

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMACEUTICA

4-(ARILAMINOMETIL) IMIDAZOLES. 2.1-p-METOXIFENIL-4-(ARILAMINOMETIL) IMIDAZOL

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

RESUMEN

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

SUMMARY

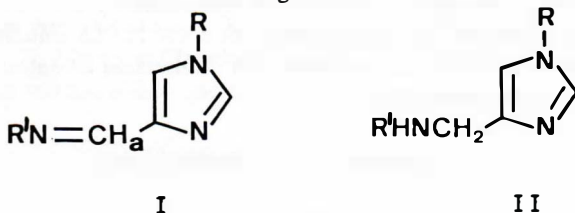
1-p-Methoxyphenyl-4-(aryliminomethyl) imidazole (I) is synthesized by reaction of 1-p-methoxyphenyl-4-formylimidazole with arylamine. Reduction of I give 1-p-methoxyphenyl-4-(arylaminoethyl) imidazole (II). The configuration of I has been established by  $^1\text{H-NMR}$ .

INTRODUCCION

En una comunicación previa (1) se indica la preparación de 1-p-tolil-4-(arilaminometil) imidazol, como mitad aril-heteroarilamínica que formará parte de la estructura de compuestos con potencial actividad antihistamínica  $\text{H}_1$ .

En este trabajo se describe la síntesis de 1-p-metoxifenil-4-(arilaminometil) imidazol (II) y se determina la configuración E o Z del intermedio de reacción I por estudio de  $^1\text{H-RMN}$ .

Figura 1



R = p-metoxifenilo

a R' = p-etoxifenilo

b R' = p-metoxifenilo

c R' = p-tolilo

d R' = fenilo

## RESULTADOS Y DISCUSION

La preparación de los compuestos II se ha realizado por condensación de 1-p-metoxifenil-4-formilimidazol (2) con arilamina y posterior reducción de la base de Schiff obtenida, I, con borohidruro sódico a temperatura ambiente.

En la síntesis de los compuestos I se ha aislado un sólo estereoisómero en todos los casos, al que se le ha asignado configuración E.

El estudio de la configuración de los compuestos I se ha efectuado por  $^1\text{H-RMN}$ , basándonos fundamentalmente en el desplazamiento químico ( $\delta$ ) del protón del grupo formilo,  $\text{H}_a$ .

El protón formílico,  $\text{H}_a$ , en los compuestos I resuena a 8,50 ppm., desplazamiento químico que es semejante al de los isómeros E de otras series de derivados 4-iminometilimidazólicos. Así, el protón formílico de (E)-1-aryl-4-hidroxiiminometilimidazol resuena a  $7,97 \pm 0,02$  ppm. (3). En el caso de (E)-N-acetil-N'-[4-(1-arylimidazolil) metilén] hidracina, el desplazamiento químico es de  $8,27 \pm 0,8$  ppm. (4).

## 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  $^1\text{H-RMN}$  se han realizado en un Hitachi-Perkin-Elmer R-20B y en un Bruker WP80SY de 60 y 80 Mz, respectivamente; se han utilizado  $\text{Cl}_3\text{CD}$  como disolvente y TMS como referencia.

### 1-p-Metoxifenil-4-(ariliminometil) imidazol (I)

Se disuelve 0,01 mol de 1-p-metoxifenil-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 glacial, 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-metoxifenil-4-(p-etoxifeniliminometil) imidazol (Ia)

Rendimiento: 92 por ciento. P.f:  $128-130^\circ\text{C}$ . IR (BrK): 3100, 3050, 2940, 2840, 1630, 1580, 1545-1505 (varias bandas), 1460, 1330, 1240, 1070, 830,

780  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,25-1,50 (t, 3H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,83 (s, 3H), 3,83-4,15 (c, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,78-7,40 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 6,85-7,30 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,82 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 71,03, H, 5,92, N, 13,08. Encontrado: C, 71,28, H, 6,00, N, 12,98.

*(E)-1-p-metoxifenil-4-(p-metoxifeniliminometil) imidazol (Ib)*

Rendimiento: 95 por ciento. P.f: 130-132°C. IR (BrK): 3130, 3080, 2840, 1645, 1610, 1595-1515 (varias bandas), 1480, 1385, 1260, 1050, 840  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,82-7,32 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 6,90-7,42 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,85 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 70,36, H, 5,54, N, 13,68. Encontrado: C, 70,20, H, 5,56, N, 13,70.

*(E)-1-p-metoxifenil-4-(p-toliliminometil) imidazol (Ic)*

Rendimiento: 87 por ciento. P.f: 140-142°C. IR (BrK): 3100, 3040, 2960, 2840, 1650, 1620, 1560-1515 (varias bandas), 1455, 1380, 1260, 1045, 835  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  2,45 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,87-7,40 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,20 (s, 4H), 7,83 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : C, 74,23, H, 5,84, N, 14,43. Encontrado: C, 74,02, H, 5,90, N, 14,30.

