



**INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL**

**ESCUELA NACIONAL DE
CIENCIAS BIOLÓGICAS**



SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE UNA SERIE DE COMPUESTOS HOMÓLOGOS DE IMIDAZO[1,2- a]PIRIDIN-3-IL(FENIL)METANOL

**Que como uno de los requisitos para obtener
el título de Químico Farmacéutico Industrial**

**Presenta
Ana Laura Segura Bermúdez**

Directores:

**Dr. Jorge Omar Gómez García
Dra. Ma. Elena Campos Aldrete**



REVISION TESIS

En la Ciudad de México, a las 10:00 horas del día 12 de abril del 2018, reunidos en la **ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**, los profesores: *Dr. Jorge Omar Gómez García, QFI. Francisco Javier Gil Fernández, M. en C. Consuelo Chávez Aguilar, Dra. María Elena Campos Aldrete y Dra. Norma Paniagua Castro*. Designados para integrar el Jurado para la titulación del alumno:

ANA LAURA SEGURA BERMUDEZ

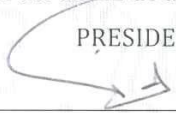
de la Carrera de: **QUÍMICO FARMACÉUTICO INDUSTRIAL**

Hacen constar que después de haber examinado y discutido el trabajo con el título de:

“Síntesis regioselectiva de una serie de compuestos homólogos de imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenil-metanol”

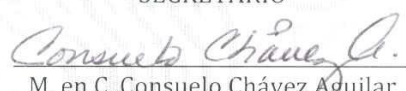
Que presentó el sustentante y que fue previamente enviado a los miembros del Jurado, se le hicieron las observaciones que a su juicio son necesarias para la presentación definitiva del trabajo; consecuentemente, este Jurado considera que el mencionado trabajo será aprobado cuando en él se incluyan los cambios sugeridos. Una vez que se tenga la presentación definitiva del trabajo, se procederá a fijar fecha y hora en que se celebrará su **Examen Profesional**. Para constancia, se levanta la presente acta a las 12:00 horas del día 12 de abril del 2018.

PRESIDENTE



QFI. Francisco Javier Gil Fernández
Cédula: 1185224

SECRETARIO




M. en C. Consuelo Chávez Aguilar
Cédula: 6741887

PRIMER VOCAL



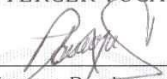
Dr. Jorge Omar Gómez García
Cédula: 6821569
(ASESOR)

SEGUNDO VOCAL



Dra. María Elena Campos Aldrete
Cédula: 4332617
(COASESOR)

TERCER VOCAL



Dra. Norma Paniagua Castro
Cédula: 4193507



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
TITULACIÓN NIVEL LICENCIATURA

CARTA CESIÓN DE DERECHOS


En la Ciudad de México el día 22 del mes de Noviembre del año 2018 el que suscribe Ana Laura Segura Bermúdez alumno(a) de la carrera de Químico Farmacéutico Industrial con número de boleta 2013500720 egresado de la **Escuela Nacional de Ciencias Biológicas**, manifiesta que es coautor intelectual del presente trabajo de Titulación bajo la Asesoría del(la) Dr. Jorge Omar Gómez García y como coasesor el(la) Dra. María Elena Campos Aldrete, quienes ceden **únicamente los derechos del título y del resumen** del trabajo intitulado Síntesis Regioselectiva de una serie de compuestos homólogos de imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol

al Instituto Politécnico Nacional para su difusión con fines académicos.

El contenido textual, fotográfico, gráficas y resultados del trabajo se someterán para su publicación y/o patente, por lo que se reserva la información completa de este trabajo exclusivamente para la evaluación y consulta de los miembros del jurado académico del examen de Licenciatura de Ana Laura Segura Bermúdez.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso de los autores. Este puede ser solicitado por escrito al asesor y coasesor del trabajo dirigiéndose a la ENCB. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Atentamente,


Ana Laura Segura Bermúdez

ALUMNO
Nombre y Firma


ASESOR
Nombre y Firma


COASESOR
Nombre y Firma

La presente Tesis “proyecto de investigación” fue realizada en los laboratorios de investigación 6 y 7 del departamento de Química bajo la dirección del Dr Jorge Omar Gómez García y la Co dirección de la Dra. Maria Elena Campos Aldrete, como parte de la formación de recursos humanos de los proyectos clave **SIP 20162041, 20172002, 20181966**, y los proyectos CONACYT **22229, SIP 20170396 y 20181795**.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Omar y la Dra. María Elena por todo el apoyo, el tiempo y la paciencia que me brindaron a lo largo de todo el desarrollo de este trabajo. Gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

A mi familia, especialmente a mis padres por todo su esfuerzo y apoyo durante mi formación académica. Gracias por brindarme todo su amor, por enseñarme a ser perseverante y paciente para alcanzar mis metas. Gracias por cuidarme todos estos años y hacerme sentir segura. Los amo.

A mis hermanos, Jorge y Mariana, este trabajo se los dedico a ustedes para demostrarles que con dedicación y trabajo duro se puede conseguir cualquier cosa. La próxima vez que sientan que no pueden con la escuela, que están cansados o piensen en rendirse, recuerden mis palabras.

A mi abuelita Carmen, mi tía Tati y todos mis tíos. Ustedes fueron mi ejemplo a seguir todo el tiempo y sus logros son mi inspiración más grande para alcanzar todas mis metas. Gracias por su apoyo y cariño.

A mis mejores amigas, Carla y Sandra, por todas esas veces que me recibieron cansada y fastidiada, y me hicieron recordar que podía con cualquier cosa. Nos conocemos desde hace muchos años y siempre fueron una fuente de apoyo muy importante para mí.

A mi squad, gracias Hugo, Chris y Axl por toda su paciencia, por escucharme cada vez que me sentía estresada, por animarme cuando sentí que ya no podía más y quería rendirme. Gracias por todas las risas y momentos que hemos compartido juntos, por estar conmigo, confiar y creer en mí. Ustedes son el mejor equipo que puedo tener y los quiero muchísimo.

A Noctis, me parece increíble que en tan poco tiempo hayas hecho tanto por mí. Gracias por toda tu ayuda en las últimas etapas de mi trabajo. Gracias por escucharme, ofrecerme tu apoyo y hacerme reír para hacer más amenos mis días.

Y a todas las personas que ya no forman parte de mi vida pero en su momento me apoyaron y creyeron en mí, gracias.

RESUMEN

El sistema imidazo[1,2-*a*]piridina es un sistema heterofusionado que se comporta como pi-excesivo debido a que posee una reactividad preferente ante especies electrófilas. Gracias a su reactividad, este sistema se utiliza ampliamente en la síntesis de nuevas moléculas, principalmente en la búsqueda de aquellas que pueden ejercer un efecto positivo sobre sistemas biológicos.

Durante las últimas décadas en el campo de la Química Farmacéutica se ha documentado la existencia de una larga lista de compuestos derivados del sistema imidazo[1,2-*a*] piridina con diferentes actividades farmacológicas. Entre ellas, destaca como agente antiviral y antiprotozoario, analgésico, ansiolítico, antiepiléptico y en recientes estudios ha demostrado ser efectivo contra diversos tipos de cáncer.

En la bibliografía se han descrito algunas rutas de síntesis para el sistema imidazo[1,2-*a*]piridina, así como para la funcionalización de la molécula. Entre las principales rutas de síntesis reportadas se encuentran las reacciones de condensación de 2-aminopiridinas con compuestos halocarbonados, reacciones one-pot de aldehídos, 2-aminopiridinas y alquinos o isonitrilos, métodos de acoplamiento o activación C-H catalizados por metales de transición y reacciones asistidas por microondas. Numerosos artículos describen métodos de síntesis del núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina, la mayoría con sustituyentes en las posiciones, dos y tres, o en la posición 2 exclusivamente, pero muy pocos en la posición 3 sin sustituyente en la posición 2.

El presente trabajo, describe una ruta de síntesis regioselectiva para la formación de compuestos monosustituídos en la posición 3. Por esta razón, la relevancia del trabajo aquí descrito recae en la aportación de una ruta sintética que permite obtener compuestos 3-hidroxi-derivados del sistema imidazo[1,2-*a*]piridina a partir del intermediario *N,N*-dimetilformamidina.

La ruta sintética llevada a cabo en este trabajo describe un procedimiento conformado por 4 etapas: La primera de ellas es la síntesis de compuestos aromáticos alfa-halogenados, la cual está ampliamente reportada en la bibliografía, la segunda es la síntesis del compuesto *N,N*-dimetil-*N*-piridil-formamidina, intermediario utilizado en la tercera etapa del trabajo, en la cual se llevó a cabo una reacción de condensación entre los compuestos alfa-halogenados y la formamidina de la etapa dos para formar el sistema imidazo[1,2-*a*]piridina través de una ciclización de tipo 5-*exo-trig* vía un intermediario *enol* seguido de una eliminación de Hoffman para dar lugar a una serie de compuestos aromáticos monosustituídos en la posición 3. La última etapa de este trabajo consistió en la reducción regioselectiva de la familia de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanona para dar paso a la obtención de una serie de compuestos no reportados en la bibliografía.

Se obtuvieron 7 compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanol, con rendimientos del 40-87%, los cuales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas de RMN, EM e IR.

Se observó que, para todos los compuestos sintetizados, los espectros de RMN presentaron una señal alrededor de 6 ppm la cual es característica del grupo metino. Esta y otras evidencias como la desaparición de la señal correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo en las cetonas intermediarias en todos los espectros de infrarrojo confirman la presencia de las moléculas sintetizadas.

ABSTRACT

The imidazo[1,2-*a*]pyridine system is a heterofused system that acts as a *pi*-excessive due to its preferential reactivity to electrophilic species. Moreover, the reactivity of this system is widely used for the synthesis of new molecules, mostly on the search of those which can perform positive effects over biological systems.

During the last decades over the Pharmaceutical Chemistry field, it has been documented the existence of a broad list of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives with different pharmacological activities, for example: an antiviral and antiprotozoal agent, analgesic, anxiolytic, antiepileptic, and recent studies have showed its effectivity against diverse cancer types.

Literature has described some synthetic routes for the imidazo[1,2-*a*]pyridine system, as well as its functionalization. Among the main reported synthetic routes can be found condensation reactions between 2-aminopyridines and halocarbon compounds, *one-pot* reactions, using aldehydes, 2-aminopyridines, and alkynes or isonitriles, coupling or activation C-H methods catalyzed by transition metals and microwaves assisted reactions. Several articles describe synthetic methods in order to obtain two and three substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines, exclusively on position two substituted, but just a few of them allow obtaining the imidazo[1,2-*a*]pyridine system with a single substituent on position three.

The current work describes a regioselective synthesis for the obtention of monosubstituted compounds in position three. Is noteworthy, the relevancy of the work engrains on the contribution of a new synthetic route that allows obtaining imidazo[1,2-*a*]pyridine 3-hydroxyl derivatives from the *N,N*-dimethyl-*N*-pyridylformamide intermediate.

The synthetic route carried out in this work describes a procedure is based of 4 stages: The first of them is the synthesis of phenacyl bromides, which are widely reported in the literature. The second stage is the obtention of the *N,N*-dimethyl-*N*-pyridyl formamide compound. This amidine intermediate is employed on the third stage of the synthetic route and it consists of the condensation between alfa-halogenated compounds and the formamide in order to obtain the imidazo[1,2-*a*]pyridine system via a 5-*exo-trig* cyclization of a enol intermediate followed by a Hoffman elimination to form a then *pi* electron aromatic systems. In the last stage we carried out the selective reduction of the carbonyl group of the imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-yl(phenyl)methanones using NaBH₄/isopropyl alcohol under reflux by one hour to obtain the corresponding racemic mixture, several of this compounds are no reported on the literature.

We obtain seven imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl(phenyl)methanol derivatives in 40-87% of yield. The compounds were fully characterized through spectroscopic and spectrometric methods such as NMR, MS, and IR.

Is noteworthy that in all obtained compounds we observed a single signal around 6 ppm on the ¹H NMR spectrum which is corresponding to methyne group. Another finding for example the lack of the stretching vibration signal of the carbonyl group of the methanone intermediates in all IR spectrums confirms the obtention of the compound proposed.

GLOSARIO

ACAT Acetil-coenzima A acetiltransferasa.

AcOH ácido Acético.

APTS Acido *p*-toluensulfónico.

ATP Adenosina trifosfato.

BCG Bacillus de Calmette y Guérin.

C₂H₅OH Etanol.

CBrCl₃ Bromotriclorometano.

CH₂Cl₂ Diclorometano.

CoA Coenzima A.

CuI Yoduro de Cobre.

DART Análisis directo en tiempo real.

DMF N, N-dimetilformamida.

DMFDMA N,N-Dimetilformamida dimetilacetal.

DMSO Dimetilsulfóxido.

EDC 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

EM Espectroscopía de masas.

Eq Equivalentes.

EtOH Etanol.

HCl Ácido Clorhídrico.

HGFR Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

iPrOH Alcohol isopropílico.

IR Infrarrojo.

KHCO₃ Bicarbonato de Potasio.

LiOH Hidróxido de Litio.

M/Z Masa-carga.

MAPK Proteína quinasa activada por mitógenos.

MeCN Acetonitrilo.

MHz Megahercio.

Mmol Milimoles.

MW Microondas.

NaBH₄ Borohidruro de Sodio.

NBS *N*-Bromo Succinimida.

Nm Nanómetros.

OMS Organización Mundial de la Salud.

Ppm Partes por millón.

PTZ Pentilentetrazol.

Qcrb Ubiquinol-citocromo c reductasa.

RMCs Reacciones multicomponente.

RMN Resonancia Magnética Nuclear.

T.A. Temperatura Ambiente.

TFA Ácido trifluoroacético.

TMS Trimetilsulfóxido.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	iv
ABSTRACT	vi
GLOSARIO	vii
1 INTRODUCCIÓN	0
1.1 CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINA.....	0
1.2 REACTIVIDAD DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINA	0
1.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINA.....	1
1.3.1 Moléculas activas contra microorganismos derivadas del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	3
1.3.2 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina usadas en el tratamiento de la arterosclerosis.....	6
1.3.3 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina con actividad antineoplásica.....	7
1.3.4 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina con actividad anticonvulsivante.....	8
2 ANTECEDENTES.....	10
2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINA....	10
2.2 RUTAS SINTÉTICAS REPORTADAS PARA LA FORMACIÓN DE COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDIN-3-IL(FENIL)METANOL.....	13
3 JUSTIFICACIÓN.....	15
4 HIPÓTESIS.....	16
5 OBJETIVO GENERAL	16
5.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	16
6 MATERIALES Y REACTIVOS.....	17
6.1 LISTA DE REACTIVOS.....	17
6.2 EQUIPO	17
7 METODOLOGÍA	19
Para llevar a cabo la síntesis de una serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il-(fenil)metanol 46, se planteó un esquema general de síntesis, el cual está conformado por cuatro etapas. (Esquema 11).....	19
7.1 ETAPA UNO. SÍNTESIS DE COMPUESTOS AROMÁTICOS ALFA-HALOGENADOS... ..	19
7.2 ETAPA DOS. SÍNTESIS DEL COMPUESTO <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N'</i> -PIRIDIL-FORMAMIDINA.....	21
7.3 ETAPA TRES. SÍNTESIS DE COMPUESTOS HOMÓLOGOS AL SISTEMA IMIDAZO[1,2- <i>A</i>]PIRIDIN-3-IL(FENIL)METANONA.....	21

7.4	ETAPA CUATRO. OBTENCIÓN DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-IL-(FENIL)METANOL.....	22
8	RESULTADOS.....	24
8.1	ESPECTROSCOPIA.....	27
8.1.1	4'-clorofenil(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	27
8.1.2	Imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-tolil)metanol.	27
8.1.3	(4'-bezonitril)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.....	28
8.1.4	Imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.	28
8.1.5	Imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.	29
8.1.6	(4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	29
9	DISCUSIÓN.....	31
9.1	MECANISMO DE CONDENSACIÓN.....	31
9.2	MECANISMO DE REDUCCIÓN.....	32
9.1	ESPECTROSCOPIA.....	33
9.1.1	Análisis espectroscópico del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-clorofenil)metanol. 33	
9.1.2	Análisis espectroscópico del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol:.....	36
10	CONCLUSIÓN.....	41
11	REFERENCIAS.....	42
12	ANEXOS.....	46

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estructuras canónicas del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	1
Esquema 2. Principios activos que contienen en su estructura al núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	1
Esquema 3. Reacción catalizada por rutenio para la formación del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	11
Esquema 4. Síntesis multicomponente de derivados del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	11
Esquema 5 Síntesis de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas a través de una estrategia multicomponente asistida por irradiación de microondas.	11
Esquema 6. Síntesis de 2,7-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina-3-carboxamidas.....	12
Esquema 7. Síntesis de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina vía una <i>alfa</i> -bromación <i>in situ</i>	12
Esquema 8. Síntesis de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas basada en enaminonas.....	13
Esquema 9. Síntesis de 3-benzoil imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina, a partir de <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -piridil-formamidinas.....	13
Esquema 10. Síntesis de (6-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-(4`-metoxifenil)metanol.	14
Esquema 11. Estrategia general de síntesis de una serie de compuestos de imidazo{1,2- <i>a</i>]piridin-3-il-(fenil)metanol.	19
Esquema 12. Serie de compuestos alfa-halogenados obtenidos en la etapa 1, a partir de cetonas aromáticas y NBS.	20
Esquema 13 Serie de compuestos alfa-halogenados obtenidos en la etapa 1, a partir de cetonas aromáticas y Br ₂	21
Esquema 14. Reacción de condensación entre DMFDMA y 2-aminopiridina para la formación del intermediario correspondiente a la etapa 2.	21
Esquema 15 Reacción de condensación entre los intermediarios de las etapas 2 y 3 para la obtención del compuesto imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il(fenil)metanona.....	22
Esquema 16. Reacción de adición nucleofílica para la formación de la serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il(fenil)metanol.	22
Esquema 17. Mecanismo de reacción para la obtención de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]fenilmetanona.	31

Esquema 18. Mecanismo de adición nucleofílica al grupo carbonilo para la obtención de la serie de compuestos homólogos del sistema imidazo[1,2-a]fenilmetanol.	32
Esquema 19. Mecanismo de fragmentación por espectrometría de masas de baja resolución de compuesto imidazo[1,2-a]piridin(fenil)metanol.	39

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. . Puntos de fusión reportados por otros investigadores, en comparación los puntos de fusión determinados en el laboratorio y rendimientos calculados.....	25
Figura 1. Estructura del sistema imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	0
Figura 2. Estructura del 1-cinamil-3-(difenilfosforotioil)-2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridinio, actúa como análogo del neuropéptido S.	2
Figura 3. <i>Cooperia oncophora</i> , parásito responsable de infecciones intestinales.	3
Figura 4. Estructura del (6-(fenilsulfinil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)carbamato de metilo, potente antihelmíntico, efectivo contra parásitos como <i>Cooperia oncophora</i>	4
Figura 5. a) <i>E. coli</i> , bacteria responsable de numerosas infecciones gastrointestinales. b) Estructura de un compuesto con actividad bactericida contra <i>E. Coli</i>	4
Figura 6. a) Tejido infectado con <i>Candida albicans</i> . b) Estructura general de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas, empleadas como potentes inhibidores del crecimiento de las especies patógenas del género <i>Candida</i>	5
Figura 7. Radiografía de pulmones infectados por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Serie de <i>N</i> -(2-fenoxietil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas, útiles en el tratamiento de la tuberculosis. b) Estructura general de los derivados de 2-metil- <i>N</i> -(2-fenoxietil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-carboxamidas, compuestos con actividad antituberculosa.	5
Figura 8. Compuestos de la serie de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina activos contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
Figura 9. A) Arteria normal con flujo normal de sangre. B) Arteria con depósito de placa. Estructura de un derivado de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina, inhibidor de la ACAT. <i>National Heart, Lung and Blood Institute (2018) Recuperado de https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/aterosclerosis</i>	7
Figura 10. Estructura del 4-(6-cloroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-2-((2-metil-5-nitrofenil)sulfonyl)tiazol, inhibidor de PI3K.....	8
Figura 11. Estructura de dos Inhibidores de la C-met, derivados de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	8
Figura 12. Derivados de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinioxazolona con actividad antiepiléptica.	9
Figura 13. Estructura del compuesto 2-fluoro-4-(8-fluoro-3-(hidroxi(quinolin-6-yl)metil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il)- <i>N</i> -metilbenzamida. Demostró poseer una baja actividad como inhibidor de c-Met.	14

Figura 14. Espectro de RMN (500 MHz, CDCl ₃) de ¹ H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-clorofenil)metanol.	34
Figura 15. Espectrometría de masas del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	35
Figura 16. Espectro de IR del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	36
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenilmetanol..	37
Figura 18. Espectrometría de masas del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenilmetanol.	39
Figura 19. Espectroscopia de IR del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol.....	40
Figura 20. Espectro de RMN (CDCl ₃) de ¹ H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.	46
Figura 21. Espectrometría de masas e baja resolución (DART+) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.	47
Figura 22. Espectro de IR del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.	47
Figura 23. Espectro de RMN (CDCl ₃) de ¹ H del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	47
Figura 24. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.....	47
Figura 25. Espectro de IR del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.	47
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.	47
Figura 27. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.	47
Figura 28 Espectro de IR del compuesto compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.	47
Figura 29. Espectroscopia de RMN (CDCl ₃) de ¹ H del compuesto 4-(hidroxi(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzonitrilo.	47
Figura 30. Espectro de RMN (CDCl ₃) de ¹ H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-tolil)metanol.	47
Figura 31. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-tolil)metanol.	47
Figura 32. Espectro de IR del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-tolil)metanol.	47

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA

El sistema imidazo[1,2-*a*]piridina (**Figura 1**) es un sistema conformado por un anillo de piridina y otro de imidazol. Su peso molecular es de 118.14 g/mol y se encuentra en estado líquido, sin ningún sustituyente, además posee un olor característico y tiene un punto de ebullición de aproximadamente 103 °C. Se encuentra comercialmente disponible y puede ser sintetizado por numerosas estrategias de síntesis además de que puede emplearse como principio activo o como intermediario en la síntesis de fármacos.

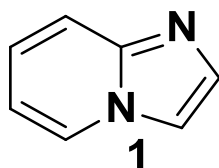
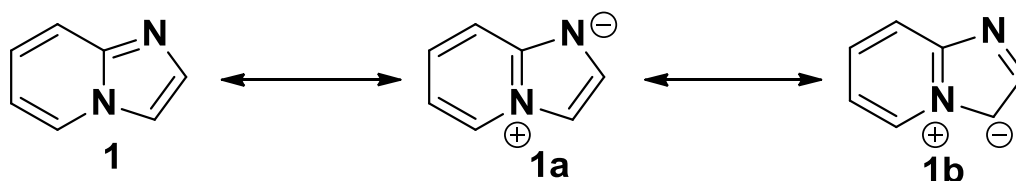


Figura 1. Estructura del sistema imidazo[1,2-*a*]piridina.

