

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



T E S I S

"SINTESIS DE 2-(4-TIAZOLIL) NAFTO (2,3-d)
IMIDAZOL ANALOGO DEL TIABENDAZOL"

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ELVIRA LUCIA NUÑEZ ARELLANO

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

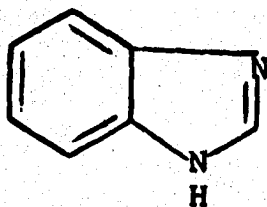
I. GENERALIDADES	
a) Objetivo	1
b) Introducción	2
Helmintos	6
Antihelmínticos	8
II. PARTE EXPERIMENTAL	
a) Esquemas	11
b) Aclaraciones	13
c) Discusión	17
d) Técnicas	41
e) Espectros	56
III. CONCLUSIONES	85
IV. BIBLIOGRAFIA	86

I. GENERALIDADES

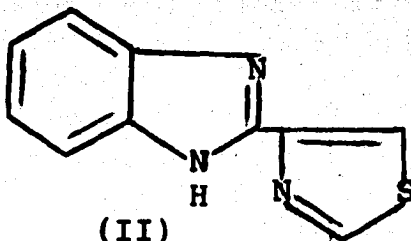
I. GENERALIDADES.

a) Objetivo.

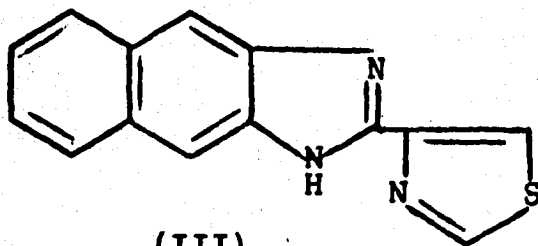
El propósito de este trabajo consiste en el diseño y síntesis del 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (14) análogo del tiabendazol (II), trabajo que persigue contribuir a la investigación de síntesis de compuestos derivados del bencimidazol (I) con posible actividad antihelmíntica.



(I)



(II)



(III)

b) Introducción.

Este trabajo es parte de un programa de investigación encaminado a la obtención de compuestos análogos al bencimidazol, con potencial actividad antihelmíntica⁽¹⁾. En este caso se describe por primera vez la síntesis de un compuesto que posee en la posición 2 del bencimidazol (I) un grupo tiazolilo unido por la posición 4 de éste, y en la posición 5,6 un anillo benzenico fusionado un nafto[2,3-d]imidazol (III), análogo del tiabendazol (II).

Por medio de este estudio se pretende contribuir en el campo de la quimioterapia de la helmintiasis a través de la investigación bibliográfica, obtención y posterior ensayo biológico del compuesto III.

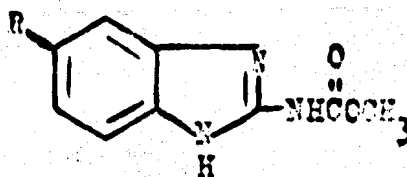
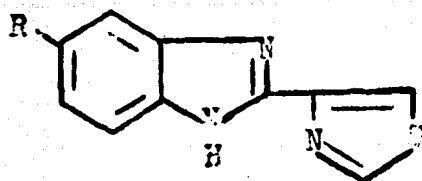
El interés fundamental de este ensayo radica en:

- a) la importancia que representa la helmintiasis debido a que es una de las enfermedades más comunes y extendidas en el mundo⁽²⁾ y que, en México se considera dentro de las áreas prioritarias de investigación;
- b) la carencia de fármacos eficientes contra ciertos tipos de parasitosis (Trichinela spiralis, Onchorcerca volvulus, Cysticercus cellulosae) y la alta toxicidad de algunos de los medicamentos actualmente disponibles

en el mercado⁽³⁾; c) incrementar el desarrollo de la infraestructura nacional sobre investigación farmacéutica al formar personal entrenado en las técnicas más comunes de diseño y síntesis de compuestos con actividad biológica y d) la consecuente necesidad de investigar y desarrollar la tecnología relacionada con la preparación de fármacos con actividad antihelmíntica.

El razonamiento que llevó a considerar el compuesto II como un posible antihelmíntico se basa en las siguientes consideraciones: el tiabendazol es un compuesto antihelmíntico que desde su descubrimiento en 1961 ha gozado de mucha popularidad debido a su alta actividad y amplio espectro de acción en el tracto gastrointestinal⁽⁴⁾; sin embargo, su uso se a limitado ya que se inactiva rápidamente en el organismo al hidroxilarse en la posición 5 del bencimidazol⁽⁵⁾. Aunque no se conoce el mecanismo de acción del tiabendazol a nivel molecular, se tiene información acerca del efecto que resulta el introducir varios sustituyentes en la posición 5 de la molécula. Se encontró que la sustitución en 5 per se no aumenta la potencia necesariamente. Por ejemplo, el compuesto 5-nitro (IV) tuvo una potencia antihelmíntica relativa de 0.2 comparada a la del tiabendazol, mientras que en el 5-amino

(V) fué de 0.8. El compuesto más potencia que surgió de esta investigación⁽⁶⁾, fué el 5-i-propoxicarbonilamino (VI) (Cambendazol, Cambenzol, Equiben), el cual tiene baja toxicidad, amplio espectro de acción y es varias veces más activo que el tiabendazol. Por otro lado, en estudios posteriores relacionados con modificaciones estructurales de la molécula del tiabendazol, se encontró que la sustitución en 2 del grupo tiazolilo por un grupo carbamato de metilo resulta en una estructura básica cuyos derivados en la posición 5 también tienen actividad antihelmíntica. El compuesto 5-butil, Perbendazol (VII) mostró alta potencia y amplio espectro de acción⁽⁷⁾, siendo superado por el 5-benzoil, Mebendazol (VIII)⁽⁸⁾ el cual ha demostrado ser muy seguro, de amplio espectro de acción^(9,10) y uno de los más utilizados en la actualidad. Otros derivados del tiabendazol, limitados a uso veterinario, son el compuesto 5-n-propoxi, Oxibendazol (IX)⁽¹¹⁾, el 5-feniltio, fenbendazol (X)⁽¹²⁾; el sulfóxido del anterior, Oxfendazol (XI)⁽¹³⁾, y el 5-n-propiltio, Albendazol (XII)⁽¹⁴⁾.



II R = H (Tiabendazol)

IV R = NO₂

V R = NH₂

VI R = i-prCONH (Cambendazol)

VII R = N-bu (Parbendazol)

VIII R = PhCO (Mebendazol)

IX R = n-PrO (Oxibendazol)

X R = PhS (Febendazol)

XI R = PhSO (Oxfendazol)

XII R = n-PrS (Albendazol)

La información anterior permite suponer algunas consideraciones acerca de las relaciones estructura-química actividad biológica, como son: 1) el bloqueo de la posición 5 del bencimidazol, en las estructuras anteriores retarda el metabolismo del compuesto, prolongado así su tiempo de vida media; 2) el congestionamiento estérico en esa posición no es un factor determinante en la actividad, ya que grupos como el -NH₂ y el i-prCONH- en los derivados del 2-metilcarbamato-bencimidazol mostraron actividad biológica (actividad in-

trínseca o eficacia^(15a)); 3) hay una parte de la molé-
cuya que permanece constante, el anillo del bencimida-
zol, la cual es esencial para la actividad, mientras
que otra parte insertada en la posición 2 del bencimi-
dazol podría considerarse como no esencial, ya que pue-
de ser de diferente naturaleza^(15b).

Considerando ahora la estructura III, se conservan
tanto el anillo bencimidazol con el sustituyente en 2,
(4-tiazolilo), dejando la modificación molecular a la
posición 5 del bencimidazol. Al meter una cadena de 4
átomos de carbono y cerrarla en forma de anillo aromá-
tico permite suponer que se impida el metabolismo en
la posición 5 de la estructura del tiabendazol; se es-
pera actividad al conservar una liposolubilidad análo-
ga al parbendazol; y siendo aromática la nueva parte de
la molécula del tiabendazol, se espera mayor atracción
hidrofóbica con el receptor y como consecuencia mayor
tiempo de acción o actividad biológica^(15c).

Generalidades sobre helmintos.

Los helmintos, son metazoarios de cuerpo aplanado
ó cilíndrico, que poseen ó no una cavidad (Celoma). Su
cuerpo se recubre de un tegumento liso ó estriado trans

versalmente, que puede ser quitinoso ó blando. No tiene órganos de locomoción y sus movimientos los realiza a base de contracciones musculares. Como están adaptados a la vida parasitaria, algunos de sus órganos están atrofiados ó no existen, como sucede con el aparato circulatorio, el aparato respiratorio etc., mientras que otros órganos los tienen muy desarrollados; como el aparato reproductor, ya sea en helmintos hermafroditas ó en helmintos con sexos separados (dioicos). Algunos tienen aparato digestivo completo, otros lo tienen incompleto y otros más no lo tienen⁽¹⁶⁾.

Algunos helmintos viven en estado adulto como parásitos del hombre y numerosos animales domésticos y salvajes, en cuyos órganos se alojan. Los estadios larvarios de estos animales, generalmente se desarrollan en huéspedes intermediarios (artrópodos, crustáceos, peces, mamíferos, etc.).

Los helmintos adultos y a veces sus larvas, al parasitar al hombre le ocasionan enfermedades importantes, que se conocen con el nombre de helmintiasis, algunas muy graves que inclusive, lo llevan a la muerte, causando daño socio-económico importante⁽¹⁷⁾.

La tabla (1) muestra la clasificación de los helmintos, con algunas de sus características principales.

HELMINTOS

1. PLATELMINTOS (gusanos planos)

b) TERMATODOS

Gusano plano, desnudo, desnudo sin tubo digestivo. Hermafroditas.
Ejemplo: Taenia solium

Gusano de cuerpo aplano, sin segmentos, desnudo, con tubo digestivo, incompleto, hermafroditas o dioicos. Ejemplo: Fasciola hepática.

2. NEMATELMINTOS (gusanos cilíndricos)

a) NEMATODOS

Gusano cilíndrico con cavidad celómica, dioicos. Aparato digestivo completo. Ejem.: Ascaris lumbricoides.

antihelmínticos.

Los antihelmínticos son fármacos usados para liberar al organismo de parásitos llamados helmintos. Estos fármacos tienen gran importancia porque la helmintiasis es la enfermedad más común en todo el mundo; existiendo regiones donde estas enfermedades constituyen el principal problema de salud pública⁽¹⁸⁾.

Varios miles de millones de personas alojan diferentes tipos de helmintos, y su número aumenta en lugar de disminuir⁽¹⁹⁾. Tal aumento se puede atribuir a la indiscriminada contaminación del medio ambiente, al crecimiento y forma de vivir de las poblaciones, lo cual hace casi imposible la erradicación de tales parasitosis.

El término antihelmíntico no se limita a los fármacos que actúan localmente para expulsar helmintos del tracto gastrointestinal. Hay varios tipos de éstos que penetran en los tejidos, y los fármacos que se usan para combatir las infecciones sistémicas también se incluyen en el nombre general de antihelmínticos.

Un gran número de compuestos han sido probados contra las parasitosis, existiendo en la actualidad un "arsenal" de compuestos efectivos contra estas enferme-

dades, sin embargo presentan inconvenientes como son: reacciones secundarias, baja potencia, espectro de actividad muy reducido o precio elevado. Por lo que la búsqueda del medicamento ideal sigue siendo uno de los objetivos del farmacéutico, se considera que un medicamento ideal debe reunir cualidades como: amplio espectro de actividad, alta potencia, atóxico, efectivo in vivo, no producir reacciones secundarias, bajo precio y fácil de adquirir.

Se ha observado que los imidazoles han ocupado y ocupan un lugar importante en el tratamiento de las enfermedades producidas por parásitos. Un ejemplo importante en la actualidad es el metronidazol, derivado del nitroimidazol, medicamento amebicida y tricomonicida; así como los bencimidazoles.

Se afirma que algunos de los derivados del bencimidazol figuran entre los agentes quimioterápicos de mayor potencia, pues in vitro, su actividad larvicida completa se manifiesta a las concentraciones de 10 pg/ml⁽¹⁹⁾.

En el hombre, los bencimidazoles, actúan eficazmente en ascariasis, enterobiasis, trichuriasis, uncinariasis y estrongiloidiasis, en infestación única o

mixta (20,21) . Son el medio de elección en Tripanosomiasis americana y además tienen cierta efectividad contra algunos céstodos y tremátodos (21,22) .

También se ha observado que el tiabendazol es activo in vitro contra diversos hongos saprofitos y patógenos (Trichophyton y Microsporium) y contra la sarna (Sarcoptes scabiei) (20) .

El mebendazol es nematocida por virtud de la capacidad de inhibir irreversiblemente la captación de glucosa (23) .

La importancia del tiabendazol y el mebendazol en la medicina actual reside en su actividad polivalente, y actuar tanto en larvas y parásitos adultos en algunas especies, además de estar entre los medicamentos de menor toxicidad (22) .

En la tabla (2) se resumen algunos de los fármacos más usados en la quimioterapia de la helmintiasis.

Tabla 2

FARMACOS USADOS EN LA QUIMIOTERAPIA
DE LA HELMINTIASIS *

PARASITOS	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
1. NEMATODOS		
<u>Ancylostoma deodenale</u> <u>Necator americanus</u>	Anquilostomiasis 6 uncinariasis	Befenio, tetracloroetileno, pirantel, <u>tiabendazol</u> , <u>me-</u> <u>bendazol</u> , bitoscanato
<u>Ascaris lumbricoides</u>	Ascariasis	Piperacina, pirantel, <u>tia-</u> <u>bendazol</u> , befenio, <u>mebenda-</u> <u>zol</u> , tetramizol, ditiazanina
<u>Enterobius vermicula-</u> <u>ris (oxyuris)</u>	Oxiuriasis o ente robiasis	Piperacina, pirantel, pir- vinio, <u>tiabendazol</u> , <u>mebenda-</u> <u>zol</u> ditiazanina
<u>Strongyloides sterco-</u> <u>ralis</u>	Entrongiloidiasis	<u>Tiabendazol</u> , pirvinio, di- tiazanina, niridazol
<u>Trichuris trichiura</u>	Tricuriasis o Tricocefalosis	<u>Tiabendazol</u> , <u>mebendazol</u> , be- fenio, ditiazanina, hexil- resorcinol
<u>Wuchereria bancrofti</u> <u>Brugia malayi</u> <u>Loa loa</u>	Filariasis	Dietilcarbamacina (con su- ramina)
<u>Onchocerca volvulus</u>	Oncocercosis	Dietilcarbamacina (con suramina)

Tabla 2
(CONTINUACION)*

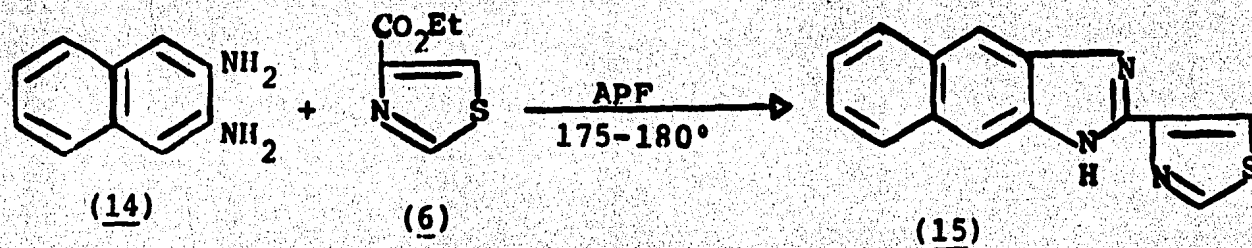
PARASITOS	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
<u>Drancunculus medinensis</u>	Dracontiasis	<u>Tiabendazol</u> , nitridazol
2. CESTODOS		
<u>Taenia saginata</u>	Teniasis	Niclosamida, quinacrina,
<u>Taenia solium</u>		diclorofeno, paramomicina,
<u>Hymenolepis nana</u>		<u>mebendazol</u>
<u>Diphyllobothrium latum</u>		
3. TREMATODOS		
<u>Schistosoma haematobium</u>	Esquistosomiasis	Niridazol, antimoniales,
<u>Schistosoma mansoni</u>		hicantona, metrifonato,
<u>Schistosoma japonicum</u>		lucantona
<u>Paragonimus westermanti</u>	Paragonimiasis	Bitionol, cloroquina
<u>Paragonimus kellicotti</u>		
<u>Clonorchis sinensis</u>	Clonorquiasis	Cloroquina, bitionol, antimonio
<u>Fasciola hepática</u>	Fascioliasis	Emetina, bitionol, cloroquina
<u>Fasciolopsis buski</u>	Fasciolopsiasis	Hexilresorsinol, bitionol, tetracloroetileno

* Rev. (19, 24).

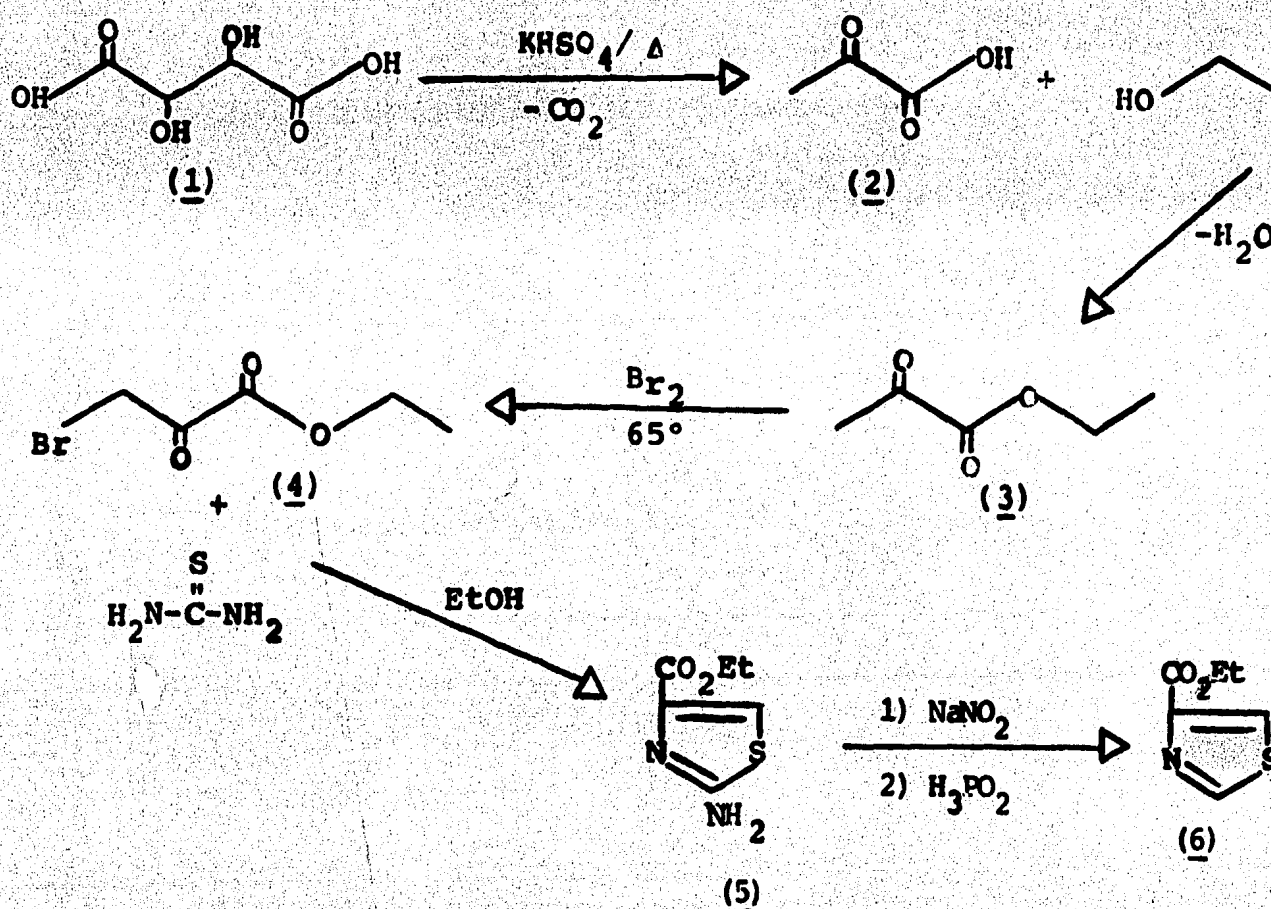
II. PARTE EXPERIMENTAL

a) Esquemas.

