

SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS NUEVAS 5-AMINOPIRAZOLIL IMIDAZOLONAS

Edwar Cortes^a, Nicolás Osorio Morales^a, Fernando Cuenú^a, Rodrigo Abonia ^b, Jairo Quiroga ^b, Braulio Insuasty^b,

^aGrupo de Investigación en Compuestos Organometálicos y Catálisis, Programa de Química, Universidad del Quindío, Armenia, A.A.2639, Colombia. ^bGrupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, A.A. 25360, Colombia.

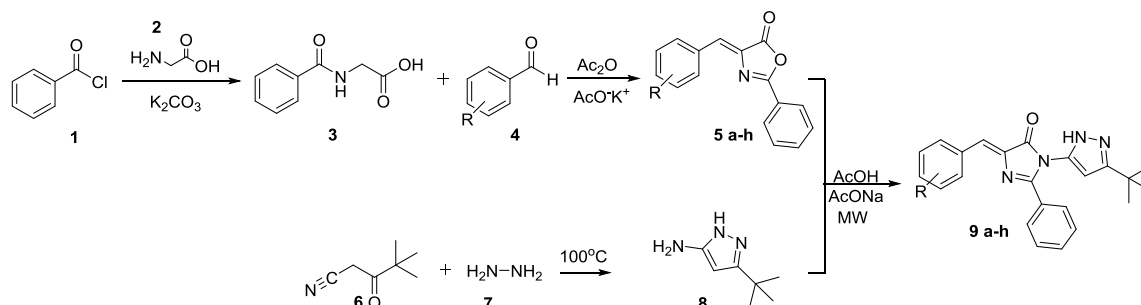
INTRODUCCIÓN

En el desarrollo de metodologías sintéticas para la obtención de compuestos heterocíclicos se han encontrado algunas limitaciones como largos tiempos de reacción, condiciones fuertes que pueden atender con el medio ambiente o catalizadores costosos y poco efectivos.¹ Con métodos alternativos es posible superar estas limitaciones notablemente, estos pueden ser reacciones asistidas por ultrasonido, microondas, reacciones en líquidos iónicos y fluidos supercríticos. La utilización de radiación microondas para la síntesis de imidazolonas presenta grandes beneficios: ahorro energético, tiempos cortos de procesamiento, mayor rendimiento, procedimiento económico y respetuoso con el medio ambiente, etcétera. En un proceso de síntesis por microondas existe un perfil inverso de temperatura comparado con los métodos convencionales: el calentamiento ocurre por conversión en lugar de por transferencia de energía.² Por otro lado, las azlactonas son plantillas altamente demandantes para la síntesis de varios compuestos biológicamente activos, como las imidazolonas que poseen actividades como agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antimicrobianos, anti-VIH. La ruta más importante para la preparación es mediante la reacción de Erlenmeyer– Plöchl a través de la condensación de compuestos carbonilos con ácido hipúrico (*N*-benzoilglicina)³ y luego son tratadas con distintas aminas.

El presente trabajo de investigación muestra diseño y síntesis nuevas imidazolonas reemplazando la posición N-3 con 5-aminopirazol mediante una reacción asistida por microondas, lo cual ha generado productos puros, con rendimientos moderados y fácil purificación.

RESULTADOS

A continuación se muestra la ruta de la síntesis de precursores y productos finales. En el esquema 1, se muestra el diagrama general de para la producción de las nuevas 1-(3-*ter*butil-1H-pirazolil)-5-imidazolonas mediante la síntesis de las oxazolonas precursoras a partir de cloruro de benzoilo y glicina en medio básico para formar el ácido hipúrico, luego se somete a una ciclocondensación con distintos aldehídos aromáticos. De igual forma, se prepara el 5-amino-3-*ter*butilpirazol a partir del 4,4-dimetil-2-oxopentanonitrilo e hidracina.⁴ Posteriormente, se somete a reacción vía microondas y reflujo las moléculas **5** y **8**, el medio ácido facilita la apertura del anillo oxazolónico para que el pirazol **8** realice el ataque nucleofílico sobre el anillo y finalmente mediante una deshidratación se forma nuevamente el anillo imidazolónico. De esta manera se obtienen las nuevas imidazolonas que presentan una coloración amarilla en diferentes tonalidades lo que era muy útil para el seguimiento de la reacción.



