

302927

5  
207

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

Escuela Químico Farmaceutico Biologo  
Con Estudios Incorporados a la UNAM

Universidad femenina  
de México

SINTESIS DE DERIVADOS DEL METRONIDAZOL  
CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLOGICA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
VERONICA TEJEDA GONZALEZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

SINTESIS DE DERIVADOS DEL METRONIDAZOL  
CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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

## C O N T E N I D O

	Página
1. INTRODUCCION -----	1
2. OBJETIVOS -----	2
3. ANTECEDENTES -----	3
4. DISCUSION DE RESULTADOS -----	21
5. PARTE EXPERIMENTAL -----	34
6. ESPECTROS -----	46
7. CONCLUSIONES -----	58
8. APENDICE -----	59
9. BIBLIOGRAFIA -----	62

## 1. INTRODUCCION.

Los nitroimidazoles en particular el metronidazol; poseen actividad contra infecciones causadas por protozoarios de las que la amebiasis en todas sus formas es la más notable, siendo el metronidazol el fármaco de elección en el tratamiento de tricomoniasis como de todas las formas de amebiasis<sup>(1,2)</sup>.

En México la amebiasis constituye un grave problema de salud pública, la síntesis de fármacos derivados del metronidazol con posible actividad amebicida es de interés general y constituye una aportación a la búsqueda de soluciones para este problema.

## 2. OBJETIVOS.

- 2.1 Obtener el ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético producto del metabolismo del metronidazol en humanos.
- 2.2 Sintetizar derivados imidazólicos con posible actividad biológica sobre infecciones causadas por protozoarios.

## 3. ANTECEDENTES.

La distribución de la parasitosis amibiana es universal. La Organización Mundial de la Salud estima que infecta el 10% de la población mundial, en las regiones tropicales alcanza entre 50-80%, observándose que en los países templados casi todos los pacientes son huéspedes asintomáticos<sup>(2)</sup>. Son variados los factores que determinan la gravedad de la infección, entre ellos las deficiencias dietéticas son un factor crucial<sup>(3)</sup>. Sin embargo tratándose de cualquier región esta enfermedad es predominante en sitios de hacinamiento y malas condiciones sanitarias. Fuera de estos lugares las epidemias se deben a la contaminación del agua potable por las aguas de desecho y al manejo no higiénico de los alimentos. Es frecuente la transmisión venerea de la amibiasis, sobre todo entre los homosexuales masculinos<sup>(4)</sup> llega a haber gran prevalencia.

El hombre presenta varias especies de amibas, de las cuales son comensales: Entamoeba gingivalis, E. coli, E. hartmanni, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii; Entamoeba histolytica se reconoce como microorganismo patógeno para el hombre, aunque en muchos individuos puede vivir como comensal inofensivo (portador asintomático). E. gingivalis habita en la boca mientras que las otras amibas habitan en el colon. De la nasofaringe, sistema nervioso central, ojos, piel se han aislado representantes en estado libre

de los géneros Hartmannella, Acantamoeba y Naegleria. Cuando invaden el sistema nervioso central Acantamoeba y Naegleria pueden producir una infección mortal.

E. histolytica es un organismo microscópico unicelular del phylum Protozoa, clase Rhizopoda, familia Amebidae. Posee cinco estadios sucesivos en su ciclo de vida, llamados: Trofozoito, prequiste, quiste, metaquiste y trofozoito metaquístico, localizándose todos en el intestino humano. El parásito entra al huésped por vía oral en el estado de quiste de 10 a 15  $\mu$ . El trofozoito es la forma madura y activa de la amiba, fagocita bacterias y partículas alimenticias pudiendo multiplicarse indefinidamente en el intestino; en ocasiones pueden invadir a la mucosa intestinal donde se alimentan de eritrocitos y producen úlceras que originan cuadros disentéricos. Cuando las amibas penetran en los capilares se transportan en la corriente sanguínea hasta hígado u otros organos, en donde forman un absceso. En un momento dado un trofozoito se redondea para formar un prequiste que secreta una membrana fina y resistente en la que se vuelve a originar un quiste. La maduración de este estadio tiene lugar en el intestino grueso o en las heces, se alcanza después de dos divisiones sucesivas del núcleo. Con la formación del quiste tetranucleado se completa el ciclo vital de E. histolytica.

A continuación se presenta la clasificación clínica de la amibiasis, elaborada por la Organización Mundial de la Salud.



## Amibiasis

### 1. Asintomática

### 2. Sintomática

a) Amibiasis intestinal: i) disenterica, ii) colitis disenterica, iii) ameboma, iv) apendicitis amebica.

b) Amibiasis extraintestinal: i) hepática, aguda no superativa, ii) absceso hepático.

3) Cutánea comprende otros organos (ej. pulmón, cerebro y bazo) sin considerar el hígado.

La forma más común es la amibiasis intestinal, con frecuencia asintomática. Otro grupo de enfermos presentan síntomas definidos, tales como diarrea o disenteria, dolor cólico abdominal, flatuancia, anorexia, pérdida de peso y fatiga crónica. Una situación grave es la perforación de una úlcera amibiana, ya que se acompaña de los signos comunes de irritación o infección peritoneales. La diseminación de la infección al hígado puede presentarse en pacientes que nunca han tenido molestias intestinales. La erosión causada por absceso hepático, a través del diafragma provoca al amibiasis pulmonar. Son poco frecuentes los abscesos amibianos en otros órganos, tales como cerebro, pericardio<sup>(5)</sup> y bazo. Pocas veces ocurre una infección amibiana de la piel pero cuando se presenta, puede producir extensas ulceraciones gangrenosas del tejido perineal o afectar la piel que rodea una colostomía o un drenaje de absceso hepático. Se han notificado infecciones en vagina,

uretra y clitoris,<sup>(6)</sup> y pene<sup>(7)</sup>.

La amibiasis hepática es la forma más común de la amibiasis extraintestinal. La epidemiología y manifestaciones clínicas de la enfermedad han sido revisados por R. Eldson-Dew<sup>(8)</sup> y un régimen para la evaluación comparativa de fármacos amebicidas en la clínica ha sido descrito por B.K. Vakil y cols.,<sup>(9)</sup>. Es importante recordar que la amibiasis hepática puede presentarse durante el tratamiento con amebicidas que actúan sólo en infecciones intestinales.

La investigación de agentes antiamebianos puede ser realizada empleando técnicas in vitro e in vivo. Las técnicas in vitro descritas por Woolf<sup>(10)</sup>, determinan la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un amebicida sobre el crecimiento de E. histolytica en un medio de cultivo complejo.

Las pruebas in vitro generalmente anteceden a las pruebas in vivo en animales de laboratorio. Las ratas infectadas con E. histolytica son usadas para ensayar la actividad de un fármaco contra la amibiasis intestinal, mientras que el hamster es usado normalmente para estudios hepáticos de la amibiasis<sup>(9,10)</sup>.

Quimioterapia de la amibiasis.

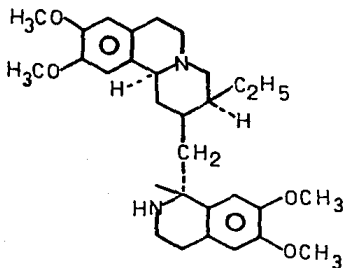
Los fármacos utilizados como amebicidas pertenecen a los siguientes grupos químicos:

1. Principios activos de plantas: emetina, deshidroemetina, conesina y berberina (alcaloides).

- 2. Antibióticos: tetraciclina, eritromicina y paromicina.
- 3. Arsenicales: Acetarsan.
- 4. Derivados de la 8-hidroxiquinolina: diiodohidroxiquina, iodo-clorhidroxiquina.
- 5. Derivados de la quinolina: cloroquina, quinacrina.
- 6. o-amino cresoles: camaform.
- 7. Haloacetamidas: clorfenoxamida.
- 8. Quinonas: fancuona.
- 9. Compuestos nitroheterocíclicos: metronidazol, niridazol, tinidazol.

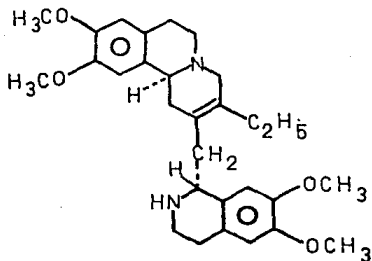
El alcaloide (-) emetina (I), aislado de la raíz de Cephaelis  
epicacuanha ó C. acuminata, fué descrito por Pelletier en 1817.

Las propiedades amebicidas in vitro de la emetina fueron reconocidas hace 60 años<sup>(11)</sup> y empleada subsecuentemente en la clínica en pacientes con disentería o hepatitis amibiana<sup>(12)</sup>. El fármaco es más activo contra formas móviles que contra quistes. La (+) (-) dehidroemetina (II) posee actividad antiamebica igual a la (-) emetina y es mejor tolerado y excretado más rápidamente el alcaloide natural. El modo de acción que se atribuye a la (-) emetina (+) (-) dehidroemetina es la inhibición de la síntesis de proteínas en células.



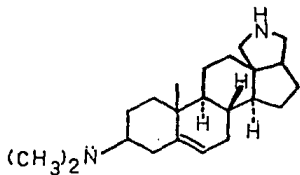
Alcaloide de la Holarrhena. Extractos de plantas de las especies de Holarrhena, particularmente de la corteza de H. antidisentérica han sido empleados en el tratamiento de disentería amibiana sobre todo en la India, aunque por su toxicidad neurológica poco han sido usadas fuera de ella. Numerosos alcaloides

se han logrado aislar, principalmente conesina (III), que es empleada en amibiasis intestinal y extraintestinal en el hombre.



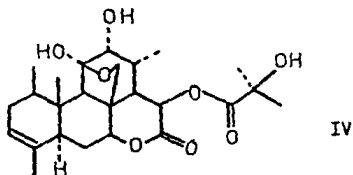
II

Derivados de la fenantropiran-2-ona, combinados con triterpenoides, son llamados amaroides. Se encuentran como glucósidos en varias plantas de la familia de las simaroubaceas. Se ha empleado la glaucarubina (IV) en ratas, cuyos y perros, aunque no se ha establecido en la práctica clínica.



