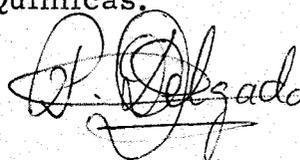


X/828

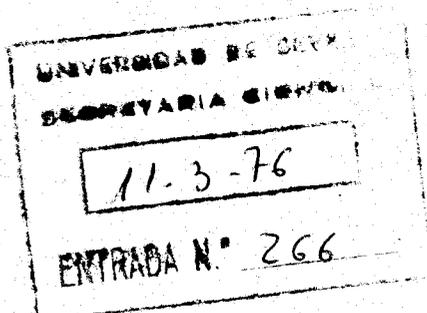
POLIHIDROXIALQUIL NITROIMIDAZOLES

Trabajo presentado por el Licenciado
PEDRO DELGADO COBOS para optar
al Grado de Doctor en Ciencias, Sec-
ción de Químicas.



Sevilla, Marzo 1. 976

11896106X

UNIVERSIDAD DE SEVILLAFACULTAD DE CIENCIASDEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

VºBº

EL CATEDRATICO PADRINO

Fdo. Francisco García González
Catedrático de Química Orgánica

VºBº

EL DIRECTOR DEL TRABAJO

Fdo. José Fernández-Bolaños
Profesor de Investigación del
Consejo Superior de Investiga
ciones Científicas

VºBº

EL CO-DIRECTOR

Fdo. Arturo Cert Ventulá
Jefe de Espectrometría de
Masas del Servicio Social
de Higiene y Seguridad del
Trabajo

Este trabajo de investigación se comenzó en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla y se ha completado en el Departamento de Higiene Industrial del Instituto Territorial de Sevilla del Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo.

El autor desea expresar su agradecimiento:
Al Prof. Dr. F. García González, padrino de esta Tesis; al Prof. Dr. J. M. Viguera Lobo, Jefe del Departamento de Química Orgánica, al Dr. Ing. L. Salvador Martínez, Director del Instituto Territorial de Sevilla del Servicio Social de Higiene y Seguridad del Trabajo, y al Dr. M. Menéndez Gallego, Jefe del Departamento de Higiene Industrial de dicho Instituto, por las facilidades para la realización de este trabajo; al Prof. Dr. J. Fernández-Bolaños por su dirección y constante ayuda; al Dr. A. Cert Ventulá por su labor de co-dirección y la realización de los espectros de masas; al Dr. E. Toledano Lamarca, por los espectros UV; al Dr. J. Fuentes Mota por los espectros de RMN; al Dr. J. Calderón, de la Sección de Microanálisis del Instituto de Química Alonso Barba, por los análisis elementales; al Ministerio de Educación y Ciencia por la beca del Plan de Formación de Personal Investigador y a los compañeros de laboratorio por su colaboración y estímulo.

INDICE

I.	<u>INTRODUCCION</u>	1
II.	<u>PARTE TEORICA</u>	6
II. 1.	NITRACION DE IMIDAZOLES	7
II. 1. 1.	Antecedentes bibliográficos	7
II. 1. 2.	Nitración con ácido nítrico fumante y anhídrido tri fluoracético	9
II. 2.	<u>4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-1H-IMIDAZO</u> <u>LES</u>	11
II. 2. 1.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol</u>	11
II. 2. 2.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol</u> ..	12
II. 2. 3.	Espectroscopía ultravioleta e infrarroja	14
II. 3.	<u>4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-5-NITRO-1H-</u> <u>IMIDAZOLES</u>	18
II. 3. 1.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol</u> ..	18
II. 3. 2.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imi</u> <u>dazol</u>	20
II. 3. 3.	Espectroscopía ultravioleta e infrarroja	20
II. 4.	<u>4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-5-NITRO-1H-</u> <u>IMIDAZOLES</u>	25
II. 4. 1.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol</u> ..	25
II. 4. 2.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imi</u> <u>dazol</u>	26
II. 4. 3.	Espectroscopía ultravioleta e infrarroja	28

II. 5.	5-NITRO-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXALDEHIDOS ...	33
II. 5. 1.	Antecedentes bibliográficos sobre nitroimidazolcarboxaldehydos	33
II. 5. 2.	5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	35
II. 5. 3.	1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	36
II. 5. 4.	Espectroscopía ultravioleta, infrarroja y de resonancia magnética nuclear	37
II. 6.	ESPECTROMETRIA DE MASAS	45
II. 6. 1.	Antecedentes sobre el imidazol y 1-metil-1H-imidazol	46
II. 6. 2.	Nuevos estudios sobre el imidazol	48
II. 6. 3.	4-Nitro-1H-imidazol	50
II. 6. 4.	1H-Imidazol-4-carboxaldehido	54
II. 6. 5.	5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	59
II. 6. 6.	1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	67
III.	<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	75
III. 1.	METODOS GENERALES	76
III. 1. 1.	Técnicas generales de laboratorio	76
III. 1. 2.	Cromatografía en papel	76
III. 1. 3.	Cromatografía en capa fina	76
III. 1. 4.	Cromatografía en columna	77
III. 1. 5.	Rotaciones ópticas	77
III. 1. 6.	Espectros de absorción en el UV	77
III. 1. 7.	Espectros de absorción en el IR	78
III. 1. 8.	Espectros de RMN	78
III. 1. 9.	Espectros de masas	78
III. 2.	PRODUCTOS COMERCIALES	80

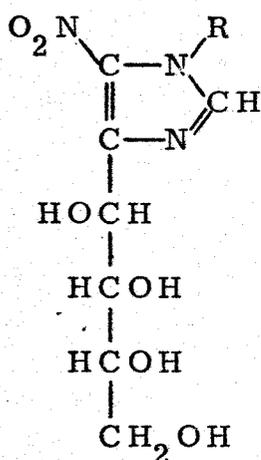
III. 3.	2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOSA	80
III. 4.	1, 3-DIHIDRO-4-D- <u>ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-2H-IMIDAZOL-2-TIONAS</u>	81
III. 4. 1.	1, 3-Dihidro-4-D- <u>arabinotetrahidroxibutil-2-H-imidazol-2-tiona</u>	81
III. 4. 2.	1-Metil-4, 5-(1, 2-D-glucofurano)imidazolidina-2-tiona	82
III. 4. 3.	1, 3-Dihidro-4-D- <u>arabinotetrahidroxibutil-1-metil-2H-imidazol-2-tiona</u>	83
III. 5.	4-D- <u>ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-1H-IMIDAZOLES</u>	84
III. 5. 1.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol</u>	84
III. 5. 2.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-1H-imidazol</u> ..	85
III. 6.	4-D- <u>ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-1H-IMIDAZOLES</u>	86
III. 6. 1.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol</u>	86
III. 6. 2.	4-D- <u>Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol</u> ..	88
III. 7.	4-D- <u>ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOL</u>	90
III. 8.	4-D- <u>ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOLES</u>	92
III. 8. 1.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol</u> ..	92
III. 8. 2.	4-D- <u>Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol</u>	94
III. 9.	5-NITRO-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXALDEHIDOS E IMIDAZOLES DE REFERENCIA PARA ESPECTROMETRIA DE MASAS Y RMN	96

III. 9. 1.	4-Nitro-1H-imidazol	96
III. 9. 2.	1H-Imidazol-4-carboxaldehido	98
III. 9. 3.	5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	99
III. 9. 4.	1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido	101
IV.	<u>CONCLUSIONES</u>	103
V.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	107

I. INTRODUCCION

El objeto de este trabajo ha sido la síntesis de polihidro xialquilnitroimidazoles. Estos compuestos constituyen un tipo de derivados del imidazol de los que no existen antecedentes en la bi bliograffa.

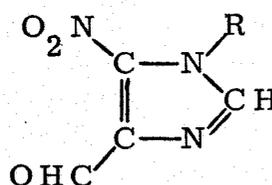
El estudio se ha concretado a los derivados que poseen la estructura de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazo- les (I a, b).



I a, b

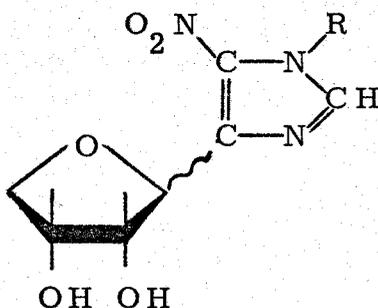
a, R = H

b, R = CH₃



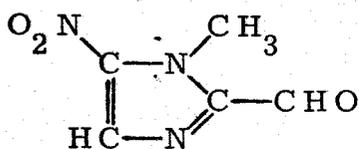
II a, b

El interés de estos compuestos es múltiple pues la degra dación oxidativa de la cadena polihidroxílica ha permitido la prepa ración de los correspondientes nitroimidazolcarboxaldehidos(I I a, b) de utilidad en la síntesis de nuevos derivados del imidazol y, por otro lado, la anhidrización de la cadena tetrahidroxibutílica puede conducir a la obtención de C-glicósidos de nitroimidazoles (III).

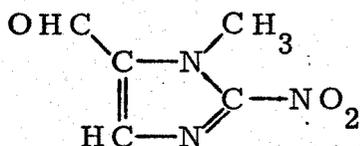


III

Estos compuestos tienen, asimismo, interés farmacológico en razón a la marcada actividad antimicrobiana que presentan numerosos nitroimidazoles. Como ejemplos representativos se pueden mencionar el antibiótico azomicina (2-nitro-1H-imidazol), el metronidazol (1-hidroxietil-2-metil-5-nitro-1H-imidazol), y los isómeros del nitroimidazolcarboxaldehído II b que describimos en este trabajo, el 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-carboxaldehído (IV) y el 1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-carboxaldehído (V) así como numerosos de sus derivados, que presentan actividad antiprotozoa-



IV

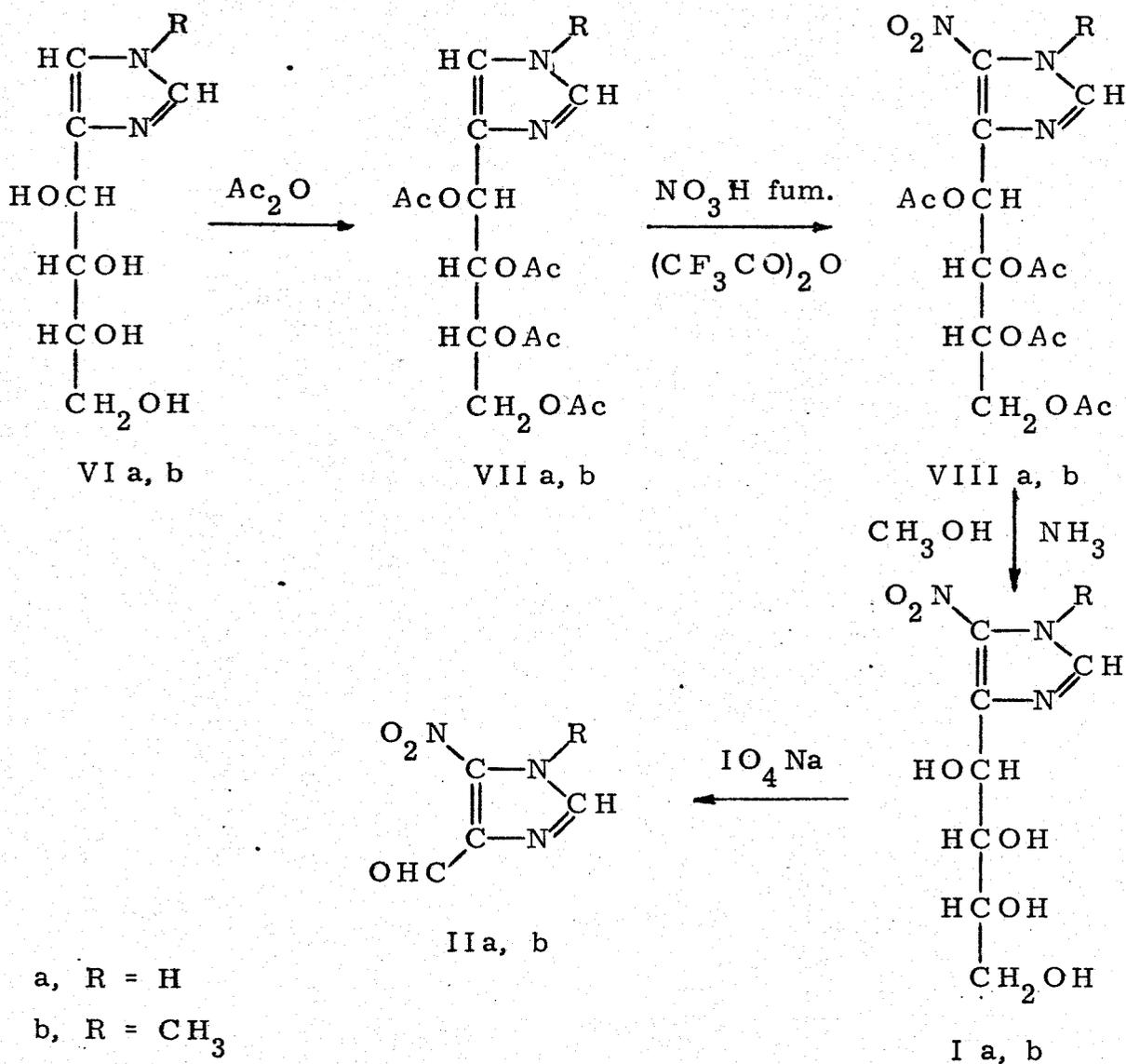


V

ria (1, 2, 3, 4, 5), antibacteriana (3, 4, 6, 7, 8) o fungicida (7, 8, 9). Un estudio (10) sobre la influencia de la posición del grupo nitro y la naturaleza de los sustituyentes sobre la actividad antitrichomonas ha permitido concluir que los 5-nitroimidazoles con un grupo metilo en las posiciones 1 ó 2 del núcleo de imidazol son los más

activos y que la presencia de un grupo hidróxido disminuye la toxicidad, lo que permite predecir actividad antiprotozoaria para los nuevos nitroimidazoles que describimos.

Los 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles (I a, b) se han obtenido por nitración de los correspondientes 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazoles (VI a, b) (11, 12, 13, 14, 15), una vez protegida por acetilación la cadena tetrahidroxibutílica de la acción oxidante del ácido nítrico (Esquema 1).



Esquema 1

La nitración de los derivados acetilados (VII a, b) se ha realizado con una mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoracético. La desacetilación con amoníaco metanólico de los de rivados nitrados (VII a, b) conduce finalmente a los compuestos I a y I b.

Por degradación oxidativa con metaperyodato sódico de la cadena tetrahidroxibutílica de I a y I b se han obtenido los co rrespondientes 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehidos (II a, b).

Los productos se han caracterizado por su análisis ele mental, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravio leta e infrarroja.

Se ha registrado el espectro de resonancia magnética nuclear del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido (II a) e imidazoles relacionados y se ha observado la influencia del grupo nitro sobre el anillo de imidazol.

Con objeto de confirmar la estructura de los nitroimidazo les obtenidos, se ha realizado un estudio por espectrometría de masas de los 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehidos (II a, b), utilizando como referencia los espectros de masas del 4-nitro-1H-imi dazol y 1H-imidazol-4-carboxaldehido no descritos en la bibliografía. La determinación de la masa exacta de los iones (alta resolución) y el estudio de las transiciones metastables han permitido es tablecer los mecanismos de fragmentación de estos imidazoles.

La exposición detallada de los antecedentes bibliográficos, de los objetivos propuestos y de los resultados conseguidos comprenden las Partes Teórica y Experimental de este trabajo.

II. PARTE TEORICA.

II. 1. NITRACION DE IMIDAZOLES.

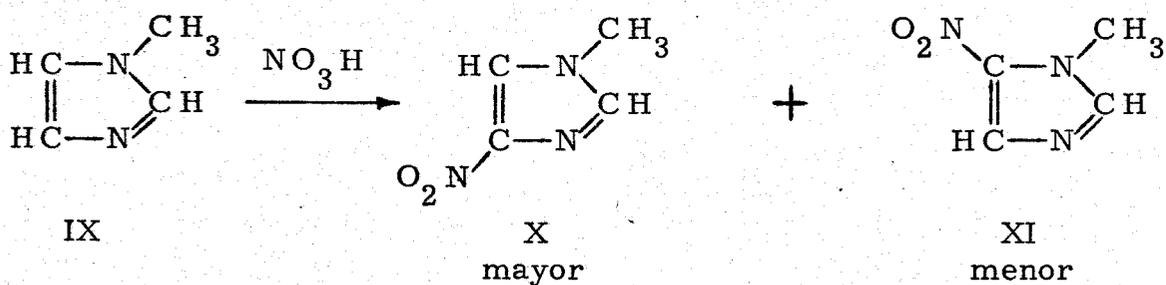
II. 1. 1. Antecedentes bibliográficos.

Se han descrito procedimientos para la obtención de nitroimidazoles por tratamiento de un imidazol con una mezcla nitrante de ácidos nítrico y sulfúrico (10, 16, 17, 18, 19), nitrato sódico ó potásico y ácido sulfúrico (20, 21), ácido nítrico y anhídrido acético (18) e incluso sólo con ácido nítrico (19, 22).

La nitración tiene lugar en las posiciones 4 ó 5, implica el ácido conjugado y requiere unas condiciones más vigorosas que para el anillo bencénico (23, 24). Por nitración de yodoimidazoles (19) y mononitroimidazoles (18) se han obtenido di- y trinitroimidazoles.

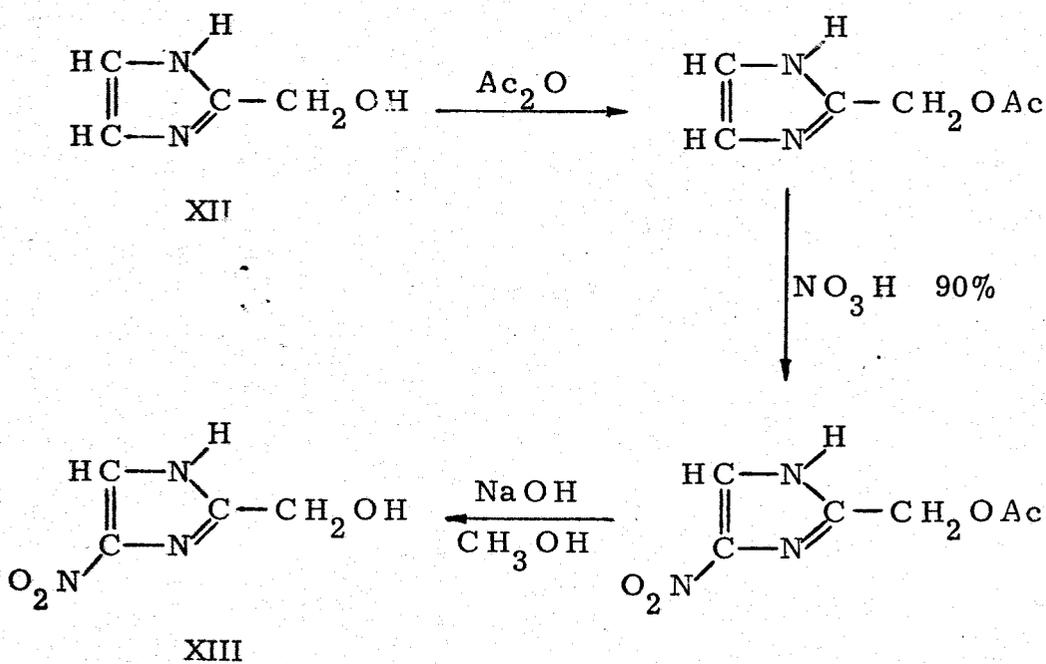
Así, el imidazol se nitra con formación de 4-nitro-1H-imidazol (18, 21, 25, 26, 27). El 2-metil-1H-imidazol origina 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (18, 28), mientras que el 4-metil-1H-imidazol se convierte en 4-metil-5-nitro-1H-imidazol (27, 29).

La sustitución del hidrógeno imino del imidazol por un grupo metilo no interfiere con la capacidad de nitración. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la nitración de un N-metilimidazol puede originar los isómeros 1, 4 ó 1, 5. El 1-metil-1H-imidazol (IX) se nitra con formación de una mezcla compuesta principalmente de 1-metil-4-nitro-1H-imidazol (X) y una pequeña cantidad del isómero 1, 5 (XI), según se indica en el Esquema 2 (28). La nitración del 1, 4-dimetil-1H-imidazol da lugar a 1, 4-dimetil-5-nitro-1H-imidazol, mientras que el 1, 5-dimetil-1H-imidazol origina el 1, 5-dimetil-4-nitro-1H-imidazol (30).



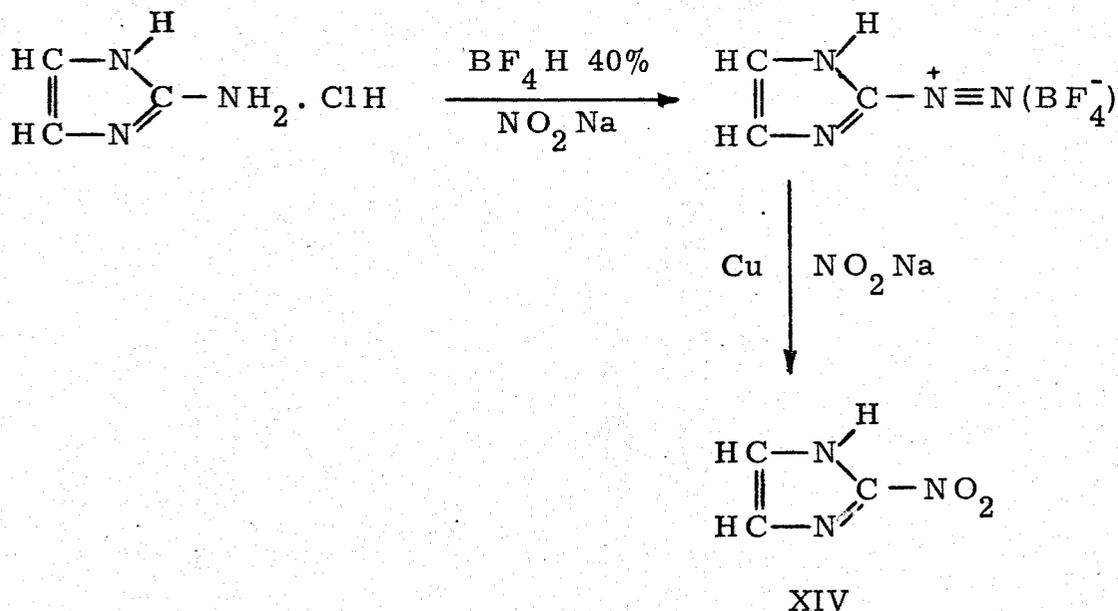
Esquema 2

Ciertos imidazoles sufren oxidación cuando se someten a la acción del ácido nítrico concentrado. El 4-hidroximetil-1H-imidazol, por ejemplo, se convierte en una mezcla de 1H-imidazol-4-carboxaldehído y ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (31). El 2-hidroximetil-4-nitro-1H-imidazol (XIII) se ha obtenido a partir del homólogo no nitrado (XII) protegiendo previamente el grupo hidroxilo por acetilación, según se indica en el Esquema 3 (22).



Esquema 3

No existen antecedentes sobre mononitroimidazoles en posición 2 obtenidos por nitración directa de un imidazol, y dichos productos deben prepararse a través del correspondiente 2-amino compuesto de modo similar (32, 33, 34, 35) al indicado en el Esquema 4 para el 2-nitro-1H-imidazol (XIV) (36).



Esquema 4

II.1.2. Nitración con ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoroacético.

En este trabajo hemos empleado una mezcla nitrante de ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoroacético, que no se ha utilizado anteriormente en la nitración de imidazoles.

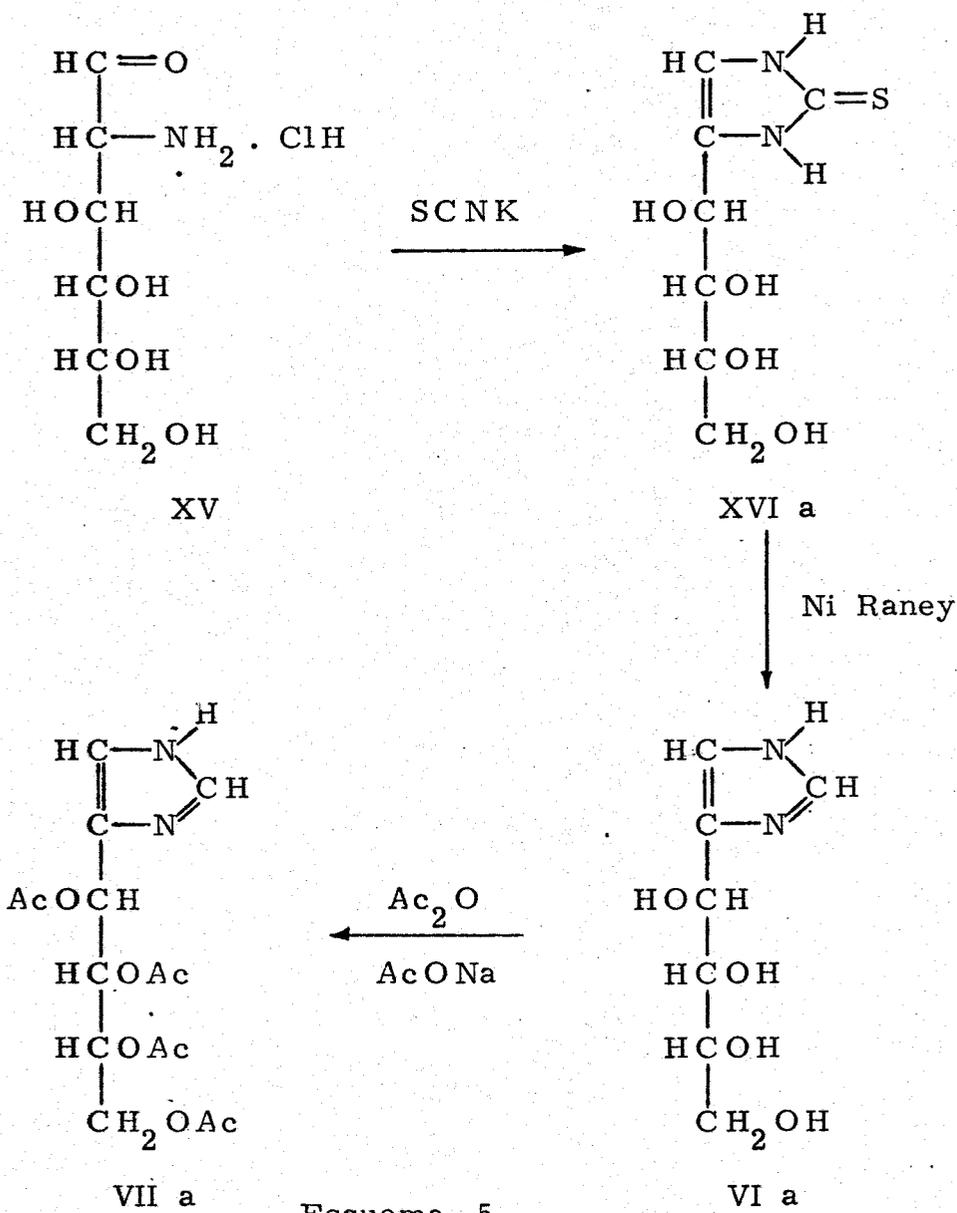
Tal como se indica en el Esquema 1, para sintetizar los 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles (Ia, b) a partir de sus homólogos no nitrados (VI a, b) ha sido necesario proteger previamente los hidroxilos de la cadena de la acción oxidante del

ácido nítrico. La protección se ha realizado por acetilación, de manera similar a los antecedentes citados en el Esquema 3, y una vez obtenido el nitroimidazol se liberan de nuevo los hidroxilos con metanol saturado de amoníaco.

