

41979

i 20613842

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE CIENCIAS

+11062

1-ALQUIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS

Memoria presentada para optar  
al Grado de Doctor en Ciencias  
Químicas por la Licenciada  
ANTONIA HEREDIA Y MORENO

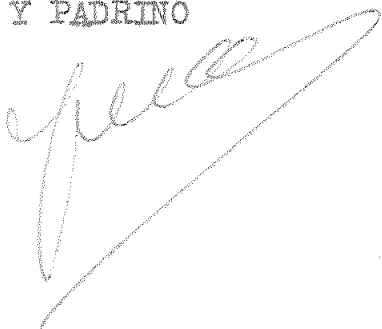
*Antonia Heredia*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE CIENCIAS  
CATEDRA DE QUIMICA ORGANICA

V.B.

EL CATEDRATICO DIRECTOR

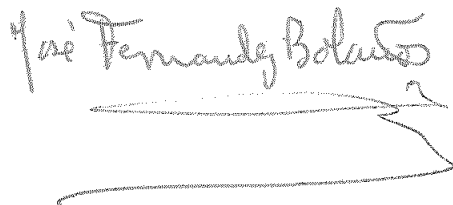
Y PADRINO



V.B.

EL CO-DIRECTOR

José Fernández Bolado



Expreso mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Francisco García González, padrino de esta Tesis y al Investigador del C.S.I.C. Dr. D. José Fernández-Bolaños por su dirección y ayuda; al Doctor Calderón, de la Sección de Microanálisis del Instituto "Alonso Barba", por los análisis realizados y a la Comisaría de Protección Escolar por la Beca concedida para el desarrollo de este Trabajo.

# I N D I C E

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCION .....	1
PARTE TEORICA .....	8
1-ARIL (o ALQUIL)-4,5(D-GLUCOPIRANO)IMIDAZOLIDINA-2-TIONAS.....	10
Antecedentes.....	10
Nuevas 1-alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas.....	14
1-ARIL (o ALQUIL)-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLINA-2-TIONAS.....	17
Antecedentes.....	17
Nuevas 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas.....	19
1-ARIL (o ALQUIL)-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLES.....	20
Antecedentes.....	20
Nuevos 1-alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles.....	22
1-ALQUIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS.....	30
TIOLIMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS.....	31
Antecedentes.....	31
a) 2-Benciltioimidazolcarboxaldehído.....	31
b) 2-Tiol-4(5)-imidazolcarboxaldehído.....	33
c) 1-Aril-2-benciltioimidazolcarboxaldehidos.....	34
Nuevos 1-alquil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos	38
Caracterización química.....	39
Caracterización espectroscópica.....	41

	Pág.
a) Absorción ultravioleta.....	41
b) Absorción infrarroja.....	42
APLICACIONES DE LOS BENCILTIOIMIDAZOLCARBOXAL	
DEHIDOS EN LA SINTESIS DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL	48
a) Síntesis de ácidos imidazolacrílicos.....	49
b) Síntesis de 4-hidroximetilimidazolina-2-tiona.	51
c) Síntesis de 4-hidroximetilimidazoles.....	54
APLICACIONES FARMACOLOGICAS.....	56
PARTE EXPERIMENTAL.....	58
MATERIAS PRIMAS.....	59
Preparación de alquilisotiocianatos.....	60
Alilisotiocianato.....	62
Dianilino-etano.....	63
Glucosamine.....	64
<i>M</i> -Tiolglucimidazol.....	65
1-Alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona	66
1-Alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoli	
na-2-tionas.....	67
2-Benciltio-4(5)-D-arabinotetrahidroxibutilimi	
dazol.....	68
2-Benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído.....	69
2-Bencilsulfóxido-4(5)imidazolcarboxaldehído.	70
2-Mercapto-4(5)imidazolcarboxaldehído.....	71
NUEVOS COMPUESTOS.....	72
1-n-Propil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-	
tiona.....	73
1-n-Butil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-	
tiona.....	74
1-Alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxi-	

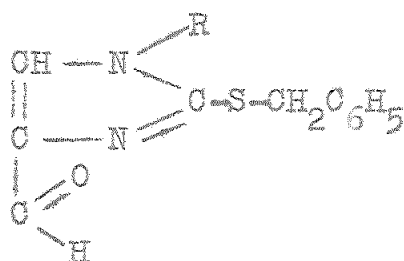
	Pág.
butilimidazoles.....	76
1-Alquil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos...	80
2,4-Dinitrofenilhidrazona del 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido.....	85
N,N'-difenilimidazolidina de 1-alquil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos.....	86
Acidos 1-alquil-2-benciltio-4-imidazolaacrílicos..	88
2-Benciltio-4(5)hidroximetilimidazol.....	91
2-Mercapto-4(5)hidroximetilimidazol o 4-hidroximetilimidazolina-2-tiona.....	92
4(5)-Hidroximetilimidazol.....	94
Picrato del 4(5)-hidroximetilimidazol.....	95
1-Etil-4-hidroximetilimidazol.....	96
Picrato del 1-etil-4-hidroximetilimidazol.....	97
Desbencilación de 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroximetilimidazol.....	98
Desbencilación de 1-metil-2-benciltio-4-D-arabino tetrahidroxibutilimidazol.....	98
CONCLUSIONES.....	99
BIBLIOGRAFIA.....	106

## INTRODUCCION

---

INTRODUCCION

El presente trabajo ha tenido como fines la obtención de benciltioimidazolcarboxaldehidos N-alquil sustituidos (I) a partir de los productos de condensación de la D-glucosamina con alquilisotiocianatos, al mismo tiempo que se ha estudiado la aplicación de este tipo de compuestos a la síntesis de derivados del imidazol de interés biológico.

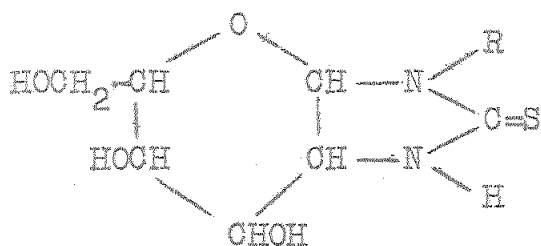


(I)

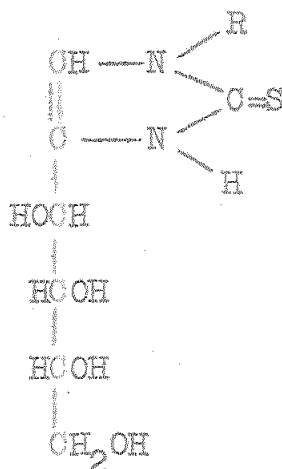
Nos guió en nuestro propósito la especial estructura que muestran los productos de condensación de la D-glucosamina con los isotiocianatos. Esta estructura es de 1-alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona (II) o de 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona (III), según la naturaleza del sustituyente alifático



o las condiciones de obtención.

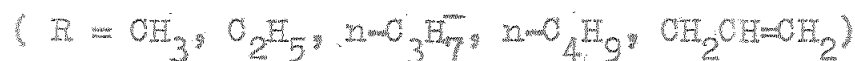


(II)

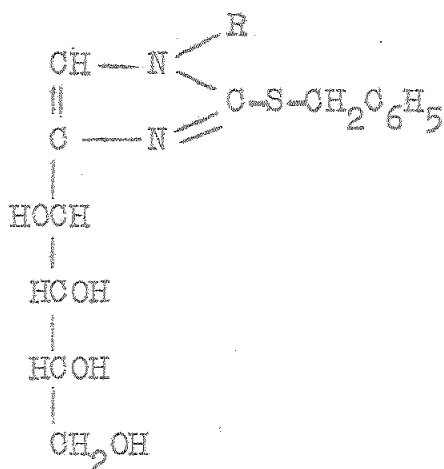


(III)

Los compuestos de estructura III pueden obtenerse también por isomerización de los compuestos de estructura II mediante calentamiento en ácido acético. En estos compuestos (III) la existencia de una cadena polihidroxílica permite su degradación a grupo formilo, siempre que el grupo tioxo o tiol esté convenientemente protegido. Por ello hemos preparado en primer lugar una nueva serie de 1-alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles (IV)



Estos compuestos se han obtenido por bencilación de las correspondientes tetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas (III)

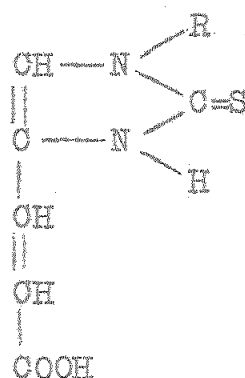


(IV)

Una vez protegido el grupo tiolo o tiol, la degradación oxidativa de la cadena tetrahidroxibutílica se ha realizado con metaperiodato sódico, haciendo posible la obtención de los 1-alkil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehídos (1). Confirman su estructura los datos de la espectroscopía ultravioleta e infrarroja y la preparación de derivados.

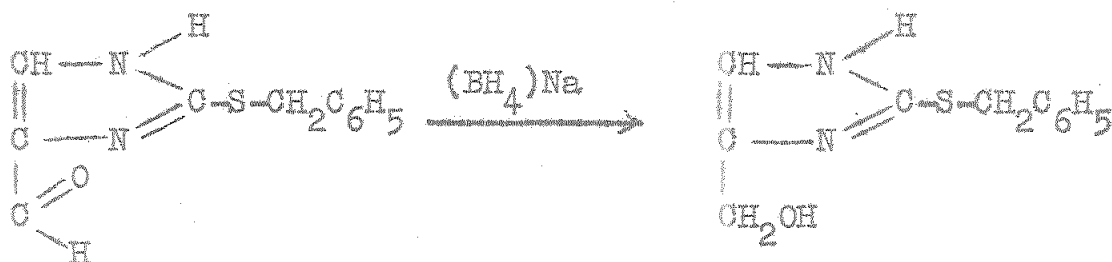
La existencia en estos compuestos (I) de un grupo formilo de gran reactividad permite utilizarlos en la obtención de diversos tipos de derivados del imidazol con propiedades farmacológicas. Entre las imidazolina-2-tionas las hay con propiedades radioprotectoras, antitiroideas, y algunas tienen aplicación como bactericidas, antisépticos e insecticidas.

En este trabajo se describe la síntesis de ácidos 1-*alquil-imidazolina-2-tiona-4-acríficos* (V) por condensación de los imidazolcarboxaldehidos (I) con ácido malónico y posterior desbencilación.



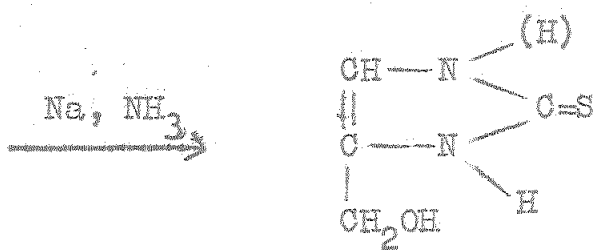
(V)

También se ha estudiado la transformación del grupo formilo en hidroximetilo. Por reducción con borohidruro sódico del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehido y posterior desbencilación se ha descrito una nueva síntesis de la 4(5)-hidroximetilimidazolina-2-tiona (VI, VII, VIII)



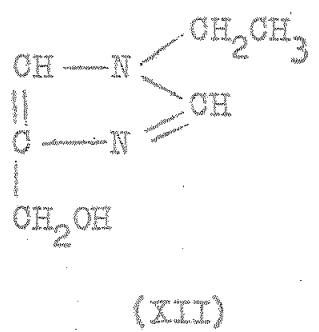
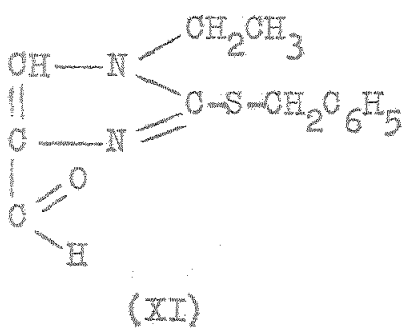
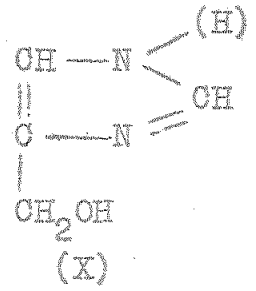
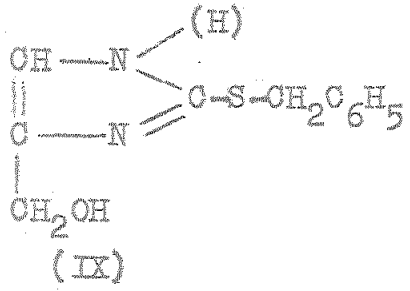
(VI)

(VII)



(VIII)

Finalmente la eliminación del grupo bencilítico hace posible la obtención de derivados del imidazol sin azufre. Esta eliminación se puede conseguir con facilidad por tratamiento con Ni Raney. Así por desulfuración reductiva del 2-bencilítico-4(5)hidroximetilimidazol (IX) se ha obtenido el 4(5)hidroximetilimidazol (X), y un tratamiento análogo del 1-etil-2-bencilítico-4-imidazolcarboxaldehído (XI) nos ha permitido obtener el 1-etil-4-hidroximetilimidazol (XII)



Estas nuevas síntesis las consideramos de interés por ser los hidroximetilimidazoles productos de partida en la síntesis de histidinas e histaminas.

P A R T E      T E O R I C A



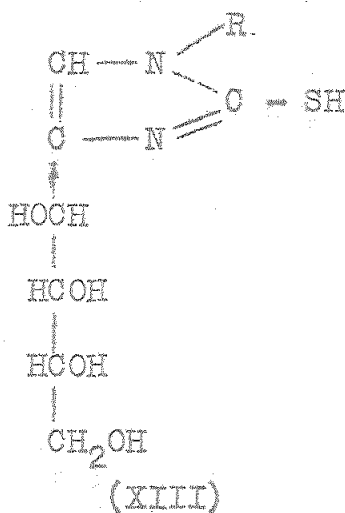
1-AIQUIL-2-BENCILITIO-4-D-ARABI-

NOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLES

1-ARIL (o ALQUIL)-4,5(D-GLUCOPIRANO) IMIDAZOLIDINA-2-TIONAS

Antecedentes

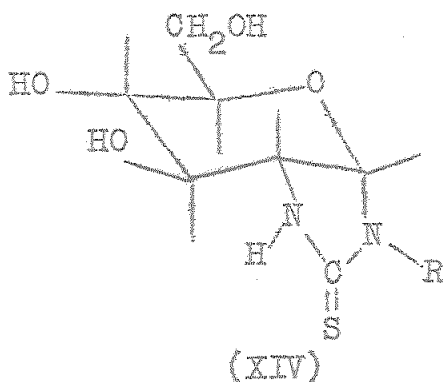
En 1901 Neuber y Wolf (1) iniciaron el estudio de los productos de condensación de la D-glucosamina con los isotiocianatos y propusieron la estructura de 1-aril (o alquil)-2-mercaptotetrahidroxibutilimidazoles (XIII), aportando como únicas pruebas su composición centesimal y la reacción cualitativa de formación de precipitado con algunas sales metálicas.



Recientemente (2) ha sido demostrado que la estructura de los productos de condensación de la D-glucosamina con aril y alquilisotiocianatos es la de 1-aril (o al



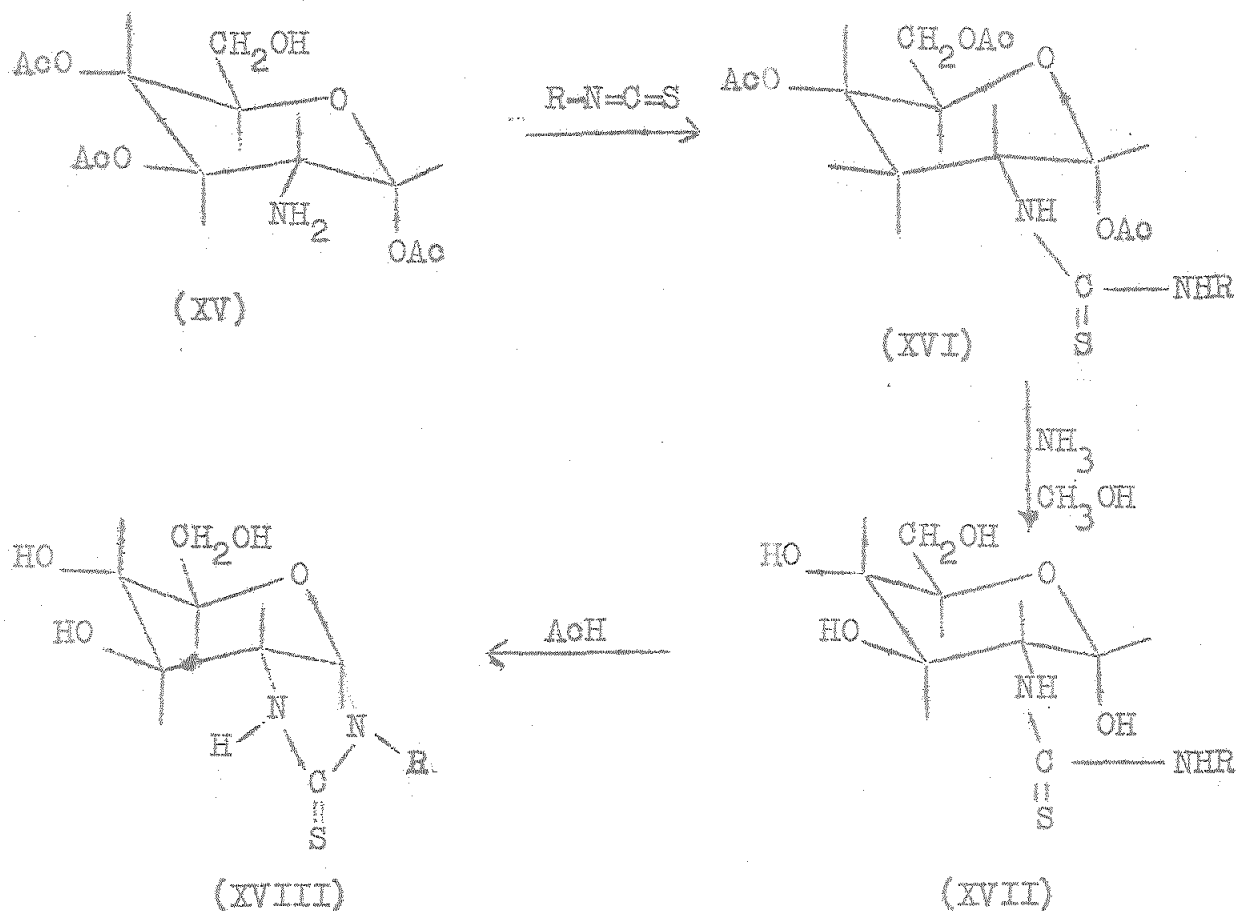
quil)-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona (XIV). La reacción se verifica en medio acuoso-acetónico homogéneo.



Esta estructura fué determinada: a) por valoración oxidativa de la cadena con ácido periódico, previamente protegido el grupo tioro o eliminado con Ni Raney; no se consumen más que un equivalente de ácido periódico, lo que prueba que sólo hay dos hidroxilas en átomos de carbono contiguos; b) por preparación de los acetilderivados con anhídrido acético y acetato sódico. El compuesto obtenido no es un tetraacetilderivado sino un triacetilderivado; c) por espectroscopia infrarroja, según las asignaciones establecidas en el trabajo de Krüger y Rudy (3)

Posteriormente Morel y col (4) obtuvieron este mismo tipo de compuestos condensando 1,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucosamina con isotiocianatos, seguida de desacetila-

ción y ciclización, según el siguiente esquema



Muy recientemente Krüger y Rudy (3) han preparado los productos de condensación de la D-glucosamina con alquilisotiocianatos en medio etanol-acético y basándose en los poderes rotatorios, espectros de absorción en el infrarrojo y en los trabajos antes citados de García Gonzalez y

Fdez. Bolaños (2), les asignan la estructura de 1-alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona, la misma que se había demostrado para los productos que se obtienen por condensación de la D-glucosamina con arilisotiocianatos en solución acuoso-acetónica.

Nuevas 1-alkil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas

Nosotros hemos preparado los productos de condensación de la D-glucosamina con alquilisotiocianatos siguiendo la técnica descrita por G<sup>a</sup> González y Fdez-Bolaños (2) que consiste en mantener la mezcla de ambos productos en solución acuoso-acetónica homogénea durante tres o cuatro días a temperatura ambiente, eliminar a continuación el disolvente por evaporación al vacío y cristalizar el residuo en etanol.

Hemos estudiado la reacción de la D-glucosamina con metil, etil, n-propil y n-butilisotiocianatos y hemos encontrado que en el caso del metilo y del etilo no se llega a aislar el producto cristalino, probablemente debido a que la condensación no es completa y existe una mezcla entre el producto final (XVIII) y el tioureido intermedio (XVII) que no es posible separar.

