluble en acetona fría. Las impurezas absorben bajo luz UV a 365 nm.

7.3. Caracterización.

2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

Sólido amarillo, rendimiento 36%, p.f. 32-34 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.73(s; 3H, HC₁₀), 5.43 (s; 2H, HC₉), 6.80 (d, J³=8.1 Hz; 1H, HC₃), 6.91 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₇), 6.93 (d, J³=5.1 Hz; 1H, HC₄), 7.03 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₈), 7.59 (dd, J³=8.1 Hz, J⁴=2.1 Hz; 1H, HC₂), 8.19 (dd, J³=5.1 Hz, J⁴= 2.1 Hz; 1H, HC₁). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃, δ ppm): 147 (C₁), 117 (C₂), 139 (C₃), 111 (C₄), 163 (C₅), 144 (C₆), 128 (C₇), 122 (C₈), 59 (C₉), 33 (C₁₀). IR (reflectancia ATR, ν, cm⁻¹): 1270 (tas, C-O-C); 1042 (ts, C-O-C); 2953 (t, C-H); 1430 (δ_{as}, CH₃); 1472 (δ, CH₂); 1374 (δ_s, CH₃); 1655 (t, Het.Ar(C=C)); 1599 (t, C=N). EM-IE m/z para C₁₀H₁₁N₃O⁺ 189. AE calculado: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21; encontrado: C, 62.90; H, 5.28; N, 22.08; error C 0.576%, error H 0.579%, error N 0.129%.

5-metil-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)piridina.

Sólido amarillo, rendimiento 5%, p.f. 30-32 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.76 (s; 3H, HC₁₁), 5.51 (s; 2H, HC₉), 6.91 (d, J³=8.7 Hz; 1H, HC₄), 6.95 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₇), 7.07 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₈), 7.83 (d, J³=8.7 Hz; 1H, HC₃), 8.49 (s; 1H, HC₁). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 146 (C₁), 126 (C₂), 140 (C₃), 110 (C₄), 161 (C₅), 144 (C₆), 128 (C₇), 122 (C₈), 59 (C₉), 17 (C₁₀), 33 (C₁₁). IR (reflectancia ATR, ν, cm⁻¹): 1247 (tas, C-O-C); 1025 (ts, C-O-C); 2963, 2873 (t, C-H); 1456 (δ_{as}, CH₃); 1383 (δ_s, CH₃); 1663 (t, Het.Ar(C=C)); 1609 (t, C=N), 1484 (t, ArC-C). EM-IE m/z para C₁₁H₁₃N₃O⁺ 203. AE calculado: C, 65.01; H, 6.45; N, 20.68; encontrado: C, 65.35; H, 6.94; N, 20.92; error C 0.341%, error H 0.495%, error N 0.24%.

2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

Sólido blanco, rendimiento 56%, p.f. 69-72 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.49 (s; 1H, HC₁), 7.83 (d, J=8.7 Hz; 1H, HC₃), 6.91 (d, J=8.7 Hz; 1H, HC₄), 6.95 (d, J=1.2 Hz; 1H, HC₇), 7.07 (d, J=1.2 Hz; 1H, HC₈), 5.51 (s; 2H, HC₉), 3.76 (s; 3H, HC₁₁). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 145 (C₁), 121 (C₂), 136 (C₃), 111 (C₄), 165 (C₅), 143 (C₆), 128 (C₇), 122 (C₈), 60 (C₉), 125 (C₁₀), 33 (C₁₁). IR (reflectancia ATR, ν, cm⁻¹) 1265 (tas, C-O-C); 1075 (ts, C-O-C); 2996, 2898 (t, C-H); 1455 (δ_{as}, CH₃); 1472 (δ, CH₂); 1397 (δ_s, CH₃); 1674 (t, Het.Ar(C=C)); 3081 (t, ArC-H); 1501 (t, ArC-C); 763 (δ, CF₃); 1107 (t, C-F); 1609 (t, C=N). EM-IE m/z para C₁₁H₁₀F₃N₃O⁺ 257. AE calculado: C, 51.37; H, 3.92; N, 16.34; encontrado: C, 50.89; H, 4.01; N, 15.10; error C 0.475%, error H 0.091%, error N 1.236%.

3-cloro-2-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

Sólido blanco, rendimiento 40%, p.f. 120-122 °C, recristalización con agua. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.78 (s; 3H, HC₁₁), 5.58 (s; 2H, HC₉), 6.94 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₇), 7.03 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₈), 7.87 (d, J⁴=2.25 Hz; 1H, HC₃), 8.38 (d, J⁴=2.25 Hz; 1H, HC₁). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 143 (C₁), 121 (C₂), 136 (C₃), 119 (C₄), 160 (C₅), 143 (C₆), 128 (C₇), 123 (C₈), 62 (C₉), 125 (C₁₀), 33 (C₁₁). IR (reflectancia ATR, ν, cm⁻¹) 1251 (tas, C-O-C); 1065 (ts, C-O-C); 2958 (t, C-H); 1444 (δ_{as}, CH₃); 1480 (δ, CH₂); 3074 (t, ArC-H); 1601, 1494 (t, ArC-C); 756 (δ, CF₃); 1120 (t, C-F); 1601 (t, C=N). EM-IE m/z para C₁₁H₉ClF₃N₃O⁺ 291. AE calculado: C, 45.30; H, 3.11; N, 14.41; encontrado: C, 45.36; H, 3.30; N, 14.53; error C 0.056%, error H 0.19%, error N 0.123%.

