

FALLA DE ORIGEN

45
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

SINTESIS DE IMIDAZO (1, 5a)
IMIDAZOLES NUEVOS

PROYECTO DE INVESTIGACION

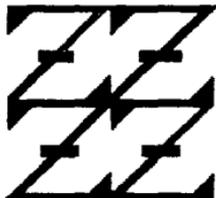
T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

SERGIO MARTINEZ IRENEO



MEXICO, D. F.

1995



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.

**El presente trabajo se realizó
en el Laboratorio # 7 del
departamento de Investigación
de Química Orgánica de la
Escuela Nacional de Ciencias
Biológicas del Instituto
Politécnico Nacional.**

A mis Padres:

Hipólito y Alejandra: por todo el apoyo brindado incondicionalmente durante el transcurso de mi vida, además de la combinación de amor y comprensión al culminar con éste objetivo. Por ello Gracias.

A mis Hermanos:

Con cariño para todos mis hermanos, que con su ayuda directa e indirectamente, logré llevar a cabo este trabajo.

Demostrando así que se puede lograr lo que nos proponemos mediante la motivación generada por una gran familia.

*Está demostrado, que con paciencia,
fé y sin desviar el rumbo de los objetivos
se puede llegar al éxito y así hacer realidad
tantos anhelos que tiene uno en la vida.*

Gracias Dios Mio.

A mis compañeros y amigos:

Con un sincero agradecimiento a todos mis amigos y compañeros que estuvieron conmigo durante la elaboración de este trabajo. Y en especial a Flor M., Gonzalo C., y Pedro E. que son mis amigos del Glorioso Laboratorio # 7, que con su alegría y motivación nunca me dejaron claudicar.

A María Elena Campos A., por su gran energía que me transmitió en momentos de flaqueza y a sus enseñanzas y opiniones que hicieron de este trabajo un logro más en mí.

A Toño que más que mi compañero y socio es un verdadero amigo, para él este esfuerzo más en mi vida académica.

A José Luis y Enrique de las Aulas de Cómputo de la E.N.C.B., mi más sincero agradecimiento por la colaboración en éste trabajo y de transformar lo mejor a la excelencia.

Al Dr. Hector J. Salgado Zamora, le agradezco infinitamente su paciencia y gran guía; además de sus vallosas y acertadas enseñanzas para la realización de este trabajo.

A MIS SINODALES:

Q. Jorge Rivas Montes

(Presidente)

M. en C. Lourdes Castillo Granada

(Secretaria)

Dr. Hector J. Salgado Zamora

(Vocal)

Q.F.B. Evangelina Mercado Marín

(Suplente)

Q.F.B. María de los Angeles Torres C.

(Suplente)

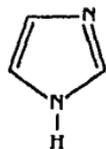
A ellos mi más cordial agradecimiento por sus comentarios y opiniones para hacer de éste trabajo no sólo eso, sino una verdadera Tesis.

CONTENIDO

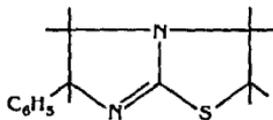
| | Pág. |
|---|------|
| <i>Introducción</i> | 1 |
| <i>Fundamentación del tema</i> | 4 |
| <i>Planteamiento del problema</i> | 5 |
| <i>Objetivos</i> | 7 |
| <i>Hipótesis</i> | 8 |
| <i>Material y Equipo</i> | 9 |
| <i>Desarrollo Experimental</i> | 12 |
| <i>Análisis y Discusión de Resultados</i> | 19 |
| <i>Conclusiones</i> | 30 |
| <i>Relación de Espectros</i> | 31 |
| <i>Bibliografía</i> | 42 |

INTRODUCCION

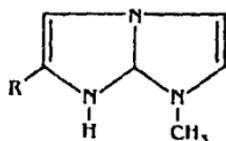
Los nitroimidazoles son compuestos heterociclos importantes de uso común en fármacos, algunos de los cuales destacan por su acción antiparasitaria.^{1,2} Por otro lado existen heterociclos bicíclicos particularmente derivados del imidazol (1) como el tetramizol (2) (6-fenil-2,3,4,5,6-tetrahidroimidazo (2,1b) tiazol) el cual resultó ser un poderoso agente antihelmíntico de amplio espectro, efectivo para el tratamiento de helmintiasis en animales domésticos³. Estudios reportados en la literatura han extendido la idea de investigar sistemas bicíclicos, así por ejemplo se ha sustituido el anillo saturado del tiazol en el tetramizol por un anillo de imidazol para obtener los correspondientes aza análogos. De esta forma se prepararon derivados de 1-metil-1H-imidazo (1,2a) imidazol (3) los cuales se probaron en relación a su posible actividad antibacterial, antiprotozoaria y cardiovascular, dando resultados negativos⁴. Por su parte Sunjié y Fajdiga⁵ elaboraron un estudio donde la materia prima es el 2-metil-4-nitroimidazol (4) sustituido en la posición 1- con una cadena carboxilada. El producto (4) sirvió para obtener productos semejantes al imidazo (1,5a) imidazol (5). En este trabajo los investigadores buscaban la actividad antitricomonal debido principalmente a la presencia del grupo nitro en la posición 4- en el anillo imidazoimidazol.



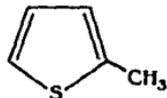
(1)



(2)

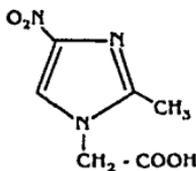


R = Ph, Me,

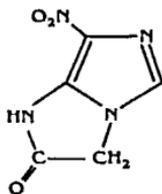


(3)

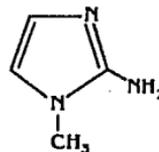
En el primer caso el imidazo(1,2a)imidazol (**3**) se preparó a partir del 2-amino-1-metilimidazol (**6**). La alquilación de (**6**) con α -bromocetonas produjo las correspondientes 4-imidazolinas (**7**). El cierre de (**7**) al compuesto deseado (**3**) se realizó mediante un reflujo en medio ácido suave.



(4)



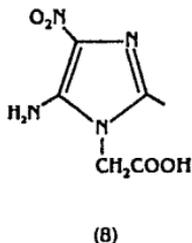
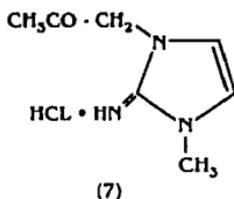
(5)



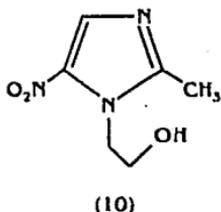
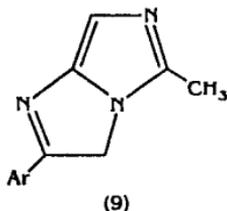
(6)

La obtención del imidazoimidazol (**5**) fue relativamente sencilla, sin embargo habría que destacar que la materia prima, es decir el 5-amino-4-nitroimidazol (**8**) fue preparado por una reacción poco usual, que involucró la formación del grupo amino por desplazamiento de un hidruro por hidroxilamina. Por otro lado se sabe que es posible obtener un grupo amino por medio de la reducción del correspondiente nitro sobre el anillo imidazol en posiciones 4- y/o 5- pero los 4- y 5- aminoimidazoles resultantes son inestables⁶. Por lo que en el objetivo general del presente trabajo se consideraron estas desventajas.

En realidad existen pocos estudios relacionados con la obtención de productos bicyclicos derivados del sistema imidazoimidazol, y todavía menos reportes en los cuales se describa la preparación de imidazo (1, 5a) imidazoles (**9**).



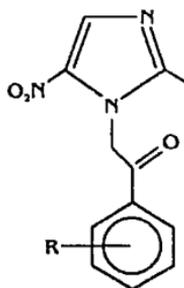
Los compuestos obtenidos en el presente trabajo representados por (9), surgieron de una secuencia de reacciones sencillas, sin embargo en una etapa de la misma se obtienen intermediarios (11) que podrían ser considerados análogos del metronidazol (10), en donde uno de los protones base del OH ha quedado sustituido por un grupo arilo y el OH por un carbonilo, estructura (11). A partir de esta etapa se puede sugerir una probable actividad antimicrobiana que puedan poseer los intermediarios como tal y lo cual fue comprobado experimentalmente⁷. No obstante el estudio se encaminó a transformar estos intermediarios en compuestos más elaborados que contengan el sistema imidazo (1,5a) imidazol y que se espera presenten algún tipo de respuesta biológica.



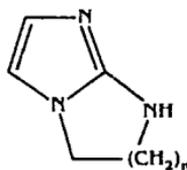
FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los nitroimidazoles son compuestos de gran interés particularmente en el área farmacológica debido a su posible actividad antimicrobiana, así como en síntesis orgánica como intermediarios en la obtención de heterociclos superiores.

Con anterioridad se presentó a la entonces E.N.E.P. "Zaragoza" hoy FES-Zaragoza un trabajo sobre nitroimidazoles⁸ sustituidos en la posición 1- con diferentes hidroxilarilos preparados como análogos al amebicida metronidazol (10). Sin embargo la estructura de los compuestos intermediarios es decir los derivados 1-fenacilnitroimidazoles (11), nos sugirió la posible elaboración alternativa de un compuesto heterocíclico bicíclico por medio de la reducción del grupo nitro de la posición 5-. Dicha transformación es importante pues conduciría a la obtención de imidazo (1,5a) imidazoles (9), los cuales en principio podrían también presentar actividad farmacológica, pues sistemas heterocíclicos semejantes la han tenido. Nagarajan,⁹ por ejemplo ha investigado la actividad anticonvulsiva de los imidazoimidazoles (12).



(11)



n = 1, 2

(12)

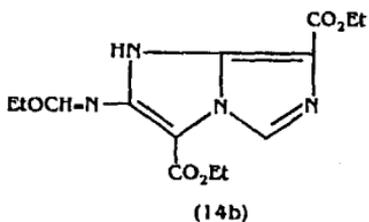
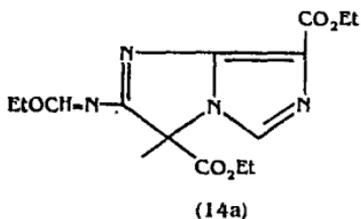
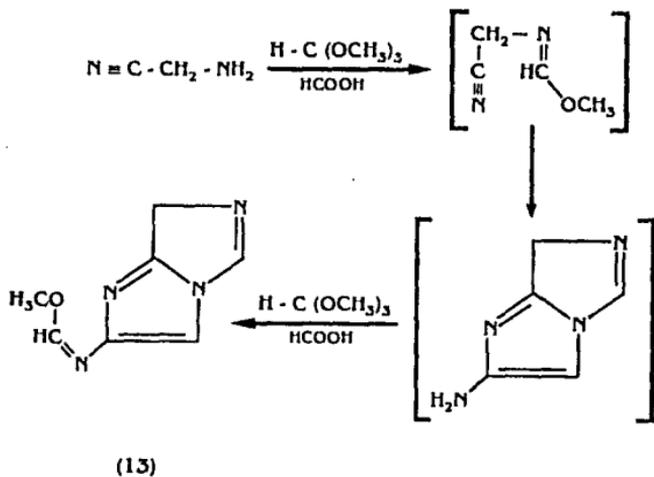
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que se ha demostrado gran interés en la posible actividad biológica⁹ de los compuestos heterocíclicos imidazo (1,5a) imidazoles (9), existen muy pocos procedimientos para la preparación de éstos.

