

32
2 ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

SINTESIS DE 2-ALQUILIMIDAZOLES Y OBTENCION DE METRONIDAZOL

PROYECTO DE INVESTIGACION
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
JOSE LUIS LOPEZ ROMERO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1989



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.

CONTENIDO

| | pag. |
|--|------|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| II. FUNDAMENTACION DEL TEMA | 2 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 4 |
| IV. OBJETIVOS | 7 |
| V. HIPOTESIS | 8 |
| VI. MATERIAL Y EQUIPO | 9 |
| VII. PARTE EXPERIMENTAL | 13 |
| VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS | 26 |
| IX. CONCLUSIONES | 53 |
| X. RECOMENDACIONES | 54 |
| XI. APENDICE | 55 |
| XII. BIBLIOGRAFIA | 60 |

I. INTRODUCCION

El éxito del metronidazol (1a) como tricomonocida¹⁻⁴, trajo como consecuencia una gran variedad de métodos de síntesis, la mayoría de los cuales se encuentran descritos en la literatura de patentes. En México se prepara metronidazol (1a) a partir de 2-metil-5-nitroimidazol (2) y óxido de etileno (3). Sin embargo, esta materia prima no se produce en México, lo cual conduce a la necesidad de realizar una síntesis total del metronidazol (1a) a partir de materias primas de menor costo, de uso común y si es posible de producción nacional.

En este trabajo se presenta un procedimiento sencillo de síntesis que emplea como materia prima etilendiamina y anhídrido de ácido o ácido correspondiente para obtener las diaminas aciladas (6a-c) que se hacen reaccionar con magnesio para obtener las 2-alkilimidazolininas (5a-c), estas a su vez por deshidrogenación producen los 2-alkilimidazoles (4a-c). El 2-metilimidazol (4a) obtenido por este procedimiento se nitró y posteriormente se hizo reaccionar con óxido de etileno (3) para obtener metronidazol (1a). Además, se describe el escalamiento a nivel piloto del diacetiletildiamina (6a) hasta la obtención de 2-metilimidazol (4a).

El metronidazol (1a) obtenido en este trabajo fue probado en el departamento de parasitología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas donde se determinó su eficacia terapéutica.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

En los inicios de los años 1950's, surgió la necesidad de un fármaco efectivo antitricomonal, en 1954 el grupo Rhône-Poulenc⁵ inició la investigación de un fármaco activo contra tricomoniasis. De esta forma Nakamura en 1955^{1,5}, descubrió la azomicina (2-nitroimidazol) y Horie en 1956¹, demostró sus propiedades tricomonocidas iniciándose así, el prolífero empleo de los nitroimidazoles en la química farmacéutica.

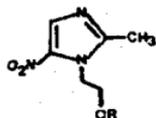
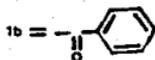
Por otra parte, una investigación sistemática dirigida por Vioud y Jacob^{5,6}, involucró la síntesis de cerca de 150 análogos y el estudio de la relación estructura-actividad de los nitroimidazoles. Posteriormente en 1957, el grupo Rhône-Poulenc sintetizó el 1-(beta-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) (1a) y en 1959, Cosar y Jolou^{1,5,6} demostraron su actividad tricomonocida " in vivo " e " in vitro ". A partir de entonces, el metronidazol (1a) fue considerado el mejor fármaco con actividad tricomonocida y el menos tóxico entre los nitroimidazoles más activos¹⁻⁶.

El metronidazol (1a) es el fármaco utilizado en el tratamiento de infecciones causadas por Trichomonas vaginalis^{1-4,7}, en todas las fases de amibiasis^{1-4,7,8}, siendo eficaz también contra Giardia lamblia^{1-4,7-9}; es utilizado en el tratamiento de gingivitis ulcerosa aguda¹⁻⁴ y presenta actividad contra Bacteroides fragilis¹⁻⁴. Recientemente, el me-

tronicidazol (1a) ha mostrado ser efectivo como radio-sensibilizador de células hipóxicas¹⁻⁴.

Como podemos observar, el metronidazol (1a) tiene una gran aplicación en la química farmacéutica debido a su actividad sobre las enfermedades causadas por protozoarios y bacterias anaerobias⁴.

Por otra parte, existe un gran número de síntesis del metronidazol (1a) descritos en la literatura, para realizarlos se requiere de materias primas de importación, lo que coloca al país en una situación de mayor dependencia económica, lo cual conduce a la necesidad de desarrollar la síntesis del metronidazol (1a) a partir de materias primas de menor costo, de uso común y si es posible de producción nacional.



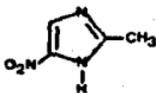
(1)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metronidazol (1a) es sin duda el fármaco más utilizado en nuestro país para el tratamiento de amibiasis^{1-4,7,8}; de tricomoniasis^{1-4,7} y de giardiasis^{1-4,7-9}. Estructuralmente, el metronidazol (1a) contiene al grupo imidazol sustituido en la posición 2- por un grupo alquilo (-CH₃) y en la posición 5- por un grupo nitro, que juega un papel importante en el mecanismo de acción del metronidazol^{3,5,7}.

En México se prepara el metronidazol (1a), a partir de 2-metil-5-nitroimidazol (2) y óxido de etileno (3), algunos laboratorios realizan exclusivamente la benzoilación del metronidazol (1a) al éster (1b), que es el principio activo de la forma farmacéutica que se expende como suspensiones pediátricas⁸.

Sin embargo, la materia prima, 2-metil-5-nitroimidazol (2) no se produce en México.



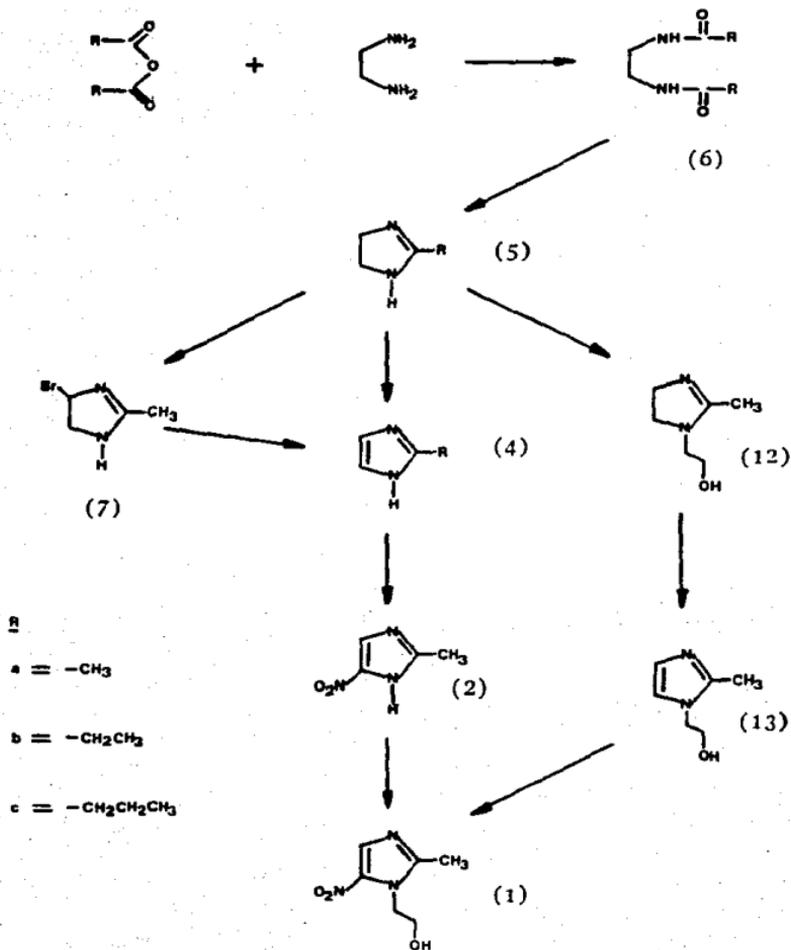
(2)



(3)

En este trabajo se proponen varias alternativas de síntesis para la obtención del 2-metil-5-nitroimidazol (2) a partir de materias primas más sencillas y su transformación a metronidazol (1a).

En la síntesis propuesta en el proyecto (Esquema No.1), la deshidrogenación de las 2-alkilimidazolinas (5a-c) a los 2-alkilimidazoles (4a-c), es sorpresivamente difícil, generalmente ha sido llevada a cabo bajo condiciones drásticas, que con frecuencia limitan la elección de los sustituyentes del anillo¹⁰⁻¹³.



Esquema No. 1

IV. OBJETIVOS

1. Preparación de 2-alkilimidazolin (5a-c) a partir de las diacilaminas (6a-c) correspondientes.
2. Preparación de 2-alkilimidazoles (4a-c) a partir de las 2-alkilimidazolin (5a-c) correspondientes.
3. Preparación de 2-metil-5-nitroimidazol (2). Reacción del producto así obtenido con óxido de etileno (3) para obtener el metronidazol (1a).
4. Purificación y caracterización de todos los productos preparados.
5. Escalamiento a nivel piloto del diacetiletildiamina (6a) hasta la obtención de 2-metilimidazol (4a).

V. HIPOTESIS

Las 2-alquilimidazolininas se pueden preparar con altos rendimientos a partir de las diacilaminas correspondientes, las que se obtienen, haciendo reaccionar etilendiamina con los ácidos o anhídridos correspondientes seguida de reacción con magnesio para obtener las 2-alquilimidazolininas. Sin embargo, la deshidrogenación de estas a los 2-alquilimidazoles es llevada a cabo bajo condiciones drásticas, difíciles de realizarse en el laboratorio y que limitan la elección de los sustituyentes del anillo de imidazol.

En este proyecto se espera que las 2-alquilimidazolininas se conviertan a 2-alquilimidazoles por medio de una reacción de oxidación utilizando manganato de bario, que se prepara fácilmente a partir de permanganato de potasio, cloruro de bario y yoduro de potasio en medio básico.

