

2ep 2



*Universidad Nacional Autónoma de México*

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

" ZARAGOZA "

ESTUDIO EN QUÍMICA DE IMIDAZOLES  
Y SÍNTESIS DE COMPUESTOS ANALÓGOS  
AL METRONIDAZOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A :

MARIA ELENA CAMPOS ALDRETE

1986



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

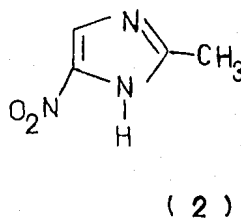
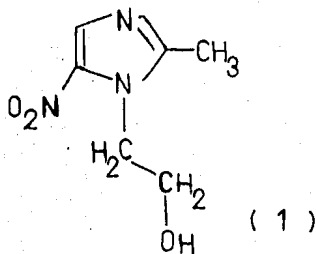
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

# C O N T E N I D O

|                                     | pag. |
|-------------------------------------|------|
| 1. INTRODUCCION .....               | 1    |
| 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA .....    | 3    |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... | 6    |
| 4. OBJETIVOS .....                  | 8    |
| 5. HIPOTESIS .....                  | 9    |
| 6. MATERIAL Y EQUIPO .....          | 10   |
| 6.1. MATERIAL .....                 | 10   |
| 6.2. SUSTANCIAS .....               | 10   |
| 6.3. EQUIPO .....                   | 12   |
| 7. PARTE EXPERIMENTAL .....         | 14   |
| 7.1. DIAGRAMAS DE DESARROLLO .....  | 14   |
| 7.2. DESARROLLO EXPERIMENTAL .....  | 17   |
| 8. DISCUSION DE RESULTADOS .....    | 28   |
| 9. CONCLUSIONES .....               | 45   |
| 10. SUGERENCIAS .....               | 46   |
| 11. APENDICE .....                  | 47   |
| 12. BIBLIOGRAFIA .....              | 63   |

## 1. INTRODUCCION

En la actualidad uno de los problemas de salud pública más grave es el de la amebiasis<sup>1,2</sup>. Para su tratamiento se dispone entre otros medicamentos del metronidazol<sup>1,2,3</sup> (1), el cual resulta excelente amebicida, sin embargo, presenta efectos colaterales no deseados<sup>1,4</sup>. Por lo tanto es necesario lograr análogos al metronidazol que muestren actividad amebicida, con menos efectos indeseables, como los presentados por el metronidazol (1).



El presente trabajo surge como una respuesta a la búsqueda de medicamentos eficaces que a la vez aumenten la seguridad terapéutica.

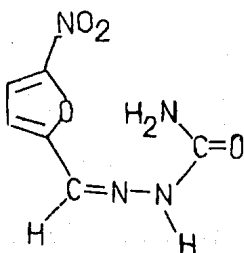
Durante su desarrollo se muestra la obtención de algunos análogos al metronidazol (1) con posible actividad farmacológica, así como el estudio del comportamiento de algunos derivados 1-sustituídos del 2-metil-5-nitroimidazol (2). Logrando así

dar un panorama más enriquecido en el area química , acerca de los nitroimidazoles .

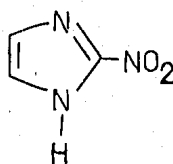
Por otra parte , el estudio farmacológico y toxicológico de los compuestos sintetizados , para determinar su eficacia y limitaciones , sera motivo de un estudio posterior con el objeto de dar una aplicación clínica de los avances científicos aquí logrados .

## 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Uno de los primeros derivados nitroheterocíclicos, que se utilizó como bactericida durante la segunda guerra mundial para el tratamiento tóxico de quemaduras y heridas, fue la Nitrofurazona<sup>1</sup> (3).



( 3 )



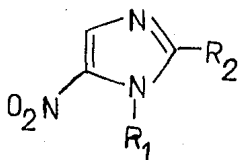
( 4 )


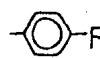
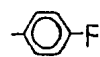

El descubrimiento de la azomicina, 2-nitroimidazol (4) realizado por Nakamura<sup>1</sup> en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas realizada por Horse<sup>1</sup> hacia 1956, iniciaron el prolífero empleo de los nitroimidazoles en la química farmacéutica. Este hecho, aunado a los estudios *in vitro* e *in vivo* que realizaron Cosar y Julou<sup>4</sup> en 1959, quienes demostraron la actividad tricomonocida del 1-(beta-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (1), preparado previamente por Rhône-Poulenc<sup>5</sup> hacia 1959, marcaron el inicio del desarrollo farmacéutico de los nitroimidazoles como anti microbianos.

El empleo posterior del Tinidazol (5) y Nimorazol (6), relacionados estructuralmente con los compuestos antes mencionados, tuvieron éxito como agentes antimicrobianos<sup>5,6</sup>.

Entre los nitroimidazoles con potente actividad antimicrobiana, se distinguen los mostrados en la tabla No. 1.

Tabla No. 1. Nitroimidazoles con actividad antimicrobiana.



| No. | COMPUESTO           | R <sub>1</sub>                                                                                                         | R <sub>2</sub>                                                                      |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Metronidazol        | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                                                    | -CH <sub>3</sub>                                                                    |
| 5   | Tinidazol           | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                       | -CH <sub>3</sub>                                                                    |
| 6   | Nimorazol           |                                     | -H                                                                                  |
| 7   | Flunidazol          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                                                    |  |
| 8   | Ronidazol           | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -CH <sub>2</sub> OC(=O)NH <sub>2</sub>                                              |
| 9   | "MF" nitroimidazol  | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       |  |
| 10  | Panidazol           | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  | -CH <sub>3</sub>                                                                    |
| 11  | Dimetriadazol       | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -CH <sub>3</sub>                                                                    |
| 12  | Ipromidazol         | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |
| 13  | "MCA" Nitroimidazol | -CH <sub>3</sub>                                                                                                       | -CONH <sub>2</sub>                                                                  |

Dentro de este grupo destaca el Metronidazol (1), que es probablemente el medicamento mas empleado después de la penicilina; se utiliza específicamente en el tratamiento de todas las fases de la amibiasis<sup>1,3</sup> y control de infecciones genitales causadas por Trichomonas vaginalis<sup>5,6</sup>. Su acción terapéutica es extensa, siendo eficaz contra Giardia lamblia<sup>2,5</sup>; es sustituto opcional del cloranfenicol contra Bacteroides flagilis<sup>6</sup>, determinante en el tratamiento de Gingivitis ulcerosa y es además excelente contra diacondrasis<sup>6</sup>.

El Metronidazol (1) es empleado en tratamientos masivos de poblaciones aisladas con alto grado de endemicidad, administrándose fuertes cantidades una vez al mes durante varios meses y después en meses alternados. Resulta eficaz durante este tipo de tratamientos; sin embargo, también se presentan efectos colaterales no deseados como náuseas, cefálea y en algunos casos se presenta neuritis periférica<sup>1,6,7,8</sup>. Mas recientemente se ha demostrado que es carcinogénico en roedores<sup>1,7</sup>.

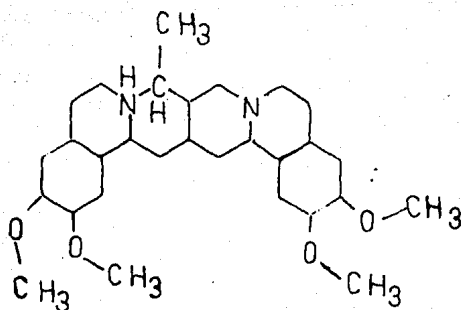
En los últimos años ha despertado gran interés el uso del metronidazol y otros imidazoles para sensibilizar células tumorales hipóxicas, hacia los efectos de radiaciones ionizantes<sup>6,9,10</sup> pero se ha observado que los nitroimidazoles muestran una alta toxicidad hacia este tipo de células<sup>11</sup>.

Lo anterior conduce a la necesidad de realizar un estudio de la molécula de imidazol para desarrollar una serie de análogos al Metronidazol (1) con posible actividad amebicida y que presente menos efectos secundarios.

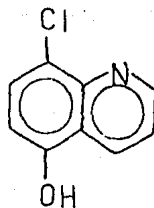


### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que la amibiasis constituye en México como en la mayoría de los países subdesarrollados, un problema grave de salud pública que es preciso combatir en todas sus formas. Para el tratamiento de esta enfermedad se cuenta con fármacos como la Emetina (13), 8-cloro-5-hidroxiquinoleína (14) y el Metronidazol (1). Este último se destaca sobre los anteriores por su eficacia



(13)



(14)

en todas las fases de la amibiasis<sup>1,2</sup>. Sin embargo, también se destaca por sus efectos colaterales, cuando se emplea en tratamientos prolongados<sup>1,8,12</sup>.

Durante las investigaciones relacionadas con los nitroimidazoles, se han obtenido análogos con actividad amebicida positiva como Tinidazol (5) y Nimorazol (6)<sup>6</sup>, los que sin embargo, resultan menos eficientes que el Metronidazol (1)<sup>5</sup>.

Por lo antes mencionado, la búsqueda no ha terminado y resulta indispensable continuar con el estudio químico de la molécula del nitroimidazol.

El hecho de que el protón en la posición 1- del 2-metil-5-nitroimidazol (2) sea relativamente ácido<sup>13,14,15,16</sup>, sugiere la sustitución de éste, por otros grupos funcionales que permitan a su vez la transformación hacia varios análogos del Metronidazol (1).

Por otra parte, parece ser que en el mecanismo de acción de los nitroimidazoles, el grupo nitro juega un papel importante como captador de electrones, modificando la estructura proteica del DNA<sup>2,5,6</sup>.

Por lo anterior, la síntesis de los diferentes análogos al Metronidazol (1) debe contemplar la permanencia del mencionado grupo.

Es de esperarse que el presente estudio sobre el comportamiento químico de la molécula, aporte información adicional y amplíe el área de investigación alrededor de estos productos, los cuales pueden resultar de gran importancia farmacológica.

#### 4. OBJETIVOS

- 4.1. Obtener y estudiar el comportamiento químico de algunos derivados 1-sustituídos de 2-metil-5-nitroimidazol (2) como son:
  - 4.1.1. 1-(3-Bromopropan)-2-metil-5-nitroimidazol 16.
  - 4.1.2. 1-Fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.
  - 4.1.3. 1-(4'-metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 18.
  - 4.1.4. 1-(4'-metoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 19.
  - 4.1.5. 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 20.
  
- 4.2. Sintetizar una serie de análogos al metronidazol (1) con posible actividad antimicrobiana, tales como:
  - 4.2.1. 1-Fenil-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 21.
  - 4.2.2. 1-(4'-metilfenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 22.
  - 4.2.3. 1-(4'-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 23.
  - 4.2.4. 1-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 24.
  
- 4.3. Obtener la imidazopiridina 25 a partir del producto 16.
- 4.4. Obtener alcoholes bicíclicos 26 a-d, a partir de los compuestos 17 - 20 obtenidos en el objetivo 4.1.
- 4.5. Identificar y caracterizar cada compuesto sintetizado en los objetivos anteriores.

## 5. HIPOTESIS

El estudio terapéutico sobre análogos al metronidazol, ha demostrado que el grupo nitro en la posición 5- del imidazol, es en gran parte responsable de la actividad antimicrobiana de este compuesto<sup>2,5,6</sup>.

En el presente trabajo se postula que la preservación del grupo nitro durante la obtención de diferentes derivados 1-sustituídos del 2-metil-5-nitroimidazol (2), conducirá probablemente a la obtención de compuestos con una actividad farmacológica potencial.

Por otra parte, al emplear los sustituyentes precursores de alcoholes, tales como cetonas, se permitirá obtener análogos estructuralmente relacionados con el metronidazol (1), esperando incrementar su actividad farmacológica y disminuir los efectos colaterales que presenta el Metronidazol (1).

Cabe mencionar que con lo planteado anteriormente, se contribuirá además al estudio de la relación estructura-actividad biológica de los nitroimidazoles como agentes antimicrobianos.

| 6.1. <u>Material</u>               | <u>Descripción</u>  |
|------------------------------------|---------------------|
| Matraces bola 1 boca 14/23         | 10, 25 y 100 ml     |
| Matraces bola 2 bocas 14/23        | 100 ml.             |
| Matraces bola 24/40                | 50 y 250 ml         |
| Matraces erlenmeyer                | 25, 50, 125, 250 ml |
| Vasos de precipitado               | 100, 250 y 500 ml   |
| Probeta graduada                   | 50 y 100 ml         |
| Pipetas graduadas                  | 10 y 25 ml          |
| Columnas de cromatografía          | Varios tamaños      |
| Embudos de filtración rápida       | " "                 |
| Embudos Büchner                    | " "                 |
| Refrigerantes y desecadores        | " "                 |
| Mortero con pistilo                | " "                 |
| Soporte universal c/ y s/ aro      |                     |
| Embudo Kirch                       |                     |
| Pinzas de tres dedos con nuez      |                     |
| Colector y cabeza de destilación - | 24/40 y 14/23       |
| 6.2. <u>Sustancias.</u>            |                     |
| 6.2.1. Sólidos.                    |                     |
| Borhidruro de sodio                | Merck               |
| n-butil-litio (suspensión)         | Aldrich             |
| sec-butil-litio (suspensión)       | Aldrich             |

| <u>Sustancias.</u>         | <u>Descripción</u>      |
|----------------------------|-------------------------|
| Carbonato ácido de potasio | Merck                   |
| Carbonato ácido de sodio   | "                       |
| Cloruro de calcio          | "                       |
| Cloruro de sodio           | "                       |
| Hidróxido de potasio       | "                       |
| Hidróxido de sodio         | "                       |
| Hidruro de sodio           | Aldrich                 |
| Isopropóxido de aluminio   | "                       |
| 2-Metil-5-nitroimidazol    | "                       |
| Sodio metálico             | "                       |
| Sulfato de sodio anhidro   | Merck                   |
| Florisil 60-100 m          | Searle de México, S. A. |
| 6.2.2. Líquidos.           |                         |
| Acetofenona                | Merck                   |
| Acido acético              | Monterrey               |
| Acido clorhídrico          | —                       |
| Anhidrido acético          | Monterrey               |
| Anisol                     | Merck                   |
| Bromo                      | —                       |
| Ioduro de Metilo           | Merck                   |
| p-Metilacetofenona         | Merck                   |
| Oxícloruro de fósforo      | Merck                   |
| Acetona                    | Monterrey               |
| Benceno                    | "                       |

| <u>Sustancias.</u> | <u>Descripción</u> |
|--------------------|--------------------|
| Cloroforno         | Monterrey          |
| Dimetilsulfóxido   | Merck              |
| Dioxano            | "                  |
| Etanol             | Monterrey          |
| Eter etílico       | Merck              |
| Eter de petróleo   | Monterrey          |
| Hexano             | "                  |
| Tetrahidrofurano   | Merck              |
| Tolueno            | Monterrey          |
| Xileno             | Merck              |

Nota. Todos los disolventes fueron grado técnico y destinados previamente a su uso.

| 6.3. <u>Equipo</u>                              | <u>Modelo</u>     |
|-------------------------------------------------|-------------------|
| Aparato para determinar punto de fusión.        | Electrothermal    |
| Balanza analítica                               | Shimadzu L-160    |
| Balanza granataria                              | Mettler PE 2000   |
| Bomba de vacío                                  | Feli-Welch 1102   |
| Estufa de calentamiento                         | Mapsa HDP-334     |
| Rotavapor                                       | R-Brinkmann       |
| Lámpara de luz UV                               | UVS-11 60 Hz      |
| Parrilla de calentamiento y agitación magnética | Linber 53066      |
| Espectrofotómetro I.R.                          | Perkin Elmer 5998 |

Equipo

Modelo

Espectrofotómetro I.R.