1.2 REACTIVIDAD DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA

Con respecto a la reactividad de la imidazo[1,2-*a*]piridina es posible plantear estructuras canónicas mediante las cuales se dilucidan dos mesómeros principales, los cuales son los principales contribuyentes al efecto de resonancia del sistema. En ambos se puede encontrar una carga negativa sobre el anillo de cinco miembros y una carga positiva sobre el nitrógeno de la fusión (**Esquema 1**). En ambas estructuras los dos anillos que conforman al sistema imidazo[1,2-*a*]piridina, presentan carácter aromático. El principal contribuyente de dicha resonancia es aquella estructura donde el átomo de nitrógeno del anillo de imidazol presenta una carga negativa sobre él, puesto que es éste el que posee mayor carácter electronegativo del anillo de cinco miembros y puede soportar con mayor facilidad la carga negativa. Sin embargo, la estructura en la que se presenta la carga negativa sobre la posición 3, explican

muy bien la preferencia de esta posición para realizar ataques sobre electrófilos ya que el átomo de carbono no soporta fácilmente cargas negativas (Ponce, 2010).

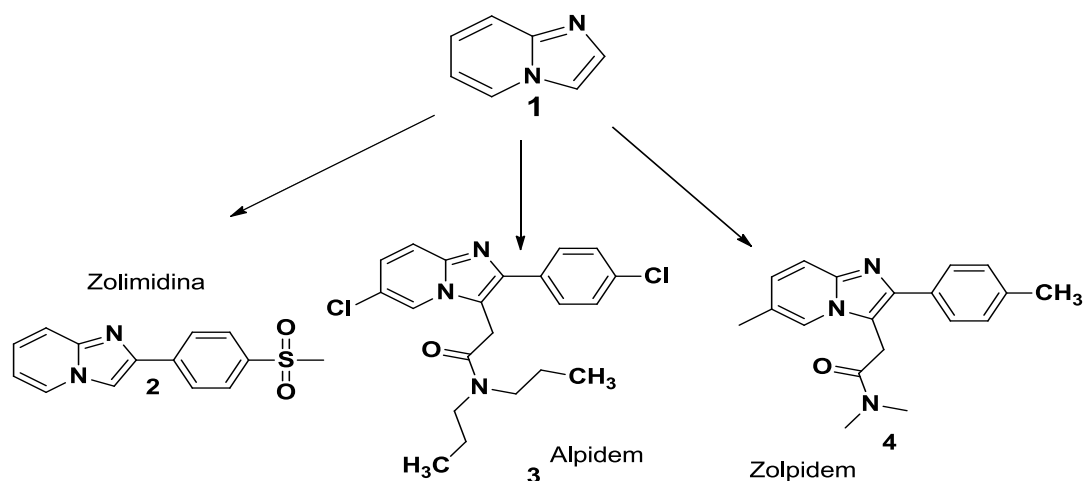


Esquema 1. Estructuras canónicas del sistema imidazo[1,2-a]piridina

Estos sistemas se comportan como si fuesen sistemas *pi*-excesivos debido a su reactividad preferencial ante electrófilos. Su reactividad es semejante a la que presenta el sistema indol, por el hecho de que está constituido por dos anillos, uno de cinco y otro de seis miembros. De igual manera, es el anillo de cinco miembros el que reacciona preferentemente con moléculas electrofílicas y por ser la posición 3, aquella que presenta la mayor reactividad (Ponce, 2010).

1.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA

Se sabe que hay una gran variedad de compuestos con actividad biológica en las que este núcleo se encuentra presente, tales casos son los de fármacos (**Esquema 2**) conocidos como zolimidina **2**, utilizado como antiulceroso; Zolpidem **4**, el cual se emplea en el tratamiento de la ansiedad al igual que el Alpidem **3**, todos estos fármacos poseen en su estructura al núcleo imidazo[1,2-a]piridina (Yingland *et. al*, 2009).



Esquema 2. Principios activos que contienen en su estructura al núcleo imidazo[1,2-a]piridina.

Además de estas moléculas utilizadas en el tratamiento contra la ansiedad, se ha descubierto en años recientes otra serie de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina **5** con el mismo efecto farmacológico. Dicha serie de moléculas pueden actuar como análogos del neuropéptido S, (Figura 2) (Patnaik, *et. al*, 2013), los cuales son importantes para el estudio y tratamiento de la ansiedad, los trastornos de sueño y el tratamiento de las adicciones.

El neuropéptido S juega un papel muy importante en el control intracelular de la señalización neuronal. Se sabe que está acoplado a proteínas Gq y Gs, debido al aumento que provoca en los niveles intracelulares de Calcio y la concentración de adenosín monofosfato cíclico. Por otra parte, también se le ha asociado a la vía de señalización MAPK (Proteína quinasa activada por mitógeno), ya que se ha observado la fosforilación de esta proteína en presencia del neuropéptido S (Holmes, *et. al*, 2003), (Reinscheid, *et. al*, 2005), (Sato, *et. al*, 2002).

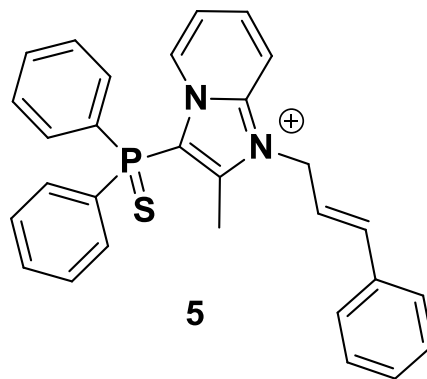


Figura 2. Estructura del 1-cinamil-3-(difenilfosforotioil)-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridinio, actúa como análogo del neuropéptido S.

Se ha demostrado que el Neuropéptido S provoca un aumento de la actividad locomotora y la reducción de todos los estadios de sueño (Xu, *et. al*, 2004). Paradójicamente, también ha demostrado reducir los niveles de ansiedad en cuatro modelos experimentales de ansiedad en ratones (Koob & Greenwell, 2004).

Otros experimentos demuestran que dicho neuropéptido provoca anorexia puesto que suprime la ingesta de alimento (Beck, *et. al*, 2005).

Las imidazo[1,2-*a*]piridinas se encuentran en un gran número de productos naturales y moléculas bioactivas, muchas de las cuales poseen una amplia gama de actividades

biológicas, tales como antiviral y anti protozoaria, aunque también han resultado ser de utilidad en el tratamiento de herpes y como agentes anti apoptóticos. (Cao *et. al*, 2014) (Puerstinger *et. al*, 2007) (Ismail *et. al*, 2008) (Gudmundsson & Johns, 2007).

Se conoce también que este farmacóforo, además de la interesante actividad farmacológica que posee, se ha evaluado como analgésico (Stachle, *et. al*, 1983), antihipertensivo (Stachle, *et. al*, 1972), hipoglucemiante y neuroléptico (Yashiano & Tadashi, 1985). Adicionalmente, el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina es una molécula con propiedades fluorescentes, que lo hacen una opción viable para el desarrollo de marcadores celulares (Zamora, *et. al.*, 2012).

1.3.1 Moléculas activas contra microorganismos derivadas del sistema imidazo[1,2-a]piridina.

La actividad antihelmíntica de las imidazo[1,2-a]piridinas se dio a conocer desde los años 70's, cuando el Instituto para la investigación terapéutica de Merck, en Nueva Jersey, sintetizó una serie de compuestos donde encontraron algunos que demostraron actividad contra un amplio rango de helmintos, a dosis de 2.5 mg/kg. (Bochis, *et. al.*, 1997)

De la serie de imidazo[1,2-a]piridina-2-carbamato, sintetizada por estos laboratorios se observó que el compuesto metil-6-(fenilsulfinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbamato de metilo **6** (**Figura 4**) presentó una actividad elevada contra helmintos como: *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora* (**Figura 3**), y *Oseophagostomum columbianum*. (Bochis *et. al.*, 1977)



Figura 3. *Cooperia oncophora*, parásito responsable de infecciones intestinales.

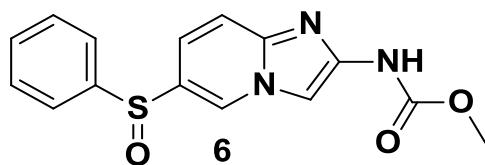


Figura 4. Estructura del (6-(fenilsulfinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamato de metilo, potente antihelmíntico, efectivo contra parásitos como *Cooperia oncophora*.

Se han encontrado derivados de imidazo[1,2-a]piridina activos contra la bacteria *E. coli*. Un ejemplo de éstos es el reportado por Kumar *et. al.* (2016) quienes realizaron estudios en una serie de compuestos organoselénicos de estructura general **7**, para evaluar su actividad contra bacterias como *E. coli*, *A. fumigatus* y *A. niger* (Figura 5).

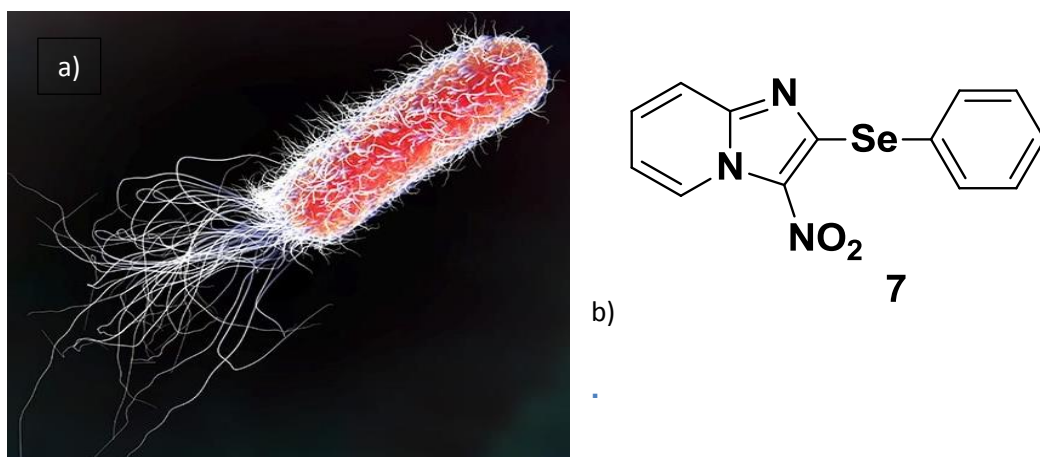


Figura 5. a) *E. coli*, bacteria responsable de numerosas infecciones gastrointestinales. b) Estructura de un compuesto con actividad bactericida contra *E. Coli*.

Por
otr

o lado, gracias al estudio de las estructuras derivadas de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina **8**, se observó que estas poseen actividad antifúngica selectiva. (Chaubey & Pandeya, 2011). Ozdemir & Demirci, sintetizaron y evaluaron ocho nuevos derivados de tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina (Figura 6) y analizaron su efecto antifúngico contra un panel de diez especies patógenas del género *Candida* en humanos, utilizando ensayos de difusión en agar y microdilución. Entre los análogos, el ácido-(4-cianobenciliden) 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico demostró poseer una actividad inhibidora muy elevada (MIC50 = 0,016 mg/ml) frente a las especies de *Candida*.

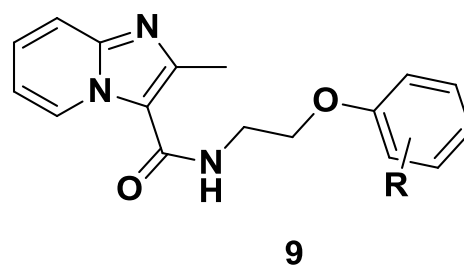


Figura 6. a) Tejido infectado con *Candida albicans*. b) Estructura general de imidazo[1,2-*a*]piridinas, empleadas como potentes inhibidores del crecimiento de las especies patógenas del género *Candida*.

1.3.1.1 Sistema imidazo[1,2-*a*]piridina como agente antituberculoso.

La tuberculosis permanece como una de las enfermedades con mayor índice de mortalidad a nivel mundial. Según la organización mundial de la salud (OMS) (2014), se estimaron más 9 millones de casos de tuberculosis y 1.5 millones de fallecimientos a causa de ésta.

Un grupo de derivados del sistema imidazo[1,2-*a*]piridina como lo son las *N*-(2-fenoxietil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamidas **9**, han demostrado poseer actividad como agentes antituberculosos (**Figura 7**). Los compuestos reportados por investigadores del instituto de medicina y biotecnología en China, resultaron ser efectivos contra la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Zhaoyang, *et. al.*, 2016).



- a, R= H
- b, R= 2-Me
- c, R= 3-Me
- d, R=3-OMe
- e, R=4- OMe
- f, R= 4-Cl
- g, R= 4- Br

b)

Figura 7. Radiografía de pulmones infectados por *Mycobacterium tuberculosis*. Serie de *N*-(2-fenoxietil)imidazo[1,2-*a*]piridinas, útiles en el tratamiento de la tuberculosis. b) Estructura general de los

derivados de 2-metil-N-(2-fenoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamidas, compuestos con actividad antituberculosa.

Otra serie de derivados de la imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida **10**, **11**, efectiva contra la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es la reportada por investigadores de la universidad de Birmingham en Reino Unido, ellos encontraron una serie de compuestos (**Figura 8**) que actúan inhibiendo a Qcrb, la cual es una proteína que actúa codificando la subunidad b de la ubiquinol citocromo C reductasa, el cual es el tercer complejo de la cadena de transporte de electrones, que interviene en la respiración celular y la generación bioquímica de adenosín trifosfato (ATP) mediante fosforilación oxidativa.

Durante el estudio, también se determinó que dicha estructura tiene actividad contra *Mycobacterium bovis* BCG (Abrahams, *et. al*, 2012).

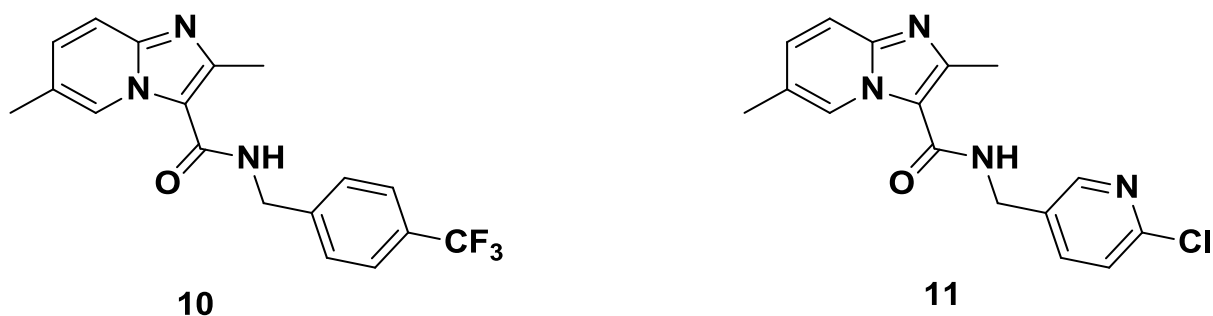


Figura 8. Compuestos de la serie de imidazo[1,2-a]piridina activos contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Los compuestos hasta aquí presentados destacan por su actividad como agentes antituberculosos, sin embargo, los compuestos derivados del núcleo imidazo[1,2-a]piridina son conocido por la diversidad de actividades biológicas que presenta. Por ello, se continúa estudiando a estas moléculas sobre diferentes órganos diana.

1.3.2 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2-a]piridina usadas en el tratamiento de la arterosclerosis.

En los últimos diez años, investigadores del instituto de Biociencias y Biotecnología de Corea, han confirmado que las imidazo[1,2-a]piridinas de estructura general **12** pueden ser utilizadas en el tratamiento de arterosclerosis (**Figura 9**), ya que el núcleo ha mostrado una respuesta inhibitoria de la Acetil CoA: Colesterol acetil transferasa (ACAT), enzima que cataliza la transformación de colesterol libre en ésteres de colesterol (Goodman, 1965), éste último,

favorece la formación de células espumosas en las paredes arteriales, rasgo característico de la arterosclerosis (Jin *et. al*, 2009).

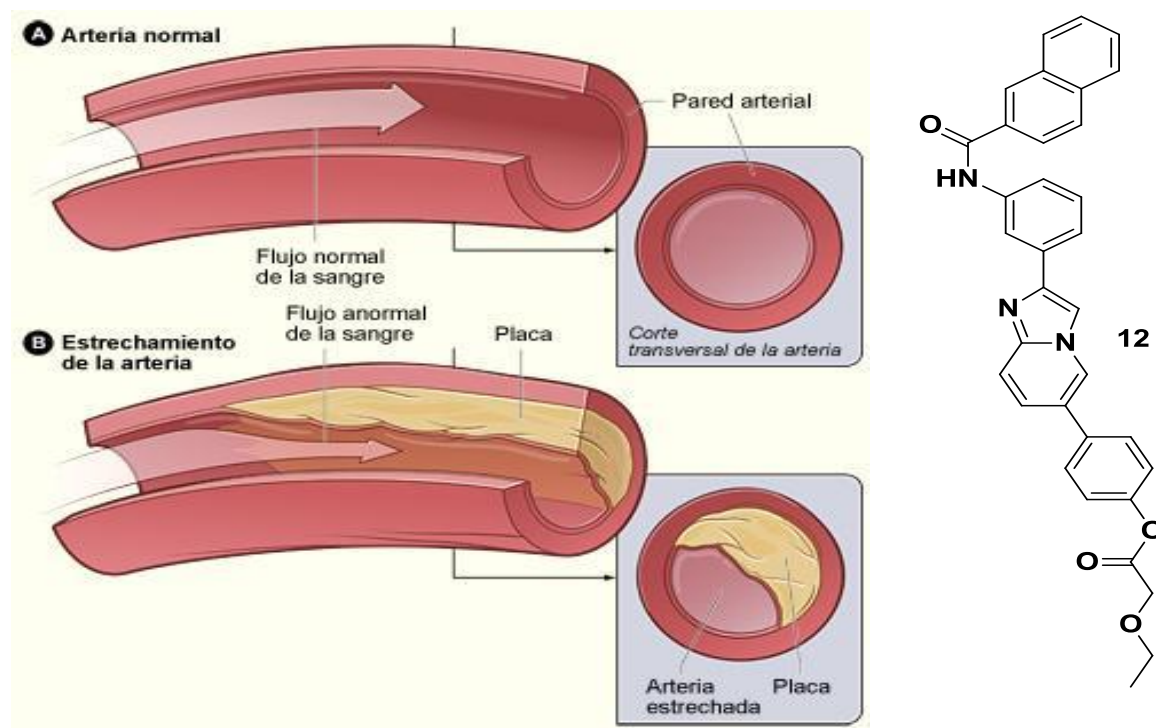


Figura 9. A) Arteria normal con flujo normal de sangre. B) Arteria con depósito de placa. Estructura de un derivado de imidazo[1,2-a]piridina, inhibidor de la ACAT. *National Heart, Lung and Blood Institute (2018)*
Recuperado de <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/aterosclerosis>.

1.3.3 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2-a]piridina con actividad antineoplásica.

Hayakawa *et al* reportaron una serie de compuestos derivados de imidazo[1,2-a]piridina de estructura general **13** (Figura 10), donde el derivado de tiazol demostró tener una potente actividad inhibidora de p110a y una fuerte selectividad para p110 sobre otras isoformas de PI3K. Dicho compuesto también inhibió el crecimiento de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que sugiere que PI3K o p110δ es un blanco potencial en el tratamiento del cáncer (Chaubey & Pandeya, 2011).

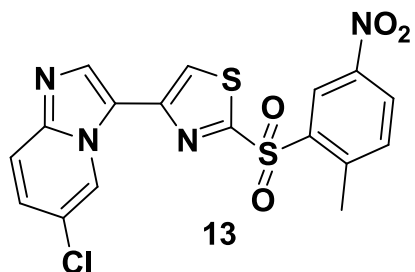


Figura 10. Estructura del 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-((2-metil-5-nitrofenil)-sulfonil)tiazol, inhibidor de PI3K.

Además de los compuestos presentados en el párrafo anterior se reportan otro tipo de compuestos derivados del sistema imidazo[1,2-a]piridina que exhiben actividad como agentes antineoplásicos. En 2015, se reportaron algunas estructuras (**Figura 11**), que demostraron actuar como inhibidores de C-Met, también conocido como receptor del crecimiento de hepatocitos (HGFR). Se sabe que una activación anormal de este receptor está asociada con muchos tipos de cáncer, principalmente cáncer de hígado. (Liu *et. al*, 2015).

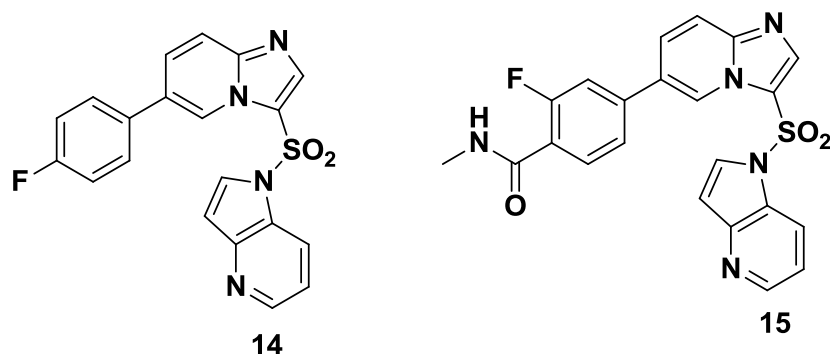


Figura 11. Estructura de dos Inhibidores de la C-met, derivados de imidazo[1,2-a]piridina.

1.3.4 Moléculas derivadas del sistema imidazo[1,2-a]piridina con actividad anticonvulsivante.

Actualmente se sabe sobre la existencia de más de 40 fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia, pero todavía, el 30% de los pacientes continúa experimentando convulsiones, puesto que el tratamiento farmacológico actual, únicamente trata los síntomas epilépticos en lugar de curar la enfermedad (Kenda, *et. al.*,2004).

La medicación de este desorden está asociada a una lista de efectos adversos como náuseas, ataxia, somnolencia, alteraciones gastrointestinales, hiperplasia y anemia (Naithani, *et. al*, 2010) por dicha razón se ha vuelto un objetivo atractivo de la química medicinal.

Como parte del amplio espectro de actividad farmacológica que poseen las imidazo[1,2-a]piridinas **16**, **17**, se ha encontrado que algunos derivados de éste tienen actividad anticonvulsiva (**Figura 12**) en modelos experimentales con PTZ, además de provocar una toxicidad baja de acuerdo con las dosis utilizadas (Ullora, *et. al.*,2013).

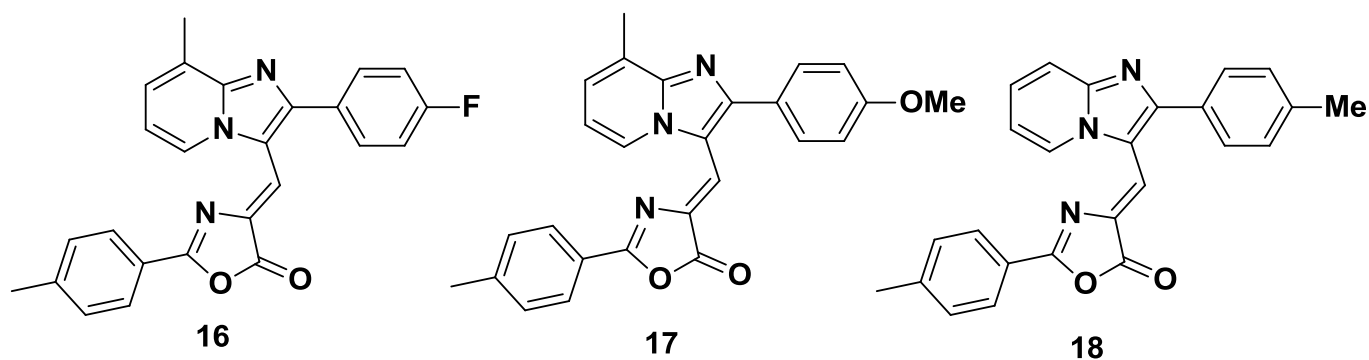


Figura 12. Derivados de imidazo[1,2-a]piridinoxazolona con actividad antiepiléptica.