La conversión propuesta unida a la conversión de diacilaminas a 2-alquilimidazolininas, constituirá una síntesis práctica de 2-alquilimidazoles y la obtención de metronidazol a partir de materias primas más económicas y accesibles.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

-Material-

- Barras magnéticas
- Canastillas de calentamiento
- Colector y cabeza de destilación 14/23 y 24/40
- Columnas para cromatografía
- Embudos de adición y separación
- Embudos Buchner
- Embudos de filtración rápida
- Embudo Kirch
- Matraces bola 1 boca 14/23 y 24/40
- Matraces bola 2 bocas 14/23 y 24/40
- Matraces erlenmeyer
- Matraces de filtración (kitazato)
- Parrilla de calentamiento y agitación
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Pipetas graduadas
- Probetas graduadas
- Reactor de acero inoxidable (100 ml)
- Refrigerantes 14/23 y 24/40
- Reostato
- Soporte universal
- Termómetros $-10^{\circ}\text{a } 200^{\circ}\text{C}$ y $-10^{\circ}\text{a } 600^{\circ}\text{C}$
- Vasos de precipitados

Nota: El material utilizado fue de varios tamaños y medidas.

-Equipo-

| | |
|--|-----------------|
| -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 |
| -Espectrofotómetro R.M.N. | Varian EM 390 |
| -Espectrofotómetro R.M.N. | Varian EM 360-L |
| -Lámpara de luz U.V. | UVS-11 60 Hz |
| -Rotavapor | R-Brinkmann |

-Reactivos y disolventes-

| | |
|----------------------------------|------------------------------|
| -Bario cloruro de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Benzoflo peróxido de | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| -N-Bromosuccinimida (NBS) | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| -Calcio cloruro de | Merck-México, S.A. |
| -Celita | Searle de México, S.A. |
| -Cloroacético ácido | Merck-México, S.A. |
| -Florisil 60-100 m | Searle de México, S.A. |
| -Magnesio en polvo | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Potasio hidróxido de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Potasio permanganato de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Potasio yoduro de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Sodio cloruro de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Sodio hidróxido de | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Sodio metálico | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Sodio sulfato de (anhídrido) | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| | |
| -Acetona | Productos Químicos Monterrey |
| -Acético anhídrido | Productos Químicos Monterrey |
| -Benceno | Productos Químicos Monterrey |
| -Butírico ácido | Merck-México, S.A. |
| -Cloroacetilo cloruro de | Merck-México, S.A. |
| -Cloroformo | Productos Químicos Monterrey |
| -1-2-Dicloroetano | Merck-México, S.A. |
| -N,N-Dimetilformamida | Merck-México, S.A. |

| | |
|-----------------------|------------------------------|
| -Dioxano | Aldrich Chemical Co. Inc. |
| -Etanol | Productos Químicos Monterrey |
| -Etilendiamina | Merck-México, S.A. |
| -Etileno óxido de | Merck-México, S.A. |
| -Etilo acetato de | Productos Químicos Monterrey |
| -Fórmico ácido | Merck-México, S.A. |
| -Hexano | Productos Químicos Monterrey |
| -Isobutírico ácido | J.T. Baker, S.A. de C.V. |
| -Metanol | Productos Químicos Monterrey |
| -Nítrico ácido | Productos Químicos Monterrey |
| -Propiónico anhídrido | Merck-México, S.A. |
| -Sulfúrico ácido | Productos Químicos Monterrey |
| -Tolueno | Merck-México, S.A. |

VII. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Electrothermal" y "Thomas Hoover" y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protones (H-RMN) se obtuvieron con los instrumentos Varian EM 360-L y Varian EM 390, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

La cromatografía en capa fina se efectuó en cromatoplasmas de sílica gel 60 F254. Las purificaciones en columna se efectuaron empleando florisil 60-100m y sílica gel como soporte. Los disolventes utilizados fueron secados y destilados previamente a su uso.

Preparación de Diacetiletilendiamina (6a)¹⁴⁻¹⁷

A 30.0 g (0.5 mol) de etilendiamina se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 102.0 g (1.0 mol) de anhídrido acético. Terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo y se mantuvo durante 6.0 horas, se suspendió el reflujo y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, posteriormente se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó a 100°C durante 3.0 horas, obteniéndose 57.6 g (80 % rendimiento) de diacetiletilendiamina (6a), con p.f. 170°-172°C. El producto se purificó por recristalización de acetato de etilo obteniéndose agujas incoloras que se identificaron co-

mo diacetiletildiamina (6a) 54.2 g, 75.87 % de rendimiento (rend. lit.¹⁴ 58-64 %), p.f. 174°-176°C (p.f. lit.^{14,15} 172°-174°C).

Preparación de 2-metilimidazolina (5a)¹⁴⁻²⁰

Una mezcla de 6.0 g (41.66 mmol) de diacetildiamina y 1.0 g (41.15 mmol) de magnesio en polvo se calentó a 270°C durante 1.25 horas. Inmediatamente se procedió a destilar la mezcla de reacción, recibiendo el destilado en benceno seco. El benceno se eliminó por destilación al vacío para obtener 2.908 g de producto puro (5a), 83.09 % de rendimiento (rend. lit.^{14,15} 57-69 %), p.f. 100°-103°C (p.f. lit.^{15,17} 105°C).

Preparación de Manganato de Bario^{21,22,26}

Se prepararon por separado las siguientes soluciones, en 50 ml de agua: 7.9 g (50 mmol) de permanganato de potasio, 10.51 g (50 mmol) de cloruro de bario, 2.0 g (50 mmol) de hidróxido de sodio y 1.0 g (6.0 mmol) de yoduro de potasio. Las soluciones de BaCl₂, NaOH y KI se mezclaron simultáneamente y posteriormente se adicionó la solución de KMnO₄ gota a gota bajo agitación. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 30 min.. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua destilada (hasta que desapareció el color del permanganato de potasio en el filtrado). Los cristales verde oscuro de manganato de bario se secaron a 100°C durante 24 horas, obteniéndose 11.5 g, 89.7 % de rendimiento y se almacenaron en un desecador.

Preparación de 2-Metilimidazol (4a)^{19-21,27}

A una solución de 250 mg (2.97 mmol) de 2-metilimidazolina en disolvente anhidro (tabla No.2), se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 1.0 g (3.9 mmol) de manganoato de bario recién preparado, para cada experimento. Se reflujo a diferentes tiempos y al término del reflujo, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se destiló a presión reducida obteniéndose un sólido impuro.

El sólido fue purificado en algunos casos por percolación a través de una columna de florisil, empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo (20:80) o por recristalización de benceno, obteniéndose cristales incoloros con p.f. 142°-144°C (p.f. lit.²⁷ 142°-145°C) y rendimientos de producto puro indicados en la tabla No.2 (rend. lit.^{27,28} 77 %). R.M.N. (DMSO-d₆) δ , ppm.: 2.30 (3H,s), 6.90 (2H,s). Espectro No. 1 del apéndice.

| 2-Metilimidazolina | | Manganato de bario | | Disolvente | Temperatura | Tiempo | Rendimiento | |
|--------------------|--------|--------------------|--------|---------------------------|-------------|--------|-------------|------|
| (mg) | (mmol) | (mg) | (mmol) | (ml) | (°C) | (hrs) | (mg) | (%) |
| 250 | 2.97 | 1 | 3.9 | Cloroformo (5) | 50 | 2 | - | - |
| " | " | " | " | " " | " | 22 | - | - |
| " | " | " | " | " (10) | " | 25 | 38.3 | 15.0 |
| " | " | " | " | 1,2-Dicloro- etano (8) | 50 | 26 | 154.8 | 63.0 |
| " | " | " | " | Dioxano (8) | 92 | 26 | 207.4 | 85.0 |
| 500 | 5.94 | 2 | 7.8 | DMF ^a (12) | 140 | 19 | 366.2 | 75.0 |

^aSe utilizó atmósfera de nitrógeno.

Tabla No. 1. Tratamiento de 2-Metilimidazolina con Manganato de bario.

Preparación de Dipropioniletildiamina (6b)¹⁵

A 10.0 g (166.66 mmol) de etilendiamina se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 43.33 g (333.32 mmol) de anhídrido propiónico. terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo y se mantuvo durante 4 horas. Después se permitió que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se filtró, se lavó con acetato de etilo, se secó a 80°C durante 3 horas, obteniéndose 15.43 g, 53.83 % de rendimiento, con p.f. 185°-189°C. El producto se purificó por recristalización de acetato de etilo obteniéndose agujas incoloras 13.95 g, 48.67 % de rendimiento, con p.f. 188°-189°C (p.f. lit.¹⁵ 191.4°C).

Preparación de 2-Etilimidazolina (5b)¹⁵

Una mezcla de 5.0 g (29.069 mmol) de dipropioniletildiamina y 0.375 g (15.432 mmol) de magnesio en polvo se calentó a 240°C durante 5.5 horas. Inmediatamente se destiló la mezcla de reacción, recibiendo el destilado en benceno seco. El benceno se eliminó por destilación al vacío para obtener 1.54 g de producto puro (5b), 54.0 % de rendimiento (rend. lit.¹⁵ 46 %), p.f. 36°C (p.f. lit.¹⁵ 38.1°C).

Preparación de 2-Etilimidazol (4b)

A una solución de 2-etilimidazolina 250.0 mg (2.55 mmol) en dioxano seco 7 ml, se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 1.0 g (3.9 mmol) de manganato de bario recién preparado. Se reflujo durante 25.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se destiló a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo.

El sólido fue purificado por percolación a través de una columna de florisil, empleando una mezcla de benceno; acetato de etilo (70:30) obteniéndose cristales incoloros que se identificaron como 2-etilimidazol (4b) 100.3 mg, 40.95 % de rendimiento, p.f. 83°-86°C (p.f. lit.²⁹ 85°-86°C). R.M.N. (CDCl₃ + D₂O) δ , ppm.: 1.20 (3H,t), 2.75 (2H,c), 6.90 (2H,s), 8.15 (1H,s). Espectro No. 2 del apéndice.

