

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE 4(5)-HIDROXIMETIL-5(4)-METILIMIDAZOL

T E S I S
que para obtener el titulo de
Q U I M I C O
p r e s e n t a :
LINA IVONNE BEST GUZMAN

México, D. F.

1982



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N T R O D U C C I O N .

El desarrollo de un país depende fundamentalmente de la posibilidad de transformar las materias primas a productos con un alto valor agregado. Por ejemplo, en el caso de México se tiene el petróleo, el cual es exportado como crudo, ya que no se tiene aún la tecnología adecuada para su transformación.

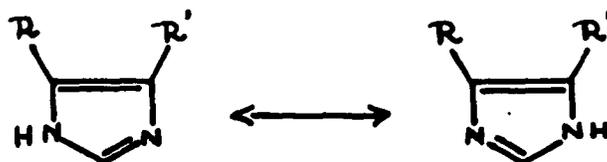
En la industria farmacéutica mexicana se tiene que los principios activos de los fármacos son en su mayoría importados, siendo sólo procesados a la forma farmacéutica que se ha de consumir. Son contados los productos que se sintetizan y -- en muchos de los casos la síntesis no es completa.

La inquietud de lograr algunos intermediarios útiles -- para preparar compuestos farmacéuticos, aunado al interés de -- algunos laboratorios por dichos compuestos, nos llevó al estudio de la viabilidad de síntesis de 4(5)-Hidroximetil-5(4)-Metilimidazol, que es uno de éstos intermediarios en la obten--- ción de Cimetidina, fármaco empleado en el control de la úlcera gastroduodenal, el cual empieza a actuar inmediatamente y -- que además no causa farmacodependencia. Este compuesto es un -- potente inhibidor de los receptores H_2 de Histamina y por lo -- tanto disminuye la secreción gástrica y regenera los tejidos -- dañados.

A N T E C E D E N T E S .

El imidazol es un compuesto de fórmula general $C_3N_2H_4$. Su estructura fué primeramente observada por Debus³ al estudiar la reacción de amoníaco con glioxal, la cual fué responsable para el nombre alternativo de imidazol o glioxalina. -- Hantzch⁴ sugirió posteriormente usar el nombre de imidazol.

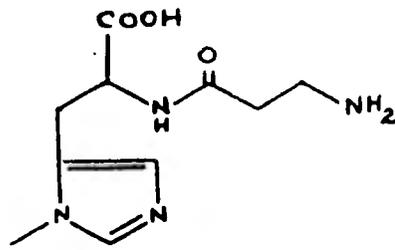
Para su numeración se comienza por el átomo de Nitrógeno que contiene Hidrógeno y se continúa hacia el segundo -- átomo de Nitrógeno. Ya que existe un sistema resonante, en -- algunos imidazoles monosustituídos en cualquiera de los áto-- mos de Carbono 4 ó 5, la designación 4(5) es empleada.



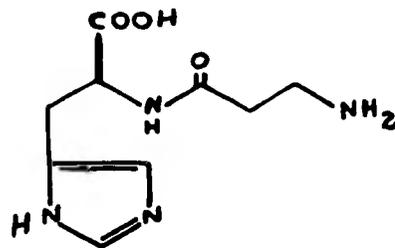
Algunos imidazoles se encuentran naturalmente en los -- organismos vivos formando parte del sistema purínico y en --- proteínas como la Histidina. Algunos han sido aislados como -- por ejemplo la Anserina descubierta en 1929 por Ackermann⁵, -- la Carnosina aislada por primera vez en 1900 por Gulewetsch⁶, la Ergotioneina aislada por Tanret⁷ y la Pilocarpina descu--- bierta por Hardy⁸ y Gerrard⁹. Las fórmulas de estos compues-- tos se muestran en el Diagrama I.

De especial interés es la Histamina cuya importancia -- fisiológica, que es probablemente la más conocida del -----

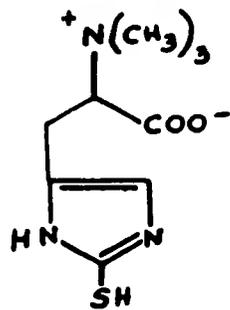
DIAGRAMA I



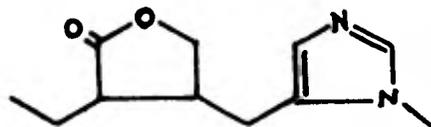
ANSERINA



CARNOSINA



ERGOTIONEINA



PILOCARPINA

grupo de los imidazoles, se debe a que se libera¹⁷ en el organismo como parte del mecanismo de las manifestaciones alérgicas, así como en shock, urticaria, asma, estornudos, etc. Antes de que ésta fuera reconocida como una sustancia natural, fué preparada por Windaus y Knoop¹³ para un programa de síntesis de imidazoles (Diagrama II). En 1910 Barger y Dale¹⁴ y Kutscher¹⁵ anunciaron simultáneamente el descubrimiento de la Histamina en extractos de centeno.

La utilidad médica de la Histamina incluye su uso como estimulante gástrico (esta es probablemente una hormona gástrica natural¹⁶) y en otros casos para el tratamiento del reumatismo.

La Histidina es un aminoácido esencial y se acredita a Kossel¹⁸ por el aislamiento de éste de una protamina. La única síntesis registrada de Histidina es debida a Pyman (Diagrama III).

Ha sido factible reconocerla como un medicamento en el tratamiento de las úlceras. Comercialmente se obtiene por el aislamiento de la pasta de sangre y de otros recursos protéicos.

Otros imidazoles con actividad farmacéutica son los análogos de la Histamina estudiados por Guggenheim¹, los análogos de las Pilocarpinas sintetizados en Rusia¹⁰, los Sulfa-

