



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**Reactividad de L-serina, L-treonina y L-cisteína con o-fenilendiamina,
disulfuro de carbono, arsénico y boro.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

P R E S E N T A

ELTONH ISLAS TREJO

ASESORES

DRA. ANGELA MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO

DR. ANTONIO RAFAEL TAPIA BENAVIDES

MINERAL DE LA REFORMA, HGO.

DICIEMBRE 2019



Mineral de la Reforma, Hgo., a 07 de noviembre de 2019

Número de control: ICBI-D/1322/2019
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al Q. Eltonh Islas Trejo, alumno de la Maestría en Química con número de cuenta 231398, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Reactividad de L-serina, L-treonina y L-cisteína con o-fenilendiamina, disulfuro de carbono, arsénico y boro" en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación, se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides

SECRETARIO Dr. Armando Ariza Castolo

VOCAL Dra. Ángela Margarita Tlahuextl Romero

SUPLLENTE Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "Amor, Orden y Progreso"

Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo
 Director del ICBI

LHMH/MABO

Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo
 México, C.P. 42184
 Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2200, 2201
 Fax 6502
 aaq_icbi@uaeh.edu.mx



El trabajo aquí presentado fue realizado en el Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Angela Margarita Tlahuextl Romero y el Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides.

Esta tesis fue soportada económicamente por:

- La beca CONACyT [895136].
- El proyecto: “Síntesis y estudio de la actividad citotóxica de arsoranos” fondo SEP-CONACYT: CB-2011/169010.

Parte de este trabajo generó un artículo:

- Síntesis del 2-metil-1H-benzo[d]imidazol y 2-etil-1H-benzo[d]imidazol a partir de L-serina, L-treonina, L-cisteína. Eltonh Islas Trejo*, Antonio Rafael Tapia Benavides, Oscar Suárez Castillo, Margarita Tlahuextl*. *Pädi Boletín Científico del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería*, No. 13, Vol. 7, 20-24 (2019), ISSN: 2007-6363.

Parte de este trabajo se presentó en el congreso:

- Síntesis del 2-metilbencimidazol y 2-etilbencimidazol. Eltonh Islas-Trejo, Margarita Tlahuextl, Antonio Rafael Tapia Benavides, Hugo Tlahuext. VII Simposio Internacional de Química 2019, Cayo Santa María, Cuba. Presentación Oral.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ángela Margarita Tlahuexl Romero y al Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides por hacerme parte de su equipo de investigación y por todo el apoyo brindado durante mi licenciatura y maestría.

Al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo y al Dr. Armando Ariza Castolo, por los conocimientos, comentarios y consejos aportados, que hicieron posible este trabajo de tesis.

A mis padres Oscar Islas y Carmen Trejo por el apoyo y confianza que han tenido hacia mí. Por el esfuerzo y sacrificio que han hecho, gracias.

A mi familia, Tannia, Ricardo, Daniela, Omar y Alan, por el cariño y respaldo que encuentro en ustedes. Gracias.

A mi sobrino y mejor amigo, Leonardo López Islas, por todo el amor, cariño, alegrías y buenos ratos que pasamos juntos. Gracias.

A mis compañeros de profesión Conchita, Ricardo, Patricio, Cinthia, Griss (Liz), el Master (Jesús) y en especial a Karen G. S. por todo el apoyo, consejos y buenas platicas. Gracias.

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------------------------------|---|
| 2AMBZ | 2-(aminometil) bencimidazol |
| 2-APB | 2-aminoetoxidifenil borato |
| C | Cadena |
| D₂O | Óxido de deuterio |
| DCC | Diciclohexilcarbodiimida |
| DMSO-<i>d</i>₆ | Dimetilsulfóxido deuterado |
| HSQC | Heteronuclear Simple-Quantum Coherence (del Inglés) |
| IR | Infrarrojo |
| LED | Diodo emisor de luz |
| <i>m/z</i> | Relación masa/carga |
| CD₃OD | Metanol- <i>d</i> ₄ |
| MW | Microondas |
| PPA | Ácido polifosfórico |
| PTSA | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| R | Ring: anillo (del inglés) |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| S | Patrón de enlace de hidrógeno intra-molecular |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TTCA | Ácido 2-tioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxílico |
| US | Ultrasonido |
| δ | Desplazamiento químico |
| Δδ | Diferencia de desplazamiento químico |

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO I: FRAGMENTACIONES Y TRANSPOSICIONES MOLECULARES EN LA SÍNTESIS DE 2-METIL Y 2-ETILBENZIMIDAZOL | 1 |
| 1.1 Introducción | 2 |
| 1.2 Antecedentes | 3 |
| 1.2.1 Síntesis de bencimidazoles | 3 |
| 1.2.1.1 A partir de haluros de ácido | 3 |
| 1.2.1.2 A partir de ésteres | 4 |
| 1.2.1.3 A partir de nitrilos | 4 |
| 1.2.1.4 A partir de reactivos diferentes a la o-fenilendiamina | 5 |
| 1.2.1.5 A partir de aldehídos | 5 |
| 1.2.1.6 A partir de ácidos carboxílicos | 8 |
| 1.2.1.7 Síntesis de bencimidazoles derivados de α -aminoácidos | 9 |
| 1.2.2 Síntesis de aziridinas | 11 |
| 1.2.3 Apertura y fragmentación de aziridinas | 14 |
| 1.3 Objetivos | 19 |
| 1.3.1 Objetivo General | 19 |
| 1.3.2 Objetivos Específicos | 19 |
| 1.4 Resultados y discusión | 19 |
| 1.4.1 Síntesis de bencimidazoles | 19 |
| 1.5 Conclusiones | 30 |
| 1.6 Bibliografía | 31 |
| | |
| CAPÍTULO II: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE 1,3-OXAZOLIDIN-2-TIONAS Y 1,3-TIAZOLIDIN-2-TIONAS DERIVADAS DE L-SERINA, L-TREONINA Y L-CISTEÍNA. | 34 |
| 2.1 Introducción | 35 |
| 2.2 Antecedentes | 36 |
| 2.2.1 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas | 36 |
| 2.2.2 Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas | 40 |
| 2.2.3 Reactividad de 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tionas | 43 |
| 2.3 Ojetivos | 44 |
| 2.3.1 Objetivo General | 44 |
| 2.3.2 Objetivos Específicos | 44 |
| 2.4 Resultados y discusión | 44 |
| 2.4.1 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tiona | 44 |
| 2.4.2 Estudio estructural de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6 | 45 |
| 2.4.2.1 RMN de ^1H y ^{13}C de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6 | 45 |
| 2.4.2.2 IR de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6 | 50 |
| 2.4.3 Reactividad de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6 con o-fenilendiamina | 53 |
| 2.5 Conclusiones | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6 Parte Experimental | 57 |
| 2.7 Bibliografía | 59 |
| CAPÍTULO III: REACTIVIDAD DE <i>L</i>-SERINA, <i>L</i>-TREONINA Y <i>L</i>-CISTEÍNA CON ARSÉNICO Y BORO. | 61 |
| 3.1 Introducción | 62 |
| 3.2 Antecedentes | 63 |
| 3.2.1 Aplicaciones de compuestos de arsénico y boro | 63 |
| 3.2.2 Síntesis de espiroarsoranos, arsenatos y un complejo de As (III) | 64 |
| 3.2.3 Síntesis de compuestos de boro derivados del ácido difenilborínico | 66 |
| 3.3 Objetivos | 68 |
| 3.3.1 Objetivo General | 68 |
| 3.3.2 Objetivos Específicos | 68 |
| 3.4 Resultados y discusión | 68 |
| 3.4.1 Reactividad de <i>L</i> -serina, <i>L</i> -treonina y <i>L</i> -cisteína con arsénico | 68 |
| 3.4.2 Reactividad de <i>L</i> -serina, <i>L</i> -treonina y <i>L</i> -cisteína con boro | 70 |
| 3.4.3 Estudio estructural de las oxazaborolidinas 7-8 | 70 |
| 3.4.3.1 RMN de ¹ H, ¹³ C y ¹¹ B de las oxazaborolidinas 7-8 | 70 |
| 3.4.3.2 IR de las oxazaborolidinas 7-8 | 73 |
| 3.4.3.3 Análisis cristalográfico de 7 | 73 |
| 3.5 Conclusiones | 76 |
| 3.6 Parte Experimental | 76 |
| 3.7 Bibliografía | 78 |
| ANEXOS | 80 |

**CAPÍTULO I: FRAGMENTACIONES Y
TRANSPOSICIONES MOLECULARES EN LA
SÍNTESIS DE 2-METIL Y 2-
ETILBENZIMIDAZOL**

1.1 Introducción

Los compuestos derivados de α -aminoácidos y bencimidazol son de gran relevancia ya que pueden llegar a presentar actividad antibacterial y fungicida.^{1,2} Este tipo de compuestos sirven como ligandos polidentados debido a que tienen centros reactivos (NH_2 , OH y SH) que actúan como bases de Lewis y pueden interactuar con diversos elementos como el Cu , Zn , Mn y As .³⁻⁷ Este comportamiento químico da lugar a la formación de nuevos compuestos con posible aplicación farmacéutica, en la fabricación de materiales emisores de luz y en la síntesis asimétrica (Figura 1).^{3,4,8}

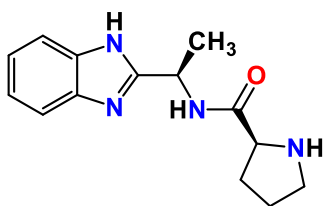
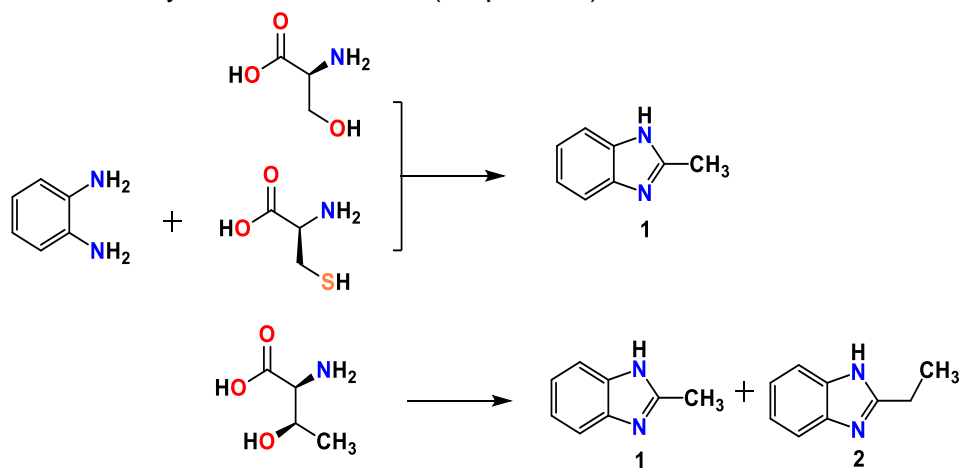


Figura 1. Bencimidazol con actividad catalítica para la síntesis de alcoholes quirales.

En el presente capítulo se presenta la síntesis de 2-metil y 2-etilbencimidazol (compuestos **1** y **2** respectivamente) obtenidos de las reacciones por tratamiento térmico (fusión) y/o microondas de *o*-fenilendiamina, *L*-serina, *L*-cisteína y *L*-treonina. La propuesta de fragmentaciones y transposiciones moleculares para la formación de los productos **1** y **2** se estudió por Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Asimismo, la difracción de rayos-X que corroboró que la *o*-fenilendiamina con *L*-serina y *L*-cisteína producen el 2-metilbencimidazol, mientras que la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-treonina da como resultado el 2-metil y 2-etilbencimidazol (Esquema 1).



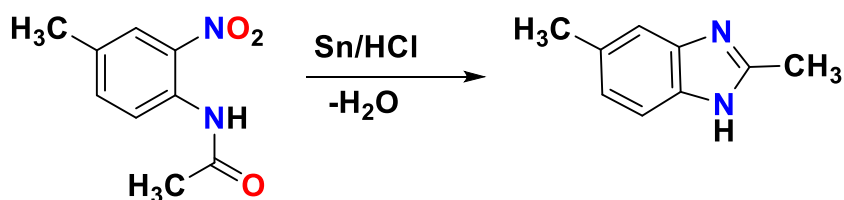
Esquema 1. Síntesis de los compuestos **1-2**.

1.2 Antecedentes

La formación de los compuestos 2-metilbencimidazol (**1**) y 2-etilbencimidazol (**2**) a partir de la *L*-treonina y *L*-cisteína sucede mediante procesos en donde están presentes aziridinas y bencimidazoles. Por esta razón, en los antecedentes del presente capítulo se enfocan en la revisión del estado del arte actual de la síntesis y reactividad de estos heterociclos.

1.2.1 Síntesis de bencimidazoles

Hoebrecker sintetizó el primer bencimidazol en 1872. La obtención del bencimidazol producido en un laboratorio químico se logró mediante la reducción y deshidratación de la 2-nitro-4-metilacetanilida.^{9a} En este proceso se utilizó al estaño metálico como agente reductor del grupo nitro y ácido clorhídrico como catalizador de la ciclación para obtener el 2,5-dimetilbencimidazol (Esquema 2).⁹ Este método para producir bencimidazoles no fue muy popular en los años posteriores y sólo se retomó hasta finales del siglo XX.^{9b}

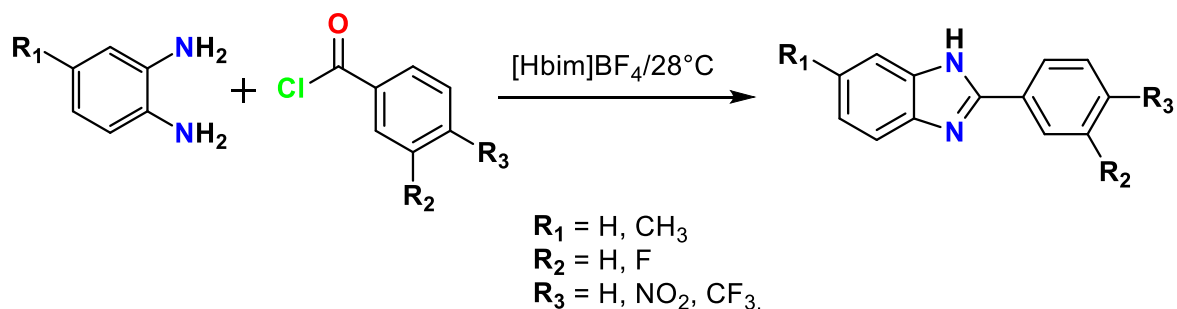


Esquema 2. Síntesis del 2,5-dimetilbencimidazol

En contraparte, se han sintetizado una gran variedad de bencimidazoles sustituidos en la posición dos, mediante la reacción de *o*-fenilendiamina con ácidos carboxílicos o aldehídos. Sin embargo, aunque son minoría, también existen reportes de la preparación de dichos bencimidazoles a partir de *o*-fenilendiamina con haluros de acilo, ésteres, anhídridos y nitrilos.⁹⁻¹¹ A continuación se hace una presentación de diferentes metodologías químicas en donde se utilizan una gama diferente de precursores para la obtención de los bencimidazoles con sustituyentes en la posición dos.

1.2.1.1 A partir de haluros de ácido

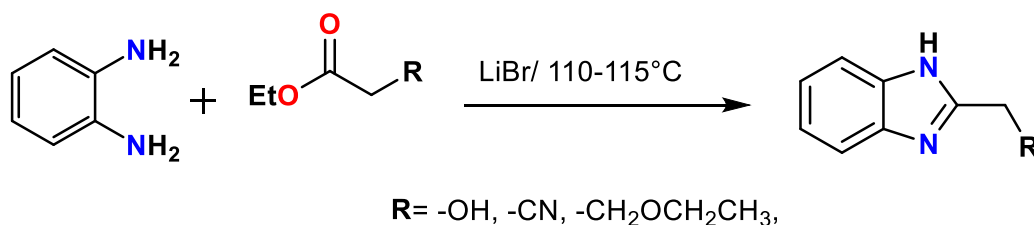
Nadaf *et al.*¹⁰ reportaron la síntesis de una serie de bencimidazoles sintetizados a partir de *o*-fenilendiamina y diversos haluros de ácido aromáticos. Lo interesante de este método de síntesis fue la utilización de líquidos iónicos, lo cual hace que la reacción ocurra a temperaturas moderadas (28 °C) y se obtienen rendimientos del 82-95% (Esquema 3).



Esquema3. Síntesis de bencimidazoles a partir de haluros de ácido.

1.2.1.2 A partir de ésteres

Dekhane et al.¹¹ reportaron la obtención de bencimidazoles preparados a partir de la reacción de ésteres con *o*-fenilendiamina. En estas reacciones los autores utilizaron LiBr como catalizador para facilitar los procesos de trans amidación. Así mismo, estas reacciones se llevaron a cabo durante seis horas a 115°C en ausencia de disolvente. En todos los casos los rendimientos de reacción fueron buenos, del 70-85% (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de bencimidazoles a partir de ésteres.

1.2.1.3 A partir de nitrilos

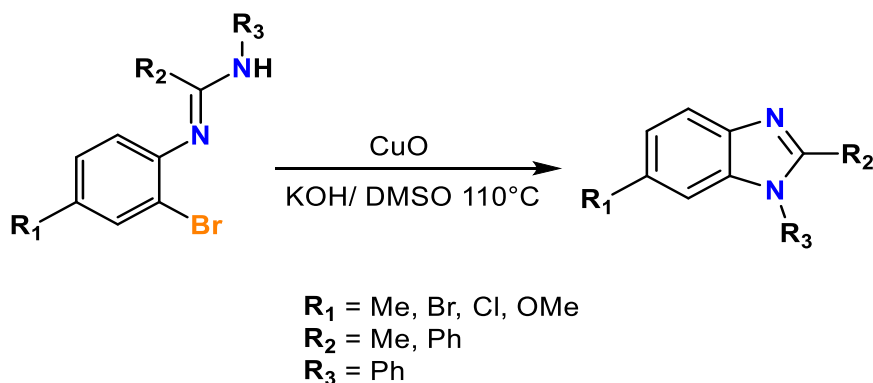
Se ha encontrado en la literatura que el clorhidrato de la *o*-fenilendiamina reacciona con nitrilos alifáticos o aromáticos a 200°C para dar bencimidazoles sustituidos en la posición dos. Así, Alaqeel encontró que la reacción no procede cuando se utiliza la *o*-fenilendiamina neutra.⁹ Esto indica que se necesita un medio ácido para que la ciclación del compuesto intermediario suceda. Los nitrilos más utilizados para realizar estas reacciones son el cianuro de hidrógeno, acetonitrilo, propanonitrilo y benzonitrilo (Tabla 1).⁹

Tabla 1. Bencimidazoles derivados de *o*-fenilendiamina y nitrilos.

| Nitrilo | Bencimidazol Obtenido |
|----------------------------|-----------------------|
| Cianuro de hidrógeno (HCN) | Bencimidazol |
| Acetonitrilo (MeCN) | 2-metilbencimidazol |
| Propanonitrilo (EtCN) | 2-etilbencimidazol |
| Benzonitrilo (PhCN) | 2-fenilbencimidazol |

1.2.1.4 A partir de reactivos diferentes a la *o*-fenilendiamina

Aunque la mayoría de reportes para la síntesis de bencimidazoles sustituidos en la posición dos parten de *o*-fenilendiamina y algún derivado de ácido, también se pueden encontrar otras metodologías donde no se ocupa *o*-fenilendiamina como reactivo. Saha *et al.*¹² reportaron la síntesis de bencimidazoles a partir de la ciclación intramolecular de *o*-bromoarilamidinas catalizada por nanopartículas de óxido cúprico (CuO), obteniendo rendimientos arriba del 97% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de bencimidazoles a partir de *o*-bromoarilamidinas.

1.2.1.5 A partir de aldehídos

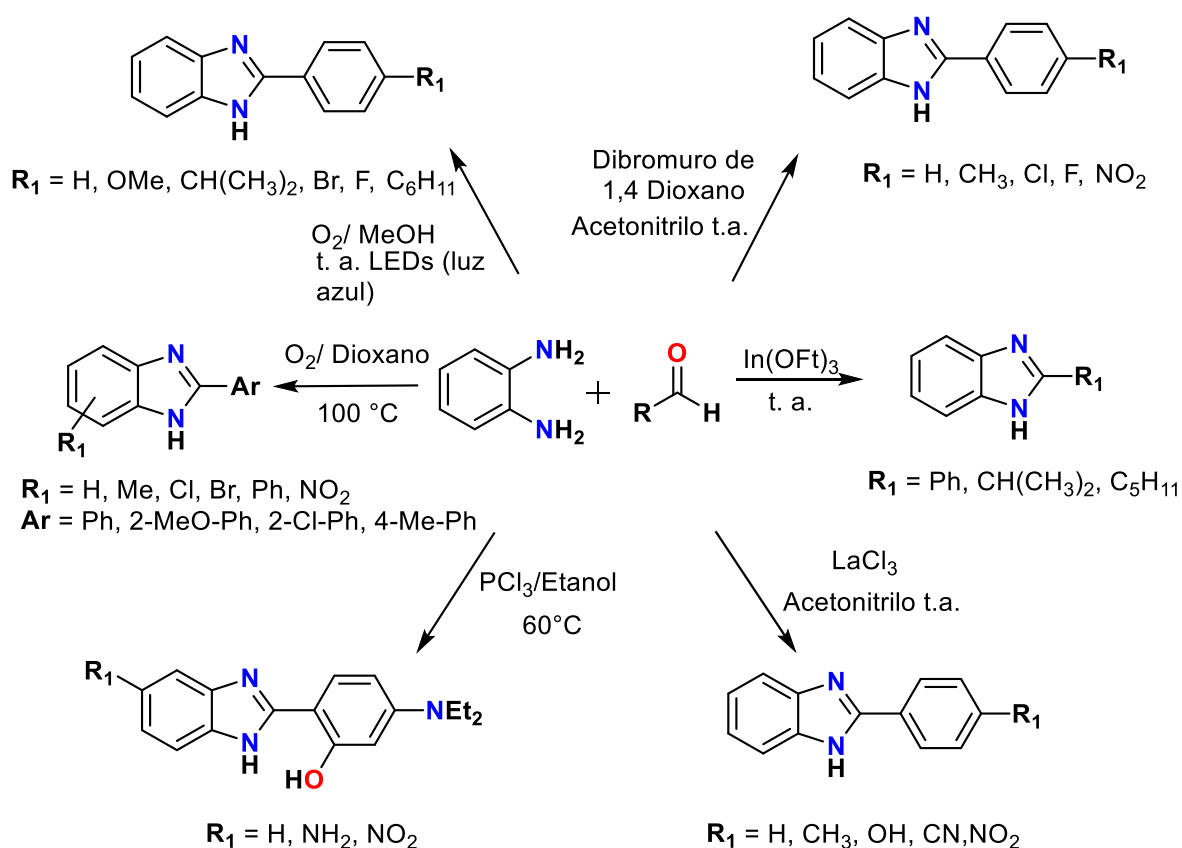
Los aldehídos pueden reaccionar con la *o*-fenilendiamina para formar bencimidazoles sustituidos en la posición dos. Generalmente se emplean agentes oxidantes para que proceda la reacción. Así, Lin y Yang¹³ reportaron la síntesis de bencimidazoles a partir de aldehídos aromáticos. En este proceso las reacciones se llevan a cabo en dioxano a 100°C utilizando al oxígeno ambiental como agente oxidante (Esquema 6).

En este mismo contexto, Park *et al.* reportaron, además del uso de oxígeno ambiental, el empleo de LEDs que emiten luz azul.¹⁴ Una de las ventajas de esta metodología es que la

reacción procede a temperatura ambiente en una solución acuosa de metanol (Esquema 6).

Por su parte, Birajdar *et al.* encontraron que el dibromuro de 1,4-dioxano es un buen catalizador para la síntesis de algunos bencimidazoles derivados de aldehídos.¹⁵ Una de las grandes ventajas que tiene esta metodología es que la reacción sucede en un tiempo máximo de una hora. Este es un lapso considerablemente menor al reportado en otras metodologías (Esquema 6).

Por otra parte, Vikas *et al.*² reportaron la síntesis de bencimidazoles a partir de la reacción del 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído con *o*-fenilendiaminas sustituidas en la posición cuatro, bajo reflujo de etanol a 60°C. Como catalizador se utilizó tricloruro de fósforo y se obtuvo un rendimiento del 96-98%. Cabe resaltar que estos bencimidazoles presentan actividad antibacteriana sobresaliente contra *E. coli* (Esquema 6).

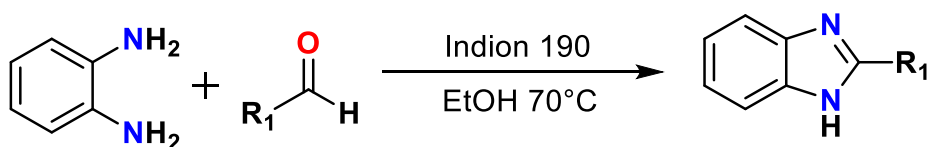


Esquema 6. Síntesis de bencimidazoles a partir de aldehídos y *o*-fenilendiamina.

Como se ha mencionado anteriormente, estas reacciones requieren el uso de un agente oxidante. Así, se puede lograr la oxidación del aldehído mediante el empleo de un agente convencional. Sin embargo, otros agentes oxidantes utilizados son las sales metálicas. Por ejemplo, el acetato cúprico se ha utilizado frecuentemente para la síntesis de imidazoles y también para bencimidazoles.^{9,16} Otro oxidante importante es el trifluorometanosulfonato de indio ($\text{In}(\text{OTf})_3$) que se hace reaccionar con la *o*-fenilendiamina y aldehídos para dar bencimidazoles. Las reacciones proceden a temperatura ambiente obteniendo buenos rendimientos (74-95%). Además, los fluorometanosulfonatos de cobre, lantano, neodimio, lutecio y cerio, también sirven como agentes oxidantes, aunque los bencimidazoles se obtienen en menores rendimientos (Esquema 6).¹⁷

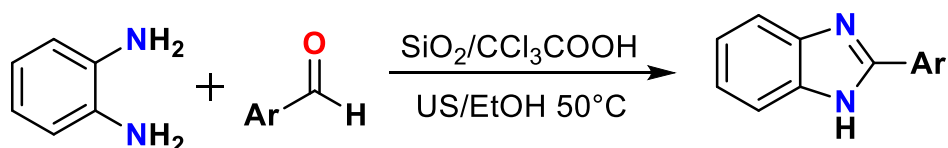
Por otra parte, Venkateswarlu *et al.*¹⁸ utilizaron LaCl_3 como catalizador para la síntesis de bencimidazoles. En estas reacciones se utilizó como disolvente al acetonitrilo. En estos procesos la mezcla de reacción se deja en agitación de dos a cuatro horas a temperatura ambiente, obteniendo buenos rendimientos (85-95%) (Esquema 6).

Por su parte, Padalkar *et al.*¹⁹ reportaron una metodología nueva donde se utiliza como catalizador a la resina Indion 190. La reacción de síntesis de bencimidazoles mediante este proceso se lleva a cabo en cuatro horas bajo reflujo de etanol. Los rendimientos de reacción mediante este proceso son buenos (85-92%) (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de bencimidazoles utilizando resina Indion 190.

Recientemente se han buscado otras alternativas para promover la formación de bencimidazoles. Entre estas alternativas la utilización de ultrasonido (US) ha sido estudiada. Kumar *et al.*²⁰ sintetizaron bencimidazoles utilizando como catalizador ácido tricloroacético soportado en sílica. La reacción se mantiene bajo sonificación a 50°C utilizando una solución acuosa al 66% de etanol. La aportación de esta metodología consiste en el empleo de tiempos de reacción menores que las técnicas convencionales (6 a 18 minutos) en donde se pueden obtener bencimidazoles en rendimientos hasta del 96% (Esquema 8).

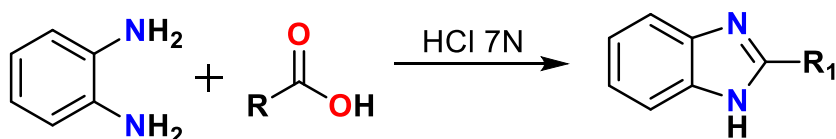


Ar = Ph, 2-OH-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Me-Ph

Esquema 8. Síntesis de bencimidazoles utilizando ultrasonido.

1.2.1.6 A partir de ácidos carboxílicos

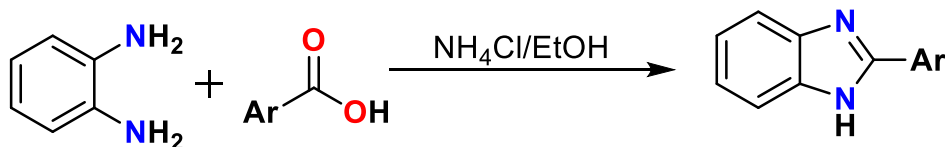
La mayoría de los ácidos carboxílicos reaccionan con la *o*-fenilendiamina para dar lugar a bencimidazoles sustituidos en la posición dos. Las reacciones generalmente se llevan a cabo a temperaturas altas o bajo reflujo utilizando ácidos como catalizadores. La metodología de Phillips²¹ es la más común. En esta metodología se parte de *o*-fenilendiamina, ácido carboxílico y se utiliza ácido clorhídrico como catalizador. Por medio de esta metodología se han sintetizado al bencimidazol, 2-metilbencimidazol, 2-etilbencimidazol y 2-fenilbencimidazol con rendimientos mayores al 90% y en tiempos de reacción de una a cuatro horas (Esquema 9).²¹



R₁ = H, CH₃, CH₂CH₃, Ph

Esquema 9. Síntesis de bencimidazoles mediante la metodología de Phillips.²¹

En la literatura se ha informado el uso del ácido polifosfórico (PPA) o la sal de cloruro de amonio, que sirven como catalizadores para la síntesis de bencimidazoles. Así, Rithe *et al.*²² reportaron la obtención de bencimidazoles utilizando cloruro de amonio bajo reflujo de etanol (Esquema 10).

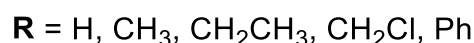
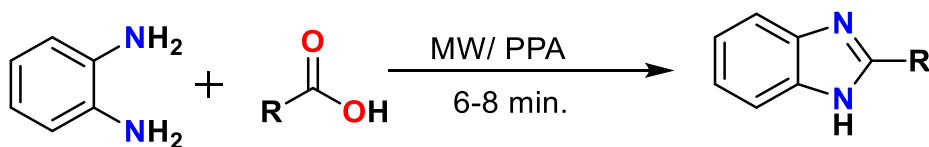


Ar = Ph, 4-OH-Ph, 4-Cl-Ph, CHCH-Ph

Esquema 10. Síntesis de bencimidazoles utilizando cloruro de amonio como catalizador.

Una metodología innovadora consiste en la utilización de microondas. Por este método de suministro de energía a una reacción, se obtienen en mejores rendimientos, en menor

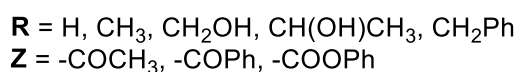
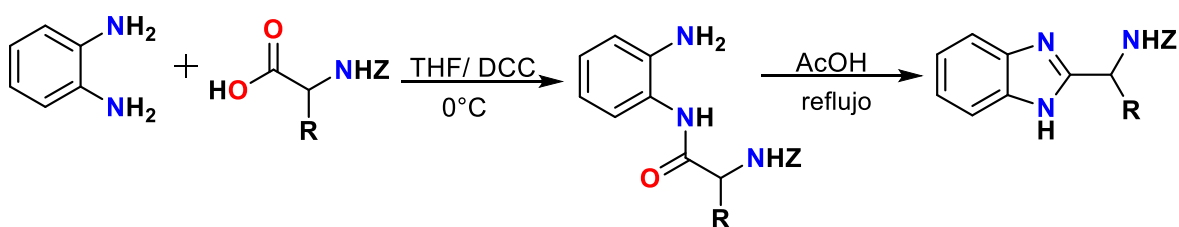
tiempo y utilizando una cantidad considerablemente menor de disolvente (o en algunos casos la reacción procede sin disolvente). De esta manera, Lu *et al.*²³ reportaron la síntesis de bencimidazoles utilizando PPA como catalizador y disolvente, con un tiempo de reacción de 6 a 8 minutos (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de bencimidazoles utilizando microondas (MW).

