



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Síntesis de 2-imidazolonas

Autor: Alba Esteban Bravo

Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto

ÍNDICE

	Página
I. RESUMEN.....	2
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
IV. PLAN DE TRABAJO.....	10
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
1. Protección del grupo amino como Boc-derivado.....	11
2. Síntesis de α -aminocetonas.....	12
3. Síntesis de 2-imidazolonas: adición de isocianatos a α - aminocetonas.....	14
VI. CONCLUSIONES.....	19
VII. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.....	21
a. SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA.....	21
a.1.- Aminoácidos protegidos (N-Boc-derivados).....	21
a.2.- Amidas de Weinreb.....	22
a.3.- α -Aminocetonas-Boc.....	23
b. SÍNTESIS DE COMPUESTOS FINALES.....	24
b.1.- Imidazolonas.....	24
VIII. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA.....	26
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	74

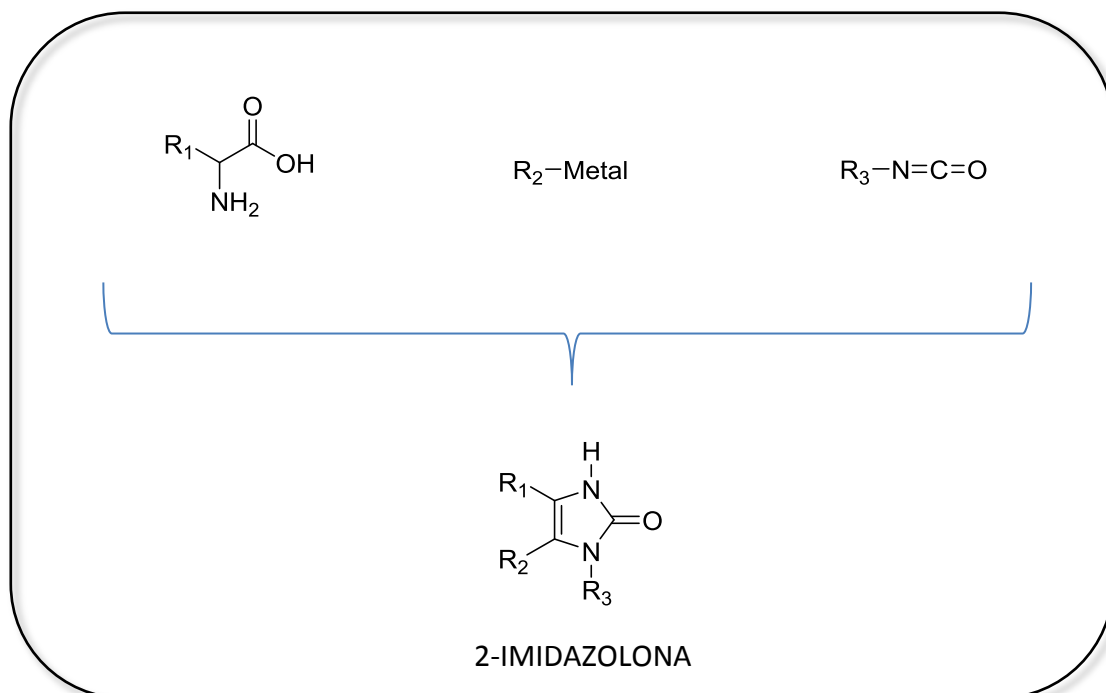
I. RESUMEN

This work is focussed on the study and optimization of the 2-imidazolone syntheses. Their synthetic substitution pattern is determined by the three components which are reaction precursors.

The study presents special interest due to the wide variety of the R_1 , R_2 , and R_3 substituents which may be suitable for this process. Therefore, this procedure offers many different structural options.

Este trabajo se ha centrado en el estudio y optimización de la síntesis de 2-imidazolonas, cuyo patrón de sustitución se determina en función de los tres componentes que participan en la síntesis.

El estudio tiene especial interés por la diversidad de sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 compatibles en el proceso, y con ello, la diversidad estructural y de posibilidades que conlleva este procedimiento.



II. INTRODUCCIÓN

La síntesis y el estudio de la actividad biológica de compuestos heterocíclicos constituyen aún hoy en día un área de gran interés en química.

Los compuestos heterocíclicos constituyen, sin duda, una de las familias más importantes y variadas de la química orgánica. Muchos de ellos son utilizados a menudo como “*building blocks*” en síntesis, es decir, pequeños fragmentos esenciales que se ensamblan para formar estructuras más complejas. Aproximadamente, un 70% de todos los fármacos y compuestos agroquímicos del mercado presentan al menos un fragmento heterocíclico en su estructura. A nivel industrial, se emplean en una amplia variedad de sectores, incluyendo cosmética, reprografía, almacenamiento de la información, plásticos y antioxidantes, entre otros¹.

Dentro de esta gran familia, resultan especialmente atractivos los compuestos heterocíclicos nitrogenados. Por un lado, constituyen la base de la vida en forma de ácidos nucleicos y aminoácidos. Por otra, son componentes estructurales de una gran variedad de productos con actividad biológica, como antibióticos, antivíricos, antifúngicos, antitumorales y muchos otros fármacos.

De este modo, los N-heterociclos han sido considerados en química médica como estructuras privilegiadas^{2,3}, fragmentos moleculares que se encuentran con mayor frecuencia en moléculas bioactivas y, por ello, posible punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos, permitiendo el acceso a novedosas quimiotecas de compuestos activos en periodos de tiempo razonables.

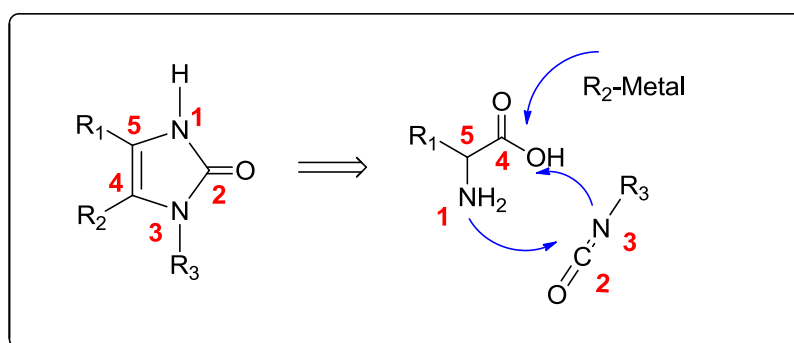
¹a) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katrizkym A. R., *Heterocycles in life an society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications*, John Wiley and Sons, 2nd Ed., **2011**. b) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*, Wiley-VCH, **2012**.

²Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bocl, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, 31, 2235

³Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.

Dentro de este contexto, el trabajo que se desarrolla en la presente Memoria se ha centrado en un tipo concreto de 1,3-diazoles, las **2-imidazolonas**, compuestos cuyo estudio recibe una especial atención por la diversidad de sus aplicaciones.

En nuestro trabajo, nos hemos centrado en la preparación de **2-imidazolonas 3,4,5-trisustituidas** mediante el ensamblaje de un aminoácido (C₄, C₅ y N₁), y un isocianato (C₂, N₃):



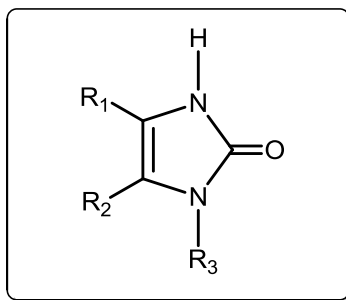
El proceso es totalmente regio y quimioselectivo. Además, es compatible con cualquier resto R (alquilo, arilo,...).

La presente Memoria se estructura en una serie de apartados, donde se recogen los **antecedentes bibliográficos** del tema, a continuación la **discusión de resultados y conclusiones extraídas de ellos**, para terminar con la descripción detallada de los **procedimientos experimentales** seguidos, así como la **caracterización de los compuestos** obtenidos.

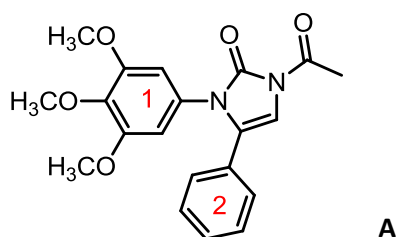
III. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En la bibliografía existente, la preparación de imidazoles ha recibido una gran atención, debido a la variedad de aplicaciones de estos heterociclos.

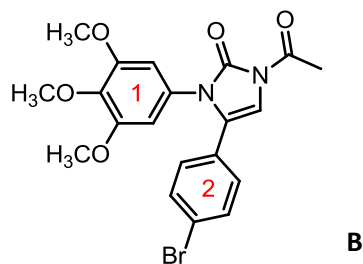
En este capítulo recogemos una breve revisión de los métodos de síntesis de imidazolonas, más en concreto, 2-imidazolonas.



Xue y col.⁴ estudiaron la síntesis de una serie de derivados de 2-imidazolonas-aril sustituidas, estructuras muy próximas a **A**.



