

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMACEUTICA

INHIBIDORES POTENCIALES DE MONOAMINOOXIDASA: 4-(1-ARILIMIDAZOLIL) METILHIDRACINA

M.M. Herrador del Pino; J.M. López de Gregorio y J. Saénz de Buruaga Lerena

RESUMEN

Se prepara N-acetil-N'-[4-(1- arilimidazolil) metilén] hidracina (II) por reacción de 1-aril-4-formilimidazol (I) con acetilhidracina. La reducción de II produce N-acetil-N'-[4-(1-arilimidazolil) metil] hidracina (III). Este último compuesto se transforma en 4-(1-arilimidazolil) metilhidracina (IV) por hidrólisis con ácido clorhídrico. La configuración de II se establece mediante $^1\text{H-RMN}$.

SUMMARY

N-Acetyl-N'-[4(1-arylimidazolyl) methylene] hydrazine (II) is synthesized by reaction of 1-aryl-4-formylimidazole (I) with acetylhydrazine. Reduction of II yield N-acetyl-N'-[4-(arylimidazolyl) methyl] hydrazine (III). This compound give 4-(1-arylimidazolyl) methylhydrazine (IV) by hydrolisis with hydrochloric acid. The configuration of II has been established by $^1\text{H-NMR}$.

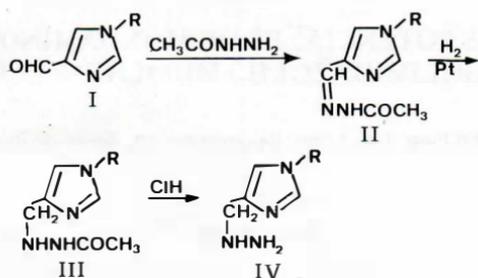
INTRODUCCION

Las propiedades inhibitoras de monoaminooxidasa de una serie de arilalquilhidracinas (1-3) y su utilidad clínica en el tratamiento de los estados depresivos, así como los estudios de QSAR sobre inhibidores enzimáticos realizados por diferentes investigadores (4-6), nos ha llevado a la síntesis de derivados hidracínicos, donde la parte arilalquímica de la estructura está representada por el radical 4-(1-arilimidazolil) metilo, como inhibidores potenciales de monoaminooxidasa.

RESULTADOS Y DISCUSION

En este trabajo se estudia la preparación de 4-(1-arilimidazolil) metilhidracina (IV). Esta preparación se ha realizado por reacción de 1-aril-4-formilimidazol (I) con acetilhidracina obteniéndose N-acetil-N'-[4-(1-arilimidazolil) metilén] hidracina (II). La reducción de II se efectuó con hidrógeno sobre platino a temperatura ambiente y a la presión de 5 atm. para dar N-acetil-N'-[4-(1-arilimidazolil) metil] hidracina (III). La hidrólisis de III con ácido clorhídrico origina el compuesto IV.

ESQUEMA I



Serie a R = p-etoxifenilo

Serie b R = p-tolilo

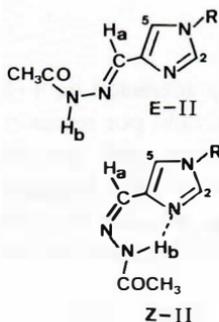
Los derivados 4-formilimidazólicos (I) se han preparado siguiendo los métodos descritos en la bibliografía (7, 8), así como la acetilhidracina (9).

Los espectros de ^1H -RMN de los productos brutos de reacción en la síntesis de los compuestos IIa y IIb pusieron de manifiesto la presencia de los dos isómeros E y Z, siendo el isómero mayoritario el de configuración E.

La separación de ambos isómeros se ha efectuado por recristalización fraccionada en EtOH 96 %, aislándose primero el isómero Z.

La configuración de estos compuestos se ha determinado, fundamentalmente, por el estudio de sus espectros de ^1H -RMN en dimetilsulfóxido- d_6 . Los cambios en los desplazamientos químicos de los protones H_a , H_b , H_2 y H_5 para los isómeros E y Z se recogen en la tabla I. El mayor desapantallamiento observado para el protón imínico, H_b , en el isómero Z es característico de un protón que está envuelto en un enlace de hidrógeno intramolecular. Parte de este desapantallamiento puede ser también resultado del efecto de la corriente anular del anillo imidazólico, puesto que el protón imínico está dentro de su zona de desapantallamiento.

FIGURA I



Los protones imidazólicos, H₂ y H₅, están también más desapantallados en el caso del isómero Z. Este desapantallamiento está de acuerdo con una retirada de densidad electrónica del anillo imidazólico a través del átomo de nitrógeno envuelto en el enlace de hidrógeno intramolecular.