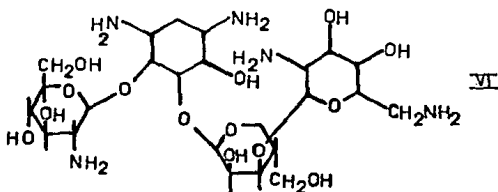
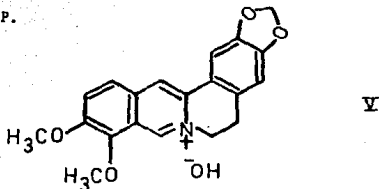
III

El alcaloide berberina (V) aislado de la planta Berberis aristata Linn tiene actividad in vitro y en amibiasis experimental. El sulfato es activo in vitro solamente en alta concentración (1000 g/ml). No se ha informado de estudios clínicos.



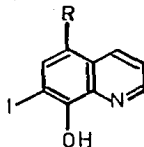
Se ha comprobado que numerosos antibióticos son útiles en el tratamiento de la amibiasis intestinal, especialmente la eritromicina, la paromicina y algunas tetraciclinas. La paromicina (IV) es el único que es directamente amebicida. Los otros antibióticos no son directamente amebicidas, pero actúan por interferencia en la flora entérica para la proliferación de amibas patógenas. La paromicina es un antibiótico aminoglucósido aislado de cultivos de Streptomyces rimosus (13), es amebicida in vitro e in vivo se ha empleado en el tratamiento de amibiasis intestinal, ineficaz contra formas extraintestinales de la enfermedad. In vitro es más activo que la emetina. También posee actividad antibacteriana contra microorganismos normales y patógenos del tracto gastro-

intestinal<sup>(14, 15)</sup>. Es de uso clínico como sulfato de paremicina USP.



Numerosas 8-hidroxiquinolinas halogenadas se han sintetizado y utilizado clínicamente por su acción amebicida. De estos compuestos la 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina (VII) (Iodoquinol, Embequin), la 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina (VIII) (Vioform) y la 5-sulfonato-7-iodo-8-hidroxiquinolina (IX) (Quiniform), son activos contra formas móviles y quísticas. Actúan únicamente sobre amibas del tracto intestinal y no sirven para absceso y hepatitis amebianos. La reacción tóxica más importante atribuida particularmente a 5-cloro-7-iodo-8-quinolinol (X) (clioquinol), es una neuropatía subaguda, lo que ha llevado a su retiro de mercado japonés y a que se impongan restricciones a su venta en EUA.

R = I      VII  
 R = Cl     VIII  
 R = SO<sub>3</sub>Na IX

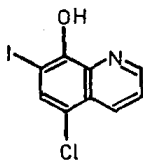


El modo de acción de la 8-hidroxiquinolina parece ser ejercido por la quelación del ión ferroso necesario para el crecimiento de la amiba <sup>(16)</sup>.

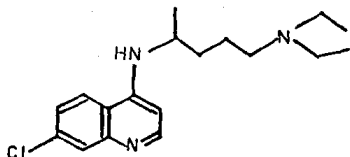
Un número de compuestos antimaláricos de la clase de aminoquinolinas poseen significativa actividad contra la amibiasis en hamster y en el hombre. Aunque la cloroquina (XI) es empleada en el tratamiento de amibiasis extraintestinal, tiene pobre actividad contra la forma intestinal de la enfermedad, presumiblemente es absorbida rápidamente y no alcanza la concentración mínima efectiva en el intestino <sup>(17,18)</sup>.

Aunque se ha encontrado que la quinacrina 7 [ (3-octilamino) propil ] aminobenzacridina (XII) es efectiva contra abscesos amibianos en hígado y contra amibiasis intestinal, el compuesto no es de uso clínico <sup>(19,20)</sup>.



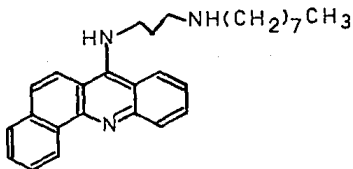


X



XI

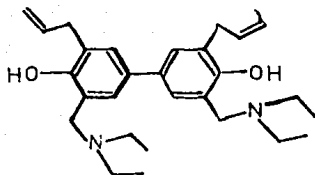
El ortoaminofenol, 6,6-dialil- $\alpha, \alpha'$ -bis (diethylamino-4-4'-bi-*o*-cresol (XIII) (Camaformo)<sup>(21)</sup>, mostró actividad amebicida moderada *in vitro* y fue activo contra amebiasis hepática en hamster y amebiasis intestinal en ratas y perros. Ensayos clínicos confirmaron la actividad amebicida en el hombre<sup>(22,23)</sup>.



XII

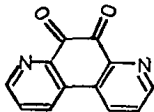
La 4,7-fenantrolin-quinona (XIV) (Entobex, fancuona)<sup>(24)</sup> es activo contra *E. histolytica* *in vitro* y contra amebiasis intestinal en ratas. Ensayos clínicos confirmaron la actividad amebicida

en el hombre <sup>(25,26)</sup> de la 4,7-fenantrolin-quinona.

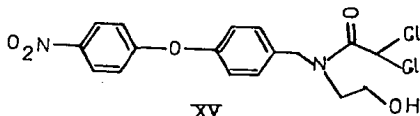


XIII

El desarrollo de las haloacetamidas como amebicidas resultó de la observación de que ciertos feniltiazolidin-1,1-dióxidos poseían significativa actividad amebicida contra E. criceti en hamster <sup>(27,28)</sup>. De esta serie la mejor actividad amebicida in vitro e in vivo fue del 2,2-dicloro N (2-hidroxiethyl)-N- [ (4-nitro fenil)bencil ] acetamida (XV) (Clorfenoxamida) <sup>(29)</sup>. Numerosos informes han confirmado la eficacia clínica de clorfenoxamida en tratamiento de amibiasis intestinal en el hombre y se le ha propuesto como quimioprolifáctico en áreas endémicas <sup>(30,31,32)</sup>.

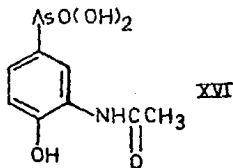


XIV



XV

Los fármacos arsenicales han sido usados exitosamente en el tratamiento de amibiasis intestinal por muchos años, pero han sido desplazados totalmente por los fármacos más modernos y menos tóxicos. El primer arsenical empleado en el tratamiento de amibiasis fue el ácido 3-acetamido-4-hidroxifenilarsónico (XVI) (acetarsol).



El descubrimiento de las propiedades antibacterianas de los nitrofuranos<sup>(33)</sup> estimuló el interés en los nitroheterociclos como agentes quimioterapéuticos en general. Aunque algunos nitrotiazoles como 1-(5-nitro-2-tiazolil)-2-imidazolidona (VII) (Niridazol) mostró una respuesta eficaz en el tratamiento de disentería amibiana y absceso hepático<sup>(34, 35)</sup> en humanos. Por sus efectos neurotóxicos (psicosis, desmayo epiléptico)<sup>(36)</sup> no es recomendable clínicamente.

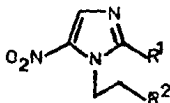


El descubrimiento de las propiedades antibacterianas y antitricomonicidas del antibiótico azomicina<sup>(37)</sup> llevó a la investigación de los nitroimidazoles como agentes antiparasitarios<sup>(38,39)</sup>.

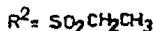
Aunque los derivados 2-nitroimidazólicos pueden ser preparados, son relativamente inaccesibles comparados con los correspondientes 4 (5)-nitroimidazoles, y la investigación de estos últimos compuestos por dos diferentes grupos de investigadores, llevó al descubrimiento de compuestos que poseen potente actividad tricomonocida sistémica. Investigadores de Rhone-Poulenc sintetizaron metronidazol (XVIII) (Flagyl)<sup>(40,41)</sup> que es ahora el fármaco de elección en el tratamiento de tricomoniasis<sup>(42,43)</sup> y de todas las formas de amibiasis<sup>(8,44,45)</sup>. Aunque las propiedades amebicidas de metronidazol fueron descritas en un artículo original<sup>(40)</sup> no se empleó en la clínica hasta años después. En pruebas de laboratorio, metronidazol es efectivo contra amibiasis intestinal en ratas y amibiasis hepática en hamster y activo contra E. histolytica

in vitro<sup>(40,41)</sup>. Pruebas clínicas iniciales indicaron que el metronidazol es capaz de curar la disentería amibiana invasiva y el absceso amibiano hepático<sup>(46)</sup> en dosis no tóxicas.

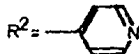
Variaciones de la estructura del metronidazol principalmente para mejorar la actividad tricomonocida y mayor estabilidad metabólica, consiguieron descubrir el tinidazol (Fasigyn, Tricolam), nimorazol (XIX) (nitrimidazina) y el panidazol (XX). El tinidazol es activo contra E. histolytica in vitro<sup>(42,43)</sup>. Pruebas clínicas han establecido el valor del tinidazol en el tratamiento de amibiasis intestinal y hepática en humanos<sup>(49)</sup>. Similarmente nimorazol, panidazol y otros derivados de variaciones estructurales del metronidazol se ha encontrado que poseen actividad amebocida in vitro y en animales de laboratorio<sup>(50,51)</sup>.



XVIII



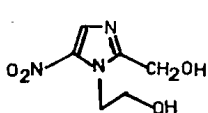
XIX



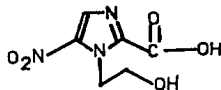
XX

Estudios de estructura actividad realizados por Rhone-Poulenc llevaron a la conclusión de que en general los nitroimidazoles 1 sustituidos poseen mayor actividad que sus análogos 4-nitroimidazoles<sup>(52)</sup>.

