

## SÍNTESIS *ONE-POT* DE 1-PIRAZOLIL-2-ESTIRILBENZIMIDAZOLES

Edwar Cortes<sup>a</sup>, Camilo Restrepo<sup>a</sup>, Rodrigo Abonia<sup>b</sup>, Jairo Quiroga<sup>b</sup>, Braulio Insuasty<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Grupo de Investigación en Compuestos Organometálicos y Catálisis, Programa de Química, Universidad del Quindío, Armenia, A.A.2639, Colombia. <sup>b</sup>Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, A.A. 25360, Colombia.

### Introducción

La síntesis *one-pot* de una molécula objetivo en el mismo vaso de reacción es considerada ampliamente como una aproximación eficiente en la química orgánica sintética. Es eficaz, porque varias transformaciones sintéticas y los pasos de formación de enlace se pueden llevar a cabo en un único recipiente, evitando varios procedimientos de purificación al mismo tiempo. Este enfoque se denomina “*one-pot*”, y se puede aplicar a una reacción de múltiples etapas, métodos o síntesis. Un procedimiento en un solo recipiente puede reducir al mínimo los desechos químicos, ahorrar tiempo y simplificar los *workup*<sup>1</sup>.

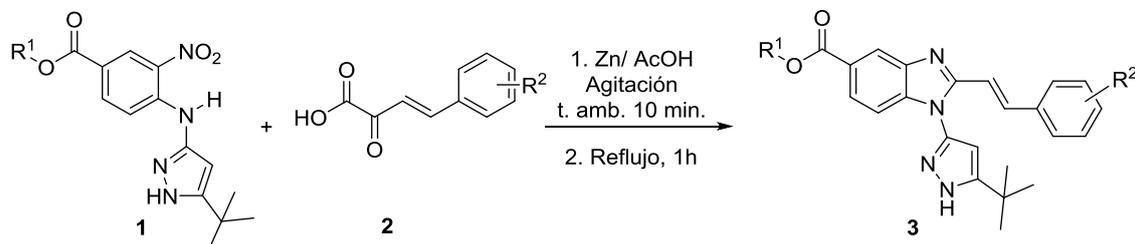
El núcleo del benzimidazol es catalogado como “llave maestra” porque es un núcleo fundamental de algunos compuestos que actúan con diferentes objetivos, generando diversas propiedades farmacológicas, entre los que se encuentran anticonvulsivos, anticancerígenos, antihipertensivos, antibacterianos, antipiréticos y antihistamínicos. Por lo tanto, la síntesis de estas estructuras privilegiadas mediante métodos ecoamigables y económicos son siempre deseables. Más aún, los 2-estirilbenzimidazoles son plantillas fundamentales para la formación compuestos farmacéuticos, productos naturales, materiales funcionales y productos agroquímicos. La amplia utilidad de estas estructuras, estimula a realizar importantes esfuerzos para su síntesis<sup>2</sup>.

Varios métodos han sido reportados en la literatura para la síntesis de 2-estirilbenzimidazoles. Convencionalmente, estas moléculas son preparadas mediante la reacción de *o*-fenilendiaminas con ácidos cinámicos, cinamaldehídos, cloruro de cinamoilo. Un método alternativo de la síntesis de 2-estirilbenzimidazoles se realiza en varias etapas con la reacción de Philips, seguido de la condensación de 2-metilbenzimidazoles con diferentes aldehídos aromáticos, bajo condiciones de reacción de deshidratación drásticas y en presencia de ácidos fuertes, catalizadores metálicos o promovidas por irradiación de microondas<sup>3</sup>. Pero desafortunadamente, muchos de estos procesos sufren algunas limitaciones, tales como condiciones de reacciones drásticas, bajos rendimientos, *workup* tediosos, largos tiempos de reacción, uso de catalizadores costosos, uso excesivo de agentes oxidantes, así como la generación de subproductos que los hace indeseables para su aplicación en el campo industrial y medicinal<sup>4</sup>.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se realizó la síntesis *one-pot* de 2-estirilbenzimidazoles mediante una reacción de ciclación reductiva de *o*-nitroanilinas *N*-heterocíclicas con diferentes ácidos arilidenpirúvicos en calentamiento convencional.