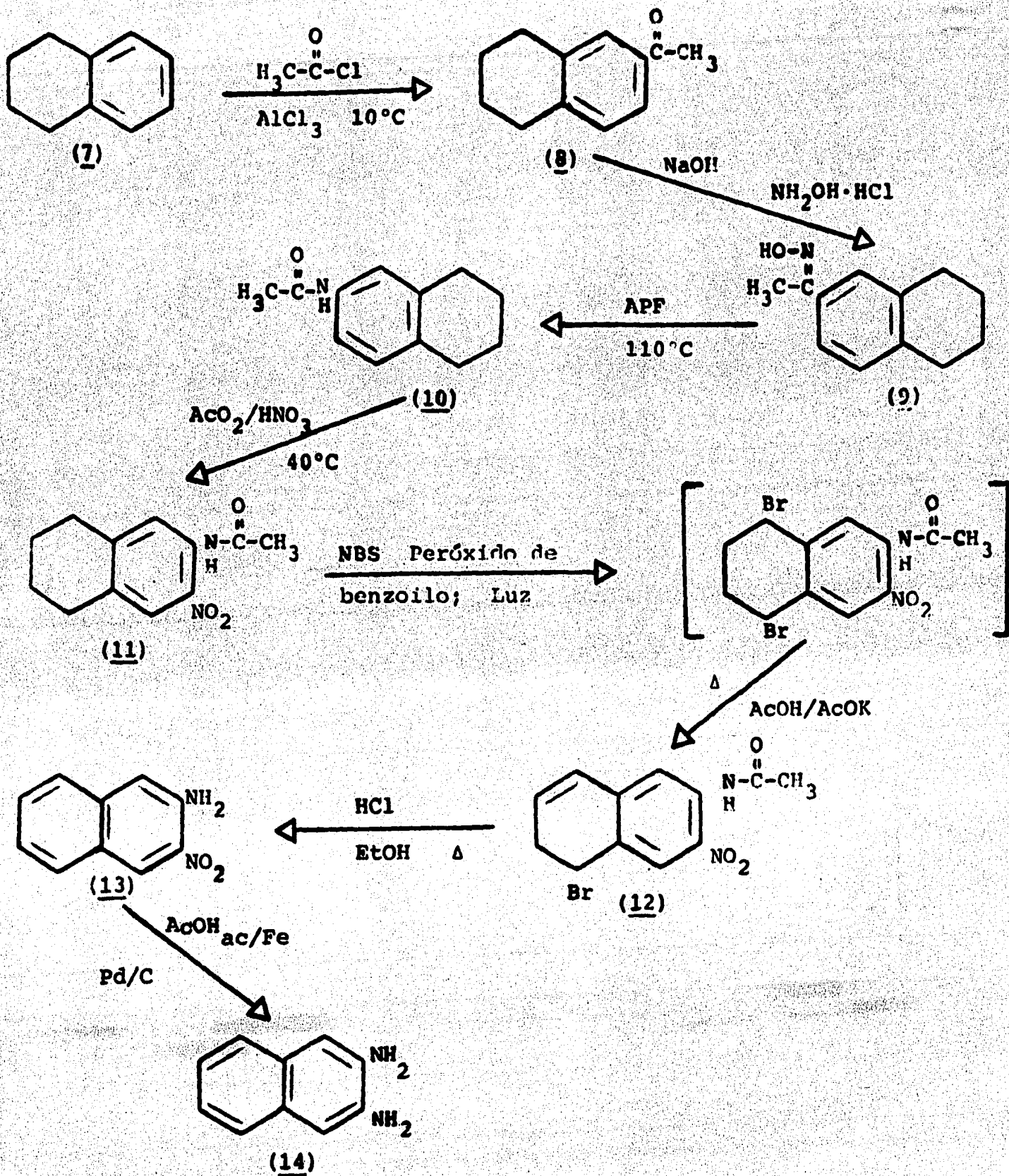
Esquema No. 1. Obtención del 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol.



Esquema No. 2. Obtención del 4-tiazol carboxilato de etilo.



Esquema No. 3. Obtención de la O-naftalendiamina (14).



b) Aclaraciones.

Instrumentación. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337, los compuestos líquidos en película y para los sólidos en pastilla de bromuro de potasio, utilizando aire como referencia; los valores se reportan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390, en deuterocloroformo (CDCl_3) como disolvente (a menos que se indique lo contrario), utilizando como referencia interna tetrametilsilano; los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ).

Para el producto final (15) los espectros de RMN se realizaron en un aparato Nicolet 200 MHz de baja resolución (espectro No. 15-B) y en un espectrómetro Nicolet 360 MHz de alta resolución (espectro No. 15-C) utilizando CD_3OD como disolvente.

Los espectros de masas se determinaron en un aparato Variant MAT 112, con una energía de haz electrónico de 70 ev.

Las destilaciones de bulbo a bulbo se realizaron en un Kugelrohr de 500 watts marca Aldrich.

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Büchi SMP-20, las temperaturas se reportan en gra-

dos centígrados y no están corregidos.

Cromatografía en placa fina y columna. Para el análisis de rutina por cromatografía de placa fina, se emplearon placas de vidrio revestidas con gel de sílice 60 F-254 (250 micras) ó bien placas de aluminio revestidas con gel de sílice 60 F-254 (200 micras), ambos tipos de placa de marca Merck se conservaron dentro de un gabinete desecador.

Los compuestos orgánicos se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta, por exposición a vapores de yodo o por calentamiento de las placas de vidrio previamente rociadas con ácido sulfúrico al 75%. La cromatografía preparativa se realizó en placas de vidrio Merck de 20 x 20 revestidas con gel de sílice PF 254 (2 mm espesor). Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 60 para columna (malla 70-230).

Disolventes. A menos que se especifique de manera diferente, los disolventes grado reactivo se purificaron y secaron antes de usarse. A continuación se indica la manera en que se purificaron algunos disolventes: tetrahidrofurano y éter por destilación sobre hidruro de litio y aluminio después de refluja por 1 hora; metanol y etanol se reflujaaron durante 1 hora sobre

hidruro de calcio, destilándolos posteriormente en éste último; hexano, se lavó con ácido sulfúrico posteriormente con agua y seco sobre sulfato de sodio anhidro, destilándose de cloruro de calcio. El cloroformo y acetato de etilo se purificaron de la misma manera que para el hexano.

Los demás disolventes utilizados se destilaron de cloruro de calcio, después de reflujarlo 1 hora sobre éste.

Procedimiento general de las reacciones. Las reacciones en atmosfera inerte y condiciones anhidras se realizaron manteniendo el matraz de reacción conectado a un globo lleno de nitrógeno. La adición de reactivos se realizó por medio de una jeringa hipodérmica a través de septa de hule. El progreso de las reacciones se siguió a través de cromatografía en placa fina hasta detectar la desaparición de las materias primas o la constancia de un producto. Los extractos orgánicos de las mezclas de reacción se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a menos que se indique de manera diferente. Los extractos secos se concentraron por rotaevaporación al vacío a 25-50°C.

Abreviaciones. THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida; éter, éter dietílico; DMSO, dimetilsulfó-

xido, NBS, N-bromo succinimida; APF, ácido polifosfórico; RMN, resonancia magnética nuclear; (a-amplio; s=singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; m = multiplete; J = constante de acoplamiento); i.r., infrarrojo (cm, centímetros); p.e. = punto de ebullición; p.f. = punto de fusión; ccf, cromatografía en capa fina; (r.f., centro del desplazamiento del compuesto relativo al frente del disolvente).

c) Discusión.

La síntesis del 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15), se efectuó siguiendo el esquema de síntesis No. 1, para lo que se requirió sintetizar el 4-tiazol carboxilato de etilo (6) que, en el esquema No. 2 muestra su obtención, y la o-naftalendiamina (14) cuya síntesis se describe en el esquema No. 3.

En el esquema No. 2, que describe la síntesis del 4-tiazol carboxilato de etilo (6), se utilizó piruvato de etilo (3), el cual se intentó sintetizar por dos rutas; una de estas consistía en esterificar el ácido láctico con etanol y posterior oxidación, sin resultados satisfactorios, y la otra a partir del ácido pirúvico (2) que se preparó de la descarboxilación del ácido tartárico (1), se esterificó con etanol y así por este método se obtuvo el piruvato de etilo (3) con mejores resultados. En la primera ruta intentada se hizo una esterificación de Fischer con el ácido láctico y etanol⁽²⁵⁾ produciendo el lactato de etilo que se purificó por destilación rindiendo 85% del éster puro. En la oxidación de éste compuesto, se utilizó la técnica de Cornforth⁽²⁶⁾. La reacción

se realiza, colocando en un matraz con agitación mecánica, una solución saturada de sulfato de magnesio y hexano, a este sistema de dos fases se le adiciona el lactato de etilo y fosfato diácido de sodio. La mezcla se mantiene a 15° adicionando en porciones KMnO_4 como agente oxidante. El proceso se sigue por ccf; después de 2 hr. de reacción se da por terminado (la materia prima se ha consumido en un 65%). El tiempo de oxidación se determinó realizando ensayos, en los que se observó que aumentar el tiempo; aún cuando se adicionara un exceso de KMnO_4 y NaH_2PO_4 , la materia prima no se oxida totalmente. La fase hexánica se decanta y la masa de dióxido de manganeso formada durante la reacción se extrae repetidas veces con hexano y todas las fracciones recolectadas se juntan y destilan a presión reducida, obteniendo un aceite residual de color paja, que por ccf revelada con yodo, mostró dos compuestos con r.f. muy semejante. Uno de estos correspondió al lactato de etilo y el otro de un r.f. mayor al producto de oxidación (piruvato de etilo).

El rendimiento del producto crudo de reacción fue 80% con una pureza estimada por ccf de 65%. Teniendo problemas en la purificación, ya que por des-

tilación fraccionada no se pudo realizar la separación debido a que los puntos de ebullición de la materia prima y el producto de oxidación difieren en 0.5° . Se intentó también por cromatografía en capa delgada, obteniéndose el producto impuro por la cercanía en r.f. de dicha mezcla de compuestos.

Así pues, para separar el piruvato de etilo (3) de el lactato de etilo sin oxidar, se probó purificar utilizando los métodos mencionados en la técnica de Cornforth⁽²⁶⁾ sin obtener resultados y rendimientos aceptables.

No encontrándose disponibles en la literatura un criterio satisfactorio para la purificación del piruvato de etilo (3) y teniendo la posibilidad de otro método de síntesis que nos diera mejores resultados, se desistió de esta ruta.

La obtención del piruvato de etilo (3) a partir de ácido pirúvico, implicó la síntesis de éste ácido. Haciendo uso de la disponibilidad del ácido tartárico (1) a la β -descarboxilación por calentamiento utilizando un catalizador se produjo el ácido pirúvico (2)⁽²⁷⁾. Durante la reacción, en la que se utilizó el bisulfato de potasio como catalizador, es muy importante el control de la descarboxilación, dado que la espuma

que se genera puede llegar a obturar las salidas del sistema, esto se evita obteniendo una mezcla íntima de los reactivos, evitando la humedad en ellos al inicio de la reacción y el control de la temperatura. La mezcla funde totalmente a 220° y el ácido pirúvico (2) destila a 240-250° como un líquido de color amarillo y de olor característico.

El producto es purificado por destilación a presión reducida (8-10 mmHg), dando el ácido pirúvico (2) puro con un 46% de rendimiento y p.e. de 58° (8-10 mmHg); se identificó por sus propiedades físicas comparadas con las reportadas en la literatura (27,28,29) y espectroscopia de i.r. y RMN. El espectro de i.r. (espectro No. 2-A) muestra las bandas características del ácido carboxílico, una muy intensa y ancha en 3100 cm^{-1} para el enlace oxígeno-hidrógeno y la otra en 1740 cm^{-1} para el grupo carbonilo. En el espectro de RMN (espectro No. 2-B) se observa la señal del metilo como un singulete desplazado a campos bajos (2.5 ppm) por influencia del carbonilo vecino a éste; otra señal simple a 8.5 ppm del hidrógeno del ácido que intercambia con agua deuterada (D_2O).

La esterificación del ácido pirúvico (2) se pro-

bó por dos métodos de síntesis. Un primer ensayo en la esterificación del ácido pirúvico fué utilizando la sal del ácido y yoduro de etilo en THF anhidro⁽³⁰⁾ (p.e. 66°), se ensayó a temperatura ambiente y con calentamiento a reflujo. La reacción se siguió por ccf, obteniéndose solo un 30% de producto de esterificación. Probablemente por la estabilidad del carboxilato la temperatura alcanzada no fue suficiente. Se cambió el disolvente y utilizando benceno (p.e. 80°) se lograron resultados parecidos al ensayo anterior. Se pensó utilizar DMF (p.e. 153°) para dar mayor energía a la reacción pero el inconveniente fué su cercanía en p.e. al piruvato de etilo (p.e. 155°), lo que sería una desventaja en la purificación.

Finalmente se realizó una esterificación de Fischer. El ácido pirúvico (2) con etanol en tetracloruro de carbono, se llevó a reflujo con destilación azeotrópica del agua⁽³¹⁾; se usó H₂SO₄ como catalizador ácido, el cual reduce el tiempo de reacción reportado en otras técnicas⁽³²⁾. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato de sodio, se filtra y de aquí se purifica el éster por destilación recolectando la fracción entre 146-150° que se utiliza para la siguiente reacción de bromación. El rendimiento fué

de 50% del producto de esterificación que se identificó por comparación de sus constantes físicas (31,32) y por espectroscopía de i.r. y RMN.

En el espectro de i.r. (espectro No. 3-A) se observa una banda intensa de carbonilo del éster en 1750 cm^{-1} y una banda en 1300 cm^{-1} del enlace éster ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$) la intensidad de la banda en 3000 cm^{-1} es debida al aumento en la cadena hidrocarbonada saturada del etilo, la desaparición de la banda del $-\text{OH}$ confirma la unión éster. El espectro de RMN (espectro No. 3-B) del éster, exhibe las señales del etilo del éster, como un sistema (A_2X_3) con dos señales, un cuarteto para los dos hidrógenos del metileno (parte A_2 del sistema, 4.25 ppm $J = 5\text{ Hz}$) que interacciona con el metilo (parte X_3) y la otra señal, un triplete (1.25 ppm , $J = 5\text{ Hz}$) del metilo. Además se observa la desaparición de la señal de hidrógeno del ácido pirúvico (2) y la conservación del singulete del metilo (2.45 ppm) vecino al carbonilo.

La síntesis del β -bromo piruvato de etilo, se realizó adicionando bromo gota a gota al piruvato de etilo a una temperatura de 65° . Se burbujeó una corriente de CO_2 para arrastrar el HBr formado durante

la reacción el que desemboca a una trampa de NaOH; al finalizar la reacción, resultó un líquido amarillo dorado, que se destiló a presión reducida (8-10 mmHg) recolectando una fracción entre 60-65°; quedando un residuo rojizo que no destiló a 80°. La ccf de la fracción entre 60-65° presentó un compuesto principal con una pureza estimada del 90% y sin presentar restos de materia prima. Dicha fracción se utilizó tal cual sin purificar para la siguiente reacción.

Para su identificación, una parte de la fracción fué purificada por redestilación. Su p.e. fué comparado con el reportado en la técnica de referencia (32). Se le practicó espectroscopía de RMN para confirmar su estructura.

En el espectro de RMN de éste compuesto (espectro No. 4-B) presenta un singulete del metileno al que está unido el bromo, desplazándolo a campos bajos (4.2 ppm) debido a la electronegatividad del halógeno, además el área de integración de éste singulete corresponde a 2H, lo que corrobora la estructura del β -bromo piruvato de etilo (4), ya que además aparecen las señales del etilo del éster, un triplete del metilo (1.35 ppm, $J = 5$ Hz) y un cuarteto del metileno (4.3 ppm, $J = 5$ Hz).

El 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5), se sintetizó adicionando gradualmente el β -bromo piruvato de etilo (4) a una mezcla de tiourea y alcohol absoluto (33,34). La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 2 horas, siguiendo la reacción por ccf y al termino de ésta se enfrió, filtró y trató con 25% NH_4OH , dando el producto crudo con un rendimiento de 91.1%, mejorando los reportados en las referencias (33,34). Por cristalización de etanol se logró obtener el 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5), como unos cristales de color amarillo tenue con p.f. $171-173^\circ$ el que se comparó con el reportado (33,34).

El espectro de i.r. (espectro No. 5-A) muestra dos bandas para la función éster en 1690 cm^{-1} del carbonilo y 1250 cm^{-1} de la unión éster; la banda en 3440 cm^{-1} indica la presencia de la función amina, muestra también una señal en 1620 cm^{-1} del doble enlace carbono-nitrógeno en el anillo de tiazol y una banda en 1340 cm^{-1} asignada a la unión carbono-nitrógeno para la amina unida al anillo del tiazol. En el espectro de RMN (espectro No. 5-B) presenta las señales del etilo del éster, un cuarteto para el metileno (4.3 ppm, $J = 5\text{ Hz}$), un triplete para el metilo (1.35 ppm, $J = 5\text{ Hz}$); así también un singulete (7.3 ppm) del hidrógeno en la posición

5 del tiazol, la señal para los hidrógenos de la amina no se observan a menos de 10 ppm.

La preparación del 4-tiazol carboxilato de etilo (6) se logró formando primero la sal de diazonio del 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5), usando ácido hipofosforoso que genera el hidrógeno que reemplaza al grupo diazonio. El 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5) se disuelve en ácido hipofosforoso manteniendo esta mezcla entre 0-5°, añadiendo nitrito de sodio poco a poco y con agitación mecánica. Durante la reacción se forma una espuma color naranja la que se puede controlar por la adición lenta de nitrito de sodio y manteniendo el rango de temperatura. En el proceso se le agrega un cristal de sulfato de cobre como acelerador de la reacción⁽³⁵⁾. Al terminar la reacción, se extrajo con acetato de etilo neutralizando el extracto con bicarbonato de sodio, después de lavar con agua, secar con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el extracto se concentró en el rotavapor, el residuo se destiló bulbo a bulbo a presión reducida (8-10 mmHg). Así se obtuvo el producto crudo en un 64% de rendimiento como unos cristales grandes de color crema que por cristalización de hexano produce el producto puro en un 47% de rendimiento de unos cristales blancos con p.f. 53-54°

como el reportado en la literatura^(35,36,37) para el 4-tiazol carboxilato de etilo (6).

Este compuesto mostró un espectro de i.r. (espectro No. 6-A) en el que se observa la desaparición de la banda en 3440 cm^{-1} y 1340 cm^{-1} para el grupo amino, aumenta la intensidad de la banda en 3080 cm^{-1} de los enlaces hidrógeno-carbono insaturado, las demás señales permanecen sin cambios. Su espectro de RMN (espectro No. 6-B) presenta dos dobletes: uno para el hidrógeno en la posición 5 del tiazol (9.25 ppm $J = 1\text{ Hz}$) y el otro del hidrógeno en la posición 2 (8.85 ppm , $J = 1\text{ Hz}$) por interacción de ambos hidrógenos a larga distancia, así también un cuarteto de metileno (4.45 ppm , $J = 5\text{ Hz}$) y un triplete por el metilo (1.45 ppm $J = 5\text{ Hz}$) correspondientes al etilo del éster.

A continuación se describe el esquema No. 3 de la síntesis de la o-naftalendiamina (14) materia prima para la obtención del producto final (15).

El primer paso en dicha síntesis fué la preparación del 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8), éste se obtuvo tratando una solución de tetralina (7) pura y cloruro de acetilo en disulfuro de carbono, al que se le adicionó gota a gota cloruro de aluminio,

manteniendo una temperatura de 10° (38). Es importante usar tetralina pura de lo contrario, la reacción se vuelve violenta y los resultados no son los deseados debido a la formación de una brea (39). Sin embargo, la reacción procede suavemente y con un rendimiento del 90% del producto acetilado si se usa la tetralina pura. El producto de esta reacción fué el 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8) que se identificó por comparación de sus propiedades físicas reportadas (38,40) y por sus propiedades espectroscópicas.

En su espectro de i.r. (espectro No. 8-A) se observa una banda en 1700 cm^{-1} del carbonilo del grupo acetilo siendo la única diferencia con respecto al espectro de la tetralina (espectro No. 7-A). El espectro de RMN (espectro No. 8-B) muestra las siguientes señales: un singulete asignado al metilo del grupo acetilo (2.5 ppm); un multiplete del hidrógeno en C_4 (7.1 ppm, $J = 1\text{ Hz}$) otro multiplete para los dos protones en C_1 y C_3 (7.6 ppm, $J = 2\text{ Hz}$); se observan las señales del anillo saturado fusionado al anillo aromático como dos multipletes, uno a 1.8 ppm y el otro en 2.8 ppm.

El tratamiento del compuesto (8) con cloruro de hidroxilamina en un gran volumen de etanol produce al

cabo de los días en reposo a temperatura ambiente ⁽⁴¹⁾, la oxima del 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (9) que cristalizada de etanol-agua proporciona el producto puro con un 97% de rendimiento, el cual se identificó por espectroscopía de i.r. y RMN y por sus propiedades físicas comparadas con la bibliografía ^(38,40,41),

El espectro de i.r. (espectro No. 9-A) exhibe una banda en 3240 cm^{-1} del -OH de la oxima y otra banda que es intensa para las uniones hidrógeno-carbono del anillo saturado (2940 cm^{-1}). El espectro de RMN (espectro No. 9-B) presenta las señales siguientes: un singulete de hidrógeno de la oxima (H-O-N=O) desplazado a 9.6 ppm que intercambia con agua deuterada; una señal simple del metilo adyacente a la oxima (2.3 ppm); para los hidrógenos en C₁ y C₃ un doblete que integra para dos protones (7.3 ppm, J = 2.5 Hz); un doblete del hidrógeno en C₄ (7.0 ppm, J = 3 Hz); las demás señales para el anillo saturado aparecen sin cambios.

