

Reactividad de 2-acetilhidrazonometil-1-arilimidazol frente a agentes reductores

Reactivity of 2-acetylhydrazonemethyl-1-arylimidazole with reducing agents

BARRERO, A. F.; HERRADOR, M. M. y POYATOS, J. A.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada
18071-Granada, España.

RESUMEN

La hidrogenación catalítica de los compuestos **1** origina mayoritariamente el producto resultante de la hidrogenólisis del enlace C=N y sólo se obtienen bajos rendimientos de las hidracidas **2** al utilizar Pd(C) como catalizador.

La reducción con AlLiH_4 de **1a** rinde, para el estereoisómero *Z*, la hidracida **2a**; mientras que el estereoisómero *E* conduce por hidrogenólisis a los compuestos **4a** y **5a**.

Palabras clave: 2-acetilhidrazonometil-1-arilimidazol. Reducción. Reactividad.

ABSTRACT

Catalytic hydrogenation of compounds **1** led mainly to the products resulting of the hydrogenolysis of the bond C=N, while the hydrazides **2** were obtained in small yields using Pd(C) as catalyst.

Reduction of **1a** with AlLiH_4 yielded the hydrazide **2a** for the *Z* stereoisomer and the products **4a** and **5a** for the *E* stereoisomer by hydrogenolysis.

Key words: 2-acetylhydrazonemethyl-1-arylimidazole. Reduction. Reactivity.

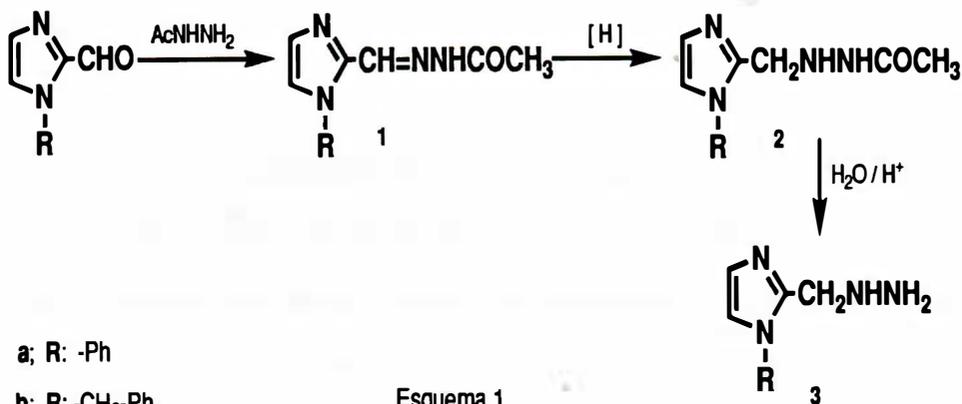
Recibido: 24-6-1994

Aceptado: 12-7-1994

BIBLID [0004-2927(1994) 35:2; 309-314]

INTRODUCCIÓN

Dentro de los trabajos encaminados al desarrollo de alquil(aril)-hidracinometilimidazoles como inhibidores selectivos de monoaminoxidasa (MAO), se han preparado una serie de hidrazonas derivadas de formilimidazoles 1-sustituidos (1,2), (esquema 1).