Esquema 1. Síntesis de las nuevas 5-imidazolonas.

La estructura de las moléculas obtenidas como productos finales se determinó mediante los diferentes métodos espectroscópicos (IR, RMN y EM). El espectro infrarrojo mostró consistencias con los resultados esperados, destacándose la tensión del grupo carbonilo que se desplazaba a frecuencias superiores comparadas con las normales para este grupo, debido a que este hace parte de un anillo de 5 miembros lo cual lo expone a un aumento de la tensión que se ve reflejado en el incremento en la frecuencia ($\sim 1790\text{cm}^{-1}$). Todos los pesos moleculares fueron confirmados por la espectrometría de masas (EM) en donde también se observaron los fragmentos más importantes como el ion *ter*butilo de m/z 57. La figura 1 muestra el espectro RMN ^1H para el compuesto **9a**, el cual muestra las nueve señales esperadas para la molécula propuesta. En él se destacan tres señales importantes del nuevo anillo incluido en la nueva imidazolona, a 1.32 ppm aparece un singulete que integra para nueve protones asignado al grupo *ter*butilo, en la región media se observa un singulete que integra para un protón y corresponde al H-8 y a campo bajo se identifica otro singulete atribuido al NH del pirazol H-12, las otras señales coinciden con todas las esperadas para la estructura planteada.