La formación de la acetamida (10) se realizó mediante una transposición de Beckman. La reacción se hizo en ácido polifosfórico controlando la temperatura entre 105-110° a la cual la oxima (9) sufre una transposición para obtener con buenos rendimientos

(100%) y alta pureza (99%) que no requirió purificación para la siguiente reacción, el 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (10). Su p.f. se comparó con el reportado en la literatura (38,40,41,42) y su estructura se identificó por espectroscopía. Su espectro de i.r. (espectro No. 10-A) muestra una banda a 1650 cm^{-1} del carbonilo de la amida, así como otra banda aguda a 3300 cm^{-1} correspondiente también al grupo amido (H-N-). En el espectro de RMN (espectro No. 10-B) presenta una señal simple ensanchada en su base que corresponde al hidrógeno de la amida (7.9 ppm) que desaparece con D_2O , las señales de los hidrógenos aromáticos se asignaron a una señal cuadruple que está centrada en 7.05 ppm ($J = 3.5\text{ Hz}$) cuya área de integración es para tres hidrógenos (C_1, C_3 y C_4), las demás señales: un singulete en 2.15 ppm del metilo del grupo acetamido; dos multipletes para los hidrógenos del anillo saturado (1.75 ppm y 2.7 ppm).

El siguiente paso en la síntesis, fue la nitración de la acetamida (10) para obtener el 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitro naftaleno (11). En esta reacción se efectuaron varios ensayos, obteniendo finalmente un método de nitración en el que se emplea un tiempo de reacu

ción corto con rendimiento un tanto superiores a los reportados en otras técnicas en las que se emplea mucho más tiempo de reacción^(41,43,44), además se pudo aumentar la cantidad de reactivos sin que esto afectara el rendimiento, no obstante a lo que se describe en las referencias mencionadas anteriormente.

Se realizó un ensayo tal como se describe en la técnica de Ward y Coulson⁽⁴¹⁾; obteniéndose el producto con bajos rendimientos, el cual precipitó en el transcurso de dos días de reposo a baja temperatura (15°). Se modificó la técnica en otro ensayo; utilizando el doble de la cantidad de anhídrido acético y mezcla nitrante, la temperatura se controló a menos de 40° agitando por una hora después de la adición de la mezcla nitrante, al cabo de una noche de reposo se obtiene un producto chicloso, con bajo rendimiento y escasa pureza. Así pues, se efectuaron ensayos en los que se adicionó diferentes cantidades y proporciones de anhídrido acético y mezcla nitrante, también se probaron varias temperaturas de reacción (24°, 30°, 36°, 38°, 41°, 45°). En todos estos ensayos se efectuaron varias manipulaciones para obtener el producto de nitración (11) y logrando un rendimiento no mayor del 30%. Finalmente la nitración se llevó a cabo utilizando un 50% más de

la cantidad de anhídrido acético y la misma cantidad de mezcla nitrante que se describe en la referencia original ⁽⁴¹⁾. La adición de la mezcla nitrante se hizo a una temperatura 0-15°, posteriormente dejó subir espontáneamente a 40° e inmediatamente se baja la temperatura a 15° formándose un sólido amarillo que se filtró y lavó con agua para obtener así el producto crudo de reacción con un buen rendimiento (91%) que mostró por ccf dos productos y ninguno de ellos correspondía a la materia prima. El producto crudo de reacción se paso a través de una columna de sílica gel separándose dos productos, el de mayor r.f. correspondió al compuesto 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitro naftaleno (11) (espectro No. 11-B) y el otro al compuesto 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-1-nitronaftaleno (espectro No. 11-C), en una relación cuantitativa de 80% para 3-nitro compuesto (11) y 20% del producto nitrado en posición 1 (espectro No. 11-C). Al cristalizar el producto crudo de etanol el rendimiento fué de 37%.

El compuesto obtenido 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitronaftaleno (11) puro se identificó por RMN, i.r. y por sus propiedades físicas comparadas con las de la literatura ^(38,41,43,44). Se observa en el espec

tro de i.r. (espectro No. 11-A) que las bandas en 3340 cm^{-1} (H-N) y 2940 cm^{-1} disminuyen visiblemente, se sigue observando la banda del carbonilo en 1700 cm^{-1} ; las bandas características para el grupo nitro aparecen en 1520 cm^{-1} y en 1340 cm^{-1} . El espectro de RMN del compuesto nitrado en posición 3 (11) (espectro No. 11-B) presenta dos señales simples, una para el hidrógeno en C_1 (7.9 ppm) y otra para el hidrógeno en C_4 (8.4 ppm), el otro producto de nitración en posición 1 (espectro No. 11-C) muestra dos señales dobles, una para la hidrógeno en C_4 (7.15 ppm, $J = 2.5\text{ Hz}$) y la otra para el hidrógeno en C_3 (7.8 ppm, $J = 2.5\text{ Hz}$), siendo estas señales la diferencia principal de los compuestos nitrados en diferente posición, las demás señales son semejantes en ambos espectros; así se observan dos singuletes, uno del metilo de la amida (2.2 ppm) y otro para el hidrógeno unido al nitrógeno de dicha función amida (7.9 ppm), también se conservan las dos señales múltiples (1.8 ppm y 2.8 ppm) asignadas para el anillo saturado.

Para aromatizar el 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitronaftaleno (11), se procedió realizando primero una bromación bencílica, seguida de una deshidrohalogenación y posterior hidrólisis para obtener así el 3-ni

tro-2-naftilamina (13).

La reacción de bromación bencílica se llevó a cabo usando NBS como agente bromante, peróxido de benzoylo como catalizador y como disolvente tetracloruro de carbono⁽⁴⁵⁾, se reflujo por un lapso de 2 hr., al término de este período se efectuó la deshidrohalogenación agregando al sistema de reacción acetato de potasio y ácido acético y llevando nuevamente a reflujo por 30 min. más. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución de hidróxido de sodio, se extrae con éter el que se evapora a sequedad y este sólido se cristaliza de metanol para dar el producto puro en un 44% de rendimiento. Para mejorar los rendimientos se efectuó posteriormente la bromación, utilizando los mismos reactivos y en la misma cantidad, pero variando las condiciones de reflujo, la cual se hizo sobre la lámpara de luz blanca concentrada de 150 Watts, siguiendo el transcurso de la reacción por qcf se encontró el tiempo óptimo de reacción a los 25 min., dado que si éste se prolonga aumenta el número de productos y su proporción observados por ccf, así, en este lapso desaparece casi por completo la materia prima y se obtiene el producto con buena pureza.

La deshidrohalogenación se realizó en la forma mencionada anteriormente, al término de ésta y después de vertir sobre la solución de NaOH se deja reposar durante la noche a 15°C, obteniéndose por filtración al vacío 66% del 2-acetamido-5-bromo-5,6-dihidro-3-nitro naftaleno (12) puro, el que fue identificado por técnicas espectroscópicas (i.r. y RMN), su p.f. se confirmó con el reportado en la literatura (45,46,47). Su espectro de i.r. (espectro No. 12-A) presenta las siguientes bandas: en 3400 cm^{-1} para el enlace H-N de la amida así como la banda en 1720 cm^{-1} para el carbonilo de ésta; la banda en 2950 cm^{-1} se sigue observando, pero más pequeña debido a la disminución en los enlaces saturados C-H, aparece una banda en 1670 cm^{-1} asignada a la ligadura vinílica entre C₇ y C₈; se mantienen las bandas para el grupo nitro en 1520 cm^{-1} y 1340 cm^{-1} . La RMN de este compuesto (espectro No. 12-B) muestra la aparición de dos singletes para los hidrógenos vinílicos en C₇ y C₈ centradas en 5.5 ppm y 6.0 ppm respectivamente; también se observan las siguientes señales: dos singletes desplazados a 8.15 ppm y 8.8 ppm asignada a los protones aromáticos en C₁ y C₄ y un singlete en 10.17 ppm para el protón del grupo amido y

otra señal simple (2,1 ppm) del metilo de ésta.

Al compuesto monobromado (12) se le efectuó una deshidrohalogenación e hidrólisis para obtener el 3-nitro-2-naftilamina (13), utilizando ácido clorhídrico y una solución de etanol y agua⁽⁴⁶⁾ al que se le agrega el compuesto monobromado (12) se refluja durante 1 hr. y al término de ésta se vierte sobre una solución de amoníaco acuoso y se deja en reposo durante toda la noche a 15°C. El precipitado formado se filtra obteniéndose unos cristales pequeños de color rojo del 3-nitro-2-naftilamina (13) con un 100% de rendimiento y una pureza de 95%. El compuesto aromático (13) se obtiene con alto grado de pureza sin necesidad de recristalizar y con rendimientos más altos que los reportados⁽⁴⁶⁾, dependiendo ésto de la pureza del compuesto monobromado (12).

El espectro de i.r. del 3-nitro-2-naftilamina (13) (espectro No. 13-A) muestra: una banda ancha en 3350 cm^{-1} correspondiente al grupo amino (N-H); en 1620 cm^{-1} se presenta una banda característica de la doble ligadura carbono-carbono en los anillos aromáticos, otra menos intensa en 1350 cm^{-1} del enlace carbono-nitrógeno, así como las bandas para el grupo nitro en 1520 cm^{-1}

y 1300^{-1} , algo característico en el espectro es la desaparición de las bandas en 1720 cm^{-1} y 2950 cm^{-1} para los enlaces carbono-hidrógeno saturados. El espectro de RMN de este compuesto (espectro No. 13-B) se observan dos señales simples una a 7.1 ppm y otra en 8.7 ppm para los protones en C_1 y C_4 respectivamente, así como un multiplete centrado en 7.4 ppm debido a los hidrógenos aromáticos en C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , se presenta otro singulete ensanchado en su base en 5.5 ppm que intercambia con D_2O asignado a los hidrógenos de la amina.

El último paso para obtener el o-naftalendiamina (14), materia prima en la reacción de condensación para la obtención del producto final (15) fue la reducción del grupo nitro del compuesto (13). Dicha reducción se efectuó tratando el 3-nitro-2-naftilamina (13) con una solución acuosa de ácido acético, fierro en polvo y Pd/C 10%. El sistema se agita a temperatura ambiente y la reacción se sigue por ccf. (hasta la desaparición de la materia prima). Al cabo de 1 hr. la mezcla de reacción se filtró y posteriormente el filtrado se neutralizó con una solución concentrada de hidróxido de sodio, aparece un precipitado café el cual se separó por filtración, recristalizando de etanol-agua se obtu-

vó la o-naftalendiamina (14) pura como unos cristales de color café. Para tratar de aumentar el rendimiento las aguas madres se concentraron en el rotavapor con posterior recristalización, proporcionando un rendimiento total de 53.2% del producto cristalizado, con un p.f. de 185-187°C. El espectro de i.r. (espectro No. 14-A) presenta la banda para los grupos amino en 3350 cm^{-1} , otra banda en 1640 cm^{-1} de los dobles enlaces carbono-carbono en los anillos aromáticos, además exhibe una serie de señales típicas para compuestos aromáticos entre $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, muestra también una banda en 1270 cm^{-1} asignada al enlace nitrógeno-carbono para la función amina. Este compuesto muestra en el espectro de RMN (espectro No. 14-B) realizado en DMSO, un singulete desplazado a 6.85 ppm correspondiente a los hidrógenos en C_1 y C_4 , y un sistema de dos multipletes simétricos entre sí, uno para los dos hidrógenos en C_5 y C_8 con un centro de gravedad en 7.35 ppm y el otro para los hidrógenos en C_6 y C_7 desplazado en 7.0 ppm; presenta también un singulete en 4.9 ppm ensanchado en su base asignados para los hidrógenos de los grupos aminos, que intercambia lentamente con D_2O .

La última reacción para lograr el objetivo de este trabajo consistió en la condensación del o-naftalendiamina (14) con el 4-tiazol carboxilato de etilo (6) rindiendo el 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15); ambas materias primas el compuesto (14) y (6) se adicionan sobre ácido polifosfórico preparado en el matraz de reacción⁽⁴⁸⁾. La mezcla se calienta lentamente y se mantiene con agitación durante 2 hr. a 175-180°C, el control de la temperatura durante el proceso es esencial para mantener buenos resultados, así también el tiempo de reacción que se determinó siguiendo el curso de la reacción por ccf de donde se observó que aún después de 4 hr. de reacción (175-210°C) había restos de materia prima (o-naftalendiamina) y sin embargo los rendimientos en este ensayo fueron bajos debido tal vez al sobrecalentamiento resultando una descomposición o carbonización del producto de condensación o de los reactivos. También a tiempos menores de 2 hr. no produjeron buenos rendimientos. El producto crudo de la reacción muestra o-naftalendiamina (14) como impureza, sin embargo esta se elimina al decolorar con carbón activado y recristalizar de etanol. Se obtiene unos cristales ligeramente amarillos con un rendimiento del 93.81%

del producto final crudo, después de continuas recristalizaciones de etanol se logró purificar para dar el 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15) con p.f. 275-280°C que descompone a 310°C. Su espectro de i.r. (espectro No. 15-A) presenta una banda ancha y difusa en 3380 cm^{-1} para la ligadura nitrógeno hidrógeno presente en el anillo del imidazol; otras dos bandas correspondientes al anillo del naftaleno, una en 3040 cm^{-1} en los enlaces hidrógeno-carbono insaturado y la otra en 1620 cm^{-1} de las dobles ligaduras aromáticas carbono-carbono; una banda en 1580 cm^{-1} un poco traslapada con la banda en 1620 cm^{-1} sería la asignada a la doble ligadura entre nitrógeno-carbono presentes tanto en el anillo de imidazol como en el del tiazol.

El espectro de RMN (espectro 15-B) se realizó en CD_3OD y exhibe: un singulete en 10.25 ppm para el hidrógeno unido al nitrógeno (posición 1) del imidazol, dos singuletes uno a 9.3 ppm y otro en 8.57 ppm correspondiente a los hidrógenos en C_2 y C_5 del anillo del tiazol respectivamente; un singulete desplazado a 8.2 ppm para los hidrógenos en C_1 y C_4 del anillo del naftaleno; se observa también dos multipletes uno en 8.08 ppm ($J = 3.5 \text{ Hz}$), cuya área bajo la curva integra para dos hidrógenos unidos a los carbonos C_6 y C_7 y el otro mul-

triplete en 7.5 ppm que integra para dos hidrógenos en C₅ y C₈ ambas señales múltiples asignadas para el anillo del naftaleno; muestra además un singulete centrado en 8.1 ppm correspondiente a una impureza no identificada. En el espectro de RMN No. 15-C se presentan las señales con mayor separación y se distingue perfectamente que los multipletes mencionados en 8.08 ppm y 7.5 ppm aparecen como cuartetos.

El espectro de masas (espectro (No. 15-D) de este compuesto presenta un ión molecular en 251 m/e lo que confirma el peso molecular del 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15), además su pico base es el ión molecular.

d) Técnicas.

Acido pirúvico (2).

Una mezcla íntima de ac. tartárico (1) (200 g; 1.335 moles) y bisulfato de potasio seco (300 g; 2.22 moles), se coloca en un matraz de 3 lts., provisto de agitación mecánica y conectado a un condensador en posición horizontal.

Se calienta el sistema sobre un baño de aceite poco a poco para controlar el desprendimiento de gas, hasta llegar a una temperatura de 240°-250° en la que se mantiene hasta que no destile más. Se recolecta un líquido amarillo de producto crudo (2) (170 ml; 215.39 g; 2.4476 moles; 91.84%), que se destila a presión reducida para eliminar el agua (20 mmHg) (80°-90°). El residuo se redestila a presión reducida (8-10 mmHg) (p.e. 58°) obteniéndose el ácido pirúvico (2) (85.20 ml; 107.94 g; 1.2264 moles; 46.1%).

i.r. max. 3100 (-OH), 1740 cm^{-1} ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$)

RMN δ 2.5 (3H, s, CH_3 -); 8.5 (1H, s, H-OOC).

Piruvato de etilo (3).

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas adaptado con una trampa de Deans-Stark y un refrigerante; se coloca: el ácido pirúvico (2) (100 g; 1.1363 moles, 78.92 ml), etanol anhidro (236.7 g; 5.1456 moles; 300 ml) y ác. sulfúrico (2 ml) en tetracloruro de carbono (CCl_4) (300 ml). Se lleva a reflujo con destilación azeotrópica del agua durante 10 hr., drenando la capa inferior de CCl_4 , que se seca con Na_2CO_3 anhidro y se regresa a la reacción.

El transcurso de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Al terminar la reacción se neutraliza con NaHCO_3 y filtra.

La mezcla de reacción se destila recolectando la fracción entre 146° - 150° , obteniéndose el producto de esterificación (3) (66.23 g; 0.5227 moles; 50.2%) que se usa para bromación.

i,r. max 1750 ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 2300 ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 3000 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{H}$).

RMN δ 1.35 (3H; t, $J=5\text{Hz}$, CH_3-CH_2-); 2.5 (3H, s; $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$);
4.35 (2H, q, $J=5 \text{ Hz}$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Piruvato de etilo (3).

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas adaptado con una trampa de Deans-Stark y un refrigerante; se coloca: el ácido pirúvico (2) (100 g; 1.1363 moles, 78,92 ml), etanol anhidro (236.7 g; 5.1456 moles, 300 ml) y ác. sulfúrico (2 ml) en tetracloruro de carbono (CCl_4) (300 ml). Se lleva a reflujo con destilación azeotrópica del agua durante 10 hr., drenando la capa inferior de CCl_4 , que se seca con Na_2CO_3 anhidro y se regresa a la reacción.

El transcurso de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Al terminar la reacción se neutraliza con NaHCO_3 y filtra.

La mezcla de reacción se destila recolectando la fracción entre 146° - 150° , obteniéndose el producto de esterificación (3) (66.23 g; 0.5227 moles; 50.2%) que se usa para bromación.

i,r. max 1750 ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 2300 ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 3000 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{H}$),

RMN δ 1.35 (3H; t, $J=5\text{Hz}$, CH_3-CH_2-); 2.5 (3H, s; $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$);

4.35 (2H, q, $J=5\text{ Hz}$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

β -bromo piruvato de etilo (4).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas provisto de un embudo de adición refrigerante y un tapón a través del cual entra un tubo de vidrio hasta el fondo del matraz que burbujea una corriente de CO₂ seco, se coloca el piruvato de etilo (3) (10 g; 0.0861 moles; 9.8 ml) y agita magnéticamente; el sistema se calienta en baño de aceite a 65°, manteniéndose así mientras se adiciona el bromo (15.66 g; 0.098 moles; 0.05 ml) gota a gota en el lapso de 75 min. Los vapores de HBr que se desprenden se burbujean en una trampa de NaOH.

Al término de la adición de bromo, se obtiene una solución amarilla clara que se deja enfriar y se le adapta una cabeza de destilación de paso corto, destilándola a presión reducida (8-10 mmHg), obteniéndose una fracción ligeramente amarilla entre 60°-65° de producto crudo de éster bromado (4) (16.7 g; 0.0856 moles; 99.4%), que se utiliza para la síntesis del tiazol (5).

Una fracción se redestiló a presión reducida (65°) para obtener el β -bromo piruvato de etilo (4) puro.

RMN δ 1.35 (3H, t, J=5 Hz; CH₃-CH₂-); 4.2 (2H, s;

Br-CH₂-C(=O)-) 4.3 (2H, q, J=5 Hz; -CH₂-CH₃).

2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, adaptado con un embudo de adición, refrigerante y agitación magnética, se colocan tiourea (4.3 g; 0.0566 moles) y alcohol absoluto (11.31 ml). Se adiciona a esta mezcla el derivado bromado (4) gota a gota (11 g; 0.0566 moles).

La mezcla de reacción se refluja durante 2 hr. La reacción se sigue por cromatografía de placa fina. Al término de la reacción, la solución se enfría en baño de hielo y filtra. Posteriormente se trata con 25% NH_4OH , para dar el producto crudo de reacción (8.84 g; 0.0513 mol 91.13%).

Se cristaliza el producto crudo (5) de etanol y se obtiene el 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5) puro (5.91 g; 0.0343 mol; 61%), con p.f. = 171-173°.

i.r. max 3340 (N-H), 1690 ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$); 1620 (C=N); 1340 (C-N);
1250 cm^{-1} (-O-C-).

RMN δ 1.35 (3H, t, J=5 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 4.3 (2H, q, J=5 Hz; $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 7.35 (2H, s, H-C=C-).

4-tiazol carboxilato de etilo (6).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas provisto de agitación mecánica, termómetro y embudo de adición, dejando salida de gas, se coloca: el 2-amino-4-tiazol-carboxilato de etilo (5) (6.12 g; 0.0358 moles) y ácido hipofosforoso (58 ml de una solución acuosa al 50%; 35.5 g; 0.5438 moles) en 60 ml de agua.

