



## Síntesis y caracterización estructural de *n*-acilimidazoles con cadenas de 12 a 22 átomos de carbono

Jesús Contreras<sup>1</sup>, Gerzon E. Delgado<sup>2</sup>, Simón E. Barrios<sup>1</sup> y Francisco López-Carrasquero<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>) Grupo de Polímeros, <sup>2</sup>) Laboratorio de Cristalografía,  
Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101A, Venezuela

(\*) [flopezc@ula.ve](mailto:flopezc@ula.ve)

Recibido: 22/10/2015

Revisado: 09/12/2015

Aceptado: 30/12/2015

### Resumen

En este trabajo se reporta la síntesis y la caracterización estructural preliminar de una serie de *n*-acilimidazoles con cadenas laterales de 12 a 22 átomos de carbono. Todos estos materiales son sólidos cristalinos y se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas de FTIR y RMN-<sup>1</sup>H. El estudio por difracción de rayos-X indica que los diferentes *n*-acilimidazoles cristalizan en celdas monoclinicas y con volúmenes de celda unidad entre 987,3(9) y 2148,4(1) Å<sup>3</sup>.

**Palabras claves:** *n*-acilimidazoles; FTIR; RMN-<sup>1</sup>H; difracción de rayos-X

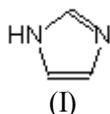
### Abstract

Synthesis and a preliminary structural characterization of *n*-acyl imidazoles with side chains from 12 to 22 carbon atoms series is reported. These materials are crystalline solids and they were characterized by FTIR and <sup>1</sup>H-NMR. The study by X-ray diffraction indicates that different *n*-acyl imidazoles crystallize in monoclinic cells and with unit cell volume values from 987.3 (9) to 2148.4 (1) Å<sup>3</sup>.

**Keywords:** *n*-acyl imidazoles; FTIR; <sup>1</sup>H-NMR; X-ray diffraction

### Introducción

El imidazol es un compuesto aromático de 5 miembros (I), que se conoce desde mediados del siglo XIX al igual que algunos de sus derivados. El imidazol es sólido, incoloro, altamente polar y soluble en agua.



Este compuesto forma parte de sustancias biológicas, tales como la histidina, histamina y la teofilina. Tanto el imidazol como muchos de sus derivados sustituidos tanto en los carbonos como en el nitrógeno, pueden ser sintetizados por numerosos métodos mediante la variación de los grupos funcionales en los reactivos<sup>1-4</sup>. Muchos imidazoles sintéticos se emplean como fungicidas y medicamentos antifúngicos, antiprotozoarios, antibióticos y antihipertensivos<sup>5,6</sup>. El imidazol también se emplea como un inhibidor de la corrosión del cobre y como fuego retardante, en polímeros y en compuestos para la fotografía y electrónica. Por último, algunos *n*-acilimidazoles con cadenas de *n*-alquílicas de 8, 12 y 14 átomos de carbono han sido empleados como agentes acilantes en la esterificación de almidones<sup>7</sup>.

### Parte experimental

#### Reactivos

El imidazol (Pro Analysis) y los ácidos grasos (Aldrich) se utilizaron tal como se recibieron (con una pureza  $\geq 95\%$ ). Los demás reactivos y solventes empleados son de grado reactivo o más y se utilizaron sin ningún tipo de purificación con excepción del cloruro de tionilo (Alfa Aesar) que se destiló inmediatamente antes de ser usado.

#### Síntesis de cloruros de acilo

En un balón de dos bocas (50 mL), provisto de una trampa para gases y un agitador magnético se coloca el ácido graso y se calienta hasta 50 °C y una vez fundido se le agrega la cantidad correspondiente de SOCl<sub>2</sub> previamente destilado a 69 °C (en una relación molar 1,5:1 respecto a los moles de ácido), manteniendo el calentamiento y la agitación constantes durante aproximadamente 3 horas. Una vez finalizada la reacción el SOCl<sub>2</sub> en exceso se elimina mediante una destilación a presión reducida (~ 20 mmHg y 50 °C).

