



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis de imidazoles polisustituidos con posible
actividad analgésica”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q. Salomón Assad Hernández

Dirigido por:

Dr. Carlos González Romero

Dra. María Paulina Aydee Gracia Fuentes Benítez

Dr. David Corona Becerril.



Toluca, Estado de México

Agosto del 2014



UAEM | Universidad Autónoma
del Estado de México

3° (EV. DE GRADO)
OFICIO NO 362/2014

Toluca, México, 17 de julio de 2014

**MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
SALOMON ASSAD HERNÁNDEZ
FACULTAD DE QUIMICA
P R E S E N T E**

La que suscribe Directora de la Facultad de Química, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de México, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación de Grado estará formado por:

Dr. Carlos González Romero
PRESIDENTE

FIRMA

Dra. Rosa María Gómez Espinosa
SECRETARIO

Dra. Ma. Paulina Aydee Gracia Fuentes Benitez
PRIMER VOCAL

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván
SEGUNDO VOCAL

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
TERCER VOCAL

Dr. David Corona Becerril
SUPLENTE

Dra. Nelly Ma. de la Paz González Rivas
SUPLENTE

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICIA-UAEM"

M. en A.P. **GUADALUPE OFELIA SANTAMARIA GONZALEZ**
DIRECTORA

U. A. E. M.
FACULTAD DE QUIMICA
DIRECCION



c.c.p.Archivo

www.uaemex.mx



El presente trabajo fue desarrollado en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México bajo la dirección del Dr. Carlos González Romero, se presentó en el XXI Congreso Nacional de Educación Química Farmacéutica Biológica y AMQO 2014, San Luis Potosí.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco en especial el apoyo que me han brindado **mis padres** a lo largo de mi posgrado.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado del México por permitirme realizar mis estudios de posgrado (maestría) y agradezco al Área Académica de Química Orgánica por el apoyo brindado a lo largo de mi desarrollo como Maestro y a todos los doctores que fueron mis profesores, por todos los conocimientos que compartieron conmigo.

Al **Dr. Carlos González Romero** le agradezco el apoyo que me brindo durante el desarrollo de la tesis y a lo largo de la Maestría de Química en el laboratorio de química orgánica.

Agradezco el apoyo de la **Dra. Ma. Dolores Hernández Navarro** por el apoyo brindado en el área de toxicología así como de mis compañeras Verónica y Rosario, y a todos los compañeros de servicio social que estuvieron conmigo a lo largo de la tesis, Alonso, Karen, Arturo, Mariela, Miguel, Israel, Iván, Vanesa, Reyna.

Agradezco a la **M. en C. Lizbeth Triana Cruz** del Laboratorio de Espectrometría de Masas del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, por su trabajo en el análisis de los compuestos.

Agradezco a la **M. en C. María de la Nieves Zavala Segovia** del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, por su trabajo en el análisis de los compuestos.

Se agradece a la SIEA (Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados) de la Universidad Autónoma del Estado de México por el apoyo del proyecto 3512/2013 CHT.

Al Dr. José Miguel Lazcano Seres, Director de Investigación y Desarrollo de la Compañía SIGNA.



ÍNDICE

Índice de tablas	I
Índice de figuras	II
Índice abreviaturas	IV
Resumen	V
Abstract	VI
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Reactividad del imidazol	2
1.2 Importancia biológica de los imidazoles	2
1.3 Síntesis de imidazoles	6
1.4 Bases de Shiff	9
1.5 Reacciones tipo multicomponentes	10
1.6 Analgesia	13
1.7 Inflamación	15
1.8 Mecanismo de acción de los analgésicos y antiinflamatorios	16
Justificación	18
Objetivos	19
Objetivos generales	19
Objetivos particulares	19
CAPÍTULO 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
2.1 Pruebas Piloto para la obtención de las condiciones de reacción	21
2.2 Pruebas analgésicas y antiinflamatorias	28
2.2.1 Dosis DL ₅₀	29
2.3 Análisis de la analgesia de imidazoles	30
2.4 Análisis de antiinflamación en imidazoles	30



CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL	41
3.1 Parte experimental	42
3.2 Síntesis de imidazoles	43
3.3 Síntesis de 2-pirrolcarboxaldehido	52
3.4 Bases de Schiff	53
3.5 Pruebas biológicas	53
3.5.1 Analgesia	54
3.5.2 Inflamación	55
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS	57
ANEXOS	60
REFERENCIAS	61
ESPECTROSCOPIA Y ESPECTROMETRÍA	66



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Condiciones de la síntesis de imidazoles usando diferentes metodologías	22
Tabla 2.	Media del peso de los órganos de los ratones	29
Tabla 3.	Efecto analgésico de los imidazoles frente al ibuprofeno	32
Tabla 4.	Efecto de los imidazoles sobre edema inducido con carragenina	37
Tabla 5.	Medidas de las patas de los ratones en los diferentes tiempos	38
Tabla 6.	Comparación de los imidazoles con el fármaco de referencia	39
Tabla 7.	Resultados de los ensayos para la obtención de los imidazoles	46



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Equilibrios de transferencia de iones hidrógeno	2
Figura 2.	Tautomería de los imidazoles	2
Figura 3.	Ejemplos de imidazoles naturales	3
Figura 4.	Imidazoles diaril-substituidos	3
Figura 5.	Agentes anticancerígenos	4
Figura 6.	Bis-imidazol con actividad antifúngica	4
Figura 7.	Ejemplos de imidazoles con actividad antifúngica	5
Figura 8.	Imidazol con actividad antiinflamatoria	5
Figura 9.	Derivado de imidazol con actividad antituberculosa	5
Figura 10.	Distamicina A derivado de imidazol con actividad antibiótica	6
Figura 11.	Síntesis de Heinrich Debus	6
Figura 12.	Reacción de Radiszewski	7
Figura 13.	Estrategia común para imidazoles sustituidos	7
Figura 14.	Método de Bellina, usando condiciones de Suzuki-Miyaura	8
Figura 15.	Método general para la obtención de imidazoles polisustituidos	8
Figura 16.	Método de Gong para la obtención de imidazolonas	9
Figura 17.	Método para la obtención de imidazoles a partir de nitrilos	9
Figura 19.	Base de Schiff sintetizada a partir del diclofenaco	10
Figura 20.	Derivados de 4-(2-aminofenil)-morfolina	10
Figura 21.	Otros métodos de síntesis de MCRs	11
Figura 22.	Síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) para obtener imidazoles	12
Figura 23.	Síntesis de multicomponentes de sales de imidazolinio	13
Figura 24.	Método de Siamaki para la obtención de imidazoles	13



Figura 25.	Analgésicos opioides	14
Figura 26.	Analgésicos no esteroideos (AINEs)	15
Figura 27.	Vías de la liberación y del metabolismo del ácido araquidónico	16
Figura 28.	Estructuras representativas de la familia de las prostaglandinas	17
Figura 29.	Reaccion de Debus- Radiszewski	21
Figura 30.	Síntesis para obtener imidazoles ensayos	21
Figura 31.	Mecanismo de la síntesis de imidazoles trisustituidos	23
Figura 32.	Mecanismo sugerido para la obtención de las bases de Schiff	23
Figura 33.	Ejemplos de imidazoles obtenidos por MAOS	35
Figura 34.	Mecanismo de reacción de los imidazoles tetrasustituidos	28
Figura 35.	Estructuras del ibuprofeno e imidazoles	30
Figura 36.	Estructuras del lumiracoxib e imidazoles	36
Figura 37.	Microondas Aton-Para de 300 M y tubos o reactor Smithsynthesizer™	43
Figura 38.	Síntesis de imidazoles trisustituidos	44
Figura 39.	Compuestos dicarbonílicos ocupados en la síntesis de imidazoles	44
Figura 40.	Síntesis de imidazoles tetrasustituidos	45
Figura 41.	Síntesis de bases de Schiff	53
Figura 42.	Ratón Wistar	54
Figura 43.	Inyección intraperitoneal de ácido acético	54
Figura 44.	Contracciones abdominales	55
Figura 45.	Administración plantar de carragenina	55
Figura 46.	Medición de la pata del ratón por medio de un vernier	56
Figura 47.	Administración vía oral	56



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINEs	Antinflamatorios no esteroideos
AcOH	Ácido acético
COX	Ciclooxigenasa
CCF	Cromatografía en capa fina
EtOAc	Acetato de etilo
MW	Monowave (Microondas)
MAOS	Microwave-Assisted Organic Synthesis (Síntesis Orgánica Asistida por Microondas)
MCRs	Multi-component reactions (Reacciones tipo Multicomponentes)
NH₄OAc	Acetato de amonio
pKa	Fuerza que tienen las moléculas de disociarse
Pd(OAc)₂	Acetato de paladio
SSI	Solución salina isotónica
SEM	2-trimetilsilil etoximetil
ES	Error estándar



RESUMEN:

En el presente trabajo se obtuvieron 11 compuestos de tipo imidazólico, sustituidos en las posiciones 1, 2, 4 y 5, por medio de una reacción de multicomponentes, entre aldehídos aromáticos, compuestos 1,2-dicarbonílicos y acetato de amonio, también se realizó la síntesis de compuestos N-sustituidos por medio de microondas.

Para facilitar la tarea de síntesis de los imidazoles, se ocupó irradiación por microondas (MAOS).

La razón de ocupar microondas se debe a que los imidazoles sintetizados por metodologías convencionales no se obtenían, siendo las microondas un medio alternativo viable para la obtención de estos.

Las pruebas biológicas se realizaron siguiendo la metodología del "writhing test" (test del ácido acético) para probar su actividad analgésica y el test del edema plantar usando carragenina para medir su actividad antiinflamatoria.

Al final del trabajo, se encuentran las conclusiones y perspectivas a las que se llegó después de haber analizado los datos obtenidos.



ABSTRACT

In this paper were obtained 11 compounds of type imidazole, substituted in positions 1, 2, 4 and 5, by means of a reaction of multi-component, between aromatic aldehydes, compounds 1, 2-dicarbonyl and ammonium acetate, was also the synthesis of N-substituted compounds by microwave.

To facilitate the task of synthesis of imidazoles, dealt irradiation microwave (MAOS).

The reason is because microwaves occupy imidazoles synthesized by conventional methods failed, the microwaves being viable for preparing these alternative means.

Biological tests were performed following the methodology of "writhing test" (test of acetic acid) to test its analgesic activity and the edema test plant using carrageenan to measure its anti-inflammatory activity.

At the end of the work, are the conclusions and perspective which was reached after analyzing the data obtained.



CAPÍTULO 1.

MARCO TEÓRICO

1.1. Reactividad del imidazol

El imidazol fue preparado por primera vez en 1858 por Debus a partir de glioxal y amoníaco, por lo que fue llamado glioxalina. El nombre imidazol fue acuñado por Hantzsch en 1888. [1]

El imidazol es un heterociclo plano que tiene una energía de resonancia apreciable, algo mayor que la del pirrol, no obstante es menos estable que el benceno ya que este tiene más estructuras de resonancia que el imidazol. El sistema imidazólico puede actuar como ácido y como base; el imidazol libre es una base orgánica moderadamente fuerte (pKa 7) y puede actuar como ácido débil (pKa 14.5). Tanto el anión como el catión poseen estructuras deslocalizadas simétricas (Figura 1). El punto de fusión del imidazol es de 90 °C, se disuelve fácilmente en agua y etanol y forma sales estables con ácidos minerales. [2]

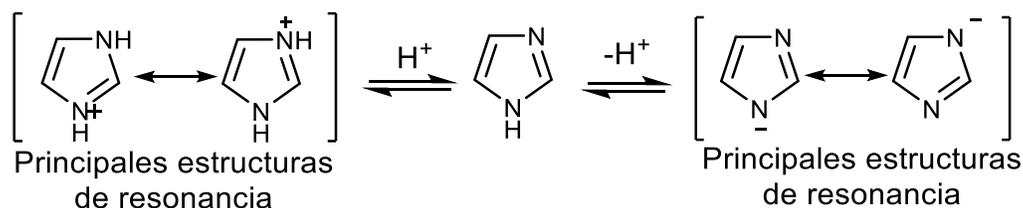


Figura 1. Equilibrios de transferencia de iones hidrógeno.

Otra de sus propiedades es que puede formar tautómeros:

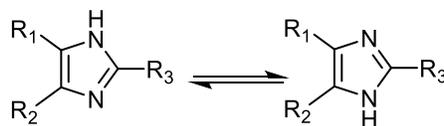


Figura 2. Tautomería de los imidazoles.

1.2. Importancia biológica de los imidazoles

Los imidazoles comúnmente están presentes en biomoléculas muy importantes, como en la biotina, en el aminoácido esencial histidina, en la histamina, en los alcaloides pilocarpinas y otros alcaloides (Figura 3). Los derivados de imidazol también han mostrado poseer muchas propiedades farmacológicas y están ampliamente implicados en los procesos bioquímicos, como en la inhibición del óxido nítrico sintasa, inhibidores de la agregación plaquetaria y otras actividades citotóxicas.

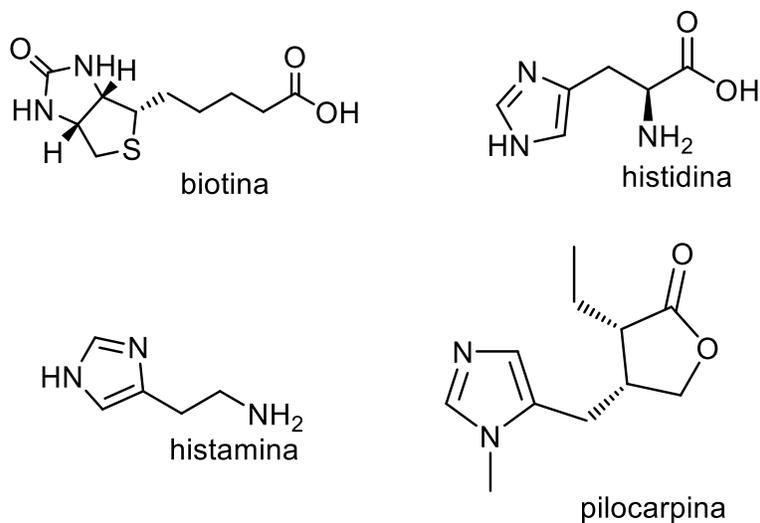


Figura 3. Ejemplos de imidazoles naturales

En el 2007 Bellina y col.[3] publicaron las actividades biológicas de imidazoles diaril-substituidos entre las que destacan los inhibidores de las enzimas p38 MAP y B-raf Quinasa, los que inhiben la biosíntesis de interleucina (IL-1) y de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) (Figura 4).

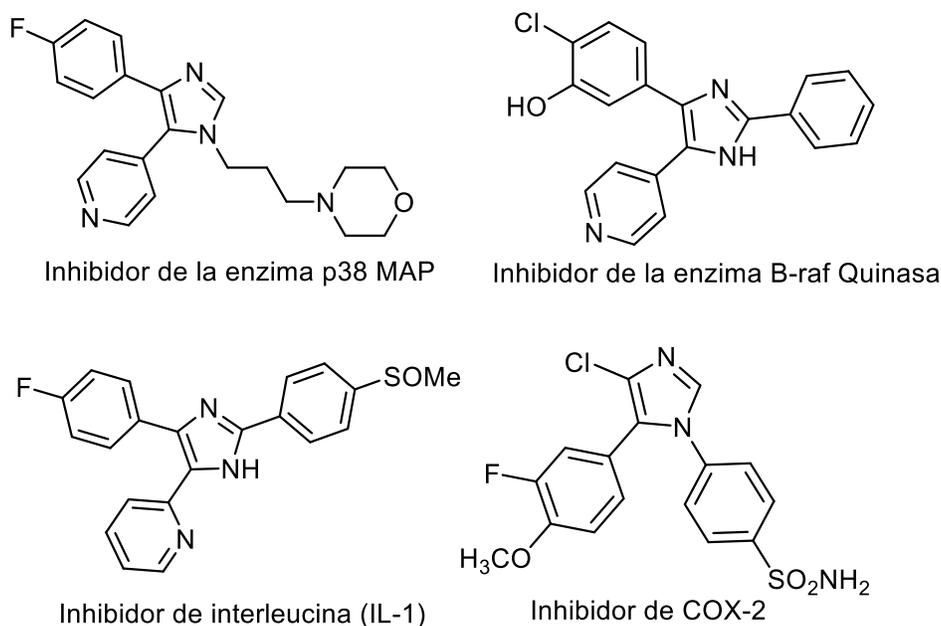


Figura 4. Imidazoles diaril-substituidos

Wen-Tai Li y col. [4] estudiaron imidazoles 2-amino-1-arylidenamino como posibles agentes anticáncer obteniendo dos moléculas con buenos resultados (Figura 5).

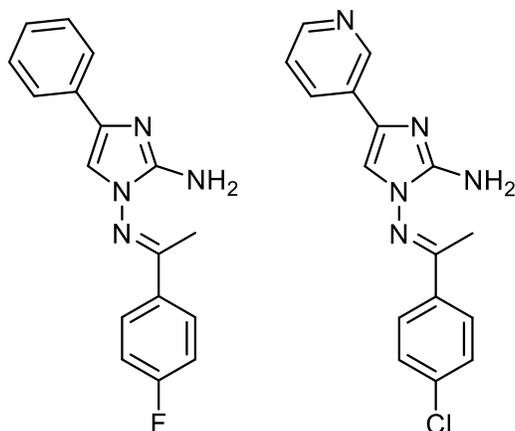


Figura 5. Agentes anticáncer

Kumari S. y col., [5,6] realizaron la evaluación de derivados de bis-imidazol (Figura 6) con posible actividad antifúngica y antimicrobaterial. Algunos de estos compuestos mostraron tener una buena actividad frente a *Candida albicans* y *glabrata*.

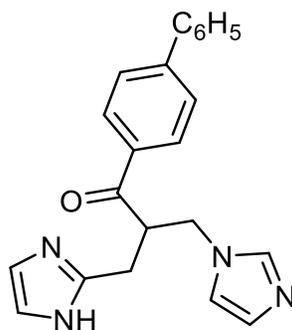


Figura 6. Bis-imidazol con actividad antifúngica

Ya se conocen algunos imidazoles comerciales que se emplean como antifúngicos como son el clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol, butoconazol, oxiconazol, sulconazol, bifonazol, tioconazol, fluconazol e itraconazol (Figura 7).

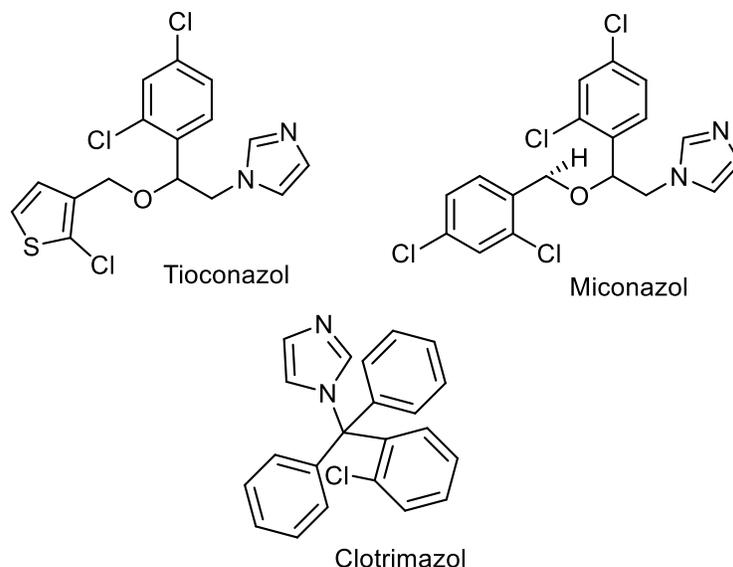


Figura 7. Ejemplos de imidazoles con actividad antifúngica

Puratchikody A. y col. [7] se enfocaron a realizar pruebas con imidazoles 4,5-difenil-2-substituidos para conocer su actividad antiinflamatoria. Estos investigadores ocuparon indometacina como fármaco de referencia, encontrando un compuesto con actividad antiinflamatoria considerable (Figura 8).

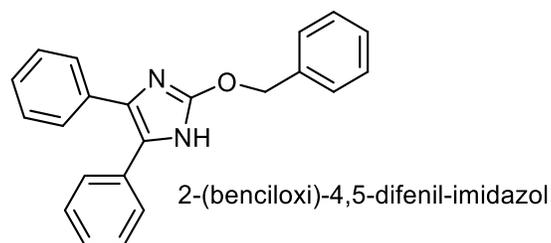


Figura 8. Imidazol con actividad antiinflamatoria.

Jyoti Pande y col. [8] sintetizaron una serie de derivados de imidazol y los analizaron como posibles agentes antituberculosos, resultando que uno de ellos presentó actividad contra *M. tuberculosis* (Figura 9).

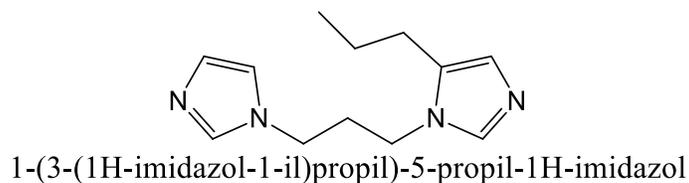
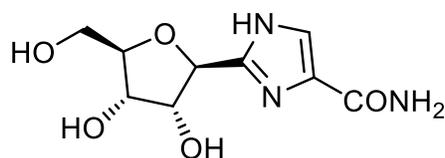


Figura 9. Derivado de imidazol con actividad antituberculosa

Baraldi y col. [9] y Balasubramanian [10] realizaron la síntesis de la Distamicina A, que es un antibiótico de origen natural (Figura 10).



Distamicina A Antibiotico

Figura 10. Distamicina A derivado de imidazol con actividad antibiótica

Como resultado de la actividad biológica de los imidazoles, se han explorado una serie de estrategias sintéticas para la preparación de imidazoles.

1.3 Síntesis de imidazoles

Existen una gran variedad de metodologías para la obtención de imidazoles polisustituidos, muchas de estas por lo general resultan de la condensación de aldehídos con compuestos dicarbonílicos y ocupan catalizadores, radiación de microondas, reacciones en tubo sellado, reflujo y grandes cantidades de disolvente. En este capítulo se describen algunas síntesis para la obtención de imidazoles polisustituidos.

La primera síntesis fue descrita por Heinrich Debus [11] en 1858; sin embargo, muchos imidazoles ya habían sido descubiertos desde 1840, al hacer reaccionar glicoxal (**1**) con diversos aldehídos por ejemplo formaldehído (**2**) en presencia de amoniac para obtener los imidazoles (**3**) en bajos rendimientos (Figura 11).

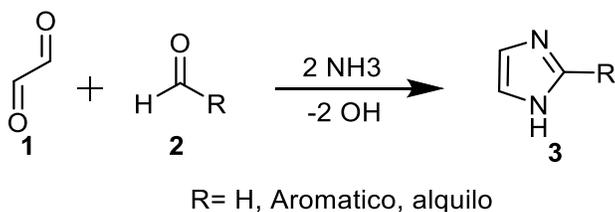


Figura 11. Síntesis de Heinrich Debus

Con el tiempo Radiszewski [12] describió una variante a la reacción de Debus, que consiste en la condensación de bencilo **4** con benzaldehído **5**, en presencia de amoníaco para la obtención del imidazol **6** en buenos rendimientos (Figura 12).

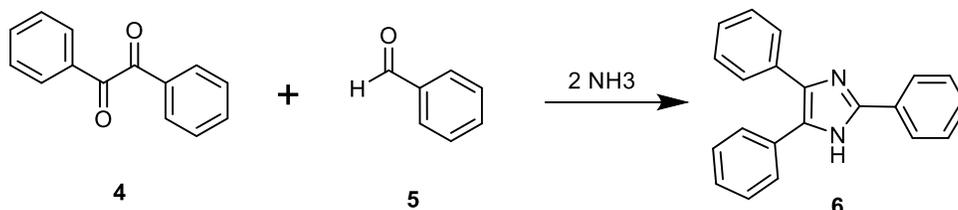


Figura 12. Reacción de Radiszewski

Por lo general esta reacción se conoce como la síntesis de Debus- Radiszewski para imidazoles.

Con el paso de los años se realizaron numerosas síntesis empleando catalizadores para la producción de estos.

Una estrategia más general para la preparación de imidazoles sustituidos, es la introducción de sustituyentes en el anillo preformado. Sin embargo, la limitante de este enfoque es a menudo una falta de regioselectividad. La síntesis de imidazoles 1,2,4- y 1,2,5-trisubstituidos, fue una ruta propuesta por Delest y colaboradores que consiste en llevar a cabo la reacción mediante dos pasos como se muestra en la (Figura 13). [13]

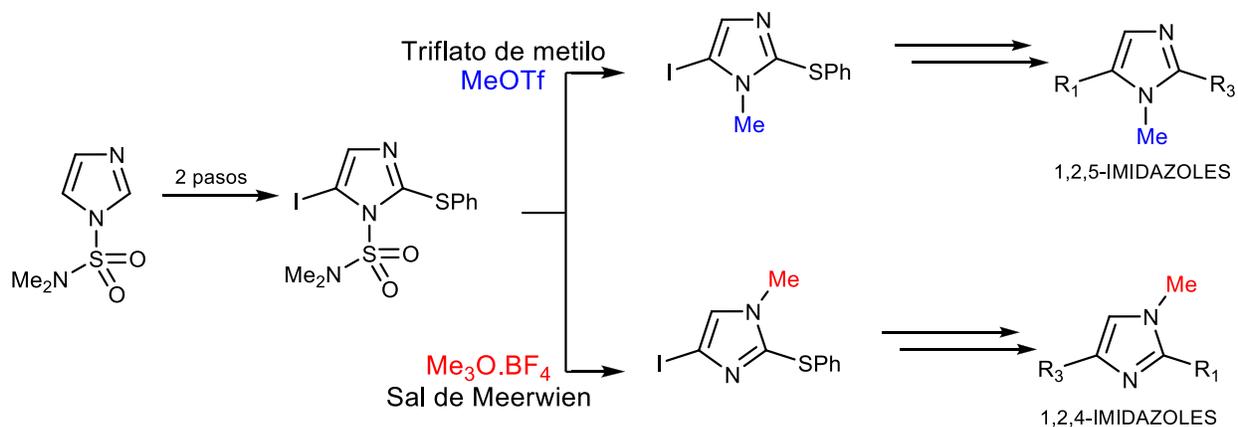


Figura 13. Estrategia común para imidazoles sustituidos

Un protocolo utilizando catálisis de paladio fue descrito por Bellina y está basada en la obtención de 4-Aril-1H-imidazoles mediante una reacción de Suzuki-Miyaura, a partir de 4-bromo-1H-

imidazoles con ácidos arilborónicos bajo condiciones de transferencia de fase. Por otro lado los 4-aryl-1H-imidazoles puede someterse a una arilación selectiva en C-2 con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y CuI , utilizando una variedad de yoduros y bromuros de arilo, produciendo así a los 2,4-diaril-1H-imidazoles (Figura 14) [14].

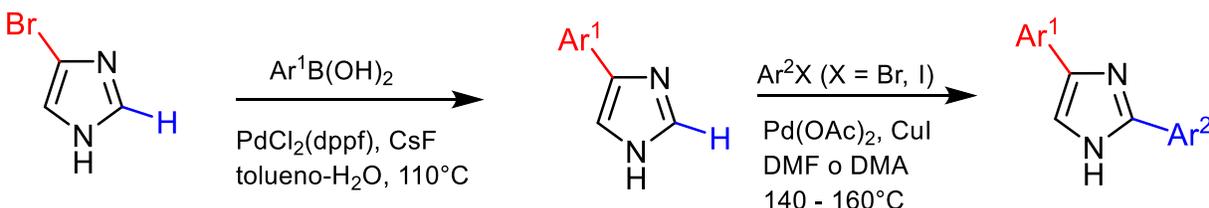


Figura 14. Método de Bellina, usando condiciones de Suzuki-Miyaura

Otro método más reciente se basa en la funcionalización del anillo de los imidazoles del derivado 2-trimetilsilil etoximetil (SEM). De esta manera se pueden alquilar los carbonos 4 y 5. Con este método se pueden obtener imidazoles mono, di y trisustituidos (Figura 15). [15]

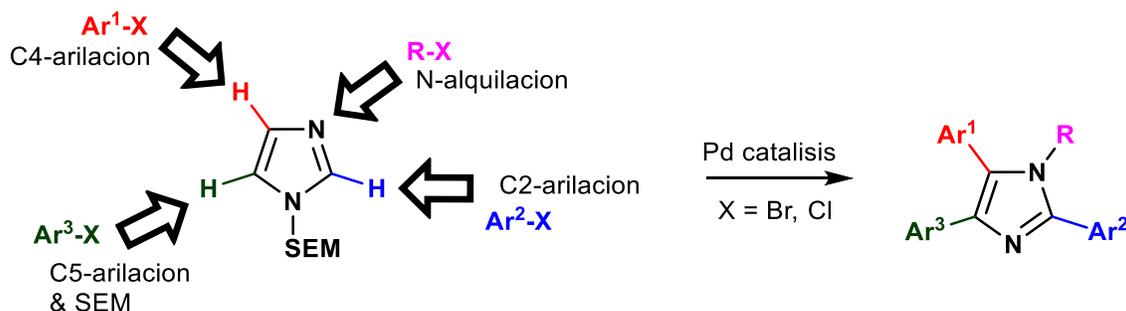


Figura 15. Método general para la obtención de imidazoles polisustituidos

Gong propuso una ruta nueva de síntesis catalizada por cobre para la obtención de imidazoles 2,4-disustituidos con posible actividad biológica, obteniendo buenos rendimientos a bajo costo y ocupando condiciones de reacción relativamente suaves (Figura 16), sin la necesidad de la adición de ligandos o aditivos. [16]

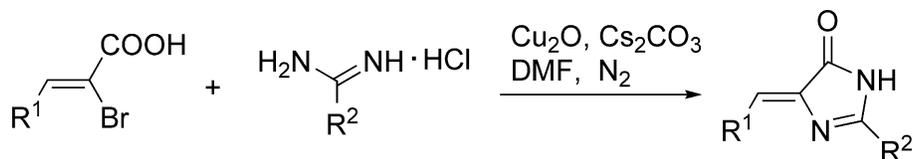


Figura 16. Método de Gong para la obtención de imidazolonas

La reacción entre olefinas, isonitrilos, aminas y una fuente de bromonio, es otro método para la obtención de derivados de imidazol, en buenos rendimientos (Figura 17). [17]

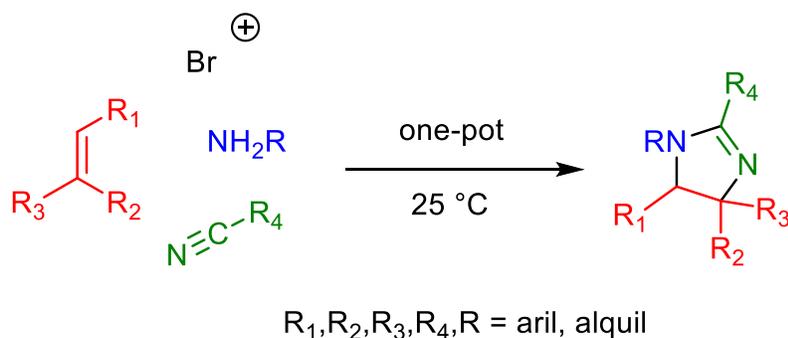


Figura 17. Método para la obtención de imidazoles a partir de nitrilos

1.4 Bases de Schiff

En este subtema se hace mención a las bases de Schiff también conocidas como iminas, debido a que son un subproducto de las reacciones para la obtención de imidazoles en el caso del desarrollo de este proyecto.

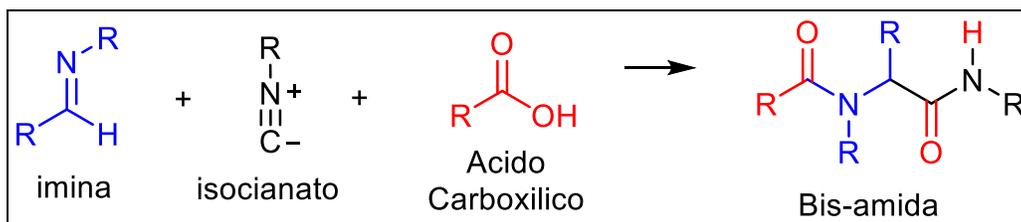
Las bases de Schiff nombradas así en honor a Hugo Schiff (1864), constituyen una de las familias de compuestos orgánicos más utilizadas, ya sea en química de coordinación o como intermediarios sintéticos [18]. Estos compuestos se forman cuando cualquier amina primaria reacciona con un aldehído o cetona. Estructuralmente las bases de Schiff son análogos de aldehídos o cetonas, en el que el grupo carbonilo ($R_1-C=O$) ha sido remplazado por una imina ($R_1-C=N-R$).

Las iminas han mostrado tener diversas propiedades biológicas; como antifúngicos, antibacteriano, antimalárico, antiinflamatorio, entre otras.

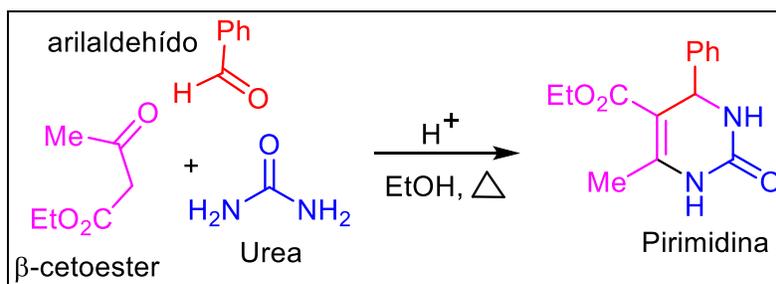
Kamel M. y col. [19] obtuvieron bases de Schiff derivadas del diclorofenaco para estudiar su actividad analgésica, antiinflamatoria y ulcerogénica (Figura 19), con buenos resultados.