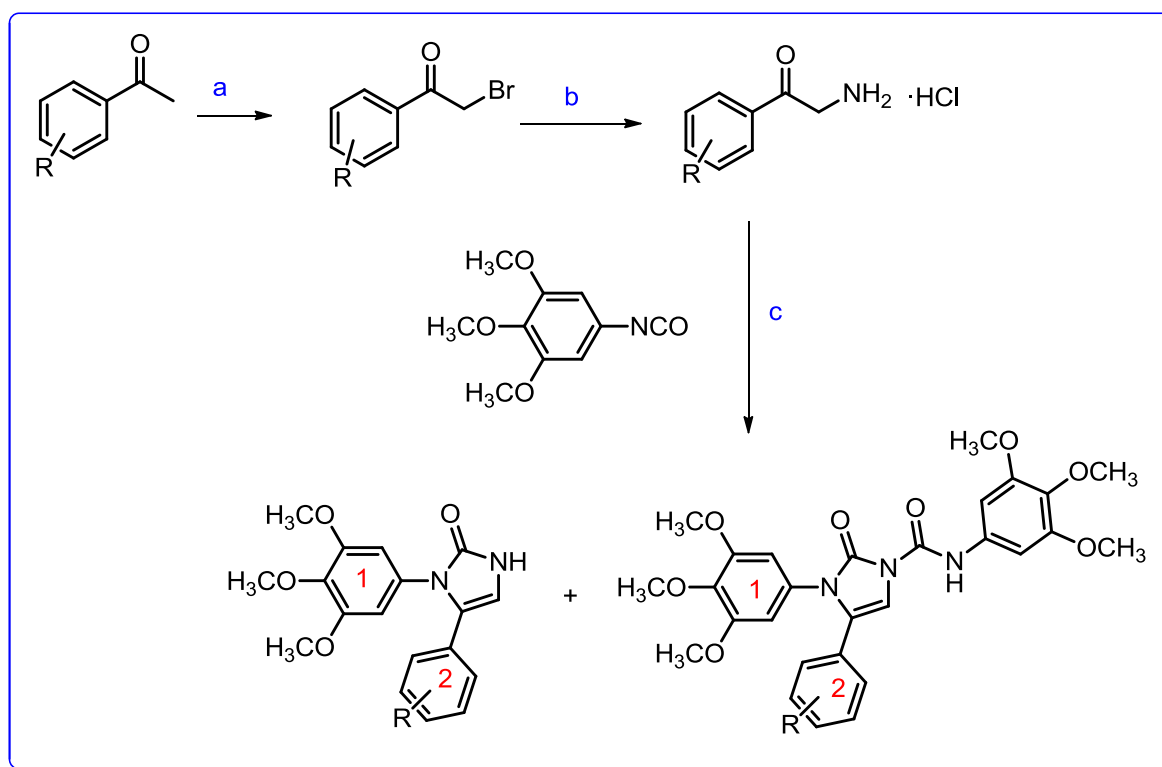
El principal interés de este tipo de compuestos radica en su acción anticancerígena, que se correlaciona con aspectos estructurales del heterociclo. Por ejemplo, si en la posición 4 del fenilo **2** se incorpora un átomo de bromo, el compuesto resultante **B**, presenta una actividad biológica mucho mayor que otros derivados.



⁴ N. Xue et al. *Bioorg. Med. Chem.* 16 **2008** 2550-2557.

La síntesis propuesta en estos trabajos, se muestra en el siguiente esquema⁵:

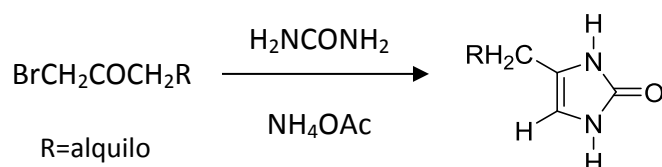
Esquema I



(a) $C_5H_5N \cdot HBr \cdot Br_2$, THF, 4 h; (b) i- hexametilentetramina, $CHCl_3$, 1h. ii- C_2H_5OH , HCl aq, 1h; (c) tolueno, reflujo, 4h.

La ciclación de hidrocloruros de 2-amino-1-aryl-etanonas con isocianatos (esquema I) resulta ser un método poco eficaz porque se obtienen mezclas de imidazolonas, siendo mayoritario el producto de acilación en el N1 por el isocianato.

También, Zav'yalov y col.⁶ han desarrollado la síntesis de derivados de la 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona. Éstas pueden obtenerse, bajo condiciones relativamente suaves, calentando 1-bromoalcan-2-onas con una mezcla de urea y acetato amónico en una disolución de ácido acético⁷.

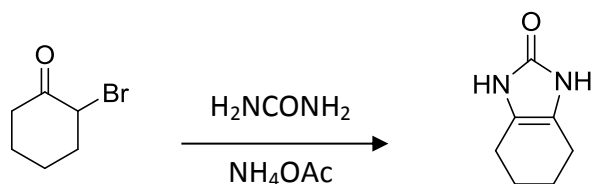


⁵Cheng, Y. F.; Hu, Y. Z. *Chin.Chem. Lett.* **2004**, 15, 1281.

⁶Zav'yalov, S. I.; Ezhova, G. I.; Kravchenko N. E.; et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal* Vol 38, No. 5, **2004**.

⁷Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Ezhova, G. I.; et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 6, 1435-1437, **1990**.

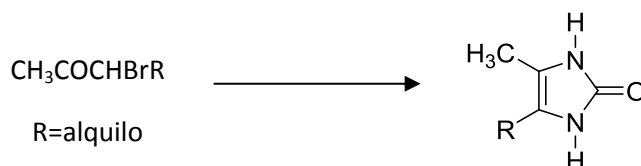
Una reacción análoga de 2-bromociclohexanona da el siguiente derivado bicíclico:



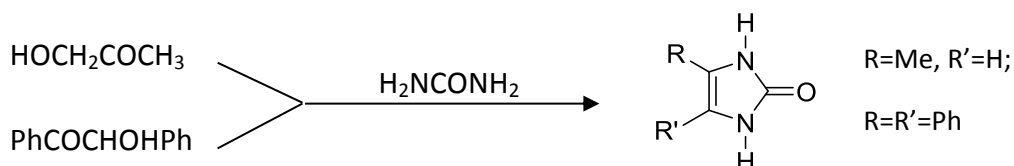
La principal limitación de esta reacción es que no admite variaciones en el patrón de sustitución. No obstante, la reacción de α -bromocetonas con derivados de urea se ha aplicado repetidas veces como aproximación a estructuras simples de 2-imidazolonas:

Las α -bromoalcanonas pueden convertirse en 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onas mediante dos métodos, desarrollados por Zav'yalov y col.:

- En un primer caso⁸ 3-bromoalcan-2-onas se calientan a 200°C con una mezcla de urea, ZnCl₂, MgSO₄ y AcNEt₂.
- Cuando la reacción se lleva a cabo a baja temperatura⁹, se obtienen similares resultados, pero se minimiza la formación de subproductos: las 3-bromoalcan-2-onas se tratan con KNCO, NH₃, CO₂ y una disolución acuosa de DMF.



La ciclocondensación de la urea con α -hidroxicetonas es un buen método de formación de 2-imidazolonas 4,5-dialquil- o diaril-sustituidas. Así, cuando la 1-hidroxiacetona se trata con AcOH en una mezcla de H₂SO₄ y disolución acuosa de AcONH₄ forma 1,3-dihidro-4-metil-2H-imidazol-2-ona¹⁰. El mismo método a partir de benzoina, proporciona 1,3-dihidro-4,5-difenil-2H-imidazol-2-ona¹¹.



⁸Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Dorofeeva, O. V., et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 8, 1887-1890, **1987**.

⁹Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Ezhova, G. I.; et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 8, 1949, **1988**.

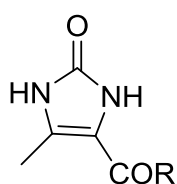
¹⁰Andrews, G. C.; *PCT. Int. Appl, WO 86 6207, 1986*.

¹¹Bakibaev, A. A.; Yagovkin, A. Yu.; Savchenko, T. I.; et al. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zabez., Khim. KhinTekhnol*, **1989**.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE 2-IMIDAZOLONAS

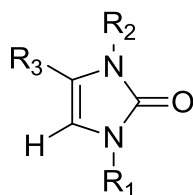
El estudio de la actividad biológica de derivados de 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-onas demostró su potencial como antioxidantes, y en algunos de ellos una pronunciada actividad cardiotónica, vasodilatadora, antihipertensiva, antiarrítmica...

Por ejemplo, las 2-imidazolonas-4-acilsustituídas, del tipo **C** (figura inferior), presentan propiedades antihipertensivas, antihipoxiantes y antiarrítmicas.



C

Por otra parte, Cortes y col.¹² han estudiado la actividad anticonvulsiva de 2-imidazolonas 1,3,4-alkil y/o -ariltrisustituídas del tipo **D** para el análisis de su actividad. Se han encontrado en este tipo de estructuras actividad anticonvulsiva importante. Krall¹³ y col. han publicado un estudio de dicha actividad, donde mediante un test que evalúa una serie de parámetros, se ordenan las imidazolonas según su índice de actividad (del I al IV).



D

¹²Cortes S.; Liao Z.; Watson D.; Kohn H. *J. Med. Chem.* 28, 601-606, **1985**.

¹³Krall, R. L.; Penry, J. K.; White, B. G.; Kupferberg, H. J.; Swinyard, E.A. *Epilepsia* **1978**, 19, 409-428.