II. 2. 4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-1H-IMIDAZOLES.

II.2.1. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol(VII a)

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos de este compuesto. Como producto de partida hemos utilizado el 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (VI a) que se ha preparado siguiendo la técnica de García González y Fernández-Bolaños (11,12) con-



Esquema 5

sistente en hacer reaccionar el hidrocioruro de D-glucosamina(XV) con tiocianato potásico y posterior desulfuración reductiva con níquel Raney de la 1,3-dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-2H-imidazol-2-tiona (XVI a) obtenida (Esquema 5).

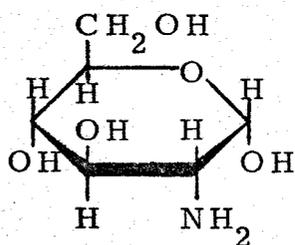
El 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (VI a) se ha acetilado mediante anhídrido acético y acetato sódico fundido, calentado a 60° durante hora y media. Al cabo de este tiempo se añade agua y posteriormente solución acuosa sobresaturada de bicarbonato hasta pH alcalino; el derivado acetilado se extrae con cloroformo.

El producto se ha caracterizado por su análisis elemental, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravioleta e infrarroja. En la Sección II.2.3. se reproducen los espectros UV e IR y se señalan las frecuencias de absorción más características.

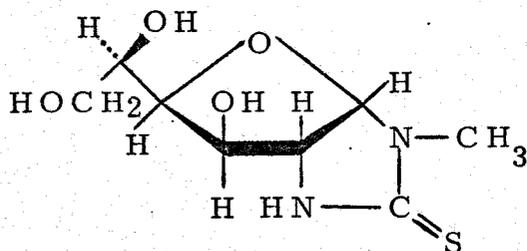
Todos los datos obtenidos concuerdan con la estructura asignada de glucimidazol con cadena tetraacetilada (VII a).

II.2.2. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol (VII b).

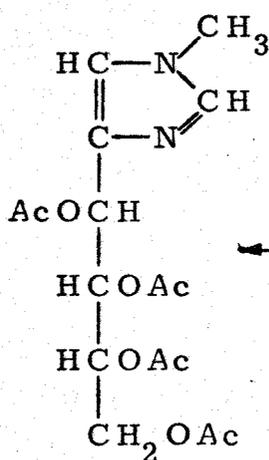
No aparecen antecedentes de este compuesto en la bibliografía. Hemos utilizado como producto de partida el 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-1H-imidazol (VI b), preparado según se indica en el Esquema 6. Por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa(XVII) con metilisotiocianato se obtiene la 1-metil-4,5-(1,2-D-glucofurano)-imidazolidina-2-tiona (XVIII) que se isomeriza con ácido acético para dar lugar a la 1,3-dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-2H-imidazol-2-tiona (XVI b) (13,14). La desulfuración reductiva de este compuesto con níquel Raney nos conduce finalmente al producto de partida VI b (15).



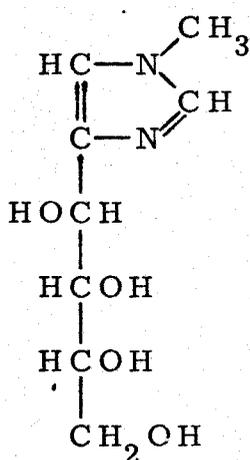
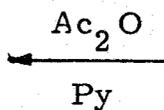
XVII



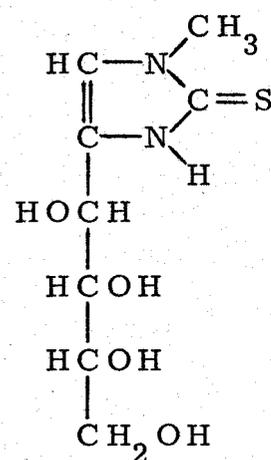
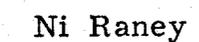
XVIII



VII b



VI b



XVI b

Esquema 6

La acetilación del 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (VI b) se ha realizado disolviendolo en una mezcla de piridina-anhídrido acético (1:1) y dejándolo estar 24 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se vierte sobre agua helada y se extrae con cloroformo.

Se ha caracterizado el producto por su análisis elemental, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravioleta e infrarroja. En la Sección II.2.3. se reproducen los espectros UV e IR y se señalan las frecuencias de absorción más características.

Basándonos en el método de síntesis y en los datos señalados anteriormente, asignamos al producto obtenido la estructura de 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol (VII b).

II.2.3. Espectroscopía ultravioleta e infrarroja.

Los espectros UV de los 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazoles obtenidos (Figura 1) se resumen en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se recogen las asignaciones de las bandas más características del espectro de absorción en el IR (Figura 2).

De acuerdo con Bellocq y col. (37) la vibración de tensión C—H del anillo de imidazol se asigna a las bandas entre 3170-3082 cm^{-1} .

Las bandas intensas correspondientes a la vibración de tensión de los enlaces C=O y C—O—C nos confirman la acetilación de la cadena polihidroxílica.

La asignación de las bandas correspondientes a la vibración de tensión del anillo de imidazol se ha realizado de acuerdo con los valores de Stambaugh y Manthei sobre 5-nitroimidazoles y sus homólogos no nitrados (38).

4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazoles

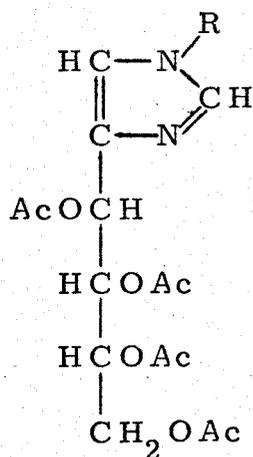


Tabla 1

Absorciones en el UV

R	Disolvente	λ max (nm)	ϵ
H	EtOH	221	2299
		243	2529
CH ₃	EtOH	220	2314

Tabla 2

Absorciones en el IR (cm⁻¹)

R	ν C-H (anillo)	ν C=O	Vibración de tensión del anillo	ν C-O
H	3170	1745	1498	1230
	3135		1430	
CH ₃	3125	1740	1517	1230
	3082		1430	

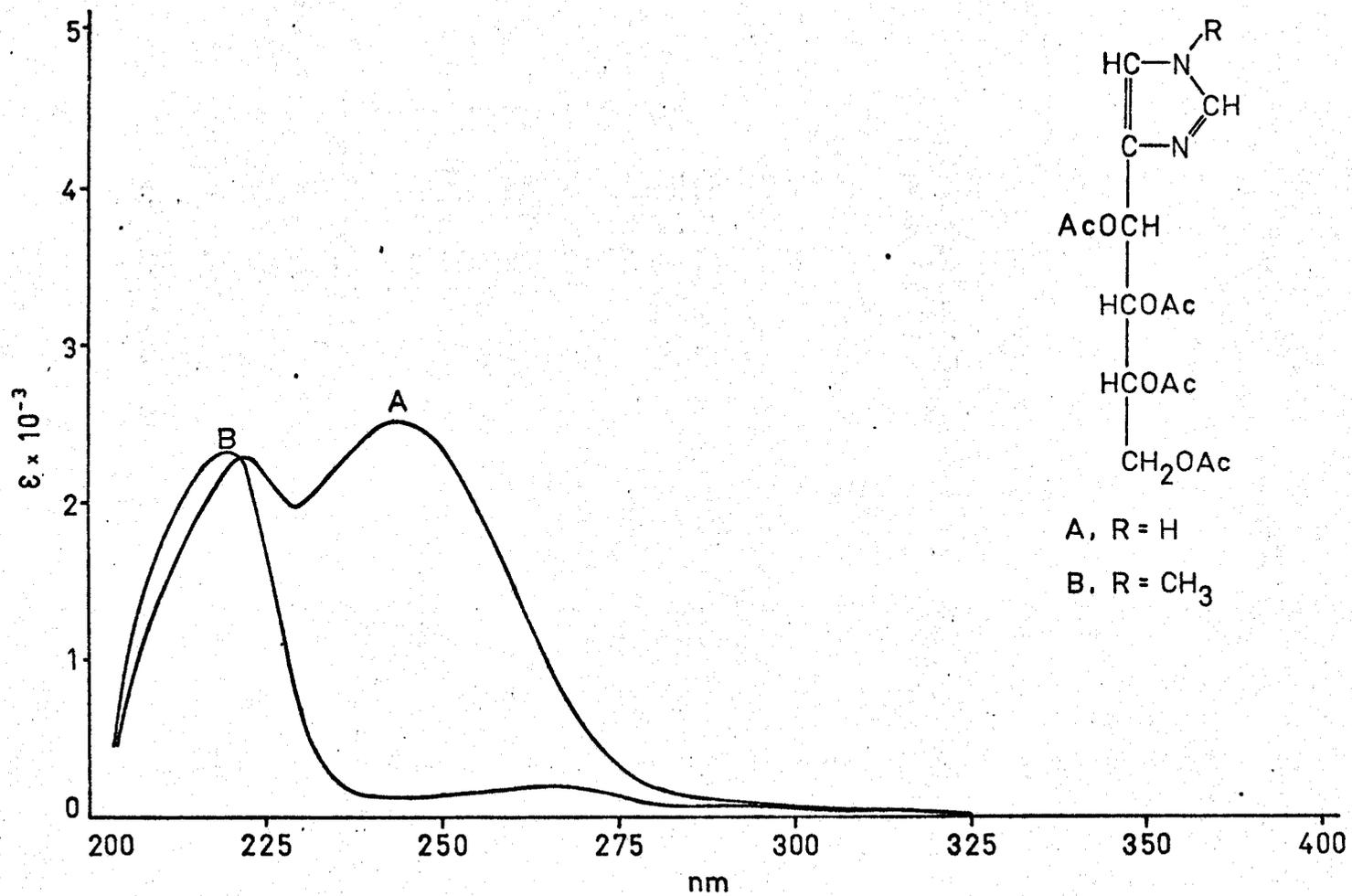


Figura 1. Espectros UV de los 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazoles.

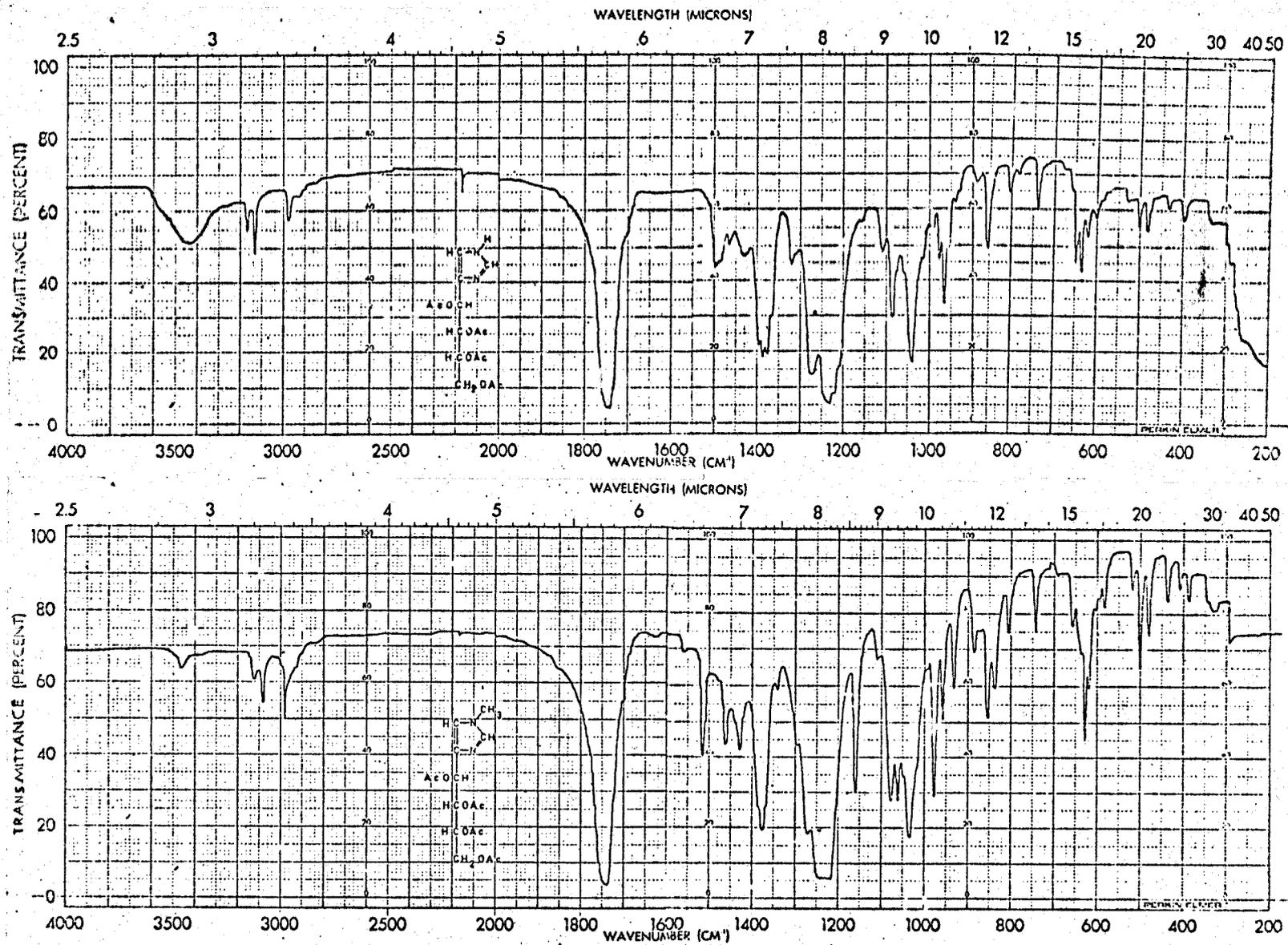


Figura 2. Espectros IR de los 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazoles.

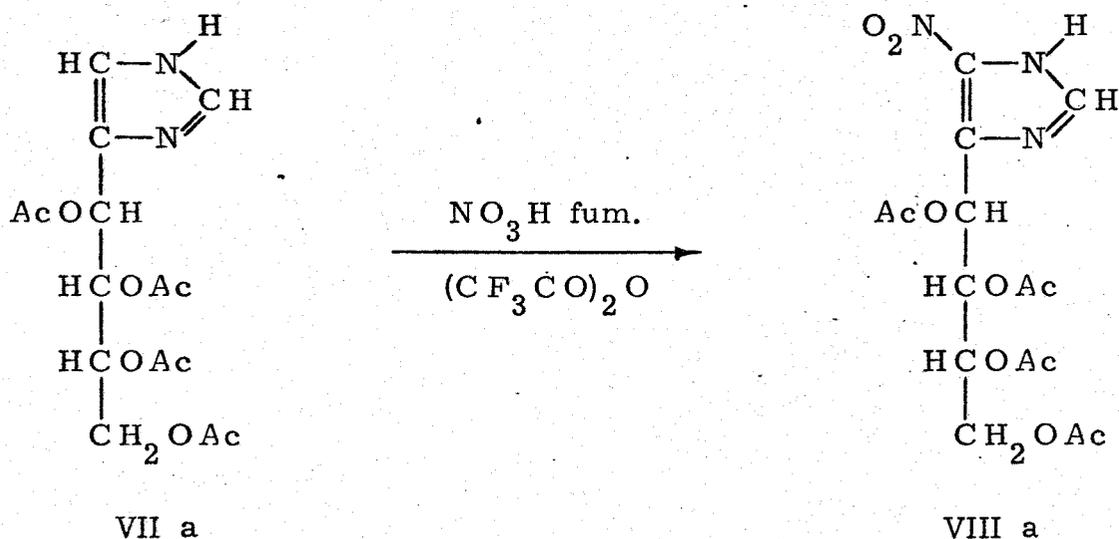
II. 3. 4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOLES.

II. 3. 1. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol (VIII a).

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos sobre 4-poliacetoxialquil-5-nitro-1H-imidazoles.

La nitración del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol (VII a) se ensayó en primer lugar con ácido nítrico fumante y anhídrido acético en distintas proporciones, temperaturas y tiempos de reacción; pero los resultados no han sido satisfactorios.

En vista de ello hemos utilizado como agente de nitración una mezcla, más enérgica que la anterior, de ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoroacético que nos ha permitido la nitración del núcleo de imidazol conservando la cadena tetrahidroxibutílica protegida por acetilación (Esquema 7).



Esquema 7

El procedimiento se ha realizado disolviendo el glucimidazol acetilado (VII a) en anhídrido trifluoroacético y añadiendo, lentamente y enfriando, ácido nítrico fumante. Después de 24 horas a temperatura ambiente se evapora al vacío la disolución y el aceite espeso resultante se disuelve en cloroformo, se neutralizan los restos de ácido con disolución saturada de bicarbonato y se concentra la fase cloroformica para que cristalice el nitroimidazol (VIII a). A veces no cristaliza y entonces se procede a la desacetilación y posterior separación por cromatografía en columna de celulosa, tal como se describe en la Sección II. 4. 1.

Debido a la labilidad de estos compuestos con cadena, no se han podido forzar excesivamente las condiciones de reacción ni se han podido utilizar otras mezclas nitrantes más usuales.

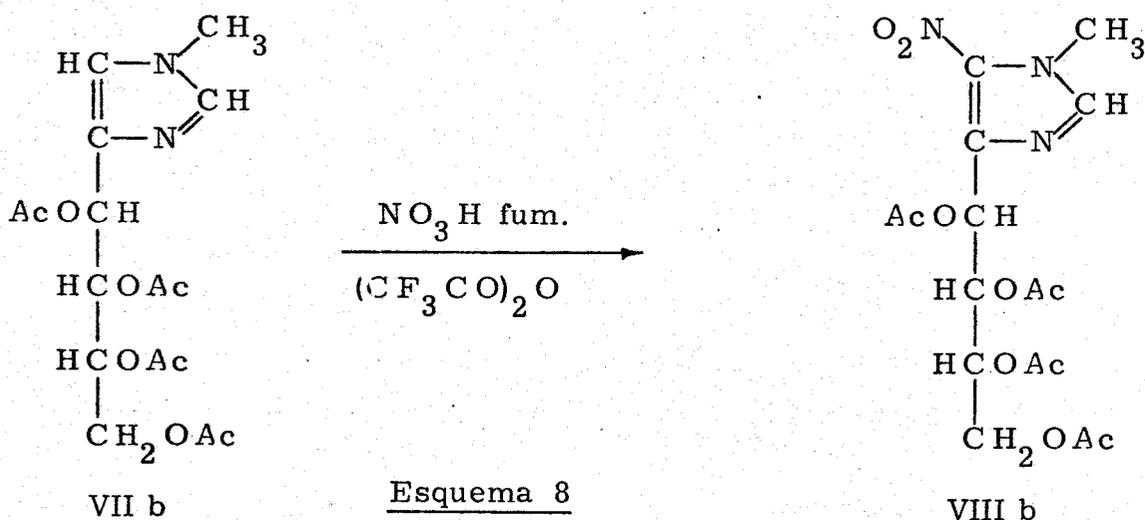
El producto se ha caracterizado por su análisis elemental, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravioleta e infrarroja. Los espectros UV e IR se reproducen en la Sección II. 3. 3. y se señalan los máximos de absorción más característicos.

Los antecedentes sobre nitración directa de imidazoles (Sección II. 1. 1.) indican que el grupo nitro ocupa, sin excepción, las posiciones 4 ó 5. Los compuestos nitrados en posición 2 deben obtenerse por métodos indirectos, ordinariamente por oxidación del correspondiente 2-aminoimidazol.

Basándonos en los datos anteriores y en el estudio por espectrometría de masas del nitroimidazolcarboxaldehído II a, obtenido a partir de este compuesto por desacetilación y posterior degradación oxidativa de la cadena polihidroxílica, asignamos al compuesto obtenido la estructura de 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol (VIII a).

II. 3. 2. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (VIII b).

La nitración del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol (VII b) se ha realizado con una mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoroacético, de manera similar al homólogo no sustituido en el N descrito en la sección anterior (Esquema 8).



En este caso el producto no cristaliza al concentrar la fase clorofórmica y por cromatografía en capa fina de silicagel se observa que el aceite obtenido es una mezcla con dos productos mayoritarios.

Se procedió a la desacetilación del aceite, tal como se describe en la Sección II. 4. 2., para obtener el 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol que se caracterizó adecuadamente para confirmar su estructura.

II. 3. 3. Espectroscopía ultravioleta e infrarroja.

El espectro UV, del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol (Figura 3) se resume en la Tabla 3.

Las asignaciones de las bandas más características del espectro de absorción en el IR (Figura 4) se recogen en la Tabla 4.

En la región de $3100-2500 \text{ cm}^{-1}$ aparecen una serie de bandas anchas y fuertes que, de acuerdo con los datos bibliográficos sobre imidazoles no sustituidos en el N (38, 39), se han asignado a la vibración de tensión N-H del anillo de imidazol. Aparentemente resultan de la interacción del hidrógeno imino libre con el medio que le rodea o con otra molécula de imidazol (40).

Además de las bandas similares a las del acetilado de partida (Tabla 2) se observan las correspondientes al grupo nitro, que se han asignado de acuerdo con los antecedentes bibliográficos sobre 5-nitroimidazoles (38).

4-D-Arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol

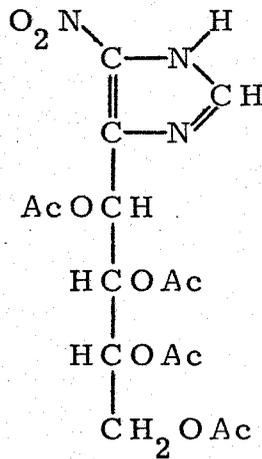


Tabla 3

Absorciones en el UV

Disolvente	λ max (nm)	ϵ
EtOH	229	4156
	295	6521

Tabla 4

Absorciones en el IR (cm^{-1})

$\nu\text{C-H}$. (anillo)	$\nu\text{N-H}$ asoc.	$\nu\text{C=O}$	Vibración de tensión del anillo
3145	3100-2500	1755	1593 1495 1440
νasNO_2	νsNO_2	$\nu\text{C-O}$	$\nu\text{C-N}$ (grupo nitro)
1515	1375	1220	840

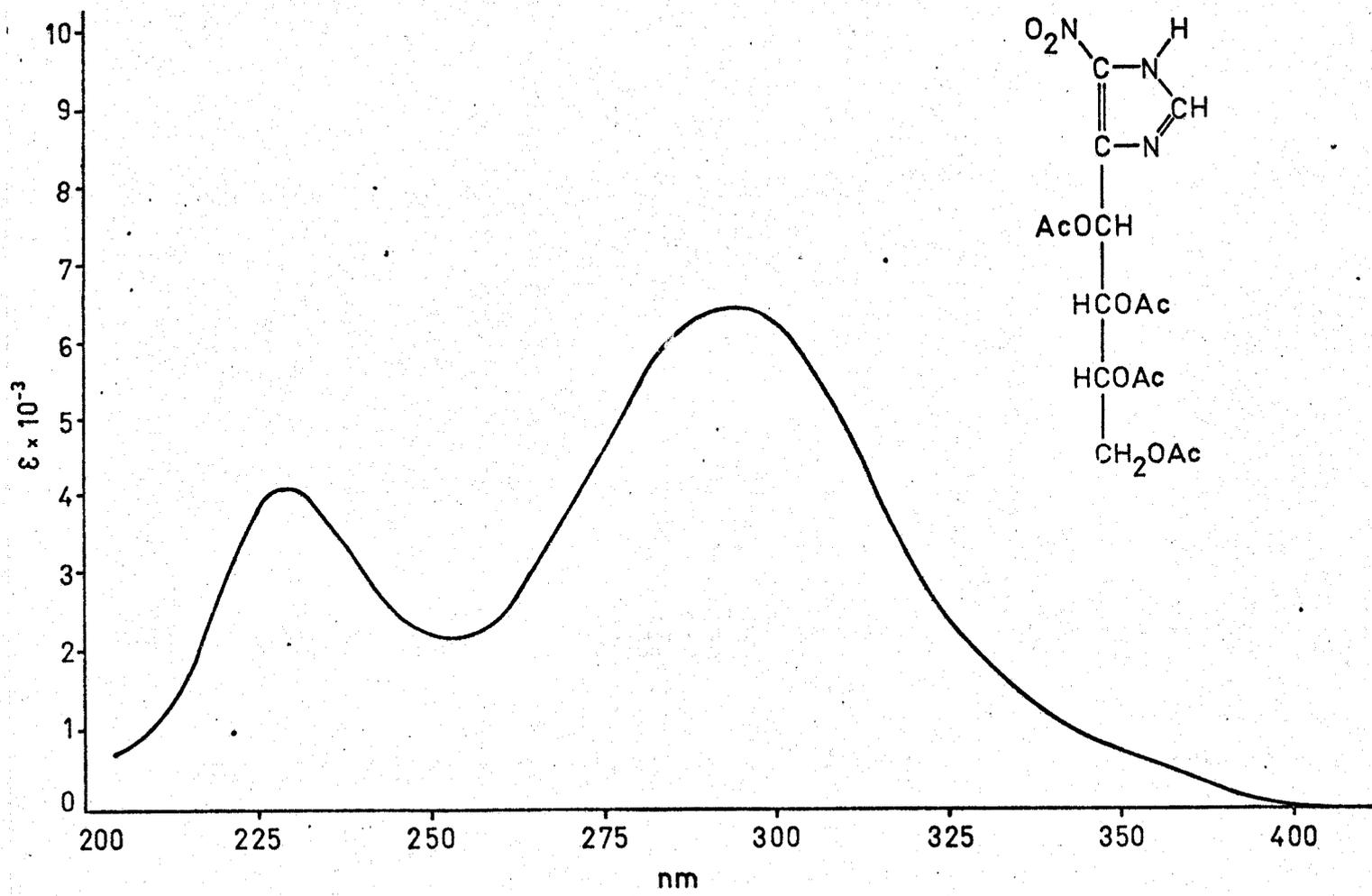


Figura 3. Espectro UV del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol.