Krüger y Rudy (3), al hacer la reacción de condensación de la D-glucosamina con el metil, etil y alilisotiocianatos obtuvieron las correspondientes 2-metil (etil y alil)-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas, pero cuan

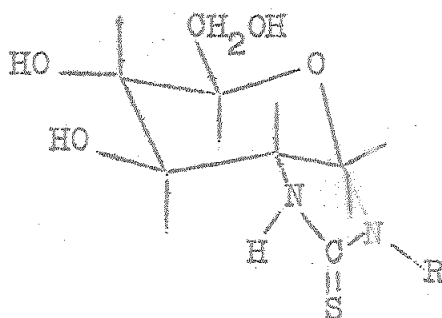
do los sustituyentes son n-propilo y n-butilo, los productos que obtienen son mercaptoimidazoles con cadena tetrahidroxi**butílica**.

A la vista de estos resultados nosotros quisimos comprobar si nuestra técnica de condensación de D-glucosamina con alquilisotiocianatos en medio acuoso-acetónico permitía obtener siempre la forma glucopirano-imidazolidina-tiona, aún en aquellos casos en que no podían prepararse por el método de Krüger y Rudy.

Para ello preparamos los condensados del n-propil y n-butilisotiocianatos con la D-glucosamina en medio acuoso-acetónico y obtuvimos en ambos casos la forma glucopiranoimidazolidina-tiona en estado cristalino, lo que se confirmó por el poder rotatorio positivo de estos compuestos.

TABLA I.

T A B L A I



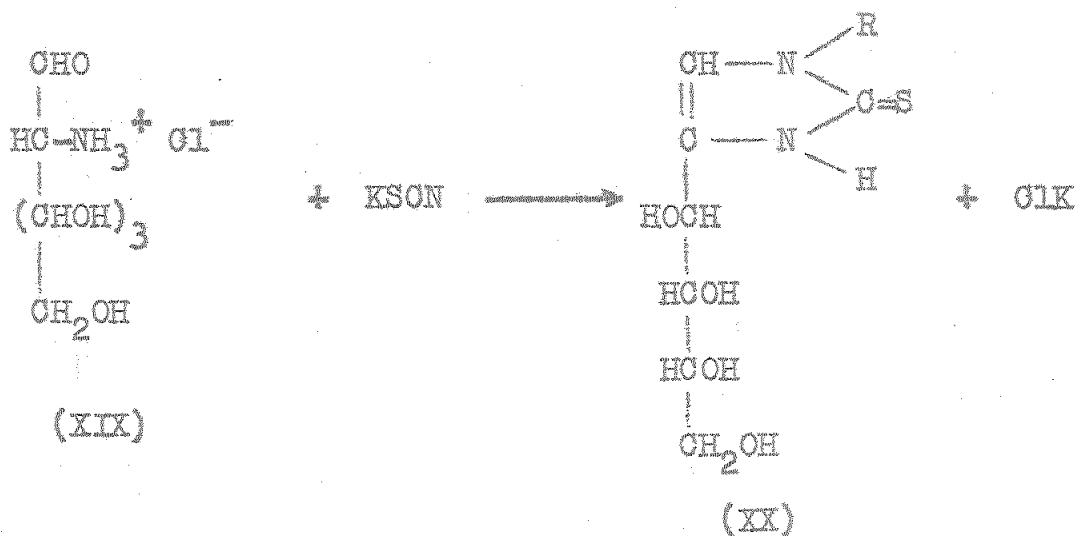
1-Alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiones

R	P.F.	$[\alpha]_D^{25}$ C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N
n-Propil	150°0	+22°
n-B util	129,5-131,5°0	+20°

1-ARIL (o ALQUIL)-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLINA-  
-2-TIONAS.

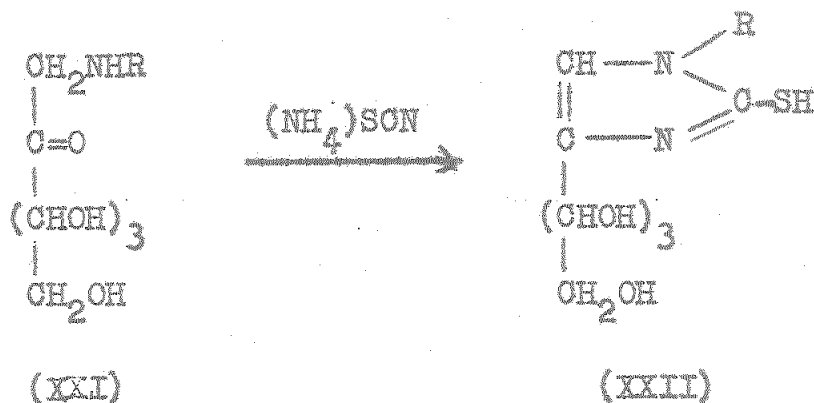
Antecedentes

Pauli y Ludwig (6) llevaron a cabo la síntesis de la 4(5)-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona (XX) por reacción del clorhidrato de D-glucosamina (XIX) con sulfocianuro potásico en medio acuoso.



Huber y col (7)(8) describen la síntesis de arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas N-1-sustituidas por condensación de isoglucosaminas N-aril (o alquil) sustituidas (XXI) con sulfocianuro amónico, obteniendo compuestos que formulan como 1-aril (o alquil)-2-mercapto-4-

## tetrahidroxibutilimidazoles (XXII)



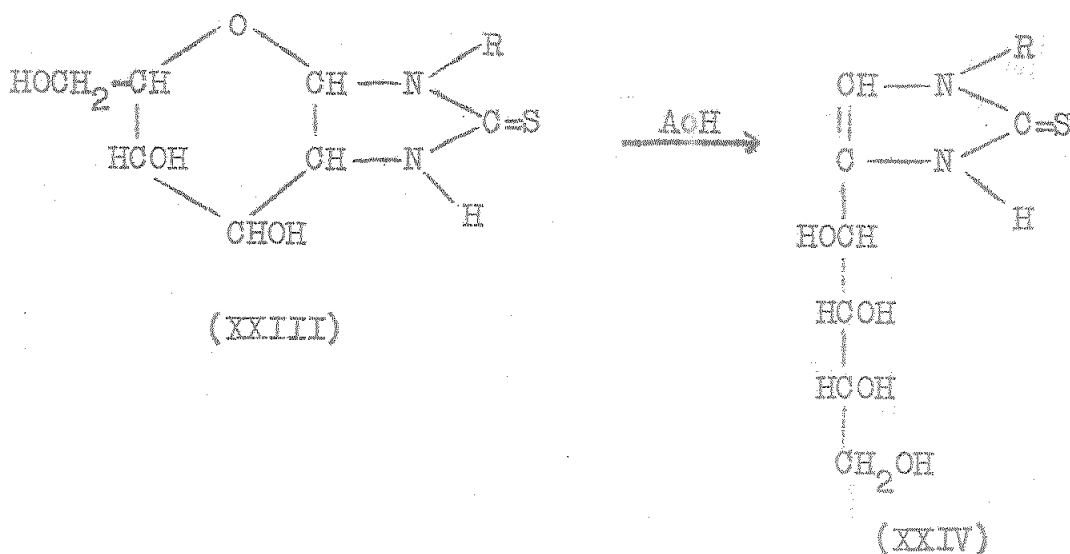
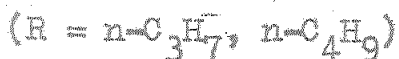
Krüger y Rudy (3) hacen la importante observación de que las glucopirancimidazolidinaciones que se obtienen por condensación de la D-glucosamina con algunos alquilisotiocianatos se isomerizan por calentamiento con ácido acético a los correspondientes 1-alkil-2-mercapto-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles.

El mecanismo propuesto para explicar las isomerizaciones es análogo al de la transposición de Amadori, catalizado como éste por protones procedentes incluso de compuestos con grupo metilénico activo.



Nuevas 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas.

Basándonos en las isomerizaciones señaladas por Krüger y Rudy (3) de los 1-alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas a 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas, hemos preparado las 1-n-propil y 1-n-butil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas (XXIV) calentando con ácido acético 1-n-propil y 1-n-butil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas (XXIII).

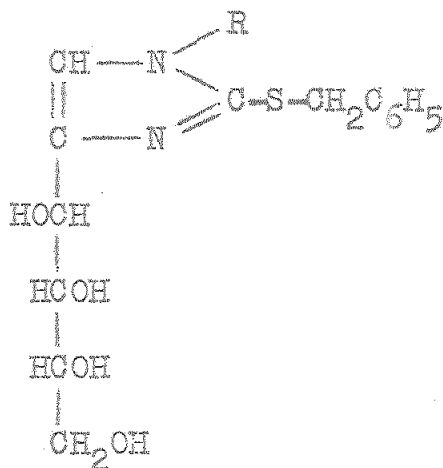


La isomerización origina un cambio en el poder rotatorio, pasando éste de positivo a negativo.

1-ARIL (o ALQUIL)-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-  
IMIDAZOLES.

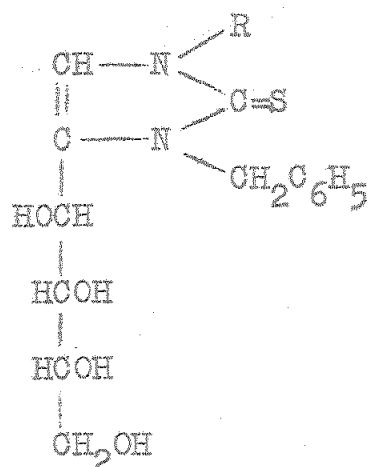
Antecedentes

García Glez. Fdez-Bolaños y col (9) prepararon los bencilderivados de las 1-aril-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas y propusieron la estructura de 1-aril-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles (XXV)



(XXV)

En estos compuestos existía la posibilidad de que el grupo bencilo se introdujera en el átomo de nitrógeno en vez de en el azufre (XXVI) quedando por tanto libre el grupo tioxo.



(XXVI)

Para aclarar este problema estudiaron primero el 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol, oxidando con metaperiodato la cadena tetrahidroxibutílica; si el grupo tioxo quedaba sin proteger, al ser fácilmente reductor, impediría la oxidación de la cadena; pero como la oxidación marchaba de forma normal dedujeron que el grupo benciltio no se había introducido en uno de los N sino en el S.

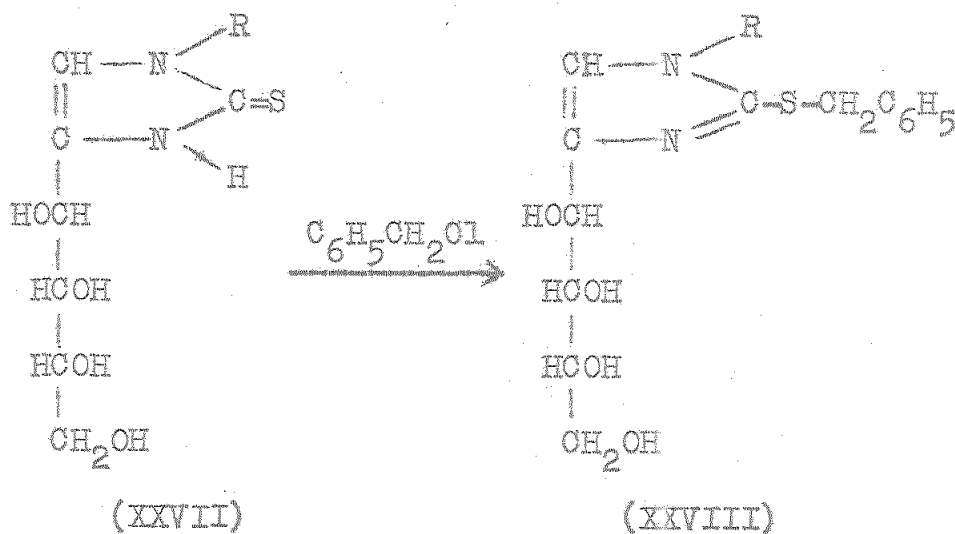
Por otra parte hicieron el espectro de absorción en el ultravioleta y comprobaron que el 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol posee un máximo de absorción a 255 m $\mu$  que concuerda con el propuesto por Lawson y Morley (10) para los S-alquilimidazoles.

Finalmente, los espectros de absorción en el ultravioleta de 1-aril-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles han confirmado la estructura propuesta.

Nuevos 1-alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles.

Se ha estudiado la bencilación de N-1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas (XXVII).

Esta reacción nos ha permitido la preparación de una nueva serie de 1-N-metil (etil, n-propil, n-butil y alil)-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles (XXVIII) (R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)



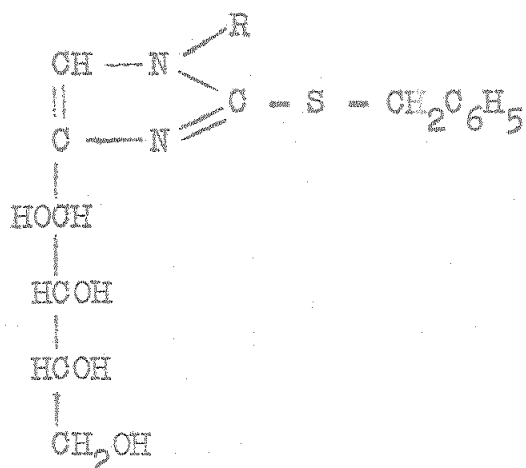
El procedimiento seguido consiste en calentar la 1-N-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-tionas con cloruro de bencilo y la cantidad calculada de CO<sub>3</sub>HNa para neutralizar el OH que se forma; al cabo de media hora se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol del 90 %.

En la TABLA II se detallan los puntos de fusión y poderes rotatorios de estos compuestos.

Hemos hecho los espectros de absorción en el ultravioleta de 1-metil(etil, n-propil, n-butil)-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles así como los ultravioletas de las correspondientes 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolinas-2-tionas ( $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{n-C}_4\text{H}_9$ ) (Fig. 1,2,3,4)

Puede observarse que el máximo de absorción de los bencilderivados cae dentro de la zona propuesta por Lawson y Morley para los S-alquilimidazoles (10). El máximo va desplazándose hacia la derecha a medida que aumenta la longitud de la cadena del sustituyente, según se indica en la TABLA III. En todos los casos la intensidad del máximo es mucho menor que la correspondiente a las imidazolinas-2-tionas, de acuerdo con lo ya establecido (10) para los S-alquilimidazoles.

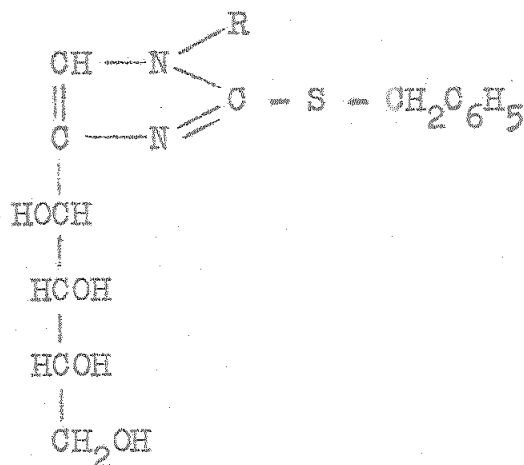
T A B L A    I I



1-Alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxi-butylimidazoles

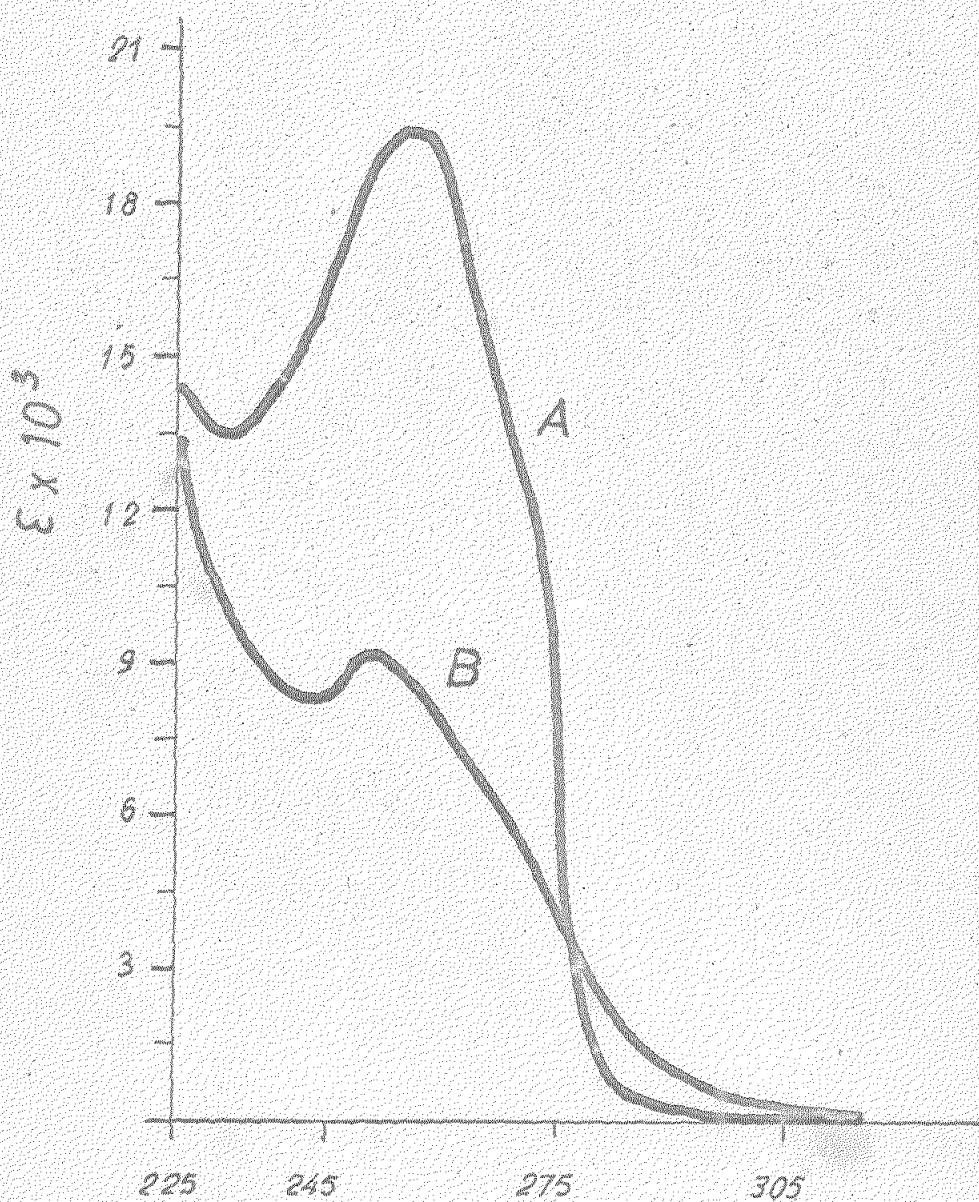
R	P.F.	$[\alpha]_D^{25}$ C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N
Metil	137,5-138,5°C	-47°
Etil	124,5-125,5°C	-72°
n-Propil	118,5-119,5°C	-42°
n-Butil	103,5°C	-49°
Alil	123,5°C	-76°