Preparación de Dibutiriletilendiamina (6c)¹⁵

A 0.3 g (5.0 mmol) de etilendiamina se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 1.76 g (20.0 mmol) de ácido butírico. Terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo, manteniéndose durante 8 horas. Después se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y posteriormente se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se recristalizó de acetato de etilo obteniéndose 751.6 mg, 75.16 % de rendimiento de cristales incoloros (6c), con p.f. de 190°-193°C (p.f. lit.¹⁵ 192°C). R.M.N. (CDCl₃) δ , ppm.: 0.80 (6H,t), 1.50 (4H,sx), 2.10 (4H,t), 3.30 (4H,m), 6.90 (2H,s). Espectro No. 3 del apéndice.

Preparación de Monoisopropioniletildiamina (8)

A 1.6164 g (26.94 mmol) de etilendiamina se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 4.75 g (53.97 mmol) de ácido isobutírico. Terminada la adición se elevó la temperatura hasta lograr un reflujo manteniendo esta temperatura durante 24 horas. El sólido formado se filtró, se lavó y se recrystalizó de etanol obteniéndose 2.152 g de escamas incoloras, identificadas como monoisopropioniletildiamina (8), con p.f. 136° - 140° C, 61.44 % de rendimiento.

Preparación de Di-isopropioniletildiamina (9)

Procedimiento A).- A 0.5 g (3.846 mmol) de monoisopropioniletildiamina se adicionó gota a gota y bajo agitación magnética 2.85 g (32.386 mmol) de ácido isobutírico. Terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo y se mantuvo durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró, se lavó y se recrystalizó de etanol obteniéndose 197.5 mg de escamas incoloras, identificadas como di-isopropioniletildiamina (9), con p.f. 206° - 208° C, 25.67 % de rendimiento.

Procedimiento B).- A 0.898 g (14.96 mmol) de etilendiamina se adicionó lentamente y bajo agitación magnética 5.225 g (59.375 mmol) de ácido isobutírico. Terminada la adición se elevó la temperatura a reflujo, manteniéndola durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró, se lavó y se recrystalizó de etanol obteniéndose 1.0588 g de escamas incoloras, identi-

cadass como di-isopropioniletilendiamina (9), p.f. 208°-210°C, 35.37 % de rendimiento. R.M.N. (D₂O) δ , ppm.: 1.20 (12H,d), 2.50 (2H,sex), 3.50 (4H,s). Espectro No. 6 del apéndice.

Preparación de 2-Metil-5-Nitroimidazol (2)³⁰⁻³³

A una solución de 13.215 g (209.76 mmol) de ácido nítrico (65 %, d=1.48) y 5.6 ml de agua, enfriada en un baño de hielo-agua, se adicionaron 5.0 g (60.97 mmol) de 2-metilimidazol controlando la temperatura de tal forma que no se elevara a más de 70°C.

Una vez terminada la adición, la temperatura de la mezcla se controló en el intervalo de 33°-36°C. En este momento el baño de hielo se cambió por una canastilla de calentamiento y se inició la adición de 11.5 g (117.37 mmol) de ácido sulfúrico (96-98 %, d=1.84) gota a gota; al finalizar la adición la temperatura ascendió a 54°-58°C. Se procedió entonces a calentar gradualmente 1°C/min. durante 1 hora, después de la cual la temperatura se encontró en el intervalo 104°-110°C, manteniéndola durante 1 hora más.

Después del calentamiento se adicionaron 11.5 g (117.37 mmol) de ácido sulfúrico (96-98 %, d=1.84) en tres fracciones a razón de 1 ml/min.:

1. La primera fracción adicionada fue de 6 g y durante la adición, la temperatura subió de 2°-3°C en el intervalo 117°-121°C. Se permitió reposar la mezcla de reacción por

5 min., tiempo durante el cual la temperatura continuó subiendo 1° - 2° C más.

2. Se adicionó la segunda porción de 4 g de ácido sulfúrico y durante la adición la temperatura subió de 1° - 2° C (122° - 124° C). Se permitió reposar la mezcla de reacción por 5 min. y la temperatura subió 1° - 2° C.
3. Finalmente se adicionó el resto de ácido sulfúrico 1.5 g. Después de la adición la temperatura se encontró en el intervalo de 127° - 130° C, se continuó a esta temperatura durante 1.5 horas más.

A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta 5° C y se procedió a llevar la solución a pH=4 con una solución de hidróxido de sodio al 35 %, evitando que la temperatura pasara de 55° C, el sólido obtenido se filtró, se lavó con abundante agua y se secó a 80° C durante 2 horas, obteniéndose un producto amarillo claro, identificándose como 2-metil-5-nitroimidazol (2), 5.0726 g, 65.5 % de rendimiento (rend. lit.³² 45.2 %), y p.f. de 250° - 255° C (p.f. lit.³² 250° - 252° C). R.M.N. (CDCl_3 + DMSO) s, ppm.: 2.30 (3H,s), 7.85 (1H,s). Espectro No. 7 del apéndice.

Preparación de Metronidazol (1a)^{30,31,34,35}

En un reactor de acero inoxidable de 100 ml, se disolvió 1.0 g (7.87 mmol) de 2-metil-5-nitroimidazol en 9.6071 g (208.85 mmol) de ácido fórmico (88 %, $d=1.20$) con agitación magnética y en un baño de hielo-agua, se adicionaron rápidamente 1.7539 g (39.86 mmol) de óxido de etileno.

Una vez adicionado el óxido de etileno se procedió a calentar hasta una temperatura de $100^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y así se mantuvo por 1.5 horas más.

Después del calentamiento se enfrió el reactor a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se destiló a presión reducida (con un buen sistema de enfriamiento en el condensador), para separar un 80-85 % de ácido fórmico. El residuo de la destilación se enfrió inmediatamente en un baño de hielo-agua con agitación magnética. El precipitado formado se filtró, se lavó con salmuera y se secó a 60°C durante 16 horas. Se recuperó aproximadamente 30-35 % de 2-metil-5-nitroimidazol (300-350 mg) con p.f. 254° - 258°C .

Al filtrado obtenido en la etapa anterior se le adicionó en forma gradual una solución de hidróxido de sodio al 50 % agitando vigorosamente y procurando mantener la temperatura entre 20° - 30°C , hasta alcanzar $\text{pH}=8$ (aprox. 5 ml de la solución de hidróxido de sodio). El sólido formado se filtró, se lavó con salmuera y se secó a 60°C durante 16 horas. El producto obtenido 586.6 mg, se identificó como metronidazol (1a), polvo amarillo claro con un rendimiento de 67 % y p.f. de 155° - 159°C (p.f. lit.³⁰ 159° - 163°). R.M.N. (CDCl_3 + DMSO) δ , ppm.: 2.50 (3H,s), 3.80 (2H,c), 4.40 (2H,t), 4.80 (1H,t), 7.90 (1H,s). Espectro No. 8 del apéndice.

Preparación de 2-Metilimidazol

(Escalamiento Piloto)

-Preparación de diacetiletilendiamina (6a)-

Se preparó por el mismo procedimiento empleado para obtener el producto (6a). Se hizo reaccionar 220.0 g (3.66 mol) de etilendiamina y 747.66 g (7.33 mol) de anhídrido acético.

El producto se purificó por recristalización de acetato de etilo obteniéndose agujas incoloras de diacetiletilendiamina (6a), 324.72 g, 61.5 % de rendimiento, p.f. 168°-173°C.

-Preparación de 2-Metilimidazolina (5a)-

Se preparó por el mismo procedimiento empleado para obtener el producto (5a). A partir de 300.0 g (2.083 mol) de diacetiletilendiamina (6a) y 50.0 g (2.057 mol) de magnesio en polvo. La mezcla se calentó durante 2 horas y se destiló inmediatamente recibiendo el destilado en benceno seco. El benceno se eliminó por destilación al vacío para obtener 113.75 g de 2-metilimidazolina (5a), 65.0 % de rendimiento, p. f. de 99°-103°C.

-Preparación de 2-Metilimidazol (4a)-

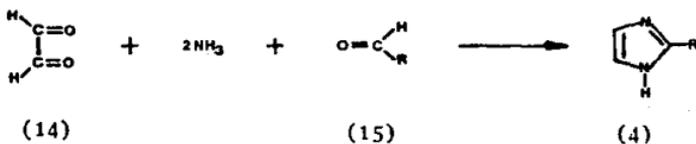
A una solución de 2-metilimidazolina (5a) 80.0 g (0.952 mol) en dioxano seco 1920 ml, se adicionó lentamente y bajo agitación mecánica 320.0 g (1.248 mol) de manganato de bario recién preparado. Se reflujoó durante 24 horas y la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se desti-

16 a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo de 2-metilimidazol, el cual fue purificado por recristalización de benceno obteniéndose 52.5 g de producto puro (4a) que representa el 67.0 % de rendimiento, p.f. 141^o-143^oC.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El compuesto clave para la obtención del metronidazol (1a) es el 2-metil-5-nitroimidazol (2), que se prepara a partir del 2-metilimidazol (4a), es por ello que se decidió efectuar una investigación bibliográfica que permitiera la preparación de este compuesto particular y hacerla extensiva a los 2-alkilimidazoles (4a-c).

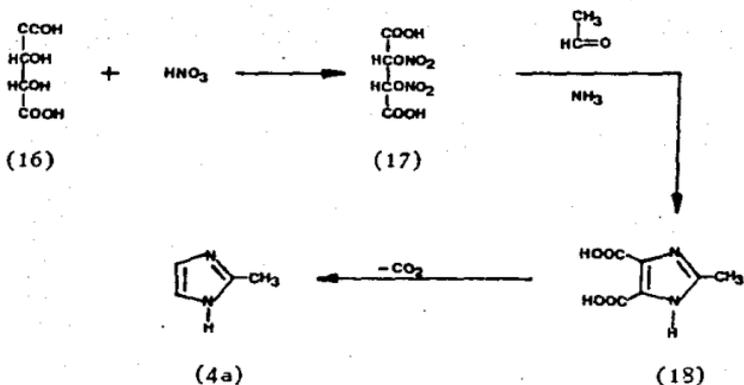
Entre las síntesis encontradas para la preparación de 2-metilimidazol, se encuentra la de Radziszewski^{13,36}, en la que se hace burbujear amoníaco a una solución de glioxal y acetaldehído. Esquema No. 2.