DIAGRAMA II

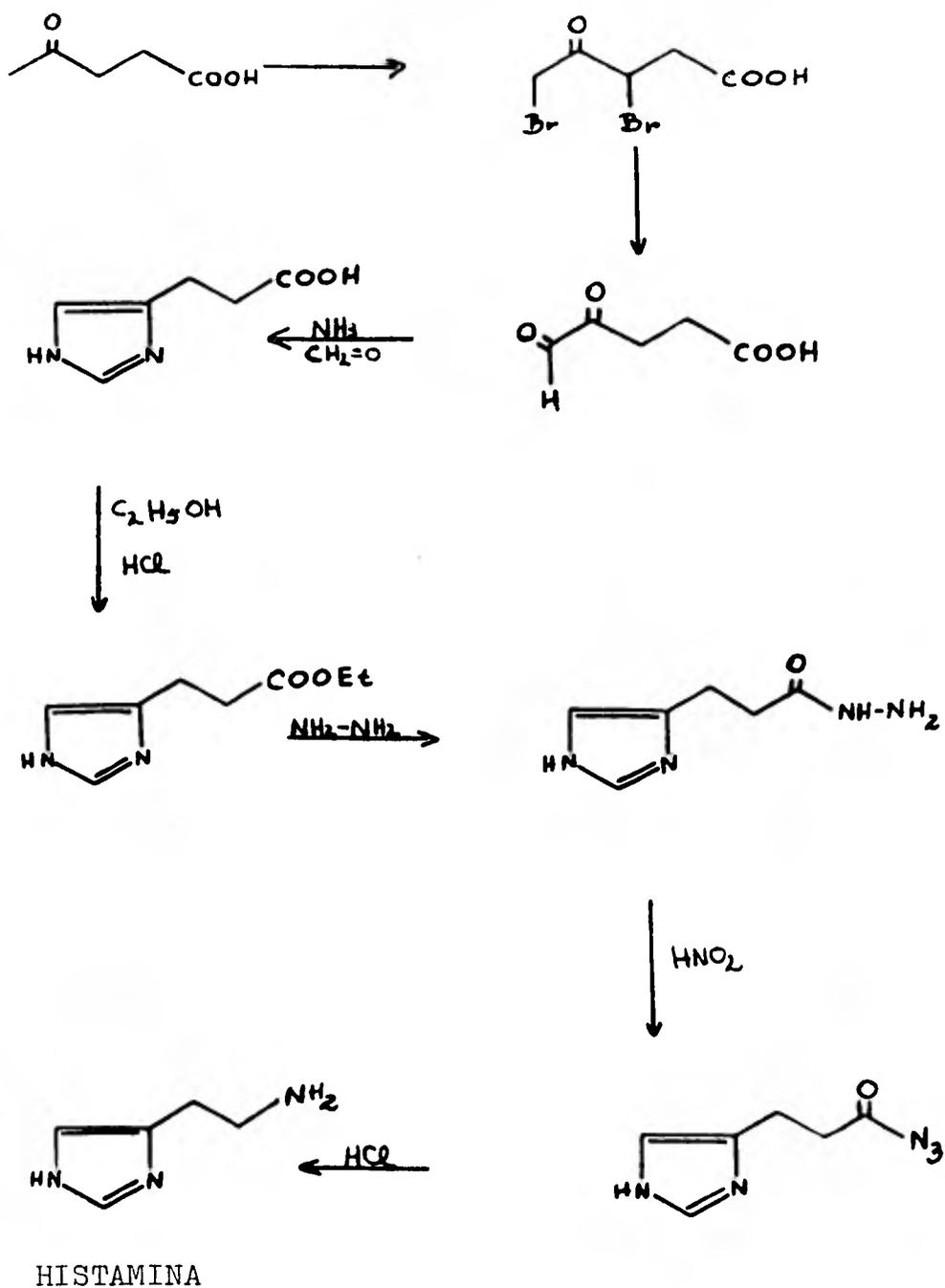
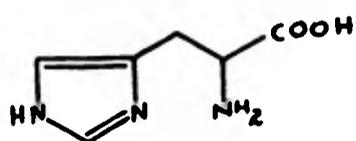
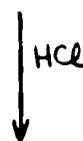
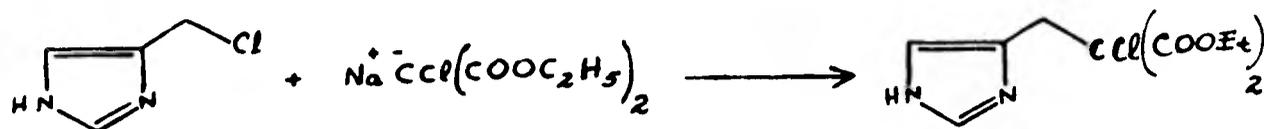
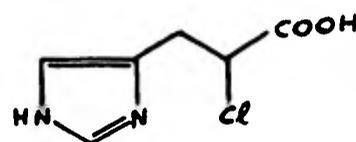
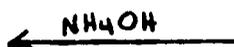


DIAGRAMA III



HISTIDINA



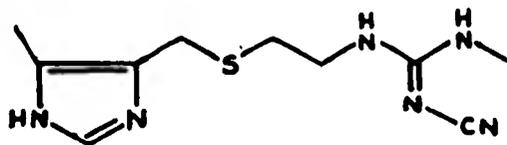
imidazoles¹¹, la Vitaimidazol¹² y otros.

Acción Farmacológica:

Una úlcera es cualquier llaga o quebradura en la superficie, generalmente en la piel o membrana mucosa, resultando la destrucción de los tejidos subyacentes o la pérdida de la capa protectora del tejido.

La úlcera péptica es una condición crónica de origen nervioso, en que las paredes del estómago o del duodeno se encuentran inflamadas como resultado de la acción de los jugos gástricos sobre las membranas mucosas. La producción de éstos jugos es estimulada por la Histamina, la cual empieza a actuar a nivel de los receptores H_2 al llegar los alimentos al estómago.

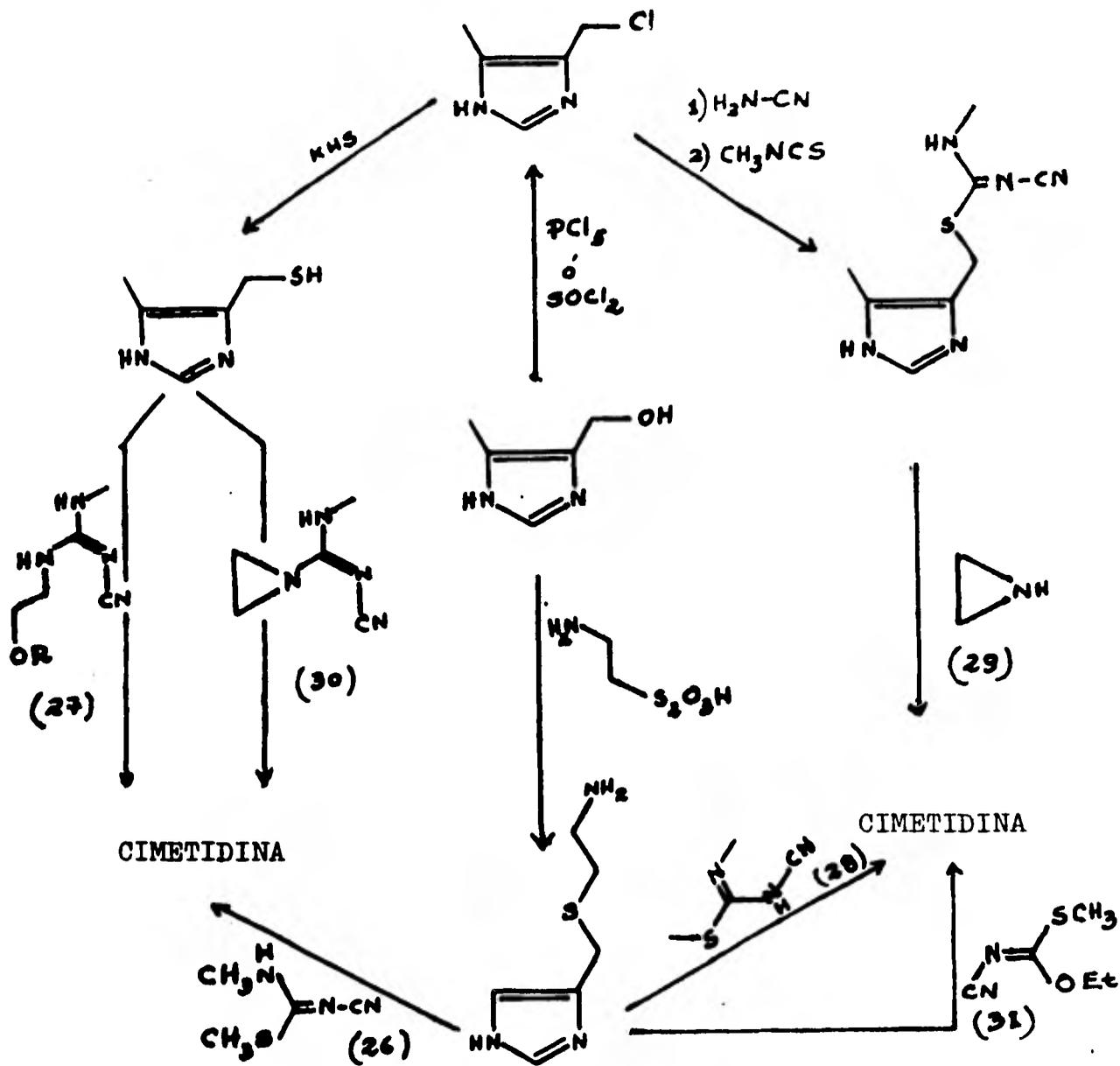
Recientemente se han fabricado antihistamínicos, bloqueadores de los receptores H_2 . Inicialmente se sintetizó la Burimamida y posteriormente la Metiamida que actuaban disminuyendo la secreción gástrica. Sin embargo, no se han usado en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal por producir efectos secundarios de cierta gravedad que los hacen peligrosos. Ultimamente se ha fabricado un nuevo compuesto, la Cimetidina potente inhibidor de la Histamina, que logra disminuir la secreción gástrica sin tener ninguno de los efectos secundarios de los otros compuestos²⁰.