2 ANTECEDENTES

2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA

Los métodos de síntesis más conocidos para la formación de imidazo[1,2-*a*]piridinas son:

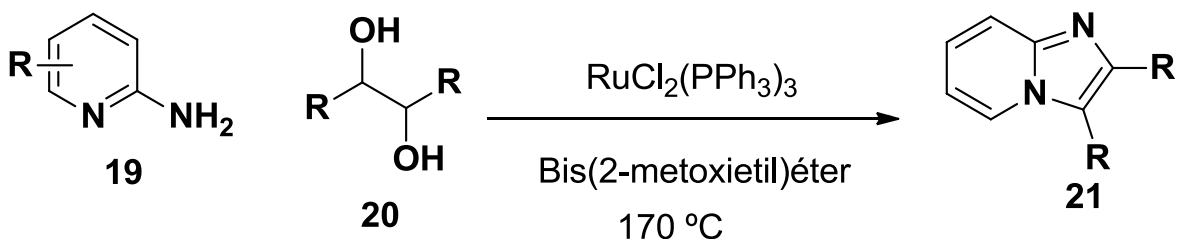
- a) Reacciones de condensación de 2-aminopiridinas con compuestos halocarbonílicos
- b) Reacciones *one-pot* de aldehídos, 2-aminopiridinas y alquinos o isonitrilos
- c) Métodos de acoplamiento o activación C-H catalizados por metales de transición.
- d) Reacciones multicomponente (RMCs)
- e) Síntesis asistida por microondas

En la actualidad se ha logrado desarrollar de manera exitosa a las reacciones multicomponente, mediante la tecnología de síntesis asistida por microondas para formar compuestos con altos rendimientos, tiempos de reacción cortos y reacciones más limpias (Zhang & Jiang, 2015).

Numerosos artículos describen métodos de síntesis del núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina, la mayoría con sustituyentes en las posiciones, dos y tres, o en la posición 2 exclusivamente pero muy pocos en la posición 3 sin sustituyente en la posición 2.

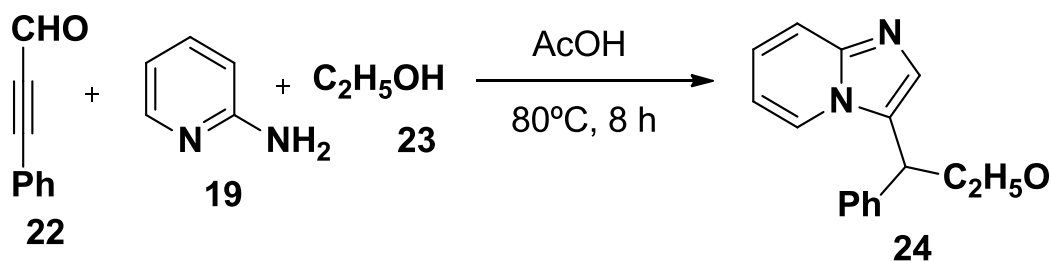
Uno de los principales inconvenientes en la síntesis de este tipo de compuestos, es el uso de catalizadores metálicos que suelen ser costosos y tóxicos, motivo que limita sus aplicaciones, principalmente en la industria farmacéutica. (Chao *et. al*, 2013) (Marhadour *et. al*, 2012).

Como ejemplo de las rutas de síntesis utilizadas para la formación del núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina **21**, se encuentra una reacción catalizada por rutenio. Esta reacción consiste en la condensación de 2-aminopiridina **19** con dioles vecinales **20**, a reflujo (170 °C) durante 24 horas (Kondo, *et. al*, 1993) (**Esquema 3**).



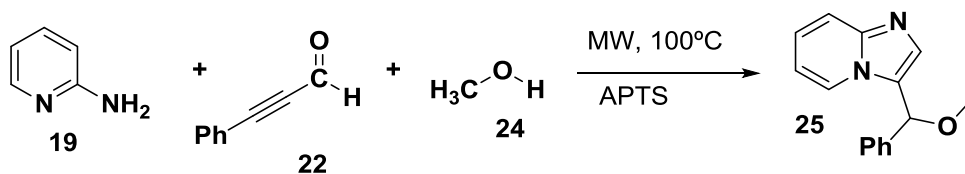
Esquema 3. Reacción catalizada por rutenio para la formación del sistema imidazo[1,2-a]piridina.

Cao y su grupo de investigadores (2014), han descrito un método multicomponente mediante el cual se pueden obtener derivados de la imidazo[1,2-a]piridina de tipo **24** en rendimientos de hasta el 87% utilizando 3-fenilpropioaldehído **22**, 2-aminopiridina **19**, etanol **23** y ácido acético como catalizador a una temperatura de 80°C durante 8 horas (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis multicomponente de derivados del sistema imidazo[1,2-a]piridina.

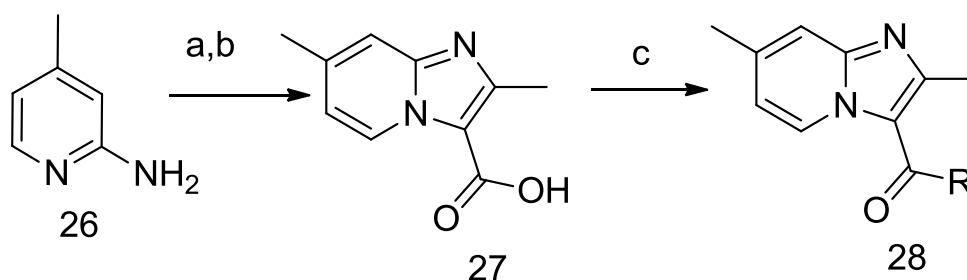
Ziang & Jiang (2015) reportaron la síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas **25** a partir de la reacción asistida por irradiación de microondas y catalizada por ácido entre la 2-aminopiridina **19**, 3-fenilpropioaldehído **22** y metanol **24** de donde se obtuvieron rendimientos del 89% (**Esquema 5**).



Esquema 5 Síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas a través de una estrategia multicomponente asistida por irradiación de microondas.

Otros derivados de la imidazo[1,2-a]piridina como es el caso de las 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamidas **28**, demostraron tener actividad contra la tuberculosis en cepas

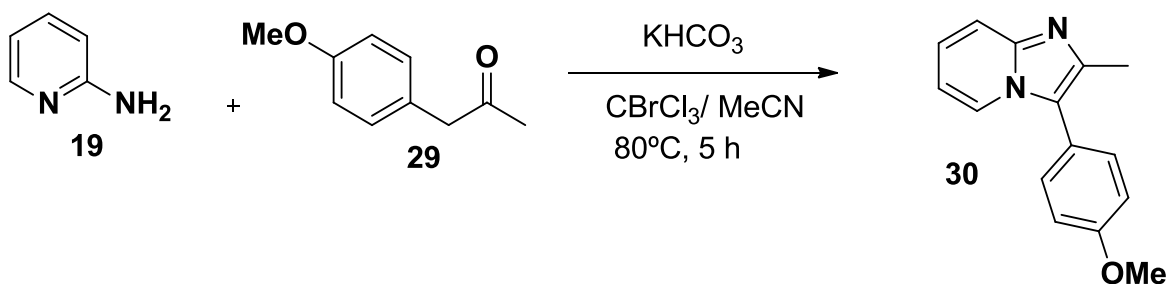
replicantes, no replicantes y resistentes a antibióticos. Esta síntesis (**Esquema 6**) se llevó a cabo haciendo reaccionar 2-amino-4-picolina **26** con 2-cloroacetato de etilo para la formación del heterociclo, posteriormente se llevó a cabo una saponificación usando hidróxido de litio, seguido de un tratamiento ácido favoreciendo la formación del ácido carboxílico, mismo que a través de un acoplamiento clásico mediado por EDC da lugar a la formación de análogos de amidas (Moraski *et al*, 2011).



Reactivos: a) 2-cloroacetoacetato de etilo, b) 1) LiOH, EtOH 2) HCl, c) EDC

Esquema 6. Síntesis de 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamidas.

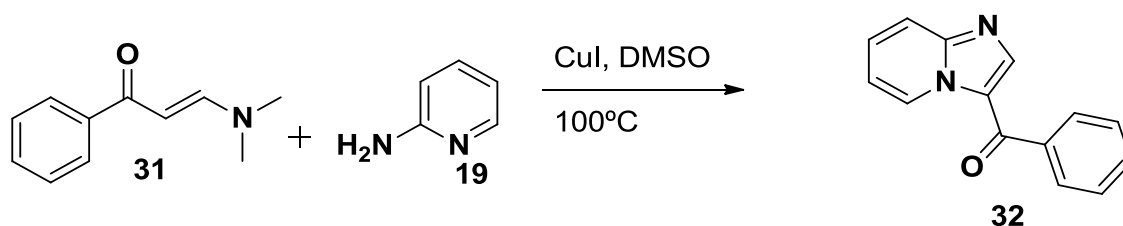
Otro método de síntesis de la imidazo[1,2-a]piridina **30** es por acoplamiento de 2-aminopiridina **19** con fenilacetofenonas **29**. Éste se realiza mediante la transferencia de un átomo de Bromo, a partir de Triclorobromometano al carbono alfa del grupo carbonilo (**Esquema 7**). Esta estrategia de alfa-bromación *in situ*, favorece la formación de la imidazo[1,2-a]piridina. Los investigadores responsables de este protocolo, reportaron rendimientos de hasta el 97% (Rosland *et. al*, 2016).



Esquema 7. Síntesis de imidazo[1,2-a]piridina vía una alfa-bromación in situ.

Las enaminonas son compuestos altamente estables, los cuales poseen una alta reactividad, misma que es ampliamente utilizada en la síntesis orgánica. Las enaminonas son aquellos compuestos que presentan un sistema conjugado N-C=C-C=O (Ferraz & Pereira, 2004).

En la literatura se sabe que las *beta*-enaminonas **31** que contienen un grupo amino libre y un beta-sustituyente adicional, son empleadas en la síntesis de imidazo[1,2-*a*]piridinas 2,3-disustituidas **32** (**Esquema 8**) (Wan, *et. al.*, 2016).



Esquema 8. Síntesis de imidazo[1,2-*a*]piridinas basada en enaminonas.

Entre otros métodos de síntesis de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**Esquema 9**), se encuentra uno en donde se emplean formamidinas **33** las cuales son directamente tratadas con bromuro de fenacilo en acetonitrilo o DMF anhidra para la formación de 3-benzoilimidazo[1,2-*a*]piridinas **34** en rendimientos de hasta el 90% (Gómez, *et. al.*, 2010).



Esquema 9. Síntesis de 3-benzoil imidazo[1,2-*a*]piridina, a partir de *N,N*-dimetil-*N'*-piridil-formamidinas.

2.2 RUTAS SINTÉTICAS REPORTADAS PARA LA FORMACIÓN DE COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDIN-3-IL(FENIL)METANOL.

Numerosos artículos han descrito métodos de síntesis del núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina, la mayoría con sustituyentes en las posiciones, dos y tres, pero muy pocos conducen a la síntesis de derivados sustituidos en la posición 3, sin sustituyente en la 2.

Se ha observado que muy pocos artículos reportan la síntesis de imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol **33**, algunos de ellos mediante el uso de imidazo[1,2-a]piridinas formiladas en posición tres y reactivos de Grignard (**Figura 13**), (Chunpu *et.al*, 2015).

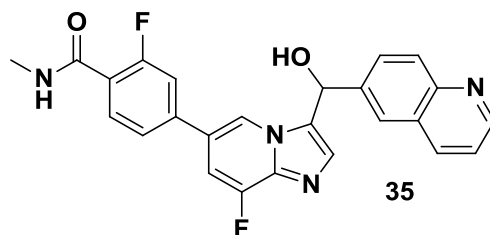
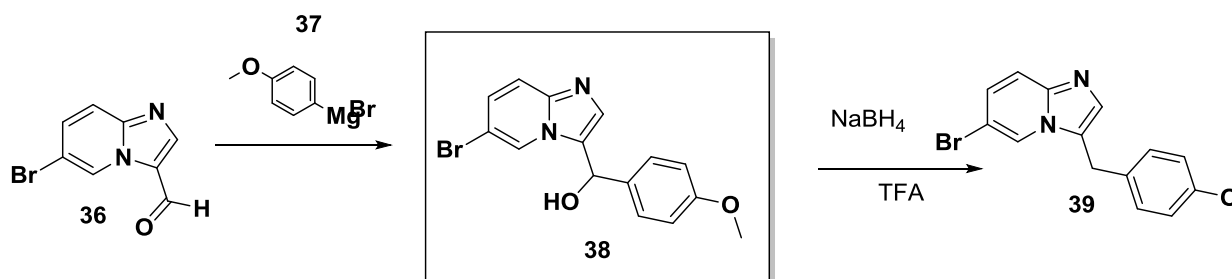


Figura 13. Estructura del compuesto 2-fluoro-4-(8-fluoro-3-(hidroxi(quinolin-6-yl)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-*N*-metilbenzamida. Demostró poseer una baja actividad como inhibidor de c-Met.

Por otro lado, se ha registrado que este tipo de compuestos poseen actividad frente a C-Met.

Otro ejemplo de síntesis encontrado en la literatura emplea como material de partida un aldehído comercialmente disponible 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído **36** el cual es tratado con Bromuro de 4-metoxifenilmagnesio **37**, dando lugar al alcohol correspondiente **38**, seguido de una reducción con Borohidruro de Sodio y TFA (Zhou *et. Al*, 2010).



Esquema 10. Síntesis de (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(4'-metoxifenil)metanol.

3 JUSTIFICACIÓN

La búsqueda y el desarrollo de metodologías nuevas, versátiles y eficientes que permitan obtener estructuras químicas con actividad biológica, constituye uno de los objetivos principales de la Química Farmacéutica, razón por la cual este campo se encuentra en constante crecimiento con la aportación de rutas sintéticas innovadoras que permitan la obtención de moléculas complejas que puedan ser evaluadas como compuestos bioactivos.

Durante las últimas décadas se ha trabajado en el desarrollo de compuestos derivados del sistema imidazo[1,2-*a*]piridina debido a su interesante actividad biológica, pues se han documentado que dicho núcleo puede actuar sobre diferentes blancos terapéuticos. Actualmente, en el campo de la Química Farmacéutica se le ha asociado principalmente como agente antiviral y antiprotozoario. No obstante, gracias a la amplia funcionalización realizada sobre el núcleo, la actividad biológica de dicha estructura se ha extendido a diversos campos siendo utilizado como agente analgésico, ansiolítico, antiepiléptico e incluso ha demostrado ser efectivo contra diversos tipos de cáncer.

Se han descrito algunas rutas de síntesis para el sistema imidazo[1,2-*a*]piridina, así como para la funcionalización de la molécula, derivando en sistemas heterociclos más complejos, Sin embargo, la mayoría de las rutas de síntesis reportadas hasta la fecha describen la formación de sistemas disustituidos en la posición 2 y 3.

El presente trabajo, describe una ruta de síntesis regioselectiva para la formación de compuestos monosustituidos en la posición 3. Por esta razón, la relevancia del trabajo aquí descrito recae en la aportación de una ruta sintética que permite obtener compuestos 3-hidroxilderivados del sistema imidazo[1,2-*a*]piridina a partir del intermediario *N,N*-dimetilformamidina.

4 HIPÓTESIS

Si el nitrógeno del anillo aromático del intermediario *N,N*-dimetilformamidina se comporta como un nucleófilo blando, y el nitrógeno de la fracción amidina como un nucleófilo duro, entonces al reaccionar con el carbono *alfa* (región electrofílica blanda) del bromuro de fenacilo, permitirá formar un metileno activo intermediario el cual tras su tautomerización y posterior ciclización intramolecular permitirá acceder al sistema heterofusionado de interés.

5 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología eficiente, accesible y reproducible que permita obtener compuestos homólogos de imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanol partiendo de amidinas heteroaromáticas (sintones de 4 miembros) y bromuros de fenacilo (sintones de 1 miembro).

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Sintetizar al intermediario *N,N*-dimetil-*N'*-piridil-formamidina a partir de la condensación entre 2-aminopiridina y DMFDMA.
- b) Realizar las reacciones de α -bromación en una serie de acetofenonas sustituidas en la posición *-para*, empleando NBS y Br₂ como agentes halogenantes.
- c) Llevar a cabo reacciones de condensación entre el intermediario *N,N*-dimetil-*N'*-piridilformamidina y bromuros de fenacilo para obtener una serie de imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanonas.
- d) Llevar a cabo un estudio de reactividad de los compuestos imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanona frente a NaBH₄.
- e) Caracterizar cada compuesto e intermediario de la síntesis realizada mediante espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹³C y ¹H.

6 MATERIALES Y REACTIVOS

6.1 LISTA DE REACTIVOS

La síntesis de derivados de 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1-fenilmetanol se llevó a cabo utilizando los productos de la marca Sigma-Aldrich grado reactivo que se presentan en el siguiente listado:

- a) Acetofenona
- b) 4'-Cloroacetofenona
- c) 4'-Fluoroacetofenona
- d) 4'-Metilacetofenona
- e) 4'-Metoxiacetofenona
- f) 4'-Nitroacetofenona
- g) 4'-Cianoacetofenona
- h) *N*-bromosuccinimida
- i) Ácido *para*-toluensulfónico
- j) 2-Aminopiridina
- k) *N,N*-Dimetilformamida-dimetilacetal
- l) *N,N*-dimetilformamida anhidra
- m) Sulfato de Sodio anhidro
- n) Hidróxido de Sodio
- o) Borohidruro de Sodio

Para el trabajo experimental también fueron utilizados los siguientes disolventes grado Q.P: Acetona, diclorometano, etanol, acetato de etilo, hexano y metanol.

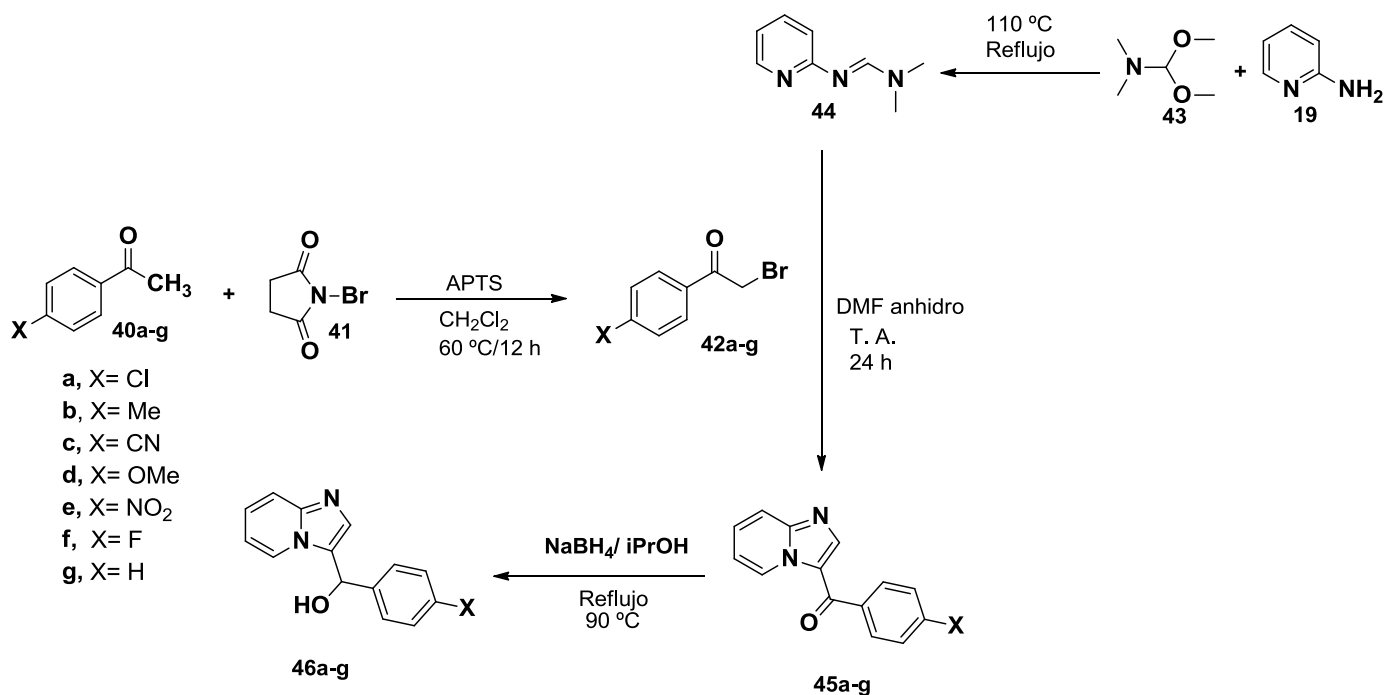
6.2 EQUIPO

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Electrothermal para puntos de fusión y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR modelo SPECTRUM 2000. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron a 300 y 75 MHz respectivamente, usando un Espectrómetro de RMN Varian Mercury 300, a 500 y 125 MHz con un equipo Varian NMR system 500 MHz y a 300 y 125 MHz en un espectrómetro Bruker Advance III. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón ppm usando como referencia interna al TMS ($\delta = 0$).

Los análisis de masas se llevaron a cabo en un detector de masas JEOL JMS-AX505 mediante el empleo de la técnica de introducción directa e impacto electrónico a 70 eV y con 1 mg del compuesto disuelto en 2 mL de cloruro de metileno. Las cromatografías en placa fina se realizaron sobre láminas de aluminio revestidas con gel de sílice E-MERCK 60 F 254; la fase móvil utilizada principalmente fue acetato de etilo-hexano (1:1) y (9.5:0.5). La formación de los productos en la placa se determinó con luz ultravioleta de onda larga 360 nm y corta 254 nm usando una lámpara de luz ultravioleta Mineralight modelo UVG-54.

7 METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la síntesis de una serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-(fenil)metanol **46**, se planteó un esquema general de síntesis, el cual está conformado por cuatro etapas. (Esquema 11).