En la siguiente tabla se muestran dichos rangos dependiendo del tipo de sustituyentes que presenten las imidazolonas:

Tabla I: Evaluación farmacológica de 2-imidazolonas con 3 sustituyentes.

COMPUESTO	R₁	R₂	R₃	Rango
D₁	H	CH ₃	H	III
D₂	CH ₃	CH ₃	H	III
D₃	Ph	CH ₃	H	III
D₄	H	Bencilo	H	I
D₅	CH ₃	Bencilo	H	II
D₆	Ph	Bencilo	H	III
D₇	H	Ph	H	I
D₈	CH ₃	Ph	H	III
D₉	Ph	Ph	H	II
D₁₀	CH ₃	CH ₃	CH ₃	III

La actividad anticonvulsiva disminuye al pasar del rango I al II, y es muy ligera en los rangos III y IV.

IV. PLAN DE TRABAJO

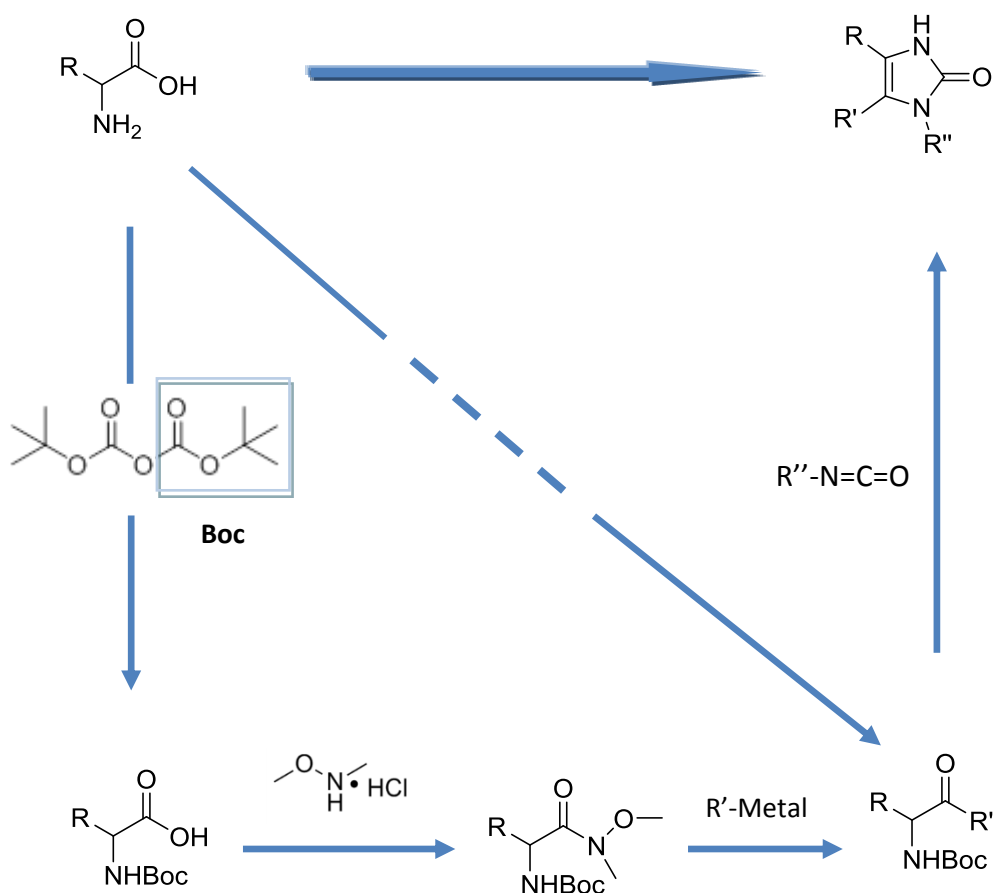
En el presente trabajo me he centrado en la síntesis, aislamiento y caracterización de una serie de derivados de 2-imidazolonas.

El desarrollo del mismo me ha permitido familiarizarme tanto con las técnicas experimentales como con los procedimientos de aislamiento y purificación de compuestos químicos.

Finalmente, una parte importante del trabajo se dedicó a adquirir las destrezas necesarias para la caracterización de compuestos.

Se han preparado una variedad de 2-imidazolonas 1,3,5-trisustituidas, poniendo a punto y optimizando un procedimiento de aplicación general, que permite abordar la síntesis de este heterociclo para cualquier patrón de sustitución.

El esquema de trabajo general es el siguiente:



V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el desarrollo de este trabajo, hemos llevado a cabo la preparación de nueve 2-imidazolonas, a partir de dos aminoácidos como productos de partida, la alanina (**1**) y la fenilalanina (**2**). La estrategia emplea el aminoácido como base para la incorporación del N3 y los carbonos 4 y 5 del heterociclo final, así como del sustituyente **R** unido al carbono 4.

La consecución de esta estrategia de síntesis exige compatibilizar el grupo NH₂ y el empleo del carboxilo para incorporar el sustituyente **R'**.

Con ello, hemos seguido las siguientes etapas:

1. PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO COMO BOC-DERIVADO

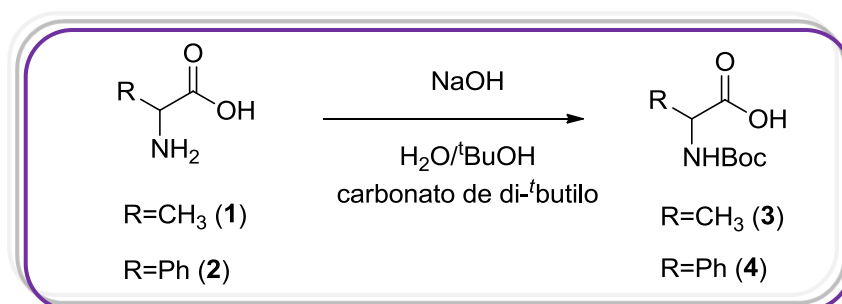
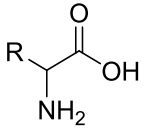
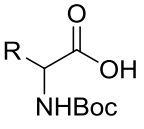


Tabla 1: AMINOÁCIDOS PROTEGIDOS CON BOC

	 Rendimiento (%)
CH ₃	3 (78.7) ¹⁴
Ph	4 (85.9) ¹⁵

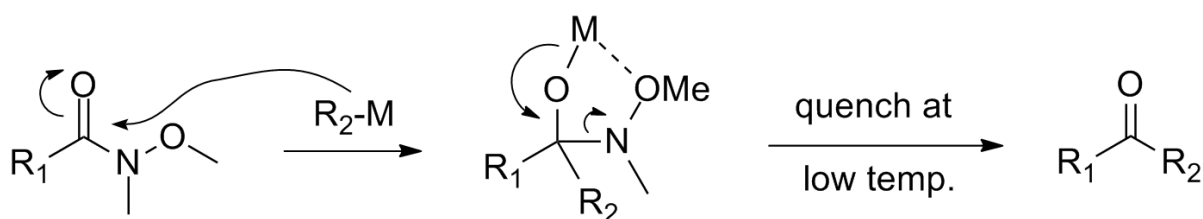
El procedimiento experimental¹⁶ proporciona excelentes rendimientos, y se obtienen los Boc-derivados **3** y **4** como sólidos cuyas propiedades físicas coinciden con los datos bibliográficos existentes.

¹⁴ Leplawy, M.; *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques* **1964**, V12(1), P21-4.

¹⁵ Hupp, Christopher D.; *Journal of Organic Chemistry* **2009**, V74(9), P3406-3413.

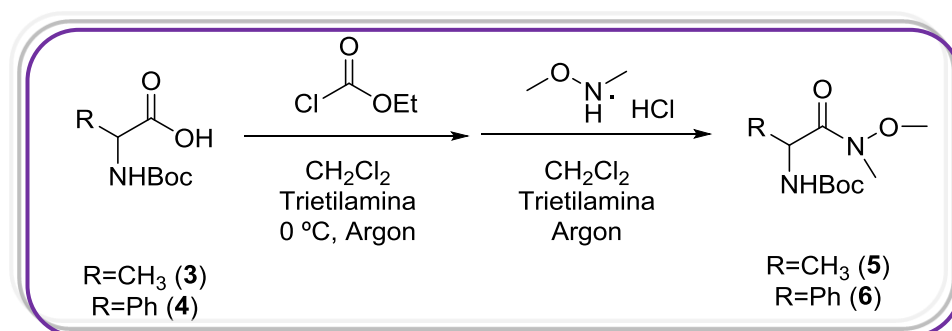
2. SÍNTESIS DE α -AMINOCETONAS

En la siguiente etapa, se incorpora el sustituyente R' que en la imidazolona irá unido al carbono C5. Para ello, vamos a emplear el grupo carboxilo como electrófilo, y llevar a cabo la adición nucleófila de un reactivo organometálico. A este fin, el camino que proporciona mejores resultados, transforma primero el grupo carboxilo en una amida de Weinreb¹⁷. Ésta reacciona con reactivos de Grignard en condiciones muy suaves, y con excelentes grados de conversión.



La síntesis de cetonas de Weinreb es una reacción química utilizada en la química orgánica para formar enlaces carbono-carbono¹⁸.