Muchos grupos han aprovechado esta metodología para la preparación de una gran variedad de moléculas. Los ejemplos más comunes de MCR's son; Ugi, Biginelli, Bucherer-Bergs, Gewald, Hantzsch, Kabachnik-Fields (Figura 21). [21]

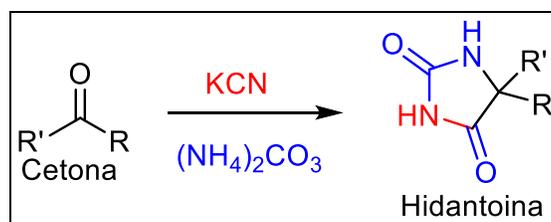
Reacción de Ugi



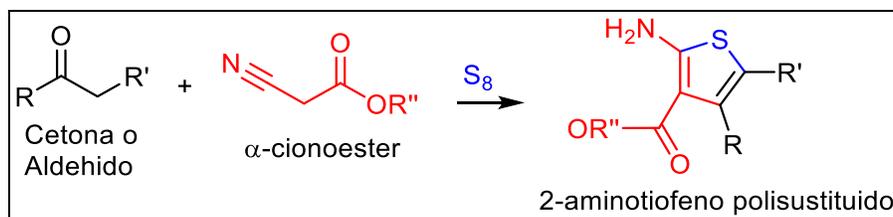
Reacción de Biginelli



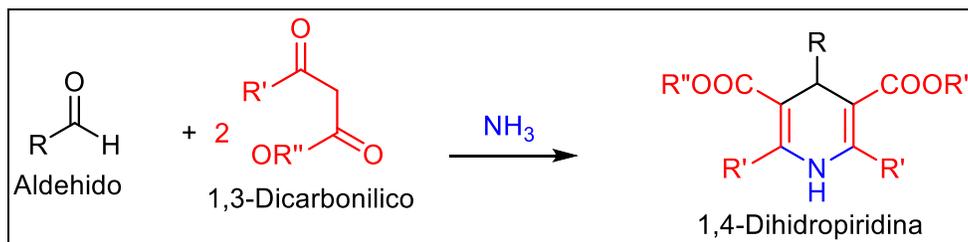
Reacción de Bucherer-Bergs



Reacción de Gewald



Síntesis de Hantzsch



Reacción de Kabachnik-Fields

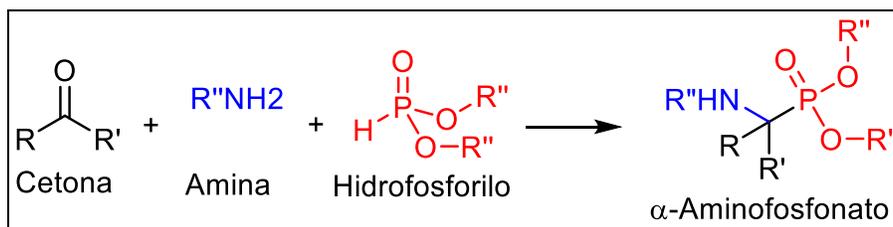


Figura 21. Otros métodos de síntesis de MCRs

Los imidazoles también pueden ser obtenidos por una metodología de multicomponentes. Por ejemplo, Wolkenberg utilizó radiación de microondas para obtener imidazoles 2,4,5-trisustituidos por medio de una reacción entre compuestos 1,2-dicarbonílicos, aldehídos y acetato de amonio (Figura 22). [22]

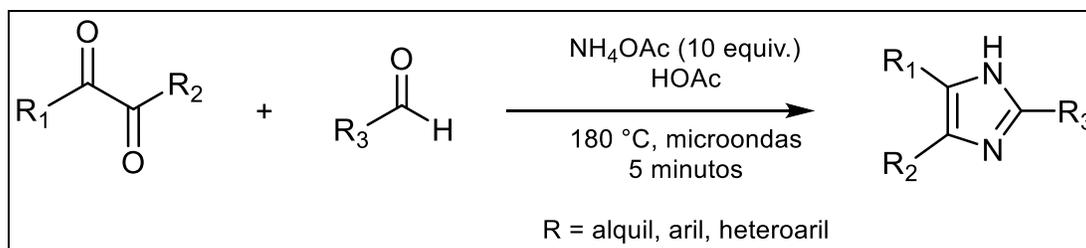


Figura 22. Síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) para obtener imidazoles

Otro proceso por MCRs propuesto por Kraig W. utiliza dos iminas simultáneamente, catalizada con paladio para obtener sales de imidazolinio e imidazolininas (Figura 23). [23]

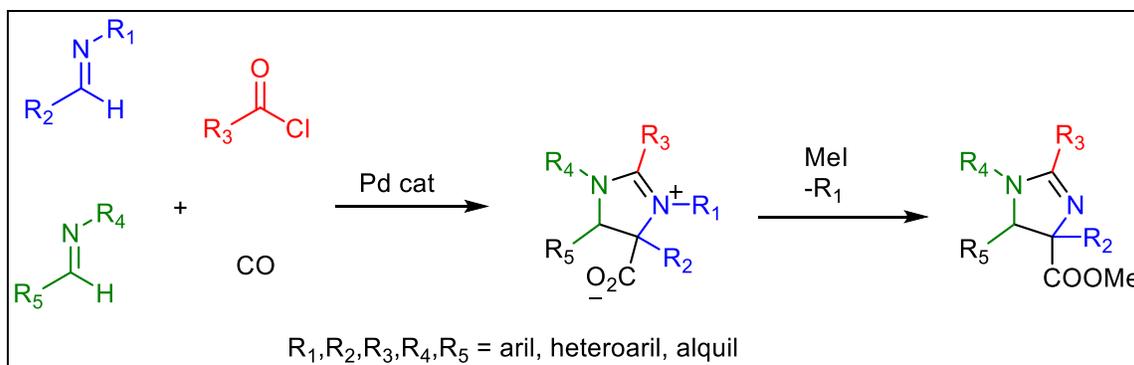


Figura 23. Síntesis de multicomponentes de sales de imidazolinio

Un método distinto de MCRs, es la obtención de cetocarbamatos planteado por el Profesor Siamaki, el cual se basa en acoplamientos de iminas, cloroformatos, reactivos organometálicos y monóxido de carbono, catalizados por paladio en un sólo paso de reacción. Este proceso conduce a los cetocarbamatos, que por medio de ciclaciones producen imidazoles, en condiciones muy suaves (Figura 24). [24]

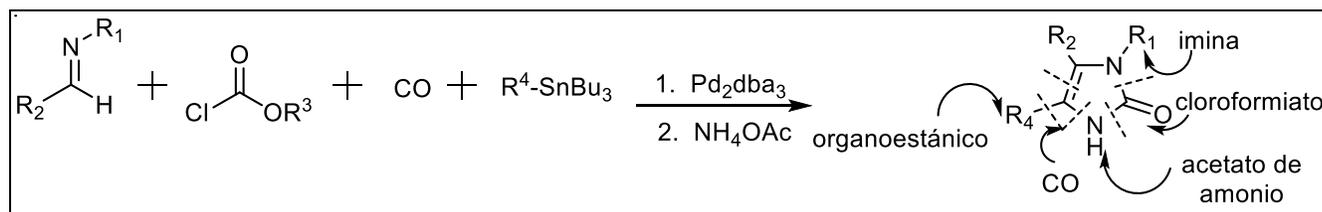


Figura 24. Método de Siamaki para la obtención de imidazoles

1.6. Analgesia

En este subtema se hará mención a la parte biológica correspondiente a imidazoles con un enfoque en su actividad analgésica y anti-inflamatoria. Se describen algunas pruebas que se realizan para la determinación de la actividad relacionada con un compuesto y las características para que a un compuesto se le atribuya una actividad analgésica o antiinflamatoria.

Un analgésico es aquel compuesto, ya sea de origen sintético o natural, que se ocupa para aliviar el dolor, ya que este es uno de los síntomas más comunes por el cual las personas buscan atención médica.

El dolor puede ser clasificado en: **agudo** (es temporal, inicia inmediatamente, por ejemplo un dolor de cabeza) o **crónico** (es continuo, resultado de artritis o cáncer). [25]

Para generalizar, existen tres tipos de estímulos que excitan los receptores de dolor que son: mecánico, térmico y químico.

Se debe destacar que en farmacología el concepto de dolor se atribuye a un síntoma emocional. Fisiológicamente se debe manejar el término nocicepción. El sistema nociceptivo es el encargado de detectar y procesar la sensación dolorosa.

Los analgésicos opioides son únicos ya que pueden disminuir ambos aspectos de la experiencia dolorosa (sensorial y emocional), como ejemplo tenemos la morfina y metadona (Figura 25).

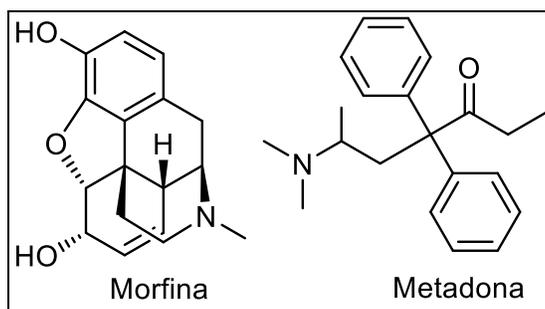


Figura 25. Analgésicos opioides

Los fármacos analgésicos no esteroideos (AINEs) carecen de efectos sobre el dolor emocional, pero son los más comunes cuando se desea aliviar la nocicepción, y son los más utilizados ya que algunos se venden sin prescripción médica, como la aspirina (ácido acetilsalicílico), naproxeno (Ácido (*S*)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanoico) y el ibuprofeno (Ácido (*R,S*)-2-(4-isobutilfenil) propiónico) (Figura 26). La mayoría de estos analgésicos producen intolerancia gástrica como reacción adversa. [26]

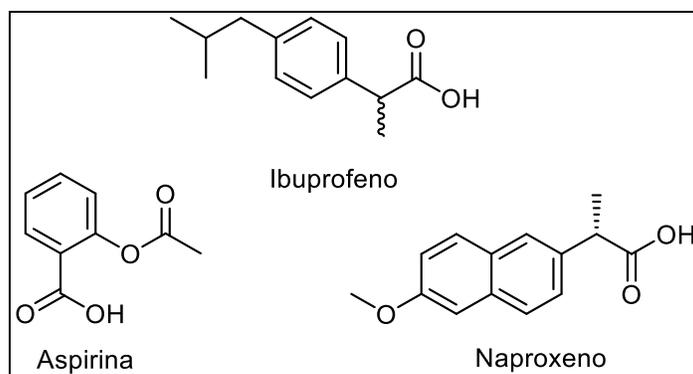


Figura 26. Analgésicos no esteroideos (AINEs)



1.7 Inflamación

La inflamación, es el conjunto de respuestas de los tejidos vivos frente a una agresión física, infecciosa o autoinmune, que provoca en los sistemas homeostáticos de la sangre y en el tejido conectivo, una serie de cambios en caminados a localizar y aislar el agente agresor para luego eliminarlo y reparar el daño tisular producido por él.

El proceso inflamatorio, como parte del mecanismo de defensa inmune, es normal y benéfico para el organismo. No obstante, muchas veces éste se prolonga y causa daño tisular. [27]

La inflamación puede liberar mediadores pronociceptivos o proinflamatorios, incluyendo bradiquininas (vasodilatadores), serotonina (neurotransmisor), histamina, óxido nítrico, prostaglandinas y citoquinas. Estas sustancias contribuyen al cuadro clínico de enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor [28]. Los antiinflamatorios son los encargados de disminuir este cuadro clínico.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son los más comunes y los más ocupados en la actualidad, entre los que destacan la aspirina, naproxeno e ibuprofeno, mencionados con anterioridad (Figura 26). La indometacina es uno de los antiinflamatorios más poderosos que la aspirina y el ibuprofeno.

Al igual que los analgésicos, los antiinflamatorios también tienen efectos secundarios dañinos, éstos varían dependiendo del fármaco ocupado, pero son similares a los de los analgésicos.

1.8 Mecanismo de acción de los analgésicos y anti-inflamatorios

Entre las principales sustancias que desempeñan un papel fundamental en el proceso de inflamación y dolor son los metabolitos del ácido araquidónico.

Los AINEs ejercen su efecto a través de la inhibición de la prostaglandina G/H sintasa (ciclooxigenasa), que es la enzima que cataliza la transformación del ácido araquidónico (Figura 27) en prostaglandinas y tromboxanos [29].

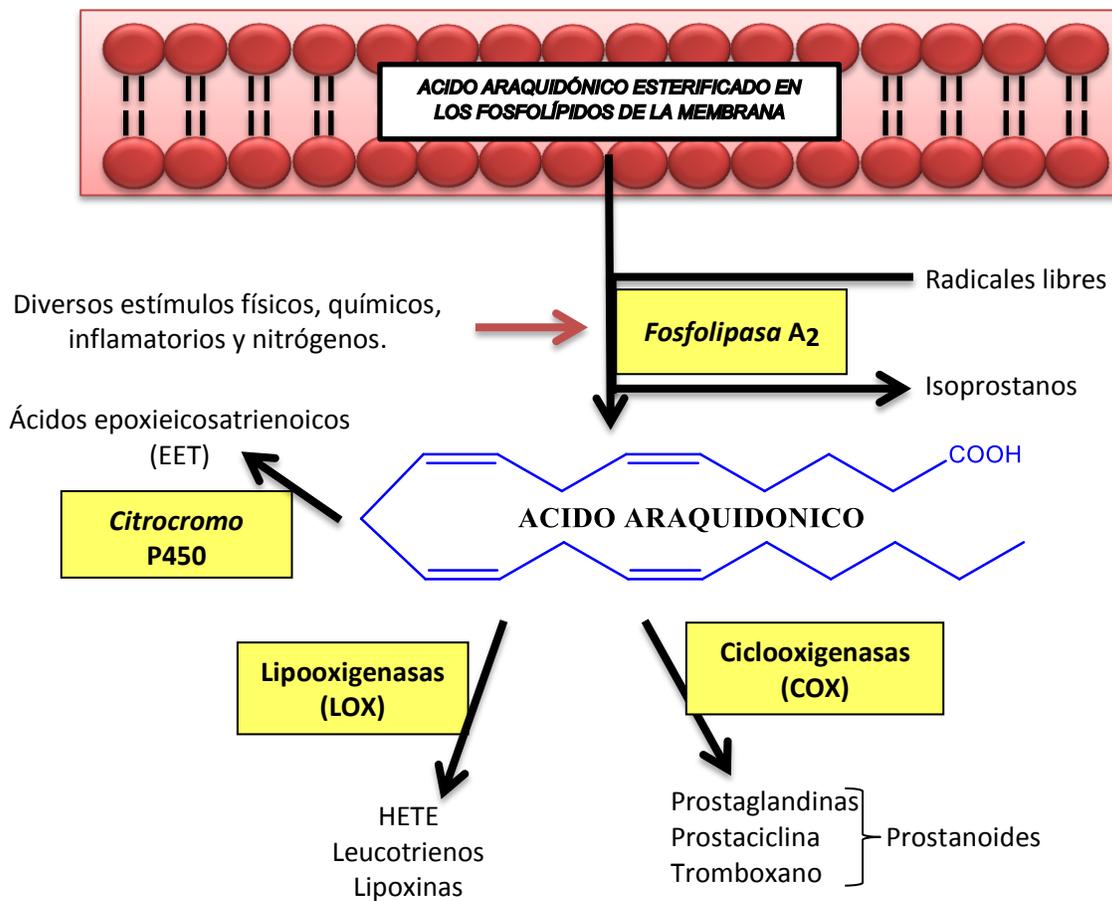


Figura 27. Vías de la liberación y del metabolismo del ácido araquidónico.[30]

Las prostaglandinas incrementan la permeabilidad capilar, resultando en edema y zonas rojizas dolorosas. (Figura 28)

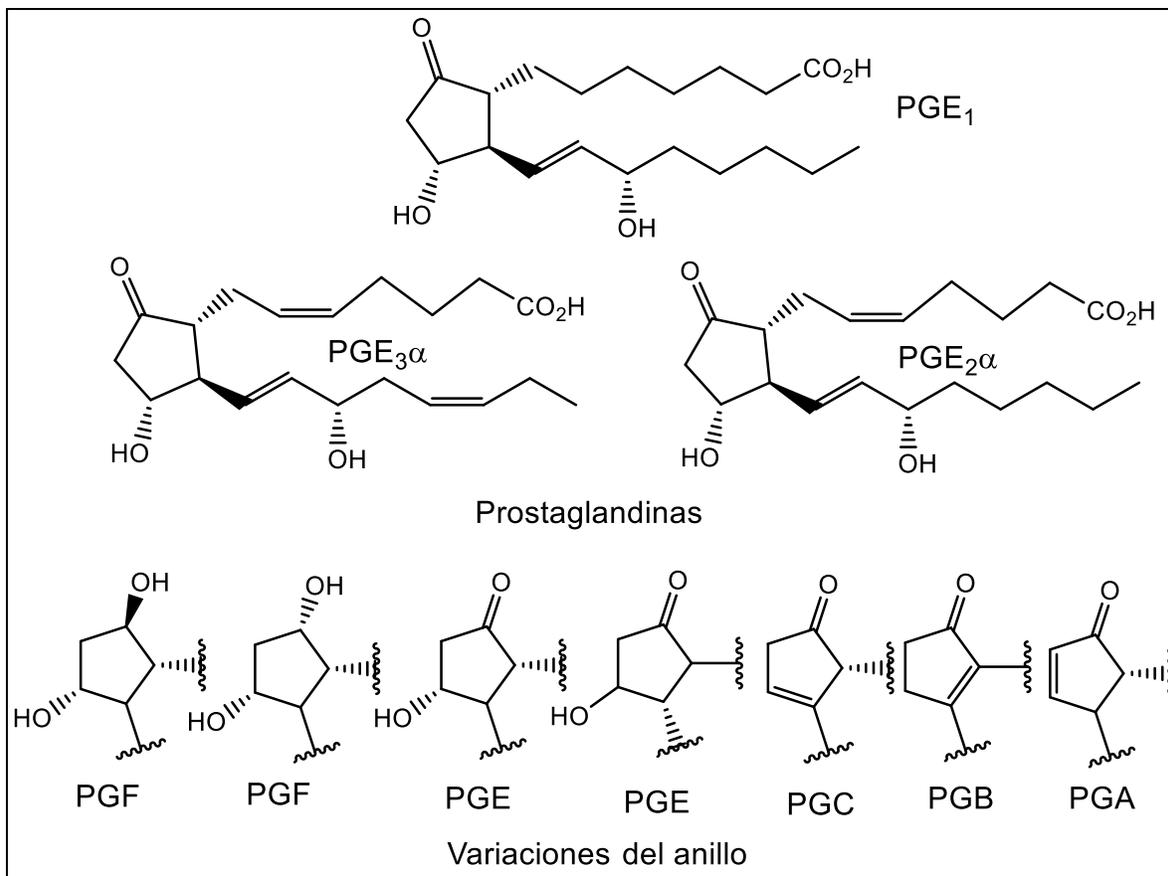


Figura 28. Estructuras representativas de la familia de las prostaglandinas

Dentro de las prostaglandinas implicadas en los mecanismos de inflamación tenemos la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Los AINEs por lo regular siempre inhibían la formación de ambas, pero en la actualidad se conoce que la COX-2 es la fuente principal de prostanoides en la inflamación. La COX-1 genera prostanoides de mantenimiento interno como la citoprotección del epitelio gástrico.



JUSTIFICACIÓN

El dolor es un síntoma asociado a todos los seres vivos y una de las sintomatologías que ocasiona dolor es la inflamación, por lo tanto es necesario ampliar el arsenal de moléculas con actividad antiinflamatoria/analgésica.

En la actualidad se cuenta con una gran variedad de fármacos para tratar la nocicepción. La aspirina es un medicamento que se puede adquirir sin la necesidad de una prescripción médica en la actualidad, pero el consumo excesivo de esta puede ocasionar úlceras gástricas.

Los AINEs (ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco, etc.) son los fármacos que ayudan a tratar los síntomas del proceso inflamatorio. El problema de estas es que inhiben tanto la COX-1 (protección del epitelio gástrico) y COX-2 (inflamación), ocasionando también problemas gástricos.

Por lo tanto es necesario encontrar nuevos compuestos que sirvan como antiinflamatorios/analgésicos, que sean específicos para la inhibición de la producción de COX-2 sin afectar a COX-1.

Los imidazoles presentan un amplio espectro de actividad biológica, entre los que destacan los antihipertensivos, antihistamínicos, inmunomoduladores (levamisol), antibacterianos y antiprotozoarios (metronidazol), antihelmínticos (tiabendazol, mebendazol), antifúngicos (clotrimazol, miconazol, ketoconazol) y antitiroideos (carbimazol y metimazol), sin embargo poco se ha estudiado hacia su probable actividad analgésica/antiinflamatoria.



OBJETIVOS:

Objetivo general

1.- Sintetizar nuevos compuestos de imidazoles polisustituidos, mediante la condensación de distintos compuestos dicetónicos con aldehídos aromáticos a partir de un proceso consecutivo de multicomponentes asistida por microondas, con la posibilidad de que presenten una actividad analgésica/antiinflamatoria.

Objetivos específicos

1.- Sintetizar imidazoles polisustituidos con estructuras variadas en las posiciones 1, 2, 4 y 5, los cuales serán identificados por de técnicas espectroscópicas.

2.- Investigar mediante pruebas biológicas, si los compuestos obtenidos presentan actividad analgésica y/o antiinflamatoria.



CAPÍTULO 2.

RESULTADOS Y

DISCUSIÓN

2.1 Pruebas piloto para la obtención de las condiciones de reacción.

La síntesis de imidazoles se inició ocupando la técnica propuesta por Debus-Radiszewski [11,12] (Figura 29), donde se hacía reaccionar un compuesto 1,2-dicarbonílico **1** con un aldehído **2** en presencia de amoníaco y etanol como disolvente para obtener el imidazol **3**.

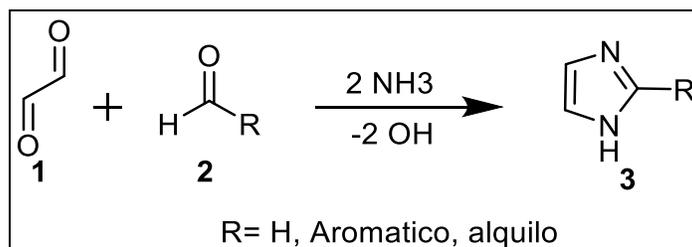


Figura 29. Reaccion de Debus-Radiszewski

En el caso de la metodología de Debus-Radiszewski, el compuesto dicarbonílico usado fue el Bencilo, pero los intentos con butanodiona y piruvaldehído, no procedieron como se esperaba ya que no obtuvimos el imidazol con esta metodología.

Se ensayaron diferentes metodologías ocupando como aldehídos el 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído **8** y el 2-tiofencarboxialdehído, ocupando como compuesto dicarbonílico la butanodiona **7** (Figura 30).

Ensayos:

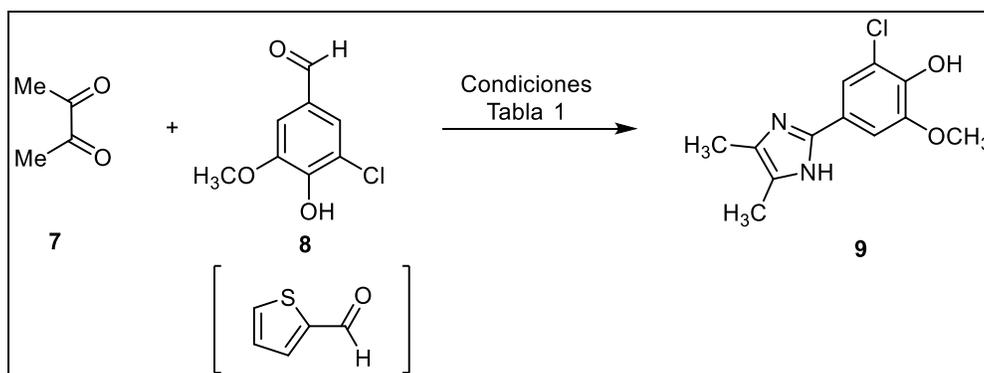


Figura 30. Síntesis para obtener imidazoles ensayos

Tabla 1. Condiciones de la síntesis de imidazoles usando diferentes metodologías

Ensayo	Condiciones	Tiempo (h)	Rendm.
1	Etanol/NH ₄ OH/0 °C	24	TRAZAS ¹²
2	Metanol/NH ₄ OH/0 °C	24	TRAZAS ¹²
3	Tubo sellado/ Etanol/NH ₄ OH/80 °C	1	N.R
4	Reflujo/ Etanol/NH ₄ OAc/80 °C	2	N.R
5	MW/180 °C/ NH ₄ OAc/HOAc	5 min.	65 % ²²

Como se muestra en la **tabla 1** el ensayo 5 fue el que mejores resultados mostró.

Estos resultados, son semejantes a los obtenidos por Shuaijun Wang y col. [31] quienes describen la síntesis de un imidazol, sustituido en las posiciones 2, 4 y 5 con furilo. Los subproductos de observados fueron las bases de Schiff, diiminas, obtenidas de las materias primas. Esto es parecido a la que se obtuvo en los diferentes ensayos ya que el producto principal obtenido era la base de Schiff del aldehído ocupado.

Analizando el mecanismo de reacción propuesto por Debus- Radiszewski (Figura 31):

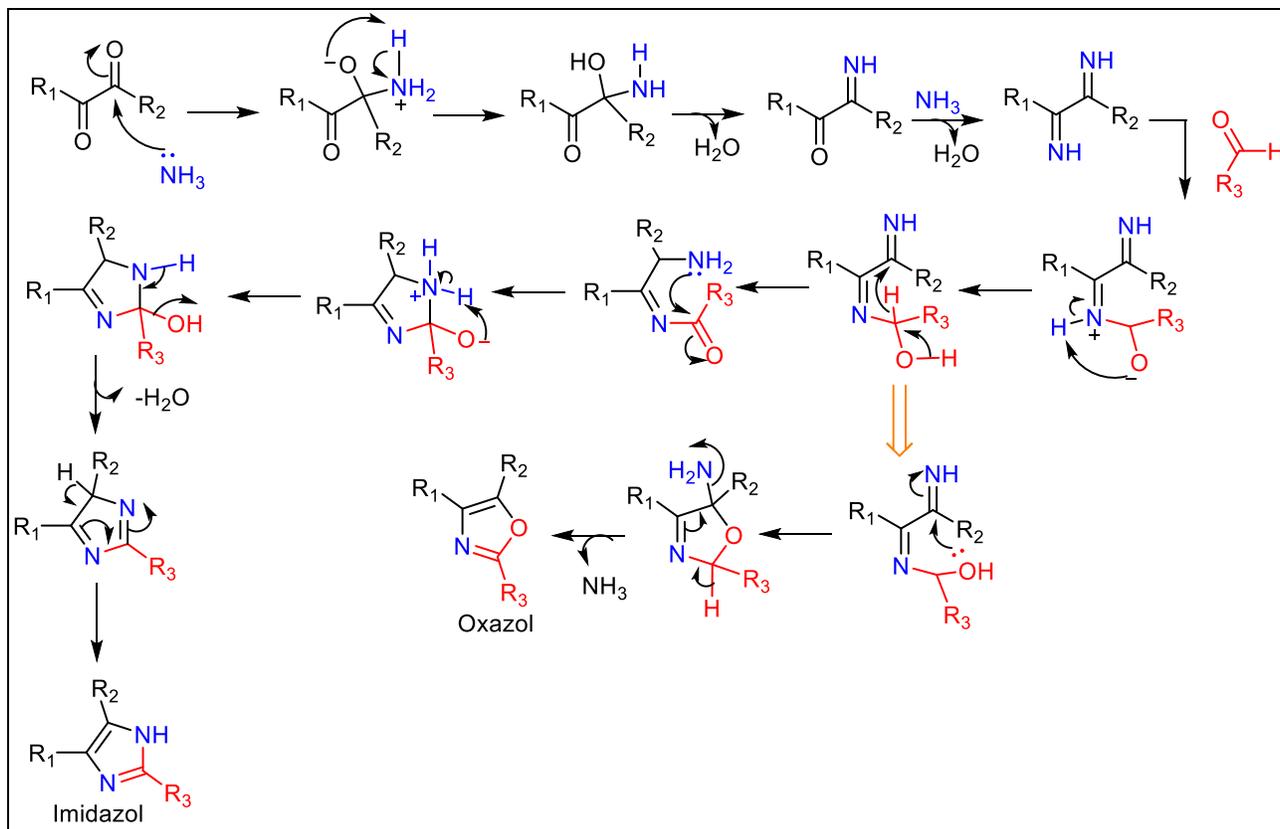


Figura 31. Mecanismo de la síntesis de imidazoles trisustituidos

Se observa que el primer paso de la reacción no ocurre como tal. El amoníaco, en lugar de atacar al compuesto dicarbonílico, reacciona con el aldehído formando la base de Schiff (figura 32).

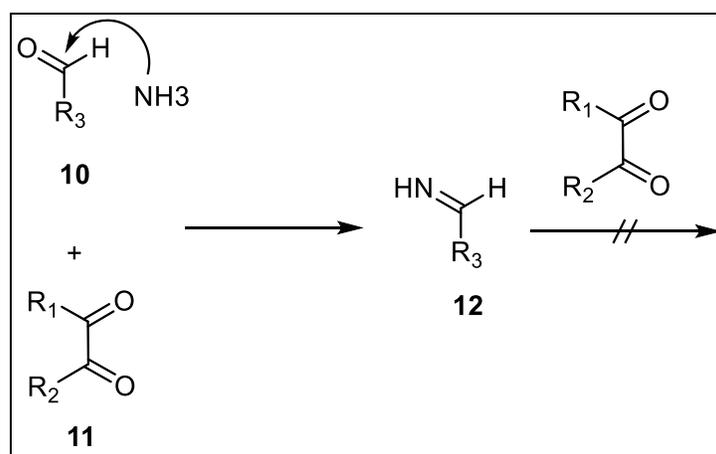


Figura 32. Mecanismo sugerido para la obtención de las bases de Schiff



Se pensaría que el exceso de amoniaco ocurriría la condensación de la base de Schiff con el compuesto dicarbonílico, pero no ocurre.

Quizás se deba a que la butanodiona, se polimeriza rápidamente. O quizás la formación de la base de Schiff del correspondiente aldehído tenga una energía de formación menor que la diimina del compuesto dicarbonílico en resumen sea más estable, en este caso los resultados concuerdan con los estudios teóricos realizados por González-Rivas y García-Vázquez [32], en donde se calculó la electrofilia, potencial químico, dureza absoluta, afinidad y potencial de ionización, utilizando la teoría de funcionales de la densidad, optimizando las geometrías mediante un modelo PBE/6-31++g**, empleando el programa NWChem 5.1.1.

Aparentemente mediante el uso de microondas la fuerza de vibración tiene un efecto favorable para la formación de la diimina procedente del compuesto dicarbonílico, permitiendo la condensación con el aldehído.

Se realizaron pruebas piloto con la metodología del microondas como se muestra en la figura 33. Los rendimientos obtenidos son buenos y varían del 80-85 %. Con esto se reafirma la utilidad de las microondas para la obtención de los imidazoles obteniéndose en un periodo de tiempo muy corto.

Las reacciones donde se ocupó el piruvaldehído (dicarbonílico) no funcionaron. Solo 3 reacciones fueron obtenidas ocupando el 3-piridincarboxaldehído, butiraldehído y 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído. En la mayoría de los artículos consultados las reacciones con piruvaldehído no son buenas. Se piensa que el agua presente en este compuesto afecta la reacción, ya que se necesitan pH ácidos y la presencia de agua no permite dicho pH.