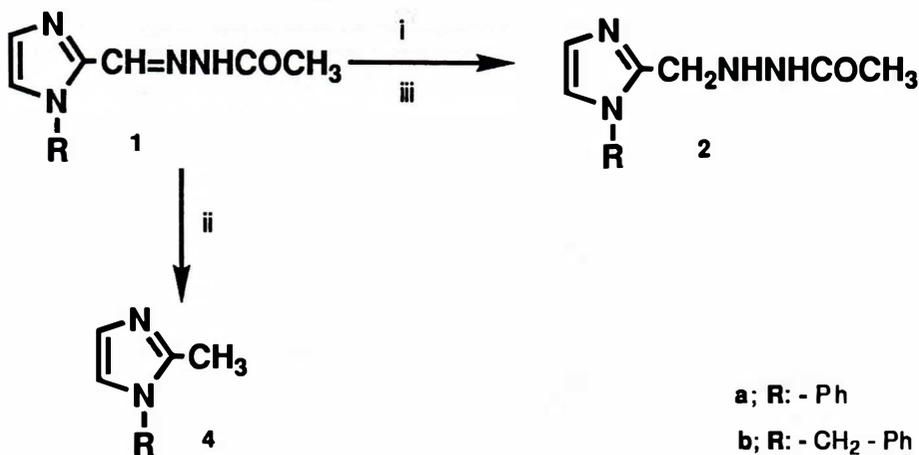


En este trabajo estudiamos el comportamiento de los compuestos **1** frente a diferentes condiciones de reducción para facilitar la preparación de 1-alkyl(aryl)-2-hidracinometilimidazoles (**3**).

MÉTODOS Y RESULTADOS

El estudio se comenzó buscando las condiciones óptimas para la reducción selectiva del grupo C=N en presencia del grupo amida en los compuestos **1**.

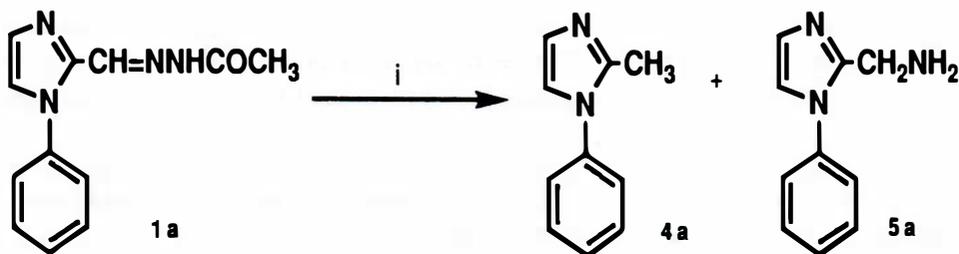
Esquema 2



i, H₂ / Pd (C); ii, H₂ / Pt (C) o PtO₂; iii, ALiH₄ / THF, -15 °C

En función de los resultados favorables conseguidos con otras hidracidas imidazólicas (1,3), se comenzó con las hidrogenaciones catalíticas. El resumen de las pruebas realizadas, muestra que si el catalizador es Pd(C), se obtiene el producto resultante de la hidrogenación del enlace C=N (hidracida **2b**), no observándose reducción del grupo amida ni hidrogenolisis. En cambio, si utilizamos Pt(C) o PtO₂, se obtienen siempre los compuestos **4**, productos de la hidrogenolisis del enlace C=N.

A continuación se estudió la reducción química de **1a** con AlLiH₄. Esta transformación se ve afectada por la temperatura; cuando se utiliza el estereoisómero *Z* a -15 °C, la reducción es suave y se obtiene la hidracida **2a** (esquema 2). El estereoisómero *E*, reducido a reflujo de éter, rinde los compuestos **4a** y **5a**, este último resultante de la hidrogenolisis del enlace N-N (esquema 3).



i, AlLiH₄ / éter, reflujo

Esquema 3

Todos los compuestos han sido identificados a partir de sus datos espectroscópicos, siendo los de **5a** coincidentes con los descritos en bibliografía (4).

Los resultados de este estudio indican que las velocidades de las reacciones de hidrogenación y de hidrogenolisis en los compuestos **1** deben ser muy similares, no deteniéndose fácilmente la transformación en la etapa de hidracida. Por otra parte, se ha observado que la hidrogenolisis del enlace C-N está favorecida sobre la del enlace N-N, dada la mayor reactividad del enlace análogo a uno bencílico.

EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros de masas se han registrado en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5988 A. Los espectros de

IR se han realizado en un espectrómetro Perkin-Elmer 983 G. Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker WP 80 SY (80 MHz) y Bruker AM-300 (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C) utilizando TMS como patrón interno.

Reducciones de 1-fenil-2-acetilhidrazonometilimidazol (1a).