Mas aún, los métodos de síntesis existentes utilizan en algunos casos reactivos complicados o tóxicos como el aminoaceto nitrilo utilizado en la preparación del 7 Himidazo (1,5a) Imidazol-2-il metanimidato de metilo (13) de acuerdo al esquema 1. El dímero obtenido de α -amino- α -clanoacetato de etilo fue utilizado en la preparación del 2-etoximetilidenamino-3 Himidazo (1,5a) Imidazol-3,7-dicarboxilato de etilo, (14a) ó su tautómero (14b)¹⁰. O materias primas preparadas en forma sofisticada¹¹ como fue el caso de la lactama 5 mencionada con anterioridad, relacionada con los compuestos que en este trabajo se desean preparar.

Por lo anterior se decidió investigar un procedimiento alternativo y por supuesto más accesible que permita la preparación de éste tipo de heterociclos fusionados. Una materia prima sencilla y fácilmente accesible en el laboratorio como es el caso de los nitrofenacilimidazoles (11).

ESQUEMA 1

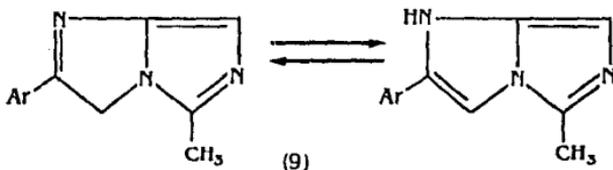


OBJETIVO GENERAL

Investigar un procedimiento de preparación de derivados de imidazo (1, 5a) imidazoles.

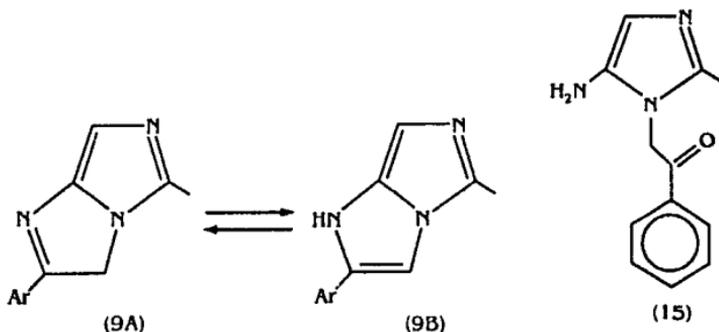
Objetivos específicos

1. Establecer la metodología adecuada para reducir el grupo nitro presente en los derivados 1-fenacil-2-metil-5-nitro imidazol (preparados a su vez de 2-metil-5-nitroimidazol y bromuros de fenacilo) con la finalidad de obtener directamente los correspondientes Imidazo (1, 5a) imidazoles o bien los amino nitroimidazol derivados.
2. En el caso de haberse obtenido los intermedarios aminados, 1-fenacil-2-metil-5-aminoimidazol estudiar la reactividad de estos en relación a su posible ciclización intramolecular para obtener las correspondientes enaminas, es decir los imidazo (1,5a) imidazoles (9).



HIPOTESIS

La observación de la estructura de los 1-fenacil nitroimidazoles (11) permite sugerir que el grupo nitró de la posición 5- puede ser reducido al grupo amino para obtener fenacil amino imidazoles (15). O probablemente el arreglo espacial de la molécula¹² podría conducir a la reacción intramolecular del grupo amino con el grupo carbonilo presente y de ésta manera formar la base de Schiff (9A). Esta a su vez podría establecer un equilibrio tautomérico con la enamina (9B).



A pesar de que existen informes de la inestabilidad de las aminas unidas a imidazoles⁴, no puede descartarse la posibilidad de su formación. Sin embargo si las aminas llegan a formarse se buscarían condiciones experimentales alternativas que permitan la formación de la imina intramolecular, a partir del amino y el carbonilo presentes en el fenacilo (15).

MATERIAL Y EQUIPO

| MATERIAL | CARACTERISTICAS | MARCA |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Barras magnéticas | 1/2 y 1 pulgada | Spinbar |
| Canastilla de calentamiento | 100 y 250 ml | Adry |
| Colector y cabeza de destilación | 14/23 y 24/40 | Cristalab |
| Embudos de separación y adición | 14/23,50,100 y 500 ml | Pyrex |
| Embudo Büchner | 4 cm de diámetro | Coors |
| Embudos de filtración rápida | 4 cm de diámetro | Pyrex |
| Embudo Hirsch | 11.5 mm | Coors |
| Matraces bola 1 boca | 14/23 y 24/40 de 50 y 250 ml | Pyrex |
| Matraces bola 2 bocas | 14/23 y 24/40 de 50 y 250 ml | Pyrex |
| Matraces Erlenmeyer | 50,150 y 250 ml | Pyrex |
| Matraces de filtración (Kitazato) | 50 y 250 ml | Cristalab |
| Parrilla de agitación y calentamiento | | Corning |
| Pinzas de tres dedos con nuez | | |
| Pipetas graduadas | 1,5 y 10 ml | Pyrex |
| Refrigerantes | 14/23 y 24/40 | Cristalab |
| Reóstato | | Staco Energy |
| Soportes Universal | | |
| Termómetro | -10 a 200 °C. | Taylor |
| Vasos de precipitado | 10,100 y 250 ml | Pyrex |
| Probetas graduadas | 10,50 y 100 ml | Cristalab |
| Espátulas | varios tamaños | |
| Papel pH | 0 a 14 | Merck |
| Capilares para punto de fusión | | Kimax-51 |

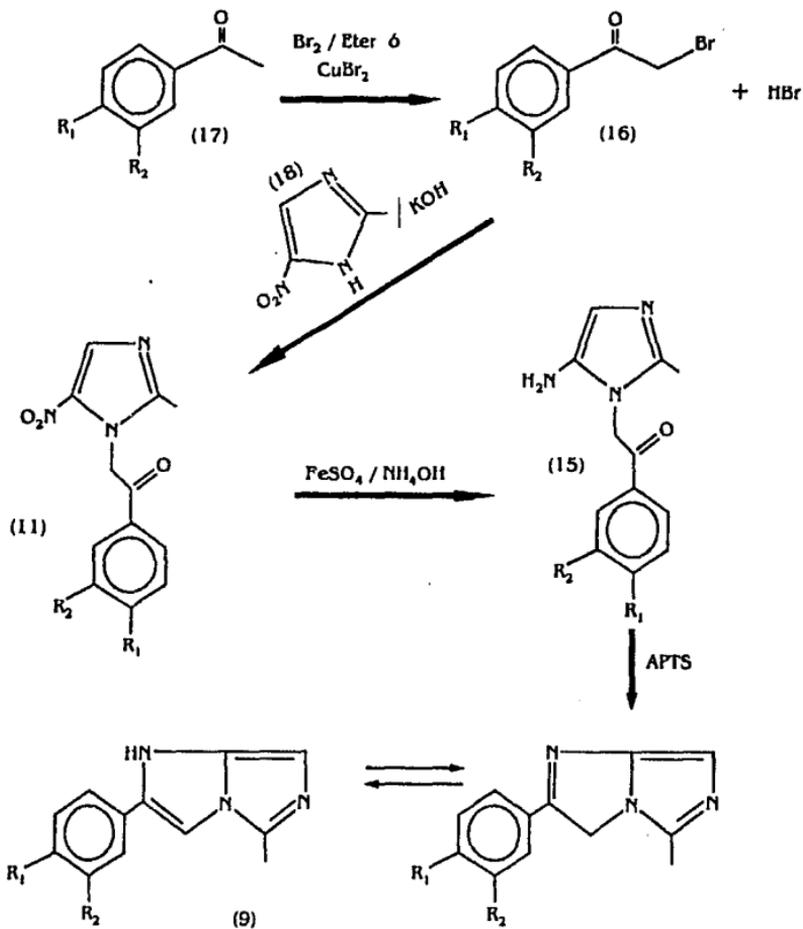
EQUIPO E INSTRUMENTOS

| | |
|---|--------------------------|
| Aparato para determinar punto de fusión | Electrothermal |
| Balanza analítica | Shimadzu |
| Balanza granataria | Mettler PE-200 |
| Bomba de vacío | Fell-Weich 1102 |
| Estufa de calentamiento | Mampa HDP-334 |
| Espectrómetro R.M.N. | Varian EM390 |
| Espectrómetro R.M.N. | Gemini 200 Hz |
| Espectrómetro R.M.N. | Varian EM360-L |
| Lámpara de luz U.V. | UVS-11 60Hz |
| Espectrofotómetro I.R. | Perkin Elmer 599-B. 1320 |
| Rotavapor | R-Brinkmann |

REACTIVOS Y DISOLVENTES

| | |
|---|------------------------------|
| Acetofenona | Merck-México S.A. |
| Acido acético | Merck-México S.A. |
| Acido p-toluensulfónico | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| Bromo | Productos Químicos Monterrey |
| Bromuro de sodio | J.T. Baker S.A. |
| Celita | Searte de México S.A. |
| 3,4-Dimetoxiacetofenona | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| Hierro en polvo | J.T. Baker S.A. |
| Hidróxido de amonio 28% | Productos Químicos Monterrey |
| Hidróxido de sodio | Merck-México S.A. |
| Hidróxido de potasio | Merck-México S.A. |
| p-Metilacetofenona | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| 2-Metil-5-Nitroimidazol | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| p-Metoxiacetofenona | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| Sulfato de cobre (II)·5H ₂ O | J.T. Baker S.A. |
| Sulfato ferroso·7H ₂ O | J.T. Baker S.A. |
| Sulfato de sodio anhidro | J.T. Baker S.A. |
| Tricloruro de aluminio | Merck-México S.A. |
| Zinc en polvo | J.T. Baker S.A. |
| Acetona | Productos Químicos Monterrey |
| Acetato de etilo | Productos Químicos Monterrey |
| Benceno | Productos Químicos Monterrey |
| Cloroformo | Productos Químicos Monterrey |
| Cloruro de metileno | Productos Químicos Monterrey |
| Etanol | Productos Químicos Monterrey |
| Eter | Merck-México S.A. |
| Hexano | Productos Químicos Monterrey |

ESQUEMA GENERAL DE SINTESIS PARA LA OBTENCION DE IMIDAZO [1.5a] IMIDAZOLES



| | R ₁ | R ₂ |
|---|------------------|------------------|
| a | H | H |
| b | CH ₃ | H |
| c | OCH ₃ | H |
| d | OCH ₃ | OCH ₃ |

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electro-thermal y no están corregidos. Los espectros de Infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelos 399-B y 1320. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se obtuvieron con un Instrumento Varian EM-360 L y Varian Gemini, 200 MHz, empleando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están medidos en ppm con relación al TMS. Las muestras para IR se prepararon en pastillas de KBr, indicando la posición en cm^{-1} . Los disolventes empleados para los espectros de $^1\text{H-RMN}$ fueron cloroformo, DMSO y acetona deuterados.