Con ello, en primer lugar formamos las amidas derivadas de los Boc-aminoácidos **3** y **4**, de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía: formación de un carbonato, preparación de la amina libre, y ensamblaje de ambos en la amida final. Se obtienen **5** y **6** con rendimientos moderados. Ambas amidas, se caracterizan espectroscópicamente (espectros nº 1 a 6), y se emplean directamente en la siguiente etapa:

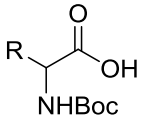
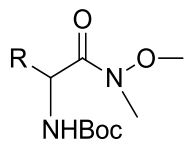


¹⁶ Schroeder P; Zhang H; Klotz L O; Kalyanaraman B; Sies H. *Epicatechin inhibits nitration and dimerization of tyrosine in hydrophilic as well as hydrophobic environments.*

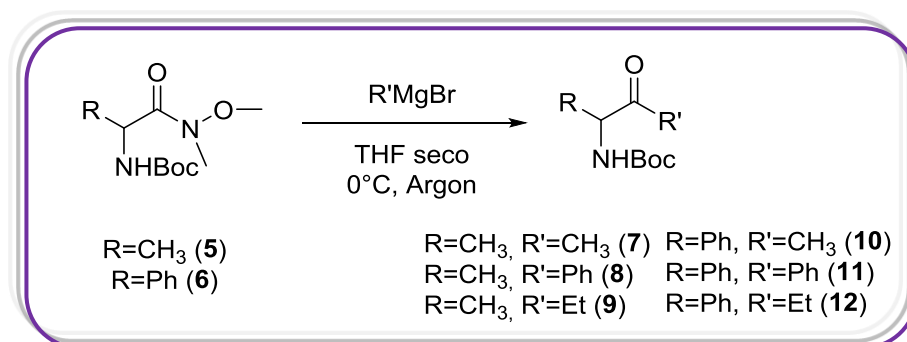
¹⁷ Nahm, S.; Weinreb, S. M., *N-methoxy-N-methylamides as effective acylating agents*, Tetrahedron Letters 22: 3815, (1981), doi:10.1016/s0040-4039(01)91316-4.

¹⁸ Qu, B.; Collum, D. B., *Mechanism of Acylation of Lithium Phenylacetylide with a Weinreb Amide*, The Journal of Organic Chemistry 71: 7117, (2006), doi:10.1021/jo061223w.

Tabla 2: AMIDAS DE WEINREB

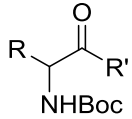
	 Rendimiento (%)
3 (R=CH ₃)	5 (76.5) ¹⁹
4 (R=Ph)	6 (89.7)

A continuación se llevó a cabo la transformación de **5** y **6** en las cetonas **7-12**, por reacción con el organomagnesiano requerido en cada caso: bromuro de fenilmagnesio (**8**, **11**), ioduro de metilmagnesio (**7**, **10**), o bromuro de etilmagnesio (**9**, **12**). Los tiempos de reacción se determinaron siguiendo la evolución de la reacción por TLC; las cetonas (**7-12**) se aíslan como sólidos blancos, cuyo punto de fusión coincide con el descrito en la bibliografía (excepto para la 2-amino-3-pentanona-Boc **9**, que no está descrita). Todas se caracterizan espectroscópicamente (espectros nº 7 a 18). Los rendimientos son satisfactorios, obteniendo los mejores resultados para el bromuro de fenilmagnesio.



¹⁹ Myers, Michael C.; *Journal of the American Chemical Society* **2005**, V127(17), P6152-6153.

Tabla 3: CETONAS

R,R'	 Rendimiento (%)
R=CH ₃ , R'=CH ₃	7 (62.2) ²⁰
R=CH ₃ , R'=Ph	8 (75.4) ²¹
R=CH ₃ , R'=Et	9 (56.6)
R=Ph, R'=CH ₃	10 (65.4) ²²
R=Ph, R'=Ph	11 (70.4) ²³
R=Ph, R'=Et	12 (59.6) ²⁴

3. SÍNTESIS DE 2-IMIDAZOLONAS: ADICIÓN DE ISOCIANATOS A α -AMINOCETONAS

La consecución de los objetivos del presente trabajo ha sido el desarrollo y optimización del método sintético para la formación de las imidazolonas.

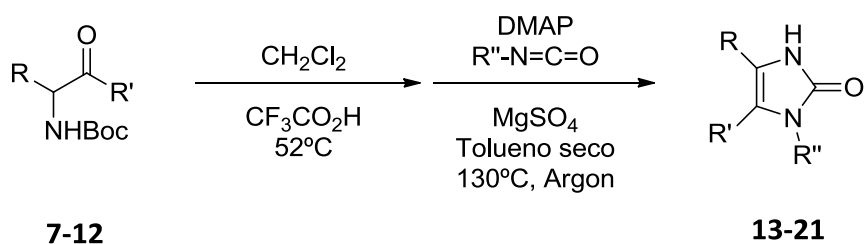
²⁰ Barluenga, Jose; *Angewandte Chemie, International Edition* **2010**, V49(38), P6856-6859, S6856/1-S6856/62.

²¹ Armstrong, Alan; *Tetrahedron* **2005**, V61(35), P8423-8442.

²² Frantz, Doug E.; *US 20030083503 A1* **2003**.

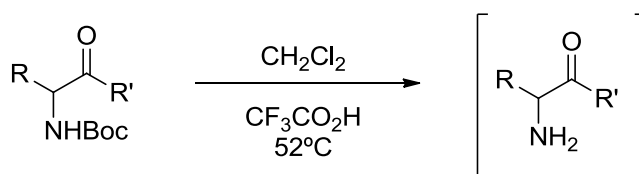
²³ Mattson, Anita E.; *Organic Letters* **2004**, V6(23), P4363-4366.

²⁴ Ghorai, Manas K.; *Journal of Organic Chemistry* **2010**, V75(1), P137-151.



Para ello, procedimos al estudio de diferentes condiciones de reacción, comparando los resultados obtenidos con distintas estequiometrías.

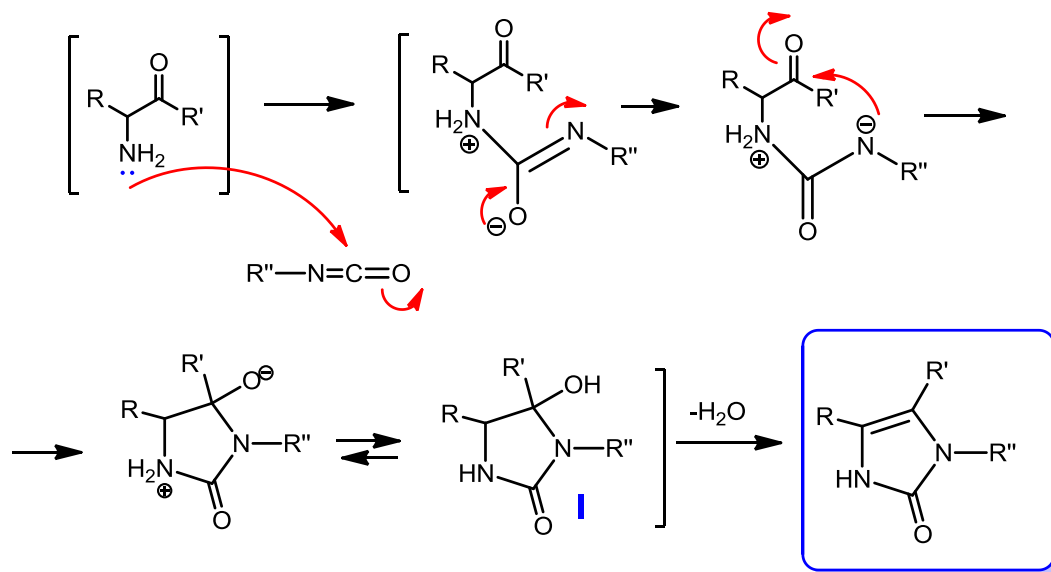
La primera consiste en la desprotección del grupo amino (nucleófilo que inicia la reacción con el isocianato):



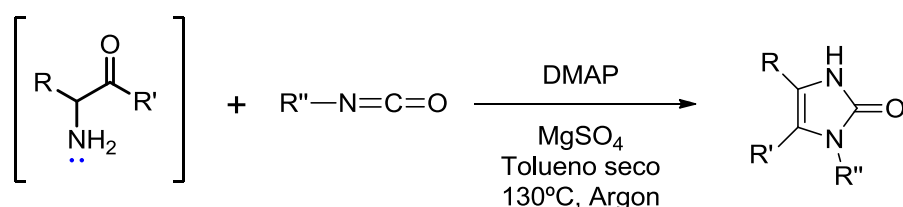
Este proceso se lleva a cabo tratando el Boc-derivado con ácido trifluoroacético a reflujo de diclorometano durante una hora.

La α -aminocetona obtenida, no se puede aislar y ha de tratarse *in situ* en la segunda etapa. Se elimina el disolvente por rotoevaporación, y el residuo (en atmósfera inerte), se enfrenta al isocianato correspondiente.