El efecto de la Cimetidina sobre la secreción gástrica ha sido estudiado^{21,22,23,24,25} y se encontró que la acción de éste compuesto comienza durante los primeros 30 minutos y su máxima inhibición es a las 2 horas. La secreción gástrica fué disminuída en un 62% cuando se administró una dosis de -- 400 mg. Además se observó que la Cimetidina causa menor farmacodependencia que la Metiamida y tiene una acción más prolongada.

Se han seguido diferentes rutas para la obtención de Cimetidina, y en casi todas ellas se utiliza como materia --- prima el 4(5)-Hidroximetil-5(4)-Metilimidazol. Algunas de --- éstas síntesis son las efectuadas por Montserrat Faba²⁶ que - es un proceso industrial, la síntesis de Vinas Vila²⁷, la de Durant Graham²⁸ y otras²⁹ (Diagrama IV).

DIAGRAMA IV



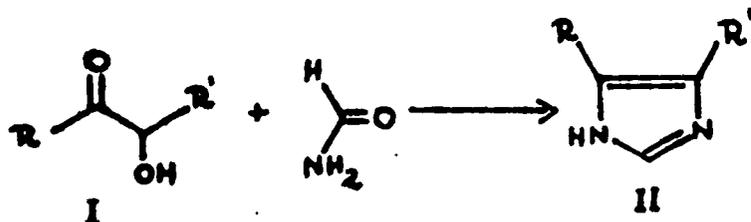
D I S C U S I O N Y R E S U L T A D O S .

Dada la importancia química y biológica de los imidazoles, se han sugerido diferentes rutas para su obtención. Algunas de las más importantes se discuten a continuación.

Síntesis de Imidazol con Formamida:

Los imidazoles 4(5)-sustituídos pueden obtenerse a partir de α -oxi, α -halo, α -aminocetonas y bajo condiciones reductoras también de α -isonitrosocetonas con formamida.

La reacción con formamida y cetonas α -sustituídas es una combinación de aminación y formilación, seguida de una anillación para obtener el imidazol:



La forma de efectuar la reacción es calentando una α -aciloína (I) con un exceso de formamida hasta ebullición, obteniéndose imidazoles 4(5)-sustituídos (II).

Novelli³² realizó conversiones a través de benzoínas. La formamida la obtenía por destilación seca de formiato de amonio y la usaba sin una subsecuente purificación. El observó la formación de pirazinas como reacción secundaria, lo cual explicó por el contenido de amoníaco libre en la reacción.

Otros investigadores usaron formamida destilada dos veces al vacío y nunca observaron la formación de pirazinas, pero siempre se originaba una cantidad insignificante del oxazol correspondiente como producto secundario³³.

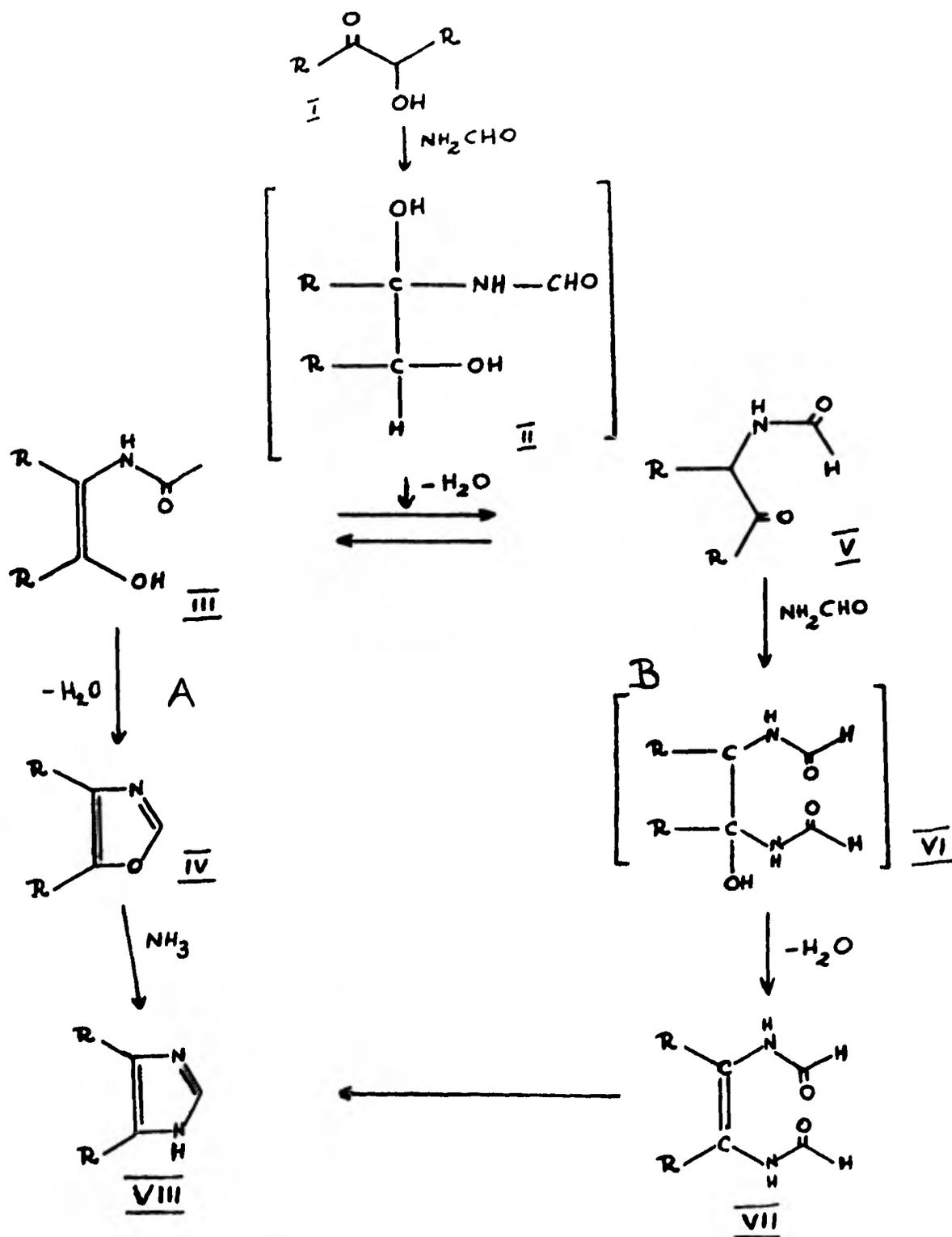
El mecanismo de formación de imidazoles a partir de α -oxicetonas ha sido explicado de la siguiente manera: (Diagrama V) (Es posible que ambos caminos se lleven a cabo simultáneamente).

En el esquema se toma como producto intermediario común el compuesto II, ya que se supone que se forma α -formilaminohidroxi compuesto a partir de α -hidroxicetonas y formamida, que inmediatamente después sigue reaccionando hasta imidazoles.

De acuerdo al mecanismo propuesto se ha analizado la posibilidad de emplear otra cetona α -sustituída en lugar de la α -hidroxicetona poco accesible. Primeramente se empleó la α -isonitrosocetona, sin aislar se lograba que la α -amino cetona intermediaria llegara a imidazoles cuando se trabajaba con formamida primero a 70-100°C en un medio reductor, y se terminaba la reacción calentando hasta el punto de ebullición de la formamida. Como medio reductor se empleó Hidrógeno y Oxido de Platino ó Sulfito ácido de Sodio.

Después de que se obtuvieron los imidazoles a partir -

DIAGRAMA V



de cetonas halogenadas y formamida, los oxazoles representaban un posible producto intermediario en la síntesis de imidazol y que éstos se podían convertir a imidazoles con formamida a una temperatura elevada.

En la transmutación de α -halocetonas con formamida y una temperatura de 130°C, Blümlein y Lewy³⁴ obtuvieron un rendimiento muy bajo de oxazoles y Bredereck³⁵ con una temperatura de 180°C obtuvo imidazoles.

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de imidazoles a partir de α -halocetonas se describe en el Diagrama VI. Se observa que por la ruta 3 se forma un compuesto bastante inestable que inmediatamente se transforma. Aparentemente no es tan importante la temperatura de reacción sino la cantidad de formamida. Con poca formamida (2moles) se obtienen oxazoles y con mayor cantidad de formamida (5moles) se obtienen imidazoles.