Los productos sintetizados fueron caracterizados por métodos de IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

## Resultados



$\text{R}^1 = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3$

$\text{R}^2 = 4-\text{OCH}_3, 3,4-(\text{OCH}_3)_2, 3,4,5-(\text{OCH}_3)_3, 4-\text{N}(\text{CH}_3)_2, 2-\text{OH}, 4-\text{OH}, 3,4-\text{OCH}_2\text{O}, 4-\text{Cl}, 4-\text{Br}, 4-\text{NO}_2$

### Esquema 1. Síntesis de 2-estirilbenzimidazoles

La estrategia sintética comienza con la obtención de los precursores que no están comercialmente disponibles, las *o*-nitroanilinas **1a-b** se prepararon mediante una estrategia sintética desarrollada por nuestro grupo de investigación, en donde, el ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico, es metilado a través de una esterificación de Fischer en metanol o etanol y ácido sulfúrico como catalizador. Posteriormente, el átomo de flúor fue desplazado por el 5(3)-aminopirazol mediante una sustitución nucleofílica aromática. Igualmente, los ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **2a-f**, se sintetizaron mediante la reacción entre los aldehído **2a-f** y el ácido pirúvico en metanol e hidróxido de potasio con agitación a temperatura ambiente.

La síntesis propuesta fue realizada (esquema 1), primero por la conversión del grupo nitro a amino, mediante el tratamiento del nitroéster **1a-b** con Zn/AcOH a temperatura ambiente durante 10 min., luego de corroborar la formación de la *o*-fenilendiamina por CCF, se sometió a reacción de ciclocondensación con el cetoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **2a**, en calentamiento a reflujo durante 1 h, el crudo obtenido se vertió sobre hielo y el precipitado formado se separó por filtración lavando con etanol-agua fría (1:1). Finalmente, el producto obtenido fue recrystalizado en diclorometano.

La estructura de la molécula obtenida se determinó mediante análisis espectroscópico. El espectro IR, mostró la absorción del grupo amino del pirazol a  $3161\text{ cm}^{-1}$  y una banda intensa a  $1701\text{ cm}^{-1}$  asignada al grupo carbonilo del éster. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura 1), se identifican 13 señales que corresponden a las esperadas para la molécula propuesta, se observan dos singuletes a 3.84 y 3.87 ppm asignados a los grupos metoxi y un singulete a 6.75 ppm que integra para dos protones, dado a los protones Ho del anillo aromático. En esta misma región, se aprecian dos dobletes con constante de acoplamiento a  $^3J = 16.0\text{ Hz}$ , característico de un sistema olefínico con sus protones en posición *trans*. El protón Ha aparece a 7.11 ppm, mientras que el protón Hb aparece desplazado a campo ligeramente más bajo a 7.916 ppm. Así mismo, se observan las tres señales de los protones del benzimidazol 8-H, 7-H y 5-H entre 7.50 y 8.53 ppm.

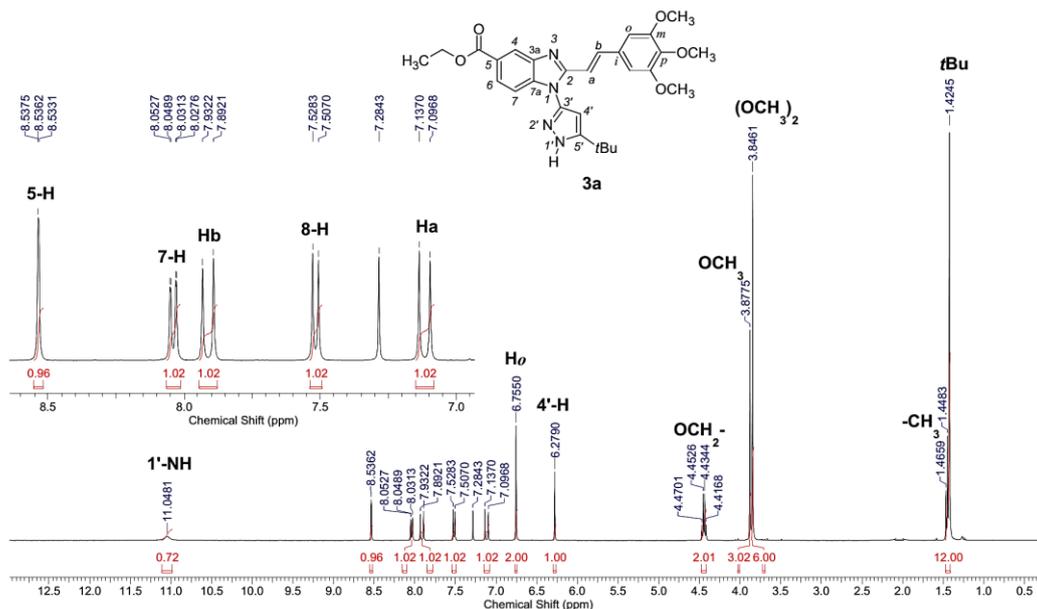


Figura 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **3a**, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