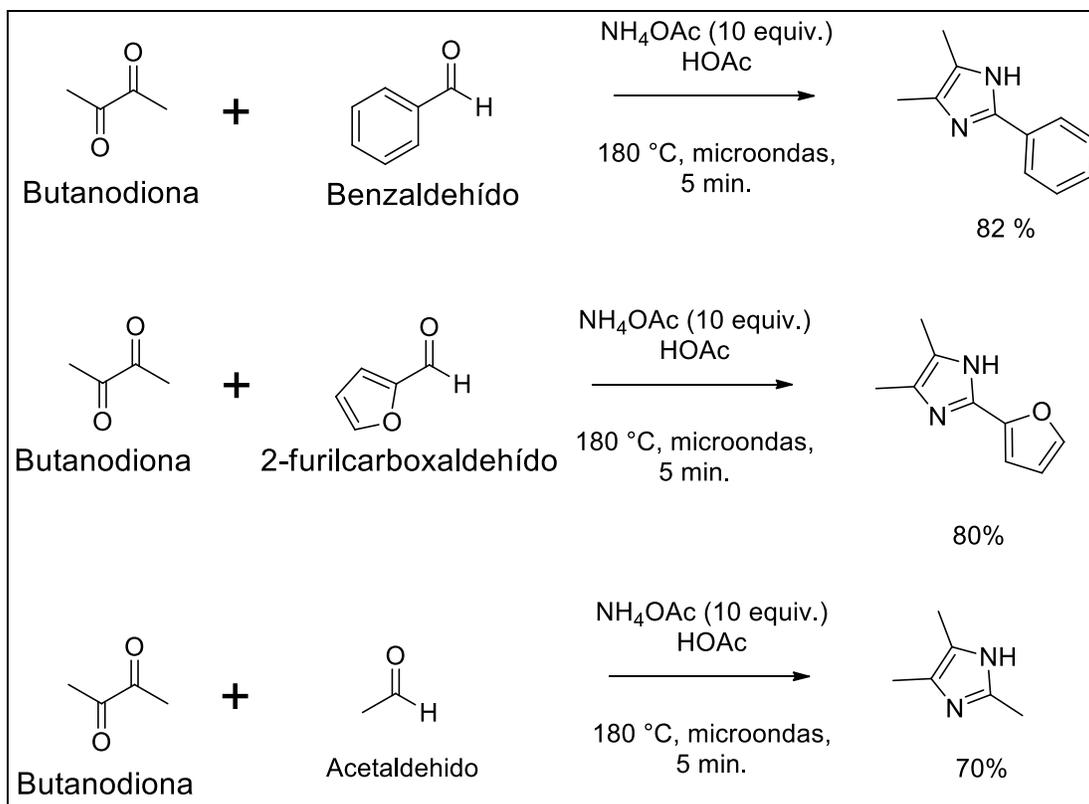
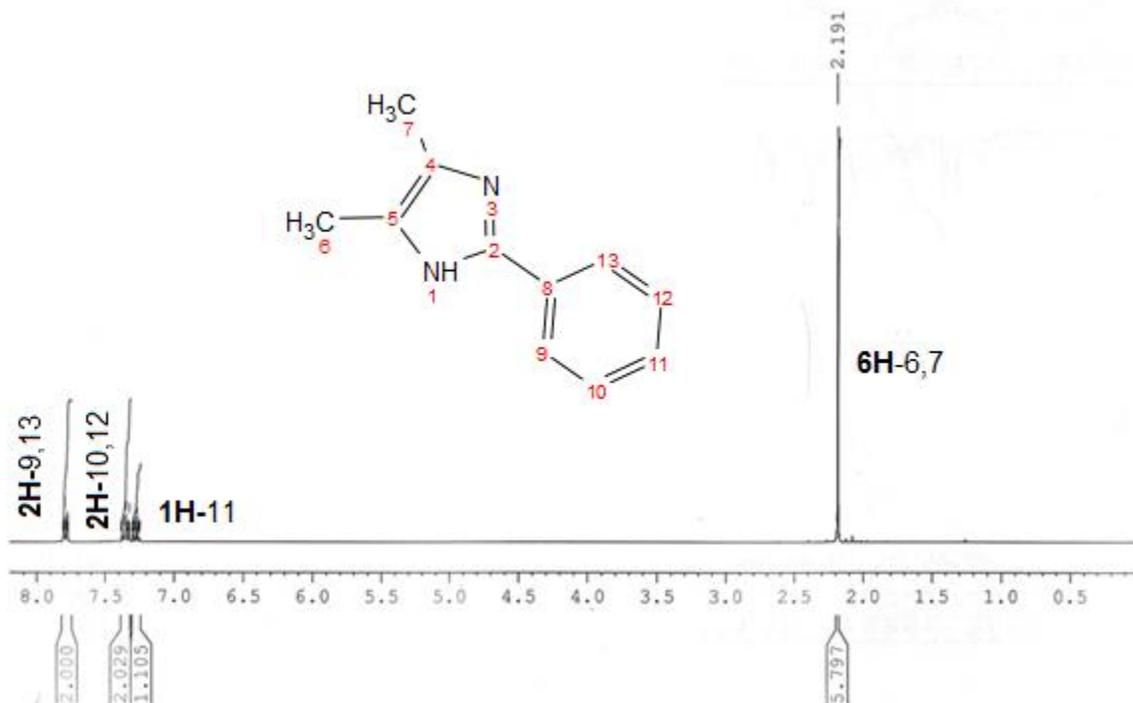
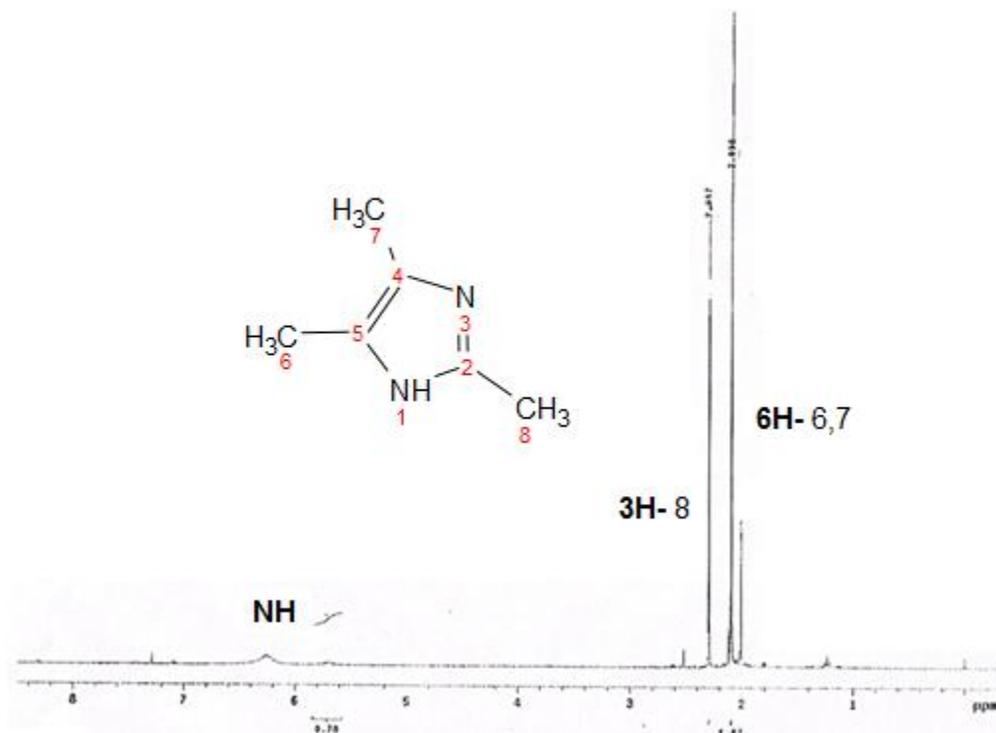


Figura 33. Ejemplos de imidazoles obtenidos por MAOS



RMN ^1H (300 MHz) del 4,5-dimetil-2-fenil-1H-imidazol

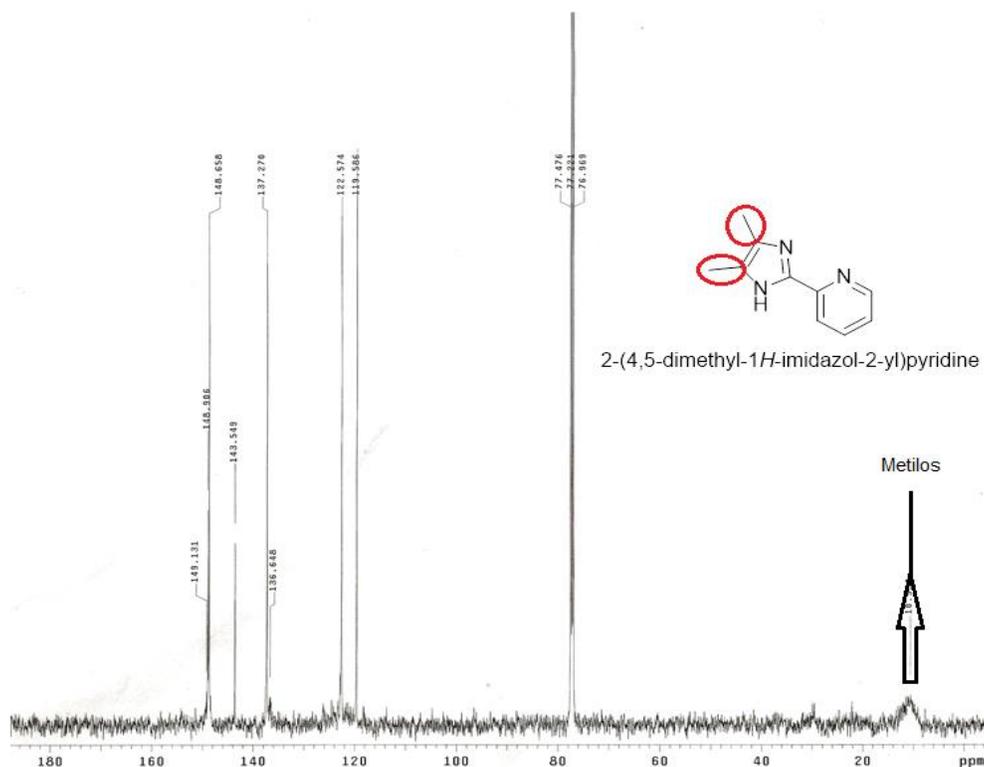


RMN ^1H (500 MHz) del 3,4,5-trimetil-1H-imidazol

Los espectros anteriores son de las pruebas piloto, estos compuestos ya estaban informados en la literatura.

En el caso de los espectros de RMN ^{13}C , se muestra la presencia de los carbonos aromáticos, pero muestran señales muy pequeñas incluso llegan a desaparecer los carbonos de los metilos.

Este hecho se atribuye a las estructuras tautomericas de los imidazoles, que impide que los tiempos de relajación de dichos carbonos sean cada vez menores, un fenómeno similar a los carbonos de carbonilo.



RMN ^{13}C (500 MHz) del 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (1c)

Para la obtención de los imidazoles tetra sustituidos se decidió ocupar la metodología con microondas, reportada por Gelens y colaboradores [33], haciendo modificaciones ya que en nuestro caso no se adicionó el cloroformo.

Los resultados no fueron muy buenos solo se pudo obtener el imidazol tetrasustituido derivado de la butanodiona con la (3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina). Se deduce que tal vez sea el impedimento estérico, lo que influye a la hora de formar el anillo del imidazol (Figura 34).

En el mecanismo de cómo se forman los imidazoles tetrasustituidos, el compuesto **18**, resultante de la reacción del aminoalcohol **17** con la aldimina protonada **18** seguido de la pérdida de agua, puede explicar que la condensación-aromatización no ocurre si los compuestos son muy voluminosos [34].

En los demás ensayos solo se obtuvo el imidazol trisustituido, (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenol).

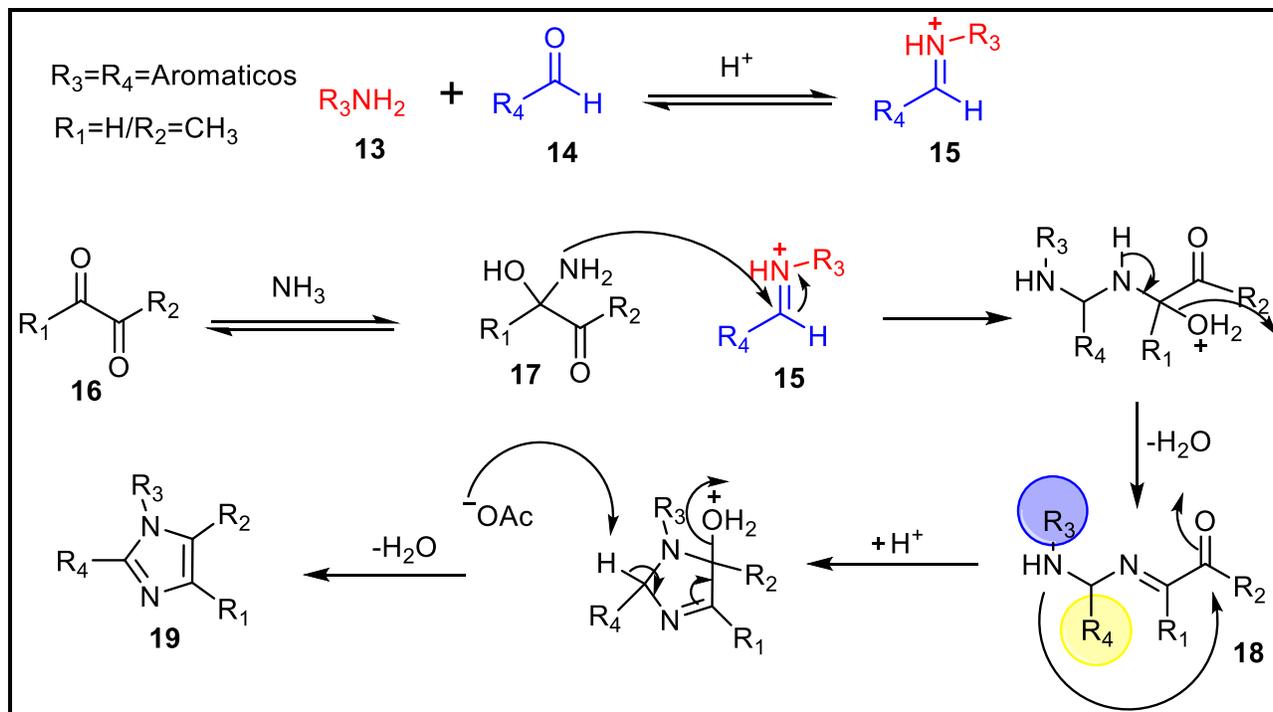


Figura 34. Mecanismo de reacción de los imidazoles tetrasustituidos

2.2 Pruebas analgésicas y antiinflamatorias

En esta sección se discutirán las pruebas biológicas realizadas, se seleccionaron 4 imidazoles para conocer la actividad analgésica/antiinflamatoria de cada uno de estos, (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol) fueron los imidazoles utilizados.

Al tener los imidazoles ya preparados, se calculó la dosis letal 50 (DL₅₀), la cual nos permite conocer la dosis o cantidad (mg/Kg) a la cual es tóxico el compuesto analizado.

Al tener las dosis de cada compuesto se procedió a realizar los test correspondientes como se discute más adelante.

2.2.1 Dosis letal 50

Se calculó la dosis letal 50 de los compuestos analizados siguiendo el Test No. 243 OECD, se administró por medio de vía intragástrica los imidazoles disueltos en solución salina isotónica. Se utilizaron ratones wistar con pesos de 25 y 30 gramos. Se emplearon 3 ratones por dosis para un

total de 3 dosis a ensayar. Los ratones estuvieron en observación por 15 días tomando su peso corporal. Los ratones del grupo control (testigo) solo se les administro SSI.

Las dosis establecidas fueron de 100, 500 y 2500 mg/Kg y se administraron en función del peso de cada ratón.

Al paso de los 15 días de observación de los ratones, se sacrificaron y disectaron para observar sus órganos, se pesaron sus órganos y se calculó su promedio. En la tabla 2, se muestran los pesos de los órganos de los ratones. No se observó ningún daño en ninguno de los órganos, por esto se decidió ocupar las dosis propuestas, ya que los compuestos no presentaban una toxicidad a dichas dosis.

Tabla 2. Media del peso de los órganos de los ratones.

ENSAYO	DL ₅₀ mg/Kg	HÍGADO	BAZO	RIÑÓN PROMEDIO	TESTÍCULO PROMEDIO	CORAZÓN	PULMONES
CONTROL		6.945±0.902	0.326±0.072	0.8168±0.080	0.3529±0.060	0.501±0.051	0.758±0.120
IM01	100	7.467±0.499	0.308±0.022	0.8204±0.118	0.3707±0.056	0.476±0.099	0.847±0.106
	500	7.470±0.151	0.367±0.020	0.7894±0.009	0.3946±0.038	0.548±0.036	0.719±0.064
	2500	6.946±0.278	0.409±0.122	0.7709±0.088	0.3937±0.022	0.504±0.066	0.975±0.280
IM02	100	6.338±0.691	0.258±0.066	0.7205±0.047	0.4004±0.072	0.518±0.120	0.821±0.087
	500	7.090±0.703	0.383±0.006	0.8222±0.079	0.3420±0.012	0.481±0.098	0.821±0.154
	2500	8.197±1.673	0.333±0.041	0.8622±0.058	0.2768±0.031	0.568±0.125	0.819±0.087
IM03	100	5.988±0.239	0.275±0.008	0.8311±0.095	0.3620±0.104	0.531±0.082	0.755±0.052
	500	6.788±0.553	0.326±0.076	0.7812±0.068	0.3535±0.071	0.512±0.020	0.792±0.154
	2500	5.262±0.657	0.446±0.088	0.7193±0.063	0.3147±0.042	0.452±0.073	1.112±0.102
IM04	100	6.396±0.264	0.380±0.139	0.8022±0.078	0.3855±0.100	0.653±0.175	0.868±0.159
	500	6.106±0.369	0.255±0.052	0.7369±0.066	0.3798±0.060	0.547±0.007	0.754±0.040
	1000	6.082±0.176	0.349±0.148	0.6419±0.206	0.4280±0.194	0.581±0.049	0.758±0.196

Datos Media ± Desviación Estándar. **IM1** (3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), **IM2** (2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), **IM3** (4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), **IM4** (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol).

2.3 Análisis de la analgesia de imidazoles

Para determinar la posible actividad analgésica de los imidazoles preparados, se ocupó el test del ácido acético (Writhing test) [35]. Se dividieron los ratones en 14 grupos de 7 ratones por grupo: **control** (solución salina isotónica), **referencia** (Ibuprofeno 10 mg/Kg), **IM1** (3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 100, 500 y 2500 mg/Kg, **IM2** (2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 100, 500 y 2500 mg/Kg, **IM3** (4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 100, 500 y 2500 mg/Kg, **IM4** (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol) 100, 500 y 1000 mg/Kg (figura 35). Se administraron las dosis antes mencionadas de cada uno de los compuestos vía intragástrica. Se esperan 30 minutos y se inyectó el ácido acético al 0.4% por vía intraperitoneal, se esperaron 5 minutos de latencia y se empezaron a contar el número de contorciones en intervalos de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos. Se comparan los datos con el grupo control y referencia.

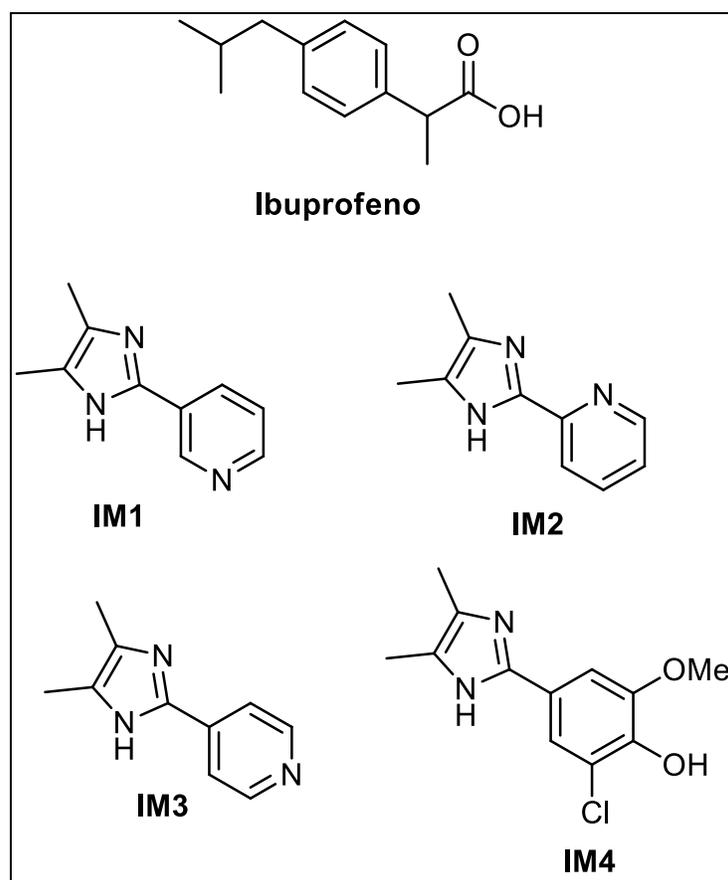


Figura 35. Estructuras del ibuprofeno e imidazoles



Los datos obtenidos de la prueba fueron expresados en media \pm error estándar (SEM) (Tabla 3). Los resultados fueron analizados por una prueba t-Shapiro-Wilk y una prueba U-Mann-Whitney, con una diferencia significativa de $p < 0.05$ y $p < 0.001$ con respecto al grupo de referencia. Los cálculos se realizaron en el programa Sigma Plot 12.0.

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos del test del ácido acético, se observa por cada compuesto un número de contracciones en función del tiempo, si el número de contracciones disminuye conforme pasa el tiempo, los compuestos presentan una actividad analgésica.

Tabla 3. Efecto Analgésico de los imidazoles frente al ibuprofeno.

TRATAMIENTO	DL ₅₀ (mg/Kg)	NUMERO DE CONTRACCIONES EN FUNCIÓN DEL TIEMPO (MIN)					
		5	10	15	20	25	30
SSI		5.00 ± 1.83 ^a	7.29 ± 2.65 ^b	6.29 ± 2.00 ^a	3.14 ± 1.64 ^b	2.57 ± 1.38 ^b	2.71 ± 1.91 ^b
Ibuprofeno	10	1.00 ± 0.72 ^a	2.71 ± 1.06 ^b	2.29 ± 0.94 ^a	1.00 ± 0.58 ^b	1.29 ± 0.71 ^b	1.29 ± 0.64 ^b
IM1	100	9.43 ± 2.30 ^{a*}	6.86 ± 1.72 ^a	4.57 ± 1.02 ^a	2.71 ± 0.94 ^b	2.14 ± 0.74 ^b	1.29 ± 0.64 ^b
IM1	500	12.86 ± 1.9 ^{a**}	9.57 ± 2.30 ^{b*}	8.29 ± 1.89 ^{a*}	5.57 ± 1.41 ^{a*}	4.71 ± 1.60 ^a	3.29 ± 1.19 ^a
IM1	2500	9.14 ± 2.11 ^{a*}	6.29 ± 1.58 ^a	5.71 ± 2.19 ^b	5.29 ± 2.01 ^{b*}	3.57 ± 1.43 ^b	1.00 ± 0.38 ^b
IM2	100	5.14 ± 1.64 ^{a*}	6.14 ± 1.79 ^a	2.57 ± 0.78 ^a	1.57 ± 0.78 ^b	1.43 ± 0.81 ^b	0.57 ± 0.37 ^b
IM2	500	4.86 ± 1.34 ^{a*}	8.14 ± 1.71 ^{a*}	4.86 ± 1.08 ^a	2.29 ± 0.84 ^b	1.43 ± 0.57 ^b	1.14 ± 0.51 ^b
IM2	2500	8.00 ± 2.85 ^{b*}	10.86 ± 2.60 ^{a*}	7.71 ± 1.86 ^{a*}	7.14 ± 2.08 ^{a*}	5.00 ± 2.25 ^a	0.00 ± 0.00 ^b
IM3	100	6.57 ± 1.19 ^{b*}	8.71 ± 2.33 ^{a*}	6.86 ± 1.52 ^{a*}	5.14 ± 1.53 ^{a*}	4.14 ± 1.49 ^a	2.43 ± 1.53 ^b
IM3	500	7.71 ± 1.52 ^{a*}	9.71 ± 1.66 ^{a*}	7.86 ± 1.79 ^a	8.14 ± 2.14 ^{a*}	6.71 ± 3.25 ^b	6.43 ± 4.05 ^b
IM3	2500	7.57 ± 1.53 ^{a*}	8.57 ± 1.76 ^{a*}	5.71 ± 1.11 ^{a*}	4.00 ± 0.98 ^{a*}	3.86 ± 0.77 ^{a*}	3.00 ± 1.21 ^a
IM4	100	4.29 ± 1.27 ^{a*}	9.00 ± 1.94 ^{b*}	6.71 ± 1.90 ^b	3.14 ± 1.30 ^a	3.00 ± 1.15 ^a	1.86 ± 0.63 ^b
IM4	500	5.33 ± 1.17 ^a	12.00 ± 1.66 ^{a*}	10.17 ± 1.92 ^a	10.50 ± 1.89 ^{b*}	9.00 ± 3.11 ^a	8.83 ± 3.85 ^a
IM4	1000	7.14 ± 1.77 ^{a*}	8.71 ± 1.02 ^{a*}	6.43 ± 0.84 ^{a*}	5.29 ± 1.06 ^{a*}	2.71 ± 0.68 ^a	2.43 ± 0.48 ^a

Los datos representan la media ± SEM. n=7, ^a t-Shapiro-Wilk, ^b U-Mann-Whitney. **SSI** (solución salina isotónica), **IM1** (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), **IM2** (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), **IM3** (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), **IM4** (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol).

*p<0.05

**p<0.001

La inyección intraperitoneal de ácido acético al 0.4% produce en los primeros 10 minutos una cantidad significativa de contracciones en el grupo control (SSI), el pico observado más alto se obtuvo a las 10 minutos (7.29 ± 2.65).

El ibuprofeno muestra un descenso gradual en el número de contracciones en el transcurso de la prueba, en los últimos minutos se mantiene constante el número de contracciones.

Los imidazoles muestran un alta en el número de contracciones, incluso en el minuto 30 (grafico 1 y 2).

Solo los imidazoles **IM1D1**, **IM1D3**, **IM2D1** Y **IM2D2** presentaron un efecto nociceptivo significativo (grafico 3).

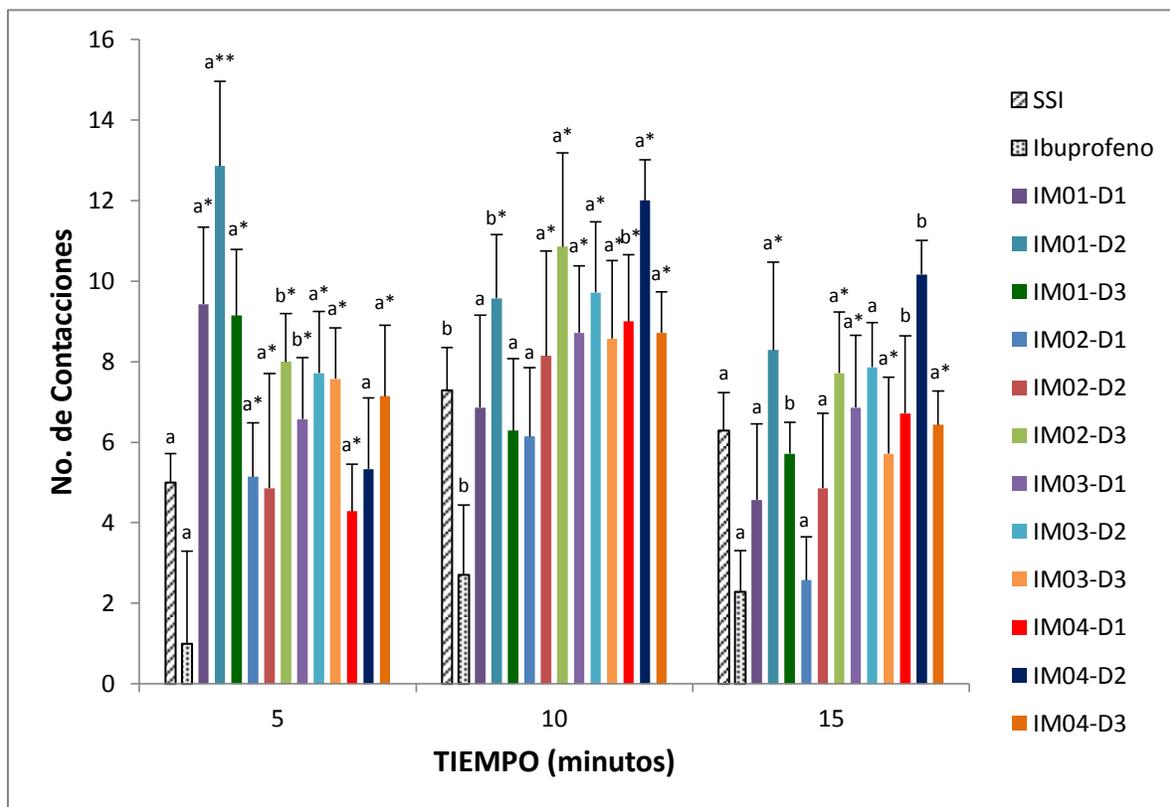


Grafico 1. Efecto de los imidazoles, ibuprofeno y SSI de la prueba del ácido acético del minuto 5 al 15. Los datos representan la media \pm SEM. $n=7$, ^a t-Shapiro-Wilk, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM1 (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM2 (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM3 (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol). * $p<0.05$ ** $p<0.001$

El grafico 1 muestra cómo va evolucionando la actividad de los compuestos en los primeros 15 minutos, se puede ver que el ibuprofeno presenta una actividad notable al comienzo de la prueba al inhibir el número de contracciones en los ratones.

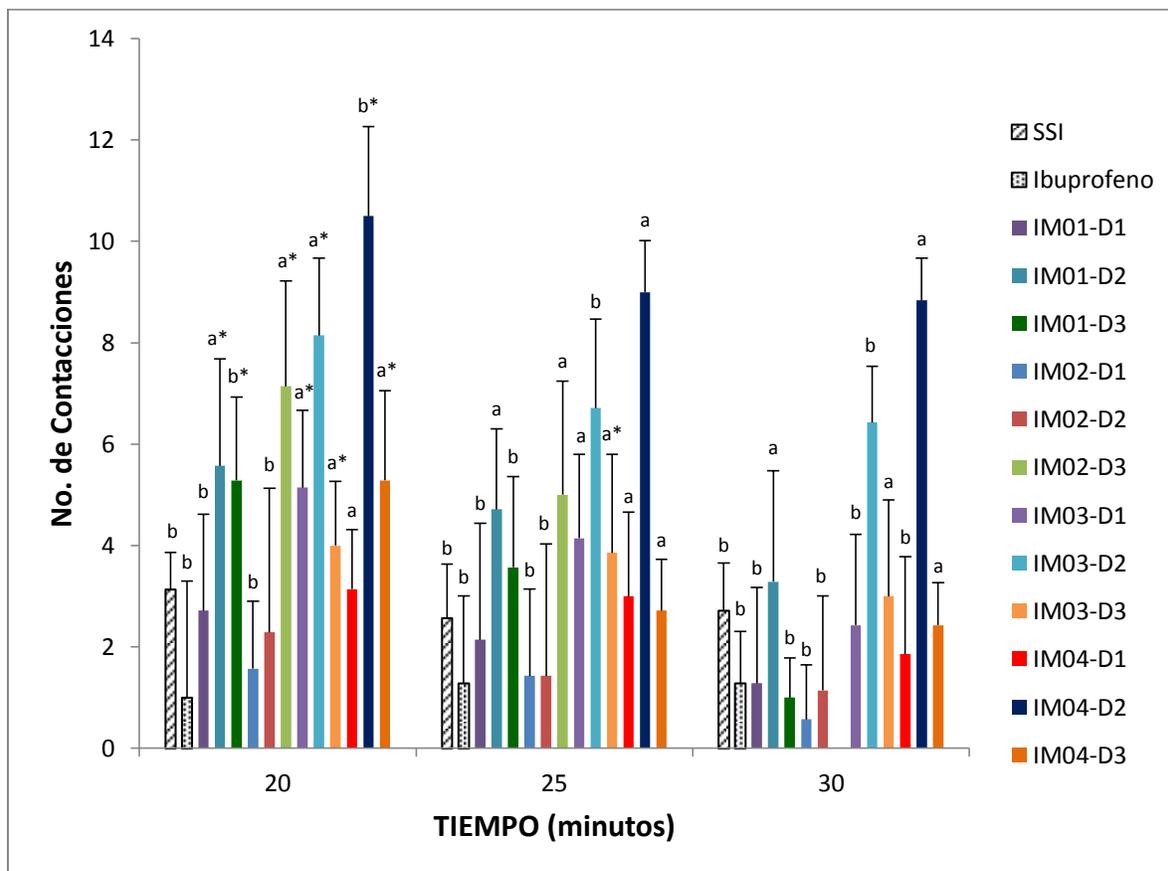


Grafico 2. Efecto de los imidazoles, ibuprofeno y SSI de la prueba del ácido acético del minuto 20 al 30. Los datos representan la media \pm SEM. $n=7$, ^a t-Shapiro-Wilk, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM01 (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM02 (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM03 (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM04 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol). * $p<0.05$ ** $p<0.001$

El grafico 2 muestra la actividad analgésica de los compuestos después de 20 minutos. Los compuestos IM1D1 e IM1D3 mostraron una actividad nociceptiva gradual a lo largo de la prueba en el minuto 30 teniendo una actividad similar al ibuprofeno. El IM02D1 en el minuto 15 presenta una actividad nociceptiva casi similar al ibuprofeno, en el transcurso del test presentó un máximo de inhibición al minuto 30 de (0.57 ± 0.37) , pero no presento una significancia de ($p < 0.05$). En el caso del IM02D2 a partir del minuto 25 tuvo una actividad nociceptiva similar al ibuprofeno y la mantuvo así a lo largo de la prueba (Grafica 2).

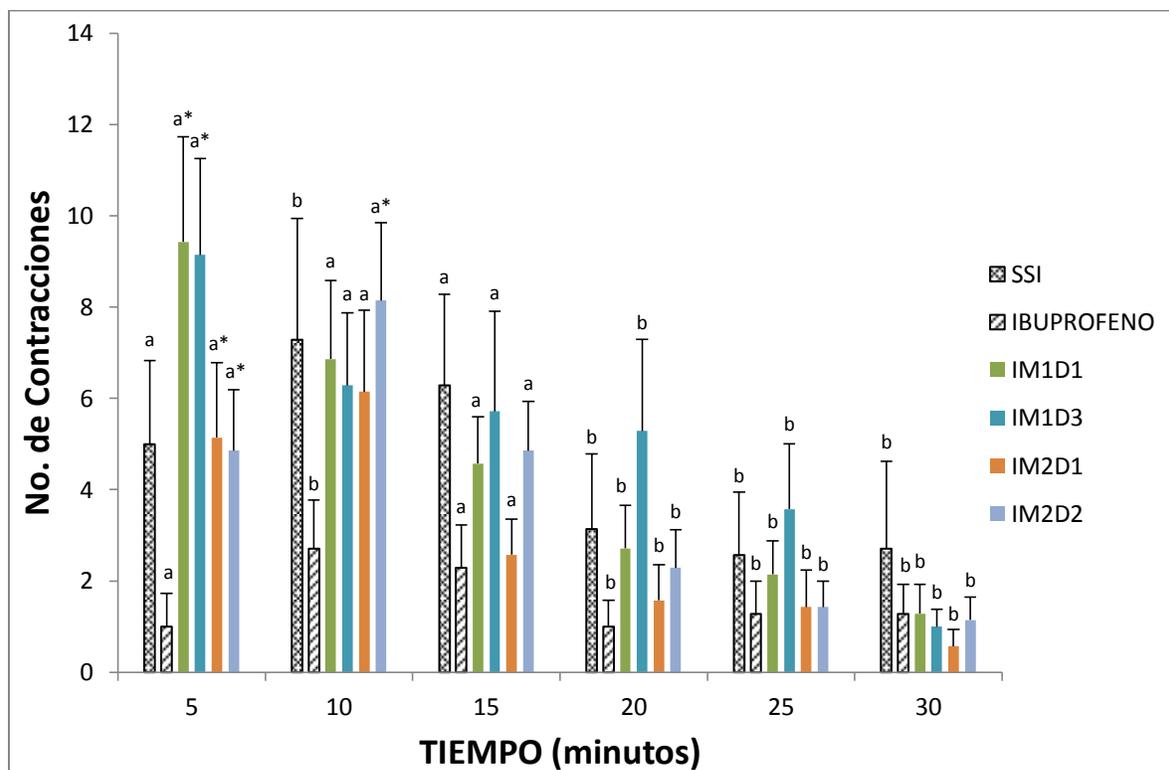


Grafico 3. Comparación de la actividad nociceptiva de los imidazoles, ibuprofeno y SSI de la prueba del ácido acético. Los datos representan la media \pm SEM. n=7, ^a t-Shapiro-Wilk, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM01 (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM02 (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina). *p<0.05 **p<0.001

En el grafico 3 se hace la comparación de los compuestos que posiblemente tengan una actividad analgésica aceptable en comparación con el ibuprofeno, se puede observar como el ibuprofeno presenta una actividad analgésica mayor en comparación con los imidazoles en los primeros 15 minutos, a los 20 minutos de la administración los imidazoles empiezan a tener un efecto analgésico aceptable, a los 25 minutos el número de contracciones de los imidazoles es similar al del ibuprofeno, lo que significa que tienen la misma actividad analgésica, tal vez la activación de los imidazoles se mas retardada que la del ibuprofeno, por esto necesitan más tiempo de activación.

2.4 Análisis de antiinflamación en imidazoles

Para determinar la posible actividad antiinflamatoria de los imidazoles preparados, se empleó la técnica de inducción de edema por carragenina en la pata de la rata [36]. Se dividieron los ratones en 10 grupos de 6 animales: **control** (solución salina isotónica), **referencia** (Lumiracoxib 100 mg/Kg), **IM1** (3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 10 y 100 mg/Kg, **IM2** (2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 10 y 31.06 mg/Kg, **IM3** (4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina) 31.06 y 100 mg/Kg, **IM4** (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol) 10 y 100 mg/Kg (figura 36). Después de 30 minutos de la administración de todos los compuestos por vía oral con la ayuda de una cánula, se midió la pata trasera izquierda del ratón con ayuda de un vernier electrónico. Después se inyecta de forma sub-plantar carragenina al 3% (0.1 ml) en la pata trasera medida previamente. Se mide la pata en intervalos de 1, 3 y 5 horas. Se comparan los datos con el grupo testigo y de referencia.