Pye Unicam SP 1050

Espectrofotómetro de masas

Finnigan 1020

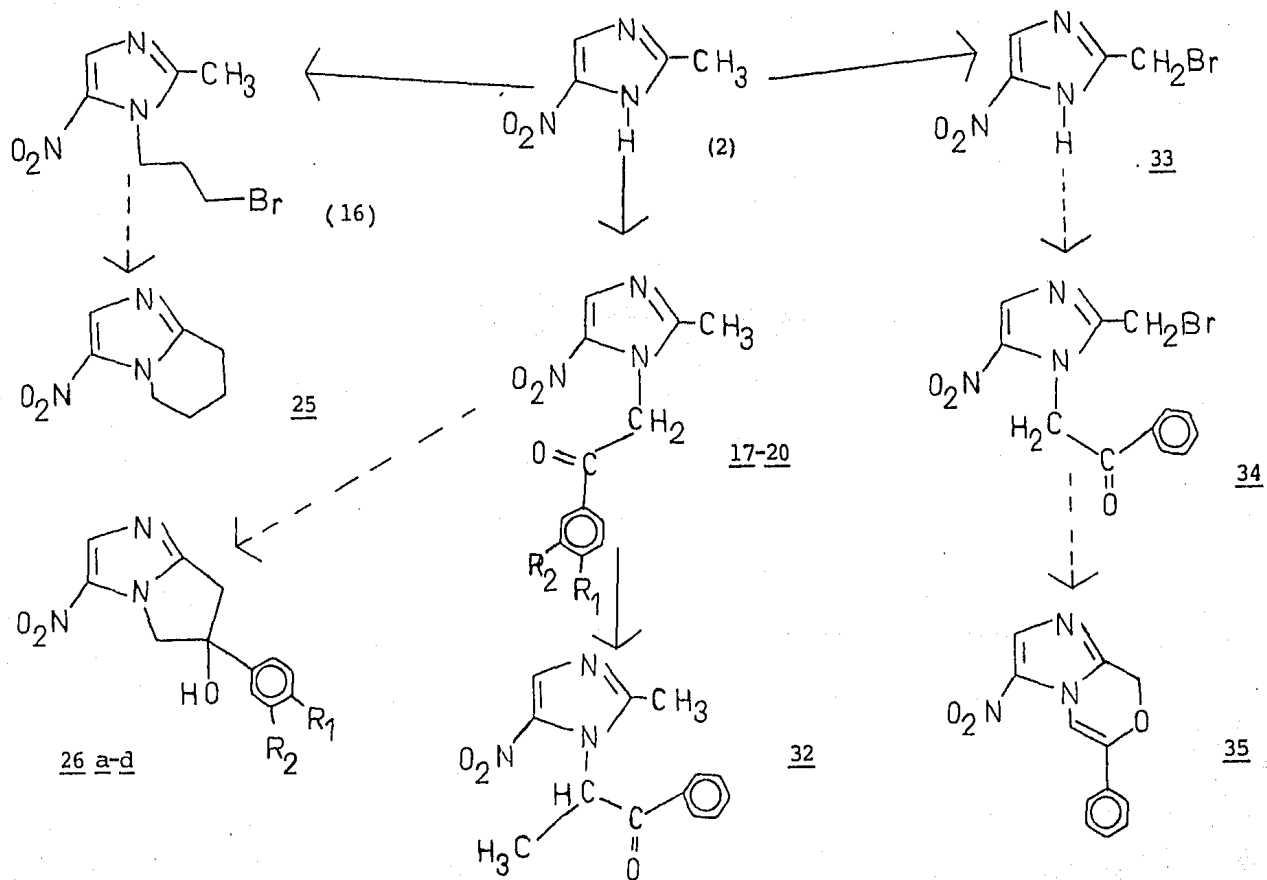
Espectrofotómetro R.M.N.

Varian EM 390

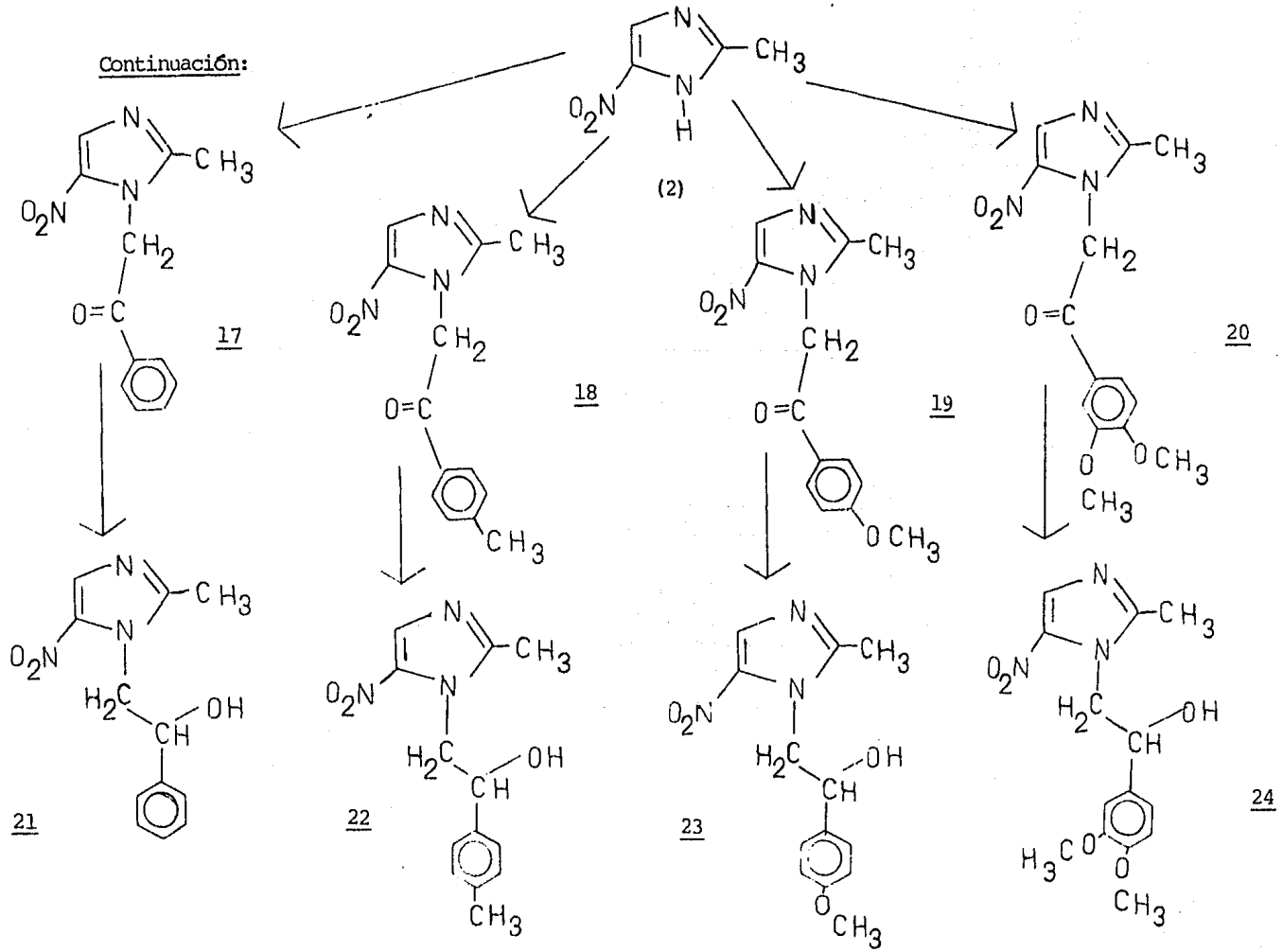
Espectrofotómetro R.M.N.

Varian EM 360-L



7.1 Esquema No. 1 Reacciones Propuestas.

Continuación:



21

17

22

18

23

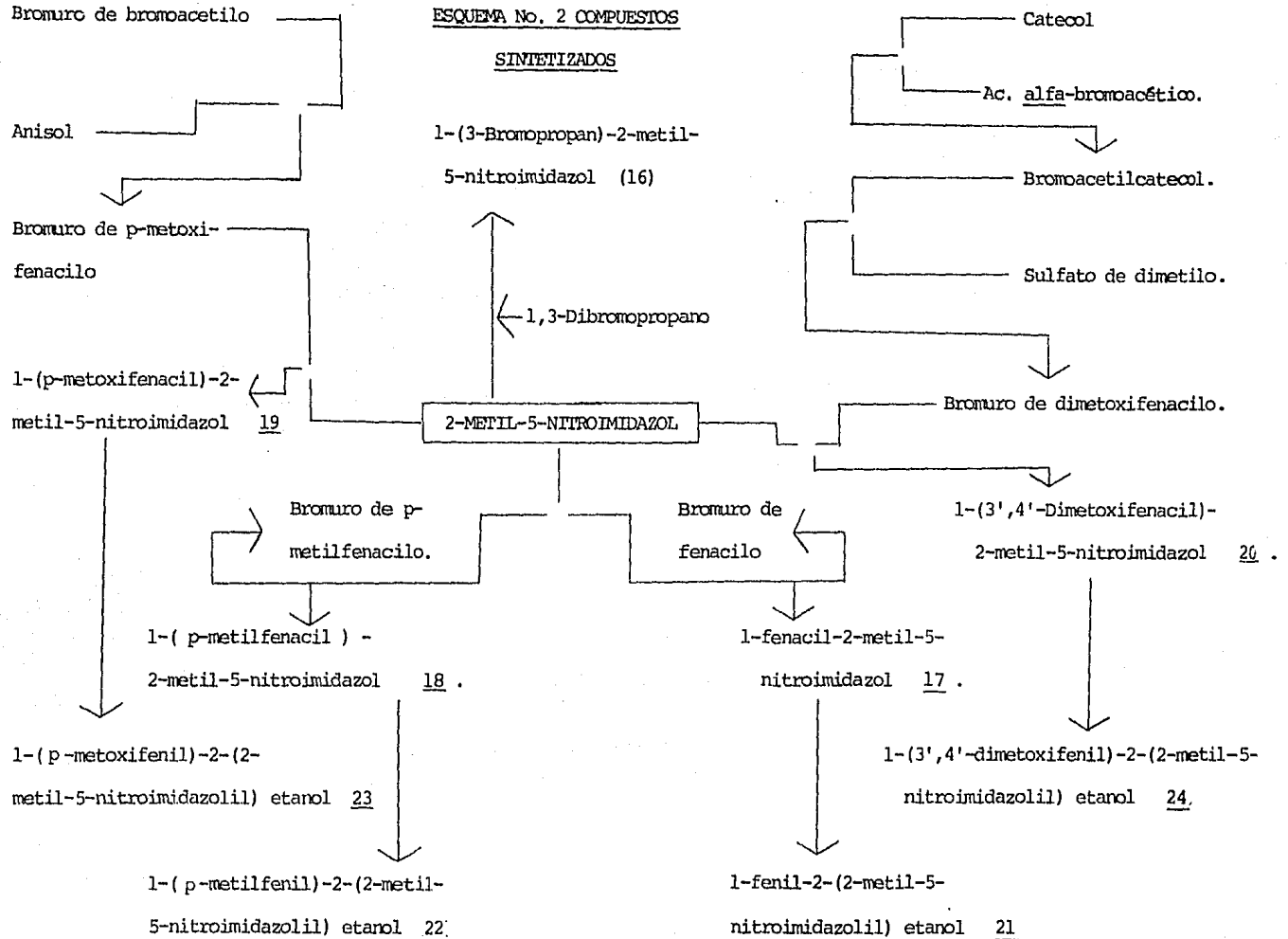
19

20

24

ESQUEMA No. 2 COMPUESTOS

SINTETIZADOS



## 7.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato electrothermal y no están corregidos. Los espectros de Infrarrojo se corrieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 5998 y en un Pye Unicam SP 1050. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron con los instrumentos Varian EM 360 L y Varian EM 390. Los espectros de masas fueron tomados en un espectrofotómetro de masas Finnigan 1020.

La cromatografía en capa fina se efectuó en cromatoplasmas de Silica gel 60 F254. Las purificaciones en columna se efectuaron empleando Florisil 60-100 como soporte. El tetrahidrofurano fue secado por destilación de sodio.

La piperidina y la Diisopropilamina fueron secadas por destilación de KOH previamente a su uso.

### 7.2.1. Preparación de 1-(3-bromopropan)-2-metil-5-nitroimidazol 16.

A una solución de KOH (0.1944 g., 3.47 mmol) en metanol absoluto (10 ml), se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (2) (0.4409 g, 3.47 mmoles), llevándolo a disolución completa. Se elevó la temperatura hasta lograr un reflujo vigoroso (63°C), manteniendo esta temperatura por 10 min. A continuación se adicionó lentamente 1,3-dibromopropano (1.5 g., 7.8 mmoles). Terminada la adición se prosiguió el reflujo por 2.5 hs. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró, identificando al sólido obtenido como materia prima, pf. 245.5-246°C (pf. Lit<sup>17</sup> 246.0°C). El líquido filtrado se con -

centró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo 40:60. De la columna se obtuvieron cristales de color amarillo claro (0.335 g., 40%, Rend. Lit.<sup>18</sup> 32 %) pf. 74°C, (pf. Lit.<sup>18</sup> 73-74°C). I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  1510 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ , ppm: 2.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.55 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.32 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ), 8.10 (s, 1 H, 4H, Im.).

7.2.2. Estudio químico de 1-(3-bromopropan)-2-metil-5-nitroimidazol 16 frente a base.

Preparación de LDA (diisopropilamido de litio).- A una suspensión de n-BuLi (38.7 mg., 0.604 mmoles) en hexano (0.35 ml) bajo corriente de nitrógeno y a - 40°C, se adicionó gota a gota diisopropilamina (61 mg., 0.604 mmoles). Se agitó vigorosamente desde el inicio de la adición hasta obtener una gel blanca.

Una suspensión del 1-(3-bromopropan)-2-metil-5-nitroimidazol 16 (150 mg., 0.604 mmoles) en THF (5 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno seco, se llevó a la temperatura correspondiente (tabla No. 2).

Tabla No. 2 Tratamientos del compuesto 16 con base.

| BASE     | TEMPERATURA<br>(°C) | EQUIVALENTES | TIEMPO<br>(min.) |
|----------|---------------------|--------------|------------------|
| n-BuLi   | - 70                | 1.0          | 180              |
| sec-BuLi | - 40                | 1.2          | 180              |
| LDA      | - 78                | 1.0          | 240              |
| LDA      | - 100               | 1.0          | 240              |
| LDA      | - 78                | 2.5          | 240              |

En cada caso se adicionó lentamente la base respectiva, manteniendo constante la agitación y la temperatura correspondiente.

Al terminar la reacción se permitió subir la temperatura hasta 25°C; se adicionó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso al 10% (2 ml) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se concentró a presión reducida y se obtuvo un semisólido muy contaminado del cual sólo se aisló materia prima como producto principal.

#### 7.2.3.1. Preparación del bromuro de fenacilo.<sup>19,20</sup>

A una solución de acetofenona (10g, 8.4 mmoles) y tricloruro de aluminio (0.01 g, 0.075 mmoles) en éter etílico anhidro (10 ml), se adicionó bromo (13.4 g., 87.9 mmoles) según la técnica de Cowper y Davison<sup>19,20</sup>, manteniendo la temperatura a 10 - 15°C durante 2 horas. Bajo estas condiciones se formó un sólido de color amarillo en el seno de la reacción, el cual se filtró y se lavó con una mezcla hexano-metanol 1:1 para obtener 13.46 g., 80% (Rend. Lit.<sup>19</sup> 60%) de escamas blancas que fundieron a 49 - 50°C.

Una recristalización de etanol dió 10. g del producto deseado 60% (Rend. Lit.<sup>19</sup> 40%) pf. 50.5 - 51°C (pf. Lit.<sup>19</sup> 51°C).

#### 7.2.3.2. Preparación de 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.

A una solución de KOH (0.5 g., 7.87 mmoles) en etanol absoluto (15 ml), se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (2) (1 g., 7.87 mmoles). Se elevó la temperatura hasta lograr un reflujo vigoroso (73°C); esta temperatura se mantuvo por 15 min., enseguida se adicionó gradualmente

bromuro de fenacilo (1.722 g., 86 mmoles), continuando el reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se filtró en caliente, obteniendo un sólido de color amarillo claro (1.74 g., 90%) pf. 185-186°C que fue identificado como 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17. Este sólido se recrystalizó de metanol obteniéndose agujas blancas (1.34 g., 70%) pf. 195-196°C; I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 (C = O), 1520, 1320 ( $\text{NO}_2$ ) R.M.N. (DMSO)  $\delta$ , ppm: 2.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.80 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.92 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.20 (s, 1 H, 4H - Im). Espectro de masas m/e (intensidad relativa) 245 (9.84%), 127 (1.02%) 115 (2.10%), 106 (100%).

#### 7.2.4.1. Preparación de bromuro de 4-metilacetofenona.<sup>19,20</sup>

A una solución de p-metilacetofenona (21 g., 156.6 mmoles) y tricloruro de aluminio (178 mg., 1.33 mmoles) en éter etílico anhidro (10 ml) que se mantuvo con agitación a 10 - 15°C, se adicionó gradualmente bromo (28.18 g, 156.6 mmoles) y se prosiguió la agitación durante una hora más. El producto formado se filtró y se lavó con metanol - hexano 1:1. De una recrystalización de éter de petróleo se obtuvieron escamas amarillas (24.53 g., 73.9%) pf. 41-42°C (pf. Lit.<sup>20</sup> 42°C).

#### 7.2.4.2. Preparación de 1-(4-metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 18.

A una solución de KOH (0.1 g., 1.99 mmoles) en etanol absoluto (10 ml) se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (2) (0.2 g., 1.57 mmoles) llevándola hasta disolución. Se elevó la temperatura hasta lograr un reflujo vigoroso (73°C). Después de 10 min., se adicionó bromuro de 4-metilacetofenona (0.360 g., 1.73 mmoles), prosiguiendo el reflujo durante una hora más. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta tempe-

ratura ambiente. El sólido formado se filtró y fue identificado como 1-(4'-metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 18 (370 mg., 90%) el cual fundió a 212 - 215°C; se recrystalizó de metanol, obteniéndose agujas blancas brillantes (324 mg., 78.9%) pf. 237 - 238°C.