T A B L A      I I I



1-Alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles

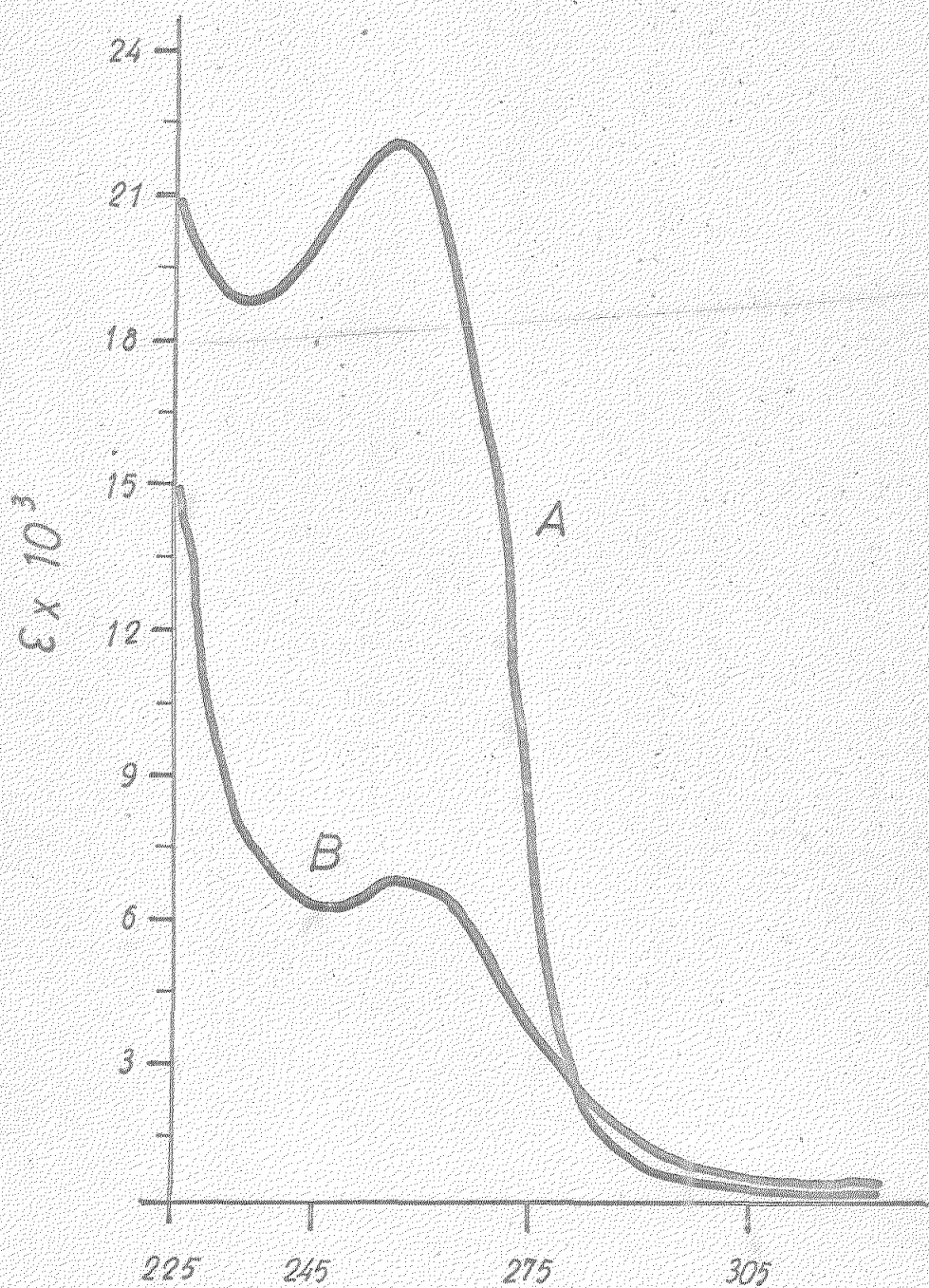
R	$\lambda$ máxima en m $\mu$	$\epsilon$
Metil	250	9397
Etil	255	6868
n-Propil	257	7045
n-Butil	260	17640



LONGITUD DE ONDA m $\mu$

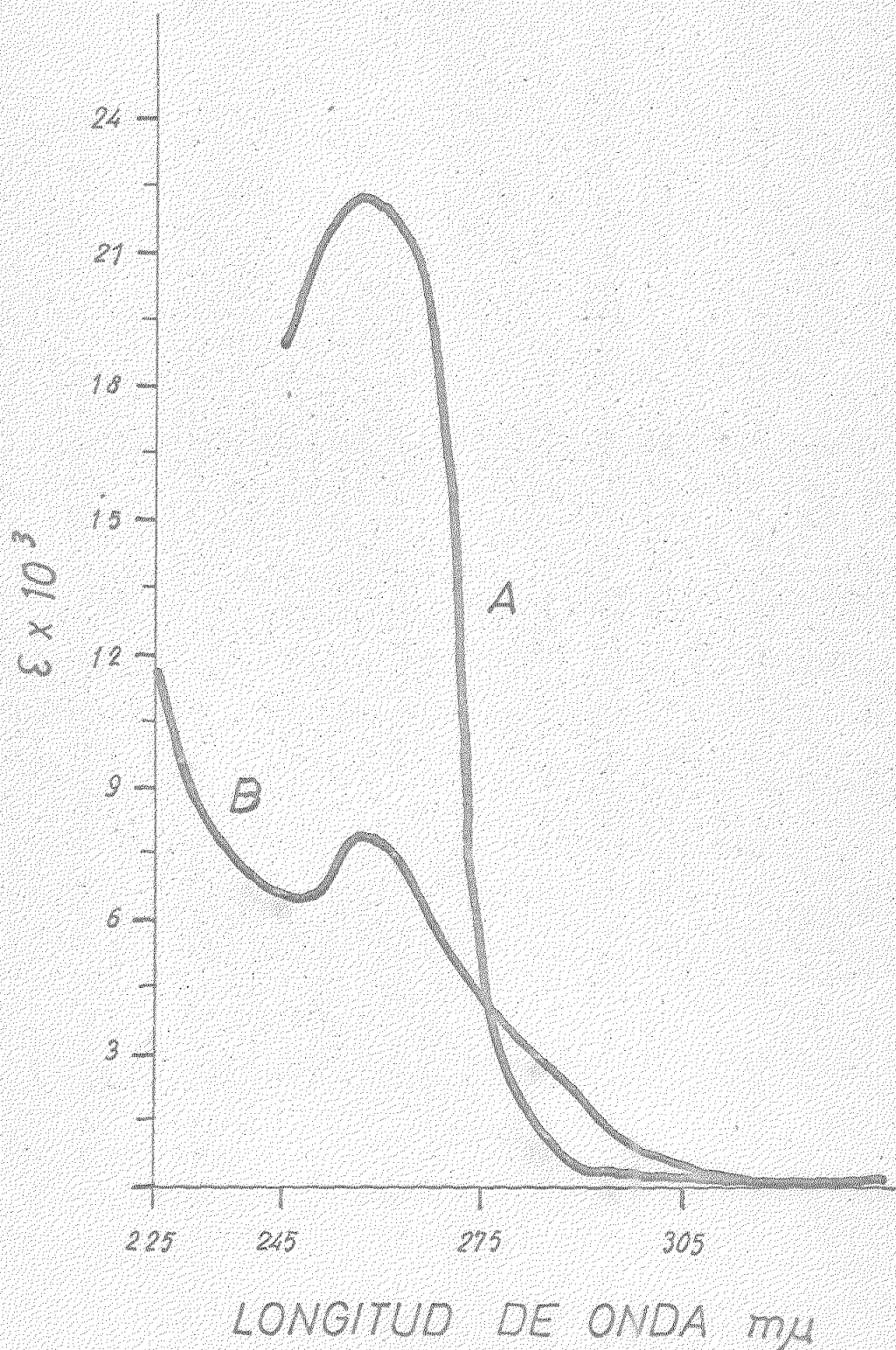
- A) 1-METIL-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLINA-2-TIONA  
 B) 1-METIL-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOL



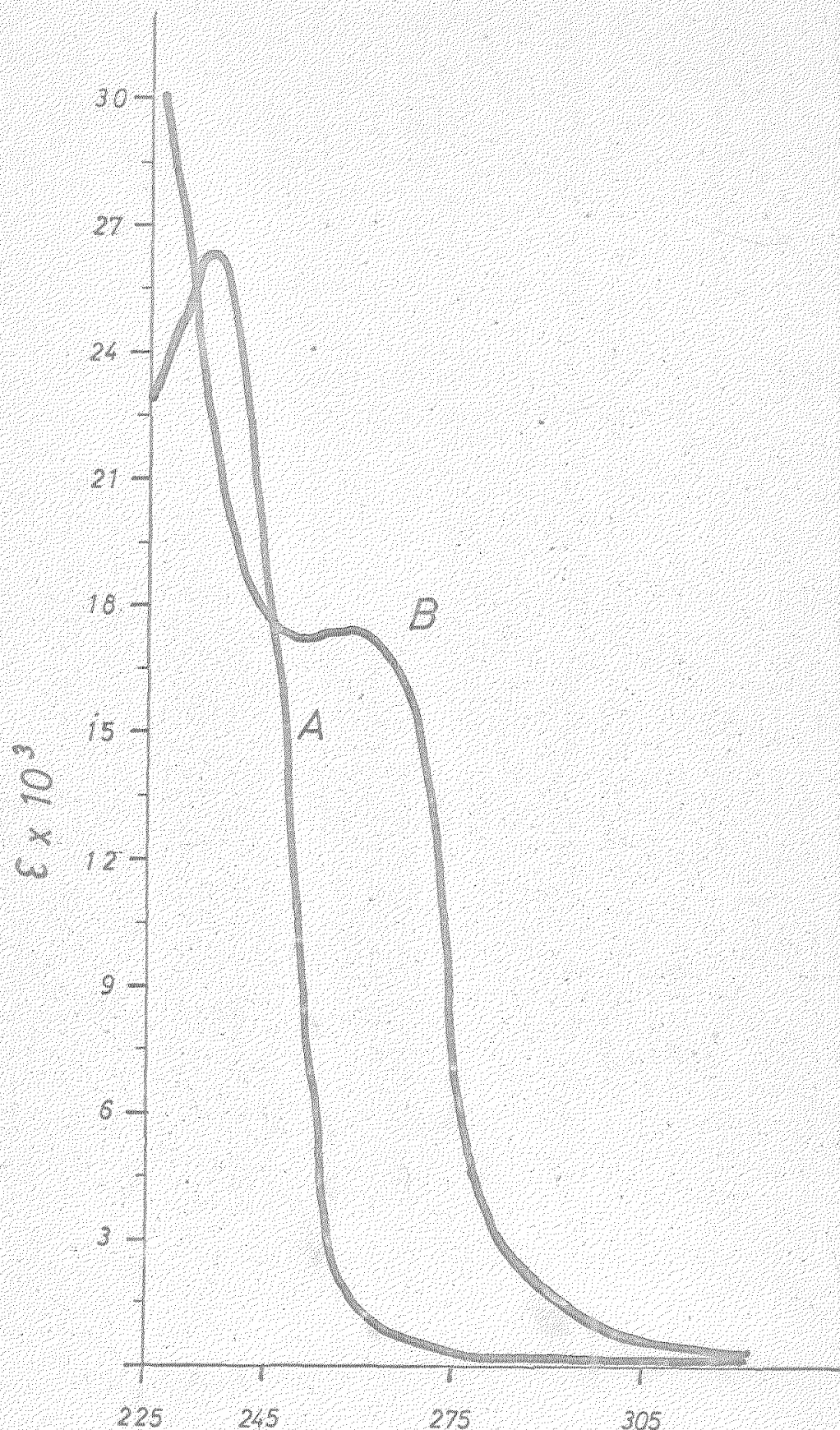


LONGITUD DE ONDA  $m\mu$

- A) 1-ETIL-4-D-ARABINOTETRAHIDROXI BUTILIMIDAZOLINA-2-TIONA  
 B) 1-ETIL-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXI BUTILIMIDAZOL



- A) 1-n-PROPIL-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLINA-2-TIONA  
B) 1-n-PROPIL-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOL



LONGITUD DE ONDA  $m\mu$

A) 1-n-BUTIL-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOLINA-2-TIONA

B) 1-n-BUTIL-2-BENCILTIO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOL

1-ALQUIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS

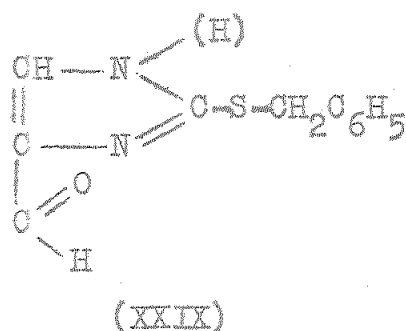
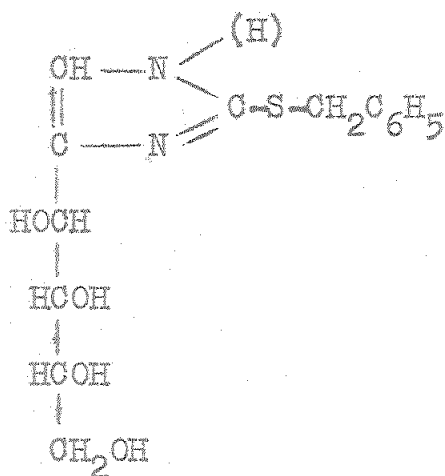
---

TIOLIMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS

Antecedentes

a) 2-Benciltioimidazolcarboxaldehído

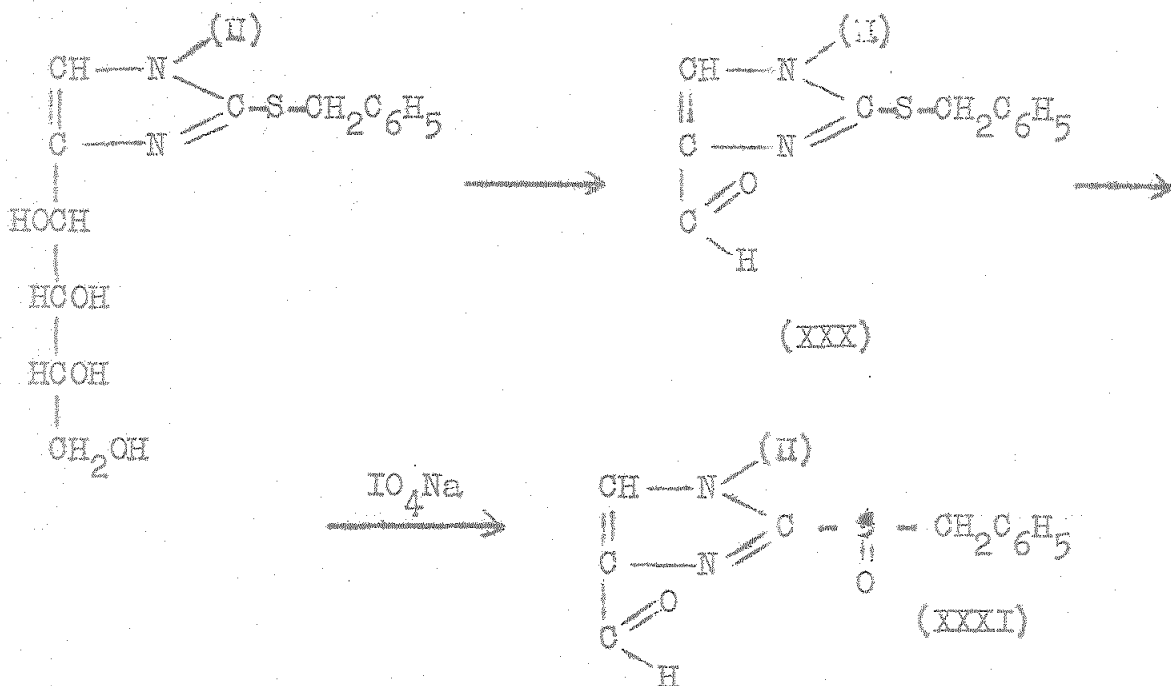
En 1951 Fernández-Bolaños y col (11) estudian la oxidación degradativa con metaperiodato sódico del 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol y proponen para el producto de la oxidación la estructura de 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído (XXIX). El punto de fusión del compuesto era 193-194°C



En 1964 estos mismos autores (9) obtienen, al oxidar el 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol en análogas condiciones, un producto diferente al anterior de punto de fusión 112,5-113,5°C; fué necesaria una investigación detenida sobre la estructura de ambos compuestos para aclarar

esta discrepancia.

Sólo existía como dato que apoyara la estructura asignada al producto de punto de fusión alto el análisis de N; sin embargo del producto de p.f. 111,5-113,5° se tenían análisis de C,N,H,S, que correspondían con los valores teóricos calculados para este compuesto; por otra parte, basándose en el hecho de que el metaperiodato sódico es un reactivo general y selectivo de la oxidación de sulfuros a sulfóxidos, suponen que el producto descrito en su primer trabajo es el 2-bencilsulfóxido-4(5)imidazolcarboxaldehído (XXXI) y que éste se forma al oxidar con metaperiodato sódico el 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído (XXX)

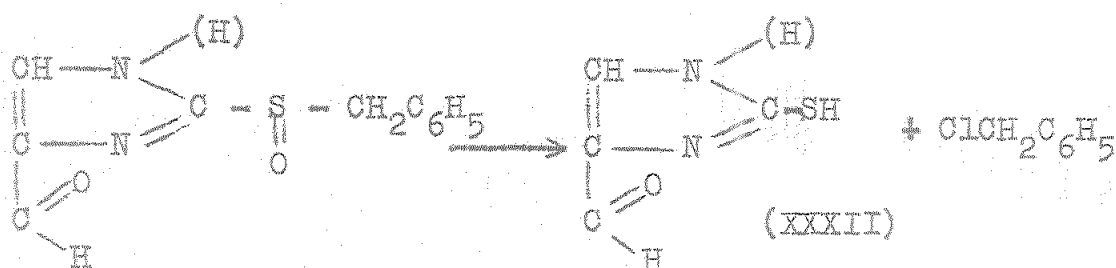


Al hacer la oxidación del producto de p.f. 112,5-13,5 con metaperiodato sódico obtuvieron un compuesto de p.f. 200°C cuyo análisis corresponde al calculado para el sulfóxido. Un nuevo dato que apoya la estructura XXX es el espectro infrarrojo, ya que el producto que se obtiene en la oxidación del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehido muestra una fuerte absorción a  $1030 \text{ cm}^{-1}$  que según los datos que se conocen en la literatura (13) (15) corresponde a la frecuencia del grupo S=O.

Por consiguiente, al oxidar con tres moles de metaperiodato sódico en condiciones moderadas el 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol se obtiene 2-benciltio-4(5)-imidazolcarboxaldehido (XXX) y por posterior oxidación de éste con metaperiodato sódico, el 2-bencilsulfóxido-4(5)-imidazolcarboxaldehido (XXXI)

b) 2-Tiol-4(5)imidazolcarboxaldehido

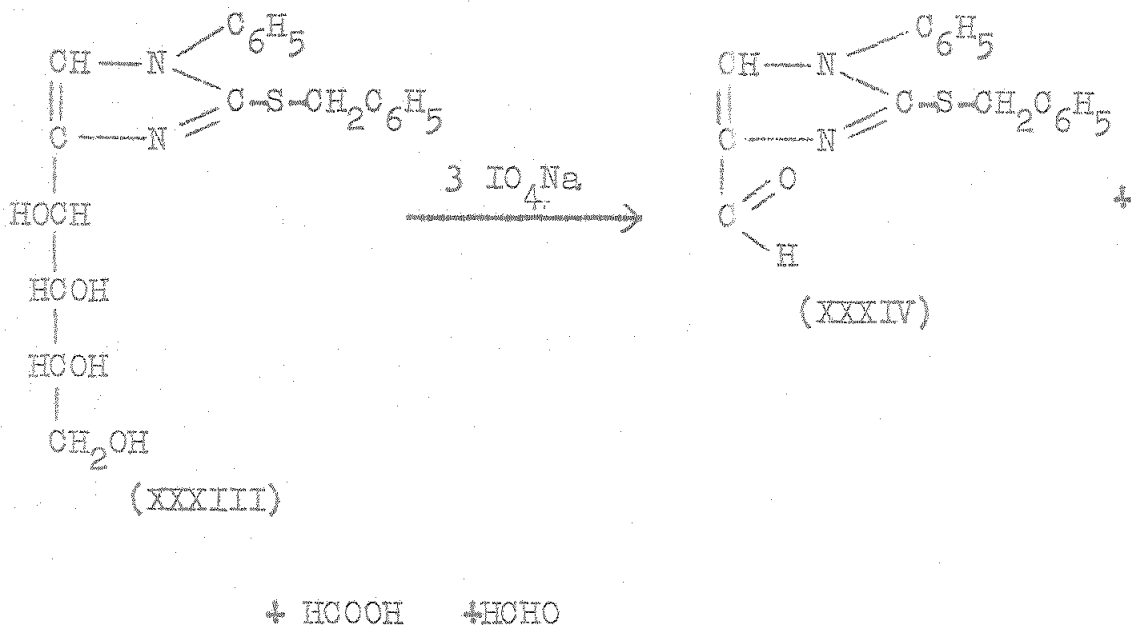
Recientemente (14) ha sido descrita la síntesis del 2-tiol-4(5)imidazolcarboxaldehido o 4(5)formilimidazolina-2-tiona (XXXII)



El producto se forma por hidrólisis con clorhídrico concentrado del 2-bencilsulfóxido-4(5)imidazolcarboxaldehído. Su estructura quedó demostrada por análisis elemental, por espectroscopía ultravioleta, por su transformación en 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído y por su oxidación con ácido nítrico a 4(5)imidazolcarboxaldehído.

c) 1-Aril-2-benciltioimidazolcarboxaldehídos

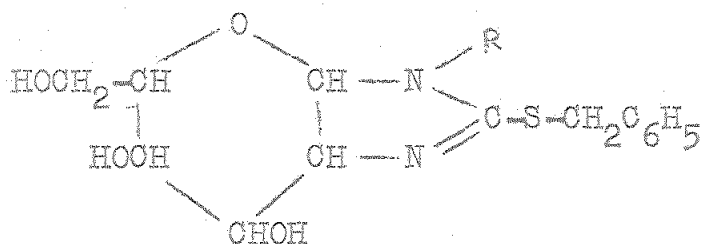
En estos laboratorios (16) se ha descrito el 1-fenil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehído (XXXIV) por degradación oxidativa con metaperiodato sódico del 1-fenil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol (XXXIII)