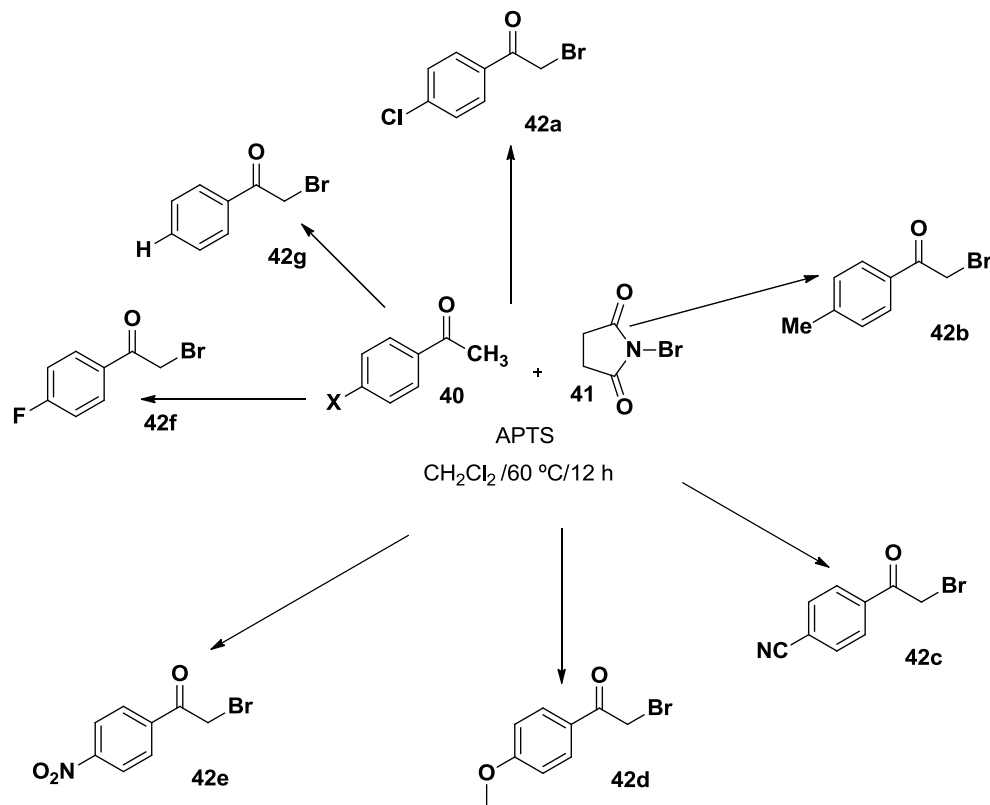


Esquema 11. Estrategia general de síntesis de una serie de compuestos de imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-(fenil)metanol.

7.1 ETAPA UNO. SÍNTESIS DE COMPUESTOS AROMÁTICOS ALFA-HALOGENADOS.

Se planteó comenzar con una serie de reacciones de alfa- halogenación de siete cetonas aromáticas sustituidas en la posición *-para* **40a-g** (14.92 mmol) utilizando *N*-Bromo succinimida **39** (NBS) (14.92 mmol) como agente halogenante y ácido *p*-toluensulfónico (APTS) (0.3 mmol) como catalizador. La reacción se llevó a cabo en cloruro de metileno, en un matraz bola con agitación, a 60 °C durante 12 horas (**Esquema 12**), obteniéndose así una serie de siete bromuros de fenacilo **42a-g**. La purificación de los compuestos *alfa*-halogenados obtenidos se realizó mediante tres extracciones líquido-líquido hexano-cloruro de metileno

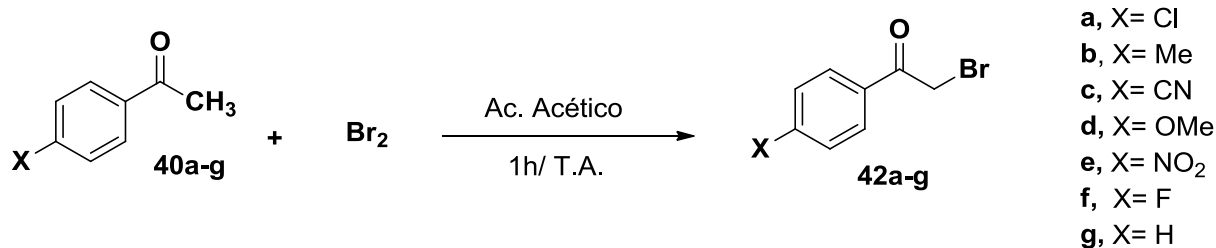
(1:1) en un embudo de separación, recuperándose la fase orgánica, la cual se secó con la adición de sulfato de sodio anhidro, se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, finalmente, los cristales obtenidos fueron lavados con hexano para su purificación final.



Esquema 12. Serie de compuestos alfa-halogenados obtenidos en la etapa 1, a partir de cetonas aromáticas y NBS.

En esta etapa también se realizó la *alfa*-halogenación de cetonas aromáticas **40a-g** (12 mmol), la cual fue realizada en un matraz bola, adicionando Br_2 (0.5 mL) en ácido acético glacial (15 mL) durante un periodo de una hora, con agitación y a temperatura ambiente (**Esquema 13**). Posteriormente se adicionaron 20 mL de bisulfito de sodio al 5% a la mezcla de reacción para neutralizar los residuos de bromo. El compuesto obtenido fue precipitado en agua, y el sólido resultante se filtró a vacío para separarlo de la mezcla de reacción.

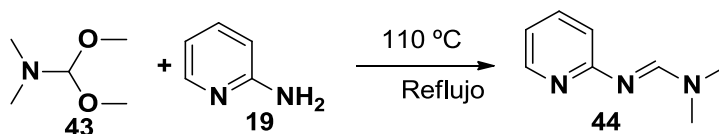
El producto obtenido se purificó realizando lavados con hexano.



Esquema 13 Serie de compuestos alfa-halogenados obtenidos en la etapa 1, a partir de cetonas aromáticas y Br₂.

7.2 ETAPA DOS. SÍNTESIS DEL COMPUESTO *N,N*-DIMETIL-*N'*-PIRIDIL-FORMAMIDINA.

En esta etapa se llevó a cabo la formación del intermediario *N,N*-dimetil-*N'*-piridil-formamidina **44**, a partir de la condensación entre 2-aminopiridina **19** 0.94 g (10 mmol) y *N,N*-dimetilformamidadimetilacetal **43** (8 mL), a temperatura de ebullición durante cinco horas, utilizando agitación constante (**Esquema 14**).

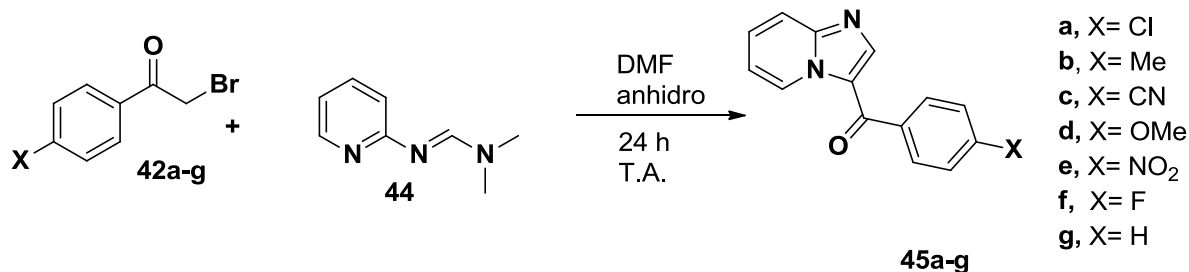


Esquema 14. Reacción de condensación entre DMFDMA y 2-aminopiridina para la formación del intermediario correspondiente a la etapa 2.

La amidina **44** resultante de esta reacción fue purificada mediante una serie de tres a cinco lavados con tolueno (10 ml) y acetona (15mL), seguido por correspondiente evaporación de estos disolventes en el *rotavapor*.

7.3 ETAPA TRES. SÍNTESIS DE COMPUESTOS HOMÓLOGOS AL SISTEMA IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDIN-3-IL(FENIL)METANONA.

Para acceder al sistema heterocíclico imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanona **45** se llevó a cabo una reacción de condensación entre los compuestos *alfa*-halogenados **42a-g** (5 mmol) de la etapa 1 y la amidina **44** (5 mmol) obtenida en la etapa 2. Este proceso se llevó a cabo en un matraz balón, haciendo uso de un agitador magnético, a temperatura ambiente, durante 24 horas y empleando *N,N*-dimetil-formamida anhidra como disolvente (**Esquema 15**).

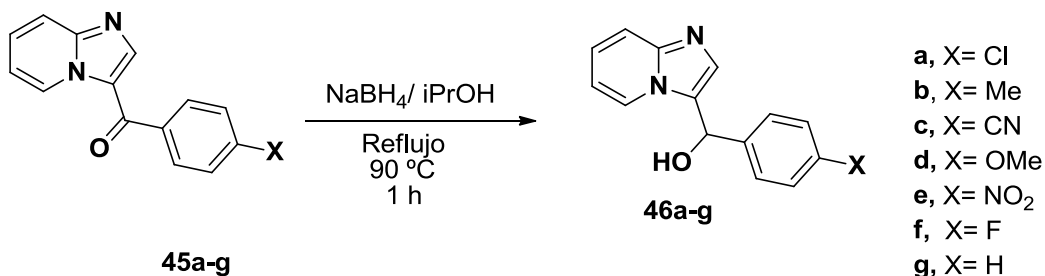


Esquema 15 Reacción de condensación entre los intermediarios de las etapas 2 y 3 para la obtención del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanona.

Posteriormente se realizó la purificación del compuesto obtenido, etapa en la cual, la mezcla de reacción obtenida se precipitó en agua y se ajustó el pH a 8, utilizando una solución de hidróxido de sodio al 10%. Como siguiente paso se filtró a vacío y el sólido obtenido fue lavado con hexano para eliminar impurezas.

7.4 ETAPA CUATRO. OBTENCIÓN DEL SISTEMA IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-IL-(FENIL)METANOL.

La última etapa de la síntesis consistió en la obtención de una serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-a]piridin-3-il-(fenil)metanol **46**. Para tal fin se realizó la reducción de los compuestos obtenidos en la etapa 3 **45a-g** (0.4 mmol) utilizando borohidruro de sodio (1.5 eq.) como agente reductor. La reacción fue sometida a reflujo (90 °C) con agitación constante, durante una hora, empleando alcohol isopropílico como disolvente (**Esquema 16**).



Esquema 16. Reacción de adición nucleofílica para la formación de la serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol.

La purificación de la mezcla de reacción obtenida se llevó a cabo por filtración y recristalización en un sistema metanol-agua. Todas las reacciones correspondientes a la

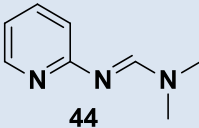
síntesis descrita fueron monitoreadas mediante una cromatografía en capa fina, verificando así que las materias primas reaccionaron en su totalidad.

8 RESULTADOS

Una vez completadas las cuatro etapas de síntesis para la serie de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol, se procedió a registrar el rendimiento obtenido para cada uno de los intermediarios, así como su punto de fusión, el cuál fue comparado con el punto de fusión que se encuentra registrado en la literatura, sin embargo, algunos intermediarios no se encuentran reportados en la literatura, por lo que el punto de fusión no pudo ser comparado (**Tabla 1**).

Los compuestos obtenidos en la etapa 1 fueron cristales de color blanco o ligeramente amarillento, mientras que para la etapa 2, el compuesto que se obtuvo fue un líquido amarillento que cristaliza en refrigeración. Por otra parte, tanto la serie de compuestos que se obtuvieron en las etapas 3 y 4, fueron sólidos amorfos de color amarillo o blanco.

Compuesto	Punto de fusión teórico °C	Punto de fusión experimental °C	Rendimiento %
Etapa 1			
41 a	93-96	96-99	95
41 b	45-49	45-49	87
41 d	69-71	63-67	55
41 e	94-99	101-103	76
41 f	47-49	40-43	37
41 g	48-51	53-55	49

Compuesto	 44	Rendimiento %
Etapa 2		
44	Líquido a T ambiente	67

Compuesto	Punto de fusión teórico °C	Punto de fusión experimental °C	Rendimiento %
Etapa 3			
45 a	180	180-182	86
45 b	121	123-125	74
45 c	No reportado	128-131	46
45 d	116	115-117	45
45 e	275-277	276-277	76
45 f	136	138-139	54
45 g	105	106-107	78

Compuesto	Punto de fusión experimental °C	Rendimiento %
Etapa 4		
46 a	142.6-144.4	85
46 b	144.9-146.5	87
46 c	147.4-149.6	53
46 d	180.5-183.4	60
46 e	140.2-143.5	56
46 f	169.7-170.4	58
46 g	139.8-141.1	67

Tabla 1. Puntos de fusión reportados por otros investigadores, en comparación los puntos de fusión determinados en el laboratorio y rendimientos calculados.

La caracterización espectroscópica se realizó para los siete compuestos obtenidos. Las técnicas espectroscópicas convencionales a las que se sometieron los compuestos fueron espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H .

Los resultados de la espectroscopia confirman que la síntesis se ha realizado exitosamente debido a que la resonancia magnética nuclear de ^1H evidencia la presencia del protón perteneciente al grupo metino, la cual se puede observar cerca de 6 ppm en todos los casos.

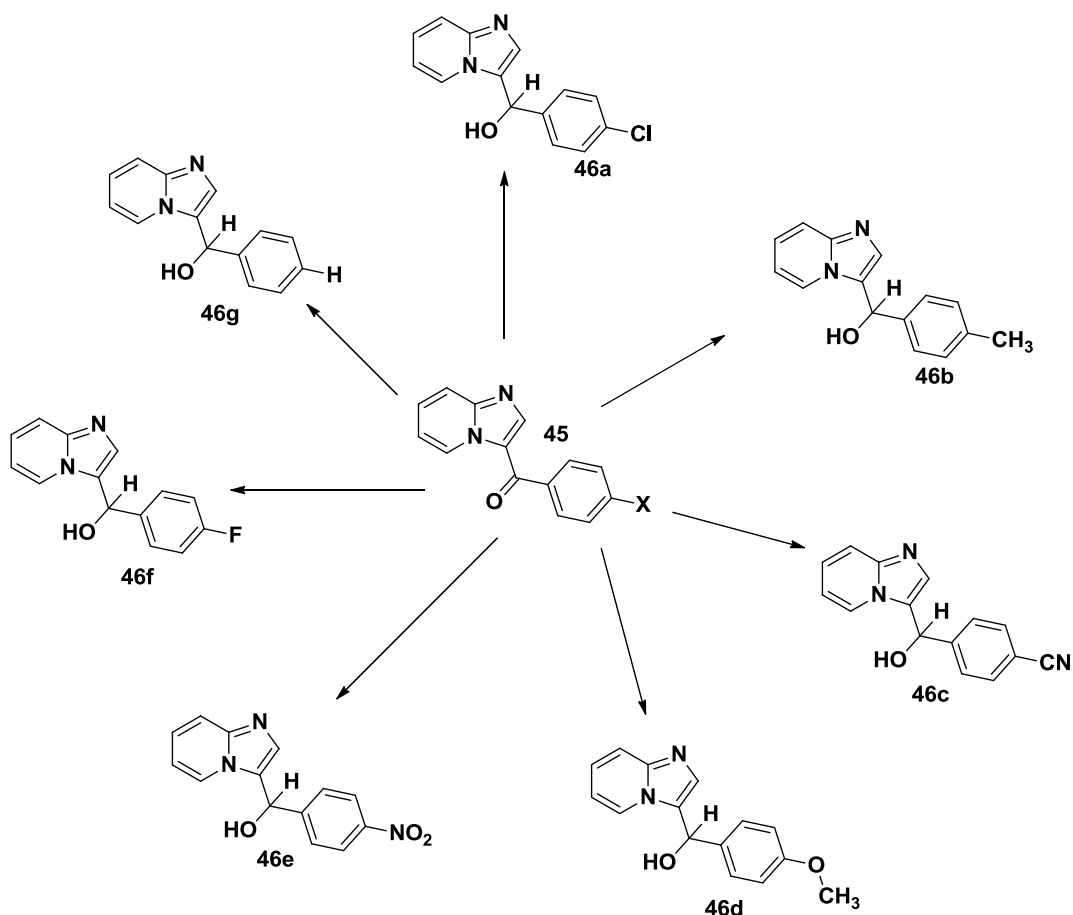
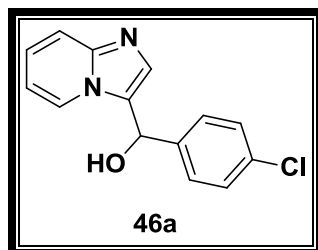


Figura 15. Serie de derivados de imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol, a partir de una reacción de reducción con NaBH_4 de los compuestos imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanonas.

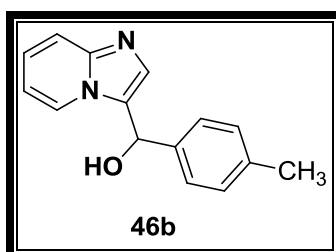
8.1 ESPECTROSCOPIA

8.1.1 4'-clorofenil(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.



Siguiendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.20 mmol del compuesto 4'-clorofenil(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB₄ a reflujo (90 °C) durante 1 hora, se obtuvieron cristales de color amarillo (0.22 g, pf=142.6-144.4 °C, 85%). Las correspondientes señales espectroscópicas se describen a continuación: IR (Película CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3294.5 estiramiento O-H, 2926, 2855 estiramiento C-H sp³, 1490 estiramiento C=C, 1089 estiramiento C-O, 828 sobretono anillo disustituido 1,4. EM (DART, *m/z*, %): 259 (M⁺+1, 100%), 261 ([M⁺+1]+2, 33%). EMAR calculado para C₁₄H₁₁N₂OCl 258.0560, encontrado=258.0561. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.96 (1H, s), 6.61 (1H, t, *J*=10 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, t, *J*=10 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=5 Hz), 7.27 (2H, d, *J*=5 Hz), 7.35 (1H, d, *J*=5 Hz), 8.12 (1H, d, *J*=5 Hz).

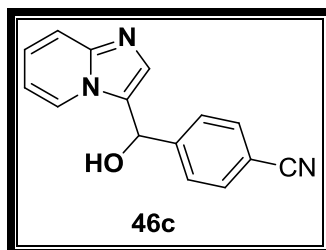
8.1.2 Imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-tolil)metanol.



Siguiendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.26 mmol del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-tolil)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB₄ a reflujo (90 °C) durante 1 hora, se obtuvieron cristales de color amarillo (0.21 g, pf=144.9-146.5 °C, 87%) y las correspondientes señales espectroscópicas se describen a continuación: IR (Película CH₂Cl₂, cm⁻¹) ν 3307 estiramiento O-H, 2923 estiramiento C-H sp³, 1722 estiramiento C=C, 1077 estiramiento C-O, 817 sobretono anillo disustituido 1,4. EM (DART, *m/z*, %): 239 (M⁺+1, 100%), 221

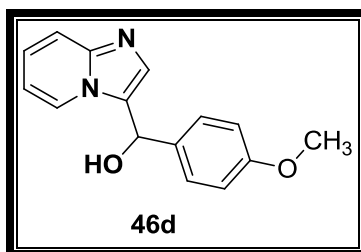
($[M^+ + 1] + 2$, 20%). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.30 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.73 (1H, t, $J=15$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=5$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=5$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 156.7, 137.3, 136.0, 131.2, 127.9, 126.8, 126.1, 125.4, 123.3, 116.2, 110.8, 65.8, 20.1.

8.1.3 (4'-benzonitril)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.



Seguendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.21 mmol del compuesto 4'-benzonitril(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB_4 a reflujo ($90\text{ }^\circ\text{C}$) durante 1 hora, se obtuvo un sólido de color rojo (0.08 g, $\text{pf}=147.4\text{-}149.6\text{ }^\circ\text{C}$, 53%) y las correspondientes señales espectroscópicas descritas a continuación: IR (Película CH_2Cl_2 , cm^{-1}) ν 3368.8 estiramiento O-H, 2228,4 estiramiento CN, 1503.6 estiramiento C=C, 1164.7 estiramiento C-O, 827.1 sobretono anillo disustituido 1,4. EM (DART, m/z , %): 270 ($M^+ + 1$, 100%). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.16 (1H, s), 6.76 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

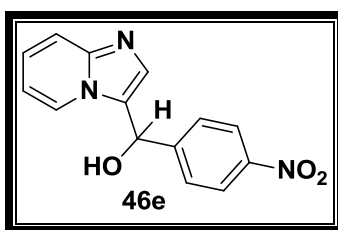
8.1.4 Imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.



Seguendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.26 mmol del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB_4 a reflujo ($90\text{ }^\circ\text{C}$) durante 1 hora, se obtuvieron cristales de color amarillo-café (0.16 g, $\text{pf}=180.5\text{-}$

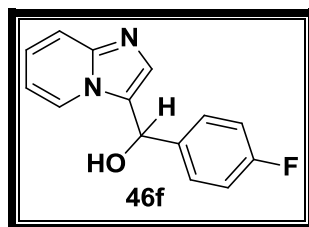
183.4 °C, 60%) y las correspondientes señales espectroscópicas descritas a continuación: IR (Película CH₂Cl₂, cm⁻¹) ν 3110 estiramiento O-H, 2929 estiramiento C-H sp³, 1610 estiramiento C=C, 1031 estiramiento C-O, 810 sobretono anillo disustituido 1,4. EM (DART, *m/z*, %): 255 (M⁺+1, 100%), 237 ([M⁺+1]+2, 20%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.74 (3H, s), 6.01 (1H, s), 6.73 (1H, t, *J*=10 Hz), 6.83 (2H, d, *J*=10 Hz), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, t, *J*=10 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=10 Hz), 7.45 (1H, d, *J*=5 Hz), 8.27 (1H, d, *J*=5 Hz).

8.1.5 Imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.



Siguiendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.12 mmol del compuesto imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB₄ a reflujo (90 °C) durante 1 hora, se obtuvo un sólido de color blanco, ligeramente amarillento (0.17 g, *pf*=140.2-143.5 °C °C, 56%) y las correspondientes señales espectroscópicas descritas a continuación: EM (DART, *m/z*, %): 255 (M⁺+1, 100%), 237 ([M⁺+1]+2, 20%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.24 (1H, s), 6.86 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.49 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.65 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.01 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 8.33 (1H, d, *J*=7.5 Hz).

8.1.6 (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol.