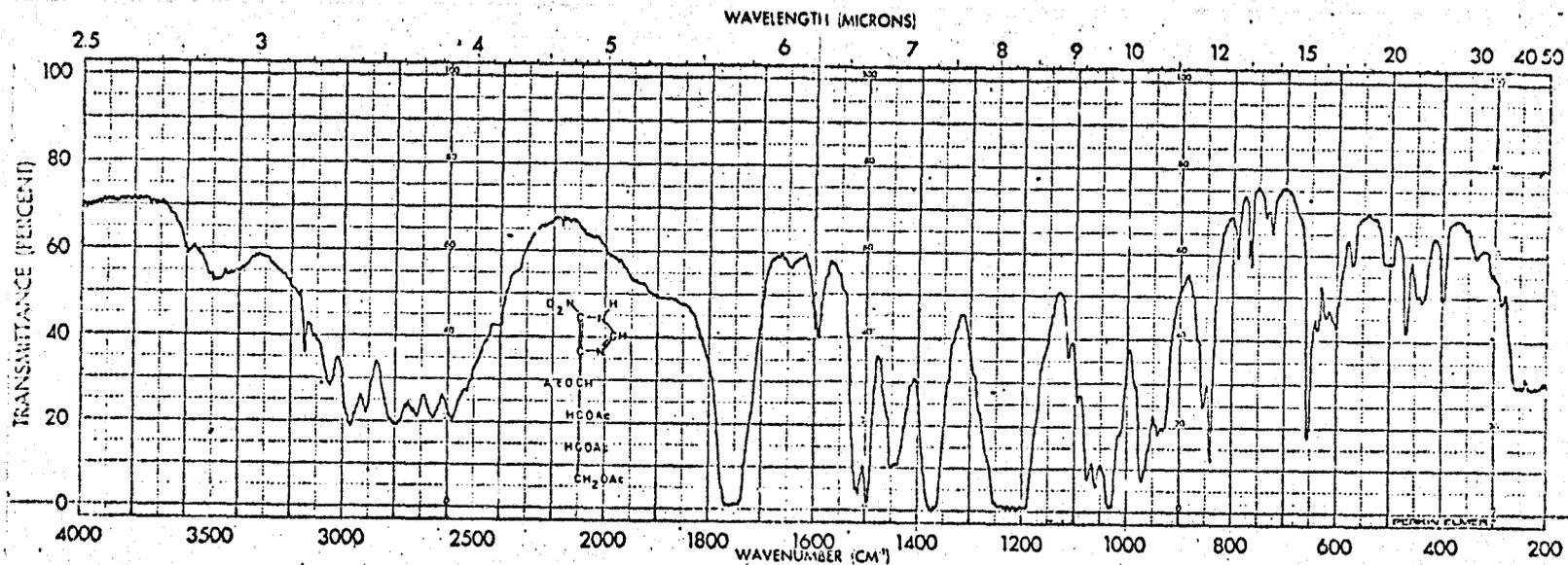


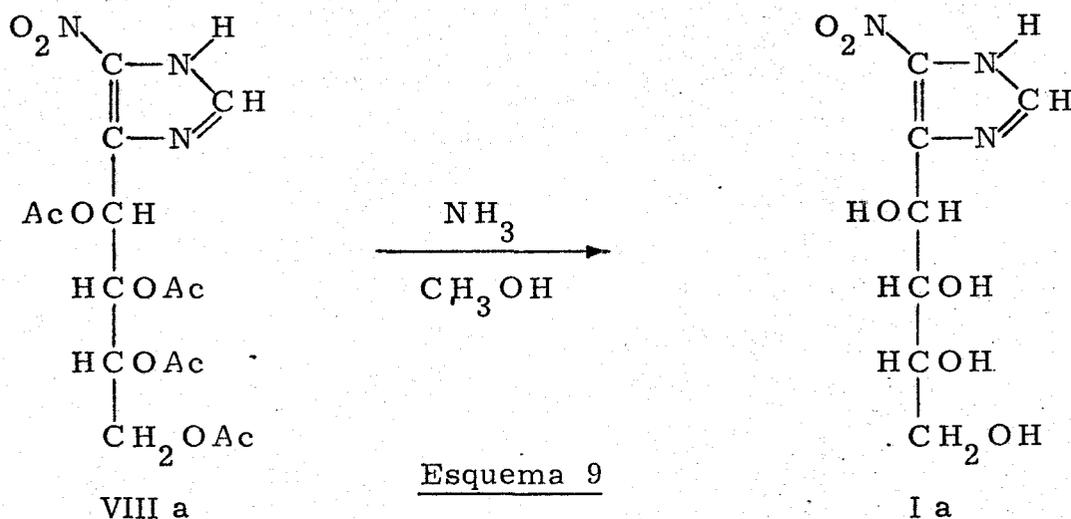
Figura 4. Espectro IR del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol.

II. 4. 4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOLES.

II. 4. 1. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol (I a).

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos sobre 4-polihidroxi-5-nitro-1H-imidazoles.

Debido a la labilidad de la cadena tetrahidroxibutílica no hemos podido obtener este compuesto por nitración directa del 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (VI a). El producto se ha preparado por desacetilación del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol (VIII a) con metanol saturado de amoníaco (Esquema 9).



El procedimiento consiste en la disolución del derivado acetilado (VIII a) en metanol saturado de amoníaco. Después de 24 horas a temperatura ambiente se elimina el disolvente a presión reducida con lo que se obtiene un aceite.

Cuando se maneja un producto de partida cristalino, el aceite espeso obtenido al evaporar el disolvente cristaliza dejándolo estar en un desecador de vacío sobre cloruro cálcico. Sin embargo en el caso en que el derivado acetilado de partida se encuentra en forma de aceite, el nuevo aceite obtenido no cristaliza y el aislamiento del producto en forma cristalina se ha realizado purificándolo por cromatografía en columna de celulosa, utilizando como eluyente n-butanol semisaturado de agua.

El curso de la purificación se siguió por cromatografía descendente sobre papel Watman nº 1 y empleando como eluyente n-butanol semisaturado de agua. El producto se detecta con luz UV y con nitrato de plata en medio alcalino, pero no da reacción coloreada con ácido sulfanílico diazotado (específico de imidazoles no sustituidos en el N) de acuerdo con los antecedentes sobre nitroimidazoles (21).

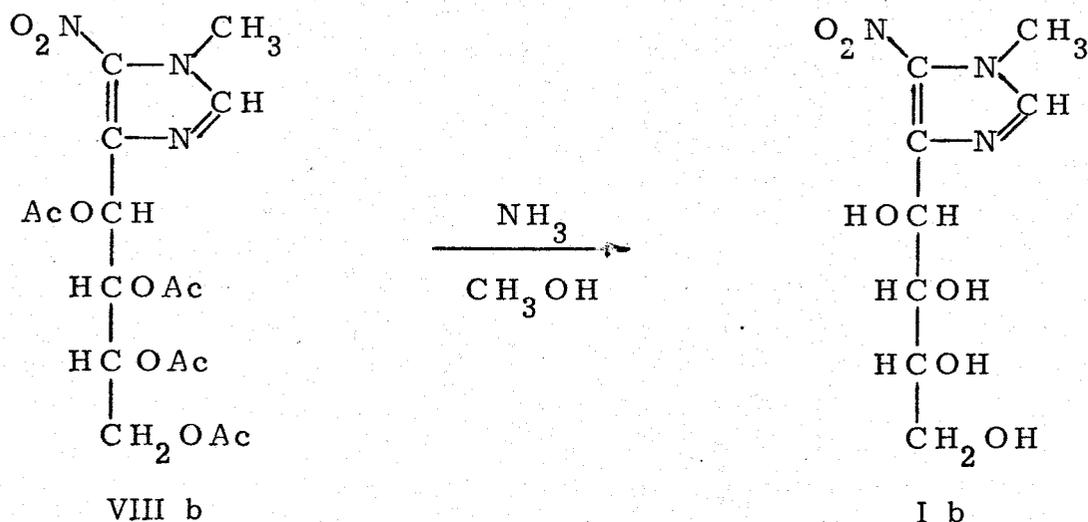
El producto se ha caracterizado por su análisis elemental, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravioleta e infrarroja. En la Sección II.4.3. se reproducen los espectros UV e IR y se señalan las frecuencias de absorción más características.

La estructura de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol (I a) asignada al nuevo compuesto se basa en los datos anteriores, en la reacción de obtención y en el estudio por espectrometría de masas del nitroimidazolcarboxaldehído II a, obtenido a partir de este compuesto por degradación oxidativa de la cadena tetrahidroxibutílica.

II.4.2. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (I b).

La desacetilación del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1-metil-

5-nitro-1H-imidazol (VIII b), que no se obtuvo en estado cristali-
no (Sección II. 3. 2.), se ha realizado con metanol saturado de amo
nñaco, en la forma descrita anteriormente (Esquema 10).



Esquema 10

Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite que
cristaliza en una pequeña cantidad de n-butanol semisaturado de
agua.

El producto se ha caracterizado por su análisis elemen-
tal, punto de fusión, poder rotatorio y espectroscopía ultravioleta
e infrarroja. Los espectros UV e IR se reproducen en la Sección
II. 4. 3. y se señalan los máximos de absorción más característi-
cos.

Basándonos en estos datos, en la similitud en el método
de síntesis con el homólogo no sustituido en el N y en el estudio
por espectrometría de masas del aldehído II b, obtenido a partir
de este compuesto por degradación oxidativa, asignamos al com-
puesto obtenido la estructura de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-me
til-5-nitro-1H-imidazol (I b).

II.4.3. Espectroscopía ultravioleta e infrarroja.

En la Tabla 5 se resumen los espectros UV de los 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles obtenidos (Figura 5).

En la Tabla 6 se recogen las asignaciones de las bandas más características del espectro de absorción en el IR (Figura 6).

Además de las bandas características del anillo de imidazol se han asignado las correspondientes a los hidroxilos de la cadena. Por comparación con los espectros de los compuestos análogos no nitrados (VI a, b) se han asignado las bandas características del grupo nitro, que están en concordancia con los anteriores sobre 5-nitroimidazoles (38).

4-D-Arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles

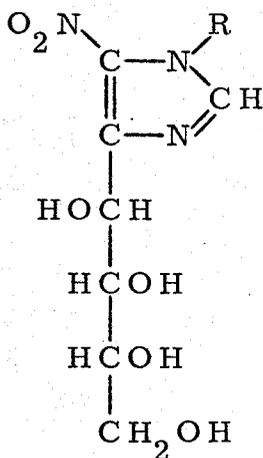


Tabla 5

Absorciones en el UV

R	Disolvente	λ max (nm)	ϵ
H	EtOH	228	5113
		303	6545
CH ₃	H ₂ O	252	3389
		315	7077

Tabla 6

Absorciones en el IR (cm⁻¹)

R	ν O-H	ν C-H (anillo)	Vibración de tensión del anillo	ν as NO ₂	
H	3265	3120	1567	1506	
			1478		
			1400		
CH ₃	3320	3120	1541	1514	
			3099		1490
			1418		

Tabla 6 (Continuación)

R	ν_{SNO_2}	$\nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{C-N}}$ (grupo nitro)
H	1350	1071	833
CH ₃	1330	1090	840

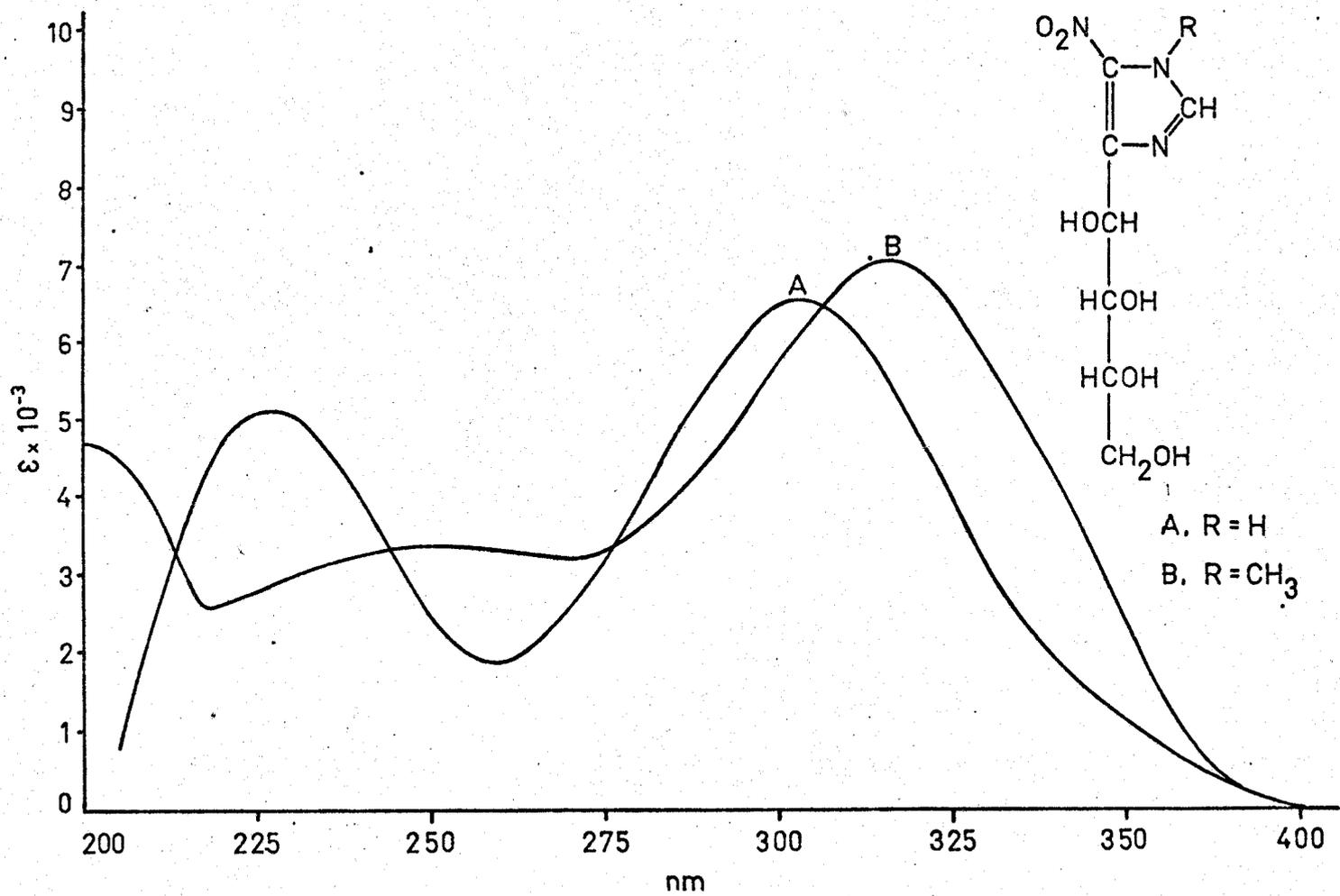


Figura 5. Espectros UV de los 4-D-arabinotetrahydroxibutyl-5-nitro-1H-imidazoles.

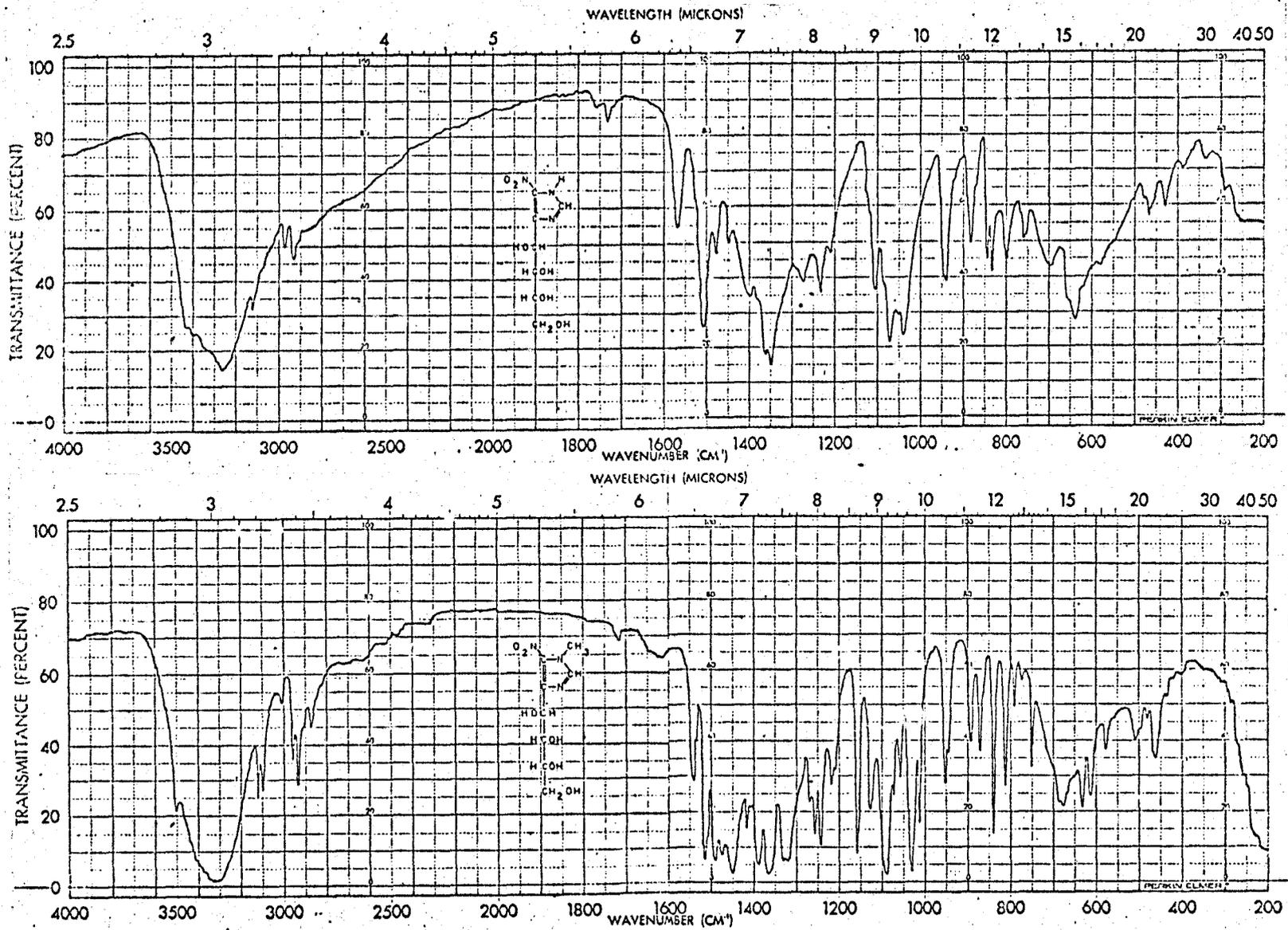


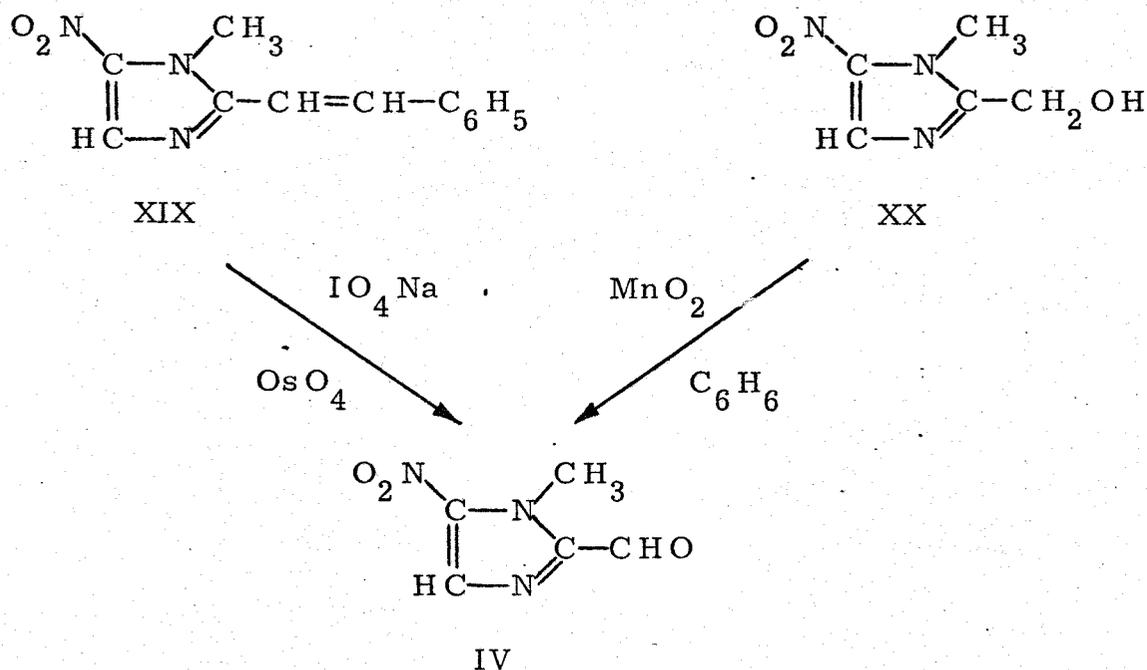
Figura 6. Espectros IR de los 4-D-arabinotetrahydrobutil-5-nitro-1H-imidazoles.

II. 5. 5-NITRO-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXALDEHIDOS.

II. 5. 1. Antecedentes bibliográficos sobre nitroimidazolcarboxaldehidos.

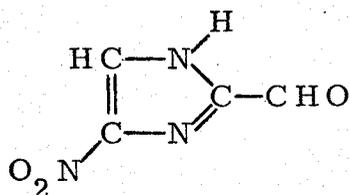
Existen antecedentes sobre nitroimidazolcarboxaldehidos isómeros de los obtenidos en este trabajo.

En 1.965 se registraron dos patentes de Merck and Co. (41, 42) sobre la síntesis del 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-carboxaldehido (IV) por oxidación de 2-(β-fenilvinil)-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (XIX) y 2-hidroximetil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (XX), respectivamente (Esquema 11). Posteriormente se han publicado numerosos trabajos sobre aplicaciones de este compuesto y de sus derivados (3, 4, 5, 9).



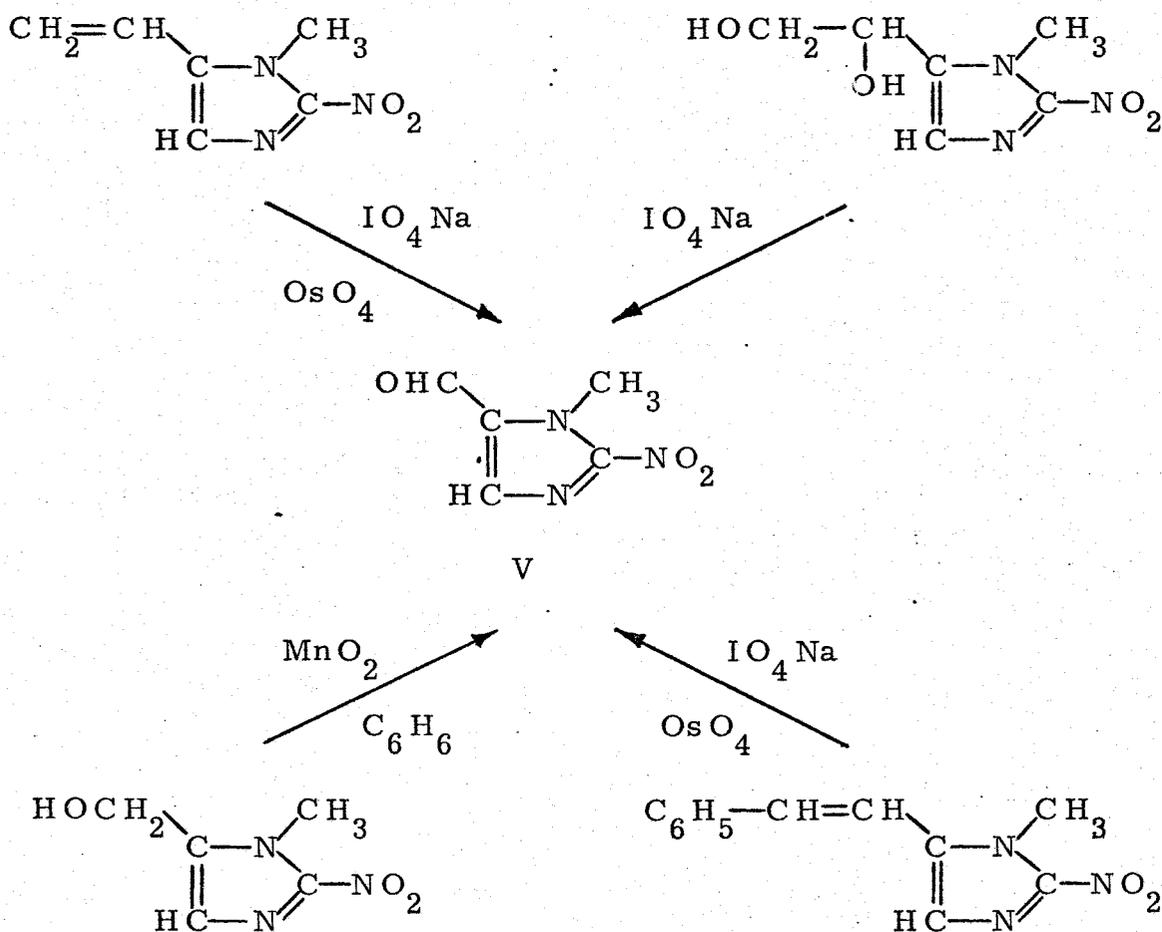
Esquema 11

En 1.971 Berkelhammer y col. (43) obtuvieron el 4-nitro-1H-imidazol-2-carboxaldehido (XXI) y algunos derivados con aplicaciones terapéuticas.



XXI

En 1.972 Cavalleri y col. (35) describieron varios métodos de síntesis del 1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-carboxaldehido(V).

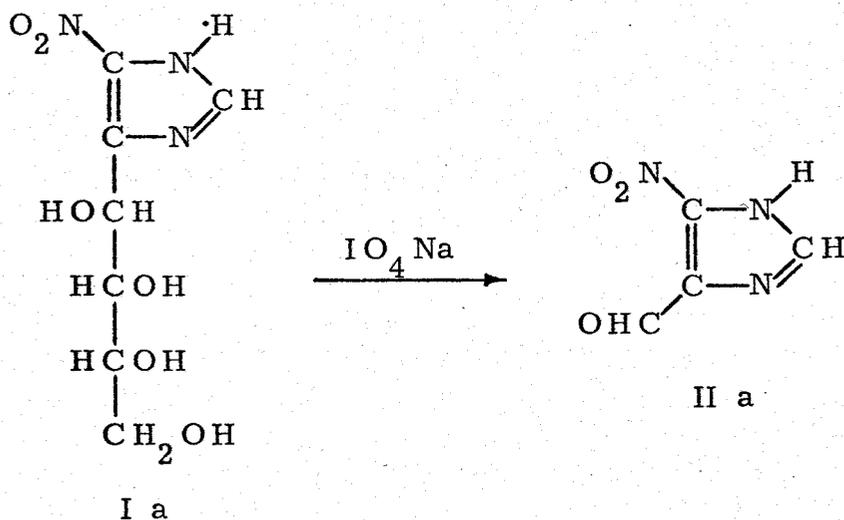


Esquema 12

En todos ellos la etapa final corresponde a una oxidación que origina el grupo aldehído, tal como se indica en el Esquema 12. El nitroimidazol carboxaldehído V y algunos de sus derivados presentan propiedades bactericidas y fungicidas (7, 8).