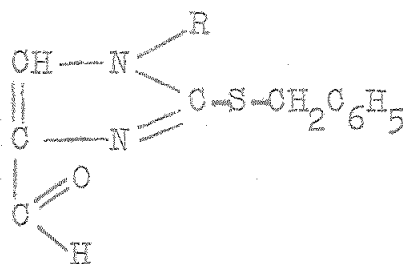
En trabajos posteriores (9) se han preparado los pro-



ductos de oxidación de 1-p-tolil, 1-p-metoxifenil y 1-p-etoxifenil-2-benciltio-4,5(D-glucopirano)imidazolinas (XXXV) obteniendo 1-aril-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehydos (XXXVI)

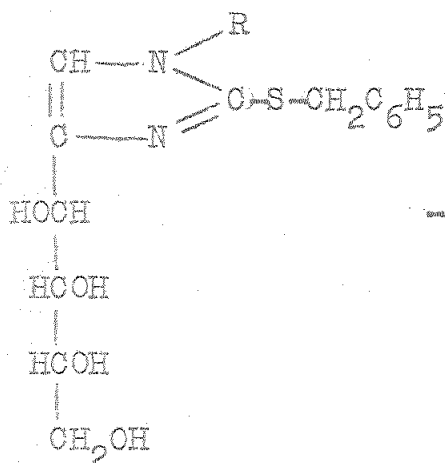


(XXXV)

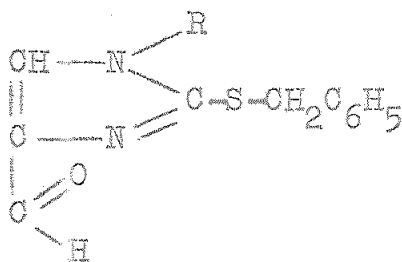


(XXXVI)

Paralelamente se obtuvieron los productos de oxidación con metaperiodato sódico de 1-p-tolil, 1-p-metoxifenil y 1-p-etoxifenil-2-benciltio-2-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles (XXXVII) (XXXVIII)



(XXXVII)



(XXXVIII)

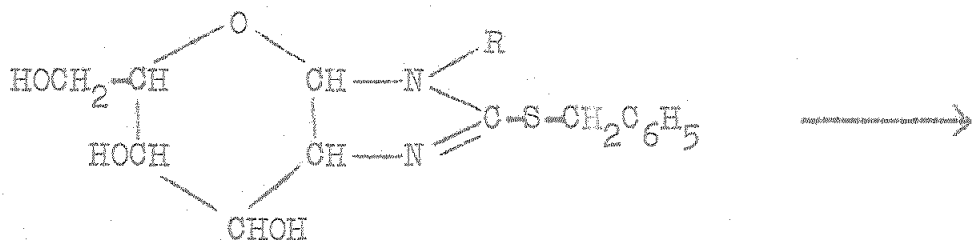
Solo se aisló cristalino el 1-p-etoxifenil-2-bencil-

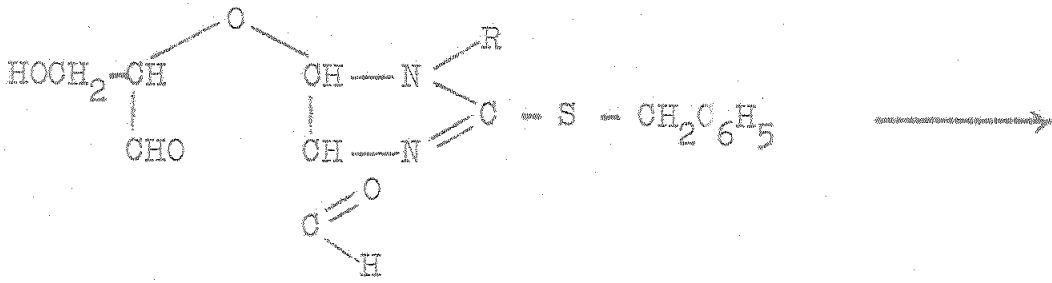
tio-4-inidazolcarboxaldehido.

Los aldehidos de ambas series fueron caracterizados preparando las correspondientes dinitrofenilhidrazonas.

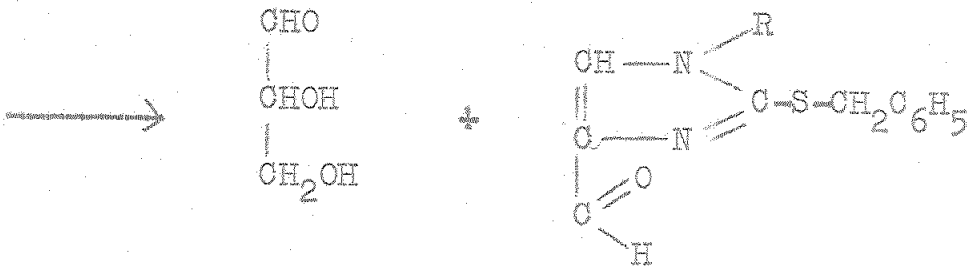
Quedó demostrado que los productos de oxidación con metaperiodato sódico de 1-aryl-2-benciltio-4,5--(D-glucopirano)inidazolinás y de 1-aryl-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilinidazoles eran idéntidos y su estructura es 1-aryl-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehidos.

En la oxidación de las 2-benciltio-glucopirano-inidazolinás se ha supuesto que se forma en primer lugar un dialdehído (XXXIX) que al isomerizarse, perdiendo una molécula de gliceraldehído, da el benciltioinidazolcarboxaldehido (XL)





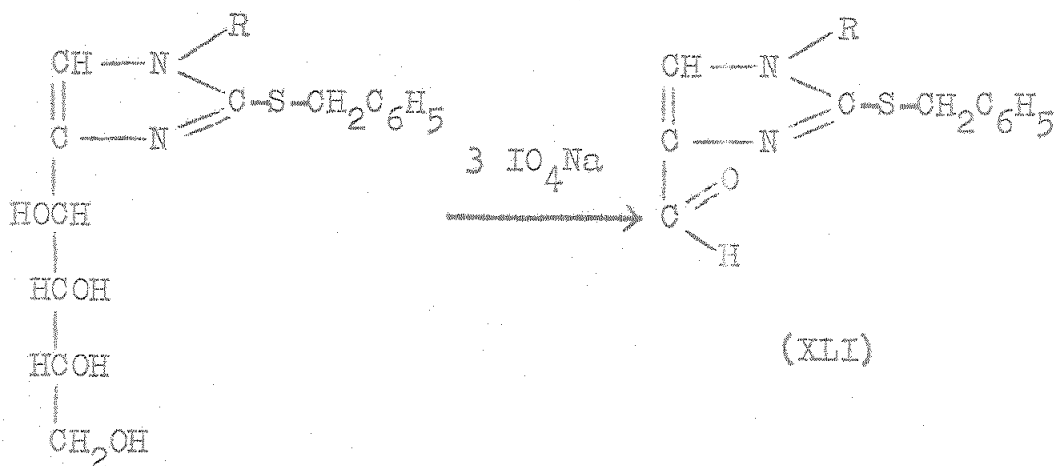
(XXXIX)



(XL)

Nuevos 1-alquil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehidos

Hemos preparado 1-metil (etil, n-propil, n-butil y alil)-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehidos (XLI) por degradación oxidativa con metaperiodato sódico de los correspondientes 1-alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilinidazoles



El bencilderivado se disuelve en caliente en la menor cantidad posible de agua, se enfria a 0° y se añade un exceso de metaperiodato sódico; al cabo de una hora se extrae con cloroformo, se lava con solución diluida de bisulfito sódico y despues con agua y se evapora al vacío en trompa de agua. El residuo seco se cristaliza en etanol absoluto.

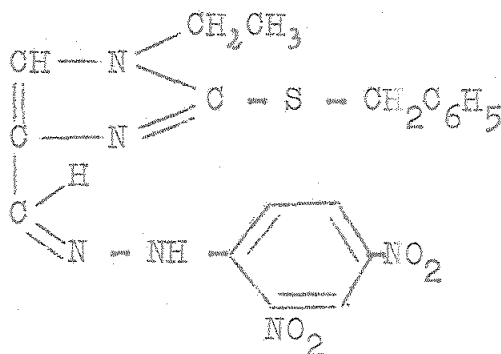
De los aldehidos preparados hemos obtenido en

forma cristalina 1-metil y 1-etil-2-benciltio-4-inidazol-carboxaldehidos.

En todos los casos hemos llegado a caracterizarlos preparando algún derivado, como se indica a continuación. También hemos caracterizado el 1-metil y 1-etil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehidos mediante espectroscopía ultravioleta e infrarroja.

#### Caracterización química

Tratamos de caracterizar los 1-alkil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehidos preparando las dinitrofenil hidrazonas; la reacción consiste en calentar durante algunos minutos una mezcla del aldehído y de una solución de dinitrofenilhidrazina en metanol-ácido sulfúrico.

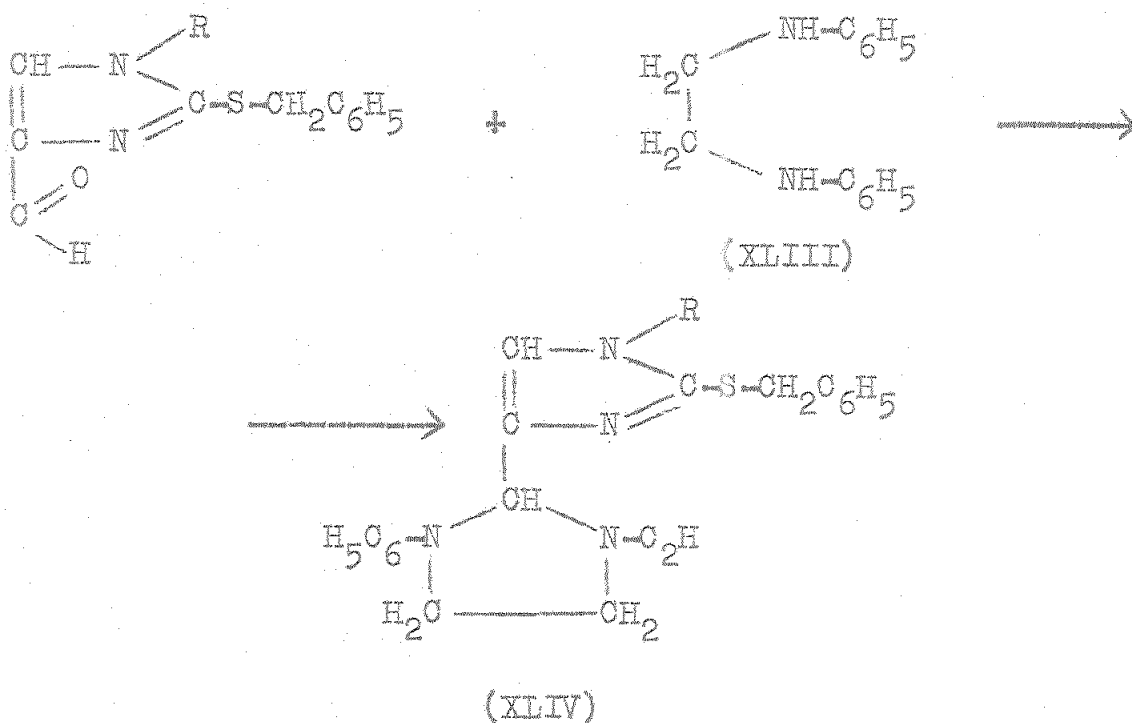


(XLII)

Las dificultades encontrada en la purificación de

estos productos no nos han permitido obtener más que la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 1-etil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehído (XLIII)

En la literatura encontramos una reacción característica de los compuestos con grupo formilo; es la descrita por Hans-Werner y col en 1953 (17) y consiste en añadir al aldehído una solución de dianilino-etano (N,N'-difetilendianina) (XLIII), obteniéndose las N,N'-difetil-inidazolidinas de los 1-alkil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehídos (XLIV)



La reacción transcurre con pérdida de una molécula de agua entre el oxígeno del grupo formilo y los hidrógenos de cada uno de los nitrógenos del dianilino-etano.

Nosotros hemos obtenido las N,N'-difenilimidazolidinas de los bencilmercaptimidazolcarboxaldehidos N-alquilsustituídos que se indican en la TABLA IV.

Para preparar estos derivados se disuelve el aldehído en metanol y se le añade una solución de dianilino-etano en ácido acético y metanol; al cabo de unos minutos de calentamiento suave precipita el producto que se cristaliza en etanol.

#### Caracterización espectroscópica

a) Absorción ultravioleta . Hemos hecho la curva de absorción en el ultravioleta del 1-metil-2-bencil-4-imidazolcarboxaldehido (Fig. 5). El máximo de absorción aparece a 270  $\mu\mu$ , muy desplazado a la derecha respecto al correspondiente bencilderivado con cadena tetrahidroxibutílica (Fig. 1); la intensidad de dicho máximo es en ambos casos del mismo orden, y mucho menor que la del 1-metil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol-2-ona; todo

ello concuerda con lo propuesto por Lawson y Morley (10) para los S-alquilinidazoles.

Comparando la curva con la del 2-benciltio-4(5)inidazolcarboxaldehído se observa que es análoga a la de éste, aunque la longitud de onda correspondiente al máximo es menor en el 1-metil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehído. ( R = H,  $\lambda_{\text{máx.}} = 290 \text{ m}\mu$ ; R=CH<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{máx.}} = 270 \text{ m}\mu$ )

b) Absorción infrarroja Con objeto de demostrar la existencia del grupo aldehídico hemos hecho los infrarrojos del 1-metil y 1-etil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehídos (Fig. 6,7)

En dichos espectros aparece una banda a  $3140 \text{ cm}^{-1}$  que se puede asignar a la vibración de tensión de los C-H aromáticos.

A  $2839 \text{ cm}^{-1}$  aparece una banda de intensidad media correspondiente a la vibración de tensión del C-H aldehídico.

La banda de vibración de tensión del grupo C=O, de intensidad muy fuerte, aparece a  $1675 \text{ cm}^{-1}$ .

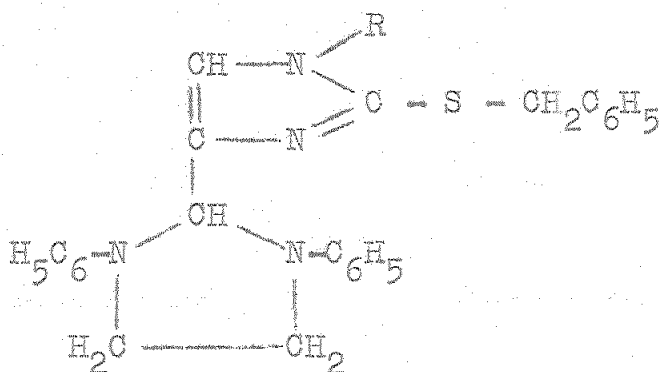
En la región de  $1600 \text{ cm}^{-1}$  se observa una banda que se puede asignar a los C=C aromáticos.



En las TABLAS VIII y IX, incluidas en la parte experimental, se da una relación de frecuencias correspondientes a las bandas de absorción de estos benciltioimidazolcarboxaldehidos. La intensidad de dichas bandas se ha indicado con las abreviaturas: d (débil), m (media), f (fuerte), F (muy fuerte), h (hombro), a (ancha)

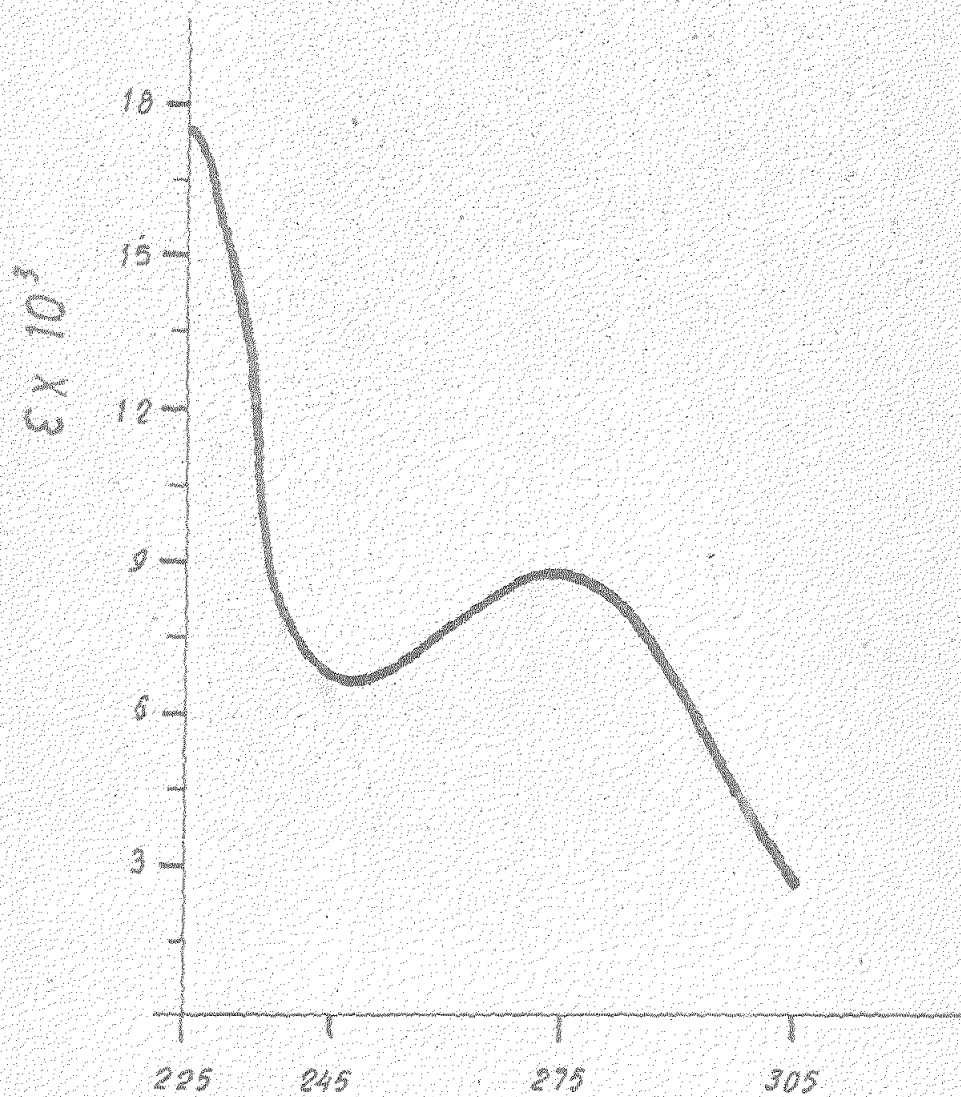
(Agradecemos su colaboración, en la realización de estos espectros IR a la Srta. M<sup>te</sup> Auxiliadora Rodríguez Rddán)

T A B L A IV



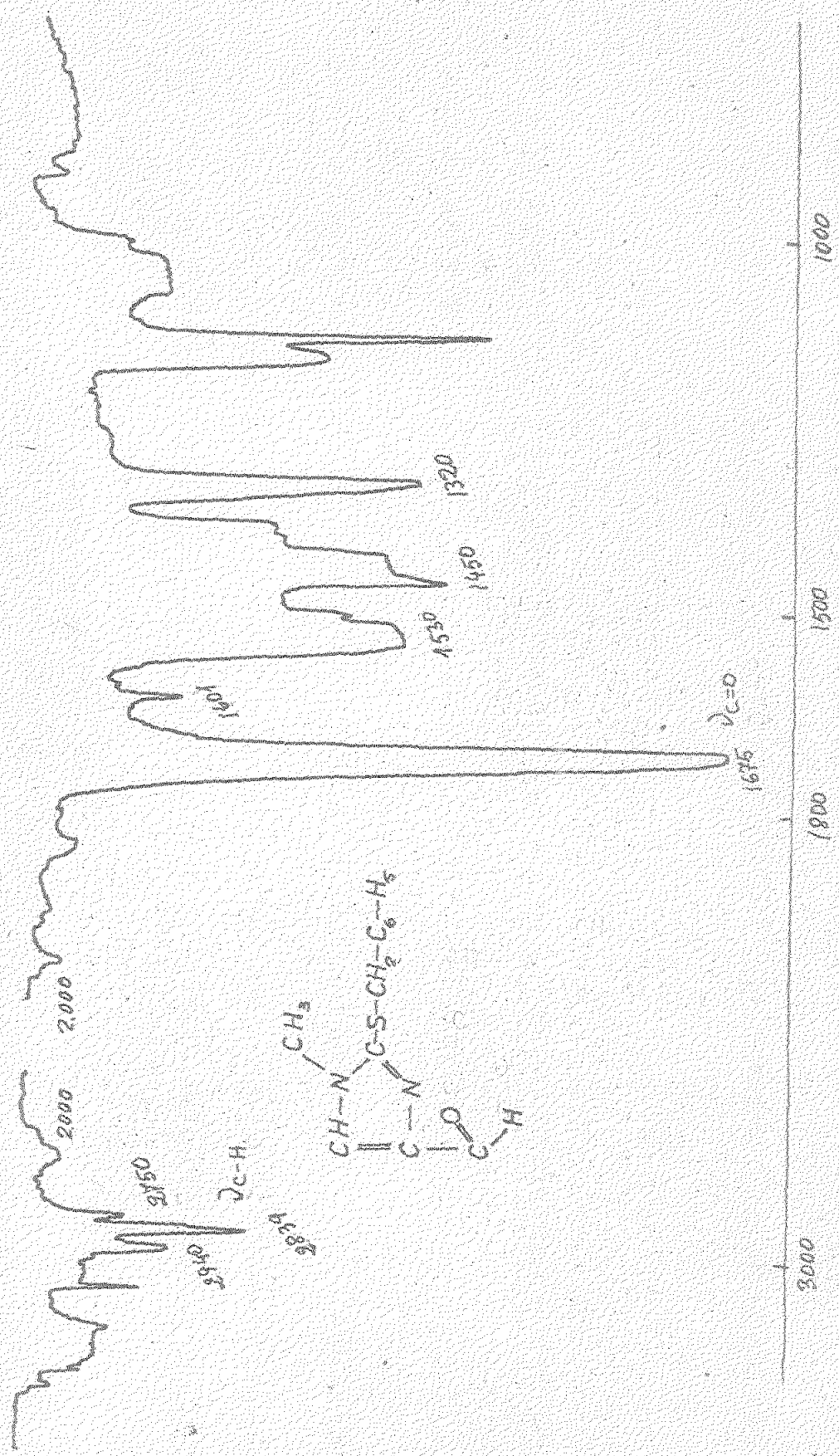
N-N'-difenilimidazolidina de 1-alkuil-2-benciltio-4-imida-  
zolcarboxaldehidos.