#### Síntesis de acilimidazoles

La síntesis de los *n*-acilimidazoles se lleva a cabo de manera

similar al método reportado por Neumann<sup>7</sup>. Para ello, en un balón de dos bocas de 200 mL se disuelven 6,5 g de imidazol en 70 mL de tolueno a 80 °C, bajo agitación constante. Seguidamente se retira la fuente de calentamiento y se comienza a agregar gota a gota desde un embudo de adición una solución del cloruro de acilo en tolueno (15-20 mL, 1 eq de cloruro de acilo/2eq imidazol), y la mezcla se deja reaccionar durante 12 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el clorhidrato de imidazol se separa por filtración al vacío, mientras que el acilimidazol permanece disuelto en el sobrenadante. Este último se recupera por concentración mediante destilación al vacío de la solución y se deja enfriar para precipitar el producto. Una vez formado el precipitado, se filtra al vacío y se recristaliza en la mínima cantidad de acetato de etilo. Los productos recristalizados se utilizaron directamente en los análisis por difracción de rayos-X.

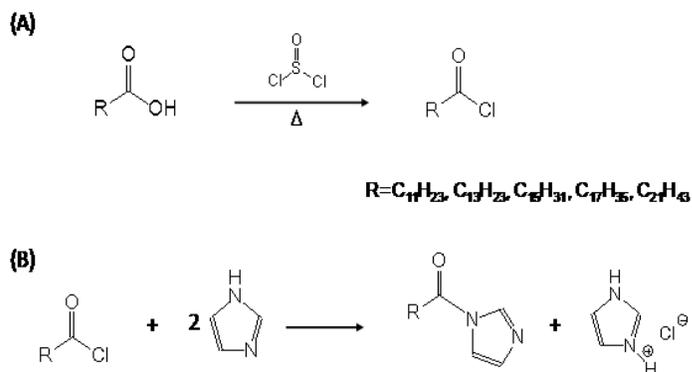
### 2.3. Caracterización

Los productos se caracterizaron mediante su punto de fusión, espectroscopia de infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN-<sup>1</sup>H), y difracción de rayos X en muestras policristalinas. Los espectros de FTIR se registraron en un equipo FTIR Perkin-Elmer 2000 y las muestras fueron preparadas como pastillas en KBr o películas sobre ventanas del mismo material. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker modelo DRX 400 MHz, empleando cloroformo deuterado como solvente y TMS como estándar interno. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 utilizando radiación de CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). Los datos se colectaron en un rango de 5-50° en  $2\theta$  con pasos de 0,02° y un tiempo de 10 segundos por paso. La calibración del equipo se realizó con un estándar externo de silicio (Si).

## Resultados y discusión

### Síntesis de acilimidazoles derivados de ácidos grasos

La síntesis de los *n*-acilimidazoles se llevó a cabo en dos pasos que consisten primero en la preparación del cloruro de acilo de cada uno de los ácidos grasos y posteriormente éste se hace



**Fig. 1:** Síntesis de acil imidazoles derivados de ácidos grasos. (A) Síntesis del cloruro de ácido. (B) Síntesis del *n*-acilimidazol.

reaccionar con el imidazol, tal como se ve en la figura 1.

Los cloruros de ácido se obtienen a partir de la reacción entre los ácidos carboxílicos correspondientes y cloruro de tionilo, tal como se describió en la parte experimental y en todos los casos se obtuvieron productos con rendimientos cercanos al 100 %. El cloruro de ácido obtenido se hizo reaccionar con el imidazol obteniéndose los correspondientes acil imidazoles, que resultaron ser sólidos con un color que está entre el blanco y amarillo y cuyos rendimientos oscilan entre un 42 y 72 % luego de ser recristalizados. Los rendimientos y los puntos de fusión de los productos obtenidos se muestran en la tabla 1. Cabe destacar que los puntos de fusión aumentan gradualmente a medida que crece la longitud de la cadena alquílica, de forma análoga a como lo hacen otras familias de compuestos similares. Aunque la síntesis de los derivados de 12 y 16 carbonos en la cadena lateral ha sido realizada previamente<sup>7,9</sup>, en esos trabajos aparte de los puntos de fusión, que son bastante similares a los obtenidos por nosotros, no se reporta ninguna caracterización adicional.

Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía IR y con la finalidad de establecer comparaciones entre ellos, en la figura 2 se muestran los espectros del ácido láurico (ácido dodecílico), el cloruro de lauroilo y el Imz-12 (lauroilimidazol) que pueden ser con-

**Tabla 1:** Rendimientos, puntos de fusión y parámetros de celda unidad obtenidos para cada compuesto luego del indexado.