El mecanismo para la obtención de imidazoles a partir de oxazoles se describe en el Diagrama VII. Supone como primer paso el rompimiento del anillo en las ligaduras -C-O-C-. La disociación se puede interpretar como amonólisis (1), o como hidrólisis (2).

DIAGRAMA VI

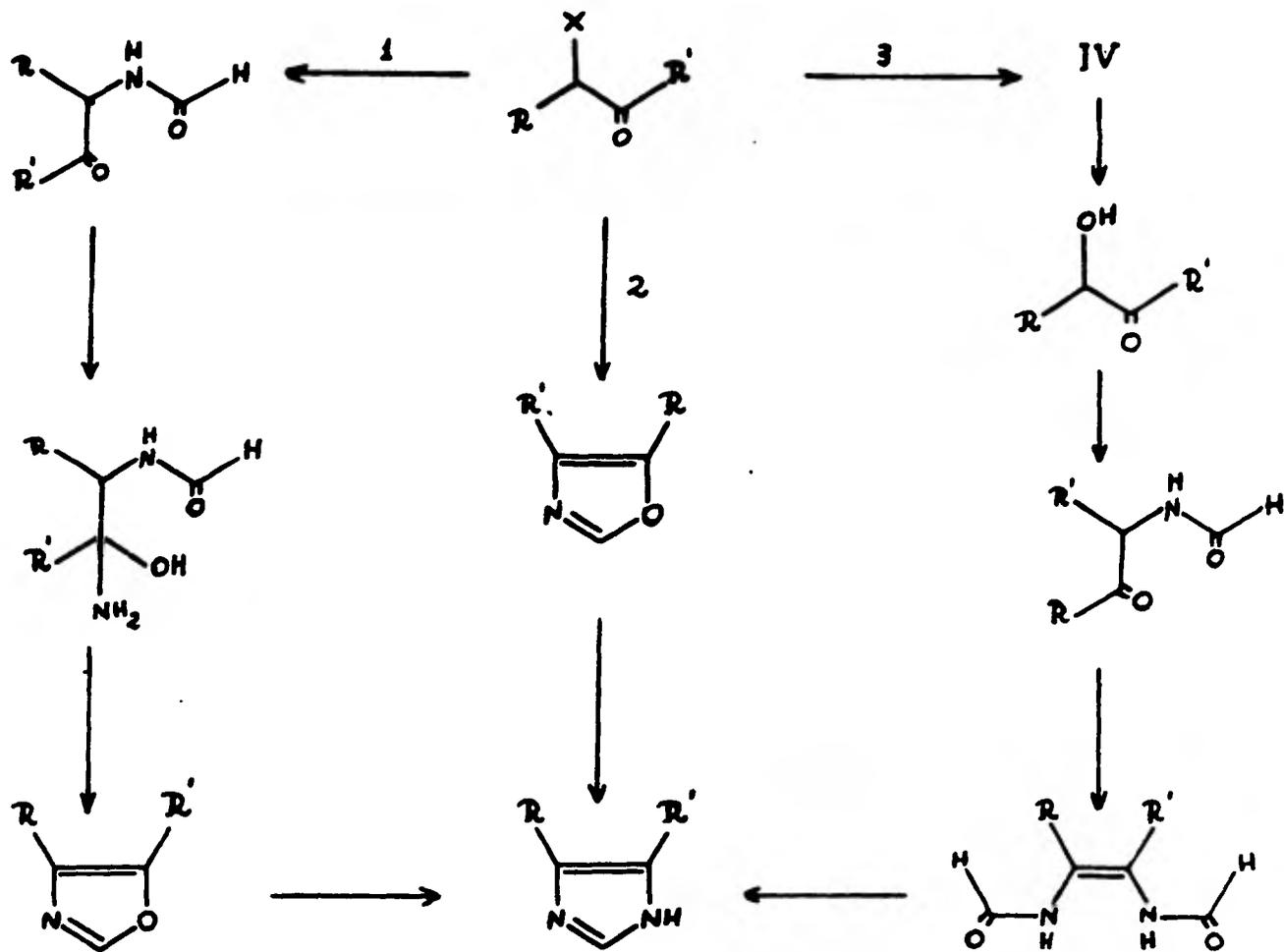
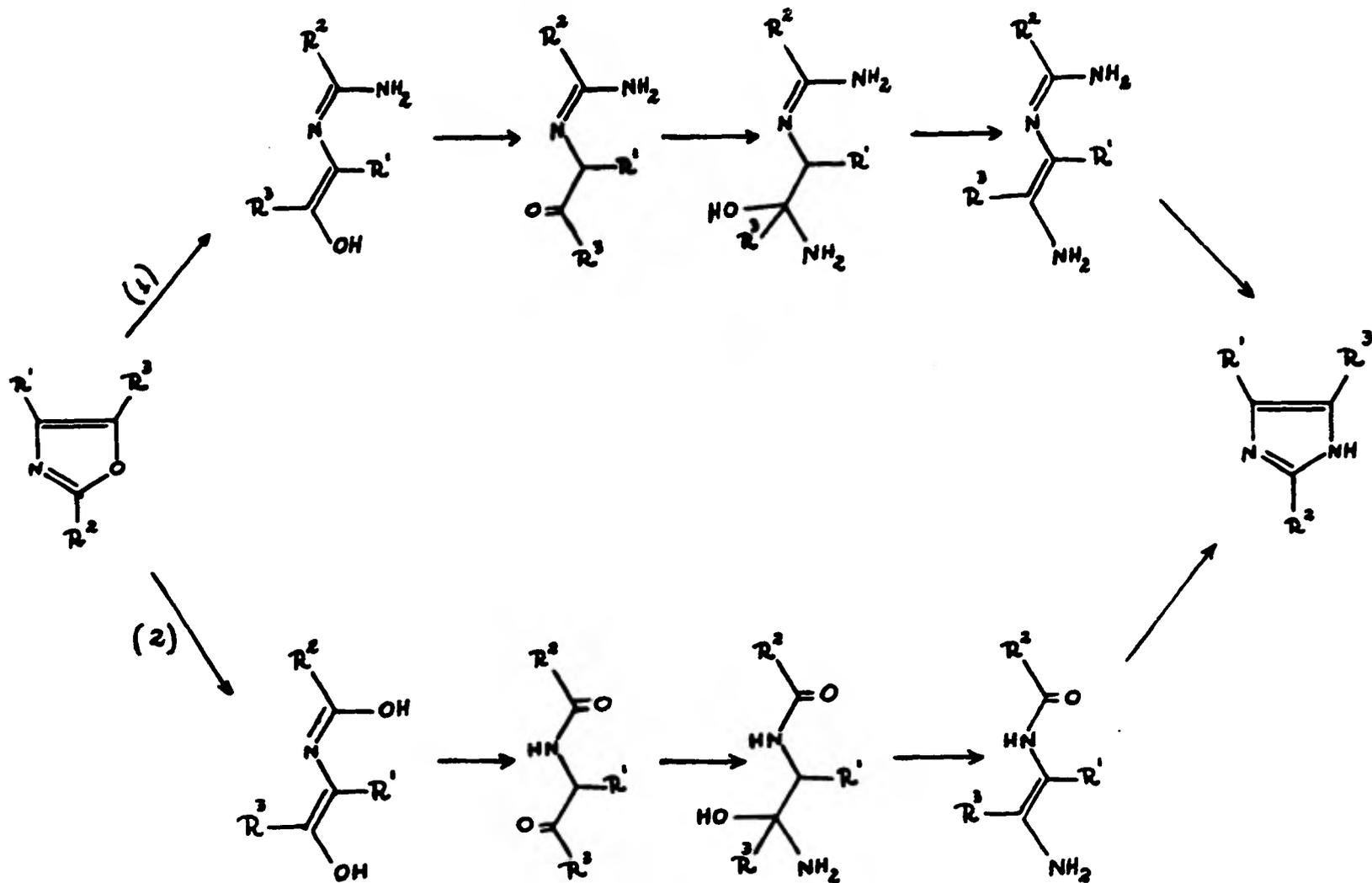


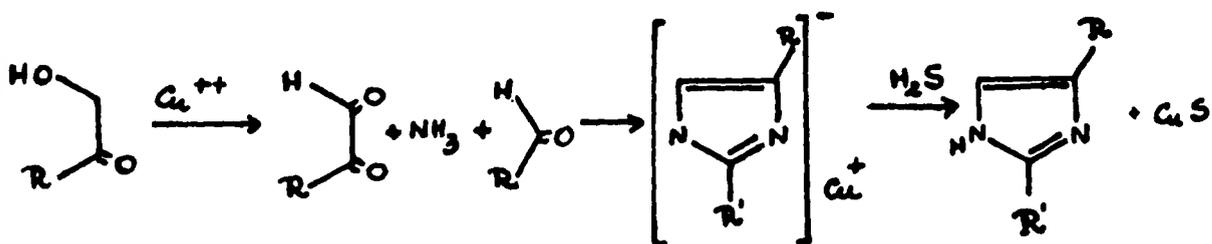
DIAGRAMA VII



Síntesis de Imidazol a partir de Hidroxicetonas.

