

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMACEUTICA

4-(ARILAMINOMETIL) IMIDAZOLES. 1. 1-p-TOLIL-4-(ARILAMINOMETIL) IMIDAZOL

M. M. Herrador del Pino, F. Romero García y J. Saénz de Buruaga Lerena

RESUMEN

Se prepara 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol (I) por reacción de 1-p-tolil-4-formilimidazol con arilamina. La reducción de I da 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol (II). La configuración de I se establece mediante $^1\text{H-NMR}$.

SUMMARY

1-p-Tolyl-4-(arylaminomethyl) imidazole (I) is synthesized by reaction of 1-p-tolyl-4-formylimidazole with arylamine. Reduction of I give 1-p-tolyl-4-(arylaminomethyl) imidazole (II). The configuration of I has been established by $^1\text{H-NMR}$.

INTRODUCCION

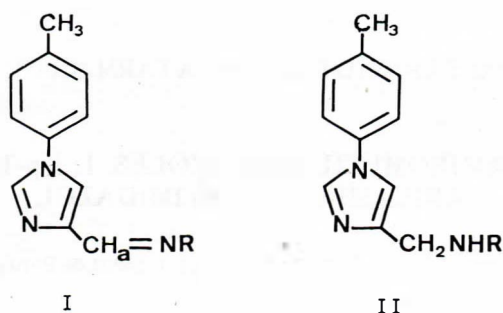
La mitad aril-heteroarilamínica se encuentra presente en numerosos antihistamínicos H_1 usados en clínica para el tratamiento de los estados alérgicos (tripele-namina, pirilamina, etc.).

hemos sintetizado una serie de compuestos donde la parte aril-heteroarilamínica está constituida por 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol (II).

RESULTADOS Y DISCUSION

En este trabajo se estudia la preparación de los compuestos II. Esta síntesis se ha efectuado por reacción de 1-p-tolil-4-formilimidazol con la arilamina correspondiente, obteniéndose 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol (I). La reducción de I con borohidruro sódico, a temperatura ambiente, da 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol (II).

FIGURA I



- a R = p-etoxifenilo
- b R = p-metoxifenilo
- c R = p-tolilo
- d R = fenilo

La preparación de 1-p-tolil-4-formilimidazol se ha realizado siguiendo el método indicado en la bibliografía (1).

Los espectros de ^1H -RMN de los productos brutos de reacción en la síntesis de los compuestos Ia-d pusieron de manifiesto la presencia de un único compuesto, en todos los casos, al que se le ha asignado la configuración E.

La configuración de esta base de Schiff se ha determinado, fundamentalmente, por ^1H -RMN, basándonos en el desplazamiento químico del protón formílico H_a , puesto que este protón resuena a campo semejante al del protón formílico de los isómeros E de otros derivados iminometilimidazólicos que han sido sintetizados en nuestro laboratorio y en cuya síntesis se han aislado ambos isómeros, E y Z, (2,3).

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. Los espectros de ^1H -RMN se han realizado en un Hitachi-Perkin-Elmer R-20B y en un Bruker WP80SY de 60 y 80 MHz, respectivamente; se han utilizado Cl_3CD como disolvente, y TMS como referencia.

1-p-Tolil-4-(ariliminometil)imidazol (I)

Se disuelve 0,01 mol de 1-p-tolil-4-formilimidazol en la mínima cantidad de metanol. Esta disolución se calienta a ebullición, y con agitación se añade una solución metanólica de la arilamina correspondiente y 0,5 ml. de ácido acético gla-

cial, continuándose el calentamiento durante 1h. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente, obteniéndose un compuesto cristalino, que se filtra y recristaliza de etanol: agua (1:1).

(E)-1-p-tolil-4-(p-etoxifeniliminometil) imidazol (Ia)

Rendimiento: 89%. P.f: 185-188°C. IR (BrK): 3120, 3080, 2995-2840 (varias bandas), 1490, 1400, 1335, 1265, 1060, 830, 760 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 1,30-1,53 (t, 3H, $J=6\text{Hz}$), 2,40 (s, 3H), 3,85-4,22 (c, 2H, $J=6\text{Hz}$), 6,82-7,32 (sistema AB, 4H, $J=9\text{Hz}$), 7,32 (s, 4H), 7,90 (s, 2H), 8,53 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C, 74,74, H, 6,23, N, 13,77. Encontrado: C, 74,90, H, 6,00, N, 13,52.