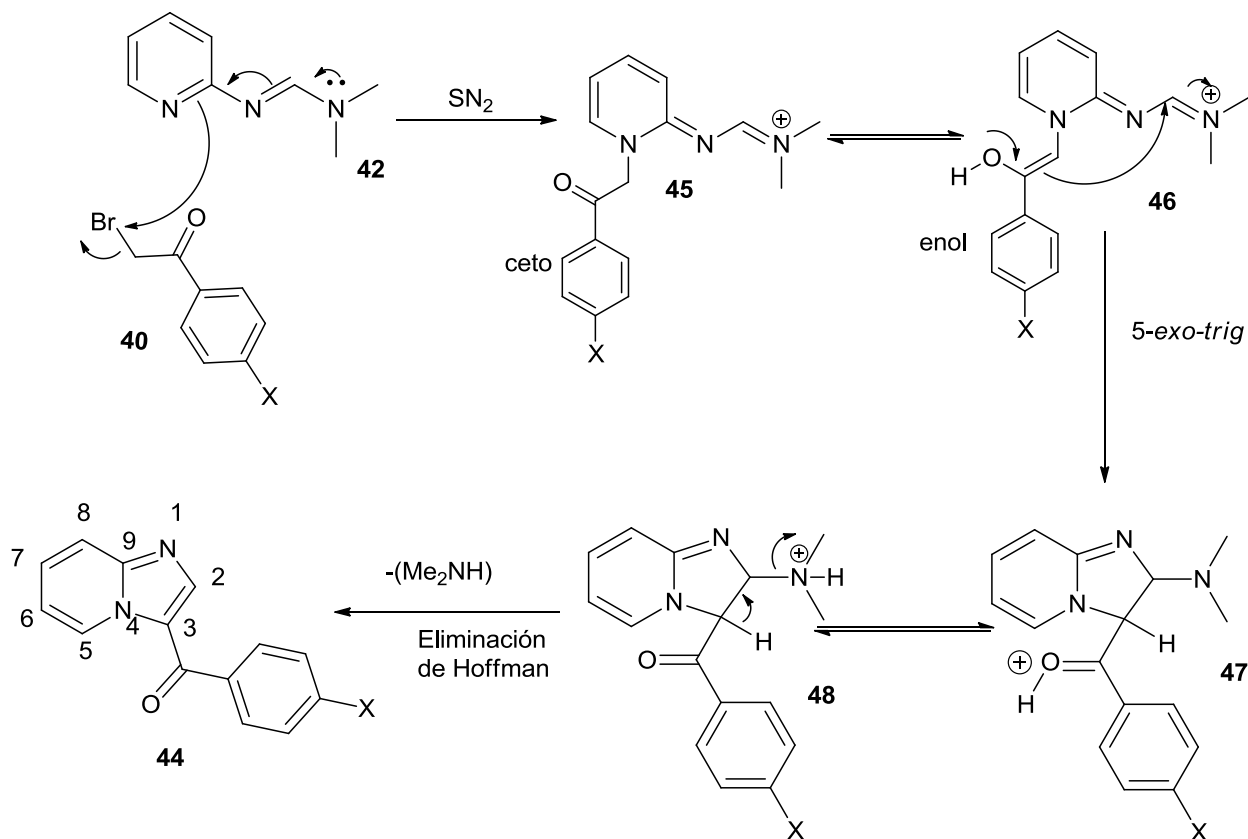
Siguiendo el procedimiento general descrito en la sección 7.4, utilizando 1.23 mmol del compuesto 4'-fluorofenil(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanona y 1.5 equivalentes de NaHB₄ a

reflujo durante 1 hora, se obtuvieron cristales de color blanco y las correspondientes señales espectroscópicas descritas a continuación. (0.16 g, pf=169.7-170.4 °C, 58%). IR (Película CH₂Cl₂, cm⁻¹) ν 3330 estiramiento O-H, 2916 estiramiento C-H sp³, 1603 estiramiento C=C, 1155 estiramiento C-O, 810 sobretono anillo disustituido 1,4. EM (DART, *m/z*, %): 243 (M⁺+1, 100%), 225 ([M⁺+1]+2, 20%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.07 (1H, s), 6.72 (1H, t, *J*=6.0 Hz), 6.99 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.01 (1H, t, *J*=14.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.37 (2H, t, *J*=14.5 Hz), 7.45 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 8.24 (1H, d, *J*=6.0 Hz).

9 DISCUSIÓN

9.1 MECANISMO DE CONDENSACIÓN

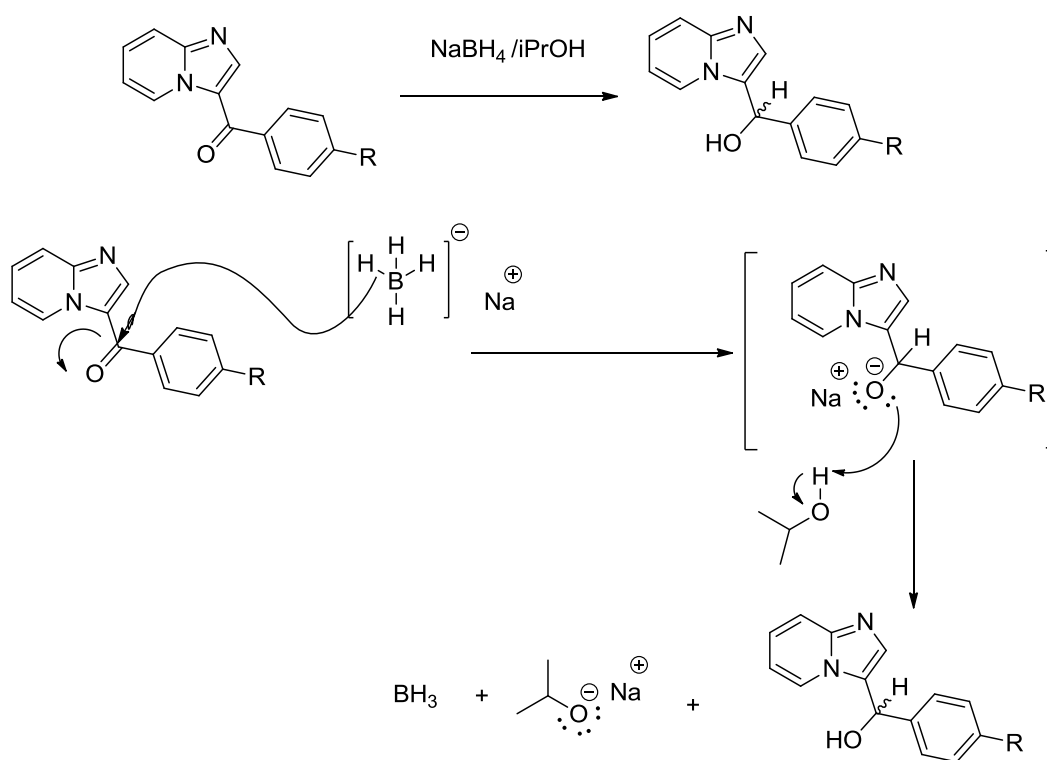
La formación de los derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinifenilmetanona se llevó a cabo a partir de la reacción inicial de desplazamiento nucleofílico entre el nitrógeno del anillo de piridina y el metileno alfa de los bromuros de fenacilo, de donde se genera un metileno activado el cual sufre un proceso de tautomerización de la forma *ceto* a la forma *enol*, y es la forma *enol* la que experimenta un proceso de ciclización intramolecular de tipo *5-exo-trig* para formar un dihidroimidazol intermediario. Este último intermediario sufre un proceso de reordenamiento de protón para generar un ion amonio el cual experimenta un proceso de eliminación de Hoffman para estabilizar y aromatizar el sistema dando lugar a los derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina de 10 electrones pi (esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de reacción para la obtención de compuestos homólogos al sistema imidazo[1,2-*a*]fenilmetanona.

9.2 MECANISMO DE REDUCCIÓN

La reducción de los compuestos imidazo[1,2-a]piridinifenilmetanona se realizó a partir del tratamiento con borohidruro de sodio empleando un disolvente polar prótico (isopropanol). La reacción inicia con la adición nucleofílica del hidruro para generar un ion alcóxido intermediario, el cual posteriormente sustrae un protón del isopropanol para obtener la serie de compuestos imidazo[1,2-a]piridinifenilmetanol en rendimientos de moderados a buenos (esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de adición nucleofílica al grupo carbonilo para la obtención de la serie de compuestos homólogos del sistema imidazo[1,2-a]fenilmetanol.

9.1 ESPECTROSCOPÍA

9.1.1 Análisis espectroscópico del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-clorofenil)metanol.

9.1.1.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

El análisis espectroscópico de RMN, de espectrometría de masas y de IR de las estructuras obtenidas confirma la presencia de los sistemas propuestos.

En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN de ^1H) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-clorofenil)metanol, se puede observar que las señales corresponden a la estructura propuesta, ya que cerca de 6 ppm se encuentra la señal singulete correspondiente al Hidrogeno base de Oxigeno del grupo metino, cerca de 6.61 ppm podemos observar la señal correspondiente a H-6 y se desplaza a esta región debido a que el carbono al que está unido, es un carbono con alta densidad electrónica, efecto que se observa al analizar de las estructuras canónicas del sistema.

Las señales de los dos Hidrógenos del anillo de fenilo que se encuentra en posición *orto*- con respecto al grupo hidroximetil se encuentran alrededor de 7.18 ppm y están en campo alto con respecto a los dos protones en posición *orto*- al átomo de Cloro, debido al efecto inductivo negativo que ejerce el átomo de Cloro sobre el anillo aromático, fenómeno que desplaza a estos dos núcleos a campo bajo con respecto a los dos protones meta.

La señal de H-2 se observa en 6.94 ppm y es una señal de tipo singulete debido a que no presenta acoplamiento con ningún núcleo vecino. Por su parte H-7 emite una señal en 7.1 ppm y se pueden observar los acoplamiento *orto*- con H-6 y H-8; la señal de H-8 se encuentra alrededor de 7.35 y es una señal doble debido a que se presenta un acoplamiento *orto*- con H-7.

Finalmente, alrededor de 8.12 ppm, está la señal de H-5, la cual es una señal doble por el acoplamiento que tiene con H-6. El desplazamiento químico que este núcleo experimenta se

debe al efecto electrotractor que ejerce el Nitrógeno sobre el Carbono al cual está unido (figura 16).

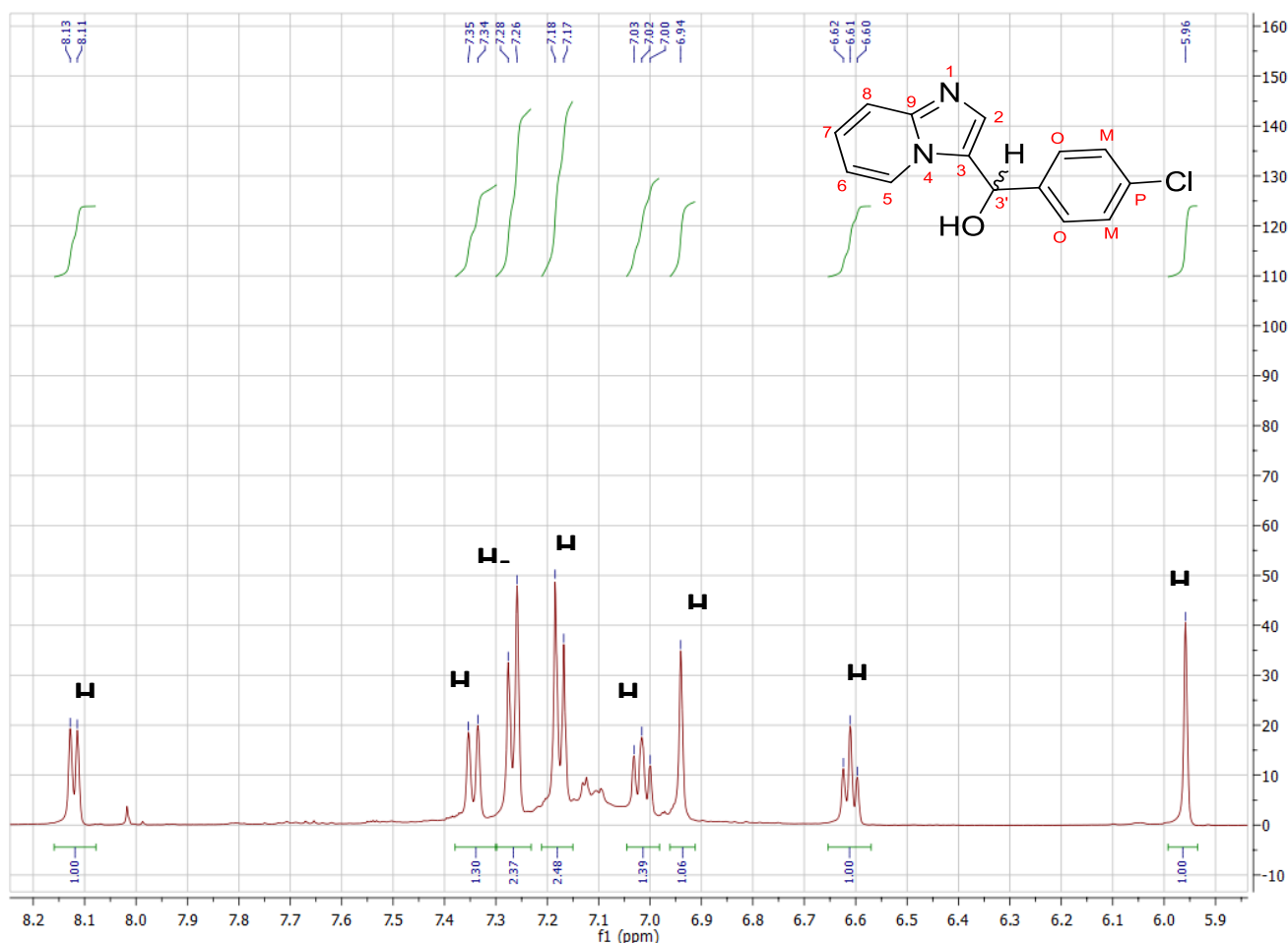


Figura 14. Espectro de RMN (500 MHz, CDCl₃) de ¹H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-clorofenil)metanol.

9.1.1.2 Espectrometría de masas

De manera alterna se realizó el análisis del patrón de fragmentación de masas de alta resolución del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol, en donde el valor calculado para C₁₄H₁₁N₂OCl es 258.0560 mientras que el valor encontrado fue 258.0561, este resultado confirma la presencia del ion molecular. A su vez se determinó la espectrometría de masas de baja resolución por el método DART (Direct Analysis in Real Time) en donde se observa el pico base (M⁺)+1 con m/z=259. Por otro lado, también aparece un ion fragmento

con $m/z=241$ correspondiente a la pérdida de 17 unidades de masa y se debe a la pérdida del grupo OH, los iones fragmento corresponden a la estructura propuesta (**figura 17**).

Inlet: Direct Probe

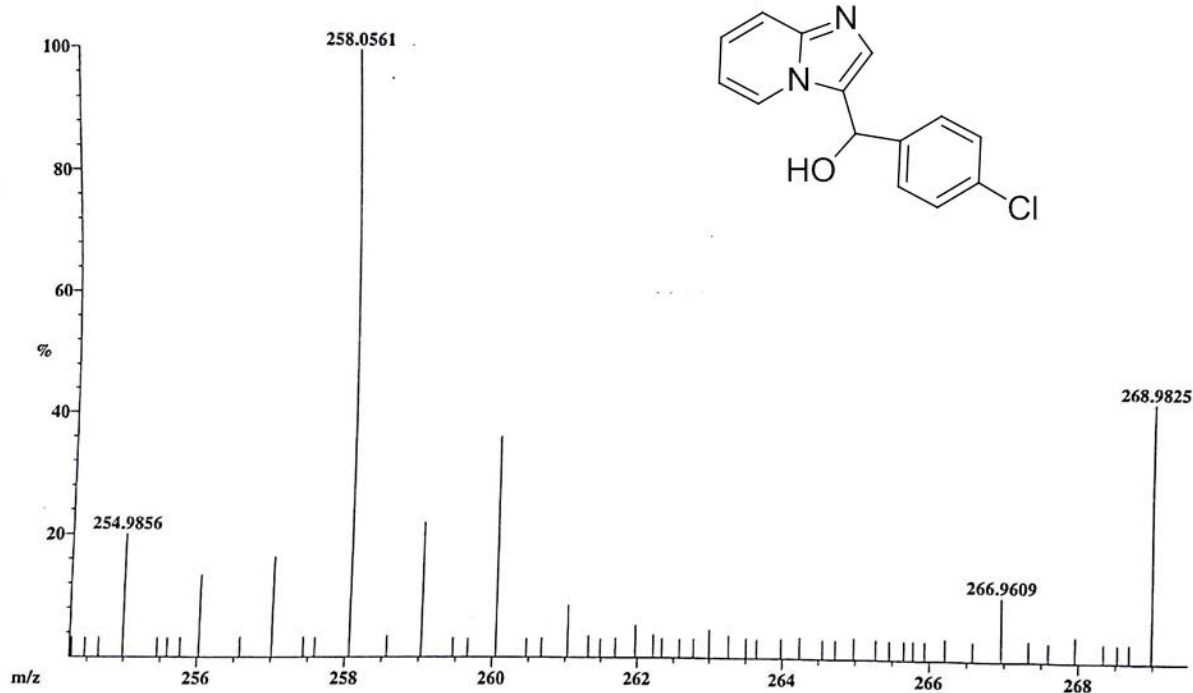
Ionization mode: EI+

Scan: 192

R.T.: 2.56

Base: m/z 258; 1.7%FS TIC: 210144

#Ions: 245



Selected Isotopes : $H_{0-11}C_{0-14}N_{0-2}O_{0-1}Cl_{0-1}$

Error Limit : 5 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
258.0561	100.0%	$C_{14}H_{11}N_2O Cl$	258.0560	0.4

Figura 15. Espectrometría de masas del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.

9.1.1.3 Espectroscopía de infrarrojo

Al analizar la espectroscopia de infrarrojo del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol se observó en 3294.5 cm^{-1} una señal ancha que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace O-H y presenta esta forma debido a las interacciones por puente de hidrógeno, así como a la intercambiabilidad de los hidrógenos. También están presentes las señales correspondientes a la vibración de estiramiento del enlace $\text{Csp}^3\text{-H}$ del grupo metino en 2926.7 y 2855.5 cm^{-1} . En 1490 cm^{-1} está la señal originada por el estiramiento simétrico y asimétrico de los enlaces dobles de los anillos aromáticos. En 1089.8 cm^{-1} está la señal originada por el estiramiento del enlace simple C-O, figura 18.

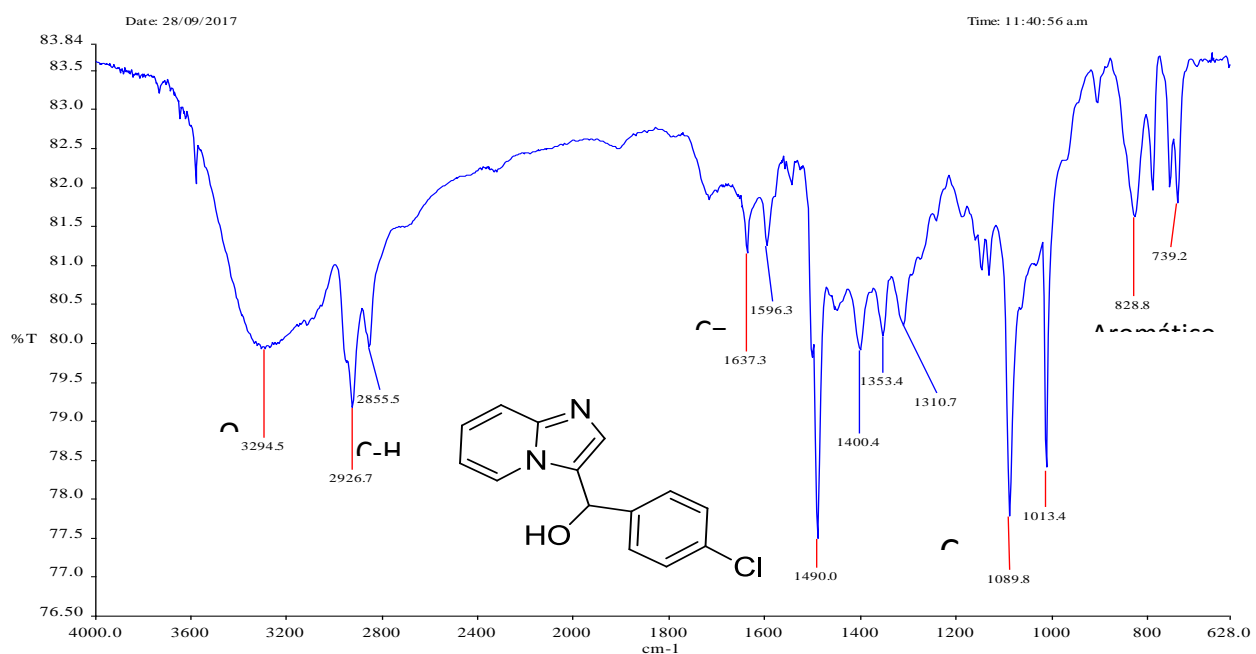


Figura 16. Espectro de IR del compuesto (4'-clorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.

9.1.2 Análisis espectroscópico del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol:

9.1.2.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

En el espectro de 300 MHz del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol cerca de 6 ppm se encuentra la señal del grupo metino en forma de singulete ya que no presenta acoplamiento vecinales y se encuentra en esta región debido a la influencia de las corrientes

anisotrópicas originadas por los dos anillos aromáticos a los cuales está unidos ya que estas corrientes anisotrópicas se alinean con el campo magnético externo y eso provoca un efecto de anisotropía paramagnética desplazando a los núcleos a campo más bajo. Alrededor de 6.6 ppm esta la señal de H-6 en la cual podemos observar dos acoplamientos de tipo *orto*, uno con H-5 y otro con H-7. En 6.8 ppm podemos encontrar la señal singulete de H-2, este núcleo no presenta acoplamientos vecinales a corta distancia. Alrededor de 7.0 ppm se encuentra presente un doble de doble de dobles de dobles del núcleo H-7, se pueden observar dos constantes de acoplamiento *orto* tanto con H-8 y con H-6, así como otra constante *meta* con H-5. De 7.17 a 7.4 ppm podemos observar un multiplete que integra para 6 protones y son originadas por el protón H-8 así como a los protones del anillo de fenilo. Finalmente, en 8.1 ppm está situada la señal del protón H-5 el cual presenta una constante de acoplamiento *orto* con H-6, figura 19.

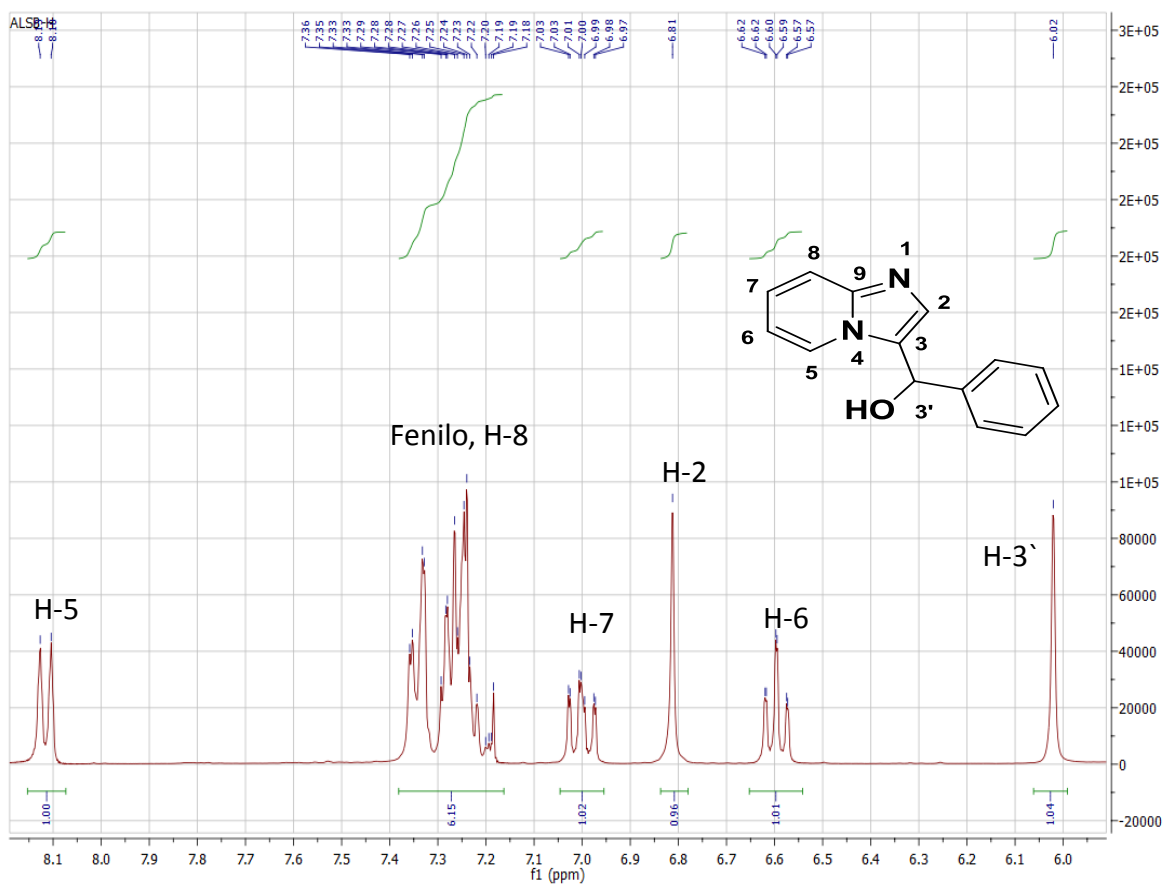


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenilmetanol.