Por su parte, en el espectro de HMBC (figura 2), se destacan las correlaciones que permiten identificar la formación del anillo imidazólico, se observa una conexión entre el protón  $\text{H}_o$  del anillo aromático y los carbonos  $\text{C}_i$  y  $\text{C}_b$ , lo mismo hace el protón  $\text{H}_b$  con los carbonos  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_a$ ,  $\text{C}_i$  y  $\text{C}_2$ . Mientras que sólo  $\text{H}_a$  se correlaciona con  $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_b$ , lo cual indica que la molécula sufre por una descarboxilación para construir el anillo de cinco miembros, y corrobora la formación del 2-estirilbenzimidazol **3a**.

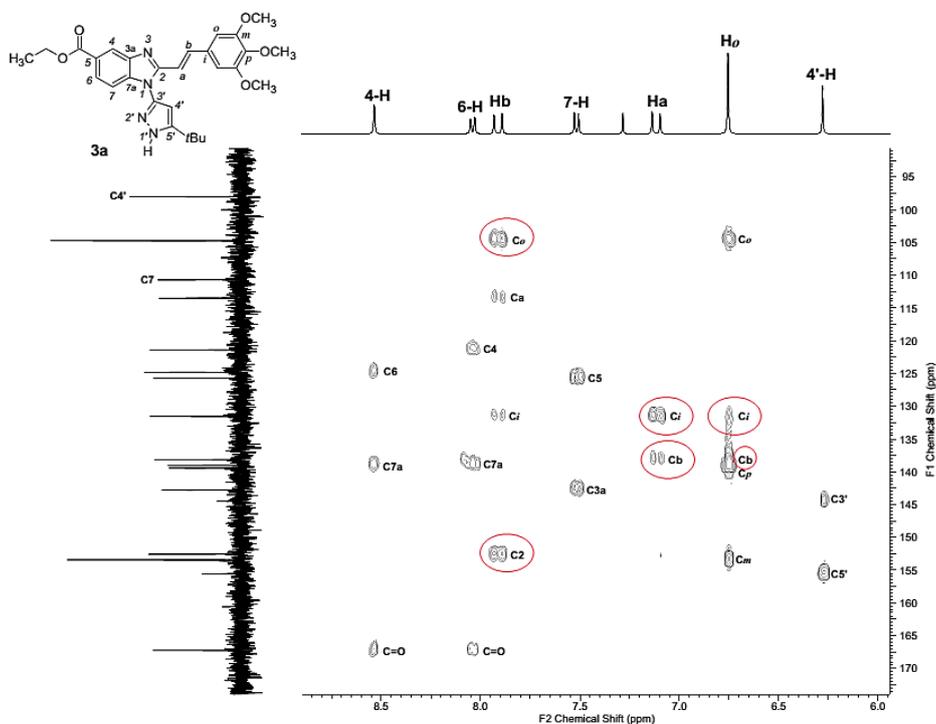


Figura 2. Espectro HMBC del producto inesperado **3a**,  $\text{CDCl}_3$

## Conclusiones

En conclusión, se ha demostrado una nueva ruta para la síntesis de 2-estirilbenzimidazoles **3a-I**, empleando una síntesis *one-pot* simple, rápida y de fácil purificación. Es considerado un método ecoamigable debido a que se evita aislamiento de intermediarios obteniendo rendimientos elevados y los productos fueron caracterizados completamente con las diferentes técnicas espectroscópicas. Además, el actual trabajo describe el potencial de los ácidos arilidenpíruvicos como intermediarios sintéticos claves para la construcción de nuevas estructuras.

## Referencias

1. Hayashi, Y. *Chem. Sci.*, 2016, (7), 866–880.
2. Ajani, O.O., Aderohunmu, D.V., Olorunshola, S.J., Ikpo, C.O., Olanrewaju I.O. *Orient. J. Chem.*, 2016, (32), 109-120.
3. Kumar, T.A., Kishore Babu, P.N., Devi, B.R. *Med. Chem. Res.*, 2015, (24), 1351–1364.
4. Curini, M., Epifano, F., Montanari, F., Rosati, O., Taccone, S. *Synlett.*, 2004, (10), 1832–1834.