1.2.1.7 Síntesis de bencimidazoles derivados de α -aminoácidos

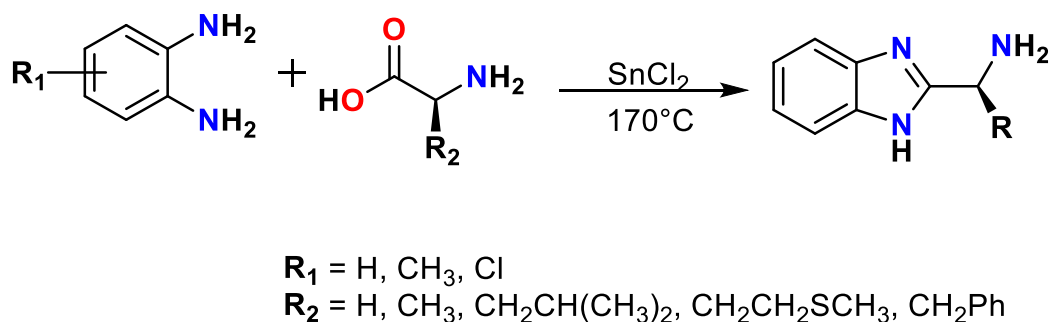
Los aminoácidos, por tener en su estructura molecular a un grupo carboxílico, se han utilizado para la síntesis de nuevos bencimidazoles. Así, Maekawa y Ohtani¹ realizaron uno de los primeros reportes para la obtención de bencimidazoles derivados de aminoácidos. La reacción se lleva a cabo mediante la condensación de un α -aminoácido *N*-protegido y la *o*-fenilendiamina, en presencia de THF, utilizando DCC (diciclohexilcarbodiimida) como agente condensante. En un primer paso se coloca al aminoácido y *o*-fenilendiamina con la DCC en agitación a 0°C para formar, en primera instancia, una amida. Posteriormente se pone bajo reflujo de ácido acético por 30 minutos para lograr la ciclación y que se forme el bencimidazol (Esquema 12). Algunos de los bencimidazoles sintetizados por estos autores presentaron actividad antifúngica.



Esquema 12. Síntesis de bencimidazoles utilizando DCC.

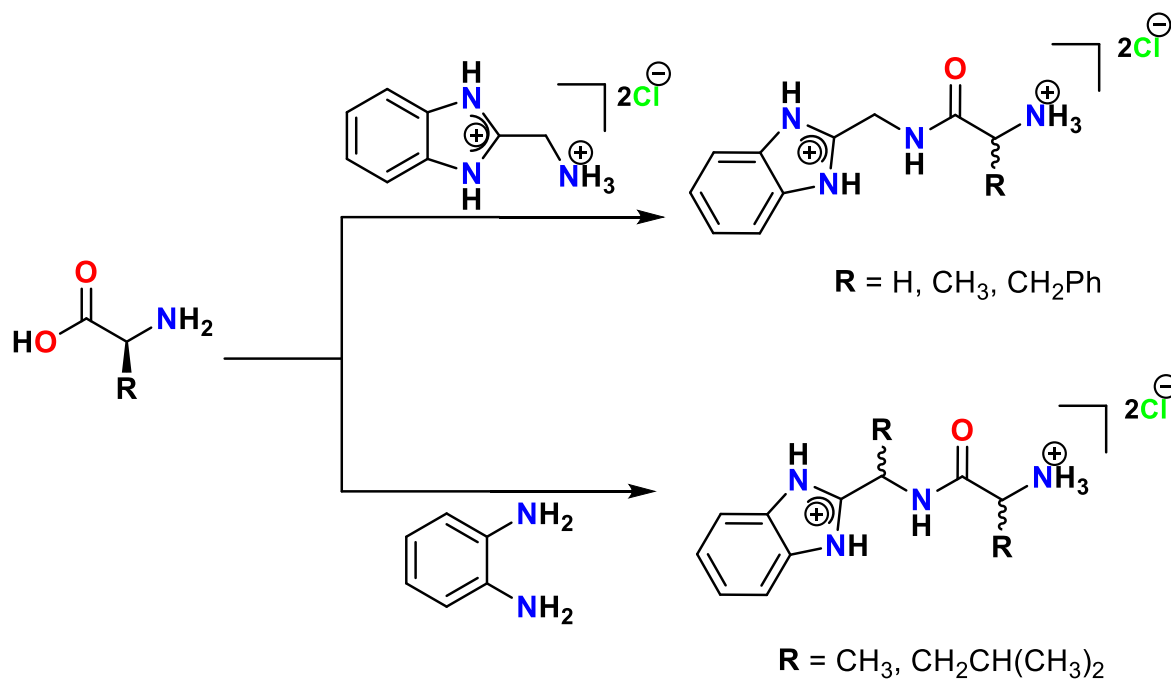
La fusión de *o*-fenilendiamina con aminoácidos es una metodología que también ha sido reportada. De este modo, Chen *et al.*²⁴ reportaron la síntesis de bencimidazoles utilizando $SnCl_2$ como catalizador. Esta metodología consiste en fundir *o*-fenilendiaminas sustituidas y el aminoácido con el $SnCl_2$ en ausencia de disolvente a una temperatura de 170°C por cinco

horas. Algunos de los aminoácidos utilizados fueron glicina, *L*-alanina, *L*-leucina *L*-metionina y *L*-fenilalanina (Esquema 13).



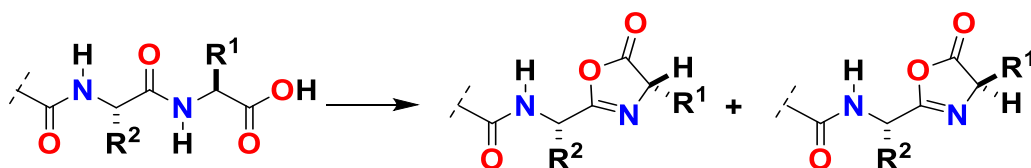
Esquema 13. Síntesis de bencimidazoles mediante el uso de SnCl_2 .

Otro reporte sobresaliente sobre el tema lo realizan, Falcón, Ávila, Lechuga e Islas.^{25-28a} Dichos autores reportaron un método sencillo para la síntesis de bencimidazoles derivados de glicina, *L*-alanina, *L*-leucina y *L*-fenilalanina. La metodología consiste en fundir los α -aminoácidos con el 2-aminometilbencimidazol (2AMBZ) para obtener amino amidas con un centro estéreo-génico. De forma alternativa es factible sintetizar amino amidas con dos centros estéreo-génicos cuando se parte de *o*-fenilendiamina y dos equivalentes del α -aminoácido. En las reacciones se utiliza HCl acuoso como catalizador (Esquema 14).



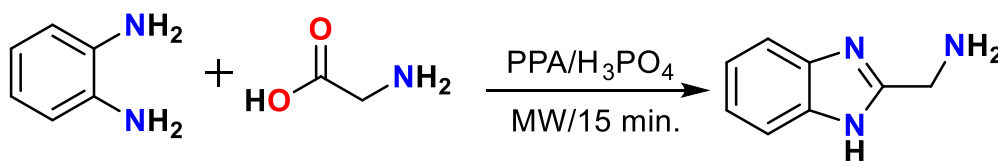
Esquema 14. Síntesis de amino amidas.

Aunque se parte de aminoácidos enantioméricamente puros, se obtienen mezclas racémicas debido a las temperaturas altas que requiere la reacción, lo cual promueve la epimerización de los centros de quiralidad. Este es un fenómeno muy bien conocido en la química de los péptidos en donde, mediante calor, condiciones ácidas o alcalinas, se produce la formación de un intermediario oxazolón que fácilmente puede epimerizarse (Esquema 15).^{28b} Por lo tanto, de las reacciones del 2AMBZ con un α -aminoácido se llega a obtener el par de enantiómeros *R* y *S* de las amino amidas. Mientras que en la formación de las amino amidas con dos centros de quiralidad es posible la formación de cuatro estereoisómeros. Sin embargo, al aprovechar la diferencia de solubilidad que tienen los diastereoisómeros formados, es factible separar el par de enantiómeros *R,S* y *S,R* mediante precipitación selectiva.



Esquema 15. Epimerización de péptidos mediante la formación de un compuesto oxazolón.

Por su parte, Peng *et al.*²⁹ utilizaron radiación de microondas para la formación de bencimidazoles. Ellos han logrado obtener al 2AMBZ en rendimientos de hasta el 79% en quince minutos cuando la *o*-fenilendimina, glicina y una mezcla de ácido fosfórico y PPA es irradiado con microondas (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del 2AMBZ con microondas (MW).

1.2.2 Síntesis de aziridinas

Las aziridinas son compuestos heterocíclicos de tres miembros, que tienen gran relevancia en diversos campos de la química. En la química orgánica las aziridinas son intermediarios muy importantes en la síntesis de diversos compuestos como los β -aminoalcoholes.³⁰ Por otra parte, algunos compuestos con actividad biológica como las mitomicinas contienen este anillo en su estructura. Un ejemplo es la mitomicina C, que es un compuesto con actividad antibiótica y antitumoral, utilizado para tratar algunos tipos de cáncer (Figura 2).³¹⁻³²

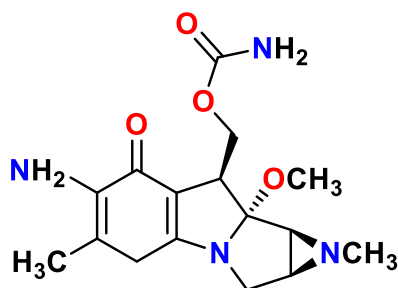
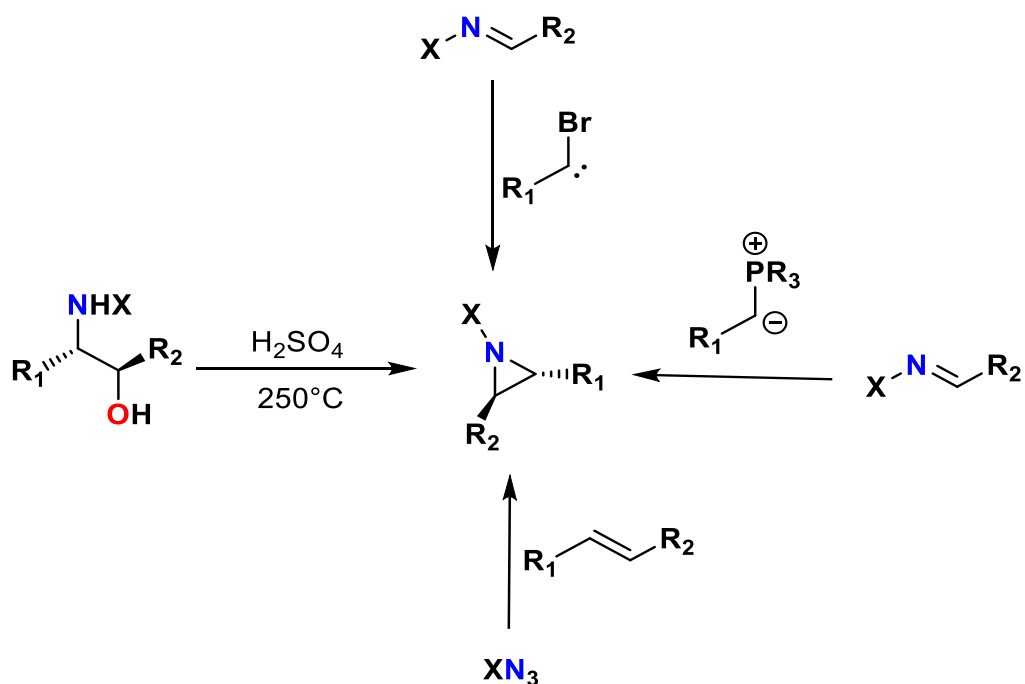


Figura 2. Estructura de la mitomicina C.

Hay una gran variedad de metodologías sintéticas para la preparación de aziridinas, entre las cuales se incluyen las reacciones de azidas con olefinas, la adición de carbenos e iluros a iminas y la ciclación de 1,2-aminoalcoholes (Esquema 17).^{31,33-35}

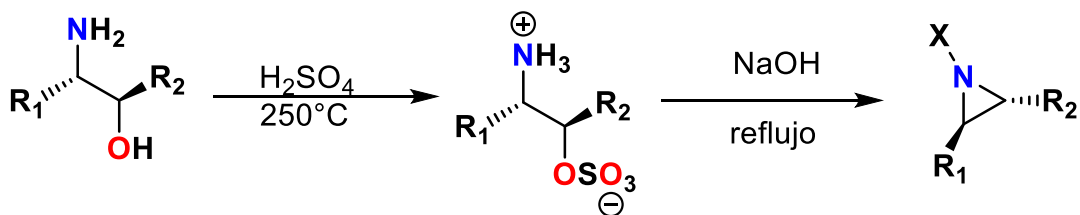


Esquema 17. Síntesis de aziridinas.

Una de las metodologías necesarias que se debe conocer para fines del presente capítulo de tesis es la síntesis de aziridinas a partir de 1,2-aminoalcoholes, puesto que los α -aminoácidos que se utilizan poseen a los grupos amino e hidroxilo adyacentes.

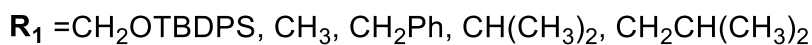
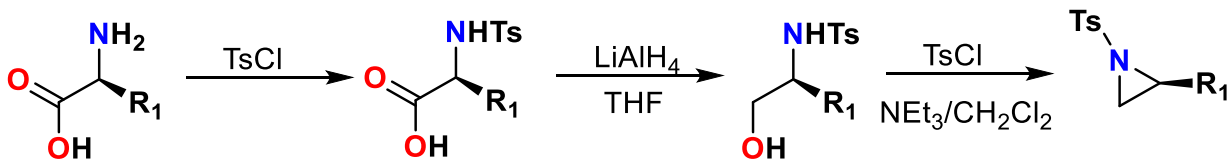
Wenker fue el primero en reportar la síntesis de aziridinas a partir de 1,2- aminoalcoholes.³³ La metodología consiste en calentar el amino alcohol a una temperatura cercana a 250°C en presencia de ácido sulfúrico para formar un aducto, el cual en presencia de hidróxido de

sodio forma una aziridina (Esquema 18). Cabe enfatizar que si se parte de aminoalcoholes enantioméricamente puros se obtendrán la aziridinas enantioméricamente puras.



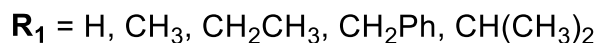
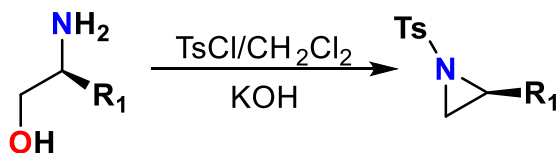
Esquema 18. Síntesis de Wenker.

Por su parte, Berry y Craig³⁶ reportaron la síntesis de aziridinas derivadas de aminoácidos (*L*-serina, *L*-metionina, *L*-fenilalanina, *L*-alanina, *L*-valina y *L*-leucina). En la ruta sintética, en el primer paso se protege el grupo amino con cloruro de tosilo (TsCl). Posteriormente se reduce el grupo carboxílico para formar una etanolamina, la cual se hace reaccionar con cloruro de tosilo y trietilamina en diclorometano en atmósfera de argón a temperatura ambiente por 16 horas (Esquema 19).



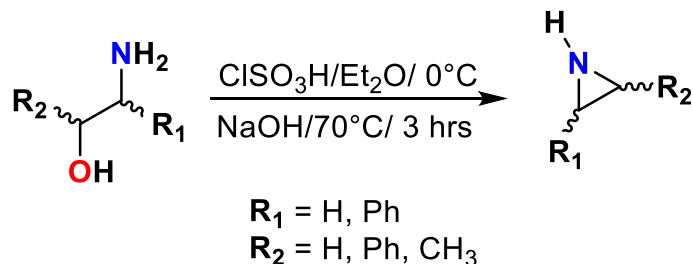
Esquema 19. Síntesis de aziridinas derivadas de aminoácidos.

Con el fin de disminuir los tiempos de reacción Bieber *et al.*³⁷ desarrollaron una metodología para obtener aziridinas en 30 minutos. Esta metodología consiste en realizar la protección y eliminación en un sólo paso. Al aminoalcohol, en solución acuosa de hidróxido de potasio, se le agrega el cloruro de tosilo en diclorometano y se mantiene en agitación por 30 minutos. El rendimiento de aziridina fue del 86% (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de aziridinas N-Ts.

En otros reportes se describe la síntesis de aziridinas utilizando ácido clorosulfónico. Una de las ventajas de esta metodología es que la reacción se lleva a temperaturas bajas y no se necesitan condiciones anhidras de reacción (Esquema 21).³⁸

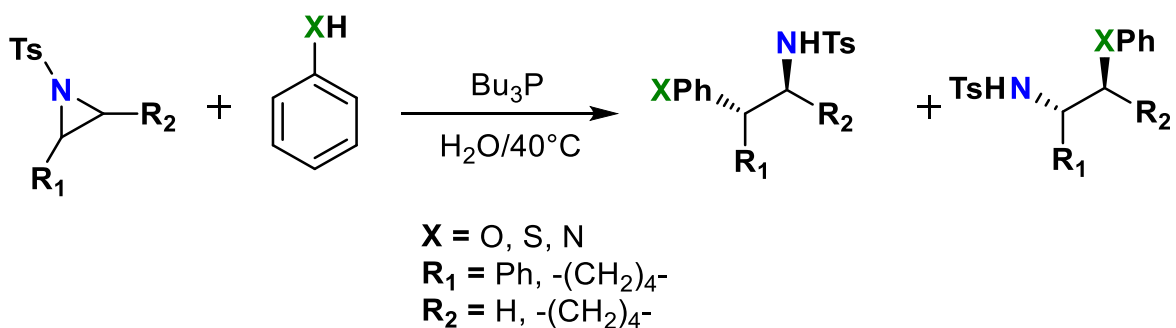


Esquema 21. Síntesis de aziridinas utilizando ClSO_3H .

1.2.3 Apertura y fragmentación de aziridinas

Las aziridinas en ciertas condiciones de temperatura y en presencia de nucleófilos como agua, alcoholes, tioles y aminas, pueden abrirse y dar lugar a aminoalcoholes, aminotioles y diaminas respectivamente.³⁹⁻⁴⁰ Para promover la apertura se han utilizado ácidos como el clorhídrico, sulfúrico y perclórico, además de catalizadores metálicos y algunos compuestos de fósforo y boro.^{39, 41-43}

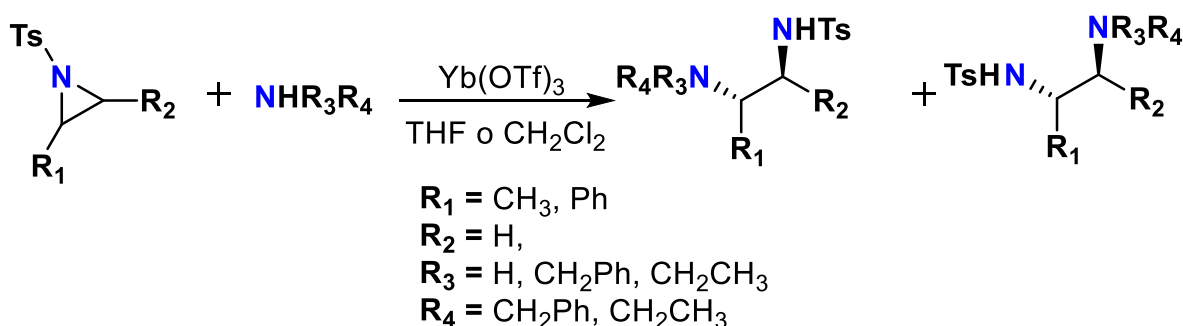
Fan *et al.*³⁹ reportaron la apertura de *N*-tosil aziridinas utilizando tributilfosfina como catalizador. Algunos de los nucleófilos utilizados fueron el fenol, tiofenol y anilina. Esta metodología tiene la ventaja de utilizar agua como disolvente y que se lleva a cabo a 40°C (Esquema 22).



Esquema 22. Apertura de aziridinas promovida por tributilfosfina.

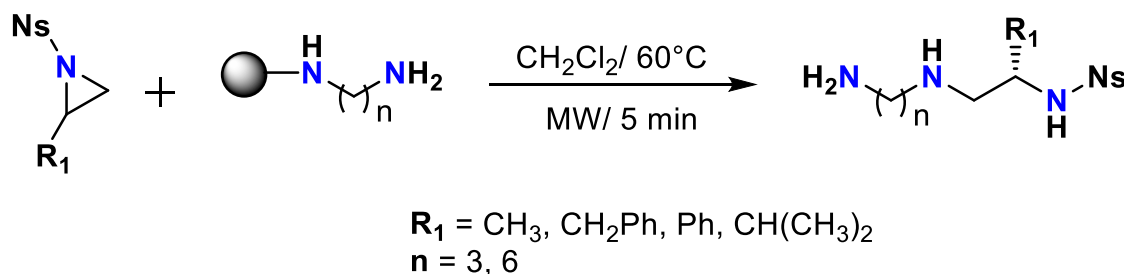
Por su parte, Menguro y Yamamoto⁴², reportaron que el triflato de iterbio ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) es un buen catalizador para promover la apertura de aziridinas con aminas primarias y secundarias. La reacción se lleva a cabo en THF o cloruro de metileno. Algunas de las

reacciones proceden a temperatura ambiente y otras necesitan estar bajo reflujo. Se obtienen rendimientos cercanos al 100% (Esquema 23).



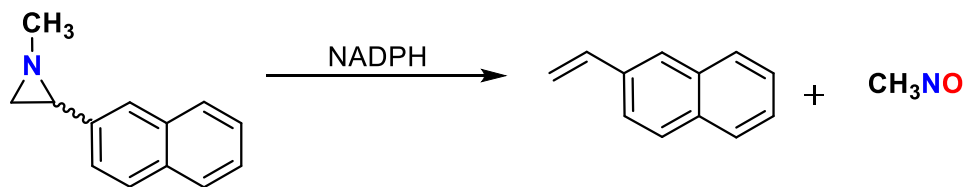
Esquema 23. Apertura de aziridinas promovida por triflato de iterbio.

También se han utilizado las microondas para promover la apertura de aziridinas. Crestey *et al.*⁴⁴ estudiaron una nueva metodología donde se hacen reaccionar aziridinas *N*-sustituidas con aminas ancladas en una resina de Wang utilizando microondas. Los tiempos de reacción no son mayores a una hora y se obtienen rendimientos superiores al 90% (Esquema 24).



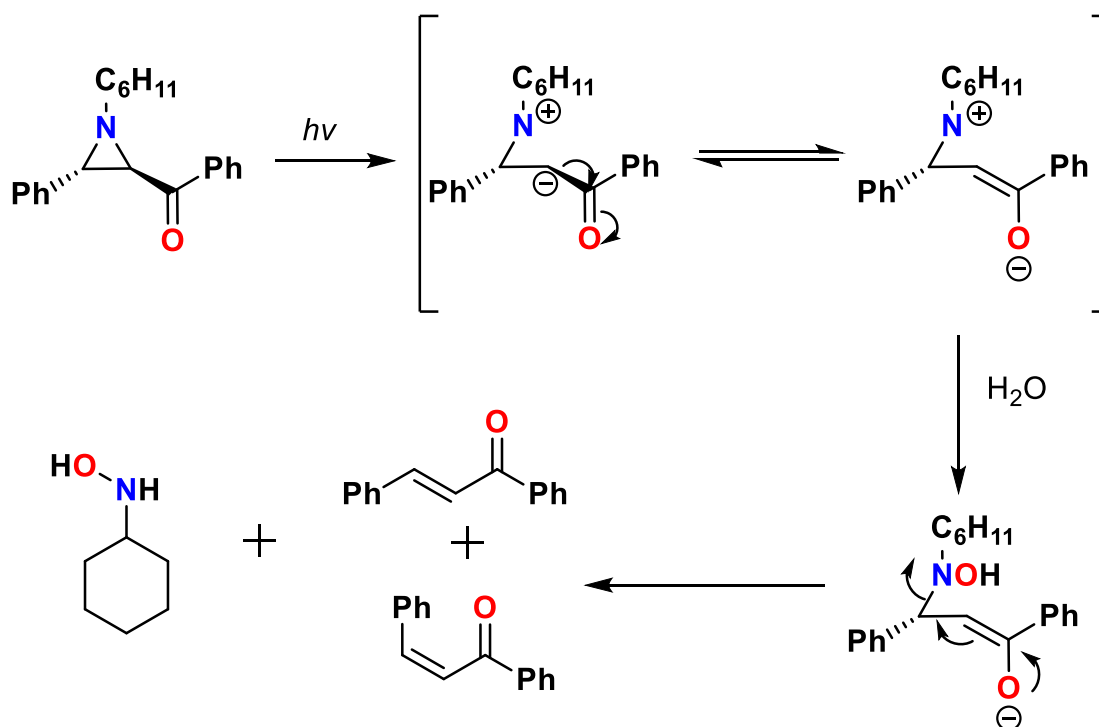
Esquema 24. Apertura de aziridinas asistida por MW.

Se ha demostrado que las aziridinas no solamente pueden abrirse, sino que también en condiciones específicas pueden fragmentarse. Hata y Watanabe realizaron un estudio sobre la metabolización de algunas aziridinas.⁴⁵ Una de las aziridinas estudiadas fue la 1-metil-2-β-naftil-aziridina, que al reaccionar con la enzima (NADPH), se fragmenta y da lugar al β-vinilnaftaleno y nitrosometano (Esquema 25).



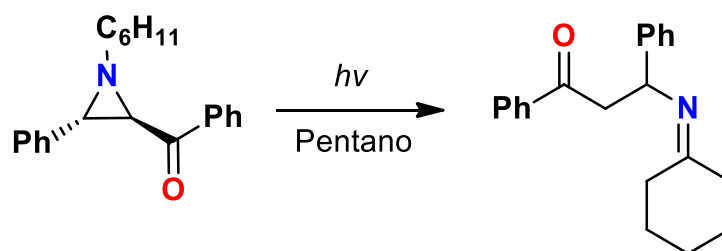
Esquema 25. Fragmentación de la 1-metil-2-β-naftil-aziridina.

En la literatura también se encuentran reportes de fragmentaciones de aziridinas por medio de la fotoquímica. Padwa y Hamilton estudiaron la reacción de la *trans*-1-ciclohexil-2-fenil-3-benzoiletlenimina y de su isómero *cis* en etanol/agua con luz ultravioleta (305 nm).⁴⁶ La reacción del isómero *trans* produce una mezcla de los isómeros *cis/trans* de la benzalacetofenona y *N*-ciclohexilhidroxilamina. Para llegar a este resultado se propone que sucede una ruptura heterolítica del enlace N-CHCOPh formando un carboanion que puede ser estabilizado por resonancia con el grupo carbonilo. El nitrógeno posteriormente se enlaza a una molécula de agua, dando lugar a la *N*-ciclohexilhidroxilamina (Esquema 26).⁴⁶⁻⁴⁷



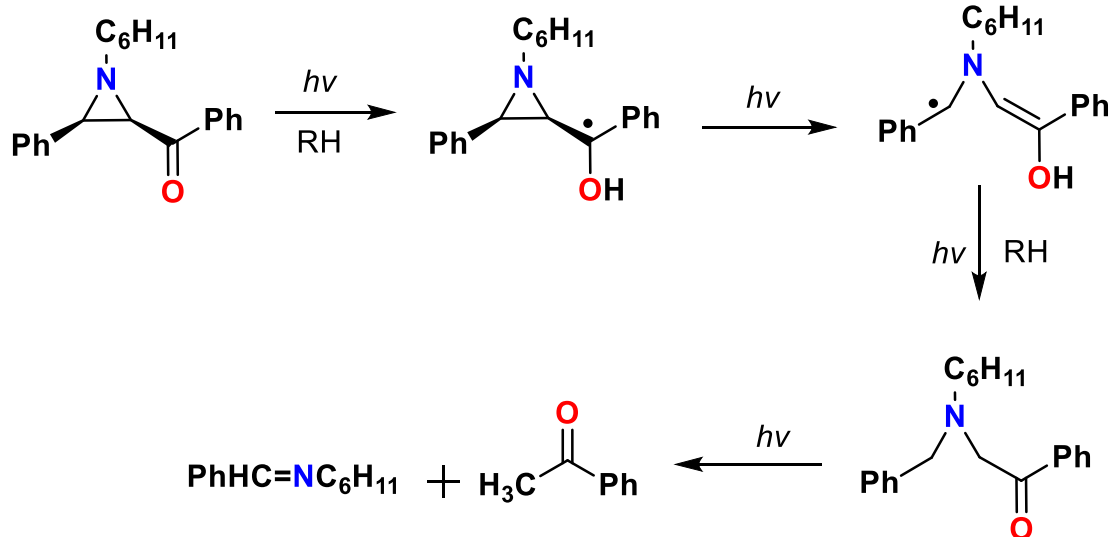
Esquema 26. Fragmentación de la *trans*-1-ciclohexil-2-fenil-3-benzoiletlenimina.

Sin embargo, Cuando la reacción de la aziridina se lleva a cabo en pentano y luz ultravioleta se forma sólo la *N*-1-(2-benzoil-feniletil)ciclohexanimina (Esquema 27).⁴⁶⁻⁴⁷



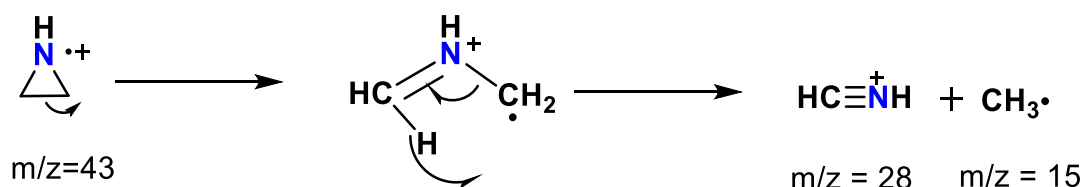
Esquema 27. Fragmentación de la *trans*-1-ciclohexil-2-fenil-3-benzoiletlenimina en pentano.

Por su parte, la *cis*-1-ciclohexil-2-fenil-3-benzoiletlenimina da como productos la acetofenona y *N*-bencilidenciclohexilamina. Aunque el mecanismo de reacción no ha sido demostrado, se propone que primero el oxígeno carboxílico abstrae un hidrógeno del disolvente formandose un radical, después ocurre una ruptura homolítica carbono-carbono del anillo. Este radical sustrae los átomos de hidrógeno y forma otro radical del tipo enol que conduce a los productos acetofenona y *N*-bencilidenciclohexilamina (Esquema 28).⁴⁶⁻



Esquema 28. Fragmentación de la *cis*-1-ciclohexil-2-fenil-3-benzoiletlenimina.

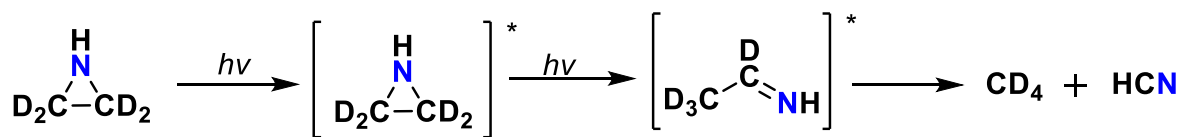
Porter y Spear⁴⁸ realizaron un estudio de la fragmentación de aziridinas por espectrometría de masas. El espectro de masas de la aziridina muestra dos fragmentos. Uno con $m/z = 28$ y otro con $m/z = 15$. Esto puede ser resultado de una apertura trasanular y una transferencia de hidrógeno (Esquema 29).



Esquema 29. Fragmentación de la aziridina por espectrometría de masas.

Otro estudio similar lo realizó Klemm, quien reportó la foto-descomposición de la aziridina y la aziridina-*d*₄.⁴⁹ El producto principal de esta foto-descomposición es el metano. Para explicar el resultado los autores propusieron la presencia de un estado excitado de la

aziridina deuterada. Posteriormente el anillo de aziridina se rompe para formar una imina, la cual se transforma a metano y a cianuro de hidrógeno (Esquema 30).



Esquema 30. Foto-descomposición de la aziridina- d_4 .

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Sintetizar bencimidazoles derivados de *o*-fenilendiamina, *L*-serina, *L*-cisteína y *L*-treonina que sean útiles como reactivos para obtener compuestos de arsénico.