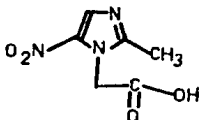
Investigadores del metabolismo del metronidazol en humanos y animales de laboratorio mostraron que los tres metabolitos principales son 1-(2-hidroxiethyl)-2-hidroxiethyl-5-nitroimidazol (XXI), 1-(2-hidroxiethyl)-2-carboxi-5-nitroimidazol (XXII) y 1-(carboxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol (XXIII), resultando todos ellos inactivos contra *T. vaginalis* (53,54). No hay evidencia que indique que la reducción sustancial del grupo nitro suceda, como ocurre en los nitrotiazoles.



XXI

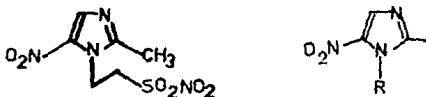


XXII



La vulnerabilidad del metronidazol al metabolismo oxidativo llevó al desarrollo de compuestos que poseen mayor estabilidad metabólica. La sustitución del grupo 1-(2-hidroxiethyl) por un grupo cianoethyl logró obtener compuestos de la serie 1-(2-cianoethyl)-2-alkil-5 nitroimidazoles que tienen mayor actividad contra *T. foetus* en infecciones en ratón que el metronidazol (55). Observándose una buena curva de correlación cuando log K (coeficiente de partición n-octanol-agua) es graficado contra  $1/CD_{50}$  para esta

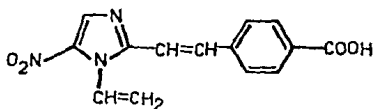
serie de compuestos. Otras series de compuestos mostraron similar relación con ciertas variaciones en la curva debido a variaciones de otros parámetros. De estas observaciones algunos investigadores concluyeron que existía un requerimiento estructural simple para la actividad biológica y era la unidad del 1-alkil-5-nitroimidazol y que el grupo nitro no estuviera impedido estéricamente<sup>(55)</sup>, de lo que resultó el descubrimiento del tinidazol (XXIV), efectivo en el tratamiento de la tricomoniasis<sup>(56,57)</sup> y metabolizado más lentamente que el metronidazol<sup>(58,59)</sup>.



Un amplio rango de 1-sustituídos-5-nitroimidazoles de estructura general (XXV) han sido investigados, y muchos poseen actividad similar al metronidazol<sup>(60)</sup>.

En general, puede establecerse que los 5-nitroimidazoles-1-sustituídos tienen actividad tricomonocida intrínseca, y por variaciones de los sustituyentes, es posible obtener compuestos que tienen actividad sistémica en animales y en el hombre. A pesar de investigaciones detalladas de numerosos nitroimidazoles el fármaco de elección en tricomoniasis y amebiasis sigue siendo metronidazol.

En algunos derivados de 5-nitroimidazoles se ha encontrado que tienen actividad antitripanosomiasis, de éstos (XXVI) fue el mejor en actividad<sup>(61,62)</sup>.



En el presente trabajo se sintetizaron derivados del metroimidazol, en particular los siguientes:

ácido-2-metil-5-nitroimidazolil-1-acético (I-1), N-(3-(N-morfolil propil)-2 (2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida (III-1), N-(2-pirimidil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida (III-2), N-(2-piridil)-2-(2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida (III-3).



#### 4. DISCUSION DE RESULTADOS.

4.1 El ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-il acético (I) se puede sintetizar por oxidación del metronidazol por diferentes métodos usando oxidantes en medio ácido o en medio básico<sup>(63)</sup>. En este trabajo se siguieron dos métodos diferentes utilizando oxidantes en medio ácido: al ácido crómico ( $H_2CrO_4$ ) ó el dicromato de potasio  $K_2Cr_2O_7$ .

Primero se utilizó el método reportado en la patente 3,236,856 de E.U.A. en la que se indica que al agregar mezcla crómica ( $Cr_2O_3/H_2O/H_2SO_4$ ) gota a gota a una suspensión de metronidazol en agua caliente, se efectúa una reacción exotérmica; que esta solución de color verde se calienta por 5 minutos y después de enfriar y extraer se obtiene el ácido en un 55% de rendimiento. Al seguir esta técnica se observó que no se efectúa la reacción exotérmica al mezclar los reactivos, ni el color de la mezcla vira a verde, sino hasta que se coloca a reflujo, además el color no se mantiene sino que se transforma en azul. El rendimiento del producto crudo fué de 72%; sin embargo, al purificar sólo se obtiene un rendimiento de 15% y ésto después de 4 horas de extracción continua.

Para aumentar el rendimiento se efectuaron modificaciones en el método principalmente en cuanto al tiempo de calentamiento. Las condiciones y variables se encuentran en la Tabla I. Aunque

Los rendimientos no cambian considerablemente al variar el tiempo de reflujo, el orden descendente de rendimiento fue el siguiente 5, 10, 15, 30 minutos, por lo que las siguientes reacciones se hicieron con 5 minutos de calentamiento a reflujo.

Considerando que una de las ventajas que podría afectar más al rendimiento de la reacción, era el tiempo de extracción, se hicieron variaciones aplicándose extracción continua entre 4 y 24 horas; sin embargo, la diferencia en rendimiento no fué muy apreciable al variar el tiempo de la extracción, lo que se explica considerando que la mayor cantidad de producto se extrae durante las primeras horas. Al aumentar el volumen de la reacción surgió un problema adicional, fué necesario utilizar un aparato de extracción continua más grande<sup>(8-2)</sup> que tenía la desventaja de no contar con un sistema de agitación, condición que sí se cumplía en el aparato empleado para cantidades menores<sup>(8-1)</sup>. Esta falta de agitación dió como resultado que la extracción fuera menos eficiente; por lo que debió mantenerse la extracción continua durante 72 horas para tratar de obtener los mismos rendimientos que cuando se trabajó con cantidades pequeñas.

La diferencia del rendimiento en porcentaje entre el producto puro y el producto crudo se debe a la presencia de sales inorgánicas en este último, que a pesar de ser insolubles en el acetato de etilo son arrastradas durante la extracción ya que forman un polvo fino y ligero.

Siguendo la reacción por cromatografía en capa fina se observó que a los 5 minutos de reflujo se efectúa la reacción; en este momento la mezcla se colorea de verde pasando inmediatamente a azul. El mayor rendimiento de producto puro que se alcanzó en esta reacción fue 20.3%.

Buscando obtener mejores rendimientos se probó la oxidación con  $K_2Cr_2O_7$  en medio ácido<sup>(64)</sup> calentando a reflujo durante 30 minutos. En este procedimiento se observa que durante el reflujo la mezcla de reacción vira de color naranja a verde pardo y de éste a azul, el rendimiento del producto crudo fué de 86%; sin embargo, del producto puro sólo se obtiene un 12.5%.

Considerando que los rendimientos obtenidos al calentar la mezcla son bajos y que la reacción parece proceder a temperatura ambiente, se decidió efectuarla en estas condiciones. A temperatura ambiente se efectúa una reacción exotérmica a los 3 minutos alcanzando una temperatura de 75°C y virando a verde pardo; a los 7 minutos la reacción llega a su término sin cambiar a color azul.

Al igual que en el método I, al aumentar el volumen de reacción se presentó el mismo problema con la extracción continua por lo que además de dar más tiempo de extracción se optó por extraer en porciones en el aparato pequeño<sup>(8-1)</sup>. El mayor rendimiento de producto puro en esta reacción fue del 30%. Las condiciones y las variables se encuentran en la Tabla II.

En realidad existe poca diferencia en las propiedades oxidantes del  $\text{CrO}_3$  y del  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ; sin embargo en este caso las ventajas del segundo método respecto al primero fueron: el menor número de manipulaciones en el laboratorio pues no fué necesario colocar la mezcla de reacción a reflujo y el aumento en el rendimiento es de un 10%.

El producto consiste de cristales amarillo claro con punto de fusión de 172-174°C; el espectro de infrarrojo (Espectro No. 1) muestra bandas características: una ancha en 3450 para el -OH del ácido, en 1750 una banda para carbonilo de ácido carboxílico y en 1500 banda característica de grupo nitro.

El espectro de RMN (Espectro No. 2) muestra en 2.54 un singulete que integra para tres protones que se asignó al metilo imidazólico, en 5.23 un singulete que integra para dos protones y que se asignó al N-metileno, en 8.09 un singulete que integra para un protón y que se asignó al =CH- imidazólico. La señal correspondiente al protón ácido no aparece clara en todos los espectros; se presenta como un levantamiento de la línea base a 9.8 y desaparece al intercambiar con  $\text{D}_2\text{O}$  (Espectro No. 2-A).

## SINTESIS DE AMIDAS.

4.2 Para efectuar la síntesis de las amidas objeto de este trabajo se preparó previamente el cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazol-1-il)-acetilo (II) conservándose en condiciones anhidras hasta llevar a cabo la reacción con el respectivo nucleófilo, debido a que en general los halogenuros de acilo son fácilmente hidrolizables<sup>(65,66)</sup>. El HCl y el SO<sub>2</sub> generados en el seno de la reacción se eliminan a presión reducida. Posiblemente no se consigue eliminar del todo el exceso de HCl pues al tomar el pH del producto éste fue de 1. Sin embargo, la hidrólisis de los halogenuros de acilo no es catalizada por ácidos con excepción de los bromuros de acilo, debido a la formación de puentes de hidrógeno<sup>(67)</sup>. Existen halogenuros de acilo que se hidrolizan más lentamente, lo cual se atribuye al efecto de resonancia, efecto que no existe en el cloruro de acilo que se sintetizó en este trabajo.

Debido a que algunas de las aminas utilizadas son sólidas casi siempre insolubles en disolventes inertes y poco polares como el tolueno; ya que en el caso de las aminas líquidas, éstas no propician un medio homogéneo de reacción; se probaron otros disolventes de los cuales el más apropiado resultó ser el acetonitrilo.

Se consideran a continuación las síntesis de cada una de las amidas obtenidas en este trabajo ya que en cada ocasión las condi-

ciones fueron diferentes.

4.3 La obtención del derivado N-(3 (N-morfolil)propil) 2 (2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamina (III-1) se hizo por dos métodos diferentes. En el primero se empleó un exceso de amina como disolvente y en el segundo se utilizó sólo un equivalente de amina empleando un equivalente de piridina como base para neutralizar el ácido clorhídrico producido en la reacción y como disolvente acetonitrilo; estas diferencias también hicieron variar el procedimiento de purificación.