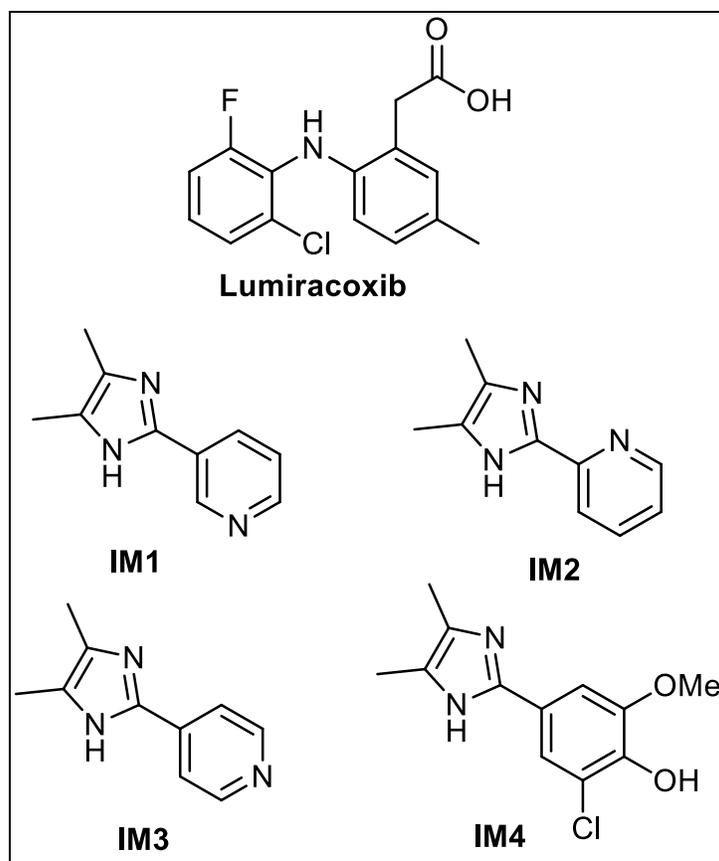


Figura 36. Estructuras del lumiracoxib e imidazoles

El porcentaje de inflamación fue calculado ocupando la fórmula:

$$\% \text{ inhibición: } 100 \left(\frac{(Mi * 100)}{Mr} \right) - 100$$

Donde *Mi* es la medida de la pata del ratón y *Mr* es la medida de la pata de referencia.

Los datos obtenidos de la prueba fueron expresados en media \pm error estándar (SEM) y % de inhibición \pm SEM (Tabla 4 y 5). Los resultados fueron analizados por una prueba t-student y una prueba U-Mann-Whitney, con una diferencia significativa de $p < 0.05$ y $p < 0.001$ con respecto al grupo de referencia. Los datos fueron analizados en el programa Sigma Plot 12.0.

Tabla 4. Efecto de los imidazoles sobre edema inducido con carragenina en pata de ratones.

TRATAMIENTO	Dosis (mg/kg)	% DE INHIBICION DE EDEMA			
		0 h	1 h	3 h	5 h
SSI	-	-	-	-	-
Lumiracoxib	100	20.98 \pm 0.042 ^{a**}	1.46 \pm 0.125 ^a	-11.58 \pm 0.083 ^a	-16.33 \pm 0.071 ^{a**}
IM1	10	16.18 \pm 0.071 ^b	18.64 \pm 0.187 ^a	27.03 \pm 0.121 ^a	29.49 \pm 0.057 ^{a*}
IM1	100	12.06 \pm 0.036 ^a	6.65 \pm 0.099 ^a	20.38 \pm 0.097 ^a	24.61 \pm 0.085 ^a
IM2	10	11.43 \pm 0.021 ^a	13.56 \pm 0.118 ^a	22.71 \pm 0.127 ^a	17.03 \pm 0.071 ^a
IM2	31.06	15.38 \pm 0.036 ^b	9.13 \pm 0.088 ^a	16.89 \pm 0.157 ^a	14.55 \pm 0.098 ^a
IM3	31.06	13.51 \pm 0.024 ^a	0.91 \pm 0.032 ^{b*}	4.95 \pm 0.095 ^{a*}	23.07 \pm 0.150 ^a
IM3	100	12.68 \pm 0.009 ^b	-0.91 \pm 0.098 ^{b*}	10.48 \pm 0.098 ^a	15.79 \pm 0.072 ^a
IM4	10	17.88 \pm 0.043 ^b	-5.74 \pm 0.066 ^{a**}	3.93 \pm 0.064 ^{a*}	16.41 \pm 0.050 ^a
IM4	100	10.60 \pm 0.028 ^a	2.48 \pm 0.119 ^a	12.37 \pm 0.094 ^a	20.90 \pm 0.091 ^a

Los datos representan el % de inhibición \pm SEM. n=6, ^a t-student, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM1 (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM2 (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM3 (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol),

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

En la tabla 4 se muestra el porcentaje de inhibición de edema, es decir el porcentaje de actividad antiinflamatoria que presentan los compuestos en función del tiempo, al observar valores negativos en la tabla, son señal de que hubo una disminución importante de la inflamación el pata del ratón.

Tabla 5. Medidas de las patas de los ratones en los diferentes tiempos.

TRATAMIENTO	Dosis (mg/kg)	MEDIDAS DE LAS PATAS (mm)			
		0 h	1 h	3 h	5 h
SSI		1.443 ± 0.103	2.743 ± 0.095	2.819 ± 0.077	2.802 ± 0.071
Lumiracoxib	100	1.745 ± 0.042 ^{a**}	2.783 ± 0.125 ^a	2.493 ± 0.083 ^a	2.344 ± 0.071 ^{a**}
IM1	10	2.028 ± 0.071 ^b	3.302 ± 0.187 ^a	3.167 ± 0.121 ^a	3.035 ± 0.057 ^{a*}
IM1	100	1.956 ± 0.036 ^a	2.968 ± 0.099 ^a	3.001 ± 0.097 ^a	2.921 ± 0.085 ^a
IM2	10	2.014 ± 0.021 ^a	3.037 ± 0.118 ^a	2.914 ± 0.127 ^a	2.685 ± 0.071 ^a
IM2	31.06	1.945 ± 0.036 ^b	3.160 ± 0.088 ^a	3.059 ± 0.157 ^a	2.743 ± 0.098 ^a
IM3	31.06	1.981 ± 0.024 ^a	2.809 ± 0.032 ^{b*}	2.616 ± 0.095 ^{a*}	2.885 ± 0.150 ^a
IM3	100	1.967 ± 0.009 ^b	2.758 ± 0.098 ^{b*}	2.754 ± 0.098 ^a	2.714 ± 0.072 ^a
IM4	10	2.057 ± 0.043 ^b	2.623 ± 0.066 ^{a**}	2.591 ± 0.064 ^{a*}	2.729 ± 0.050 ^a
IM4	100	1.930 ± 0.028 ^a	2.852 ± 0.119 ^a	2.801 ± 0.094 ^a	2.834 ± 0.091 ^a

Los datos representan el Media ± SEM. n=6, ^a t-student, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM1 (3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM2 (2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM3 (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol).

*p<0.05

**p<0.001

La inyección sub-plantar de carragenina produce un progresivo edema en el grupo control hasta mantenerse, el pico observado más alto se obtuvo a las 3 horas (2.819 ± 0.077).

El lumiracoxib muestra un gradual descenso de la inflamación en el transcurso de la prueba.

Con respecto a los imidazoles todos muestran una disminución en un rango de 1 y 3 horas, pero transcurrido este tiempo su efecto va disminuyendo (grafico 4).

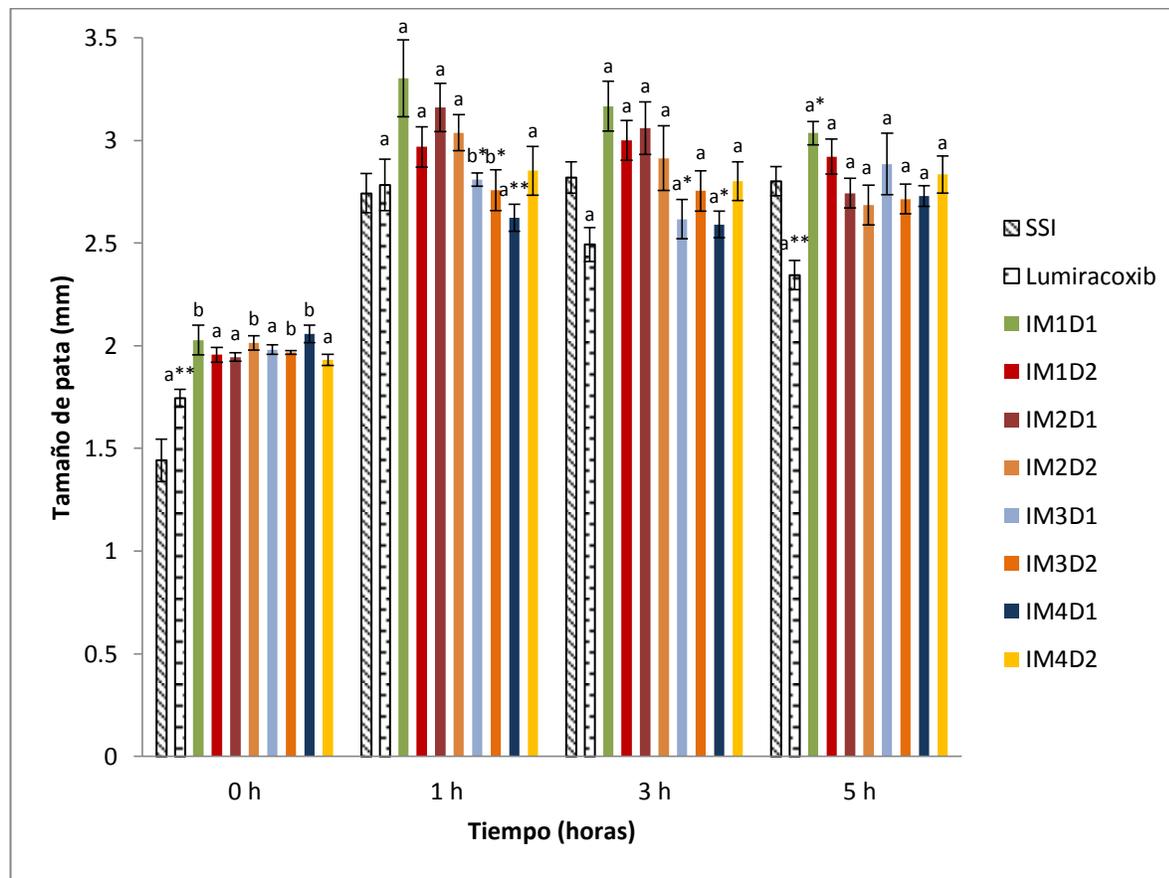


Grafico 4. Efecto de los imidazoles, lumiracoxib y SSI sobre edema plantar producido en ratos por carragenina. Los datos representan el Media \pm SEM. $n=6$, ^a t-student, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM1 (3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), IM2 (2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), IM3 (4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol). * $p<0.05$, ** $p<0.001$.

En la tabla 6 se muestran los imidazoles que presentaron una disminución en la inflamación de las patas del ratón. Cabe destacar que el compuesto IM3 (31.06 mg/Kg) muestra una reducción de la inflamación muy similar a la del lumiracoxib en las 3 primeras horas.

Tabla 6. Comparación de los imidazoles con el fármaco de referencia.

TRATAMIENTO	Dosis (mg/kg)	% DE INHIBICION DE EDEMA			
		0 h	1 h	3 h	5 h
SSI		-	-	-	-
Lumiracoxib	100	20.98 \pm 0.042 ^{a**}	1.46 \pm 0.125 ^a	-11.58 \pm 0.083 ^a	-16.33 \pm 0.071 ^{a**}
IM3	31.06	13.51 \pm 0.024 ^a	-0.91 \pm 0.032 ^{b*}	4.95 \pm 0.095 ^{a*}	23.07 \pm 0.150 ^a
IM4	10	17.88 \pm 0.043 ^b	-5.74 \pm 0.066 ^{a**}	3.93 \pm 0.064 ^{a*}	16.41 \pm 0.050 ^a

Los datos representan el % de inhibición \pm SEM. $n=6$, ^a t-student, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM3 (4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol).

* $p<0.05$

** $p<0.001$

El imidazol IM4 (10 mg/Kg) en la primera hora $p < 0.001$ presento un actividad mayor que el lumiracoxib, en las siguientes horas no permaneció ese efecto, pero muestra una diferencia significativa de $p < 0.05$ con respecto al lumiracoxib en las 3 primeras horas (tabla 6 y grafico 5).

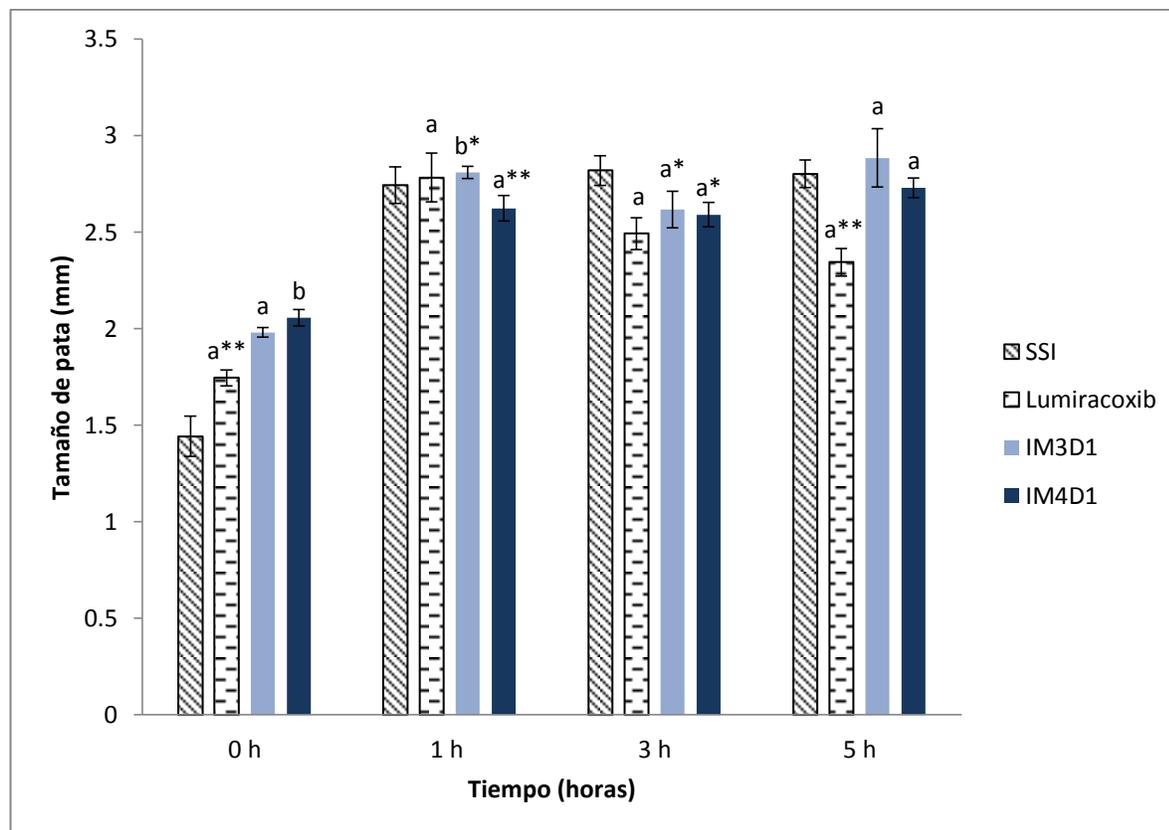


Grafico 5. Comparación de los imidazoles, lumiracoxib y SSI sobre edema plantar producido en ratos por carragenina. Los datos representan el Media \pm SEM. $n=6$, ^a t-student, ^b U-Mann-Whitney. SSI (solución salina isotónica), IM3 (4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina), IM4 (2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol). * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

El grafico 5 es una representación de los datos de la tabla 6, en este se puede apreciar que los imidazoles solo tiene una actividad antiinflamatoria en las primeras 3 horas después de la administración y después de este tiempo pierden su efecto como antiinflamatorios a diferencia del lumiracoxib que siguió presentando una actividad después de 5 horas.



CAPÍTULO 3.

PARTE

EXPERIMENTAL



3.1 Parte Experimental

Los reactivos, piruvaldehído (40 %), acetato de amonio, 4-piridincarboxaldehído, 3-piridincarboxaldehído, 2-piridincarboxaldehído, tiofen-2-carboxaldehído, Butiraldehído, 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, 2-furancarboxaldehído, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan, 2-hidroxibenzaldehído y 2-aminopiridina se adquirieron de la compañía la Sigma-Aldrich.

La 2,3-butanodiona, se destilo para su mayor pureza, el 2-pirrolcarboxaldehído fue preparado en el laboratorio (pag. 52).

Los disolventes acetona, hexano, acetato de etilo, diclorometano, alcohol etílico, alcohol metílico grado reactivo.

El curso de la reacciones químicas se siguió por cromatografía en capa fina, usando cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF-254, tipo 60. Se empleó como reveladores: radiación ultravioleta proveniente de una lámpara UV GL-25 Mineralight.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por Cromatografía en Columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice malla 230-400 ASTM y como sistema eluyente diclorometano/metanol en diferentes proporciones para cada caso. Los puntos de fusión (en grados Celsius) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los datos de espectroscopia y espectrometría de los compuestos sintetizados, fueron determinados en el Departamento Analítico de la Facultad de Química de la UAEM y en el centro conjunto de investigación en química sustentable (CCIQS) UAEM-UNAM.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR empleando pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de masas de baja resolución fueron determinados en un Equipo Shimadzu modelo GCMS-QP2010 Plus de alta resolución, mediante la técnica de impacto electrónico.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ¹H) fueron realizados en un equipo Varian de 500 MHz modelo NMRSystem y un equipo Bruker de 300 MHz modelo Avance con magnetos blindados de 11.74 T y 7.04 T respectivamente, empleando cloroformo y DMSO deuterados como disolventes. El desplazamiento químico esta expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (*J*) están en Hertz (Hz). Para identificar la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas siguientes: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, c= señal cuádruple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, dt= señal doble de triple, a= ancha.

Para la obtención de los imidazoles tri y tetra sustituidos o variados en las posiciones 1, 2, 4 y 5 se utilizó un equipo de microondas marca Anton-Paar 300 M (figura 37). Las reacciones se realizaron en un tubo Smithsynthesizer™ de 20 mL, equipado con una barra magnética.



Figura 37. Microondas Anton-Paar 300 M y tubos o reactor Smithsynthesizer™

3.2 Síntesis de imidazoles

La metodología general para la obtención de los imidazoles trisustituidos y tetrasustituidos es la siguiente:

METODOLOGÍA GENERAL I:

Se inicia la síntesis de los imidazoles **22** haciendo reaccionar un compuesto 1,2-dicarbonílico **20** (1 eq.) con un aldehído aromático o alifático **21** (1 eq.) en presencia de ácido acético (AcOH) 5 mL con acetato de amonio (NH₄OAc) (10 eq.) a 180 °C por 5 minutos utilizando un equipo de microondas 300 M (Anton-Paar) (figura 38).

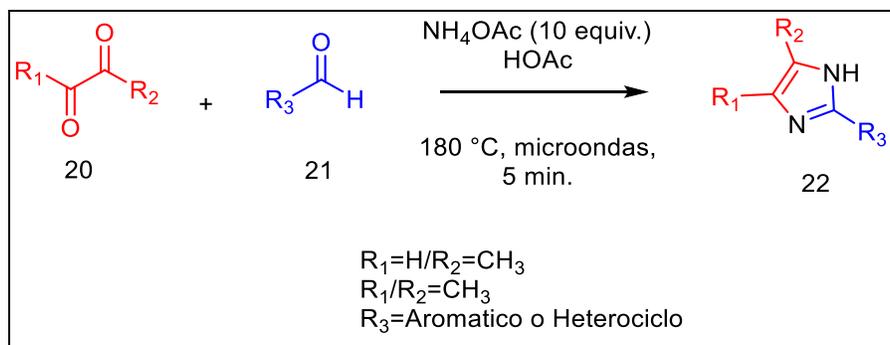


Figura 38. Síntesis de imidazoles trisustituidos

Al término de la reacción, a la mezcla se le adicionaron 10 mL de hidróxido de amonio frío (NH_4OH) al 28 %, para neutralizar la reacción. Después se diluyó con 20 mL de agua y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3x30 mL), el disolvente se evaporó por medio de un rotavapor.

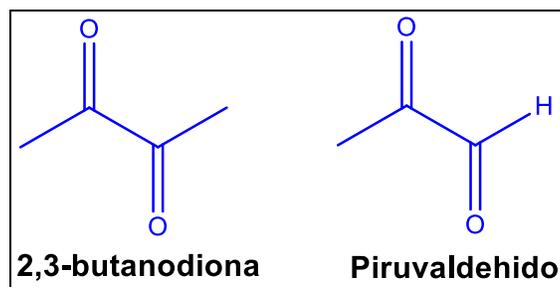


Figura 39. Compuestos dicarbonílicos ocupados en la síntesis de imidazoles

La metodología para la obtención de los imidazoles tetra sustituidos en la posiciones 1, 2, 4 y 5 es la siguiente:

METODOLOGÍA GENERAL II:

Se inicia la síntesis de los imidazoles **26** haciendo reaccionar los compuestos 1,2-dicarbonílico **23** (1 eq.) con una amina primaria **24** (1 eq.). Se adicionan lentamente los aldehídos aromáticos **25** (1 eq.) en presencia de 5 mL de AcOH. Se agregan (2 eq.) de NH_4OAc todo esto en el tubo de reacción a 160 °C por 15 minutos utilizando un equipo de irradiación de microondas 300 M (Anton-Paar) (Figura 40).

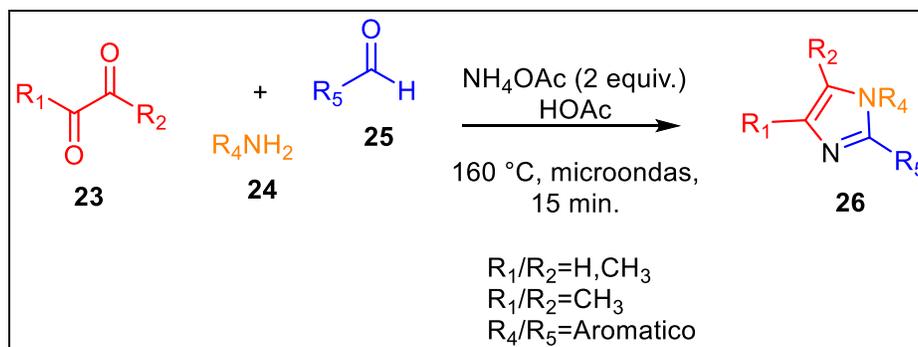
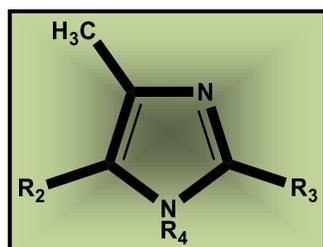


Figura 40. Síntesis de imidazoles tetrasustituidos



Al igual que en la síntesis de los imidazoles trisustituidos se ocupó la 2,4-butanodiona y piruvaldehído como compuestos dicarbonílicos.

Tanto para la metodología I y II el avance de la reacción fue monitoreado por CCF (cromatografía en capa fina) hasta agotar las materias primas (de 5 a 10 minutos). Se eluyó con una mezcla de metanol-diclorometano (1:9), se purificó por medio de cromatografía en columna ocupando gel de sílice de (240-400 mallas) como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de metanol-diclorometano (1:9).

Tabla 7. Resultados de los Ensayos para la obtención de los imidazoles


Ensayo	R ₂	R ₃	R ₄	P.F °C	%
26a	Metilo	4-piridin	H	178	43
26b	H	4-piridin	H	-	N.R
26c	Metilo	2-piridin	H	107	40
26d	H	2-piridin	H	-	N.R
26e	Metilo	3-piridin	H	110	32
26f	H	3-piridin	H	128	13
26g	Metilo	2-tienil	H	-	37
26h	H	2-tienil	H	-	N.R
26i	Metilo	2-pirrolil	H	125	45
26j	H	2-pirrolil	H	-	N.R
26k	Metilo	Propil	H	-	50
26l	H	Propil	H	-	15
26m	Metilo	3-cloro-4-hidroxi- 5-metoxibencil	H	195	70
26n	H	3-cloro-4-hidroxi- 5-metoxibencil	H	197	12
26ñ	Metilo	2-furil	H	229	80
26o	H	2-furil	H	-	N.R
26p	Metilo	2-OH-bencil	2-OH-bencil	-	N.R
26q	H	2-OH-bencil	2-OH-bencil	-	N.R
26r	Metilo	2-OH-bencil	2-piridin	-	N.R
26s	H	2-OH-bencil	2-piridin	-	N.R
26t	Metilo	2-OH-bencil	1H-imidazol-5- propil	121	15
26u	H	2-OH-bencil	1H-imidazol-5- propil	-	N.R

1. Obtención del 4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina (26a)

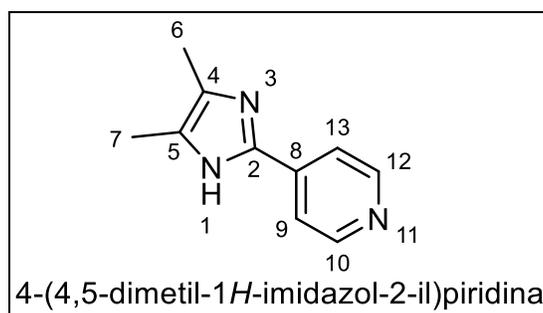
Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.18 mL de 4-piridincarboxaldehído, obteniéndose 147 mg (43%) de cristales naranjas.

FM: C₁₀H₁₁N₃, **P.M.:** 171 g/mol, **P.F:** 178-181 °C , **R.F:** 0.47

IR(cm⁻¹): NH-2360.56, C=N-1928.56, C=C-1589.14

RMN¹H δ (300 MHz): 2.12(6H, s, H-6 y 7); 7.7(2H, d, *J*= 6 Hz, H-9 y 13); 8.5(2H, d, *J*= 6 Hz, H-10 y 12).

EM: (70 eV):173 (M+,100),42(42)



2. Obtención del 2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina (26c)

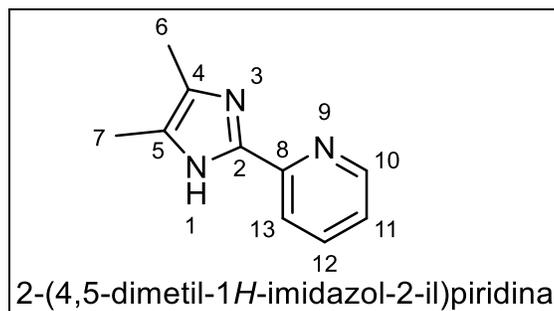
Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.18 mL de 2-piridincarboxaldehído, obteniéndose 140 mg (40%) de un sólido negro.

FM: C₁₀H₁₁N₃, **P.M.:** 171 g/mol, **P.F:** 107-110 °C, **R.F:** 0.4

IR (cm⁻¹): NH-2360.56, C=C-1674.7

RMN¹H δ (500 MHz): 2.24(6H, s, H-6 y 7); 7.23(1H, t, *J*= 0.5Hz, H-10); 7.22(1H, t, *J*= 0.5Hz, H-12); 8.1(1H, t, *J*= 0.5Hz, H-13); 8.44(1H, d, *J*= 4.5 Hz, H-11)

EM: (70 eV):173 (M+,100),43(100)



3. Obtención del 3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26e)

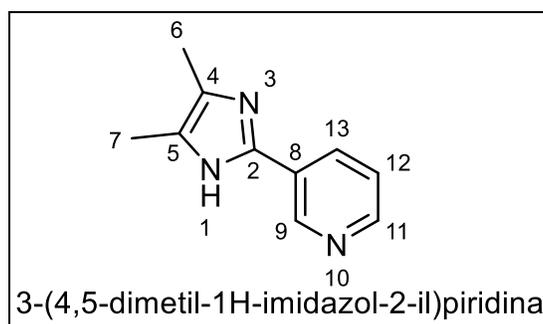
Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.18 mL de 3-piridincarboxaldehído, obteniéndose 110 mg (32%) de un sólido café oscuro.

FM: C₁₀H₁₁N₃, **P.M.:** 171 g/mol, **P.F:** 107-110 °C, **R.F:** 0.21

IR (cm⁻¹): NH-2360.56, C=C-1673.5

RMN ¹H δ (500 MHz): 2.13(6H, s, H-6 y 7); 6(1H, d, J= 50 Hz, H-1); 7.2(1H, t, J= 3 Hz, H-12); 8.14(1H, d, J= 8 Hz, H-13); 8.36(1H, d, J= 4.5Hz, H-11); 9(1H, s, H-9).

EM: (70 eV):173 (M⁺,100),43(100)



4. Obtención del 3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina (26f)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.3 mL de piruvaldehído con 0.18 mL de 3-piridincarboxaldehído, obteniéndose 41.3 mg (13%) de un sólido amarillo.

FM: C₉H₉N₃, **P.M.:** 159 g/mol, **P.F:** 128 °C, **R.F:** 0.21

RMN ¹H δ (300 MHz): 1.78(1H, s, H-7); 2.51(1H, s, H-6); 7.51(1H, t, J= 30 Hz, H-12); 8(1H, d, J= 3 Hz, H-13); 8.4(1H, d, J= 8 Hz, H-11); 8.7(1H, s, H-9).

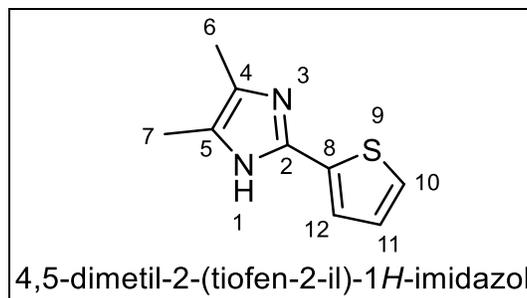
EM: (70 eV):159 (M⁺,85),79(100)

5. Obtención del 4,5-dimetil-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol (26g)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.18 mL tiofen-2-carboxaldehído, obteniéndose 132 mg (37%) de un aceite café.

FM: C₉H₁₀N₂S, **P.M:** 178.06 g/mol, **R.F:** 0.5

RMN ¹H (500 MHz)δ : 2.1(6H, s, H-6 y 7); 6.9(1H, t, J=5 Hz, H-11); 7.22(1H, dd, J= 5 Hz, H-10); 7.34(1H, dd, J= 3.5 Hz, H-12)



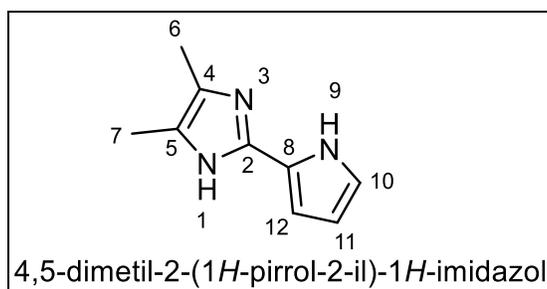
6. Obtención del 4,5-dimetil-2-(1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-imidazol (26i)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 190 mg de pirrol-2-carboxaldehído, obteniéndose 144 mg (45%) de un sólido negro.

FM: C₉H₁₁N₃, **P.M.:** 161 g/mol, **P.F:** 125-128 °C, **R.F:** 0.2

RMN ¹H δ (300 MHz): 2.15(6H, s, H-6 y 7); 6.8(1H, d, *J*=9 Hz, H-10); 7.16(1H, t, *J*= 6 Hz, H-11); 7.72(1H, d, *J*= 6 Hz, H-12)

EM: (70 eV):161 (M⁺,77),146(M-CH₃,12)43(100)

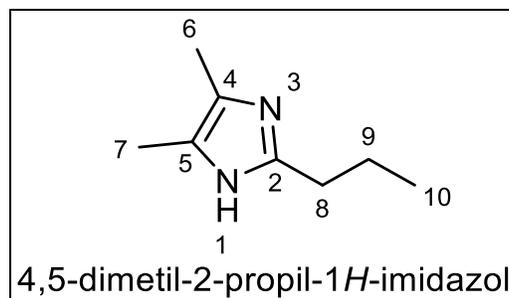


7. Obtención del 4,5-dimetil-2-propil-1*H*-imidazol (26k)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.12 mL de Butiraldehído, obteniéndose 138 mg (50%) de un aceite negro.

FM: C₈H₁₄N₂, **P.M.:** 138 g/mol, **RF:** 0.4

RMN ¹H δ : 0.9(3H, t, *J*=6 Hz, H-10); 1.70(2H, c, *J*=5.5 Hz, H-9); 2.15(6H, s, H-6 y 7); 2.7(2H, t, *J*= 9 Hz, H-8); 7.2 (1H,s, H-1)

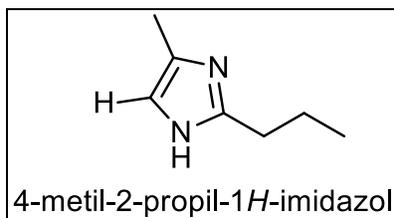


8. Obtención del 4-metil-2-propil-1H-imidazol (26l)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.3 mL de piruvaldehído con 0.12 mL de Butiraldehído, obteniéndose 37 mg (15%) de un aceite negro.

FM: C₇H₁₂N₂, **P.M.:** 124 g/mol, **RF:** 0.3

EM: (70 eV):124 (M⁺,35),59 (100), 96 (100)



9. Obtención del 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol (26m)

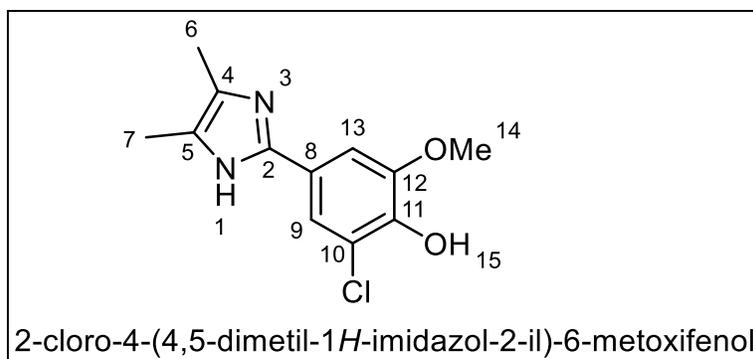
Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 373 mg de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, obteniéndose 176 mg (70%) de solido café.