(E)-1-p-tolil-4-(p-metoxifeniliminometil) imidazol (Ib)

Rendimiento: 90%. P.f: 173-175°C. IR (BrK): 3140, 3030, 2960, 2860, 1650, 1590, 1560-1520 (varias bandas), 1480, 1380, 1255, 1050, 825 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,40 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,83-7,33 (sistema AB, 4H, $J=9\text{Hz}$), 7,33 (s, 4H), 7,90 (s, 2H), 8,53 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 74,22, H, 5,84, N, 14,43. Encontrado: C, 74,50, H, 5,80, N, 14,42.

(E)-1-p-tolil-4-(p-toliliminometil) imidazol (Ic)

Rendimiento: 92%. P.f: 190-192°C. IR (BrK): 3130, 3080, 2940, 2880, 1650, 1615, 1560-1520 (varias bandas), 1495, 1385, 1250, 820 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,38 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,20 (s, 4H), 7,30 (s, 4H), 7,90 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 78,54, H, 6,18, N, 15,27. Encontrado: C, 78,22, H, 6,00, N, 15,57.

(E)-1-p-tolil-4-(feniliminometil) imidazol (Id)

Rendimiento: 78%. P.f: 186-188°C. IR (BrK): 3140, 3100, 2960, 2890, 1650, 1610, 1570-1505 (varias bandas), 1465, 1385, 1255, 830, 765, 705 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,40 (s, 3H), 7,30 (s, 9H), 7,87 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 78,16, H, 5,74, N, 16,09. Encontrado: C, 77,98, H, 5,80, N, 16,24.

1-p-Tolil-4-(arilaminometil) imidazol (II)

0,005 mol de I se disuelve en una mezcla de metanol-agua (2:1). A esta disolución se añade, en pequeñas porciones y con agitación, 0,01 mol de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente y con agitación durante 24 h. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un sólido que se extrae varias veces con cloroformo. El extracto cloroformico se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza de etanol-agua (1:1).

1-p-Tolil-4-(p-etoxifenilaminometil) imidazol (IIa)

Rendimiento: 60 % . P.f: 149-150°C. IR (BrK): 3340, 3160, 3070, 2995-2830 (varias bandas), 1630, 1550, 1470, 1360, 1250, 1070, 830, 790 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 1,25-1,45 (t, 3H, J=6Hz), 2,37 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,82-4,10 (c, 2H, J=6Hz), 4,30 (s, 2H), 6,50-7,87 (sistema AB, 4H, J=8Hz), 7,17 (d, 1H, J=2Hz), 7,25 (s, 4H), 7,77 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: C, 74,26, H, 6,84, N, 13,68. Encontrado: C, 74,50, H, 6,71, N, 13,90.

1-p-Tolil-4-(p-metoxifenilaminometil) imidazol (IIb)

Rendimiento: 74% . P.f: 146-148°C. IR (BrK): 3310, 3140, 3040, 2990-2840 (varias bandas), 1630, 1540, 1450, 1355, 1250, 1050, 820, 780 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,40 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,60-6,87 (sistema AB, 4H, J= 8Hz), 7,15 (d, 1H , J=2Hz), 7,25 (s, 4H), 7,77 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C, 73,72, H, 6,48, N, 14,33. Encontrado: C, 73,90, H, 6,40, N, 14,50.

1-p-Tolil-4-(p-tolilaminometil) imidazol (IIc)

Rendimiento: 65 % . P.f: 158-160°C. IR (BrK): 3320, 3150, 3040, 2980, 2840, 1630, 1540, 1470, 1380, 1265, 820 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 6,57-7,05 (sistema AB, 4H, J=8Hz), 7,15 (d, 1H, J=2Hz), 7,22 (s, 4H), 7,77 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3$: C, 77,97, H, 6,86, N, 15,16. Encontrado: C, 78,20, H, 6,87, N, 14,92.

1-p-Tolil-4-(fenilaminometil) imidazol (IId)

Rendimiento: 62 % . P.f: 134-136°C. IR (BrK): 3320, 3140, 3050, 2840, 1610, 1540, 1510, 1450, 1390, 1265, 820, 750, 690 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$: δ 2,40 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,62-6,87 (m, 5H), 7,17 (d, 1H, J=2Hz), 7,25 (s, 4H), 7,77 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 77,56, H, 6,46, N, 15,97. Encontrado: C, 77,50, H, 6,47, N, 16,00.

BIBLIOGRAFIA

1. HUBER, G.; SCHIER, D. y DRUEY, J; *Helv. Chim. Acta*, 43, 713, 1767 (1960).
2. HERRADOR DEL PINO, M.M. y SAENZ DE BURUAGA LERENA, J; *An. Quim.*, 79C, 99 (1983).
3. HERRADOR DEL PINO, M.M.; LOPEZ DE GREGORIO, J.M. y SAENZ DE BURUAGA LERENA, J; *Ars Pharmaceutica*, (en prensa).