Método A: Una disolución de **Z-1a** (0.44 mmol) en THF (1 ml) se adiciona gota a gota sobre otra de AlLiH_4 (0.44 mmol / 1 ml THF) a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ y con agitación. La mezcla de reacción se mantiene a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 7 horas y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. Se destruye el complejo formado mediante adición cuidadosa de una solución de KOH (40%). La fase sobrenadante se decanta y se seca sobre K_2CO_3 anhidro, obteniéndose por eliminación del disolvente 56 mg de una mezcla de **1a** y **2a** en proporción 9:1. La fase acuosa se extrae varias veces con CHCl_3 ; las fases clorofórmicas se reúnen y secan sobre Na_2SO_4 anhidro, obteniéndose por evaporación del disolvente **2a** (29 mg).

Método B: Una disolución de **E-1a** (0.44 mmol / 1 ml éter) se adiciona gota a gota sobre una disolución de AlLiH_4 (0.44 mmol / 6 ml éter) a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se mantiene 10 horas a temperatura ambiente y se calienta 4 horas a reflujo.

Una vez manipulada la reacción como se indica en el método A, se reúnen los dos crudos y se cromatografían en columna de silicagel utilizando mezclas de C_6H_6 : AcOEt de polaridad creciente, obteniéndose 24 mg de **4a**, 21 mg de **5a** y 28 mg de **E-1a**.

Método C: A una disolución etanólica de **1a** (4.21 mmol / 20 ml) se le añaden 4 gr de Pt(C) al 10% y se hidrogena a 5 atm y temperatura ambiente durante 140 horas. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado obtenido se lleva a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose 722 mg de un crudo que se cromatografía en columna sobre silicagel, eluyendo con mezclas de C_6H_6 : AcOEt de polaridad creciente. Se obtiene **4a** (296 mg).

Método D: 100 mg de PtO_2 se añaden a una disolución etanólica de **E-1a** (0.44 mmol / 4 ml). Se hidrogena a 5 atm durante 40 horas a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose 65 mg de una mezcla de **4a** y **E-1a** en proporción 2:3.

1-fenil-2-acetilhidracinometilimidazol (2a). aceite. IR (película, cm^{-1}): 3250, 3190, 1660. EIMS, 70 eV, m/z, (int rel): 230 [M]⁺ (0.1), 172 (13), 157 (51), 130 (12), 77 (19), 43 (100). ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (3H, s, CH_3CO), 3.57 (1H, sa, $\text{CH}_2\text{-NH-NH}$), 4.02 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.10 (1H, s, H-5), 7.12 (1H, s, H-4), 7.30-7.55 (5H, m, Ph), 8.35 (1H, sa, NH-NH-CO). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.3 (q, CH_3CO), 47.5 (t, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 121.6 (d, C-5), 125.7 (d, C-2',6'),

127.9 (d, C-4), 128.8 (s, C-4'), 129.7 (d, C-3',5'), 137.2 (s, C-1'), 145.0 (s, C-2), 169.4 (s, CH₃CO). (2).

1-fenil-2-metilimidazol (3a)

Sirupo incoloro. IR (película, cm⁻¹): 3200, 3110, 3062, 2924, 2852, 1954, 1528, 1499, 1451, 1414, 1302, 768, 697. EIMS, 70 eV, m/z (int rel): 158 [M]⁺ (100), 157 (50), 130 (79), 117 (41), 104 (31), 81 (42), 77 (69). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.37 (3H, s, Me), 6.99 (1H, d, J=1.4 Hz, H-5), 7.04 (1H, d, J=1.4 Hz, H-4), 7.26 (2H, dda, J₁=1.7 Hz, J₂=8.6 Hz, H-2', 6'), 7.46 (3H, m, H-3',4', 5'). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 31.5 (q, CH₃), 120.3 (d, C-5), 123.6 (d, C-4), 125.8 (d, C-2',6'), 128.3 (s, C-4'), 130.4 (d, C-3',5'), 133.7 (s, C-1'), 142.4 (s, C-2).