Ésta es realmente la etapa cuyo control determina de modo radical el éxito de la reacción. En primer lugar, aunque la amina primaria es un excelente nucleófilo frente al isocianato, el motor que desplaza irreversiblemente la reacción hacia el heterociclo final, es la deshidratación aromatizante del intermedio I:



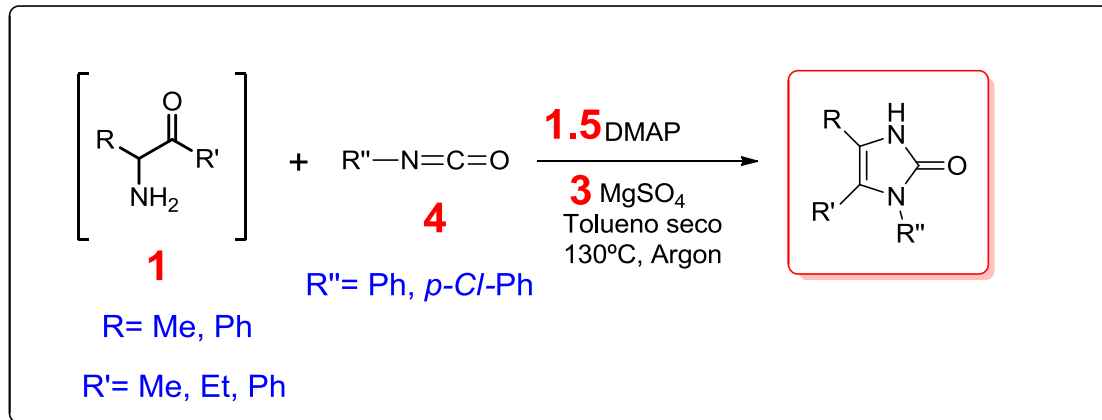
La cicloadición del isocianato a la α -aminocetona se lleva a cabo en tolueno seco, mezclando ambos reactivos. Se ensayaron diferentes estequiometrias y agentes deshidratantes para esta segunda etapa. El agente deshidratante que proporcionó mejores resultados fue $MgSO_4$ anhidro en exceso (3 eq.), que se añade a esta mezcla al inicio de la reacción. Posteriormente se añade DMAP como base (1.5 eq.) gota a gota y la reacción se calienta a reflujo, siguiendo la evolución por TLC.



La presencia de un agente deshidratante en esta segunda etapa, ha sido determinante. Cuando se lleva a cabo todo el proceso sin $MgSO_4$, únicamente se aíslan derivados de urea, y tampoco es posible recuperar los productos de partida. En los intentos de ciclación llevados a cabo en este punto, tras aislar los intermedios, nunca se obtuvieron las 2-imidazolonas en rendimientos útiles (trazas), y tampoco cuando estos "intermedios" se trataron con $MgSO_4$ en las mismas condiciones. La descomposición al aire de tales intermedios, hace que el proceso "one pot", sea el más aconsejable.

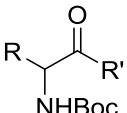
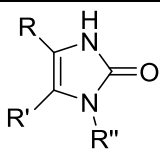
Por otra parte, se ha realizado un estudio de la cantidad de isocianato que es necesario añadir para que el rendimiento sea el óptimo en cada caso. Un ligero exceso, debería ser suficiente para la formación de **1**. Sin embargo, al menos dos equivalentes del isocianato reaccionan entre sí, dando derivados de urea (probablemente con el agua formada en competencia con el MgSO₄). Por ello, hemos establecido como estequiometría óptima el empleo de **4 equivalentes del isocianato**. En estas condiciones, los rendimientos son los más altos que hemos conseguido (ver tabla 4). Sin embargo, tiene el inconveniente de la complicación que ello entraña a la hora de aislar y purificar las imidazolonas, pues los derivados de urea acompañan el producto. La cromatografía en columna, demuestra ser el método más eficaz, y nos ha permitido obtener los productos finales (**13-21**) que se aíslan como sólidos blancos, y se recristalizaron de etanol. Finalmente, se caracterizaron por su punto de fusión y espectroscópicamente (espectros nº 19 a 51).

En resumen, este trabajo ha permitido establecer las condiciones óptimas para la síntesis de 2-imidazolonas, con patrones de sustitución variados, así como la obtención y caracterización de 9 productos finales.



Los mejores resultados se obtienen con isocianato de fenilo; por su parte, las alquilcetonas derivadas de la alanina (**7** y **9**), proporcionan rendimientos bajos. De hecho, estas cetonas únicamente permitieron aislar las imidazolonas **14** y **18**, en muy baja extensión (23% y 18%, respectivamente), aun cuando se emplearon 4 equivalentes del *p*-clorofenilisocianato. En lo que al aislamiento y caracterización de los heterociclos finales se refiere, todas las imidazolonas se aíslan y recrystalizan. Sin embargo, solo los compuestos **19** y **20** permiten determinar el p.f., en perfecta concordancia con el descrito en la bibliografía (ver tabla 4). Las demás fundieron con descomposición^{25, 26, 27, 30}.

Tabla 4: IMIDAZOLONAS

	$R''-N=C=O$ Isocianato	 Rendimiento (%)
7 (R=CH ₃ , R'=CH ₃)	R''=Ph	13 (52.5) ²⁵
7 (R=CH ₃ , R'=CH ₃)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	14 (23)
8 (R=CH ₃ , R'=Ph)	R''=Ph	15 (75.5) ²⁶
8 (R=CH ₃ , R'=Ph)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	16 (66.7) ²⁷
9 (R=CH ₃ , R'=Et)	R''=Ph	17 (76,6)
9 (R=CH ₃ , R'=Et)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	18 (18)
10 (R=Ph, R'=CH ₃)	R''=Ph	19 (55.6) ²⁸
11 (R=Ph, R'=Ph)	R''=Ph	20 (80.9) ²⁹
11 (R=Ph, R'=Ph)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	21 (75,2) ³⁰

²⁵ Holzmann, G.; Krieg, B.; Lautenschlaeger, H.; Konieczny, P., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1979**, 16(5), 983-91.

²⁶ Lautenschlaeger, Hans Heiner; Welter, Andre; Brekle, Axel; Prop, Gerrit; Hoff, Eduard. *Ger. Offen.* **1986**.

²⁷ Lettau, Herbert. *Zeitschrift fuer Chemie.* **1970**, 10(12), 462.

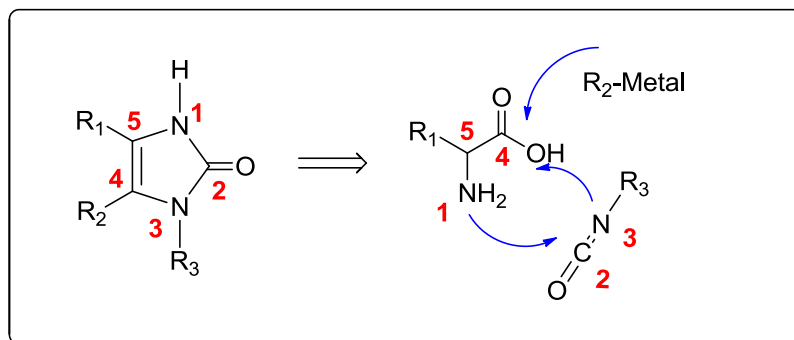
²⁸ p.f = 215-218 °C Bartnik, Romuald; *Roczniki Chemii* **1977**, V51(1), P49-57.

²⁹ p.f = 295-300 °C Katritzky, Alan R.; *Journal of Chemical Research, Synopses* **1982**, (2), P26-7.

³⁰ Lautenschlaeger, Hans Heiner; Welter, Andre et al. *Ger. Offen.* **1984**

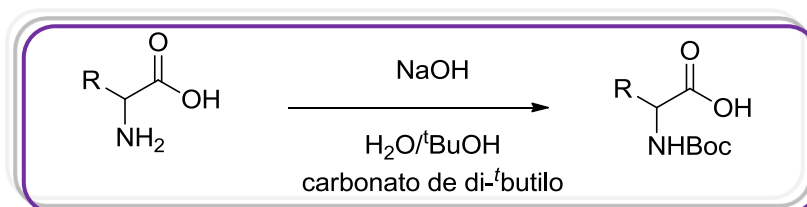
VI. CONCLUSIONES

1. En nuestro trabajo, nos hemos centrado en la preparación de **2-imidazolonas 3,4,5-trisustituidas** mediante el ensamblaje de un aminoácido (C₄, C₅ y N₁), y un isocianato (C₂, N₃):

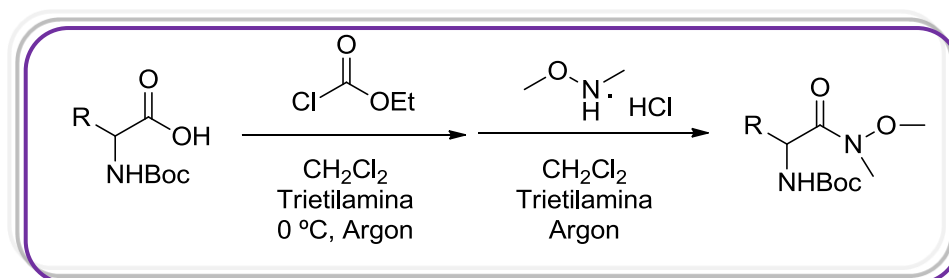


2. En el desarrollo del mismo, se diseñó la estrategia adecuada para la actuación selectiva sobre los diferentes grupos funcionales, hasta llegar a las α -aminocetonas de partida:

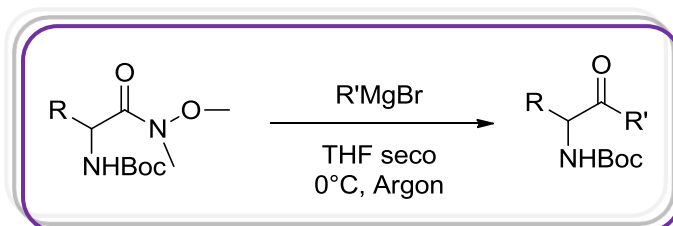
a. Protección del grupo amino:



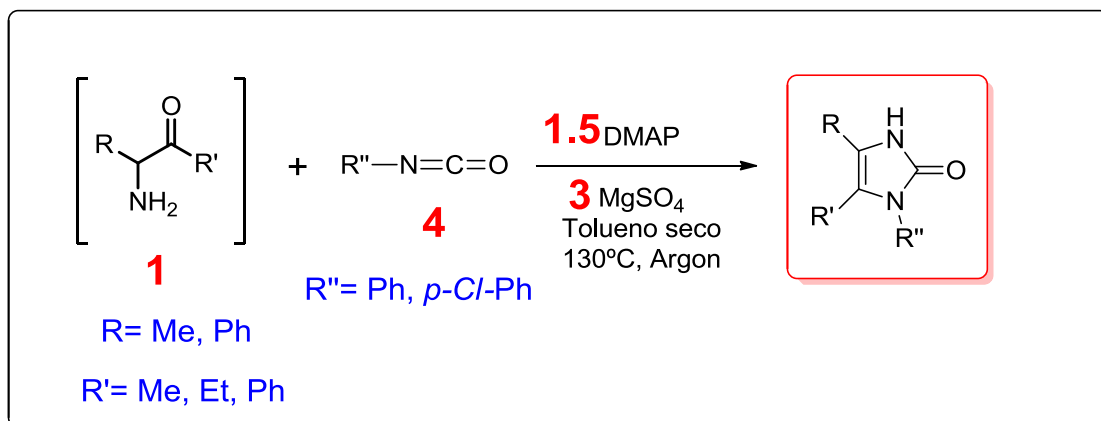
b. Activación del grupo carboxilo:



c. Preparación de los α -aminocetonas:



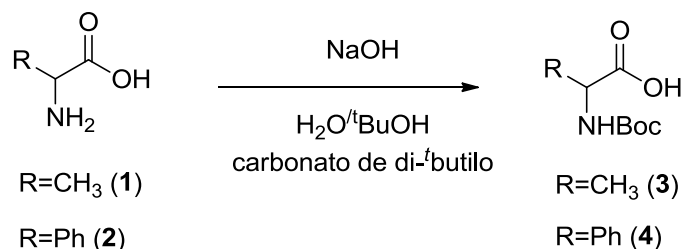
3. Finalmente destacar que se han establecido las condiciones óptimas para la síntesis de 2-imidazolonas, con patrones de sustitución variados, así como la obtención y caracterización de una amplia variedad de imidazolonas.



VII. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

a.- SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

a.1.- Aminoácidos protegidos (N-Boc-derivados)

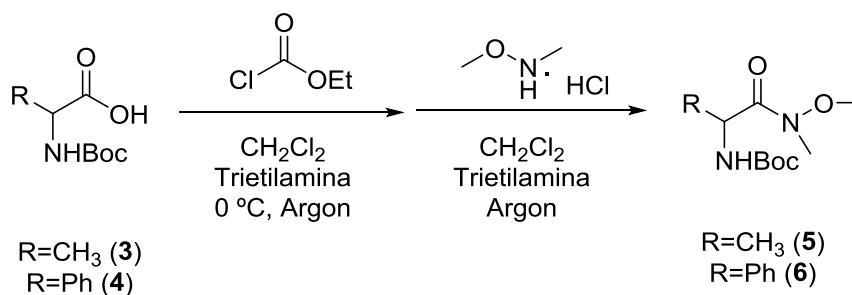


En un matraz de 500 mL de dos bocas con un refrigerante y un embudo de decantación acoplados, se añaden 4,4 g de NaOH y 110 mL de agua, y se agita hasta su completa disolución. Se añade el aminoácido (1, 2) (0,1 mol) y 75 mL de ^tBuOH. A continuación, se adiciona gota a gota desde el embudo de adición el di-tert-butildicarbonato (0,1 mol) disuelto en la mínima cantidad necesaria de ^tBuOH. Se agita durante 12 horas. Finalizado este periodo, se comprueba el pH de la reacción (ajustándolo entre 7 y 8). La mezcla se extrae con heptano y se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (3 veces). Se juntan las fases acuosas y se acidifica, en baño de hielo, a pH 2-2,5 con una disolución de 22,5 g de KHSO₄ en 150 mL de agua (desprendimiento de CO₂). La fase acuosa resultante se extrae con AcOEt (3 veces), lavando la fase orgánica con agua. Se seca ésta con MgSO₄, se filtra y se concentra. Los N-Boc-derivados (3, 4) se aíslan como sólidos blancos, cuyo punto de fusión coincide con el descrito en la bibliografía. Se utilizan directamente para la siguiente etapa.

Tabla 5: AMINOÁCIDOS PROTEGIDOS CON BOC

$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{NHBoc} \end{array} $ Rendimiento (%)	Punto de fusión
CH ₃	3 (78.7)	106-108°C (lit. ¹⁴ 109-110°C)
Ph	4 (85.9)	109-111°C (lit. ¹⁵ 111-112°C)

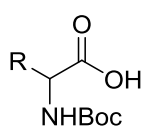
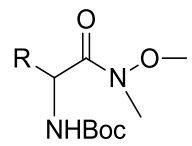
a.2.- Amidas de Weinreb (5, 6)

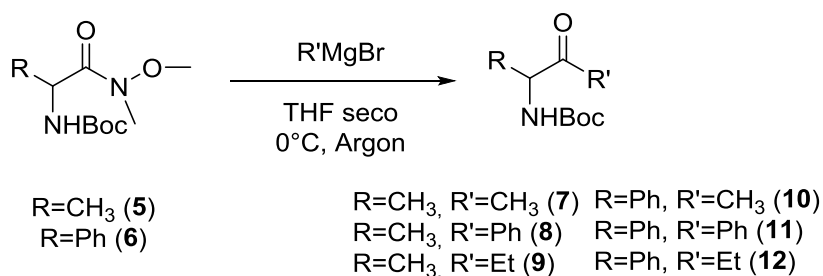


La síntesis de la amida de Weinreb consta de varias etapas: activación del grupo carboxilo como carbonato; posteriormente se libera la amina de su hidrocloreuro y finalmente se mezclan ambos reactivos “*in situ*”.

1. En un matraz de 250 mL se disuelve, en atmósfera inerte (Argon), el N-Boc-derivado (**3**, **4**) (0,06 mol) en 130 mL de CH₂Cl₂. Se lleva la disolución a 0°C con un baño de hielo y se añade la trietilamina (0,06 mol). Por último, sobre esta mezcla a 0°C se adiciona gota a gota el cloroformiato de etilo (0,06 mol). Se agita durante 30 minutos.
2. En un matraz de 500 mL se añade, en atmósfera inerte (Argon), el hidrocloreuro de la amina (0,06 mol), 120 mL de CH₂Cl₂ y la trietilamina (0,06 mol). Se agita durante 30 minutos.
3. Una vez preparados estos dos reactivos, se añade con jeringa gota a gota la disolución 1 en 2. Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lava con agua (3 veces) y con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Por último se purifica el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y heptano. Así, las amidas de Weinreb (**5**, **6**) se aíslan como sólidos blancos, y se caracterizan mediante su punto de fusión. La amida 6 no está descrita en la bibliografía. Ambas se caracterizan espectroscópicamente (espectros 1 a 6).

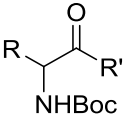
Tabla 6: AMIDAS DE WEINREB

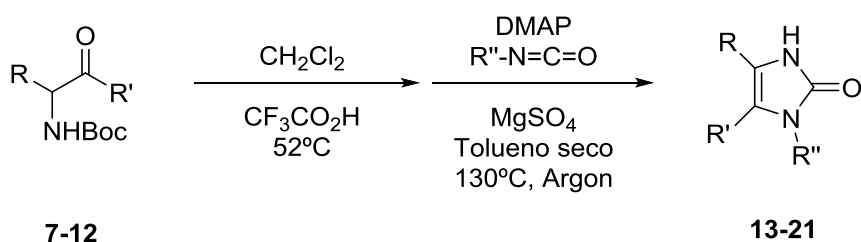
 3 (R=CH ₃)	 Rendimiento (%)	Punto de fusión	Caracterización espectroscópica
3 (R=CH ₃)	5 (14)	148-150°C (lit. ¹⁹ 150-151°C)	Espectros nº 1, 2 y 3
4 (R=Ph)	6 (49.73)		Espectros nº 4, 5 y 6

a.3.- α-Aminocetonas-Boc (7-12)

En un matraz de dos bocas se disuelve la amida de Weinreb (**5**, **6**) (7,48 mmol) en THF seco, en un baño de hielo (0°C) y en atmósfera inerte (Argon). A continuación se adiciona gota a gota el reactivo organomagnesiano (R' = CH₃, Ph, Et) (2,5 equivalentes). Se agita a esa temperatura durante 30 minutos. Se retira el baño de hielo y se sigue la reacción por cromatografía en capa fina (TLC), empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y heptano. Una vez finalizada la reacción, se hidroliza, en baño de hielo, con una disolución saturada de NH₄Cl, ya que esta hidrólisis es muy exotérmica. Esta mezcla se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl. Finalmente, se seca ésta con MgSO₄, se filtra y se concentra. Por último se purifica el producto mediante una columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y heptano. Así, las cetonas (**7-10**) se aíslan como sólidos blancos, cuyo punto de fusión coincide con el descrito en la bibliografía (excepto para el compuesto **9**). Todas se caracterizan espectroscópicamente (espectros del 7 al 18).