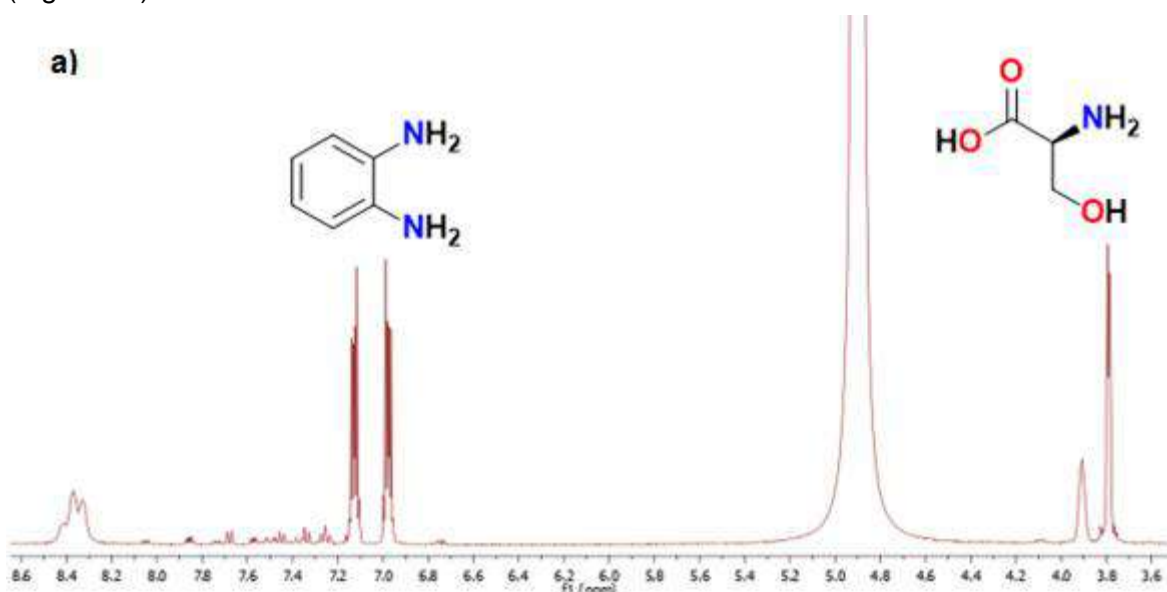
1.3.2 Objetivos Específicos

- Realizar las reacciones de α -aminoácidos (*L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína) con *o*-fenilendiamina para obtener los bencimidazoles.
- Caracterizar a los ligantes bencimidazol obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , y rayos-X.
- Proponer un mecanismo probable que explique los resultados obtenidos.

1.4 Resultados y discusión

1.4.1 Síntesis de bencimidazoles

La primera metodología utilizada para sintetizar bencimidazoles a partir de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína fue la utilizada por Phillips.²¹ En este proceso se hace reaccionar un equivalente de *o*-fenilendiamina con un equivalente de α -aminoácido en presencia de HCl 4M y se deja a reflujo por 3-4 días. A los tres días, el espectro de RMN ^1H de la reacción con *L*-serina muestra como producto mayoritario las materias primas y algunas trazas de al menos dos productos. Al transcurrir más tiempo (4 días), la reacción ya no avanzó más (Figura 3a). Por su parte, cuando la reacción se efectuó con *L*-treonina, los espectros de RMN evidenciaron que tampoco se formó el bencimidazol como producto mayoritario (Figura 3b).



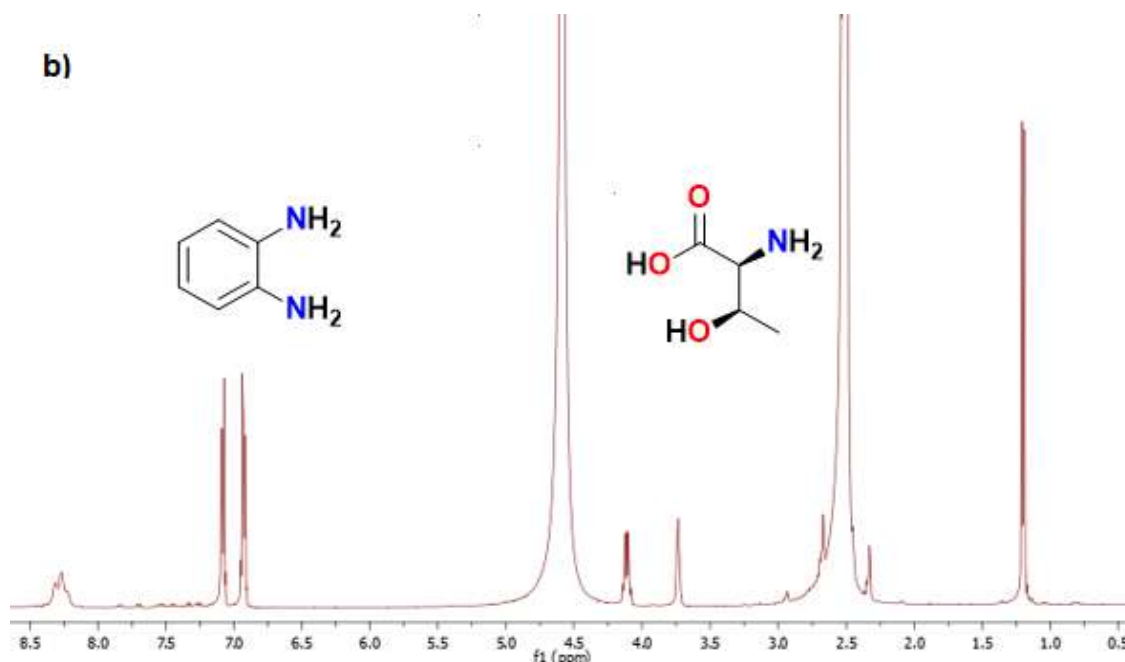


Figura 3. Espectros de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ para las reacciones de *o*-fenilendiamina con *L*-serina (a) y *L*-treonina (b).

De este modo, el espectro de RMN de ^1H de los productos de la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina mostró la presencia de al menos dos grupos de señales, características para un benzimidazol y para un compuesto aromático con sustituyentes diferentes en posiciones 1,2. En la zona alifática también se pueden observar señales que no corresponden a materia prima. Por esta razón se propone la posible formación del benzimidazol **1a** y de la amida **1b** (Figura 4).

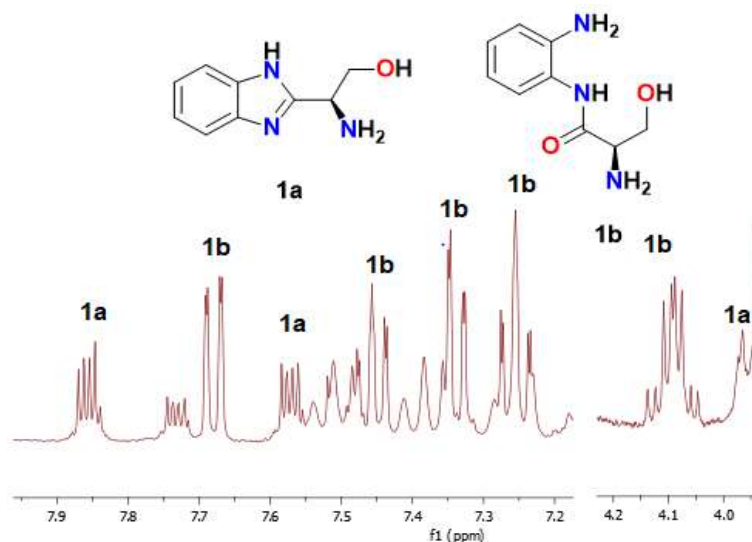


Figura 4. Expansión del espectro de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ para la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-serina.

Adicionalmente, se buscó realizar la reacción de *L*-serina con *o*-fenilendiamina mediante su activación con ultrasonido. De acuerdo a lo reportado en la literatura, se decidió utilizar catalizadores como el ácido polifosfórico (PPA) y ácido *p*-toluensulfónico (PTSA). Sin embargo, la reacción no procedió por este método. También se usaron resinas catiónicas como catalizadores, no obstante en los espectros se observaron trazas de los compuestos propuestos **1a** y **1b**. Aunque se aumentó la intensidad de las ondas de ultrasonido y el tiempo de reacción, la formación de los productos no avanzó (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones utilizadas en la reacción de *L*-serina con *o*-aminofenol activada energéticamente con ultrasonido (US).

| Catalizador | Condiciones | Producto Mayoritario |
|----------------|------------------------------------|----------------------|
| PTSA/Xileno | A = 100; T = 60 min; E = 178487 J | Materia Prima |
| PPA/Agua | A = 100; T = 21 min; E = 66533 J | Materia Prima |
| Amberlyst/Agua | A = 90; T = 20 min; E = 26753 J | ----- |
| Amberlite/Agua | A = 90; T = 20 min; E = 24691 J | Materia Prima |
| Amberlite/Agua | A = 100; T = 15 min; E = 24884 J | Materia Prima |
| Amberlite/Agua | A = 100; T = 120 min; E = 157349 J | Materia Prima |

En nuestro grupo de trabajo se ha reportado la síntesis de bencimidazoles derivados de aminoácidos mediante el tratamiento térmico de las materias primas.²⁵⁻²⁸ Siguiendo este método de síntesis, la *o*-fenilendiamina con *L*-cisteína se calentaron durante 15 h a temperaturas alrededor de 150°C. El espectro de RMN de ¹H en DMSO-*d*₆ presenta varias señales en la zona aromática que son características de un compuesto bencimidazólico (bz) y de otro compuesto aromático con sustituyentes diferentes en posiciones adyacentes (ar). De forma interesante el espectro muestra que en la zona alifática sólo se observa una señal simple en 2.78 ppm (y no se encontraron señales características del aminoácido libre) (Figura 5).

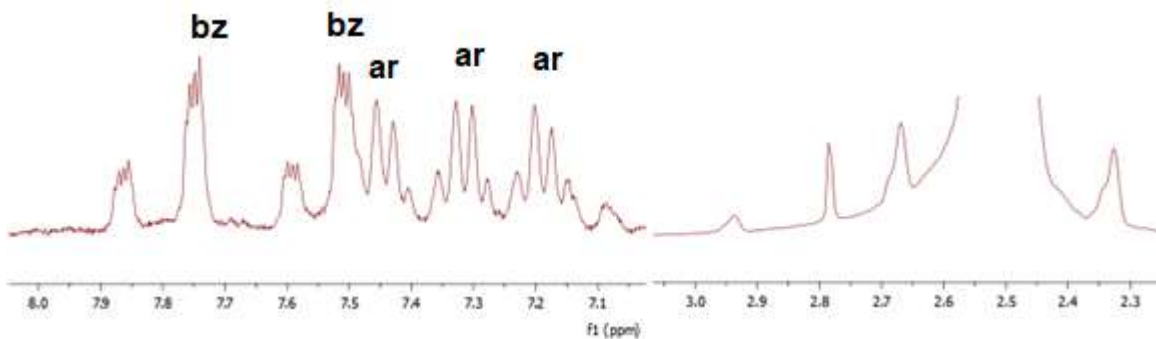


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H en DMSO-*d*₆ para la fusión de *o*-fenilendiamina con *L*-cisteína.

Con la finalidad de purificar al producto, el crudo de reacción se disolvió en agua y se llevó a pH de siete. Después, se realizaron extracciones con cloroformo y cloruro de metileno. En el espectro de RMN de ^1H (metanol- d_4) de la fase acuosa se observaron señales en la zona aromática características de un compuesto bencimidazólico y una señal simple en 2.71 ppm que se puede asignar a un grupo metilo (Figura 6).

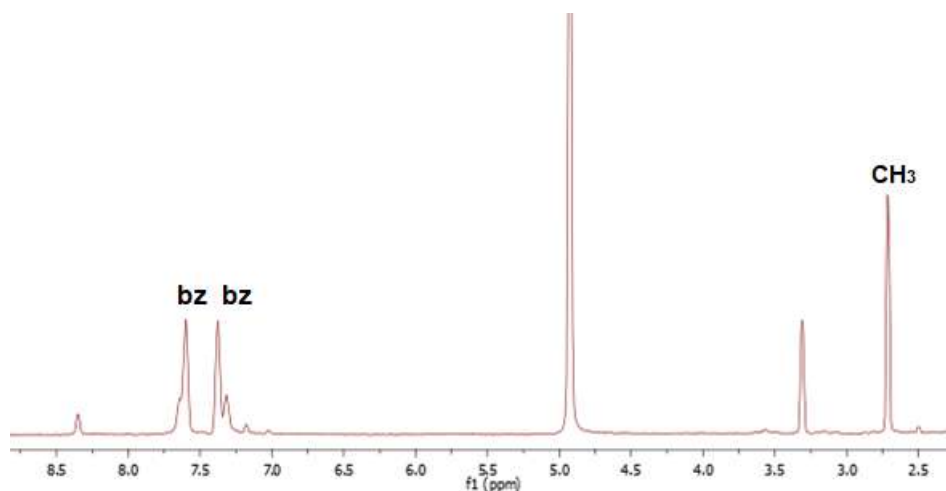


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD para la fusión de *o*-fenilendiamina con *L*-cisteína.

El compuesto obtenido de la fase acuosa se cristalizó en éter etílico/cloruro de metileno (50:50). Los cristales se difractaron por rayos-X de monocristal. La estructura obtenida corresponde al clorhidrato del 2-metilbencimidazol **1** (Figura 7). De esta manera, se corroboró la estructura molecular del 2-metilbencimidazol **1** y las señales vistas en RMN fueron asignadas inequívocamente. Este resultado fue el mismo cuando se hizo la reacción *o*-fenilendiamina con *L*-serina ya que los desplazamientos químicos observados en resonancia corresponden al 2-metilbencimidazol y son similares a los reportados en la literatura.⁵⁰

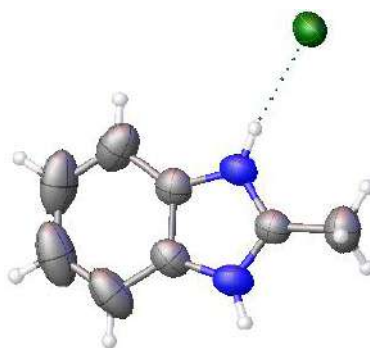


Figura 7. Representación Ortep del 2-metilbencimidazol **1**.

Al realizar la reacción de la *o*-fenilendiamina con *L*-treonina, el espectro de RMN de ^1H (en $\text{DMSO-}d_6$) muestra con claridad las señales características de al menos dos compuestos aromáticos. En la zona alifática no se observaron las señales correspondientes al aminoácido de partida. En su lugar aparece una señal cuádruple en $\delta = 3.15$ y otra señal con multiplicidad triple en $\delta = 1.40$. Estas señales son características de un fragmento etilo ya que integran para dos y tres protones respectivamente. Por lo tanto, se propone que en la reacción activada con microondas se formó el 2-etilbencimidazol **2** (Figura 8).

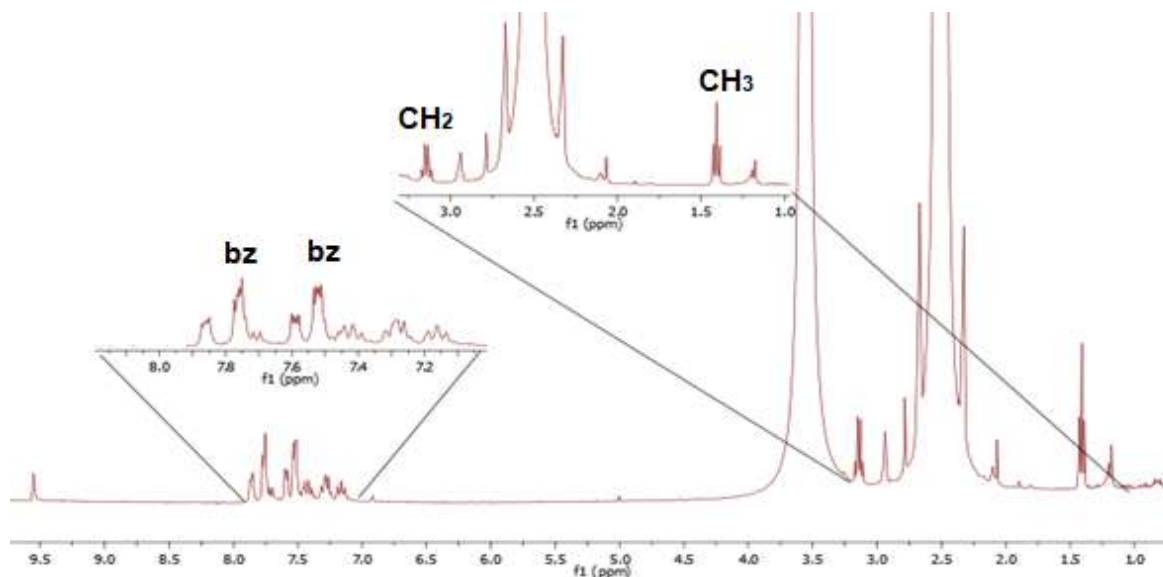


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ para el crudo de reacción de la fusión de *o*-fenilendiamina con *L*-treonina

Se sabe que con las microondas se obtienen de forma selectiva compuestos químicos en tiempos menores. Por esta razón, se decidió realizar las reacciones de condensación en microondas. Las reacciones se efectuaron a 200°C , a una potencia de 200 watts, durante 20 minutos de irradiación y sin disolvente. El espectro de RMN de ^1H (en metanol- d_4) de la reacción con *L*-treonina muestra nuevamente las señales características de un fragmento etilo, así como la presencia de dos compuestos bencimidazólicos. Los datos de desplazamiento químico para un grupo de señales coinciden con el espectro del 2-etilbencimidazol **2**. La señal simple en $\delta = 2.71$ (que integra para tres protones) y las frecuencias de resonancia para un segundo grupo bencimidazólico nos permitieron proponer que el segundo juego de señales corresponde al 2-metilbencimidazol **1** (Figura 9).

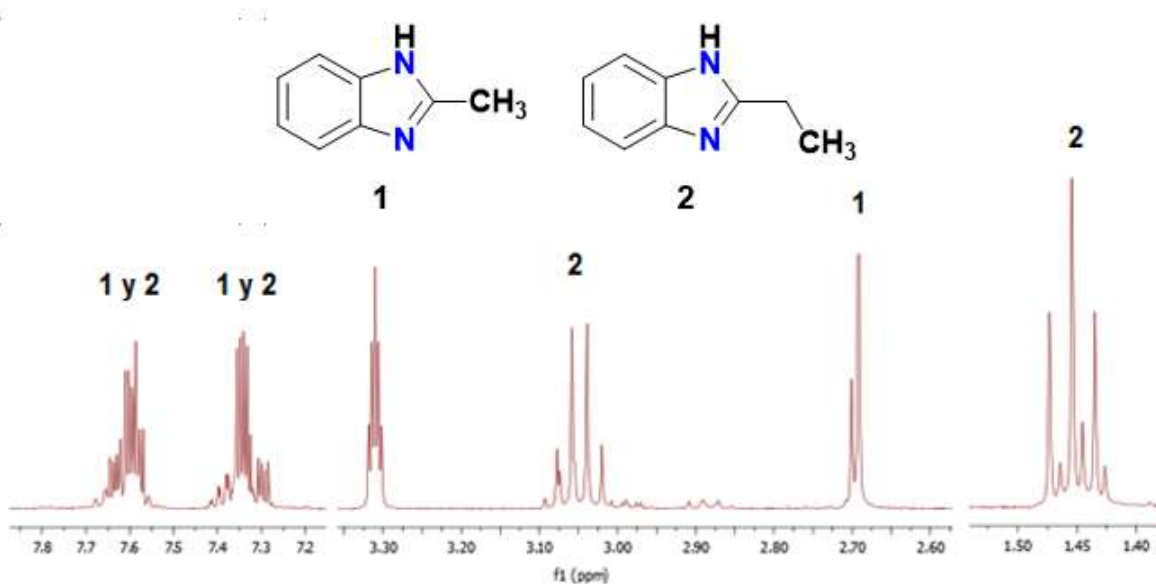


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD para la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-treonina en microondas (MW).

El espectro de RMN de ^1H para el crudo de la reacción en donde se usó *L*-cisteína fue similar al obtenido mediante fusión (Figura 10). Los resultados anteriores indicaron que ambos métodos de síntesis (fusión y microondas) dan los mismos productos.

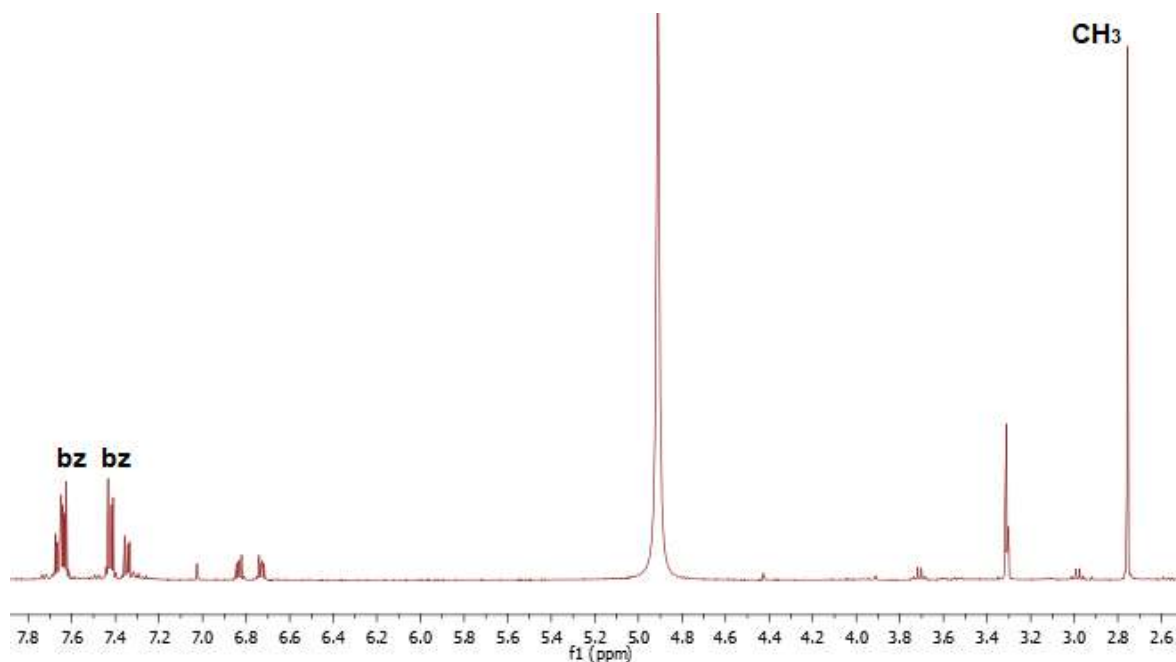
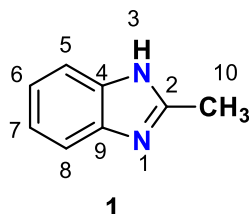


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD para la reacción de *o*-fenilendiamina con *L*-cisteína en microondas (MW).

La tabla 3 muestra los datos de RMN para las reacciones en donde se utilizó a la *L*-serina o *L*-cisteína. Las diferencias pequeñas en desplazamiento químico de los carbonos C4, C5, C6 y C10, se atribuyen a un cambio de pH, ya que en el proceso de purificación el pH varía en un rango de 7-7.5 aproximadamente.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (en ppm, CD₃OD) para el bencimidazol **1** obtenido por fusión y microondas (MW).



| Aminoácido | Metodología | H5 | H6 | H10 | C4 | C5 | C6 | C2 | C10 |
|------------|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Serina | MW | 7.57 | 7.31 | 2.67 | n.o. | 115.1 | 124.4 | 152.9 | 13.79 |
| Cisteína | MW | 7.64 | 7.42 | 2.76 | 134.9 | 114.8 | 125.9 | 152.6 | 13.10 |
| Cisteína | Fusión | 7.60 | 7.38 | 2.71 | 135.6 | 114.9 | 125.4 | 152.8 | 13.34 |

n.o. observado

La formación de los compuestos **1** y **2** genera la pregunta: ¿Cuál es el mecanismo de formación de estos compuestos bencimidazol? Para responder dicho cuestionamiento se decidió hacer un seguimiento por RMN de ¹H de la reacción entre la *L*-serina y la *o*-fenilendiamina en microondas, ya que con este equipo se controla la temperatura, presión y los tiempos de reacción. El seguimiento se realizó en tres etapas y al final de cada etapa se tomó una muestra para su análisis por RMN de ¹H. En la primera etapa la reacción se irradió con microondas por 10 minutos a una temperatura de 150°C. El espectro de ¹H muestra señales características para *o*-fenilendiamina, bencimidazol **1** y para la amida **1b** (Figura 11).

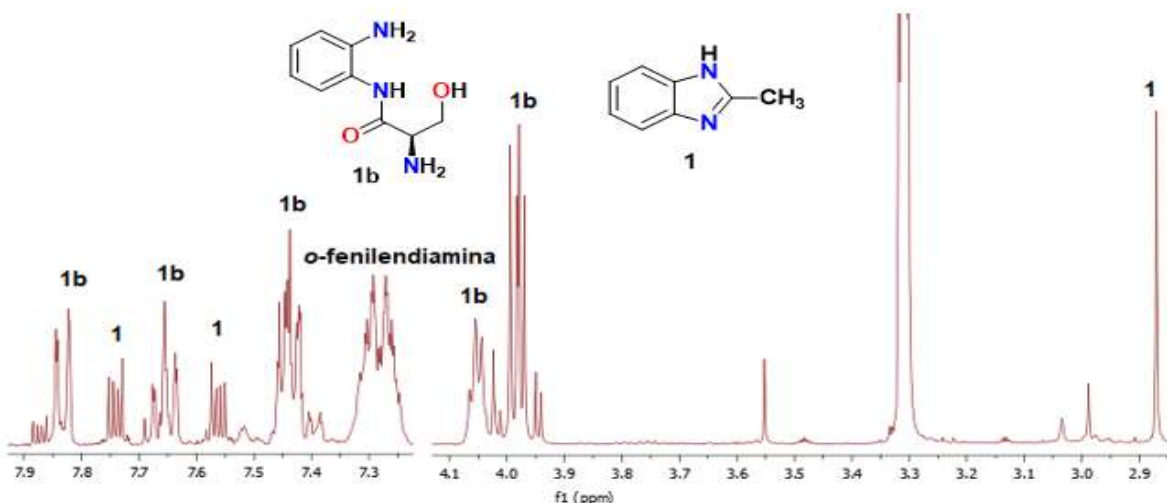


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD para el crudo de reacción obtenido en la Etapa 1.

Aunque en la resonancia no hay evidencia suficiente, se propone la formación de la aziridina **3**. Esta propuesta se basa en el conocimiento de que las etanolaminas en medio ácido y temperaturas altas pueden llegar a formar aziridinas (Figura 12).³³ Cabe informar que la estructura de un oxirano se descartó porque los protones característicos de este compuesto aparecen a más de $\delta = 2.6$ y en el espectro de ^1H no se observan dichas señales. Además, se favorece más el desprendimiento de agua que de amonio.⁵⁰⁻⁵¹

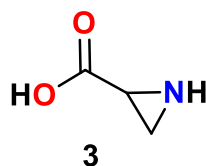


Figura 12. Estructura propuesta de la aziridina **3**.

En la segunda etapa, esta misma reacción se irradió durante otros 10 minutos a la temperatura de 150°C . En el espectro de RMN de ^1H se puede observar que el producto mayoritario es el benzimidazol **1**. Asimismo, las señales de *o*-fenilendiamina y de amida **1b** van desapareciendo. En el mismo espectro se observa un cuarto grupo de señales que son asignadas a la acetamida **1c**, esto se debe a que la señal simple que aparece en $\delta = 2.50$ es característica para este compuesto (Figura 13).

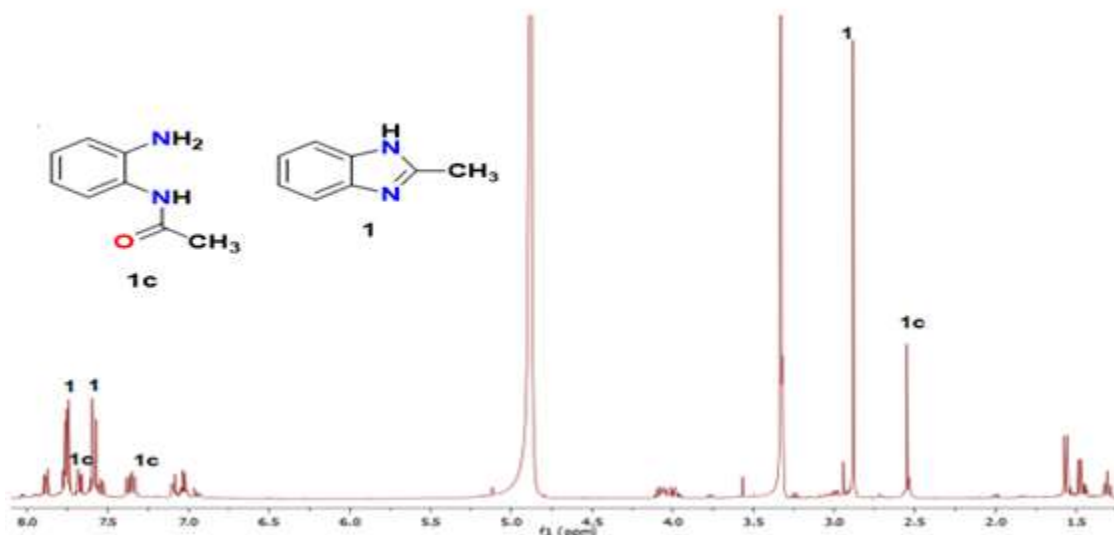


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD para el crudo de reacción de la Etapa 2.

En la etapa tres, la mezcla de reacción se irradió con microondas a 200°C por cinco minutos. El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción obtenido muestra que prácticamente solo hay 2-metilbencimidazol **1** y algunas trazas de la acetamida **1c** por la pequeña señal simple en $\delta = 2.50$ (Figura 14).

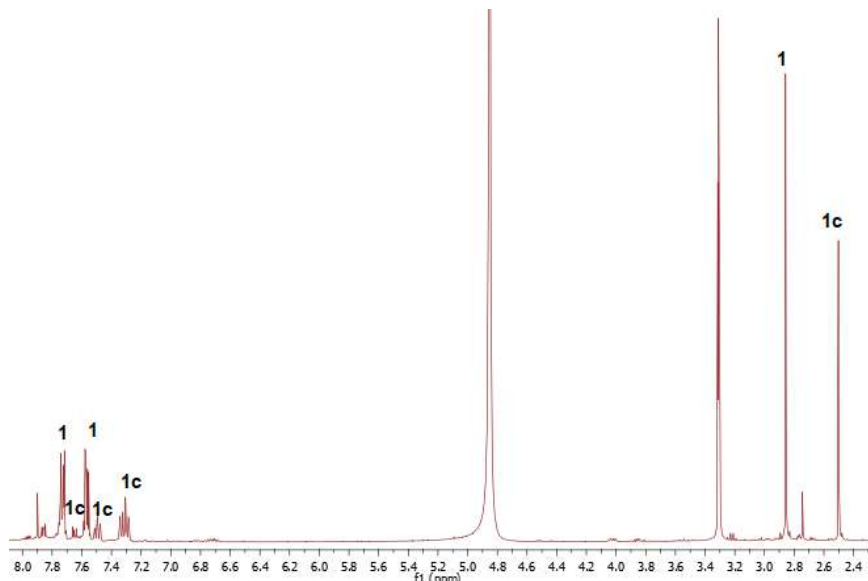
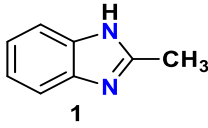
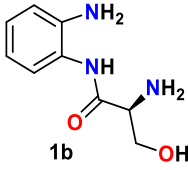
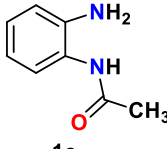
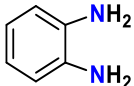


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD) para el crudo de reacción de la Etapa 3.

En la tabla 4, se registran los porcentajes (obtenidos por las integrales de las señales en la RMN de ^1H) de los productos que se van formando durante las tres etapas. Por los resultados obtenidos se propone que en la etapa 1 se favorece la formación de la amida **1b**.

Tabla 4. Porcentajes de productos de la reacción en MW de *o*-fenilendiamina y *L*-serina, durante las etapas 1-3.

| Etapa | Productos | | | |
|-------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| 1 | 11.0 | 57.5 | - | 31.5 |
| 2 | 49.2 | - | 50.7 | - |
| 3 | 54.5 | - | 45.5 | - |

En la figura 15 se propone que en la etapa 2 los productos **1b** y **3** siguen reaccionando para dar lugar a los intermediarios **1d** y **1e**. Dichos compuestos no fueron observados en la RMN, pero se proponen como intermediarios de reacción que contribuyen a explicar la formación de la acetamida **1c** y el benzimidazol **1** respectivamente.