II. 5. 2. 5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a).

Por degradación oxidativa con metaperiodato sódico del 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol (I a) se ha obtenido el 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a) (Esquema 13).



Esquema 13

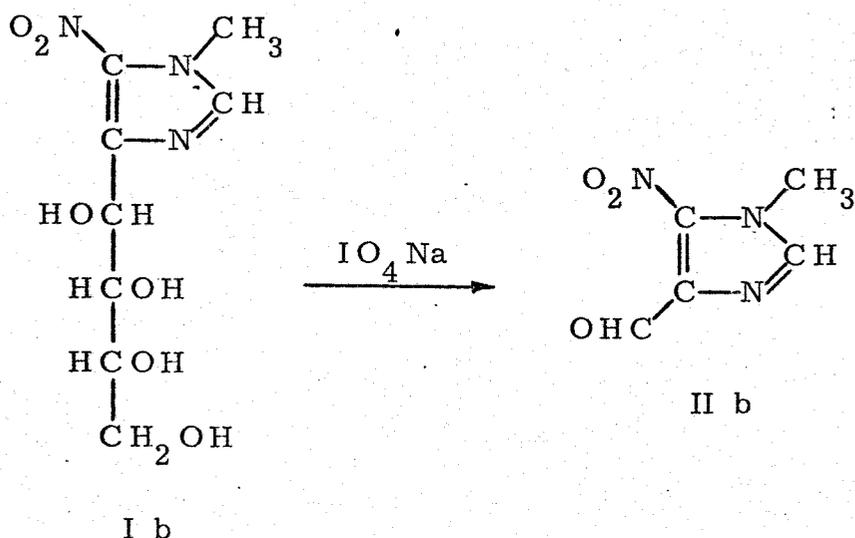
Se ensayaron otros procedimientos de obtención de este compuesto por nitración del 1H-imidazol-4-carboxaldehído, utilizando mezclas nitrantes de ácido nítrico fumante —anhídrido trifluoracético y nitrato potásico —ácido sulfúrico concentrado. Por cromatografía en capa fina de silicagel se observa que, en ambos casos, no se forma el nitroderivado en cantidad considerable.

El producto que describimos se ha caracterizado por su análisis elemental, punto de fusión, espectroscopía ultravioleta, infrarroja y de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. En la Sección II. 5. 4. se reproducen los espectros UV, IR y RMN y se señalan los datos más característicos. En la Sección II. 6. 5. se reproduce el espectro de masas y se realiza un estudio del proceso de fragmentación apoyándonos en la observación de los iones metastables y en la medida exacta de masas (alta resolución).

La estructura de 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido(II a) asignada al compuesto obtenido se basa en el método de síntesis y en los datos anteriores, principalmente el estudio por espectrometría de masas.

II. 5. 3. 1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido (II b).

Por oxidación del 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (I b) con metaperyodato sódico se ha obtenido el 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido (II b) (Esquema 14)



Esquema 14

El producto se ha caracterizado por su punto de fusión, espectroscopía ultravioleta e infrarroja y espectrometría de masas. La determinación exacta de la masa del ión molecular confirma la composición elemental esperada. Los espectros UV e IR se reproducen en la Sección II.5.4. y se señalan los máximos de absorción más característicos. El espectro de masas se reproduce en la Sección II.6.6. y se realiza un estudio del proceso de fragmentación.

Basándonos en los datos anteriores y en el método de síntesis, asignamos al compuesto obtenido la estructura de 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II b).

II.5.4. Espectroscopía ultravioleta, infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

En la Tabla 7 se recogen los máximos de absorción en el UV de los 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehídos obtenidos. Por exposición de la solución etanólica a la luz UV, los máximos a 295 y 306 nm se desplazan, respectivamente, a 323 y 324 nm y más tarde desaparecen (Figuras 7 y 8).

Las asignaciones de las bandas más características del espectro de absorción en el IR (Figura 9) se recogen en la Tabla 8, y se han realizado apoyándonos en los datos bibliográficos sobre el imidazol (44), 1H-imidazol-4-carboxaldehído (45), 4-nitro-1H-imidazol, 1-metil-1H-imidazol y 1-metil-5-nitro-1H-imidazol (38).

Se han registrado los espectros de RMN del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a) (Figura 10) y su homólogo no nitrado, 1H-imidazol-4-carboxaldehído. En la Tabla 9 se recogen los valores de los desplazamientos químicos, junto con los encontra-

dos en la bibliografía para el imidazol y 4-nitro-1H-imidazol (38), y se asignan dichos valores.

De acuerdo con los antecedentes sobre 5-nitroimidazoles no sustituidos en el N (38) no se registró la señal correspondiente al protón NH.

Los desplazamientos químicos observados en los nitroderivados de la Tabla 9 concuerdan con la esperada influencia electronegativa del grupo nitro sobre el anillo de imidazol (46). Al igual que ocurre en el 4-nitro-1H-imidazol y otros 5-nitroimidazoles (38), el efecto nitro en el 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído es mayor en posición orto que en la posición 2.

5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehydos

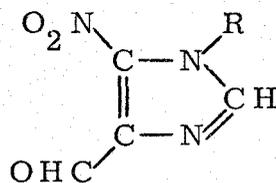


Tabla 7

Absorciones en el UV

R	Disolvente	λ max(nm)
H	EtOH	295
CH ₃	EtOH	306

Tabla 8

Absorciones en el IR (cm⁻¹)

R	ν C-H (anillo)	ν N-H asoc.	ν C=O	Vibración de tensión del anillo
H	3157 3135	3100-2500	1678	1540 1481 1407
CH ₃	3132 3090	—	1690	1561 1470 1407

R	ν as NO ₂	ν s NO ₂	ν C-N (gruponitro)
H	1530	1366	843
CH ₃	1498	1366	847

Tabla 9

Desplazamientos químicos (δ ppm) en el espectro de RMN del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido e imidazoles relacionados*

Compuesto	Ref.	2-H	4-H	5-H	4-CHO
Imidazol	38	7,71	7,14	7,14	—
4-Nitro-1H-imidazol	38	8,01	—	7,59	—
1H-Imidazol-4-carboxaldehido		8,04	—	8,04	9,83
5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido		8,09	—	—	10,17

* $(CD_3)_2SO$ como disolvente en todos los casos. Los tres primeros a 60 MHz y el último a 100 MHz.

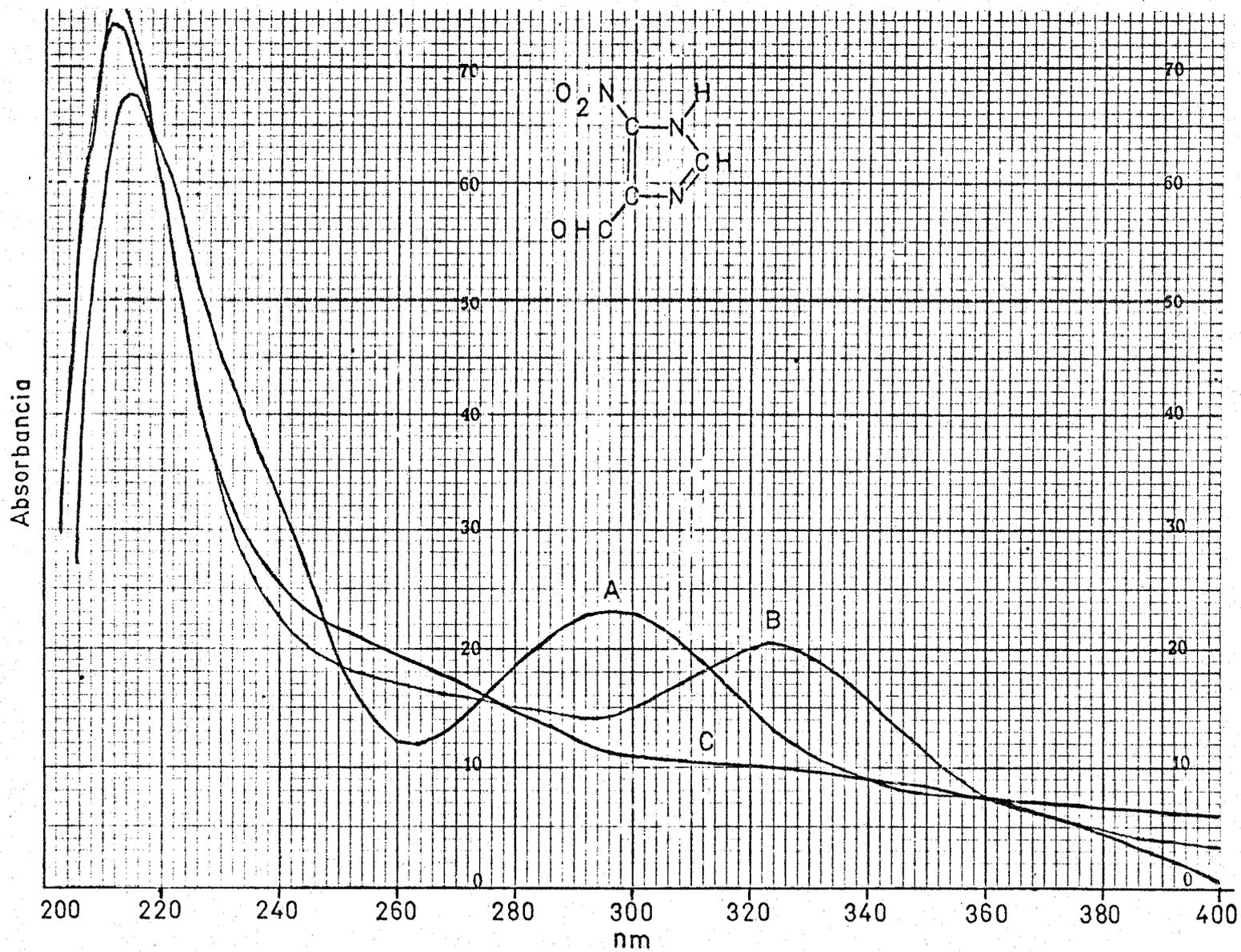


Figura 7. Espectro UV del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído y efecto de la exposición a la luz UV: A, solución inicial; B, 4 horas de exposición; C, 12 horas de exposición.

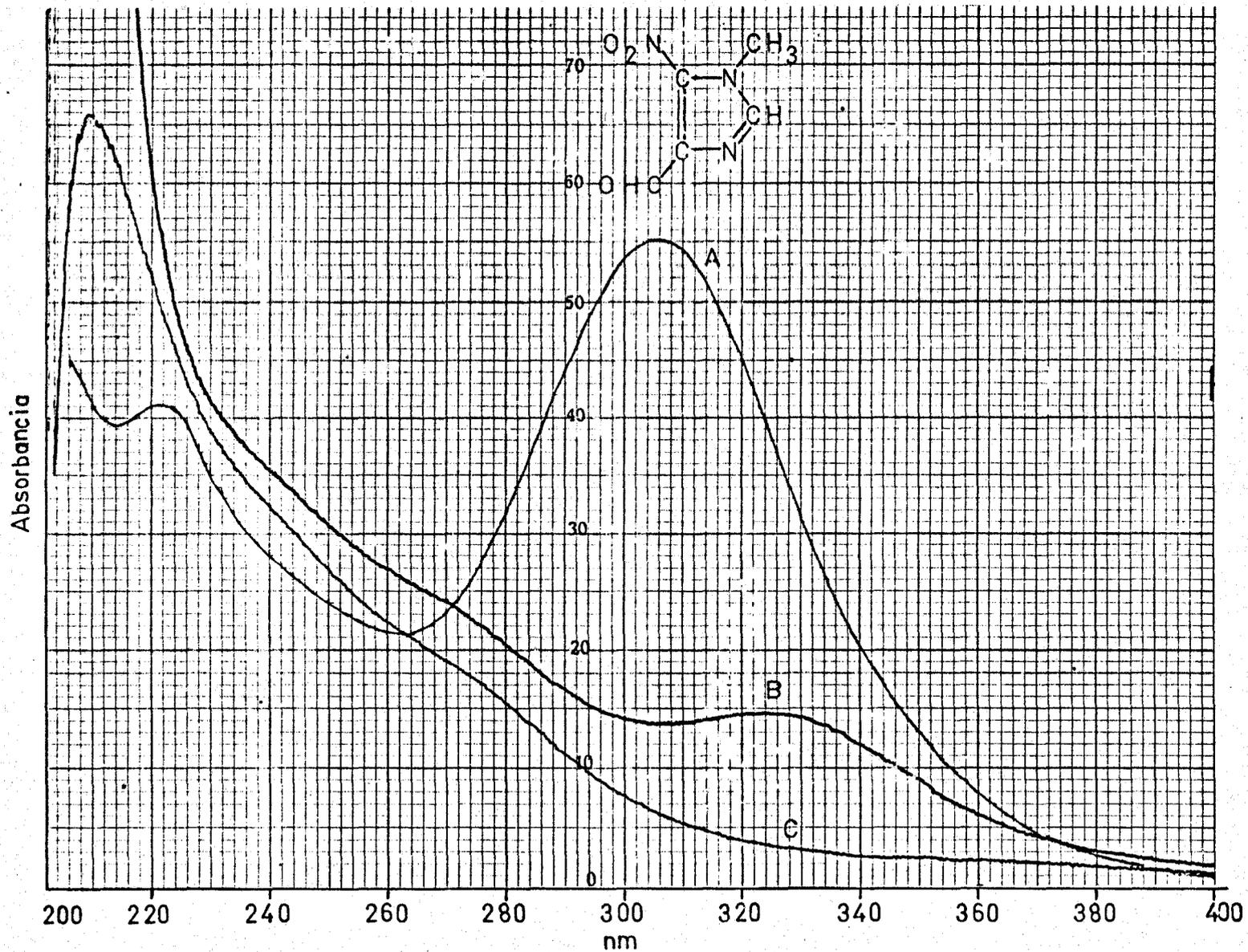


Figura 8. Espectro UV del 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido y efecto de la exposición a la luz UV: A, solución inicial; B, 3 horas de exposición; C, 10 horas de exposición.

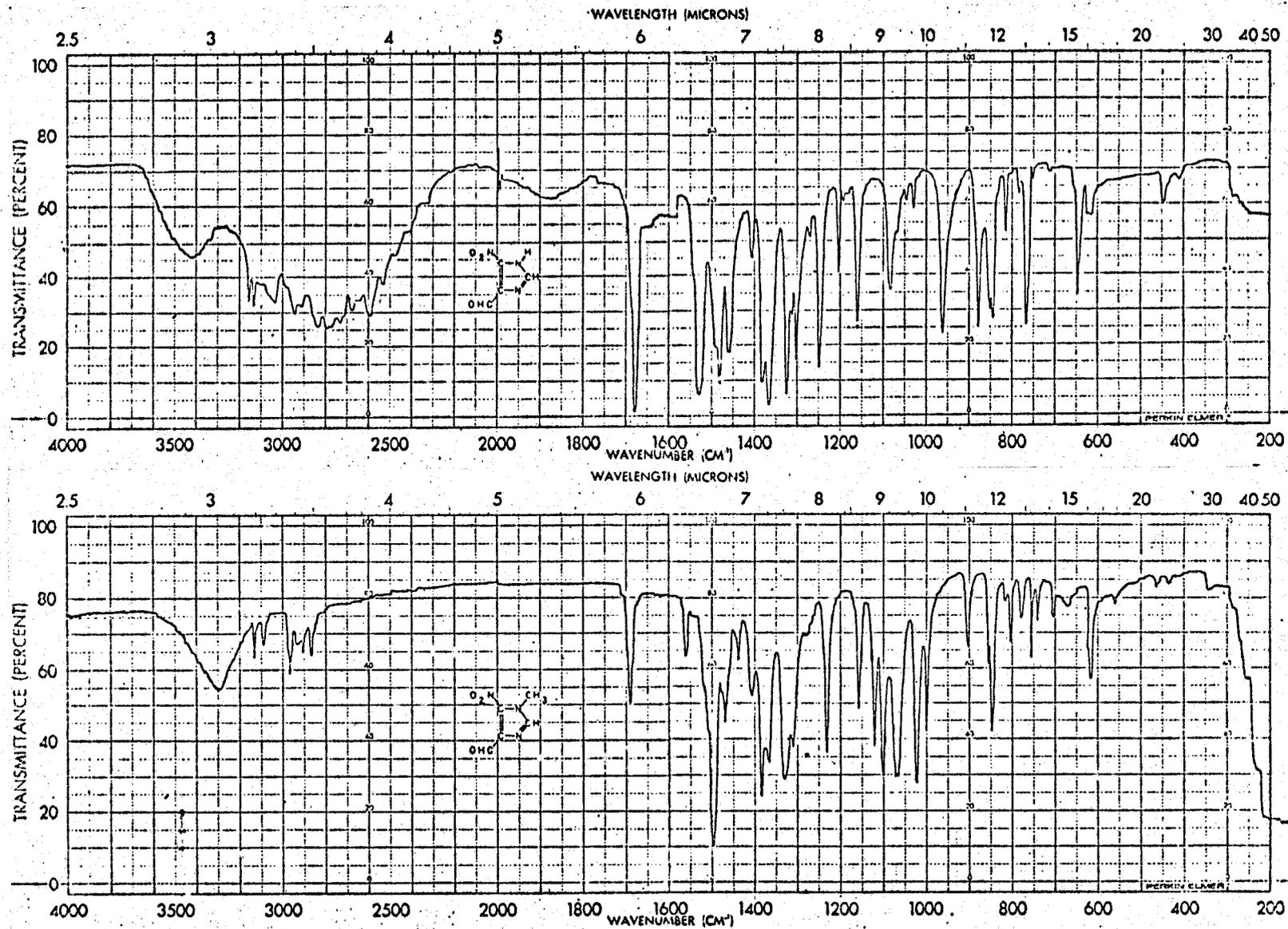


Figura 9. Espectros IR de los 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehydos.

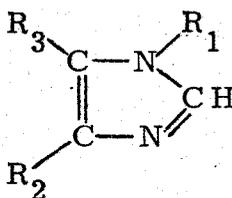
II.6. ESPECTROMETRIA DE MASAS.

Para dilucidar la estructura de los nitroimidazoles obtenidos se procedió a realizar los espectros de masas del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido (II a) y 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido (II b), obtenidos por degradación oxidativa de los correspondientes 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles (I a, b).

No se han encontrado antecedentes sobre espectrometría de masas de nitroimidazoles y nuestro estudio está basado en los datos encontrados para el imidazol y metilimidazoles (47, 48, 49), nitrocompuestos aromáticos (50, 51), formil y carboxilimidazoles (47) y aldehidos aromáticos en general (50). Por otra parte se han realizado los espectros del 4-nitro-1H-imidazol (XXII) y 1H-imidazol-4-carboxaldehido (XXIII), no descritos en la bibliografía, para ayudarnos en la interpretación de los espectros de los compuestos objeto de nuestra investigación.

Los espectros de estas sustancias, agrupadas en la Tabla 10,

Tabla 10

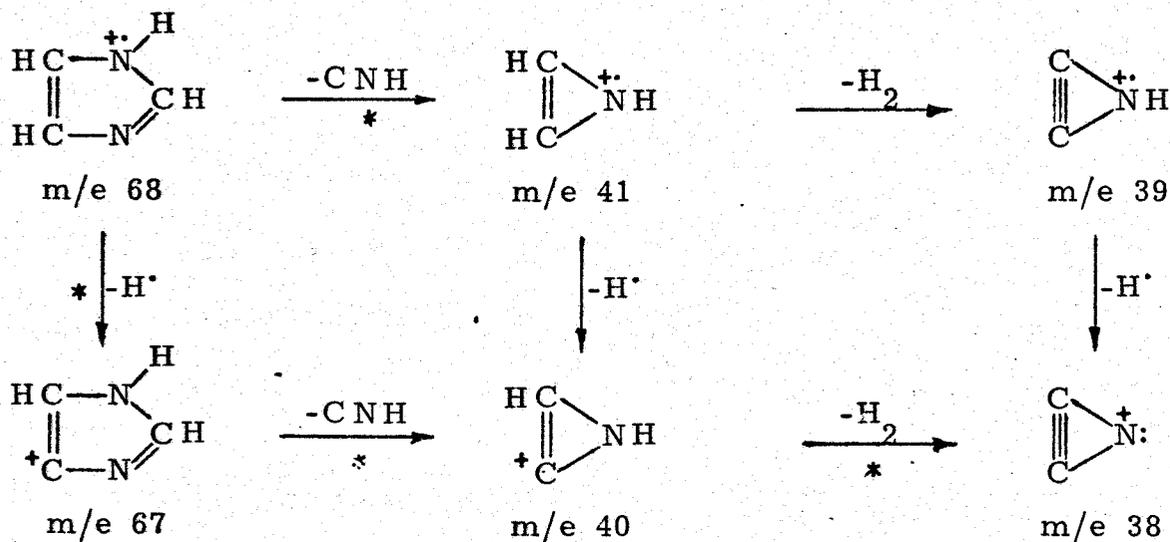


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃
XXII	H	NO ₂	H
XXIII	H	CHO	H
II a	H	CHO	NO ₂
II b	CH ₃	CHO	NO ₂

están representados en las Figuras 11, 12, 13 y 14. Los iones de composición elemental conocida por la medida exacta de su masa se recogen en las Tablas 11, 12, 13 y 14. Se indica mediante un asterisco la presencia de un ión metastable para esa determinada fragmentación. Aunque las estructuras de los iones fragmentarios no son conocidas, en algunos casos se sugieren con objeto de razonar los procesos de fragmentación.

II.6.1. Antecedentes sobre el imidazol y 1-metil-1H-imidazol.

El espectro de masas del imidazol (47, 48, 49) está dominado por una pérdida de CNH para dar una serie de iones cuyo máximo representante es el catión aziridinio de m/e 41 (Esquema 15).



Esquema 15

Además de los iones metastables señalados en el esquema, aparece otro bastante intenso a m/e 37,05 que puede asignarse bien a la transición 41→39 ó a la 39→38 (48).

Las posiciones de la pérdida de CNH del ión molecular de imidazol son poco específicas y analizando los espectros de varios

derivados deuterados (49) se ha comprobado que se eliminan preferentemente los H de las posiciones 2 > 4(5) >> 1.

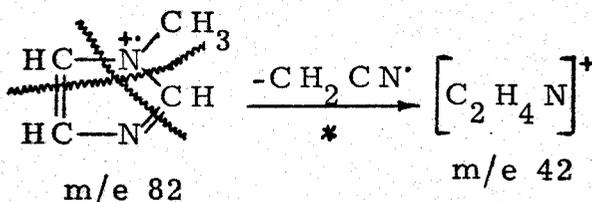
Según Klebe y col. (49) la pérdida de H[•] del ión molecular de imidazol es específica de la posición 4(5) tal como hemos representado en el Esquema 15.

El 1-metil-1H-imidazol presenta igualmente las pérdidas de H[•] (m/e 81), CNH (m/e 55) y H[•]+CNH (m/e 54) de forma similar al Esquema 15.

La eliminación de CNH del ión molecular adquiere una mayor selectividad en los derivados sustituidos del imidazol y depende de la posición de los sustituyentes. En el 1-metil-1H-imidazol el H de dicha pérdida es específico de la posición 2 (47).

La pérdida de H[•] del ión molecular de éste compuesto es inespecífica y analizando los espectros de varios derivados deuterados (47,48) se ha comprobado que proceden fundamentalmente del grupo metilo en posición 1 y de la posición 5 del anillo de imidazol.

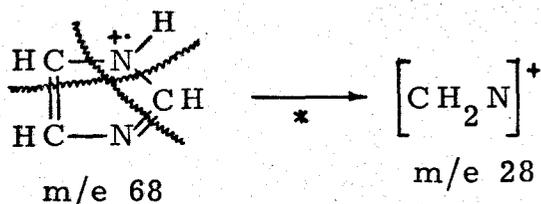
En el espectro del 1-metil-1H-imidazol y otros metilimidazoles (47) aparece un pico característico a m/e 42 cuya composición elemental (C₂H₄N) corresponde, en este caso, a una pérdida de CH₂CN[•] del ión molecular (Esquema 16).



Esquema 16

Como este mecanismo no puede explicar el pico 28 en el imidazol, hemos procedido al estudio de su origen apoyándonos en la bibliografía y en los nuevos datos obtenidos por nosotros.

La determinación de la composición elemental del pico 28 del espectro del imidazol (CH_2N), la presencia de un metastable correspondiente a la transición $68 \rightarrow 28$ y las intensidades relativas de los picos 28, 29 y 30 en los espectros de los imidazoles deuterados 1-d_1 , 2-d_1 , $1,2\text{-d}_2$, $4,5\text{-d}_2$, $1,4,5\text{-d}_3$ y $2,4,5\text{-d}_3$ descritos por Klebe y col. (49), sugieren que en la formación del ión CH_2N interviene el hidrógeno de la posición 1 junto con el de la posición 2 ó 5 del anillo de imidazol. Por analogía con el mecanismo que origina el pico 42 en el espectro del 1-metil-1H-imidazol (Esquema 16) suponemos que la fragmentación a partir del ión molecular ocurre según el Esquema 18.



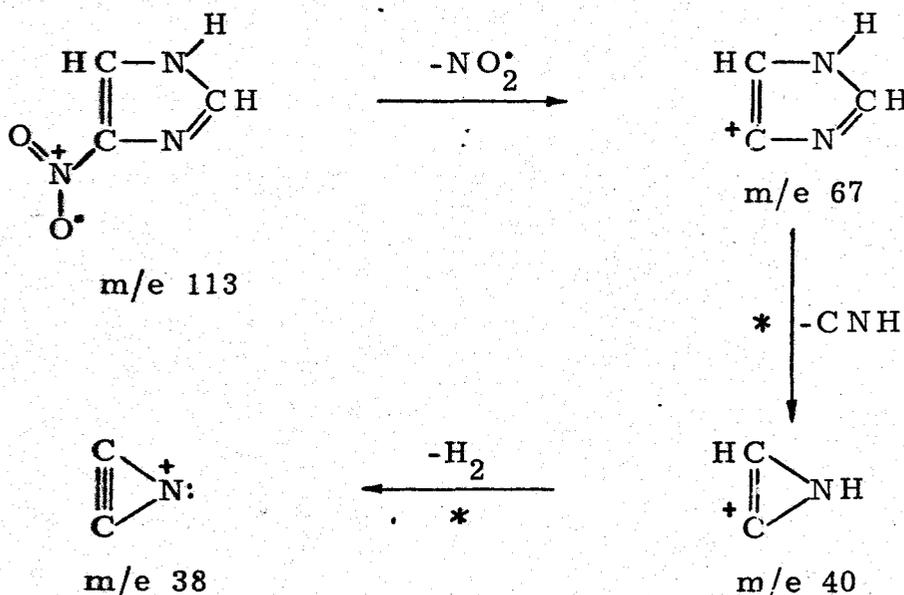
Esquema 18

Se ha detectado también un metastable correspondiente a la transición $68 \rightarrow 40$ que puede ser debido a la pérdida del radical CH_2N a partir del ión molecular.