R = Alquil

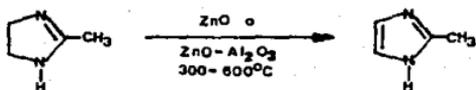
Esquema No. 2

Una modificación de la síntesis de Radziszewski fue llevada a cabo por Maquenne^{13,37}. En un primer paso el ácido tartárico es dinitrado y posteriormente tratado con amoníaco y acetaldehído para obtener el ácido 2-metil-4,5-dicarboximidazol (18), el cual por descarboxilación da 2-metilimidazol (4a). Esquema No. 3.



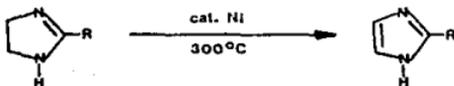
Esquema No. 3

Otro método de preparación de imidazoles involucra la deshidrogenación de imidazolinas en presencia de ZnO o ZnO-Al₂O₃ (óxido de zinc-alúmina) a 300^o-600^oC³³. Esquema No. 4.



Esquema No. 4

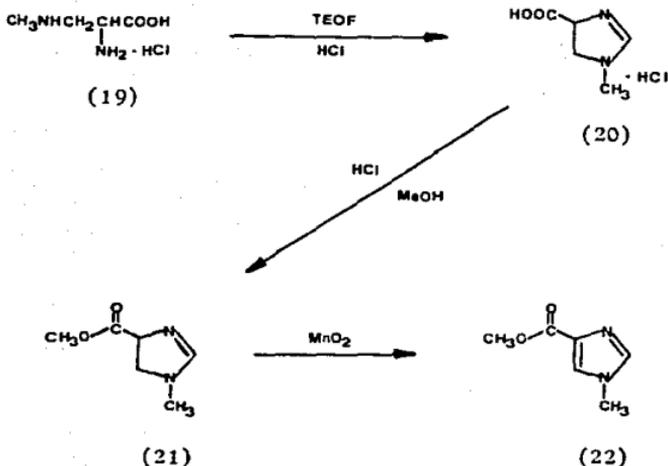
Así mismo, Kyrides¹⁹ ha descrito que las 2-alkilimidazolinás sufren deshidrogenación a 2-alkilimidazoles por calentamiento a 300°C utilizando níquel como catalizador, en fase líquida. Esquema No. 5.



Esquema No. 5

R = Alquil

En 1968, Martin²⁰ y colaboradores realizaron la síntesis de imidazoles 1,4-sustituídos. El ácido alfa-amino-beta-metilaminopropanoico (19) fue ciclado en ortoformiato de trietilo (TEOF) con una cantidad catalítica de ácido clorhídrico para obtener el ácido 1-metil-2-imidazolin-4-carboxílico (20), el cual a su vez fue esterificado para incrementar su solubilidad en cloroformo. El 1-metil-2-imidazolin-4-carboxilato de metilo obtenido fue convertido, posteriormente, al 1-metil-4-carboximetilimidazol (22) en 72 % de rendimiento por agitación de una solución de cloroformo de 1-metil-2-imidazolin-4-carboxilato de metilo (21) con un exceso de polvo fino de dióxido de manganeso. Esquema No. 6.

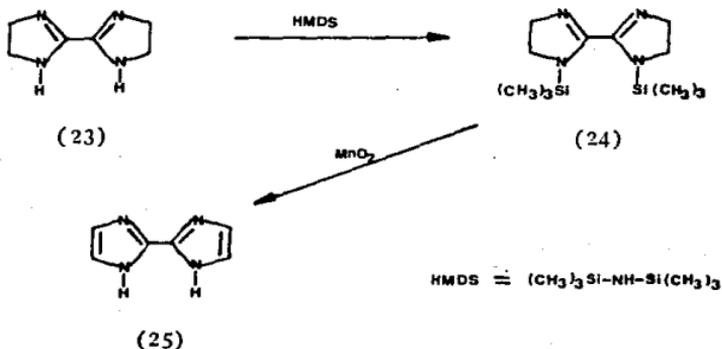


Esquema No. 6

Duranti y Balsamini²⁷ realizaron una ruta sintética basada en la oxidación, bajo condiciones moderadas, de la 2,2'-bi-(2-imidazolina) (23) en tetracloruro de carbono y MnO_2 para obtener 2,2'-biimidazol (25).

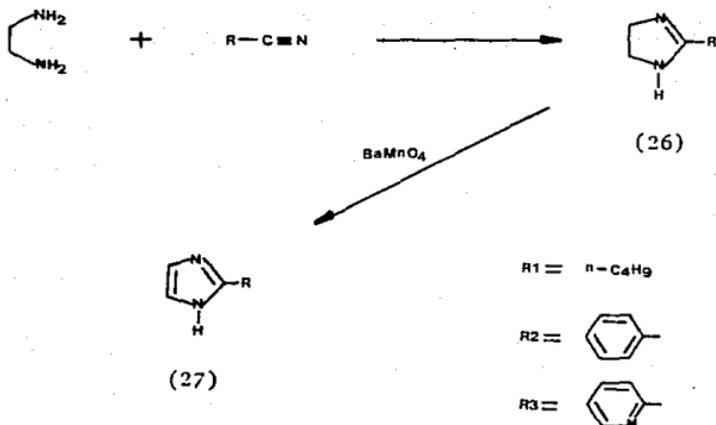
La 2,2'-bi-(2-imidazolina) (23) se convirtió en 1,1'-bis-(trimetilsilil)-2,2'-bi-(2-imidazolina) (24) con hexametildisilazano (HMDS) para aumentar su solubilidad en disolventes orgánicos, después se oxidó para obtener el 2,2'-biimidazol (25). El procedimiento es sencillo y los rendimientos son buenos (70 %). Esquema No. 7.

Las condiciones moderadas empleadas sugieren la posible extensión de este procedimiento a 2-imidazolininas, particularmente a aquellas que no son resistentes a las condiciones drásticas (níquel-Raney, 300°C) requeridas para la aromatización de este tipo de compuestos.



Esquema No. 7

Más recientemente Hughey, Knapp y Schugar²¹ describen que las 2-imidazolininas (26) son convertidas fácilmente a 2-imidazoles (27) en altos rendimientos (76-96 %) con manganeso de bario, constituyendo una síntesis práctica de imidazoles a partir de materias primas relativamente fáciles de preparar. Esquema No. 8.



Esquema No. 8

Una vez analizadas las diferentes síntesis de 2-alkilimidazoles descritas en la literatura, se procedió a preparar 2-metilimidazol (4a) por analogía con los informes.

En primera instancia se probó la síntesis del esquema No. 2 de Radziszewski^{13,37}, en la que se hizo burbujear amoníaco a una solución de glioxal y acetaldehído, obteniéndose una mezcla de productos difícil de separar. Debido al bajo rendimiento y elevado costo del acetaldehído como materia prima, se optó por descartar este procedimiento.

Quando se llevó a cabo la síntesis de Maquenne^{13,37}

(esquema No. 3) se observaron dificultades desde la preparación del ácido dinitrado (17) y resultó poco conveniente el tratamiento con amoniaco y acetaldehído, obteniéndose una mezcla de productos difícil de separar.

La técnica de preparación de imidazoles por deshidrogenación de imidazolinas en presencia de $ZnO-Al_2O_3$ a $300^{\circ}-600^{\circ}C$ ³³ (esquema No. 4) y la técnica de Kyrides^{19,20,3} (esquema No.5) que utiliza níquel para la deshidrogenación, se descartaron, ya que las condiciones de reacción son demasiado drásticas para llevarse a cabo en el laboratorio, pues se requiere de temperaturas elevadas $300^{\circ}-600^{\circ}C$ que limitan la elección de los sustituyentes del imidazol.

De la síntesis descrita por Martin²⁰ (esquema No. 6), se puede observar que la introducción de un grupo funcional en la posición 4- de 1-metil-2-imidazolin-4-carboxilato de metilo (21) facilitarfa el proceso de oxidación para la obtención del imidazol (22) deseado. Más aún, el grupo funcional carboxilo puede eliminarse o ser transformado a otros grupos funcionales. Sin embargo, sólo se describe la síntesis de imidazoles 1,4 y 1,5-sustituidos.

La preparación de 2,2'-bi-imidazol (25) propuesta por Duranti y Balsamini²⁷ (esquema No. 7) bajo condiciones moderadas de reacción y su posible extensión a la oxidación de 2-imidazolinas hace interesante esta síntesis. Sin embargo, el inconveniente de este procedimiento es el empleo del hexametildisilazano, difícil de manejar en la preparación a

escala industrial.

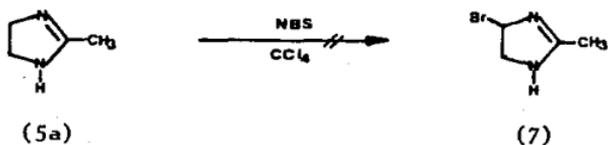
Las condiciones moderadas de oxidación de 2-imidazolininas (26) a 2-imidazoles (27), utilizadas por Hughey²¹ (esquema No. 8), y el empleo del manganato de bario, hacen atractivo este procedimiento para la obtención de 2-metilimidazol (4a) a partir de 2-metilimidazolina (5a).

Para obtener diacetiletildiamina (6a) se calentó a reflujo etildiamina y anhídrido acético. El progreso de reacción fue seguido por cromatografía en capa fina determinándose un tiempo óptimo de reacción de 6.0 horas.