<i>n</i> -acilimidazol	Rto. (%)	Pf (°C)	Parámetros de celda unidad				
			<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	$\beta$ (°)	<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )
Imz-12	42,38	67-68	18,751(3)	6,634(3)	8,475(3)	110,54(1)	987,3(9)
Imz-14	52,01	76-77	10,475(2)	12,591(1)	9,288(1)	93,14(1)	1223,5(3)
Imz-16	72,05	81-82	18,775(2)	4,708(2)	17,890(2)	109,7(2)	1488,6(2)
Imz-18	52,11	88-89	16,673(1)	5,809(1)	15,923(3)	102,98(2)	1504,6(5)
Imz-22	64,94	91-92	12,996(3)	16,289(4)	10,177(3)	94,23(2)	2148,4(1)

siderados como miembros representativos de cada una las series, ya que existen pocas diferencias entre los miembros de cada una y por ende sus espectros son similares. Cuando se compara el espectro del ácido láurico con el del cloruro de laurilo, figuras 2A y 2B, respectivamente, en el segundo se observa la desaparición de la banda asociada al enlace O-H ( $3550-2500\text{ cm}^{-1}$ ) del espectro de ácido y el desplazamiento de la banda correspondiente del carbonilo de  $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$  a  $\sim 1780\text{ cm}^{-1}$ ; esto, junto con las características físicas del producto corrobora que la síntesis del cloruro de acilo se llevó a cabo. Cabe destacar que este mismo comportamiento se registra para toda la serie de cloruros de acilo sintetizados en esta etapa; sin embargo, es necesario mencionar que para algunas muestras de cloruros de ácido se observó una pequeña banda alrededor de  $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a una pequeña porción de ácido que se forma muy probablemente por la hidrólisis del cloruro dada la alta reactividad de estos compuestos con la humedad.

Por su parte, en el espectro del Imz-12 (figura 2C) se pueden observar con claridad las tres bandas correspondientes al estiramiento de los enlaces C-H del anillo de imidazol entre  $3050-3200\text{ cm}^{-1}$  así como así como las bandas atribuidas a vibraciones de tensión de metilos y metilenos entre  $2800-3100\text{ cm}^{-1}$  y finalmente la banda de tensión del enlace C=O característica del carbonilo del grupo amida en  $1740\text{ cm}^{-1}$ .

Los imidazoles también se caracterizaron por RMN- $^1\text{H}$ . En la figura 3 se muestra el espectro del Imz-14 que se puede considerar representativo de toda la serie, allí se pueden apreciar 3 tres singuletes entre 7,0 y 8,5 ppm (1, 2 y 3) que corresponden a los tres protones del anillo del imidazol. Por su parte, los protones correspondientes al metilo y los metilenos de la cadena alquímica aparecen entre 3 y 0,9 ppm mostrando el patrón característico de sustituyentes  $n$ -

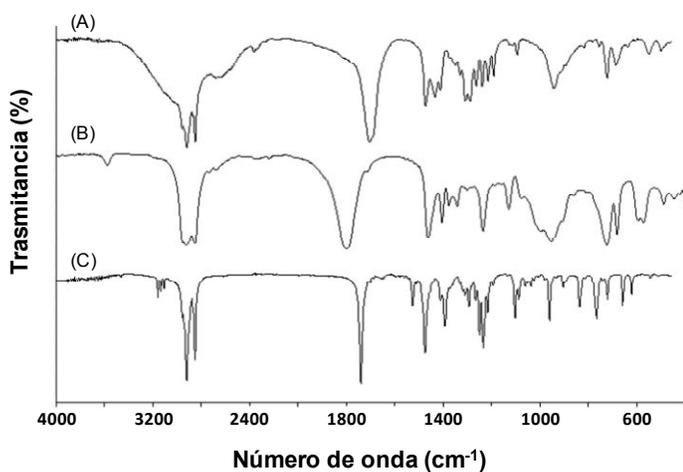


Fig. 2: Espectro IR para miembros representativos de la serie ácidos, cloruros de ácido e imidazoles. A) ácido Láurico y B) cloruro de Lauroilo y C) Lauroilimidazol (Imz-12).