La detección de metastables correspondientes a transiciones que originan el ión de m/e 28 a partir de los iones de m/e 67, 66, 41 y 40 parece indicar que el ión CH_2N se puede formar también a partir de fragmentos iónicos con estructura de imidazol o aziridinio.

II.6.3. 4-Nitro-1H-imidazol (XXII).

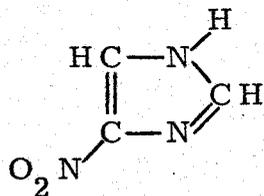
El espectro de masas de esta sustancia (Figura 11) y la composición elemental de los iones (Tabla 11) nos indican que, de acuerdo con la bibliografía existente sobre nitrocompuestos aromáticos (50), a partir del ión molecular (m/e 113) se origina el ión M-NO₂ (m/e 67). Este a su vez pierde CNH para dar el ión de m/e 40, que es el pico base del espectro, y una posterior pérdida de H₂ origina el ión de m/e 38 según se indica en el Esquema 19.



Esquema 19

Un fragmento interesante es el de m/e 83 resultante de un reordenamiento con pérdida del radical NO en un proceso de un sólo paso. La reordenación puede ser una isomerización a nitrito anterior a la fragmentación (50). Esta pérdida de NO está indicada por un metastable a masa 61,0 y la forma de meseta del mismo se debe a una pérdida de energía cinética durante el proceso de disociación lo cual concuerda con el hecho de que el

Tabla 11



Iones de composición elemental conocida

m/e	Composición elemental	m/e	Composición elemental
114	$C_2^{13}CH_3N_3O_2$ (45%) $C_3H_4N_3O_2$ (55%)	42	C N O (25%) C H ₂ N ₂ (75%)
113	$C_3H_3N_3O_2$	41	C H N ₂ (15%)
97	$C_3H_3N_3O$		C ¹³ C H ₂ N (50%)
83	$C_3H_3N_2O$		C ₂ H ₃ N (35%)
70	$C_2H_2N_2O$	40	C ₂ H ₂ N
69	$C_2H N_2O$	39	C ₂ H N
67	$C_3H_3N_2$	38	C ₂ N
66	$C_3H_2N_2$	30	N O
55	$C_2H_3N_2$	29	C H O
54	$C_2H_2N_2$	28	C O (15%)
53	$C_2H N_2$		C H ₂ N (85%)
52	C_2N_2	27	C N H
44	C O ₂ (90%) C H ₂ N O (10%)	26	C N (80%) C ₂ H ₂ (20%)
43	C H N O	25	C ₂ H

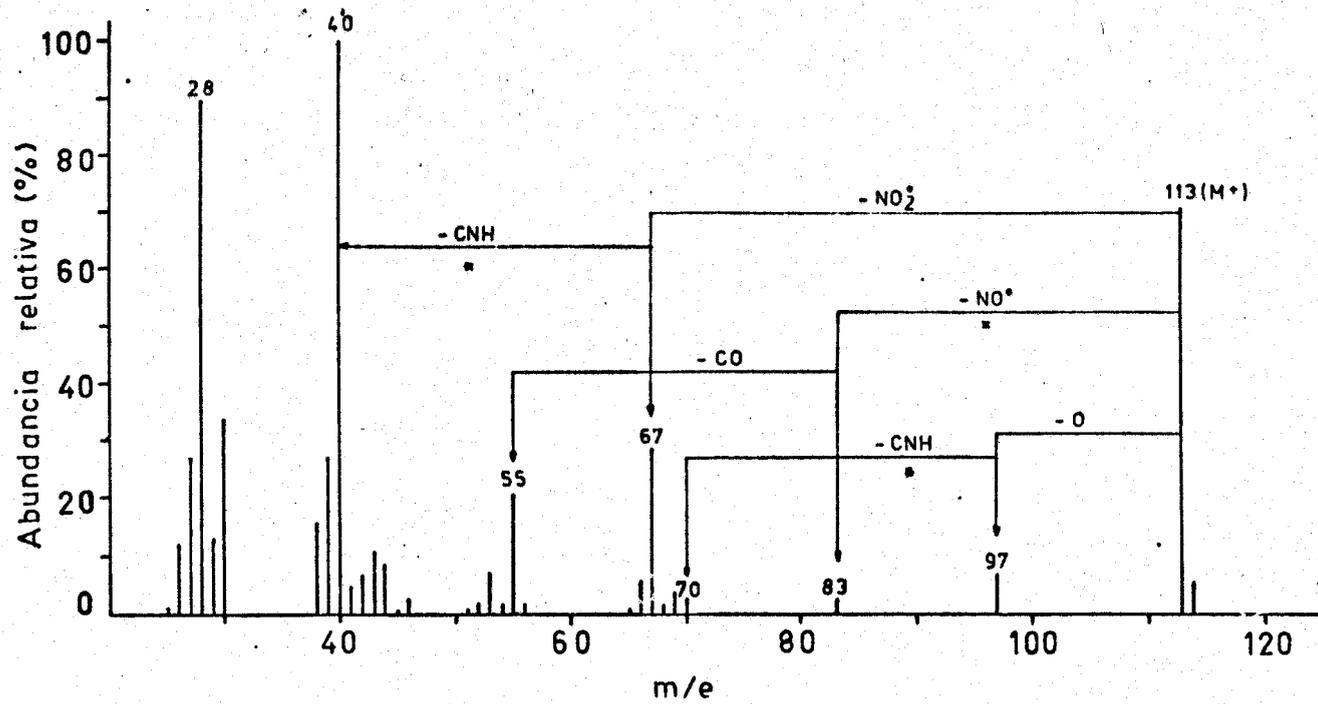
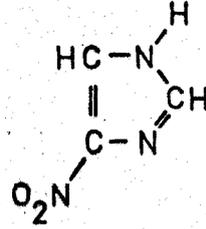
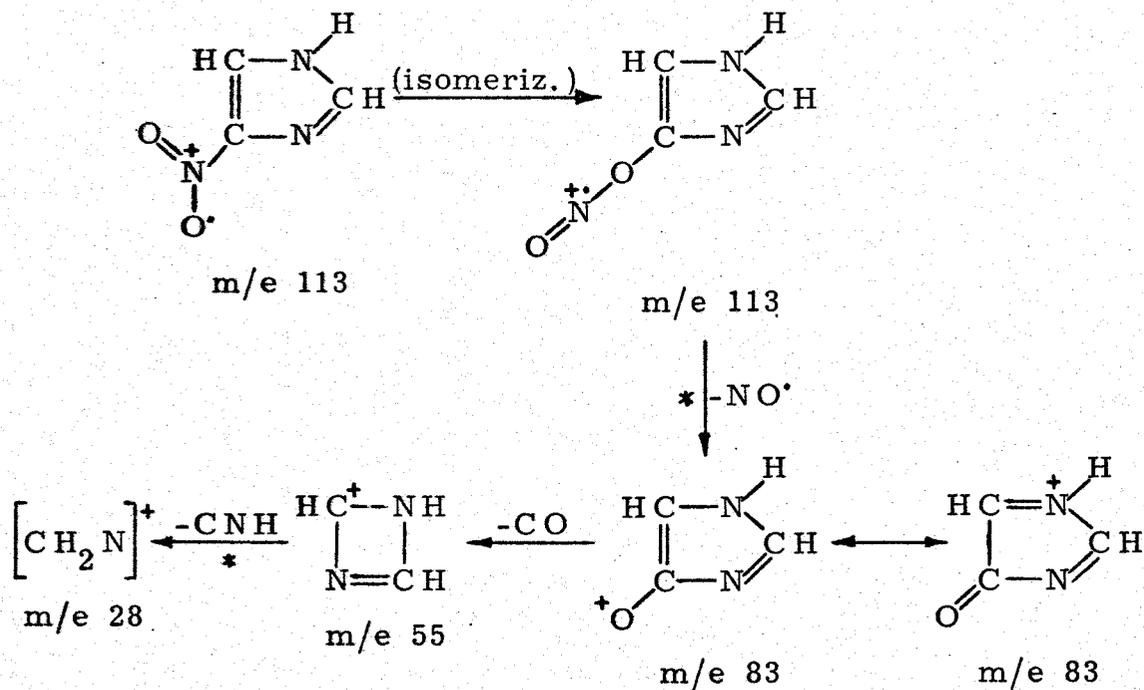


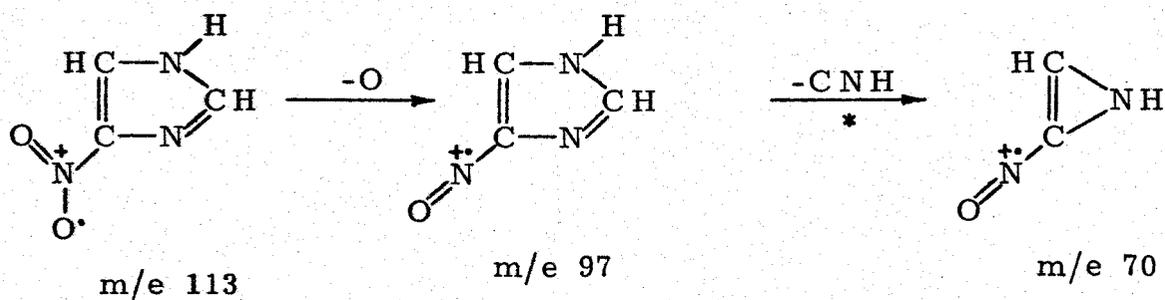
Figura 11. Espectro de masas del 4-nitro-1H-imidazol.

ión resultante se puede estabilizar por resonancia. El ión M-NO elimina posteriormente CO dando un ión de m/e 55 que por pérdida de CNH origina el ión de m/e 28 (Esquema 20).



Esquema 20

Otro pico característico de nitrocompuestos aromáticos es el M-16 (m/e 97) correspondiente a la pérdida de O del ión molecular. Un metastable a 50,5 parece indicar que posteriormente elimina CNH para dar el ión de m/e 70 (Esquema 21):



Esquema 21

En el Esquema 20 se indica un mecanismo de formación del ión de m/e 28 que no es exclusivo ya que, según se indica en la Sección II.6.2, puede proceder de cualquier ión con estructura de imidazol o aziridinio tal como se confirma por el registro de los metastables correspondientes a las transiciones $66 \rightarrow 28$ y $40 \rightarrow 28$.

El ión $M+1$ tiene una intensidad (6%) que es superior a la correspondiente al isotópico de M (3%) y que por alta resolución resultó ser la suma de dicho isotópico y del ión molecular protonado.

Asimismo se observa en el espectro el fuerte ión metastable a masa 37,05 correspondiente a la fragmentación del anillo de imidazol (transición $41 \rightarrow 39$ ó $39 \rightarrow 38$).

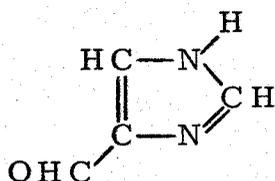
II.6.4. 1H-Imidazol-4-carboxaldehido (XXIII).

En el espectro de este compuesto (Figura 12) aparece el ión molecular (m/e 96) como pico base del mismo y presenta una pérdida de H^{\bullet} confirmada por la composición elemental de los iones (Tabla 12) y la existencia de un fuerte pico metastable a m/e 94,0, más acusada que su isómero 1H-imidazol-2-carboxaldehido (47). Por similitud con otros aldehidos aromáticos (50), que generalmente presentan abundante pérdida de H^{\bullet} del grupo CHO, suponemos que procede de ésta posición.

El ión $M-H$ pierde posteriormente CO originando el fragmento de m/e 67 que a su vez elimina CNH dando el ión a m/e 40. Este proceso de fragmentación (Esquema 22) ocasiona los iones mas abundantes del espectro.

Otros procesos de frgmentación, menos importantes que el anterior, consisten en la pérdida directa de CO a partir del ión molecular para dar el ión de m/e 68 que posteriormente se

Tabla 12



Iones de composición elemental conocida

m/e	Composición elemental	m/e	Composición elemental
97	$C_3^{13}C H_4 N_2 O$	40	$C_2 H_2 N$
96	$C_4 H_4 N_2 O$	39	$C_2 H N$
95	$C_4 H_3 N_2 O$	38	$C_2 N$
69	$C_3 H_3 N O$	29	$C H O$
68	$C_3 H_2 N O$ (50 %)	28	$C O$ (25 %)
	$C_3 H_4 N_2$ (50 %)		$C H_2 N$ (75 %)
67	$C_3 H_3 N_2$	27	$C H N$
53	$C_3 H O$	26	$C N$ (50 %)
52	$C_3 H_2 N$		$C_2 H_2$ (50 %)
51	$C_3 H N$	25	$C_2 H$
41	$C_2 H_3 N$		

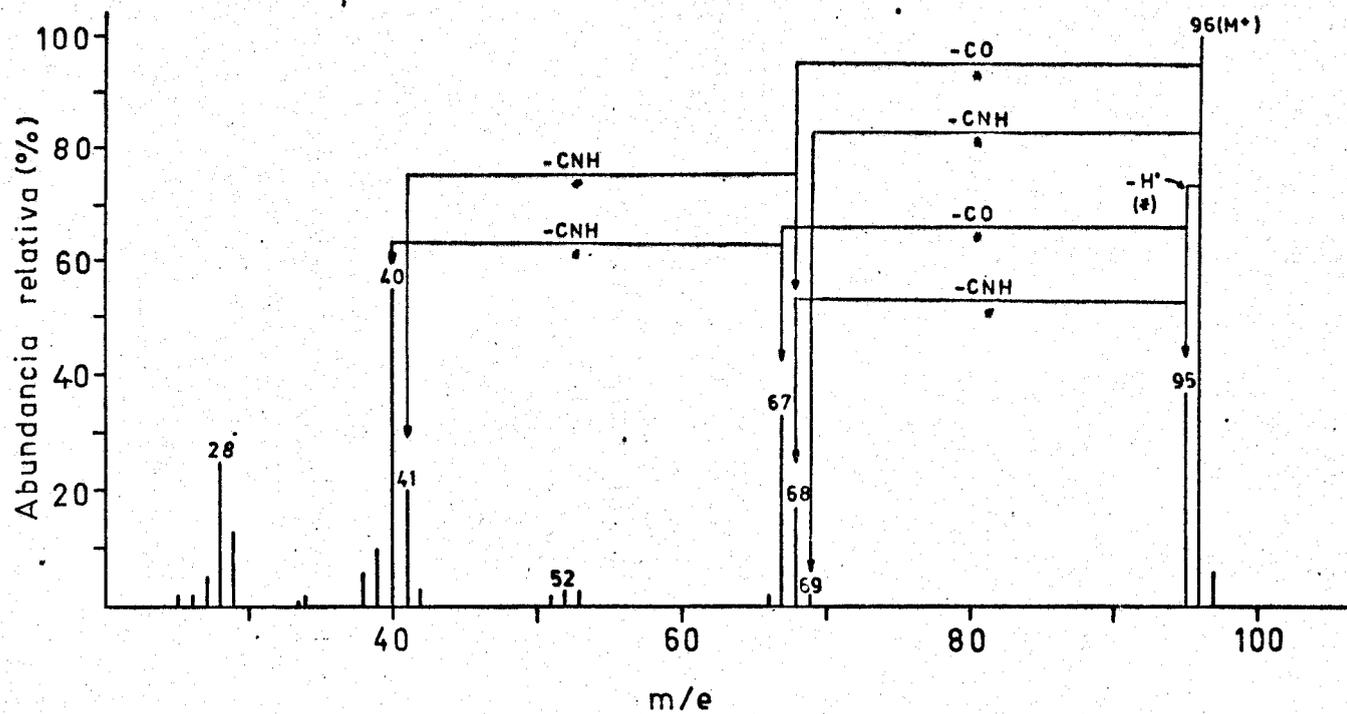
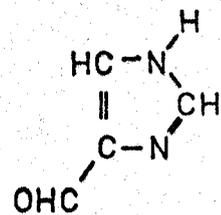
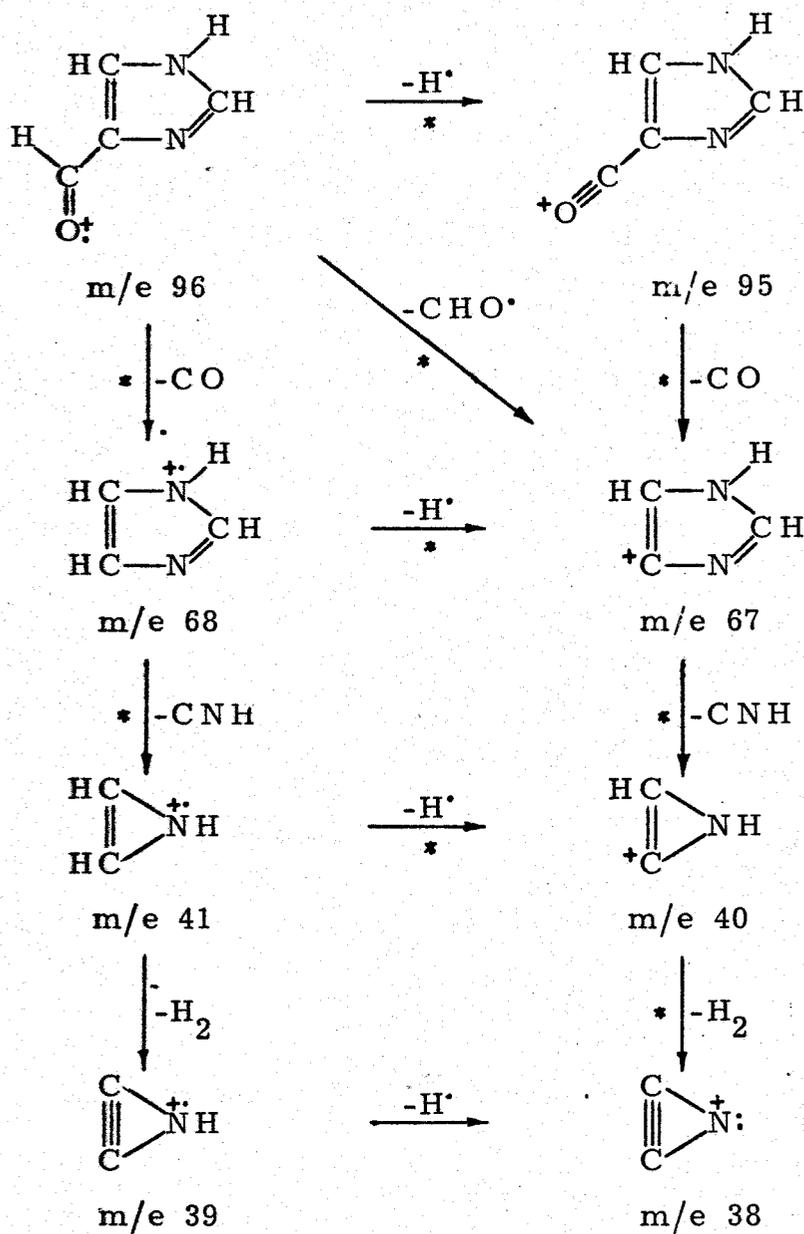


Figura 12. Espectro de masas del 1H-imidazol-4-carboxaldehido.

fragmenta como el imidazol, y la eliminación de CHO a partir del ión molecular* (Esquema 22).

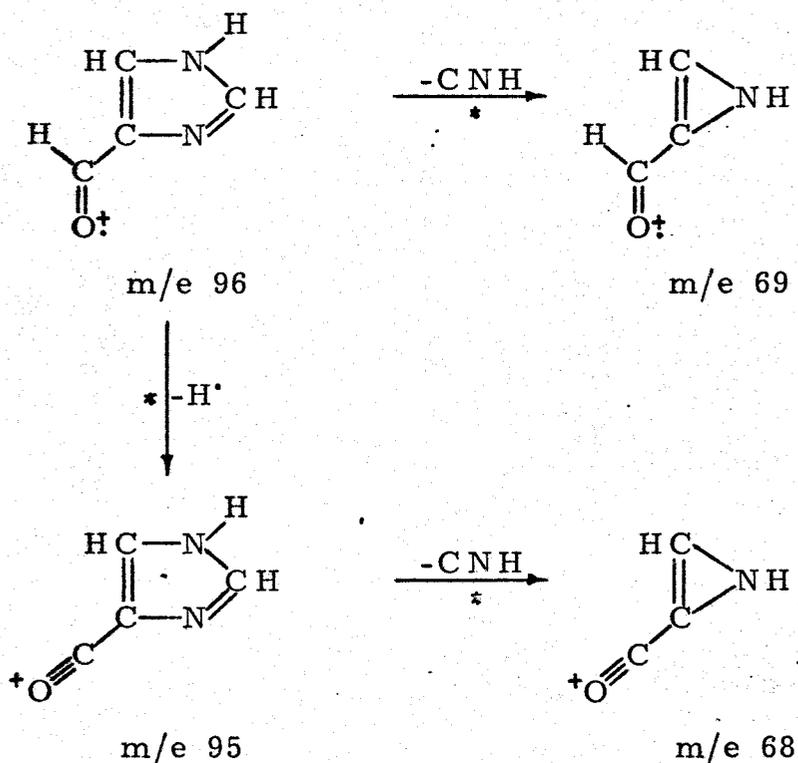


Esquema 22

Comparando el espectro de esta sustancia con el de su isómero 1H-imidazol-2-carboxaldehído se observa que los iones

más abundantes en el compuesto sustituido en posición 4 corresponden a las pérdidas sucesivas de H, CO y CNH; mientras que en el isómero sustituido en posición 2 la secuencia de dichas pérdidas es CO, CNH y H.

Dos picos metastables a masas 48,7 y 49,6 nos indican la existencia de otro proceso de fragmentación con pérdida de CNH a partir de M y M-H para dar los iones de m/e 69 y 68, indicados en el Esquema 23, que probablemente dan lugar a iones de m/e 41 y 40 por pérdida de CO.



Esquema 23

Los iones a m/e 28 proceden de la fragmentación de los iones de m/e 96 ó 95, 67, 66 y 40 según indican los metastables correspondientes, lo cual está de acuerdo con lo expuesto en la Sección II. 6. 2.

Asimismo aparece en el espectro el metastable a masa 37,05 (transición $41 \rightarrow 39$ ó $39 \rightarrow 38$) que como vimos anteriormente es típico del anillo de imidazol.

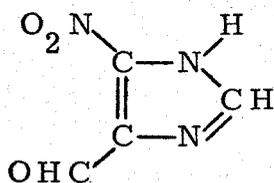
II.6.5. 5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a).

En el espectro de esta sustancia (Figura 13) aparecen dos pequeños picos de intensidad similar a m/e 141 y 142 cuya composición elemental (Tabla 13) nos indica que corresponden a los iones M y M+H, respectivamente. Esta asignación está apoyada por el hecho de que la intensidad relativa del pico a m/e 142 aumenta con la presión de muestra en la cámara de ionización y concuerda con la protonación observada en el 4-nitro-1H-imidazol (XXII).

A m/e 123 aparece un pico intenso que procede del ión molecular por pérdida de H_2O según confirma un metastable a masa 107,3. Asimismo el pico de m/e 124 tiene una abundancia relativa (3%) algo mayor de la que le correspondería como pico isotópico del ión de masa 123 y su composición elemental nos confirma la presencia de iones M-OH. Estos iones pueden eliminar H^+ aumentando la cantidad de iones de m/e 123, aunque no se ha registrado el correspondiente metastable.

Estas pérdidas de H_2O y OH^+ solo pueden ser posibles si el grupo nitro se encuentra en posición orto con respecto a un sustituyente con hidrógenos en posición α y producen abundantes iones en los espectros. Este "efecto orto" ha sido estudiado en algunos nitrocompuestos aromáticos (50) y se ha propuesto un estado de transición con núcleo de seis miembros, tal como el del Esquema 24, para explicar la pérdida del radical hidroxilo. La pérdida de agua se ha esquematizado por pérdida posterior de un radical hidrógeno, aún cuando esta eliminación pueda realizarse en un sólo paso.