I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665 (C=O), 1522, 1322 ( $\text{NO}_2$ ) R.M.N. (DMSO)  $\delta$ , ppm: 1.93 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.5 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.90 (s, 1H, 4H Im). Espectro de masas m/e (intensidad relativa): 259 (8.77%), 120 (100 %), 92 (89.25%).

#### 7.2.4.1. Preparación de 4-metoxiacetofenona.<sup>20</sup>

A una solución de anisol (7.074 g., 65.5 mmoles) y tricloruro de aluminio (6.8 g., 65 mmoles) en éter etílico anhidro (10 ml) que se mantuvo con agitación a 10 - 15°C, se adicionó lentamente bromuro de bromoaceto (13.23 g., 65.5 mmoles) y se continuó la agitación durante una hora más. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida (10 mm Hg) a 54°C, obteniéndose un sólido de color café claro (5.72 g., 38.1 %) pf. 60-61°C.

#### 7.2.4.2. Preparación de 1-(4'-metoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 19.

A una solución de KOH (0.1 g., 1.99 mmoles) en etanol absoluto (10 ml), se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (2) (0.2 g., 1.57 mmoles). Después de lograr la disolución, se elevó la temperatura hasta alcanzar un reflujo vigoroso (73°C). Luego de 15 min. se adicionó gradualmente bromuro de p-metoxiacetofenona (349 mg., 1.5 mmoles) y se prosiguió el reflujo durante tres horas más. El producto se aisló en forma similar a las imidazocetonas 17 y 18.



El sólido aislado se purificó por recristalización fraccionada (metanol) obteniéndose pequeños cristales amorfos (310 mg., 41.51 %) pf. 235.5 - 236°C. I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  1680 (C=O), 1450, 1322 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm.: 2.63 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.8 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.47 (m, 4 H, p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.7 (s, 1 H, 4H-Im). Espectro de masas m/e (intensidad relativa): 275 (3.64%), 136 (100 %).

#### 7.2.5.1. Preparación de alfa-bromoacetilcatecol.<sup>21</sup>

A una solución de ácido alfa-bromoacético<sup>22</sup> (12.5 g., 89.9 mmoles) y catecol (9.9 g., 89.9 mmoles) en una mezcla de cloroformo-tetracloruro de carbono 1:1 (80 ml), se adicionó oxiclорuro de fósforo (9.2 g., 60 mmoles). La mezcla se reflujo durante 5hs y se permitió enfriar a temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y lavó con una mezcla de cloroformo-tetracloruro de carbono 1:1. El sólido obtenido se recristalizó de metanol y fue identificado como bromuro de 3',4'-dihidroxifenacilo 7.21 g., 34.9% pf. 82-83°C (pf. Lit.<sup>17</sup> 83 - 83.5°C).

#### 7.2.5.2. Preparación de bromuro de 3',4'-dimetoxifenacilo.<sup>23</sup>

A una solución de sulfato de dimetilo (15.2 g., 120 mmoles) y alfa-bromoacetilcatecol<sup>23</sup> (6.93 g., 30 mmoles) en metanol absoluto (10 ml), con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una solución saturada de hidróxido de sodio acuoso (3.6 g., 90 mmoles) prosiguiendo la agitación durante 2.5 horas más.

Después de neutralizar a pH = 7 y extraer con acetato de etilo, se purificó percolando en una columna con hexano-acetato de etilo 2:1, obteniéndose agujas higroscópicas de color blanco (4.15 g., 53.7%) pf. 76-77°C (pf. Lit. 76.5°C)<sup>17</sup>.

#### 7.2.5.3. Preparación de 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol. 20.

A una solución de KOH (0.2 g., 3.98 mmoles) en etanol absoluto (10 ml), se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (2) (0.4 g., 3.141 mmoles) llevándose hasta disolución. Esta solución se reflujo (73°C) durante 15 min., se adicionó gradualmente bromuro de 3',4'-dimetoxifenacilo (0.8 g., 3.44 mmoles) y se prosiguió el reflujo durante 3 horas más. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se filtró y recristalizó de metanol, obteniéndose cristales finos de color blanco que se identificaron como 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 20 (467 mg., 44.51%), que fundió en un intervalo de 225-228°C. El producto se recristalizó de acetona obteniéndose 330 mg. (32 %), pf. 225.5 - 226°C del compuesto 20. I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 (C=O), 1520, 1342 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. (DMSO)  $\delta$ , ppm: 2.22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.82 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.48 (m, 3 H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ -), 8.22 (s, 1 H, 4H - Im).

#### 7.2.6. Intento de ciclización de 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.

Una suspensión del imidazol 17 (150 mg., 0.609 mmoles) en disolvente aprótico (7 ml) bajo corriente de nitrógeno seco, se llevó a la temperatura requerida en cada caso (tabla No. 3).

Tabla No. 3. Tratamiento de bases sobre 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.

| BASE      | DISOLVENTE   | TEMPERATURA ° C. | EQUIVALENTE DE BASE | TIEMPO (min.) |
|-----------|--------------|------------------|---------------------|---------------|
| n-BuLi    | THF          | - 70             | 2.0                 | 180           |
| sec-BuLi  | THF          | - 40             | 1.2                 | 180           |
| LDA       | THF          | - 78             | 1.0                 | 180           |
| LDA       | THF          | -100             | 1.0                 | 240           |
| LDA       | THF          | - 78             | 2.0                 | 180           |
| Piperiina | Acetonitrilo | 70               | 1.5                 | 240           |
| n-BuLi    | Dioxano      | 100              | 2.0                 | 240           |

Se adicionó lentamente la base respectiva para cada ensayo manteniendo constante la agitación y la temperatura correspondiente. Al terminar, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (10 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se obtuvo un sólido cuyos componentes no pudieron ser separados.

7.2.6.1. Metilación del carbanión formado por acción de bases sobre 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.

A una suspensión de 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17 (150 mg., 9.609 mmoles) en THF anhidro (7 ml) se adicionó lentamente n-Butil-li-

tio (0.97 g., 1.52 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de 15 min. se adicionó iodometano (0.086 g., 0.609 mmoles) manteniendo constante la temperatura y la agitación durante 4 horas. A continuación la mezcla de reacción se llevó a la temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  y se adicionó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso al 10%. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se seco, se concentró y se pasó a través de una columna de cromatografía empleando hexano-acetato de etilo 1:1; se obtuvieron cristales de color amarillo pálido (10 mg., 6.55 %). pf.  $170-170.5^{\circ}\text{C}$ . I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; 1700 (C=O), 1520, 1320 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm. 1.9 (d, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.4 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.95 (g, 1 H,  $\text{CH}$ ), 7.9 (m, 4 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.2 (s, 1 H, 4H - Im).

#### 7.2.7. Preparación de 1-fenil-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol. 21.

A una suspensión de 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17 (98 mg., 0.4 mmoles) en metanol (1.5 ml) y con agitación, se adicionó una mezcla formada por borohidruro de sodio (4.56 mg., 0.12 mmoles) en metanol (0.5 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0.2 N (0.8 ml). La adición de esta mezcla se realizó durante 3.0 hs. controlando la temperatura de la reacción en un intervalo de  $19-24^{\circ}\text{C}$ . La agitación se continuó durante 1.5 hs más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se le adicionó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 10% (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó y concentró, obteniéndose cristales de color amarillo pálido (46 mg., 46.58%) pf.  $142.5 - 143^{\circ}\text{C}$ . I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; 3170 (HC-OH), 1350 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$ , ppm.; 2.2 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (m, 1 H,  $\text{CH}$ ), 5.8 (d, 1 H, OH), 7.38 (s, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ -),

8.20 (s, 1 H, 4H - Im). Espectro de masas, m/e (intensidad relativa); 247 (8.67 %), 229 (164 %), 79 (100 %).

7.2.8. Preparación de 1-(4'-metilfenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 22.

Se preparó por el mismo procedimiento empleado para obtener el derivado 21. A partir de 1-(4'-metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 18, (103.6 mg., 0.40 mmoles), borohidruro de sodio (4.56 mg., 0.12 mmoles) e hidróxido de sodio 0.2 N (6 gotas). La reducción se realizó a 26.0 - 29.0°C y 5.0 hs. de reacción. La extracción del producto se realizó en la forma indicada en el punto 7.2.7. para el compuesto 21, obteniéndose cristales de color amarillo pálido (80.3 mg., 76.9%) pf. 126.5-127°C. I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; 3180 (CH-OH), 1310 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. (DMSO  $d_6$ ) y ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm; 2.10 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.0 (s, 1 H, OH), 4.95 (m, 1 H,  $\text{CH}$ ), 7.10 (s, 4 H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ R) 7.60 (s, 1 H, 4H - Im). Espectro de masas m/e (intensidad relativa); 261 (6.98 %), 243 (4.21 %), 141 (100 %).

7.2.9. Preparación de 1-(4'-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 24.

La preparación de este compuesto se realizó por el mismo procedimiento empleado para obtener el hidroxiderivado 21; a partir de 1-(4'-metoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 19 (110 mg., 0.4 mmoles), borohidruro de sodio (7.4 mg., 0.1963 mmoles) e hidróxido de sodio 0.2 N (11 gotas). La adición de agente reductor se realizó lentamente a 25-26°C.

Posteriormente se elevó la temperatura (40-44°C) y se mantuvo así durante 12 hs. La extracción del producto se realizó en la forma descrita para el compuesto 21. Se obtuvieron cristales de color amarillo pálido (105.4 mg., 95%) pf 154.5 - 155°C. I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; 3180 (CH-OH), 1350 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm.; 2.22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (m, 1 H,  $\text{CH}$ ), 5.80 (d, 1 H, OH), 7.15 (dd, 4 H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ), 8.28 (s, 1 H,  $4\text{H}$  - Im.). Espectro de masas m/e (intensidad relativa); 277 (06.31 %), 275 (3.64%), 79 (100 %).

7.2.10. Preparación de 1-(3'-4'-dimetoxifenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 24.

Se preparó por el mismo procedimiento empleado para obtener el hidroxiderivado 21; a partir de 1-(3'4'-dimetoxifenil)-2-metil-5-nitroimidazol 20 (126 mg., 0.4 mmoles) e hidróxido de sodio 0.2 N (10 gotas). La reducción se realizó a 34 - 41°C y 21 hs. de reacción.

La extracción del producto se realizó en la forma indicada en el punto 7.2.7. para el compuesto 21, obteniéndose cristales de color café pálido (80.5 mg., 63.48 %) pf. 137-137.5°C. I.R. (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  3320 (CH-OH), 1320 ( $\text{NO}_2$ ). R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm.; 2.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.5 (s, 1 H, OH), 4.9 (m, 1 H,  $\text{CH}$ ), 6.8 (s, 3 H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{R}$ ).

## 8. DISCUSION DE RESULTADOS

### 8.1. Preparación del Bromoalquilderivado 16.

El 2-metil-5-nitroimidazol (2) se trató con una solución metálica de hidróxido de potasio en caliente, para la formación del correspondiente anión. Manteniendo la temperatura de reflujo, se adicionó 1,3-dibromopropano. El curso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina. De la mezcla de reacción se logró aislar materia prima y el producto esperado de bromoalquilación 16.

A pesar de que se emplearon diversos métodos de separación, incluyendo recristalización fraccionada y un tratamiento ácido-base, se encontró que el mejor método de separación fue la percolación a través de Florisil, eluyendo con hexano-cloroformo (1:1).

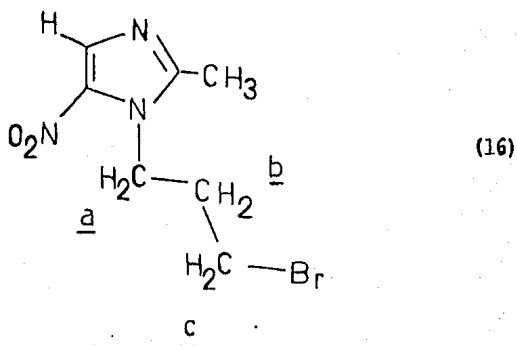
El bromopropanderivado 16 ha sido obtenido anteriormente empleando etóxido de sodio como base<sup>18</sup>; la separación del producto fue hecha también por cromatografía en columna, reportándose un rendimiento de 32% y pf. de 73-74°C<sup>18</sup>.

En el presente trabajo se empleó KOH como base y siguiendo el procedimiento ya mencionado (secc. 7.2.1), se logró un rendimiento de 45-50 %.

La identificación espectroscópica del compuesto 16 no se encontró descrita en la literatura, por lo que a continuación se da la interpretación de las señales en los espectros.

En el espectro de I.R. el producto 16 mostró la banda característica del grupo nitro a  $1510\text{ cm}^{-1}$ . (espectro No. 1 del apéndice).

En el espectro de R.M.N el producto 16 presentó un quintuplete (2 H) debido al metilo b a  $\delta$  2.2 que se traslapa con el singulete (3 H) del metilo. Los metilenos a y c dieron triplete (2 H) a  $\delta$  3.55 y 4.32 respectivamente. El protón de la posición 4-resonó como singulete (1 H) a 8.10 ppm.



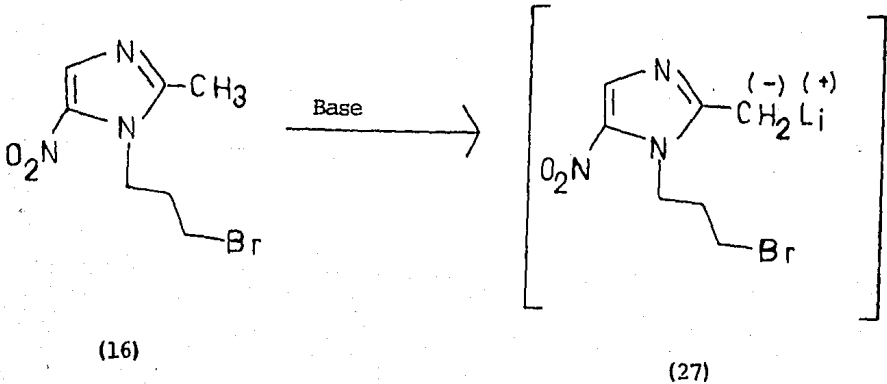
## 8.2. Intento de preparación de la imidazopiridina. 25

Una vez obtenido el compuesto 16, se procedió a preparar la imidazopiridina 25 por medio de la formación del carbanión del metilo en la posición 2<sup>13</sup>, 14 y 24 y posterior condensación a la cadena alquil-halogenada.

La adición en atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , de bases como *n*-Butil-litio, LDA ó *sec*-Butil-litio, a una suspensión del compuesto



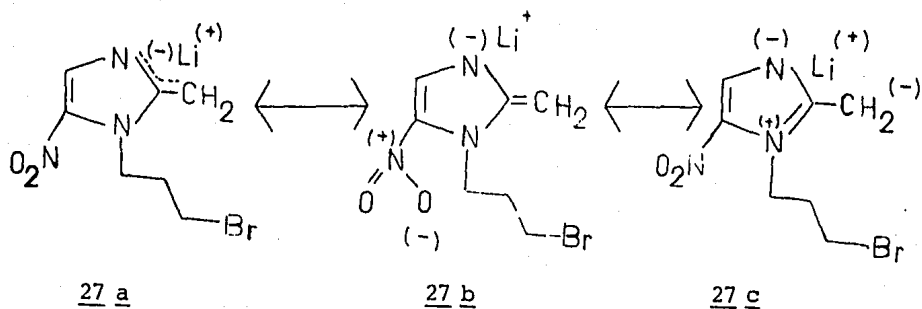
16 (tabla 2) en tetrahidrofurano anhidro, produjo una coloración intensa de la mezcla que tomó tonalidades de rosa a rojo y finalmente café oscuro, debido probablemente a la formación del derivado organometálico correspondiente 27.



Sin embargo, después del trabajo de extracción, se realizó la recuperación eficiente de materia prima y en otras ocasiones se obtuvo una serie de productos cuya separación y purificación no fue posible.

Dados los resultados, se puede suponer que la resistencia del carbanión 27 para ser ciclizado con la cadena alifática, se debe a que el anión formado es poco reactivo para desplazar nucleofílicamente al bromo, debido a la estabilización anular a través de la estructura 27 a-c, esquema No. 3.

Esquema No. 3. Formas resonantes del anión derivado del compuesto (16).



Por otra parte, es probable que el carbono adyacente al halógeno en esta reacción en particular no sea suficientemente electrofílico. Se sugiere que la presencia de un grupo más electropositivo como el carbonilo, posiblemente conduzca al cierre anular deseado.