El sistema se mantiene a 5° y se adiciona gota a gota NaNO_2 (2.759 g; 0.040 moles) en 12 ml de agua, controlando el desprendimiento de gas con agitación continua. Terminada la adición, se continua con agitación por 30 min. a 5° y se le adiciona CuSO_4 (7.6×10^{-6} moles), se deja a temperatura ambiente con agitación durante 90 min. Cuando ya no se observa gran desprendimiento de gas, se adiciona un pequeño cristal CuSO_4 y se prosigue la agitación durante 30 min. más.

La mezcla de reacción se coloca sobre un baño de hielo, se neutraliza cuidadosamente con NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo, el que se lava con agua y seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora a sequedad. El residuo se destila bulbo a bulbo a presión reducida ($t=140^\circ$), obteniéndose cristales grandes co-

lor crema (3.61 g; 0.0229 moles; 63.9%), se cristaliza de hexano obteniéndose el 4-tiazol carboxilato de etilo (6) (2.66 g; 0.0169 moles; 47%) como cristales grandes blancos con p.f. 53°-54°.

i.r. max 3080 (H-C=C-); 1700 ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -); 1270 cm^{-1} ($-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$).

RMN δ 1.45 (3H; t, J=5Hz; CH_3-CH_2-); 4.45 (2H, q, J=5Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 8.25 (1H, d, J=1Hz; H-C=C-en 5); 8.85 (1H, d, J=1Hz, H-C=C- en 2).

2-Acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8).

Una solución de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (7) puro (5 g, 0.0378 moles) y cloruro de acetilo (3.26 g, 0.0415 moles) en disulfuro de carbono (25 g; 18.5 ml) se adiciona gota a gota y con agitación a una mezcla de cloruro de aluminio (6 g; 0.0449 moles) en 50 ml de disulfuro de carbono. El sistema se mantiene a menos de 10°. Terminada la adición se agita durante 2 hr. a la misma temperatura y posteriormente se vierte sobre hielo (un volumen igual a la mezcla de reacción), se separa la capa orgánica y se lava varias veces con

agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El residuo obtenido se destila a presión reducida (8-10 mmHg), obteniéndose un líquido amarillo paja que destila a una temperatura entre $100^\circ\text{-}110^\circ$ (115 g; 0.6599 moles) (80%) que corresponde al 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8).

i.r. max 1450 ($-\text{CH}_3$); 1700 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$); 2940 cm^{-1} ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$),

RMN δ 1.8 (4H, m; $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; en 6 y 7); 2.5 (3H, s, $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$);
2.8 (4H, m; $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; en 5 y 8); 7.1 (1H, m; $\text{J}=1\text{Hz}$; H-Ar en 4); 7.6 (2H, m; $\text{J}=2\text{Hz}$; H-Ar en 1 y 3).

Oxima del 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (9).

A una solución de hidróxido de sodio (120 g; 3 moles) en 800 ml de agua, que contiene 700 g de hielo, se le adiciona $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (100 g; 1.4388 moles) con agitación. La solución formada se trata con 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8) (50 g; 0.2869 moles) en 1300 ml de etanol, el que se adiciona en porciones; la solución pasa de un color amarillo a rojo y finalmente pre

cipita un sólido blanco que se disuelve al adicionar más etanol, para quedar una solución clara. Se deja reposar dos días y posteriormente se neutraliza con HCl concentrado usando como indicador fenoftaleina; se diluye con agua para dar un volumen de 10 lts. El sólido formado se separa por filtración al vacío: obteniéndose un producto blanco (54.23 g; 0.2869 moles); 100%) que se recristaliza de etanol-agua, para dar unos cristales pequeños blancos (52.54 g; 0.2779 moles; 96.88%) de la oxima del 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno puro (9), con p.f. 102°-103°.

i.r. max 3240 (-OH); 2940 cm^{-1} (H-C $\overset{\text{O}}{\parallel}$).

RMN δ 2.3 (3H, s, CH $\overset{\text{O}}{\parallel}$); 7.0 (1H, d, J=3Hz), H-Ar en 4); 7.3 (2H, d, J=2.5; H-Ar en 1 y 3); 9.6 (1H, s, H-O-N=C).

2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (10).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas provisto de agitación mecánica y termómetro, se prepara el ác. polifosfórico calentando una mezcla de ácido fosfórico

de densidad 1.83 (178.5 g; 1.8219 moles) y pentóxido de fósforo (321.5 g; 3.4223 moles) a 250° por 15 min. Transcurrido este tiempo la temperatura se baja a 100° y se agrega poco a poco pequeñas porciones de la oxima (9) (50 g; 0.2645 moles) de manera que la temperatura se mantenga entre 105°-110°. Terminada la adición de la oxima la mezcla se mantiene con agitación de la misma temperatura durante 10 minutos, al cabo del cual se vierte en 4 lts. de agua tibia agitándose hasta obtener un producto granular, que se separa y tritura en agua; finalmente, el sólido se separa por filtración al vacío, lavándose varias veces con agua helada y dejándose secar por succión.

Se obtiene el 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (10) como un sólido blando puro (49.98 g; 0.2644 moles; 99.97%), con p.f. de 103°-105°, el cual no requiere purificación posterior.

i.r. max 3300 (N-H); 2920 (H-C₃); 1660 ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$); 1610 cm⁻¹ (-C=C-).

RMN δ 2.1 (3H, s, CH₃-); 7.05 (3H, m; J=3.5Hz; H-Ar); 7.90 (1H, s, intercambia con D₂O, H- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N-C-}$).

2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitronaftaleno (11).

A una suspensión de la amida (10) (5 g; 0.0264 moles) en anhídrido acético (7.5 ml) con agitación magnética y dentro de un baño de hielo, se le adiciona gota a gota 4.5 ml de una mezcla 1.1 (v/v) de anhídrido acético y ácido nítrico (d 1.42), manteniendo la temperatura del sistema de reacción entre 0°-15°. Después de la adición se retira el enfriamiento y deja que la mezcla de reacción llegue espontáneamente a 40°, donde se enfría rápidamente a 15° y precipita un sólido amarillo que se separa por filtración al vacío. Lava con agua fría y seca por succión. El producto crudo obtenido (11) (5.6298 g; 0.240 moles; 90.95%), se cristaliza de etanol obteniéndose el 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitronaftaleno (11) puro (2.2896 g; 0.0097 moles; 37%), con p.f. 131-133°.

i.r. max $\overset{\text{O}}{\parallel}$ 1700 (-C-); 1510 y 1340 (-NO₂); 3340 (H-N); 2940 cm⁻¹ (H-C₂).

RMN δ 2.30 (3H, s, CH₃-); 7.90 (1H, s, H-Ar en 1); 8.45 (1H, s, H-Ar en 4); 10.25 (1H, s, intercambia con D₂O; H-N-C-).

2-acetamido-5-bromo-5,6-dihidro-3-nitronaftaleno (12).

Una mezcla de 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidro-3-nitronaftaleno (11) (2.85 g; 0.0121 moles), N-bromo-succinimida (5 g; 0.3289 moles); peróxido de benzoilo (0.38 g) en 100 ml de tetracloruro de carbono, se coloca en un matraz de fondo redondo adaptado con refrigerante y se le añade piedras de ebullición. Sobre una lámpara de luz blanca concentrada de 150 W se refluja la mezcla de reacción durante 25 min. Al terminar el reflujo se le adiciona acetato de potasio (19.34 g; 0.2973 moles) y ácido acético (6.44 ml; 8.144 g; 0.1351 moles), se continua el reflujo (sin luz) durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte su mismo volumen de una solución de NaOH (2 g; 0.05 moles) en hielo. Se deja toda la noche en el refrigerador precipitando un sólido amarillo que se filtra, decantando previamente la fase acuosa. Se obtiene el compuesto bromado (12) puro (2.47 g; 0.0079 moles; 65.3%), con p.f. 146°-148°.

i.r. max 3400 (H-N), 1710 ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -); 1670 (H-C=C-); 1510 y 1340 cm^{-1} (-NO₂).

RMN δ 2.1 (3H, s, CH₃); 5.5 (1H, s, H-C=C- en 7);
6.0 (1H, s, H-C=C- en 8); 8.15 (1H, s, H-Ar en 1);
8.8 (1H, s, H-Ar en 4); 10.17 (1H, s, intercambio
lento con D₂O, H-N).

gerano
jo una muestra
(12) puro (13 g; 0.0428 moles, 100%), con p.f. = 113°-115°. Se disuelve en 50 ml de etanol, 50 ml de ácido clorhídrico concentrado (d 1.2) y 10 ml de agua. Después de 1 hr. de reflujo se vacía sobre un exceso de amoníaco acuoso diluido y se deja a 0° durante toda la noche.

El precipitado formado se lava con agua y seca al vacío, obteniéndose el 3-nitro-2-naftilamina (13) puro (7.8585 g; 0.0428 moles, 100%), con p.f. = 113°-115°.

i.r. max 3300 (N-H), 1600 (C=O), 1520 (C-N), 1520 y 1380 (C-N).

RMN δ 5.5 (2H, s, intercambio con D₂O; H₂N-);
7.1 (1H, s; H-Ar en 1); 7.4 (4H, m; H-Ar);
8.7 (1H, s; H-Ar en 4).

o-naftalendiamina (14).

A una solución de 3-nitro-2-naftilamina (13) (2 g; 10.6 mmoles) en ácido acético-agua (60 y 10 ml) se le adicionó 100 mg de Pd/C 10% y 500 mg de fierro en polvo. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente por una hora (hasta desaparición de la materia prima). La mezcla de reacción se filtra al vacío y el residuo se lava varias veces con pequeños porciones de agua caliente. El filtrado se enfría en baño de hielo y neutraliza con solución de NaOH concentrada. El precipitado café claro se separa por filtración y lava abundantemente con agua, se re-cristaliza de etanol-agua dando unos cristales café claro con p.f. 185-187°. Las aguas madres se concentraron en el rotavapor produciendo un polvo café claro con igual r.f. al anterior.

El rendimiento del producto cristalizado es de

916 mg, 65% del O-naftalendiamina (14).

i.r. max 3350 (H-N₂); 1640 (C=C); 1270 cm⁻¹ (C-N).

RMN 4.95 (2H, s, NH₂); 6.85 (2H, m, H-Ar); 7.0 (2H, s, H-Ar); 7.35 (2H, m; H-Ar).

2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15).

Una mezcla homogénea de P₂O₅ (12.38 g; 0.0594 mmoles) y de H₃PO₄ (7.6 g; 0.0776 mmoles) se calientan a 100° y trata con o-naftalendiamina (14) (2 g; 6.38 mmoles) y 4-tiazol carboxilato de etilo (6) (0.989 g; 6.3 mmoles). La mezcla se calienta lentamente y con agitación hasta llegar a 175-180° donde se mantiene por 2 hr.

Posteriormente se deja enfriar a 100° y vierte en agua con hielo, agitando vigorosamente. Se lava el matraz de reacción con agua helada y todo el sólido formado se separa por filtración al vacío, lavar abundantemente con agua y resuspender en 10 ml de una solución al 20% de carbonato de sodio. El producto crudo se decolora con carbón activado y recristaliza de etanol. Se obtiene un producto casi blanco (1.53 g;

96,83% de rendimiento) el cual tiene un p.f. de 265-270°. Después de varias recristalizaciones en etanol se logra un producto con p.f. de 275-280° que descompone a 310°, del compuesto final 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15)

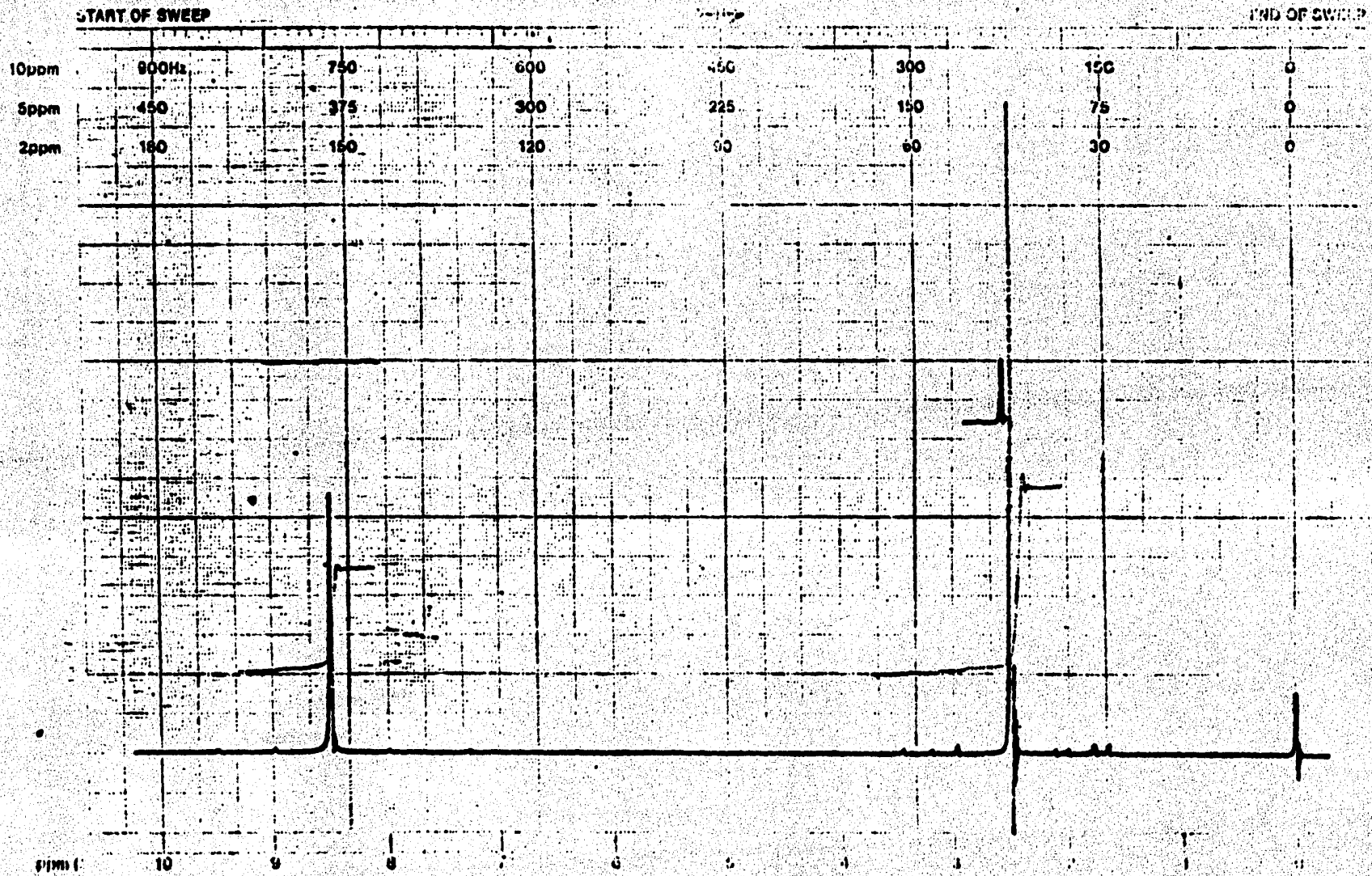
i.r. max 3380 (H-N); 3040 (H-C=C-); 1620 (C=C); 1580 (-N=C) cm^{-1} .

RMN δ 7.5 (2H, m; H-Ar en 5 y 8); 8.08 (2H, m; J= Hz, H-Ar, en 6 y 7); 8.2 (2H, s, H-Ar); 8.57 (1H, s; H-C=C, en 5'); 9.3 (1H, s, H-C=C en 2'); 10.25 (1H, s, H-N-).

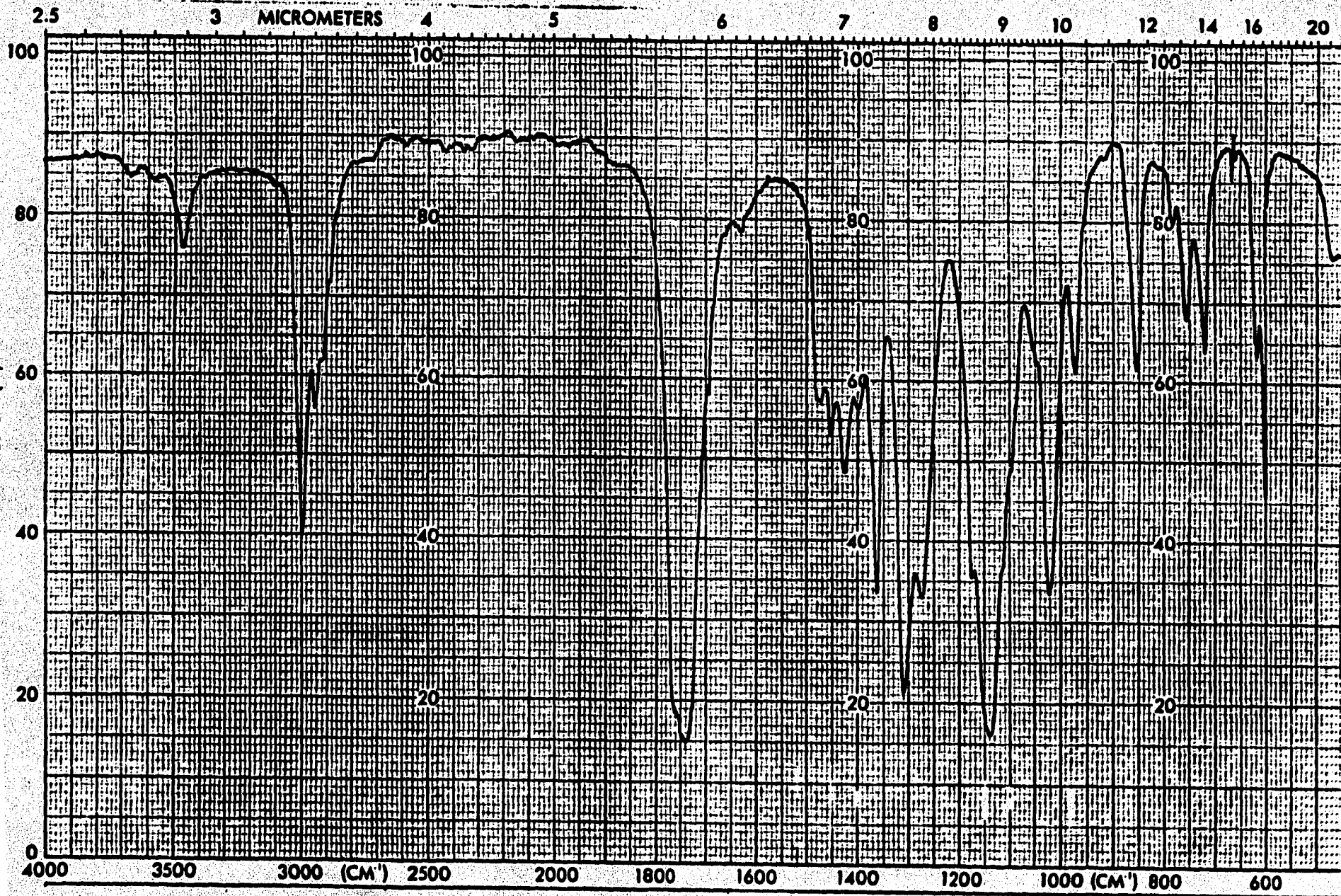
e) Espectros.