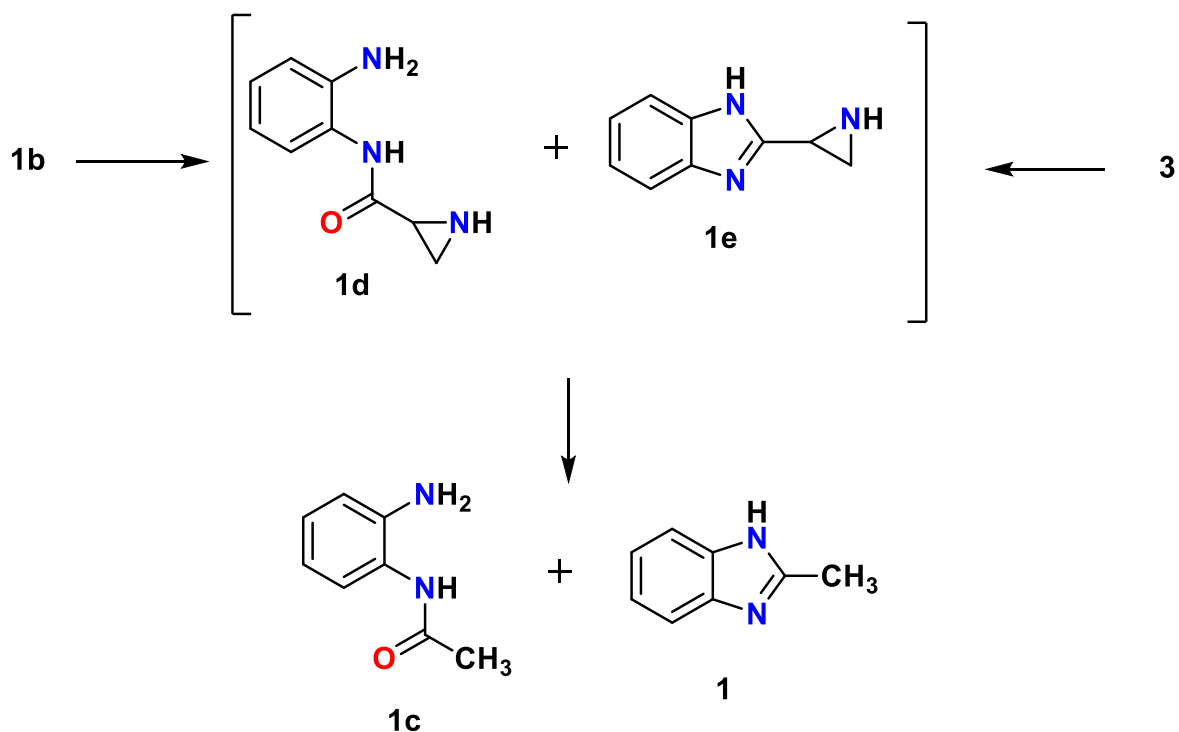


Figura 15. Propuesta de intermediarios de reacción que posiblemente se formaron en la etapa 2.

Como se puede observar en la figura 15, **1c** y **1** contienen a un grupo metilo, el cual puede provenir del intermediario **1e**. De este modo, se propone que **1e** se transforma a la imina **1f** cuando ocurre la ruptura del anillo de aziridina y la migración de un protón (Figura 16). Posteriormente, de manera concertada el par de electrones libre del nitrógeno de la imina forma el triple enlace con el átomo carbono, se rompe el enlace carbono-carbono y migra un segundo átomo de hidrógeno para dar lugar al bencimidazol **1** (mas cianuro de hidrogeno). Esta propuesta se sustenta con la información de la literatura que describe que las microondas promueven la fragmentación de intermediarios similares a **1d** y **1e**.⁴⁸⁻⁴⁹

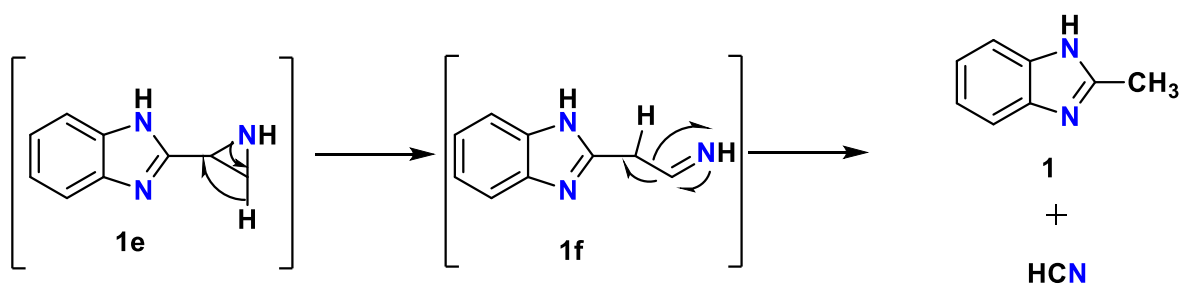


Figura 16. Mecanismo de fragmentación propuesto para **1e**.

De la misma manera, nosotros proponemos que la formación del 2-etilbencimidazol derivado de la *L*-treonina ocurre mediante un mecanismo similar al propuesto anteriormente. Pero, en este caso se tienen dos posibilidades al momento de la ruptura y migración, porque puede migrar el protón o bien el grupo metilo. Esto explica el resultado experimental ya que en el espectro de protón se observaron las señales para una mezcla de 2-metilbencimidazol **1** y 2-etilbencimidazol **2** (Figura 17).

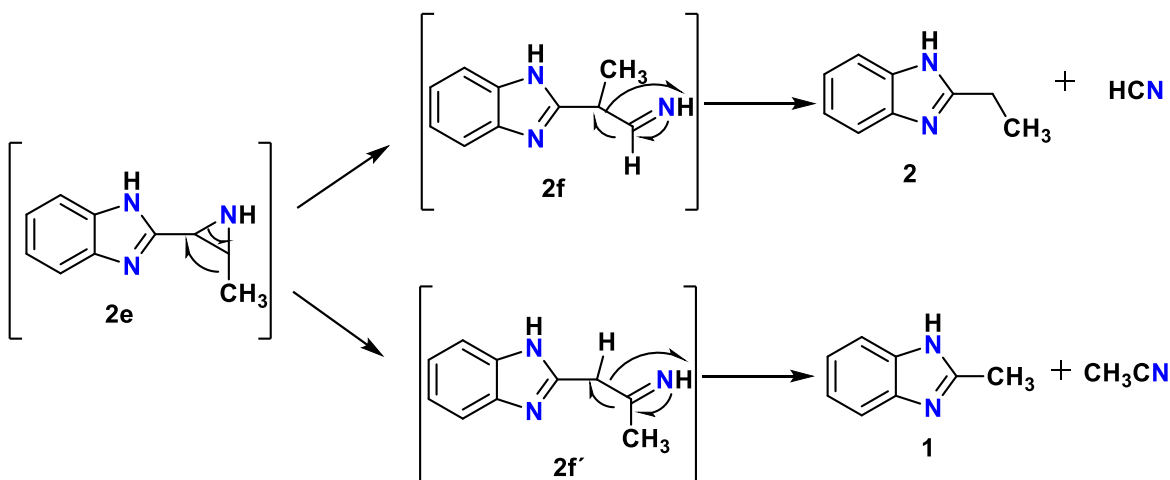


Figura 17. Mecanismo de fragmentación propuesto del compuesto **2e**.

1.5 Conclusiones

Los datos obtenidos por RMN y rayos-X, indican que las reacciones de *L*-serina o *L*-cisteina con *o*-fenilendiamina, ya sea por fusión o microondas, dan el mismo producto, el 2-metilbencimidazol. Mientras que la reacción con *L*-treonina, da una mezcla de 2-metilbencimidazol y 2-etilbencimidazol. La síntesis de estos bencimidazoles no había sido reportada por estas metodologías. Además, la síntesis de **1** y **2** por microondas, es una buena técnica, porque los tiempos de reacción son cortos y no se utilizan disolventes.

El mecanismo propuesto para la formación de **1** y **2** conlleva a pensar que se podría controlar la formación de las diferentes especies, las cuales serían reactivos en la síntesis de compuestos nuevos.

1.6 Bibliografía

1. Maekawua, K.; Ohtani, J. *Agr. Biol. Chem.* 1976, 40 (4), 791-799.
2. Vikas P. S.; Borse, N. B.; Gupta, D. V.; Phatangare, R. K.; Vikas P. S.; Umape, P. G.; Sekar, N.; *Arab. J. Chem.* 2016, 9, S1125-S1130
3. Aljahdali, M.; *Spectrochim. Acta A.* 2013, 112, 364-376.
4. Thompson, J. R.; Ovens, J. S.; Williams, V. E.; Leznoff, D. B.; *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 16572–16578.
5. Abdel-Ghani, N. T.; El-Ghar, M. F. A.; Mansour, A. M.; *Spectrochim. Acta A.* 2013, 104, 134-142.
6. Pérez-García G. F.; Tapia-Benavides. A. R.; Tlahuext, H.; Álvarez, A.; Tlahuextl, M.; *Struct. Chem.* 2006, 17, 359-366.
7. Hughes, M. F.; Beck, B. D.; Chen, Y.; Lewis, A. S.; Thomas, D. J.; *Toxicol. Sci.* 2011, 123 (2), 305-332.
8. Li, X.-N.; Zhou, H.-Y.; Feng, L.; Duan, K.; Wang, J.-X.; *Appl. Organometal. Chem.* 2012, 26, 168-174.
9. a) Alaqeel, S. I.; *J. Saudi Chem. Soc.* 2017, 21, 229-237. b). Korshak, V. V.; Rusanov, A. L.; Tugushi, D. S., *Polymer*, 1984, 25, 1539-1548.
10. Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2004, 214, 155-160.
11. Dekhane, D. V.; Pawar, S. S.; Gupta, S. V.; Shingare, M. S.; Thore, S. N.; *Chin. Chem. Lett.* 2010, 21, 519-523.
12. Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthi, T.; *J. Org. Chem.* 2009, 74, 8719-8725.
13. Lin, S.; Yang, L.; *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4315-4319.
14. Park, S.; Jung, J.; Cho, E. J.; *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 4148-4154.
15. Birajdar, S. S.; Hatnapure, G. D.; Keche, A. P.; Kamble, V. M.; *J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2014, 5 (1), 487-493.
16. Wang, Z.; *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; UK; John Wiley & Sons; 2010.
17. Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 245, 8-11.
18. Venkateswarlu, Y.; Kumar, S. R.; Leelavathi, P.; *Organ. Med. Chem. Lett.* 2013, 3 (7), 2-8.
19. Vikas, P. S.; Gupta, D. V.; Phatangare, R. K.; Vikas, P. S.; Umape, P. G.; Sekar, N.; *Green Chem. Lett. Rev.* 2012, 5, 139-145.

20. Kumar, B.; Smita, K.; Kumar, B.; Cumbal, L.; J. Chem. Sci. 2014, 126(6), 1831-1840.
21. Phillips, M. A.; J. Chem. Soc. 1928, 13, 2393-2399.
22. Rithe, S. R.; Jagtap, R. S.; Ubarhande, S. S.; RASAYAN J. Chem. 2015, 8(2), 213-217.
23. Lu, J.; Yang, B.; Bai, Y.; Synth. Commun. 2002, 32(24), 139-145.
24. Chen, R.-H.; Xiong, J.-F.; Peng, P.; Mo, G.-Z.; Tang, X.-S.; Wang, Z.-Y.; Wang, X.-F.; Asian J. Chem. 2014, 26(3), 926-932.
25. Falcón-León, M. P.; Tesis de doctorado; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Pachuca de Soto, 2014.
26. Avila-Montiel, M. C.; Tapia-Benavides, A. R.; Falcón-León, M.; Ariza-Castolo, A.; Tlahuext, H.; Tlahuextl, M.; J. Mol. Struct. 2015, 1100, 338-347.
27. Lechuga-Islas. V. D.; Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; 2014.
28. a) Islas-Trejo, E.; Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; 2017. b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V.; Tetrahedron 2005, 10827-10852.
29. Peng, P.; Xiong, J.-F.; Mo, G.-Z.; Zheng, J.-L.; Chen, R.-H.; Chen X.-Y.; Wang, Z.-Y.; Amino Acids 2014, 46, 2427-2433.
30. Matsukawa, S.; Mouri, Y.; Molecules 2015, 20, 18482-18495.
31. Buckley, B. R.; Patel, A. P.; Wijayantha, K. G. U.; J. Org. Chem. 2013, 78, 1289-1292.
32. Crooke, S. T.; Bradner, W. T.; Cancer Treat. Rev. 1976, 3, 121-139.
33. Wenker, H.; J. Am. Chem. Soc. 1935, 57, 2328.
34. Devi, S. P.; Lyngdoh, R. H. D; J. Chem. Sci. 2019, 131:6.
35. Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K.; Acc. Chem. Res. 2006, 39, 194-206.
36. Berry, M. B.; Craig, D.; Synlett 1992, 41-45.
37. Bieber, L. W.; De Araujo, M. C. F.; Molecules. 2002, 7, 902-906.
38. Li, X.; Chen, N.; Xu, J.; Synthesis. 2010, 342-3428.
39. Fan, R. H.; Hou, X. L.; J. Org. Chem. 2003, 68, 726-730.
40. Wang, Z.; Cui, Y. T.; Xu, Z. B.; Qu, J.; J. Org. Chem. 2008, 73, 2270-2274.
41. Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K.; J. Org. Chem. 1999, 64, 7323-7329
42. Meguro, M.; Yamamoto, Y.; Heterocycles. 1996, 43, 2473-2482.
43. Watson, I. D. G; Yudin, A. K.; J. Org. Chem. 2003, 68, 5160-5167.

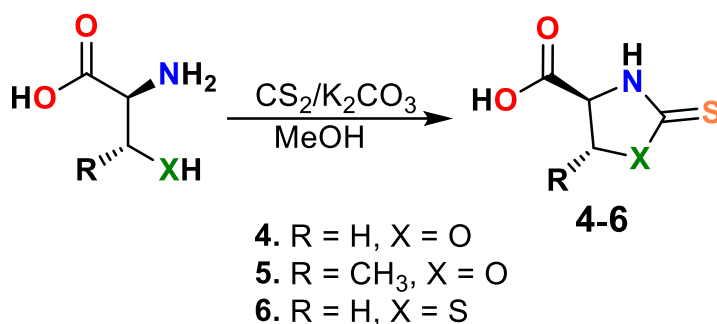
44. Crestey, F.; Wiit, M.; Frydenvang, K.; Staerk, D.; Jaroszewski, J. W.; Franzyk, H.;
Org. Chem. 2008, 73, 3566-3569.
45. Hata, Y.; Watanabe, M.; Drug Metab. Rev. 1994, 26(3), 575-604.
46. Padwa, A.; Hamilton, L.; J. Am. Chem. Soc. 1965, 87(8), 1821-1822.
47. Padwa, A.; Acc. Chem. Res. 1971, 4(2), 48-57.
48. Porter, Q. N.; Spear, R. J.; Org. Mass. Spectrom. 1970, 3, 1259-1282.
49. Klemm, R. F.; Can. J. Chem. 1967, 45, 1693-1698.
50. Silverstein, R. M.; Clayton-Bassler, G.; Morrill, T. C.; Spectrometric Identification of
Organic Compounds; John Wiley & Sons. N. York. 2005.
51. Carey, F. A.; Química Orgánica, sexta edición; México; McGraw Hill; 2006.

**CAPÍTULO II: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE
1,3-OXAZOLIDIN-2-TIONAS Y 1,3-TIAZOLIDIN-
2-TIONAS DERIVADAS DE L-SERINA, L-
TREONINA Y L-CISTEÍNA.**

2.1 Introducción

Los heterociclos como la 1,3-oxazolidin-2-iones o 1,3-tiazolidin-2-iones tienen diversas aplicaciones como agentes de derivatización quiral, fármacos o herbicidas.¹⁻⁴ En general, la obtención de nuevos productos derivados de aminoácidos se realiza protegiendo al grupo amino y activando al grupo carboxilo. Por otra parte, se ha reportado en la literatura que las etanolaminas pueden formar aziridinas en medio ácido y altas temperaturas.⁵ Por lo cual, la presencia de grupos -OH y -SH en aminoácidos como *L*-serina, *L*-cisteína y *L*-treonina promueven la formación de aziridinas. Para evitar la formación del heterociclo de tres miembros es necesario realizar protecciones sobre estos grupos (-OH, -SH). Una manera sencilla y eficiente de lograr dichas protecciones es mediante el uso de CS₂ para dar compuestos estables del tipo 1,3-oxazolidin-2-iones o 1,3-tiazolidin-2-iones.⁶

En el presente capítulo se presenta la síntesis de las 1,3-oxazolidin-2-iones **4** y **5** y de la 1,3-tiazolidin-2-ióna **6** (Esquema 1). Además se muestran los resultados de la reactividad de **4-6** con *o*-fenilendiamina. La metodología de síntesis de **4-6** que aquí se presenta es sencilla y eficiente. Además, se reporta la caracterización estructural de **4-6** por espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e IR. Cabe mencionar que los compuestos **4-6**, se pueden adquirir comercialmente. Sin embargo, se tienen los reactivos necesarios en el laboratorio para preparar dichos heterociclos y por ello se decidió sintetizarlos. Además, de la revisión bibliográfica realizada no se encontró disponible para el público en general la ruta de síntesis que algunas compañías utilizan para preparar a **4-5** y tampoco los datos espectroscópicos para dichos compuestos. La ruta de síntesis de la 1,3-tiazolidin-2-ióna **6** y algunos de sus datos espectroscópicos ya fueron reportados. No obstante, aquí se propone una metodología de síntesis alterna para la preparación de este compuesto.



Esquema 1. Síntesis de los compuestos **4-6**.

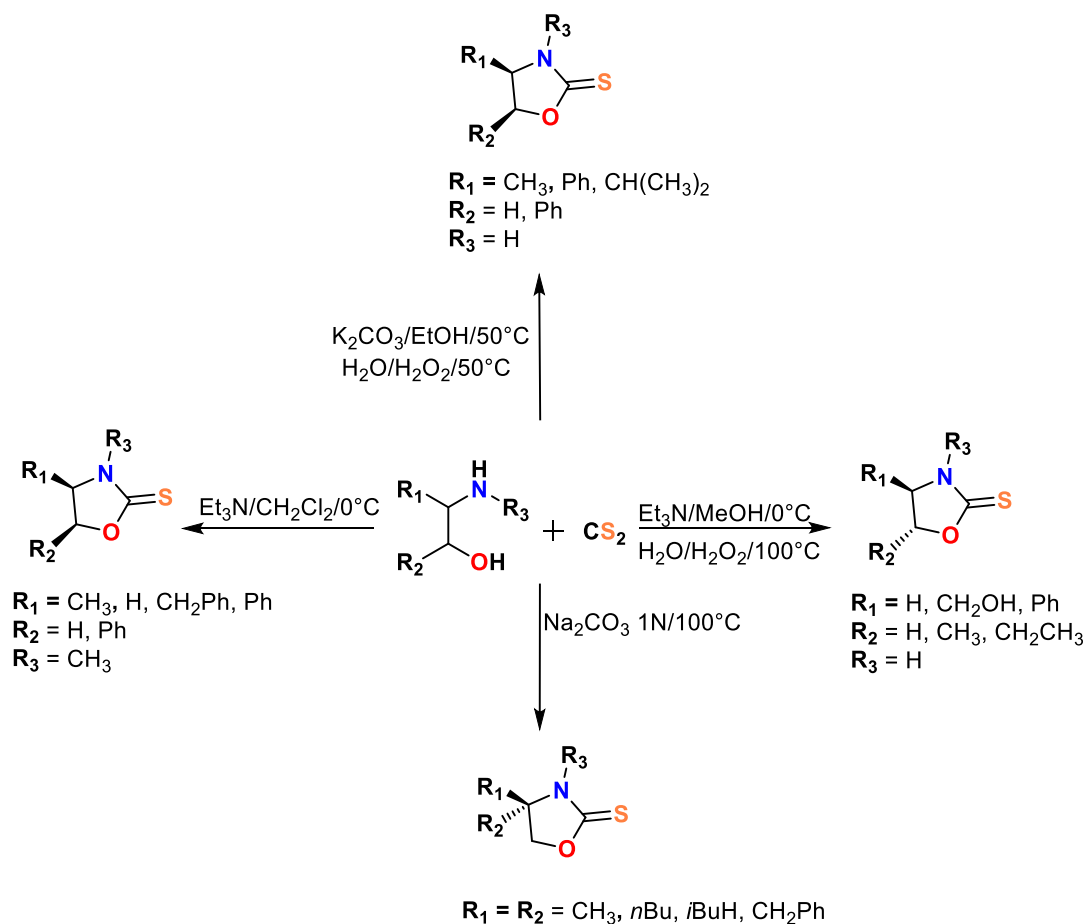
2.2 Antecedentes

2.2.1 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas

Los compuestos 1,3-oxazolidin-2-tionas se obtienen generalmente a partir de β -aminoalcoholes y disulfuro de carbono en presencia de una base. En el esquema 2 se resumen algunas metodologías donde se utilizan β -aminoalcoholes y disulfuro de carbono como materias primas. En un reporte, Li y Ohtani⁷ hacen reaccionar los aminoalcoholes con disulfuro de carbono utilizando como base trietilamina en metanol. Esta mezcla se deja agitar en hielo durante media hora. Posteriormente se refluje y se agrega poco a poco una solución acuosa de peróxido de hidrogeno al 30% hasta que no se desprendan vapores. Los rendimientos obtenidos son mayores al 80%.

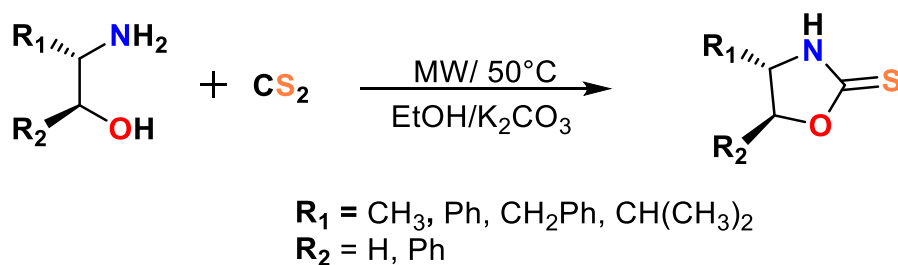
Delaunay *et al.*⁸ reportan dos metodologías para la síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas. Una metodología es a partir de β -aminoalcoholes donde el grupo amino, es una amina primaria y la otra cuando el grupo amino es una amina secundaria. Cuando el β -aminoalcohol contiene una amina primaria, se hace reaccionar con un equivalente de CS_2 en una solución 1N de carbonato de sodio a una temperatura de 100°C durante 15 minutos. El producto 1,3-oxazolidin-2-tiona se extrae con cloruro de metileno (rendimiento del 87%). Esta metodología no genera el producto de los derivados de β -aminoalcoholes con aminas secundarias. Entonces para que proceda la reacción, el aminoalcohol se disuelve en cloruro de metileno y se agrega CS_2 en un baño de hielo, utilizando trietilamina como base. Posteriormente se deja a reflujo por 16 horas y el producto se lava con una solución de ácido clorhídrico 1N, obteniéndose las 1,3-oxazolidin-2-tionas correspondientes.

Jelce *et al.*⁶ utilizan como base al carbonato de potasio, como disolvente etanol y como catalizador al peróxido de hidrogeno. En un primer paso, se agregan al aminoalcohol dos equivalentes de disulfuro de carbono y la mezcla se calienta a 50°C por media hora. Después se agregan lentamente 1.5 equivalentes de peróxido de hidrogeno y se deja en calentamiento otros treinta minutos. El crudo de reacción se filtra y al filtrado se le extrae con acetato de etilo la 1,3-oxazolidin-2-tiona.



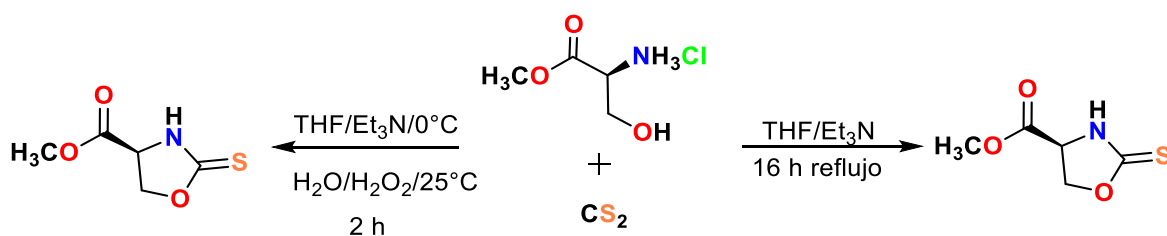
Esquema 2. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas.

Otras metodologías sugieren la utilización de microondas (MW). Morales *et al.*⁴ hacen reaccionar aminoalcoholes con disulfuro de carbono en etanol como disolvente y carbonato de potasio como base. La mezcla es colocada en el microondas, el cual se programa a una temperatura de 50 °C y 50 W de potencia. La ventaja que tiene el uso de las microondas consiste en que se emplean tiempos de reacción muy cortos comparados a otros métodos. El rendimiento que se obtiene es de 99% en menos de un minuto de irradiación (Esquema 3).



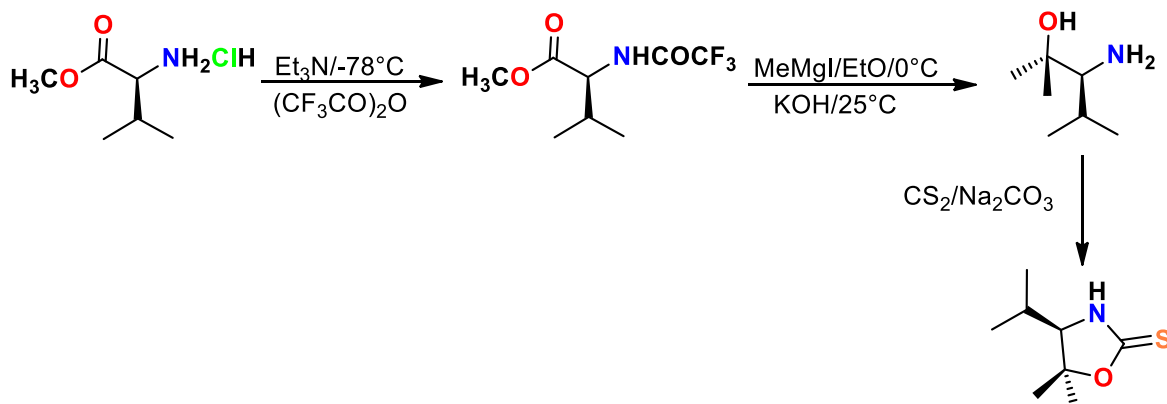
Esquema 3. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas por MW.

Algunos aminoácidos, como la serina, han sido utilizados para la síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas. Los primeros reportes sobre la obtención de estos compuestos lo hicieron Hsiao *et al.*⁹. Dichos autores hicieron reaccionar al clorhidrato del metilester de *L*-serina con disulfuro de carbono en THF y trietilmina. Después de 16 horas de reflujo, la 4-(*S*)-(metoxicarbonil)-1,3-oxazolidin-2-tiona se extrajo con cloruro de metileno y se obtuvo un 63% de rendimiento de la 1,3-oxazolidin-2-tiona. Por su parte, Nagai *et al.*¹⁰ modificaron algunas condiciones de reacción y el mismo compuesto se obtuvo en dos horas y con un rendimiento del 83%. Para esto, el clorhidrato del metilester de *L*-serina se agitó durante 10 minutos en una mezcla THF y trietilamina con atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0°C. Acto seguido se agregaron 1.5 equivalentes de disulfuro de carbono y la mezcla resultante se dejó agitar por una hora a temperatura ambiente. Por último, se agregó lentamente el peróxido de hidrógeno. Al final, el solvente de la mezcla resultante se evaporó y el producto se obtuvo con extracciones de acetato de etilo (Esquema 4).



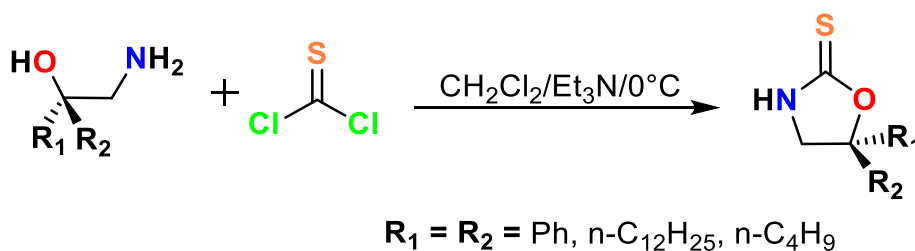
Esquema 4. Síntesis de la 4-(*S*)-(metoxicarbonil)-1,3-oxazolidin-2-tiona.

Una metodología alternativa para la síntesis de la 4-(*S*)-Isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-tiona fue propuesta por Ortiz *et al.*¹¹ En un primer paso, el metilester de *L*-valina se hizo reaccionar con anhídrido trifluoroacético para dar lugar al metiléster de la *N*-trifluoroacetil-*S*-valina. En la segunda etapa del proceso, la mezcla de reacción se hizo reaccionar con 5 equivalentes de ioduro de metil magnesio para obtener el 3-(*S*)-amino-2,4-dimetilpentan-2-ol. Finalmente, el compuesto 3-(*S*)-amino-2,4-dimetilpentan-2-ol se cicló con disulfuro de carbono en un reflujo por 16 horas para obtener la 4-(*S*)-Isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-tiona (Esquema 5).



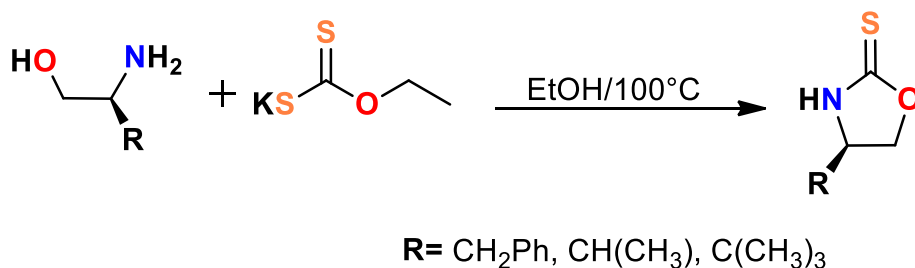
Esquema 5. Síntesis de la 4-(S)-Isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-tiona.

Además del disulfuro de carbono, se ha usado al tiosfogeno (o sales de xantato) para obtener 1,3-oxazolidin-2-tionas derivadas de β -aminoalcoholes. Jelce *et al.*⁶ hicieron reaccionar una disolución de tiosfogeno en diclorometano y trietilamina con β -aminoalcoholes. La reacción se efectuó en atmósfera de nitrógeno y a 0°C. Después de media hora de agitación se agregó una solución acuosa de bisulfito de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas con tiosfogeno.

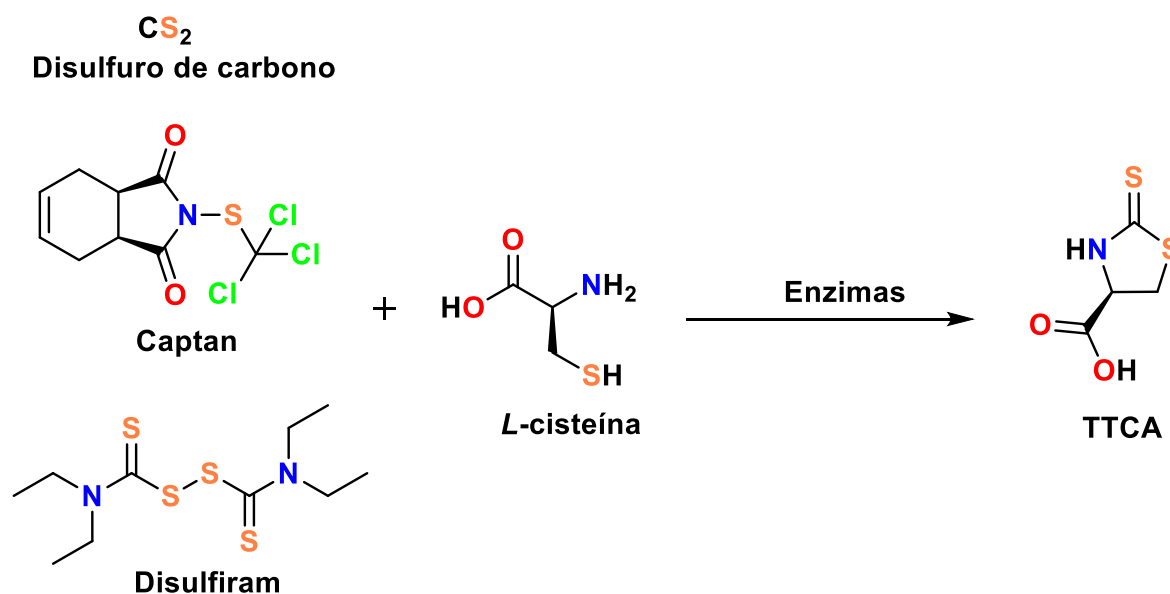
Por su parte, Lu *et al.*¹² hicieron reaccionar β -aminoalcoholes con etilxantato de potasio. La reacción se llevó a cabo en etanol, y la mezcla se calentó a 100°C en un baño de aceite por una hora. Los rendimientos obtenidos mediante este proceso van del 61-91% (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas con etilxantato de potasio.