### 8.3. Reactividad de la posición 1- del nitromimidazol (2).

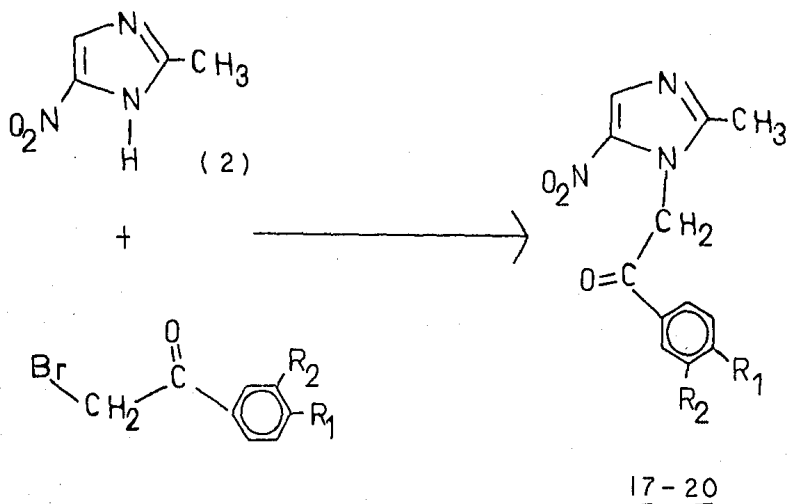
El 2-metil-5-nitroimidazol (2) fue tratado con una solución metanólica de hidróxido de potasio en condiciones anhidras, y a reflujo. Después de formar el carbanión a esta temperatura, se adicionó bromuro de fenacilo (previamente preparado).<sup>19</sup>

La evolución de la reacción se caracterizó por la formación de un sólido blanco y aclaramiento de la solución.

Luego de concluida la reacción (el avance de la misma se determinó en cromatografía en capa fina), se filtró en caliente el sólido

do formado y se identificó por métodos espectroscópicos.

De forma análoga fueron elaborados varios 1-fenacilderivados a partir de la correspondiente alfa-bromocetona y el compuesto (2).



Esquema No. 4 Preparación de 1-fenacilderivados 17-20.

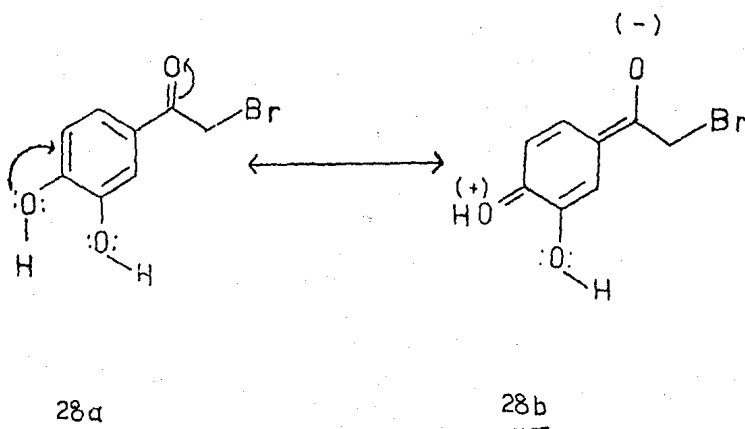
Las cetonas bromadas como 2-bromoacetofenona y 2-bromo-4'-metilacetofenona se prepararon por la adición de bromo a una solución de la correspondiente cetona con un ácido de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ) en éter anidro.

El aislamiento de las bromocetonas se realizó, modificando la técnica reportada por Adams<sup>19</sup>. En el presente trabajo el ácido bromhídrico formado fue desplazado con ayuda de la bomba de alto vacío y una trampa de bicarbonato de potasio, hasta lograr un color blanco en el sólido formado, que después fue filtrado al vacío. Con esto

se logró incrementar un 20 % el rendimiento reportado<sup>19,20</sup>.

La obtención de bromuro de p-metoxifenacilo se realizó a partir de bromuro de bromoacetilo y anisol empleando como catalizador (AlCl<sub>3</sub>), siguiendo el procedimiento ya establecido por la literatura<sup>25</sup>.

La preparación de bromuro de 3'-4'-dimetoxifenacilo, 28, fue necesaria, debido a las dificultades que presentó el compuesto dihidroxilado 28 para ser condensado con el imidazol (2) bajo las mismas condiciones empleadas para la obtención de los otros derivados 1-sustituídos, lo cual probablemente puede atribuirse a la contribución de la forma resonante 28-b, que disminuye la fuerza electroattractora del carbonilo (esquema No. 5).



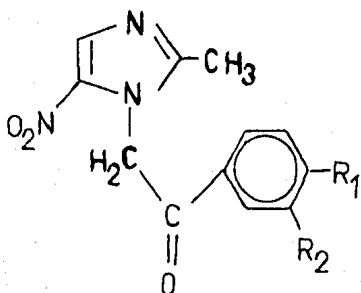
Esquema No. 5. Formas resonantes del Bromoacetil-catecol.

Por otro lado una observación adicional sobre la estructura 28-b, sugiere que el producto tiende a oxidarse bajo las condiciones experimentales ya mencionadas.

El bromuro de 3'-4'-dihidroxi-fenacilo 28 se obtuvo a partir de ácido alfa-bromoacético (recientemente preparado)<sup>22</sup> y catecol; se empleó... como catalizador el oxidloruro de fósforo, siguiendo la técnica realizada para preparar el cloroacetilcatecol<sup>21</sup>. El ácido alfa-bromoacético se obtuvo satisfactoriamente en un 40 % (Rend. Lit. 45 %) <sup>22</sup> con punto de fusión de 49-51°C (pf. Lit. 50-51°C)<sup>17</sup>.

#### 8.4.4. Análisis espectroscópico de las cetonas 17-20.

La identificación de los 1-fenacilderivados 17-20 resultó ser consistente con las estructuras esperadas. En el espectro de infrarrojo (I.R.) los productos 17-20 presentaron la banda característica de carbonilo en 1665 - 1700  $\text{cm}^{-1}$  debida al alargamiento C=O y las bandas intensas correspondientes al estiramiento N-O del grupo nitro 1520 - 1522 y 1320 - 1322  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, ambas dentro del intervalo esperado. Espectros números 7 y 11 de apéndice.



| Compuesto No. | R <sub>2</sub>   | R <sub>1</sub>   |
|---------------|------------------|------------------|
| <u>17</u>     | H                | H                |
| <u>18</u>     | H                | CH <sub>3</sub>  |
| <u>19</u>     | H                | OCH <sub>3</sub> |
| <u>20</u>     | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> |

Los espectros R.M.N. de los compuestos 17-20 mostraron para cada derivado un singulete (3 H) en el intervalo 2.10 - 2.23 ppm. atribuido al metilo de la posición 2- y un singulete (2 H) asignado al metileno, que apareció en 4.80-5.82 ppm. Los protones del anillo aromático aparecen como un multiplete en los casos de los compuestos 17 (5 H) (espectro número 3 del apéndice) y 20 (3 H); mientras que, como un sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> en el caso del compuesto 19 (espectro número 8 del apéndice) y del compuesto 18, en el intervalo 6.96-8.25 ppm.

El compuesto 18 mostró además un singulete (3 H) a 1.93 ppm, debido al metilo sobre el anillo aromático. El 1-(4'-metoxifenacil) derivado 19 dió adicionalmente un singulete (3 H) debido al metoxilo, a 3.83 ppm. En el caso del 1-(3'4'-dimetoxifenacil) derivado 20 se observaron además dos singuletes (6 H), correspondientes a los metoxilos a 3.85 y 3.90 ppm. (espectro número 12 del apéndice), respectivamente.

Los espectros de masas para todos los 1-fenacilderivados dieron el ión molecular correcto. El pico base fue común para todas las cetonas, asignándosele la estructura  $\text{Ar}-\text{C}=\text{OH}^+$ , que se deriva de una  $\alpha$ -eliminación, fragmentación característica de cetonas<sup>26</sup>. El resto de los picos de mayor intensidad en los espectros se dibujaron a la fragmentación característica del anillo aromático, (espectros números 5 y 6 del apéndice).

#### 8.5. Intentos de ciclización de las aril-cetonas derivadas 17-20'

Una suspensión del 1-fenacil derivado 17 en disolvente aprótico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó a la temperatura de reacción deseada (tabla No. 3), con ayuda de un baño de hielo seco/ acetona ó baño de aceite, según fue necesario. A dicha suspensión se adicionó gota a gota la base correspondiente, manteniendo las condiciones experimentales requeridas. (tabla No. 3).

Durante el desarrollo de cada tratamiento se observó una coloración roja intensa que se tornó café obscura, debido probablemente al carbanión formado 29-a.

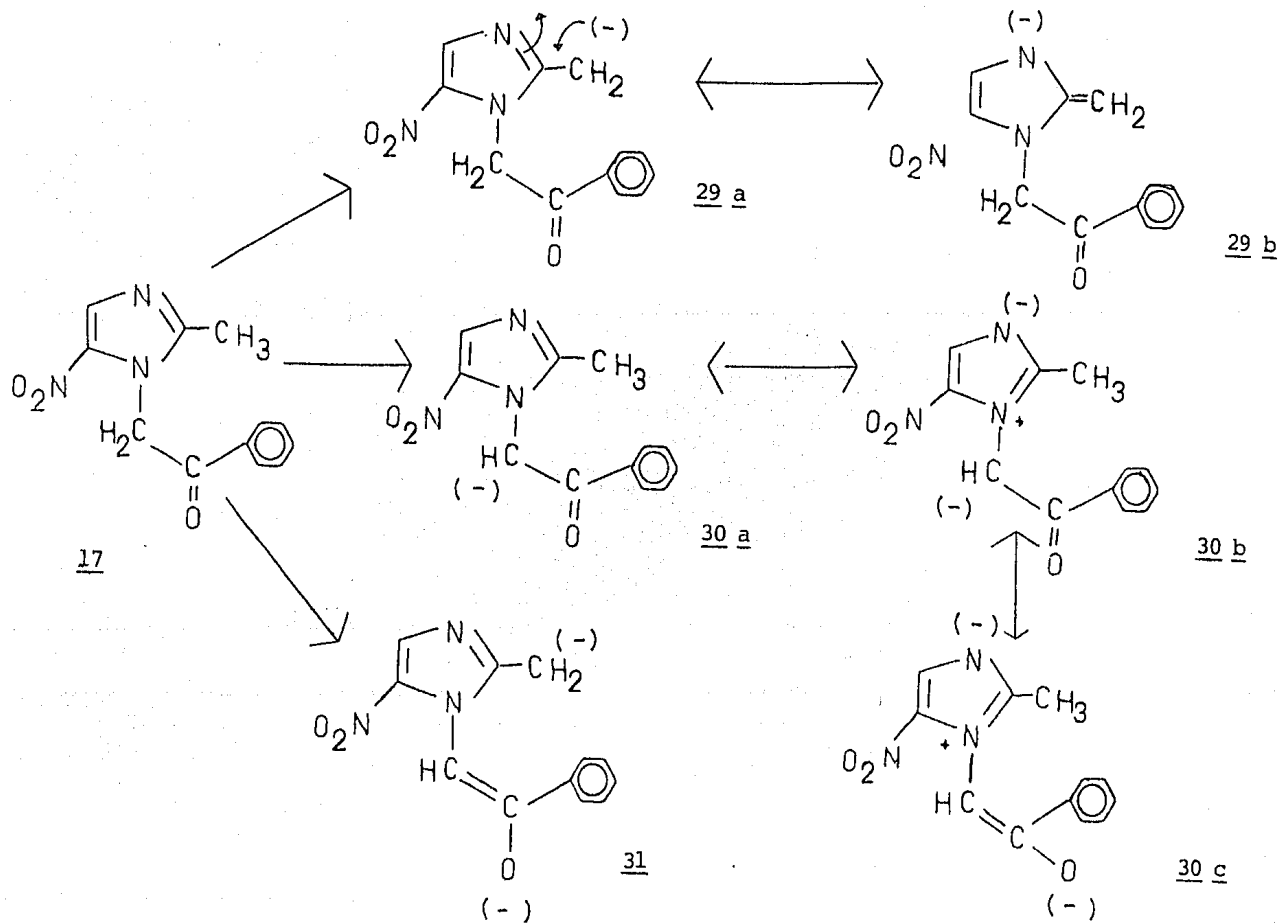
Luego de terminar la reacción y extraer la fase orgánica, se obtuvo una mezcla de difícil purificación y no se logró identificar algún componente.

Es probable que el alcohol bicíclico 26-a no se haya obtenido debido a que el anión 29-a se encuentra muy estabilizado por la estructura de resonancia 29-b. Así mismo es probable que los protones del metileno en la posición 1-, resulten más ácidos con respecto a los protones del metilo de la posición 2-<sup>24,27</sup>, por la cercanía al carbonilo. Mas aún, si se considera que el nitrógeno puede quedar positivo como ocurre en la estructura de resonancia 30-b, los protones del metileno estarían doblemente activados.

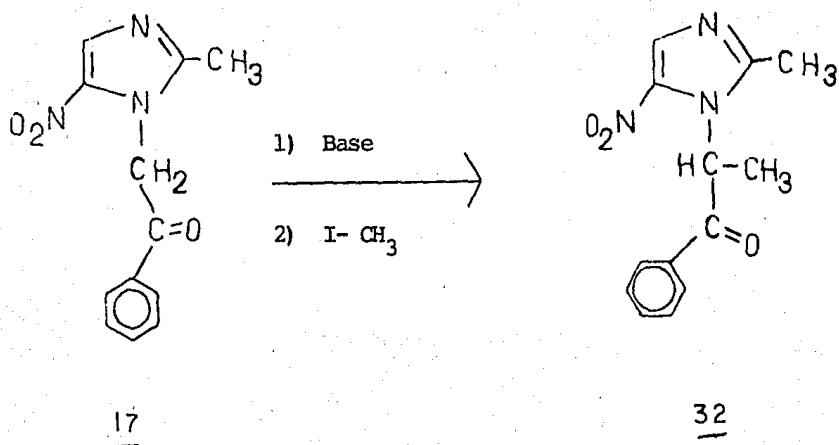
En base a lo anterior, posiblemente la formación del anión ocurra en el metileno de la posición 1- del imidazol 17, aunque no se puede descartar la formación del dianión 31.



Esquema No. 6 Posibles aniones derivados del compuesto 17.



Con el objeto de comprobar el sitio de formación del carbanión, en el compuesto 17, éste se trató con una base, seguida de la adición de un agente alquilante ( $I-CH_3$ ). Tras de extraer, concentrar la fase orgánica y purificar la mezcla cruda por cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto 32 como cristales ortorrómbicos (pf. 170-170.5°C en 6.55% de rendimiento).

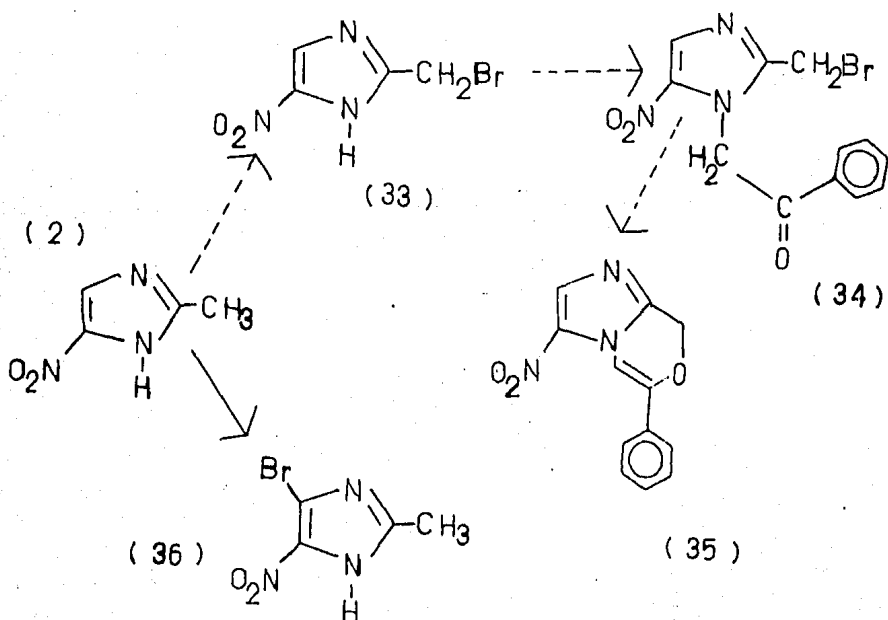


Esquema No. 7. Alquilación del 1-Fenacil derivado 17.

Por medio del espectro de resonancia magnética nuclear, fue posible determinar que el metilo se insertó en el metileno de la posición 1-, ya que mostró un doblete (3 H) a 1.9 ppm. y un cuarteto (1 H) a 5.95 ppm., para un metilo y un metino respectivamente, además de las señales esperadas para el resto de la molécula 32.

Por otra parte, el bajo rendimiento sugiere que el carbanión debe estar muy estabilizado a través del enolato 30-c y el efecto resonante del imidazol, ya que también se recuperó materia prima en forma apreciable.