Weidanhagen³⁶ realizó una síntesis de imidazol la cual se basa en hacer reaccionar una α -hidroxicetona con soluciones de acetato cúprico amoniacal. El mecanismo de la reacción se puede explicar de la siguiente manera:

El ión cúprico oxida primero a la α -hidroxicetona a un compuesto dicarbonílico, el cual reacciona con el amoníaco y un aldehído para producir el imidazol. Este precipita de la mezcla de reacción en forma de un complejo de cobre. La descomposición de éste complejo con ácido sulfídrico deja libre el imidazol.



También puede servir como materias primas α -acetilcetonas, α -halocetonas y aciloínas.

La simplicidad de la reacción y los altos rendimientos que por lo general se obtienen caracterizan a esta síntesis de imidazol como uno de los procedimientos de más utilidad.

Síntesis de Imidazol a partir de Carbohidratos.

Las preparaciones de ciertos imidazoles a partir de -- algunas Hexosas implican algunos de los pasos del mecanismo -- seguido por las α -hidroxicetonas. Cuando se adiciona Glucosa a una solución de Hidróxido de Zinc en amoníaco, se obtiene -- como principal producto de reacción el 4-Metilimidazol. Manosa, Fructuosa, Arabinosa y otras hexosas también reaccionan -- para dar este compuesto³⁷.

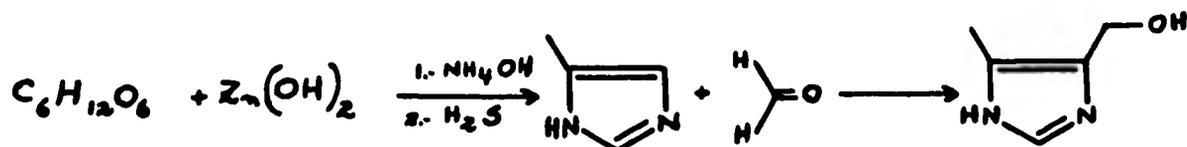
La sustitución de hidróxido de zinc por carbonato cú-- prico o acetato cúprico cambia los productos de reacción, co-- mo por ejemplo, bajo estas condiciones la fructuosa da la sal de cobre del 4-Hidroximetilimidazol como principal producto.- La producción puede ser mejorada agregando formaldehído a la-- reacción.

El aislamiento del metilimidazol de las sales de zinc-- se efectúa suspendiendo el precipitado obtenido en una solu-- ción de ácido acético al 30% y burbujeando ácido sulfúrico.- El filtrado se mezcla con una solución de ácido oxálico for-- mándose el oxalato correspondiente.

Ya que uno de los objetivos era la proyección del tra-- bajo del laboratorio a una escala grande (500-1000g), éste se programó considerando el costo de las materias primas.

RUTA I:

La información obtenida señalaba como materia prima -- ideal a la glucosa por su bajo costo. La oxidación se llevó a cabo con hidróxido de zinc amoniacal:



Los parámetros fisicoquímicos que se variaron fueron - la temperatura, el tiempo y la relación molar glucosa-hidró-- xido de zinc. Se encontró que como había sido informado pre-- viamente, un incremento de la temperatura aumentaba la velo-- cidad de reacción, pero entraba en competencia con la carame-- lización de la glucosa, así cuando se ensayó calentando a re-- flujo (92°C) sólo se obtuvo una pasta viscosa intratable, y - a 40°C se obtuvieron los mejores resultados.

Al variar la concentración molar de glucosa-hidróxido- de zinc de 1:1 a 1:3, se observó un incremento en el rendi--- miento de la reacción. El tiempo se varió de 20 a 48 horas, - encontrándose que a las 40 horas se obtenían los mejores re-- sultados.

El producto de la reacción de oxidación es un comple-- jo de zinc de color blanco y precipita al enfriar la solución. Luego de filtrar, el precipitado se suspende en una solución-

de ácido acético al 30% y se le hace pasar una corriente de ácido sulfúrico gas hasta completa liberación del imidazol, el cual queda solubilizado y precipita el sulfuro de zinc. -- Después de filtrar, la solución se lleva a pH básico y se evapora el agua a sequedad. El producto se destila a presión reducida.

Para esta síntesis no se emplearon otros carbohidratos puesto que el más comercial es la glucosa, aunque esta informado que otras hexosas también forman el 4(5)-Metilimidazol en condiciones semejantes³⁷.

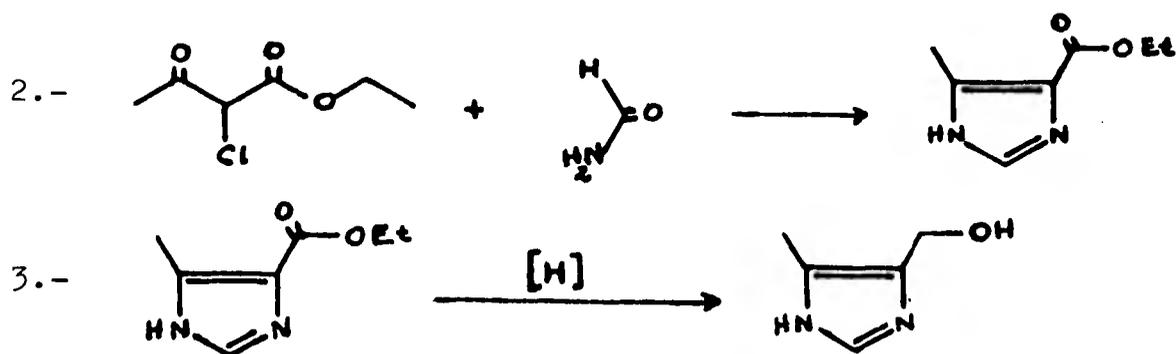
Para la obtención del 4(5)-Hidroximetil-5(4)-Metilimidazol se siguió la técnica informada por Mueller⁴⁰, variando la temperatura y la reacción se hizo en tubo sellado. Se logró obtener el producto pero en un rendimiento muy bajo.

RUTA II:

Se usó como materia prima el acetoacetato de etilo, -- que por una cloración con Cloruro de Sulfurilo³⁵, produce el derivado clorado en un alto rendimiento (Reacción 1).

Reacciones:





Se pudo observar que el rendimiento era afectado por las impurezas de la materia prima comercial, con lo cual fué necesaria su purificación por destilación, además se observó que la humedad del sistema también causaba bajas en el rendimiento, por lo que todo el equipo se flameó y la reacción se efectuó en atmósfera de Nitrógeno. Para fines prácticos el derivado clorado puede ser utilizado sin necesidad de destilación. Al término de la reacción es necesario calentar y pasar una corriente de aire para eliminar los gases que se forman como subproductos.

La ciclización con formamida (Reacción 2) fué ensayada variando la relación molar, la temperatura, el tiempo y se consideró también la adición de agua, ya que esta informado³⁴ que se obtiene como intermediario el oxazol correspondiente, el cual debe ser hidrolizado para obtener el imidazol.