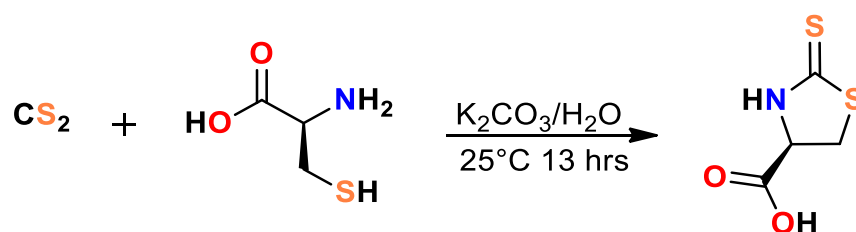
2.2.2 Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas

Es importante saber que el ácido 2-tioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (TTCA) es un metabolito encontrado en orina, cuando el organismo ha estado expuesto a disulfuro de carbono y “captan” (captan es un pesticida ampliamente utilizado).^{13,14} También, el TTCA es un metabolito primario del disulfiram que ha sido utilizado para el tratamiento del alcoholismo crónico. Hasta ahora se conoce que en el metabolismo de estos compuestos, ocurre una reacción con la cisteína para formar el TTCA (Esquema 8).^{15,16}



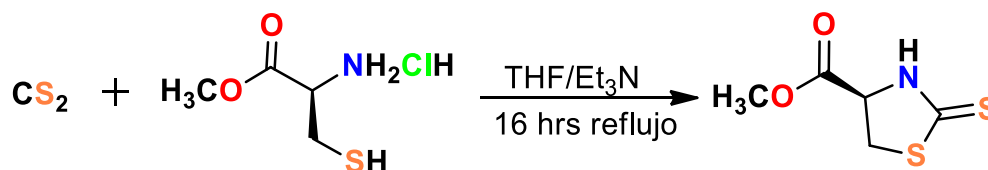
Esquema 8. TTCA como producto del metabolismo de CS_2 , Captan y Disulfiram.

Las 1,3-tiazolidin-2-tionas se pueden sintetizar al hacer reaccionar disulfuro de carbono con β -amino tioles. Una de las primeras metodologías reportadas para obtener el TTCA consiste en hacer reaccionar la L-cisteína con disulfuro de carbono en agua, utilizando como base carbonato de potasio. La reacción se deja agitar por 13 horas a temperatura ambiente, para posteriormente modificar su pH a un valor de 1, el TTCA se extrae con éter etílico (Esquema 9).¹⁷



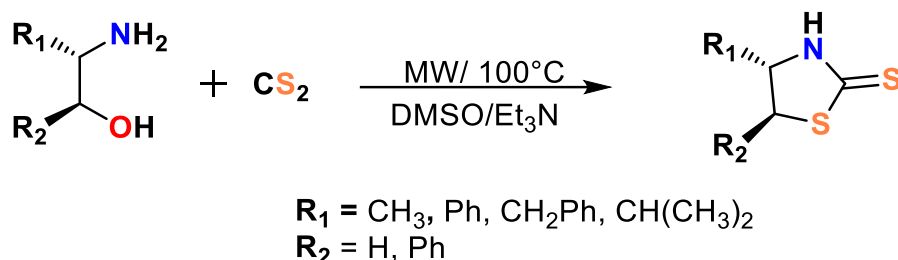
Esquema 9. Síntesis del TTCA.

Por su parte, Hsiao *et al.*⁹, reportaron la síntesis del metilester del TTCA. Para ello, se hizo reaccionar el clorhidrato del metilester de *L*-cisteína con disulfuro de carbono en THF y trietilamina. Después de 16 horas de reflujo se obtuvo la 4-(*R*)-(metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-2-tiona (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la 4-(*R*)-(metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-2-tiona.

También, es posible obtener 1,3-tiazolidin-2-tionas a partir de β -aminoalcoholes cuando se hace una selección cuidadosa de los factores como el disolvente, base, temperatura y tiempos de reacción. Morales *et al.*² encontraron que la reacción de β -aminoalcoholes con disulfuro de carbono, en DMSO y trietilamina, produce 1,3-tiazolidin-2-tionas cuando la mezcla se irradia con microondas durante una hora y 100°C de temperatura (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas por MW.

Por su parte, Lu *et al.*¹⁸ hicieron reaccionar β -aminoalcoholes con etilxantato de potasio. La reacción se llevó a cabo en etanol, y se calentó a 100°C en un baño de aceite por 24 horas. La reacción se debe mantener bajo atmosfera de nitrógeno, para evitar que la conversión del β -aminoalcohol se detenga en la 1,3-tiazolidin-2-tiona. Los rendimientos obtenidos por dichos investigadores van del 35-95% (Esquema 12).

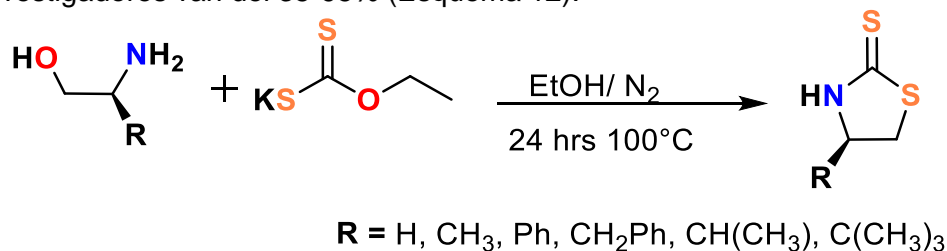
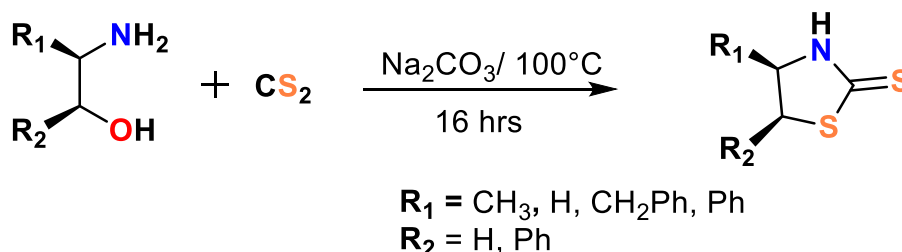


Figura 12. Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas con etilxantato de potasio.

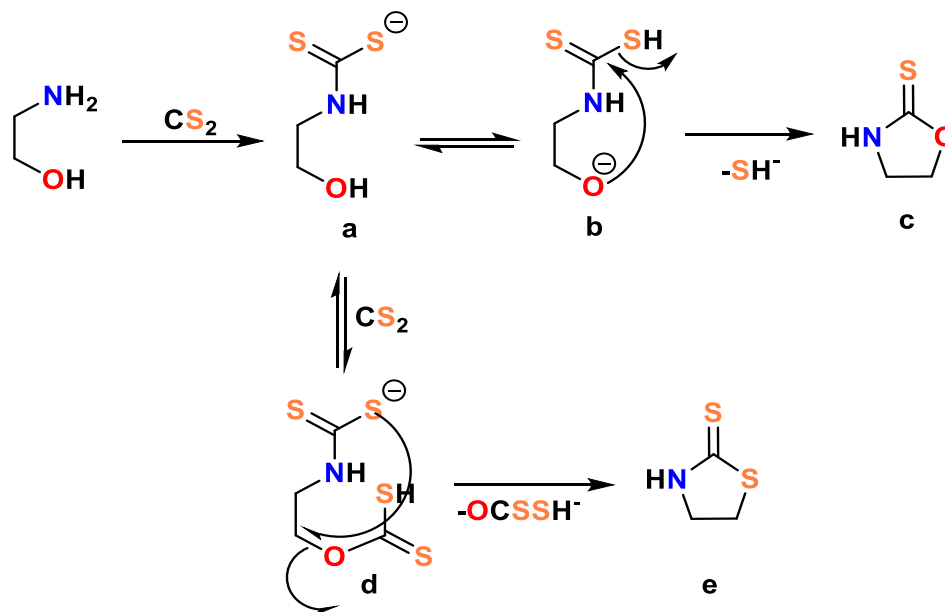
Delaunay *et al.*⁸ hicieron reaccionar β-aminoalcoholes con un equivalente de CS₂ en una solución acuosa 1N de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se sometió a una temperatura de 100°C durante 15 minutos para obtener 1,3-tiazolidin-2-tionas. Cuando se aumenta el tiempo de reacción a 16 horas, se obtuvieron como producto principal las 1,3-tiazolidin-2-tionas correspondientes (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de 1,3-tiazolidin-2-tionas.

El mecanismo de formación de 1,3-oxazolidin-2-tionas o 1,3-tiazolidin-2-tionas a partir de un β-aminoalcohol con disulfuro de carbono se describe a continuación. En primera instancia se forma el ditiocarbamato **a**, que se encuentra en equilibrio con **b**. En presencia de una base débil como el carbonato de potasio, se favorece un ataque nucleofílico por parte del oxígeno al grupo tiocarbonyl, dando lugar a la 1,3-oxazolidin-2-tiona **c**. En presencia de bases más fuertes como la trietilamina, o bien con un exceso de disulfuro de carbono o tiempos de reacción más largos, **a** puede dar lugar al ditiocarbamato **d**, el cual mediante una ciclación intramolecular da lugar a la 1,3-tiazolidin-2-tiona **e** (Esquema 14).⁸

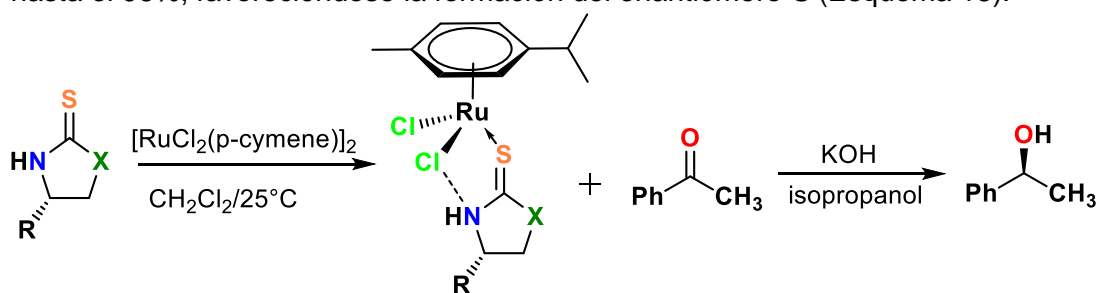
18.



Esquema 14. Mecanismo propuesto para síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tionas.

2.2.3 Reactividad de 1,3-oxazolidin-2-iones y 1,3-tiazolidin-2-iones

Como se menciona anteriormente, estos compuestos han sido utilizados como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica de alcoholes y tioles. Por ejemplo, Reshi *et al.*¹⁹ reportaron la utilización de 1,3-oxazolidin-2-iones y 1,3-tiazolidin-2-iones como catalizadores en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona. En un primer paso, dichos autores hicieron reaccionar las 1,3-oxazolidin-2-iones y 1,3-tiazolidin-2-iones con el dímero del dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) en diclorometano a temperatura ambiente. Los complejos formados se refluieron durante 8 horas en isopropanol en presencia de acetofenona e hidróxido de potasio. En estas condiciones se pudieron obtener porcentajes de conversión de hasta el 96%, favoreciéndose la formación del enantiómero *S* (Esquema 15).

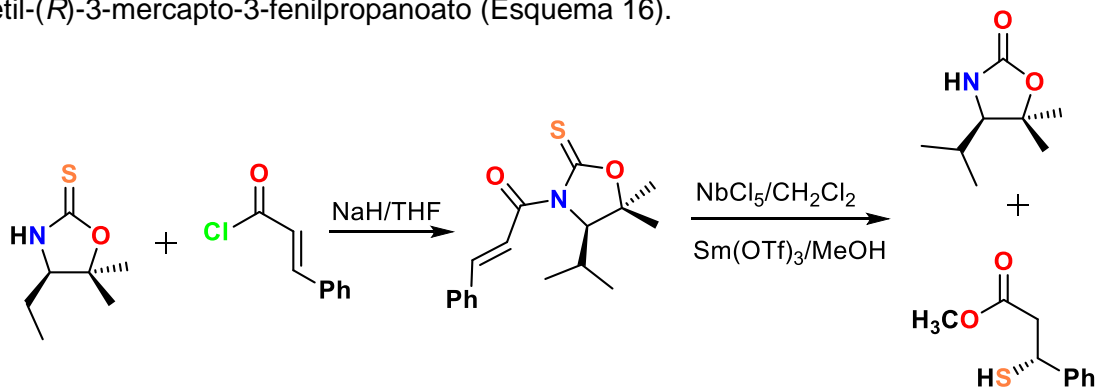


X = O, S

R = CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, Ph, CH₂Ph.

Esquema 15. Hidrogenación por transferencia de la acetofenona.

Por su parte Ortiz *et al.*¹¹ reportaron la utilización de la 4-(*S*)-Isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-iona como un auxiliar quiral en la transferencia intramolecular de azufre en *N*-acilimidias α,β -insaturadas. En un primer paso la 1,3-oxazolidin-2-iona se hizo reaccionar con el cloruro de cinamólo para obtener la *N*-enoil oxazolintiona. Este compuesto fácilmente puede sufrir una reacción de trans-esterificación mediante la acción de las sales de Sm(OTf)₃ y NbCl₅ para obtener la 4-(*S*)-Isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona y el metil-(*R*)-3-mercapto-3-fenilpropanoato (Esquema 16).



Esquema 16. Transferencia intramolecular de azufre.

2.3 Ojetivos

2.3.1 Objetivo General

Sintetizar 1,3-oxazolidin-2-tionass y 1,3-tiazolidin-2-tionass derivadas de *L*-serina, *L*-cisteína y *L*-treonina que se usarán como reactivos en la síntesis de bencimidazoles.

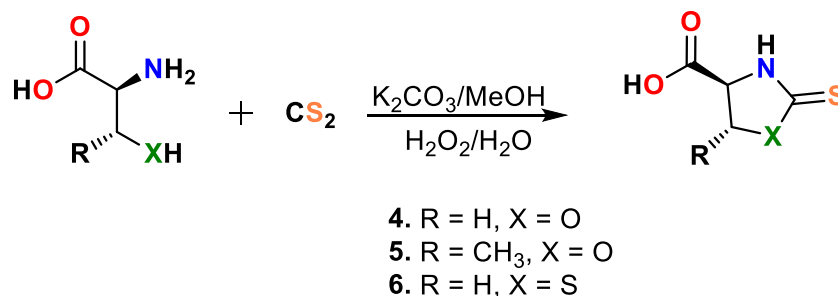
2.3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar compuestos 1,3-oxazolidin-2-tionass y 1,3-tiazolidin-2-tionass a partir de aminoácidos (*L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína) y CS₂.
- Caracterizar los compuestos 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tionas obtenidos, por RMN de ¹H, ¹³C, rayos-X e IR.
- Realizar la síntesis de bencimidazoles a partir de las 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tionas con *o*-fenilendiamina.

2.4 Resultados y discusión

2.4.1 Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-tionas y 1,3-tiazolidin-2-tionas

Para la síntesis de las 1,3-oxazolidin-2-tionas **4** y **5** y la 1,3-tiazolidin-2-tiona **6**, se hizo reaccionar *L*-serina, *L*-treonina o *L*-cisteína con disulfuro de carbono respectivamente. La reacción se lleva a cabo en metanol y se utiliza como base al carbonato de potasio. En un primer paso se agita el aminoácido y el K₂CO₃ en metanol por diez minutos para conseguir que se disuelva la mayor cantidad del aminoácido Posteriormente, se agrega el disulfuro de carbono y la mezcla se refluxe por media hora. Esta parte del proceso es importante porque se induce la formación del carbamato correspondiente. Terminado el tiempo de reacción, se agrega lentamente a la mezcla 1.5 equivalentes de peróxido de hidrógeno al 50% y se refluxe el sistema por otra media hora. La adición de H₂O₂ tiene la finalidad de promover la ciclación del carbamato formado y producir la 1,3-oxazolidin-2-tiona correspondiente. Cuando la mezcla resultante se enfría se obtiene un precipitado el cual se separa por filtración. Dicho precipitado está conformado principalmente por sulfato de potasio resultante de la reacción. A la solución resultante se le evapora el disolvente a presión reducida y el aceite obtenido se lava con metanol y etanol para eliminar residuos de aminoácido libre y, carbamato sin reaccionar (Esquema 17). La ventaja de esta metodología radica en el tiempo de reacción que es menor a lo reportado, además de que la purificación es más fácil y rápida que en otros métodos donde se emplea la cromatografía.



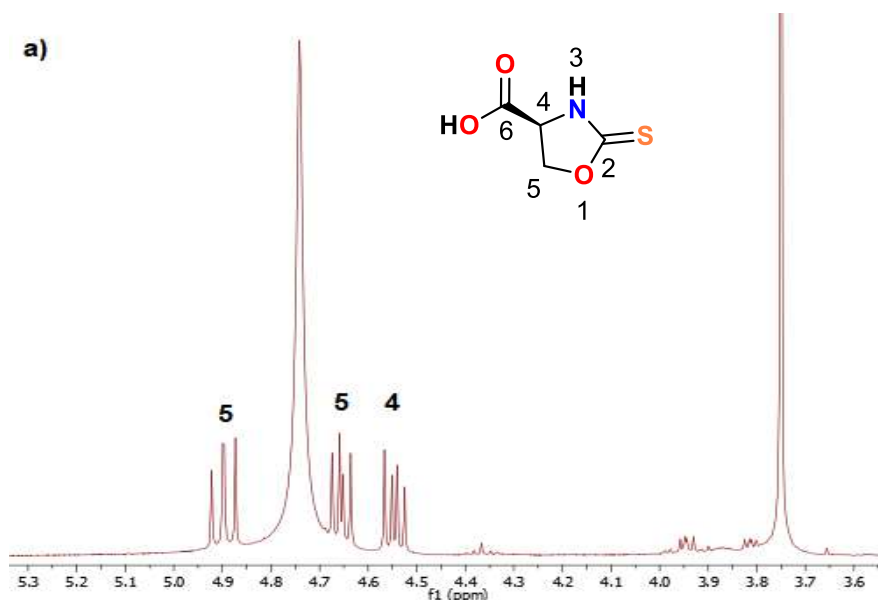
Esquema 17. Metodología para la síntesis de 4-6.

2.4.2 Estudio estructural de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6

Como se mencionó anteriormente, los compuestos 4 y 5, se pueden obtener comercialmente, pero no se encuentra disponible en la literatura su ruta de síntesis, ni su espectroscopia. Por otra parte, la síntesis del compuesto 6 y algunos de sus datos espectroscópicos (como su RMN de ¹H en piridina-*d*₅) ya se han reportado.¹⁷ Por lo cual, aquí se propone una nueva metodología que es fácil y sencilla para la obtención de 4-6. Además, se realiza el estudio estructural de estos compuestos mediante el uso de las espectroscopias de RMN (¹H y ¹³C) e infrarrojo.

2.4.2.1 RMN de ¹H y ¹³C de las 1,3-oxazolidin-2-tionas 4 y 5 y la 1,3-tiazolidin-2-tiona 6

La RMN de ¹H en D₂O para el compuesto 4, muestra tres señales doble de dobles (sistema ABC) en $\delta = 4.90, 4.66$ y 4.54 que no corresponden a materia prima. La señal AB en $\delta = 4.90:4.66$ se asignó a los protones metilénicos (-CH₂-) mientras que la señal C en 4.54 se asignó al protón metínico (Figura 1a). Por otra parte, la RMN de ¹³C muestra cuatro señales en $\delta = 189.5, 176.5, 75.0$ y 60.3 . La resonancia en $\delta = 189.5$ es característica para el enlace C=S lo cual indica la formación de 4 (Figura 1b).^{4,20}



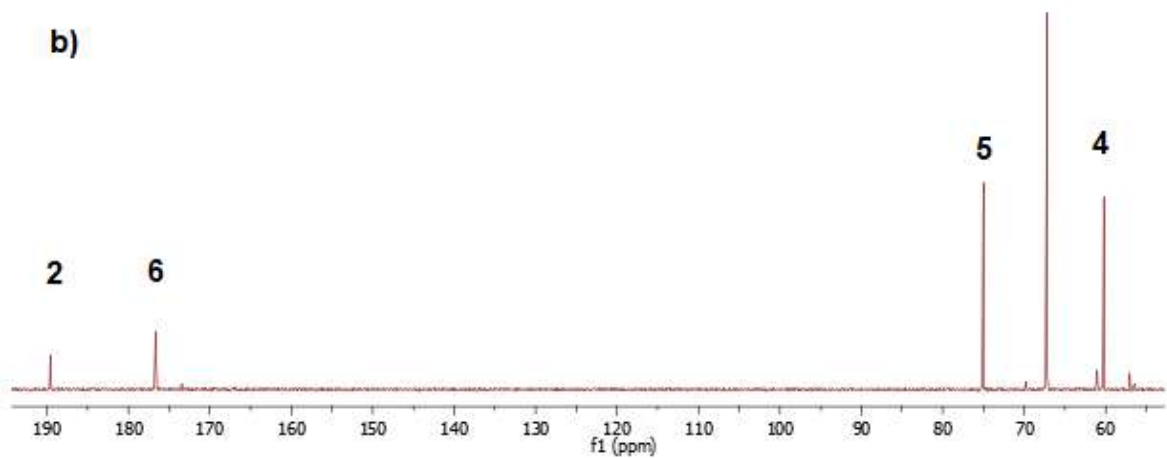


Figura 1. Espectros de RMN de ^1H (a) y ^{13}C (b) en D_2O para el compuesto 4.

La asignación de los protones metilénicos, se corroboró con un experimento HSQC, en el cual podemos observar claramente la correlación de las resonancias para los átomos hidrógeno metilénicos ($\delta = 4.96$ y 4.66) con la señal en $\delta = 75.0$ asignada al carbono del metino (Figura 2).

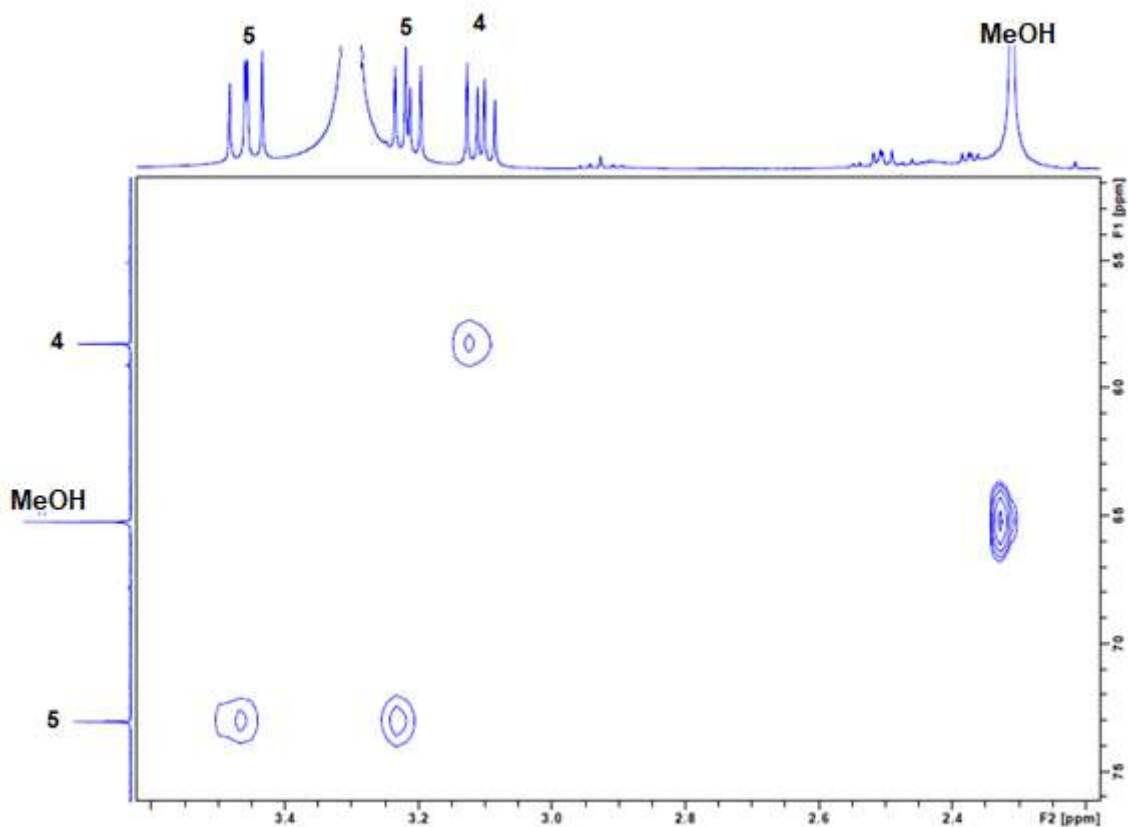


Figura 2. Experimento HSQC para el compuesto 4.

Al comparar los desplazamientos químicos de **4** con los de la *L*-serina (Tabla 1), podemos observar que todos los protones del heterociclo se desplazan a frecuencias más altas ($\Delta\delta_{\text{H}}=0.7\text{-}1.0$ y $\Delta\delta_{\text{C}}=3.4\text{-}14.2$), debido a que la movilidad conformacional está muy restringida.²¹

Tabla 1. Desplazamientos químicos (ppm) de ¹H y ¹³C en D₂O para la *L*-serina y **4.**

| | ¹³ C | | | | ¹ H | |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|-------|----------------|-----------------|
| | CH | CH ₂ | C=O | C=S | CH | CH ₂ |
| 4 | 60.3 | 74.9 | 176.7 | 189.5 | 4.54 | 4.96:4.66 |
| <i>L</i>-serina | 56.9 | 60.7 | 172.9 | | 3.83 | 3.96 |

Asimismo, podemos observar la separación del sistema AB del grupo metileno cuando se forma el compuesto **4** comparado con el mismo grupo de la *L*-serina (Figura 3). El efecto anisotrópico del grupo carbonilo sobre Ha hace que la señal de este hidrógeno se desplace a frecuencia más baja que Hb (Figura 3).^{20,21}

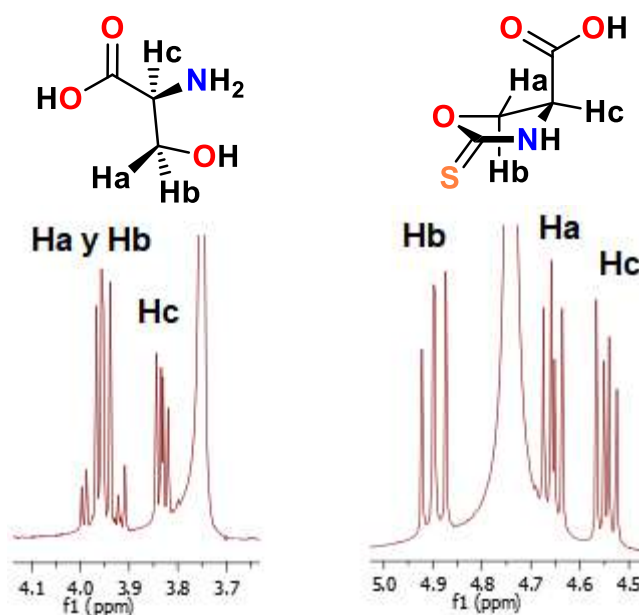


Figura 3. Efecto anisotrópico en **4.**

La RMN de ^1H en D_2O para el compuesto **5**, muestra tres señales en $\delta = 4.57$, 4.13 y 1.56 además de las señales características de etanol (ya que se utilizó en el proceso de purificación) (Figura 4a). La RMN de ^{13}C muestra una nueva señal en $\delta = 188.9$ característica para el enlace $\text{C}=\text{S}$ lo cual indica la formación de **5** (Figura 4b).

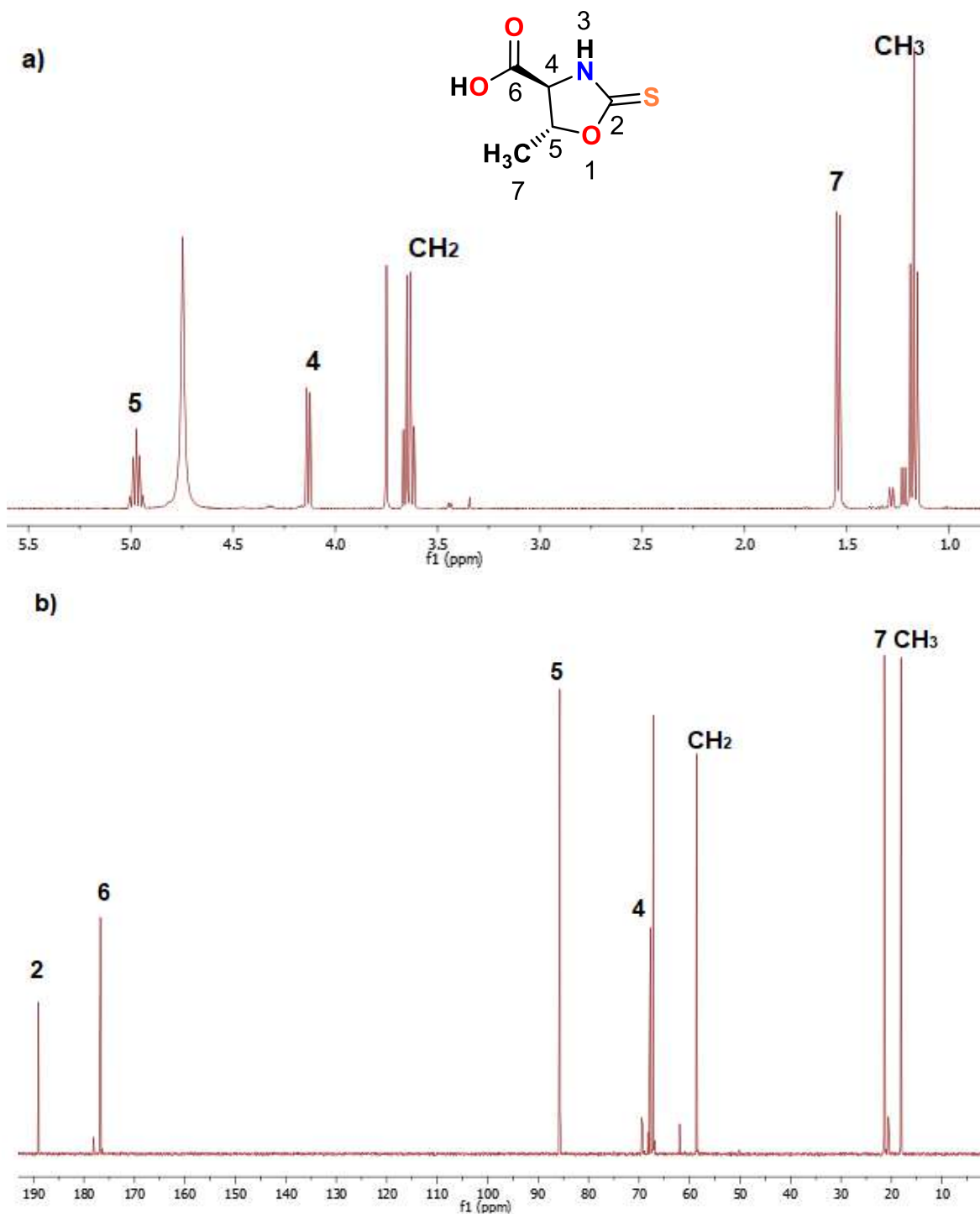


Figura 4. Espectros de RMN de ^1H (a) y ^{13}C (b) en D_2O para el compuesto **5**.