Para comprobar la formación del enolato, se pensó en otra alternativa, que consistía en la bromación del metilo de la posición 2-, condensación con bromuro de fenacilo y posterior ciclización en medio básico, de acuerdo con el esquema No. 8.



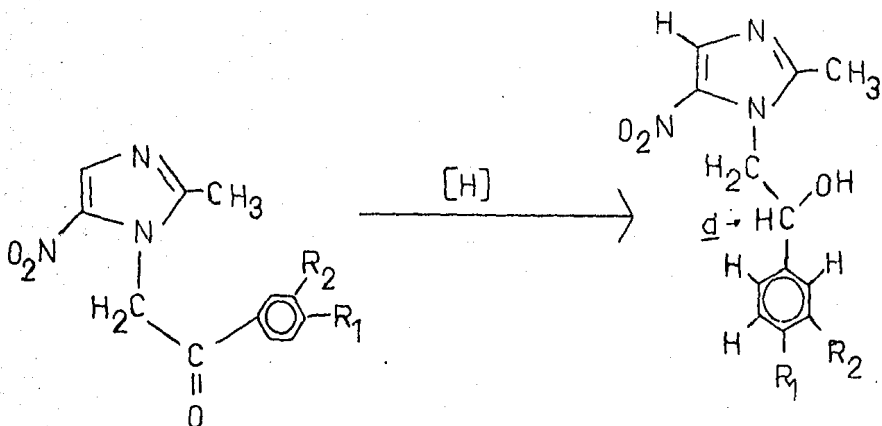
Esquema No. 8. Secuencia de reacciones propuestas para la obtención del compuesto 35.

Sin embargo, tanto de la literatura<sup>13,14</sup> como de las experiencias realizadas en el presente trabajo empleando diferentes condiciones experimentales, se concluyó que la posición susceptible de bromación es la posición 4- .

El espectro de R.M.N. del compuesto 36, mostró solamente dos señales; un singulete (3 H) a  $\delta$  2.32 correspondiente al metilo y un singulete (1 H) a 3.23, desapareciendo el singulete debido al protón de la posición 4- , el cual aparecía entre 7.0 y 8.0 ppm.

#### 8.6. Reducción de arilcetonas 17-20.

La reducción de los l-fenacilderivados 17-20 se hizo con borohidruro de sodio en medio básico. La reacción fue heterogénea inicialmente, debido a la insolubilidad presentada por las cetonas en el disolvente empleado. Sin embargo conforme la reducción avanzó, se observó la disolución de la suspensión. El tiempo requerido para la reducción de las cetonas (parte experimental), se determinó por cromatografía en capa fina. Se procedió a la extracción del producto (acetato de etilo), obteniéndose buenos rendimientos del compuesto deseado (47-95 % de producto puro).



|              | Compuesto | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>    |
|--------------|-----------|-------------------|-------------------|
| <u>17-20</u> | <u>21</u> | -H                | -H                |
|              | <u>22</u> | -CH               | -H                |
|              | <u>23</u> | -OCH <sub>3</sub> | -H                |
|              | <u>24</u> | -OCH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub> |

Esquema No. 9. Obtención de hidroxiderivados 21-22.

Cabe mencionar que la reducción se efectuó comparativamente con isopropóxido de aluminio y borohidruro de sodio. Con el uso del primer agente reductor no se logró la reacción deseada, mientras que el borohidruro de sodio resultó adecuado, proporcionando excelentes resultados en cuanto a rendimiento y pureza del producto deseado. La mayor reactividad en el caso particular del borohidruro de sodio respecto al isopropóxido de aluminio, puede atribuirse posiblemente a su reducido tamaño, aunado a la mayor inestabilidad en el intermediario formado por el borohidruro de sodio.

La identificación de los alcoholes correspondientes se logró por espectroscopía. En el espectro de I.R. los productos 21, 22, 23 y 24 presentaron la absorción debida al alargamiento 10-H en la región

de 3170-3180  $\text{cm}^{-1}$  y a 1200 - 1310 las bandas correspondientes al grupo nitro, (Espectros números 10 y 13 del apéndice). En el espectro de R.M.N., los compuestos 21-24 mostraron un singulete (3 H) en el intervalo de 2.20 - 2.21 ppm debido al metilo sobre el imidazol. Los protones del metileno adyacentes al nitrógeno, aparecen como un multiplete en el intervalo 3.90 - 4.20 ppm., debido probablemente, a la cercanía del centro quiral que provoca que dichos protones no sean magnéticamente equivalentes.

El protón del metilo d 6 base del alcohol, resonó como un multiplete (1 H) en el intervalo de 4.9 - 4.95 ppm. Sin embargo cuando se adiciona agua deuterada, el multiplete del metino se simplifica a un doblete de dobletes. Este hecho corrobora la observación anterior respecto a la no equivalencia de los protones alfa al nitrógeno. Los 3 protones forman un sistema ABX.

El protón del alcohol dió un doblete (1 H) en los hidroxiderivados 21 y 23 a  $\delta$  5.8. Para el producto 22 la señal debida a este grupo funcional, se trasladó con la señal del metileno alrededor de 4.0 ppm., y el producto 24 mostró un singulete (1 H) a 4.7 ppm.

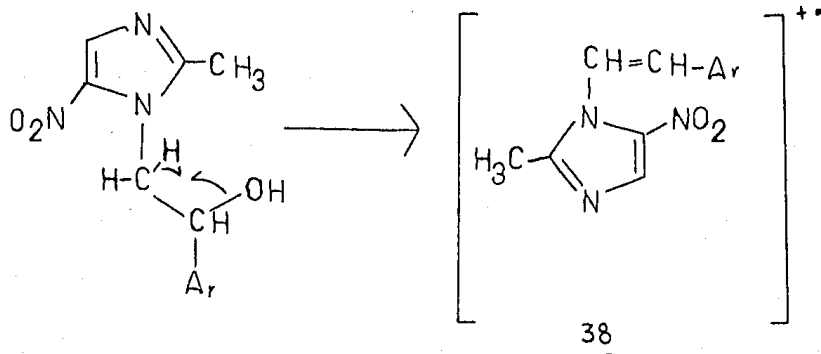
El protón de la posición 4- del imidazol en los compuestos 21 y 23 apareció como singulete (1 H) en 8.2 ppm; a 7.6 y 7.8 en los compuestos 22 y 24 respectivamente, el desplazamiento observado se atribuyó al efecto del disolvente; en el primer caso se utilizó DMSO  $d_6$  y en el segundo  $\text{CDCl}_3$ .

Adicionalmente el compuesto 20 dió un singlete (3 H) a 2.10 ppm. y los hidroxiderivados 23 y 24 mostraron un singlete (3 H) a  $\delta$  3.8 y dos singletes (6 H) a  $\delta$  3.78 y 3.80 respectivamente.

Los protones aromáticos de los productos 20, 22 y 24 formaron un singlete a  $\delta$  7.38 (5 H), 7.10 (4 H) y 6.8 (3 H) respectivamente. Los protones aromáticos del hidroxiderivado 23 aparecen como un sistema  $A_2B_2$  característico a  $\delta$  7.15 (4 H). Espectros números 4, 14, y 15 del apéndice.

En el espectro de masas todos los hidroxiderivados dieron el ión molecular correcto. El pico base fue  $(CH_3-C_6H_4CH-OH)^+$  para el hidroxiderivado 22, que además mostró el pico correspondiente al ión tropilio ( $m/e$  91, intensidad relativa 65 %). En los compuestos 21 y 23 el pico base fue 69, debido probablemente al ión  $(C_6H_7^+)$ .

Se observó además la pérdida de una molécula de agua, característica para derivados hidroxilados produciéndose probablemente el ión 38.



Esquema No. 10 Eliminación de  $H_2O$  de los hidroxiderivados 21-24.

## 9. CONCLUSIONES.

- 9.1. El 2-metil-5-nitroimidazol se condensó con alfa bromo-arilcetonas para obtener las cetonas 17, 18, 19 y 20, no descritos en la literatura.
- 9.2. Los intentos de ciclizar las arilcetonas 17, 18, 19 y 20 bajo las condiciones experimentales (secc. experimental 8.5), no condujeron a los cicloderivados (26 a-d) (objetivo 4.4).
- 9.3. Las arilcetonas obtenidas en la sección 8.3 fueron empleadas para la elaboración de los hidroxiderivados 21, 22, 23 y 24, que constituyen una serie de análogos al metronidazol, en los cuales uno de los protones del etilo ha sido sustituido por un grupo arilo, cumpliendo así el objetivo 4.2.
- 9.4. La identificación y caracterización de los productos obtenidos se realizó por métodos físicos, espectroscópicos y químicos en algunos casos. Con lo que se cumplió el objetivo 4.5.



## 10. SUGERENCIAS

10.1 El estudio químico de los diferentes derivados 2-metil-5-nitroimidazol 1-sustituídos ha brindado valiosa información, sin embargo sería recomendable ampliar el mencionado estudio en los siguientes aspectos:

10.1.1. El atrapamiento del bromopropanderivado 16 con diferentes bases, comprobaría la formación del mismo.

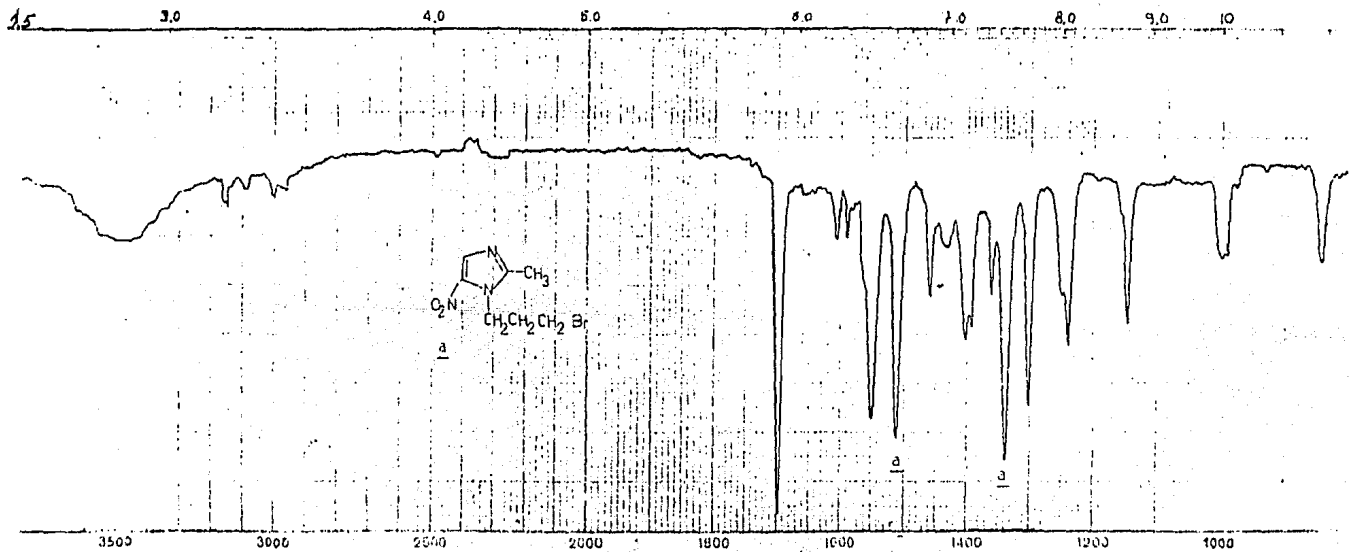
Posiblemente ésto se logre con un agente electrofílico.

10.1.2. La ciclización de los 1-fenacilderivados 17, 18, 19 y 20 hacia posición de 5- de imidazol, por reducción del grupo nitro, permitiría diseñar nuevos derivados bicíclicos del imidazol.

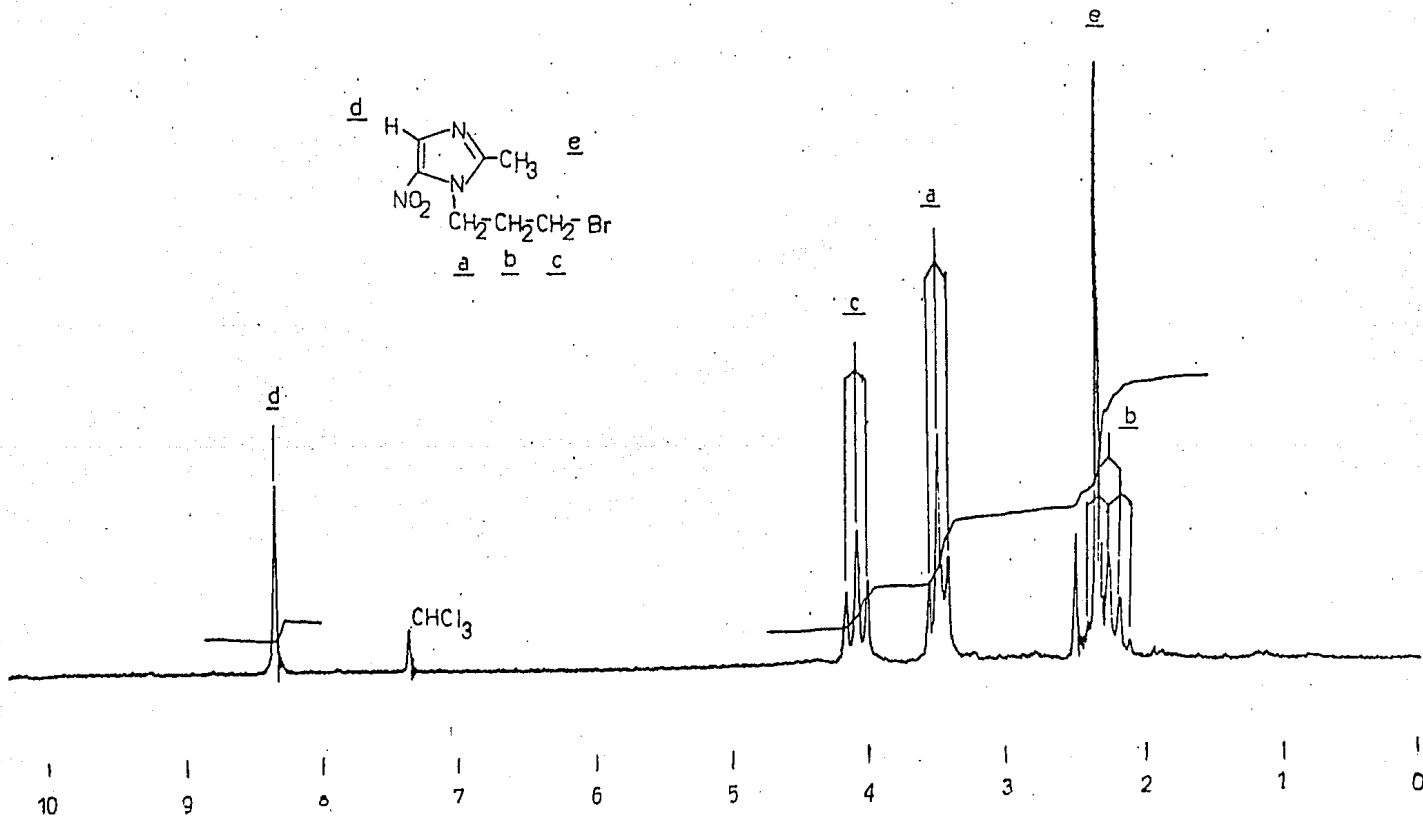
11. APENDICE

En la presente sección se muestran los espectros mas representativos de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Masas, obtenidos para la identificación de los compuestos sintetizados en este trabajo.