FM: C₁₂H₁₃N₂O₂Cl, **P.M.:** 252 g/mol, **P.F:** 195-197 °C, **R.F:** 0.11

IR(cm⁻¹): HO-2915.98, NH-2360.56, C=C-1662.4, OCH₃-1452.94, Cl-844.7

RMN ¹H δ (300 MHz): 2.08(3H, s, H-6); 2.5(3H, s, H-7); 3.84(3H, d, J= 9 Hz, H-14); 7.41(2H, s, H-9 y 13).

EM: (70 eV):252 (M⁺,50),42(100), 110 (55)

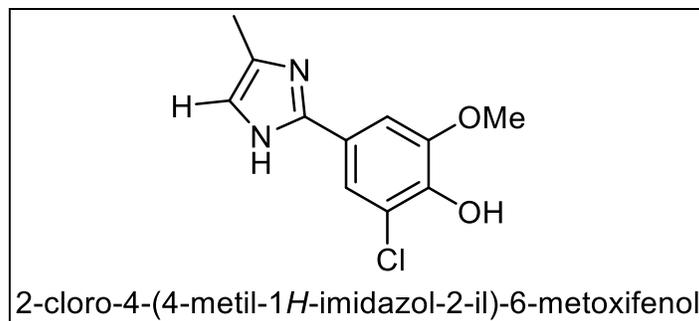


10. Obtención del 2-cloro-4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol (26n)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.3 mL de piruvaldehído con 373 mg de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, obteniéndose 40 mg (17%) de solido café.

FM: C₁₁H₁₁N₂O₂Cl, **P.M.:** 238 g/mol, **P.F:** 195-197 °C, **RF:** 0.4

EM: (70 eV):238 (M⁺,100),43 (80), 237 (65)



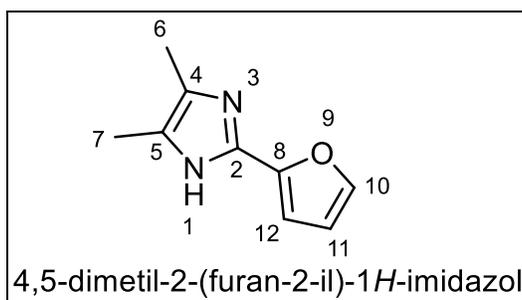
11. Obtención del 4,5-dimetil-2-(furan-2-il)-1H-imidazol (26ñ)

Siguiendo la metodología I, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 190 mg de 2-furancarboxaldehído, obteniéndose 287 mg (80%) de un sólido negro.

FM: C₉H₁₀N₂O, **P.M.:** 162 g/mol, **P.F:** 229-231 °C, **R.F:** 0.45

IR (cm⁻¹): NH- 2356.7, C=C-1662.42, Furano= 1592.99

RMN ¹H δ (500 MHz): 2.3(6H, s, H-6 y 7); 6.41(1H, c, *J*=3.1 Hz, H-12); 6.73(1H, dd, *J*= 3 Hz, H-11); 7.35(1H, dd, *J*= 0.9 Hz, H-10)

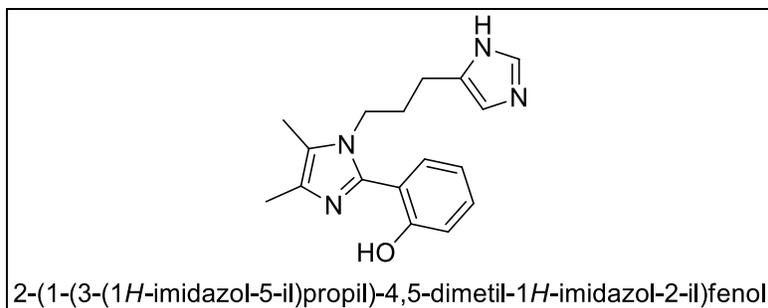


12. Obtención del 2-(1-(3-(1H-imidazol-5-il)propil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenol (26t)

Siguiendo la metodología II, se mezclaron 0.17 mL de 2,3-butanodiona con 0.24 mL de 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina, 0.21 mL de 2-Hidroxibenzaldehído, obteniéndose 44 mg (15%) de un sólido café.

FM: C₁₈H₂₀N₄O, **P.M.:** 296 g/mol, **p.F-** 121-124 °C, **RF:** 0.25

EM: (70 eV):124 (M⁺,35),59 (100), 96 (100)



3.3 Síntesis de 2-pirrolcarboxaldehído

En matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador, un embudo de adición y un condensador de reflujo, se colocan 0.05 moles de dimetilformamida. El matraz se sumerge en un baño de hielo, mientras 0.05 moles de oxiclورو de fósforo se añaden por medio del embudo de adición, durante un período de 15 minutos. Una reacción exotérmica se produce con la formación del complejo oxiclورو de fósforo-dimetilformamida. Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita durante 15 minutos (Nota 1).

Se añaden 150 mL de diclorometano a la mezcla. Cuando la temperatura interna se ha bajado a 5 °C, se agregan, por medio de un embudo de adición 0.05 moles de pirrol recién destilado en 150 mL de diclorometano, se agitó durante un período de 1 hora. Después de la adición es completa, el baño de hielo se sustituye con una manta de calentamiento y la mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 15 minutos, tiempo durante el cual es abundante el desprendimiento de cloruro de hidrógeno.

La mezcla se enfría a 25-30 °C y se añade a través del embudo de adición una solución de (2.7 moles) de trihidrato de acetato de sodio (Nota 2) en alrededor de 1 L de agua, con cautela al principio, luego con la mayor rapidez posible. La mezcla de reacción se somete a reflujo de nuevo durante 15 minutos, bajo fuerte agitación todo el tiempo (Nota 3).

La mezcla enfriada se transfiere a embudo de separación. La fase acuosa se extrajo tres veces con un total de aproximadamente 500 ml de éter. Las soluciones de éter y diclorometano se combinaron y se lavaron con tres porciones de 100 mL de solución de carbonato de sodio acuoso saturado, que se añade con precaución a primero para evitar la rápida evolución de dióxido de carbono. El producto se evapora a presión reducida y se purifica por columna. El rendimiento es de 78-79 %.

Notas

1. Si no se retira el baño de hielo, la mezcla puede solidificarse y debe ser disuelto por la adición del disolvente y calentamiento ligero. La mezcla de los reactivos a la temperatura del baño de hielo evita la decoloración.
2. El uso de una mezcla sobresaturada de acetato de sodio es esencial. Si los productos de reacción ácidos no son neutralizados, el rendimiento decrece a 15-20%.
3. La agitación debe ser vigorosa para mantener las dos fases en contacto. La hidrólisis no es completa si la mezcla no se calienta.

3.4 Bases de Schiff

La obtención de las bases es un subproducto de las reacciones para la obtención de los imidazoles, se hace reaccionar un aldehído aromático, utilizando alcohol etílico como disolvente y se le agrega hidróxido de amonio mediante un embudo de adición, después de 24 hrs de reacción se filtra y lava el producto con etanol frio (figura 41).

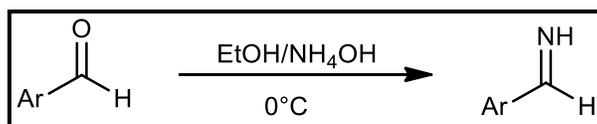


Figura 41. Síntesis de bases de Schiff

3.5 Pruebas Biológicas

Para las pruebas se ocuparon ratones wistar (figura 42), los cuales fueron acondicionados bajo la norma mexicana NOM-062-ZOO-1999. [38]



Figura 42. Ratón Wistar

3.5.1 Analgesia

Para probar la analgesia de los compuestos se ocupó el test del ácido acético (Writhing test), ocupando la modificación propuesta por Niemegeers et al., 1975 [36], se basa en la inyección intraperitoneal de un irritante (figura 43) en este caso ácido acético al 0.4 %



Figura 43. Inyección intraperitoneal de ácido acético

El AcOH irrita las membranas serosas provocando un característico comportamiento que se caracteriza por contracciones abdominales, la torsión de los músculos dorsal-abdominal (figura 44). Las mediciones se hacen por ocurrencia en unidad de tiempo, si un compuesto presenta una actividad analgésica, el número de contracciones se disminuye.



Figura 44. Contracciones abdominales

3.5.2 Inflamación

Para probar si un compuesto tiene actividad antiinflamatoria se utilizó un protocolo conocido como el test del edema plantar (The Paw Withdrawal Test), propuesto por Winter y colaboradores [37], se basa en la inyección plantar de carragenina, para inducir una irritación, inflamación, la inyección se hace en una de las patas traseras del ratón, la otra pata sirve como control y se inyecta SSI (solución salina isotónica). (Figura 45)



Figura 45. Administración plantar de carragenina

Esta técnica también se basa en el tiempo después de administrar el compuesto que se quiere probar como antiinflamatorio, se esperó un tiempo de latencia de 30 minutos y se inyectó la carragenina en una de las patas, previo a la inyección, se mide la pata del ratón con un vernier electrónico (figura 46), se toman diferentes tiempos de 1, 3 y 5 horas para las mediciones.



Figura 46. Medición de la pata del ratón por medio de un vernier

Para las pruebas todos los compuestos fueron sostenidos en SSI: Tween 80 (9:1), y administrados a los ratones por vía oral por medio de una cánula (figura 47).



Figura 47. Administración vía oral



CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS



CONCLUSIONES

- ❖ La síntesis de imidazoles ha demostrado ser difícil en la obtención de estos cuando se ocupan sustituyentes alquílicos, las metodologías de calentamiento convencional no son muy eficientes ya que se obtienen en bajos rendimientos los imidazoles sintetizados y se necesita el uso de catalizadores caros en algunos casos. La mayoría de los imidazoles reportados son con bencilo como compuesto dicarbonílico, ya que es más reactivo que los sustituyentes alquilo.
- ❖ Las microondas pueden ser una alternativa para obtener imidazoles con sustituyente alquílicos de una manera más fácil y rápida, teniendo en cuenta que los rendimientos obtenidos son moderados (15 - 60 %), cuando se ocupa butanodiona como compuesto dicarbonílico.
- ❖ En el caso del piruvaldehído los rendimientos son bajos, en la mayoría de los casos no se obtuvieron los productos, quizás se deba al agua que contiene este reactivo ya que este es una solución al 40%.
- ❖ En la síntesis de los imidazoles tetrasustituídos, solo se obtuvo el 2-(1-(3-(1*H*-imidazol-5-il)propil)-4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)fenol (26t), esto quizás se deba al impedimento estérico que existe al formarse el anillo, se obtuvieron en mayor porcentaje los tri-sustituídos.
- ❖ En cuanto a las pruebas biológicas, la DL50, de los 4 imidazoles; 4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina, 3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina, 2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina y 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol, revelo que se pueden ocupar en dosis altas, ya que no son toxicos. Pero como en cuanto a su efecto analgésico o antiinflamatorio no son tan potentes como los fármacos de referencia.
- ❖ Los imidazoles 4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina, 3-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina, y 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol, son los que presentaron una actividad analgésica/antiinflamatoria aceptable. No se debe descartar los



compuestos de tipo imidazólico, pueden presentar otro tipo de actividades biológicas, por ejemplo como antifúngicos o antibacterianos.

PERSPECTIVAS

- Realizar experimentos con piruvaldehído, pero intentando condensarlo para evitar el agua en las reacciones y así corroborar que posiblemente el agua influya en la reacción.
- Analizar el mecanismo de obtención de los imidazoles tetra-sustituidos, para saber si el impedimento estérico si afecta la formación de estos.
- Realizar pruebas in vitro de los imidazoles mediante el uso de kits.
- Realizar los estudios de farmacocinética y toxicología correspondientes de los imidazoles que presentaron una actividad biológica buena.

ANEXOS

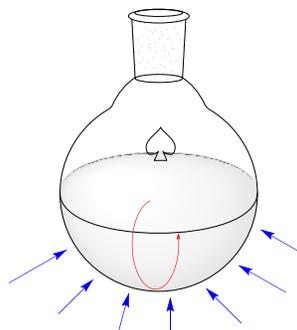
A.1.1 Microondas (Monowave 300)

La función del microondas sigue la ecuación de Arrhenius:

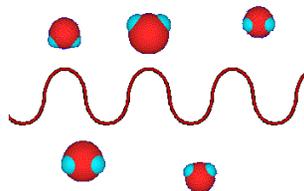
$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

Basicamente hay una aceleración al doble, es decir se incrementa 10 °C la temperatura.

No se basa en el calentamiento convencional, que no es uniforme, el material se calienta más hacia fuera que en su interior.



El calentamiento por microondas, se debe a las vibraciones de las moléculas por medio de la radiación.





A.1.2 Artículo

Elsevier Editorial System(tm) for Tetrahedron Letters
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Synthesis of 2-heteroaryl-4,5-alkyl-imidazoles in one-pot using microwave irradiation

Article Type: Short Communication

Keywords: imidazole; monowave; 2,3-butanodiona; Piruvaldehide.

Corresponding Author: Mr. Salomon Hernandez Assad, MS.

Corresponding Author's Institution: Universidad Autonoma del Estado de Mexico

First Author: Salomon H Assad, MS.

Order of Authors: Salomon H Assad, MS.; Carlos Gonzalez-Romero; Erick Cuevas-Yáñez; Aydeé Fuentes-Benítez; David Corona-Becerril

Suggested Reviewers: Luis Demetrio Miranda Gutierrez
Universidad Nacional Autonoma de Mexico
lmiranda@unam.mx

Francisco Delgado-Reyes
Instituto Politecnico Nacional
fdelgado@woodwar.encb.ipn.mx

José Gustavo Ávila-Zarraga
Universidad Nacional Autonoma de Mexico
gavila@unam.mx

Opposed Reviewers:



Synthesis of 2-heteroaryl-4,5-alkyl-imidazoles in one-pot using microwave irradiation

Salomón Assad-Hernández^{a,*}, Aydeé Fuentes-Benítez^a, Erick Cuevas-Yáñez^b, David Corona-Becerril^b, Carlos González-Romero^{a,*}^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón/Paseo Tollocan s/n, Toluca, Estado de México 50120, México^b Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, Toluca-Atlaconulco km. 14.5, San Cayetano, Toluca, Estado de México 50200, México

ARTICLE INFO

Article history:

Received

Received in revised form

Accepted

Available online

Keywords:

Imidazole

Monowave

2,3-butanodiona

Pirruvaldehído

ABSTRACT

Synthesis of tri- and tetrasubstituted imidazoles using a modified Radziszewski reaction from 1,2-diketone compounds (2,3-butanedione and pyruvaldehyde) in presence of several heterocyclic aldehydes and ammonium in acetic acid via multicomponent reaction, using microwave irradiation.

2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Imidazoles have a variety of biologically activities and are present in many naturally compounds, either as antifungal, antiprotozoal, COX-2¹inhibitors, antitubercular³ and anticancer² agents. In order to obtain it (imidazoles), a large range of synthesis has been developed; the reactions of multicomponents have helped to synthesize a great number of products in one-pot being a more efficient method for the development of total syntheses of natural products. In recent years, one-pot Imidazoles synthesis using microwave to get them in an efficient way and with a good performance has been reported.^{4,5}

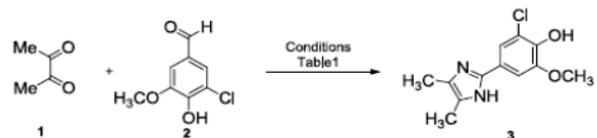
Most of imidazoles reported have aromatic groups in positions 4,5, in our study describe a one synthesis of imidazoles by the use of microwave⁴ is performed by varying the substituents at positions 4,5 by methyl groups.

In addition, different synthesis methods were analyzed resulting microwaves as the best option to obtain them.

In the current work we achieve the synthesis of Tri and Tetra substituted imidazole through the reaction of 2,3-butanedione and pyruvaldehyde in presence of different aldehydes using acetic acid and NH₄OAc as solvents, in a microwave to 180° for 5 minutes in order to obtain the tri-substituted Imidazoles (5–80%), about the tetra-substituted imidazoles, primary amines were mixed with aromatic aldehydes and so the respective 1,2-diketones in presence of NH₄OAc/HOAc for 10 minutes in a microwave to 160° C(15%).

2. Results and discussion

Initially, different methods for obtaining the Imidazoles were performed, being that 4,5-alkyl-1H-imidazoles without the presence of catalysts haven't been achieved^{6,7}. Taking as reference the imidazole synthesis to know the most suitable conditions to get the 4,5-alkyl-1H-imidazole (Scheme 1); the methods followed and the results are showed in table 1.



Scheme 1. Synthesis of 2-phenyl-4,5-alkyl-1H-imidazole.

Reacted 2,3-butanedione (1) with 3-chloro-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (2) to get the imidazole (3), the results show that the microwave method is the best option to obtain 4,5-alkyl-1H-imidazoles without the need of catalysts or the excessive use of solvents.

In recent years the use of microwaves to prepare tri- and tetra-substituted imidazoles has been widely used getting these in one-pot.

Corresponding authors. Tel.: +52 722 217 3890x113; fax: +52 722 217 5109. E-mail addresses: salomonassad@mail.com (S. Assad-Hernández), cgonzalezr@uaemex.mx (C. González-Romero).

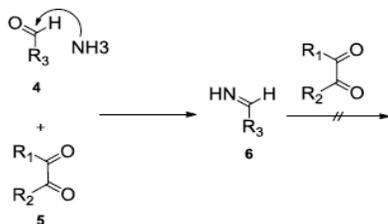
2

Tetrahedron

Table 1. Conditions of synthesis of imidazoles using different methods.

Entry	Conditions	Time (h)	Yield (%)
1	Ethanol/NH ₄ Cl/ 0 °C	24	TRACE ⁹
2	Methanol/NH ₄ Cl/0 °C	24	TRACE ₁₀
3	Sealing tube/ Ethanol/NH ₄ Cl	1	N.R.
4	Ethanol/NH ₄ OAc/80 °C	2	N.R.
5	MW/180 °C/ NH ₄ OAc/HOAc	5 min.	65 % ³

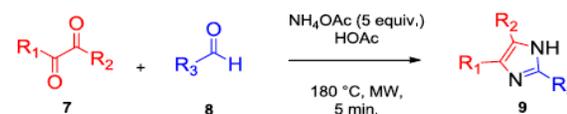
An explanation of why the methodology MW is the best option, well the fast polymerization of the 1,2-diketones, and considering that the 2,3-butanedione tend to polymerize and do not react to get the condensation with the aldehyde. Shuaijun⁸ and coworkers reported that variety of products could be obtained; in the case of trials 1,2,3,4 the raw materials and a great percentage of the Schiff base were isolated from the corresponding aldehyde (Scheme 2).


Scheme 2. Proposed mechanism to obtain Schiff bases.

Scheme 2 shows that ammonia reacts with the aldehyde (4) and not with the diketone compound (5), forming the corresponding imine (6), assuming a stronger driving force is required

to achieve the condensation and form the imidazole, therefore the use of microwaves, because when the molecules are vibrating they generate the enough energy to make the aldehyde condensation occurs with 1,2-diketone compound.

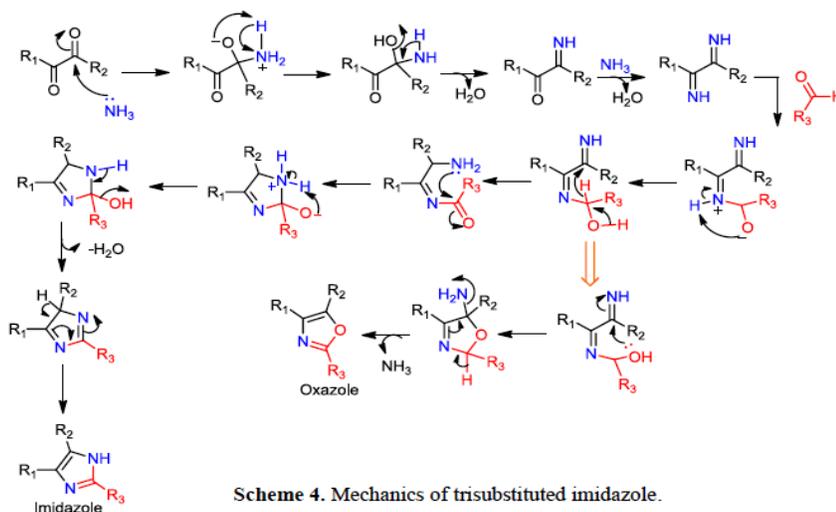
Once the methodology has been established (Scheme 3) the following Imidazoles were synthesis, Table 2:


Scheme 3. Tri-substituted synthesis of imidazoles.

The yields (performance) obtained are variable and have no relation, this is due to the reactivity that apply as the aldehyde as the 1,2-diketone employed, perhaps the presence of water in the pyruvaldehyde produce the low yields (performance) pyruvaldehyde shown in Table 2.

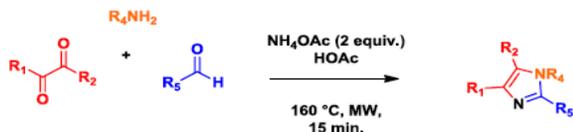
Table 2. Results of synthesis tri-substituted imidazoles.¹¹

Entry	R ₁	R ₂	R ₃	Yield(%)
1	Me	Me	4-Pyridin	43
2	Me	Me	3-Pyridin	32
3	Me	Me	2-Pyridin	40
4	Me	Me	2-Thienyl	37
5	Me	Me	2-Pyrrolyl	45
6	Me	Me	2-Furyl	80
7	Me	Me	Propyl	35
8	Me	Me	3-Chloro-4-hydroxy-5-methoxy-benzyl	70
9	Me	H	4-Pyridin	N.R.
10	Me	H	3-Pyridin	13
11	Me	H	2-Pyridin	N.R.
12	Me	H	2-Thienyl	N.R.
13	Me	H	2-Pyrrolyl	N.R.
14	Me	H	2-Furyl	N.R.
15	Me	H	Propyl	12
16	Me	H	3-Chloro-4-hydroxy-5-methoxy-benzyl	12


Scheme 4. Mechanics of trisubstituted imidazole.

The suggested mechanism is shown in (Scheme 4), and has been taken from the modified Radziszewski⁹ reaction, because in entry 2, an oxazole was formed.

To obtain the Tetra substituted Imidazoles the microwaves method was used as well, applying the methodology reported by Gelens¹², with some modifications, considering that in our case the chloroform was not added and the temperature was 160 °C (scheme 5), primary amines will be used for the synthesis 2-aminophenol, 2-aminopyridine and 3-(1*H*-imidazol-1-yl) propan-1-amine and 1,2-diketones used previously, only it took only 2-hydroxybenzaldehyde, in Table 3 the resulted compounds are shown.

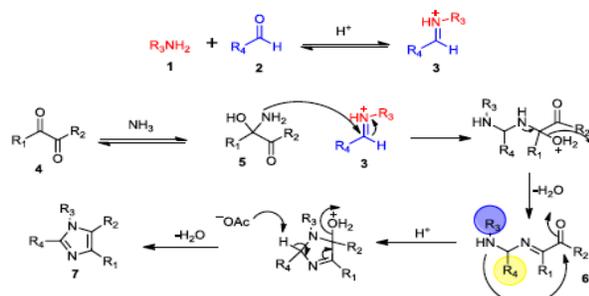


Scheme 5. Synthesis of tetra-substituted imidazoles

Table 3. Tetra-substituted imidazoles obtained.¹³

Entry	R ₁ /R ₂	R ₃	R ₄	Yield (%)
17	Me	2-OH-Ph	2-OH-Ph	N.R
18	Me	2-OH-Ph	3-Propane-imidazolyl	15%
19	Me	2-OH-Ph	2-Pyridin	N.R
20	Me/H	2-OH-Ph	2-OH-Ph	N.R
21	Me/H	2-OH-Ph	3-Propane-imidazolyl	N.R
22	Me/H	2-OH-Ph	2-Pyridin	N.R

The trial 3 resulted in a low performance (low yields) this is due to steric hindrance when the imidazole ring (Scheme 6), compound (6), resulting from the reaction of the aminoalcohol (5) with the protonated aldimine (6) is followed of water loss,



Scheme 6. Mechanism of tetrasubstituted imidazoles reaction.

may explain that the condensation-aromatization does not occur if the compounds are very voluminous, also the interactions that arise between them, therefore when the alkyl chains are used in R₃ and R₄ substituents the result is the formation of tetra-substituted imidazoles.

3. Conclusion

In conclusion, the microwave can be an alternative for imidazoles with alkyl substituent more easily and quickly, given that the

yields (performance) are moderate and some are good, when butanedione as dicarbonyl compound is used. In the case of pyruvaldehyde the performance (yields) is usually low, perhaps due to the water this reagent contains. The formation of tetrasubstituted imidazoles was unsuccessful this may be caused by the steric hindrance.

4. Acknowledgments

Financial support from UAEMéx (project 3512) and CONACyT (postgraduate scholarship) is gratefully acknowledged. M.N. Zavala-Segovia, L. Triana-Cruz (CCIQS UAEMéx-UNAM) for the technical support.

5. References and notes

- Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* 2007, 63, 4571-4577.
- Wen-Tai, L.; Der-Ren, H. et. al, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2409-2417.
- Jyoti P.; Vinod T. K.; Shyam V. S.; Vinita C.; Bhatnagar S.; Sinha S.; Gaikwad A.N.; Tripathi R. P. *European Journal of Medicinal Chemistry*., 2009, 44, 3350-3355.
- Scott, E. W.; David, D. W.; William, H. L.; Yi Wang; Zhijian, Z.; Craig, W. L. *Org. Letters*, 2004, 6, 1453-1456.
- Bo Jiang; Xiang Wang; Feng Shi; Shu-Jiang Tu; Teng Ai; Austin Ballew; Guigen Li. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9486-9489.
- Shuaijun, Wang; Qiang, Gu; Xiaodong, Chen; Tianqui, Zhao and Yumin, Zhang. *Eur. J. Chem.*, 2011, 2, 173-177.
- Kannan V., Sreekumar K. *J of Mol Cat A*, 2013, 34- 39.
- Ali M., Hossein K., Reza S., Behrooz M., Hamed R., Hassanali M., Zeinalabedin S., Saman D. *Appl Cat A*. 2012, 73- 78.
- Radziszewski, B., *Ber.*, 1882, 15, 1493.
- Debus H., *Annalen der Chemie und Pharmacie*., 1858, 107, (2), 199-208.
- Microwave Irradiation Procedure: Aldehyde (2 mmol), 1,2-diketone compound (2 mmol) and ammonium acetate (10 mmol) were combined and dissolved in 5 mL of HOAc in a 20 mL Smithsynthesizer™ reaction vial containing a magnetic stir bar. The reaction vessel was heated for 5 min at 180 °C for Anton-Paar microwave equipment. The reaction mixture was added drop wise to a 0 °C concentrated NH₄OH solutions and was diluted in 10 mL of water before being extracted with EtOAc. The extract was evaporated. Column chromatography afforded Methanol-dichloromethane (1:9). All products were spectrally identical*
- Gelens, E.; De Kante1 F.J.J.; Schmitz, R.F.; Sliedregt, L.A.J.M.; Van Steen, B.J.; Chris G. K; Leurs, R.; Groen, M.B. and Orru, R.V.A.. *Mol Divers.* 2006, 1, 17-22.
- Microwave Irradiation Procedure: amine (2 mmol), Aldehyde (2 mmol), 1,2-diketone compound (2 mmol) and ammonium acetate (2 mmol) were combined and dissolved in 5 mL of HOAc in a 20 mL Smithsynthesizer™ reaction vial containing a magnetic stir bar. The reaction vessel was heated for 10 min at 160 °C for Anton-Paar microwave equipment. The reaction mixture was added drop wise to a 0 °C concentrated NH₄OH solutions and was diluted in 10 mL of water before being extracted with EtOAc. The extract was evaporated. Column chromatography*



4

Tetrahedron

afforded Methanol-dichloromethane (1:9). All products were spectrally identical



REFERENCIAS

1. Klaus Hofmann. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives. Capítulo I. General properties and structure of imidazole. Interscience Publishers, Inc., New York, **1953**, Pág. 3-26.
2. Acheson, R. M., Química Heterocíclica. Capítulo VII. Publicaciones Cultural, Edit. Wiley, S.A., México, **1991**, Pág. 373.
3. Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.: Synthesis and biological activity of vicinal diaryl-substituted 1H-imidazoles. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571-4577.
4. Wen-Tai L., Der-Ren H., Jen-Shin S., Ching-Ping C., Jiunn-Jye C. Synthesis and Biological Activities of 2-Amino-1-arylidenamino Imidazoles as Orally Active Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2409-2417.
5. Kumari S.; Pramod K. S.; Nitin K. Imidazole and its biological activities: A review. *Der. Chemica. Sinica.* **2010**, *1* (3), 36-47.
6. Zampieri D., Mamolo M. G., Vio L., Banfi E., Scialino G., Fermeglia M., Ferrone M. Pricl S., Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P450(14DM) by molecular docking and MM/PBSA method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, **2007**, *15*, 7444–7458.
7. Puratchikodya; Doble M., Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2007**, *15*, 1083–1090.
8. Jyoti P.; Vinod T. K.; Shyam V. S.; Vinita C.; Bhatnagar S.; Sinha S.; Gaikwad A.N.; Tripathi R. P. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3350-3355.
9. Baraldi P.G.; Beria I.; Cozzi P.; Bianchi N.; Gambari R.; Romagnoli R. Synthesis and growth inhibition activity of α -bromoacrylic heterocyclic and benzoheterocyclic derivatives of distamycin A modified on the amidino moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 965–975.
10. Balasubramanian, N.; Deepika S.; Pradeep K. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119–1140.
11. Debus H. Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Annalen der Chemie und Pharmacie.*, **1858**, *107*, (2), 199-208.



12. Radziszewski, B. Ueber die Constitution des Lophins und verwandter Verbindungen, *Ber.*, **1882**, *15*, 1493.
13. Delest, B.; Nshimyumukiza, P.; Fasbender, O.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J.; Darro, F.; Robiette, R. Divergent and regioselective synthesis of 1,2,4- and 1,2,5-trisubstituted imidazoles. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6816-6823.
14. Bellina, F.; Caucheruccio, S.; Rossi, R. Efficient and practical synthesis of 4(5)-aryl-1H-imidazoles and 2,4(5)-diaryl-1H-imidazoles via highly selective palladium-catalyzed arylation reactions. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543-8546.
15. Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. C-H bonds as ubiquitous functionality: A general approach to complex arylated imidazoles via regioselective sequential arylation of all three C-H bonds and regioselective n-alkylation enabled by SEM-group transposition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911-4920.
16. Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. Simple and efficient copper-catalyzed approach to 2,4-disubstituted imidazolones. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3128-3131.
17. Ling, Zhou; Jing, Zhou; Chong, Kiat; Tan, Jie Chen, Ying-YeungYeung. *N*-Bromosuccinimide Initiated One-Pot Synthesis of Imidazoline. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2448-2451.
18. Thomas T. Tidwell. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1016-1020.
19. Kamel M. M., Ali H. I., Anwar M. M., Mohamed N. A. and Soliman A. M.; Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 572.
20. Panneerselvam P., Priya G.M., Kumar N.R. and Saravanan G. Synthesis and pharmacological evaluation of schiff bases of 4-(2-aminophenyl)-morpholines. *Ind. J. Pharm.Sci.* **2009**, *71*, 428.
21. Jlieping, Z., Hugues, B., Multicomponent Reactions. WILEY-VCH, **2005**.
22. Scott, E. W.; David, D. W.; William, H. L.; Yi, W.; Zhijian, Z.; y Craig, W. L. Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones Using Microwave Irradiation. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453-1456.

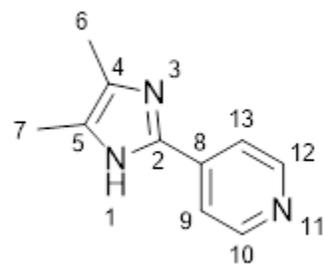


23. Kraig, W.; Boran, X.; Sébastien, B.; Bruce, A. A Palladium-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Imidazolium Salts and Imidazolines from Imines, Acid Chlorides, and Carbon Monoxide. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 170-180.
24. Siamaki, A. R.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling with imines: A multicomponent synthesis of imidazolones. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1135-1138.
25. Cannon J. G. *Pharmacology for Chemists*. Analgesic. 1^{er} ed. Oxford University Press. New York **1998**. Pag. 166-167.
26. Bertram G. K.; Susan B. M.; Anthony J. T. *Farmacología básica y clínica*. Analgésicos opioides. 11^a ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S. A. de C. V. **2009**. Pag. 531.
27. William R. M. *Inmunología*. Inflamación. 13^a ed. Corporación para investigaciones biológicas. **2004**. 79.
28. Howard S. Arachidonic Acid Pathways in Nociception. *J suport oncol.* **2006**, *4*, 277-287.
29. Carin, E. D.; Priya, G. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Phys Med Rehabil Clin Am.* **2006**, *17*, 347-354.
30. Bertram G. K.; Susan B. M.; Anthony J. T. *Farmacología básica y clínica*. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos similares. 18^a ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S. A. de C. V. **2009**. Pag. 531.
31. Shuaijun W.; Qiang G.; Xiaodong C.; Tianqi Z. and Yumin Z. Research on the reaction of furil with ammonium acetate. *Eur J Chem* **2011**, *2*, 173-177
32. J. A. Vázquez; N. Gonzalez Rivas; C. Gonzalez; A. Fuentes. Estudio DFT de derivados imidazólicos con posible actividad antiinflamatoria. XI reunión mexicana de fisicoquímica. **2012**
33. Gelens, E.; De Kante1 F. J.; Schmitz, R. F.; Sliedregt, L. A. J. M.; Van Steen, B. J.; Chris G. K; Leurs, R.; Groen, M. B. and Orru, R. V. A. Efficient library synthesis of imidazoles using a multicomponent reaction and microwave irradiation. *Mol Divers.* **2006**, *1*, 17-22.
34. Davy R. J.; Romano V. A. O.; and Christian V. Stevens. Continuous Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Imidazoles *via* a Multicomponent Reaction under Microreactor Conditions. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25* (5-6), 474-483.
35. Young, J. M.; De Young, L. M. (1989). In: Change, J.Y. Lewis, A.J.(Eds), *Pharmacological methods control of inflammation*. Alan R. Liss. Inc., New York, pp.215-231.