El producto crudo se separó y purificó por recristalización de acetato de etilo obteniéndose finalmente agujas incoloras que fueron identificadas como diacetiletildiamina por medio de su punto de fusión y por espectroscopia. Además, se logró aumentar el rendimiento descrito en la literatura¹⁴.

El anillo de imidazolina (5a) fue preparado calentando a 270°C el compuesto (6a) durante 1.25 horas, en presencia de magnesio en polvo como catalizador. La imidazolina fue obtenida por destilación directa a 200°C en un rendimiento de 83.0 %. La 2-metilimidazolina (5a) es un sólido higroscópico de punto de fusión 100°-103°C, por ello se conserva disuelta en benceno seco conteniendo lentejas de hidróxido de potasio. El benceno se elimina por destilación al vacío.

En un primer intento de preparación de 2-metilimidazol (4a) se trató introducir un grupo saliente en el anillo de 2-metilimidazolina (5a) que permitiera su posterior eliminación con una base, para obtener el correspondiente imidazol (4a). Se intentó la bromación en la posición 4- de la imidazolina (5a) para obtener 2-metil-4-bromoimidazolina (7). Esquema No. 9.



Esquema No. 9

Se llevaron a cabo una serie de experimentos calentando a reflujo a diferentes tiempos la 2-metilimidazolina (5a) con N-bromosuccinimida (NBS), en presencia de peróxido de benzoflora como catalizador y siguiendo el progreso de reacción por cromatografía en capa fina (tabla No. 1). Desafortunadamente, después de la extracción en cada uno de los experimentos, se obtuvo una mezcla sólida de la cual se aisló, por cromatografía en columna, el monoacetiltilendiamina como producto principal, en otras ocasiones se obtuvo una mezcla de productos cuya separación y purificación no fue posible.

| 2-metilimidazolina (mmol) | NBS (mmol) | CCl ₄ (ml) | Tiempo (hrs) | Monoacetiletildiamina (%) |
|------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|------------------------------|
| 2.97 | 2.97 | 3 | 3.25 | 14.12 |
| " | " | " | 6.5 | 27.84 |
| " | " | " | 20.0 | 2.84 |
| " | 5.94 | 6 | 5.5 | 27.27 |

Tabla No. 2. Tratamiento de 2-metilimidazolina con NBS.

Por analogía con el procedimiento seguido por Hughey, Knapp y Schugar²¹ se intentó oxidar la 2-metilimidazolina (5a) con manganato de bario recién preparado.

Se llevaron a cabo diversos experimentos (tabla No. 1). La 2-metilimidazolina (5a) se disolvió en cloroformo, se adicionó manganato de bario y se sometió a reflujo. Sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron muy bajos difíciles de cuantificar. Solo aumentando el tiempo de reflujo a 25.0 horas, se obtuvo un rendimiento de 15.0 % de 2-metilimidazol (4a). Se purificó por cromatografía en columna empleando florísil y una mezcla de hexano:acetato de etilo (20:80) como eluyente.

Otro intento de oxidación fue utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente y siguiendo el progreso de reacción por cromatografía en capa fina, con un tiempo de reacción de 26.0 horas, se logró un rendimiento de 63.0 % de 2-metilimidazol (4a), se percoló en una columna de florisil empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo (20:80) como eluyente.

Una vez obtenido el 2-metilimidazol (4a), se trató de optimizar las condiciones de reacción, aumentar el rendimiento obtenido y encontrar un método de purificación más sencillo que resulte adecuado para llevarlo a escala industrial.

Para este propósito, se oxidó la 2-metilimidazolina (5a) utilizando N,N-dimetilformamida (DMF) como disolvente y manganato de bario bajo atmósfera de nitrógeno (tabla No. 1). Se obtuvo un rendimiento de 75 % de 2-metilimidazol. Sin embargo, es difícil de eliminar la DMF, además el uso de N₂ y la purificación del producto hacen incosteable esta reacción para llevarla a cabo a escala industrial.

Finalmente, después de llevar a cabo diversos experimentos de oxidación de 2-metilimidazolina (5a), se obtuvieron resultados óptimos haciendo reaccionar 2.97 mmol de 2-metilimidazolina disueltos en dioxano seco y 3.9 mmol de manganato de bario recién preparado, manteniendo una temperatura de reflujo de 92°C y siguiendo el progreso de reacción por cromatografía en capa fina. La reacción se completó después de 26.0 horas. La mezcla obtenida se separó por

filtración a través de celita, el filtrado se destiló a presión reducida y el producto se purificó por recristalización de benceno obteniéndose 207.4 mg, 85.0 % de rendimiento de cristales incoloros que fundieron a 142° - 144° C (p.f. lit. ²⁷ 142° - 145° C). De esta forma se logró aumentar el rendimiento descrito en la literatura (rend. lit. ^{27,28} 77.0 %). El 2-metilimidazol (4a), así obtenido, fue plenamente identificado al compararlo con una muestra auténtica y por su espectro de R.M.N.

El espectro de R.M.N del 2-metilimidazol mostró dos señales; un singlete (3H) a 2.30 ppm. que corresponde al metilo de la posición 2- y un singlete (2H) a 6.90 ppm. debido a los protones en las posiciones 4- y 5-. Espectro No. 1 del apéndice.

El manganato de bario utilizado en la oxidación de 2-metilimidazolina fue preparado haciendo reaccionar soluciones acuosas de permanganato de potasio, cloruro de bario, hidróxido de sodio y yoduro de potasio. El reactivo se separó como cristales verde-oscuro en un 89.7 % de rendimiento. Se recomienda mantener el manganato de bario en un desecador conteniendo cloruro de calcio y secarlo a 100° C, durante 24 horas, inmediatamente antes de su uso ^{22,26}. El manganato de bario resultó un reactivo con las características deseadas para la oxidación de 2-metilimidazolina. Otras técnicas de preparación de manganato de bario utilizan hidróxido de bario, permanganato de potasio e hidróxido de sodio, pero estas resultan sofisticadas y tediosas ^{25,26}.

La síntesis de 2-etilimidazol (4b) y 2-propilimidazol (4c) a partir de sus correspondientes 2-alquilimidazolinias (5b-c) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de síntesis para la obtención del 2-metilimidazol (4b).

Los precursores de las 2-alquilimidazolinias (5b-c) fueron preparados en buenos rendimientos. Se diaciló etilendiamina con el anhídrido o ácido correspondiente (tabla No. 3). Las diaciletilendiaminas (6b-c) se hicieron reaccionar con magnesio en polvo y destilando inmediatamente, se obtuvieron las 2-alquilimidazolinias (tabla No. 4), las cuales fueron convertidas al correspondiente 2-alquilimidazol (4b-c), por agitación y reflujo de una solución de 2-alquilimidazolina (5b-c) en dioxano seco y posterior adición de polvo fino de manganato de bario (tabla No. 5).

Las diaciletilendiaminas (6b-c) se purificaron por recristalización de acetato de etilo. Los rendimientos y puntos de fusión se encuentran descritos en la tabla No. 3.

Las 2-alquilimidazolinias (5b-c) se obtuvieron puras por destilación al vacío. Los rendimientos y puntos de fusión se describen en la tabla No. 4.

Los 2-alquilimidazoles (4b-c) fueron purificados por percolación a través de una columna de florisil, empleando una mezcla de benceno:acetato de etilo (70:30) para el caso del 2-etilimidazol (4b); para el 2-propilimidazol (4c), se utilizó una mezcla de benceno:cloroformo (60:40). Los rendimientos y puntos de fusión se describen en la tabla No. 5.

| R | Temperatura de reacción | Tiempo de reacción | Rendimiento | | Punto de fusión | |
|-------------|-------------------------|--------------------|------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|
| | (°C) | (hrs) | experimental (%) | reportado (%) | experimental (°C) | reportado (°C) |
| (6a) metil | reflujo | 6 | 75.87 | 58-64 ¹⁴ | 174-176 | 172-174 ^{14, 15} |
| (6b) etil | reflujo | 4 | 48.67 | - | 188-189 | 191.4 ²⁹ |
| (6c) propil | reflujo | 8 | 75.16 | - | 190-193 | 192 ²⁹ |

Tabla No. 3. Síntesis de Diacilderivados de Etilendiamina (RCONHCH₂)₂ (6a-c).

| R | Temperatura de reacción | Tiempo de reacción (hrs) | Rendimiento | | Punto de fusión | |
|-------------|-------------------------|--------------------------|------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| | (°C) | | experimental (%) | reportado (%) | experimental (°C) | reportado (°C) |
| (5a) metil | 270 | 1.25 | 83.09 | 57-69 ^{14,15} | 100-103 | 105 ^{15,17} |
| (5b) etil | 240 | 5.5 | 54.0 | 46.0 ¹⁵ | 36 | 38.1 ¹⁵ |
| (5c) propil | 335 | 1.25 | 70.3 | 49.0 ¹⁵ | * | 35.3 ¹⁵ |

* El punto de fusión no se determinó por ser un material muy higroscópico.

Tabla No. 4. Síntesis de 2-alkilimidazolinas ($RC_3H_5N_2$) (5a-c).

| R | Temperatura de reacción | Tiempo de reacción | Rendimiento | | Punto de fusión | |
|-------------|-------------------------|--------------------|------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
| | (°C) | (hrs) | experimental (%) | reportado (%) | experimental (°C) | reportado (°C) |
| (4a) metil | 92 | 26.0 | 85.0 | 77.0 ^{27, 28} | 142-144 | 142-145 ²⁷ |
| (4b) etil | 92 | 25.5 | 40.95 | - | 83-86 | 85-86 ²⁹ |
| (4c) propil | 92 | 22.0 | 59.64 | - | 155-157 | 159-161 ²⁹ |

Tabla No. 5. Síntesis de 2-alkilimidazoles ($RC_3H_3N_2$) (4a-c).