El patrón de acoplamiento en protón para el compuesto **5** es similar al de la *L*-treonina. Sin embargo, las señales para el ácido 1,3-oxazolidin-2-tiona -5-metil-4-carboxílico **5** aparecen a frecuencias más altas que las de la *L*-treonina, debido a la formación del ciclo de cinco miembros. Nuevamente podemos observar el efecto anisotrópico del grupo carbonilo sobre el hidrógeno *cis* adyacente. Además, podemos comprobar que la asignación en protón del grupo metileno hecha para el compuesto **4** es correcta ya que su desplazamiento químico es cercano al del hidrógeno metino del compuesto **5** (Figura 5).^{20,21}

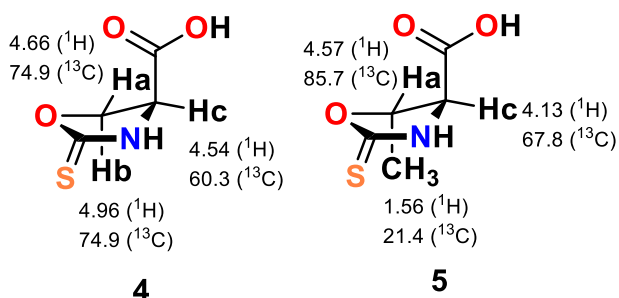
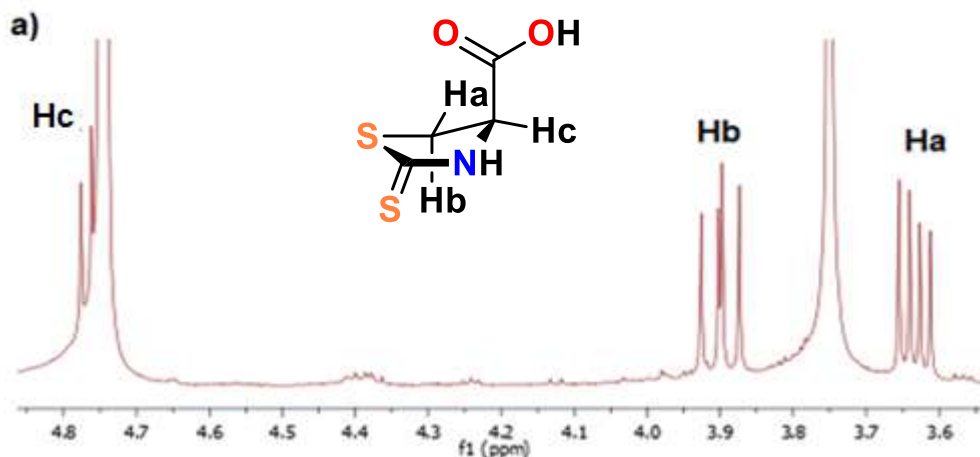


Figura 5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C para **4** y **5**.

El espectro de RMN de ^1H de la 1,3-tiazolidin-2-tiona **6** mostró tres señales en $\delta = 4.76$, 3.90 y 3.63 que fueron asignadas al heterociclo. Sin embargo, se tenía que demostrar la formación del compuesto **6** porque se sabe que los tioles se dimerizan o sólo forman el tiocarbonato. Para demostrar la estructura molecular de **6** se hizo la comparación del espectro del producto y de la materia prima. En la figura 6a se puede observar el espectro de RMN de ^1H para **6** que muestra un grupo de tres señales. Mientras que el espectro de la materia prima (Figura 6b) presentó señales para una mezcla de cisteína y cistina en proporción 61:39 (asignación basada en la literatura).²² Además, la señal a frecuencia baja en espectro del heterociclo se asignó al hidrógeno *cis* al carbonilo como resultado de la protección anisotrópica de dicho grupo carbonilo. (Figura 6a).



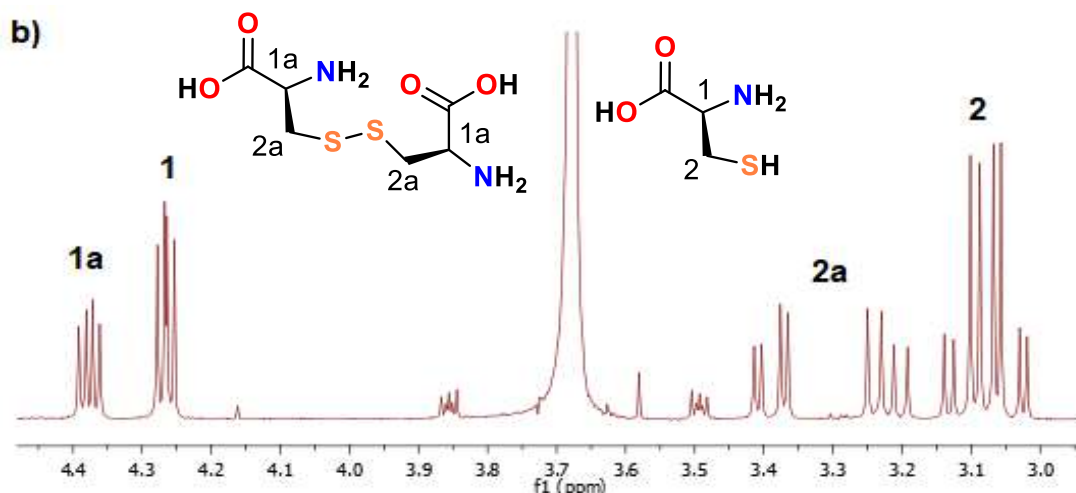


Figura 6. Espectros de RMN de ^1H en D_2O para **6** (a) y para *L*-cisteína y *L*-cistina (b).

En la figura 7 se presentan los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C para **6**, donde se observan una nueva señal en 201.8 ppm, que de acuerdo a la literatura es característica de enlaces $\text{C}=\text{S}$ en 1,3-tiazolidin-2-tionas y (Figura 7).⁴

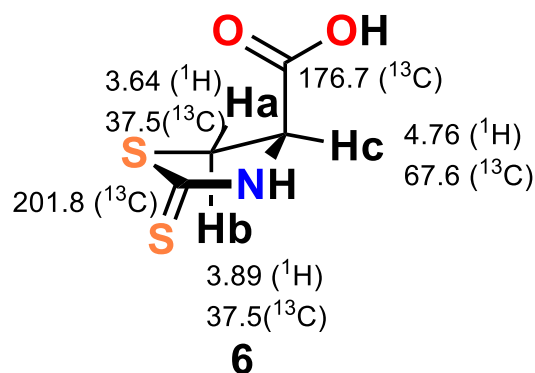


Figura 7. Desplazamientos químicos en ppm en D_2O para **6**.

2.4.2.2 IR de las 1,3-oxazolidin-2-tionas **4** y **5** y la 1,3-tiazolidin-2-tiona **6**

Para asignar algunos modos de vibración característicos de los compuestos **4-6**, primero se presentan los espectros de las materias primas de *L*-serina y *L*-cisteína, en donde se pueden observar la banda A característica para los modos de vibración de estiramiento $\text{C}=\text{O}$ asimétrico en 1598 cm^{-1} y 1733 cm^{-1} respectivamente. También se observa la banda B, de vibración de estiramiento $\text{C}=\text{O}$ simétrico en 1470 cm^{-1} y 1503 cm^{-1} de intensidad media. En la zona de $1300\text{-}1420\text{ cm}^{-1}$ se observa la banda C, para los modos de vibración de flexión de los enlaces $\text{C}-\text{H}$. En el espectro de IR de la *L*-serina se puede observar la banda D en 1014 cm^{-1} que se atribuye a una combinación de las vibraciones de tensión $\text{C}-\text{N}$ y $\text{C}-\text{O}$, por lo cual se ve intensa.²³ Por su parte, en el espectro de la *L*-cisteína estas

bandas no se observan con claridad, sin embargo aparecen dos bandas en 1221 cm^{-1} y 1119 cm^{-1} que son una combinación de vibraciones de flexión N-H, C-H y CO-H (Figura 8).²⁴

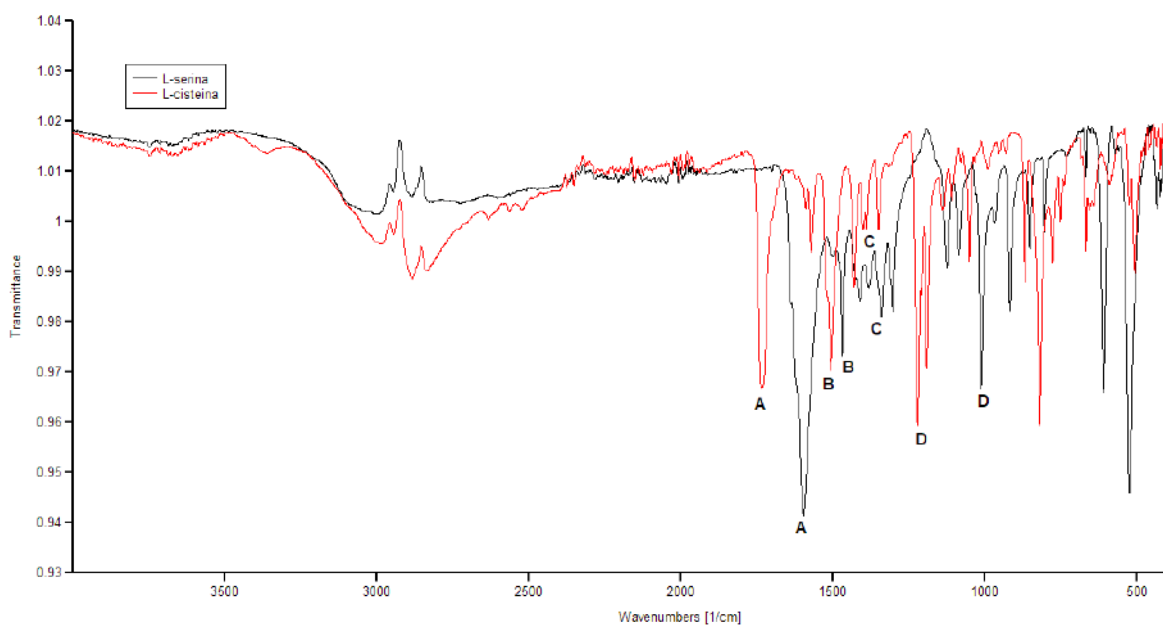


Figura 8. Espectros de IR para la *L*-serina y *L*-cisteína.

Cuando se analiza el espectro de IR del compuesto **4** observamos la aparición de una banda ancha en la zona de $3100\text{-}3360\text{ cm}^{-1}$ que es característica de la vibración de estiramiento O-H de ácido carboxílico. Esta banda ancha no aparece en la materia prima ya que se encuentra como zwitterión. En la zona de $1600\text{-}1170\text{ cm}^{-1}$ se ven principalmente cinco señales anchas de las cuales, la que aparece en 1592 cm^{-1} se asigna a la vibración de estiramiento C=O, se propone por su frecuencia y anchura que está participando en alguna interacción puente de hidrógeno, posiblemente con metanol. Otra vibración importante es la de flexión C-H que en la materia prima aparece en un rango de $1300\text{-}1420\text{ cm}^{-1}$, mientras que para el compuesto **4**, aparece como una señal ancha centrada en 1391 cm^{-1} , lo cual indica la formación de un compuesto cíclico ya que esta vibración se desplaza a frecuencias menores. Las bandas en 1270 cm^{-1} y 1170 cm^{-1} se asignan a las bandas de estiramiento SC-N y SC-O respectivamente, mientras que en la materia prima aparecían en una sola banda en 1014 cm^{-1} (Figura 9).

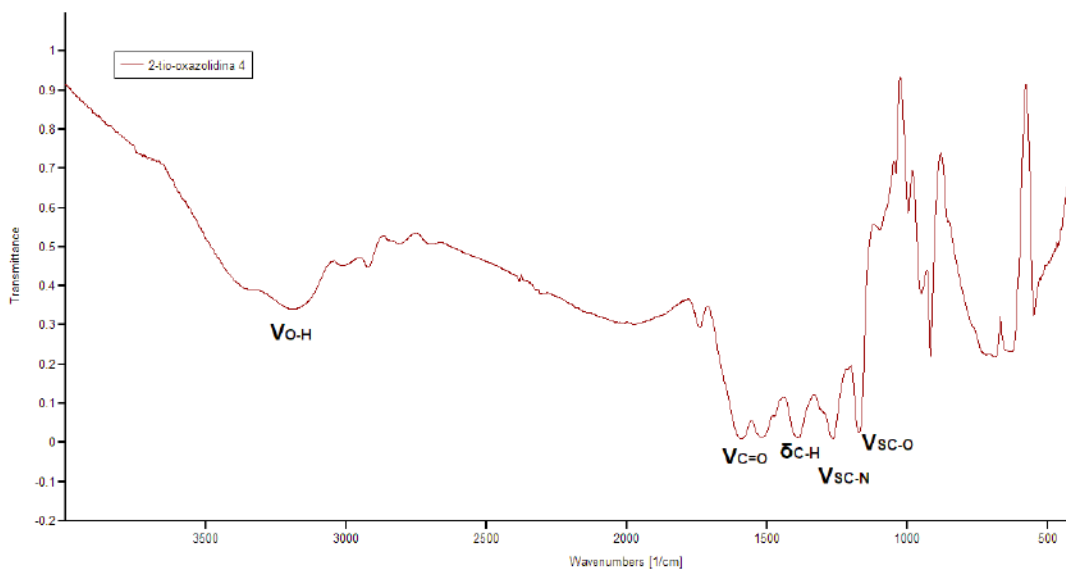


Figura 9. Espectro de IR para **4**.

De igual manera para **5** y **6** tenemos la banda de vibración de estiramiento O-H de ácido carboxílico en la zona de $3100\text{--}3360\text{ cm}^{-1}$. También se observa la banda de vibración de estiramiento C=O en 1585 cm^{-1} y 1594 cm^{-1} para **5** y **6** respectivamente. Algo interesante de estos espectros es que en **5** se observan las bandas de estiramiento SC-N (1253 cm^{-1}) y SC-O (1179 cm^{-1}), mientras que en **6**, solo se observa la banda de estiramiento SC-N (1277 cm^{-1}), ya que la banda de estiramiento SC-S aparece a frecuencias más bajas y es de baja intensidad por lo cual no se puede asignar (Figura 10).²⁰

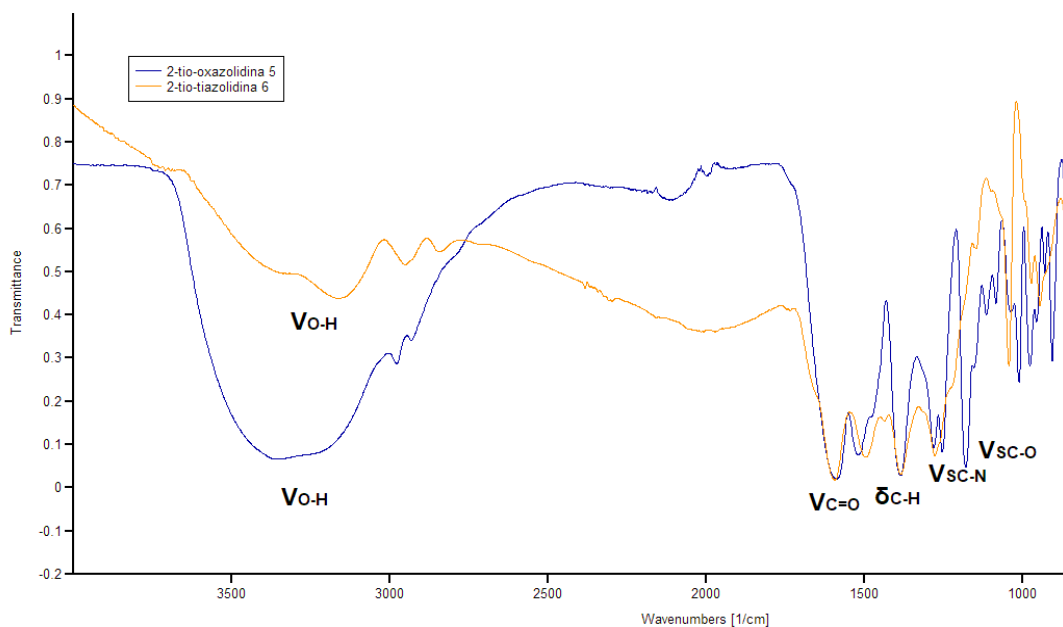


Figura 10. Espectros de IR para **5** y **6**

2.4.3 Reactividad de las 1,3-oxazolidin-2-iones **4** y **5** y la 1,3-tiazolidin-2-iona **6** con *o*-fenilendiamina

Los compuestos **4-6** se hicieron reaccionar con *o*-fenilendiamina para obtener los bencimidazoles respectivos. La primera metodología utilizada fue la de Phillips²⁵, el espectro de ¹H de la reacción de **5** con *o*-fenilendiamina muestra las señales características de *L*-treonina y *o*-fenilendiamina lo que indica que el compuesto **5** no es estable en el ambiente ácido (Figura 11).

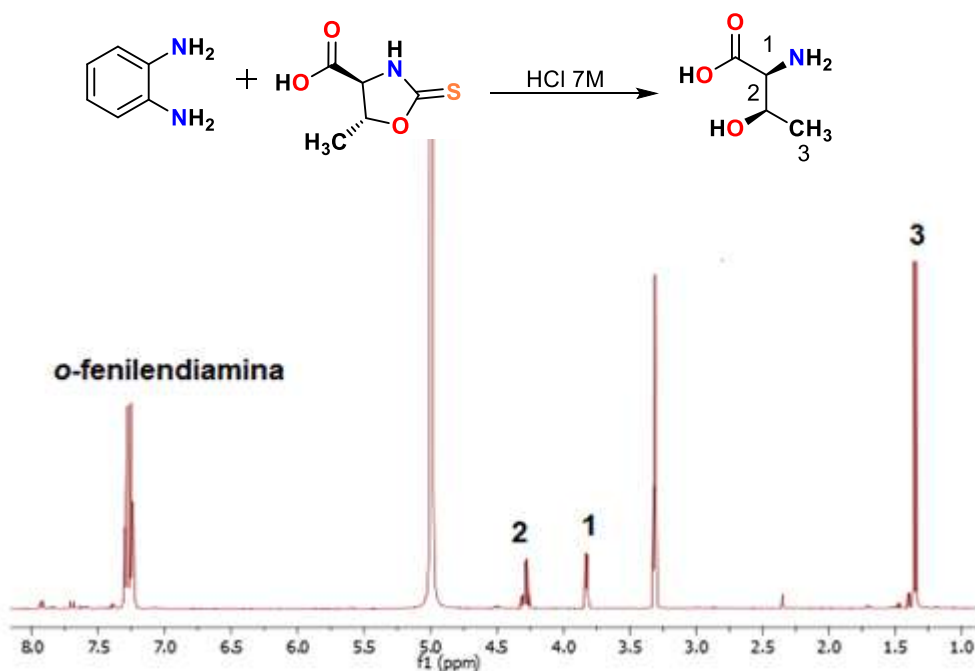


Figura 11. Espectro de ¹H en CD₃OD para la reacción de **5** con *o*-fenilendiamina mediante la metodología de Phillips.

En la figura 12 se muestra el espectro de ¹H del crudo de la reacción térmica sin disolvente de la 1,3-oxazolidin-2-iona **4** con *o*-fenilendiamina. La señales corresponden a la *orto*-fenilendiamina y el segundo grupo de señales se asignan al 2-metilbencimidazol (**1**) debido a la presencia de la señal simple en $\delta = 2.56$. Se propone que al igual que en las reacciones descritas en el capítulo 1 por esta metodología, en un primer paso se forma una aziridina desprendiendo O=C=S y posteriormente sucede la migración de hidrógeno y fragmentación de la aziridina para formar el bencimidazol.

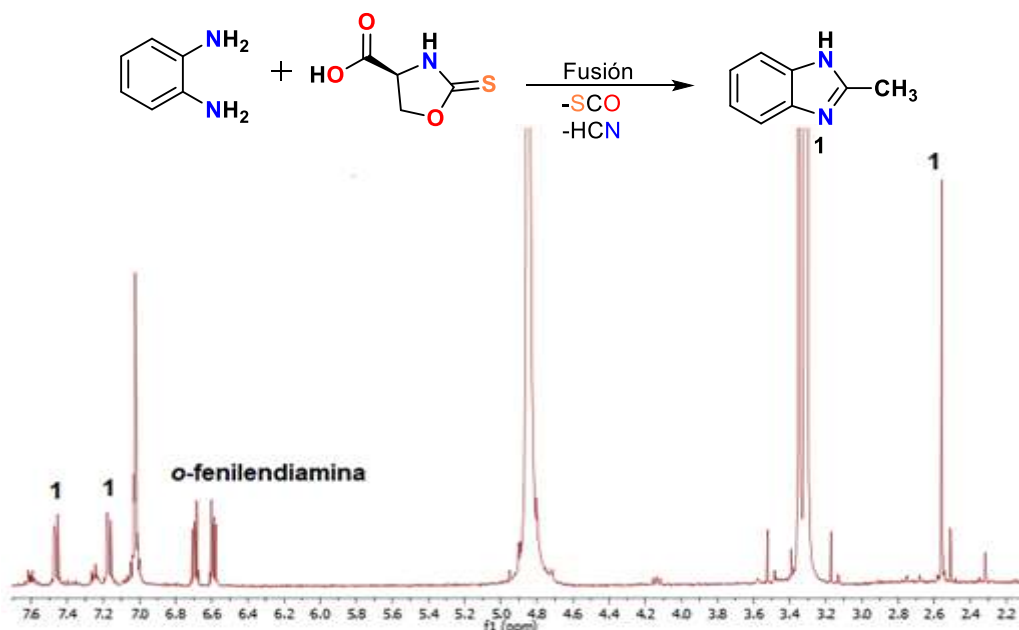


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD) para la reacción de **4** con *o*-fenilendiamina mediante inducción térmica.

Se efectuaron otras reacciones entre la 1,3-oxazolidin-2-tiona **4** y *o*-fenilendiamina, colocando estos dos reactivos a reflujo de PPA (ácido polifosfórico)/agua. La RMN de ^1H mostró tres señales en la parte aromática y una señal simple en $\delta = 2.51$ (Figura 13). Las señales podrían corresponder a la *N*-(2-aminofenil)acetamida, sin embargo cuando el compuesto cristalizó se obtuvo la estructura por difracción de rayos-X del 3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona, asimismo los desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C coinciden con los reportados en la literatura.²⁶

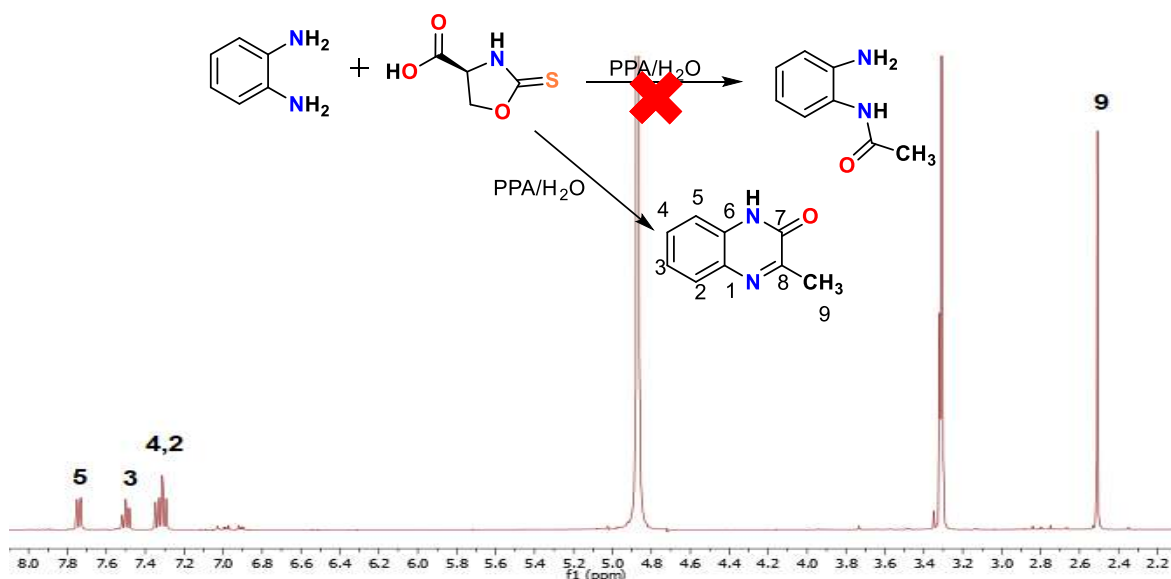
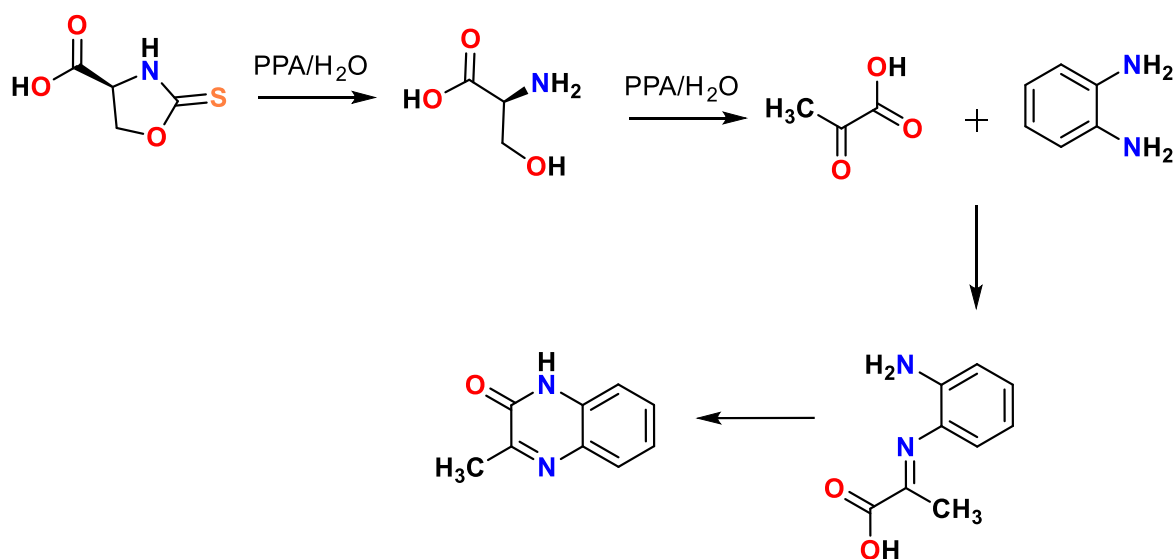


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD) para la 3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona.

Para explicar este resultado se propone que el compuesto **4** por el medio ácido se descompone a *L*-serina, y posteriormente la *L*-serina reacciona con el PPA para dar lugar al ácido pirúvico. Este resultado es interesante porque en la literatura se ha encontrado que la *L*-serina se transforma en ácido pirúvico mediante la acción de enzimas.²⁷ El ácido pirúvico reacciona con la *o*-fenilendiamina para formar la 3-metil-2(1*H*)-quinoxalinona. Para corroborar esta propuesta, se hizo reaccionar la *L*-serina con la *o*-fenilendiamina en estas condiciones y se obtuvieron los mismos resultados. Lo cual indica que efectivamente **4** en estas condiciones se transforma en *L*-serina y después en ácido pirúvico (Esquema 18).



Esquema 18. Propuesta mecanística para la reacción de **4** con *o*-fenilendiamina en PPA/H₂O.

Debido a que **4-6** descomponen en medios ácidos y altas temperaturas se hizo la reacción de acuerdo a las condiciones reportadas por Maekawa y Ohtani.²⁸ De esta manera, la mezcla de la 1,3-oxazolidin-2-tiona **4** con DCC (diciclohexilcarbodiimida) se agitó por tres horas en metanol a 0°C. Después, se agregó la *o*-fenilendiamina y la mezcla resultante se dejó agitar por 3 días. El espectro de RMN de ¹H muestra señales características de la *o*-fenilendiamina. Así mismo, en la zona de 4.30-4.70 ppm aparecen varias señales múltiples que no corresponden a **4** o DCC (Figura 14). Estas señales aparecen en la zona donde la RMN de los grupos metilénicos derivados de ciclohexanos está presentes. Así, se propone que dichas señales pueden corresponder a *o*-acilisourea, diciclohexilurea o al anhídrido como resultado de la reacción de DCC con el grupo carboxílico en presencia de la *o*-fenilendiamina.

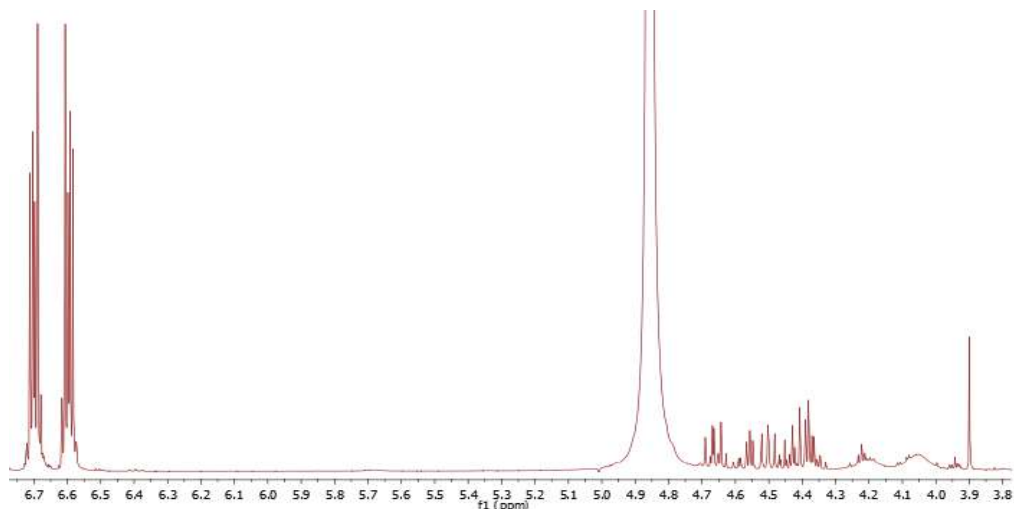
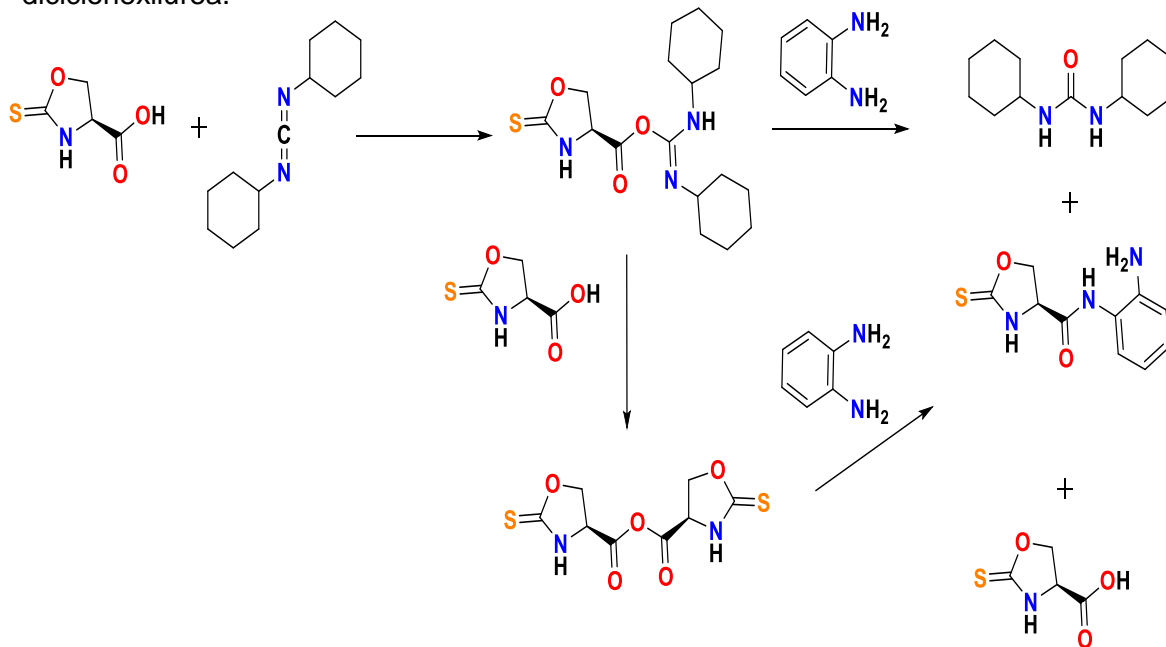


Figura 14. Espectro de ^1H en CD_3OD para la reacción de **4** con *o*-fenilendiamina y DCC.

El esquema 16 muestra que *o*-acilisourea sería la especie intermediaria que al reaccionar con *o*-fenilendiamina o con otra molécula de **4** genera la dicitclohexilurea o el anhídrido correspondiente. El anhídrido también es un intermediario probable que al reaccionar con la *o*-fenilendiamina podría producir la *N*-(2-aminofenil)-1,3-oxazolidin-2-tiona-4-carboxamida precursor del bencimidazol. Como se mencionó anteriormente, la RMN mostró que la reacción produjo mezcla de compuestos. Por lo tanto, el crudo de reacción fue disuelto en metanol y se dejó evaporar lentamente. Al final se obtuvieron cristales y una fase viscosa. La difracción de rayos-X evidenció que uno de los productos fue la dicitclohexilurea.



Esquema 16. Propuesta de pasos de reacción para la reacción de **4** con *o*-fenilendiamina y DCC.

Se realizaron modificaciones a la reacción anterior y ésta se efectuó en reflujo de metanol, tolueno, etanol o agua, pero la reacción ya no avanzó. También, se utilizó ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, ultrasonido y microondas, pero en todos los casos la RMN de cada una de las reacciones fue similar al descrito anteriormente.