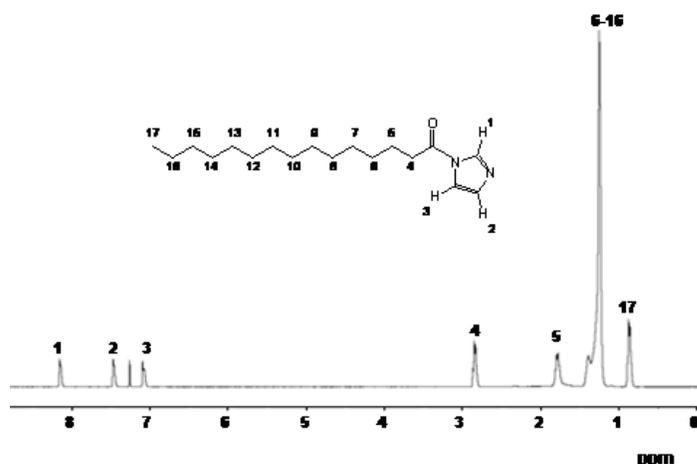
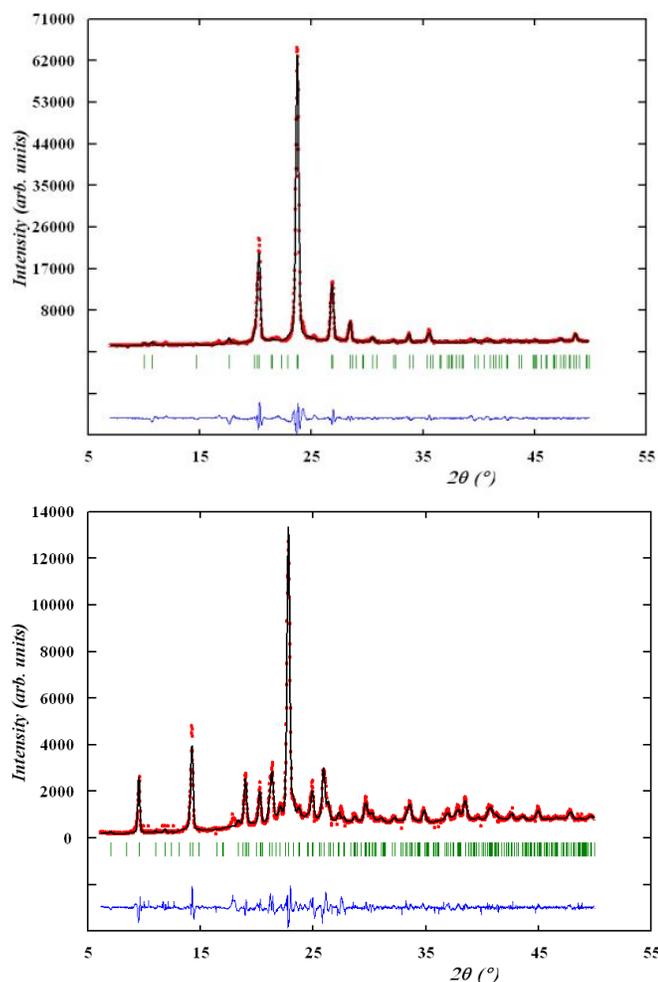


Fig. 3: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del Imz-14.

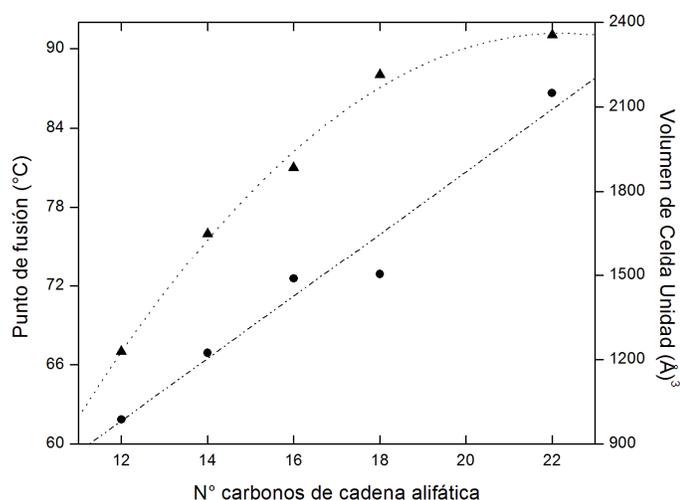
alquílicos de cadena larga. La señal 4 que aparece a 2,8 ppm y que integra para dos hidrógenos corresponde al metileno  $\alpha$  al carbonilo, el metileno  $\beta$  al carbonilo (5) se encuentra ubicado en 1,8 ppm y este pico al igual que el anterior integra para dos H, la señal ancha que aparece a 1,3 ppm y que integra aproximadamente para unos 20 H, corresponde a los metilenos entre  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_{16}$  y finalmente la señal 17 que aparece a 0,9 ppm y que integra para tres hidrógenos corresponde al grupo metilo que se encuentra al final de la cadena alquímica. Al igual que en los espectros de IR los espectros de todos los compuestos muestran las mismas señales, siendo la única diferencia entre ellos la intensidad relativa de la señal que aparece a 1,3 ppm que se incrementa con la longitud de la cadena alquímica.