El espectro de R.M.N. del 2-etilimidazol presentó un triplete (3H) a 1.20 ppm. y un cuadruplete (2H) a 2.75 ppm. correspondientes al grupo etilo. Los protones de las posiciones 4- y 5- aparecen como un singulete (2H) a 6.90 ppm. y finalmente, el protón unido al nitrógeno aparece a 8.15 ppm. como un singulete amplio (1H). Espectro No. 2 del apéndice.

El espectro de R.M.N. de la dibutiriletilendiamina mostró un triplete (6H) a 0.80 ppm. correspondiente a los metilos del propilo, a 1.50 y 2.10 ppm. aparece un sextuplete (4H) y un triplete (4H) que corresponden respectivamente a los metilenos del propilo. La señal que aparece como un multiplete (4H) a 3.30 ppm. corresponde a los protones de los metilenos alfa al grupo amino. Los protones unidos a los nitrógenos resonaron como un singulete (2H) a 6.90 ppm. Espectro No. 3 del apéndice.

Para el caso del espectro de R.M.N. de la 2-propilimidazolina se presentaron las siguientes señales: el propilo dió un triplete (3H) a 0.80 ppm. correspondiente al metilo, un sextuplete (2H) a 1.50 ppm. debido al metileno y un triplete (2H) a 2.10 ppm. que corresponde al metileno unido al anillo. A 3.30 ppm. aparece un multiplete (4H) debido a los metilenos de las posiciones 4- y 5- de la imidazolina, el protón unido al nitrógeno aparece como un singulete (1H) a 6.80 ppm.. Espectro No. 4 del apéndice.

El 2-propilimidazol presentó un triplete (3H) a 0.90

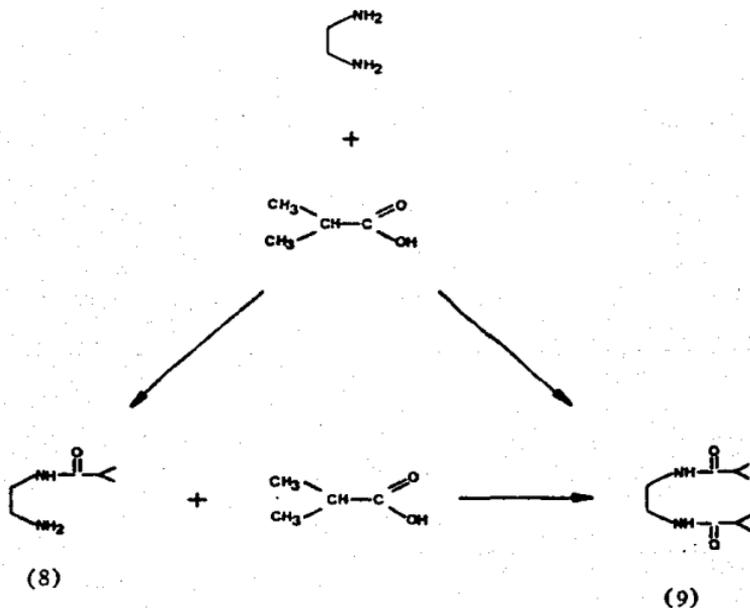
ppm. y a 1.70 y 2.70 ppm. aparecen un sextuplete (2H) y un triplete (2H), señales correspondientes al grupo propilo. Un singulete (2H) a 7.00 ppm. que corresponde a los protones de las posiciones 4- y 5- del imidazol (4c). Finalmente el protón unido al nitrógeno aparece como un singulete (1H), a campos muy bajos, 10.55 ppm.. Espectro No. 5 del apéndice.

Por otra parte, se intentó preparar 2-isopropil imidazol (11) siguiendo la metodología utilizada para la obtención de los 2-alkilimidazoles (4a-c).

Para este propósito, se preparó di-isopropioniletildiamina (9) por dos rutas. En la primera se hizo reaccionar etildiamina con aproximadamente dos equivalentes mol de ácido isobutírico, por recristalización de etanol, se obtuvo 61.44 % de rendimiento de escamas incoloras, que se identificaron como monoisopropioniletildiamina (8). En este caso, tal vez el número de equivalentes mol de ácido isobutírico no fue suficiente, por lo que el producto obtenido (8) se hizo reaccionar con un exceso de aproximadamente 8.5 equivalentes mol de ácido isobutírico, obteniéndose de esta forma 25.67 % de rendimiento de di-isopropioniletildiamina (9), identificada plenamente por su punto de fusión y por su espectro de R.M.N. Esquema No. 10.

Una vez observada la formación del producto (9), con un exceso de ácido isobutírico, se decidió, en un segundo camino, realizar directamente la diacilación de la etildiamina con cuatro equivalentes mol de ácido isobutírico. De esta forma, y después de recristalizar de etanol, se obtuvieron

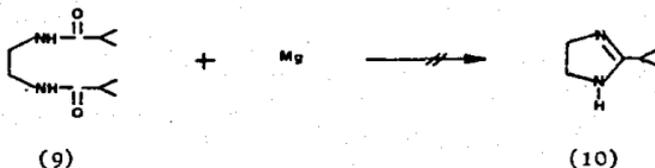
1.0588 g, 35.37 % de rendimiento de escamas incoloras, que se identificaron como di-isopropioniletildiamina (9) por su punto de fusión y por su espectro de R.M.N.. Esquema No. 10.



Esquema No. 10

En el espectro de R.M.N. del compuesto (9) el grupo isopropilo mostró un doblete (12H) a 1.20 ppm. debido a los protones de los metilos, el sextuplete (2H) que aparece a 2.50 ppm. corresponde a los protones unidos a los metilos. A 3.50 ppm. aparece un singulete (4H) debido a los metilenos alfa al grupo amino. Los protones unidos a los nitrógenos aparecen como un singulete (2H) a 5.90 ppm. Espectro No. 6 del apéndice.

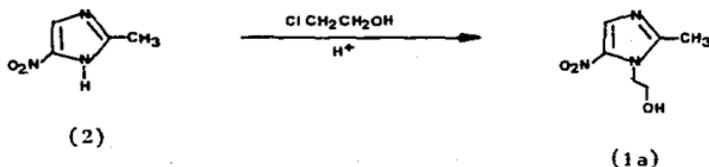
Para la obtención de la 2-isopropilimidazolina (10), se intentó hacer reaccionar el compuesto (9) con magnesio en polvo. Sin embargo, cuando se procedió a destilar la mezcla de reacción, la materia prima sublimó, impidiendo la obtención del compuesto (10). Esquema No. 11.



Esquema No. 11

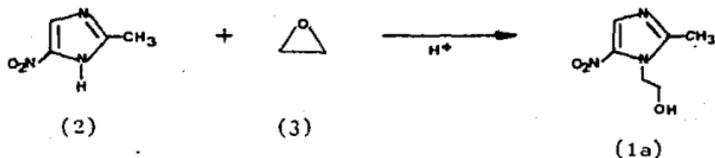
En 1957, el grupo Rhône-Poulenc sintetizó por vez primera el metronidazol. A partir de entonces, surgieron una gran variedad de métodos de síntesis, la mayoría de los cuales se encuentran descritos en la literatura de patentes.

Uno de los métodos más comúnmente usados en la síntesis de metronidazol (1a), es el tratamiento de 2-metil-5-nitroimidazol (2) con un exceso de 2-cloroetanol a temperatura de reflujo^{30,34,38,39}. Esquema No. 12.



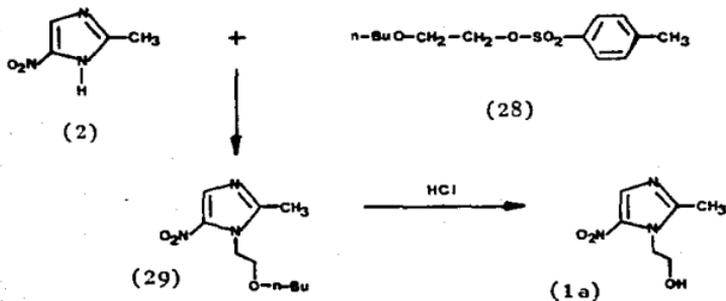
Esquema No. 12

Otro método ampliamente usado, es el tratamiento de 2-metil-5-nitroimidazol (2) con óxido de etileno (3) en presencia de un ácido orgánico^{30,40}. Esquema No. 13.



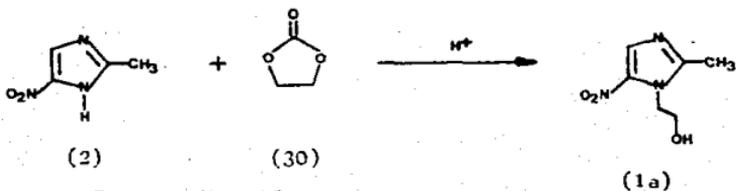
Esquema No. 13

Por otra parte, haciendo reaccionar 2-metil-5-nitroimidazol (2) con butoxietil-p-toluenosulfonato (28) a temperatura de reflujo se obtiene 1-(2-butoxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (29), el cual por reflujo con ácido clorhídrico produce 1-(2-hidróxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (1a)⁴¹. Esquema No. 14.



Esquema No. 14

Tratamiento de 2-metil-5-nitroimidazol (2) con carbonato de etileno (30) en medio ácido rinde el metronidazol (1a) 40,42. Esquema No. 15.



Esquema No. 15

La síntesis del metronidazol (1a) se lleva a cabo a partir del compuesto clave 2-metil-5-nitroimidazol (2). La materia prima para la obtención de éste es el 2-metilimidazol (4a).

La preparación del 2-metil-5-nitroimidazol se realizó haciendo reaccionar el 2-metilimidazol con ácido nítrico, evitando que la temperatura se elevara a más de 70°C. Posteriormente se adicionó ácido sulfúrico y se calentó durante una hora. Después de éste periodo de calentamiento, se adicionó nuevamente ácido sulfúrico en tres fracciones, controlando la temperatura en cada etapa y se continuó el calentamiento durante 1.5 horas más. Para lograr la precipitación del derivado nitrado el pH de la solución se llevó a 4, por la adición de una base. De esta forma se obtuvo el 2-metil-5-nitroimidazol (2) como cristales de color amarillo claro en 65.5 % de rendimiento, superando el reportado en la literatura (rend. lit.³² 45.2 %) y p.f. de 250°-255°C (p.f. lit.³² 250°-252°C).