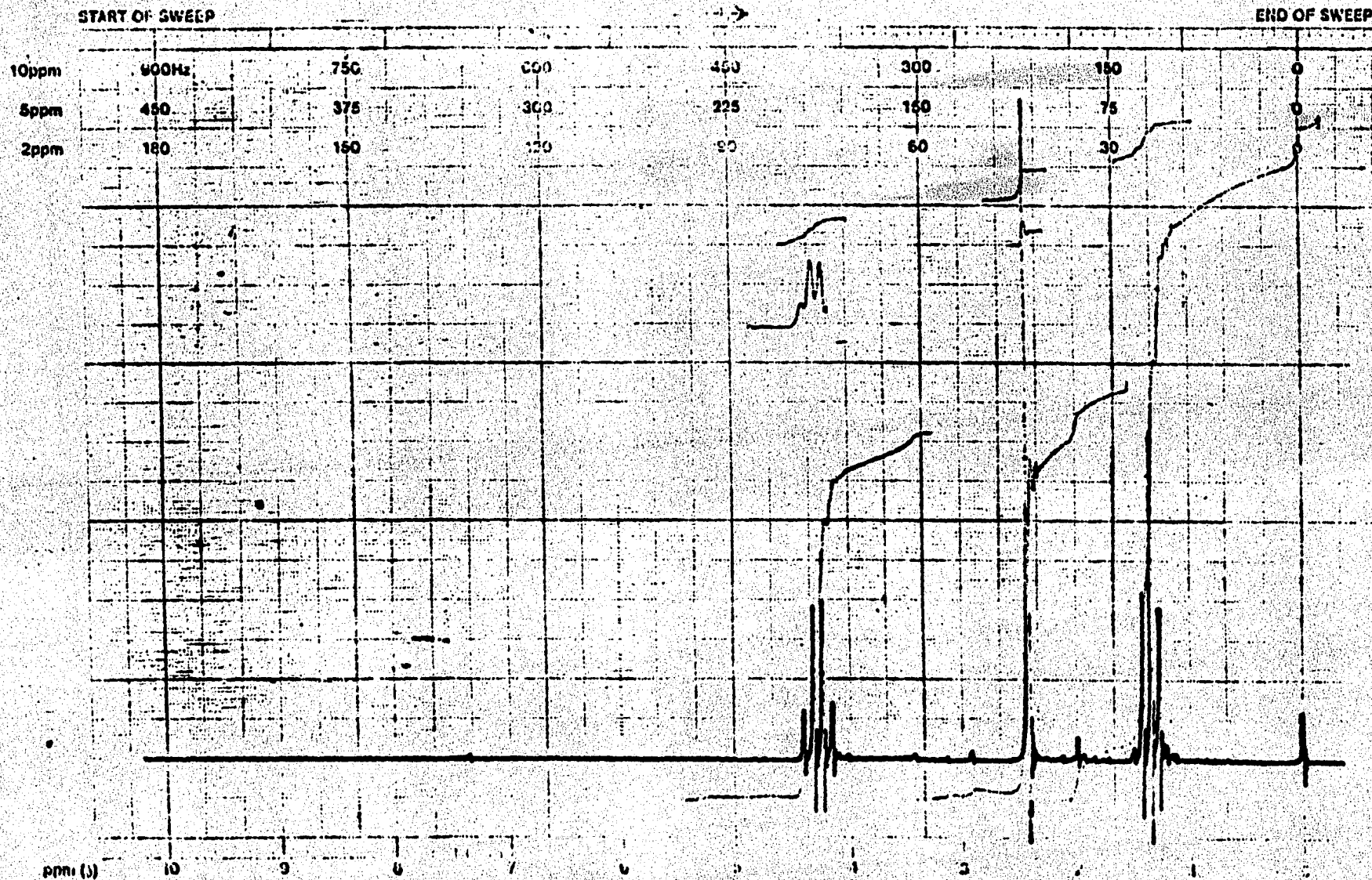
ESPECTRO No. 2-A . Acido Pirúvico (2)



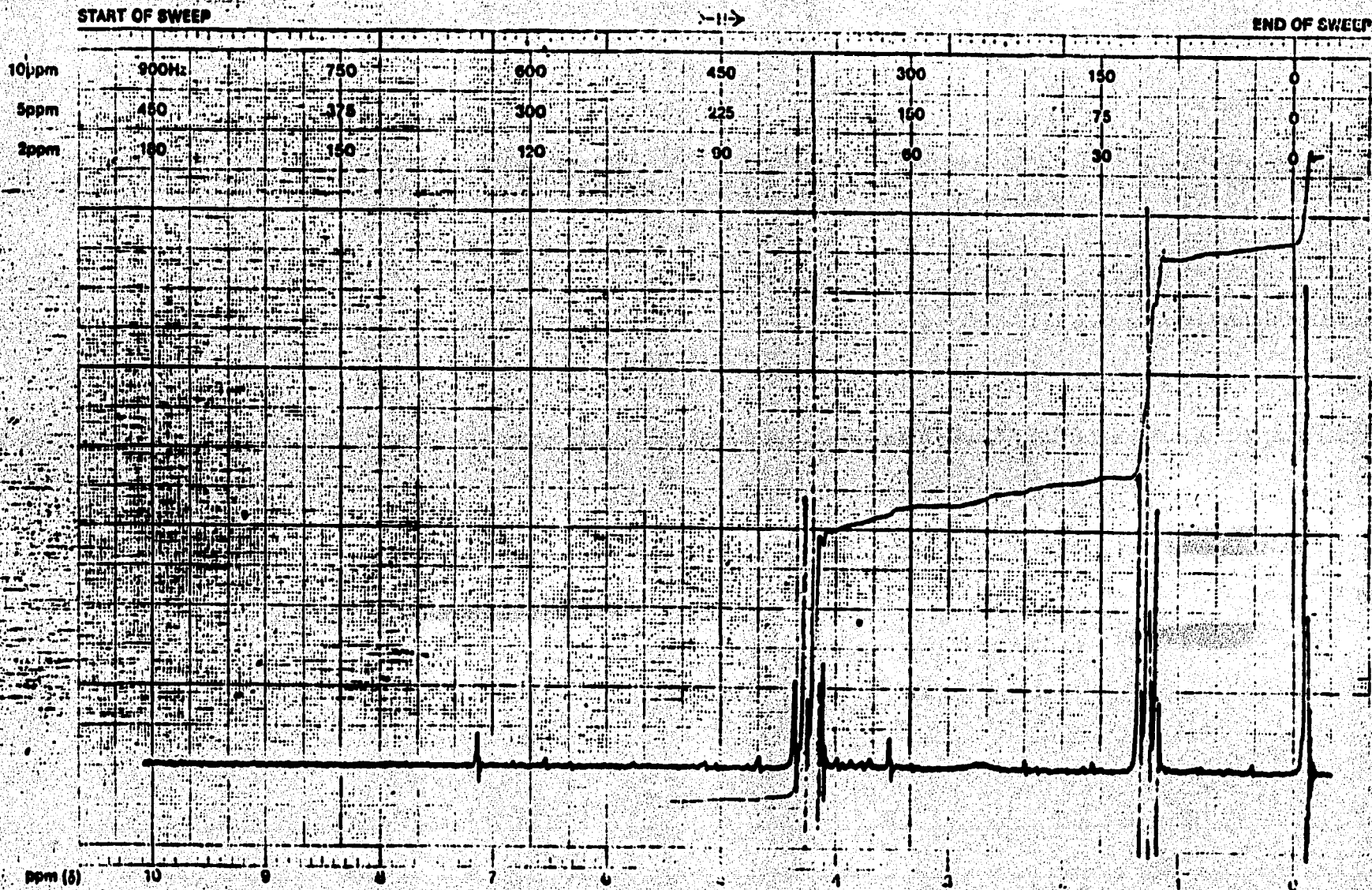
ESPECTRO No. 2-8°. Acido pirúvico (2)



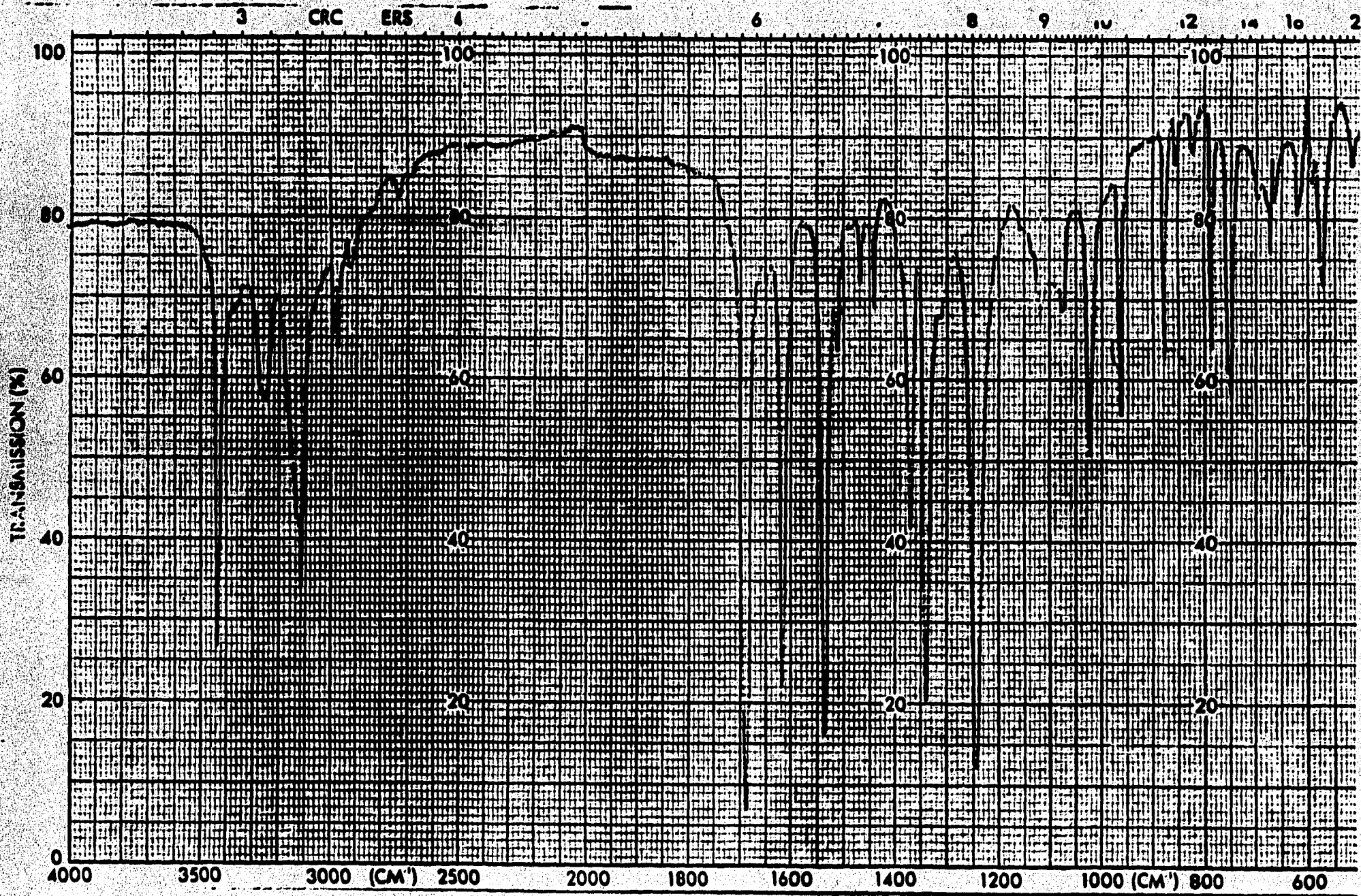
ESPECTRO No. 3-A . Piruvato de etilo (3)



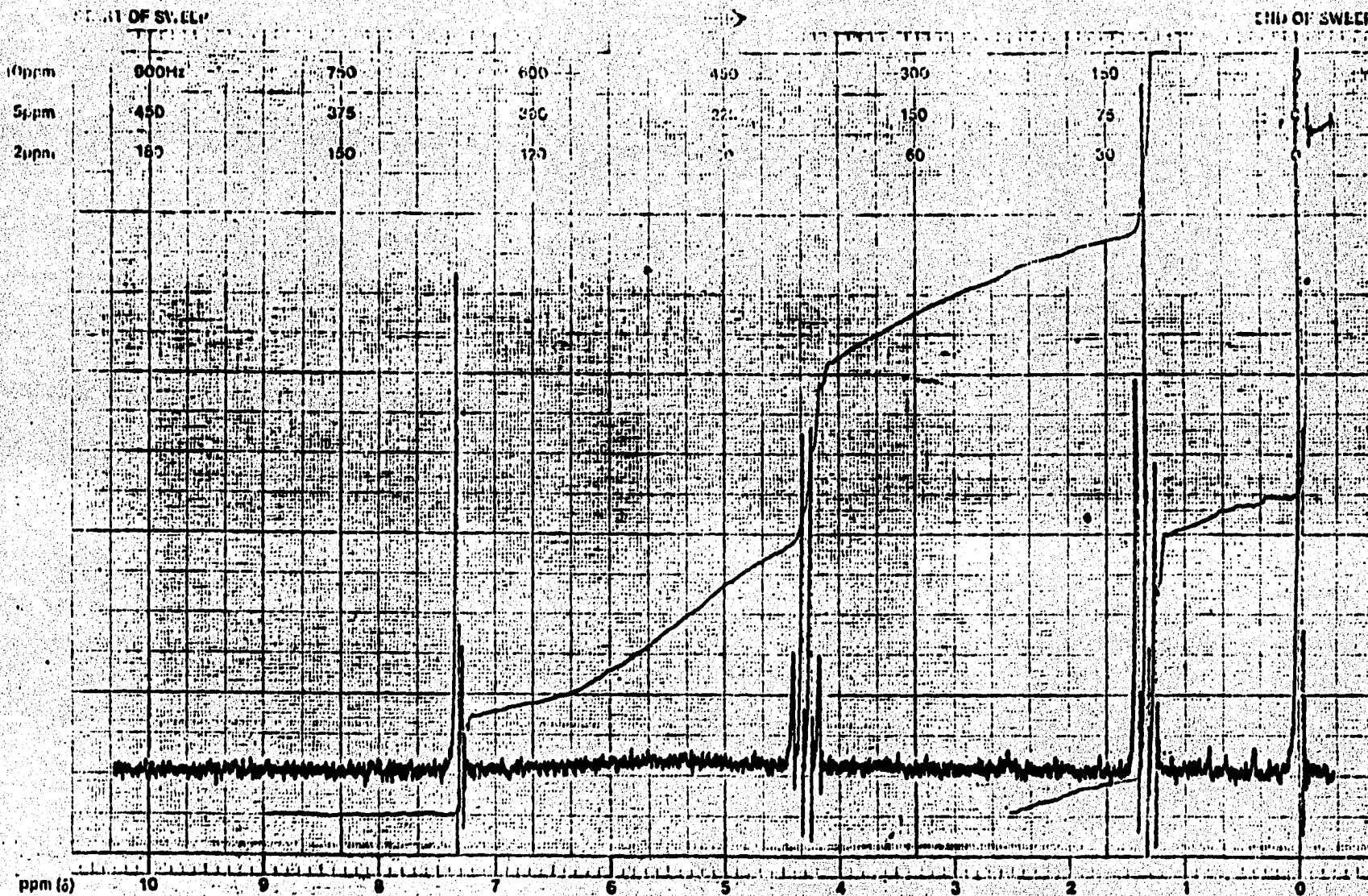
ESPECTRO No. 3-8 . Piruvato de etilo (3)



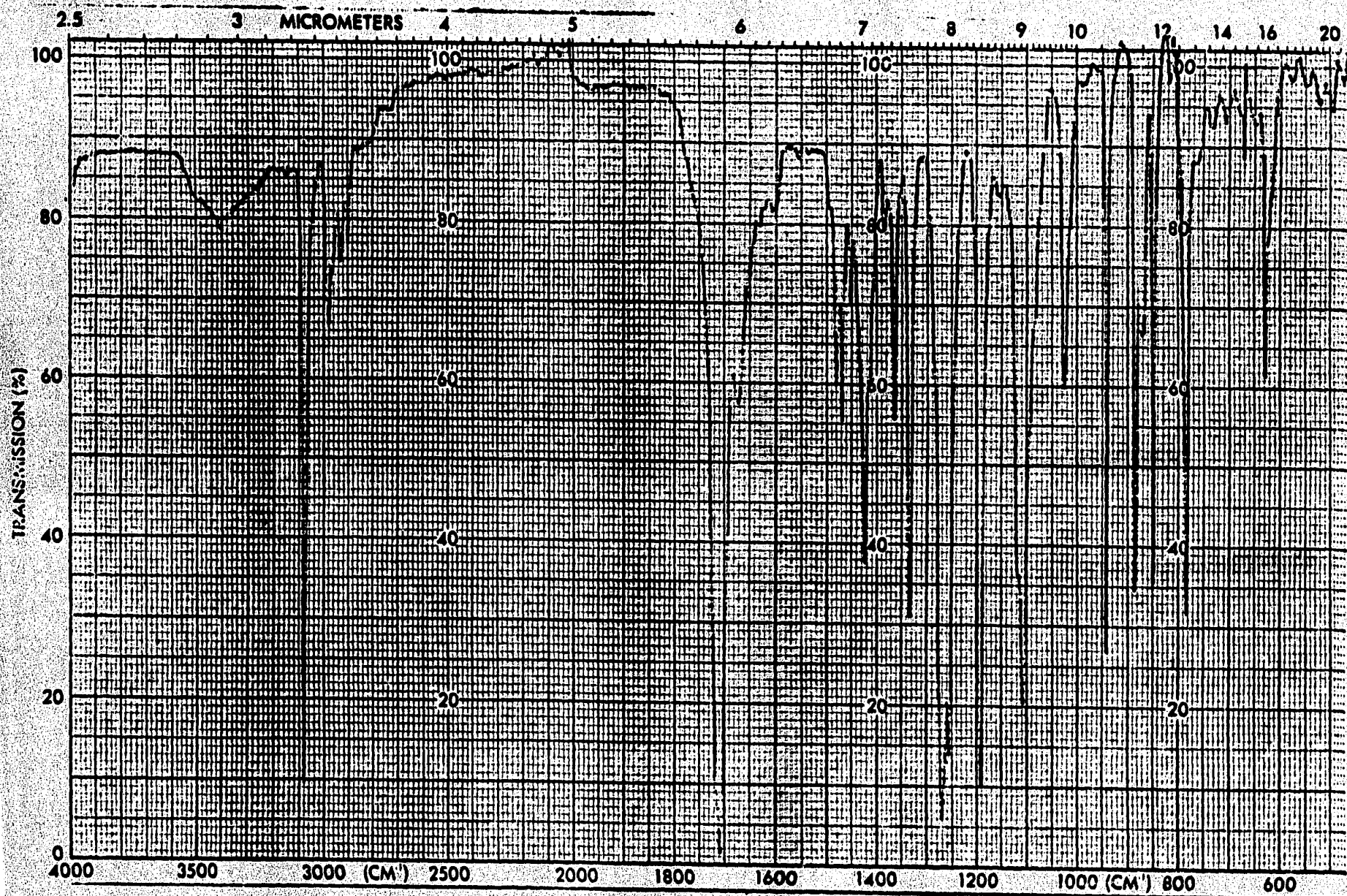
ESPECTRO No. 4-8 . 3-bromo piruvato de etilo (4)



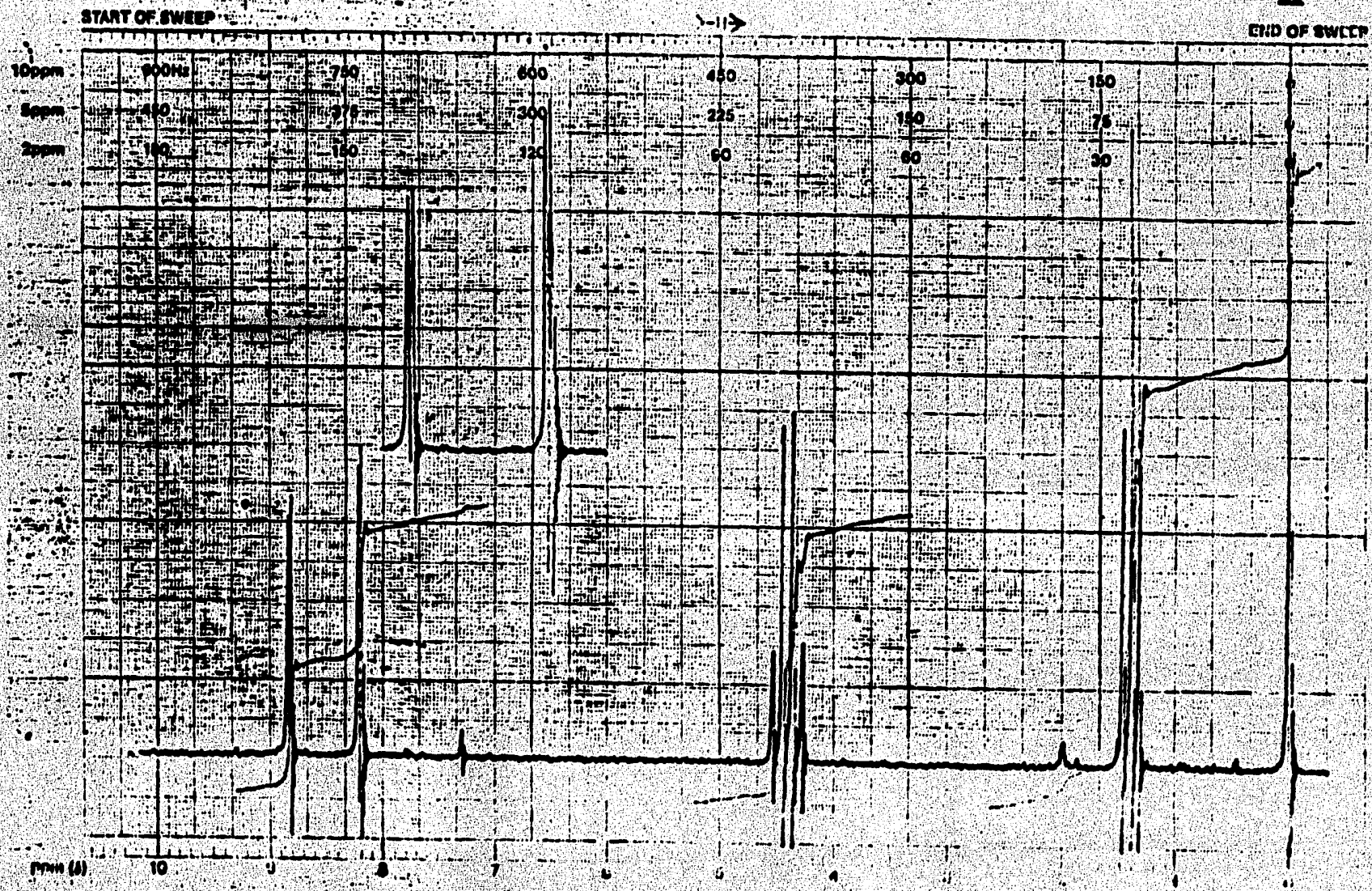
ESPECTRO No. 5-A . 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5)