R	P.F.
H	201 -203 °C
Metil	169,5-171,5 °C
Etil	142 -144°C
n-Propil	157 -159,5°C
n-B util	143 -145°C
Alil	119 -121,5°C



LONGITUD DE ONDA  $m\mu$

1-METIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOXALDEIDO



1-METIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOVALDEIDO

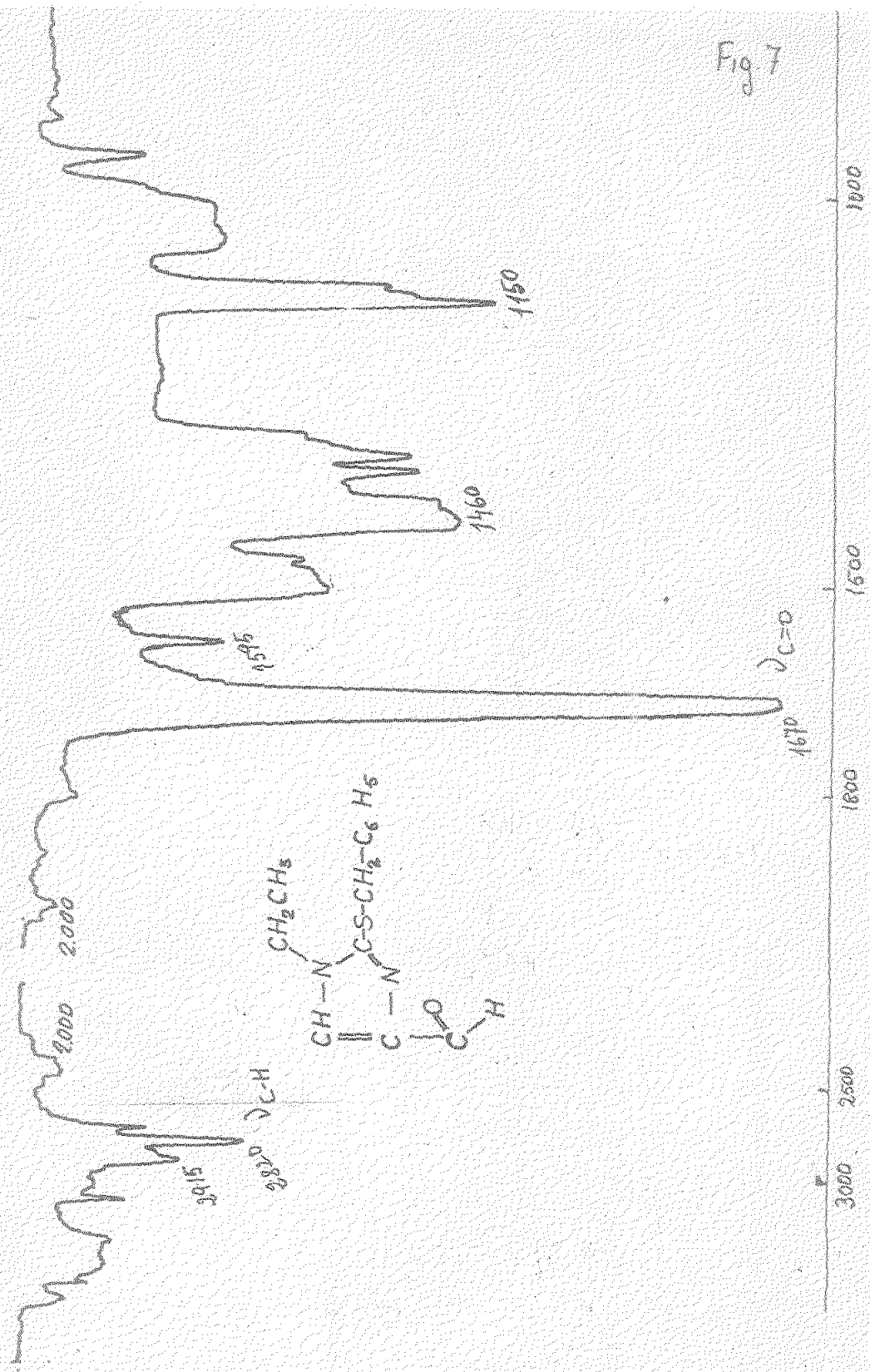


Fig 7

1-ETIL-2-BENCILTIO-4-IMIDAZOLCARBOXALDEHIDO

APLICACIONES DE LOS BENZILITIOIMIDAZOLICARBOXALDEHIDOS

EN LA SINTESIS DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL.

79

# APLICACIONES DE LOS BENCILTIOIMIDAZOLCARBOXALDEHIDOS EN LA SINTESIS DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL.

## a) Síntesis de ácidos imidazolacrílicos

La reactividad del grupo formilo de los benciltioimidazolcarboxaldehidos N-alquil sustituidos permite realizar con estos compuestos diversas reacciones, como las de condensación con productos que tienen un grupo metilénico activo.

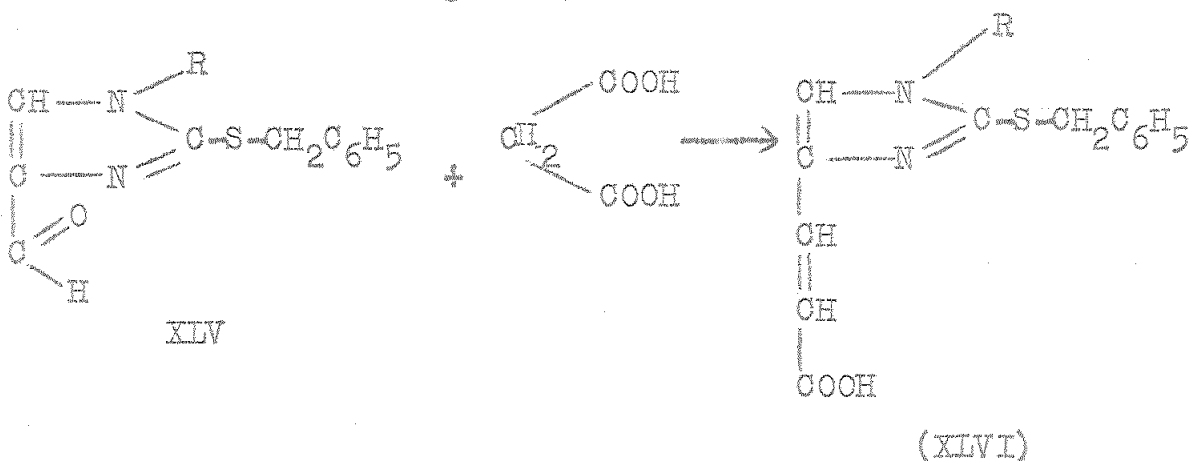
En este apartado se detallan los resultados obtenidos en la síntesis de ácidos 1-N-alquil-2-benciltio-4-imidazolacrílicos y compuestos de estructura análoga.

En la preparación de estos ácidos acrílicos hemos seguido la modificación de Doebner de la síntesis de Perkin que consiste en condensar un mol de aldehído con 1,2 moles de ácido malónico, empleando piridina y una pequeña cantidad de piperidina como catalizadores, con lo cual tiene lugar la condensación del grupo metileno del ácido malónico con el grupo carbonilo del aldehído.

La mezcla se calienta tres horas en baño de agua y a continuación a 130-140° durante cinco a diez minutos

en baño de glicerina; terminada la reacción se vierte sobre agua y se neutraliza con clorhídrico, precipitando el producto.

Por este procedimiento y de acuerdo con el esquema que se formula a continuación (XLV, XLVI), se han preparado los ácidos 1-metil (etil y alil)-2-benciltio-4-imidazolacrílicos (R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>)



Posteriormente se ha estudiado la desbencilación de estos compuestos con el fin de obtener los correspondientes ácidos 2-mercapto-imidazolacrílicos.

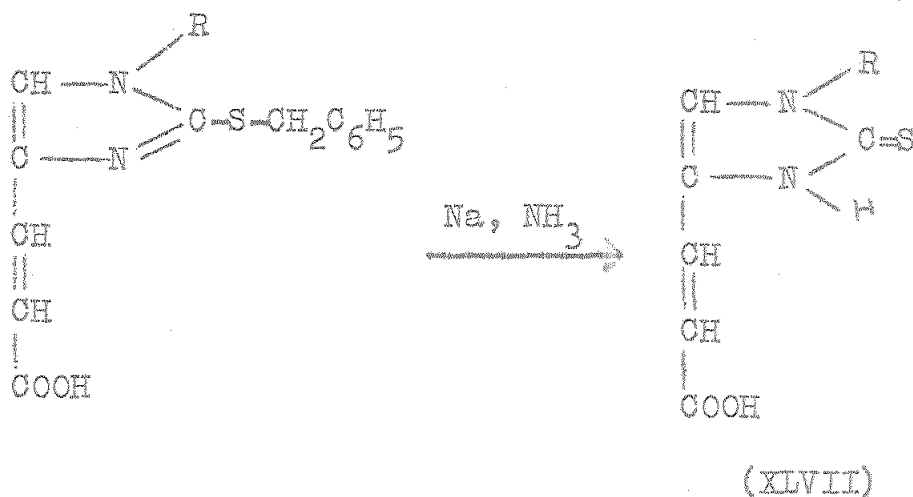
Previamente se hicieron ensayos de desbencilación con Na en amoníaco líquido del 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol y de su 1-N-metilderivado.

La desbencilación se realiza disolviendo estos productos en amoníaco líquido y añadiendo Na metálico en



trozos. El exceso de amoniaco se evapora y el residuo se disuelve en agua. La solución se pasa por una columna de resina cambiadora AMBERLITA IR-120 y al concentrar cristalizan las correspondientes 4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas.

Aplicando esta misma técnica de desbencilación a los ácidos l-metil y l-etil-2-benciltio-4-imidazolacrilicos hemos obtenido los ácidos l-metil y l-etil-imidazolina-2-tiona-4-acrilicos (XLVII) (XLVII, R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

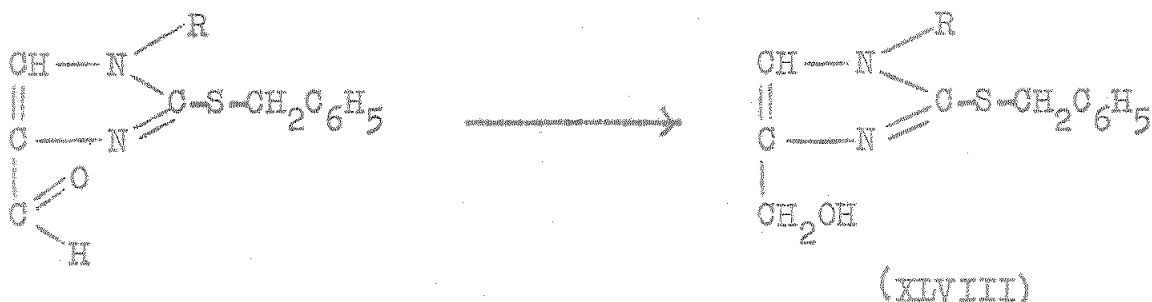


b) Síntesis de 4-hidroximetilimidazolina-2-tionas

La estructura de los benciltioimidazolcarboxaldehidos es especialmente adecuada para utilizar estos compuestos en la síntesis de 4-hidroximetilimidazolina-2-tionas, pues basta simplemente la reducción del grupo formilo a

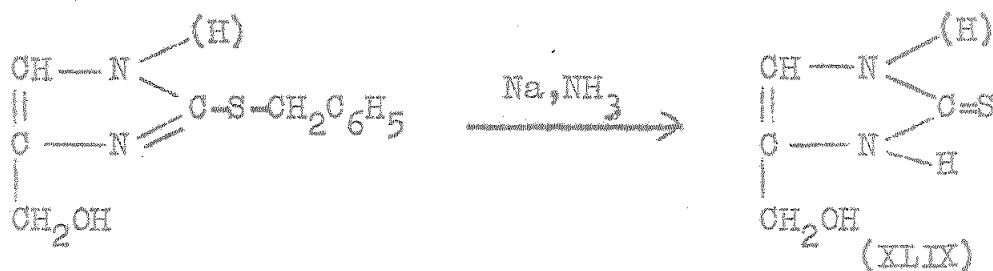
hidroximetilo y una posterior desbencilación.

Por este procedimiento hemos preparado el 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol (XLVIII) por reducción con borohidruro sódico del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehido.

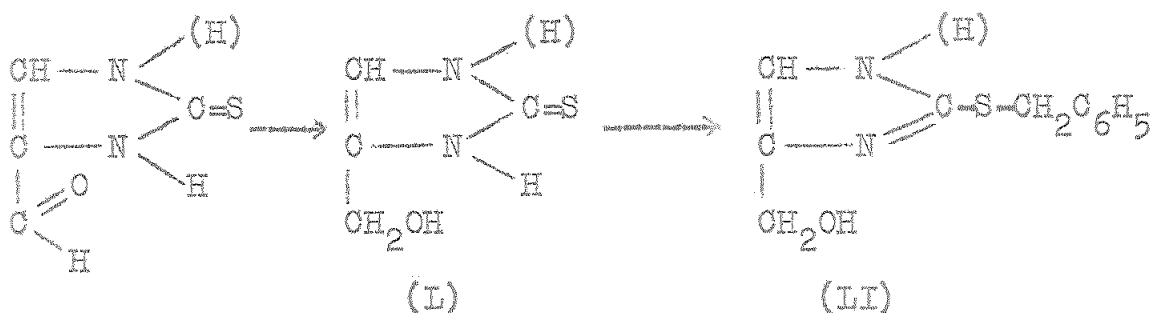


Se disuelve el aldehído en etanol-agua 2:1 y se le añade una solución de borohidruro sódico; al cabo de un día a temperatura ambiente se neutraliza con ácido clorhídrico, se evapora a sequedad y el residuo se lava con cloroformo obteniéndose el producto cristalino.

Después de reducir el grupo formilo hemos eliminado el bencilo siguiendo la técnica usual de desbencilación con Na en amoniaco líquido, obteniendo la 4(5)hidroximetilimidazolina-2-tiona (XLIX)



Para confirmar esta síntesis ha sido preparado el mismo compuesto por reducción con borohidruro sódico del 2-mercapto-4(5)imidazolcarboxaldehído, en condiciones análogas a las indicadas anteriormente (L)



Como derivado de la 2-mercaptoimidazolinatona (L) se ha preparado el 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol. Cromatográficamente se ha comprobado que es el mismo producto que se obtuvo por reducción directa del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído.

En la Bibliografía encontramos una síntesis de la 4-hidroximetilimidazolinatona debida a Bullewell y Lawson (20) que consiste en reducir el éster metílico de la serina con amalgama de Na y condensar el aminoaldehído resultante con sulfocianuro potásico.

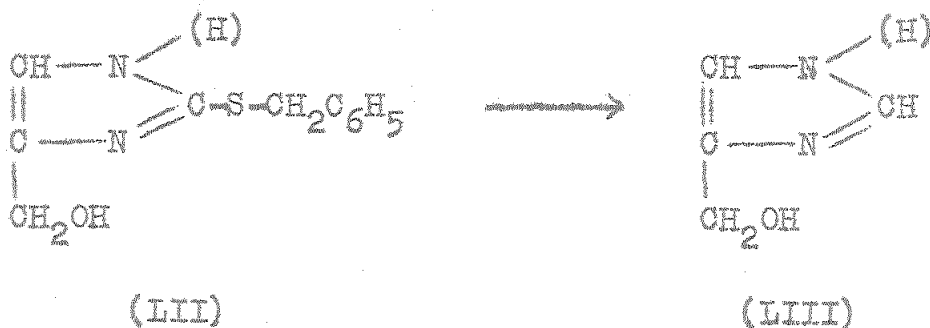
Anteriormente (21) fué preparada la 4(5)hidroximetilimidazolinatona condensando la hidroxianino acetona con sulfocianuro potásico.

c) Síntesis de 4-hidroximetilimidazoles

La fácil preparación del 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol nos sugirió la idea de utilizarlo en la preparación del 4(5)hidroximetilimidazol.

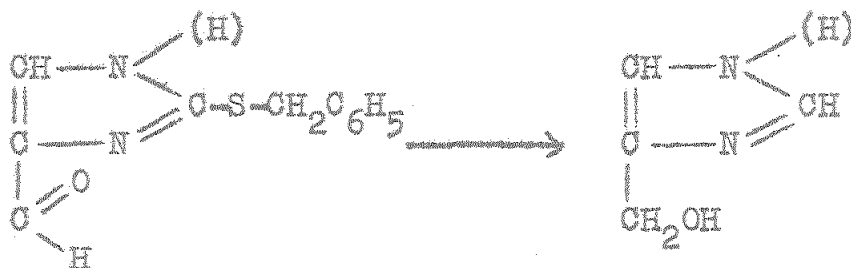
De las diversas síntesis que aparecen en la literatura del hidroximetilimidazol, la de mayor interés es la descrita por Totter y Darvy (19) que consiste en hacer reaccionar la fructosa con formaldehído en solución de carbonato de cobre amoniacal. Se aísla el producto en forma de picrato y de él se puede pasar al clorhidrato.

Nosotros hemos preparado el 4(5)hidroximetilimidazol (LIII) por desulfuración con Ni Raney del 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol (LII) que ha sido caracterizado en forma de picrato.



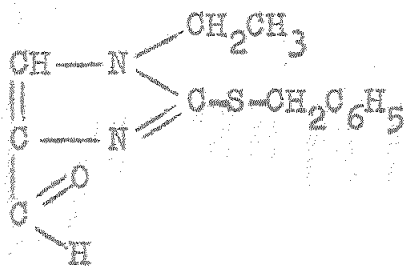
Recientemente ha sido preparado en estos Laboratorios (18) el 4(5)hidroximetilimidazol por desulfuración

reductiva con Ni Raney del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído.

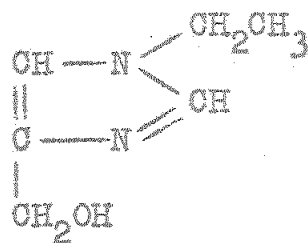


Mediante análisis elemental, puntos de fusión y punto de fusión mixto ha quedado demostrado que los productos de desulfuración con Ni Raney del 2-benciltio-4(5)-hidroximetilimidazol y del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído son idénticos.

Como modelo de experiencia se ha preparado el 1-etil-4-hidroximetilimidazol (LV) por desulfuración reductiva del 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehído (LIV). El producto ha sido caracterizado en forma de pirato.



(LIV)



(LV)

APLICACIONES FARMACOLOGICAS

---

## APLICACIONES FARMACOLOGICAS

Entre las muchas propiedades de los mercaptoimidazoles hacemos constar sus aplicaciones farmacológicas.

Diversos mercaptoimidazoles y fundamentalmente el 2-mercaptoimidazol y el 1-metil-2-mercaptoimidazol presentan una gran actividad antitiroidea. En la bibliografía encontramos numerosos trabajos de aplicación de estos imidazoles para combatir el hipertiroidismo (22 a 34)

También tienen aplicación como antisépticos (35)(36) y bactericidas (37) y recientemente se ha comprobado que el 1-metil-2-mercaptoimidazol posee acción antileprosa (33) (38).

Algunos derivados del imidazol presentan propiedades radioprotectoras (40 a 43); es de destacar la actividad radioprotectora del 1-naftil-2-metilimidazol (44).