Esta reacción es sensiblemente afectada por la pureza de la formamida³², por lo cual fué necesaria su purificación

por destilación.

En la Tabla I se puede observar que el tiempo se varió de 2 a 5 horas, encontrándose que a las 3 horas se obtenían buenos rendimientos, pero el producto no tenía buena pureza. A las 2 horas de reacción el rendimiento era similar y la pureza del compuesto era mejor, hecho que se comprobó con los puntos de fusión.

También se observó que la temperatura es importante. Cuando la reacción se hizo a 120-130°C, el rendimiento y la pureza del producto no eran muy buenos, además al acidificar la reacción se formaba un aceite obscuro el cual era probablemente el oxazol, ya que ha sido informado que a esta temperatura se favorece la formación de éste. Cuando la reacción se hizo a 150°C el rendimiento y pureza del producto aumentaron.

La cantidad de agua agregada a la reacción también fue estudiada encontrándose que cuando ésta se aumentaba variaba el rendimiento, siendo óptimo cuando no se agregó a la reacción, y al acidificar no se formó el aceite obscuro que aparecía cuando la reacción se hizo en presencia de ésta.

La concentración de formamida se varió y se encontró una optimización de la reacción cuando se utilizaba 1 mol (conservando una relación molar 1:10 respecto del cloroacetato de etilo), ya que un exceso creaba problemas pues al-

TABLA I.

EX.No.	CLOROACETO ACETATO DE ETI LO (MOLES)	FORMAMIDA (MOLES)	AGUA (MOLES)	TEMP. (°C)	TIEMPO (HRS).	REND. (%)	P.F. (°C)
1	0.04	0.4	0.16	120	2	18	200-204
2	0.04	0.4	0.16	150	2	39	190-195
3	0.04	0.4	----	150	3	27	199-204
4	0.08	0.48	0.16	120	3	43	-----
5	0.04	0.4	0.04	150	2	39	180-185
6.	0.1	0.7	0.1	130	3	43	180-190
7	0.1	0.5-0.5	----	130	2	45	200-203
8	0.04	0.4	0.08	150	5	48	195-198
9	0.02	0.12	0.02	125	3	45	178-184
10	0.02	0.12	0.04	130	3	50	177-180

trabajar la mezcla de reacción con la solución de ácido sulfúrico se formaba gran cantidad de producto de hidrólisis. Al término de esta reacción es importante destilar la formamida que no reaccionó, ya que al trabajar la reacción se forma como subproducto formiato de amonio y el carbetoxi metilimidazol queda ocluido en éste y hace más difícil su obtención.

Para la reducción del carbetoxi metilimidazol (Reacción 3) se ensayaron varios métodos:

a) Reducción electroquímica, encontrándose que la reacción no era completa, lo que ocasionó problemas de separación aún cuando se ensayó ésta por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria resina catiónica sin resultados positivos.

b) Reducción con Borohidruro de Potasio. Este se ensayó debido a que utiliza como disolvente etanol y la reacción se hace calentando a reflujo. Este ensayo dió, luego de 40 horas de reacción, una mezcla de materia prima y producto.

c) Reducción con Hidruro de Litio y Aluminio. El carbetoxi metilimidazol presentó problemas de solubilidad en tetrahidrofurano y dioxano, siendo necesaria gran cantidad de disolventes. Este hecho implicaría que al hacer un escalamien to aumentaría en una pequeña proporción el costo, pero se tiene la ventaja de una reacción más limpia. Aunque la reacción es muy rápida a temperatura ambiente, es más manejable entre -10 y 0°C .

d) Reducción con Sodio en Etanol. Esta reducción se --

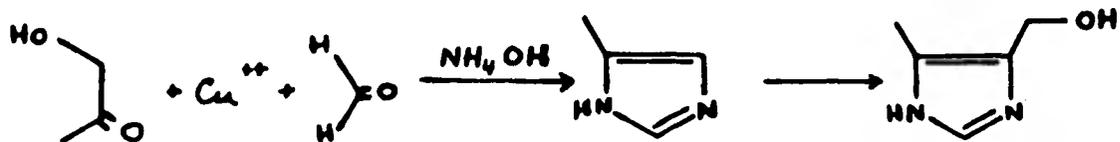
pensó por la versatilidad del método ya que emplea materias primas muy baratas. Se observó que en general la reacción es sucia y dependiente de la velocidad del agregado de sodio, hecho que complica la posibilidad de un escalamiento, ya que sería necesario tener un sistema refrigerante muy eficiente.

e) Reducción con Litio en Amoníaco. En esta reacción - la solubilidad de la materia prima en el amoníaco es baja, se logra incrementarla un poco con la adición de etanol que es necesario como fuente de protones. Durante el progreso de la reacción se homogenizan las fases y una vez evaporado el amoníaco, el residuo se extrae con etanol, obteniéndose una mezcla de materia prima y producto. Fué posible separarlos disolviendo el producto en ácido clorhídrico 1:1 y precipitando el carbetoxi metilimidazol con hidróxido de amonio concentrado, quedando el Hidroximetilimidazol soluble.

Aunque se pensó que podría también reducirse el anillo de imidazol o el grupo -OH obtenido por estar en una posición bencílica, en ningún caso se detectaron estos subproductos -- apareciendo siempre dos productos en cromatografía de capa -- fina.

RUTA III:

Se empleó como materia prima Acetol y como agente oxidante una solución de Cobre (II) amoniacal:



Los parámetros fisicoquímicos que se variaron fueron - la temperatura, el tiempo y la relación molar acetol-cobre -- amoniacal-formaldehído, cuyos resultados se muestran en la -- Tabla II.

Se puede observar que la temperatura se varió de 40°C- a 92°C (reflujo), encontrándose que a ésta última temperatura se obtenían los mejores resultados.

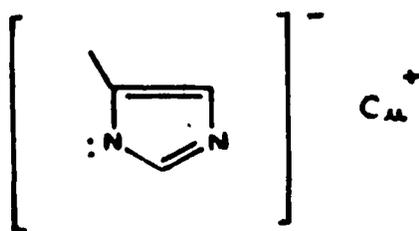
El tiempo de reacción se varió de 1 a 24 horas y se -- observó que a éste último el rendimiento era aceptable pero la pureza del producto no era buena, y a las 3 horas el ren-- dimiento y la pureza aumentaron.

Las concentraciones molares de los reactivos también - fueron estudiadas y se observó que cuando mantenían una rela- ción molar de 2:2:2 el rendimiento era bueno, pero cuando se hizo 1:2:2 el rendimiento y pureza del producto fueron ópti-- mos.

El producto de oxidación es un complejo de cobre de co- lor verde, el cual es insoluble en agua.

TABLA II.

ACETOL (Moles)	$\text{Cu}(\text{NH}_3)_4$ (Moles) ⁴	$\text{CH}_2=\text{O}$ (Moles)	TEMP. (°C)	TIEMPO (HRS)	REND. (%)	P.F. (°C)
1	1	1	92	1	6.7	55-60
1	2	2	50	2	9.4	78-81
1	3	2	60	2	8.7	65-68
2	2	6	40	24	10.5	62-65
1	2	2	92	3	13.5	55-58
2	2	2	92	3	12.7	57-60



El precipitado obtenido se suspende en agua y se le ha ce pasar una corriente de ácido sulfídrico gas trabajándose - de la misma manera que en la Ruta I, aunque se observó que -- cuando la sulfidación se hacía en caliente, el gasto de éste era menor, así como el tiempo necesario para precipitar el -- sulfuro de cobre.

Ya que el formaldehído en presencia de amoníaco forma Hexametilentetramina, se hizo una prueba en donde se agregaba directamente este compuesto para aumentar la concentración, y se encontró que el rendimiento aumentó pero no considerable-- mente.

P A R T E E X P E R I M E N T A L .

En el desarrollo del trabajo experimental, el revelador para cromatografía que se empleó, fueron vapores de Iodo. La observación de las cromatoplasmas de las sustancias que presentan absorción en el Ultra Violeta, se hizo mediante una lámpara de U.V. S.L.-25. La cromatografía en placa fina preparativa se hizo en placas de 20 x 20 y 20 x 100 cm, con sílica-gel --- 60 GF₂₅₄ (Merck).