En el método 1 el exceso de amina neutralizó por completo el cloruro de hidrógeno producido; así que para purificar, sólo se añadió acetato de etilo al producto crudo; se calentó a ebullición, disolviéndose específicamente la amida que al enfriar cristaliza.

En el método 2 en el que la cantidad de amina empleada fué sólo de 2 equivalentes, el pH del producto de reacción es ligeramente ácido, lo que ocasiona que al calentarse a ebullición con acetato de etilo haya descomposición, lo que se observa al analizar el producto de reacción por cromatografía en capa fina, en la que aparece una mancha más. En este caso la amida se purificó por extracción ácido base con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para formar la sal del ácido y extraer la amida. El pH de la fracción acuosa debe mantenerse lo más neutro posible ya que tanto el pH ligeramente básico o ligeramente ácido provoca la descomposición del producto al ser calentado.

Las mejores condiciones se obtienen cuando la reacción se efectúa a  $-3^{\circ}\text{C}$ . Posiblemente el hecho de que en el primer método no se presente descomposición del producto cuando se calentó; sea debido a que el producto crudo tiene pH neutro.

La amida se obtiene en forma de cristales blancos con punto de fusión de  $139-140^{\circ}\text{C}$ ; por cromatografía en capa fina presenta una mancha con  $R_f = 0.45$  (utilizando como sistema de elución metanol 100% y revelando con luz ultravioleta) el espectro de infrarrojo (Espectro No. 3) presenta una banda en 3290 correspondiente al  $-\text{NH}-$ , en 3105 una banda para el  $=\text{CH}-$  aromático de imidazol, en 1655 una banda para el carbonilo de la amida y en 1530 una banda para el grupo nitro.

En el espectro de RMN (Espectro No. 4) aparece a 1.68 ppm un quintuplete con una constante de acoplamiento de 6 Hz que integró para dos protones, que se asignó al metileno en posición 2 de n-propilo, que interacciona con los protones de los carbonos 1 y 3 del mismo resto N propílico; de 2.33 a 2.6 aparecen juntos un multiplete que se asignó a los metilenos alfa al nitrógeno del anillo morfolínico dos del propio anillo y uno de la cadena propílica y en 2.5 un singulete correspondiente al metilo en posición 2 de anillo imidazólico. Ambas señales integran para nueve protones, seis correspondientes a los metilenos y tres al metilo; en 3.38 aparece un cuadruplete que integró para dos protones que se asigna, al metileno alfa al nitrógeno amídico de la

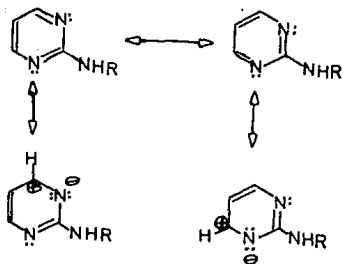
cadena propílica, con una constante de acoplamiento de 6 Hz como resultado de su interacción con dos protones metilénicos de carbono 2 de la cadena propílica y con el protón unido al nitrógeno amídico; al intercambiar con agua deuterada éste cuadruplete se convierte en un triplete al interactuar el metileno solo con dos protones; de 3.64 y 3.73 ppm se encuentra una señal múltiple que integró para cuatro protones y se asignó a los dos metilenos alfa al oxígeno del anillo morfolínico; en 4.87 aparece un singulete que integra para dos protones y se asignó al N-metileno; en 7.7 una señal ancha que integra para un protón que se asigna al protón del nitrógeno amídico ya que desaparece con agua deuterada; en 7.92 un singulete que integra para un protón y que se asignó al protón aromático imidazólico.

4.4 En la obtención de la N-(2-pirimidil)-2-(metil-5-nitroimidazolil-1-) acetamida (III-2) se utilizó, como en el caso anterior el acetonitrilo como disolvente; sin embargo a pesar de que teóricamente este no reacciona y de que se utilizó un exceso de amina, en esta reacción, al utilizar acetonitrilo como el primer disolvente se forman más de dos productos en una mezcla difícil de purificar, por lo que se decidió utilizar tolueno anhidro como disolvente, obteniéndose así un solo producto. La purificación se hizo por recristalización. Se obtuvieron cristales color rosa pálido con punto de fusión de 120°C; por cromatografía en capa fina se presenta como una mancha con  $R_f = 0.28$  (utilizando como siste-



ma de elución acetato de etilo 100% y revelando con luz ultravioleta). En el espectro infrarrojo (Espectro No. 5) las bandas en 3450 y 3240 se asignaron para el -NH- amídico. Las señales entre 3000 y 3200 se asignaron a los enlaces =CH- aromáticos de los heterociclos presentes, en 1690 la banda característica de carbonilo de amida y en 1530 una banda para el grupo nitro.

El espectro de resonancia magnética nuclear (Espectro No. 6) muestra un singlete en 2.44 que integra para 3 protones, que se asignó al metilo imidazólico, en 5.5 un singlete que integra para dos protones que se asignó al N-metileno; en 7.25 se presenta un triplete con constante de acoplamiento de 3 Hz que integra para un protón que se asignó al =CH- aromático en posición 5 de la pirimidina por ser el protón más protegido de este anillo plano y que se encuentra acoplado con dos protones equivalentes en posición orto, uno en el carbono 4 y otro en el carbono 6; en 8.1 un singlete que integra para un protón perteneciente al =CH- imidazólico; en 8.71 se presenta un doblete que integra para dos protones con una constante de acoplamiento de 3 Hz perteneciente al mismo sistema y que fue asignada a los protones equivalentes en 4 y 6 de la pirimidina acoplados con el protón en 5 y que están más desprotegidos que éste por su vecindad con los nitrógenos pirimidínicos como resultado de la contribución de formas resonantes como:



Uno de los productos obtenidos como impureza aparece también en otra de las reacciones de amidación, se discute posteriormente su caracterización.

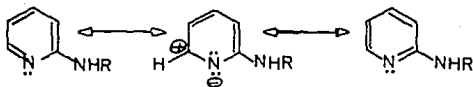
4.5 N-(2-piridil)-2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida (III-3). Este producto se obtuvo por una reacción a baja temperatura empleando dos equivalentes de amina. Se purificó por extracción ácido-base. La mezcla de reacción está formada por el ácido, la amina y la amida. La purificación se hace aprovechando la naturaleza ácida o básica de los componentes. A pH=1 se forman la sal de la amina y de la amida, extrayéndose en la fase orgánica el ácido; a pH=4 se forma sólo la sal de la amina por ser ésta más básica que la amida. Extrayéndose en la fase orgánica la amida. El disolvente orgánico se evapora a presión reducida y el producto final puede recristalizarse de acetato de etilo.

La amida (III-3) se presenta en forma de cristales color café claro con punto de fusión de 158-160°C, por cromatografía

en capa fina se observa una mancha con  $R_f = 0.475$  (utilizando como sistema de elución acetato de etilo y revelando con luz ultravioleta); las bandas características en el espectro infrarrojo (Espectro No. 7) son las bandas en 3320 corresponde al  $-NH-$  amídico, en 1700 para el carbonilo de la amida y la banda en 1540 para el grupo nitro.

El espectro de resonancia magnética nuclear (Espectro No. 8) muestra en 2.49 un singulete que integra para 3 protones que se asignó al metilo imidazólico, en 5.33 un singulete que integra para dos protones que se asignó al N-metileno; de 7.1 a 7.3 un multiplete que se asignó al  $=CH-$  en posición 5 de la piridina que integra para un protón y que esta acoplado con los protones en las posiciones 4 y 6 de la piridina. Esta señal se encuentra en campo alto por ser el protón aromático más protegido. De 7.7 a 8.26 se presenta un multiplete que integra para dos protones que se asignó para los  $=CH-$  en posición 3 y 4 de la piridina por ser los protones más protegidos después del protón en posición 5 y que están acoplados entre ellos mismos y con el protón 5. En 8.12 en medio de un multiplete debido a los protones 3 y 4 aparece un singulete que integra para un protón y que se asignó al  $=CH-$  imidazólico. De 8.44 a 8.6 se presenta un multiplete (aparentemente doblete) que integró para un protón y que se asignó al  $=CH-$  aromático en posición 6, que esta acoplado con un protón en orto, otro en meta y otro en para; es el protón más desprotegido por

encontrarse en la posición contigua al nitrógeno piridínico y como resultado de la contribución de formas resonantes como:



En uno de los experimentos realizados para obtener esta amida empleando dos equivalentes de amina, una vez que se disolvió a 0°C el cloruro de ácido y la amina en acetonitrilo, se calentó a reflujo la mezcla durante 20 minutos obteniendo un producto inespereado identificado como 2-metil-5-nitroimidazol.

Al hacer un análisis retrospectivo de otras reacciones se encontró que este mismo producto aparece en los casos en los que se empleó acetonitrilo y el medio no es fuertemente básico (más de 2 equivalentes de amina). Esto puede ser debido a que el acetonitrilo propicie un equilibrio de la amina en forma de clorhidrato; y el imidazol pueda estar protonado en algún momento, convirtiéndose en grupo saliente de reacciones en el metileno reactivo y produciéndose entonces la N-desalquilación del imidazol.

El espectro de I.R. (Espectro No. 9) del producto obtenido no presenta señal para C=O aunque mantiene la señal para el grupo NO<sub>2</sub> en 1520; en RMN presenta una señal simple en 2.3 ppm debida

al metilo imidazólico, y una señal simple a 8.1 debida al protón imidazólico. Se nota la ausencia del metileno de la cadena lateral del producto de partida. Los espectros fueron comparados con los correspondientes a los de 2-metil-5-nitroimidazol auténtico, resultados idénticos por lo que la identificación de este subproducto queda plenamente comprobada.