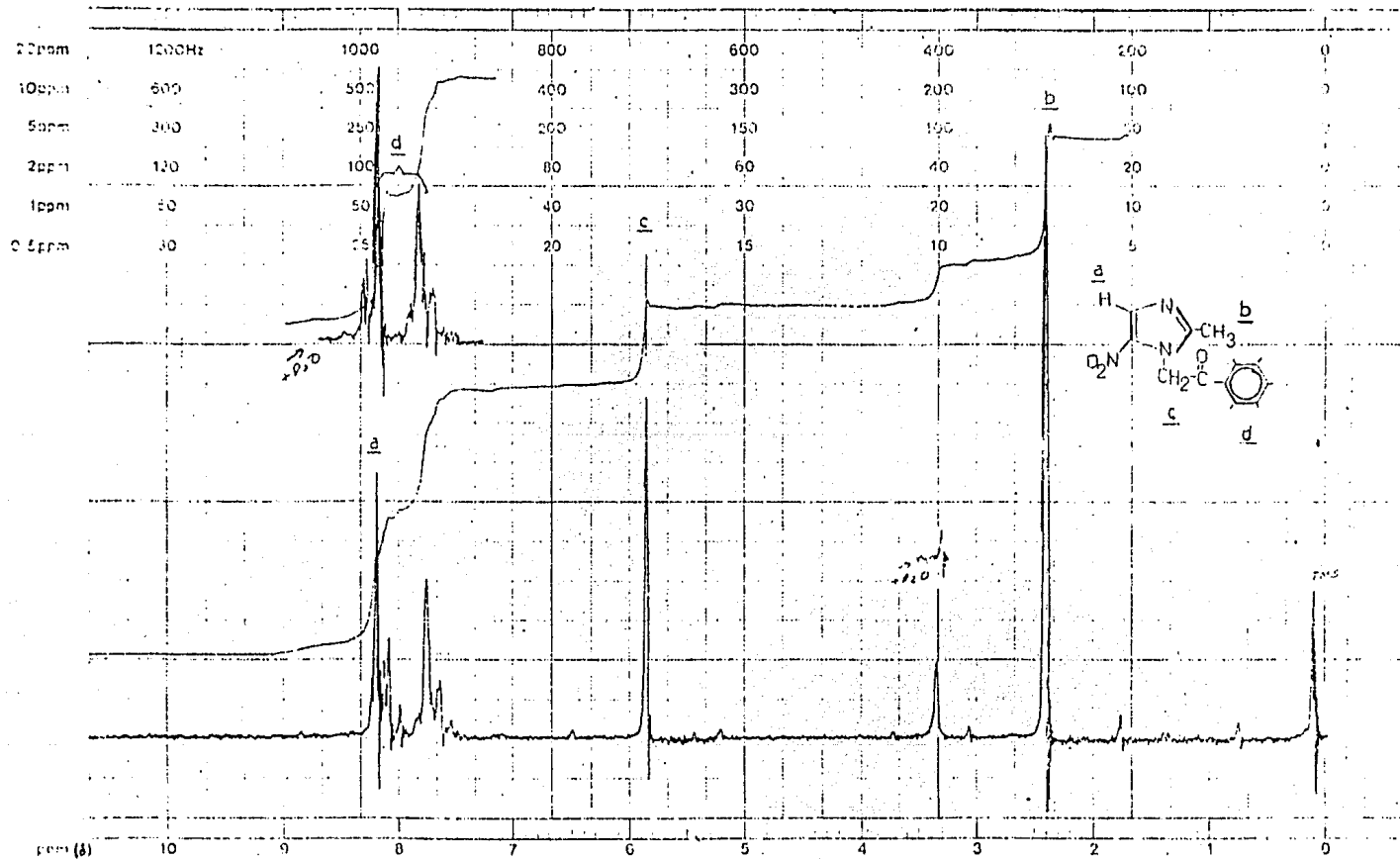
| No. | Espectro | Compuesto |
|-----|----------|-----------|
| 1   | I.R.     | <u>16</u> |
| 2   | R.M.N.   | <u>16</u> |
| 3   | R.M.N.   | <u>17</u> |
| 4   | R.M.N.   | <u>21</u> |
| 5   | Masas    | <u>17</u> |
| 6   | Masas    | <u>21</u> |
| 7   | I.R.     | <u>19</u> |
| 8   | R.M.N.   | <u>19</u> |
| 9   | Masas    | <u>19</u> |
| 10  | I.R.     | <u>23</u> |
| 11  | I.R.     | <u>20</u> |
| 12  | R.M.N.   | <u>20</u> |
| 13  | I.R.     | <u>24</u> |
| 14  | R.M.N.   | <u>24</u> |
| 15  | R.M.N.   | <u>22</u> |



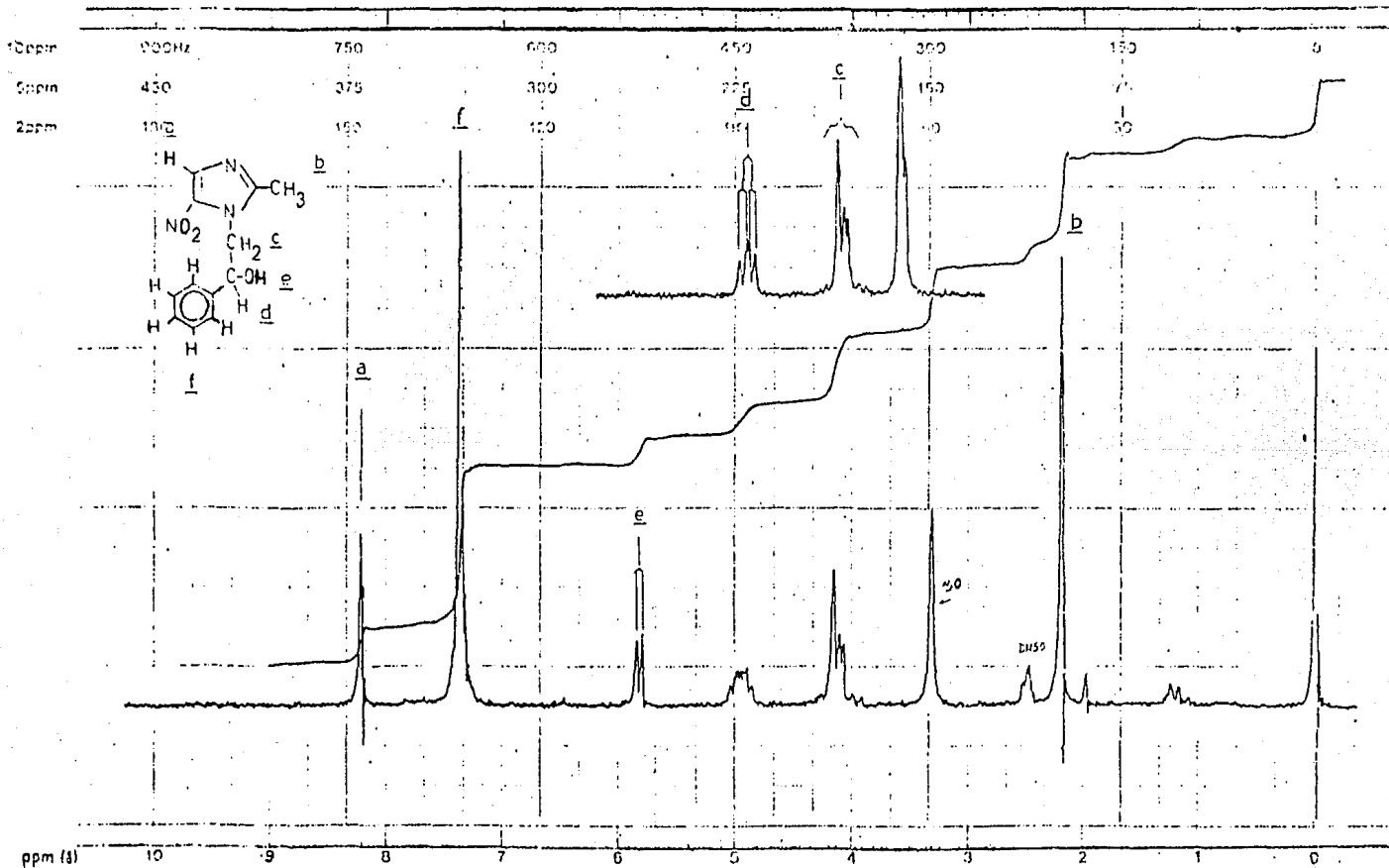
ESPECTRO No. 1 I.R. correspondiente al 1-Bromopropan-2-metil-5-nitroimidazol 16 .



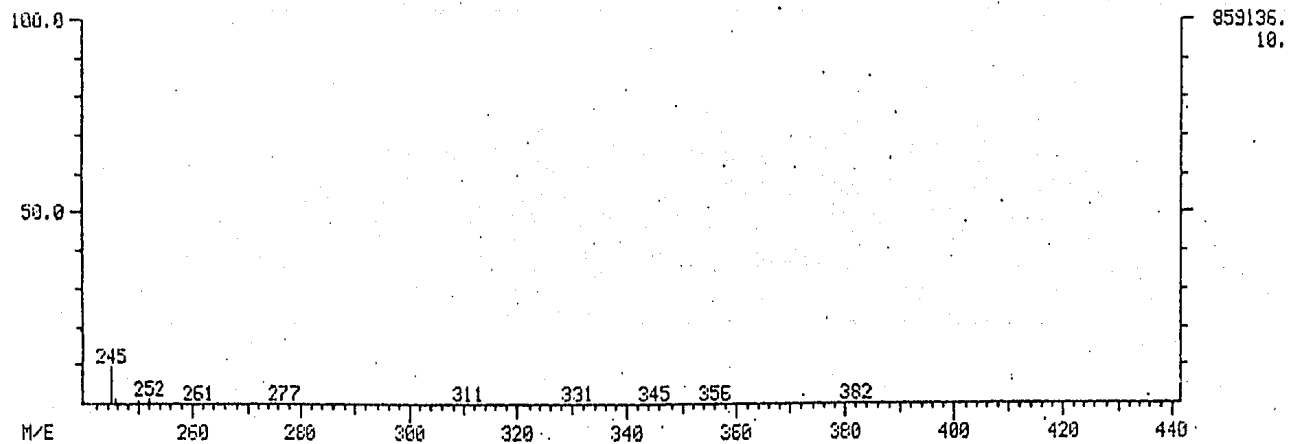
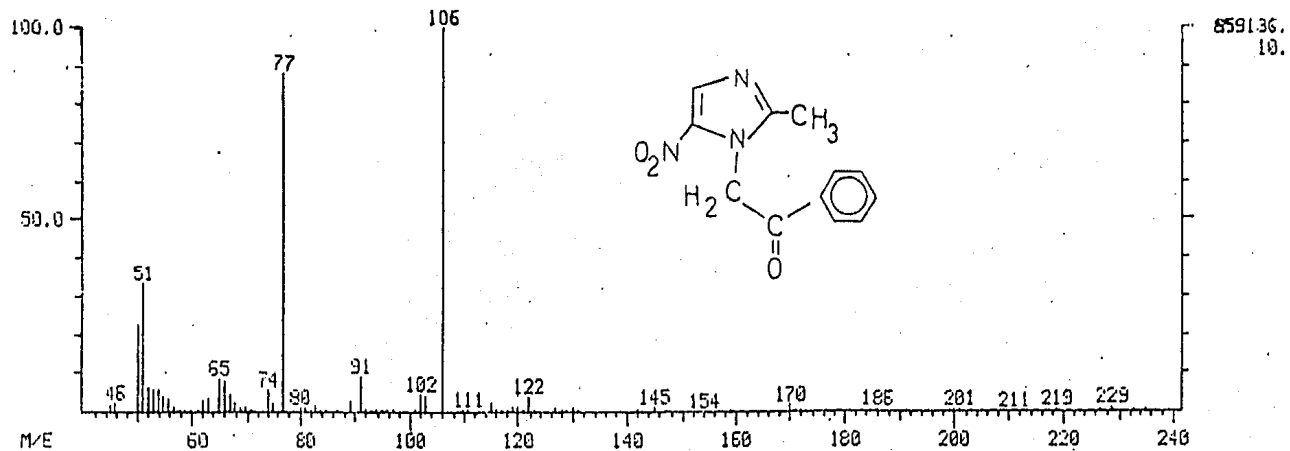
Espectro No. 2. R.M.N. de 60 MHz correspondiente al 1-Bromopropan-2-metil-5-nitroimidazol 16.



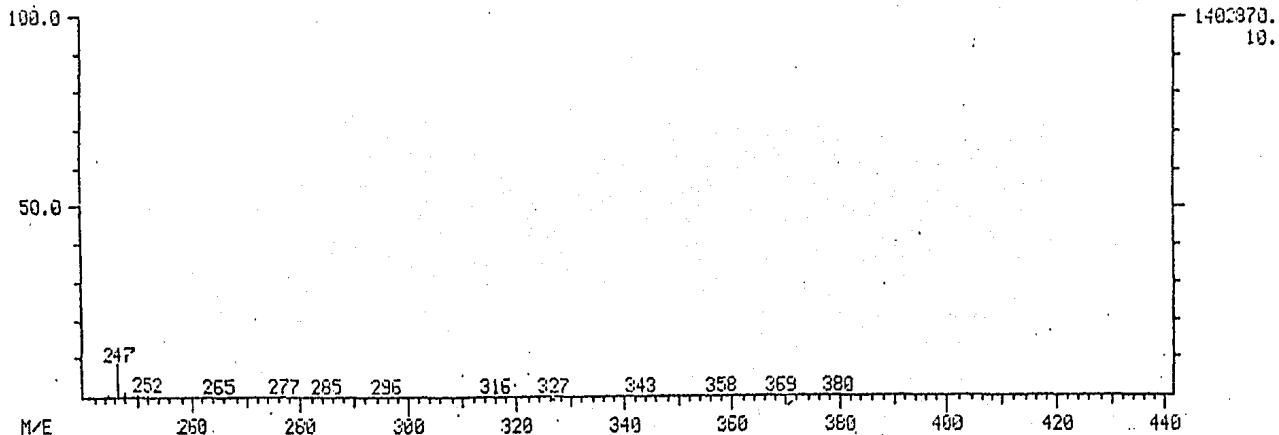
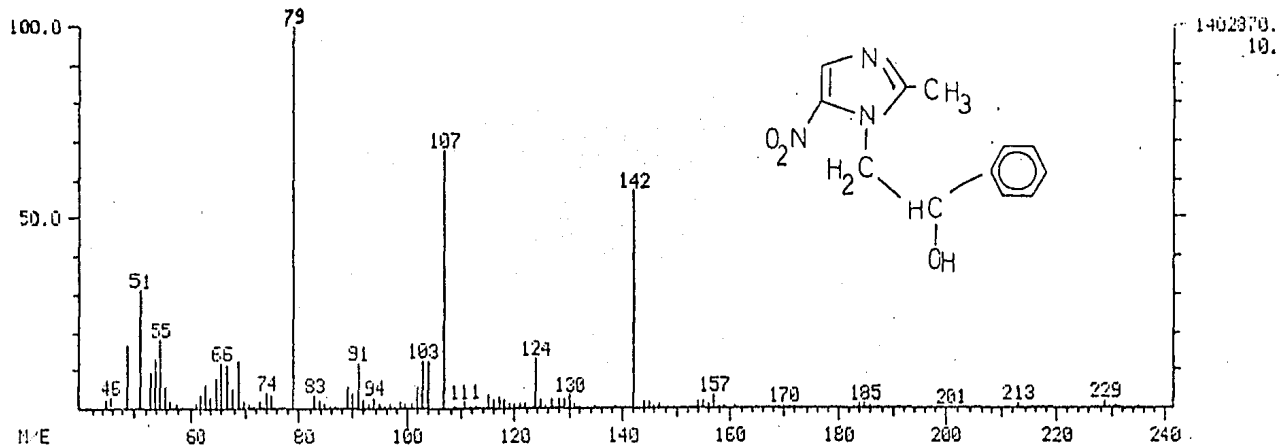
Espectro No. 3 R.M.N. de 60 MHz correspondiente al 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.



Espectro No. 4 R.M.N. correspondiente al 1-fenil-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 21.

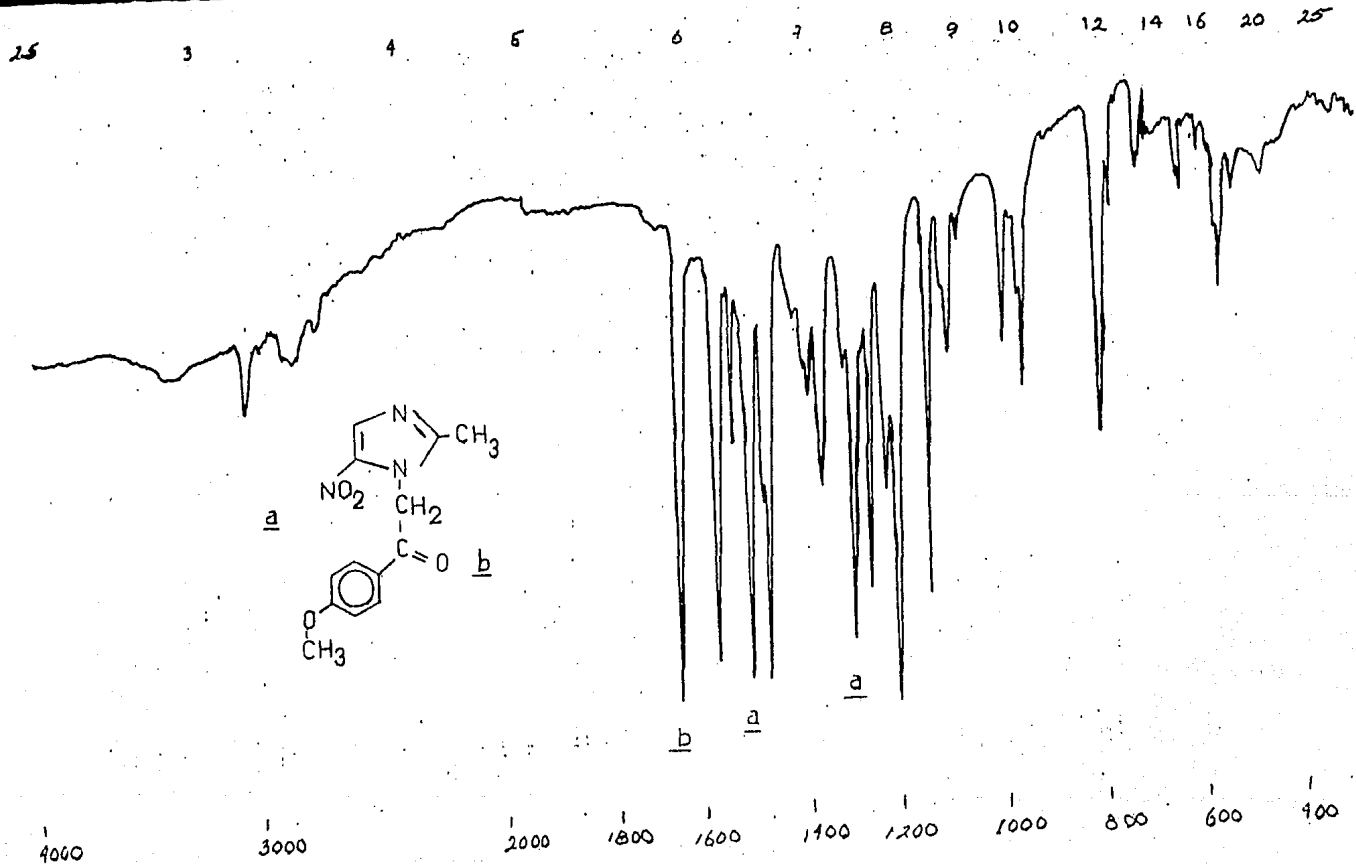


ESPECTRO No. 5 Espectro de Masas correspondientes al 1-fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 17.