2,5-dimetil-3-((1-metilimidazol-2-il)metoxi)pirazina.

Sólido blanco, rendimiento 17%, p.f. 83-85°C, recristalización con acetona. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.40 (s; 3H, HC₉), 2.42 (s; 3H, HC₁₀), 3.75 (s; 3H, HC₁₁), 5.44 (s; 2H, HC₈), 6.94 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₆), 7.03 (d, J³=1.2 Hz; 1H, HC₇), 7.89 (s; 1H, HC₂). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 148 (C₁), 135 (C₂), 140 (C₃), 157 (C₄), 144 (C₅), 128 (C₆), 122 (C₇), 60 (C₈), 21 (C₉), 19 (C₁₀), 33 (C₁₁). IR (reflectancia ATR, ν, cm⁻¹): 1234 (tas, C-O-C); 1031 (ts, C-O-C); 2994, 2954, 2921 (t, C-H); 1447 (δ_{as}, CH₃); 1464 (δ, CH₂); 1372 (δ_s, CH₃); 3105 (t, ArC-H); 1587, 1502 (t, ArC-C). EM-IE m/z para C₁₁H₁₄N₄O⁺ 218. AE calculado: C, 60.53; H, 6.47; N, 27.67; encontrado: C, 58.13; H, 6.32; N, 24.57; error C 2.402%, error H 0.145%, error N 1.096%.

8. Bibliografía.

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann. *The Chemistry of Heterocycles*. Wiley-VCH. 2003. IX.
- [2] L. C. Wade, Jr. *Química Orgánica*. Prentice Hall. 2004. 326, 610, 613, 679- 688.
- [3] J. McMurry. *Química Orgánica*. Thomson. 2004. 505-510, 573-574, 642,-643.
- [4] F. A. Carey. *Advanced Organic Chemistry*. Springer. 2007. 771-775.
- [5] M. Sainsbury. *Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Interscience. 2001. 18-36.
- [6] J. A. Joule, K. Mills. *Heterocyclic Chemistry*. Wiley. 2010. 5-17, 19-33, 125, 131-133, 141-144, 154-165, 249, 263, 279-280, 461-480.
- [7] D. Q. Nguyen, H. W. Bae. Zwitterionic imidazolium compounds with high cathodic stability as additives for lithium battery electrolytes. *J. Power Sources*. 2008, 183, 303-309.
- [8] J. Li, D. S. Johnson. *Contemporary Drug Synthesis*. Wiley. 2004. 161-186.
- [9] R. I Rodríguez Vivas, R. J. Arieta Román. Uso de lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. *Arch. Med. Vet.* 2010, 42, 115-123.
- [10] M. A. Alonso Díaz, R. I. Rodríguez Vivas. Ixodicide resistente of the *Boophilus microplus* tick to ixodicides. *Arch. Med. Vet.* 2006. 38, 105-113.
- [11] C. M. Maldonado Domínguez. Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas con probable actividad ixodicida. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. 2009.
- [12] J. Li. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley-Interscience. 2005. 301-311.
- [13] E. Pretsch, T. Clerc. *Tablas para la Determinación Estructural por Métodos Espectroscópicos*. Springer. 1994. B75-B235, C5, C115-C172, H5-H60, H245, I40, I70-I90, M5-M205.

Agradecimientos

Por la ayuda y apoyo recibido a lo largo de todos estos años en la Facultad de Química:

Aura Verania Palma

Cristóbal García

Elba Xochitiotzi

Erik López

Georgina Duarte

Héctor García

Jair Isaí Ortega

José Manuel Méndez

Leticia Juárez

Lucero Cruz

Margarita Romero

Maricela Gutiérrez

Mauricio Maldonado

Mayeli Mosqueda

Nayeli López

Octavio Fuentes

Óscar González

Patricia Elizalde

Priscila Román

Sandra López

Víctor Lemus

When i think in my self dead
I think of automobiles parked in a
parking lot

when I think of myself dead
I think of frying pans

when I think of myself dead
I think of somebody making love to you
when I´m not around

when I think of myself dead
I have trouble breathing

when I think of myself dead
I think of all the people waiting to die

when I think of myself dead
I think I won't be able to drink water anymore

when I think of myself dead
the air goes all white
the roaches in my kitchen
tremble

and somebody will have to throw
my clean and dirty underwear
away.

C. Bukovsky