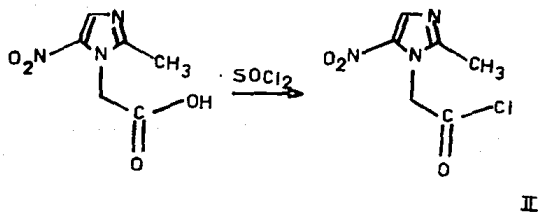
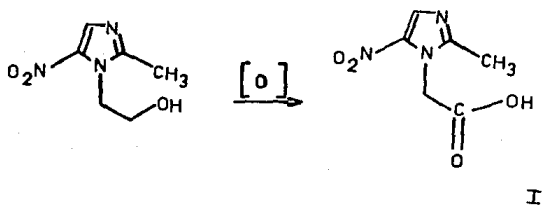
## 5. PARTE EXPERIMENTAL.

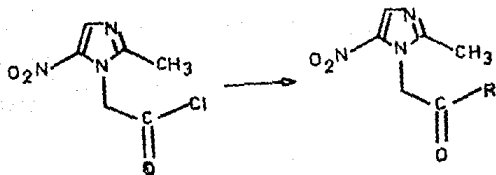
**Instrumentación.** Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Mod. 599-B en película o pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390 en deutero-cloroformo ó dimetil sulfóxido según se necesitó, usando tetrametilsilano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm ( ). Los símbolos descriptivos empleados son d=doblete, t=tripleto, m=multiplote, c=cuarteto, q=quinteto, s=singuleto.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

**Cromatografía en capa fina.** Se utilizaron placas de 2.5 X 10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F-254 Merck. Los compuestos orgánicos se revelaron con luz ultravioleta. Se usaron como eluyentes acetato de etilo, etanol y metanol.

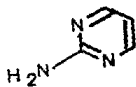
ESQUEMA GENERAL DE REACCIONES



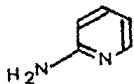
R =



III 1



III 2



III 3



### 5.1.2 Síntesis del ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il acético (I).

#### Método 2.

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 32 ml de mezcla crómica (1.3 g de dicromato de potasio en 2.5 ml de agua) se agregó, gota a gota con agitación (empleando un baño de hielo), una solución ácida de metronidazol [ 0.9 ml de ácido sulfúrico concentrado, 0.52 ml de agua, 1 g (0.0058 mol) de metronidazol ]. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos, produciéndose una reacción exotérmica y coloreándose la mezcla de color verde pardo, se saturó con cloruro de sodio y extrajo en un aparato de extracción continua<sup>(8-1)</sup> con acetato de etilo durante 6 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, el producto se cristalizó de isopropanol (30%), presentando las mismas características que se indicaron en el método 1. Las variaciones en las condiciones de reacción y los rendimientos correspondientes se encuentran concentrados en la Tabla II.

### 5.1.1 Síntesis de ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético (I)

#### Método 1.

##### Técnica básica.

Mezcla oxidante. En un matraz erlenmeyer de 100 ml empleando baño de hielo se preparó una solución de ácido sulfúrico diluido añadiendo gota a gota y con agitación 1.3 ml de ácido sulfúrico concentrado a 5.5 ml de agua. Esta solución se agregó gota a gota a 1.5 g de trióxido de cromo, agitando hasta completa solubilización.

Oxidación. En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 1.51 g (0.0088 mol) de metronidazol y 15 ml de agua hirviendo, al que se agregó gota a gota con agitación continua 5.4 ml de mezcla crómica preparada anteriormente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y con agitación magnética durante cinco minutos coloreándose de azul, posteriormente se enfrió, saturó con NaCl y extrajo en un aparato de extracción continua<sup>(8-1)</sup> con acetato de etilo durante ocho horas. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Las variaciones en las condiciones de reacción de este procedimiento y los rendimientos obtenidos se encuentran concentrados en la Tabla I.

El producto se cristalizó de propanol (20%), presentando las siguientes características:  $R_f$  = (Etanol 100%) = 0.32; p.f. 172-174°C; I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ ) (Espectro No. 1): 3450 (-OH), 3170 (=CH aromático), 3000-2750 (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>), 1750 (-C=O), 1575 (=CH-aromático),

1500 ( $-\text{NO}_2$ ), 1240 (C-O). RMN ( $\delta$ , ppm): s, 2.54, 3H,  $-\text{CH}_3$ ; s, 5.23, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ; s, 8.09, 1H, aromático del anillo imidazólico; s, 9.8, 1H, OH (intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ).

TABLA I. Obtención de ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-yl-acético (Método 1).

Reacción	Metroni- dazol g	Temp. de oxi- dac. en °C	Tiempo de Reacc. en minutos	Tiempo de extracc. en horas	Rend. de Prod. en bruto en%	Rend. de Prod. puro en %
2-43	1.51	100	30	4	62	
1-47	1.51	100	15	20	64	
2-44	1.51	100	10	24	76.7	
1-49	1.51	100	10	8	64	
2-49	1.51	100	10	8	67.5	
1-46	1.51	100	5	20	72	
1-48	1.51	100	5	8	73.5	
2-50	10	100	5	72	40	
1-51	30	100	5	72	54	20
1-52	30	100	5	72	25	14
1-57	30	100	5	72	15	10
2-56	50	100	5	72	38	20.3
1-95	0.5	100	5	8	48	16.5

TABLA II. Obtención de ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético (Método 2).

Reacción	Metroni- dazol g	Temp. de oxi- dac. en °C	Tiempo de reacción	Tiempo de extracc. en horas	Rend. de Prod. en bruto en %	Rend. de Prod. puro en %
1-81	1	82	30 min	6	86	12.5
1-83	1	22	5 min			
		82	30 min	6	14	5
1-84	1	22	5 min			
		82	30 seg	6	96	8
1-87	1	22	12.5 min	6	33	27
1-89	2	22	12.5 min	6	52.3	26.3
1-96	5	22	7 min	6	----	11.4
1-97	5	22	12.5 min	18	----	21.4
1-99	10	22	20 min	48	----	30
2-99	10	22	20 min	48	----	26.5
1-104	10	22	20 min	48	----	23
2.108	30	22	20 min	72	----	12

### 5.2 Síntesis de cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazolil) acetilo (II)

En un matraz de bola de 50 ml de dos bocas, adaptado con un agitador magnético, un condensador para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$  y entrada de  $\text{N}_2$ , se agregaron 0.5 g (0.0027 mol) de ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il acético y 0.57 ml (0.0081 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo en baño de aceite a  $60^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Terminado este tiempo el producto de reacción se destiló a sequedad a presión reducida para eliminar el exceso de cloruro de tionilo; el producto se presenta como un sólido esponjoso color amarillo claro, fácilmente hidrolizable.

Una vez sintetizado el cloruro de acilo no se aislo, en el mismo matraz se continuo la síntesis de la amida.

### 5.3.1 Obtención de N-(3(N-morfolil)propil)2(2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida (III-1).

#### Método 1.

En un matraz de bola de 50 ml de dos bocas, adaptado con un agitador magnético, un condensador para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$  y entrada de  $\text{N}_2$ , conteniendo 0.55 g (0.0027 mol) de cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazolil) acetilo se añadieron a  $0^\circ\text{C}$  y con agitación continua 1.43 ml (0.0098 mol) de N-(3-aminopropil) morfolina, esta mezcla se dejó reaccionar diez minutos a temperatura ambiente, terminando este tiempo se colocó a reflujo durante dos horas diez minutos (la mezcla fué heterogenea presentando un color naranja). Se enfrió el matraz y eliminó el exceso de amina por destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó de acetato de etilo en refrigeración obteniéndose 0.45 g (53.5%) de un producto que presento las siguientes características: Rf (metanol 100%) = 0.45; p.f. =  $139-140^\circ\text{C}$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3290 (-NH-), 3105 (-CH- aromático), 3000-2800 (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 1655 ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-NH-}$ ), 1590 (=CH- aromático), 1530 (-NO<sub>2</sub>), 1280 (C-O). RMN ( $\delta$ , ppm); 1, 1.68, 2H (J: 6Hz) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; m 2.33-2.6, 6H, protones alfa al nitrógeno morfolínico; s, 2.5, 3H, -CH<sub>3</sub>; c, 3.38, 2H, (J: 6 Hz) -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (t con D<sub>2</sub>O); m, 3.64-3.73, 6H, protones alfa de oxígeno morfolínico, s, 4.87, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-C-N; s, 7.7, 1H,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-N-}$  (desaparece con D<sub>2</sub>O); s, 7.92, 1H aromático imidazólico.

5.3.2 Obtención de N-[3(N-morfolil)propil]2 (2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida (III-1).

Método 2.

En un matraz de bola de 100 ml de dos bocas adaptado con un agitador magnético, un condensador para reflujo con trampa de CaCl<sub>2</sub> y entrada de N<sub>2</sub> conteniendo 5.5 g (0.027 mol) de cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazolil) acetilo se añadió a -10°C 40 ml de acetonitrilo se agitó hasta tener una solución homogénea añadiéndose enseguida 4.3 ml (0.029 mol) de N(3-aminopropil) morfolina más 2.3 ml (0.284 mol) de piridina anhidra, esta mezcla se dejó permitiendo que la temperatura se elevara espontáneamente hasta temperatura ambiente. Se observó que a -3°C se formó un precipitado color naranja. Se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida. El residuo se redisolvió en cloroformo y se extrajo varias veces con solución acuosa saturada de sulfato de cobre hasta que la fase acuosa presentará color azul. Terminada esta extracción la fase orgánica se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que la fase acuosa tuviera pH=7, se secó y evaporó el disolvente a presión reducida, el producto cristalizó de acetato de etilo en refrigeración obteniéndose 3.7 g (45%) presentando las mismas características que se indicaron en el Método 1.