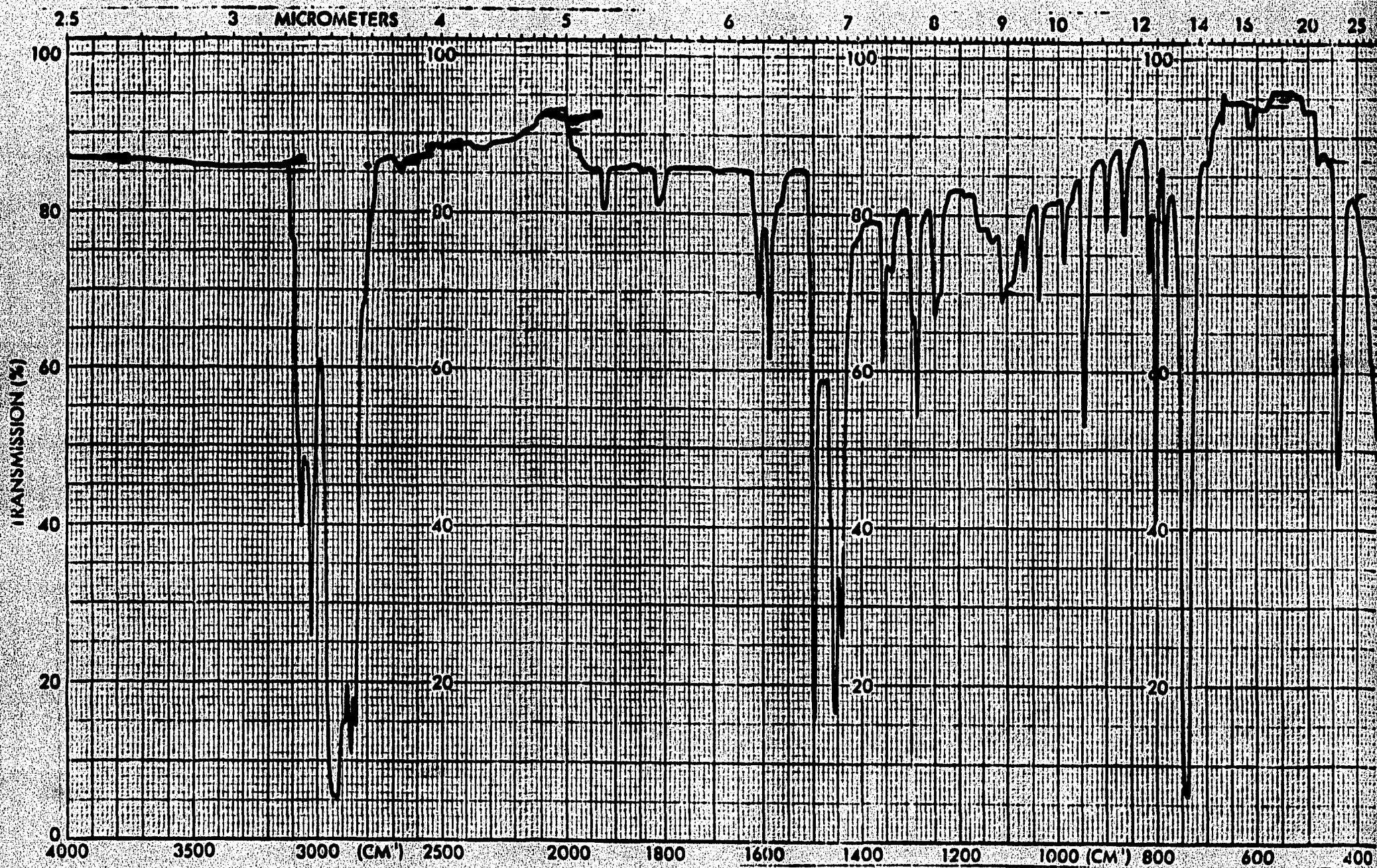
ESPECTRO No. 5-B, 2-amino-4-tiazol carboxilato de etilo (5)



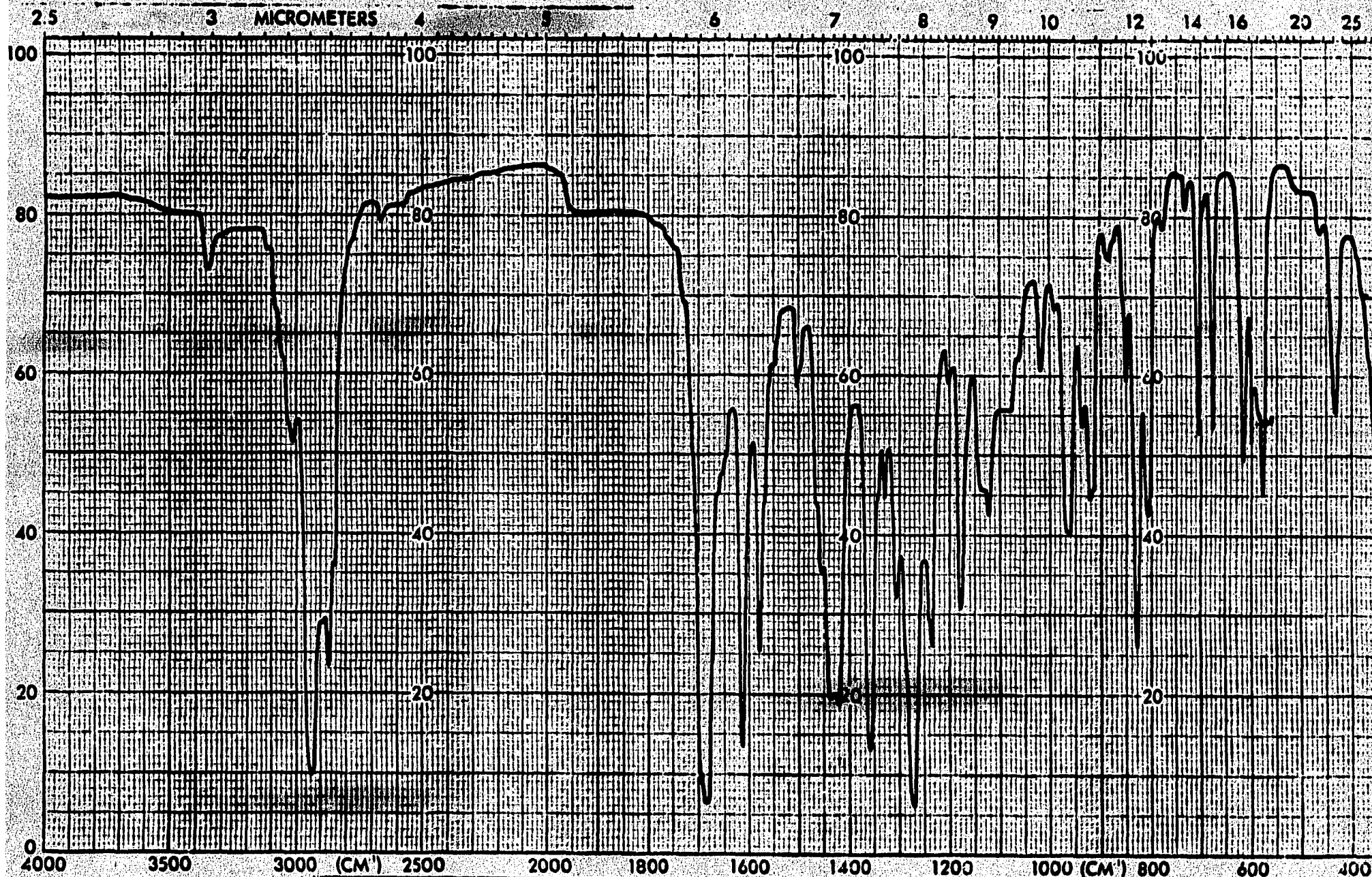
ESPECTRO No. 6-A . 4-tiazol carboxilato de etilo (5)



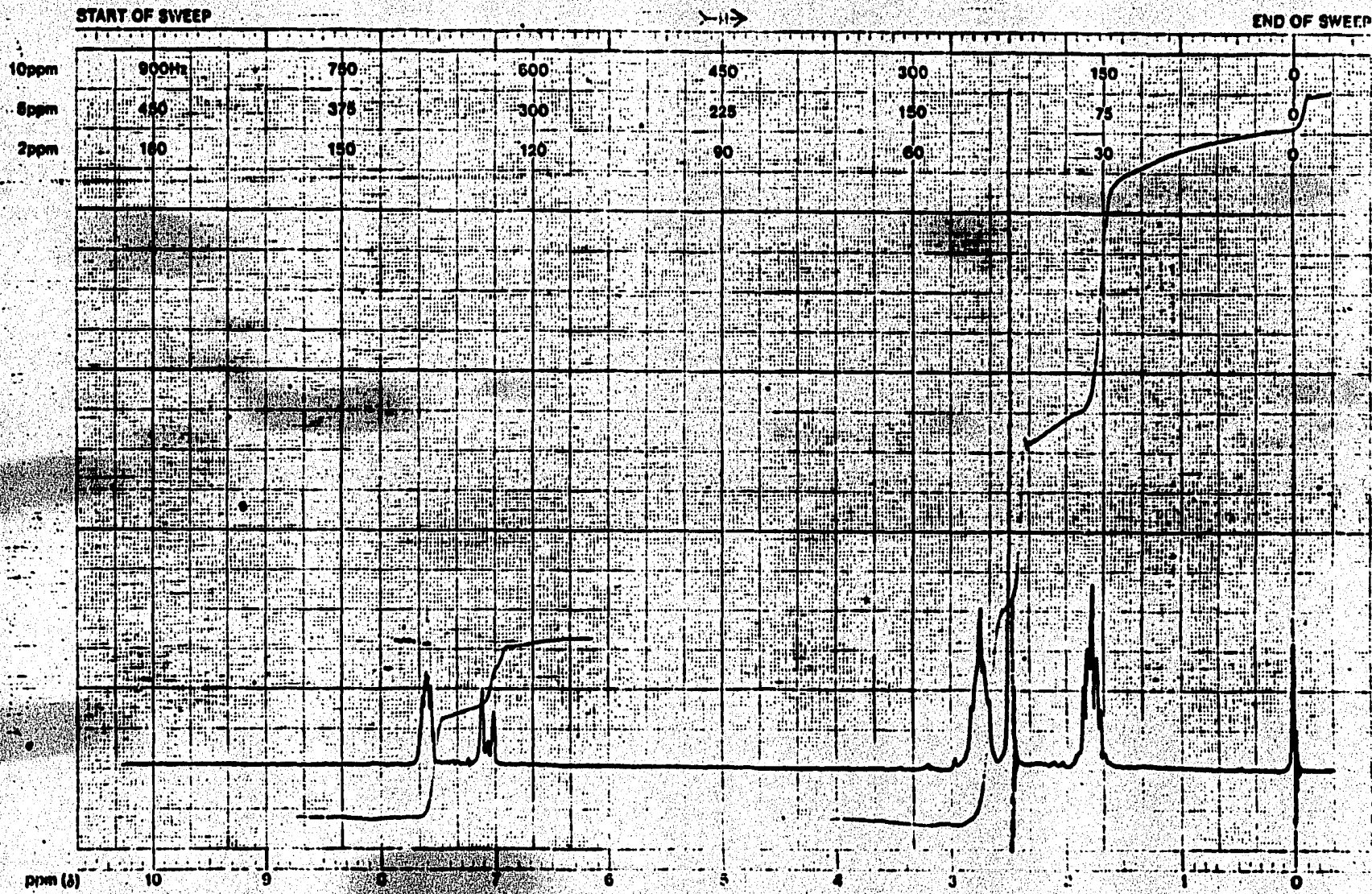
ESPECTRO No. 6-B . 4-Tiazol carboxilato de etilo (6)



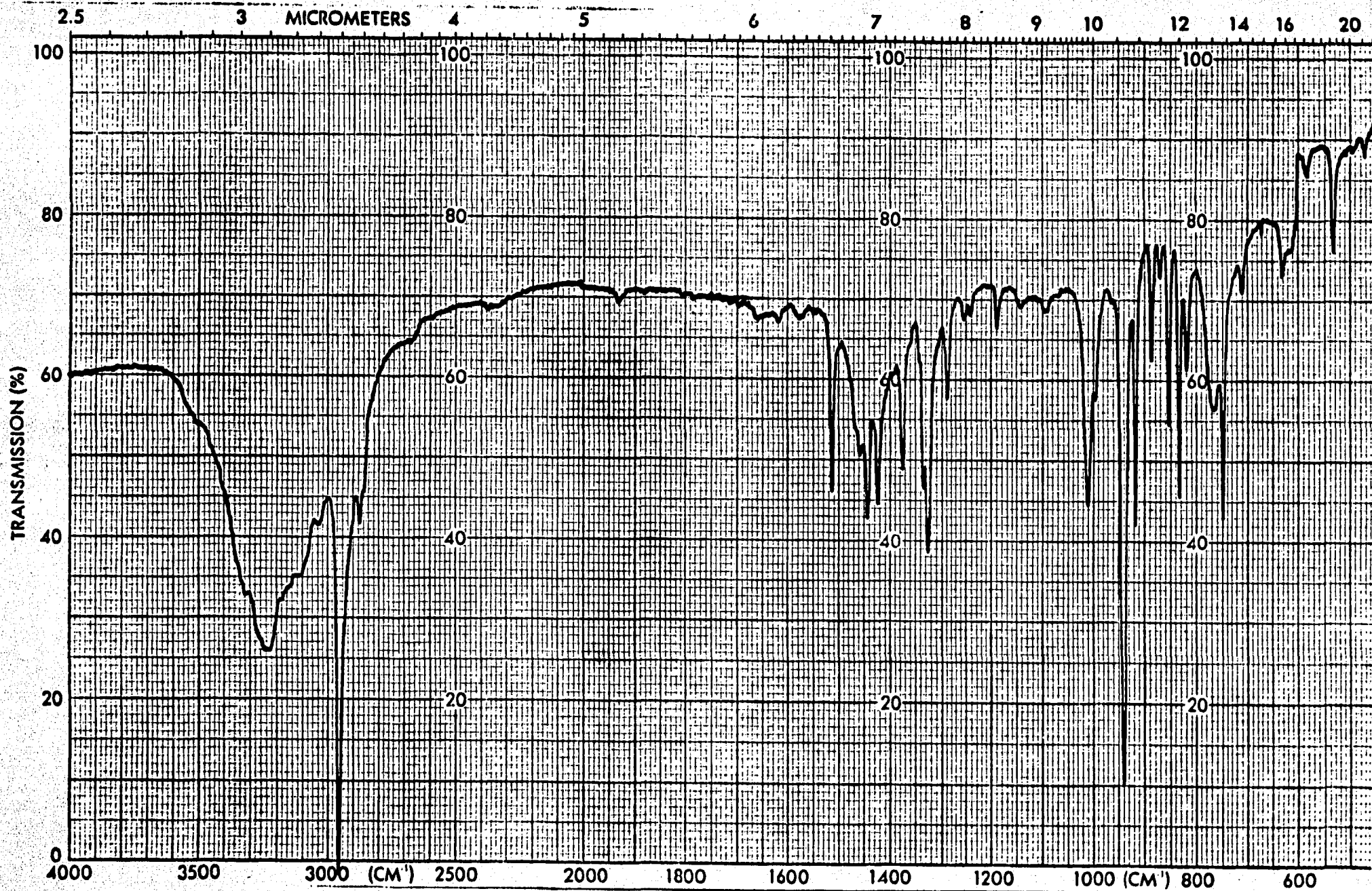
ESPECTRO No. 7-A . 5,6,7,8-tetrahydro naftaleno (7)



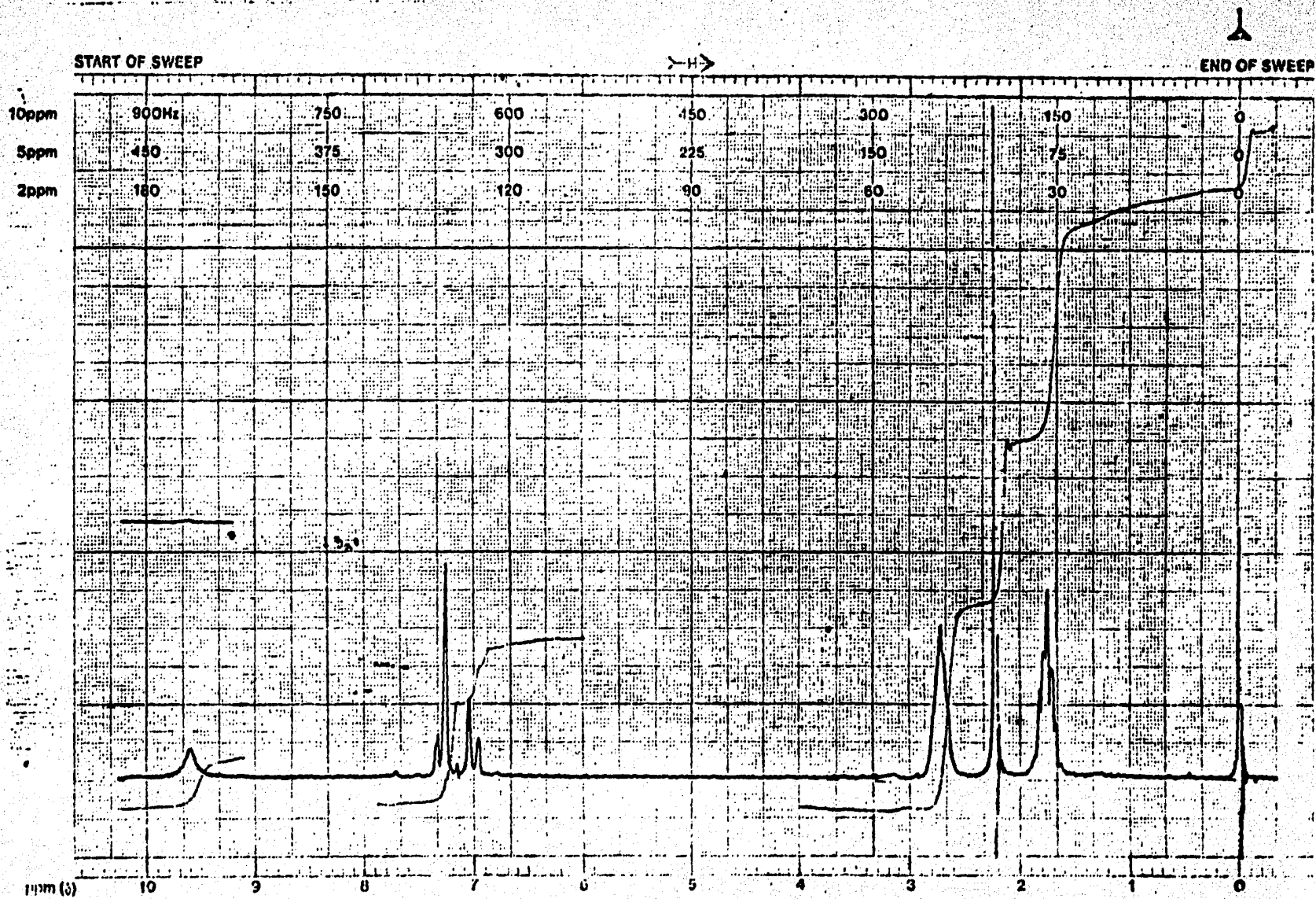
ESPECTRO No. 8-A . 2-acetil-5,5,7,8-tetrahidronaftaleno (8)