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns, y se informan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un aparato Perkin-Elmer 599B. Los espectros de resonancia magnética de protones (rmp) fueron determinados en un espectrómetro - Varian A-390 y/o A-360, usando tetrametilsilano como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido y deuterocloroformo, a menos que se indique otro.

OBTENCION DE 4(5)-METILIMIDAZOL

a) Acetol con Formaldehido³⁶.

En un matr az de dos litros y de dos bocas, provista de una canastilla de calentamiento, agitación, un refrigerante y un embudo de adición, se coloca la solución de Cobre (II) amoniacal (Nota 1), y 100 mililitros de agua con 20 mililitros de etanol. Se agita y se agregan 20 gramos (0.27 mol) de acetol. Se calienta a 45-50 C, y se empieza a gotear por el embudo de adición 45 mililitros (0.7 mol) de formaldehido al 37%. Se calienta a reflujo durante 40 minutos, al término de los cuales se forma un precipitado verde. Se deja enfriar, se filtra y el precipitado obtenido se suspende en agua. Se le burbujea ácido sulfídrico gas hasta que ya no se forme sulfuro de cobre (precipitado negro). Se filtra y la solución resultante se lleva a pH 7 con bicarbonato de sodio (Nota 2).

Se extrae con cloroformo, y la fase orgánica se desecha. La fase acuosa se evapora a presión reducida hasta aproximadamente 200 mililitros. El residuo se destila a presión reducida (20 mm de Hg) recolectándose la fracción entre 185 - 190 C. Se obtuvo un rendimiento del 13.3% con punto de fusión de 55-60 C. Se formó el derivado con ácido pícrico, dando el picrato correspondiente con punto de fusión de 155-159 C.

Nota 1: La solución de Cobre (II) amoniacal se preparó

con 67.39 gramos (0.27 mol) de Sulfato de cobre pentahidratado y se le agregaron 480 mililitros (3.45 mol) de Hidróxido de amonio al 28% hasta disolución completa.

Nota 2: Puede aparecer un precipitado negro, el cual se filtra y se desecha.

b) Acetol con Hexametilentetramina⁴².

En un matr az de tres litros y dos bocas, provista de canastilla de calentamiento, agitación mecánica, termómetro y refrigerante, se colocan 60 gramos (0.81 mol) de acetol, 258 gramos (1.0 mol) de sulfato de cobre pentahidratado, 1200 mililitros (8.64 mol) de hidróxido de amonio al 28%, 40 gramos (0.28 mol) de hexametilentetramina y 200 mililitros (6.4 mol) de etanol. Se calienta a 40 C durante una hora y después a reflujo por 3 horas más. Se forma un precipitado verde, el cual se trabaja según el procedimiento anterior. Se obtiene un producto con punto de fusión de 56-60 C y un rendimiento de 16.0%.

c) Glucosa con Hidróxido de Zinc^{37,38}.

En un matr az de un litro y de tres bocas, provista de una canastilla de calentamiento, refrigerante, agitación mecánica y un termómetro, se colocan 500 mililitros (5.6 mol) de hidróxido de amonio al 28% y se agregan lentamente 100 gramos (0.73 mol) de cloruro de zinc, se espera a que este último se

se disuelva completamente y se adicionan 50 gramos (0.27 mol) de glucosa. Se calienta a 40°C durante 40 horas al término de las cuales se deja enfriar, se filtra y el precipitado obtenido se suspende en 300 mililitros de ácido acético al 30%. - Se burbujea ácido sulfídrico gas en caliente hasta que ya no se forme más sulfuro de zinc (precipitado blanco).

Se filtra y la solución resultante se evapora a presión reducida a casi sequedad. El residuo se neutraliza con bicarbonato de sodio hasta pH 7-8 (Nota 3). Se destila entre 2-5 mm de Hg y a 90-100°C. Se obtiene un rendimiento de 13.0% con punto de fusión de 56-60°C. Se forma el derivado con ácido pícrico, dando el picrato correspondiente con punto de fusión de 155-159°C.

Nota 3: Puede aparecer un precipitado blanco, el cual se filtra y se desecha.

OBTENCION DE CARBETOXIMETILIMIDAZOL

a) Obtención de Cloroaceto acetato de Etilo³⁵.

En un matríz de un litro y de dos bocas, provista de un embudo de adición y refrigerante con trampa de humedad (Nota 4), se colocan 383 gramos (2.9 mol) de aceto acetato de etilo (Nota 5). En el embudo de adición se colocan 400 gramos (0.29 mol) de cloruro de sulfurilo. Se coloca un baño de hielo y se mantiene la temperatura a 0-5°C y se empieza a adicio

nar lentamente el cloruro de sulfurilo (tiempo de adición de 4 horas).

Una vez terminada la adición, se continúa agitando durante 12 horas a temperatura ambiente y después se calienta a 60°C por media hora más para eliminar totalmente los gases de reacción. El producto obtenido se destila a presión reducida recolectando la fracción de 68-72°C. Se obtuvo un rendimiento de 90.0%.

RMP (DMSO) en : 4.61 (s, 1H, -CH), 4.23 (c, 2H, Me-CH₂), ---
2.33 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (t, 3H, -CH₃).

Nota 4: La trampa de humedad se debe conectar a una serie de frascos lavadores. Primero uno conteniendo agua y después otro que contiene una solución de hidróxido de sodio al 20%. Esto se hace con el fin de atrapar los gases que se desprenden de la reacción (HCl y SO₂).

Nota 5: El aceto acetato de etilo se destila a presión atmosférica ambiente (585 mm de Hg) y a una temperatura de 168-171°C, ya que el comercial causa problemas en la reacción y en el rendimiento del producto final.

b) Obtención de Carbetoxi Metilimidazol³⁵.

En un matríz de dos litros y de dos bocas, provista de un refrigerante, canastilla de calentamiento y un septum, se colocan 158 gramos (0.9 mol) de cloroacetato de etilo y 275 gramos (6 moles) de formamida. La mezcla se calienta a --

150°C por 2 horas, al término de las cuales se destila la formamida que no haya reaccionado. Al residuo obtenido se le adicionan lentamente 100 mililitros de ácido sulfúrico al 20% -- para disolver el precipitado, se extrae con acetato de etilo- la fase orgánica se desecha y la fase acuosa se decolora con carbón activado, se filtra y se le agrega hidróxido de amonio hasta pH 9. El precipitado obtenido se filtra y seca. Se obtiene un rendimiento de 45% con punto de fusión de 185-188°C.

RMP (DMSO) en : 7.58 (s, 1H, Hidrógeno en C₂), 4.17 (c, 2H, -O-CH₂-CH₃, J 6Hz), 3.29 (señal ancha, 1H, -NH, i_{D₂O}), 2.38 (s, 3H, -CH₃ en C₅), 1.25 (t, 3H, CH₃-CH₂-, J 6Hz).

OBTENCION DE 4(5)-HIDROXIMETIL-5(4)-METILIMIDAZOL

a) Formilación de 4(5) Metilimidazol^{39,40}.

En una ampollita de vidrio de 2 x 10cm, se coloca un gramo (0.01 mol) de metilimidazol y 1.3 mililitros (0.01 mol) de formaldehido al 37%. Se sella la ampollita y se calienta a 150°C durante 12 horas, al término de las cuales se abre la ampollita y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en placa fina preparativa, obteniéndose 3 bandas visibles a la luz ultra violeta. Se extrae la más polar con una mezcla de acetato de etilo-etanol 80:20 obteniendo el producto con rendimiento de 9.09%.

b) Reducción de Carbetoxi Metilimidazol con Hidruro de Litio y Aluminio²⁸.

En un matr az de un litro y de dos bocas, provisto de un refrigerante con trampa de humedad y un tap on, se colocan 15 gramos (0.9 mol) de carbetoxi metilimidazol y se agregan 100 mililitros de tetrahidrofurano seco y destilado. Se agita a temperatura ambiente hasta que se solubilice la mayor parte del producto (Nota 6).