La cromatografía en capa fina se efectuó en cromatofolios de sílica gel F250. Las purificaciones en columna se efectuaron empleando sílica gel con tamaño de partícula 0.063-0.200 mm como soporte inerte.

Síntesis de Bromuro de fenacilo (16a)^{15, 17}

En un matraz bola de dos bocas de 50 mL, provisto de agitación mecánica, un embudo de adición de 25 mL y un refrigerante, en donde se colocó acetofenona (17a) (5g, 41.6 mmol) en 15 mL de éter anhidro y sobre un baño de agua-hielo (5 a 10°C) se trató con tricloruro de aluminio (0.05g, 0.37 mmol). Después de 5 minutos de agitación se adicionó lentamente bromo (6.65g, 41.6 mmol), después de terminar la adición se mantuvo la agitación por 1 hora. Enseguida se destiló a presión reducida el éter, obteniendo 7.2g de bromuro de fenacilo (16a), con p.f. 45-47°C (p.f.lit¹⁴, 48.51°C) y un rendimiento del 88%.

Síntesis de 2-Bromo-4'-metilacetofenona (16b)^{13, 17}

De igual manera que en el procedimiento anterior se usaron para este caso 4-metilacetofenona (**17b**) (5g, 36.9 mmol) en 15 mL de éter anhidro tratándose con tricloruro de aluminio (0.05g, 36.9 mmol) y bromo (5.9 g, 36.9 mmol) y de ésta forma se obtuvieron 6.9g de bromuro de 4-metilacetofenona (**16b**), con p.f. 41-44 °C (p.f. lit.^{14,15} 42°C) y un rendimiento del 87%.

Síntesis de 2-Bromo-4'-metoxiacetofenona (16c)¹⁶

Se trituró una mezcla de sulfato de cobre II (3g, 12 mmol) y bromuro de sodio (2.6g, 25 mmol), esta se transfirió a un matraz bola de una boca de 100 mL, junto con 10 mL de una mezcla 1:1 de acetato de etilo-cloroformo, elevando la temperatura hasta reflujo, a continuación se le agregó la 4-metoxiacetofenona (**17c**) (1g, 6.7 mmol) disuelta en 5 mL de acetato de etilo. El reflujo se mantuvo por 4 horas, al término de estas, la mezcla de reacción se enfrió, filtró y lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad; el sólido obtenido se recrystalizó de etanol, obteniéndose 1.2g de bromuro de 4-metoxiacetofenona (**16c**), en forma de agujas blancas, con p.f. 60-61°C (p.f. lit.^{14,15} 60-61°C) y un rendimiento del 85%.

Síntesis de Bromuro de 3,4-Dimetoxiacetofenona (16d)¹⁶

Se siguió el mismo procedimiento que en el anterior caso, por lo que la 3,4-dimetoxiacetofenona (**17d**) (1g, 3.8 mmol) se trató con sulfato de cobre II (2.8g, 11.2 mmol) y bromuro de sodio (2.3 g, 22.1 mmol) para la obtención de 1.01 g de bromuro de 3,4-dimetoxiacetofenona (**16d**) en forma de agujas blancas con p.f. 79-81°C (p.f. lit.^{14,15} 76.5°C) y un rendimiento del 70%.

Síntesis de 1-Fenacil-2-metil-5-nitroimidazol (11a)

A una solución de KOH (0.5g, 7.87 mmol) en etanol absoluto (15 mL), se adicionó 2-metil-5-nitroimidazol (**18**) (1g, 7.87 mmol). Se elevó la temperatura hasta lograr un reflujo vigoroso (75 °C) el cual se mantuvo por 15 minutos, enseguida se adicionó gradualmente bromuro de fenacilo (**16a**) (1.72g, 8.6 mmol) y se continua el reflujo por una hora. La mezcla de reacción se filtró en caliente, obteniendo un sólido de color amarillo claro (**11a**) (1.4g, 90%), p.f. 195-6 °C (p.f. lit.⁸ 195-196 °C).

Síntesis de 1-(4'-Metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (11b)

Siguiendo la misma metodología del anterior proceso se usaron hidróxido de potasio (0.52g, 9.28 mmol), 2-metil-5-nitroimidazol (**18**) (1.18g, 9.3 mmol), bromuro de p-metilacetofenona (**16b**) (2g, 9.34 mmol) para obtener un sólido amarillo claro (**11b**) (2.26g, 93%) p.f. 237-38 °C (p.f. lit.⁸ 237-38°C). Espectro No.1 y 2.

Síntesis de 1-(4'-Metoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (11c)

De la misma manera se llevó a cabo la preparación del siguiente condensado, usando hidróxido de potasio (0.3654g, 6.5 mmol) en 30 mL de etanol absoluto, bromuro de 4-metoxiacetofenona (**16c**) (2g, 8.7 mmol) y 2-metil-5-nitroimidazol (**18**) (1.1g, 4.82 mmol). Se obtuvo (**11c**) como un sólido blanco (2.5032g, 99.3%) y con un p.f. 235.5-236°C (p.f.lit.⁸ 235.5-236°C). Espectro No. 3.

Síntesis de 1-(3',4'-Dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (11d)

Usando KOH (0.376g, 6.7 mmol) en etanol absoluto (25 mL) y 2-metil-5-nitroimidazol (**18**) (0.6389g, 10.0 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de 3, 4-dimetoxiacetofenona (**16d**) (2 g, 10.0 mmol) para obtener 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (**11 d**) (2.35 g, 53.7%) y p.f. 225-8°C (p.f. lit⁸ 225-226 °C).

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCION DE IMIDAZOFENACIL AMINODERIVADOS¹⁸

En un matraz bola de dos bocas de 250 mL, provisto de refrigerante y agitación magnética se coloca sulfato ferroso heptahidratado y agua caliente (50°C); por otro lado se coloca la sustancia a reducir en un vaso de precipitado suspendido en agua caliente e hidróxido de amonio al 28%, posteriormente esta suspensión se adiciona lentamente al matraz procurando que agite todo el tiempo la mezcla de reacción.

Al término de la adición se deja a reflujo vigoroso durante 12 hr. para después filtrar en caliente con ayuda de celita, el filtrado se extrae con tres porciones de acetato de etilo, se seca y concentra hasta sequedad, después se suspende el residuo en cloruro de metileno y se filtra obteniendo el producto impuro por lo que es necesario recristalizar de cloroformo.

Síntesis de 1-Fenacil-2-metil-5-aminimidazol (15a)

A una solución de sulfato ferroso (27.6g, 99.4 mmol) en 60 mL de agua, se adicionó 1-fenacil-2-metil-5 nitroimidazol (**11a**) (2g, 8.16 mmol) en 54 mL de hidróxido de amonio y 60 mL de agua. Las porciones de acetato de etilo fueron de 150 mL cada uno y el sólido (**15a**) se suspendió en 10 mL de cloruro de metileno para después del recristalizado obtener 0.528 g, 30.2 % de rendimiento, p.f. 200-1°C. IR_{KBr} 3321 (NH₂), 3199 (NH₂), 1617 (C=O) ¹H-RMN 2.35 (s, 3H, Me), 5.55 (s, 2H, CH₂), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.6-8.0 (m, Ar-H + Im 4H). Espectro 6.

Síntesis de 1-(4'-Metilfenacil)-2-metil-5-aminimidazol (15b)

Sulfato ferroso (13.09g, 47.10 mmol) en 30mL de agua, 1-(4'-metil fenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (**11b**) (1g, 3.8 mmol) en 30 mL de agua y 12 mL de hidróxido de amonio. Las tres porciones de acetato de etilo fueron de 100 mL cada una, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para después suspender el sólido (**15b**) en 10 mL de cloruro de metileno, y obtener 0.2926 g, 33.1% de rendimiento y un p.f. de 221-223°C. IR_{KBr}μ 335 (NH₂), 3250 (NH₂), 1670 (C=O) ¹H-RMN 2.3 (s, 3H, Me), 2.4 (s, 3H, CH₃), 5.2 (s, 2H, CH₂), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.35-7.81 (m, 3H, Ar-H + Im 4H).

Síntesis de 1-(4'-Metoxifenacil)-2-metil-5-aminimidazol (15c)

Sulfato ferroso (13.28 g, 47.79 mmol) suspendidos en 30 mL de agua y 1-(4'-metoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (**11c**) (1.08g, 0.392mmol) suspendidos en 18 mL de hidróxido de amonio y 30 mL de agua. Se extrajo con 300 mL de acetato de etilo, para obtener (**15c**) 1.868 g, 27.6 %, p.f. 175-180°C. IR_{KBr} μ 3300 (NH₂), 3250 (NH₂), 1680 (N=C), ¹H-RMN 2.15 (s, 3H, Me), 3.8 (s, 3H, MeO), 5.05 (s, 2H, CH₂), 7.4 (d, J=8Hz, 2H), 8.05 (d, J=8 Hz, 2H), 8.0 (s, 1H, Im 4H). Espectro No. 5 y 7.

Síntesis de 1-(3',4'-Dimetoxifenacil)-2-metil-5-aminoimidazol (15d)

Sulfato ferroso (18.28g, 65.77 mmol) en 36 mL de agua y sólido 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-nitroimidazol (11d) (1.6456g, 5.39 mmol). Suspendido en 35 mL de agua y 10 mL de hidróxido de amonio. Para la extracción se usaron 400 mL de acetato de etilo, y para la obtención de (15d), 0.375g, 25.3 % con p.f. 190-2 °C. IR_{KBr} 3400, 3350 (NH₂), 1680 (C=O), ¹H-RMN 2.2 (s, 3H, Me), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.0 (s, 3H, OCH₃), 5.0 (s, 2H, CH₂), 7.0-7.5 (m, 4H, ArH+Im 4H).