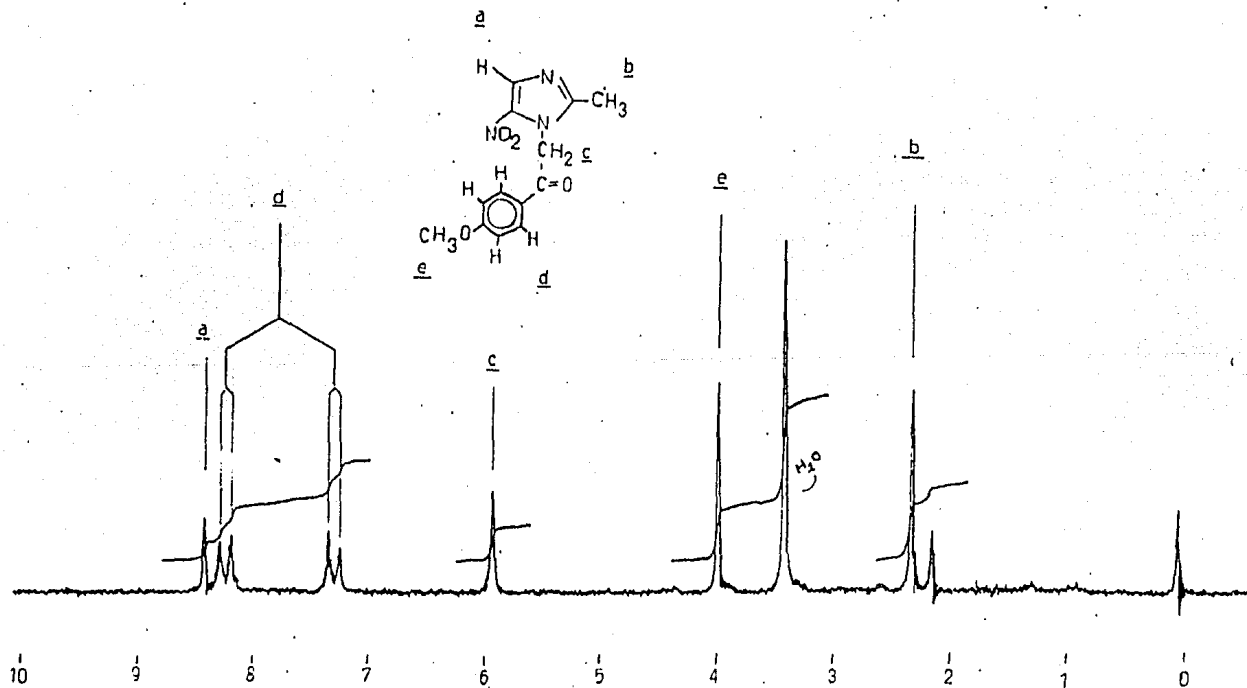


ESPECTRO No. 6 Espectro de masas correspondiente al 1-fenil-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 21..

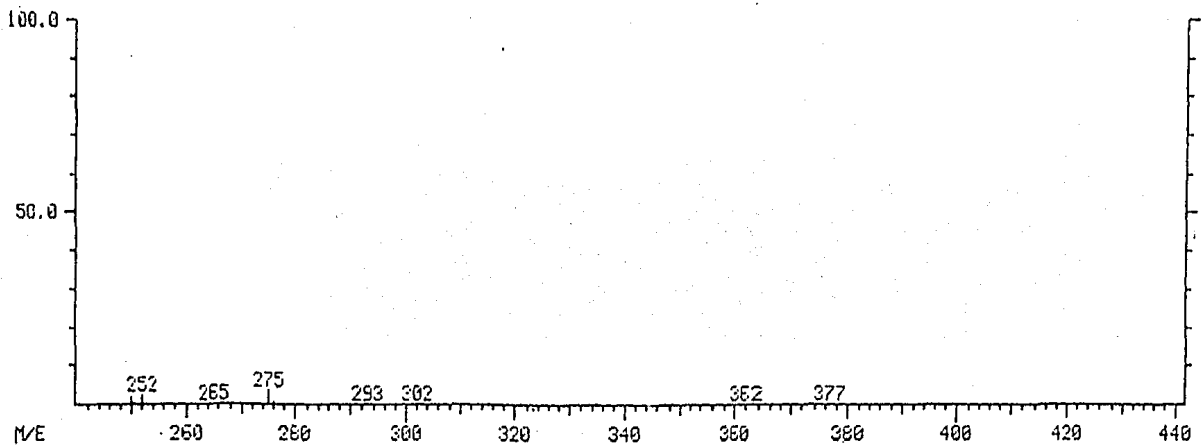
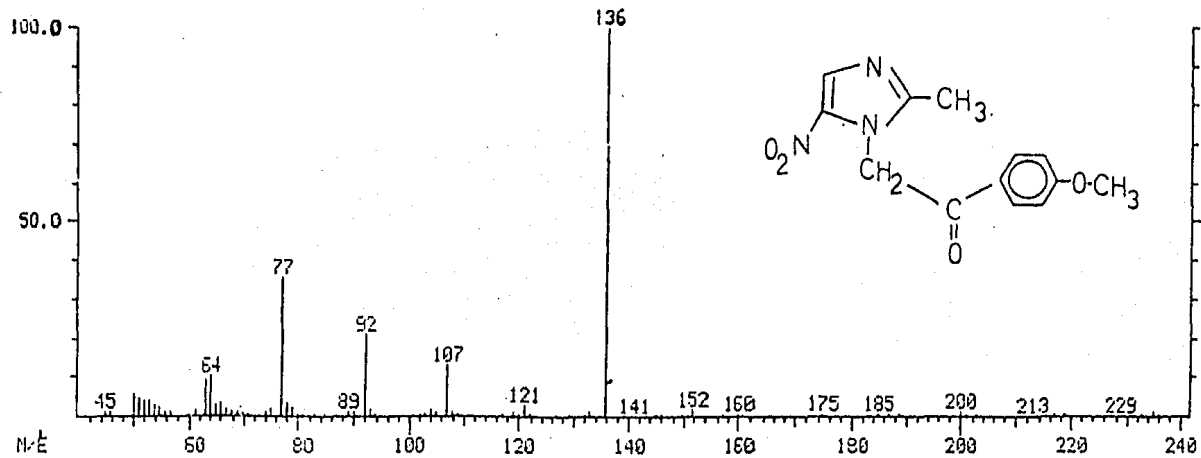




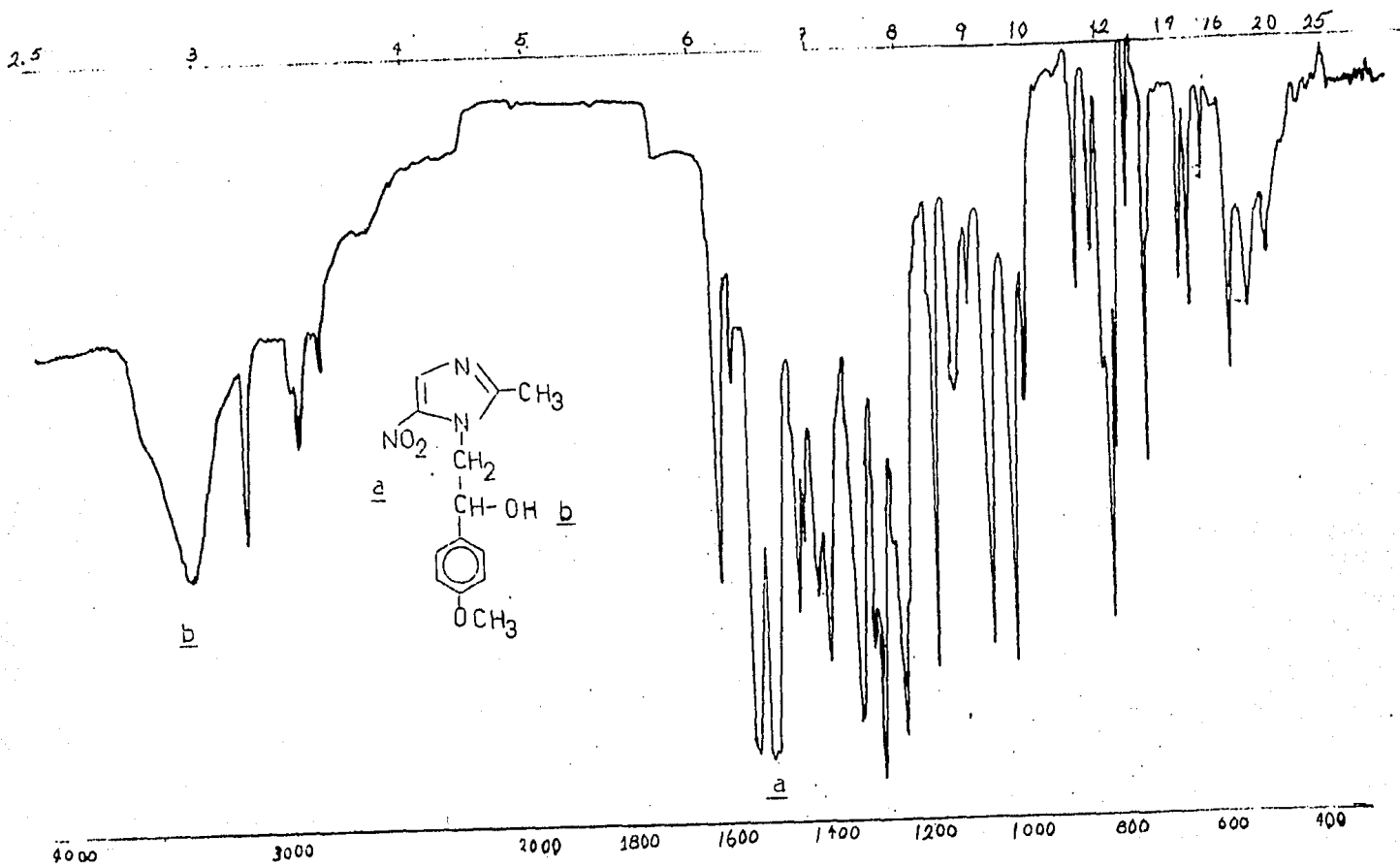
ESPECTRO No. 7 I.R. correspondiente al p-metoxifenacil-2-metil-5-nitroimidazol 19.



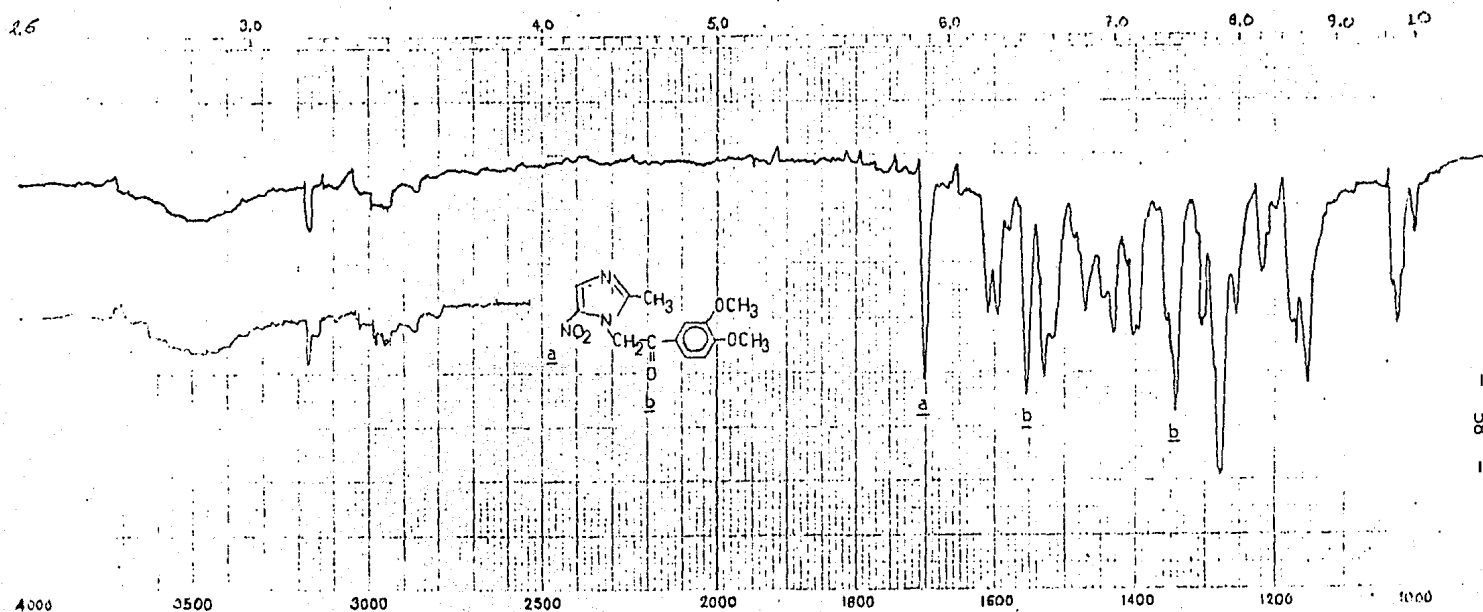
Espectro No. 8 R.M.N. de 60 MHz correspondiente al p-metil fenacil-2-metil-5-nitroimidazol 19.



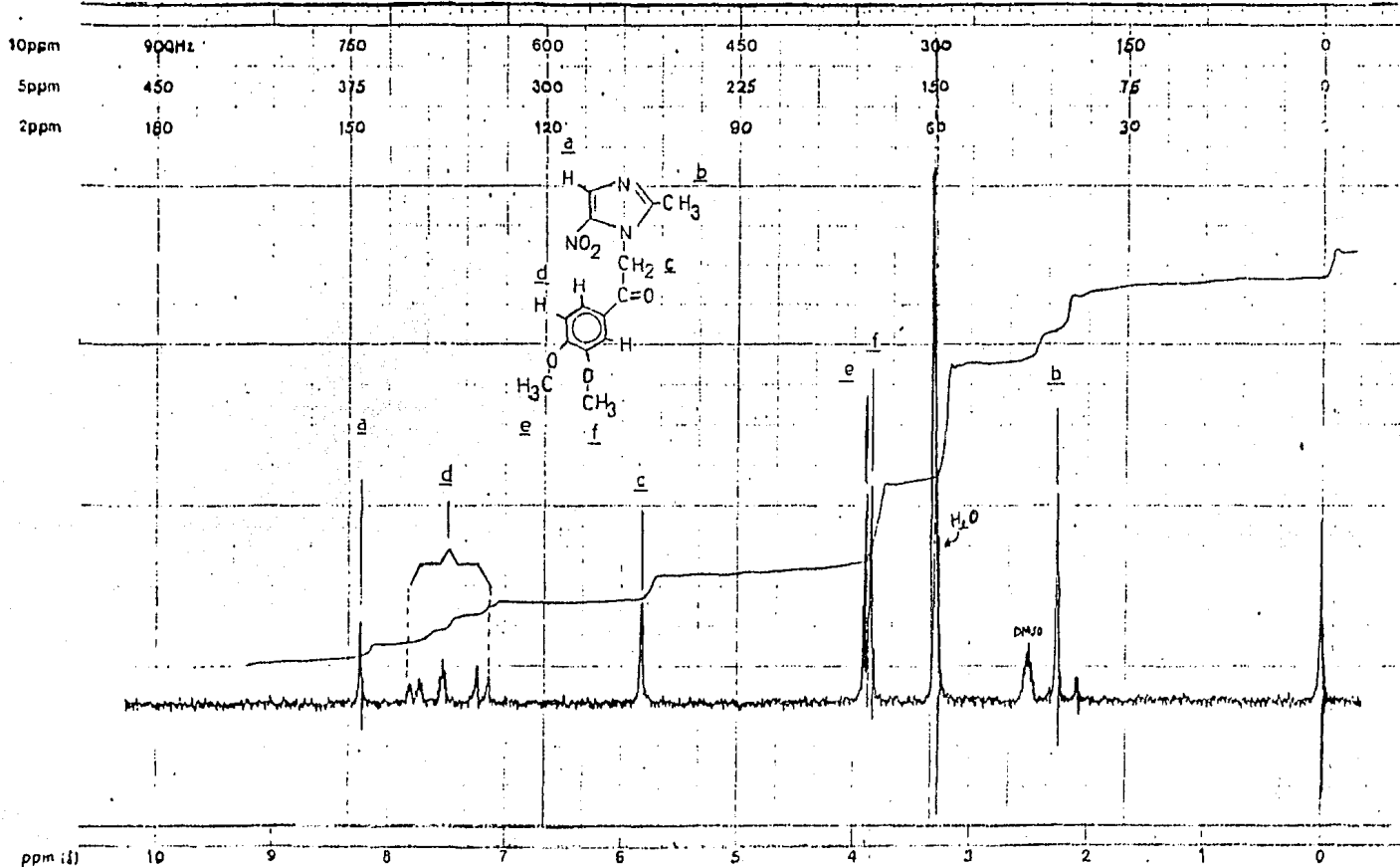
Espectro No. 9 Espectro de Masas, correspondiente al 1-(p-metoxi fenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 19.