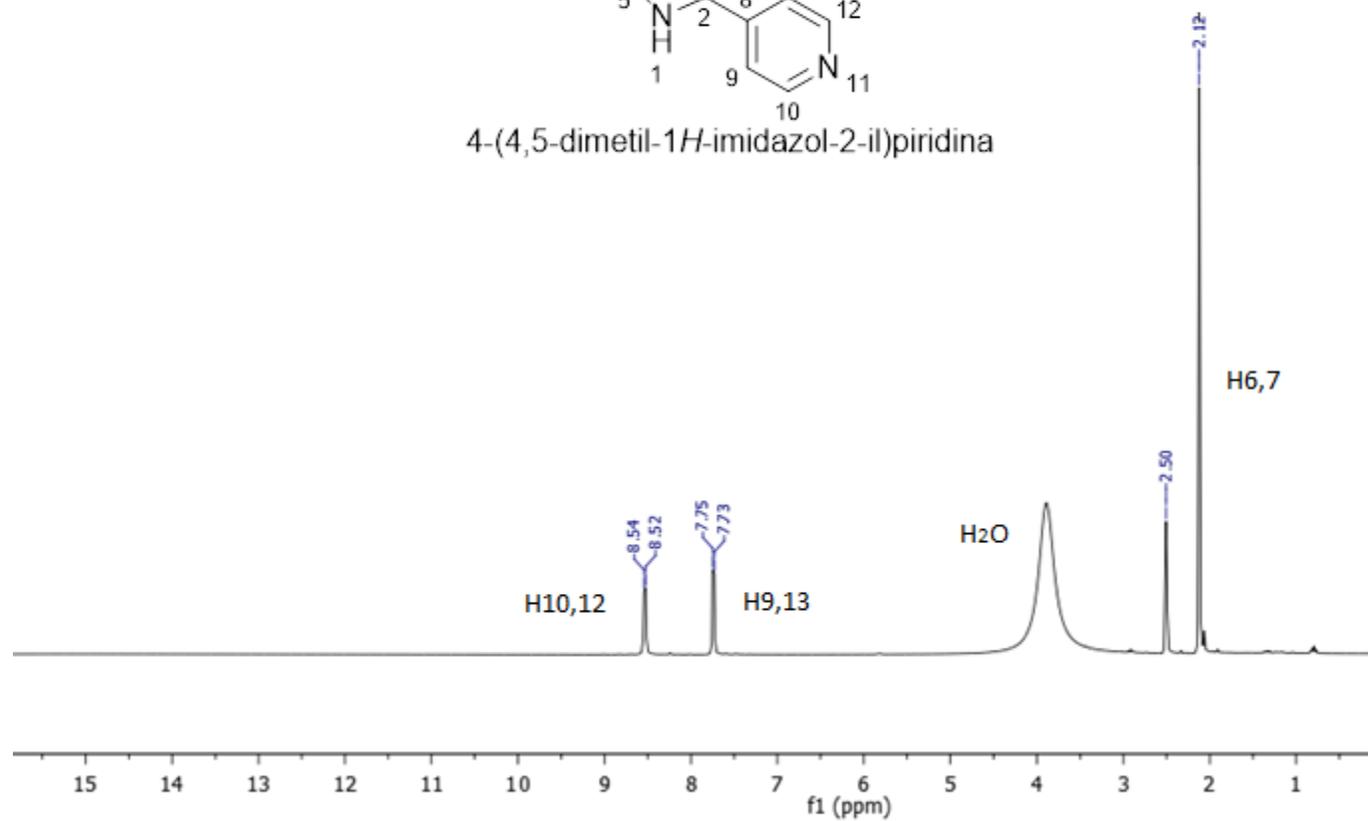


36. Niemegeers C. J; Van Bruggen J. A; and Janssen P. A. Suprofen, a potent antagonist of acetic acid-induced writhing in rats. *Arzneim Forsch* **1975**, 25, 1505–1509.
37. Winter, C. A., Risley, E. A., and Nuss, G. W. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol.* **1962**, 111, 544–547.
38. <http://www.senasica.gob.mx/?doc=743>

Espectrometría y Espectroscopia



4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina



RMN ¹H del 4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina (26a)



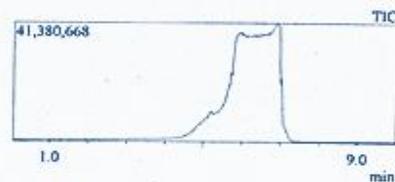
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



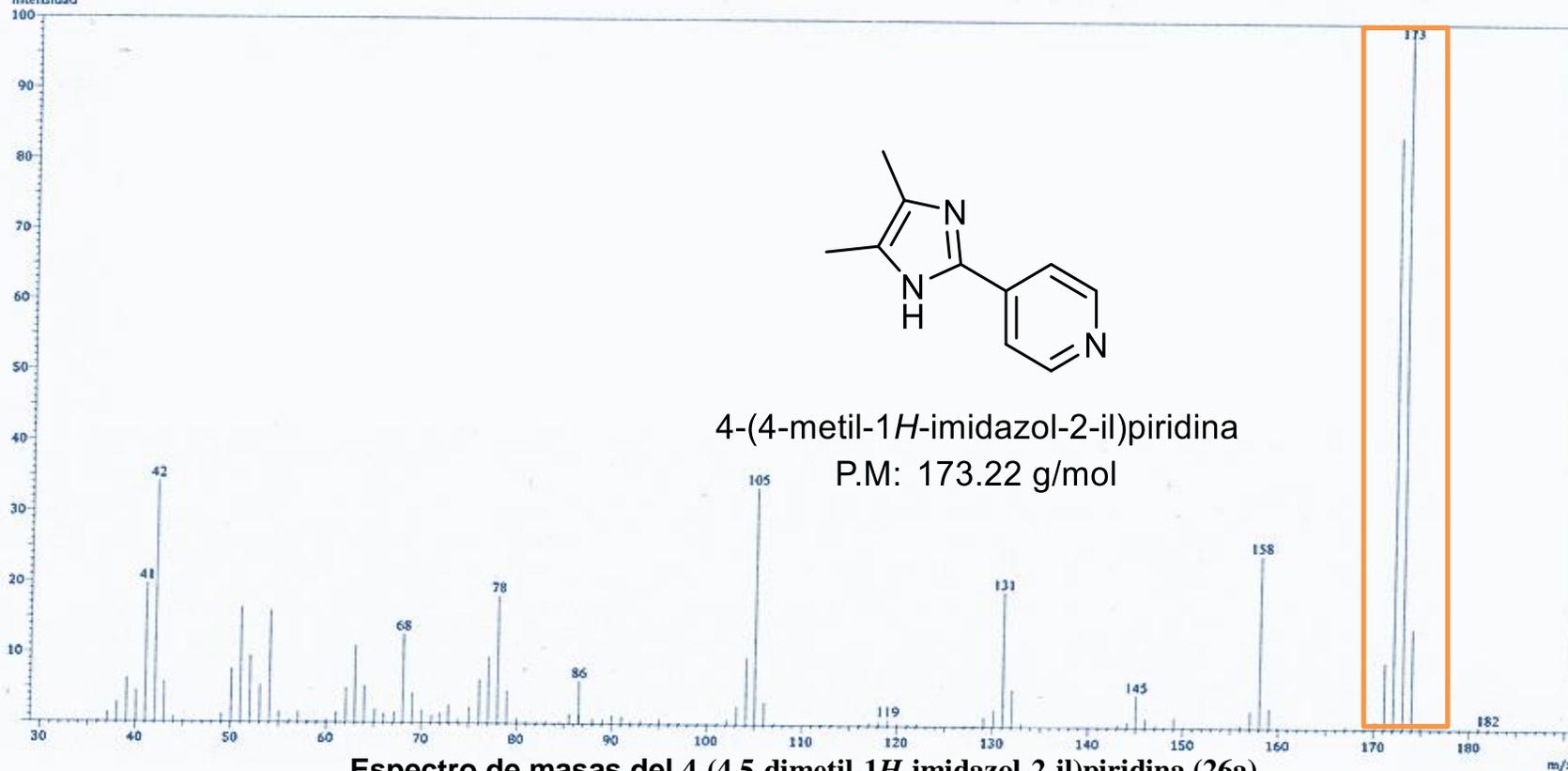
Información del Análisis

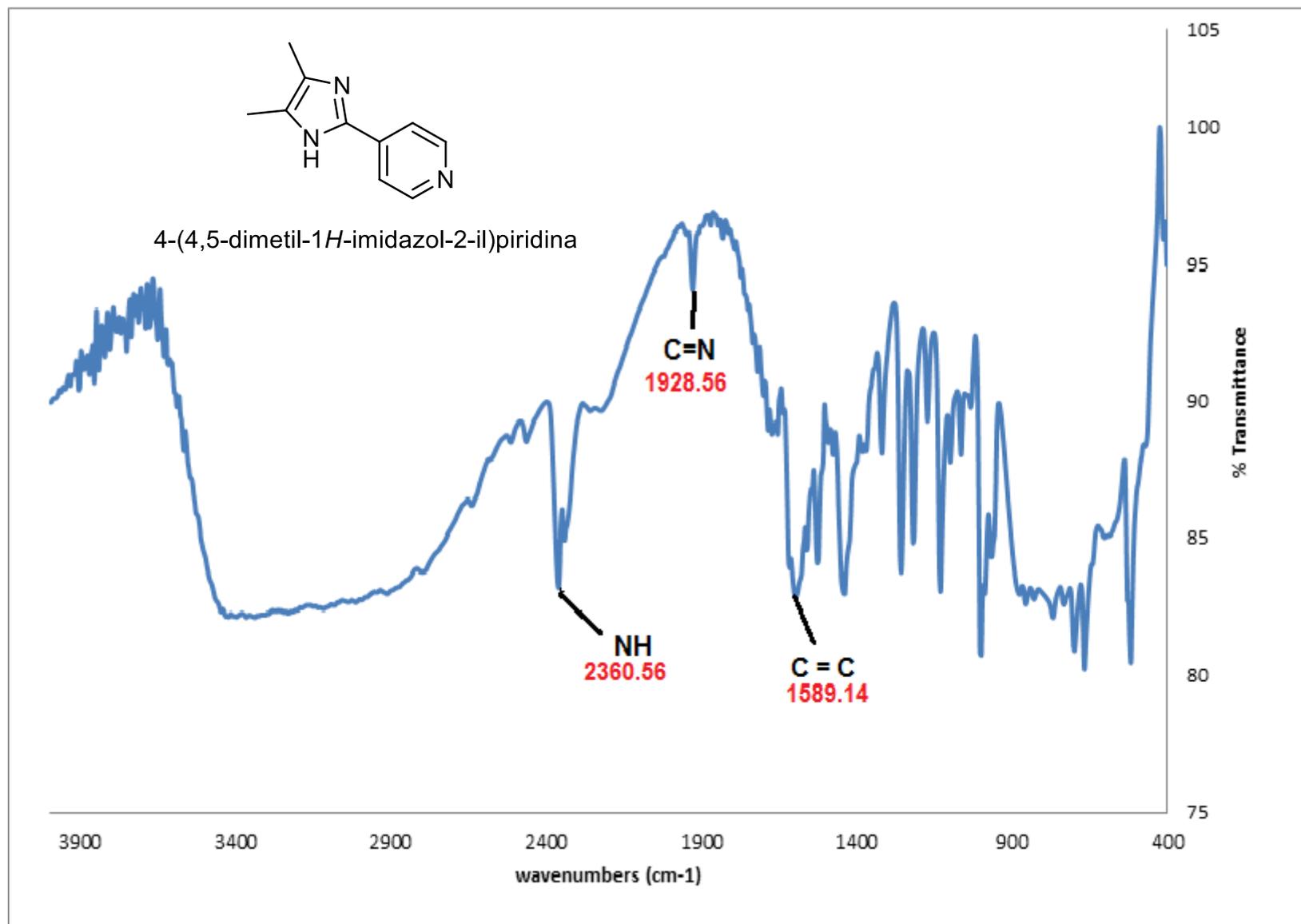
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₀H₁₁N₃, PM 173 g/mol, P.F. 178-181°C
Modo de Inyección: D1
Modo de Ionización: EI



Espectro

Line#:1 R.Time:6.920(Scan#:1375)
Intensidad





Espectro de IR del 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26a)



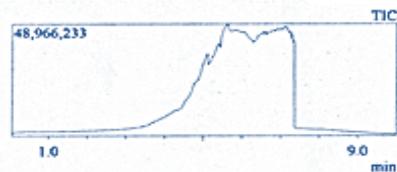
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



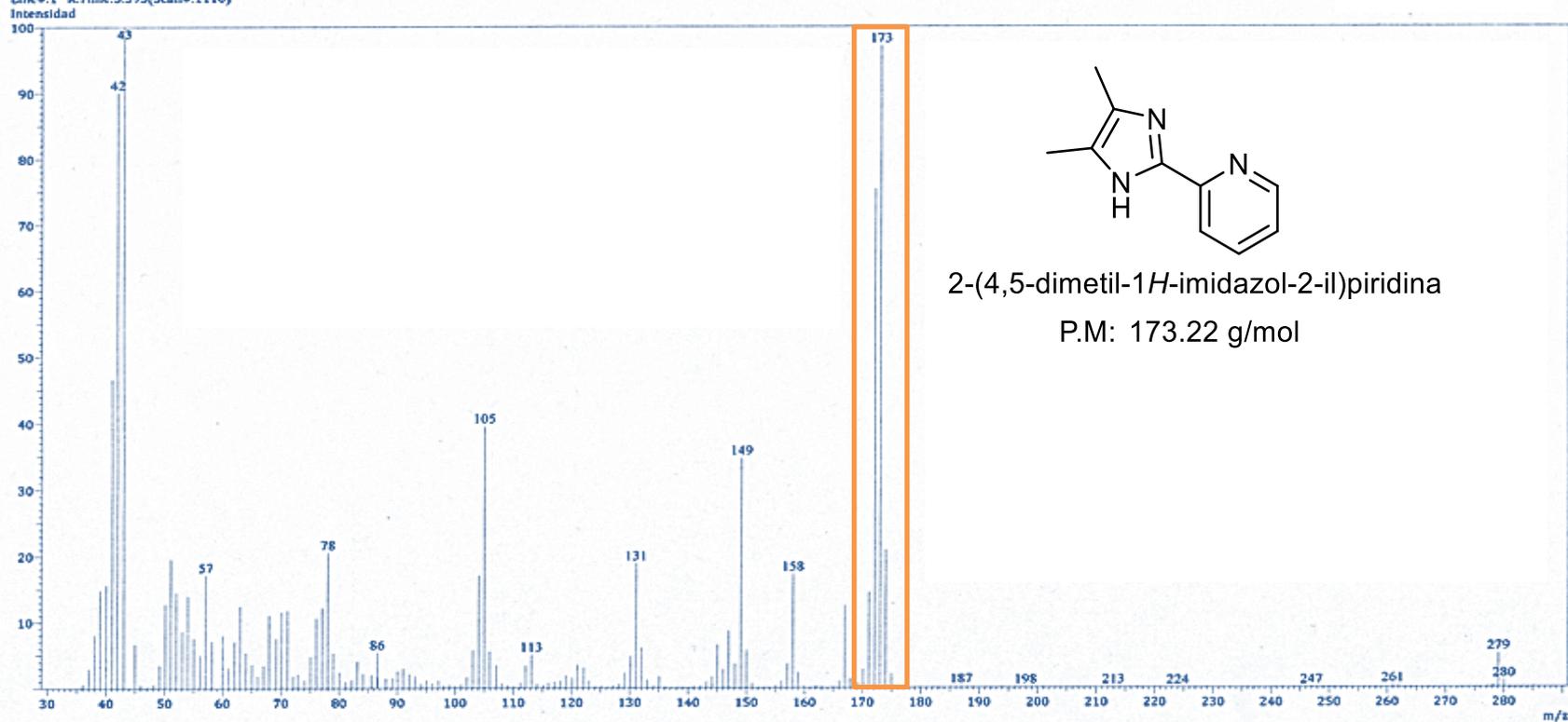
Información del Análisis

Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₀H₁₁N₃, PM 173 g/mol, P.F. 107-110°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

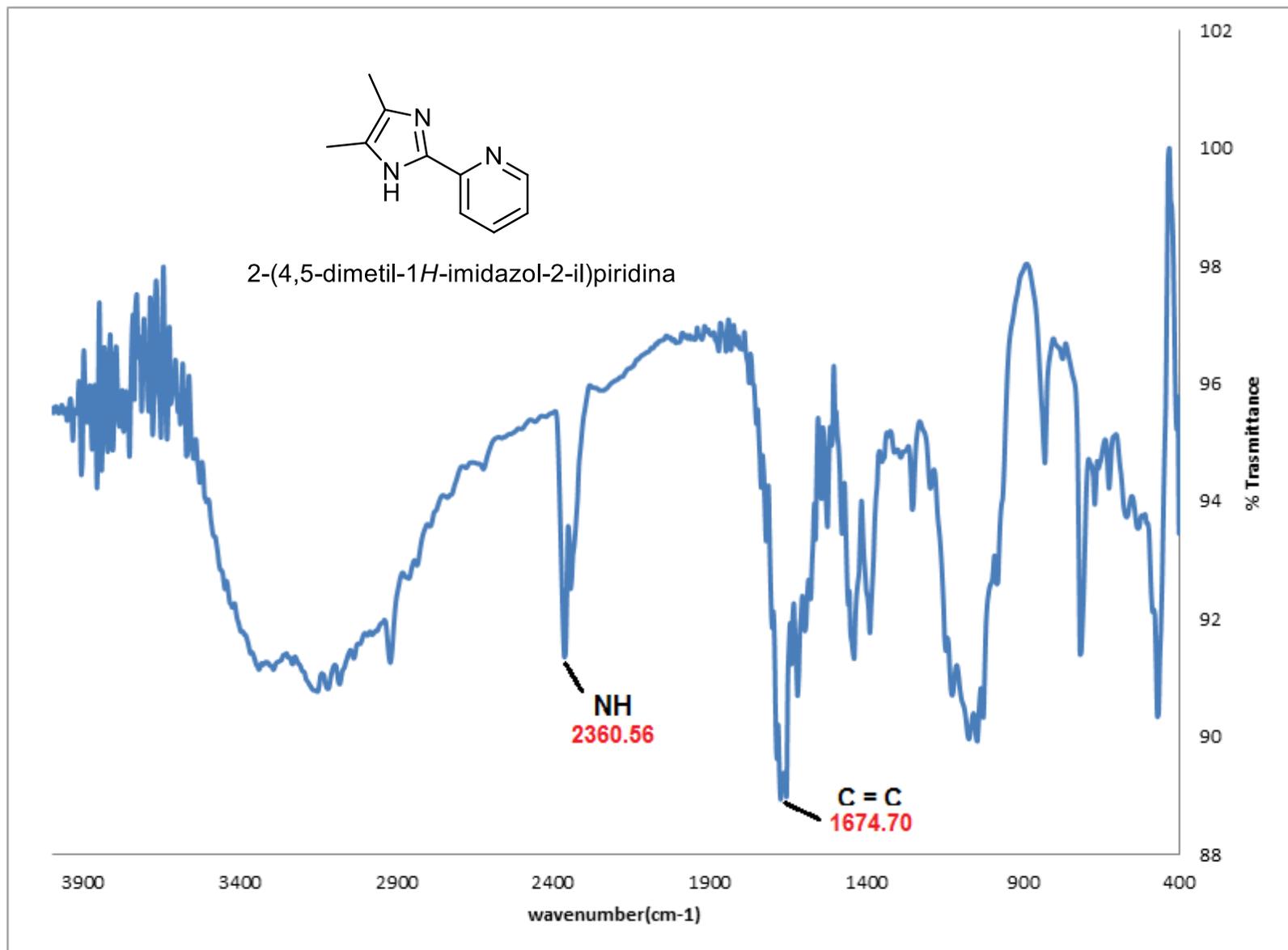


Espectro

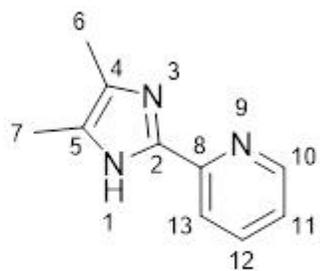
Línea#1 R.Time:5.595(Scan#:1110)



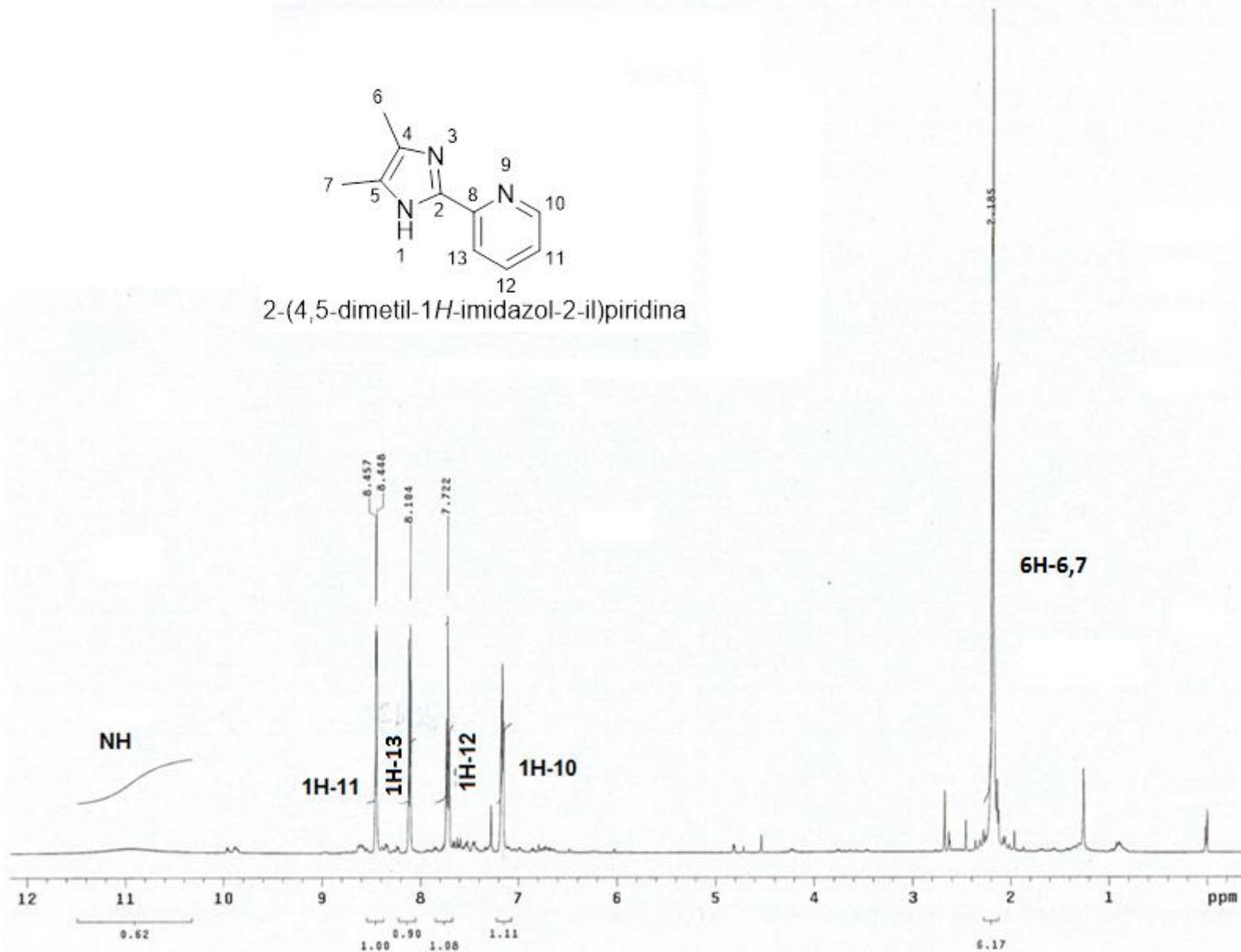
Espectro de masas del 2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26c)



Espectro de IR del 2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina (26c)



2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina



RMN ^1H 2-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piridina (26c)



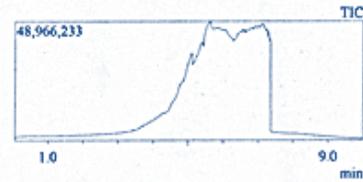
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

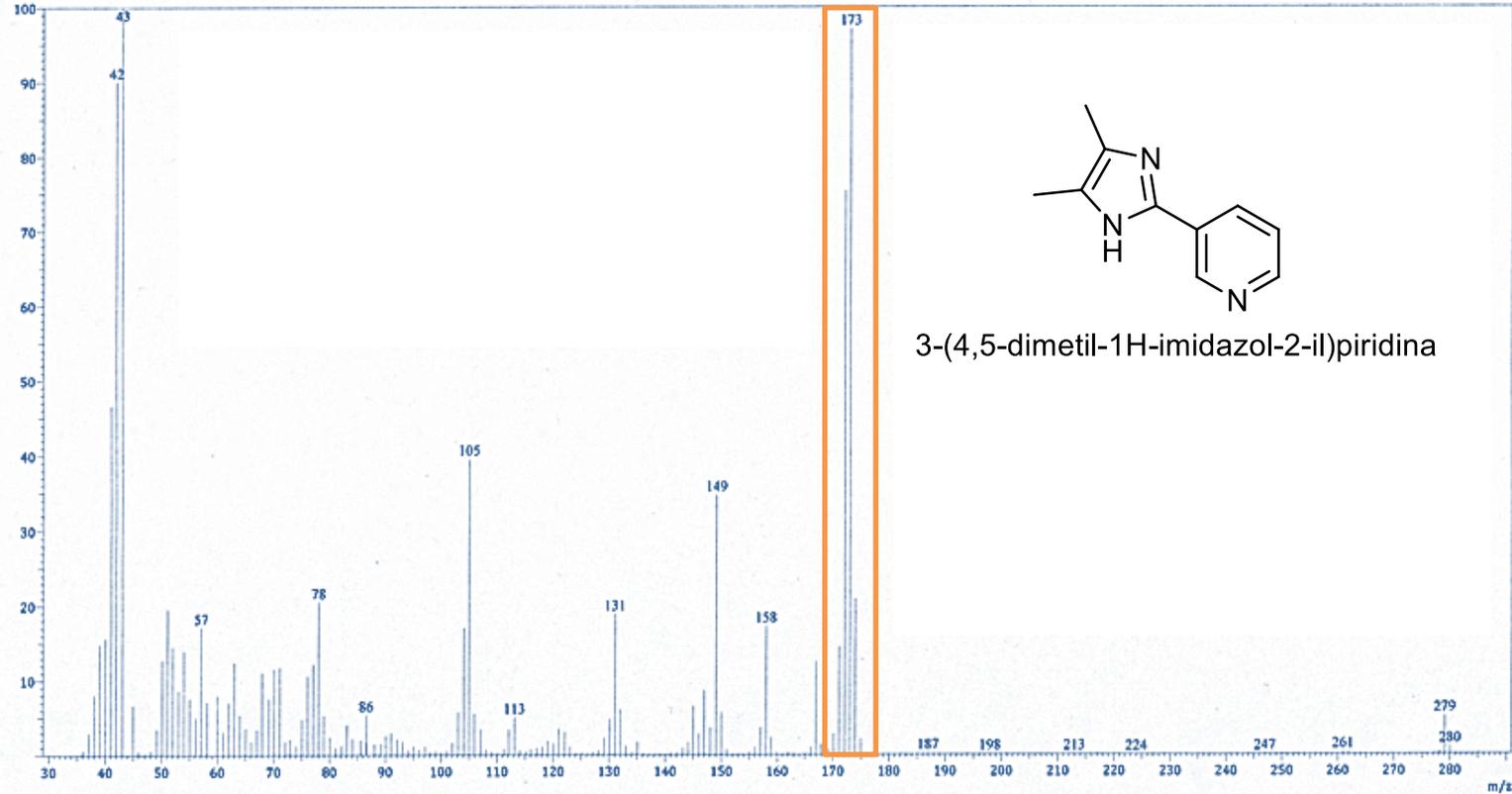
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₀H₁₁N₃, PM 173 g/mol, P.F. 107-110°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



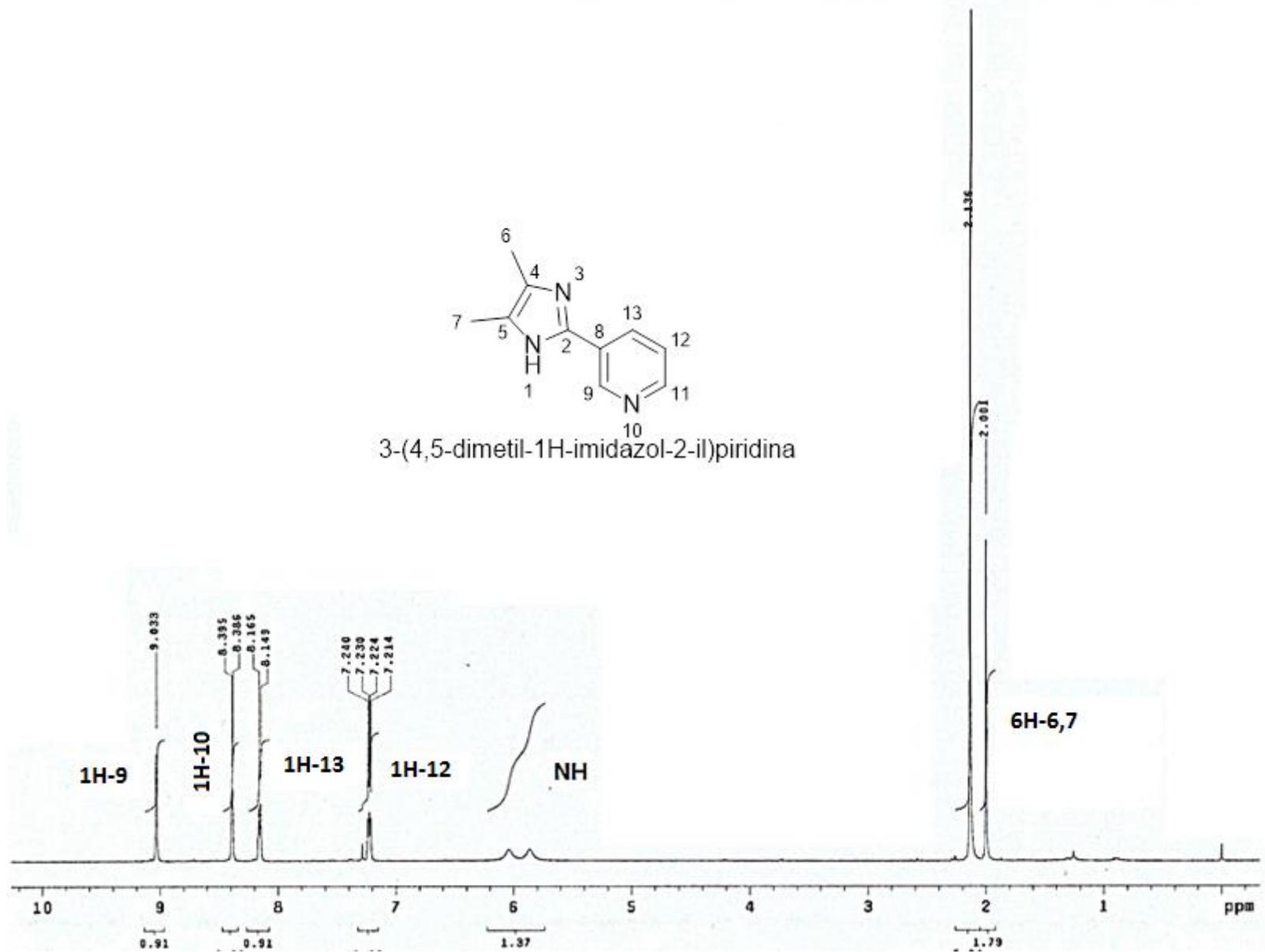
Espectro

Line#:1 RTime:5.595(Scan#:1110)

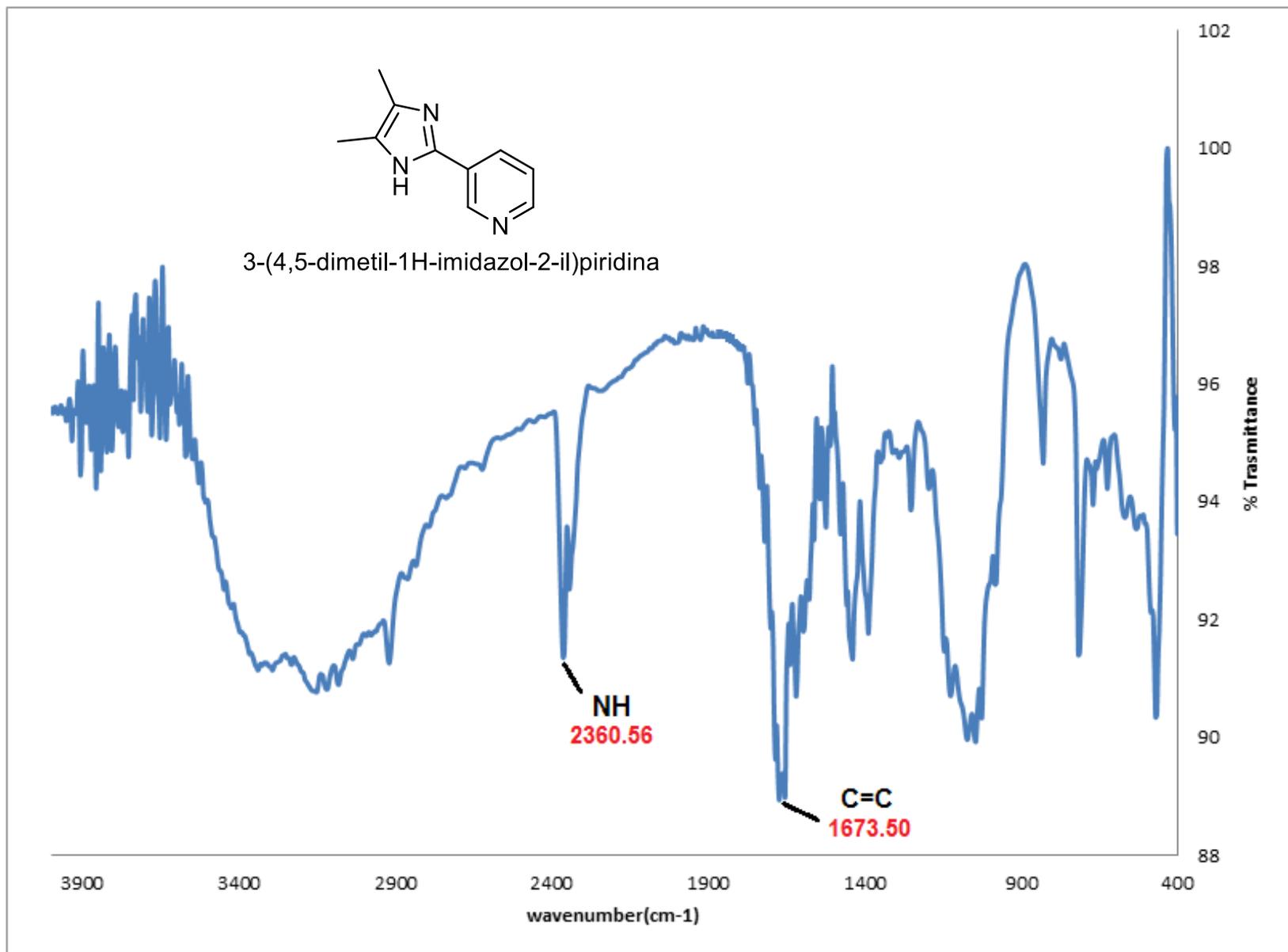
Intensidad



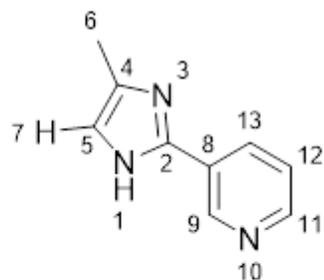
Espectro de masas del 3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26e)