El protón formílico, H_a, resuena a campo más alto en el isómero Z, debido a los efectos anisotrópicos que ejerce el átomo de nitrógeno exocíclico de hibridación sp² sobre dicho protón.

TABLA I

Cambios en los desplazamientos químicos de (E)- y (Z)-N-acetil-N'-[4-(1-arilimidazolil)metilén]hidracina (II)

Protón	(E)-IIa	(Z)-IIa	(E)-IIb	(Z)-IIb
H _a	8,20	7,25	8,35	7,23
H _b	11,05	12,75	11,15	12,70
H ₂	8,00	8,45	8,00	8,55
H ₅	8,00	8,15	8,00	8,20

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un Electrothermal Melting Point Apparatus (sin corregir). Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Unicam SP-1000 y en un Beckman 4250. Los espectros de ¹H-RMN se han realizado en un Hitachi-Perkin-Elmer R-20B y en un Hitachi-Perkin-Elmer R-600, ambos de 60 MHz; se han utilizado DMSO-d₆ como disolvente y TMS como referencia.

N-acetil-N'-[4-(1-arilimidazolil) metilén] hidracina (II)

0,017 mol de 1-aril-4-formilimidazol y 0,017 mol de acetilhidracina se disuelven en etanol absoluto. Esta disolución se mantiene a reflujo durante 90 min. Se deja enfriar a temperatura ambiente, cristalizando un sólido que se filtra y se recristaliza de etanol. Se aísla primero el isómero Z.

N-acetil-N'-[4-(1-p-etoxifenilimidazolil) metilén] hidracina (IIa)

Isómero E: Rendimiento: 67%. P.f: 200-203°C. IR (BrK): 3190, 3120, 3080, 2990, 2890 (varias bandas), 1675, 1620, 1540, 1515, 1480-1315 (varias bandas), 1270, 1250, 1080, 840, 790 cm⁻¹. ¹H-RMN: δ 1,20-1,50 (t, 3H, J = 6Hz), 2,20 (s, 3H), 3,90-4,10 (c, 2H, J = 6Hz), 7,00-7,70 (sistema AB, 4H, J = 9Hz), 8,00

(s, 2H), 8,20 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{16}N_4O_2$: C, 61, 76, H, 5,88, N, 20,59. Encontrado: C, 61, 54, H, 5,90, N, 20,50.

Isómero Z: Rendimiento: 31%. P.f: 167-170°C. IR (BrK): 3160, 3125, 3090-3070 (varias bandas), 2990-2895 (varias bandas), 1670, 1620, 1530, 1450-1310 (varias bandas). 1270, 1250, 1070, 840, 785 cm^{-1} . 1H -RMN: δ 1,20-1,50 (t, 3H, J = 6 Hz), 2,15 (s, 3H), 3,90-4,10 (c, 2H, J = 6Hz), 6,95-7,65 (sistema AB, 4H, J = 9 Hz), 7,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,75 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{16}N_4O_2$: C, 61,76, H, 5,88, N, 20,59. Encontrado: C, 61,80, H, 5,90, N, 20,45.

N-acetil-N' [4-(1-p-tolilimidazolil) metilén] hidracina (IIb)

Isómero E: Rendimiento: 74%. P.f: 190-193°C. IR (BrK): 3200, 3110, 3040, 2920, 2850, 1665, 1610, 1525, 1455-1330 (varias bandas), 1260, 810 cm^{-1} . 1H -RMN: δ 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,25-7,70 (sistema AB, 4H, J = 9Hz), 8,00 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 11,15 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{14}N_4O$: C, 64,46, H, 5,78, N, 23,14. Encontrado: C, 64,72, H, 5,80, N, 22,94.

Isómero Z: Rendimiento: 21%. P.f: 152-153°C. IR (BrK): 3160, 3115, 3040, 2920, 2850, 1670, 1610, 1530, 1450-1330 (varias bandas), 1265, 810 cm^{-1} . 1H -RMN: δ 2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 7,20-7,65 (sistema AB, 4H, J = 9Hz), 7,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,70 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{14}N_4O$: C, 64,46, H, 5,78, N, 23,14. Encontrado: C, 64,68, H, 5,71, N, 22,80.

N-acetil-N' [4-(1-arilimidazolil) metil] hidracina (III)

Se disuelve 0,016 mol de II en metanol, añadiéndose 5,8 g. de platino finalmente dividido y se hidrogena a 5 atm. durante 60-70 h. a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador y el filtrado se lleva a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto obtenido muestra en c.c.f., cloruro de metileno-metanol-(4:1) como eluyente, y yodo como revelador, una mancha muy intensa y otra débil de Rf superior.

La separación se ha realizado por cromatografía preparativa en columna de silicagel, usando como eluyente cloruro de metileno-metanol (10:1), obteniéndose dos fracciones cromatográficamente puras.