Se enfría a 0-10 C y se empieza a adicionar el hidruro de litio y aluminio. La reacción se sigue por placa usando como eluyente una mezcla de acetato de etili-metanol-hidr oxido de amonio 5:1:1, hasta que ya no se observe materia prima. Se deja a temperatura ambiente durante 12 horas, al término de las cuales se elimina el exceso de hidruro de litio y aluminio con acetona. Se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad.

Al sólido obtenido se le agrega etanol y se calienta. Se filtra y la solución resultante se evapora a sequedad a presión reducida. El producto se obtiene con un rendimiento del 82%.

Nota 6: El carbetoxi metilimidazol es poco soluble en tetrahidrofurano.

c) Reducción del Carbetoxi Metilimidazol con Sodio en Etanol⁴¹.

En un matr az de un litro y de dos bocas, provista de agitación y refrigerante, se colocan 600 mililitros de etanol anhidro y se agregan 40 gramos (0.25 mol) de carbetoxi metilimidazol. Una vez disuelta la materia prima se empieza a adicionar 60 gramos (2.6 mol) de sodio, de tal manera que se --- tenga una ebullición controlada. Una vez terminada la adición se agregan 40 mililitros de agua para eliminar el etóxido de sodio. Se evapora el etanol a presión reducida y el producto se extrae con una mezcla de cloroformo-etanol 50:50. La fase acuosa se desecha y la fase orgánica se evapora a sequedad, - obteniéndose 25 gramos de producto crudo. Se obtuvo un rendimiento de 86.2% y se formó el picrato correspondiente el cual funde a 170-176 C.

d) Ensayo de Reducción con Litio en Amoniac del Carbetoxi Metilimidazol⁴¹.

En un matr az de 100 mililitros y de dos bocas, provista de un baño de hielo seco-acetona, una trampa también con - hielo seco-acetona y un tapón, se colocan 5 gramos (0.3 mol)- de carbetoxi metilimidazol y se añaden 50 mililitros (2mol) - de amoniac líquido. Se mantiene la temperatura a -40 C y se agregan 66 miligramos (0.009 mol) de litio. Se deja reaccio-- nando durante 2 horas, al término de las cuales se retira el-

baño de hielo seco-acetona junto con la trampa. Se espera a que alcance la temperatura ambiente y se evapore todo el amoníaco.

Al residuo obtenido se le añaden 100 mililitros de --- etanol y 100 mililitros de ácido sulfúrico al 20 %. Se enfría en baño de hielo y se adiciona hidróxido de amonía hasta pH 7.

El producto obtenido se filtra y seca. Se obtiene mezcla de materia prima y producto.

e) Ensayo de Reducción con Borohidruro de Potasio del Carbetoxi Metilimidazol.

Preparación del Borohidruro de Potasio:

En un matríz de 200 mililitros, se colocan 38 gramos - (1 mol) de borohidruro de sodio en 100 mililitros de etanol y se agregan 57 gramos (1 mol) de hidróxido de potasio disueltos en 50 mililitros de agua. Se deja reaccionar a temperatura ambiente, se filtra y seca.

En un matríz de 100 mililitros y de dos bocas, provista de agitación, canastilla de calentamiento, refrigerante y tapón, se colocan 5 gramos (0.032 mol) de carbetoxi metilimidazol y se añaden 50 mililitros de tetrahidrofurano seco. --- Cuando se ha disuelto la mayor parte de la materia prima, se añaden 2.7 gramos (0.05 mol) de borohidruro de potasio. Se --

calienta a reflujo durante 40 horas y se evapora el disolvente a presión reducida. El precipitado obtenido se disuelve en 100 mililitros de etanol caliente. Se enfría en baño de hielo y se le agrega hidróxido de amonio hasta pH 7. El producto -- obtenido se filtra y seca. Se obtiene mezcla de materia prima y producto.

C O N C L U S I O N E S .

Se presenta el estudio de varias posibilidades de síntesis económicamente viables para la obtención del 4(5)-Hidroximetil-5(4)-Metilimidazol en México.

Los resultados óptimos no se informan por estar en proceso de patente, aunque conservan una tendencia similar a los aquí informados.

Se logró obtener el 4(5)-Hidroximetil-5(4)-Metilimidazol en condiciones óptimas, tanto de rendimiento como de operaciones en su manipulación, para la extrapolación a gran escala.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Guggenheim, M. Die Biogenen Amine, Verlag Von S. Karger, Basel (1940).
- 2.- Behrens, O.K. and Du Vigneraud, V. J. Biol. Chem. 120, 517 (1937).
- 3.- Debus, H. Ann. 107, 204 (1958).
- 4.- Hantzsch, A. Ann. 249, 2 (1888).
- 5.- Ackermann, D., Timpe, O. and Roller, K.Z. Physiol. Chem. 183, 1 (1929).
- 6.- Gulewitsch, W. and Peters, R.A. Biochem. J. 23, 1922 - (1929).
- 7.- Tanret, C. Compt. Rend. 149, 222 (1909).
- 8.- Hardy, E. Bull. Soc. Chim. 24, 497 (1875).
- 9.- Gerrard, A.W. Pharm. J. 5, 865, 965 (1875).
- 10.- Katsnelson, M.M. et al. Russian Pat. 47, 693 (1936).
- 11.- Northey, E.H. Chem. Rev. 27, 107 (1940).
- 12.- Fox, S.W. et al. J.A.C.S. 97, 457 (1980).
- 13.- Knoop, F. and Windaus, A. Beitr. Chem. Physiol. 7, 144 (1905).
- 14.- Barger, G. and Dale, H.H. J. Chem. Soc. 97, 2592 (1910).
- 15.- Kutscher, F. Zentr. Physiol. 101, 331 (1932).
- 16.- Sacks, J. et al. Am. J. Physiol. 24, 163 (1910).
- 17.- Farmer, L. J. Immunol. 36, 37 (1939).

- 18.- Kosel, A. Z. Physiol. Chem. 22, 183 (1896).
- 19.- Pyman, F.L. J. Chem. Soc. 99, 1386 (1911).
- 20.- Henn, R.M. et al. N. Engl. J. Med. 293, 371 (1975).
- 21.- Richardson, C.T. and Fordtran, J.S. Gastroenterology. 68, 972 (1975).
- 22.- Smith Kline and French Lab. LTD. BRUT. 74/38, 257 (1974).
- 23.- Brimblecombe, R.W. et al. BRT. J. Pharmacol. 53, 435 (1935).
- 24.- Drugs of the Future. 1, 13 (1976).
- 25.- Burland, W.L. et al. Gastroenterology. 68, 887 (1975).
- 26.- Montserrat, F.E. Span. 485, 856 (1980).
- 27.- Vinas, V.J. Span. 463, 839 (1978).
- 28.- Durant, G.J. et al. Belg. '32, 665 (1976).
- 29.- Hayashi, Y. Jpn. Kokai Tokkyo Koho. 80, 02, 657 (1980).
- 30.- Kajfez, F. Brit. U.K. 2, 036, 003 (1980).
- 31.- Uchikuga, S. et al. Ger. Offen. 2, 919, 131 (1980).
- 32.- Novelli, A. An. Asoc. Quim. Argent. 27, 161 (1939).
- 33.- Bredereck, H. et al. Chem. Ber. 86, 89 (1953).
- 34.- Blúmein, F.O. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2578 (1884).
- 35.- Bredereck, H. et al. Chem. Ber. 87, 537 (1954).
- 36.- Weidanhagen, R. und Herrmann, R. Chem. Ber. 68, 1953 - (1935).

- 37.- Gerard and Parrod. Compt. Rend. 190, 328 (1930).
- 38.- Bernhaver, K. Z. Physiol. Chem. 183, 67 (1929).
- 39.- Kempe, V. et al. Ger. Offen. 2, 908, 212 (1980).
- 40.- Mueller, H.R. et al. Eur. Pat. 4, 534 (1979).
- 41.- Anderson, E.L. et al. Ger. Offen. 2, 637, 679 (1977).
- 42.- Vogel, A.I. A Text-Book of Practical Organic Chemistry.
3rd Edition (1956).