5.4 Obtención de N-(2-pirimidil) 2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida (III-2).

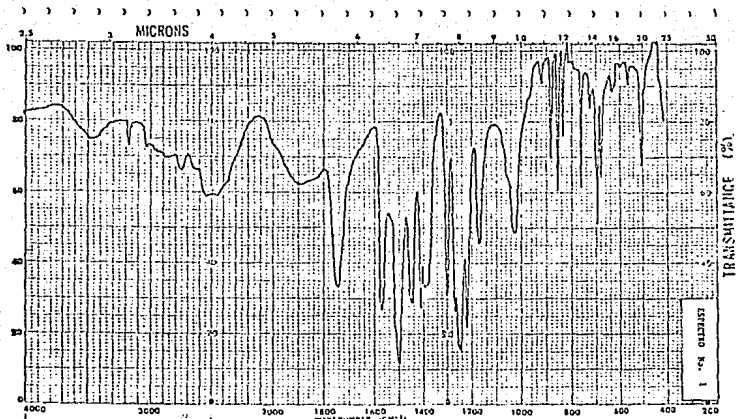
En un matraz de bola de 100 ml de dos bocas, adaptado con un agitador magnético, un condensador para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$  y entrada de  $\text{N}_2$  conteniendo 0.55 g (0.0027 mol) de cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazolil) acetilo se añadieron con agitación continua 0.93 g (0.0098) de 2-amino pirimidina y 30 ml de tolueno, esta mezcla se colocó a reflujo durante cinco minutos en baño de aceite, se adicionaron 15 ml acetonitrilo y se continuó el reflujo diez minutos más (la mezcla de reacción fue heterogénea). Se enfrió el matraz y eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó a temperatura ambiente con acetato de etilo obteniéndose 0.34 g (51%) de un producto que presentó las siguientes características: Rf (acetato de etilo 100%) = 0.28; p.f. = 120°C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 y 3240 (-NH-), 3200-3000 (=CH-aromático), 3000-2900 (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>), 1690 ( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-NH-), 1590 (=CH-aromático), 1530 (-NO<sub>2</sub>), 1250 (C-O). RMN ( $\delta$ , ppm): s, 2.44, 3H, -CH<sub>3</sub>; s, 5.5, 2H,  $\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N}$ ; t, 7.25, 1H, (J=3 Hz), =CH- 5 pirimidínico; s, 8.1, 1H, =CH- imidazólico; d, 8.71, 2H, (J=4 Hz), =CH-4, =CH-5 pirimidínicos.

5.5 Obtención de N (2-Piridil)-2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida (111-3).

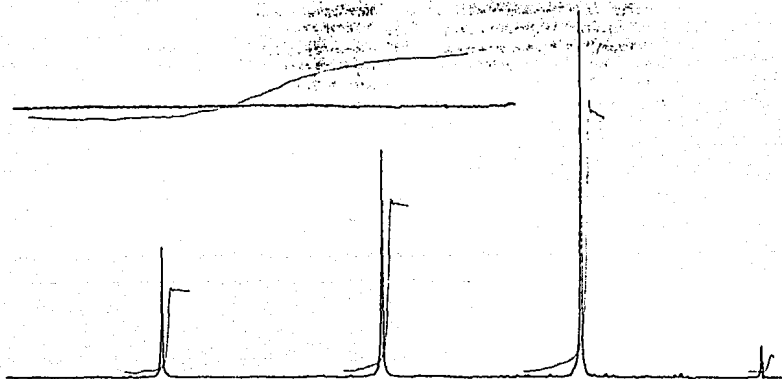
En un matraz de bola de 100 ml de dos bocas, adaptado con un agitador magnético un condensador para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$  y entrada de  $\text{N}_2$  conteniendo 1.1 g (0.0054 mol) de cloruro de 2-(5-nitro-2-metilimidazolil) acetilo se agregó, a  $-10^\circ\text{C}$ , 30 ml de acetonitrilo, se agitó hasta tener una solución homogénea, añadiéndose enseguida 1.1 g (0.0118 mol) de 2-amino piridina, esta mezcla se dejó permitiendo que la temperatura se elevará espontáneamente a temperatura ambiente. La reacción se detuvo y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El producto crudo se redisolvió en agua, se midió el pH el cual fué de 1, se extrajo con tres porciones de 15 ml de acetato de etilo, la fase acuosa se basificó a  $\text{pH}=4$ , se extrajo con tres porciones de 15 ml cada una de acetato de etilo; la fase orgánica de esta última extracción se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, el sólido obtenido se cristalizó de acetato de etilo en refrigeración. Se obtuvieron 0.74 g (52%) de un producto que presentó las siguientes características: Rf (acetato de etilo (100%) = 0.475;  $\text{pf} = 158-160^\circ\text{C}$ . IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3320 (-NH-), 3120 (=CH-aromático); 3000-2900 ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 1700 ( $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}-$ ); 1620 ( $-\text{C}=\text{N}$  aromático), 1600 (=CH- aromático); 1540 ( $-\text{NO}_2$ ), 1280 (C-O). RMN ( $\delta$ , ppm): s, 2.49, 3H,  $-\text{CH}_3$ ; s, 5.33, 2H,  $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}$ ; m, 7.1-7.3, 1H, =CH- 5 pirimidínico; m, 7.7-8.26, 2H, =CH-3 y 4 pirimidínicos; s, 8.12, 1H, =CH- imidazólico; m, 8.44-8.6, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}$ -piridínico.

## 6. ESPECTROS

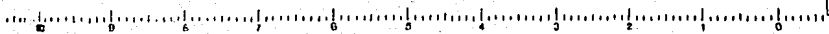
1. IR ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il acético.
2. RMN ácido-2-metil-5-nitroimidazol-1-il acético.
3. IR N [ 3(N-morfolil)propil ] 2(2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida.
4. RMN N [ 3(N-morfolil)propil ] 2(2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida.
5. IR N (2-pirimidil)2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.
6. RMN N (2-pirimidil)2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.
7. IR N (2-piridil)2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.
8. RMN N (2-piridil)2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.
9. IR 2-metil-5-nitroimidazol.
10. RMN 2-metil-5-nitroimidazol.



SAMPLE <chem>CC(C)C</chem> <chem>CH3-CO-CH3</chem> Pro. Acetate	SOLVENT <i>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></i>	SCAN <i>1201</i>	SINGLE P. _____	REMARKS
	CONC _____	NET <i>11</i>	TO SPEE _____	
CELL PATH _____	REFERENCE <i>same</i>	OPERATOR <i>Blak</i>	QPD EXP _____	
INSTRUM ELEMENT _____	DATE <i>4/1/56</i>	1001-1000	TECHNT _____	
			REF No <i>15258</i>	



EXPERIMENT No. 2



5.000

5"

8"

7.005

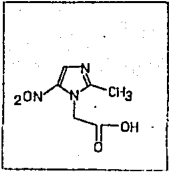
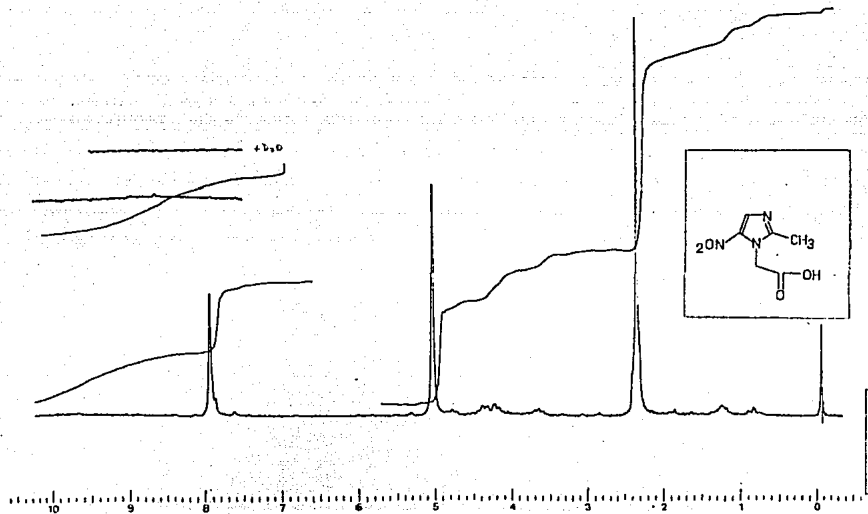
Free Acetate  
 2,4-dinitrophenylacetate  
 undecyl-1-yl acetate