El análisis de los patrones de difracción de rayos-X indica la presencia de una sola fase en cada caso. El indexado de los patrones se realizó utilizando el programa Dicvol04<sup>10</sup>. Todos los materiales cristalizan en celdas monoclinicas con los parámetros de celda unidad mostrados en la Tabla 1. El estudio de las ausencias sistemáticas indica en todos los casos celdas primitivas ( $P$ ) con grupo de Laue  $2/m$ . La determinación estructural de cada uno de estos compuestos permitirá elucidar con precisión el grupo espacial en que cristalizan. Este trabajo se encuentra en progreso. Con el propósito de verificar los parámetros obtenidos, los patrones se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail<sup>11</sup> utilizando el programa Fullprof<sup>12</sup>. La figura 4 muestra el resultado de los refinamientos, para Imz-12 e Imz-14, observándose un buen ajuste entre los patrones observado y calculado para cada compuesto.

En la tabla 1 se puede apreciar como el volumen de la celda unidad aumenta de una manera casi lineal al aumentar la cantidad de átomos en la cadena lateral, lo cual se aprecia mejor en la figura 5. En esta figura también se muestra el aumento gradual que experimentan los puntos de fusión con el incremento del número de carbonos en la cadena lateral.



**Fig. 4:** Gráficas del ajuste de las celdas encontradas para *n*-acilimidazol Imz-12 e Imz-14.



**Fig. 5:** Gráfico que muestra la variación de los puntos de fusión (▲) y los volúmenes de celda unidad (●) en función del N° de carbonos en la cadena alifática en los *n*-acilimidazoles estudiados.

## Conclusiones

El método de síntesis empleado permite la obtención de imidazoles de cadenas *n*-alquílicas largas con rendimientos de moderados a altos y con alta pureza, tal como lo demuestran los espectros de FT-IR y RMN-<sup>1</sup>H. Todos los nuevos compuestos cristalizan en celdas monoclinicas donde el volumen de la celda se incrementa de una manera más o menos lineal al incrementar el número de carbonos en la cadena alifática.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA (C-1744-11-08-A y C-1745-11-08-Ed) y al FONACIT (LAB-97000821).

## Referencias

1. AM Van Leusen, J Wildeman, OH Oldenzel. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 12. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon, nitrogen double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides. **J. Org. Chem.**, **42**, 1153-1159 (1977).
2. V Gracias, AF Gasiiecki, SW Djuric. Synthesis of fused bicyclic Imidazoles by sequential Van Leusen/Ring-Closing metathesis reactions. **Org. Lett.**, **7**, 3183-3186 (2005).
3. OH Oldenzel, D Van Leusen, AM Van Leusen. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 13. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethylisocyanide. Introduction of a one-carbon unit. **J. Org. Chem.**, **42**, 3114-3118 (1977).
4. A Chawla, A Sharma, AK Sharma. Review: A convenient approach for the synthesis of imidazole derivatives using microwaves. **Der Pharma Chemica**, **4**, 116-140 (2012).
5. J Gaillat. Imidazoles. EMC - Tratado de Medicina, 14(1), 1-9 (2010).
6. M Armijo. Dermatitis por hongos. Ed. Médica Internacional S.A., pp 45 (1989).
7. U Neumann, B Wiege, S Warwel. Synthesis of hydrophobic starch esters by reaction of starch with various carboxylic acid imidazolides. **Starch/Stärke**, **54**, 449-453 (2002).
8. A Castillejo, H Stoeckli-Evans. 1-(1H-Imidazol-1-yl)ethanone. **Acta Cryst. E63**, o638-o639 (2007).
9. HA Staab. Synthesen mit heterocyclischen Amidinen (Azoliden). **Angew. Chem.**, **12**, 407-423 (1962).
10. A Boulouf, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
11. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
12. J Rodríguez-Carvajal. Fullprof, version 5.7, LLB, CEA-CNRS, France (2015).