Recientemente Dguez Astudillo y col. (45) han hecho un estudio detallado de las propiedades radioprotectoras de diversos derivados del imidazol preparados en estos Laboratorios: 1-p-tolil, 1-p-metoxifenil y 1-p-etoxifenil-4-D-ara~~binot~~etrahidroxibutilimidazolina-2-tionas.

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

---



M A T E R I A S   P R I M A S

---

## Preparación de alquilisotiocianatos

---

Hemos seguido el método de Marcel Delepine (46) (47), introduciendo las modificaciones de Worrall (48).



En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico y embudo de decantación se pone 1 mol de alquil-amina (metil, etil, n-propil y n-butil) disuelto en agua y se añade 1 mol de sulfuro de carbono, enfriando la mezcla con hielo. Mediante el embudo se deja gotear una solución de 1 mol de NaOH en 88 cc de agua. Una vez acabada la adición se calienta suavemente en baño de agua durante 1 hora para asegurar reacción completa; al cabo de este tiempo se agrega 1 mol de nitrato de plomo. El alquilisotiocianato formado se separa por arrastre de vapor. La masa aceitosa mezclada con el agua se extrae con cloroformo y después se elimina éste por evaporación al vacío.

Si en vez de aminas libres se utilizan sales de ami

nas se ponen dos moles de NaOH por mol de amina.

Metilisotiocianato: P.E. 119°C

Etilisotiocianato: P.E. 131-132°C

n-Propilisotiocianato: P.E. 154°C

n-Butilisotiocianato: P.E. 167°C

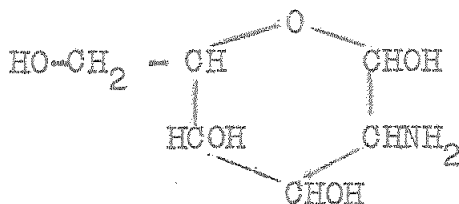
Alil-isotiocianato

Se añaden poco a poco y agitando 30 gr de bromuro de alilo a una disolución de 24 gr de sulfocianuro potásico en 50 cc de etanol del 90 %, previamente enfriado a 0°. A medida que va cayendo el bromuro de alilo sobre la disolución alcohólica de sulfocianato, se forma bromuro potásico. Se deja estar un poco de tiempo y se añade agua saturada de bromuro potásico; se separa un aceite que se separa por decantación, se seca con cloruro cálcico y se destila recogiendo en la segunda destilación la fracción de 148-150°C. (49)

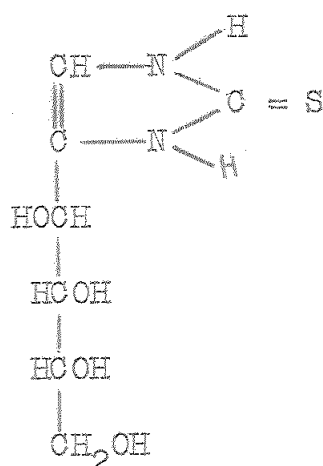
Dianilino-etano



162 cc de anilina y 10 cc de bromuro de etileno se calientan en baño de agua hirviendo durante 1 hora y después de filtrar el bromuro de anilina formado se destila a vacío en trompa de agua el exceso de anilina; hay que hacerlo en baño de aceite a 120-140° y al final hasta 160°; el residuo seco, después de lavado con agua, se disuelve en 150 cc de metanol y 100 cc de ClH concentrado; precipita el diclorhidrato de difenildiaminoetano, se filtra y trata con 100 cc de una solución de NaOH al 10 % formándose un aceite que solidifica y después de lavar con agua se disuelve en unos 30 cc de metanol; se agregan 4 cc de agua y precipita el dianilino-etano. P.F. 67°. ( 50)

Glucosamina

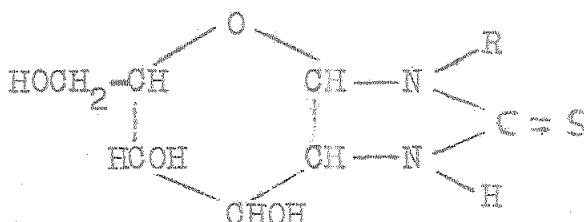
10 gr de clorhidrato de D-glucosamina se agitan durante 24 horas con 7 cc de dietilamina y 100 cc de etanol absoluto; se filtra y el precipitado se lava con un poco de alcohol y cloroformo y se vuelve a agitar 17 horas con 75cc de etanol, 2 cc de dietilamina y 5 cc de cloroformo. Se filtra y lava con una mezcla de etanol-cloroformo 1:1.R. 8,9gr P.F. 112-115. R. Brener ( 5 ) dá para este producto 110-12°.

M-Tiolglucimidazol

50 gr de clorhidrato de D-glucosamina y 25 gr de SONK se disuelven en 250 cc de agua; la solución se evapora casi a sequedad en una cápsula espaciosa, sobre un baño-maria; vuelve a añadirse agua varias veces y a calentar hasta que queda una especie de papilla que se deja enfriar y se filtra y lava con poca agua. Se cristaliza en agua empleando carbón activo para decolorar. P.F. 206-208°C.

( ) F. G<sup>a</sup> Gonzalez y J. Fdez. Bolaños (6) dan para este producto 206°C.

1-Alquil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas



A 0,01 mol de alquilisotiocianato y 0,01 mol de D-glucosamina se le añaden 7 cc de etanol absoluto y la mezcla se calienta en bañomaria hasta disolución total, aproximadamente 30 minutos; a continuación se añaden 1,5 cc de ácido acético y se continúa el calentamiento durante 90 minutos; la solución se deja enfriar y cristaliza el producto. Se lava con etanol y se recristaliza en etanol.(3)

1-Metil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona:

P. fusión 189°C

1-Etil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona:

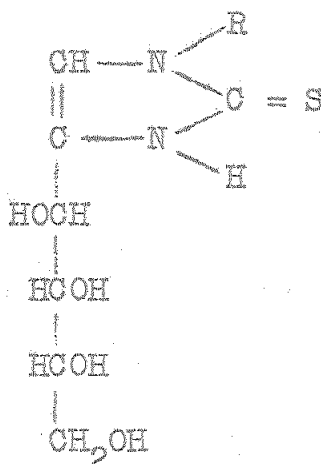
P. fusión 161 °C

1-Alil-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona:

P. fusión 144-145 °C.



1-Alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas



0,008 moles de 1-alquil (metil, etil y alil)-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona se disuelven en 5 cc de ácido acético calentando a reflujo en baño de agua durante una hora. (Si R = CH<sub>3</sub>, el calentamiento se hace en baño de glicerina a 120-130°C); al enfriar cristaliza el producto. Se recrystaliza en etanol. (3)

1-Metil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona:

P. fusión 199-203°C (3) P. fusión 201°C

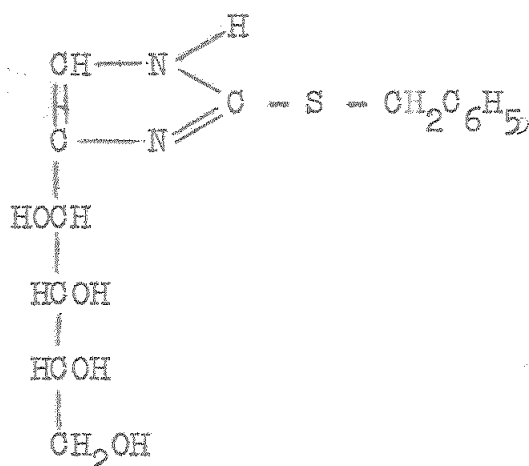
1-Etil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona:

P. fusión 178-179°C (3) P. fusión 177°C

1-Alil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona:

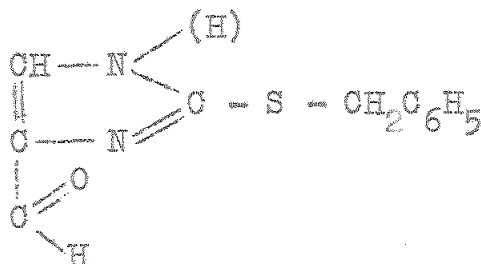
P. fusión 173°C (3) P. fusión 173°C

2-Benciltio-4(5)-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol



A 6 gr (0,019 moles) de tiolglucimidazol se añaden 1,86 gr de bicarbonato sódico, 3,12 cc de cloruro de bencilo y 57,4 cc de etanol del 90 %, calentando a reflujo media hora. Se deja enfriar y si no precipita se concentra a volumen 1/2, cristalizando el producto que se lava con mezcla de etanol-agua. Se cristaliza en etanol-agua 1:3. P.F. 154-155°C. J. Fdez. Bolaños y J. Ruiz Cruz (11) dan para este producto P.F. 163-165°C.

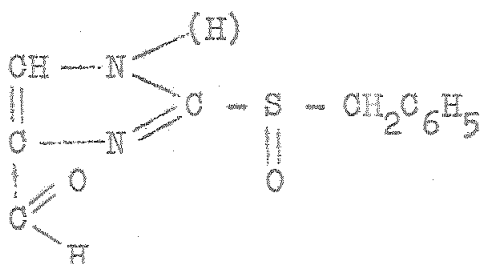
2-Benciltio-4(5)-imidazolcarboxaldehido



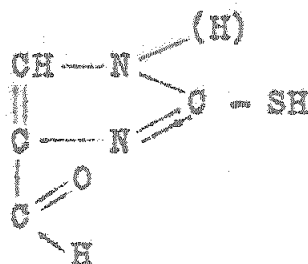
6 gr de 2-benciltio-4(5)-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol se disuelven en caliente en 450 cc de agua; se deja enfriar y se añaden 15 cc de metaperiodato sódico disueltos en 100 cc de agua; la reacción se hace a 0°. Al cabo de una hora se extrae con cloroformo, se lava con solución diluida de bisulfito sódico y se seca con sulfato sódico. Se evapora al vacío en trompa de agua. El residuo se cristaliza en etanol absoluto.

P.F. 112,5-113,5°. (11)

2-Bencilsulfóxido-4(5)-imidazolcarboxaldehído



0,9 gr (0,041 moles) de 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído se disuelven en 16,5 cc de etanol-agua 1,2:1. A la solución se añaden 1,8 gr de metaperiodato sódico y se calienta en baño de agua durante 1 hora. Al enfriar precipita un sólido blanco que se filtra y lava con agua. Se cristaliza en etanol absoluto. P.F. 201-204. Fdez. Bol. y col. dan para este producto p.f. 200-202°. (14)

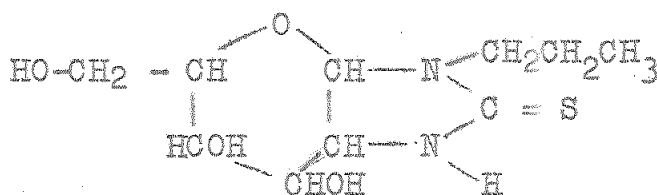
2-Mercapto-4(5)imidazolcarboxaldehido

0,6 gr (0,0038 moles) de 2-bencilsulfóxido-4(5)imidazolcarboxaldehido se disuelven en 2,5 cc de ClH concentrado calentando en baño de agua hirviendo durante 10 minutos; al enfriar aparece un sólido que se filtra y lava varias veces con éter y se disuelve en 5 cc de agua; se alcaliniza la solución con carbonato sódico y precipita el producto. Se cristaliza en agua. R. 0,1 gr.

P.F. 208-211°C. J. Fdez. Bolaños y J. Ruiz Cruz (14)  
dan para este producto 215 °C.

NUEVOS COMPUESTOS

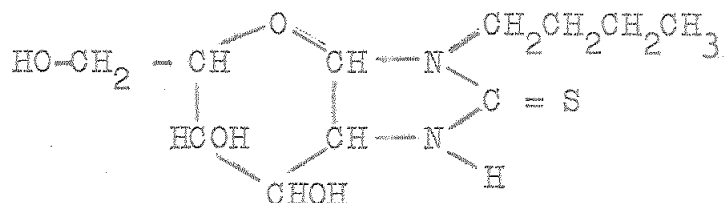
1-n-Propil-4,5-(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona



4,3 gr (0,02 moles) de clorhidrato de glucosamí  
na se disuelven en 40 cc de agua que tienen 4,4 gramos  
(0,04 moles) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; se adicionan 2 gr (0,02 moles)  
de n-propilisotiocianato y a continuación acetona hasta  
homogeneizar la mezcla. Esta, despues de tres días a la  
temperatura ambiente, se concentra a sequedad y el resi  
duo se cristaliza en etanol. P.F. 150°C.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$  : C, 45,7; H, 6,91  
Encontrado: C, 45,33; H, 7,09.  $[\alpha]_D = 22^\circ$  (piridina)

1-n-Butil-4,5-(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona



2,3 gr (0,012 moles) de D-glucosamina se disuelven en 15 cc de agua, se añaden 1,56 gr (0,013 moles) de n-butilisotiocianato y acetona hasta homogeneizar la mezcla. Después de tres días a temperatura ambiente se concentra hasta sirupo que se cristaliza en etanol.

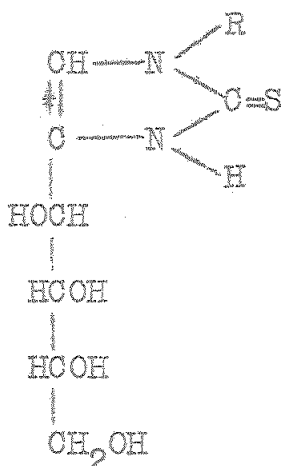
P.F. 129,5-131,5°C.

Análisis. Calculado para  $C_{11}H_{20}O_4N_2S$  : C, 47,78; H, 7,29  
N, 10,14. Encontrado: C, 48,10; H, 6,97; N, 10,09.

$[\alpha]_D = 20^\circ$  (Piridina)



1-Alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas



0,001 mol de 1-alkil ( n-propil y n-butyl)-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona se disuelve en ácido acético y se calienta a reflujo durante 1 hora. Al enfriar cristaliza el producto. Se lava con etanol y se recristaliza en etanol.

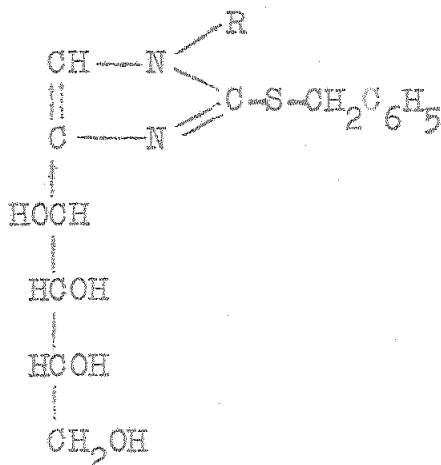
1-n-Propil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona

P. fusión 156-159°C; Análisis: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$   
 C, 45,7; H, 6,91; N, 10,07. Encontrado: C, 46,08; H, 6,80;  
 N, 10,91.

1-n-Butil-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona

P.fusión 145-147°C (3) P. fusión 145°C

1-Alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles

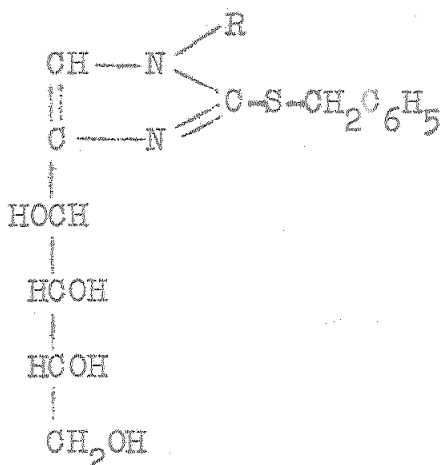


(R =  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{n-C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{n-C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )

En 10 cc de etanol del 90 % se suspenden 0,06 moles de 1-alquil (metil, etil, n-propil, n-butil y alil)-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona, 0,06 moles de bicarbonato sódico y 1 cc de cloruro de bencilo, calentando a reflujo en baño de agua durante media hora. La solución se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol-agua 1:1.

En la TABLA V se indican los puntos de fusión, poderes rotatorios y análisis elementales de estos compuestos.

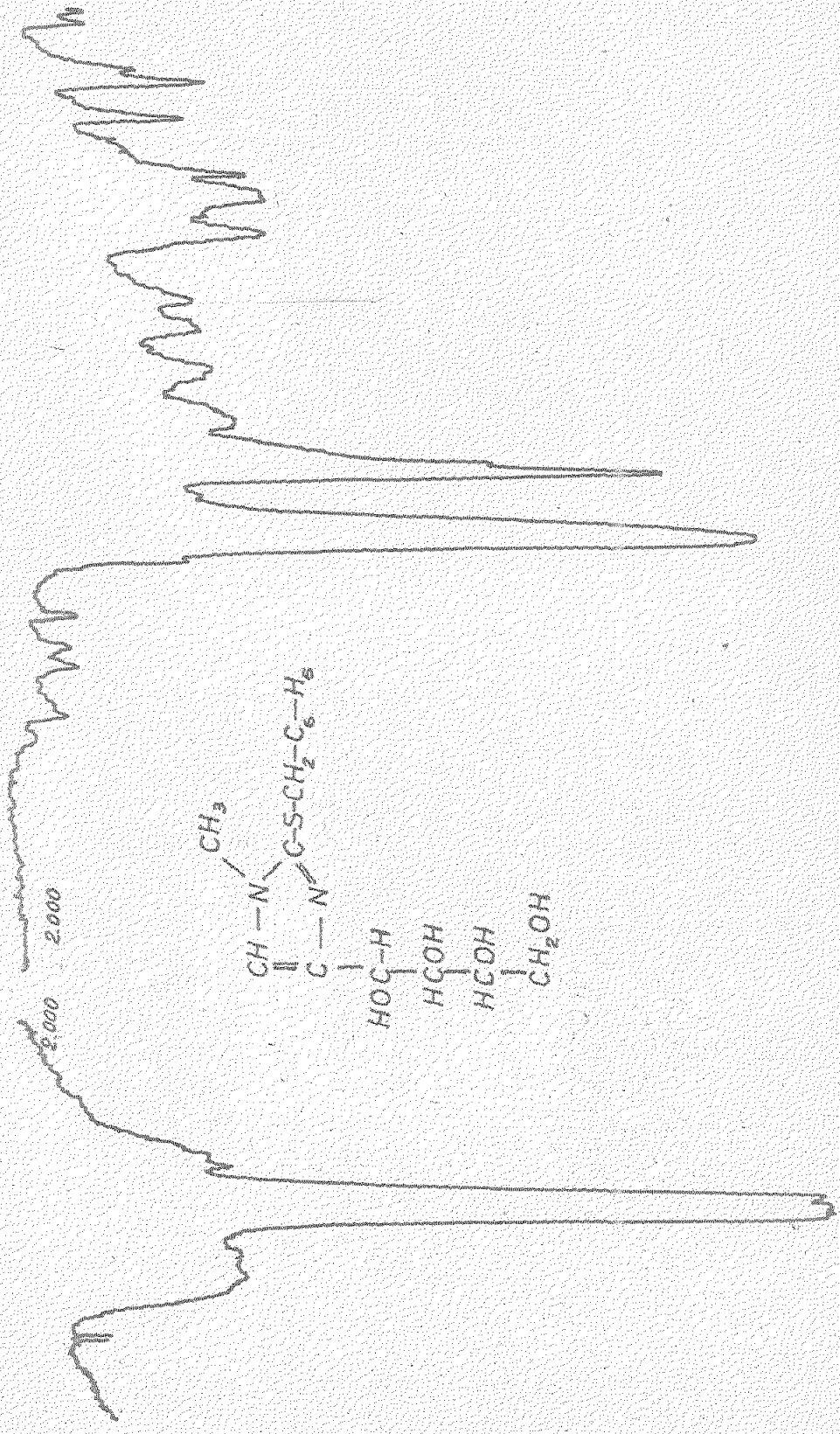
1-Alquil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazoles



(R =  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{n-C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{n-C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )

En 10 cc de etanol del 90 % se suspenden 0,06 moles de 1-alquil (metil, etil, n-propil, n-butil y alil)-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tiona, 0,06 moles de bicarbonato sódico y 1 cc de cloruro de bencilo, calentando a reflujo en baño de agua durante media hora. La solución se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol-agua 1:1.

En la TABLA V se indican los puntos de fusión, poderes rotatorios y análisis elementales de estos compuestos.