Allylamine

28-2-66

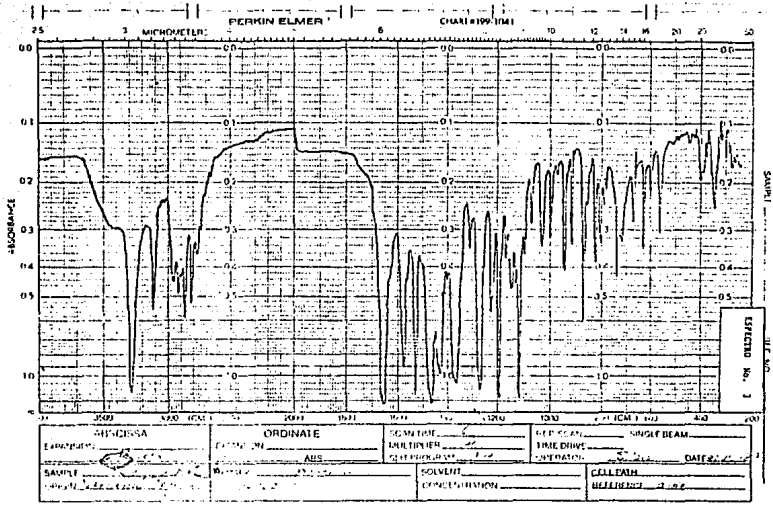
Susc

11 3.01



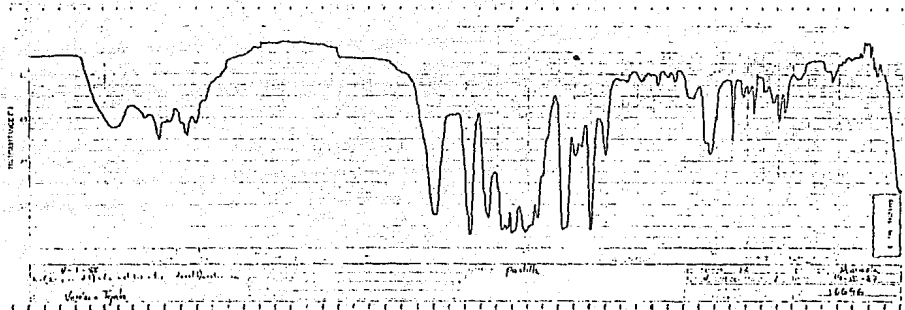
ESPECIO No. 2-4

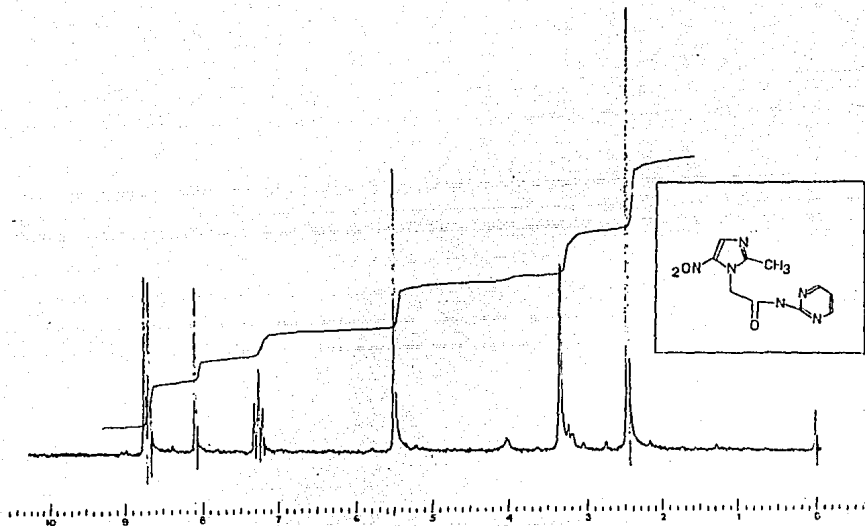
7.15	1.0	7.15	See above	Integration
7.15	1.0	7.15	7.15	24.2
7.15	1.0	7.15	Acid-catalyzed reaction	
7.15	1.0	7.15	2-hydroxyethyl	
7.15	1.0	7.15	2-hydroxyethyl	











ESPECTRO No. 6

7.0  
0.1  
0.5

1  
12  
—

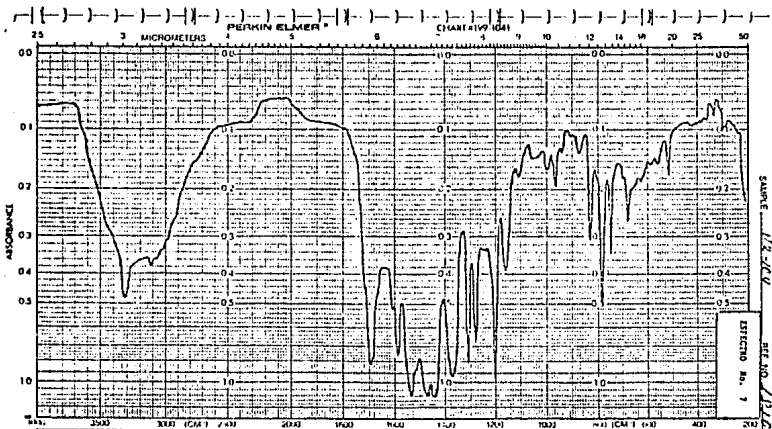
H  
TNT  
—

1.00  
N-(2-pyridinyl)imidazole-5-carbonitrile  
in CDCl<sub>3</sub>

20-1-59

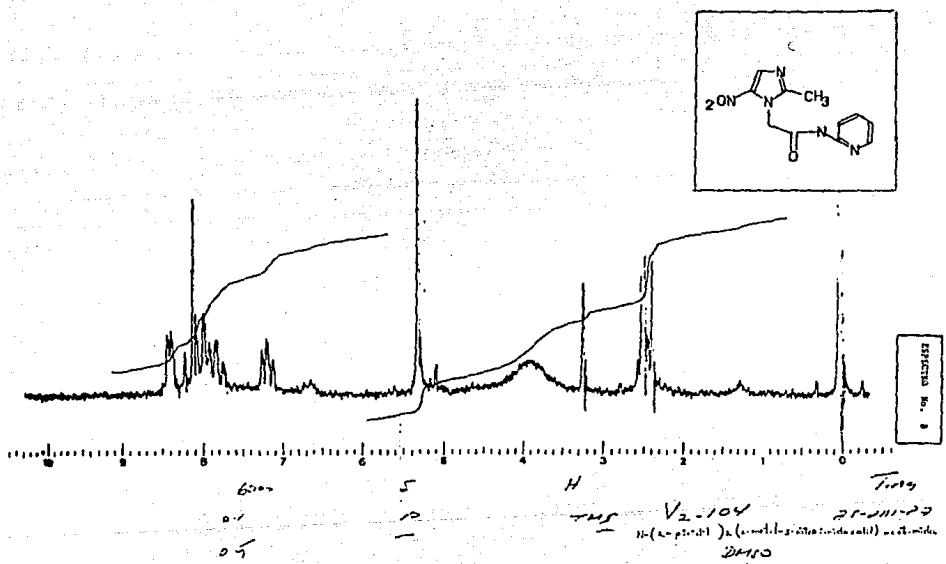
DL 5

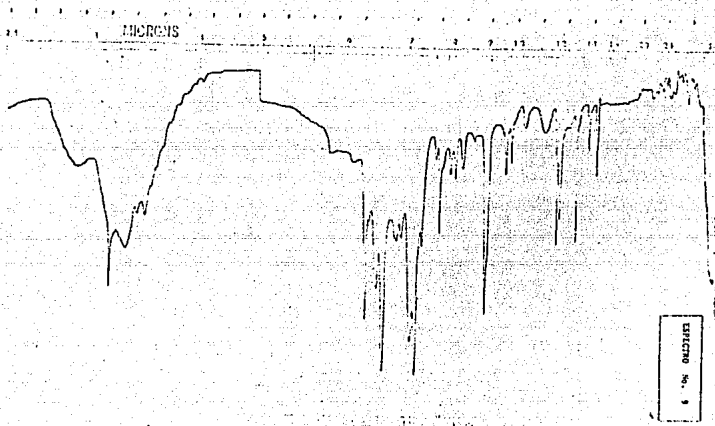
42



SAMPLE 112-104  
 REF. NO. 112-9

ABSORPT. INDEX 3500 3000 (CM⁻¹) 2000 1500 1000 750 500		WAVELENGTH (MICROMETERS) 2.5 3 5 10 15 20 25 50	
<b>ABSCISSA</b> EXPANSION _____ SAMPLE <u>112-104</u> PATH <u>transmission</u>		<b>ORDINATE</b> EXPANSION _____ OBS. _____ CORRECTED _____ N. (u.p./100) (u.c.c./100) (u.m./100)	
SCAN RATE <u>6.1</u> MULTIPLIER _____ CELL THICKNESS <u>1.5</u>		REP SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>W. L. H.</u> DATE <u>8/1/57</u>	
SOLVENT <u>EtOH</u> CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ ATTENUANCE <u>100</u>	



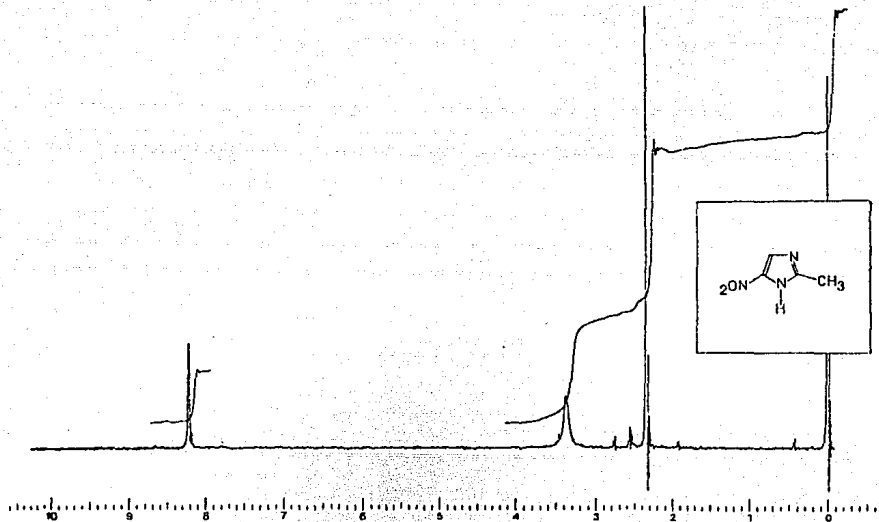


VI-113  
 100%  
 KBr disk

KBr

12.56  
 11  
 Chiba  
 2/11/77

21.57



ESPECTRO No. 10

10 ppm  
 9  
 8  
 7  
 6  
 5  
 4  
 3  
 2  
 1  
 0  
 ppm

Nitro  
 5  
 H  
 CH<sub>3</sub>  
 2

10  
 9  
 8  
 7  
 6  
 5  
 4  
 3  
 2  
 1  
 0  
 ppm

10  
 9  
 8  
 7  
 6  
 5  
 4  
 3  
 2  
 1  
 0  
 ppm

## 7. CONCLUSIONES.

Se sintetizó ácido 2-metil-5-nitroimidazolil-1-acético (I) por dos métodos diferentes empleando como oxidantes  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  ó  $\text{K}_2\text{Cr}_{20}_7$ . El segundo resulto ser más conveniente. La principal ventaja de este último fué que el rendimiento es al menos un 10% mayor.

Se sintetizaron las siguientes amidas:

N-(3-(N-morfolil)propil)-2(2-metil-5-nitroimidazolil-1) acetamida.

N-(2-pirimidil)-2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.