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCION DEL BICICLO IMIDAZO [1,5a] IMIDAZOL¹⁹.

En un matraz bola se coloca la sustancia a tratar (aminoderivado); se suspende en 50 mL de tolueno y ácido p-toluensulfónico (cantidad catalítica) y equipado con una trampa Dean-Stark. Se refluja durante 24 hr. (80°C).

Transcurrido el tiempo de reflujo se filtra el producto y se lava con cloruro de metileno obteniéndose así el imidazo [1,5a] imidazol.

Síntesis de 6-Fenil-2-metil-imidazo [1,5a] imidazol (10a)

Para la obtención de este producto se utilizó 1-fenacil-2-metil-5-aminoimidazol (15a) (0.3g, 1.3 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0.05g, 0.26 mmol), para la obtención de 0.2592g de 6-fenil-2-metil imidazo [1,5a] imidazol (10a), 94.3 % de rendimiento y un p.f. 241-3°C. IR_{KBr} 3180 (NH) ¹H-RMN 2.35 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 5H), 7.8 (s, 1H).

Síntesis de 6-p-Tolil-2-metilimidazo(1,5a)imidazol (10b)

Se usaron 1-(4-metilfenacil)-2-metil aminoimidazol (**15b**) (0.3 g, 1.3 mmol), y ácido p-toluensulfónico (0.05 g, 0.26 mmol), para la obtención de 0.2661 g de 6-p-tolil-2-metilimidazo(1,5a)imidazol (**10b**), 96.3 % de rendimiento, p.f. 250-52°C. IR_{KBr} 3210 (NH), ¹H-RMN 2.4 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 4.8 (s, 1H), 7.3 (d, J=8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H). Espectro No. 9.

Síntesis de 6-p-Anisil-2-metilimidazo (1,5a)imidazol (10c)

Se usaron 1-(4'-metoxifenacil)-2-metilaminoimidazol (**15c**) (0.3g, 1.22mmol) y ácido p-toluensulfónico (0.05 g, 0.26 mmol) para la obtención de 6-p-anisil-2-metilimidazo (1,5a)imidazol (**10c**), 0.5 g, 95.3% de rendimiento, p.f. 228-29°C. IR_{KBr} 3200 (NH), espectro No. 8. ¹H-RMN 2.3 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.0 (s, 1H), 7.12 (d, J=8Hz, 2H), 7.55 (d, J=8Hz, 2H), 7.9 (s, 1H).

Síntesis de 6-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-metilimidazo(1,5a)imidazol (10d)

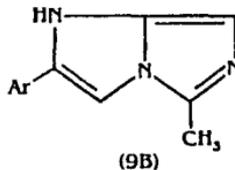
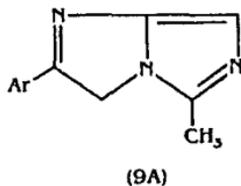
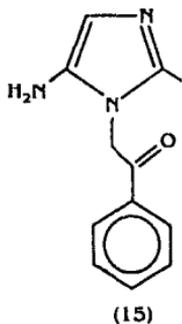
Utilizando 1-(3',4'-dimetoxifenacil)-2-metil-5-aminoimidazol (**15d**) (0.3 g, 1.09 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0.05g, 0.26 mmol), se obtiene 6-(3',4'-dimetoxifenil)-2-metil (1,5a)imidazol (**10d**), 0.2727g, 97.27 % de rendimiento, p.f. 212-3°C. IR_{KBr} 3190 (NH), ¹H-RMN 2.35 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 6.87 (d, J=7Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 3H). Espectro 10.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se mencionó en la Introducción existen pocos procedimientos para la preparación de Imidazo (1,5a) Imidazoles. Nuestro interés en este tipo particular de compuestos es su actividad biológica potencial como agentes antimicrobianos. Al respecto se han efectuado investigaciones en compuestos estructuralmente similares como es el caso de la Imidazoamida (5).

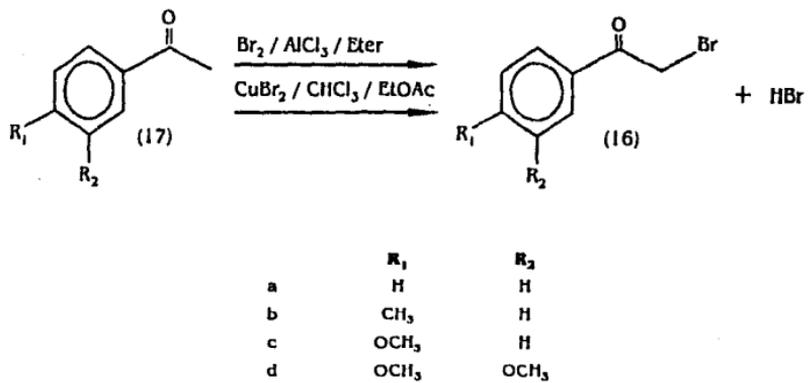
Un análisis retrosintético de la molécula (9A-9B) sugiere que la preparación del núcleo Imidazo (1,5a) Imidazol puede realizarse empleando como materia prima el amino carbonilo (15).

El objetivo por lo tanto se convirtió en la preparación de las aminocetonas (15).



En el laboratorio de Química Orgánica de la ENCB se habían preparado con anterioridad los fenacilderivados de 2-metil-5-nitroimidazol (11), los cuales podrían funcionar como precursores de las aminocetonas deseadas.

Sin embargo se sabe que aminas unidas a imidazoles son inestables, por lo que en principio se esperaba que las aminas preparadas fuesen inestables y rápidamente reaccionarían para dar iminas (9A) las cuales eventualmente se tautomerizarían a las enaminas (9B). Para la preparación de los fenacilimidazoles (11) se requirió de la elaboración de los bromuros de fenacilo (16). El bromuro de fenacilo (16a) y el bromuro de p-metilfenacilo (16b) se prepararon a partir de acetofenona y p-metilacetofenona respectivamente reaccionando con bromo en eter anhidro y empleando tricloruro de aluminio¹⁵ como catalizador.



Esquema 2. Síntesis de bromuros de fenacilo.

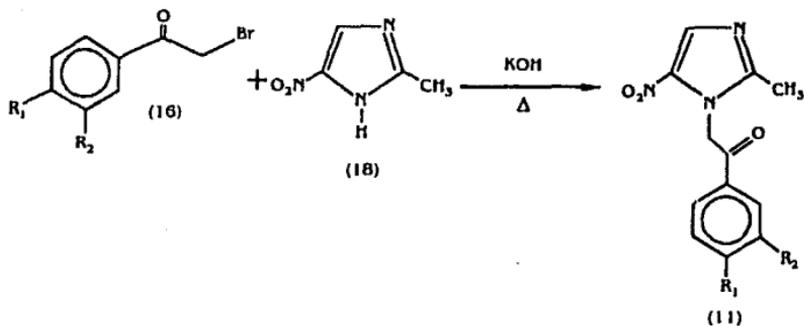
Mientras que para preparar bromuro de p-metoxifenacilo y el bromuro de 3,4-dimetoxifenacilo se prefirió emplear bromuro cúprico en acetato de etilo como disolvente.¹⁶ La tabla 1 resume los rendimientos obtenidos en este proceso.

TABLA 1. PREPARACION DE BROMUROS DE FENACILO 16a-d

| No. DE PROD. | PROD. OBT. g. | REND. % | p. f. exp. °C |
|--------------|---------------|---------|---------------|
| 16a | 7.2 | 86.8 | 45-47 |
| 16b | 6.9 | 86.8 | 41-44 |
| 16c | 1.2 | 78.6 | 61.0 |
| 16d | 1.01 | 70.0 | 79-81 |

La condensación entre los bromuros de fenacilo y el 2-metil-5-nitroimidazol se realizó empleando KOH en etanol o carbonato de potasio en acetonitrilo⁸. Los fenacilimidazoles (11a-d) se identificaron por medio de su espectro de IR donde presentaron la banda característica del grupo carbonilo alrededor de 1700 cm⁻¹ (el espectro 1 corresponde al producto (11b), representativo de los productos obtenidos). En el espectro de ¹H-RMN los productos (11) exhibieron al metileno α al carbonilo como singulete en el intervalo 5.2 ppm, los aromáticos se extendieron como multipletes en la región entre 7 y 8 ppm. Adicionalmente el compuesto (11b) presentó el metilo unido al anillo aromático como singulete a δ 2.4 mientras que los metoxilos unidos al producto (11a) y (11b) dieron singuletes a δ 3.78 y 3.8 respectivamente (los espectros de ¹H-RMN 2 y 3 corresponden a los productos (11b) y (11c) y son representativos de los nitrofenacilimidazoles obtenidos). La tabla 2 resume los resultados obtenidos en la preparación de los fenacilnitroimidazoles (11a-d).

Esquema 3. Síntesis de fenacilnitroimidazoles.



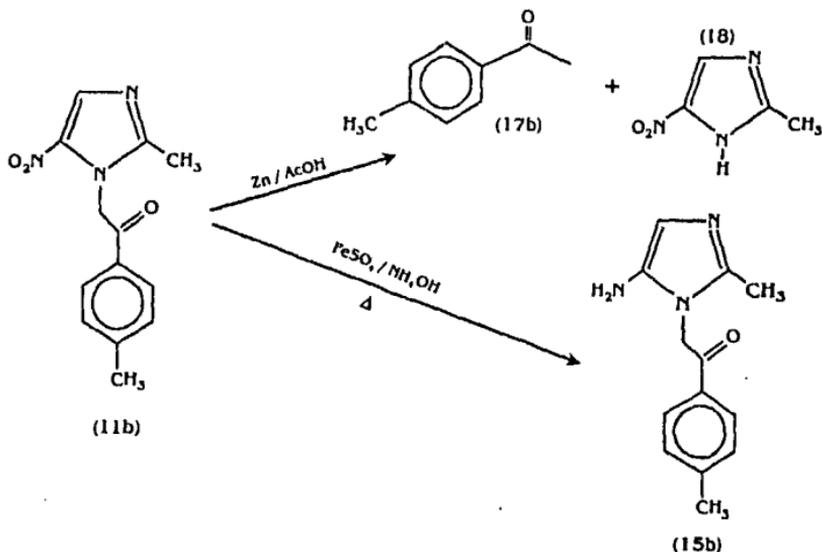
| | R ₁ | R ₂ |
|---|------------------|------------------|
| a | H | H |
| b | CH ₃ | H |
| c | OCH ₃ | H |
| d | OCH ₃ | OCH ₃ |

TABLA 2. PREPARACION DE FENACILNITROIMIDAZOLES 11a-b

| No.DE PROD. | PROD.OBT. | REND.% | p.f.°C |
|-------------|-----------|--------|--------|
| 11a | 1.4 | 72.4 | 195-6 |
| 11b | 2.2 | 93.0 | 237-8 |
| 11c | 2.35 | 97.7 | 235-6 |
| 11d | 0.468 | 40.6 | 225-8 |

Una vez preparados los fenacilimidazoles (11a-d) se procedió a la reducción del grupo nitro. El uso de zinc en ácido acético sobre el compuesto (11b) produjo una sustancia aceitosa de olor agradable y muy poco polar en relación a la materia prima de partida, el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de este producto mostró 2 singuletes en la región de alifáticos y el característico sistema A_2B_2 en la región de aromáticos, lo cual estaría de acuerdo con la estructura esperada (9b). Sin embargo, el espectro de masas no dio el ion molecular (m/z 211) esperado y el espectro de carbono 13 tampoco correspondió a la estructura propuesta. En el espectro de masas fue notoria la presencia del ion 105 m/e, (representado en el espectro no. 4) lo que nos indicó que el producto aislado en realidad correspondía a la p-metilacetofenona (17b) es decir que la ruptura se originó en la unión N-CH₂ del p-metilfenacil-2-metil-5-nitroimidazol (11b).