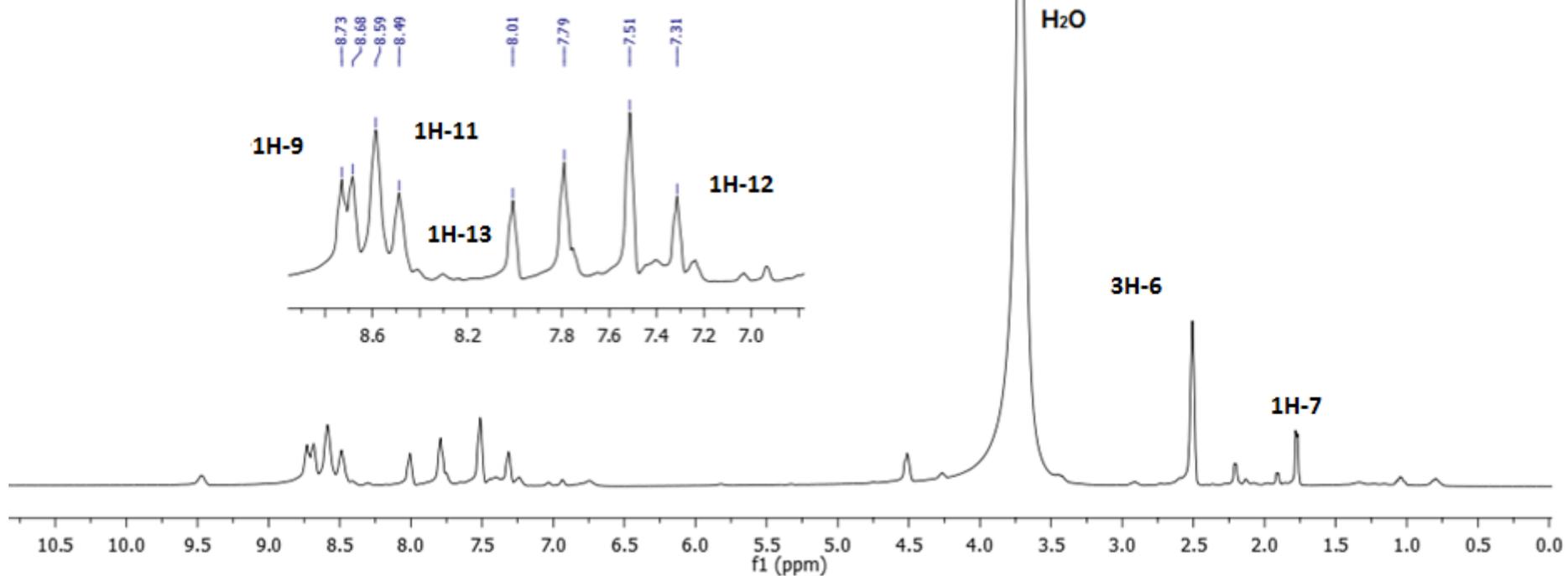
RMN ¹H 3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26e)



Espectro de IR del 3-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina (26e)



3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina



RMN ¹H del 3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina (26f)



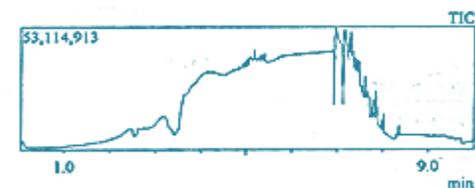
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

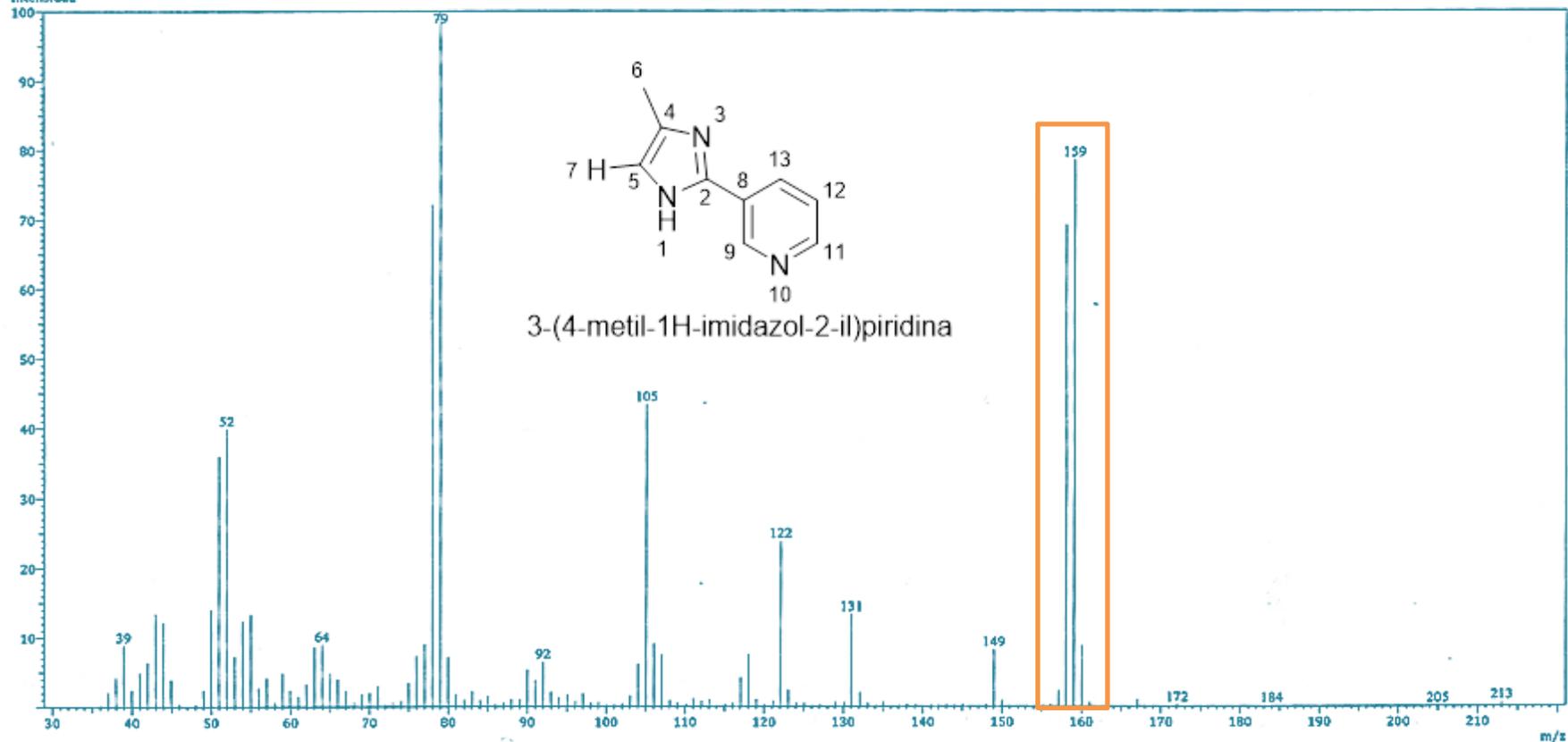
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₉H₉N₃, PM 159 g/mol, P.F. 128°C
Modo de Inyección: DI
Modo de Ionización: EI



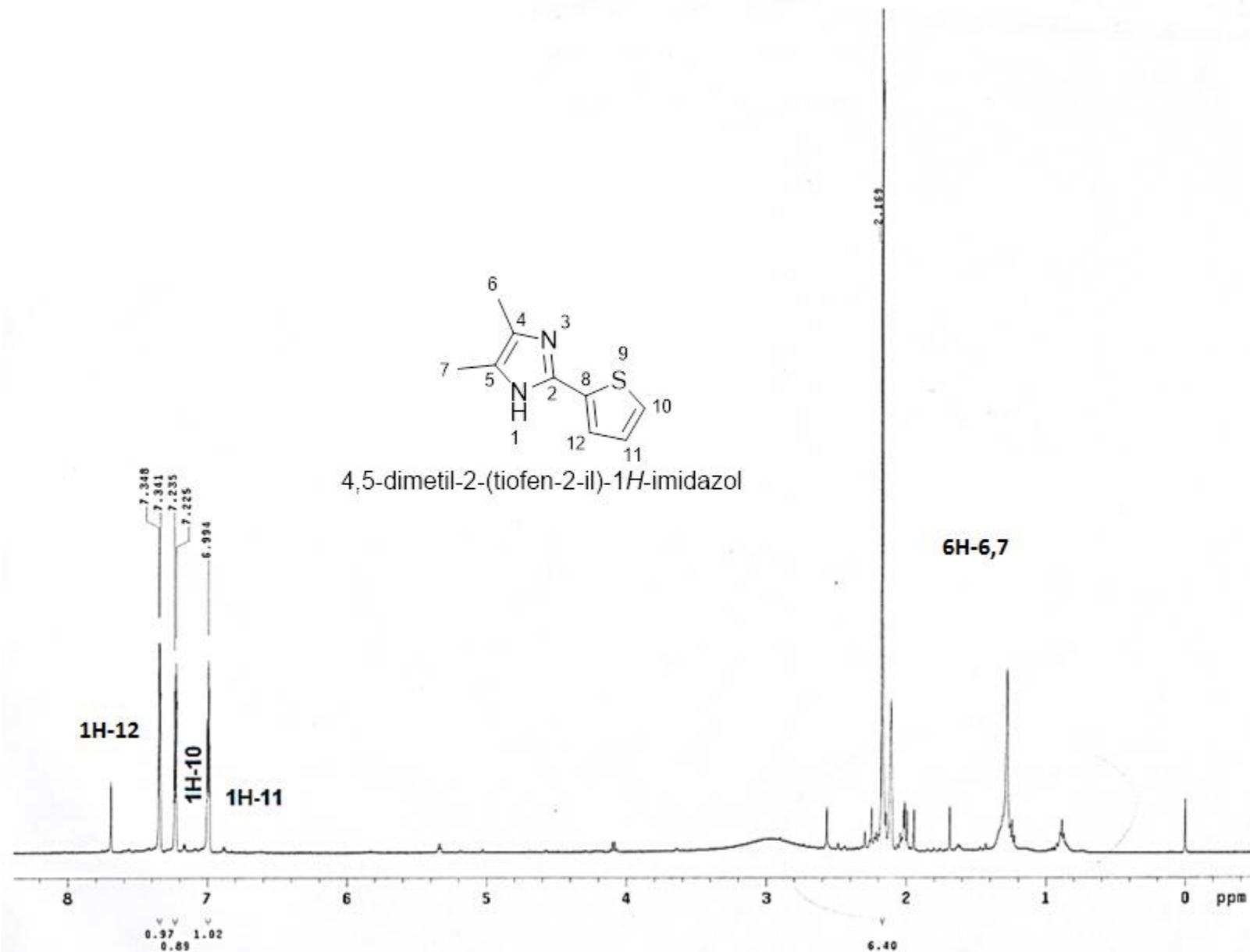
Espectro

Line#:2 RTime:3.195(Scan#:630)

Intensidad



Espectro de masas del 4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina (26f)



RMN ^1H 4,5-dimetil-2-(tiofen-2-il)-1H-imidazol (26g)



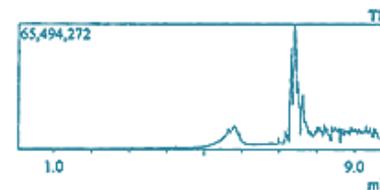
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

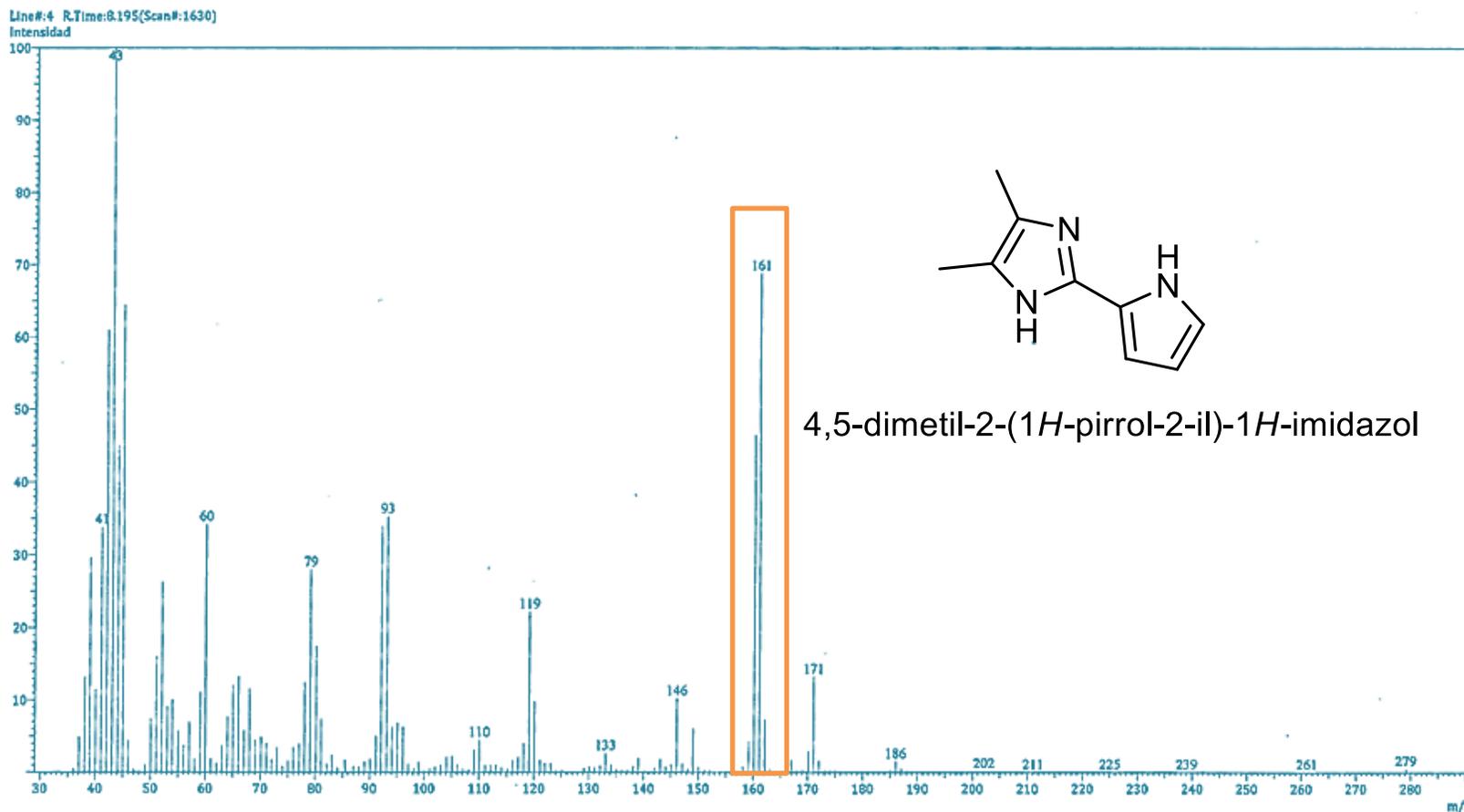


Información del Análisis

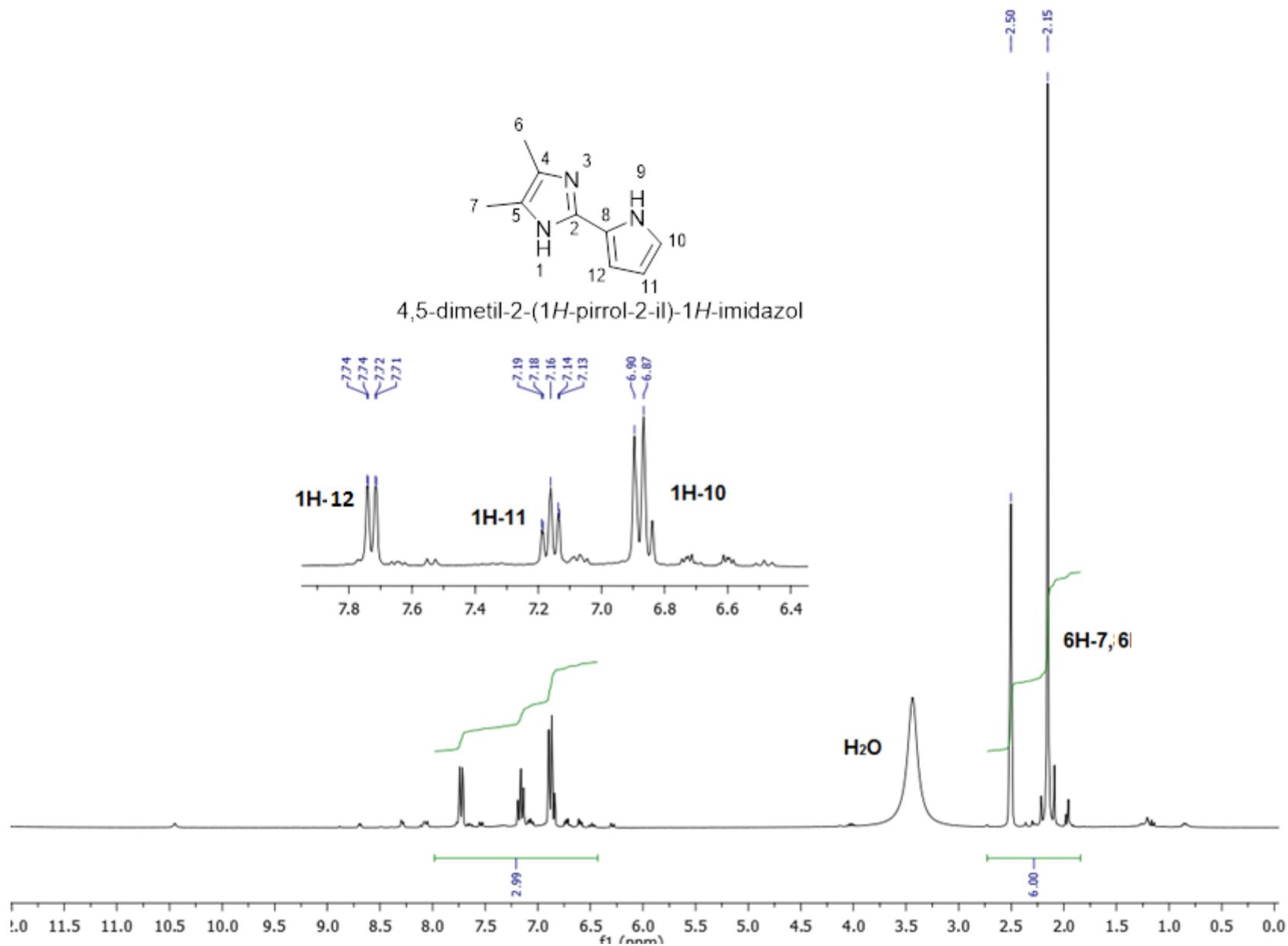
Fecha: 4/10/2014 10:17:28 AM
Número de registro: 0996
Nombre de la muestra: SAM012
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₉H₁₁N₃ PM 148 g/mol, P.F. 125-128°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



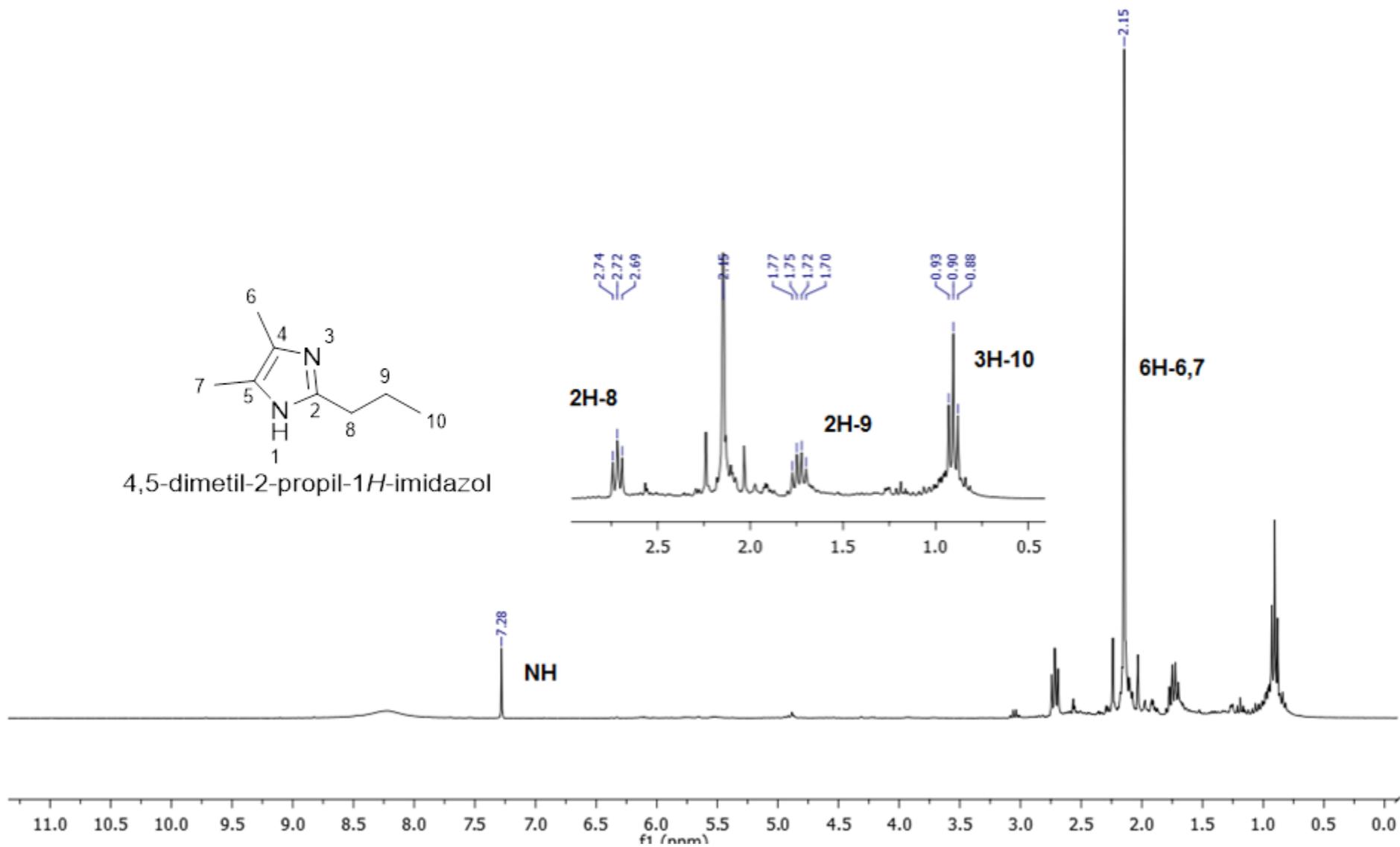
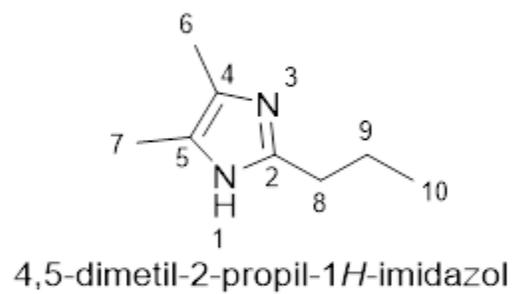
Espectro



Espectro de masas del 4,5-dimetil-2-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol (26i)



RMN ¹H del 4,5-dimetil-2-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazol (26i)



RMN ^1H del 4,5-dimetil-2-propil-1*H*-imidazol (26k)



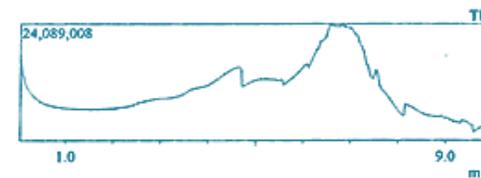
Información del Análisis

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

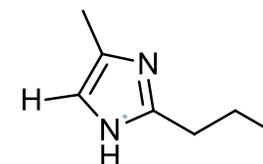
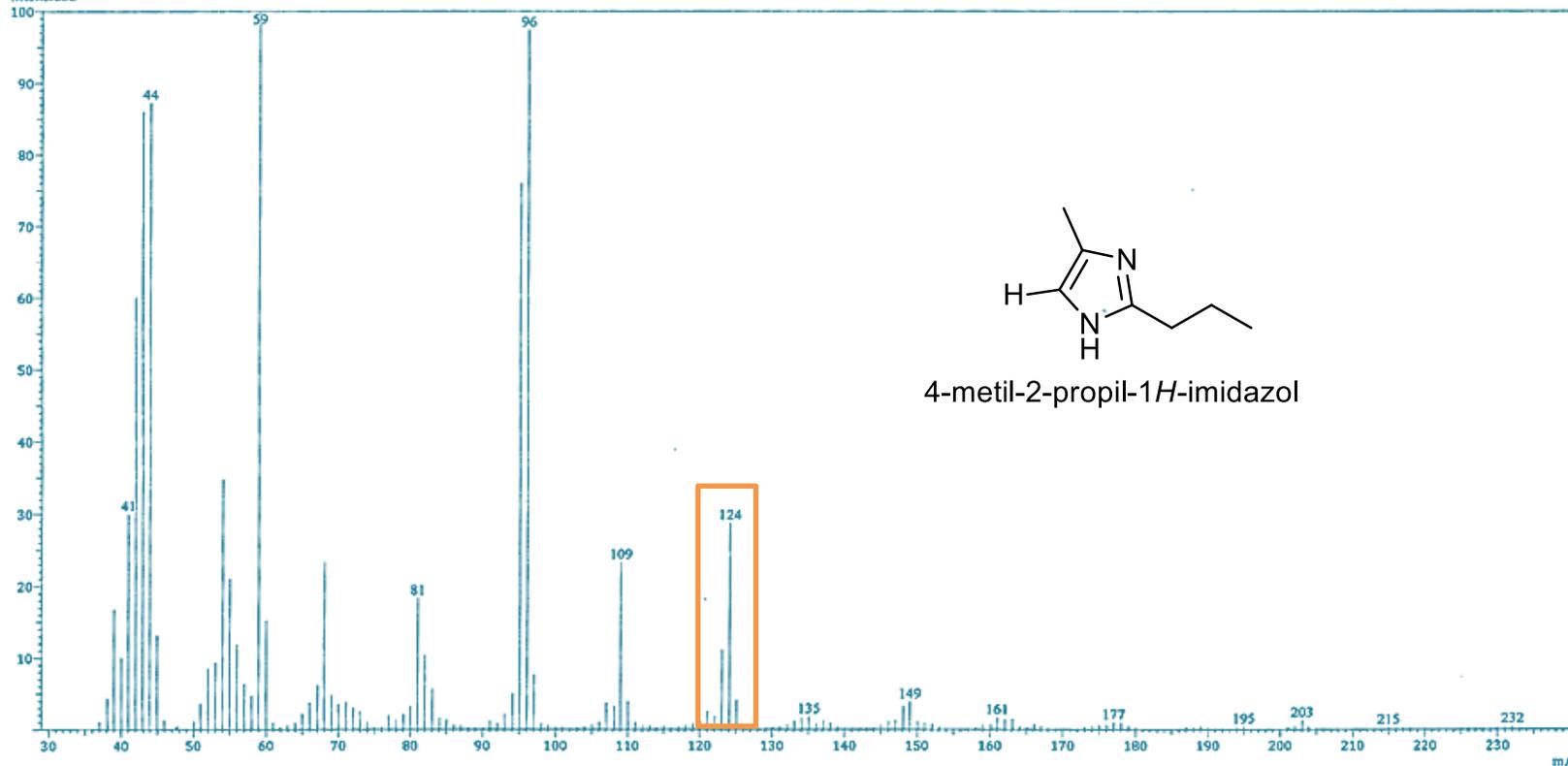


Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C₇H₁₂N₂, PM 124 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



Espectro

Line#:2 R.Time:4.625(Scan#:916)
Intensidad



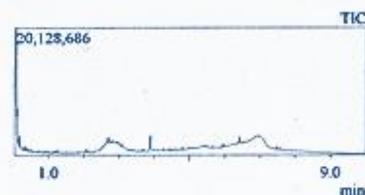
4-metil-2-propil-1H-imidazol

spectro de masas del 4-metil-2-propil-1H-imidazol (26I)



Información del Análisis

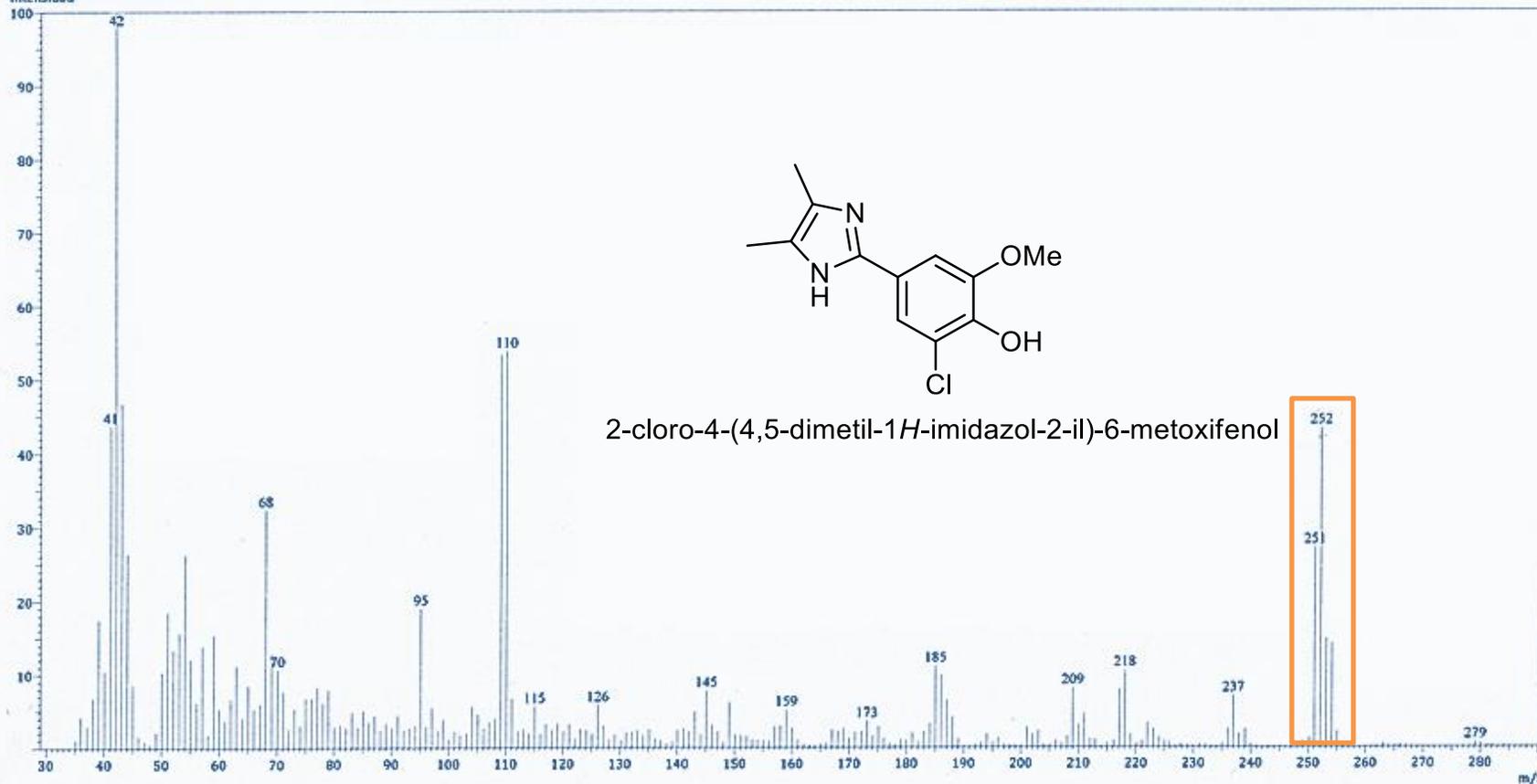
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₂H₁₃ClN₂O₂, PM 252 g/mol, P.F. 195-197°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



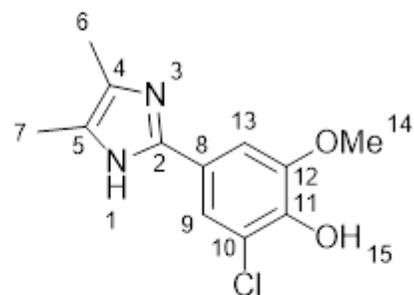
Espectro

Línea#:1 RTime:0.095(Scan#:10)