Tabla 7: CETONAS

R,R'	 Rendimiento (%)	Punto de fusión	Caracterización espectroscópica
R=CH ₃ , R'=CH ₃	7 (62.2)	35-37°C (lit. ²⁰ 36-38°C)	Espectro nº 7
R=CH ₃ , R'=Ph	8 (75.4)	82-84°C (lit. ²¹ 80.3-81.0°C)	Espectro nº 8
R=CH ₃ , R'=Et	9 (56.6)	41-43°C	Espectros nº 9, 10, 11
R=Ph, R'=CH ₃	10 (65.4)	80-82°C (lit. ²² 82-83°C)	Espectro nº 12
R=Ph, R'=Ph	11 (70.4)	101-103°C (lit. ²³ 104-106°C)	Espectros nº 13, 14, 15
R=Ph, R'=Et	12 (59.6)	84-87°C (lit. ²⁴ 80-83°C)	Espectros nº 16, 17, 18

b.- SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS FINALES**b.1- Imidazolonas (13-21)**

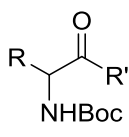
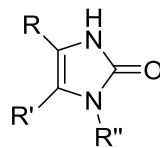
En un matraz de 50 mL se disuelve la cetona (**7-12**) (1,61 mmol) en 8 mL de CH₂Cl₂ y se añade el ácido trifluoroacético (0,8 mL). Se agita en placa de aluminio a una temperatura de 52°C (reflujo) durante 1 hora.

Una vez acabada la desprotección se elimina el disolvente por completo (rotavapor y bomba de vacío). El residuo se disuelve, en atmósfera inerte, en 5 mL de tolueno seco. Se añade el MgSO₄ (3 equivalentes), el isocianato (4 equivalentes) y por último se adiciona gota

a gota la DMAP disuelta en 5 mL de tolueno seco. Se agita a una temperatura de 130°C (reflujo) durante 3 horas.

A continuación se apaga el calor y se deja agitando durante 12 horas. La disolución resultante al acabar la reacción se filtra para eliminar el sulfato magnésico y se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 1M y la fase acuosa con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, y se concentra. Por último se purifica el producto mediante una columna cromatográfica utilizando como eluyente diclorometano. Así, las imidazolonas (**13-21**) se aíslan como sólidos blancos, que funden con descomposición, excepto **19** (p.f.=213-216 °C; teórico²⁸: 215-218 °C) y **20** (p.f.=290-295 °C; teórico²⁹: 295-300°C). Todas se caracterizaron espectroscópicamente (espectros del 19 al 51).

Tabla 8: IMIDAZOLONAS

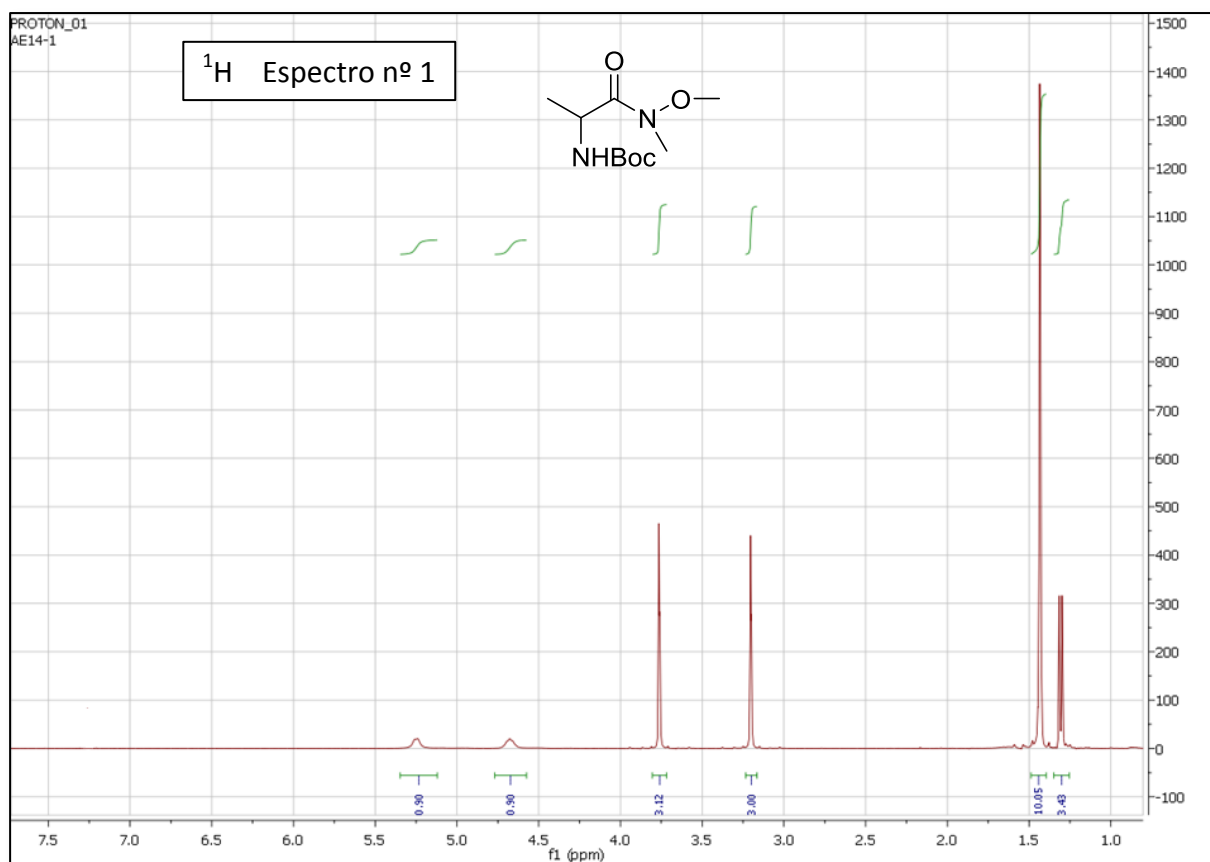
	$R''-N=C=O$ Isocianato		Rendimiento (%)	Caracterización espectroscópica
7 (R=CH ₃ , R'=CH ₃)	R''=Ph	13 (52.5) ²⁵		Espectros nº 19, 20, 21, 22
7 (R=CH ₃ , R'=CH ₃)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	14 (23)		Espectros nº 23, 24, 25, 26
8 (R=CH ₃ , R'=Ph)	R''=Ph	15 (75.5) ²⁶		Espectros nº 27, 28, 29, 30
8 (R=CH ₃ , R'=Ph)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	16 (66.7) ²⁷		Espectros nº 31, 32, 33, 34
9 (R=CH ₃ , R'=Et)	R''=Ph	17 (76.6)		Espectros nº 35, 36, 37, 38
9 (R=CH ₃ , R'=Et)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	18 (18)		Espectro nº 39
10 (R=Ph, R'=CH ₃)	R''=Ph	19 (55.6) ²⁸		Espectros nº 40, 41, 42, 43
11 (R=Ph, R'=Ph)	R''=Ph	20 (80.9) ²⁹		Espectros nº 44, 45, 46, 47
11 (R=Ph, R'=Ph)	R''=Ph- <i>p</i> -Cl	21 (75.2) ³⁰		Espectros nº 48, 49, 50, 51