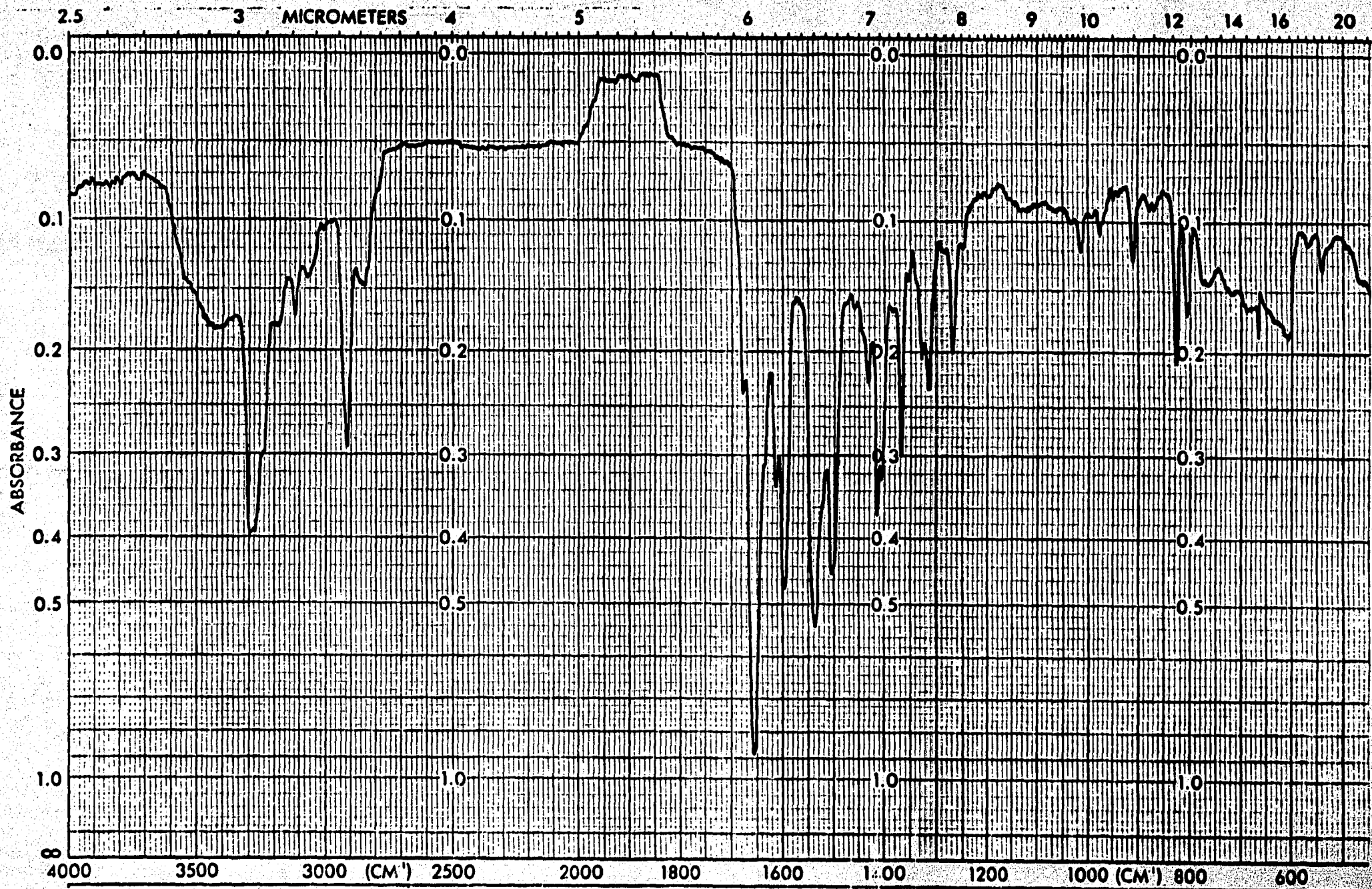
ESPECTRO No. 8-8 . 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (8)



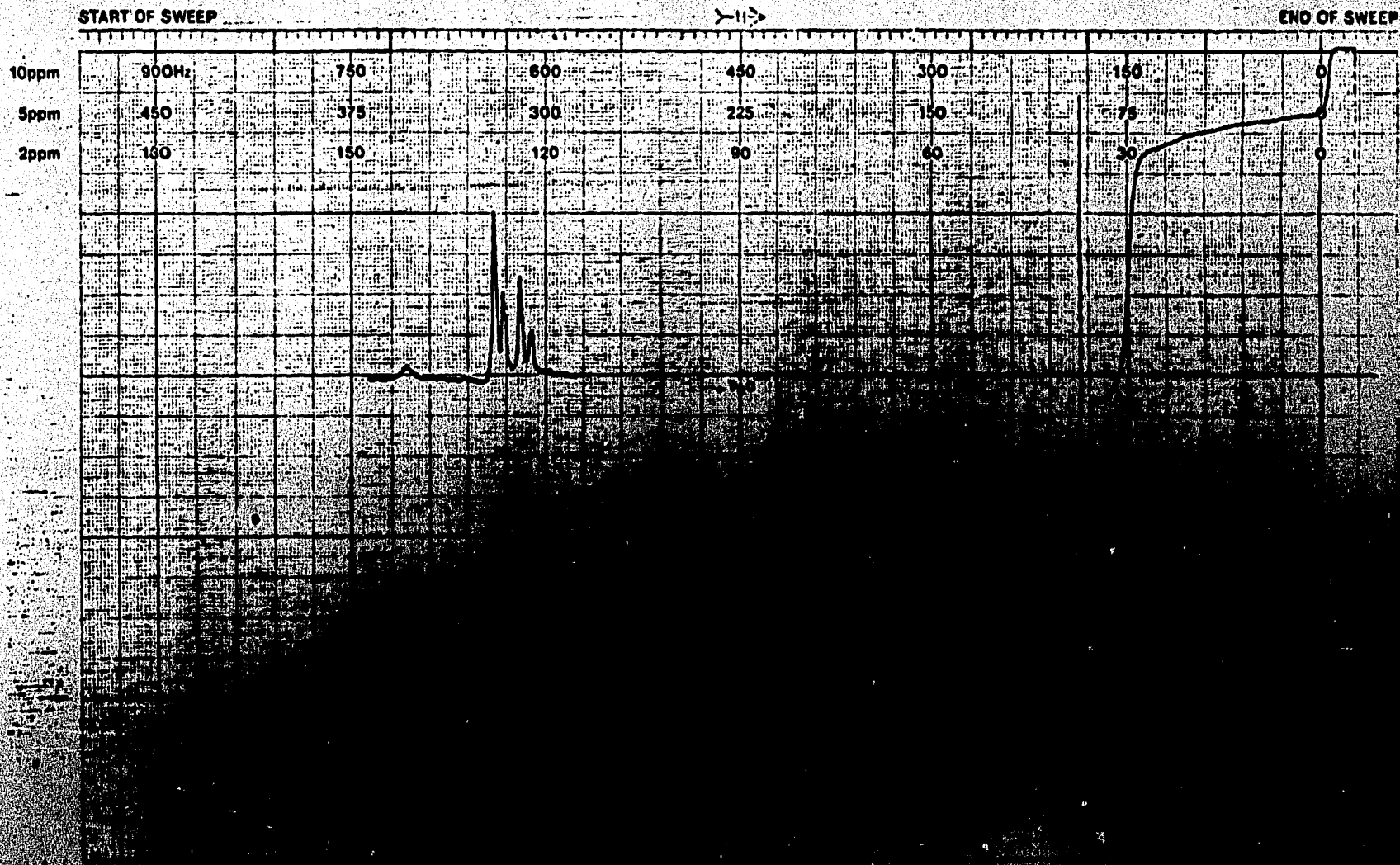
ESPECTRO No. 9-A . Oxima del -2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (9)



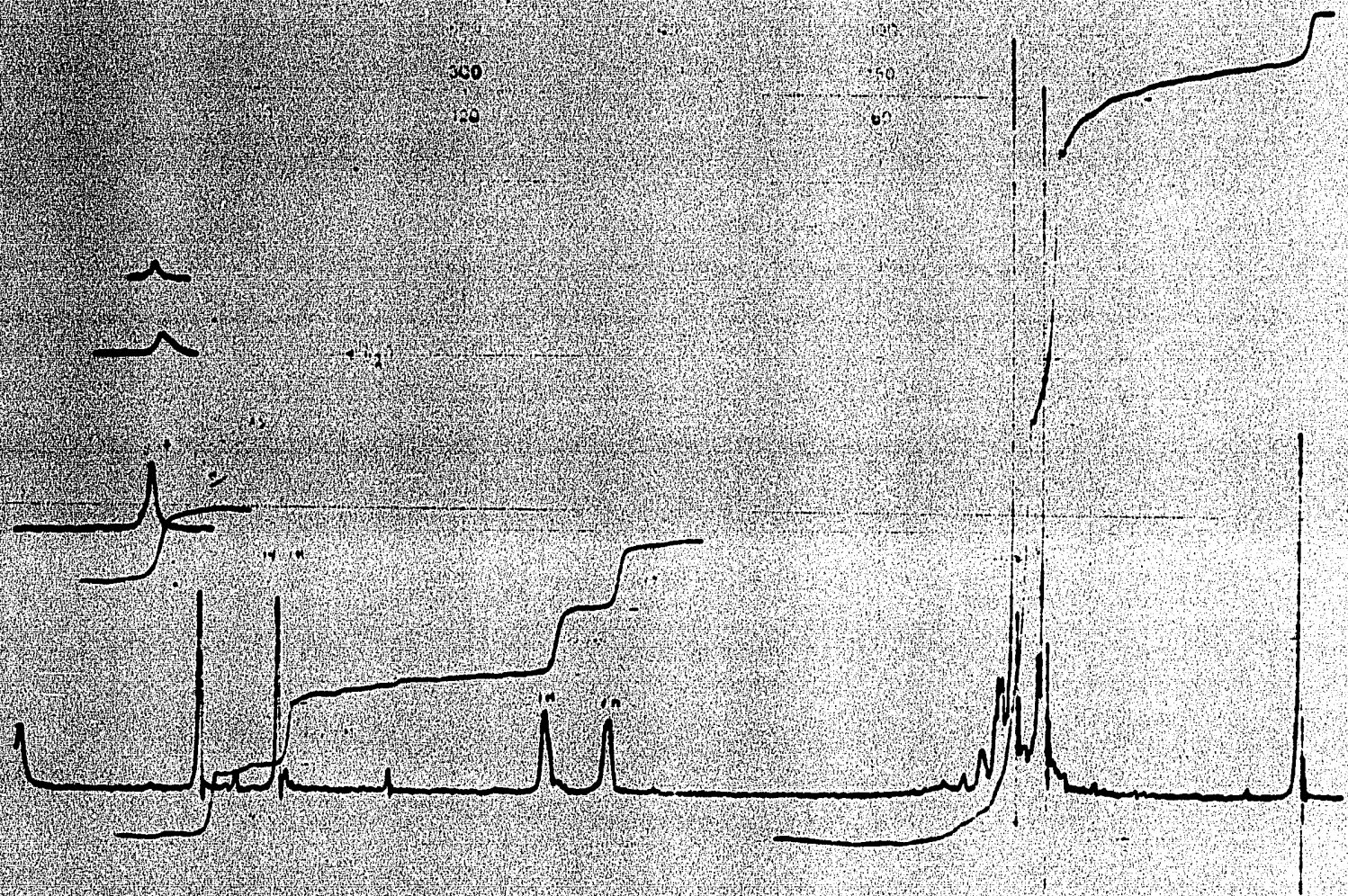
ESPECTRO No. 9-B . Oxima del 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (9)



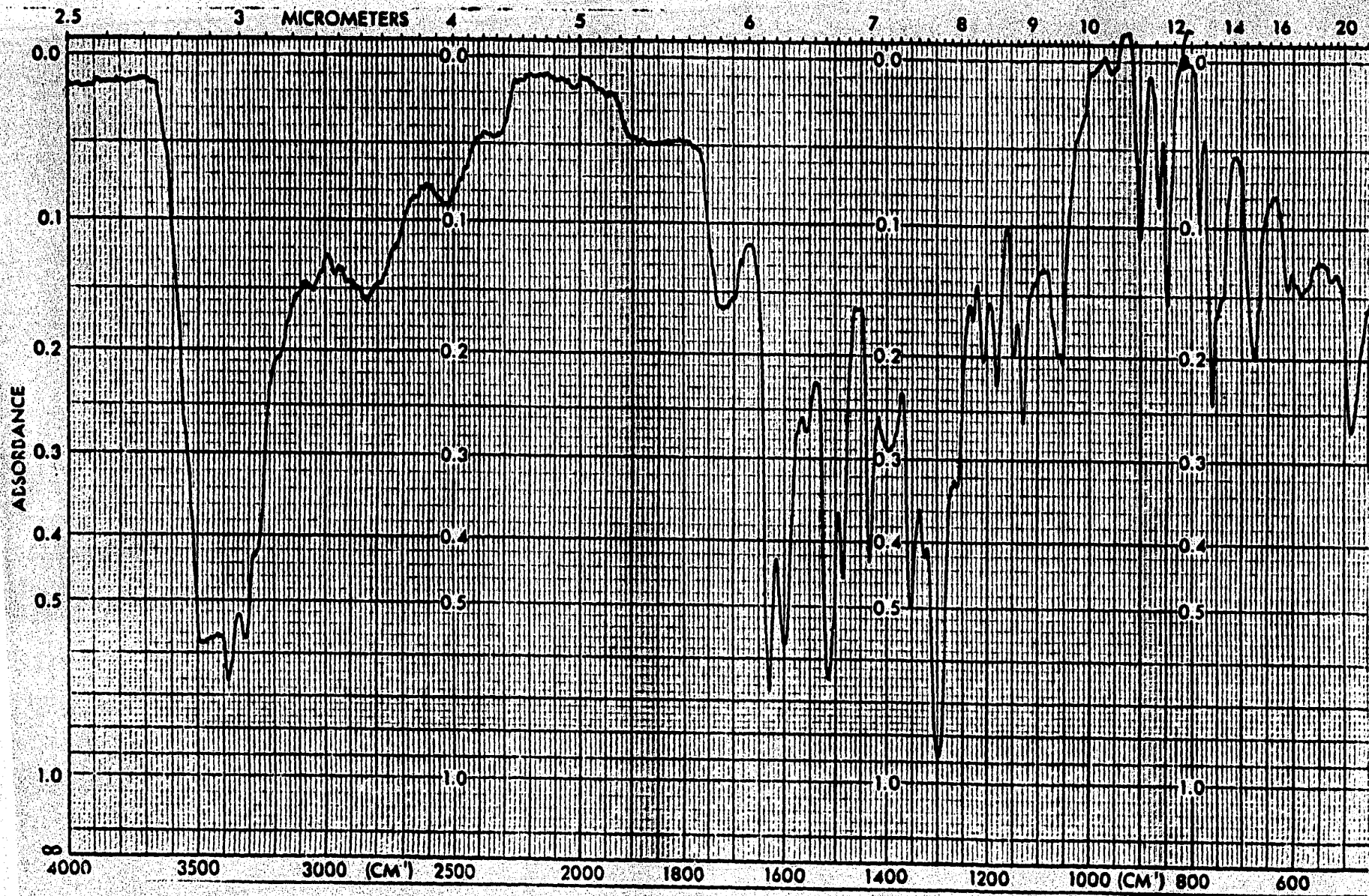
ESPECTRO No. 10-A . 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (10)



ESPECIALLY FOR THE IDENTIFICATION OF TETRAHYDROFURAN (10)



ESPECTRO No. 12-8 . 2-acetamido-5-bromo-5,6-dihidro-3-nitronaftaleno (12)



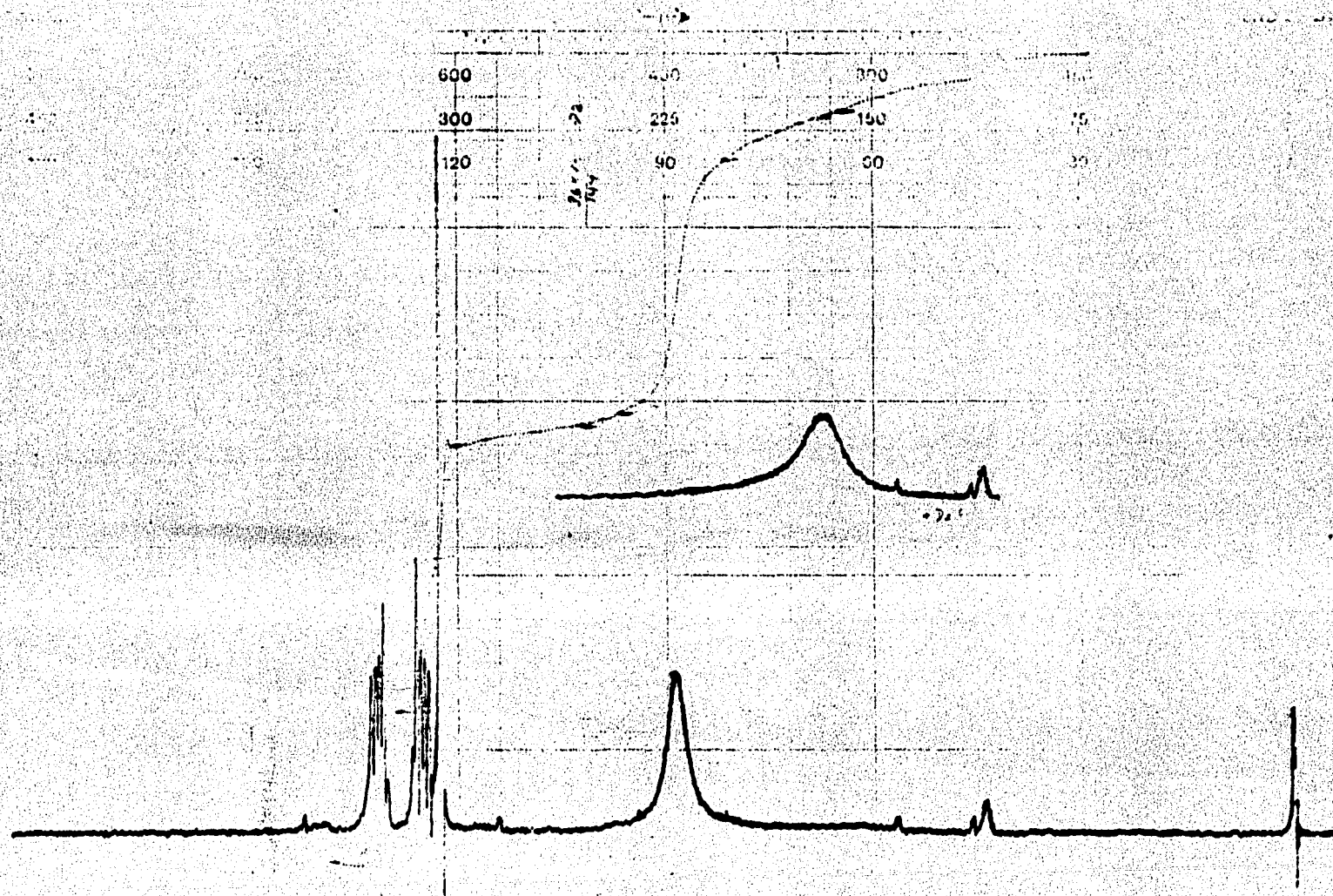
ESPECTRO No. 13-A . 3-nitro-2-naftilamina (13)



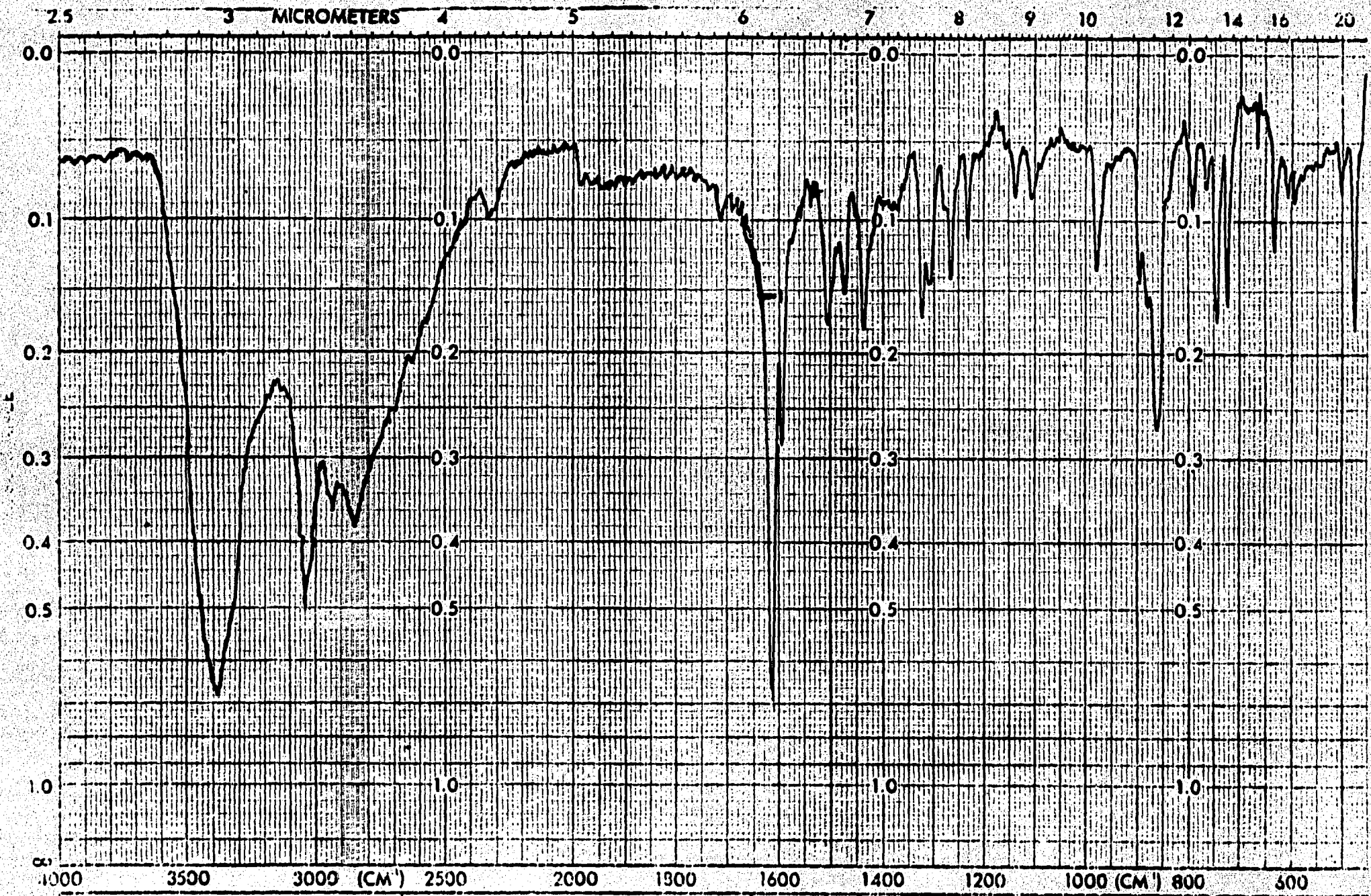
ESPECTRO No. 13-B . 3-nitro-2-naftilamina (13)