Se ha encontrado en la literatura que efectivamente la reacción con Zn/AcOH puede ocasionar rupturas en las uniones N-CH₂²⁰.



La reducción tradicional con Fe/HCl produjo un material de difícil purificación. También se encuentra descrita la reducción de nitrocompuestos empleando zinc en medio básico no obstante esta metodología no condujo a la reacción deseada.²¹

Por otra parte también se intentó la reducción usando fierro en medio básico la cual afortunadamente dio resultados favorables al emplear sulfato ferroso acuoso e hidróxido de amonio. De esta manera el producto (**11a**) se suspendió en una solución de hidróxido de amonio y este se adicionó a una solución de sulfato ferroso acuoso después de un reflujo vigoroso de 12 hr., el producto se filtró y del filtrado se extrajo con acetato de etilo, de donde se recuperó un sólido más polar que la materia prima.

En el espectro de IR el producto aislado mostró bandas en la región de 3300-3400 cm^{-1} (el espectro 5 corresponde al amino fenacilimidazol **15c**) pero además apareció la banda del carbonilo en 1678 cm^{-1} y desapareció la banda atribuida al grupo nitro, además el hecho de que presentara un Rf (0.2) muy diferente a la materia prima (0.56), apoyó y fue indicativo de que la reacción se había efectuado.

En el espectro de ^1H -RMN (los espectros 6 y 7 corresponden a los productos **15a**) y **15c**) como ejemplos representativos) se puede observar que la señal atribuida al protón del anillo del imidazol se ha desplazado a campo alto en por lo menos 0.5ppm (comparandola con la señal correspondiente al precursor nitrado) indicando que el grupo electroattractor fue sustituido por un grupo electrodonador. La señal alrededor de 5.2 ppm continua presente y se atribuye al metileno α al carbonilo del fenacilo, los sustituyentes del arillo aparecieron aproximadamente en las mismas posiciones que se ha descrito para (**11a-d**). Toda esta información sugiere que el compuesto corresponde en realidad al aminocarbonilo (**15b**)

La tabla 3 muestra los resultados obtenidos en el proceso de reducción.

TABLA 3. PREPARACION DE AMINOIMIDAZOLES 15a-d

| No. DE PROD. | PROD. OBT. | REND. % | p.f. °C |
|--------------|------------|---------|---------|
| 15a | 0.5280 | 30.0 | 200-1 |
| 15b | 0.2926 | 33.1 | 221-3 |
| 15c | 1.8680 | 27.6 | 175-80 |
| 15d | 0.3750 | 25.3 | 190-2 |

Para llevar a cabo la ciclización de los aminoimidazoles (15a-d) a los imidazo (1,5a) imidazoles (9a-d) se aplicó química de formación de enaminas. Así el producto se suspendió en tolueno y en presencia de ácido p-toluensulfónico se calentó por 6 hr., después de eliminar el disolvente se aisló el producto deseado con un rendimiento promedio del 98%.

En el espectro de IR, los imidazo (1,5a) imidazoles (9a-b) se pudo observar la desaparición de la banda de absorción de amina primaria.

En su lugar sólo apareció una banda ancha en la región de 3200 cm^{-1} atribuida a la función NH-. La absorción de la imina o enamina apareció como una banda de mediana intensidad en $1650-1670\text{ cm}^{-1}$ (espectro 8 corresponde al imidazoimidazol 9c). Para confirmar que la banda mencionada es ocasionada por el grupo funcional enamina, se consultó la literatura y se encontraron los espectros de IR correspondientes a la enamina morfolina de la ciclopentanona y de la enamina morfolina de la ciclohexanona (fig. 1), donde se puede observar que efectivamente la enamina absorbe en la región $1650-1700\text{ cm}^{-1}$. En el espectro de la imidazo piridina (19) (fig. 2) se puede observar también aunque un poco más débil la absorción debido al grupo imino en la región $1650-1700\text{ cm}^{-1}$. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ de los productos (9a-b) (los espectros 9 y 10 corresponden a los imidazoimidazoles (9c) y (9d) fue similar al de los precursores aminofenacilimidazoles (15a-d), excepto que la señal del metileno en 5.2 presente en estos compuestos se desplazó a campo alto (4.2-4.5 ppm)

en los productos (9a-d), probablemente debido a la contribución electrónica del nitrógeno sobre el hidrógeno de la enamina (He, Esquema 4). Para corroborar el anterior argumento se presenta en la figura 3 el espectro de ¹H-RMN correspondiente a la ciclohexenil morfolina donde se observa que el hidrógeno β de la enamina se desplazó a campo alto (4.6 ppm), comparado con 5.6-5.8 de una olefina normal (fig. 4).

La tabla 4 muestra los rendimientos obtenidos en ésta etapa de la síntesis.

TABLA 4. PREPARACION DE IMIDAZO [1,5a] IMIDAZOLES 9a-d

| No. DE PROD. | PROD. OBT. g | REND. % | p.f. °C |
|--------------|--------------|---------|---------|
| 9a | 0.2592 | 94.3 | 241-3 |
| 9b | 0.2661 | 96.3 | 250-2 |
| 9c | 0.2640 | 95.3 | 228-9 |
| 9d | 0.5000 | 97.3 | 212-3 |

FALLA DE ORIGEN

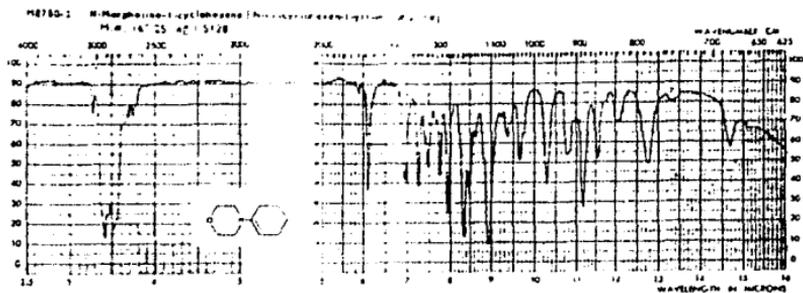


fig. 1

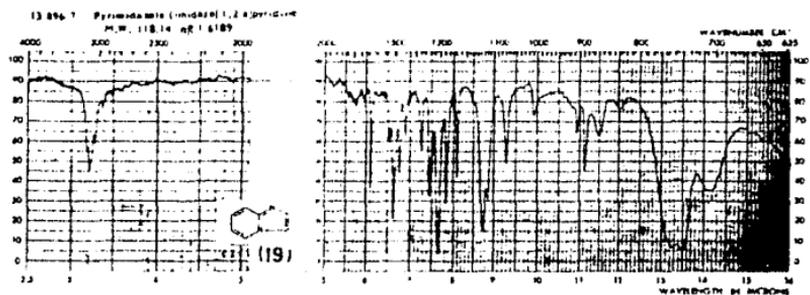


fig. 2

FALLA DE ORIGEN

88,780-0
N-Morpholine-1-cyclohexano, 98% [N-(1-cyclohexen-1-yl)-morpholine]
MW 167.25 b.p. 117-122° n_D 1.5128
Fuser 1.707 IR 179C

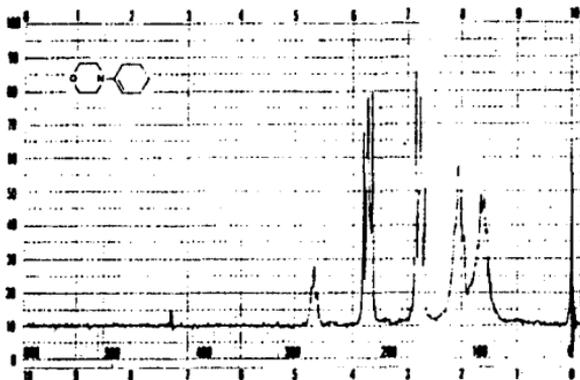


fig. 3

18,132-7
2,6-Dimethyl-3-pyrroline, 75%, contains 25%
2,5-dimethyl-1-pyrroline
M.W. 97.16 b.p. 102-105° n_D 1.4404 IR 16°C