Tabla 13



Iones de composición elemental conocida

m/e	Composición elemental	m/e	Composición elemental
142	C ₄ H ₄ N ₃ O ₃	65	C ₃ H N ₂
141	C ₄ H ₃ N ₃ O ₃	55	C ₂ H ₃ N ₂ (50%)
125	C ₄ H ₃ N ₃ O ₂		C ₃ H ₃ O (50%)
124	C ₃ ¹³ C H N ₃ O ₂ (60%)	54	C ₂ N O (15%)
	C ₄ H ₂ N ₃ O ₂ (40%)		C ₂ H ₂ N ₂ (80%)
123	C ₄ H N ₃ O ₂		C ₃ H ₂ O (5%)
97	C ₃ H ₃ N ₃ O	53	C ₂ H N ₂ (95%)
96	C ₃ H ₂ N ₃ O		C ₃ H O (5%)
95	C ₃ H N ₃ O (50%)	52	C ₂ N ₂ (30%)
	C ₄ H ₃ N ₂ O (50%)		C ₃ H ₂ N (70%)
94	C ₄ H ₂ N ₂ O	51	C ₃ H N
93	C ₄ H N ₂ O	44	C O ₂ (95%)
84	C ₃ H ₂ N O ₂		C H ₂ N O (5%)
83	C ₃ H ₃ N ₂ O	40	C ₂ H ₂ N
70	C ¹³ C H N ₂ O (20%)	39	C ₂ H N
	C ₂ H ₂ N ₂ O (80%)	38	C ₂ N
69	C ₂ H N ₂ O	30	N O
68	C ₃ H ₂ N O	29	C H O
67	C ₃ H N O (60%)	28	C O (25%)
	C ₃ H ₃ N ₂ (40%)		C H ₂ N (75%)
66	C ₃ H ₂ N ₂	27	C H N

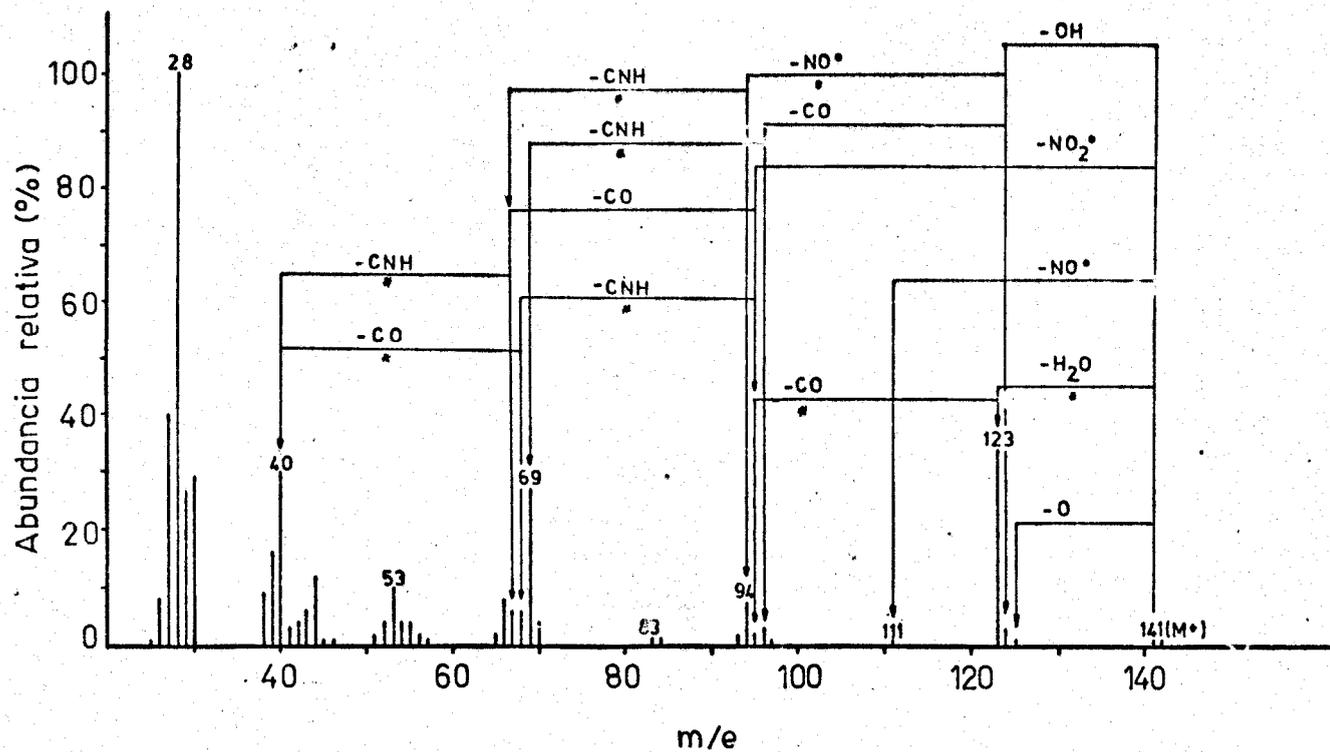
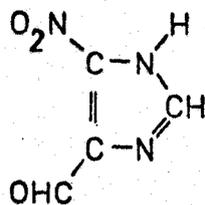
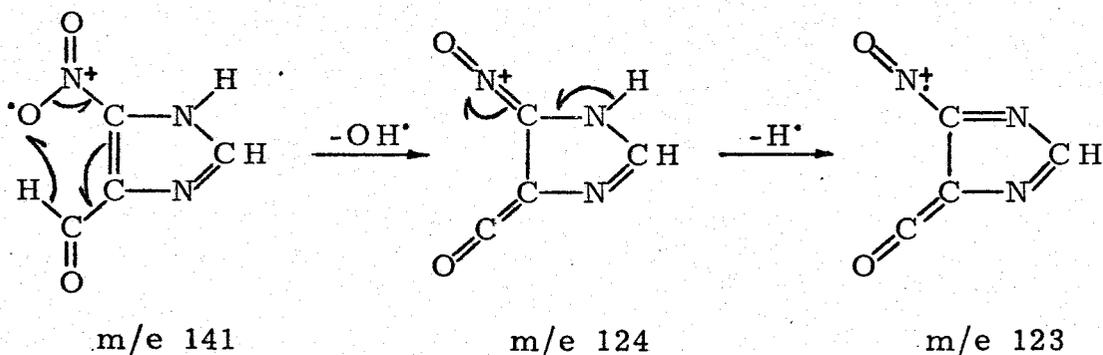


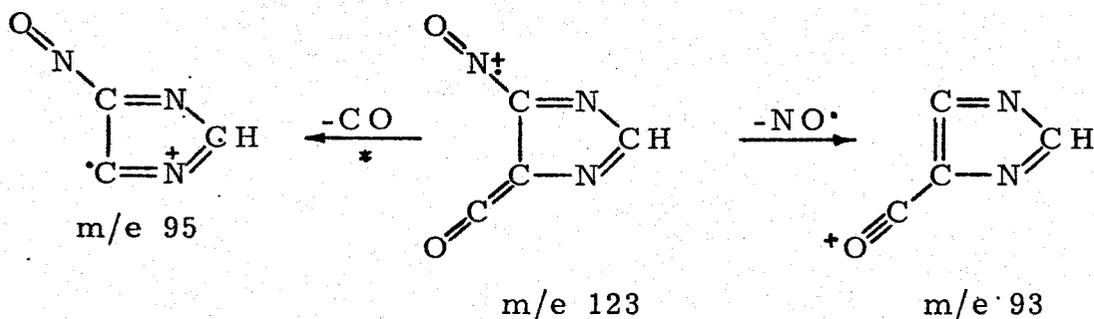
Figura 13. Espectro de masas del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido.



Esquema 24

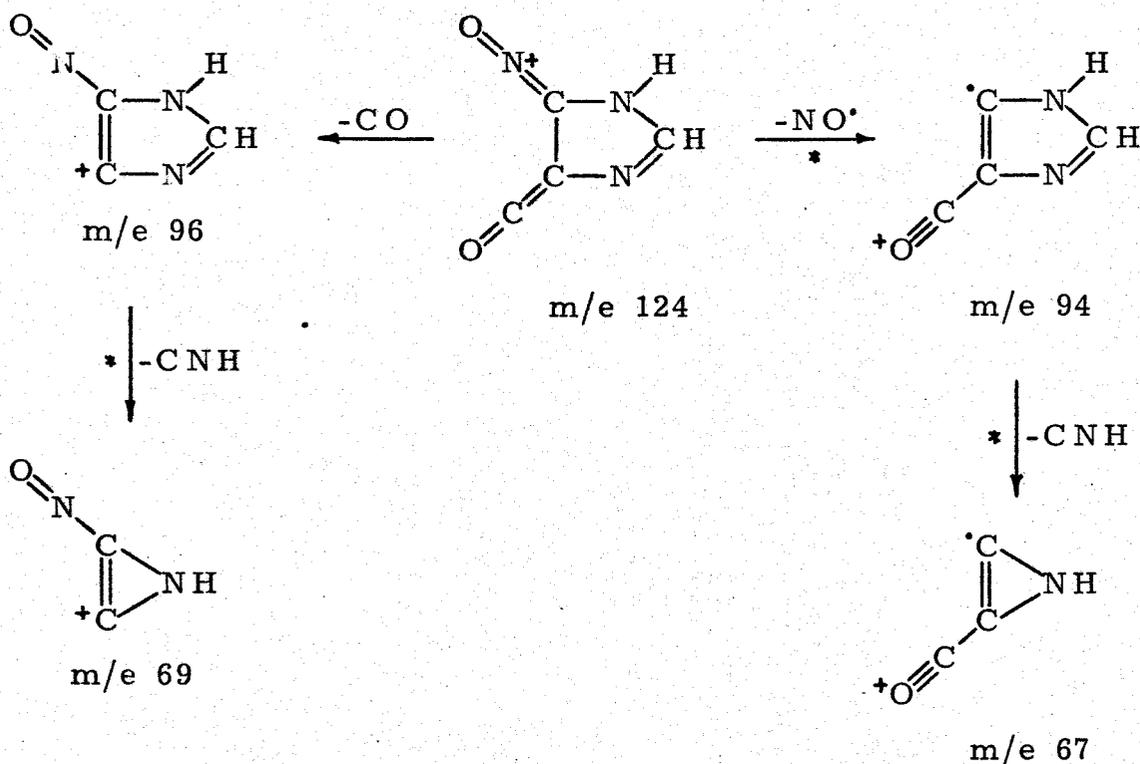
En el espectro del o-nitrobenzaldehído (51) la pérdida de OH• es muy pequeña lo que se supone debido a que se produce una isomerización a ácido o-nitrosobenzoico por efecto del impacto electrónico que explicaría el hecho, poco usual en los nitrocompuestos aromáticos, de que se registre un abundante ión M-NO (pico base de su espectro). En nuestro caso, dada la gran intensidad de la pérdida de H₂O y la poca abundancia del ión M-NO, es de suponer que dicha isomerización no ocurre o tiene lugar en pequeña proporción.

El ión M-H₂O (m/e 123) se fragmenta con pérdidas de CO y NO• (Esquema 25) para dar los iones de m/e 95 y 93. La pérdida de CO está confirmada por un metastable en forma de meseta a masa 73, 4.



Esquema 25

El ión M-OH (m/e 124) pierde asimismo CO y NO[•] (Esquema 26) para dar los iones de m/e 96 y 94. Estos iones eliminan posteriormente CNH resultando los fragmentos de m/e 69 y 67 según nos confirman los apropiados metastables.



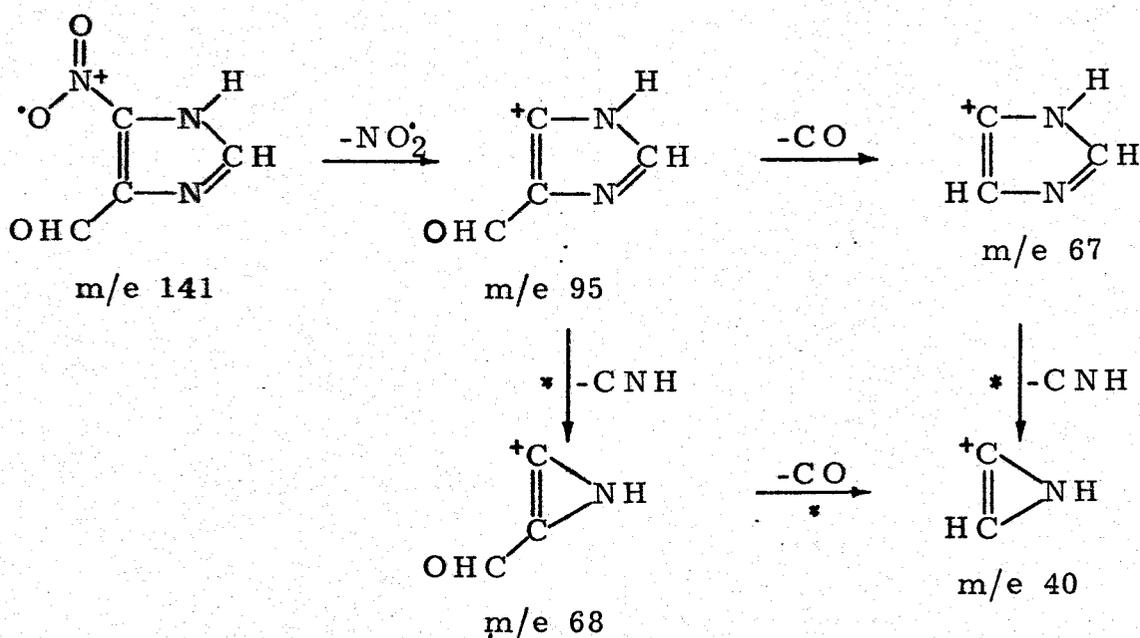
Esquema 26

Probablemente los iones de m/e 96 y 94 eliminan, respectivamente, NO[•] y CO para dar un ión de m/e 66; asimismo los iones de m/e 69 y 67 también pueden perder, respectivamente, NO[•] y CO originando el ión de m/e 39 típico del imidazol. Sin embargo no se han encontrado iones metastables que apoyen estas fragmentaciones y únicamente el que aparece a m/e 23,05 parece corresponder a la transición 66→39 (pérdida de CNH).

Existe la posibilidad de que los fragmentos obtenidos por descomposición del ión M-OH den lugar, por pérdida de H, a los

mismos fragmentos obtenidos a partir del ión $M-H_2O$; aunque no se ha detectado ningún metastable que lo confirme.

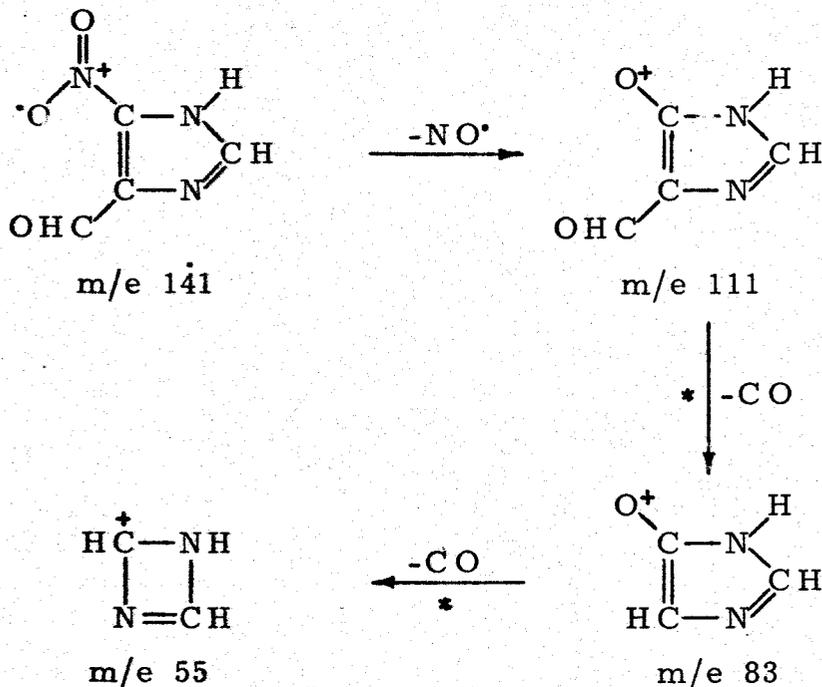
La pérdida de NO_2 a partir del ión molecular, típica del 4-nitro-1H-imidazol (XXII), está confirmada por la composición elemental de un pico, poco intenso, a m/e 95. El ión $M-NO_2$ se fragmenta posteriormente, según el Esquema 27, de manera similar al ión $M-H$ del 1H-imidazol-4-carboxaldehido (XXIII).



Esquema 27

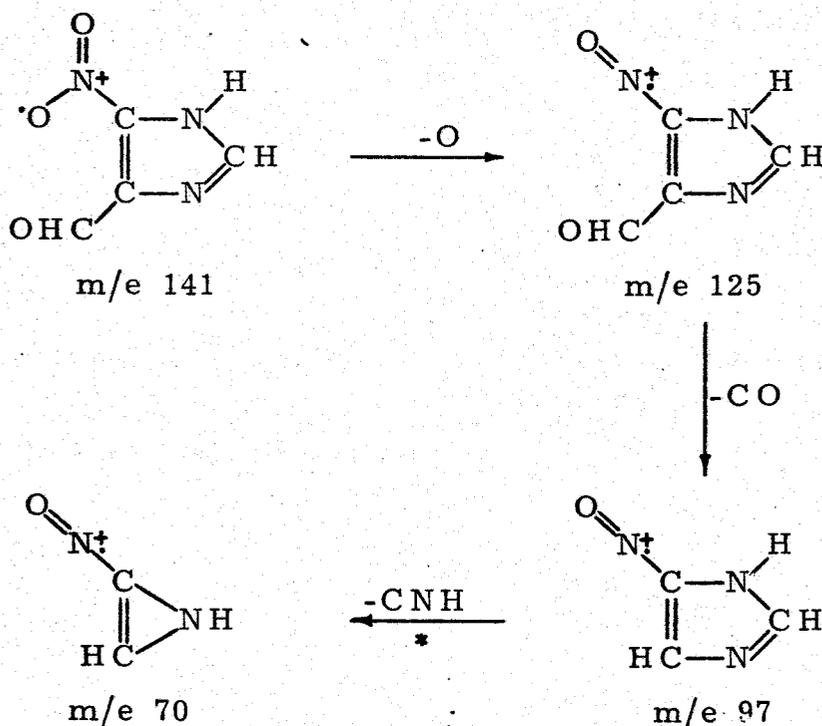
La composición elemental del pico a m/e 111 no se ha podido determinar por ser de pequeña intensidad y basándonos en su diferencia de masa respecto al ión molecular lo atribuimos al ión $M-NO$. La poca abundancia de este ión nos indica que, al contrario de lo que ocurre en el o-nitrobenzaldehido (51), no se ha producido isomerización a la forma nitroso-ácido o tiene lugar en pequeña proporción. El ión $M-NO$ pierde posteriormente CO (Esquema 28) para dar el ión de m/e 83. Por similitud con el proce

so de fragmentación del 4-nitro-1H-imidazol (XXII) probablemente este ión de m/e 83 pierde también CO originando el ión de m/e 55. La composición elemental del ión a m/e 84 nos indica que dicho ión puede proceder del fragmento de m/e 111 por pérdida de CNH.



Esquema 28

Los pequeños picos a m/e 125 y 97 corresponden a M-O y M-CO₂ respectivamente. La pérdida de O es característica de nitrocompuestos aromáticos y fué observada en el 4-nitro-1H-imidazol (XXII). La pérdida de CO₂ probablemente transcurre a través del fragmento M-O por eliminación posterior de CO (Esquema 29). Un pico metastable a masa 50,5 parece indicar que posteriormente elimina CNH para dar el ión de m/e 70.



Esquema 29

Probablemente los iones de m/e 97 y 70 pierden NO^+ para dar los fragmentos de m/e 67 y 40 iguales a los obtenidos según el Esquema 27.

El pico base del espectro (m/e 28) corresponde al ión CH_2N^+ que puede proceder de cualquier ión con estructura de imidazol o aziridinio de acuerdo con lo expuesto en la Sección II.6.2. En este caso se han registrado metastables correspondientes a las transiciones $66 \rightarrow 28$ y $94 \rightarrow 28$.

Como en los anteriores compuestos, se ha registrado el metastable a masa 37,05 característico de la fragmentación del núcleo de imidazol.

En conclusión, el espectro de masas de este compuesto nos permite dilucidar su estructura. Las pérdidas de H_2O y OH^+

a partir del ión molecular y la pequeña intensidad del pico molecular (52) nos indican que el grupo nitro está en posición orto respecto al grupo aldehído, cuya posición 4 está definida por el método de síntesis. Este hecho está apoyado por la débil intensidad del pico $M-NO_2$ y la falta de iones $M-H$ y $M-CO$, que deberían ser abundantes de no existir el "efecto orto" aludido. Por otro lado, la pequeña intensidad del pico $M-NO$ nos indica que no se produce isomerización apreciable a la forma nitroso-ácido por efecto del impacto electrónico. Basándonos en estos datos asignamos al compuesto obtenido la estructura de 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a).

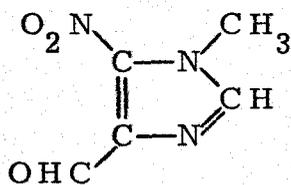
II.6.6. 1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II b).

Al igual que en el nitroimidazolcarboxaldehído II a, estudiado anteriormente, en el espectro de esta sustancia (Figura 14) aparecen 2 picos muy débiles a m/e 155 y 156 que corresponden a los iones M y $M+H$, respectivamente, según confirma la medida exacta de su masa (Tabla 14). Esta asignación está apoyada por el hecho de que la intensidad relativa del pico a m/e 156 aumenta con la presión de muestra en la cámara de ionización y concuerda con la protonación observada en el nitroimidazol XXII.

Las fragmentaciones primarias del ión molecular son si milares a las observadas en el caso del 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a), y se indican en el Esquema 30.

La pérdida de H_2O es mucho menos importante (1%) que la de OH^{\bullet} debido a que el N en posición 1 se encuentra sustituido. Los iones $M-OH$ y la pequeña intensidad del pico molecular (52) nos indican la posición orto del grupo nitro respecto a un sustituyente con hidrógenos en posición α (efecto orto) (50). La peque-

Tabla 14



Iones de composición elemental conocida

m/e	Composición elemental	m/e	Composición elemental
156	$C_5H_6N_3O_3$	80	C_4H_2NO (75%)
155	$C_5H_5N_3O_3$		$C_4H_4N_2$ (25%)
138	$C_5H_4N_3O_2$	79	$C_4H_3N_2$
137	$C_5H_3N_3O_2$	55	$C_2H_3N_2$ (60%)
125	$C_5H_5N_2O_2$		C_3H_3O (40%)
111	$C_4H_3N_2O_2$ (40%)	54	$C_2H_2N_2$ (75%)
	$C_4H_5N_3O$ (60%)		C_3H_4N (25%)
110	$C_4H_4N_3O$	53	$C_2H_2N_2$ (40%)
109	$C_4H_3N_3O$ (50%)		C_3H_3N (60%)
	$C_5H_5N_2O$ (50%)	52	C_3H_2N
108	$C_5H_4N_2O$	51	C_3HN
98	$C_3H_2N_2O_2$ (55%)	44	CO_2 (95%)
	$C_4H_4NO_2$ (45%)		CH_2NO (5%)
97	$C_4H_5N_2O$	42	C_2H_4N
84	$C_3H_4N_2O$	30	NO (80%)
83	$C_3H_3N_2O$		CH_4N (20%)
82	$C_3^{13}CH_3NO$ (50%)	29	CHO (85%)
	C_4H_4NO (50%)		CH_3N (15%)
81	C_4H_3NO (90%)	28	$C\ominus$ (20%)
	$C_4H_5N_2$ (10%)		CH_2N (80%)
		27	CHN

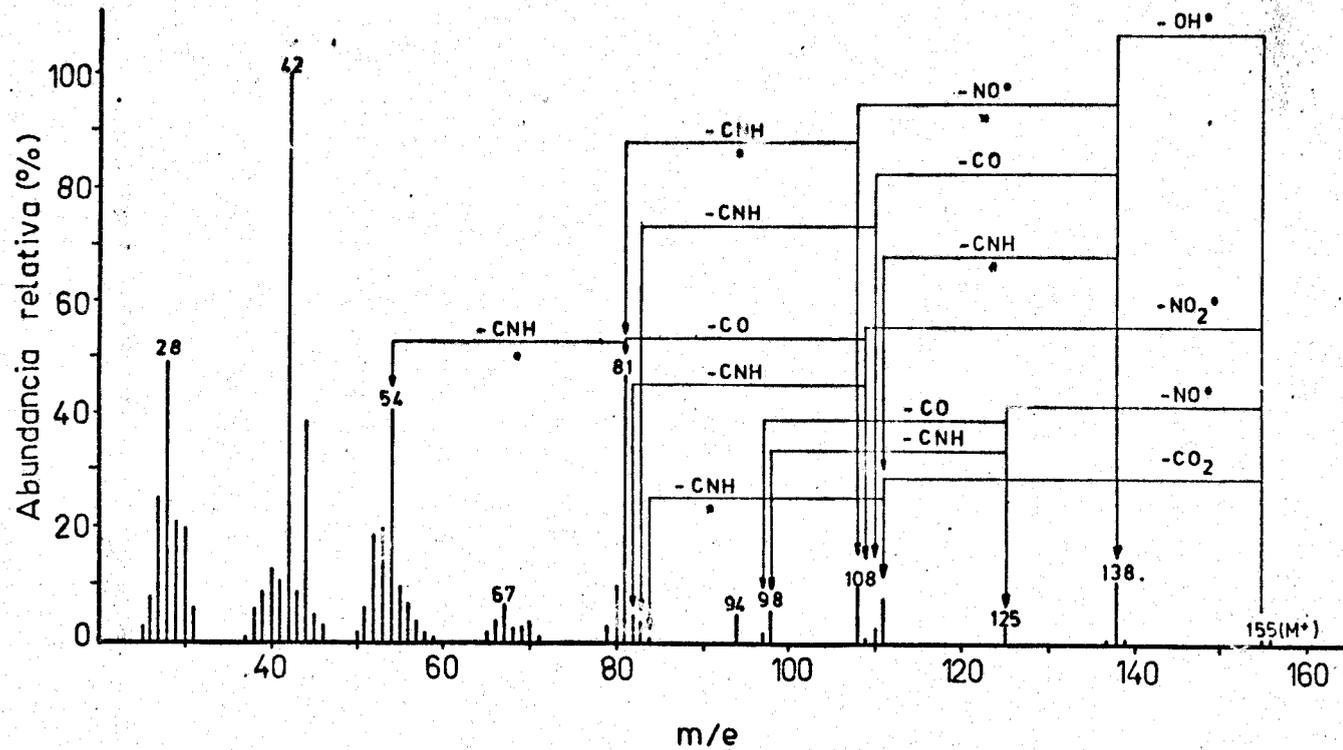
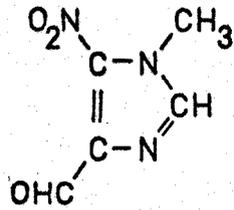
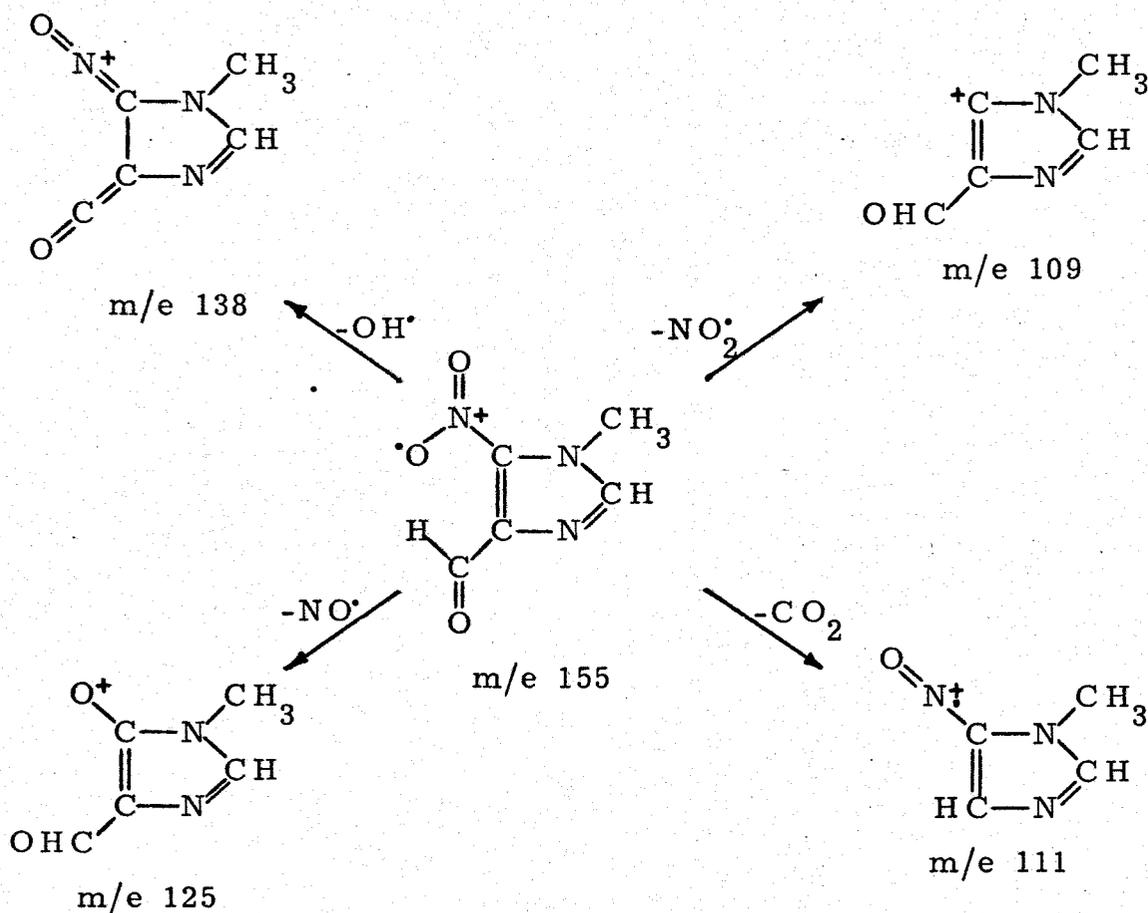


Figura 14. Espectro de masas del 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido.