El espectro de R.M.N. del 2-metil-5-nitroimidazol (2) mostró dos señales: un singulete (3H) a 2.30 ppm. que corresponde al metilo y a 7.85 ppm. otro singulete debido al protón de la posición 4-. Este se desplazó a campos más bajos en relación a los protones de las posiciones 4- y 5- en el imidazol debido a la cercanía del grupo nitro. Espectro No. 7 del apéndice.

Para obtener metronidazol (1a), se hizo reaccionar una solución de 2-metil-5-nitroimidazol (2) en ácido fórmico con óxido de etileno (3). Es recomendable adicionar rápidamente el óxido de etileno, debido a que la reacción es muy exotérmica y una segunda adición produciría un aumento en la temperatura de reacción provocando evaporación del óxido de etileno y consecuentemente aumento en la presión interna. Para realizar la reacción se utilizó un reactor de acero inoxidable. De esta forma se calentó a 100°C durante 1.5 horas. Después del calentamiento, se enfrió el reactor a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo, para precipitar la materia prima sin reaccionar. El precipitado formado se filtró, se lavó con salmuera, para evitar la disolución del 2-metil-5-nitroimidazol, y se secó a 70°C durante 16.0 horas. Se recuperó aproximadamente 30.0 % de materia prima (300.0 mg) con p.f. de 254°-258°C.

La solución de formiato de metronidazol obtenido en la etapa anterior, se llevó a pH 8 con hidróxido de sodio al 50 %. El sólido formado se filtró, se lavó y secó a 60°C durante 16.0 horas. El metronidazol (1a) se obtuvo como un polvo amarillo claro, en un rendimiento de 67.0 % y p.f. de 155°-159°C (p.f. lit.^{24,30} 159°-163°C).

El espectro de R.M.N. del metronidazol (1a) presentó las siguientes señales: un singulete (3H) a 2.50 ppm. correspondiente al metilo, un cuadruplete (2H) a 3.80 ppm. debido al metileno alfa al nitrógeno del anillo, un triplete (2H) a

4.40 ppm. correspondiente al metileno base del alcohol y el protón correspondiente al -OH aparece como un triplete (1H) a 4.80 ppm., el protón de la posición 4- aparece como un singulete (1H) a 7.90 ppm. Espectro No. 8 del apéndice.

Así mismo, se intentó preparar metronidazol (1a), a partir de 2-metilimidazolina (5a), haciéndola reaccionar primeramente con óxido de etileno (3) en dioxano seco para obtener 1-(2-hidroxietil)-2-metilimidazolina (12) y posteriormente oxidarla a 1-(2-hidroxietil)-2-metilimidazol (13) y finalmente nitración para obtener metronidazol (1a). Esquema No. 1. Sin embargo, no se logró obtener el compuesto hidroxietilado (12), por lo que se abandonó esta ruta alternativa.

Tal vez no se llevó a cabo la hidroxietilación de la 2-metilimidazolina (5a), debido a que es necesaria la presencia de un medio ácido para lograr la ruptura del óxido de etileno (3) y el posterior ataque del nitrógeno de la imidazolina (5a). Sin embargo, la 2-metilimidazolina (5a) sufre hidrólisis en medio ácido.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción y purificación utilizadas en la síntesis de metronidazol (1a), a partir de materias primas económicas y de uso común, se intentó escalar el proceso a nivel piloto, desde la prepara-

ción de diaceteletilendiamina (6a) hasta la obtención del 2-metilimidazol (4a), dado que es la materia prima de importación en México para la obtención del metronidazol (1a). Este escalamiento se realizó siguiendo la misma metodología utilizada a escala de laboratorio.

Los resultados obtenidos en el escalamiento se presentan resumidos en la tabla No. 6. Además, se comparan con los obtenidos a escala de laboratorio.

En general se obtuvieron menores rendimientos a nivel piloto, debido a que no se lograron optimizar completamente las condiciones de reacción, es decir, no se contó con el equipo adecuado para este tipo de escalamiento.

A pesar de los problemas que se presentaron, podemos decir que, los rendimientos obtenidos en cada etapa son buenos, los cuales pueden ser mejorados si se cuenta con el material y equipo adecuado para el tamaño de escala que se desee.

| Producto | Escala Laboratorio | | Escala Piloto | |
|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) |
| Diacetiletildiamina | 75.87 | 174-176 | 61.5 | 168-173 |
| 2-Metilimidazolina | 83.09 | 100-103 | 65.0 | 99-103 |
| 2-Metilimidazol | 85.00 | 142-144 | 67.0 | 141-143 |

Tabla No. 6.

IX. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología sintética para la preparación de 2-metil-5-nitroimidazol (2), compuesto clave para la obtención del metronidazol (1a).
- Las diacilaminas (6a-c) fueron preparadas a partir de etilendiamina y el correspondiente ácido o anhídrido.
- Las 2-alquilimidazolininas (5a-c) se prepararon a partir de sus correspondientes diacilaminas (6a-c).
- La técnica empleada en la preparación del 2-metilimidazol (4a), se hizo extensiva para la síntesis de 2-alquilimidazoles (4a-c).
- El 2-metil-5-nitroimidazol (2) se preparó a partir del 2-metilimidazol (4a), el producto así obtenido se hizo reaccionar con óxido de etileno (3) para obtener el metronidazol (1a).
- La metodología desarrollada para la síntesis del metronidazol (1a), a partir de materias primas de menor costo y de uso común, hicieron posible su escalamiento a nivel piloto, desde la preparación de diacetiletildiamina (6a) hasta la obtención del 2-metilimidazol (4a).
- Los productos obtenidos se purificaron y caracterizaron por métodos físicos incluyendo espectroscopía.

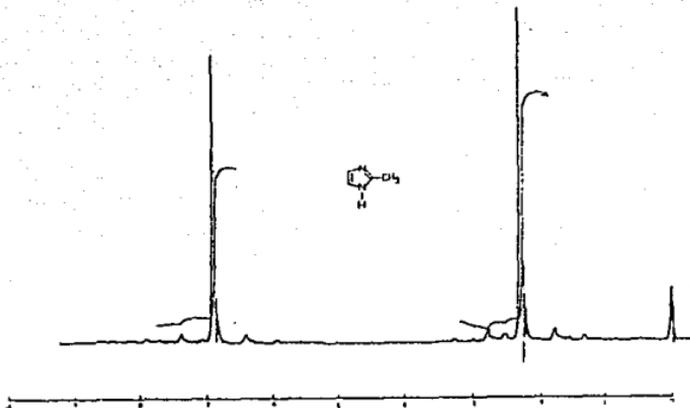
X. RECOMENDACIONES

- Para reducir el número de etapas en el proceso de obtención del 2-metilimidazol, tanto a escala de laboratorio como a nivel piloto, se sugiere que la oxidación se realice en el mismo contenedor donde se recibió la 2-metilimidazolina o incluso sin destilarla, evitando de esta manera su manejo debido a que es demasiado higroscópica.
- Tratar de hacer extensivo el procedimiento aquí reportado a otros 2-alkilimidazoles diferentes a los obtenidos.
- En la etapa de hidroxietilación del 2-metil-5-nitroimidazol es posible recuperar materia prima la cual puede ser reciclada.

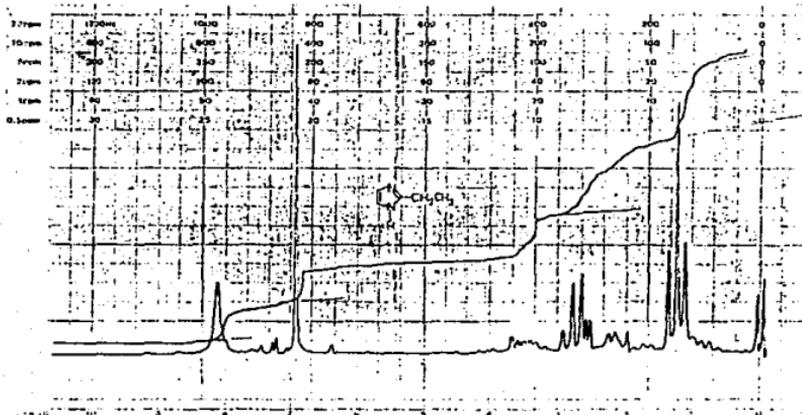
XI. APENDICE

En esta sección se muestran los espectros más representativos de Resonancia Magnética Nuclear de protón (H-RMN).