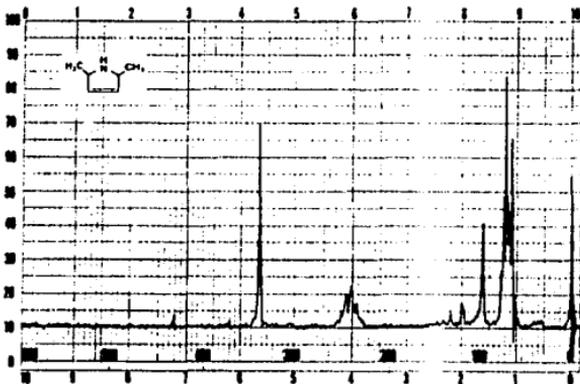
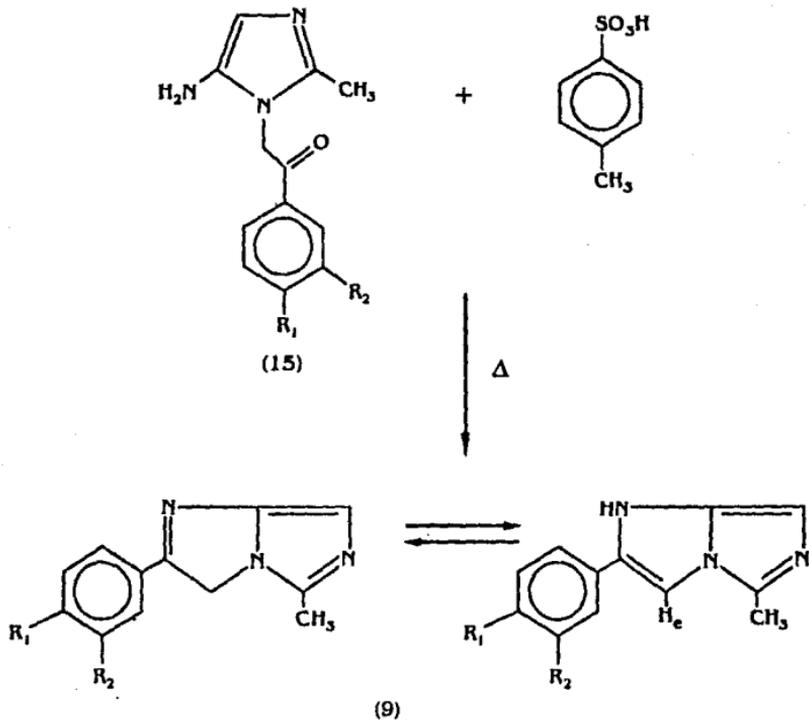


fig. 4

Esquema 4. Síntesis de imidazo [1,5a] imidazoles.



| | R_1 | R_2 |
|---|------------------|------------------|
| a | H | H |
| b | CH ₃ | H |
| c | OCH ₃ | H |
| d | OCH ₃ | OCH ₃ |

CONCLUSIONES

Se prepararon ocho nuevos productos, no informados con anterioridad en la literatura, cuatro derivados de Imidazo(1,5a) imidazol y cuatro aminofenacilimidazoles.

Los aminimidazoles (**15a-d**) fueron obtenidos por primera vez en el laboratorio como productos estables y aislables. Sin embargo cabe aclarar que los intentos por purificar los aminofenacilimidazoles por cromatografía en columna condujo a la descomposición de los mismos.

Los Imidazo (1,5a) imidazoles (**9a-d**) se obtuvieron por una ruta sintética novedosa y de fácil acceso en el laboratorio. Se ha decidido repetir la secuencia de reacciones en el laboratorio con el propósito de reunir mayor cantidad de producto para realizar las pruebas farmacológicas.

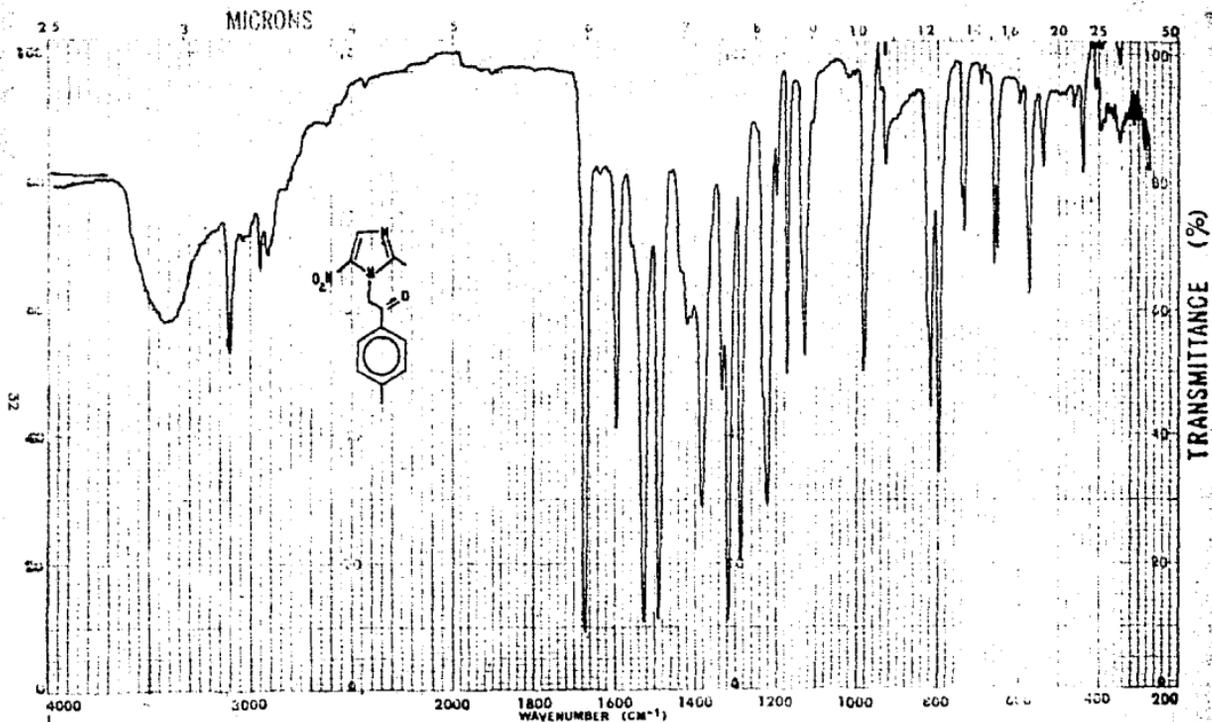
Una probable recomendación sobre la investigación realizada sería aumentar los rendimientos en la reacción de reducción del grupo nitro pues estos más bien son bajos. Al mismo tiempo continuar investigando la probable reducción y ciclización a los Imidazo (1,5a) imidazoles (**9**) en una sola etapa. Un reactivo atractivo para conseguir este propósito podría ser el tricloruro de titanio.

RELACION DE ESPECTROS

Espectro N°

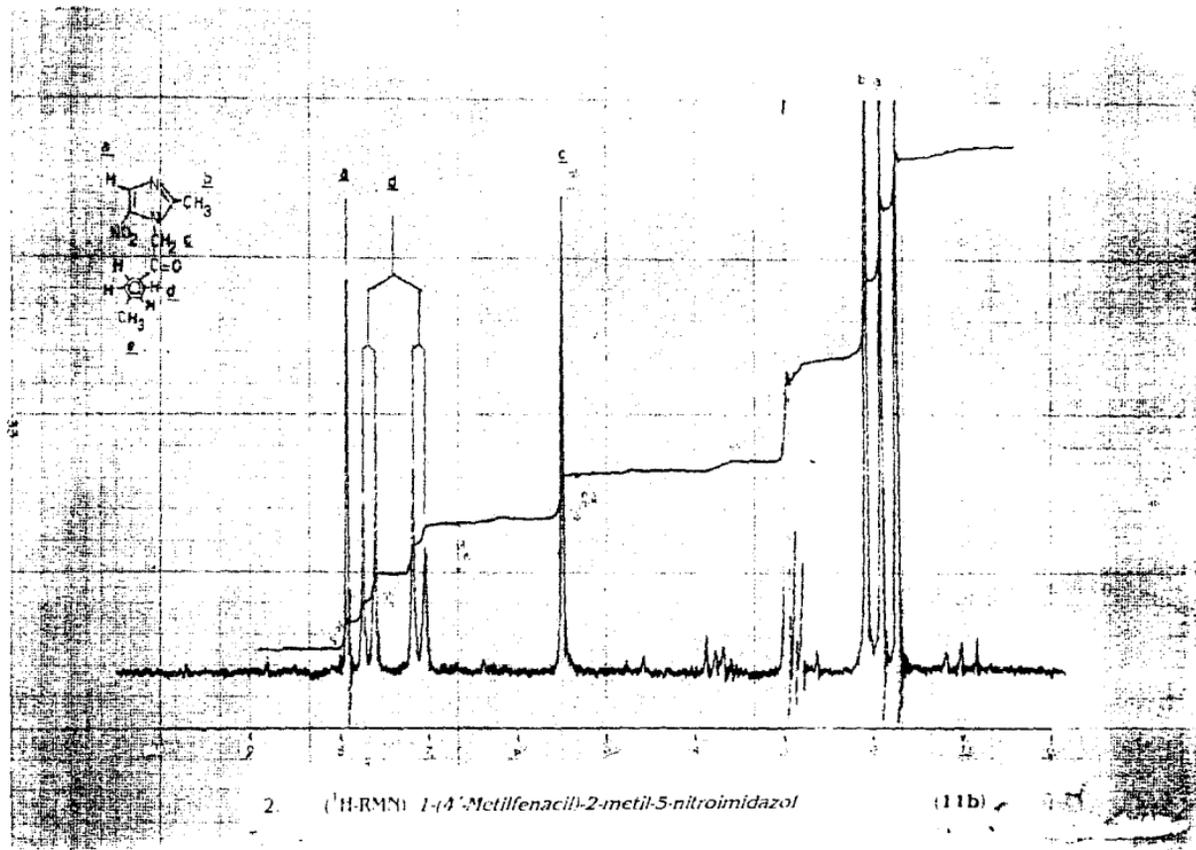
- | | | | |
|-----|-----------------------|--|-------|
| 1. | (IR) | <i>1-(4'-Metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol</i> | (11b) |
| 2. | (¹ H-RMN) | <i>1-(4'-Metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol</i> | (11b) |
| 3. | (¹ H-RMN) | <i>1-(4'-Metoxifenacil)2-metil-5-nitroimidazol</i> | (11c) |
| 4. | (Masas) | <i>p-Metil-acetofenona</i> | (17b) |
| 5. | (IR) | <i>1-(4'-Metoxifenacil)-2-metil-5-aminoimidazol</i> | (15c) |
| 6. | (¹ H-RMN) | <i>1-Fenacil-2-metil-5-aminoimidazol</i> | (15a) |
| 7. | (¹ H-RMN) | <i>1-(4'-Metoxifenacil)2-metil-5-aminoimidazol</i> | (15c) |
| 8. | (IR) | <i>6-p-Ansil-2-metil-imidazo(1,5a)imidazol</i> | (10c) |
| 9. | (¹ H-RMN) | <i>6-p-Tolil-2-metil-imidazo(1,5a)imidazol</i> | (10b) |
| 10. | (¹ H-RMN) | <i>6-(3',4'-Dimetoxifenil)-2-metil-imidazo(1,5a)imidazol</i> | (10d) |