ña intensidad del pico correspondiente al ión M-NO nos indica que no se produce isomerización apreciable a la forma nitroso-ácido por efecto del impacto electrónico (51).

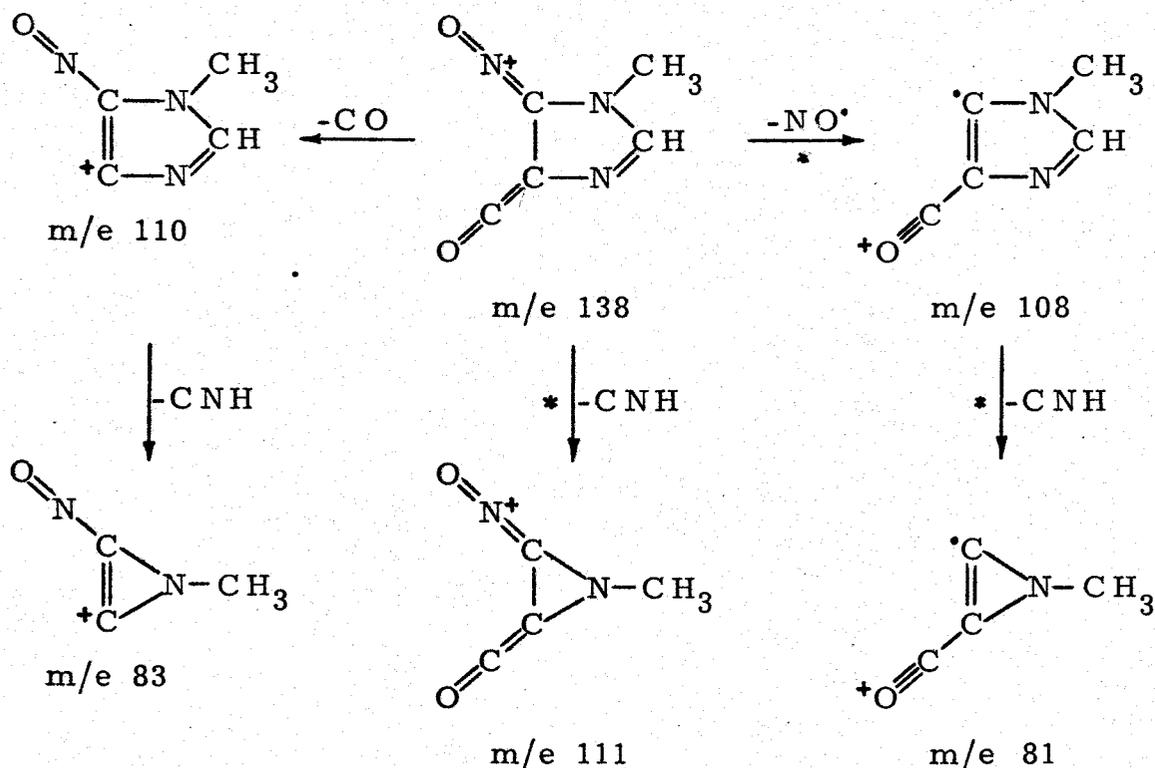


Esquema 30

El análisis de los picos del espectro nos indica que los iones resultantes de estas fragmentaciones primarias (Esquema 30), experimentan a su vez pérdidas análogas a las observadas en el 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a).

Así, el ión M-OH (m/e 138) se fragmenta con pérdidas de CO y NO; encontrándose adicionalmente iones correspondientes a la eliminación de CNH (m/e 111), no observados en II a

(Esquema 31). Los fragmentos de m/e 110 y 108 pierden posteriormente CNH resultando los iones de m/e 83 y 81, respectivamente; estos iones pueden proceder asimismo del ión de m/e 111 por pérdida de CO y NO; aunque no se han registrado metastables que lo confirmen.

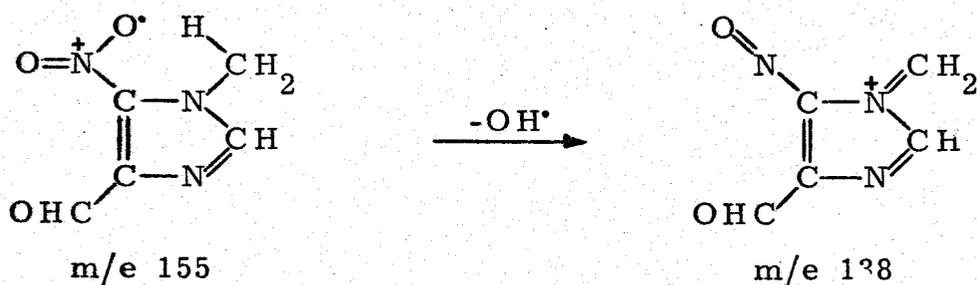


Esquema 31

Probablemente los iones de m/e 110 y 108 eliminan respectivamente NO^{*} y CO para dar iones de m/e 80 y los iones de m/e 83 y 81 pierden respectivamente NO^{*} y CO originando iones de m/e 53, pero no se han encontrado metastables que confirmen estas fragmentaciones; no obstante se ha registrado un metastable correspondiente a la transición 80→53 (pérdida de CNH).

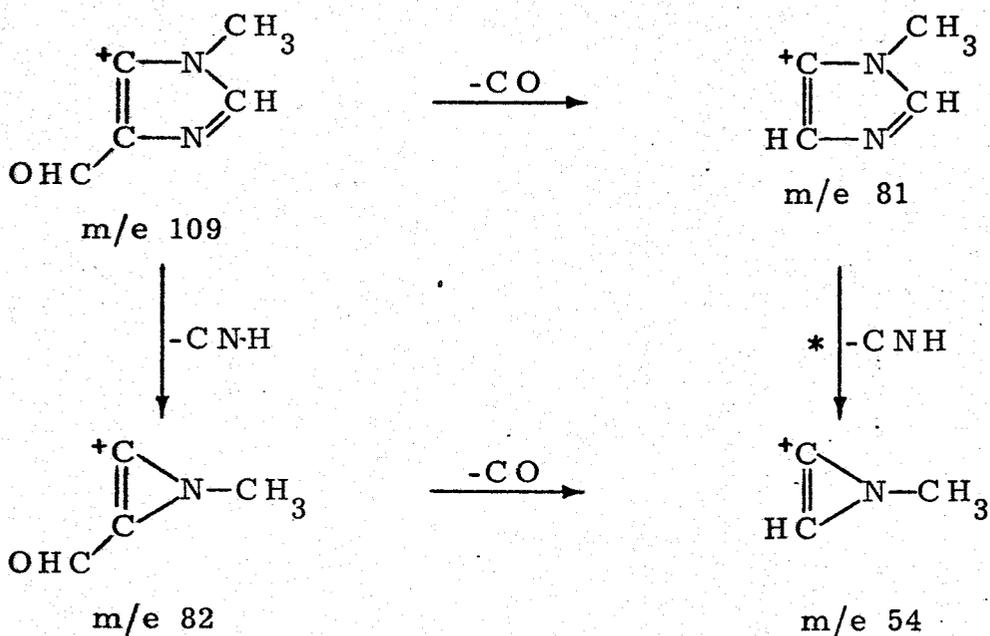
La eliminación de OH^{*} puede ocurrir también por "efecto

orto" entre los grupos nitro y metilo (50) dando lugar a iones de la misma composición que los anteriores pero con estructura diferente (Esquema 32).



Esquema 32

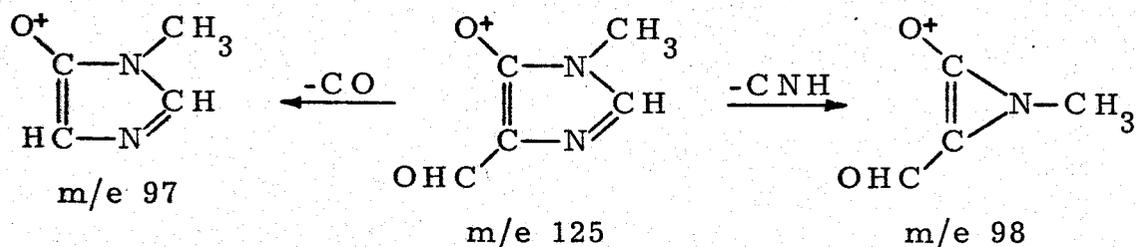
La fragmentación del ión M-NO_2 (m/e 109) es similar a la observada en el homólogo no sustituido en el N y se indica en el



Esquema 33

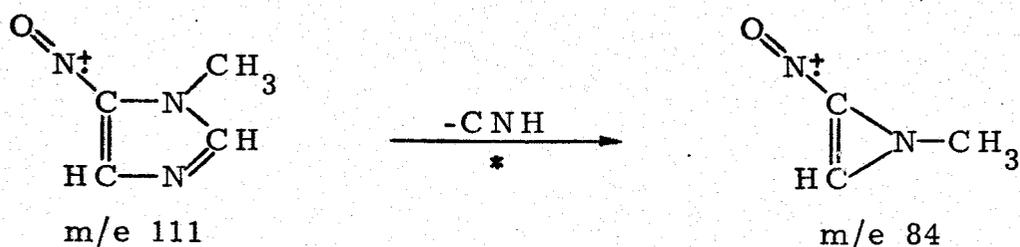
Esquema 33. El ión de m/e 82 puede eliminar nuevamente CNH para dar iones de m/e 55 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$).

El ión M-NO (m/e 125) se fragmenta, asimismo, de modo semejante al homólogo no sustituido en el N (Esquema 34).



Esquema 34

El ión M-CO₂ (m/e 111) se obtiene probablemente a través del M-O por eliminación posterior de CO, aunque en este caso no se han detectado dichos iones intermedios. Dicho fragmento elimina posteriormente CNH según el Esquema 35.

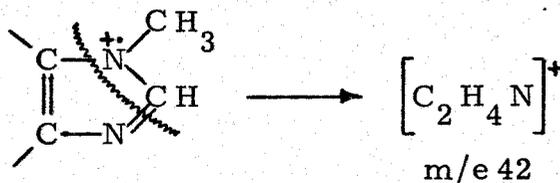


Esquema 35

Probablemente los iones de m/e 111 y 84 pierden NO para dar los fragmentos 81 y 54 iguales a los obtenidos según el Esquema 33.

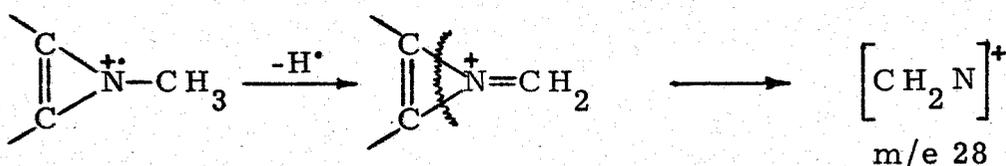
El pico base del espectro, a m/e 42 (C₂H₄N), es característico de los metilimidazoles (47, 48). De acuerdo con lo expuesto en la Sección II.6.1. se debe formar a partir de las posiciones 1 y 2 de iones que conserven la estructura de 1-metilimidazol (Esquema 36). Por analogía con los metilimidazoles descri-

tos debe proceder directamente del ión molecular, aunque es posible su formación a partir de iones fragmento con dicha estructura.



Esquema 36

El abundante fragmento CH_2N (m/e 28) se debe formar por un proceso similar al referido para el 1-metil-1H-imidazol en la Sección II.6.2. (Esquema 17) a partir de iones con estructura del tipo señalado en el Esquema 37.



Esquema 37

Además de los metastables señalados se ha registrado uno a 37,05, típico del anillo de imidazol.

En conclusión, el espectro de este compuesto nos indica que el grupo nitro se encuentra en posición orto respecto a un sustituyente con hidrógenos en posición α . Debido a la presencia del grupo metilo en posición 1 (portador de H en α igual que el grupo aldehído) no queda claramente definida la posición del grupo nitro. Sin embargo, basándonos en la analogía en el mecanismo de fragmentación con el 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II a) y en la similitud en el método de síntesis, asignamos al compuesto obtenido la estructura de 1-metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehído (II b).

III. PARTE EXPERIMENTAL

III. 1. METODOS GENERALES.

III.1.1. Técnicas generales de laboratorio.

Las evaporaciones de disolventes se realizaron a temperaturas inferiores a 50°C y a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm de mercurio.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Electrothermal Engineering Ltd. y están sin corregir.

III.1.2. Cromatografía en papel.

Se ha empleado como método analítico cualitativo para el control de las reacciones, utilizando las técnicas circular (horizontal) y descendente (53) sobre papel Whatman nº 1 y nº 3. Como eluyentes se utilizaron:

- a) n-Butanol-piridina-agua (1:1:1).
- b) n-Butanol semisaturado de agua.

Los reveladores empleados fueron:

- a) Luz ultravioleta para los nitroimidazoles (21).
- b) Nitrato de plata-hidróxido sódico para compuestos con cadena polihidroxílica (53).
- c) Acido sulfanílico diazotado para imidazoles no sustituidos en el N (53). Los correspondientes nitroimidazoles no dan reacción coloreada con este reactivo (21).

III.1.3. Cromatografía en capa fina.

Se empleó como método analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y col. (54) y empleando gel de sílice HF₂₅₄ Merck.

Como desarrollador se utilizó benceno-etanol (3:1).

Los reveladores empleados fueron:

- a) Luz ultravioleta (21).
- b) Acido sulfúrico al 50 % en caliente.

III.1.4. Cromatografía en columna.

Se utilizó como soporte celulosa microcristalina Merck. El eluyente empleado fue n-butanol semisaturado de agua y el curso de la separación cromatográfica se siguió mediante cromatografía en papel usando la técnica descrita.

III.1.5. Rotaciones ópticas.

Se midieron en un polarímetro automático 143 C Bendix-NPL de la casa Bendix Electronics Ltd., empleando luz verde de mercurio (λ , 5461Å). Como símbolo para el poder rotatorio específico se utiliza la expresión $(\alpha)_{\lambda}^t$.

III.1.6. Espectros de absorción en el UV.

Se registraron en un espectrofotómetro Unicam SP-800 de doble haz y registro automático, siendo el camino óptico de 1 cm. Se usaron disoluciones en etanol ó agua de concentraciones comprendidas entre $5 \cdot 10^{-4}$ y $5 \cdot 10^{-5}$ M. El coeficiente de extinción molar se deduce de la ley de Beer ($\epsilon = A \cdot Pm/c \cdot e$) para valores de longitudes de onda comprendidos entre 220 y 310 nm. En otros casos se utilizó un espectrofotómetro Beckman Acta C III siendo las condiciones iguales a las anteriores.

III.1.7. Espectros de absorción en el IR.

Se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 621 de red de difracción. Se ha usado la técnica de los comprimidos de bromuro potásico, disgregando alrededor de 3 mg de la muestra en 300 mg de bromuro potásico. En las tablas que se incluyen en la Parte Experimental se dan los valores de las frecuencias, en cm^{-1} , para los que hay máximos de absorción, indicándose la intensidad y otras características con las abreviaturas siguientes: d (débil), m (media), f (fuerte), F (muy fuerte), h (hombro) y a (ancha).

III.1.8. Espectros de RMN.

Se registraron en espectrómetros Varian XL-100(100MHz) y Perkin-Elmer R-10 (60 MHz), utilizando como disolvente sulfóxido de dimetilo hexadeuterado. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) referidos al tetrametilsilano como referencia interna ($\delta = 0$).

III.1.9. Espectros de masas.

Se midieron en un espectrómetro de doble focalización AEI MS-30 operando a 70 eV, corriente electrónica de $300 \mu\text{A}$, voltaje acelerador de 4 KV, resolución de 1000 (al 5 % de altura del pico) y velocidad de barrido de 10 seg/dec. Excepto en el caso del 4-nitro-1H-imidazol la temperatura de la fuente se mantuvo a 200°C y las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada entre 60 y 180° . En el caso del 4-nitro-1H-imidazol la temperatura de la fuente se elevó a 270° y la sonda a 260° .

Para la observación de los iones metastables se operó a

una velocidad de barrido de 100 seg/dec.

La medida exacta de las masas se realizó con una resolución de 10000 y fueron correctas dentro de un error menor que 15 ppm. Las masas superiores a 70 se registraron mediante el sistema computarizado DS-30, acoplado directamente al espectrómetro, utilizando una velocidad de barrido de 30 seg/dec y perfluorokeroseno como referencia. Las masas inferiores a 70 se registraron en papel ultravioleta a 100 seg/dec empleando como referencia las sustancias adecuadas en cada caso.

III. 2. PRODUCTOS COMERCIALES.

Se emplearon muestras comerciales de las siguientes sub
tancias:

hidrocloruro de D-glucosamina (Fluka)

dietilamina (Schuchardt)

metilisotiocianato (Fluka)

níquel Raney (Schuchardt)

metaperyodato sódico (Merck)

anhídrido trifluoracético (Fluka)

ácido nítrico fumante (Merck)

imidazol (Fluka)

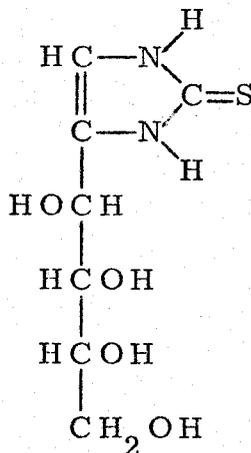
III. 3. 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOSA.

Se ha obtenido a partir del hidrocloruro de D-glucosami
na por el procedimiento de R. Breuer (55). Rendimiento, 77 %.

P.f. 110-112°C.

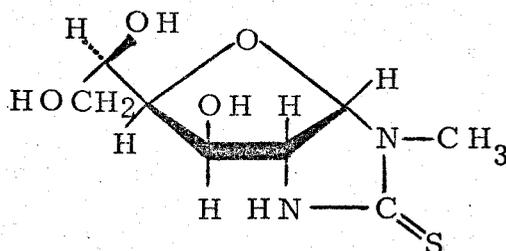
III. 4. 1, 3-DIHIDRO-4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-2H-IMI-
DAZOL-2-TIONAS.

III. 4. 1. 1, 3-Dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-2H-
imidazol-2-tiona.



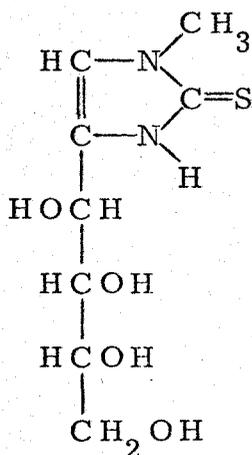
Se prepara una disolución de hidrocioruro de D-glucosamina(10 g, $4,6 \cdot 10^{-2}$ moles) y tiocianato potásico(5 g, $5 \cdot 10^{-2}$ moles) en agua (50 ml). La solución se evapora a sequedad en una cápsula, sobre un baño de agua hirviendo, cuidando de remover la mezcla en la fase final de la evaporación. Mediante la adición de agua (~ 10 ml) se obtiene una papilla que se filtra a la trompa y se lava con agua. Se cristaliza en agua, empleando carbón activo para decolorar. Rendimiento, 18 %. P.f. 196-198°. García González y Fernández-Bolaños (11) dan p.f. 202-204°.

III. 4. 2. 1-Metil-4, 5-(1, 2-D-glucofurano)imidazolidi-
na-2-tiona.



Una mezcla de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa ($1,79 \text{ g}, 10^{-2}$ moles) y metilisotiocianato ($0,73 \text{ g}, 10^{-2}$ moles) en etanol absoluto (7 ml) se calienta en baño de agua hirviendo, con agitación, hasta disolución total (aproximadamente 30 minutos). A continuación se añade ácido acético (1,5 ml) y se continúa el calentamiento durante 90 minutos; la solución se deja enfriar y cristaliza el producto. Se filtra, se lava con etanol absoluto y se recrystaliza en etanol de 90 %. Rendimiento, 70 %. P.f. 188-189°. Krüger y Rudy (13) dan p.f. 189°.

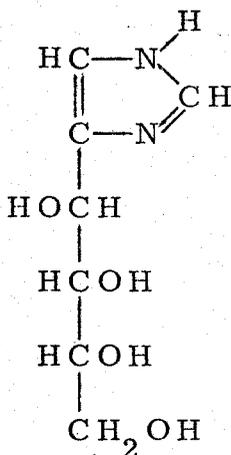
III. 4. 3. 1, 3-Dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-2H-imidazol-2-tiona.



1-Metil-4, 5-(1, 2-D-glucofurano)imidazolidina-2-tiona (1, 87 g, $8 \cdot 10^{-3}$ moles) se trata con ácido acético (5 ml) calentando a reflujo en baño de glicerina a 120-130° durante una hora; al enfriar cristaliza el producto. Se filtra, se lava con etanol absoluto y se recrystaliza en etanol de 90%. Rendimiento, 60%. P.f. 201°. Krüger y Rudy (13) dan p.f. 201°.

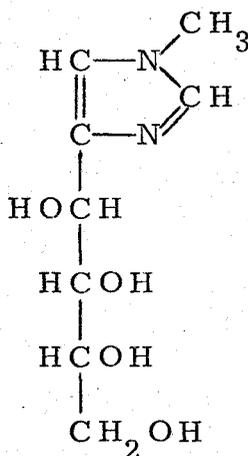
III. 5. 4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-1H-IMIDAZOLES.

III. 5. 1. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol.



A una solución de 1,3-dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-2H-imidazol-2-tiona (3 g, $1,4 \cdot 10^{-2}$ moles) en agua (60 ml) se añade níquel Raney (12ml) y la mezcla se calienta en baño de agua hirviendo, con agitación, durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se filtra el níquel y la solución se evapora a sequedad repetidas veces con ayuda de etanol absoluto. Al residuo se adiciona etanol absoluto, se frota para que cristalice, se filtra y recristaliza en agua (~ 3 ml). Rendimiento, 65 %. P.f. 157-159°. García González y Fernández-Bolaños (12) dan p.f. 160-161°.

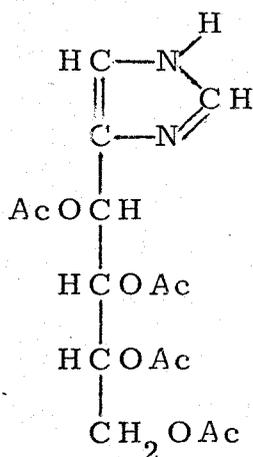
III. 5. 2. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-1H-imidazol.



A una solución de 1,3-dihidro-4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-2H-imidazol-2-tiona (3 g, $1,3 \cdot 10^{-2}$ moles) en agua (60 ml) se añade níquel Raney (12 ml) y la mezcla se calienta en baño de agua hirviendo, con agitación, durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se filtra el níquel y la solución se evapora a sequedad repetidas veces con ayuda de etanol absoluto. Al resi--duo se adiciona etanol absoluto, se frota para que cristalice, se filtra y recristaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 71 %. P.f. 140-141°. García González y Fernández-Bolaños (15) dan p.f.140-141°.

III. 6. 4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-1H-IMIDAZOLES.*

III. 6. 1. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol.



Una mezcla de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (2 g, $1,1 \cdot 10^{-2}$ moles), anhídrido acético (10,8 ml, $1,1 \cdot 10^{-1}$ moles) y acetato sódico fundido (1 g) se calienta en baño de agua a 60° durante hora y media. Al cabo de este tiempo se añade agua (20 ml) enfriando la mezcla, se lleva a pH~8 con bicarbonato sódico (18 g) suspendido en agua (40 ml) y se frota el aceite formado hasta que cristalice. Se extrae con cloroformo (3 x 30 ml), se lava con agua y se seca con sulfato sódico anhidro. La solución clorofórmica se evapora a sequedad y cristaliza el producto que se lava y se recrystaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 84%. P.f. 127-128°C; $(\alpha)_{\lambda}^{20} = -27,5^{\circ}$ (c, 1,00, piridina).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 50,56; H, 5,66; N, 7,86

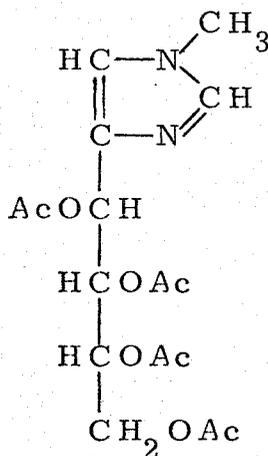
Encontrado: C, 50,80; H, 5,65; N, 7,62.

* Los compuestos de la Sección III. 6. se describieron en la Tesis de Licenciatura del autor de este trabajo.

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 221 nm (ϵ , 2299), 243 nm (ϵ , 2529).

Espectro IR. 3440 am, 3170 m, 3135 m, 2980 d, 2920 hd, 2900 hd, 2845 hd, 2170 d, 1745 aF, 1498 m, 1483 hm, 1467 m, 1430 am, 1397 F, 1388 F, 1378 F, 1320 m, 1275 aF, 1230 aF, 1220 hF, 1208 hF, 1154 hm, 1110 m, 1087 f, 1040 F, 1012 hm, 993 am, 977 m, 967 f, 955 m, 940 d, 930 hd, 890 d, 853 m, 803 d, 783 d, 739 d.

III.6.2. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol.



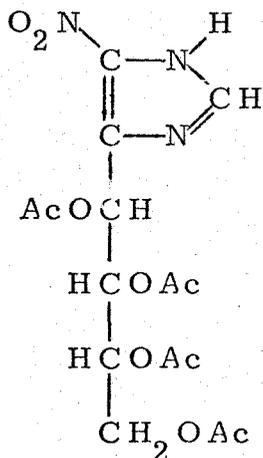
Se disuelve 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-1H-imidazol (2 g, $9,9 \cdot 10^{-3}$ moles) en una mezcla de piridina-anhídrido acético (1:1) (10 ml) y se deja estar 24 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se vierte sobre agua helada (50 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 25 ml). El extracto clorofórmico se lava sucesivamente con disolución de ácido sulfúrico 1 N hasta reacción ácida, con disolución saturada de bicarbonato hasta reacción básica y finalmente con agua hasta reacción neutra. La solución clorofórmica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad con lo que cristaliza el producto. Se recristaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 82 %. P.f. 131-133 °. $(\alpha)_{\lambda}^{20} = -59,0^{\circ}$ (c, 1,00, piridina).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 51,89; H, 5,99; N, 7,57
Encontrado: C, 52,17; H, 6,11; N, 7,71.