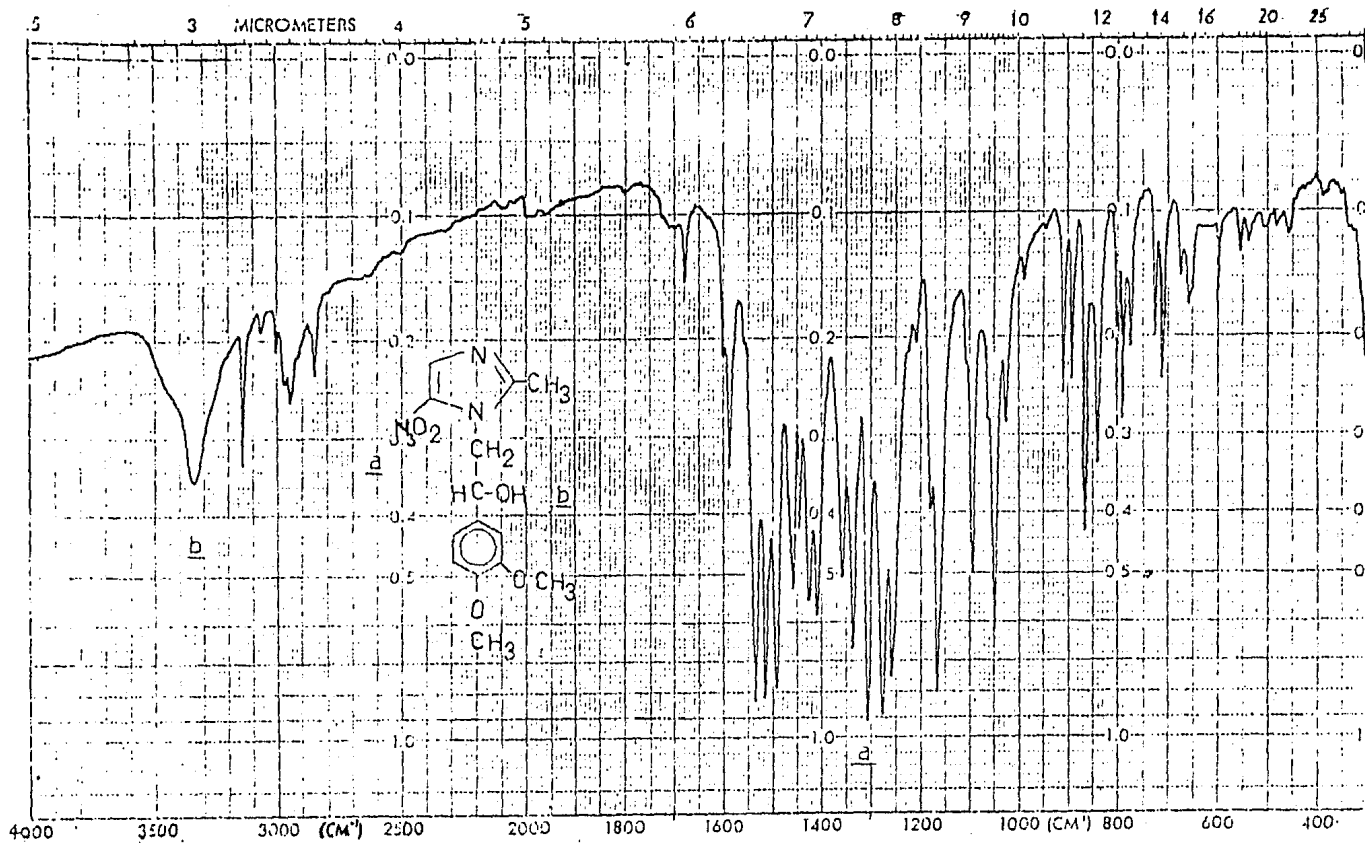
Espectro No. 10 I.R. correspondiente al 1-(p-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 23.



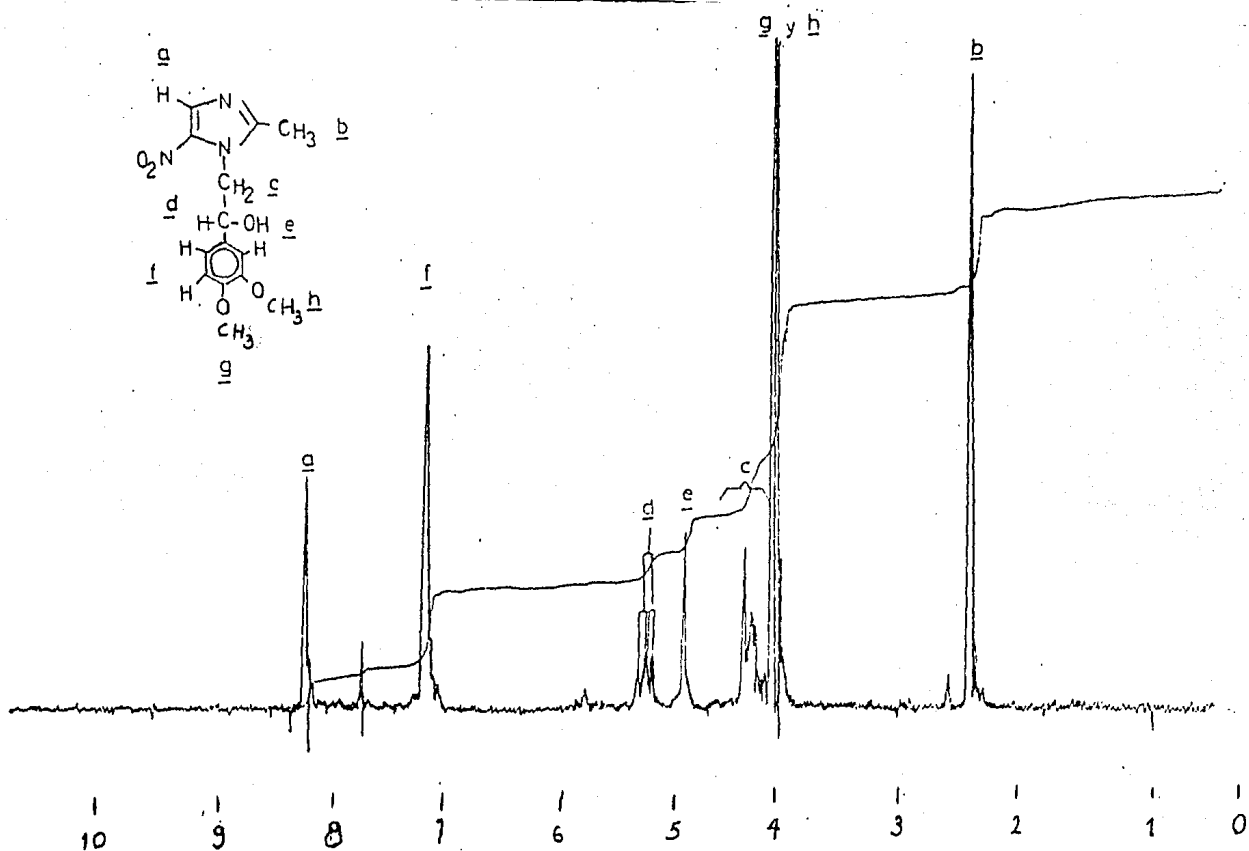
ESPECTRO No. 11 I.R. correspondiente al 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol 20 .



Espectro No. 12 R.M.N. de 90 MHz, correspondiente al 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil'-5-nitroimidazol 20

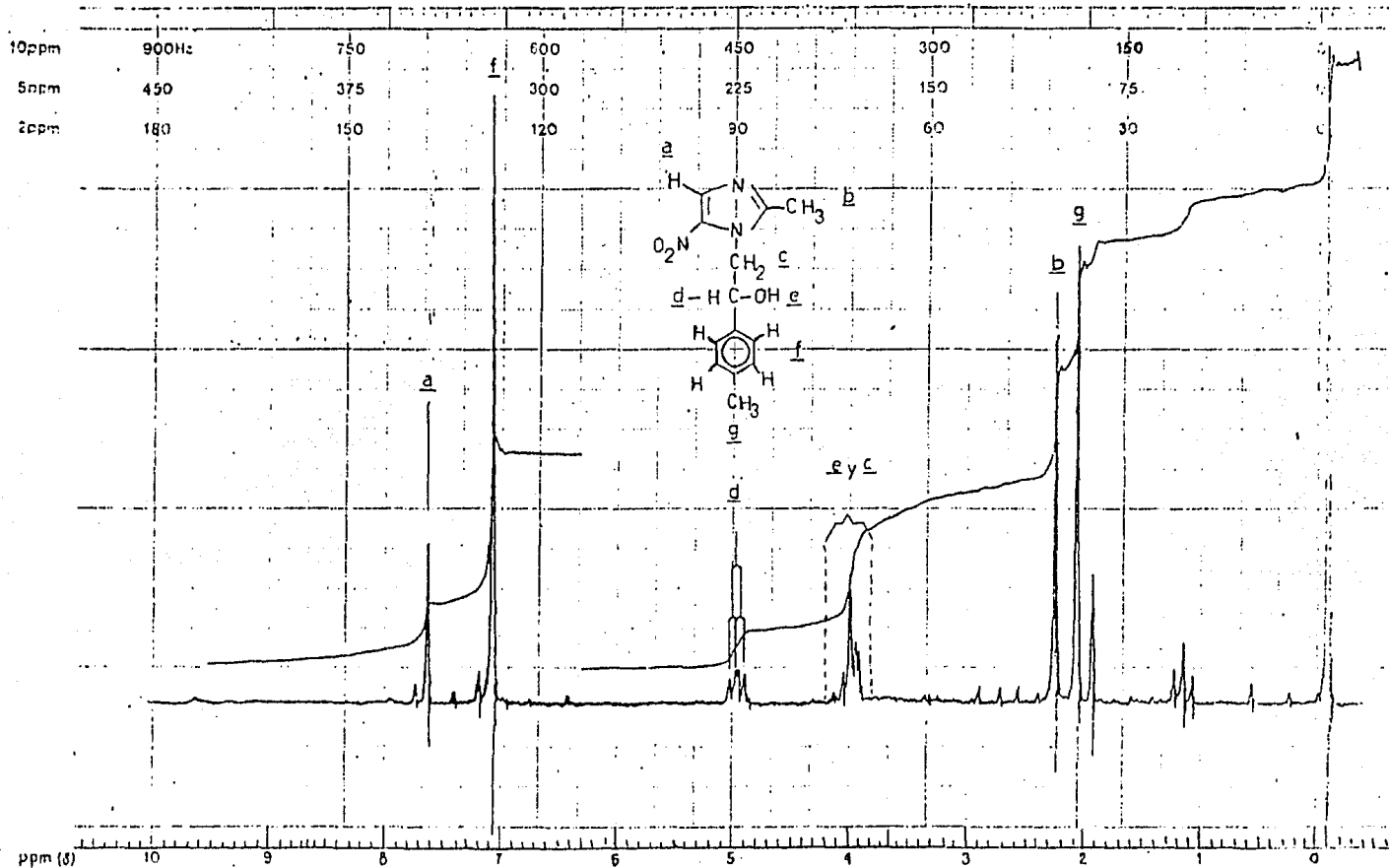


ESPECTRO No. 13 I.R. correspondiente al 1-(3',4'-dimetoxifenil)-2-(metoxil-5-nitroimidazolil)  
 etanol 24.



ESPECTRO No. 14. R.M.N. de 90 MH correspondiente al 1-(3',4'-dimetoxifenil)-2(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 24 .





ESPECTRO No. 15 R.M.N. de 90 MH correspondiente al 1-(p-metilfenil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) etanol 22 .

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] - Goodman L.S. and Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics, Mc Millan Publishing Co., New York, 1975, pp. 1145, 1057-1058.
- [2] Bowman W. C y Rand M. J.: Farmacología, bases bioquímicas y patológicas, 2a. ed., Ed. Interamericana, México D. F. 1984, pp 36.2, 36.18 y 40.43.
- [3] Cuadro básico de medicamentos, sector salud, México, 1984.
- [4] Cosar C., Julou and Benazet A.; Activité du Metronidazole Ann. Instituto Pasteur, Paris., 1959, 96, 238-241.
- [5] Rossen W.J., Burger's; Medicinal Chemistry, Parte II, Ed. John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 127, 428.
- [6] Cavolleri B., Adams G. E.; Nitroimidazoles, Chemistry, Pharmacology and application clinical, Ed. A. Breccia, New York, 1980, pp. 12-20.
- [7] Voogd C. E, Van Derstel J. J., "The mutagenic action of nitroimidazole" Mutat. Rest., 1974, 26, 483-490
- [8] Hoffer M. and Gruberg E., J. Med. Chem., 1974, 17, 1019.
- [9] Adaws G.E., Straford I.S., Wallace R.G. Wardiman Pand and Watts, M.E; Toxity of Nitro compounds towards hipoxyc mammaliancells, in vitro: J. Nat. Cancer Inst., 1980, 64, 555.
- [10] Sridlar R., Wosh C. and Sutherland R.; Cytotoxicity of two nitroimidazole radio sensitizers, in an in vitro tumor model., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1976, 1:1149

- [11] Foster J.L., "Differential cytotoxic effects of metronidazole and other nitroheterocyclic drugs against hypoxic tumor cells"; Inst. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1977, 2: Suppl. III, p 153.
- [12] Editor Kastrup E. K.; Durg. Facts and Comparisons. Ed. Lippincott J. B., St. Louis Mo., 1984, p 1366.
- [13] Katritzky A. R., and W-Rees Ch.; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. Kevin to Potts. 1984, 5, p 450.
- [14] Albright J.D. and Shepherd R.G., J. Het. Chem. 1973, 10, 899.
- [15] Bastiaansen L. N.M., J. Chem. Commun., 1974, 1236
- [16] Bastiasen L.A.M., J. Org. Chem., 1978, 43, 1603.
- [17] Editor Egge and Spottiswoode, 5a. ed., Dictionary of Organic Compound, London, 1984, p 2345.
- [18] Kaijfos, franjo; C.A., 1973, 71; 70543s.
- [19] Adams R. and Noller C.R., Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1975, p 109.
- [20] Boeveault M.L. "Application de la méthode de Friedel et Crafts a la preparation des cétones et des aldehydes aromatiques.", Memories presentee á la société chimique, 1976, pp 1020-1022.
- [21] Stolz. F.; Ber 1904, 37, 41-49.
- [22] Natolson S. and Gottfried S., Org. Synth. Coll. Vol. III 1955, p 381.

- [23] Noyce D. S., Stower G.T. and Wong W., J. Org. Chem., 1974, 39, 2301.
- [24] Katritzky A.R.: Advances in Heterocyclic Chemistry, Ed. Academic Press Inc., New York, 1980 p 318,218.
- [25] Bottini T.A., Deu V. and Klinic; Org. Synth. Coll. Vol. V, 1973, p 121.
- [26] Silverstein R.M. and Bassler G.C. Spectrometric identification of organic compounds, 2a. ed., Ed. John Wiley & Sons., Inc., New York, 1967, pp 16,221, 22.
- [27] Hag Jones Y., Porflock David E. and Wolfre James F., J. Org. Chem., 1973, 38, 4379.