Reducciones de 1-bencil-2-acetilhidrazonometilimidazol (1b).

Método C: Se hidrogenan 2.07 mmol de **E-1b** disueltos en MeOH (20 ml) para obtener 92 mg de **4b** y 144 mg de **E-1b**.

Método E: 0.41 mmol de **E-1b** se hidrogenan según el procedimiento descrito en el método D, pero utilizando Pt(C) 10% como catalizador y 4 atm de presión. Se obtienen 63 mg de una mezcla de **E-1b** y **2b** en proporción 2:1.

Método F: A una disolución etanólica de **Z-1b** (0.50 mmol / 6 ml) se añaden 120 mg de PtO₂ y 0.1 ml de AcOH. La mezcla se hidrogena a 5 atm durante 36 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar el catalizador y eliminar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 84 mg de una mezcla de **4b**, **E-1b** y **Z-1b** en proporciones 3:3:8.

1-bencil-2-acetilhidracinometilimidazol (2b). aceite. IR (película, cm⁻¹): 3251, 3030, 3190, 1655. EIMS, 70 eV, m/z (int rel): 243 [M + 1]⁺ (0.6), 186 (20), 171 (32), 169 (12), 91 (91), 43 (100). ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 1.95 (3H, s, CH₃CO), 3.80 (1H, sa, CH₂-NH-NH), 4.02 (2H, s, CH₂-NH), 5.18 (2H, sa, CH₂-Ph), 6.88 (1H, d, J=2 Hz, H-5), 6.98 (1H, d, J=2 Hz, H-4), 7.07 (2H, m, H-2',6'), 7.22-7.33 (3H, m, H-3',4', 5'), 8.37 (1H, sa, NH-NH-CO). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 20.9 (q, CH₃CO), 47.2 (t, CH₂-NH), 49.6 (t, CH₂-Ph), 120.9 (d, C-5), 120.9 (d, C-4'), 126.9 (d, C-3',5'), 127.1 (d, C-4), 128.8 (d, C-2',6'), 136.1 (s, C-1'), 144.5 (s, C-2), 127.1 (d, C-4), 169.8 (s, CH₃CO) (2).

1-bencil-2-metilimidazol (4b)

Sirupo incoloro. IR (película, cm⁻¹): 3113, 2976, 2929, 1598, 1497, 1449,

1375, 1261, 1112, 762, 695. EIMS, 70 eV, m/z (int rel): 173 [M+1] (4), 172 [M]⁺ (34), 145 (0.2), 130 (0.6), 103 (10), 91 (100), 65 (10), 51 (3). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (3H, s, Me), 5.00 (2H, s, CH₂-Ph), 6.80 (1H, d, J=1.2 Hz, H-5), 6.90 (1H, d, J=1.2 Hz, H-4), 7.01 (2H, dd, J₁=1.6 Hz, J₂=7.9 Hz, H-2', 6'), 7.46 (3H, m, H-3',4',5'). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 12.9 (q, CH₃), 49.6 (t, CH₂-Ph), 119.8 (d, C-5), 126.5 (d, C-3',5'), 127.0 (d, C-4), 127.8 (d, C-4'), 128.8 (d, C-2',6'), 136.2 (s, C-1'), 144.8 (s, C-2).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) HERRADOR DEL PINO, M. M.; LÓPEZ DE GREGORIO, J. M.; SAÉNZ DE BURUAGA LERENA, J. *Ars Pharm*, 26, 11 (1985).
- (2) BARRERO, A. F.; SUÁREZ ORTEGA, M. D.; HERRADOR DEL PINO, M. M.; MARÍN GODOY, A.; POYATOS GARCÍA, J. A. *Ars Pharm*, en prensa.
- (3) HERRADOR DEL PINO, M. M.; MARÍN GODOY, A. Resultados sin publicar.
- (4) GEBERT, U.; VON KERÉKJÁRTÓ, B. *Justus Liebigs Ann Chem*, 718, 249 (1968).