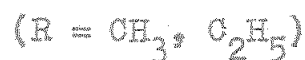
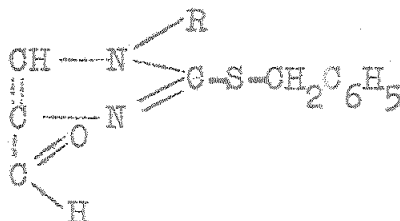
1-METIL-2-BENCILTO-4-D-ARABINO TETRAHIDROXIBUTILIMIDAZOL

T A B L A VI

Frecuencias correspondientes a las bandas de absorción  
 IR del 1-metil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimi-  
 dazol en estado sólido (nujo)

4000-1500 (cm <sup>-1</sup> )	1500-1000 (cm <sup>-1</sup> )	1000-650 (cm <sup>-1</sup> )
3595-d	1315-f.h	975-m
3585-d	1245-m.h	890-m
3260-f.a	1195-m.h	885-m
2710-f	1180-m	810-d
2645-m	1075-f	795-d
1860-d	1030-f	770-m
1680-d	1000-f	730-f.h
1615-d		715-f
1590-d		700-f
1555-d		685-f
		655-f

1-Alquil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos



0,006 moles de 1-alquil (metil y etil)-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol se disuelven en la menor cantidad posible de agua caliente; la solución se deja enfriar y se le añaden 0,018 moles de metaperiodato sódico disueltos en 25 cc de agua; la reacción se hace en baño de hielo; al cabo de una hora se extrae con cloroformo el aldehído formado, se lava con solución diluida de bisulfito sódico y después con agua y se seca con sulfato sódico.

El cloroformo se evapora al vacío, en trompa de agua y el residuo seco se cristaliza en etanol absoluto.

En la TABLA VII se da una relación de los puntos de fusión y análisis elementales de estos compuestos.

T A B L A VII

1-Alquil-2-bencil-4-imidazolcarboxaldehidos

A N A L I S I S

R	Fórmula	P. Fusión	Calculado %				Encontrado %			
			C	H	N	O	C	H	N	O
-Metil	$C_{12}H_{12}ON_2$	82-86°	61,92	5,19	12,04	62,39	5,49	11,70		
-Etil	$C_{13}H_{14}ON_2$	60-64°	63,33	5,72	11,37	63,51	5,33	11,73		

T A B L A V I I I

Frecuencias correspondientes a las bandas de absor-  
ción del 1-metil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido en  
solución de cloroformo.

4000-1500 ( $\text{cm}^{-1}$ )	1500-1000 ( $\text{cm}^{-1}$ )
3680-d.	1490-m
3595-d	1450-f
3475-d.a	1425-m.h.
3350-d	1385-m
3220-d	1320-f
3130-d	1175-m
3045-d	1130-f
2980-d.h	1050-d.h.
2940-d	1000-d
2839-d	
2800-d.h	
2750-d	
2460-d	
1940-d	
1875-d	
1780-d	
1660-F	
1600-m	
1530-f.a	

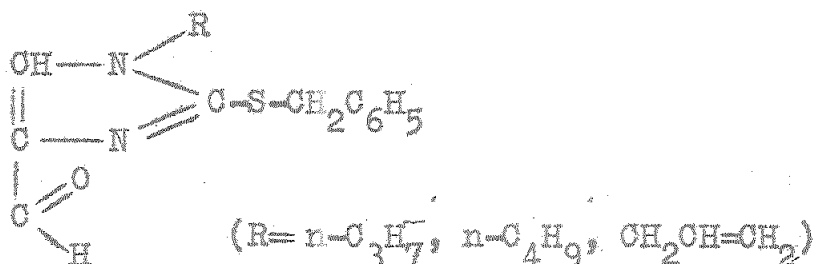


T A B L A IX

Frecuencias correspondientes a las bandas de absorción del 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehído en solución de cloroformo.

4000-1500 ( $\text{cm}^{-1}$ )	1500-1000 ( $\text{cm}^{-1}$ )	1000-650 ( $\text{cm}^{-1}$ )
3650-d	1490-n	995-d
3565-d	1460-f.a	950-d
3490-d	1370-n	910-d
3350-d	1350-n	
3125-d	1150-f	
2985-d.h	1140-n.h	
2915-d	1070-d	
2820-n		
2775-d		
1940-d		
1875-d		
1675-F		
1640-d.h		
1595-d		
1525-n.h		

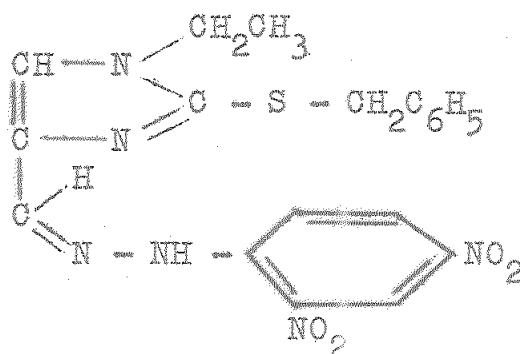
1-Alquil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos



0,025 moles de 1-alquil (n-propil, n-butil y alil) -2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazol se disuelven en agua caliente; se enfria la solución a 0° y se adicionan 0,075 moles de metaperiodato sódico disueltos en agua; despues de una hora se extrae el aldehido formado con varias porciones de cloroformo, se lava con solución diluida de bisulfito sódico y despues con agua y se seca con sulfato sódico; el cloroformo se evapora al vacio en trompa de agua y queda el aldehido en forma de sirupo.

Estos aldehidos han sido caracterizados por sus N-N'-difenilimidazolidinas, que se describen a continuación.

2,4-Dinitrofenilhidrazona del 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido.

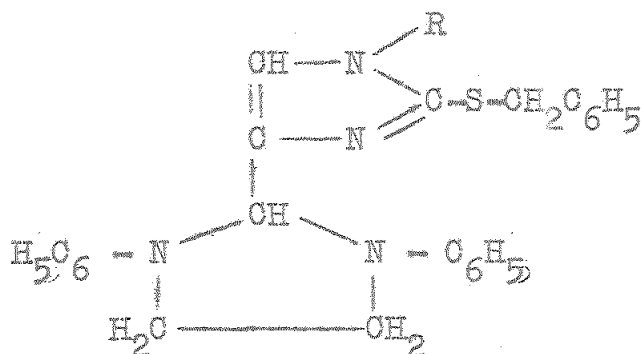


A 0,1 gr (0,0004 moles) de 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido se añaden 3 cc de la solución de 2,4-dinitrofenilhidracina, preparada por el procedimiento de A. I. Vogel (39) que consiste en disolver la 2,4-dinitrofenilhidracina en metanol y añadir ácido sulfúrico concentrado; la mezcla se calienta a ebullición y al enfriar cristaliza el producto. Se recrystaliza en metanol.

P.F. 186,5.

Análisis. Calculado para  $C_{19}H_{18}O_4N_6S$  : C, 53,48; H, 4,25; N, 19,71. Encontrado: C, 53,61; H, 4,36; N, 19,51.

N-N'-difenilimidazolidina de 1-alquil-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehydos.



( R= H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> )

0,0011 moles de 1-alquil (H, metil, etil, n-propil, n-butil y alil)-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehido se disuelven en caliente en 0,5 cc de metanol y se añaden 4,5cc de solución de dianilino-etano, preparada según el procedimiento descrito por Hans Werner y Wolfgang Löchel (50) que consiste en disolver el dianilino-etano en solución de ácido acético al 50 % y añadir metanol; se calienta suavemente durante unos minutos y después de enfriar con hielo, frotando las paredes del tubo con una varilla, precipita el producto. Se cristaliza en etanol.

En la TABLA X se da una relación de los puntos de fusión y análisis elementales de estos compuestos.

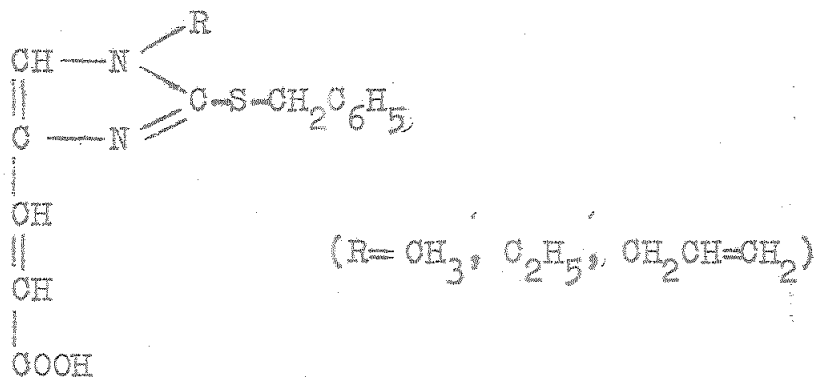
T A B L A X

N-N'-difenilimidazolidina de 1-alkil-2-bencil-4-imidazolcarboxaldehydos

A N A L I S I S

R	Fórmula	P. Fusión	Calculado %				Encontrado %				
			C	H	N	O	H	N	O	N	
-Metil	$C_{26}H_{26}N_4S$	168,5-171,5°	73,18	6,14	13,14	73,18	6,14	13,14	73,18	6,14	13,29
-Etil	$C_{27}H_{28}N_4S$	142 -144°	73,58	6,40	12,72	73,53	6,43	12,83			
-n-Propil	$C_{28}H_{30}N_4S$	156 -158,5°	73,95	6,65	12,33	73,90	6,73	12,35			
-n-Butil	$C_{29}H_{32}N_4S$	142 -144°	74,30	6,88	11,96	74,33	7,12	11,72			
-Alil	$C_{28}H_{28}N_4S$	118,5-121°	74,28	6,23	12,38	74,63	6,46	12,62			
-H	$C_{25}H_{24}N_4S$	199,5-201,5°	72,76	5,86	13,59	72,76	5,78	13,32			

Acidos 1-alkil-2-benciltio-4-imidazolacrilicos



A 0,002 moles de 1-alkil (metil, etil y alil)-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido se añaden 0,0023 moles de ácido malónico, 2,6 cc de piridina y dos gotas de piperidina, calentando en baño de agua durante tres horas y a continuación a reflujo en baño de glicerina a 130-140° C durante unos diez minutos; la solución se deja enfriar y se vierte sobre agua, se acidifica con ClH y precipita el producto. Se cristaliza en etanol.

En la TABLA XI se da una relación de los puntos de fusión y análisis elemental de estos compuestos.

T A B L A XI

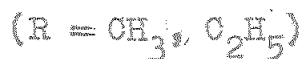
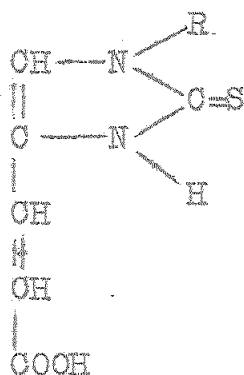
Acidos 1-alkil-2-bencil-4-imidazolaacrílicos

A N A L I S I S

Calculado %      Encontrado %

R	Fórmula	P. Fusión	C	H	N	C	H	N
-Metil	$C_{14}H_{14}O_2N_2S$	158-160°C	61,27	5,14	10,21	61,11	5,00	10,50
-Etil	$C_{15}H_{16}O_2N_2S$	135-139°C	62,45	5,59	9,72	62,21	5,58	10,00
-Alil	$C_{16}H_{16}O_2N_2S$	106-108,5°C	63,36	5,32	9,24	63,75	5,29	9,30

Acidos 1-alquil-inidazolina-2-tiona-4-acríficos



Se disuelven 0,0015 moles de 1-alquil (metil y etil)-2-benciltio-4-inidazolacrílico en 17 cc de amoniaco líquido y se añade Na en trozos pequeños; después de evaporar al aire libre los restos de amoniaco se disuelve el residuo en poca agua y se pasa por una columna de resina cambiadora AMBERLITA IR-120; la solución se concentra a pequeño volumen y cristaliza el producto. Se recristaliza en agua.

Los puntos de fusión y análisis de estos compuestos se detallan en la TABLA XII



T A B L A XII

Acidos 1-alquil-imidazolina-2-tiona-4-acrlicos

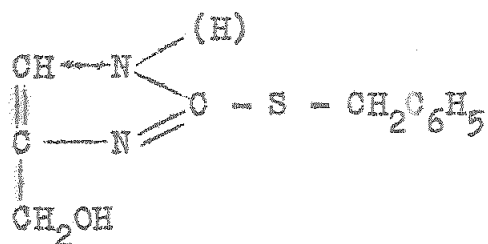
A N A L I S I S

R	Fórmula	P. Fusión	Calculado %		Encontrado %	
			C	H	C	H

-Metil	$C_7H_8O_2N_2S$	215-218°C	48,38	5,07	14,12	48,59	5,49	14,18
--------	-----------------	-----------	-------	------	-------	-------	------	-------

-Etil	$C_8H_{10}O_2N_2S$	184,5-187°C	54,38	6,07	14,12	54,49	6,49	14,18
-------	--------------------	-------------	-------	------	-------	-------	------	-------

2-Benciltio-4(5)hidroximetilimidazol



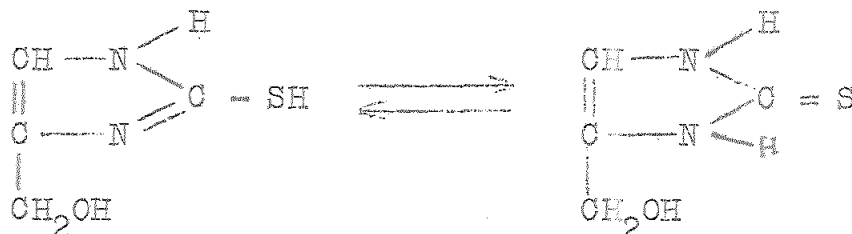
a) 0,5 gr (0,0024 moles) de 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehído se disuelven en caliente en 6 cc de etanol-agua 2:1; se deja enfriar y se añaden 0,06 gr (0,0012 moles) de borohidruro sódico disueltos en 3 cc de agua, dejando estar a temperatura ambiente un día al cabo del cual se neutraliza la solución con ClH y se evapora a sequedad, añadiendo varias veces metanol y volviendo a evaporar para eliminar los restos de bórico que queden en la solución. El residuo se lava con agua y después con 7 cc de cloroformo, cristalizando el producto insoluble en él. Se re-cristaliza en agua. P.F. 81-86°C.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}$ : C, 59,92; H, 5,49; N, 12,71. Encontrado: C, 60,32; H, 5,15; N, 12,53

b) 0,13 gr (0,001 mol) de 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol, preparado por reducción con borohidruro del correspondiente formilderivado, se disuelven en etanol del 90 % y se añaden 0,12 cc de cloruro de bencilo y 0,08 gr de bicarbonato sódico, calentando durante 45 minutos; se deja enfriar y cristaliza el producto.

2-Mercapto-4(5)hidroximetilimidazol 6

4-Hidroximetilimidazolina-2-tiona



a) 0,2 gr (0,002 moles) de 2-mercapto-4(5)-imidazolcarboxaldehido se disuelven en caliente en 10 cc de agua; se enfría la solución a temperatura ambiente y se añaden 0,05 gr (0,001 moles) de borohidruro sódico disueltos en 1 cc de agua; al cabo de un día se pasa por una columna de resina cambiadora AMBERLITA IR-120, siendo el pH 4-4,5. Se concentra a sequedad, añadiendo varias veces metanol para eliminar los restos de bórico y volviendo a evaporar. Cristaliza en metanol y más fácilmente en agua. P.F. 200-203°C.

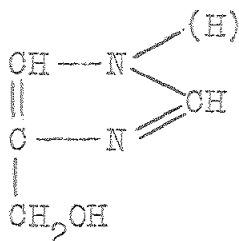
Análisis. Calculado para  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O N}_2\text{S}$  : C, 36,86; H, 4,64, N, 21,51. Encontrado: C, 36,94; H, 4,73; N, 21,47.

b) 0,5 gr (0,0022 moles) de 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol se disuelven en 20 cc de amoniac liquido, se añaden 0,25 gr (0,01 moles) de Na en trozos

agitando hasta que todo el Na queda disuelto; la solución se vuelve azul oscuro y luego se aclara; se deja evaporar el amoniaco al aire libre y queda un precipitado rojizo que se disuelve en 14 cc de agua y se pasa por una columna de resina cambiadora AMBERLITA IR-120, siendo el pH 5. Se evapora a sequedad y se cristaliza en agua. P.F. 200--202°C.

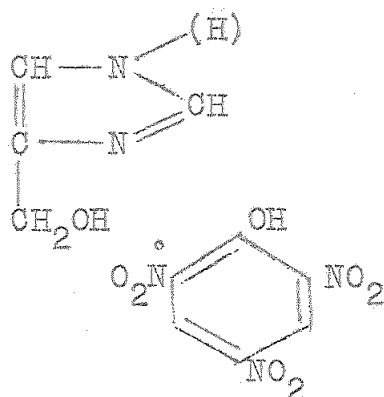
Análisis. Calculado para  $C_4H_6N_2SO$  : N, 21,71; Encontrado: N, 21,72.

## 4(5)-Hidroximetilimidazol



0,5 gr (0,0022 moles) de 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol se disuelven en 8 cc de etanol y se añaden 4 cc de Ni Raney, calentando en baño de agua durante hora y media; se filtra el Ni y la solución se evapora a sequedad extrayendo el residuo con 2 x 3 cc de agua fría; se vuelve a evaporar a sequedad. El producto se obtiene en forma de picrato, que se describe más adelante.

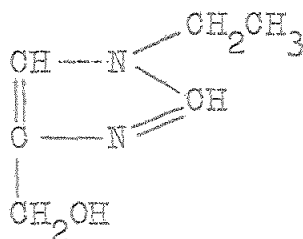
Picrato del 4(5)-hidroximetilimidazol



0,2 gr de hidroximetilimidazol se disuelven en 1 cc de agua y se añaden 0,3 gr de ácido picrico disueltos en 7 cc de agua; se calienta a ebullición y al enfriar cristaliza el producto. Se reocrystaliza en agua.

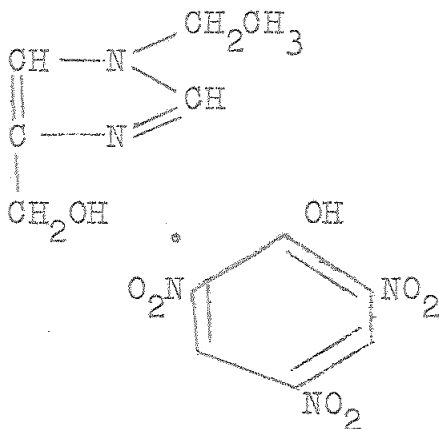
P.F. 206-209°C.

1-Etil-4-hidroximetilimidazol



1 gr (0,004 moles) de 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido se disuelven en 17 cc de etanol absoluto y se añaden 7,5 cc de Ni Raney calentando en baño de agua durante hora y cuarto; se filtra el Ni y la solución se evapora a sequedad extrayendo el residuo con 2 x 2 cc de agua; los restos de producto de partida se extraen con 4 x 2 cc de cloroformo. La solución acuosa se concentra a 1 cc y se prepara el picrato, descrito más adelante.

Picrato del 1-etil-4-hidroximetilimidazol



A 0,25 gr de 1-etil-4-hidroximetilimidazol disueltos en 1 cc de agua se añaden 0,4 gr de ácido pírico; la mezcla se calienta a ebullición y al enfriar cristaliza el producto. Se recristaliza en agua.

P.F. 144-146°C.

Análisis. Calculado para  $C_{12}H_{13}N_5O_8$  : C, 40,32; H, 3,66; N, 19,61. Encontrado: C, 40,49; H, 3,43; N, 19,40.



Desbencilación del 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxi-  
butilimidazol.

0,5 gr de 2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxi-  
butilimidazol se disuelven en 20 cc de amoniaco líquido  
y se agregan 0,25 gr de Na en trozos pequeños; la solu-  
ción se vuelve azul intenso y luego se aclara; se evapo-  
ra el amoniaco al aire libre y el sirupo que queda se di-  
suelve en 7 cc de agua; se pasa por una columna de resi-  
na cambiadora AMBERLITA IR-120, siendo el pH ligeramente  
ácido. Se concentra la solución y cristaliza el produc-  
to. Se recrystaliza en agua. P.F. 205,5-206,5°C.

Desbencilación del 1-metil-2-benciltio-4-D-arabinotetra-  
hidroxibutilimidazol.

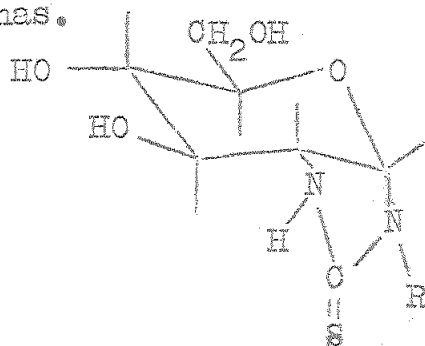
En unos 10 cc de amoniaco líquido se disuelven  
0,2 gr de 1-metil-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibu-  
tilimidazol y se añaden a continuación 0,1 gr de Na en  
trozos pequeños; la solución se vuelve azul y despues  
se aclara. Se evapora el amoniaco al aire libre y el  
residuo se disuelve en 3 cc de agua. Se pasa por una co-  
lumna de resina cambiadora AMBERLITA IR-120 siendo el  
pH ligeramente ácido; se concentra a pequeño volumen y  
cristaliza el producto.