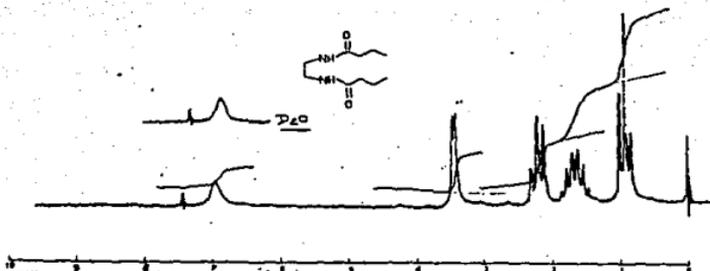
| Espectro No. | Compuesto |
|--------------|---|
| 1 | 2-Metilimidazol |
| 2 | 2-Etilimidazol |
| 3 | Dibutiriletilendiamina |
| 4 | 2-Propilimidazolina |
| 5 | 2-Propilimidazol |
| 6 | Di-isopropioniletilendiamina |
| 7 | 2-Metil-5-nitroimidazol |
| 8 | 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol |



Espectro No. 1



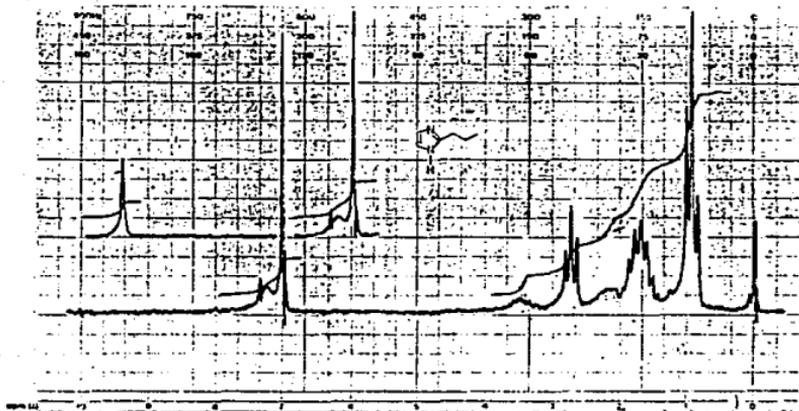
Espectro No. 2



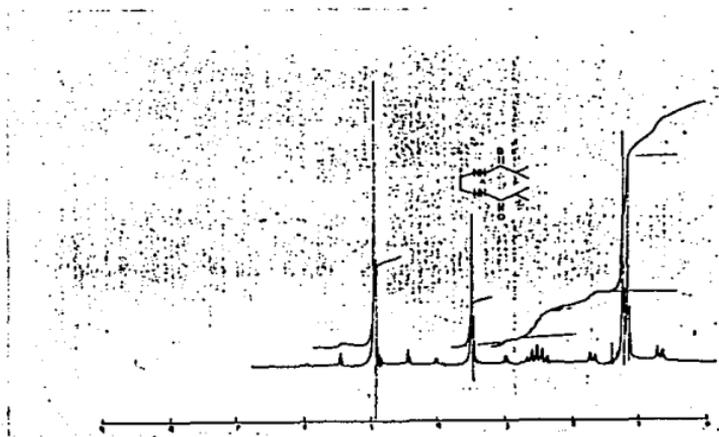
Espectro No. 3



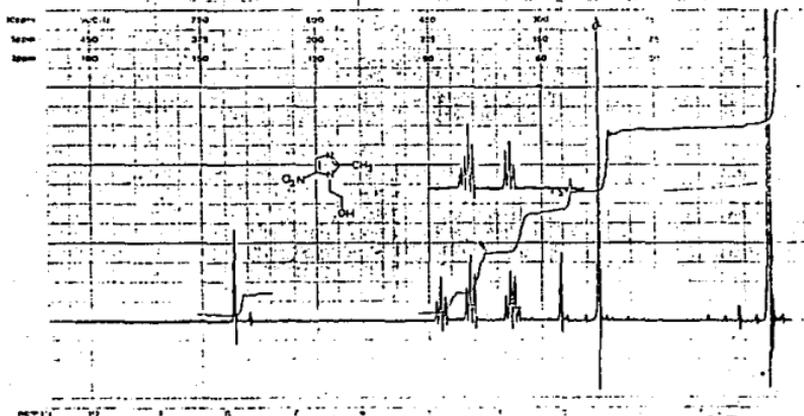
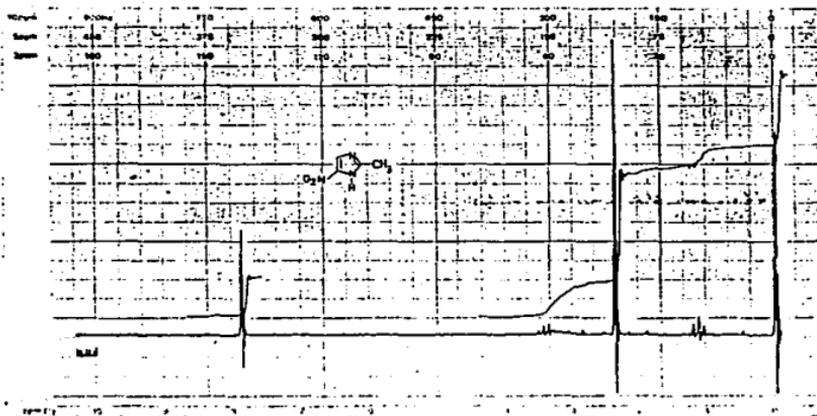
Espectro No. 4



Espectro No. 5



Espectro No. 6



XII. BIBLIOGRAFIA

1. Goodman, L.S. and Gilman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5a. Edition. Mc. Millan Publishing Co. New York, 1975. pp. 1072,1073, 1086-1088.
2. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 28a. Edition. The Pharmaceutical Press. London, 1982.pp. 968-973.
3. Bowman, W.C. y Rand, M.J. Farmacología, Bases bioquímicas y Patológicas. 2a. Edición. Ed. Interamericana. México, D.F., 1984. pp. 36.2, 36.14, 36.19, 36.21.
4. Kastrup, E.K Drug Facts and Comparisons. Ed. Lippincott, J.B. St. Louis Mo., 1984. pp. 1366-1370, 1427-1428.
5. Metronidazole. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, Quebec, Canada, 1976. Editor Sidney M. Finegold.
6. Cosar, C. and Jolou, L. Ann. Inst. Pasteur., 96, 238-241, (1959).
7. Burger, A. Medicinal Chemistry. Part. I. 3a. Edition. Ed. John Wiley & Sons. Wiley-Interscience. New York, 1970. pp. 542,547.
8. Cuadro Básico de Medicamentos, Sector Salud. 5a. Edición. México, 1978. pp. 175, 203.
9. Smith, J.W. and Wolfe, M.S. Ann. Rev. Med., 31, 373 (1980).
10. Katritzky, A.R. and W-Rees, Ch. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Ed. Kevin, T. Potts. Vol. 5, 1984. pp. 345, 373, 457.
11. Grimmett, M.R. Adv. Heterocyclic Chem., 12, 103-183 (1970).

12. Hofmann, K. Imidazole and Derivates. Part I.
In Weissberger, A. The Chemistry of Heterocyclic
Compounds. Interscience, New York, 1953. pp. 3, 127, 213.
13. Schipper, E.S. and Day, A.R. Imidazoles and Condensed
Imidazoles. In Elderfield, R.C. Heterocyclic Compounds.
Wiley, New York, Vol. 5, 1957. pp. 194-295.
14. Fitton, A.O. and Smalley, R.K. Practical Heterocyclic
Chemistry. Academic Press, 1968. pp. 22-23.
15. Chitwood, H.C. and Reid, E.E. J. Am. Chem. Soc., 57,
2424-2426 (1935).
16. Ferm, R.J. and Reibsoner, J.L. Chem. Rev., 54, 593-613
(1954).
17. King, J.A. and Mc. Millan, F.H. J. Am. Chem. Soc., 68,
1774-1777 (1946).
18. Oxley, P. and Short, W.F. J. Chem. Soc., 497-505 (1947).
19. Kyrides, L.P.; Zienty, F.B.; Steahly, G.W. and Morrill,
H.L. J. Org. Chem., 12, 577-586 (1947).
20. Martin, P.K.; Matthews, H.R.; Rapoport, H. and
Thyagarajan, G. J. Org. Chem., 33, 3758-3761 (1968).
21. Hughey IV, J.L.; Knapp, S. and Schugar, H. Synthesis,
489-490 (1980).
22. Firouzabadi, H. and Ghaderi, E. Tetrahedron Letters,
839-840 (1978).
23. Fieser and Fieser's. Reagents for Organic Synthesis. A
Wiley-Interscience Publication. John Wiley & Sons. Vol.
8, 1975. pp. 21.
24. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals and Drugs.
Published by Merck & Co. Inc. Rauway, N.J. USA. Ninth

Edition. 1976.

25. Schlesinger, H.I. and Siems, H.B. J. Am. Chem. Soc., 46, 1965-1968 (1924).
26. Nyholm, R.S. and Woolliams, P.R. Inorg. Synth., 11, 56-59 (1968).
27. Duranti, E. and Balsamini, C. Synthesis, 815-816 (1974).
28. Jones, R.J. J. Am. Chem. Soc., 71, 383-386 (1949).
29. Prager, B. und Jacobson, P. Beilsteins Handbuch Der Organischen Chemie. Edwards Brothers, Inc. Berlin, Band XXIII, 1944. pp. 82-83.
30. Larraine, L.W. and Gaylord, D.A. Analytical Profiles of Drug Substances. Edited by Klaus Florey. Academic Press. Vol. 5, 1976. pp. 327-344.
31. Fuhrhop, J. and Penzlin, G. Organic Synthesis. Ed. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Federal Republic of Germany. 1983. pp. 277.
32. Miller, M.W.; Howes, Jr. H.L.; Kasubreck, R.V. and English, A.R. J. of Med. Chem., 13, 849-852 (1970).
33. Dockner, T.; Anton, F. and Krug, H. Ger. Offen. 2,728,976. C.A. 1977, 90:121603r.
34. Jacob, R.M.; Regnies, G.L. and Crisan, C., U.S. Patent 2,994,061 (1960).
35. Chapin, E.C. and Smith, R.F. J. Am. Chem. Soc., 76, 4179-4180 (1954).
36. Radziszewski, B. Ber., 15, 2706 (1882).
37. Maquenne, M. Ann. Chem. Phys., 24, 522 (1891).

38. Pershin, G.N.; Kochergin, P.M.; Tsyganova, A.M.; Novitskaya, N.A.; Blinova, L.S. and Shlikhunova, V.S. Med. Prom. SSSR. 18, (10), 12-16 (1964).
39. Kochergin, P.M.; Tsyganova, A.M.; Blinova, L.S. and Shlikhunova, V.S. Khim. Geterotskl. Soedin. SSR. 1965, (6), 875-8.
40. Starke, H. Ger. (East) 39, 216 (1965).
41. Sociedad Espanola de Especialidades Farmaco-Terapeuticas, S.A. Span. 305,073, 1965.
42. Sannitocolo, R. U.S. Patent 3,178,446 (1965).