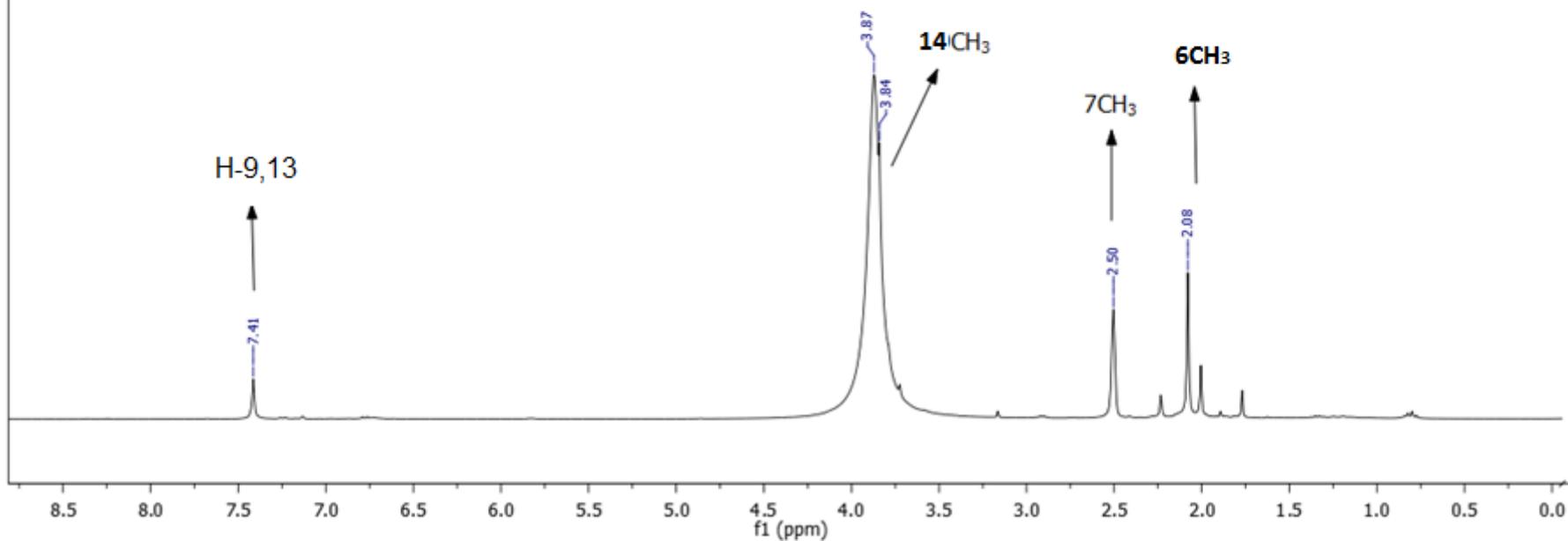
Intensidad



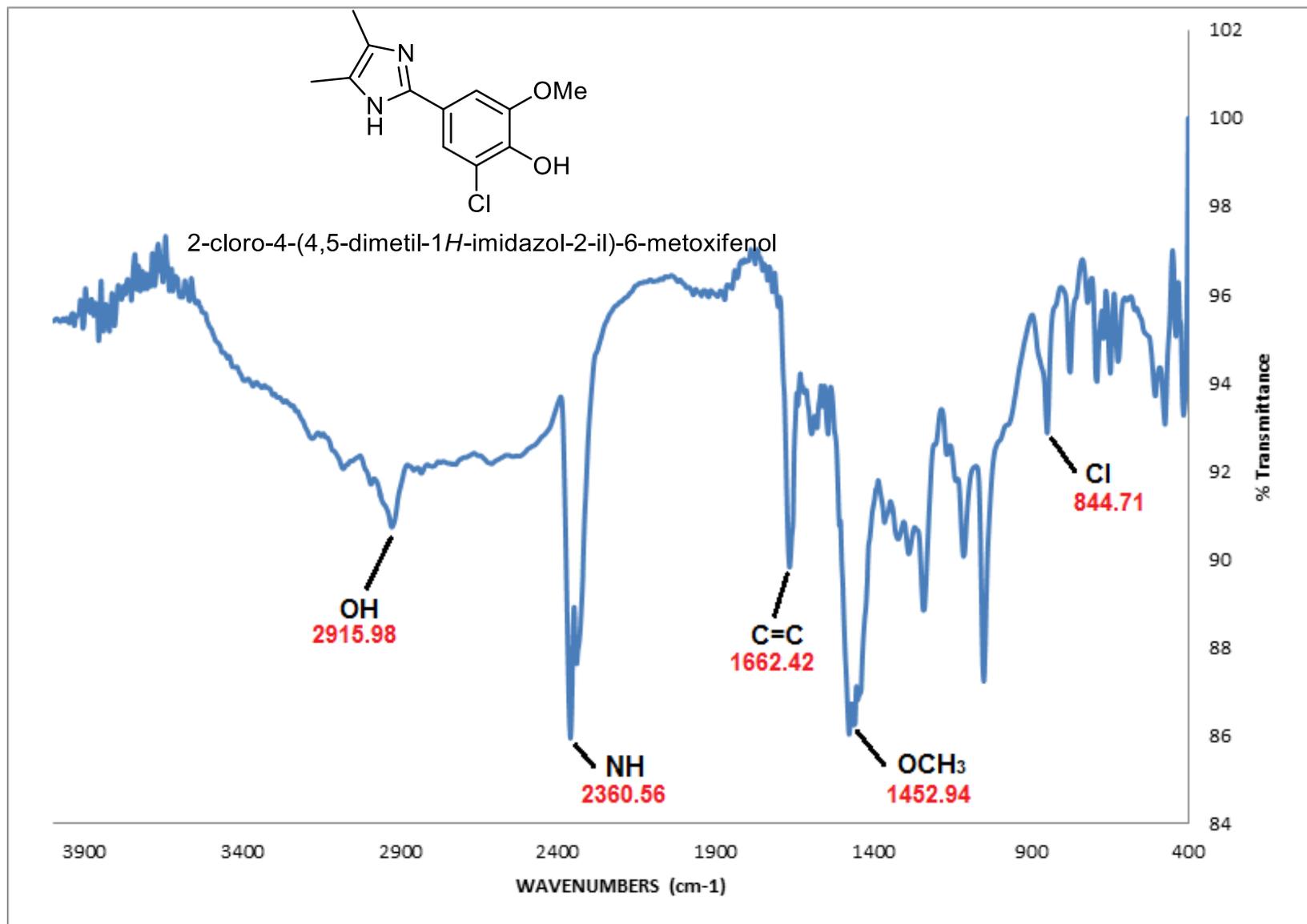
Espectro de masas del 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol (26m)



2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol



RMN ¹H 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-6-metoxifenol (26m)



Espectro de IR del 2-cloro-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-metoxifenol (26m)



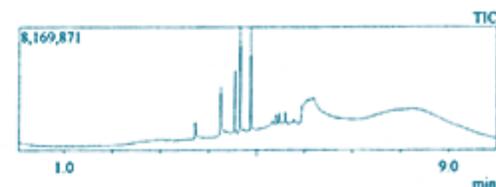
Información del Análisis

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

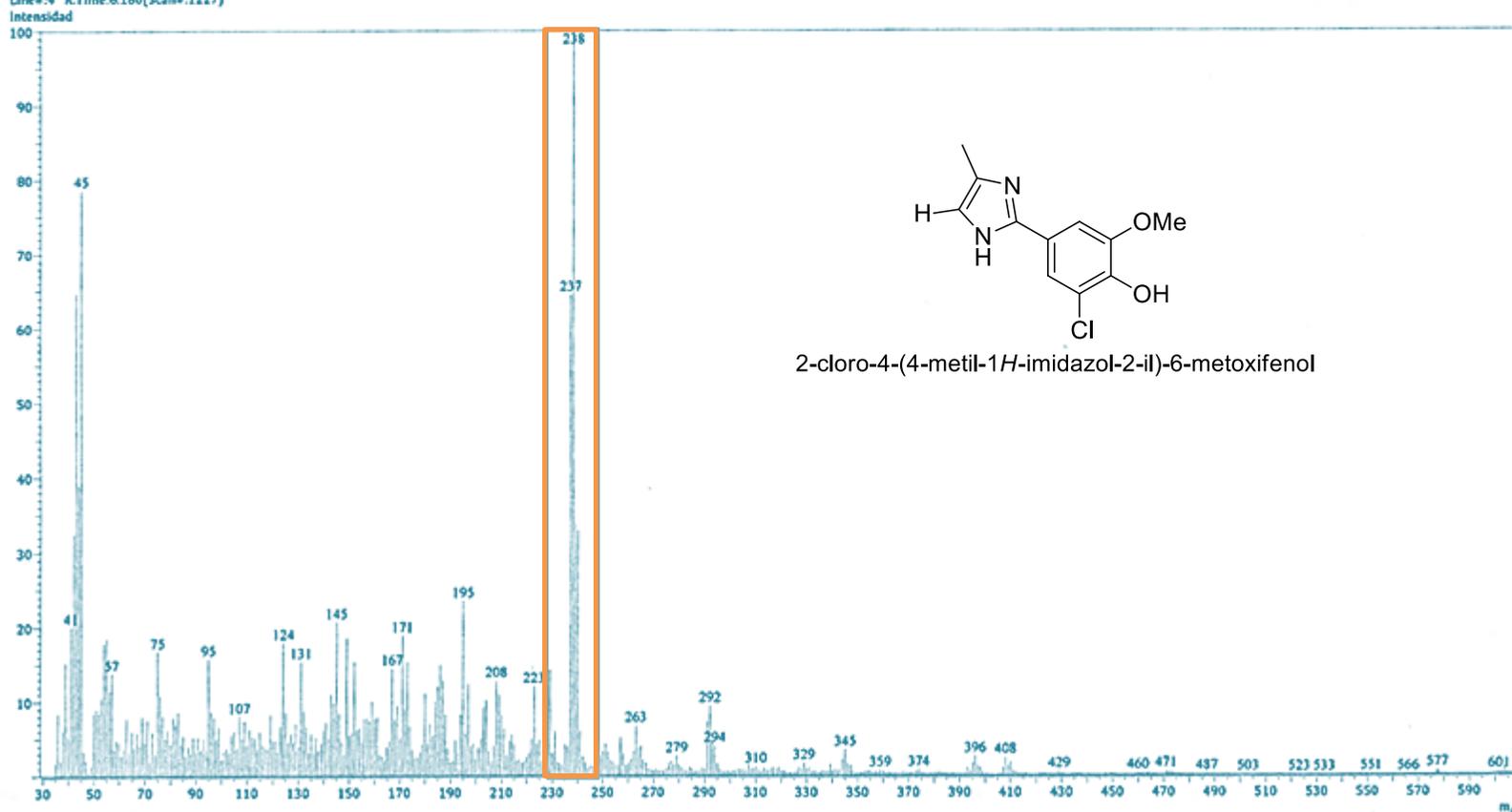


Líquida
 $C_{11}H_{11}ClN_2O_2$, PM 238 g/mol
Modo de ionización: EI

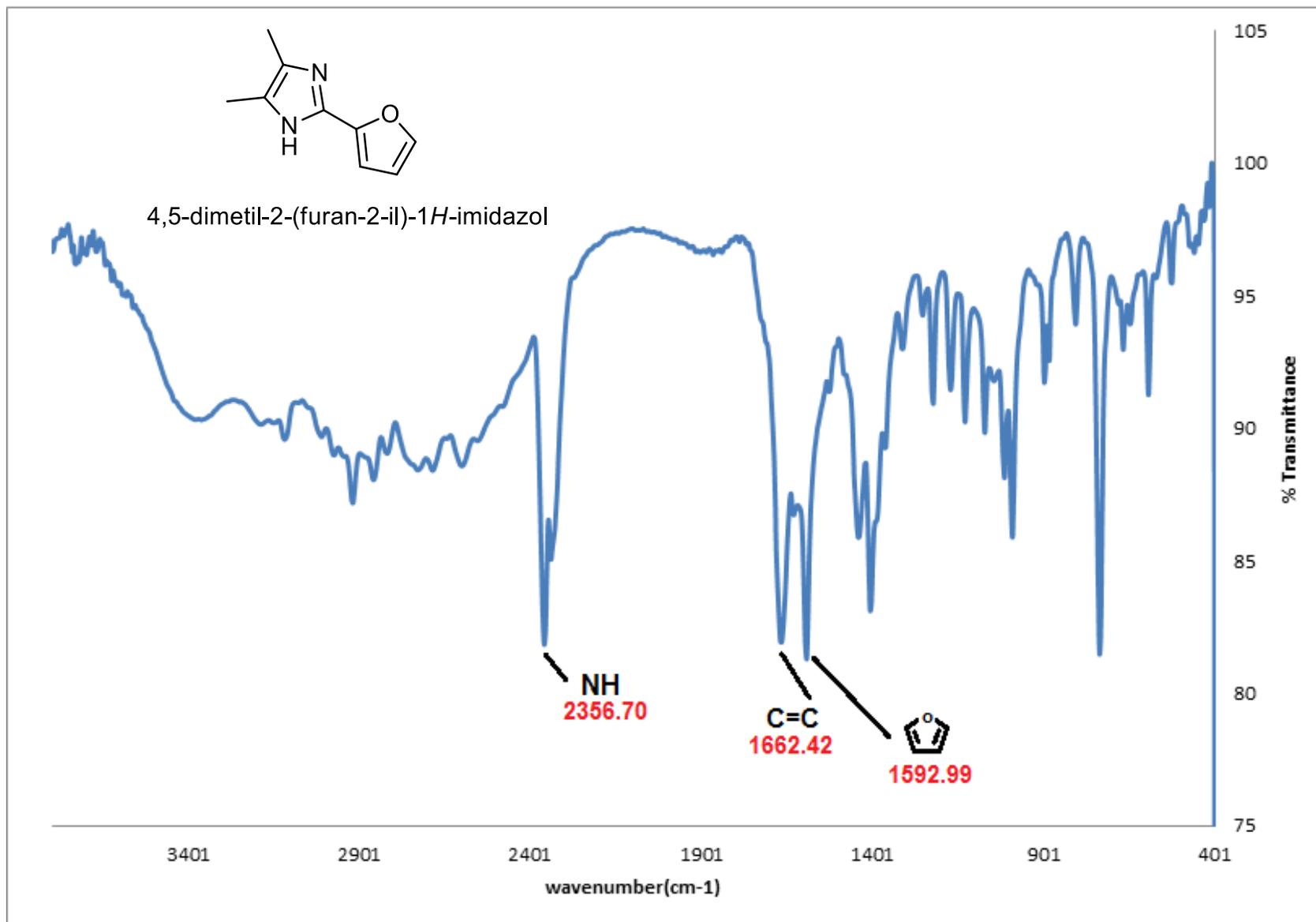


Espectro

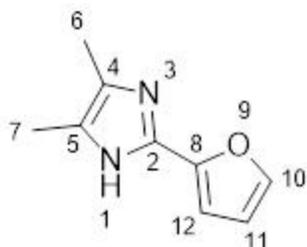
Line#:4 RTime:6.180(Scan#:1227)



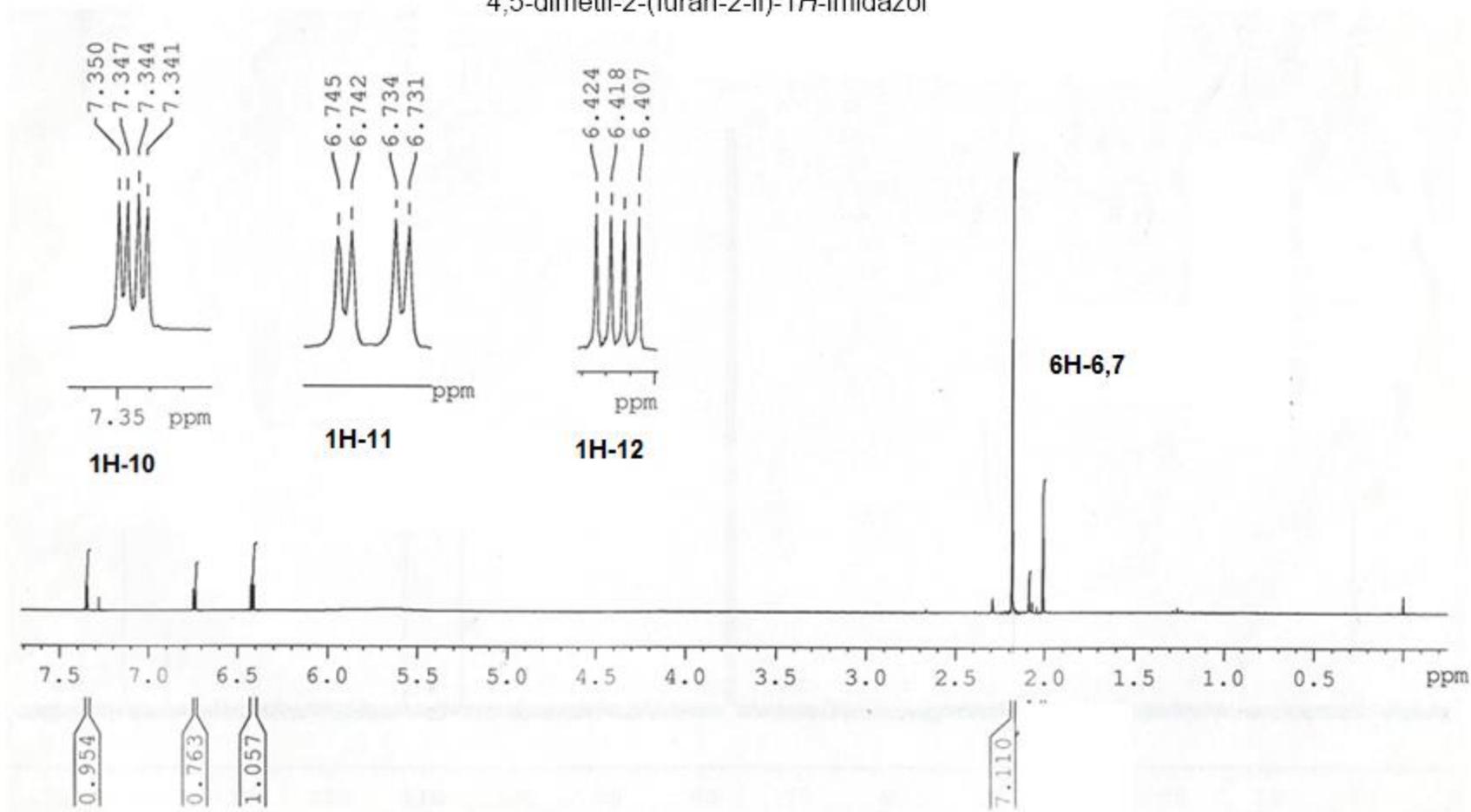
Espectro de masas del 2-cloro-4-(4-metil-1H-imida-2-il)-6-metoxifenol (26n)



Espectro de IR del 4,5-dimetil-2-(furan-2-il)-1H-imidazol (26ñ)



4,5-dimetil-2-(furan-2-il)-1*H*-imidazol

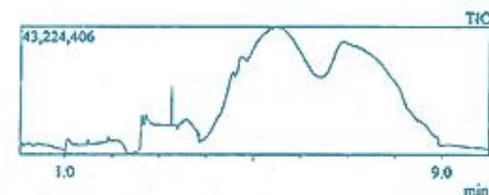


RMN ^1H del 4,5-dimetil-2-(furan-2-il)-1*H*-imidazol (26ñ)



Información del Análisis

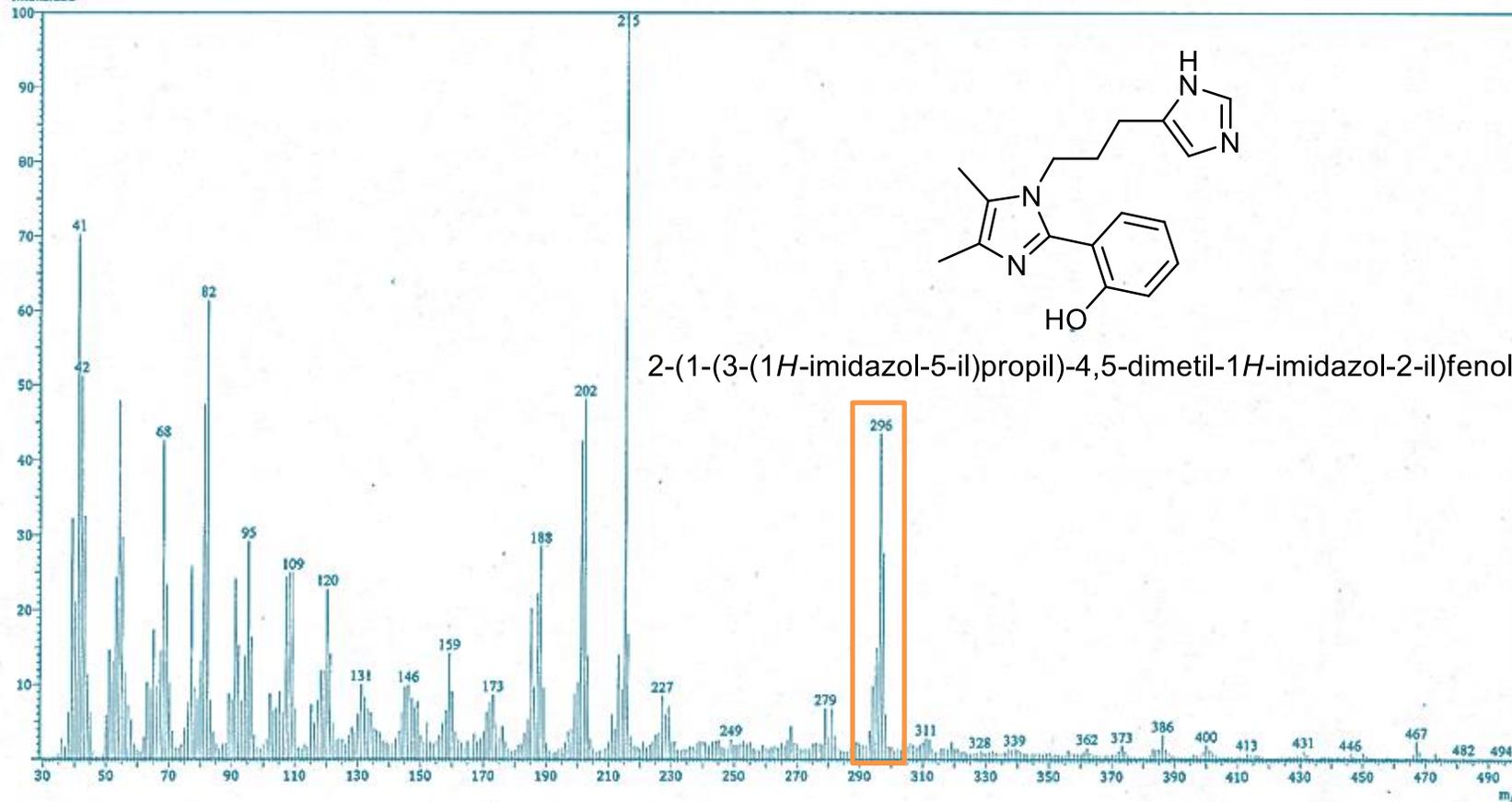
Tipo de muestra: Líquido
Descripción de la muestra: C₁₇H₂₀N₄O, PM 296 g/mol
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



Espectro

Line#:5 R.Time:6.870(Scan#:1365)

Intensidad



Espectro de masas del 2-(1-(3-(1H-imidazol-5-yl)propil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenol (26t)



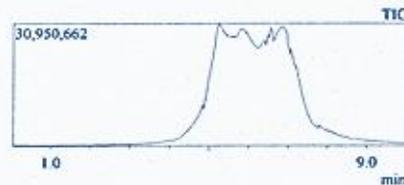
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM



Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

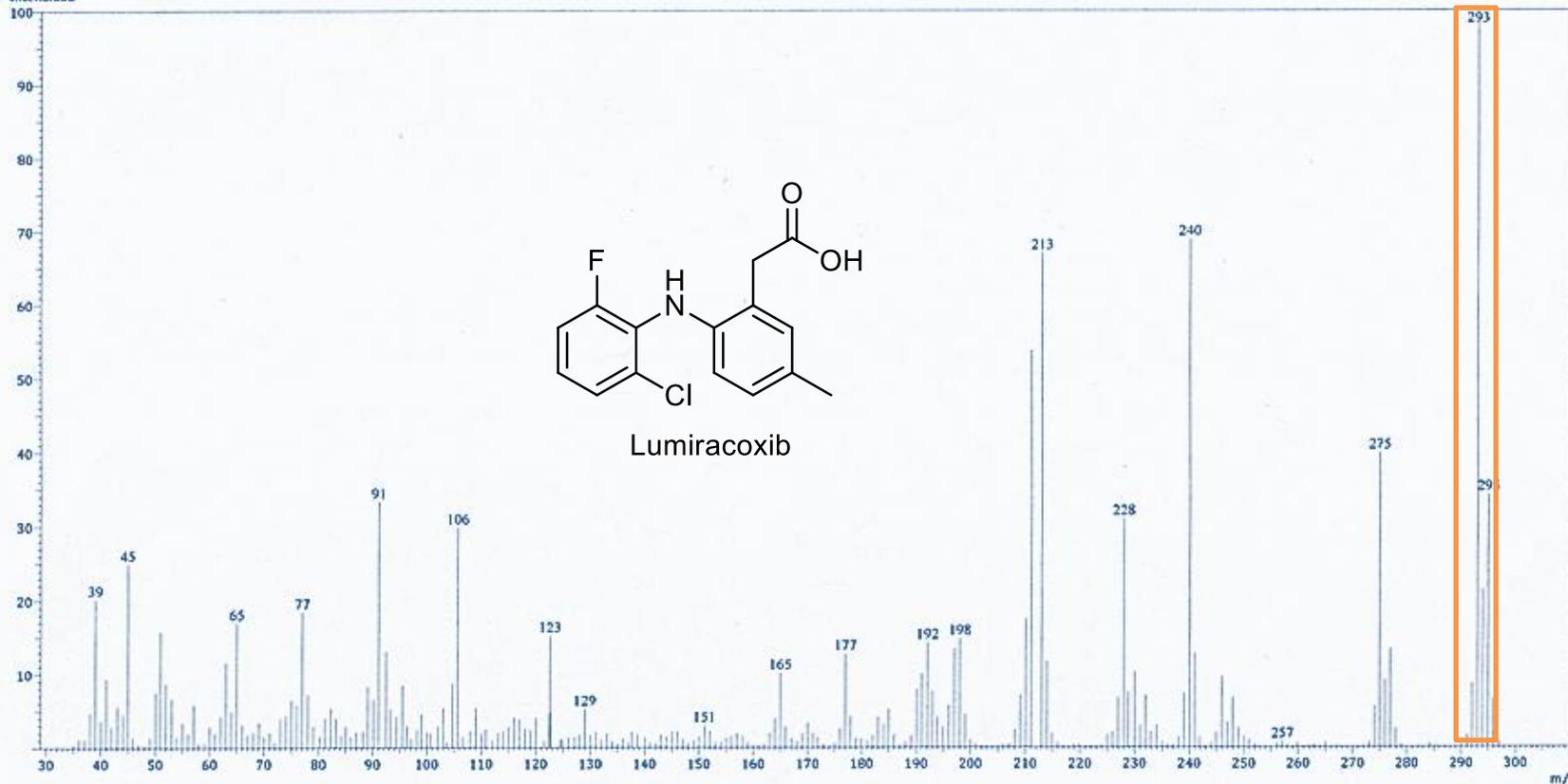
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₅H₁₃ClFN₂, PM 293 g/mol, P.F. 152-154°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



Espectro

Line#:1 RTime:5.250(Scan#:1041)

Intensidad



Espectro de masas del Lumiracoxib



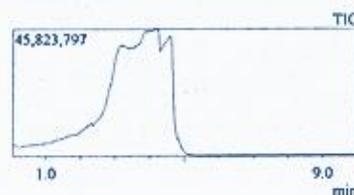
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM



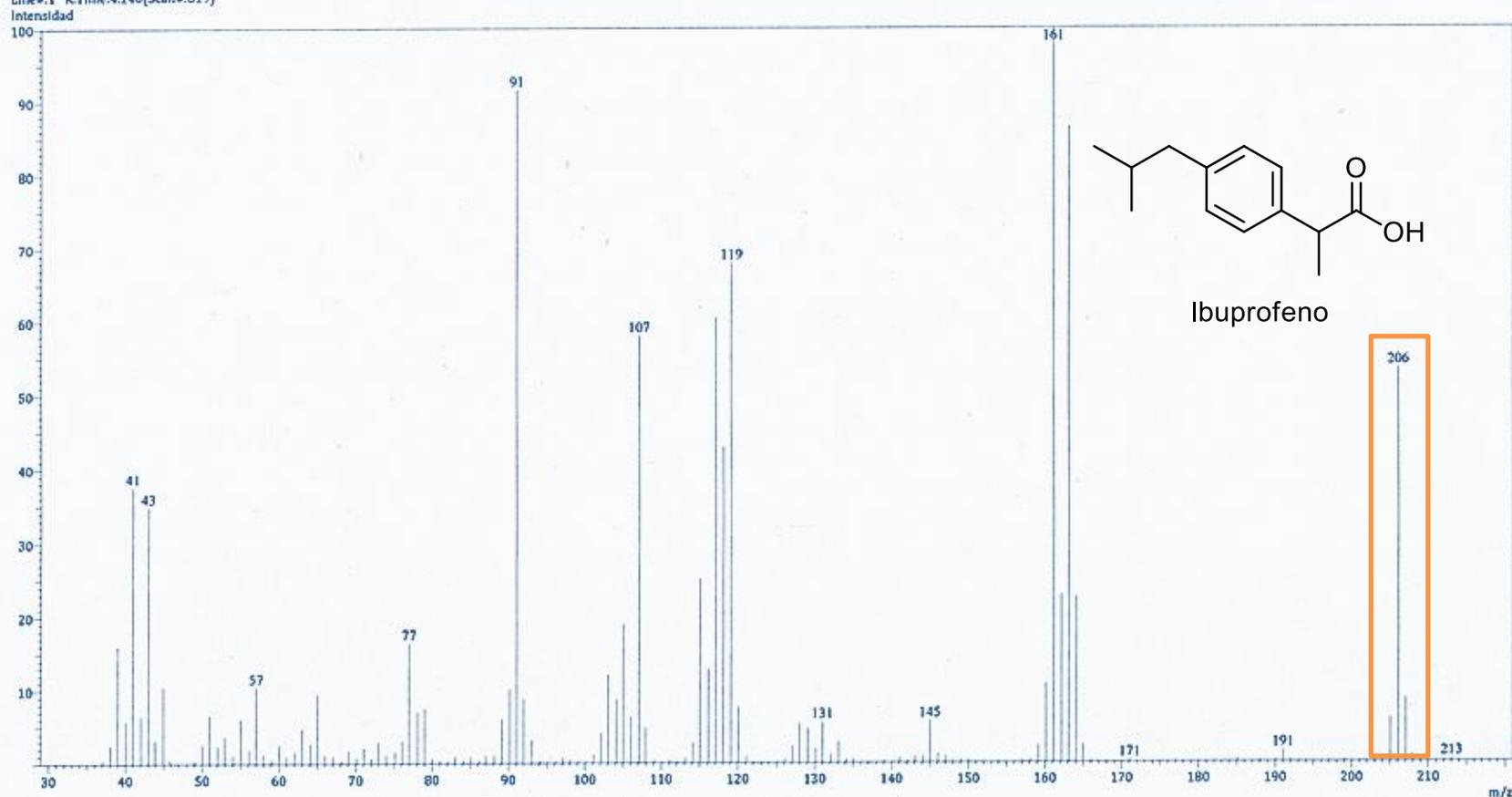
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₃H₁₈O₂, PM 206 g/mol, P.F. 75-76°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



Line#1 RTime:4.140(Scan#:819)

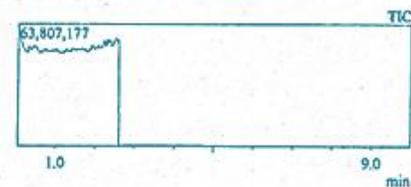


Espectro de masas del Ibuprofeno



Información del Análisis

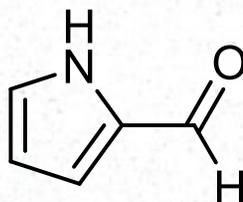
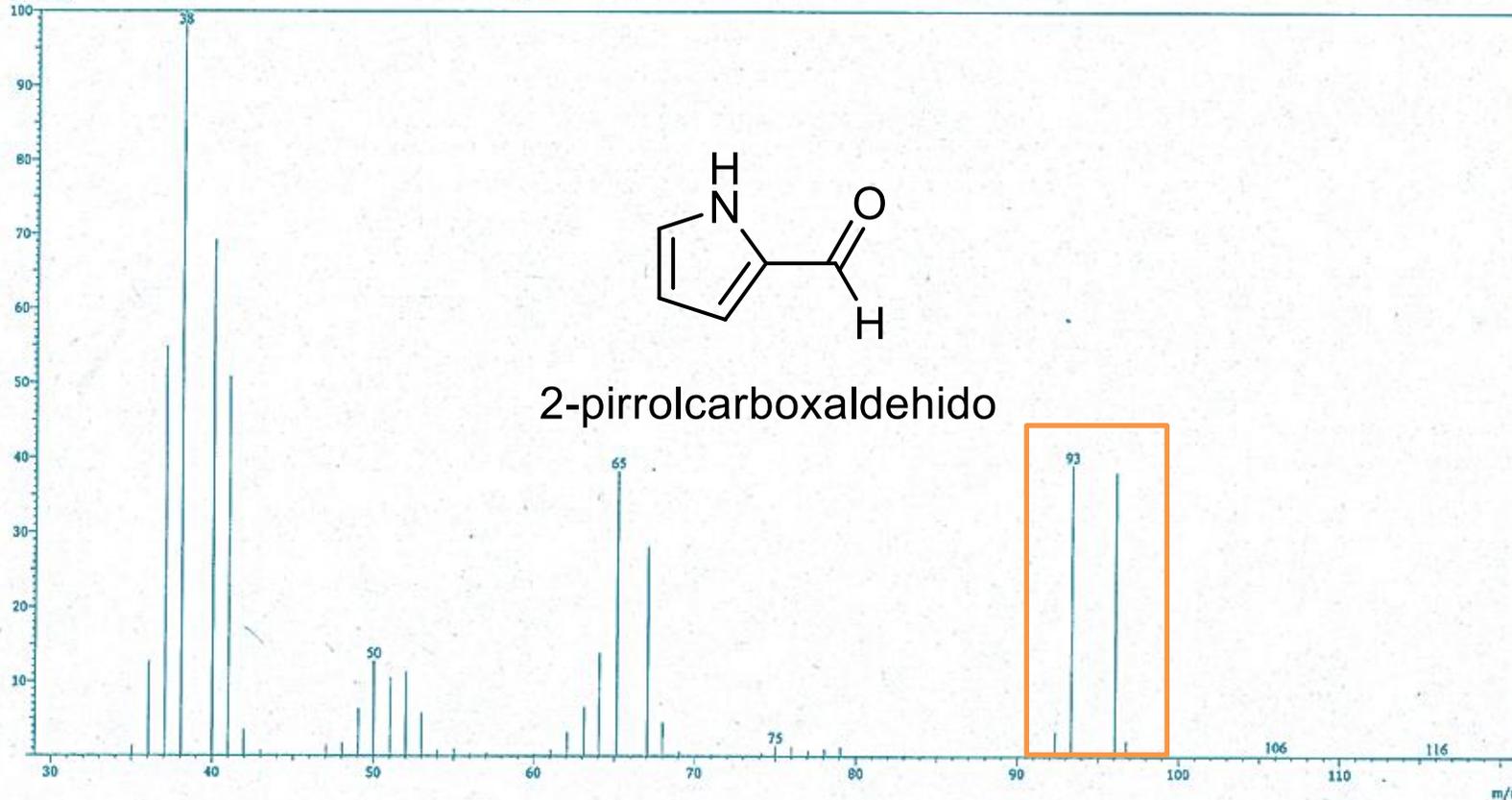
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₅H₅NO, PM 95 g/mol, P.F. 43-45°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI



Espectro

Line#:1 RTime:0.075(Scan#:6)

Intensidad



2-pirrolcarboxaldehido

Espectro de masas del 2-pirrolcarboxaldehido