9.1.2.2 Espectrometría de masas

En el patrón de fragmentación de masas de baja resolución por el método de impacto electrónico del compuesto imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il(fenil)metanol (esquema 19) podemos identificar al ion molecular con $m/z=224$, el cual corresponde al peso molecular de la estructura propuesta. También está presente un ion fragmento con $m/z=207$ el cual es originado por la pérdida de 17 unidades de masa del grupo hidroxilo. Este ion fragmento presenta mayor intensidad y es considerado el pico base, la intensidad de este fragmento se debe a la formación de un carbocatión muy estable ya que es estabilizado por efecto mesomérico positivo (+R) por parte del anillo de imidazo[1,2-*a*]piridina y del anillo de fenilo los cuales se comportan como grupos electrodonadores (Mecanismo A). También es posible observar otro pico con $m/z=147$ y es originado por una fragmentación vía un proceso homolítico que lleva a la pérdida del anillo de fenilo (mecanismo B). El ion fragmento con $m/z=119$ es formado a través de un reordenamiento de carácter homolítico que involucra la formación de un enlace sigma N-H y de manera simultánea la liberación de la fracción estructural benzaldehído que da como resultado al radical catión 4*H*-imidazo[1,2-*a*]piridinio (mecanismo C). Otro pico con gran intensidad y con $m/z=90$ se debe a la presencia de un radical catión de tipo bencílico y su estabilidad se debe a la presencia del anillo aromático el cual le confiere estabilidad por efecto mesomérico positivo +R, este fragmento es originado a partir de la ruptura homolítica del enlace C-C del catión con $m/z=207$ (mecanismo A). Finalmente, otro pico con $m/z=77$ es originado por un radical catión de tipo fenilo el cual se estabiliza por efecto de resonancia con los dobles enlaces adyacentes en el anillo (mecanismo D). Es importante mencionar que el método de ionización por impacto electrónico es de más baja energía en comparación al método DART razón por la cual en este patrón de fragmentación si se observó la fragmentación de la molécula mientras que en el patrón de fragmentación anterior solo se observó la presencia del ion molecular.

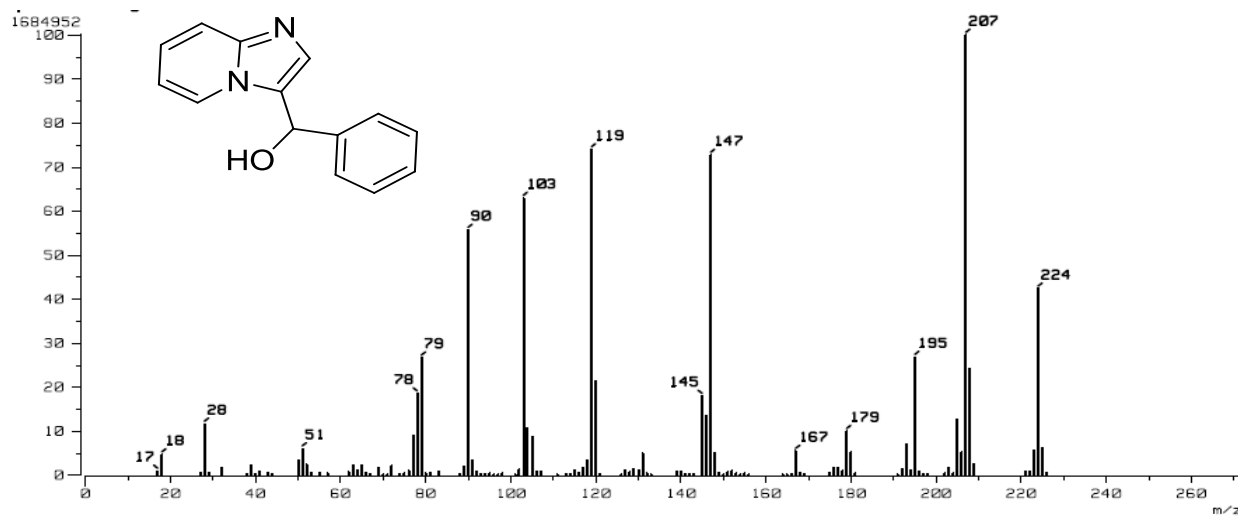
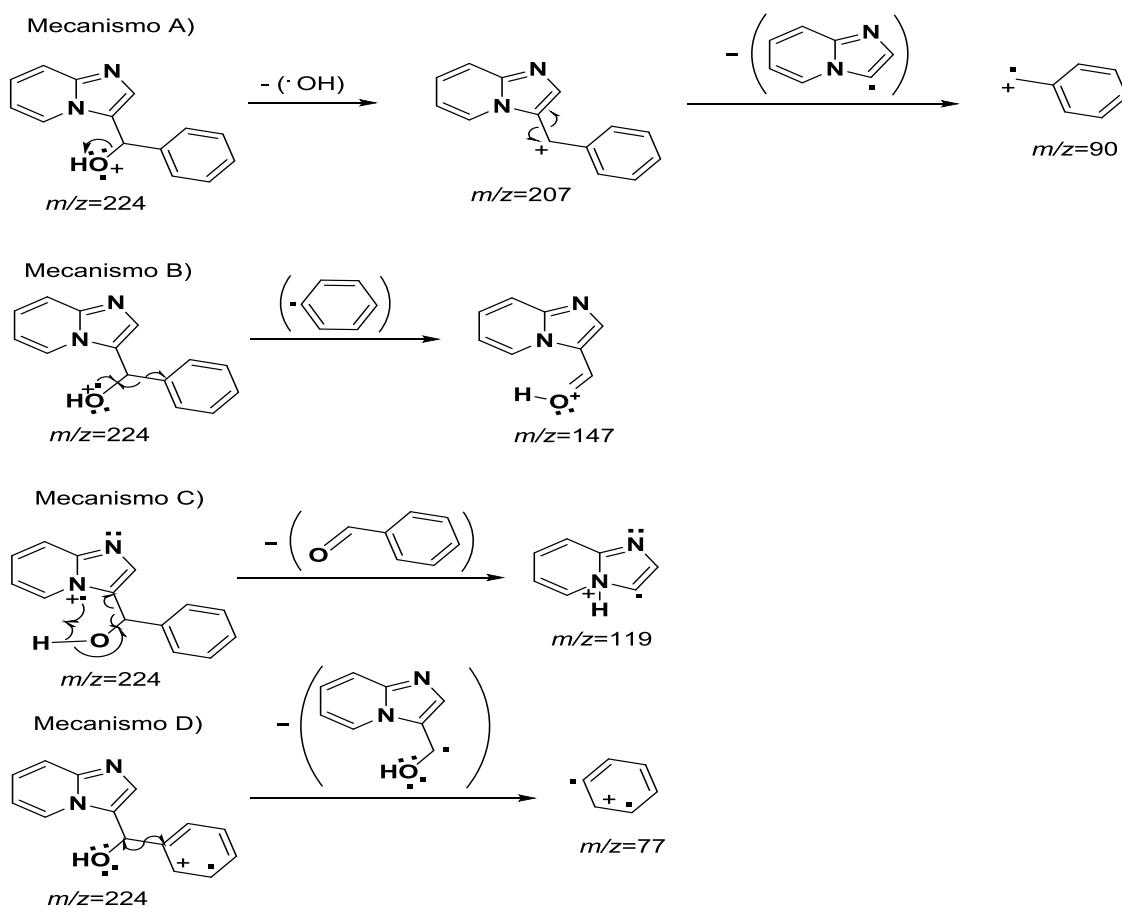


Figura 18. Espectrometría de masas del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenilmetanol.



Esquema 19. Mecanismo de fragmentación por espectrometría de masas de baja resolución de compuesto imidazo[1,2-a]piridin(fenil)metanol.

9.1.2.3 Espectroscopía de infrarrojo

En el espectro de infrarrojo del compuesto imidazo[1,2-a]piridin(fenil)metanol en 3110 cm^{-1} está presente la señal de la vibración de estiramiento del grupo hidroxilo, está en esta región debido a la polaridad del enlace O-H. También se puede observar la señal del enlace $\text{Csp}^3\text{-H}$ el grupo metino, en 1501.2 cm^{-1} se encuentra una señal intensa correspondiente al estiramiento simétrico y asimétrico de los enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ de los dos anillos aromáticos y en 1212.3 cm^{-1} está la señal correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace C-O , figura 19.

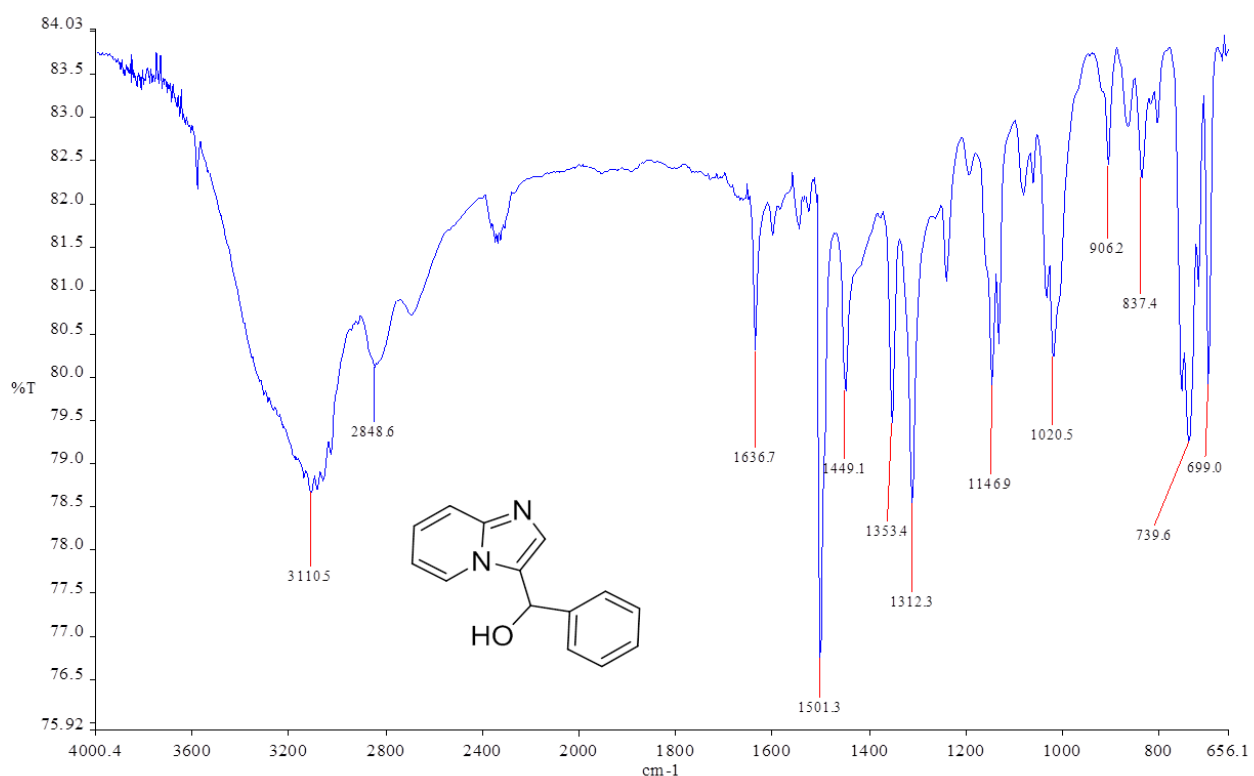


Figura 19. Espectroscopía de IR del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol.

10 CONCLUSIÓN

1. Se desarrolló una nueva estrategia de síntesis de una serie de derivados de imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol en rendimientos buenos y moderados, los cuales aún no están reportados en la literatura.
2. Se desarrolló una nueva estrategia de síntesis de una serie de derivados de imidazo[1,2-a]piridin-3-il(fenil)metanol en rendimientos buenos y moderados, los cuales aún no están reportados en la literatura.
3. La señal característica en el espectro de RMN de protón que aparece cerca de 6.0 ppm correspondiente al grupo metino confirma la identidad de los compuestos sintetizados.
4. El análisis de los espectros de infrarrojo permitió corroborar la desaparición de las señales de los grupos carbonilo de las cetonas intermediarias y la aparición de la señal del grupo hidroxilo en la serie de compuestos sintetizados.
5. La espectrometría de masas permitió la identificación de los iones moleculares en todos los casos.
6. El análisis de los espectros de infrarrojo permitió corroborar la desaparición de las señales de los grupos carbonilo de las cetonas intermediarias y la aparición de la señal del grupo hidroxilo en la serie de compuestos sintetizados.
7. La espectrometría de masas permitió la identificación de los iones moleculares en todos los casos.

11 REFERENCIAS

1. Abrahams, K. A., Cox, J. A., Spivey, V. L., Loman, N. J., Pallen, M. J., Constantinidou, C., Besra, G. S. (2012). Identification of Novel Imidazo[1,2-a]pyridine Inhibitors Targeting *M. tuberculosis* QcrB. *PLoS ONE*, 7(12), e52951. doi:10.1371/journal.pone.0052951.
2. Beck, B., Fernet, B., & Stricker-Krongrad, A. (2005). Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 332(3), 859-865. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.029.
3. Bochis, R. J., Dybas, R. A., Eskola, P., Kulsa, P., Linn, B. O., Lusi, A., Mrozik, H. (1978). Methyl 6-(phenylsulfanyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carbamate, a potent, new anthelmintic. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21(2), 235-237. doi:10.1021/jm00200a020.
4. Cao, H., Liu, X., Zhao, L., Cen, J., Lin, J., Zhu, Q., & Fu, M. (2014). One-Pot Regiospecific Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: A Novel, Metal-Free, Three-Component Reaction for the Formation of C-N, C-O, and C-S Bonds. *Organic Letters*, 16(1), 146-149. doi:10.1021/ol4031414.
5. Chaubey, A., & Pandeya, S. N. (2011). Pyridine" a versatile nucleus in pharmaceutical field. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 4, (4), 5-8.
6. Enguehard-Gueiffier, C., Fauvelle, F., Debouzy, J., Peinnequin, A., They, I., Dabouis, V., & Gueiffier, A. (2005). 2,3-Diarylimidazo[1,2-a]pyridines as potential inhibitors of UV-induced keratinocytes apoptosis: synthesis, pharmacological properties and interactions with model membranes and oligonucleotides by NMR. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24(2-3), 219-227. doi:10.1016/j.ejps.2004.10.009.
7. Ferraz, H. M., & Pereira, F. L. (2004). Síntese de enaminonas. *Química Nova*, 27(1), 89-95. doi:10.1590/s0100-40422004000100019.
8. Gomez, O., Salgado, H., Reyes, A., & Campos, M. E. (2010). A revised approach to the synthesis of 3-acyl imidazo[1,2-a] pyridines. *Heterocyclic Communications*, 16(2-3), 99-104. doi:10.1515/hc.2010.16.2-3.99.
9. Gudmundsson, K. S., & Johns, B. A. (2007). Imidazo[1,2-a]pyridines with potent activity against herpesviruses. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(10), 2735-2739. doi:10.1016/j.bmcl.2007.02.079.
10. Hayakawa, M., Kaizawa, H., Kawaguchi, K., Ishikawa, N., Koizumi, T., Ohishi, T., Tsukamoto, S. (2007). Synthesis and biological evaluation of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives

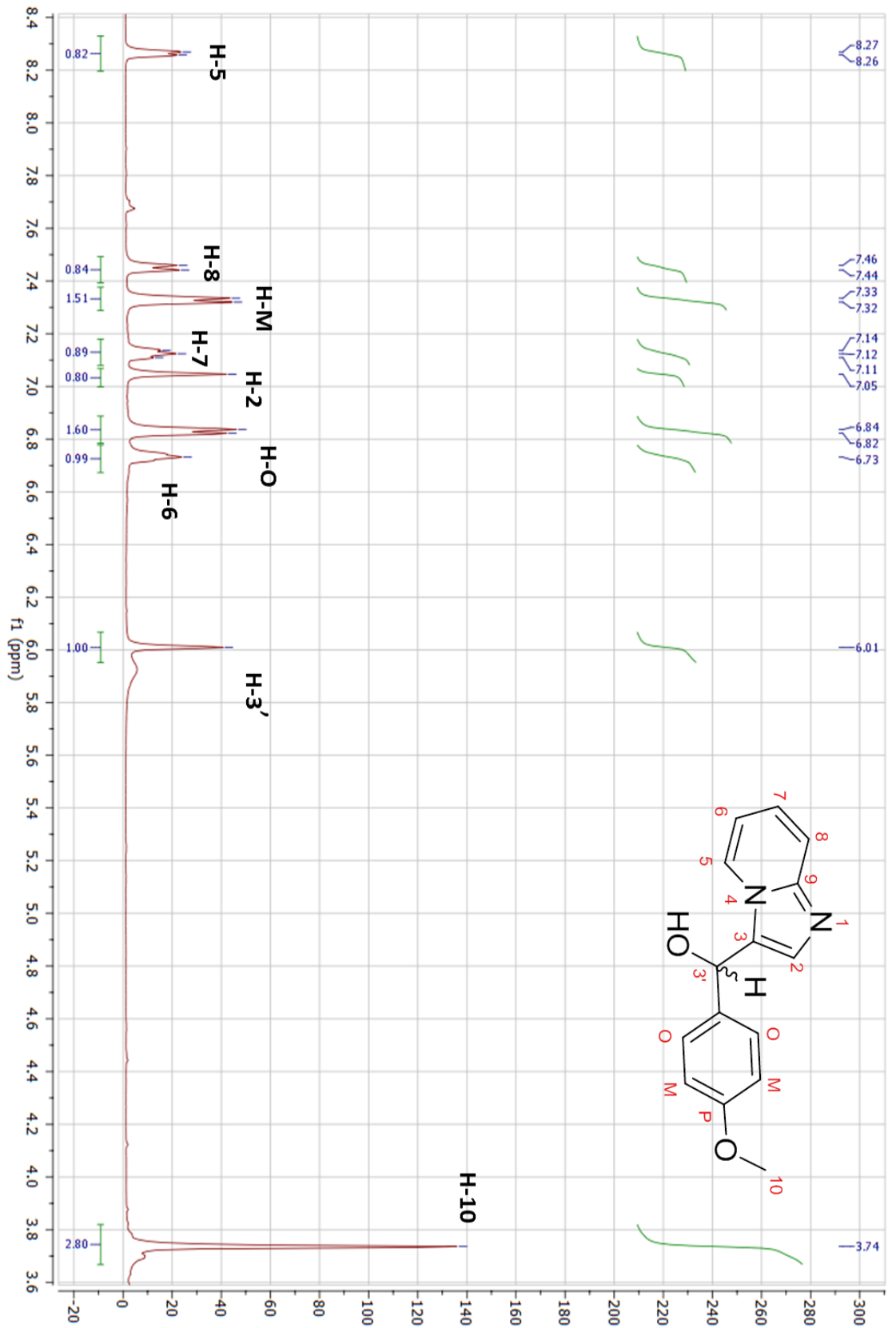
- as novel PI3 kinase p110 α inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 403-412. doi:10.1016/j.bmc.2006.09.047.
11. Holmes, A., Heilig, M., Rupniak, N. M., Steckler, T., & Griebel, G. (2003). Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(11), 580-588. doi:10.1016/j.tips.2003.09.011.
 12. Ismail, M. A., Arafa, R. K., Wenzler, T., Brun, R., Tanious, F. A., Wilson, W. D., & Boykin, D. W. (2008). Synthesis and antiprotozoal activity of novel bis-benzamidino imidazo[1,2-*a*]pyridines and 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(2), 683-691. doi:10.1016/j.bmc.2007.10.042.
 13. Kenda, B. M., Matagne, A. C., Talaga, P. E., Pasau, P. M., Differding, E., Lallemand, B. I., Michel, P. (2004). Discovery of 4-Substituted Pyrrolidone Butanamides as New Agents with Significant Antiepileptic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(3), 530-549. doi:10.1021/jm030913e.
 14. Kondo, T., Kotachi, S., Ogino, S., & Watanabe, Y. (1993). Ruthenium Complex-catalyzed Novel and Facile Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines from 2-Aminopyridines and vicinal-Diols. *Chemistry Letters*, 22(8), 1317-1320. doi:10.1246/cl.1993.1317.
 15. Koob, G. F., & Greenwell, T. N. (2004). Neuropeptide S. *Neuron*, 43(4), 441-442. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.007.
 16. Kumar, S., Sharma, N., Maurya, I. K., Bhasin, A. K., Wangoo, N., Brandão, P. Sharma, R. K. (2016). Facile synthesis, structural evaluation, antimicrobial activity and synergistic effects of novel imidazo[1,2-*a*]pyridine based organoselenium compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 916-924. doi:10.1016/j.ejmech.2016.07.076.
 17. Lee, K., & Et al., (2009). Synthesis of a Novel Series of Imidazo[1,2-*a*]pyridines as Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase (ACAT) Inhibitors. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 30(6), 1297-1304. doi:10.1002/chin.200945149.
 18. Li, C., Ai, J., Zhang, D., Peng, X., Chen, X., Gao, Z., Liu, H. (2015). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives as Potent c-Met Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6(5), 507-512. doi:10.1021/ml5004876
 19. Liu, T., Peng, X., Ma, Y., Ji, Y., Chen, D., Zheng, M., Xiong, B. (2016). Discovery of a new series of imidazo[1,2-*a*]pyridine compounds as selective c-Met inhibitors. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(5), 698-707. doi:10.1038/aps.2016.11.
 20. Marhadour, S., Bazin, M., & Marchand, P. (2012). An efficient access to 2,3-diarylimidazo[1,2-*a*]pyridines via imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl triflate through a Suzuki cross-coupling reaction direct arylation sequence. *Tetrahedron Letters*, 53(3), 297-300. doi:10.1016/j.tetlet.2011.11.015.