Primera fracción: compuesto II. Segunda fracción: compuesto III.

N-acetil-N' [4-(1-p-etoxifenilimidazolil) metil] hidracina (IIIa)

Rendimiento: 42%. IR (película): 3320, 3170, 3040, 2930, 1695, 1545, 1505-1325 (varias bandas), 1270, 1060, 845, 765 cm^{-1} . 1H -RMN: δ 1,20-1,42 (t, 3H, J=6Hz), 1,80 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,90-4,22 (c, 2H, J=6Hz), 4,90 (sa, 1H),

6,95-7,60 (sistema AB, 4H, J=9Hz), 7,48 (d, 1H, J=2Hz), 8,05 (d, 1H, J=2Hz), 9,37 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{18}N_4O_2$: C, 61,31, H, 6,57, N, 20,44. Encontrado: C, 61,54, H, 6,49, N, 20,50.

N-acetil-N'-[4-(1-p-tolilimidazolil) metil] hidracina (IIIb)

Rendimiento: 41 % . P.f: 115-117°C. IR (BrK): 3320, 3245, 3100, 3020, 2980, 2920, 1670, 1545, 1505-1335 (varias bandas), 1275, 860 cm^{-1} . 1H -RMN: δ 1,80 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 5,15 (sa, 1H), 7,22-7,60 (sistema AB, 4H, J=9Hz), 7,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,40 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{16}N_4O$: C, 63,93, H, 6,56, N, 22,95. Encontrado: C, 64,10, H, 6,40, N, 22,70.

4-(1-arilimidazolil) metilhidracina (IV)

Se suspende 0,002 mol de III en 6 ml. de ClH 4N. La mezcla se calienta a reflujo y bajo agitación durante 5 h. La solución se neutraliza con $CO_3 HNa$, evaporándose el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene un residuo sólido que se extrae varias veces con etanol absoluto caliente. Los extractos alcohólicos se evaporan a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza de etanol-éter.

4-(1-p-etoxifenilimidazolil) metilhidracina (IVa)

Rendimiento: 70 % . P.f: 205-207°C. 1H -RMN: δ 1,22-1,45 (t, 3H, J=6Hz), 3,88-4,22 (c, 2H, J=6Hz), 4,05 (s, 2H), 5,90 (sa, 3H), 6,95-7,60 (sistema AB, 4H, J=9Hz), 7,70 (s, 1H), 8,15 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{12}H_{16}N_4O$: C, 62,07, H, 6,90, N, 24,14. Encontrado: C, 62,20, H, 6,82, N, 24,20.

4-(1-p-tolilimidazolil) metilhidracina (IVb)

Rendimiento: 75 % . 1H -RMN: δ 2,40 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,10 (sa, 3H), 7,25-7,90 (sistema AB, 4H, J=9Hz), 8,00 (s, 1H), 8,45 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $C_{11}H_{14}N_4$: C, 65,35, H, 6,93, N, 27,72. Encontrado: C, 65,20, H, 6,86, N, 27,90.

Diclorhidrato de IVb

Se disuelve IVb en etanol absoluto caliente y se añade cloruro de hidrógeno etanólico hasta pH ligeramente ácido. El diclorhidrato formado se precipita con éter, se filtra y se cristaliza de etanol-éter. Rendimiento: 95 % . P.f: 180-182°C. Análisis.- Calculado para $C_{11}H_{14}N_4 \cdot 2ClH$: C, 48,00, H, 5,82, N, 20,36, Cl, 25,82. Encontrado: C, 48,32, H, 5,70, N, 20,60.

BIBLIOGRAFIA

1. HORITA, A.; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 122, 176 (1958).
2. BIEL, J.H.; DRUKKER, A.E.; MITCHELL, T.F.; SPRENGELER, E.P.; MUHFER, P.A.; CONWAY, A.C. y HORITA, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2805 (1959).
3. SPECTOR, S.; SHORE, P.A. y BRODIE, B.B.; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 127, 15 (1959).
4. HANSCH, C.; *Int. Encycl. Pharmacol. Therap.*, 1, 75 (1973).
5. FUJITA, T.J.; *J. Med. Chem.*, 16, 923 (1973).
6. JOHNSON, C.L.; *J. Med. Chem.*, 19, 600 (1976).
7. GARCIA GONZALEZ, F.; FERNANDEZ BOLAÑOS, J. y MENENDEZ GALLEGO, M.; *Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim.*, 60-B, 653 (1964).
8. FERNANDEZ BOLAÑOS, J.; HEREDIA MORENO, A. y TURJILLO, C.; *Anal. Real Soc. Esp. Fis. y Quim.*, 65-B, 411 (1964).
9. KOST, A.N. y SAGITULLIN, R.S.; *Zhur. Obshchei. Khim.*, 27, 3338 (1957).