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 220 nm (ϵ , 2314)

Espectro IR. 3460 am, 3125 m, 3082 m, 2980 m, 2922 hm,
2900 hm, 2827 hm, 2168 d, 1740 aF, 1625 ad, 1560 am, 1517 f,
1465 f, 1430 f, 1375 F, 1341 m, 1298 hf, 1272 aF, 1230 aF,
1160 f, 1110 m, 1079 f, 1061 f, 1050 hf, 1033 F, 990 hm, 978 f,
959 m, 932 m, 887 m, 872 ad, 854 m, 838 m, 807 d, 743 d,

III. 7. 4-D-ARABINOTETRAACETOXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOL
ZOL.



A una disolución de 4-D-arabinotetraacetoxibutyl-1H-imidazol (3,3 g, $9,3 \cdot 10^{-3}$ moles) en anhídrido trifluoracético (10 ml) se añade lentamente ácido nítrico fumante (2,5 ml, $6 \cdot 10^{-2}$ moles), enfriando en baño de hielo. Se deja estar 24 horas a temperatura ambiente y al cabo de este tiempo se evapora al vacío hasta eliminar el ácido nítrico en exceso. El aceite espeso resultante se disuelve en cloroformo (30 ml) y se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta $\text{pH} \sim 8,5$. En medio básico precipita el nitroderivado en la fase clorofórmica y es necesario añadir más cloroformo ($\sim 3 \times 10$ ml) para redisolverlo. Se lava con agua hasta $\text{pH} \sim 7$, se concentra y se deja cristalizar (a veces no cristaliza y entonces se procede a la desacetilación, con amoníaco en metanol, una vez eliminado el cloroformo). Se filtra y lava con cloroformo. Se recristaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 6%. P.f. 208-210° (desc.); $(\alpha)_{\lambda}^{23} = -13,9^{\circ}$ (c, 1,00, piridina).

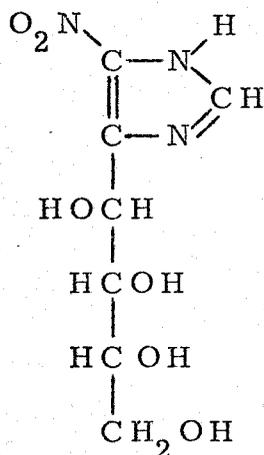
Análisis. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}$: C, 44,89; H, 4,77; N, 10,47. Encontrado: C, 44,77; H, 5,00; N, 10,35.

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 229 nm (ϵ , 4156); 295 nm (ϵ , 6521)

Espectro IR. 3595 d, 3500 am, 3145 f, 3050 f, 2970 F, 2915 f, 2800 aF, 2715 f, 2655 f, 2585 f, 2410 hm, 1755 aF, 1645 m, 1593 m, 1515 F, 1495 F, 1450 F, 1440 F, 1375 F, 1220 aF, 1110 f, 1095 f, 1075 F, 1060 F, 1030 F, 970 F, 940 F, 930f, 855f, 840 f, 790 d, 770 d, 765 d, 740 d, 725 d, 655 F.

III. 8. 4-D-ARABINOTETRAHIDROXIBUTIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOLES.

III. 8. 1. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol.



A. 4-D-Arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol (0,4 g, 10^{-3} moles) se disuelve en metanol saturado de amoníaco (8 ml) y se deja estar 24 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se evapora a presión reducida hasta sequedad y se obtiene un aceite que cristaliza dejándolo a vacío sobre cloruro cálcico. Se recrystaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 66%. P.f. 208-210° (comienza a sublimar desde 175°); $(\alpha)_{\lambda}^{26} = -213^{\circ}$ (c, 0,98, agua).

Análisis. Calculado para $C_7H_{11}N_3O_6$: C, 36,05; H, 4,76; N, 18,02. Encontrado: C, 35,78; H, 4,46; N, 17,76.

B. En los casos en que no cristaliza el 4-D-arabinotetraacetoxibutil-5-nitro-1H-imidazol de la solución clorofórmica concentrada, se elimina totalmente el disolvente y el aceite obtenido(4 g) se desacetila. Para ello se disuelve en metanol saturado de amo

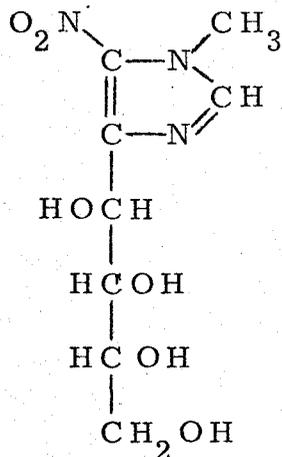
nfaco (80 ml), se deja estar 24 horas a temperatura ambiente y al cabo de este tiempo se evapora a sequedad, obteniéndose un aceite. Por cromatografía descendente sobre papel Watman nº 1 y n-butanol semisaturado de agua como eluyente se han detectado, con nitrato de plata en medio alcalino (53), productos cuyos valores de Rf son: 0,07, 0,12, 0,20 y 0,27. El valor de Rf 0,12 corresponde al 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol y se detecta también con luz UV.

El aislamiento de este producto se realizó por cromatografía en columna de celulosa (50 x 3 cm), utilizando como eluyente n-butanol semisaturado de agua y recogiendo fracciones de 10 ml. El curso de la separación se sigue por cromatografía descendente sobre papel en la forma descrita. Una vez aisladas las fracciones que contienen el 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazol, se elimina el disolvente quedando el producto en forma cristalina. Se recrystaliza en etanol absoluto. Rendimiento total a partir del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazol, 2%. P.f. 208 - 210° (comienza a sublimar desde 175°).

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 228 nm (ϵ , 5113), 303 nm (ϵ , 6545).

Espectro IR. 3435 hf, 3410 hf, 3265 aF, 3120 F, 2970 f, 2930 f, 1760 d, 1730 d, 1567 f, 1506 F, 1478 f, 1450 f, 1400 f, 1360 F, 1350 F, 1275 f, 1230 f, 1210 f, 1105 f, 1071 F, 1055 F, 1040 F, 940 f, 885 f, 845 f, 833 f, 800 f, 760 f, 695 af, 640 F.

III. 8. 2. 4-D-Arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol.



A una disolución de 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol (3,3 g, $8,9 \cdot 10^{-3}$ moles) en anhídrido trifluoroacético (10 ml) se añade lentamente ácido nítrico fumante (2,5 ml, $6 \cdot 10^{-2}$ moles), enfriando en baño de hielo. Se deja estar 24 horas a temperatura ambiente y al cabo de este tiempo se evapora al vacío hasta eliminar el ácido nítrico en exceso. El aceite espeso resultante se disuelve en cloroformo (30 ml), se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta $\text{pH} \sim 8,5$, posteriormente con agua hasta $\text{pH} \sim 7$ y se seca con sulfato sódico anhidro. Evaporando a sequedad la solución clorofórmica se obtiene el 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol en forma de aceite que no cristaliza por lo que se procede a su desacetilación.

Para ello, el aceite obtenido (3 g) se disuelve en metanol saturado de amoníaco (60 ml) y se deja estar 24 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se evapora a presión reducida hasta sequedad y se obtiene un aceite que se disuelve en n-butanol semisaturado de agua (2 ml), se frota y se deja a baja

temperatura hasta que cristalice. Se filtra y lava con etanol absoluto. Se recrystaliza en etanol de 95 %. Rendimiento total a partir del 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1-metil-1H-imidazol, 7 %. P.f.190-192° (desc.); $(\alpha)_{\lambda}^{22} = -134^{\circ}$ (c, 1,00, agua).

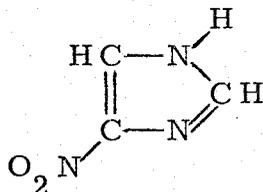
Análisis. Calculado para $C_8H_{13}H_3O_6$: C, 38,87; H, 5,30; N, 17,00
Encontrado: C, 38,59; H, 5,31; N, 16,68.

Espectro UV. λ_{\max} (H_2O): 252 nm (ϵ , 3389), 315 nm (ϵ , 7077).

Espectro IR. 3502 f, 3320 aF, 3120 f, 3099 f, 3010 m, 2958 f, 2938 f, 2867 m, 2625 hd, 2517 hd, 2470 hd, 2315 hd, 1715 d, 1620 ad, 1541 f, 1514 F, 1490 F, 1473 F, 1450 F, 1418 F, 1390F, 1368 aF, 1330 aF, 1270 f, 1257 F, 1243 F, 1218 f, 1210 hf, 1158 F, 1127 f, 1090 aF, 1072 f, 1059 f, 1031 F, 1012 F, 953 f, 945 f, 893 f, 871 f, 840 F, 812 f, 790 m, 774 m, 751 f, 748 hf, 676 f, 631 f, 612 f.

III. 9. 5-NITRO-1H-IMIDAZOL-4-CARBOXALDEHIDOS E IMIDAZOLES DE REFERENCIA PARA ESPECTROMETRIA DE MASAS Y RMN.

III. 9. 1. 4-Nitro-1H-imidazol.



A. Nitración con nitrato potásico-ácido sulfúrico concentrado.

Una mezcla de imidazol (2 g, $2,9 \cdot 10^{-2}$ moles) y nitrato potásico (5,94 g, $5,8 \cdot 10^{-2}$ moles) se añade lentamente, con agitación, sobre ácido sulfúrico concentrado (12 ml). La mezcla de reacción resultante se vierte sobre hielo y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. Se purifica disolviendo el producto en ácido clorhídrico concentrado y precipitándolo por adición de agua. Rendimiento, 52%. P.f. 308-310°. Stambaugh y Manthei (21) dan p.f. 308-310°.

B. Nitración con ácido nítrico fumante-anhídrido trifluoracético.

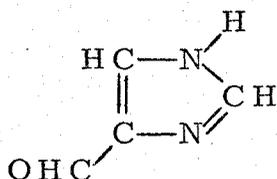
A una solución de imidazol (2 g, $2,9 \cdot 10^{-2}$ moles) en anhídrido trifluoracético (20 ml) se añade lentamente ácido nítrico fumante (4 ml, $9,5 \cdot 10^{-2}$ moles), enfriando en baño de hielo. Se deja estar 24 horas a temperatura ambiente y al cabo de este tiempo se evapora al vacío hasta eliminar el ácido nítrico en exceso.

El aceite resultante se vierte sobre hielo y precipita el producto. Se filtra, se lavà con agua y se seca. Se purifica disolviendo el producto en ácido clorhídrico concentrado y precipitandolo por adición de agua. Rendimiento, 11%. P.f. 308-310°. No se observa descenso en el punto de fusión mixto con el obtenido según el procedimiento anterior.

Espectro de Masas.

m/e	25	26	27	28	29	30	38	39	40
I(%)	1	12	27	90	13	34	16	27	100
m/e	41	42	43	44	45	46	51	52	53
I(%)	5	7	11	9	1	3	1	2	7
m/e	54	55	56	65	66	67	68	69	70
I(%)	2	21	2	1	6	29	2	4	3
m/e	83	97	113(M ⁺)		114				
I(%)	3	7	71		6				

III. 9. 2. 1H-Imidazol-4-carboxaldehido.



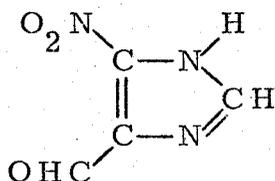
A una solución de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1H-imidazol (1 g, $5,3 \cdot 10^{-3}$ moles) en agua (20 ml), enfriada en baño de hielo, se le adiciona solución acuosa de metaperyodato sódico (3,2 g, $1,5 \cdot 10^{-2}$ moles / 35 ml). Se deja estar una hora a 0° y a continuación se evapora al vacío hasta sequedad, procurando no se eleve la temperatura del baño por encima de 40°. El residuo seco se extrae con varias porciones de etanol absoluto calentando suavemente. Los extractos se reúnen y se evaporan a sequedad y el residuo seco se cristaliza en agua. Rendimiento, 42%. P.f. 173-174 ° C. García González y Fernández-Bolaños (56) dan p.f. 173-174°.

Espectro RMN. δ (d_6 -DMSO): 8,04 (2H), 9,83 (1H).

Espectro de Masas.

m/e	25	26	27	28	29	33,5	34	38	39
I(%)	2	2	5	25	13	1	2	6	10
m/e	40	41	42	51	52	53	66	67	68
I(%)	55	20	3	2	3	3	2	33	17
m/e	69	95	96(M ⁺)		97				
I(%)	2	37	100		6				

III. 9. 3. 5-Nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido.



A una solución de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H imidazol (0,25 g, $1,1 \cdot 10^{-3}$ moles) en agua (10 ml), enfriada en baño de hielo, se le adiciona solución acuosa de metaperyodato sódico (0,69 g, $3,3 \cdot 10^{-3}$ moles / 15 ml). Se deja estar una hora a 0° y a continuación se extrae con éter (3 x 25 ml). Las fracciones etéreas reunidas se lavan con agua y se secan con sulfato sódico anhidro. Se evapora a sequedad el extracto y el residuo se cristaliza en agua. Rendimiento, 31 %. P.f. 232-233° (comienza a sublimar desde 170°).

Análisis. Calculado para $C_4H_3N_3O_3$: C, 34,05; H, 2,14; N, 29,79. Encontrado: C, 34,09; H, 2,09; N, 29,51.

Espectro UV. λ_{\max} (EtOH): 295 nm.

Por exposición de la solución etanólica a la luz UV el máximo se desplaza hasta 323 nm y más tarde desaparece.

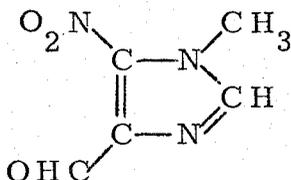
Espectro IR. 3420 am, 3157 f, 3135 f, 3035 f, 2940 f, 2910 f, 2830 f, 2800 f, 2730 f, 2680 f, 2590 f, 2530 m, 1678 F, 1540 hm, 1530 F, 1481 F, 1460 F, 1407 m, 1380 F, 1366 F, 1325 F, 1310 f, 1300 F, 1270 m, 1250 F, 1205 m, 1190 d, 1160 f, 1085 F, 1045 d, 1030 d, 960 f, 880 f, 850 f, 843 f, 815 m, 785 d, 765 f, 750 d, 710 ad, 645 f.

Espectro RMN. δ (d_6 - DMSO): 8,09 (1H), 10,17 (1H).

Espectro de Masas.

m/e	25	26	27	28	29	30	38	39	40
I(%)	1	8	40	100	27	29	9	16	30
m/e	41	42	43	44	45	46	51	52	53
I(%)	3	4	6	12	1	1	2	4	10
m/e	54	55	56	57	65	66	67	68	69
I(%)	4	4	2	1	2	8	6	6	27
m/e	70	83	84	93	94	95	96	97	111
I(%)	4	1	1	2	7	2	3	1	1
m/e	123	124	125	141 (M ⁺)		142			
I(%)	34	3	1	1		1			

III. 9. 4. 1-Metil-5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehido.



A una solución de 4-D-arabinotetrahidroxibutil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (0,25 g, 10^{-3} moles) en agua (10 ml), enfriada en baño de hielo, se le adiciona solución acuosa de metaperyodato sódico (0,65 g, $3 \cdot 10^{-3}$ moles / 15 ml). Se deja estar una hora a 0° y a continuación se extrae con cloroformo (3 x 25 ml). Las fracciones clorofórmicas reunidas se lavan con agua y se secan con sulfato sódico anhidro. Se evapora a sequedad el extracto y el residuo se cristaliza en etanol absoluto. Rendimiento, 45%. P.f. 103-104°. (comienza a sublimar desde 97°). La determinación exacta de la masa del pico molecular del espectro de masas nos indica la composición elemental $C_5H_5N_3O_3$.

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 306 nm.

Por exposición de la solución etanólica a la luz UV el máximo se desplaza hasta 324 nm y más tarde desaparece.

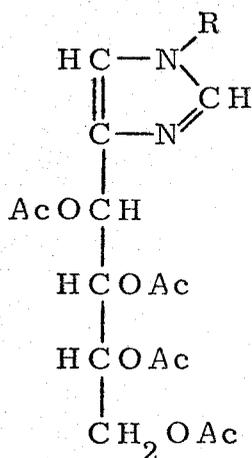
Espectro IR. 3300 am, 3132 m, 3090 m, 2965 m, 2935 am, 2905 m, 2865 m, 1690 m, 1561 m, 1498 F, 1470 f, 1439 m, 1407 m, 1384 F, 1366 f, 1330 aF, 1310 f, 1231 f, 1158 m, 1120 f, 1101 f, 1068 af, 1022 F, 1001 f, 903 m, 856 m, 847 f, 817 d, 803 m, 779 d, 755 m, 740 d, 705 d, 670 ad, 617 m.

Espectro de Masas.

m/e	25	26	27	28	29	30	31	37	38
I(%)	3	8	25	49	21	20	6	1	6
m/e	39	40	41	42	43	44	45	46	50
I(%)	9	13	11	100	9	39	5	3	2
m/e	51	52	53	54	55	56	57	58	59
I(%)	6	19	20	41	10	7	4	2	1
m/e	65	66	67	68	69	70	71	79	80
I(%)	2	4	7	3	3	4	1	3	10
m/e	81	82	83	84	94	97	98	108	109
I(%)	47	5	4	1	5	2	6	10	1
m/e	110	111	125	137	138	139	155 (M ⁺)		156
I(%)	3	8	3	1	11	1	1		1

IV. CONCLUSIONES

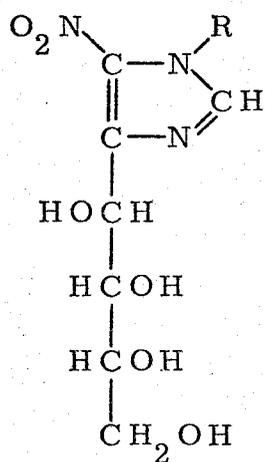
1º. Se describe la preparación de los 4-D-arabinotetraacetoxibutil-1H-imidazoles VII a y VII b por acetilación de los correspondientes tetrahidroxibutilimidazoles.



VII a, R = H

b, R = CH₃

2º. Se describe la preparación de los 4-D-arabinotetrahidroxibutil-5-nitro-1H-imidazoles I a y I b por nitración de los te-

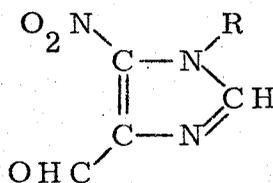


I a, R = H

b, R = CH₃

traacetoxibutilimidazoles VII a y VII b con ácido nítrico fumante y anhídrido trifluoracético, y desacetilación posterior con amoníaco metanólico.

- 3º. Se obtienen los 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehidos II a y II b por degradación oxidativa con metaperyodato sódico de los tetrahidroxibutilnitroimidazoles I a y I b.



II a, R = H

b, R = CH₃

- 4º. Se demuestran las estructuras de los nitroimidazoles descritos en las conclusiones anteriores por el análisis elemental y los datos de la espectroscopía ultravioleta, infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

- 5º. Se confirman las estructuras establecidas mediante el estudio por espectrometría de masas de los 5-nitro-1H-imidazol-4-carboxaldehidos II a y II b utilizando como referencia los espectros de masas del 4-nitro-1H-imidazol y 1H-imidazol-4-carboxaldeo no descritos anteriormente.

- 6º. Se han establecido los mecanismos de fragmentación de estos imidazoles mediante la determinación de la masa exacta de los iones (alta resolución) y el estudio de las transiciones metastables.

79. Se señala el interés farmacológico de los compuestos descritos en razón a la actividad antimicrobiana que presentan los nitroimidazoles en general.

V. BIBLIOGRAFIA

- (1) E. Grunberg y E. Titsworth; Antimicrob. Agents Chemoter., 478 (1965); C.A. 65, 9548 (1966).
- (2) F.N. Ismailov, N.A. Novitskaya y G.N. Pershin; Farmakol i Toksikol, 28, 224 (1965); C.A. 63, 10535 (1965).
- (3) G. Asato y J. English; U.S. 3.565.892 (1971); C.A. 75, 36041 (1971).
- (4) R.E. Bambury, C.M. Lutz, L.F. Miller, H.K. Kim y H.W. Ritter; J. Med. Chem., 16, 566 (1973); C.A. 79, 61397(1973)
- (5) E. Winkelmann y W. Raether; Ger. Offen. 2.262.555 (1974); C.A. 81, 105565 (1974).
- (6) W.A. Freeman, J.A. McFadzean y J.P.F. Whelan; J. Appl. Bacteriol., 31, 443 (1968); C.A. 70, 105077 (1969).
- (7) B. Cavalleri y G.C. Lancini; Ger. Offen. 2.229.223 (1973); C.A. 78, 111311 (1973).
- (8) B. Cavalleri y G.C. Lancini; Ger. Offen. 2.229.248 (1973); C.A. 78, 111313 (1973).
- (9) K. Hattori y K. Takai; Japan 73, 30059 (1973); C.A. 80, 108522 (1974).
- (10) C. Cosar, C. Crisan, R. Horclois, R.R.M. Jacob, J. Robert, S. Tchelitcheff y R. Vaupre; Arzneimittel-Forsch, 16, 23 (1966); C.A. 66, 2512 (1967).
- (11) F. García González y J. Fernández-Bolaños; Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim., 44-B, 233 (1948).
- (12) F. García González y J. Fernández-Bolaños; Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim., 45-B, 1531 (1949).
- (13) F. Krüger y H. Rudy; Ann., 669, 146 (1963).

- (14) R. Jiménez Garay, A. López Castro y R. Márquez; Acta Cryst., B-30, 1801 (1974).
- (15) J. Fernández-Bolaños, M. Martín Lomas, D. Martínez Ruiz, y M. A. Pradera; Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim., 64-B, 203 (1968).
- (16) P.M. Kochergin; Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk. Latv., 5, 761 (1965); C.A. 64, 9709 (1966).
- (17) M. Hoffer; U.S. 3.341.548 (1967); C.A. 68, 105198 (1968).
- (18) S. S. Novikov, L.I. Khmel'nitskii, O.V. Lebedev, V.V. Sevast'yanova y L.V. Epishina; Khim. Geterotsikl. Soedin., 4, 503, (1970); C.A. 73, 66491 (1970).
- (19) S. S. Novikov, L.I. Khmel'nitskii, O.V. Lebedev, L.V. Epishina y V.V. Sevast'yanova; Khim. Geterotsikl. Soedin., 5, 664 (1970); C.A. 73, 56028 (1970).
- (20) G.P. Ellis, C. Epstein, C. Fitzmaurice, L. Goldberg y G.H. Lord; J. Pharm. Pharmacol., 16, 801 (1964); C.A. 62, 4023 (1965).
- (21) J.E. Stambaugh y R.W. Mantei; J.Chromatogr., 31, 128 (1967).
- (22) V.F. Verdi; U.S. 3.450.710 (1969); C.A. 71, 70597 (1969).
- (23) M.W. Austin, J.R. Blackborow, J.H. Ridd y B.V. Smith; J. Chem. Soc., 1051 (1965).
- (24) M.W. Austin, M. Brickman, J.H. Ridd y B.V. Smith; Chem. Ind. (London), 1057 (1962).
- (25) F. Rung y M. Behrend; Ann., 271, 28 (1892).
- (26) R. Behrend y J. Schmitz; Ann, 277, 310 (1893).

- (27) R. G. Fargher y F. L. Pyman; J. Chem. Soc., 115, 217(1919)
- (28) C. E. Hazeldine, F. L. Pyman y J. Winchester; J. Chem. Soc., 125, 1431 (1924).
- (29) A. Windans; Ber., 42, 758 (1909).
- (30) F. L. Pyman; J. Chem. Soc., 121, 2616 (1922).
- (31) F. L. Pyman; J. Chem. Soc., 109, 186 (1916).
- (32) A. G. Beaman, W. Tautz, T. Gabriel y R. Duschinsky; J. Am. Chem. Soc., 87, 389 (1965).
- (33) Lepetit S. p. A.; Neth. Appl. 6.510.485 (1966); C. A. 65, 724 (1966).
- (34) G. C. Lancini, E. Lazzari, V. Arioli y P. Bellani; J. Med. Chem., 12, 775 (1969); C. A. 71, 91380 (1969).
- (35) B. Cavalleri, R. Ballotta y G. C. Lancini; J. Heterocycl. Chem., 9, 979 (1972).
- (36) G. C. Lancini y E. Lazzari; Experientia, 21, 83 (1965); C. A. 62, 9121 (1965).
- (37) A. M. Bellocq, C. Perchard, A. Novak y M. L. Josien; J. Chim. Phys., 62, 1334 (1965); C. A. 64, 13560 (1966).
- (38) J. E. Stambaugh y R. W. Manthei; Can. Spectrosc., 13, 134 (1968).
- (39) D. M. White y J. Sonnenberg; J. Org. Chem., 29, 1926 (1964)
- (40) C. Perchard y M. L. Josien; J. Chim. Phys., 62, 423 (1965); C. A. 63, 6474 (1965).
- (41) Merck and Co., Inc. (D. W. Henry y D. R. Hoff); Belg. 661. 262 (1965); C. A. 64, 2093 (1966).

- (42) Merc and Co., Inc.; Neth Appl. 6.503.901 (1965); C.A. 64, 12684 (1966).
- (43) G. Berkelhammer, W.H. Gastrock, W.A. Remers, A.S. Tomcufcik y M.J. Weiss; U.S. 3.600.399 (1971); C.A. 75, 118322 (1971).
- (44) W. Otting; Chem. Ber., 89, 2887 (1956).
- (45) R.A. Turner; J. Am. Chem. Soc., 71, 3472 (1949).
- (46) P.R. Wells; Aust. J. Chem. Soc., 17, 967 (1964); C.A. 61, 14056 (1964).
- (47) J.H. Bowie, R.G. Cooks, S.-O. Lawesson y G. Shroll; Australian J. Chem., 20, 1613 (1967).
- (48) R. Hodges y M.R. Grimmett; Australian J. Chem., 21, 1085 (1968).
- (49) K.J. Klebe, J.J. van Houte y J. van Thuijl; Org. Mass Spectrom., 6, 1363 (1972).
- (50) H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D.H. Williams; Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day Inc., San Francisco, 1967.
- (51) J. Harley-Mason, T.P. Toubé y D.H. Williams; J. Chem. Soc. (B), 396 (1966).
- (52) S. Meyerson, I. Puskas y E.K. Fields; J. Amer. Chem. Soc. 88, 4974 (1966).
- (53) R. Block, E. Durrum y G. Zweig; A manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis, Academic Press Inc., New York, 1955.
- (54) E. Stahl; Thin Layer Chromatography, Springer-Verlag, Academic Press, Inc., New York, 1965.

(55) R. Breuer; Chem. Ber., 31, 2193 (1898).

(56) J. Fernández-Bolaños, J. Ruiz Cruz y F. García González;
Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim., 46-B, 501 (1950).

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE CIENCIAS

Sevilla, el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral

D. PEDRO DELGADO COBOS

titulada "Polihidroxielgual intermedios"

acordó otorgarle la calificación de sobresaliente
"Cum Laude"

Sevilla, 3 de mayo 1.976

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Presidente,

[Signature]

El Secretario,

[Signature]

El Doctor,

[Signature]