2.5 Conclusiones

Se reporta un nuevo método de síntesis para obtener las 1,3-oxazolidin-2-iones **4** y **5** y la 1,3-tiazolidin-2-iona **6**, el cual lleva menos tiempo y la purificación de los productos fue más eficiente que los reportados en la literatura.^{9,17} Además, se proporcionan los datos espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹³C e IR. Por otra parte, del estudio de la reactividad de **4-6** con *o*-fenilendiamina y DCC bajo diversas condiciones de reacción, se puede establecer que para activar el grupo carbonilo de estos compuestos, es necesario intercambiar al grupo OH por un mejor grupo saliente, bajo condiciones que no sean ácidas para su descomposición. Así mismo, la formación de la dicitclohexilurea permite proponer que el oxígeno de la urea proviene del grupo carboxílico. Entonces, la DCC sí podría ser un buen activador del grupo carboxílico, pero se requiere controlar otros factores de la reacción como el oxígeno del medio, el disolvente, etc.

2.6 Parte Experimental

Síntesis del ácido 1,3-oxazolidin-2-iona-4-carboxílico (4).

En 5 mL de metanol se agregaron 0.2041 g (1.94 mmol) de *L*-serina y 0.1309 g (0.95 mmol) de carbonato de potasio y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se agregaron 240 μ L (3.97 mmol) de disulfuro de carbono y se puso a reflujo por media hora. Al pasar esta media hora se agrega en un lapso de treinta minutos 50 μ L (1.07 mmol) de peróxido de hidrógeno al 50 %. Agregado el peróxido, se deja refluir media hora más, y después se deja enfriar. Se filtra, y el filtrado se evapora a vacío y el aceite resultante se lava con metanol y etanol para obtener 0.1402 g (49.11%) de **4**. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ = 4.54 (dd, 1H, H_x), 4.66 (dd, 1H, H_a), 4.96 (dd, 1H, H_b). ¹³C RMN (100 MHz, D₂O) δ = 60.3 (CH), 74.9 (CH₂), 176.7 (C=O), 189.5 (C=S). IR: 1592 cm⁻¹ ($\bar{\nu}_{\text{CO}}$), 1391 cm⁻¹ (δ_{CH}), 1270 cm⁻¹ ($\bar{\nu}_{\text{SCN}}$), 1170 cm⁻¹ ($\bar{\nu}_{\text{SCO}}$).

Síntesis del ácido 1,3-oxazolidin-2-iona--5-metil-4-carboxílico (5).

En 5 mL de metanol se agregaron 0.2620 g (2.19 mmol) de *L*-treonina y 0.1429 g (1.06 mmol) de carbonato de potasio y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Posteriormente se agregaron 240 μL (3.97 mmol) de disulfuro de carbono y se puso a reflujo por media hora. Al pasar esta media hora se agrega en un lapso de treinta minutos 50 μL (1.07 mmol) de peróxido de hidrogeno al 50 %. Agregado el peróxido, se deja refluir media hora más, y después se deja enfriar. Se filtra, y el filtrado se evapora a vacío y el aceite resultante se lava con etanol para obtener 0.2233 g (62.72%) de **5**. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) $\delta=1.56$ (d, 3H, CH_3), 4.13 (d, 1H, H4), 4.57 (m, 1H, H5). ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) $\delta=21.4$ (CH_3), 67.8 (CHNH_2), 85.7 (CHCH_3), 176.7 ($\text{C}=\text{O}$), 188.9 ($\text{C}=\text{S}$). IR: 1585 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CO}}$), 1386 cm^{-1} (δ_{CH}), 1253 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{SCN}}$), 1179 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{SCO}}$).

Síntesis del ácido 1,3-tiazolidin-2-tiona-4-carboxílico (6).

En 10 mL de metanol se agregaron 0.5179 g (3.28 mmol) del clorhidrato de *L*-cisteína y 0.3680 g (2.66 mmol) de carbonato de potasio y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se agregaron 500 μL (8.27 mmol) de disulfuro de carbono y se puso a reflujo por media hora. Al pasar esta media hora se agrega en un lapso de treinta minutos 150 μL (3.19 mmol) de peróxido de hidrogeno al 50 %. Agregado el peróxido, se deja refluir media hora más, y después se deja enfriar. Se filtra, y el filtrado se evapora a vacío y el aceite resultante se lava con metanol y etanol para obtener 0.2792 g (52.15%) de **6**. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) $\delta=3.63$ (dd, 1H, Ha), 3.90 (dd, 1H, Hb), 4.76 (dd, 1H, Hx). ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) $\delta=37.5$ (CH_2), 67.6 (CH), 176.9 ($\text{C}=\text{O}$), 201.8 ($\text{C}=\text{S}$). IR: 1594 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CO}}$), 1378 cm^{-1} (δ_{CH}), 1277 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{SCN}}$).

2.7 Bibliografía

1. Greer, M. A.; Whallon, J.; *Exp. Biol. Med.* 1961, 107, 802-804.
2. Johnson, G. A.; Kim, G. E.; Boukma, S. J.; Lednicer, D.; Youngdale, G. A.; *J. Med. Chem.* 1972, 15(3), 327-329.
3. Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Huang, Q.; Zhang, R.; Guan, H.; *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 125-129.
4. Morales, N. R.; Fernández, Z. M.; Ordóñez, M.; *Molecules.* 2011, 16, 8803-8814.
5. Wenker, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 1935, 57, 2328.
6. Jalce, G.; Franck, X.; Figadère, B.; *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 378-386.
7. Li, G.; Ohtani, T.; *Heterocycles.* 1997, 45(12), 2471-2474.
8. Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M.; *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6604-6607.
9. Hsiao, C. N.; Liu, L.; Miller J. M.; *J. Org. Chem.* 1987, 52(11), 2201-2206.
10. Nagai, A.; Miyagawa, T.; Kudo, H.; Endo, T.; *Macromolecules* 2003, 36, 9335-9339.
11. Ortiz, A.; Quintero, L.; Hernández, H.; Maldonado, S.; Mendoza, G.; Bernés, S.; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1129-1132.
12. Lu, Z.; Yang, Y.-Q.; Li, J.-H.; Wei, J.-N.; Wang, Y.-Z.; *Synth. Commun.* 2017, 47(23), 2215-2219.
13. Rosier, J.; Vanhoorne, M.; Grosjean, R.; Van De Walle, E.; Billemont, G.; Van Peteghem, C.; *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1982, 51, 159-167.
14. Krieger, I. R.; Thongsinthusak, T.; *Drug Chem. Toxicol.* 1993, 16(2), 207-225.
15. Van Doorn, R.; Leijdekkers, Ch. M.; Nossent, S. M.; Henderson, P. Th.; *Toxicol. Lett.* 1982, 12, 59-64.
16. Rosier, J.; Simonds, R.; Van Peteghem, C.; Vanhoorne, M.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1983, 92(4), 397-402.
17. Kopecky, J.; Smejkal, J.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1984, 93(3), 231-232.
18. Lu, Z.; Yang, Y.-Q.; Xlong, W.; *Synlett.* 2019, 30(6), 713-716.
19. Reshi D. N. U.; Senthurpandi, D.; Samuelson G. A.; *Appl. Organometal. Chem.* 2019, 33(5), e4885.
20. R. M. Silverstein, G. Clayton Bassler, T. C. Morrill; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; John Wiley & Sons. N. York. 2005.
21. Lambert, J. B.; Mazzola, P. E.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*, Primera Edición, New Jersey, Financial Times Prentice Hall, 2003.

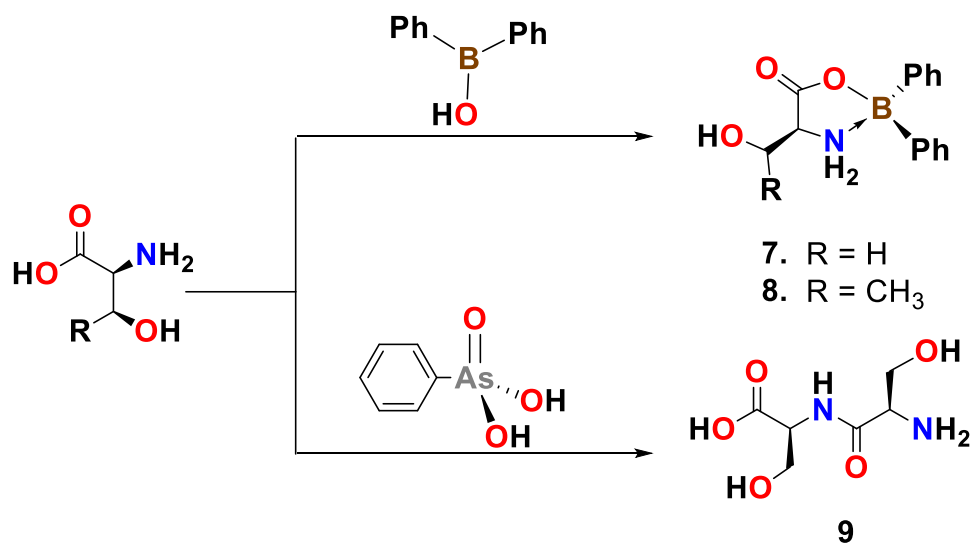
22. Nakayama, T.; Isobe, T.; Nakamiya, K.; Edmonds, S. J.; Shibata, Y.; Morita, M.; Magn. Reson. Chem. 2005; 43, 543-550.
23. Lambie, B.; Ramaekers, R.; Maes, G.; J. Phys. Chem. A. 2004, 108, 10426-10433.
24. Sinha, R. K.; Maître, P.; Piccirillo, S.; Chiavarino, S.; Crestonic, M. E.; Fornarini, S.; Phys. Chem. Chem. Phys. 2010, 12, 9794-9800.
25. Phillips, M. A.; J. Chem. Soc. 1928, 13, 2393-2399.
26. Nikolaenko, I.; Munro, O.; Acta Cryst. 2004, 92-94.
27. Rowsell, E. V.; Carnie, J. A.; Wahbi, S. D.; Al-Tai, A. H.; Comp. Biochem. Physiol. 1979, 63B, 543-555.
28. Maekawua, K.; Ohtani, J. Agr. Biol. Chem. 1976, 40 (4), 791-799.

CAPÍTULO III: REACTIVIDAD DE L-SERINA, L-TREONINA Y L-CISTEÍNA CON ARSÉNICO Y BORO.

3.1 Introducción

Una de las propiedades importantes de los derivados de boro y arsénico es su actividad biológica. Por un lado, el arsénico es un elemento al cual los seres humanos estamos continuamente expuestos.¹ A pesar de su toxicidad y su relación directa con el cáncer y malformaciones genéticas, algunos compuestos de arsénico han sido utilizados para el tratamiento de úlceras, sífilis, malaria y varios tipos de cáncer.^{1,2} Por su parte, el boro es un elemento que se encuentra en el suelo y agua, y que se puede considerar un micronutriente en animales y humanos.^{3,4} Se ha reportado que algunos compuestos con boro en su estructura presentan actividad antitumoral.⁵ De hecho, desde el año 2000, el número de estudios sobre el uso medicinal de compuestos que contienen boro ha superado con creces el número de informes sobre toxicidad relacionada con el boro.^{3,6}

Conociendo que compuestos del tipo β -aminoalcoholes pueden formar heterociclos con elementos como el boro, galio, indio y talio.⁶⁻⁸ En el presente capítulo se presenta la síntesis de las oxazaborolidinas **7-8** y la amida **9**, derivadas de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína (Esquema 1). Este trabajo contribuye con el estudio por difracción de rayos-X y un aumento del rendimiento **7** y **8** a la información ya reportada de estos compuestos.



Esquema 1. Síntesis de los compuestos **7-9**.

3.2 Antecedentes

3.2.1 Aplicaciones de compuestos de arsénico y boro

El arsénico se usó como medicamento en el siglo XVIII, donde los médicos utilizaban la solución de Fowler (1% arsenito de potasio) para el tratamiento de enfermedades como la sífilis, malaria, eczema y asma.⁹ Además, se han encontrado textos del siglo XIX, donde se reporta el uso de pastas con arsénico para el tratamiento de cáncer de piel y pecho.¹⁰

El salvarsán, o arsfenamina, fue el medicamento más utilizado para el tratamiento de la sífilis hasta el descubrimiento de la penicilina (Figura 1).^{11,12} Los heterociclos de arsénico también han sido útiles para combatir enfermedades; un ejemplo es el melarsoprol, que se ha utilizado para el tratamiento de la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño (Figura 1).¹³

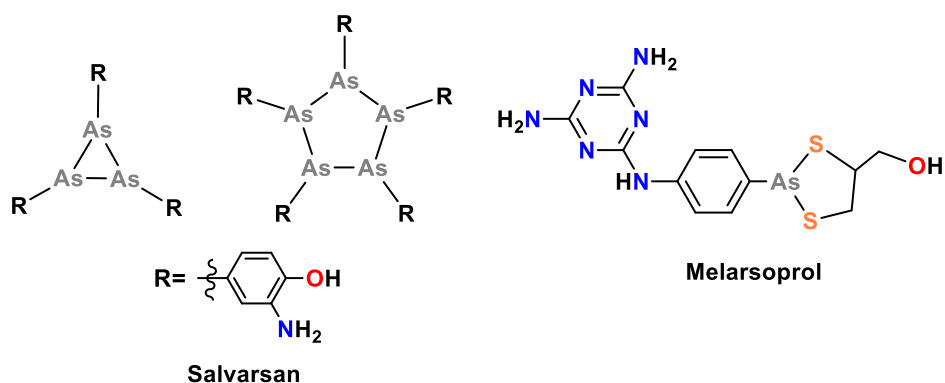


Figura 1. Estructura del Salvarsan y Melarsoprol.

El estudio de las aplicaciones de los derivados de boro como fármaco ha aumentado aunque estos compuestos han tenido efectos contraproducentes. Un ejemplo es el ácido bórico, que ha sido utilizado como antiséptico y se ha demostrado que una ingesta diaria de 20-60 mg resulta efectivo en el tratamiento de artritis.^{3,14} Otros estudios han revelado que el bórax inhibe el crecimiento de tumores en hígado (Figura 2).¹⁵

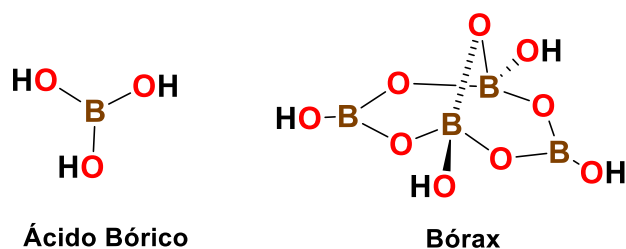
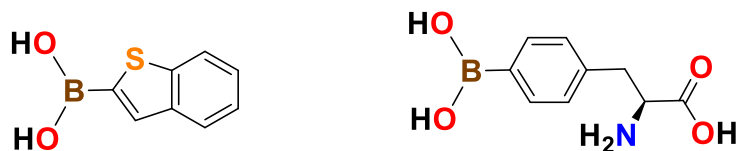


Figura 2. Estructura del ácido bórico y bórax.

Compuestos de boro con fragmentos orgánicos, también han sido utilizados como antibióticos y anticancerígenos. Ejemplo de esto son es el ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico (antibiótico) y la boro-fenilalanina (anticancerígeno) (Figura 3).⁵



Ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico

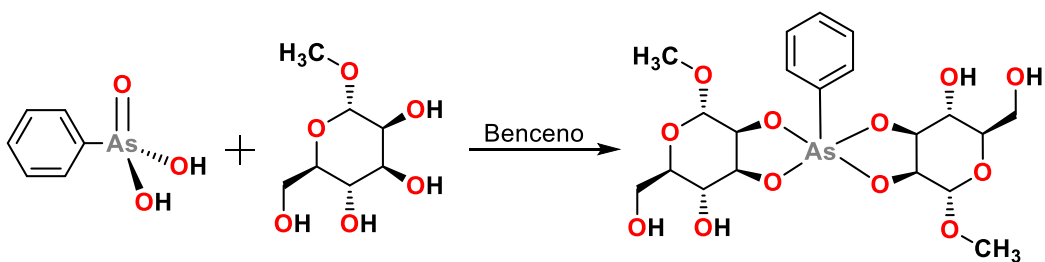
Boro-fenilalanina

Figura 3. Estructura del ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico y la boro-fenilalanina.

Además de aplicaciones farmacéuticas, los compuestos de boro tienen aplicaciones como fertilizantes y herbicidas.^{3,16} En la industria metalúrgica y cerámica, se ocupa el nitruro de boro como lubricante, que recientemente también se ha utilizado en la fabricación de nuevos materiales luminiscentes.^{17,18}

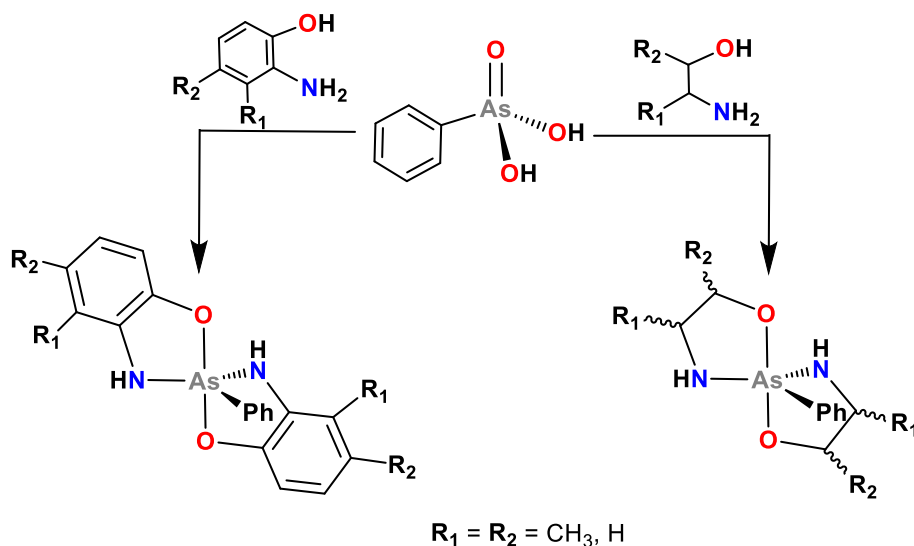
3.2.2 Síntesis de espiroarsoranos, arsenatos y un complejo de As (III)

Betz *et al.*¹⁹ reportan la síntesis de espiroarsoranos a partir de la reacción del ácido fenilarsónico con azúcares como la metil α -D-manopiranosido. La reacción procede después de cuatro horas de reflujo. El agua formada durante la reacción se removió con una destilación azeotrópica y se recolectó en una trampa de Dean-Stark (Esquema 2).



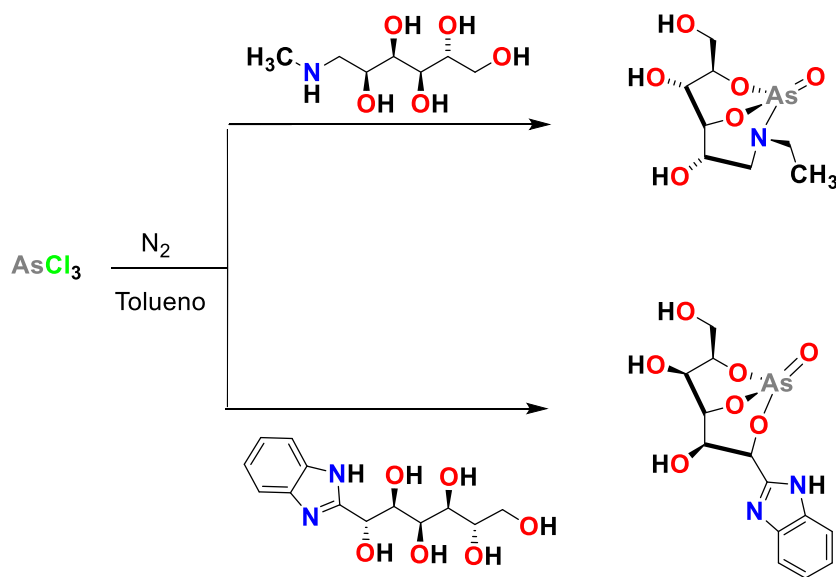
Esquema 2. Síntesis de espiroarsoranos derivados de azúcares.

Pérez *et al.*^{20,21} llevaron a cabo la síntesis de espiroarsoranos derivados de 2-aminofenoles y etanolaminas. Estos compuestos se obtuvieron a partir de la reacción de un equivalente del ácido fenilarsónico con dos equivalentes del aminofenol o etanolamina. La reacción se lleva a cabo bajo reflujo de benceno o tolueno, utilizando una trampa Dean-Stark (Esquema 3).



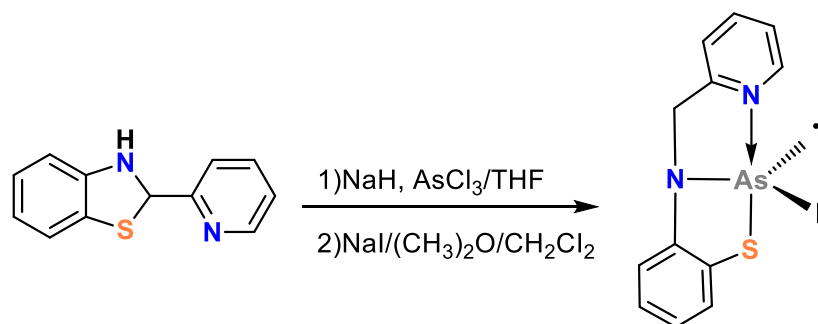
Esquema 3. Síntesis de espiroarsoranos derivados de 2-aminofenoles y etanolaminas.

Gaspar²² reportó la síntesis de arsenatos derivados de carbohidratos. En este caso se necesitan condiciones anhidras, ya que como fuente de arsénico se ocupó el tricloruro de arsénico (AsCl_3) el cual puede oxidarse fácilmente con la humedad, inhibiendo su reactividad. Las reacciones procedieron en un reflujo de tolueno, durante 24 h (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de arsenatos derivados de carbohidratos.

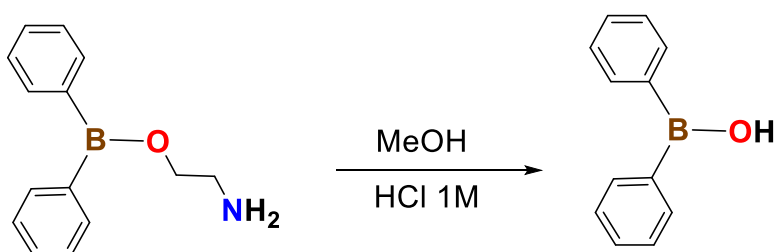
Por su parte, Ezech *et al.*¹⁸ reportaron la síntesis de un complejo de As (III), que se obtuvo al hacer reaccionar tricloruro de arsénico con el 2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol en THF. Se encontró que este complejo es estable en condiciones ambientales (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de complejo de As (III) derivado del 2-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol.

3.2.3 Síntesis de compuestos de boro derivados del ácido difenilborónico

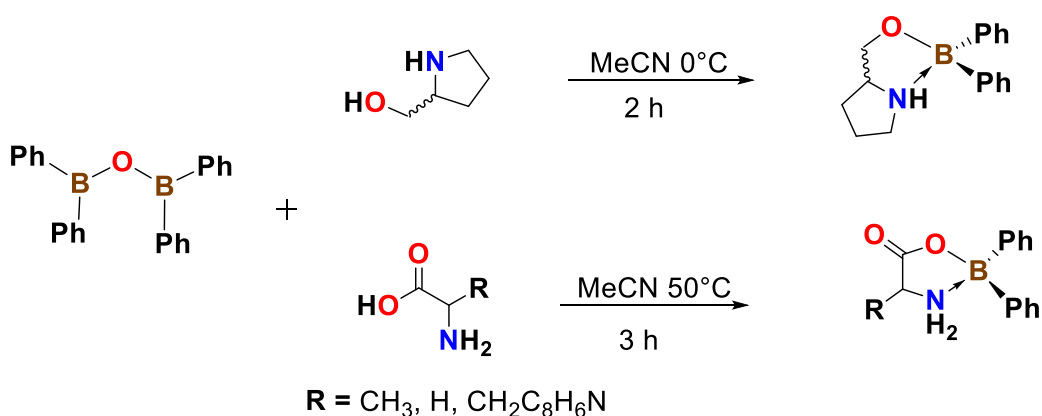
Se sabe que los ácidos borónicos son inestables en condiciones ambientales. Comercialmente estos derivados de boro se encuentran como aductos de etanolamina debido a su resistencia a la oxidación en condiciones ambientales y a su facilidad de purificación por recristalización.²⁴ Chremos reporta un método de síntesis del ácido difenilborónico, que consiste en disolver el 2-APB en la menor cantidad de metanol posible y posteriormente hidrolizarlo con HCl 1M. Esta reacción formará rápidamente el ácido difenilborónico, que es insoluble en agua, y por lo tanto se extrae con éter etílico. El éter se puede evaporar al vacío y ser remplazado por otro disolvente cuando se requiera para alguna síntesis en específico (Esquema 6).²⁵



Esquema 6. Obtención del ácido difenilborónico a partir del 2-APB.

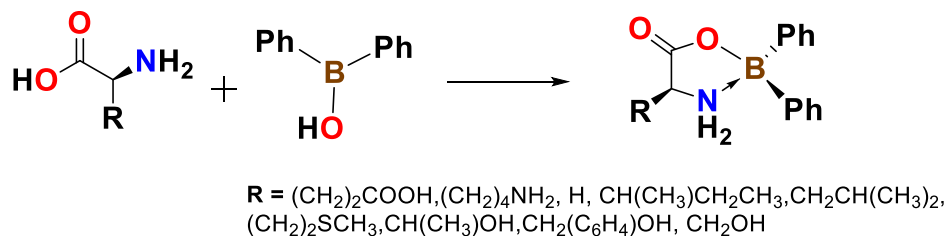
Debido a que el 2-APB es un inhibidor selectivo en la entrada capacitativa de calcio, que se relaciona con la proliferación de células cancerígenas,²⁶ el 2-APB se ha usado como

reactivo en la síntesis de nuevos compuestos como las oxazaborolidinas. Hofer *et al.*²⁶ obtuvieron oxazaborolidinas derivadas del 2-APB. Ellos hicieron reaccionar β -aminoalcoholes como la (*S*)-2-(hidroximetil)-pirrolidina y la (*R*)-2-(hidroximetil)-pirrolidina con anhídrido difenilborínico en acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo a 0°C y agitación durante 2 horas. Las oxazaborolidinas obtenidas se recuperan por filtración como sólidos cristalinos blancos con rendimientos del 46% y 54% respectivamente. Cuando se realiza la reacción en estas condiciones con aminoácidos como la *L*-serina, *L*-glicina y *L*-triptófano, la reacción no procede. Otros heterociclos de boro derivados de alanina, glicina y triptófano se obtienen en rendimientos de 44%, 75% y 32% respectivamente cuando se aumenta la temperatura a 50°C y tres horas de reacción (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de oxazaborolidinas.

Farfán *et al.*²⁷ reportaron la síntesis de oxazaborolidinas derivadas de ácido *L*-glutámico, *L*-lisina, *L*-glicina, *L*-isoleucina, *L*-leucina, *L*-metionina, *L*-treonina, *L*-tirosina y *L*-serina. En un primer paso se obtiene el ácido difenilborínico a partir del 2-APB de acuerdo a la metodología reportada por Chremos.²⁵ Posteriormente la mezcla del ácido difenilbórico con el aminoácido se pone en un reflujo por 5 horas utilizando disolvente dependiendo de la solubilidad del aminoácido como metanol, etanol o mezclas de metanol:agua o etanol:agua. Transcurrido el tiempo de reacción las oxazaborolidinas se obtienen por precipitación (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de oxazaborolidinas derivadas de aminoácidos.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo General

Sintetizar heterociclos de arsénico y boro derivados de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína que se usarán como reactivos en la síntesis de bencimidazoles.

3.3.2 Objetivos Específicos

- Realizar las reacciones de α -aminoácidos (*L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína) con ácido fenilarsónico, tricloruro de arsénico y 2-APB.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B , rayos-X e IR.

3.4 Resultados y discusión

3.4.1 Reactividad de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína con arsénico

Las reacciones de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína con tricloruro de arsénico, se llevaron a cabo bajo reflujo de tolueno y atmósfera de nitrógeno. La reacción fue monitoreada por RMN de ^1H y ^{13}C . Después de 48 horas de reacción, la RMN mostró sólo señales características para los aminoácidos. Después de evaporar el disolvente se formaron cristales que correspondían a los aminoácidos y al trióxido de arsénico en su forma As_4O_6 . Esto indica que el tricloruro de arsénico no reacciona con los aminoácidos bajo las condiciones de reacción utilizadas.

Para las reacciones con ácido fenilarsónico, primero se tuvo que sintetizar este compuesto ya que no se puede conseguir de manera comercial.²⁶ La síntesis de reactivo de arsénico se realizó mediante el método reportado por Bullard y Dickey. Las reacciones entre el ácido fenilarsónico y los α -aminoácidos se llevaron a cabo en una relación estequiométrica 1:1. El medio de reacción seleccionado fue el tolueno (previamente secado y destilado) porque, según nuestra experiencia, en dicho disolvente se puede maximizar la eliminación azeotrópica del agua formada en el proceso. Sin embargo, después de doce horas de reflujo, los datos de RMN de ^1H en D_2O y CD_3OD indicaron que la reacción no procede, ya que sólo se observaron señales que corresponden al aminoácido. Los cambios ligeros en desplazamiento químico los atribuimos a un cambio de pH provocado por el mismo ácido fenilarsónico (Tabla 1).

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H (en ppm y D_2O como disolvente) para la *L*-serina, *L*-cisteína y para sus reacciones con ácido fenilarsónico.

| | CH | CH ₂ |
|--|------|-----------------|
| <i>L</i> -serina | 3.83 | 3.96 |
| <i>L</i> -serina + Ác. fenilarsónico | 3.61 | 3.88 |
| <i>L</i> -cisteína | 4.34 | 3.15 |
| <i>L</i> -cisteína + Ác. fenilarsónico | 4.44 | 3.15 |

En la búsqueda de condiciones de reacción apropiadas para obtener los heterociclos de arsénico se encontró que la reacción de *L*-serina con el ácido fenilarsónico en una mezcla de metanol/éter y calentándola en un baño maría 50°C conlleva a la unión de dos unidades de aminoácido mediante un enlace amida para formar el compuesto **9**. El espectro de RMN de ^1H en CD_3OD mostró únicamente señales anchas en la zona de hidrógenos alifáticos que no corresponden al aminoácido. El espectro de ^{13}C en CD_3OD mostró dos señales para carbonilos y cuatro señales para alifáticos, que pueden corresponder a la amida **9** derivada de *L*-serina (Figura 4). Se pensó que el ácido fenilarsónico podía haber catalizado la reacción, sin embargo al realizarla sin el ácido se obtienen los mismos resultados. Esta metodología contribuye a síntesis de ésta amidas en condiciones sencillas.

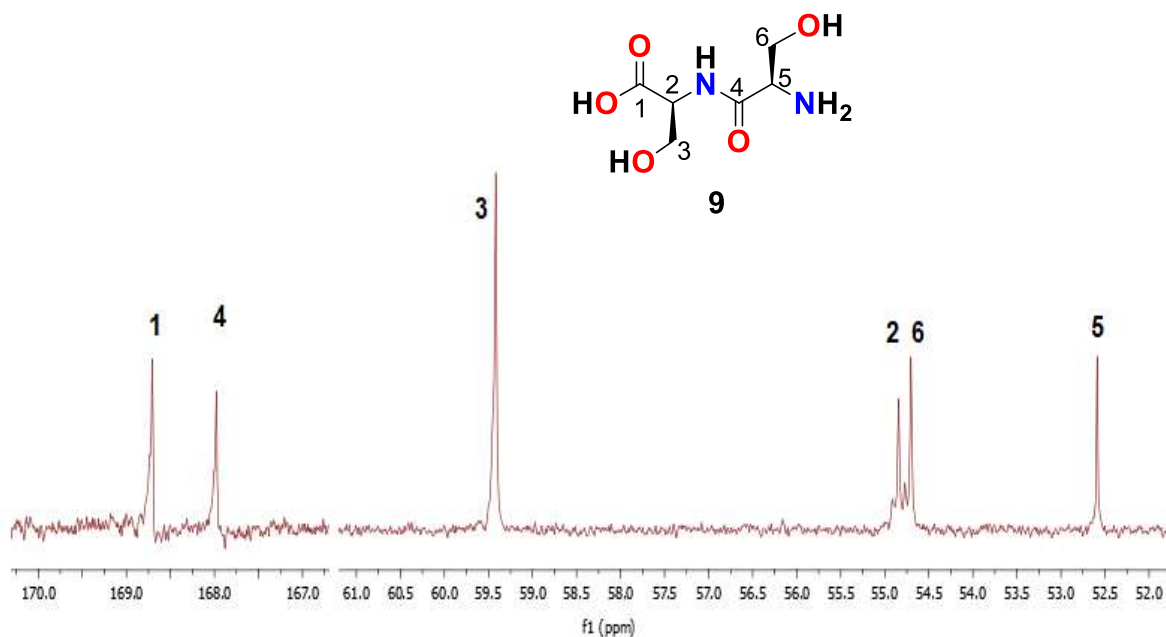
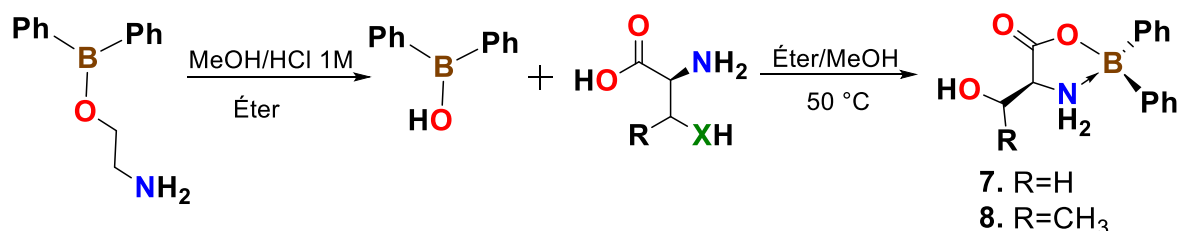


Figura 4. Espectro de ^{13}C en CD_3OD para la reacción de *L*-serina con ácido fenilarsónico.