ESPECTRO No. 14-A . D-naftalendiamine (14)



ESPECTRO No. 14-B . O-naftalendiamina (14)



ESPECTRO No. 15-A. 2-(4-tiazolil) nafto[2,3-d]imidazol (15)



ONE-PULSE SEQUENCE

P2 = 9.55 USEC
CP = 1.00 SEC

MA = 200
SIZE = 10984
AT = 9.90 SEC
OPD ON =

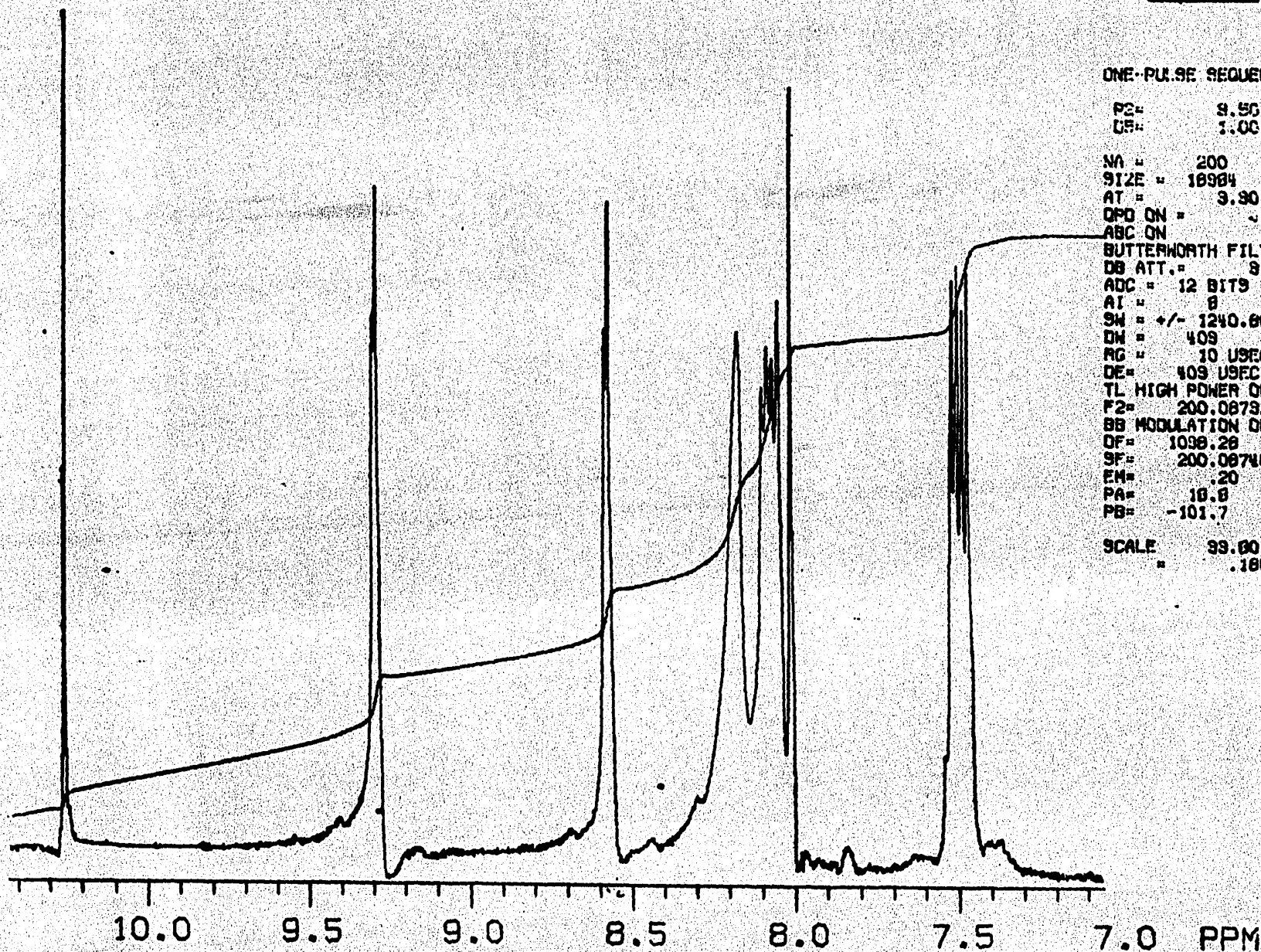
ABC ON
BUTTERWORTH FILTER ON
DB ATT. = 9

ADC = 12 BITS
AI = 8
SW = +/- 1240.00
DN = 409
RG = 10 USEC
DE = 409 USEC

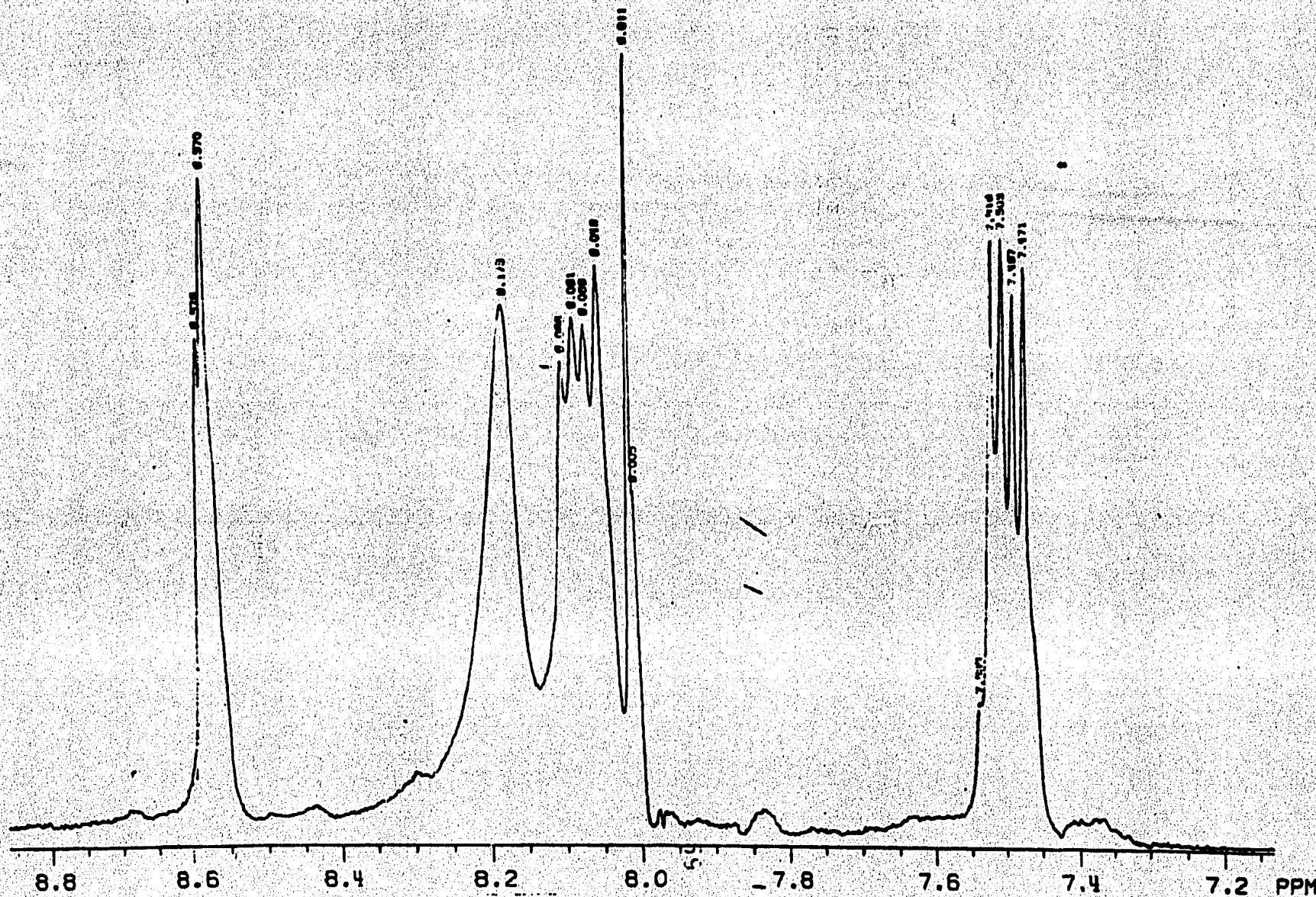
TL HIGH POWER ON
F2 = 200.067328
BB MODULATION OFF

DF = 1099.28
SF = 200.067401
EM = 20
PA = 10.8
PB = -101.7

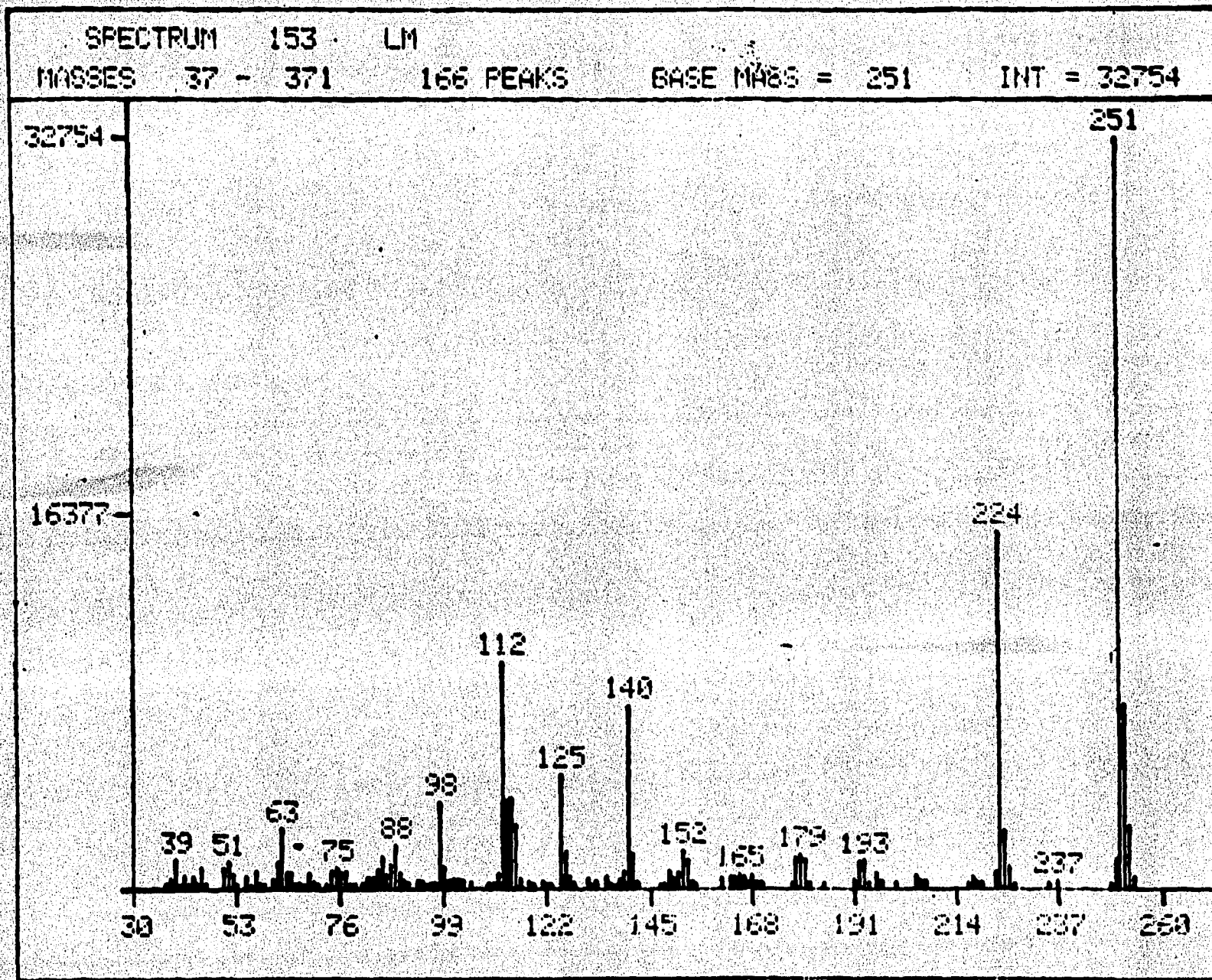
SCALE = 99.00 HZ/CM
= .1889 PPM/CM



SPECTRO No. 15-8 . 2-(4-chlorophenyl) naphtho [2,3-d] imidazol (15)



ESPECTRO No. 15-C . 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15)



SPEC>

SPECTRUM No. 15-D . 2-(4-tetrahydropyridin-2-yl)imidazole (15)

III. CONCLUSIONES.

1. Se sintetizó el 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol, el cual no se encuentra descrito en la literatura química, demostrando su estructura por evidencias espectroscópicas.
2. Se improvisaron nuevas técnicas como la reducción del grupo nitro (compuesto 14).
3. Se mejoraron los rendimientos en algunas reacciones tales como; la reacción de nitración (compuesto 11) y la bromación bencílica (compuesto 12)
4. Al realizar la síntesis del 2-(4-tiazolil) nafto [2,3-d] imidazol (15) análogo del tiabendazol, se contribuye al obtener con posteriores estudios sobre su actividad biológica, más información acerca del efecto que resulta el introducir un sustituyente en la posición 5 del tiabendazol (II).

IV. BIBLIOGRAFIA

1. El primer trabajo de este programa ha sido reportado en: I. Huerta, Tesis Maestría (Farmacia-Química Farmacéutica), (1982).
2. a) J.F. Maldonado, Helminthiasis del hombre en América, Científico Médico, Barcelona (1965); b) D.I. Lee, Adran. Parasitol. 10, 347 (1972); c) Z. Pawlowski, *ibid*, 10, 269, (1972).
3. A. Korolkovas y J.H. Burkhalter, Compendio Esencial de Química Farmacéutica, Ed. Reverté, España, (1978), p. 496-497.
4. H.D. Brown, A.R. Matzuk, I.R. Ilves, L.H. Peterson, S.A. Harris, L.H. Sarret, J.R. Egerton, J.J. Yakstis, W.C. Campbell y A.C. Cuckler, J. Am. Chem. Soc., 83 1764, (1961).
5. D.J. Tocco, R.P. Buhs, H.D. Brown, A.R. Matzuk, H.E. Mertel, R.E. Harman y N.R. Trenner, J. Med. Chem., 7, 399, (1964).
6. D.R. Hoff, M.H. Fisher, R.J. Bochis, A. Lusi, F. Waksmunki, J.R. Egerton, J.J. Yakstis, A.C. Cuckler y W.C. Campbell, Experientia, 26, 550, (1970).
7. P. Actor, E.L. Anderson, C.J. DiCuollo, R.J. Ferlauto, J.R.E. Hoover, J.F. Pagano, L.R. Ravin, S.F. Sheidy, R.J. Stedman y V.J. Theodorides, Nature, 215, 321, (1967).

8. J.P. Brugmans, D.C. Thienpont, I. van Wijngarden, D.F. Vanparijs, V.L. Schuermans y H.L. Lauwers. J. Med. Assoc., 217, 313, (1971).
9. M.S. Wolfe y J.M. Wershing, J. Am. Med. Assoc., 230, 1408, (1974).
10. M.J. Miller, I.M. Krupp, M.D. Little y C. Santos, J. Am. Med. Assoc., 230, 1412, (1974).
11. V.J. Theodorides, J. Chang, C.J. DiCuollo, G.M. Grass, R.C. Parish y G.C. Scott, Britt. Ver. J. 129, xcvi, (1973).
12. C. Baeder, H. Bahr, O. Christ, D. Duwell, H.M. Kellner, R. Kirsh, H. Loewe, E. Shultes, E. Schutz y H. Westen, Experientia, 30, 753, (1974).
13. E.A. Averkin, C.C. Beard, C.A. Dvorak, J.A.E. Edwards, J.H. Fied, J.G. Kilian, R.A. Schiltz, T. P. Kistner, J.H. Drudge, E.T. Lyons, M.L. Sharp y R.M. Corwin, J. Med. Chem., 18 1164, (1975).
14. V.J. Theodorides, R.J. Gyurik, W.D. Kingsbury y R.C. Parish, Experientia, 32, 702, (1976).
15. a) A. Korolkovas, "Essentials of Molecular Pharmacology", Wiley Interscience, U.S.A., p. 268-269; b) *ibid*, p. 60, (1970); c) *ibid*, p. 170.
16. Jorge Tayz, Oscar Velazco, C. "Parasitolo-

- gía Médica". Editorial Cervante, México, (1983).
17. Faust, E.C. "Parasitología Clínica", Ed. Salvat 8a. Ed. Barcelona, (1973).
 18. Brown, H.W. The actions and uses of antihelmintics, Clin. Pharm. and Therp. I, 87, (1960).
 19. Goodman-Gilman, "Bases farmacológicas de la terapéutica", Ed. Interamericana, 6a. Ed., Méx., (1978).
 20. Litter, M. "Farmacología clínica y experimental", Ed. El Ateneo, Argentina, (1977).
 21. Bruges, "Medicinal Chemistry", John Wiley and Sons. 4a. Edición.
 22. Communications to the editor, April 5, 1964 (1961), J. Am. Chem. Soc. 83, 1965, (1961).
 23. Fielgfijn, E., Mebendazol in enterobiasis, J. Am. Med. Ass. 218, 1051, (1971).
 24. Chem. Abs. 52, 20134 a-h; J. Chem. Soc., (1958) 1974-7.
 25. B.J. Hazzard, "Organicum, Practical Organic Chemistry", English Translation, p. 419-422, 1st. ed., Addison-Wesley Publishing Co. E.U.A., (1973).
 26. J.W. Cornforth, Org. Syn. Coll. Vol. IV, 467.

27. J.W. Howard y W.A. Frasser, Org. Syn. Coll. Vol. I, 475.
28. Artur I. Vogel, "A Text-Book of Practical Organic Chemistry", Ed. Longman (1978) N.Y., U.S.A. p. 1010.
29. Giral, Rojhan, Prod. Quim. y Farm. Vol. I, p. 650.
30. Robert E. Ireland, D.A. Evans; J. Org. Chem. 34, 3717, (1969).
31. H.T. Clarke y A.W. Davis, Org. Syn. Coll. Vol. I, 262.
32. S. Archer y Margaret G. Pratt. J. Am. Chem. Soc., 66, 1658, (1949).
33. Chem. Abs., 37, 1702-2.
34. Von H. Erlenmeyer, Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta 25, 1073, (1942).
35. Nathan Kornblum, Glenn D. Cooper, J. Am. Chem. Soc. 72, 3013, (1950).
36. Nathan Kornblum, Don C. Iffland, J. Am. Chem. Soc. 71, 2137, (1949).
37. Von H. Erlenmeyer, Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta 28, 362, (1945).

38. J.M. Vanrij, P.E. Verdrade, B.M. Wepster, Rec. Trav. Chim. 70, 236, (1951).
39. A.R.F. Hasse, Ber. 53, 1645, (1920).
40. W. Sharwin, Ber. 35, 2511, (1902).
41. E.R. Ward, T.M. Coulson, Part. II, J. Am. Chem. Soc. 4541, (1954).
42. N. Mc. Lersh and N. Campbell, J. Chem. Soc. 1107, (1937).
43. G. Schroeter, Ann. 426, 65, (1922).
44. B.M. Wepster, P.E. Verdrade, Rev. Trav. Chim. 68, 109, (1949).
45. Roderick A. Barnes, J. Am. Chem. Soc. 70, 145, (1948).
46. R.F. Curtis, Viswarnath, Chem. Ind. 1670, (1959).
47. R.F. Curtis, Viswarnath, Chem. Ind. 1174, (1954).
48. D.W. Hein, R.J. Alheim, J.J. Leavitt, J. Am. Chem. Soc. 79, 427, (1957).
49. V.J. Grande, Rovert, E. Jones, George Gal. and Meyer Sletzinger, J. Org. Chem. 30, 259, (1965).