21. Naithani, M., Chopra, S., Somani, B. L., & Singh, R. K. (2010). Studies on adverse metabolic effects of antiepileptics and their correlation with blood components. *Current Neurobiology*, 1(2), 117–120.
22. Okabe, T., Bhooshan, B., Novinson, T., Hillyard, I. W., Garner, G. E., & Robins, R. K. (1983). Dialkyl bicyclic heterocycles with a bridgehead nitrogen as purine analogs possessing significant cardiac inotropic activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20(3), 735-751. doi:10.1002/jhet.5570200345.
23. Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Asım Kaplancıklı, Z., İşcan, G., Khan, S., & Demirci, F. (2010). Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 2080-2084. doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.023.
24. Patnaik, S., Marugan, J. J., Liu, K., Zheng, W., Southall, N., Dehdashti, S. J., Austin, C. P. (2013). Structure–Activity Relationship of Imidazopyridinium Analogues as Antagonists of Neuropeptide S Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(22), 9045-9056. doi:10.1021/jm400904m.
25. Puerstinger, G., Paeshuyse, J., Heinrich, S., Mohr, J., Schraffl, N., De Clercq, E., & Neyts, J. (2007). Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-c]pyridines: Further optimization of anti-hepatitis C virus activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(18), 5111-5114. doi:10.1016/j.bmcl.2007.07.015.
26. Reinscheid, R. K. (2005). Pharmacological Characterization of Human and Murine Neuropeptide S Receptor Variants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(3), 1338-1345. doi:10.1124/jpet.105.093427.
27. Roslan, I. I., Ng, K., Wu, J., Chuah, G., & Jaenicke, S. (2016). Synthesis of Disubstituted 3-Phenylimidazo[1,2-a]pyridines via a 2-Aminopyridine/CBrCl₃ α-Bromination Shuttle. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(19), 9167-9174. doi:10.1021/acs.joc.6b01714.
28. Stachle H, Kummer W, Koppe H. Ger. Offen. 1972, 2, 109, 524(Cl. CO7D), 07 Sep. Appl. 21 09524 9, 01 Mar.1971. Chem Abstr. 1972;77:164750k.
29. Stachle H, Kummer W, Koppe H. Ger. Offen. 1983, DE 3, 124, 718(Cl. CO 7D 487/04), 13 Jan. Appl P 24 Jun. 1981. Chem. Abstr. 1983;114:126153u.
30. Ulloora, S., Adhikari, A. V., & Shabaraya, R. (2013). Synthesis and antiepileptic studies of new imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 24(9), 853-856. doi:10.1016/j.ccllet.2013.05.030.
31. Velázquez-Olvera, S., Salgado-Zamora, H., Velázquez-Ponce, M., Campos-Aldrete, E., Reyes-Arellano, A., & Pérez-González, C. (2012). Fluorescent property of 3-hydroxymethyl

- imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine derivatives. *Chemistry Central Journal*, 6(1). doi:10.1186/1752-153x-6-83.
32. Wan, J., Hu, D., Liu, Y., Li, L., & Wen, C. (2016). Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative Amination of Enaminone C-H Bond for the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines. *Tetrahedron Letters*, 57(26). doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.05.064>.
33. Wu, Z., Lu, Y., Li, L., Zhao, R., Wang, B., Lv, K., You, X. (2016). Identification of N-(2-Phenoxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides as New Antituberculosis Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(12), 1130-1133. doi:10.1021/acsmedchemlett.6b00330.
34. Xu, Y., Reinscheid, R. K., Huitron-Resendiz, S., Clark, S. D., Wang, Z., Lin, S. H., Civelli, O. (2004). Neuropeptide S. *Neuron*, 43(4), 487-497. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.005.
35. Yashiano, T., Tadashi, M. (1985). *Eur. Pat. Appl. EP 163, 240 (Cl. CO 7D 487/ 04)*, 04 Dec, JP. Appl. 84/ 104, 257, 22 Mai.1984. *Chem Abstr* 1986, 104:186438 t.
36. Zhang, H., & Jiang, L. (2015). Microwave-assisted solvent-free synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via a three-component reaction. *Tetrahedron Letters*, 56(21), 2777-2779. doi:10.1016/j.tetlet.2015.04.030.
37. Zhou, H., Danger, D. P., Dock, S. T., Hawley, L., Roller, S. G., Smith, C. D., & Handlon, A. L. (2010). Synthesis and SAR of Benzisothiazole- and Indolizine- β -d-glucopyranoside Inhibitors of SGLT2. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1(1), 19-23. doi:10.1021/ml900010b.

12 ANEXOS

Figura 20. Espectro de RMN (CDCl₃) de ¹H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.



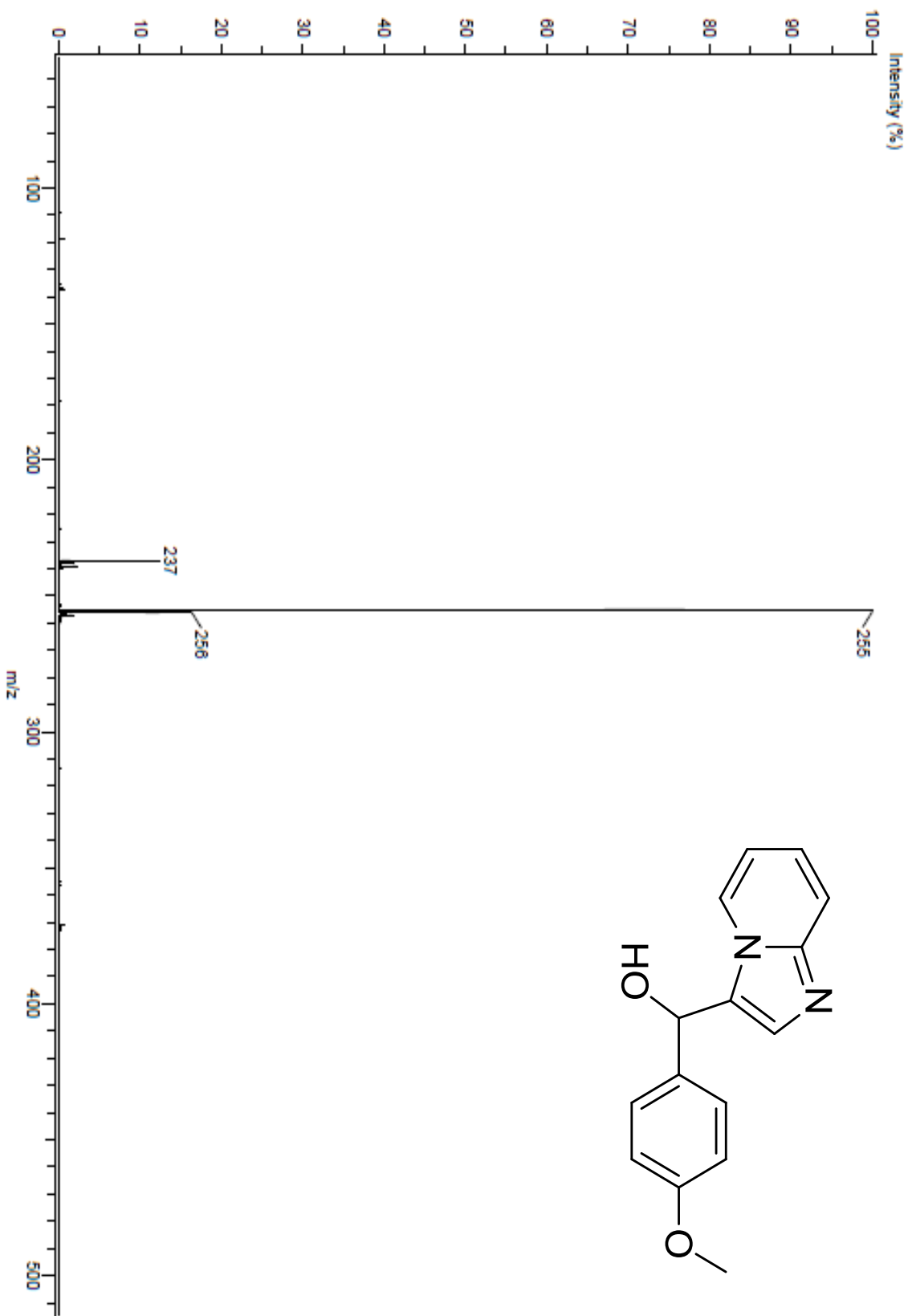


Figura 21. Espectrometría de masas e baja resolución (DART+) del compuesto imidazol[1,2-a]piridin-3-yl(4'-metoxifenil)methanol.

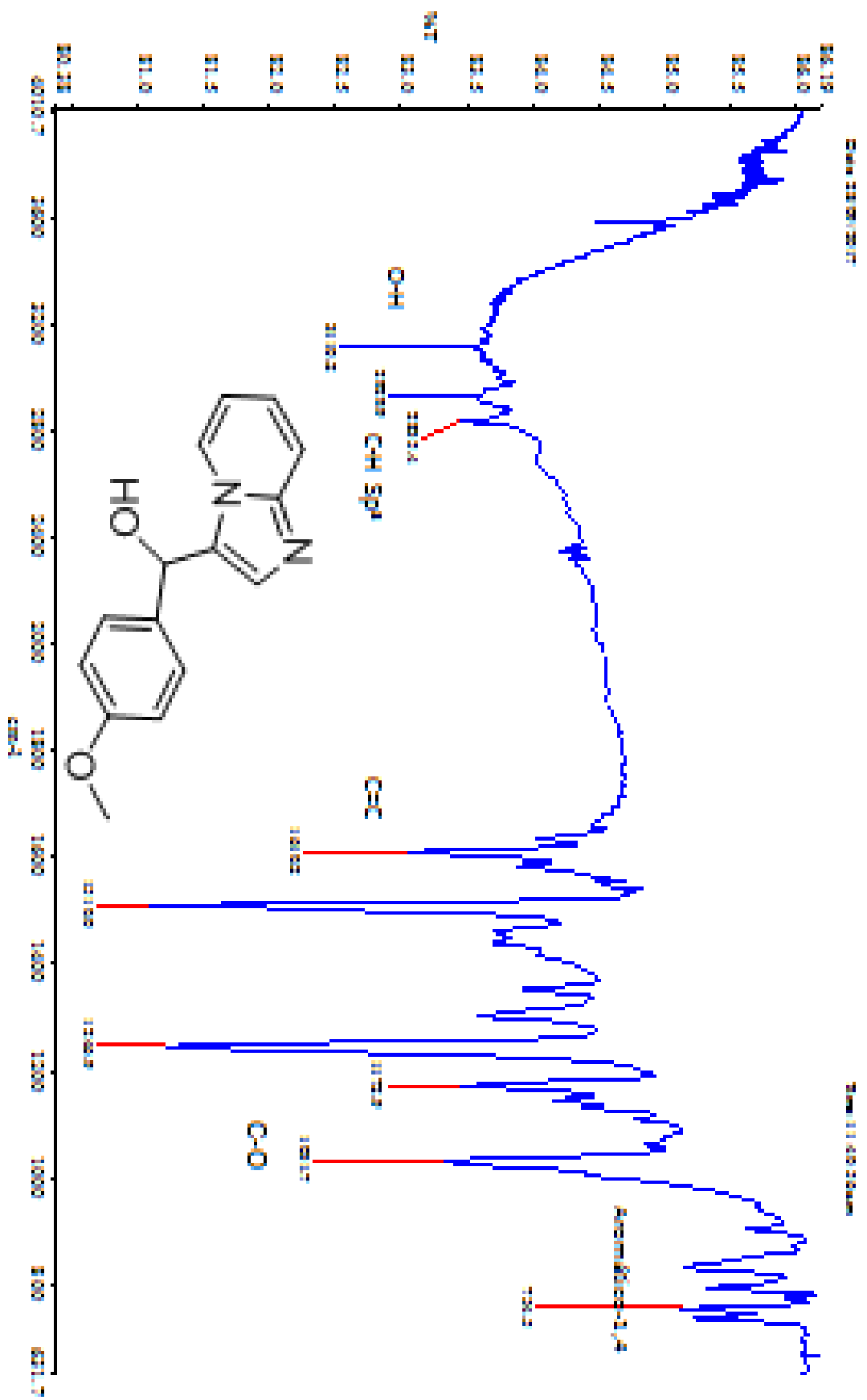


Figura 22. Espectro de IR del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-metoxifenil)metanol.

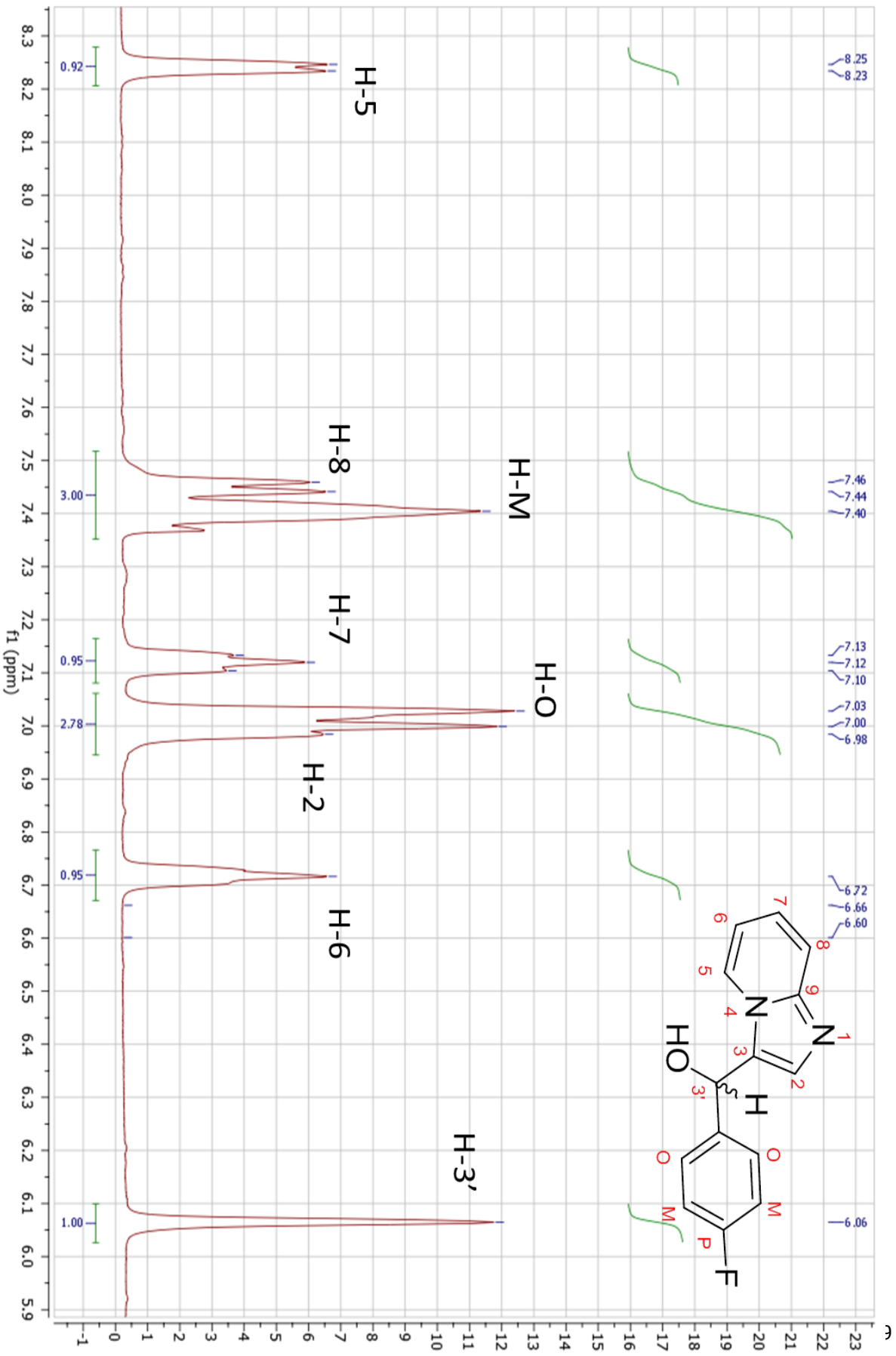


Figura 23. Espectro de RMN (CDCl₃) de ¹H del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.

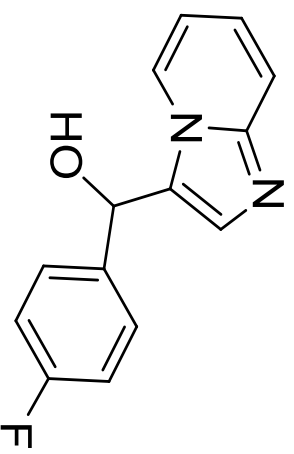
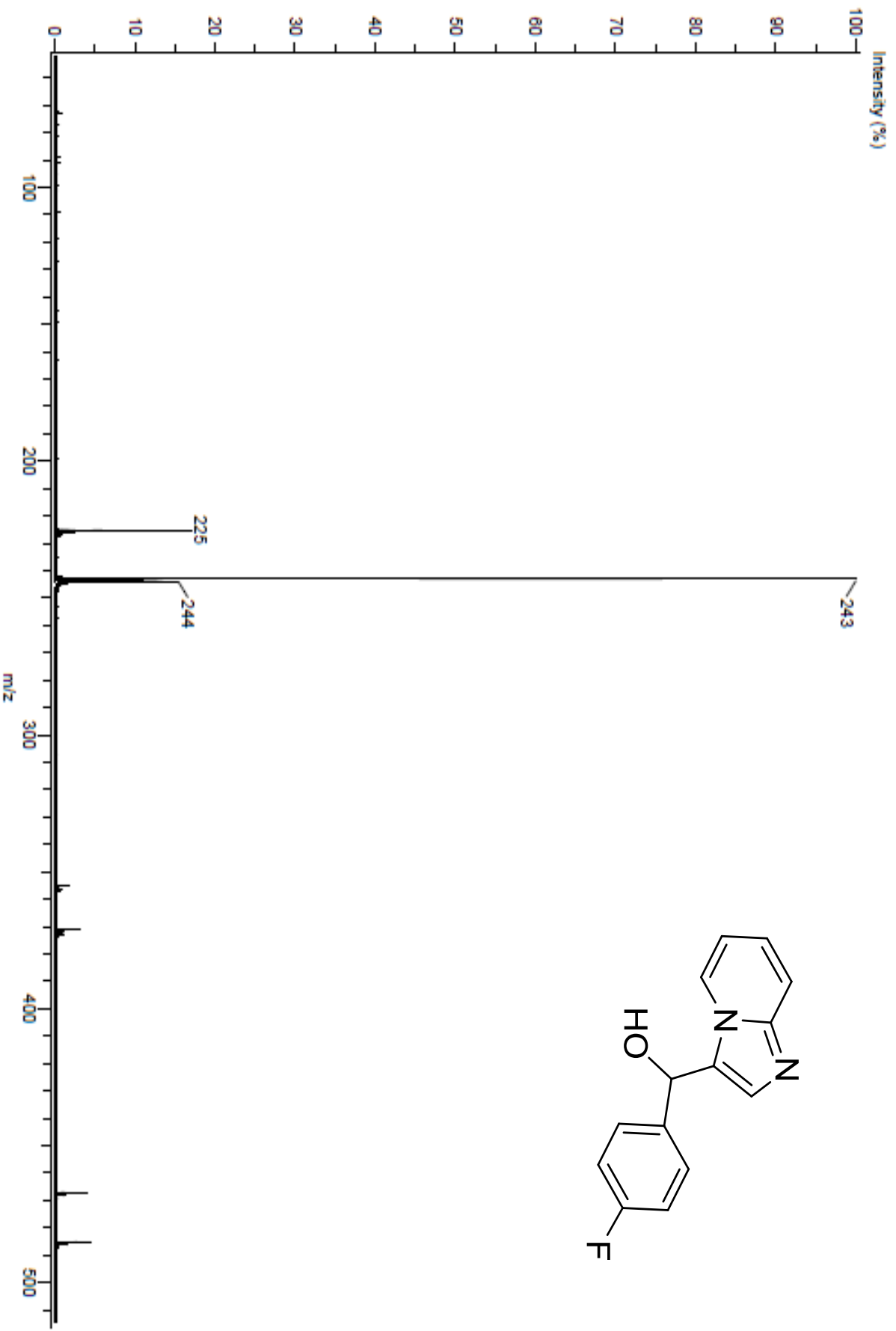


Figura 24. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.

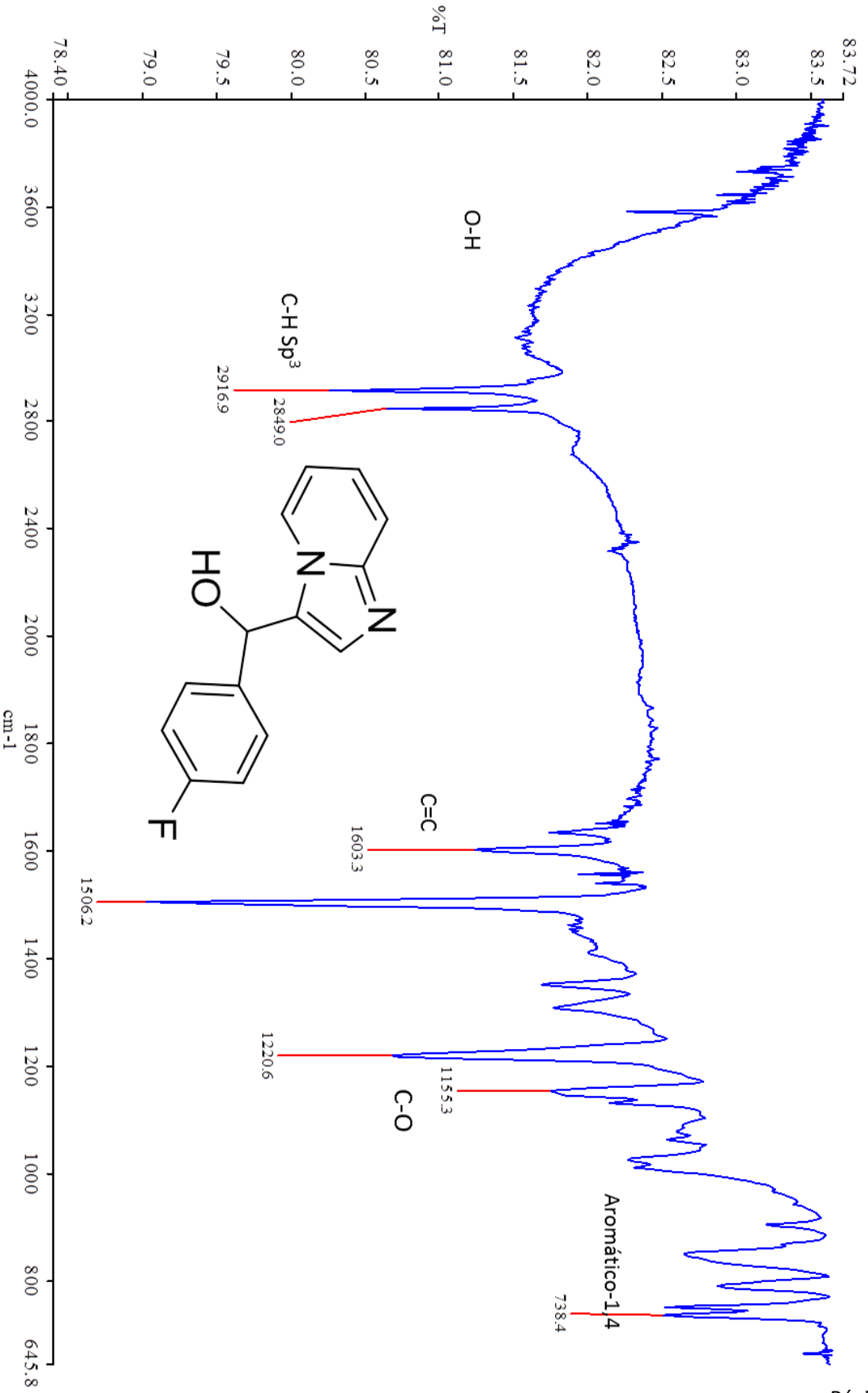


Figura 25. Espectro de IR del compuesto (4'-fluorofenil)(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol.