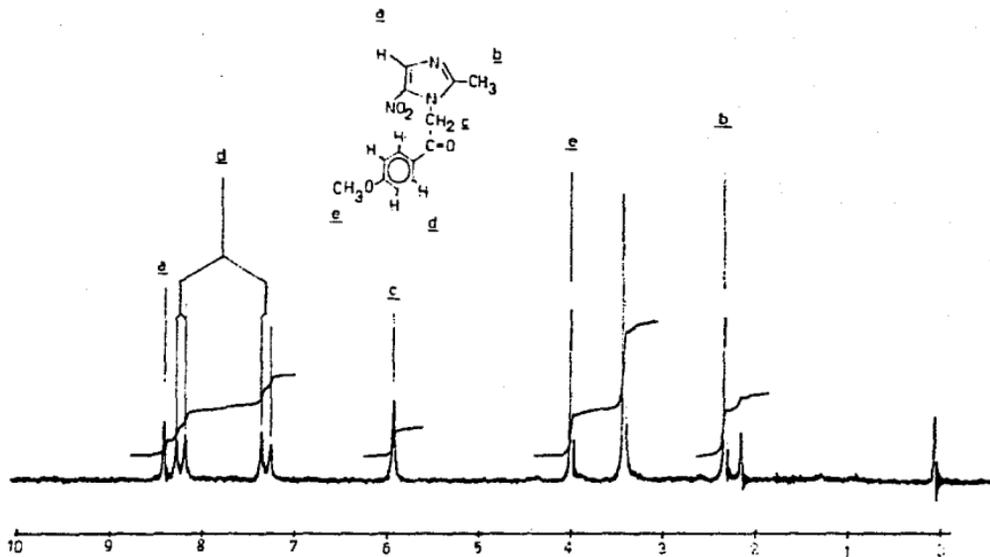
FALLA DE ORIGEN



| | | | |
|--------|--------------|--|----------|
| SAN | 1. (IR) | 1-(4-Metilfenacil)-2-metil-5-nitroimidazol | (11b) |
| ORIGIN | REFERENCE | DATE | T. CONST |
| | PERKIN ELMER | NO. 5102-1000 | REF. No. |

FALLA DE ORIGEN



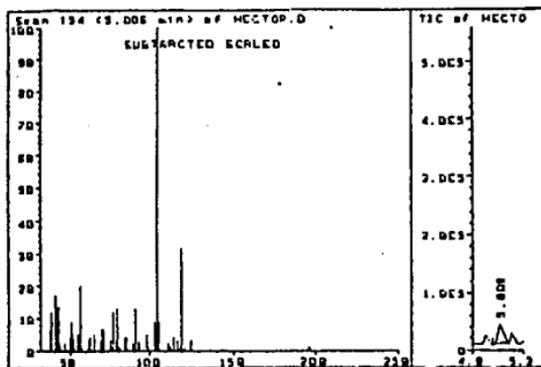
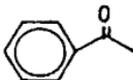


3. ($^1\text{H-NMR}$) 1-(4'-Metoxifenacil)2-metil-5-nitroimidazol

(11c)

4. (Masas) *p*-Metil-acetofenona

(17b)



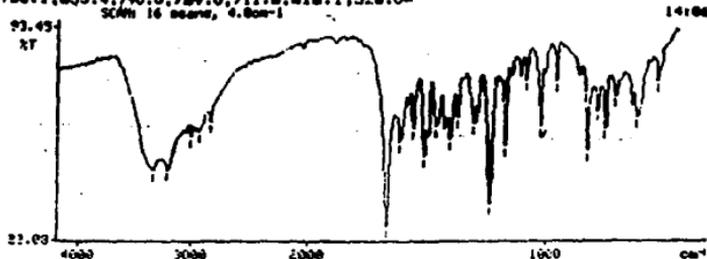
Scan 154 (5.006 min)

MUESTRA DE COMPUESTO MUY VOLATIL

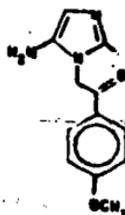
| m/z | abund. | m/z | abund. | m/z | abund. | m/z | abund. |
|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 38.00 | 6 | 57.00 | 20 | 80.00 | 1 | 105.00 | 100 |
| 39.00 | 12 | 58.00 | 1 | 81.00 | 1 | 106.00 | 9 |
| 41.00 | 17 | 62.00 | 2 | 84.00 | 4 | 111.00 | 2 |
| 42.00 | 6 | 63.00 | 4 | 85.00 | 4 | 112.00 | 1 |
| 43.00 | 14 | 65.00 | 5 | 89.00 | 2 | 113.00 | 1 |
| 44.00 | 2 | 69.00 | 3 | 91.00 | 13 | 115.00 | 4 |
| 47.00 | 2 | 70.00 | 7 | 92.00 | 3 | 117.00 | 3 |
| 50.00 | 4 | 71.00 | 6 | 93.00 | 2 | 119.00 | 1 |
| 51.00 | 9 | 75.00 | 3 | 98.00 | 5 | 120.00 | 32 |
| 52.00 | 5 | 76.00 | 1 | 99.00 | 1 | 121.00 | 1 |
| 53.00 | 3 | 77.00 | 12 | 103.00 | 9 | 125.00 | 3 |
| 55.00 | 5 | 78.00 | 3 | 104.00 | 4 | 195.00 | 1 |
| 56.00 | 3 | 79.00 | 13 | | | | |

FALLA DE ORIGEN

3321.0, 3199.1, 3001.3, 2934.1, 2837.9, 1678.2, 1617.5, 1563.0
 1521.7, 1471.6, 1413.4, 1376.2, 1308.1, 1245.4, 1179.8, 1089.6, 1027.8
 956.1, 833.4, 790.0, 759.0, 711.8, 618.1, 526.0
 SCAN 16 scans, 4.0cm⁻¹

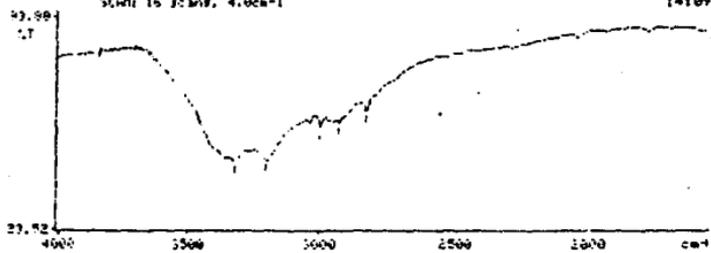


956.1, 833.4, 790.0, 759.0, 711.8, 618.1, 526.0*



5. (IR) *1-(4'-Metoxifenacil)-2-metil-5-aminimidazol* (15c)

3321.0, 3199.1, 3001.3, 2934.1, 2837.9
 SCAN 16 scans, 4.0cm⁻¹



956.1, 833.4, 790.0, 759.0, 711.8, 618.1, 526.0*

Detail Region: SCAN

F1.M

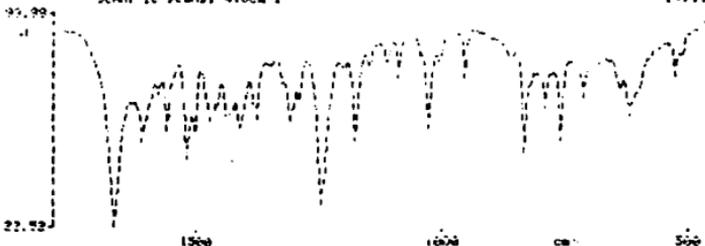
FEAD1

Setup

Copy

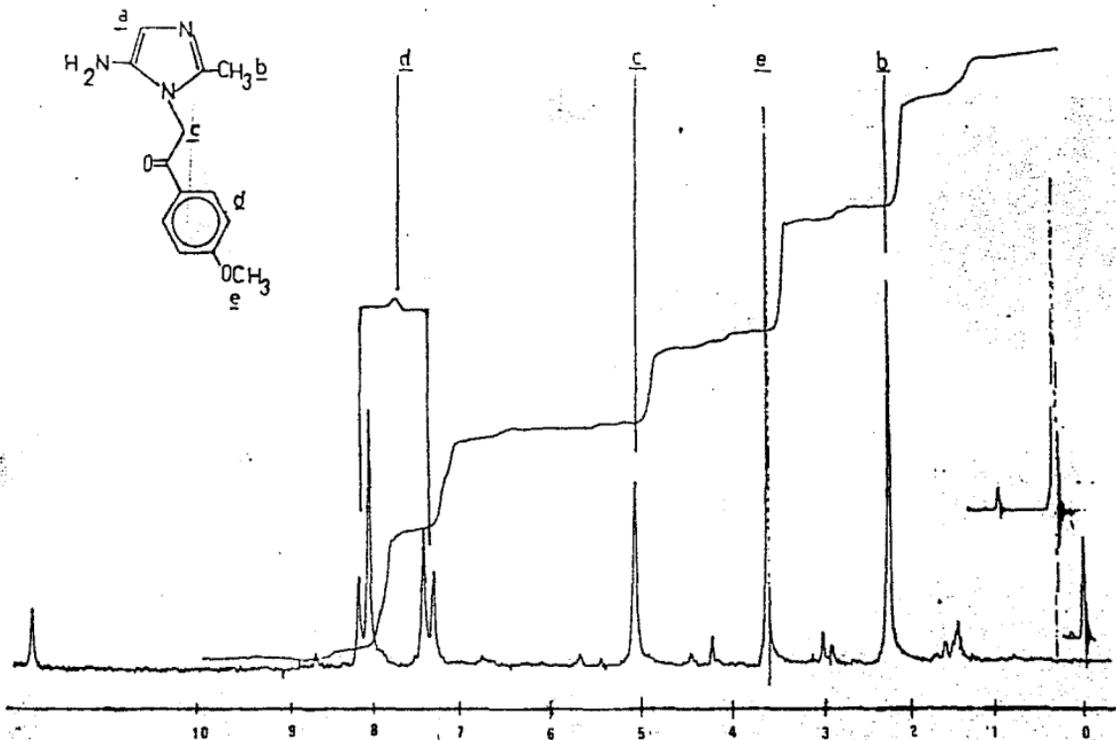
Survey

1678.2, 1617.5, 1563.0, 1521.7, 1471.6, 1413.4, 1376.2, 1308.1, 1245.4, 1179.8
 1089.6, 1027.8, 956.1, 833.4, 790.0, 759.0, 711.8, 618.1, 526.0
 SCAN 16 scans, 4.0cm⁻¹