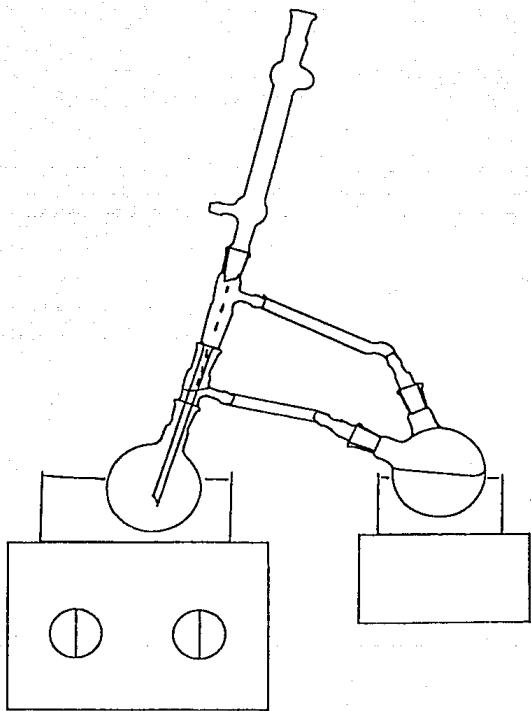
N-(2-piridil)-2 (2-metil-5-nitroimidazolil) acetamida.

Para su obtención es conveniente utilizar más de tres equivalentes de la amina, evitando así la formación de subproductos y haciendo más fácil la purificación de las amidas formadas.

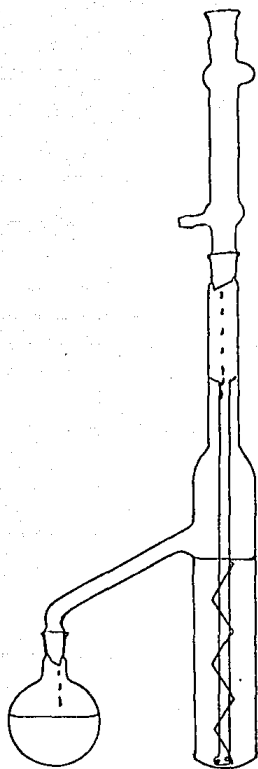
## 8. APENDICE.



8.1



8.2



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Goodman L., Gilman A., Bases farmacológicas de la terapéutica, 5a. Ed., Ed. Interamericana. México, D.F., 1978, pág. 898-899, 911-912.
2. Edward, K. Morkell, Parasitología, diagnóstico prevención y tratamiento.
3. Elsdon-Dew, R. 1958. Factors influencing the pathogenicity of Entamoeba histolitica. Proc. World. Congr. Gastroenterol., Vol. 11, 770-773.
4. Schmerin, M.J., Gelston, A., and Jones, T.C. 1977. Amebiasis An. increasing problem among homosexuals in New York City. J.A.M.A. 238: 1386-1387.
5. Watson, R.B., Steel, R.K. and Spregel, T.M. 1972. Amebic pericarditis.
6. Majmudar, B., Chaiken, M.L., and Lee, K.U. 1976. Amebiasis of clitoris mimicking carcinoma. J.A.M.A., 236: 1145-1146.
7. Thomas, J.A., and Antony, A.J. 1976. Amoebiasis of the penis. Br. J. Urol., 48: 269-273.
8. R. Eldson-Dew, in Advances in Parasitology, Vol. 6, H. Dawes, Ed., Academic Press, New York, 1968, pp. 1-62.
9. B.K. Vakil and N.J. Dalal, in Vol. 18, Progress in Drug Research, E. Jucker, Ed., Birkhauser Verlag, Basel, 1974, pp. 353-364.

10. G. Woolfe, in *Experimental Chemotherapy*, Vol. 1 R.J. Schmitzer and F. Hawking, Eds., Academic Press, New York, 1963, pp. 355-443.
11. E.B. Vedder, *J. Trop. Med.*, 15, 313 (1912).
12. L. Rogers, *Brit. Med. J.*, 1, 1424 (1912).
13. R.T. Shillings and C.P. Schaffner, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 274-285 (1961).
14. V. McVay, R.L. Laird, and D.H. Sprunt, *Science*, 109, 590-592 (1949).
15. T.G. Armstrong, A.J. Wilmot, and R. Elsdon-Dew, *Lancet*, 2, 10 (1950).
16. N.G. Latour and R.E. Reeves, *Exp. Parasitol.*, 17, 203 (1965).
17. L. Pfannemueller, *Lancet*, 1, 934 (1956) and references cited therein.
18. D.A. Berberian, E.W. Denis, R. Kornis, and D. Angelo, *J. Am. Med. Assoc.*, 148, 700 (1952).
19. R.A. Radke, *Gastroenterology*, 36, 509 (1959).
20. A.J. Wilmot, S.J. Powell, 1. MacLeod, and R. Elsdon-Dew, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 56, 303 (1962).
21. J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, E.M. Jones, W.F. Holcomb, and A.L. Rawlins, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1894 (1946).

22. D.M. Forsyth, Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg., 56, 400 (1962).
23. R.V. Taylor, Am. J. Gastroenterology, 26, 713 (1956) and references cited therein.
24. J.H. Sorekhalter, R.I. Leib, Y.S. Chough and R.F. Teitz, J. Med. Chem., 6, 89 (1963).
25. P.K. Chatterjee, Ann. Biochem. Exp. Med. (Calcutta) (Suppl.), 20, 471 (1960).
26. J.G. Parekh and B.D. Patel, Ann. Biochem. Exp. Med. (Calcutta) (Suppl.), 20, 465 (1960).
27. E.W. Dennis and D.A. Berberian, Antibiot. Chemother., 4, 554 (1954).
28. A.R. Surrey and R.A. Cutler, J. Am. Chem. Soc., 76, 578 (1954).
29. W. Logeman, L. Almirante, and I. de Carneri, Farmaco (Pavia), Ed. Sci., 13, 139 (1957).
30. G. Woolf, in Progress in Drug Research, Vol. 8, E. Jucker, Ed., Birkhauser-Verlag Basel, 1965, pp. 13-52.
31. I. de Carneri, G. Coppi, L. Almirante, and W. Logemann, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 53, 120 (1959).
32. I. Carneri, Bull. W.H.O., 23, 103 (1960).
33. M.C. Dodd and W. Stillman, H. Pharmacol. Exp. Ther., 82, 11 (1944).

34. S.J. Powell, I. McLeod, A.J. Wilmet, and R. Elsdon-Dew, Acta Trop. Suppl., 9, 95-101, (1966).
35. R. Jarumilinta, Acta Trop. Suppl., 9, 102-109 (1966).
36. Anonymous, Amoebiasis, World Health Organization Technical Report Series No. 421 (1969).
37. C. Cosar and L. Julon, Ann. Inst. Pasteur, 96, 238 (1959).
38. S. Nakamura and H. Umezawa, J. Antibiot. (Tokyo), Ser. A., 9, 66 (1955).
39. R. Despois, S. Pinnert-Sindico, L. Ninet, and J. Preud'Homme, G. Microbiol., 2, 76 (1956).
40. C. Cosar, P. Ganter, and L. Julon, Presse Med., 69, 1069 (1961).
41. C. Cosar, C. Cusan, R. Horelos, R.M. Jacob, J. Robert, S. Tchelitcheff, and R. Vaupr e, Arzneim-Forsch., 16, 23-29 (1966).
42. M. Moffett and M.I. McGill, Brit. Med. J., 2, 910 (1960).
43. F. Davidson, J. Obstetr. Gynecol. Brit. Commonw., 80, 368 (1973).
44. S.J. Powell, in Current Therapy, H.F. Conn Ed., Saunders, Philadelphia, 1969, pp. 3-6.
45. S.J. Powell, A.J. Wilmet, and R. Elsdon-Dew, Ann. Trop. Med. Parasitol., 61, 511 (1967).

46. S.J. Powell, I. McLeod, A.J. Wilmot, and R. Eidsen-Dow, Lancet, 2, 1329 (1966).
47. H.L. Howes, J.E. Lynch, and J.L. Kilvin, Antimicrob. Agents Chemother., 261 (1970).
48. M.W. Miller, H.L. Howes, Jr., R.V. Kasubick, and A.R. English, J. Med. Chem., 13, 849-852 (1970).
49. P.R. Sawyer, R.N. Brogden, R.M. Pinder, R.M. Speight, and G.S. Avery, Drugs, 11, 423-440 (1976).
50. E. Grunberg, R. Cleeland, H.N. Prince, and E. Tittsworth, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 133, 490-492 (1970).
51. M. Hoffer and E. Grunberg, J. Med. Chem., 17, 1019-1020 (1974).
52. C. Cosar, C. Crisan, R. Horclois, R.M. Jacob, J. Robert, S. Tchelitcheff, and R. Vaupre, Arzneim-Forch., 16, 23-29 (1966).
53. R.M. Ings, G.L. Law, and E.W. Parnell, Biochem. Pharmacol., 15, 515 (1966).
54. I. Carneri, Second International Congress of Parasitology, Washington, D.C., September 1970.
55. K. Butler, H.L. Howes, J.E. Lynch, and D.K. Pirie, J. Med. Chem., 10, 891-897 (1967).
56. S.S. Park, B.S. Ka, B.S. Hong, and S.C. Lee, New Engl. Med. J., 17, 127 (1974).

57. S.M. Ross, Brit. J. Vener. Dis., 49, 475-477 (1973).
58. P.N. Giraldi, G.P. Tosolini, E. Drachi, G. Nannini, R. Longo, G. Mainardi, G. Monti, and I. de Carneri, Biochem. Pharmacol., 20, 339-349 (1971).
59. B.A. Wood and A.M. Monro, Brit. J. Vener. Dis., 51, 51-53 (1975).
60. J. Heindl, E. Schröder, and H-W. Kelm., Eur. J. Med. Chem., 10, 121-124 (1975), and references cited therein.
61. A.C. Cuckler, C.M. Malanga and J. Conroy, Am. J. Trop. Med. Hyg., 19, 916-925 (1970).
62. W.J. Ross, W.B. Jamieson, and H.C. McCowen, J. Med. Chem., 16, 347-352 (1973); 18, 158, 430 (1975).
63. Neckers, Doyle, Biblioteca de Química Orgánica, Compañía editorial continental. México, D.F. 1984, pag.
64. Vogel, Textbook of practical organic chemistry, Fourth edition, Longman. New York, U.S.A., 1978.
65. For a review, see Sonntang, Chem. Rev. 52, 237-416 (1953), pp. 251-258.
66. Bevan and Hudson, J. Chem. Soc., 2187 (1953).
67. Satchell, J. Chem. Soc., 555 (1963).