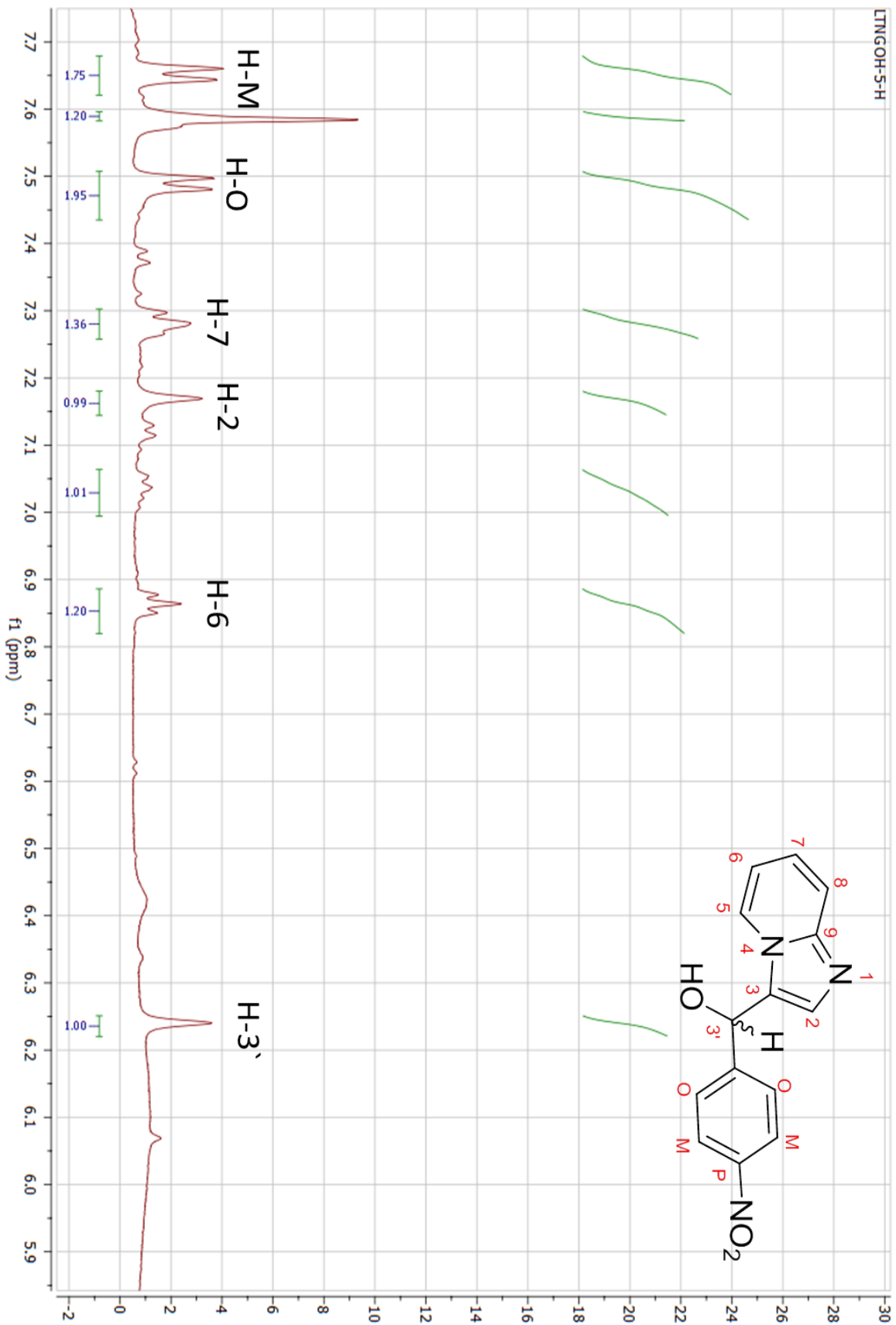


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.

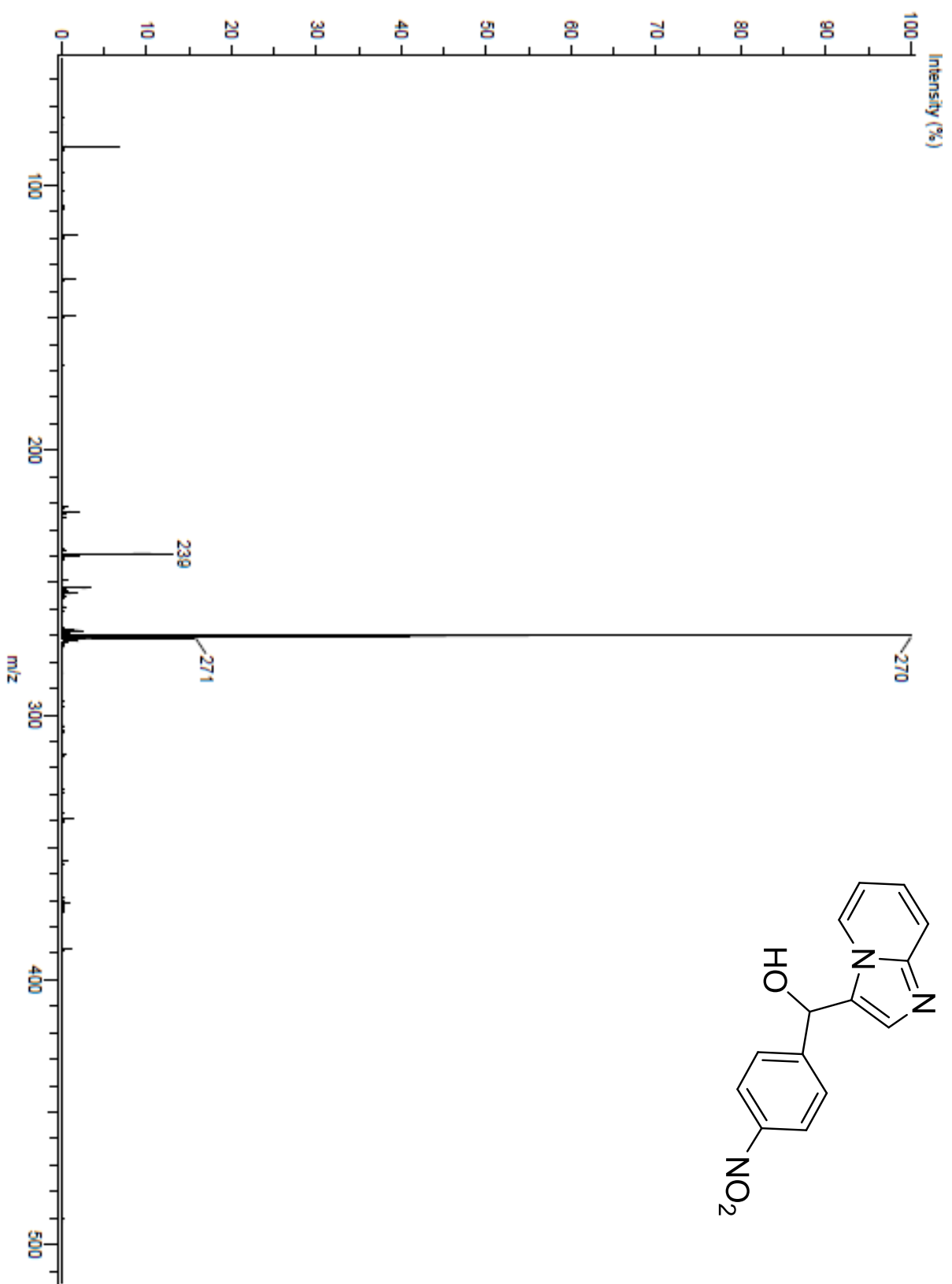


Figura 27. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto imidazol[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.

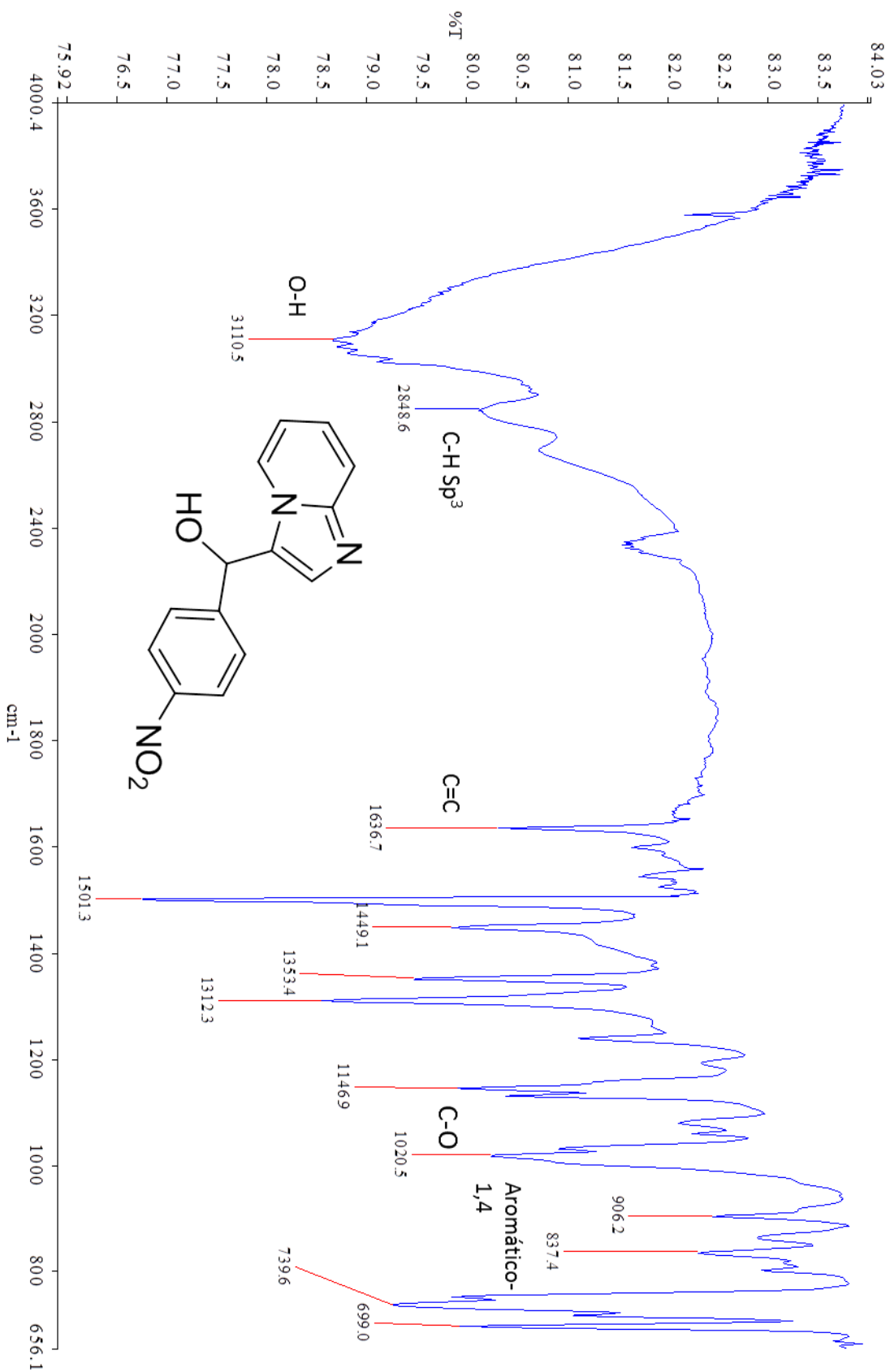


Figura 28 Espectro de IR del compuesto compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4'-nitrofenil)metanol.

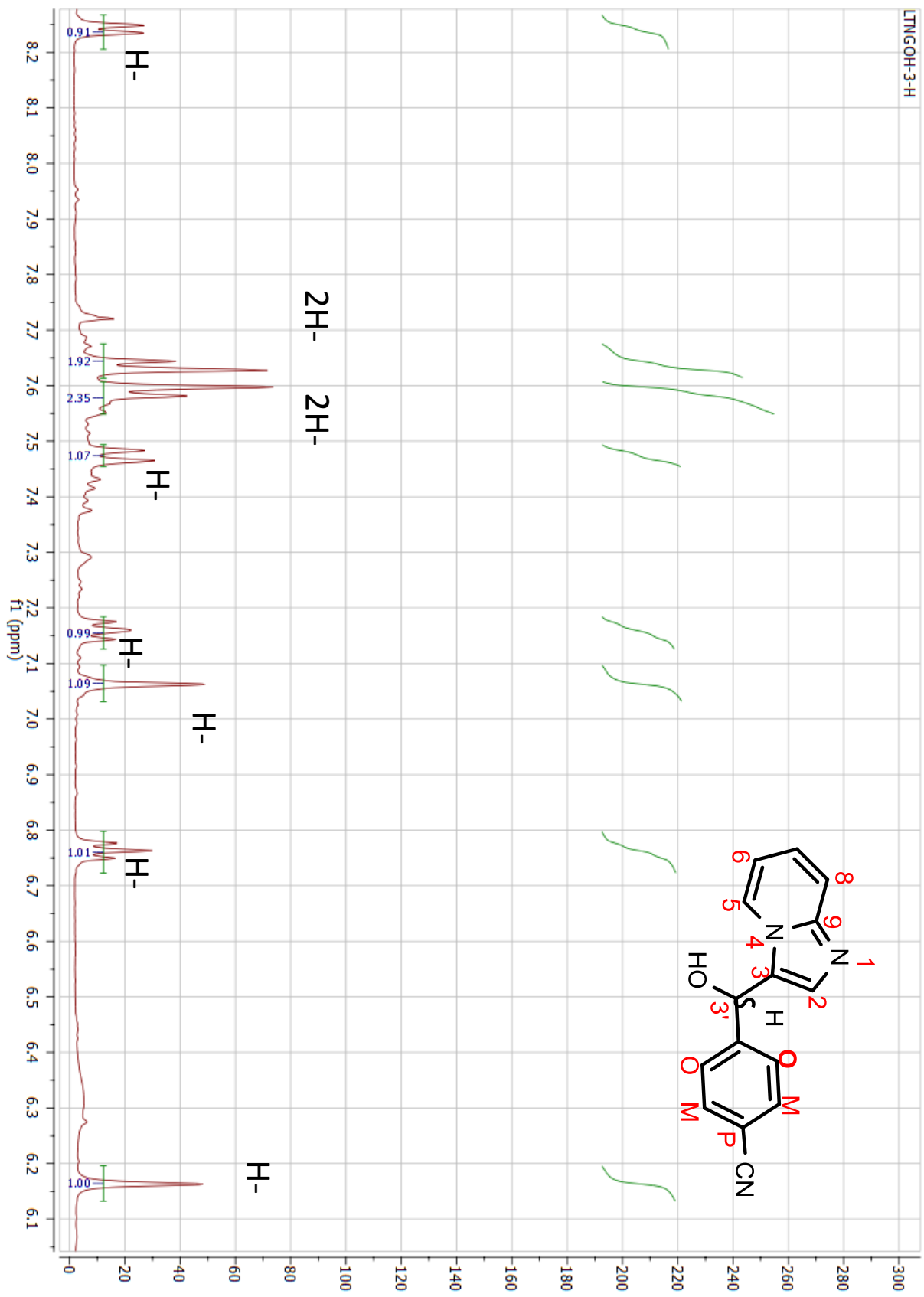


Figura 29. Espectroscopia de RMN (CDCl₃) de ¹H del compuesto 4-(hidroxi(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzonitrilo.

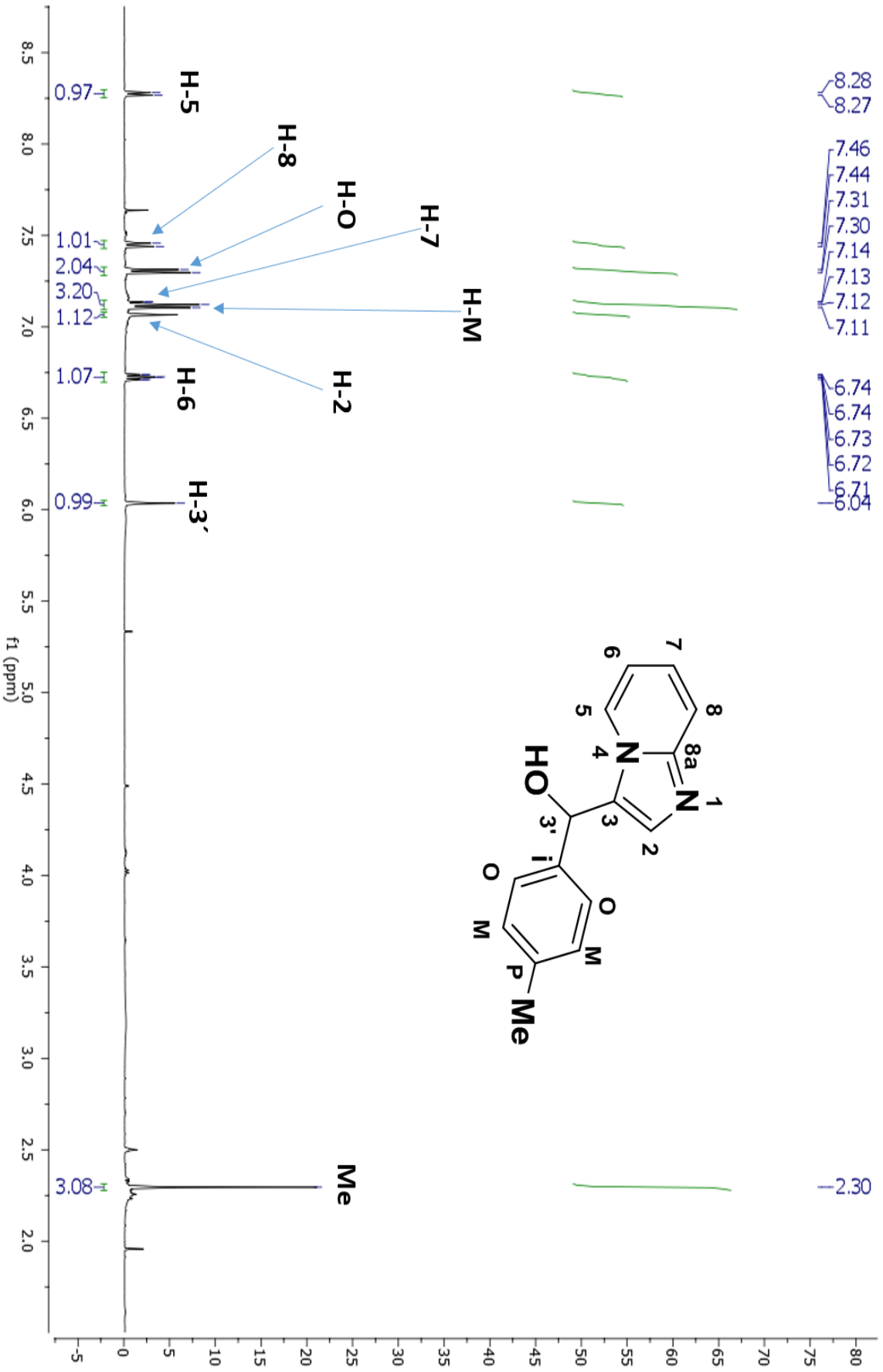


Figura 30. Espectro de RMN (CDCl₃) de ¹H del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-tolil)metanol.

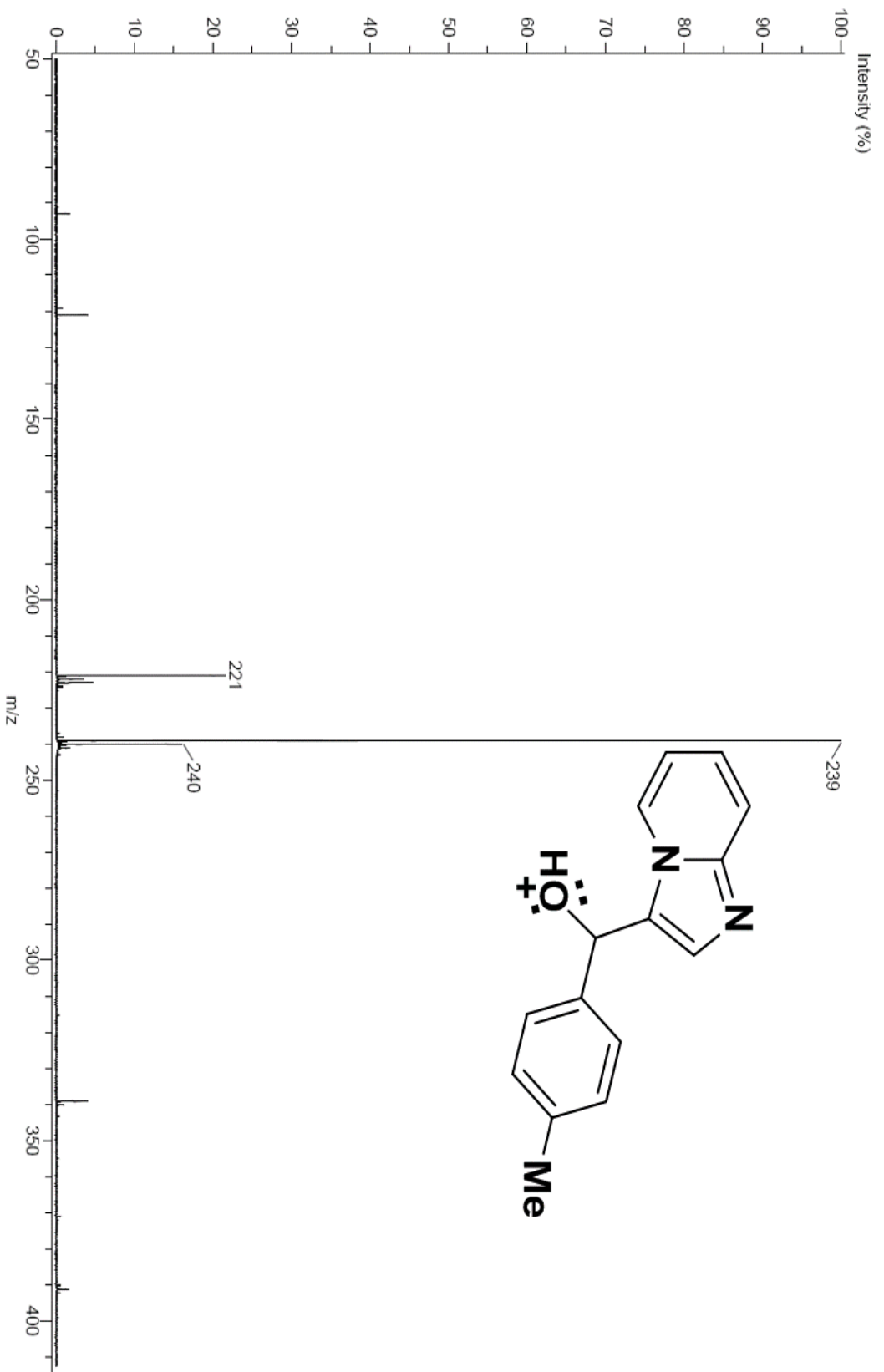


Figura 31. Espectrometría de masas de baja resolución (DART+) del compuesto imidazo[1,2-a]piridin-3-il(4-tolil)metanol.