## CONCLUSIONES

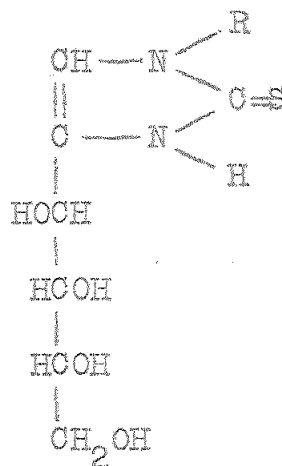
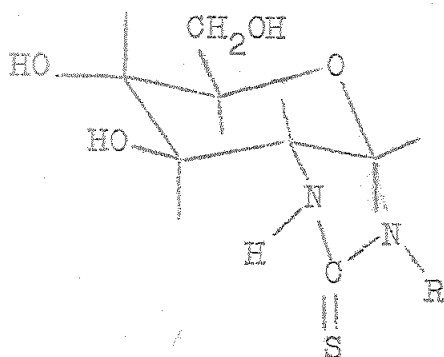
---

CONCLUSIONES

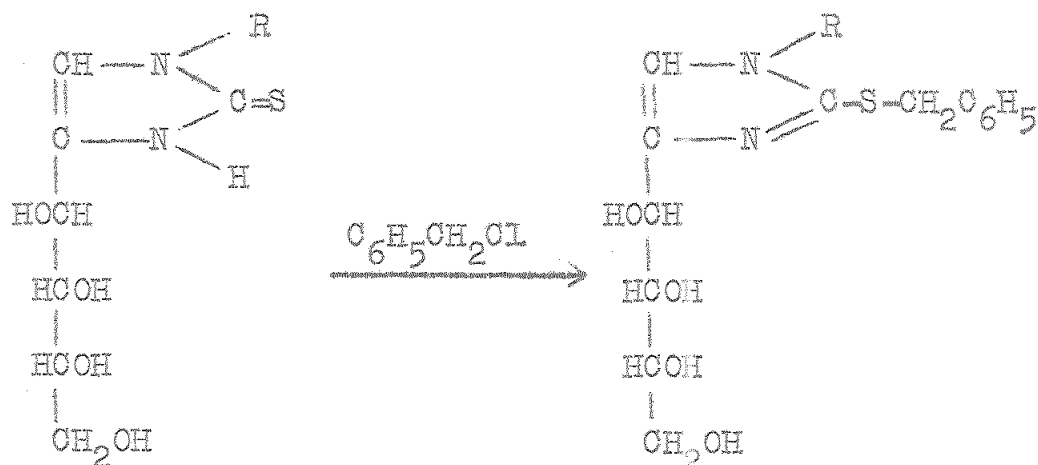
Primera.- Se caracterizan los productos de condensación de la D-glucosamina con el n-propil (y n-butil)isotiocianato y se establece para estos compuestos la estructura de 1-n-propil (y n-butil)-4,5(D-glucopirano)imidazolidina-2-tionas.



Segunda.- Se estudia la isomerización de los compuestos que se describen en el apartado anterior mediante calentamiento en ácido acético. De esta manera se obtienen 1-n-propil (y n-butil)-4-D-arabinotetrahidroxibutilimidazolina-2-tionas.

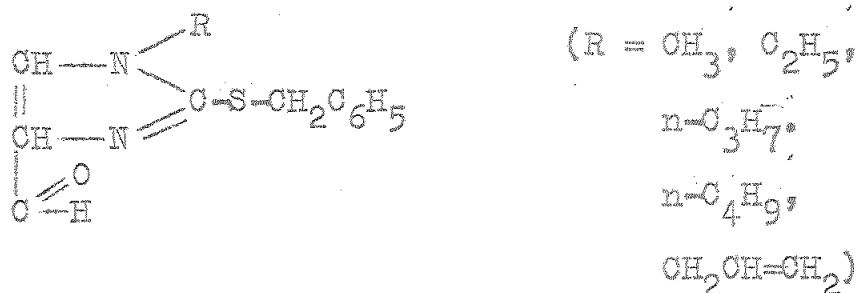


Tercera.- La S-bencilación de 1-alquil-4-D-arabinotetrahidroxibutilinidazolona-2-tionas, ha conducido a una serie de derivados del imidazol de fórmula 1-alquil(metil, etil, n-propil, n-butil y alil)-2-benciltio-4-D-arabinotetrahidroxibutilinidazoles. Su estructura ha quedado demostrada por análisis elemental, espectroscopía ultravioleta y degradación oxidativa.

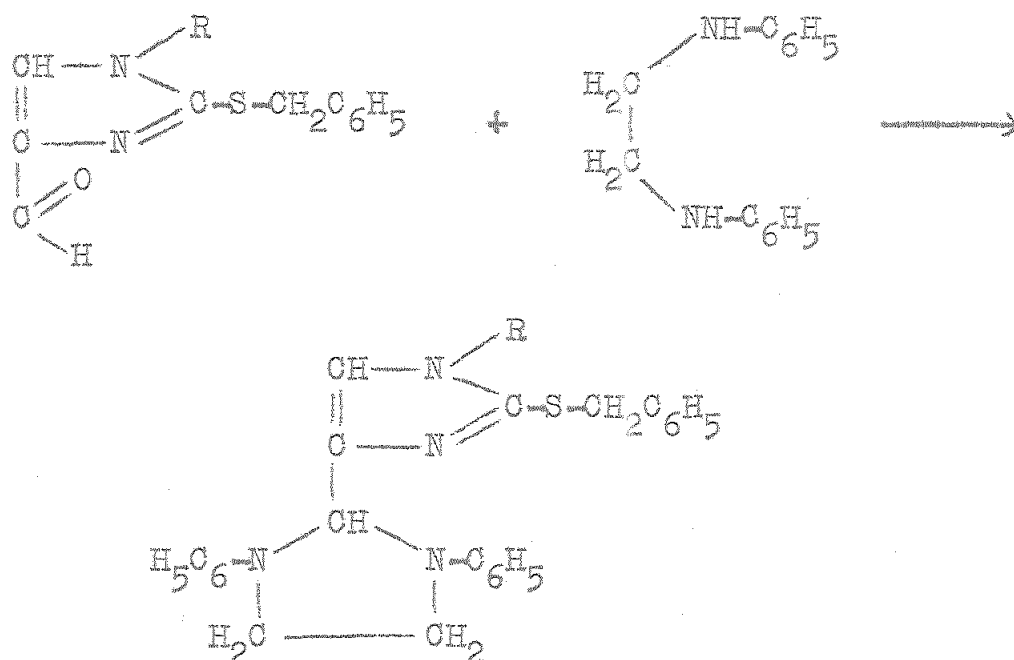


(R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)

Cuarta.- Se describe la obtención de 1-alquil(Metil, etil, n-propil, n-butil y alil)2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehídos por degradación oxidativa con metaperiodato sódico de los correspondientes derivados tetrahidroxibutílicos.



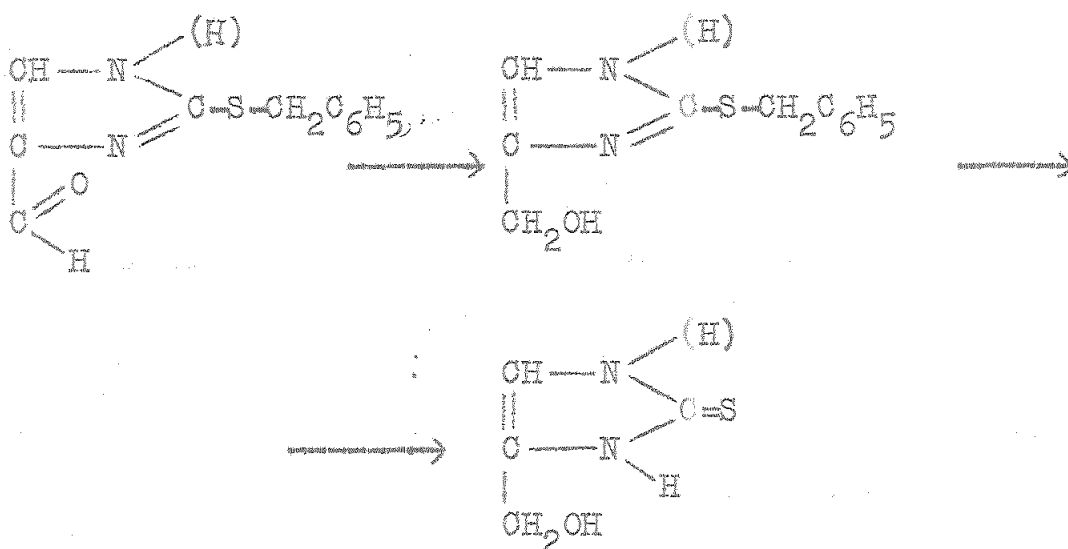
Quinta.- Por reacción de estos imidazolcarboxaldehidos con N-N'-difeniletildiamina se han obtenido las N-N'-difenilimidazolidinas al estado cristalino. Tambien se ha caracterizado la N-N'-difenilimidazolidina del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehido.



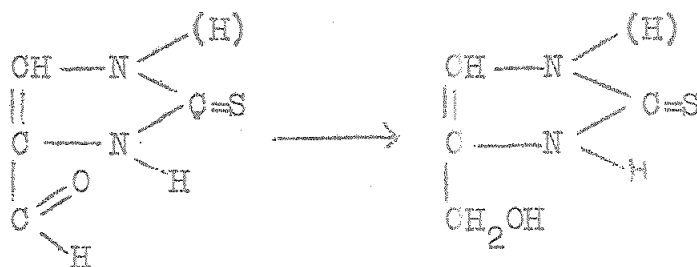
Sexta.- El 1-metil (y etil)-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehidos obtenidos al estado cristalino, se han caracterizado por su análisis elemental y por espectroscopía ultravioleta e infrarroja.

Séptima.- Se describe una nueva síntesis de la 4(5)hidroximetilimidazolina-2-tiona, por reducción con borohi-

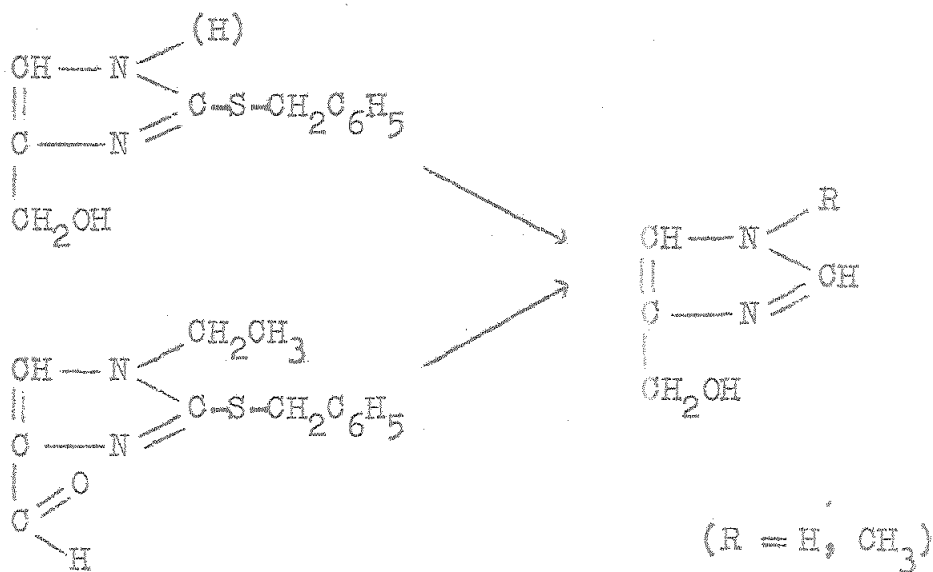
druro sódico del 2-benciltio-4(5)imidazolcarboxaldehido, seguido de desbencilación.



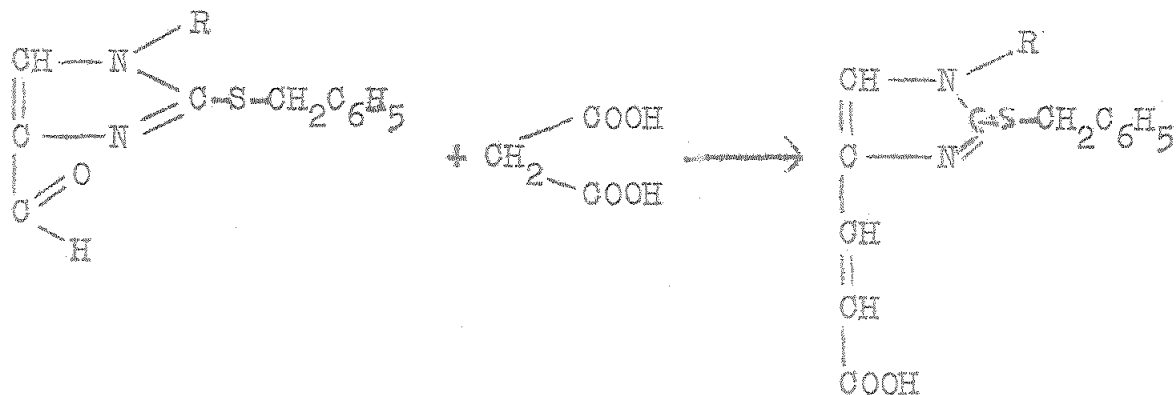
Octava.- Este mismo compuesto se obtiene por reducción con borohidruro sódico de la 4(5)formilimidazolina-2-tiona.

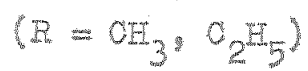
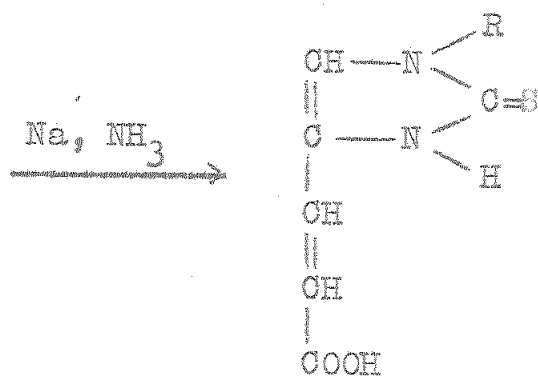


Novena.- Por desulfuración reductiva del 2-benciltio-4(5)hidroximetilimidazol y del 1-etil-2-benciltio-4-imidazolcarboxaldehido se obtienen el 4(5)hidroximetilimidazol y el 1-etil-4-hidroximetilimidazol.



Décima.- A partir de 1-metil (y etil)-2-benciltio-4-inidazolcarboxaldehydos, por condensación con ácido malónico y desbencilación se han obtenido los ácidos 1-metil (y etil)-inidazolina-2-tiona-4-acríficos.







BIBLIOGRAFIA

---

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

- (1) Neuber y Wolff, Ber. 34, 3840 (1901)
- (2) F. García Glez., J. Fdez-Bolaños y J. Ruiz Cruz;  
Anales Real Soc. Españ. Fis. y Quím. 47-B, 299  
(1951)
- (3) Krüger, F. y Rudy H. Ann. 669, 146 (1963)
- (4) Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta, 44, 403 (1961)
- (5) R. Breuer: Ber., 31, 219 (1898)
- (6) H. Pauli, E. Ludwig, Ztsch. Physiol. Ch. 121, 170  
(1922); C.A. 16, 4211 (1922)
- (7) G. Huber, O. Schier y J. Druey, Helv. Chim. Acta  
43, 713 (1960)
- (8) G. Huber, O. Schier y J. Druey, Helv. Chim. Acta.  
43, 1787 (1960)
- (9) F. García Glez., J. Fdez-Bolaños y M. Menéndez.  
Anales Real Soc. Españ. Fis. y Quím. 60-B, 653  
(1964)
- (10) A. Lawson y H. V. Morley, J. Chem. Soc. 1103(1956)
- (11) J. Fdez-Bolaños, J. Ruiz Cruz y F. García Glez.,  
An. Real Soc. Españ. Fis. y Quím. 47-B, 737 (1951)

- (12 ) Mod. Teo. Org. Ch. pag. 9L
- (13) Leonard, N.J. y Johnson, C.R.; J. Org. Chem. 27, 282 (1962)
- (14) F. García González, Fdez. Bolaños, J. y Menéndez Gallego M. An. Real S. Españ. Fis. y Quím. 62-B, 1061 (1966)
- (15) Bellamy, L.J. "The spectra of complex molecules". John Wiley Sons, INC. 2ª ed., New York, 1958, p. 357
- (16) F. García González, J. Fernández-Bolaños y A. Panette. Anal. Ins. Farm. Esp. Vol. V, 309-14 (1956)
- (17) Hans Werner y Wolfgang Löchel, Ber 86, 1463 (1953)
- (18) Mariana Trujillo, Comunicación privada.
- (19) John R. Totter y W.J. Darvy, Organic Synthesis, vol. 24, págs. 64-65 (1944)
- (20) R.A.F. Bullerwell y A. Lawson, J. Chem. Soc. 3030, 30-32 (1951)
- (21) Jackson A.O. y Marvel S.C., J. Biol. Chem. 103, 191-5 (1933)
- (22) R.V. Greco, A.H. Lombardi, F.J. Borrelli y T.H. McGavack, Bull. N. Y. Med. Coll. 14, 75-85 (1952)
- (23) T.R. Fraser, O. Garrod; M.G.W. Hanno y A. Jadresic; J. Crin. Endocrinol and Metabolism. 14, 1230 (1954)

- (24) G.D. Molnar, F.R. Keating Jr, A.L. Orvis y A. Albert, *Endocrinol.* 58, 501-11 (1956)
- (25) Shih-Yvan Tsai, L.G. May, V.A. Stenbridge y R.L. Gregory, *Texas Repts. Biol. and Med.* 14, 388-95, (1956)
- (26) B.N. Premachandra; G.W. Pipes y C.W. Turner; *J. Animal Sci.* 19, 553-9 (1960)
- (27) D.W. Slingerland y B .A. Burrows, *J. Chim. Endocrinol. Metab.* 22, 368-76 (1962)
- (28) J.N. Karkan y N. Anand. *Experientia*, 18, 181-83 (1962)
- (29) L.M. Sharafutdinova. *Tr. Inst. Kraevoi. Eksperim. Med. Akad. Nauk Uz. SSR.* 4, 79-83 (1962)
- (30) Denkiw y M.S. Augustinovich *Zb. Nauk Prats L'vivsk Med. Inst.* 24, 58-62 (1963)
- (31) Ladislans Jozsa and Gabriel Lusztig. *Physiol. Chem.* 342(2) 183-6 (1965)
- (32) Yuichi Tansabe, Tetsuro Komujama, Daisaku Kubota y Yoshinori Tamaki. *Gen. Comp. Endocrinol.* 5(1), 60-68 (1965)
- (33) Louis Levy and John M. Vogen, *Am. J. Med. Ser.* 250

- (2) 199-207 (1965)
- (34) Endocrinol. 78(2) 339-42 (1966); C.A. 64, 11510(1966)
- (35) K. Hottori, Japan 430, Appl. May 1 (1957)
- (36) J.R. Geigi, A.G. Fr. 1, 343, 933 Nov. 22 (1963)  
Swiss App Dec. 1 (1961) 22 pp.
- (37) I.B. Simon y I.I. Kovtunovskaya-Levshina, Tselovye Soedinen V. Med. Ukrain, Nauch-Issledovatel. Sanit Khim. Inst; Trudy Nauch, Kiev 40-6 (1957)
- (38) Louis Levy, Paul Fasal y John M. Vogen; Military Med. 128(10), 987-92 (1963)
- (39) A.I. Vogel "Practical Organic Chemistry" 3<sup>a</sup> Edic. Longmans, London 1956 (pág. 1061)
- (40) E. Chivana, Igaku Kenkyn, 31, 798-806 (1961)
- (41) J. Hayakawa, T. Tsuchiya y T. Sugahara, Strahlentherapie 116, 415-19 (1961)
- (42) R. Rinaldi y Y. Bernard. Intern Symp. Radiosensitizers Radioprotect. Drugs. Inst. Milan 1964, 542-9 (1965)
- (43) R. Rinaldi y Y. Bernard. Comp. Rend. 254, 4217-19 (1962)
- (44) R. Rinaldi, Y. Bernard and M. Guilhermet. Comt Rend. 261(2) 570-2 (1965)

- (45) Dominguez Astudillo y Alvarez Rodríguez, M.V. Tesis Doctoral (1966)
- (46) Marcel Delepine. Bull Soc. Chim (4) 3691 (1908)
- (47) M. Delepine Compt. Rend. 144, 1125 (1907)
- (48) Worrall, J. Am. Chem. Soc. 50, 1456 (1928)
- (49) Calvet: Química Orgánica, 1945, pág. 188
- (50) Hans-Werner Wanzlick und Wolfgang Löchel, B. 86, 1463 (1953)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE CIENCIAS

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. ANTONIA HEREDIA MORENO titulada A. Miquil - 2 Benzotio - U. (unidozol carboxil- dehidro)

acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente cum laude.

Sevilla, 31.08.1967

1.9

El Vocal,



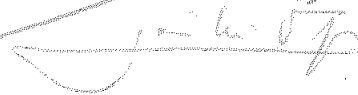
El Presidente,

J. Ribas

El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