3.4.2 Reactividad de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína con boro

Primero se obtuvo el ácido difenilborónico a partir del 2-APB como se reporta en la literatura.²⁵ Después, a la solución de éter etílico que contenía el ácido difenilborónico se le agregó el aminoácido en metanol para mejorar la solubilidad y se calentó en baño maría a 50°C por treinta minutos. Finalmente, se evaporó el disolvente, y el sólido de oxazaborolidina obtenido, se lavó con cloroformo (Esquema 9). Es importante mencionar que por esta metodología se disminuyó el tiempo de reacción y se mejoró el rendimiento de la oxazaborolidina comparado con los resultados reportados en la literatura.



Esquema 9. Síntesis de las oxazaborolidinas 7-8.

3.4.3 Estudio estructural de las oxazaborolidinas 7-8

Como se menciona anteriormente, los compuestos **7** y **8** ya fueron reportados con los datos de RMN en DMSO-*d*₆ e infrarrojo. Sin embargo, aquí se presenta nuevamente la RMN de ¹H, ¹³C, ¹¹B en CD₃OD e infrarrojo como evidencia de la obtención del producto. Asimismo como contribución adicional se presenta la difracción de rayos-x del compuesto **7**, la cual no ha sido reportada.

3.4.3.1 RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹B de las oxazaborolidinas 7-8

La RMN de ¹H en CD₃OD para el compuesto **7**, muestra señales múltiples en la zona aromática. En la parte alifática se observan dos señales múltiples centradas en $\delta = 3.90$ y 3.75 que integran para dos y un protón respectivamente y por lo tanto estas señales se asignaron a los hidrógenos metileno y metino (Figura 5). El desplazamiento químico del hidrógeno metino a frecuencias alta demuestra la formación de la oxazaborolidina, puesto que el CH de la *L*-serina es observado en $\delta = 3.60$.

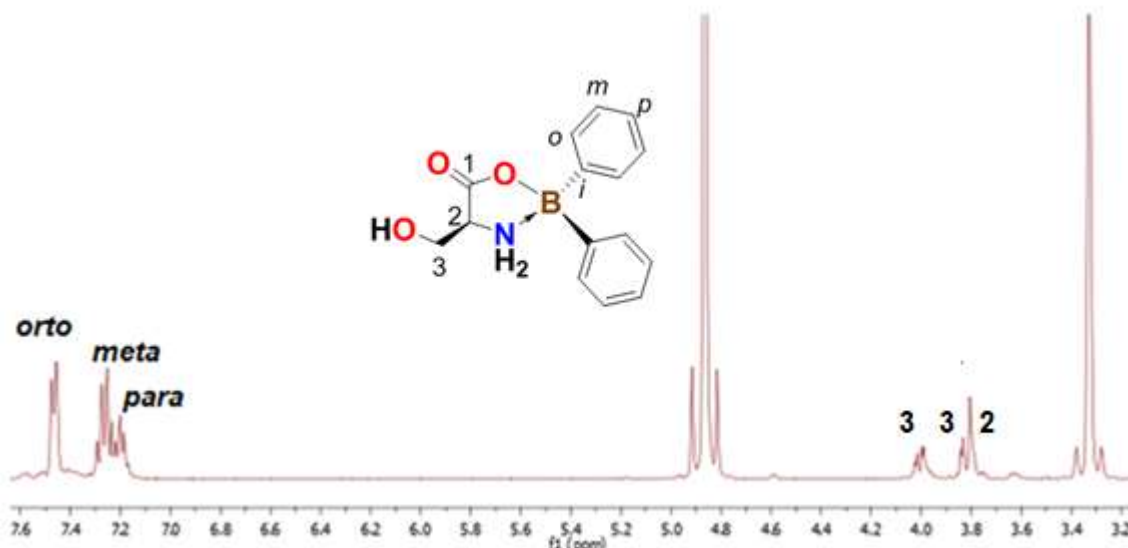


Figura 5. Espectro de ^1H CD_3OD para **7**.

Los núcleos de carbono fueron asignados realizando un experimento HSQC. De esta manera en el espectro de ^{13}C podemos observar que las señales del carbono metino y carboxílico se desplazan $\Delta\delta = 0.31$ y 3.58 a frecuencias más altas respectivamente que en la materia prima. Lo cual es evidencia que el aminoácido se unió al boro por los átomos de nitrógeno y por el oxígeno del ácido carboxílico. En la zona aromática podemos observar seis señales, debido a que el átomo de boro adopta una geometría tetraédrica, teniendo como consecuencia que los fenilos sean químicamente no equivalentes. Este resultado también aporta información de la fuerza del enlace nitrógeno-boro que es lo suficientemente fuerte que permite distinguir al fenilo *cis* del *trans* al grupo metileno. Por lo tanto se puede asignar el grupo de señales a frecuencias ligeramente bajas para el fenilo *cis* al CH_2 ($\delta = 132.6, 128.5, 127.7$) (Figura 6). Además el CH_2 se desplaza $\Delta\delta = 2.0$ ppm a frecuencia baja con respecto al mismo carbono en la *L*-serina

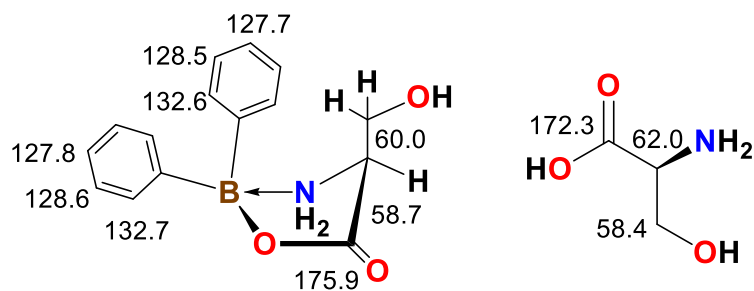


Figura 6. Desplazamientos de RMN de ^{13}C en CD_3OD para **7** y *L*-serina.

Para el compuesto **8** podemos observar las mismas tendencias que para **7**. En ^1H el CH adyacente al NH_2 se desplaza $\Delta\delta = 0.29$ a frecuencias más altas, comparado con CH de la *L*-treonina, indicando la coordinación del nitrógeno al boro. En ^{13}C podemos observar que la señal del carbonilo se desplaza $\Delta\delta = 3.3$ a frecuencias más altas que en la materia prima, y también se pueden observar seis señales para los aromáticos, lo cual indica la formación del compuesto **8** (Figura 7).

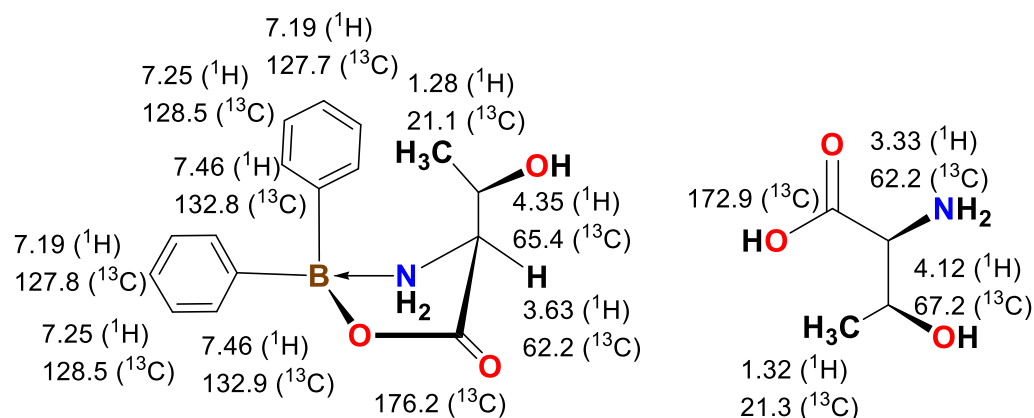


Figura 7. Desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C en CD_3OD para **8** y *L*-treonina.

Una de las aplicaciones de la RMN de ^{11}B es el distinguir entre un átomo de boro tricoordinado y uno tetracoordinado. Se sabe que las señales de ^{11}B en los alquil boratos aparecen en un rango de 40-90 ppm, mientras que en complejos tetracoordinados aparecen en un rango de 10 a -30 ppm.²⁹ Los espectros de RMN de ^{11}B para **7** y **8** muestran una señal ancha en $\delta = 5.04$ y 5.18 respectivamente, demostrando la presencia del átomo de boro tetracoordinado (Figura 8).

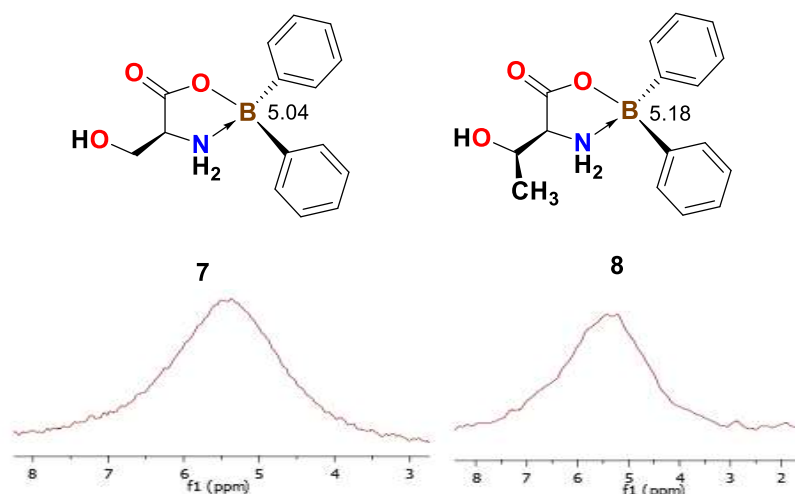


Figura 8. Espectro de RMN de ^{11}B en CD_3OD para **7** y **8**.

3.4.3.2 IR de las oxazaborolidinas 7-8

En el espectro de IR de **7**, se puede observar una banda en 1713 cm^{-1} que se asigna a la vibración de estiramiento C=O y otra banda en 1598 cm^{-1} que se asigna a la vibración de estiramiento C=C de los anillos aromáticos. La aparición de las bandas de tensión en 1289 cm^{-1} para B-O y en 708 cm^{-1} para B-N dan evidencia la formación de la oxazaborolidina **7**, el espectro de IR para **8**, presenta las vibraciones de estiramiento C=O (1720 cm^{-1}), C=C (1619 cm^{-1}), B-O (1292 cm^{-1}) y B-N (712 cm^{-1}) que son similares a las la oxazaborolidina **7** (Figura 9).

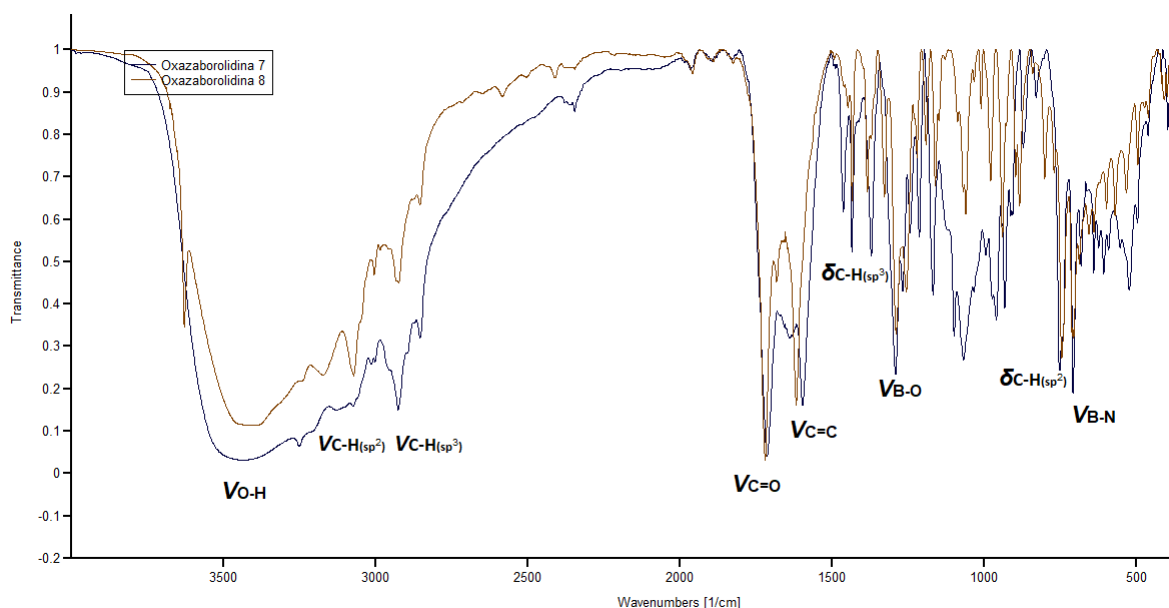


Figura 9. Espectro de IR para **7** y **8**.

3.4.3.3 Análisis cristalográfico de **7**

El compuesto **7** fue cristalizado por evaporación lenta de metanol. Esto permitió su análisis por difracción de rayos-X de monocristal. Los datos cristalográficos se muestran en los anexos.

El compuesto **7** cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$. Las distancias N1-B1 [$1.619(3)\text{ \AA}$] y O1-B1 [$1.540(3)\text{ \AA}$] son similares a las reportadas para compuestos del tipo oxazaborolidinas, lo cual corrobora el enlace de coordinación N-B y el enlace covalente O-B.²⁴ El ángulo N1-B1-O1 es de $96.71(18)^\circ$, teniendo así el boro una geometría tetraédrica deformada (Tabla 2). De acuerdo a la metodología reportada por Toyota y Oki, el boro en el compuesto **7**, tiene una carácter tetraédrico (THC) del 82%.³⁰

Tabla 2. Ángulos de enlace (°) en **7**.

| 7 | |
|------------------|-----------|
| N1-B1-O1 | 96.71(18) |
| N1-B1-C10 | 112.2(2) |
| O1-B1-C10 | 109.5(2) |
| N1-B1-C4 | 112.8(2) |
| O1-B1-C4 | 111.9(2) |

El anillo oxazaborolidona de cinco miembros formado, presenta una conformación de sobre, donde el átomo de nitrógeno esta fuera del plano ya que los ángulos de torsión B1-O1-C1-C2 y C1-O1-B1-N1 son de 4.627° y -22.781° respectivamente. Además, se observan dos interacciones por puente de hidrógeno intramoleculares entre C5-H5'...O1 [2.54 Å] y N1-H1'...O3 [2.37(3) Å], generando así dos pseudociclos, ambos con serie gráfica $S_1^1(5)$. La interacción entre C5-H5'...O1 hace que el ángulo de torsión O1-B1-C4-C5 sea muy cercano a cero (-0.280°), mientras que el ángulo para O1-B1-C10-C15 es de 42.694° (Figura 10)

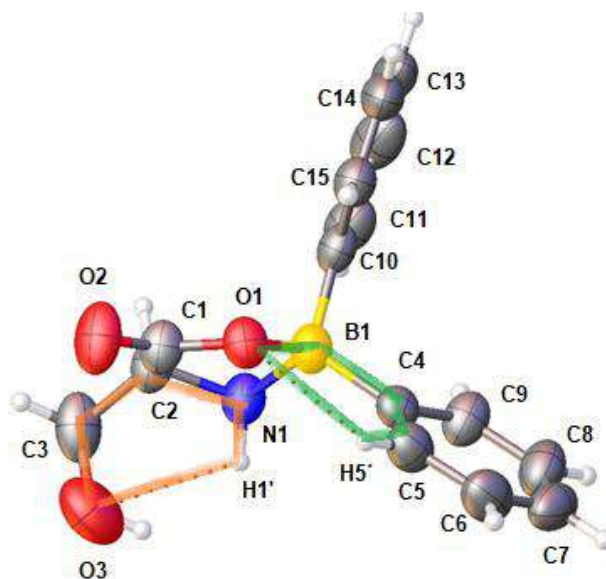


Figura 10. Representación Ortep de **7**.

El análisis de las interacciones intermoleculares permitió observar una interacción por puente de hidrogeno entre N1-H1'...O2 (2.13(3) Å), la cual hace que se genere la cadenas con series gráficas $C_1^1(6)$ que corren a través del eje a (Figura 11).

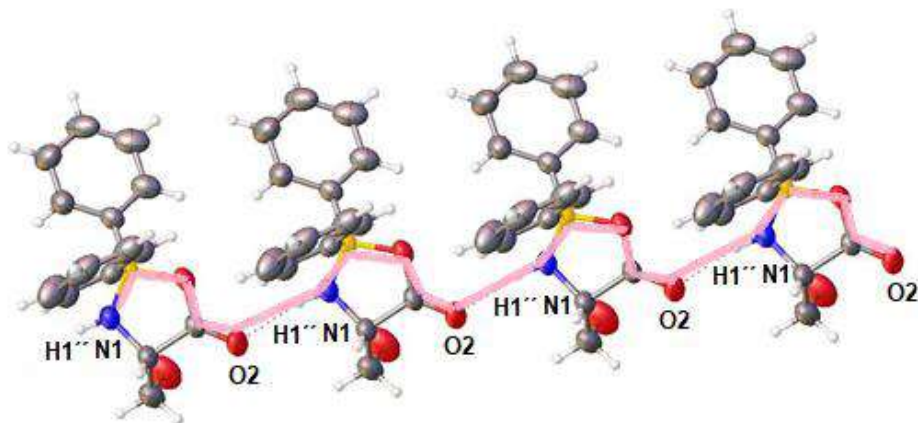


Figura 11. Cadena infinita a lo largo de *a*.

A lo largo del eje *b*, se puede observar dos interacciones C-H... π del tipo T, entre C7-H7'...Cg3 y C2-H2'...Cg2, con distancias D-A de 3.494(3) Å y 3.788(3) Å, respectivamente (Figura 12a). Estas interacciones permiten que tenga un arreglo supramolecular tubular con canales que corren a lo largo del eje *a* (Figura 12b).

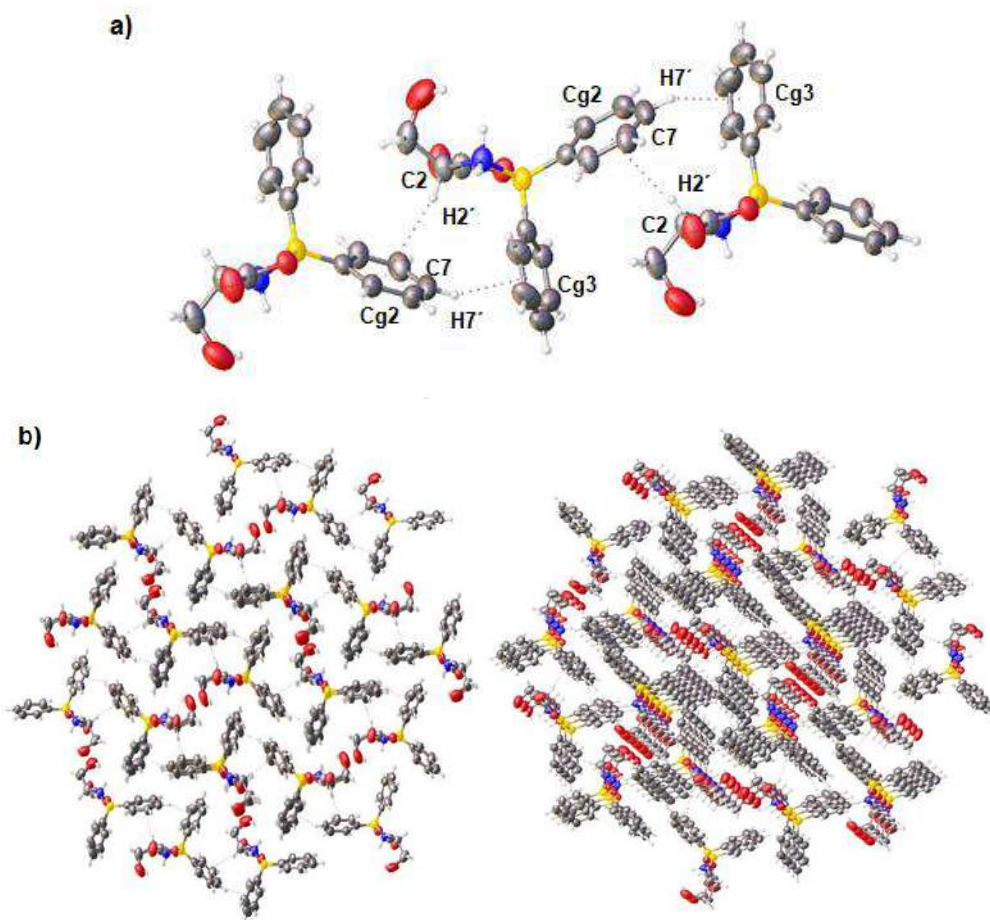


Figura 12. a) Interacciones C-H... π en **7**, b) estructura supramolecular de **7**.

3.5 Conclusiones

Las reacciones del cloruro de arsénico o ácido fenilarsónico con los respectivos α -aminoácidos (*L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína) no fueron exitosas bajo las condiciones de trabajo realizadas. Esto se puede atribuir a que los aminoácidos se encuentran como zwitterión y/o las interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno de los α -aminoácidos que evitaron que estos ligantes se unieran al átomo de arsénico.

Las oxazaborolidinas **7** y **8** se sintetizaron y sus estructuras moleculares fueron establecidas. Aunque **7** y **8** son compuestos que se encuentran reportadas en la literatura, en este trabajo se contribuyó a mejorar el método de síntesis porque se disminuyeron los tiempos de reacción y se aumentaron los rendimientos. Contrario a la literatura que reportó la RMN de ^1H y ^{13}C en disolventes diferentes (^1H en $\text{DMSO-}d_6$, ^{13}C en CDCl_3) aquí se describe la espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{11}B en un mismo disolvente (CD_3OD). Además, se propuso que el enlace de coordinación nitrógeno-boro es lo suficientemente fuerte en este disolvente polar-prótico ya que en la RMN de ^{13}C se distinguen el grupo fenilo *cis* del *trans* al grupo metileno o metino. De la misma manera aquí se presentó la asignación de bandas características como B-O y B-N en el IR que no reportaron los autores en los estudios previos de estos compuestos. Una información complementaria adicional que corrobora la estructura molecular del compuesto **7** fue la difracción de rayos-X que tampoco se encontró en la información revisada. Así, el estudio en el estado sólido mostró interacciones intra e intermoleculares que describieron series gráficas diferentes como cadenas y pseudociclos. Cabe enfatizar que la estructura supramolecular describe formas tubulares debido a interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ del tipo T, entre $\text{C7-H7}'\cdots\text{Cg3}$ y $\text{C2-H2}'\cdots\text{Cg2}$ y puente de hidrógeno entre $\text{N1-H1}'\cdots\text{O2}$.

3.6 Parte Experimental

Síntesis de la (S)-4-(hidroximetil)-2,2-difenil-1,3-oxazaborolidin-5-ona (7).

En 1 mL de metanol se disolvieron 0.1040 g (0.46 mmol) de 2-APB y se agregaron 39 μL (0.47 mmol) de HCl concentrado en 2 mL de agua. Se dejó agitar por 10 minutos, y posteriormente se realizaron tres extracciones con éter etílico (1 mL por cada extracción). La fase orgánica se colocó en un tubo de ensayo con 1 mL de metanol y 0.0503 g (0.48 mmol) de *L*-serina. La mezcla de reacción se colocó en un baño maría a 50°C , durante media hora. Después se evaporó el disolvente, y el sólido se lava con cloroformo, obteniendo 0.0916 g (73.40%) de **7**. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 3.90$ (m, 2H, CH_2),

3.79 (m, 1H, CH), 7.18 (m, 2H, Hp), 7.23 (m, 4H, Hm), 7.45 (m, 4H, Ho). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ = 58.7 (CH), 60.0 (CH_2), 127.7 (Cp), 127.8 (Cp), 128.5 (Cm), 127.6 (Cm), 132.6 (Co), 132.7 (Co), 175.9 (C=O). ^{11}B RMN (128 MHz, CD_3OD) δ = 5.04. IR: 3444 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{OH}}$), 3079 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CH}(\text{sp}^2)}$), 2926 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CH}(\text{sp}^3)}$), 1713 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CO}}$), 1598 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CC}}$), 1372 cm^{-1} ($\delta_{\text{CH}(\text{sp}^3)}$), 1289 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{BO}}$), 752 cm^{-1} ($\delta_{\text{CH}(\text{sp}^2)}$), 708 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{BN}}$).

Síntesis de la (S)-4-((R)-1-hidroxietil)-2,2-difenil-1,3-oxazaborolidin-5-ona (8).

En 1 mL de metanol se disolvieron 0.1017 g (0.45 mmol) de 2-APB y se agregaron 39 μL (0.47 mmol) de HCl concentrado en 2 mL de agua. Se dejó agitar por 10 minutos, y posteriormente se realizaron tres extracciones con éter etílico (1 mL por cada extracción). La fase orgánica se colocó en un tubo de ensayo con 1 mL de metanol y 0.0562 g (0.47 mmol) de *L*-treonina. La mezcla de reacción se colocó en un baño maría a 50°C , durante media hora. Después se evaporó el disolvente, y el sólido se lavó con cloroformo, obteniendo 0.0796 g (62.23%) de **8**. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 1.28 (d, 3H, CH_3), 3.62 (d, 1H, N-CH), 4.34 (m, 1H, O-CH), 7.19 (m, 2H, Hp), 7.25 (m, 4H, Hm), 7.46 (m, 4H, Ho). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ = 21.1 (CH_3), 62.2 (N-CH), 65.4 (O-CH), 127.7 (Cp), 127.8 (Cp), 128.5 (Cm), 132.8 (Co), 132.9 (Co), 176.2 (C=O). ^{11}B RMN (128 MHz, CD_3OD) δ = 5.18. IR: 3427 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{OH}}$), 3073 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CH}(\text{sp}^2)}$), 2923 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CH}(\text{sp}^3)}$), 1720 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CO}}$), 1619 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{CC}}$), 1384 cm^{-1} ($\delta_{\text{CH}(\text{sp}^3)}$), 1290 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{BO}}$), 746 cm^{-1} ($\delta_{\text{CH}(\text{sp}^2)}$), 712 cm^{-1} ($\bar{\nu}_{\text{BN}}$).

3.7 Bibliografía

1. Hughes, M. F.; Beck, B. D.; Chen, Y.; Lewis, A. S.; Thomas, D. J.; *Toxicol. Sci.* 2011, 123 (2), 305-332.
2. Plataniias, L. C.; *J. Biol. Chem.* 2009, 284(28), 18583-18587.
3. Bolt, M. H.; Duydu, Y.; Basaran, N.; Golka, K.; *Arch. Toxicol.* 2017, 91, 2719-2722.
4. Pizzorno, L.; *Integr. Med.* 2015, 14(4), 35-48.
5. Soriano-Ursúa, M. A.; Das, C. B.; Trujillo-Ferrara, J. G.; *Expert Opin. Ther. Pat.* 2014, 24(5), 485-500.
6. Farfán-García, E. D.; Castillo-Mendieta, N. T.; Ciprés-Flores, F. J.; Padilla-Martínez, I. I.; Trujillo-Ferrara, J.G.; Soriano-Ursúa, M.A.; *Toxicol. Lett.* 2016, 258, 115-125.
7. Sheka, I. A.; Arsenin, K. I.; *Ukr. Chem. J.* 1975, 41(7), 675-679.
8. Garcia Bugarin, M.; Casas, J. S.; Sordo, J.; Sanchez, A.; *An. Quím.* 1991, 87(6), 745-748.
9. Rohe, G. H.; Arsenic. In *Reference-Book of Practical Therapeutics*, Vol 1, 1896. F. P. Foster, Ed., D. Appleton and Company, New York.
10. Antman, K. H.; *Oncologist.* 2001 6(Suppl. 2), 1-2.
11. Riethmiller, S.; *Chemotherapy.* 2005, 51, 235-242.
12. Lloyd, N. C.; Hugh W. M.; Nicholson K. B.; Ronimus S. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 941-944.
13. Burri, C.; Nkunku, S.; Merolle, A.; Smith, T.; Blum, J.; Brun, R.; *Lancet.* 2000. 355, 1419-1425.
14. Travers, R. L.; Rennie, G. C.; Newnham, R. E.; *J. Nutr. Environ. Med.* 1990, 2, 127-132.
15. Wei, Y; Yuan, F. J.; Zhou, W. B.; Wu, L.; Chen, L.; Wang, J. J.; Zhang, Y. S.; *Genet. Mol. Res.* 2016, 15(2), 1-10.
16. Hussain, M.; Khan, M. A.; Khan, M. B.; Farooq, M.; Farooq S.; *Rice Sci.* 2012, 19(3), 259-262.
17. Eichler, J.; Lesniak, C.; *J. Eur. Ceram. Soc.* 2008, 28, 1105-1109.
18. Watanabe, K.; Taniguchi, T.; *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* 2011, 8(5), 977-989.
19. Betz, R.; Klüfers, P.; *Inorg. Chem.* 2009, 48, 925-935.
20. Pérez-García G. F.; Tapia, B. A. R.; Tlahuext, H.; Álvarez, A.; Tlahuextl, M.; *Struct. Chem.* 2006, 17:359-366.

21. Tapia-Benavides A. R.; Huizar-Mendoza, L. H.; García-Pérez F. ; Tlahuext, H.; Álvarez, A.; Tlahuextl, M.;. *Inorg. Chem.* 2010, 49, 1496-1502.
22. Gaspar-López F. J.; Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, 2015.
23. Ezech, C. V.; Patra, K. A.; Harrop, C. T.; *Inorg. Chem.* 2010, 49, 2586-2588.
24. Taylor, A. M.; e-EROS, 2014, 1-3.
25. Chremos, G. N.; Weidmann, H.; Zimmerman, H. K.; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 1683-1683.
26. Hofer, A.; Kovacs, G.; Zappatini, A.; Leuenberger, M.; Hediger, A. M.; Lochner, M.; *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 3202-3213.
27. Farfan, N.; Silva, D.; Santillan, R.; *Heteroat. Chem.* 1993, 4(6), 533-536.
28. Bullard, H. R.; Dickey, B, J.; *Org. Synth.* 1935, 15, 59-61.
29. Katritzky, A.; Ramsden, C.; Eric, A. A. A.; Taylor, R.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, primera edición; Estados Unidos; Elsevier; 2008.
30. Toyota, A.; Oki, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 1832–1840.

ANEXOS

| | |
|---|-------------------------------|
| Compuesto | 7 |
| Fórmula empírica | $C_{15}H_{16}BNO_3$ |
| Peso molecular | 272.57 |
| Sistema | Ortorrómico |
| Cristalino | |
| Grupo espacial | $P2_12_12_1$ |
| a (Å) | 5.9663(4) |
| b (Å) | 14.4373(19) |
| c (Å) | 16.007(2) |
| α (°) | 90.00 |
| β (°) | 90.00 |
| γ (°) | 90.00 |
| Volumen (Å³) | 1378.8(3) |
| Z | 4 |
| ρ_{calc} (g/cm³) | 1.313 |
| μ (mm⁻¹) | 0.094 |
| F(000) | 571.0 |
| 2Θ (°) | 6.2 a 59.36 |
| Reflecciones Colectadas | 24920 |
| Refleccciones Independientes | 3675 (0.0692) |
| (R_{int}) | |
| Datos/restriccio es/parametros | 3675/0/190 |
| Confiabilidad del ajuste sobre F₂ | 1.033 |
| Índice final de R [$I \geq 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0584, wR_2 = 0.1398$ |
| Índices de R [all data] | $R_1 = 0.1122, wR_2 = 0.1640$ |
| Parametro de Flack | -0.3(19) |