1089.6, 1027.8, 956.1, 833.4, 790.0, 759.0, 711.8, 618.1, 526.0*

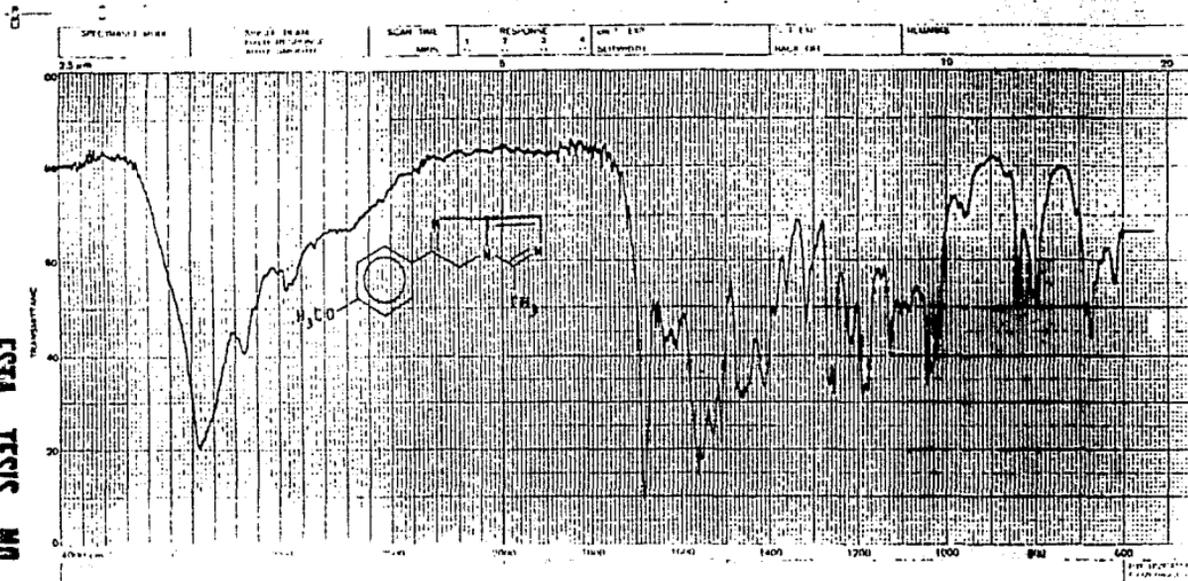
FALLA DE ORIGEN



7. ($^1\text{H-NMR}$) 1-(4-Metoxifenacil)2-metil-5-aminimidazol

(15c)

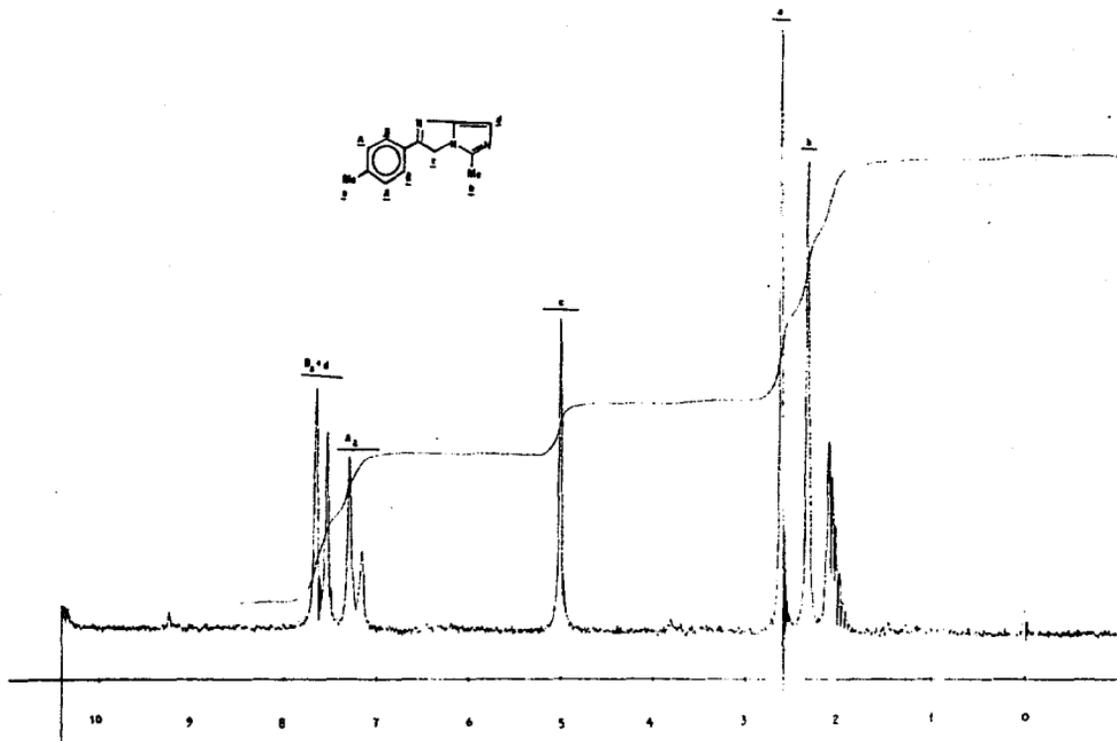
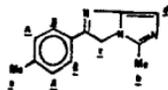
FALLA DE CISEN



8. (IR) *6-p-Anisil-2-metilimidazo(1,5a)imidazol* (10c)

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

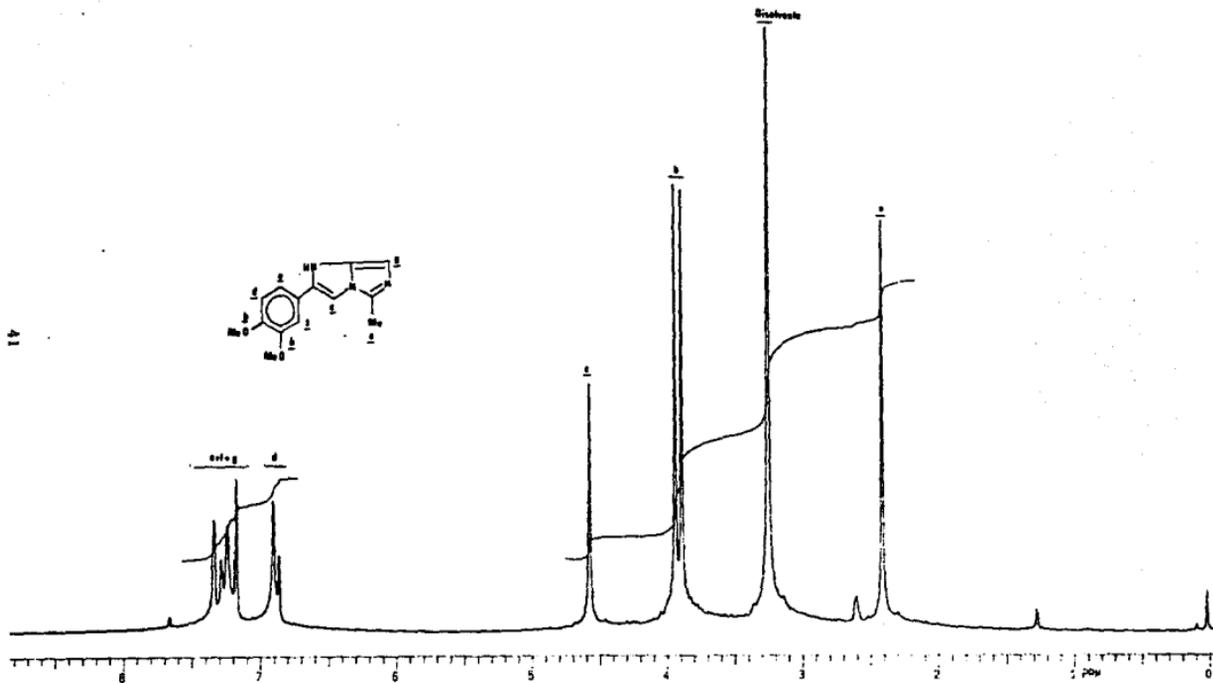
FALLA DE ORIGEN



9. (¹H-RMN) 6-p-Tolil-2-metilimidazo(1,5a)imidazol

(10b)

FALLA DE CORDEN



10. (¹H-RMN) 6-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metil-imidazo(1,5a)imidazol (10d)

BIBLIOGRAFIA

1. Brechia A., Cavelleri y Adams G.E. 1980. Nitroimidazoles; *Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*, Eds. Plenum Press, New York, p.1-7.
2. Threadgill M.D., Stratford I. J., O'Neill P., Fielden E.M. y Adams G.E. , *J. Med.Chem.*, **35**, 2508, (1990).
3. A. H.M. Raeymaekers, F.T.N. Allewijn, J. Vandenberk, P.J. A. Demoen, T.T.T. Van Offenwert, and P.A.J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **9**, 545 (1966).
4. L.F. Miller and R. E. Bambury, *J. Med.Chem.*, **15**, 415 (1972).
5. Sunjić, T. Fajdiga and M. Japelj, *J. Heterocycl. Chem.* **211**, (1970).
6. Boyer H. Joseph, "Nitroazoles. The C-Nitro Derivates of Five Membered N-and N,O- Heterocycles, 1986 VCH Publishers, Inc. Deerfield Beach, Florida, p.100-07, 146-51.
7. Ma. Elena Campos, Marco Meraz, Hugo Sánchez and Héctor Salgado Zamora, *Pharmaceutical Research*, vol. **12**, No.4, p. 613, (1995).
8. Campos A. Maria Elena. "Estudio en Química de imidazoles y Síntesis de Compuestos Análogos al Metronidazol". *Tesis de Licenciatura U.N.A.M.*, 1986.
9. Nagarajan K., David J., *Indian Journal Chem.*, sec(B) **16**, (13)(3) , 226, (1978).
10. Robinson D.H. and Shaw G.J. *Chem. Soc.*, 1715, (1972).

11. Hosmane S. R., Burnett N. F., y Albert S. M., *J. Org. Chem.* **49**, 1212, (1984).
12. Salgado Z.H.; Ma. E. Campos A. y S. Rencillas G., *An. Esc. Nac. Cienc. Biol. Méx.*, **39**; 133, (1994).
13. Cowper R.M. and Davidson L.H., *Org. Syn.* **19**, 24 (1939).
14. Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue Milwaukee; Wisconsin 53233 USA, 1988, p. 206, 225.
15. SIGMA, Chemical Company, 1995, U.S.A., México, 1995, p 186.
16. King L.C. and Ostrum G.K., *J. Org. Chem.*, **29**, 3459, (1964).
17. Boeveault M.L. "Aplication de la Méthode de Friedel et Crafts a la Preparation des Cetones et des Aldehydes Aromatiques", *Memories Presentee á la Société Chimique*, 1976, p. 1020-22.
18. Dominguez X., "Química Orgánica Experimental", Ed. Limusa, México, 1982, p.269-274,392.
19. S. Hünig, E. Lücke, and W. Brenninger, *Org. Syn.*, **41**, 65 (1961).
20. J.P. Paolini and L.J. Lendvay, *J.Med.Chem.*, **12**, 1031 (1969).
21. Senkus M., *Ind. Eng. Chem.*, **40**, 506 (1948).