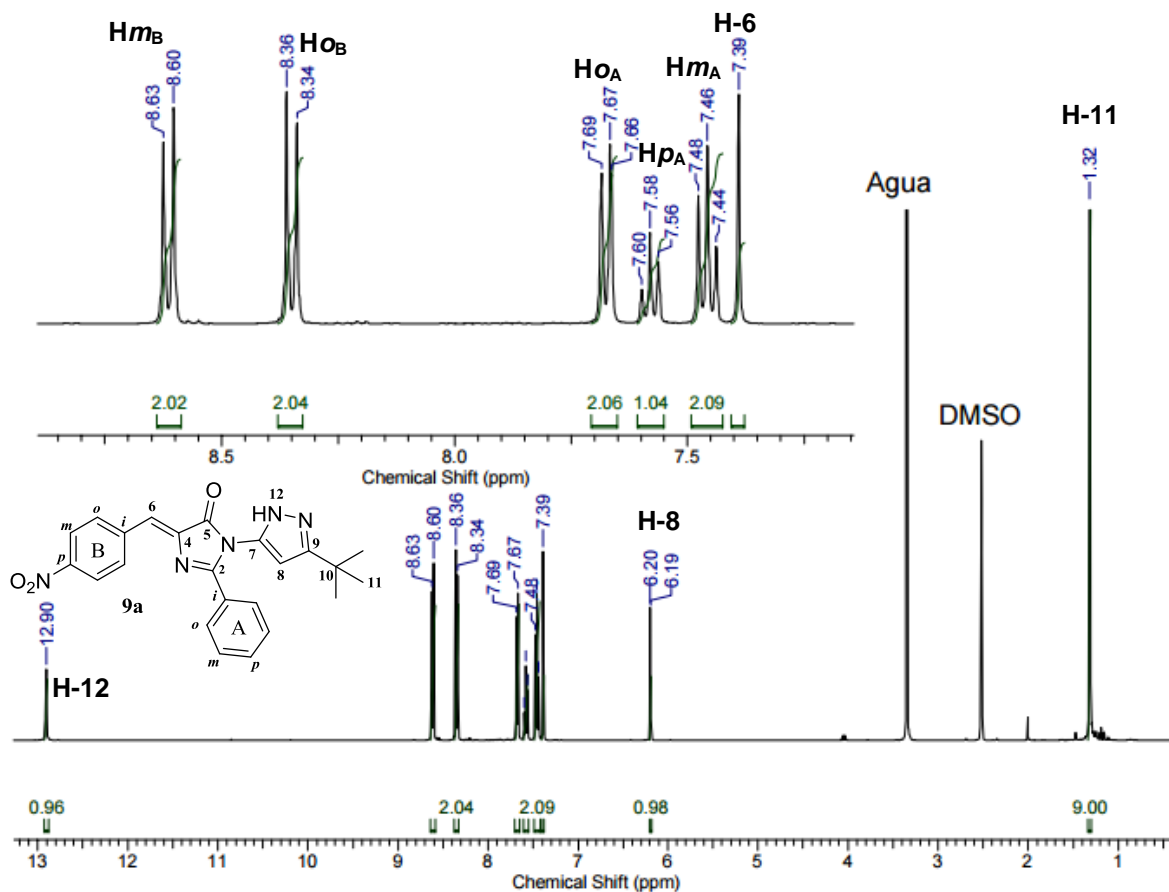

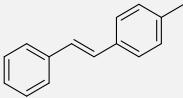

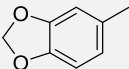
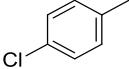
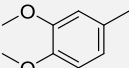


Figura 1. Espectro RMN ¹H del compuesto 9a, 400MHz, DMSO-d₆.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de las 2 metodologías utilizadas para la obtención de los productos finales, donde se destaca un mayor rendimiento y un menor tiempo de reacción en la reacción promovida por microondas.

Tabla 1. Características principales de las nuevas imidazolonas trisustituidas.

9	R	PM (g/mol)	color	Rendimiento		Tiempo de reacción		P. f. (°C)
				(%) [a]				
				Reflujo	M.O.	Reflujo	M.O.	
a		415	Amarillo	21	35	6 hs	35min	245-247
b		450	Amarillo	24	39	16 hs	35min	246-249

c		370	Amarillo	18	33	24 hs	35min	211-213
d		472	Amarillo	22	35	24 hs	35min	232-234
e		360	Marrón	16	35	6 hs	35min	125-127
f		412	Amarillo	30	45	3 hs	35min	229-230
g		404	Amarillo	33	40	8 hs	35min	237-238
h		430	Amarillo	51	60	16 hs	35min	191-193

CONCLUSIONES

Se sintetizaron 8 nuevas 5-imidazolonas *N*-sustituidas con el 5-aminopirazol **9a-h** a partir de la reacción entre oxazolonas 5-arilsustituidas con el 3-*tert*butil-5-amino-1*H*-pirazol bajo las condiciones de ácido acético y acetato de sodio anhidro a reflujo comparados con la reacción asistida por microondas, permitiendo esta última mejorar los rendimientos y tiempos de reacción.

REFERENCIAS

1. Rajiv Dua, Suman Shrivastava, S.K. Sonwane and S.K. Srivastava. *Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review*. Sagar, India : Advances in Biological Research, (2011) 5: 120-144.
2. Santos N. Mokale, Deepak K. Lokwani, Devanand B. Shind. Synthesis, in-vitro reverse transcriptase inhibitory activity and docking study of some new imidazol-5-one analogs. *Med Chem Res* (2014) 23:3752–3764.
3. Brian T. Gregg, Kathryn C. Golden, John F. Quinn, Dmytro O. Tymoshenko, William G. Earley, Dacia A. Maynard, Dana A. Razzano, W. Martin Rennells, and Jennifer Butcher. Expedient Lewis Acid Catalyzed Synthesis of a 3-Substituted 5-Arylidene-1-methyl-2-thiohydantoin Library. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1036–1040.
4. Abonia R, Cortés E, Insuasty B, Quiroga J, Nogueras M, Cobo J. *Synthesis of novel 1, 2, 5-trisubstituted benzimidazoles as potential antitumor agents*. *Eur J Med Chem* (2011) 46(9):4062–70.