*(E)-1-p-metoxifenil-4-(feniliminometil) imidazol (Id)*

Rendimiento: 80 por ciento. P.f: 195-197°C. IR (BrK): 3110, 3060, 3010, 2960, 1640, 1605, 1565-1500 (varias bandas), 1460, 1260, 1040, 830, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  3,85 (s, 3H), 6,90-7,42 (sistema AB, 4H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,30 (s, 5H), 7,85 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : C, 73,65, H, 5,41, N, 15,16. Encontrado: C, 73,75, H, 5,40, N, 15,35.

*1-p-Metoxifenil-4-(arilaminometil) imidazol (II)*

0,005 mol de I se disuelve en metanol y se añade, a continuación, 0,01 mol de borohidruro sódido, en pequeñas porciones y con agitación. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente, manteniéndose la agitación, durante 24 h. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un sólido que se extrae varias veces con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato sódido 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-Metoxifenil-4-(p-etoxifenilaminometil) imidazol (IIa)*

Rendimiento: 99 por ciento. P.f: 145-147°C. IR (BrK): 3300, 3120, 3050, 2980, 2900, 2840, 1620, 1530, 1460, 1395, 1250, 1060, 820, 785  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-R}$

MN:  $\delta$  1,27-1,42 (t, 3H, J=6Hz), 3,80 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,82-4,10 (c, 2H), J=6Hz), 4,27 (s, 2H), 6,60-6,87 (sistema AB, 4H, J= 8Hz), 6,90-7,32 (sistema AB, 4H, J=10Hz), 7,12 (d, 1H), J=2Hz), 7,72 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O_2$ : C, 70,59, H, 6,50, N, 13,00. Encontrado: C, 70,35, H, 6,51, N, 13,21.

*1-p-Metoxifenil-4-(p-metoxifenilaminometil) imidazol (IIb)*

Rendimiento: 98 por ciento. P.f: 126-128°C. IR (BrK): 3300, 3120, 3060, 2940, 2900, 2840, 1635, 1530, 1470, 1250, 1030, 820  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta$  3,70 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,62-6,87 (sistema AB, 4H, J= 8Hz), 6,92-7,35 (sistema AB, 4H, J=10Hz), 7,12 (d, 1H, J=2Hz), 7,75 (d, 1H, J=2Hz). Análisis: Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O_2$ : C, 69,90, H, 6,15, N, 13,59. Encontrado: C, 70,00, H, 6,15, N, 13,50.

*1-p-Metoxifenil-4-(p-tolilaminometil) imidazol (IIc)*

Rendimiento: 99 por ciento. P.f: 142-144°C. IR (BrK): 3300, 3120, 3020, 2960-2840 (varias bandas), 1620, 1530, 1460, 1250, 1030, 820  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta$  2,25 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,60-7,12 (sistema AB, 4H, J=8Hz), 6,90-7,35 (sistema AB, 4H, J=10Hz), 6,97 (d, 1H, J=2Hz), 7,70 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O$ : C, 73,72, H, 6,48, N, 14,33. Encontrado: C, 73,51, H, 6,50, N, 14,50.

*1-p-Metoxifenil-4-(fenilaminometil) imidazol (IId)*

Rendimiento: 99 por ciento. P.f: 132°C. IR (BrK): 3300, 3120, 3030, 2960-2840 (varias bandas), 1610, 1530, 1465, 1250, 1030, 825, 745, 690  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta$  3,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,67-6,80 (m, 5H), 6,92-7,37 (sistema AB, 4H, J=10Hz), 7,12 (d, 1H, J=2Hz), 7,75 (d, 1H, J=2Hz). Análisis.- Calculado para  $C_{17}H_{17}N_3O$ : C, 73,12, H, 6,09, N, 15,05. Encontrado: C, 69,98, H, 6,05, N, 15,29.

BIBLIOGRAFIA

1. HERRADOR DEL PINO, M.M.; ROMERO GARCIA, F. y SAENZ DE BURUAGA LERENA, J.; *Ars Pharmaceutica*, en prensa.
2. MARTINEZ RUIZ, D.; *Tesis Doctoral*, Universidad de Sevilla, 1967.
3. HERRADOR DEL PINO, M.M. y SAENZ DE BURUAGA LERENA, J.; *An. Quim.*, 79C, 99 (1983).
4. HERRADOR DEL PINO, M.M.; LOPEZ DE GREGORIO, J.M. y SAENZ DE BURUAGA LERENA, J.; *Ars Pharmaceutica*, en prensa.