VIII. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

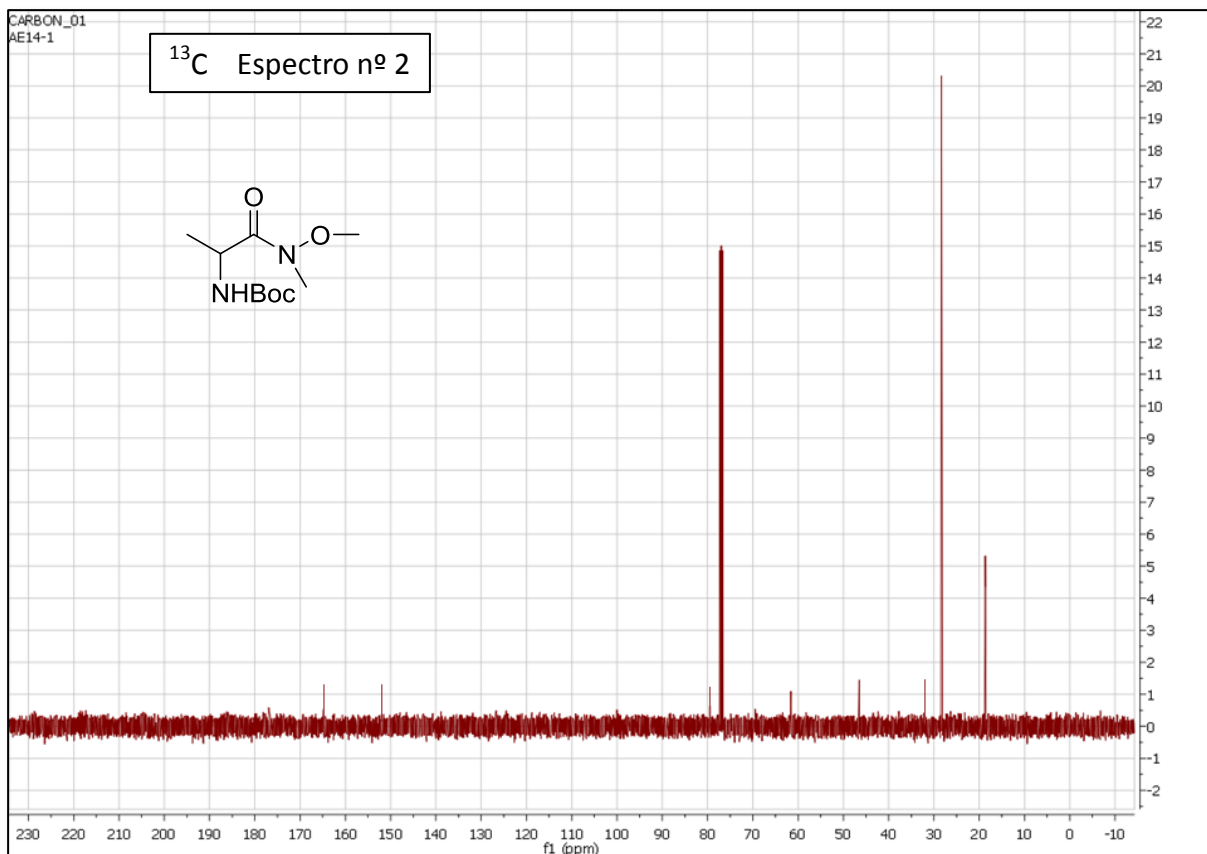
1. Los *espectros de RMN* se adquirieron en un instrumento RMN de Agilent Technologies con consola de tres canales Agilent 500 MHz DD2 y sonda fría (^1H , 400,123 MHz; ^{13}C , 100.611 MHz). Además, se utilizó un RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR (^1H , 400,123 MHz; ^{13}C , 100.611 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón utilizando tetrametilsilano como estándar interno. También se obtuvieron espectros bidimensionales, COSY y HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de hidrogeno y al existente entre átomos de carbono y los átomos de hidrógeno, respectivamente. Obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid.

2. Los *espectros de masas de alta resolución* se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos WatersAcquity (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases Bruker 450-GC (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa. Fuentes de ionización: electrospray (ESI). Obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid.

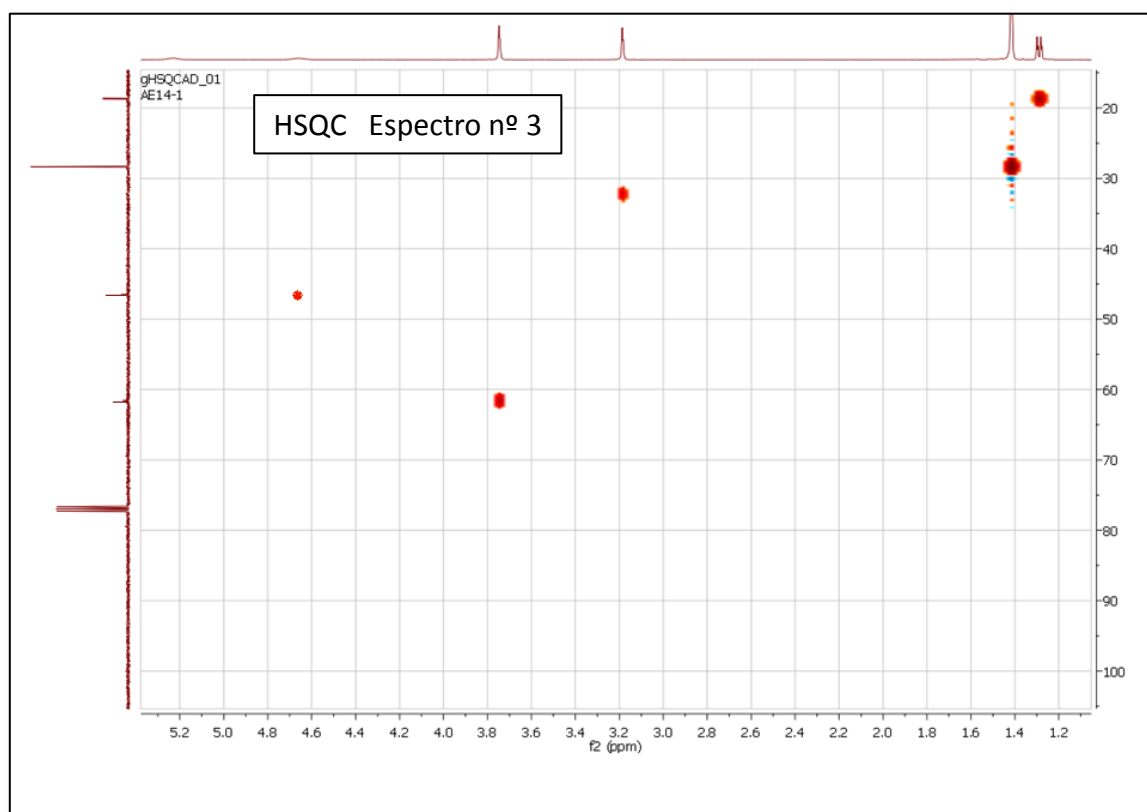
Compuesto nº 5: Tertbutil-1,1-dimetilester [1-[metoximetilamino]-1-oxopropan-2-il] carbamato.



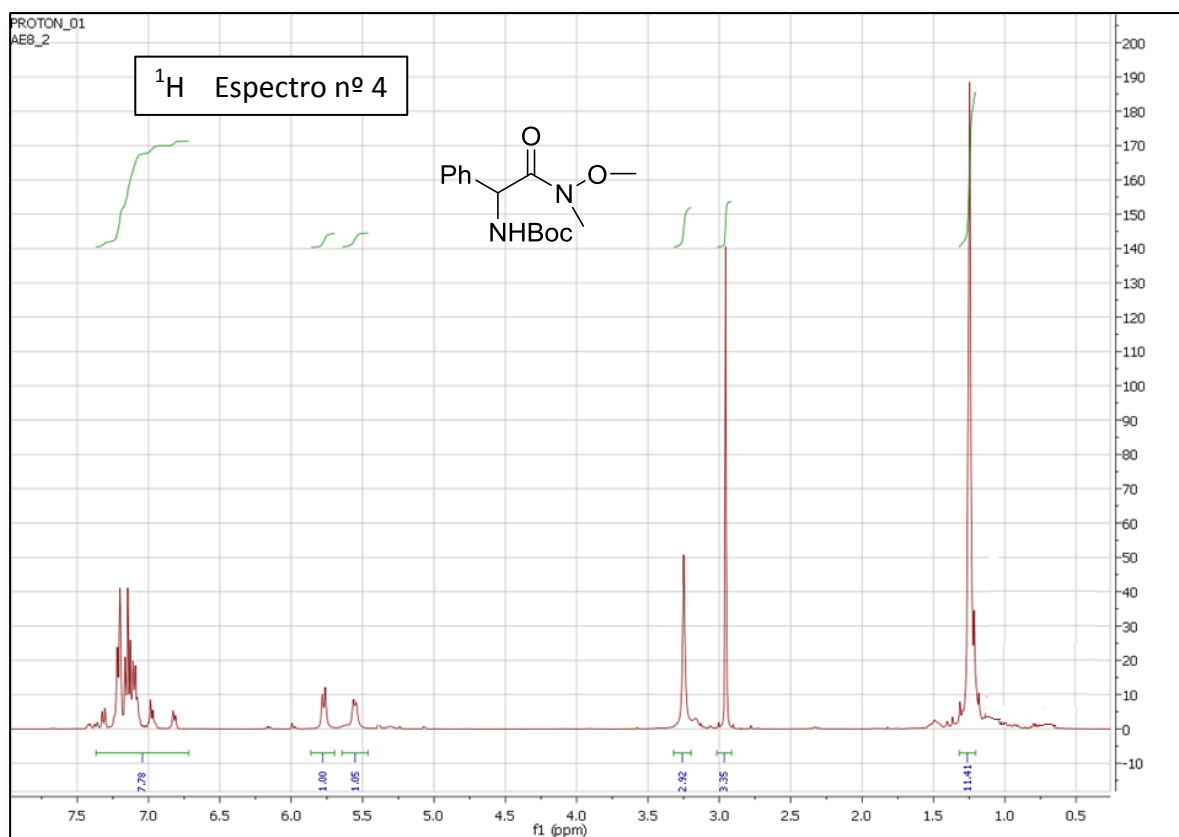
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.25 (s, 1H, NH), 4.7 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 3.2 (s, 3H, N-CH₃), 1.45 (s, 9H, CH₃ x3), 1.3 (d, J=7.3 Hz, 3H, CH₃).



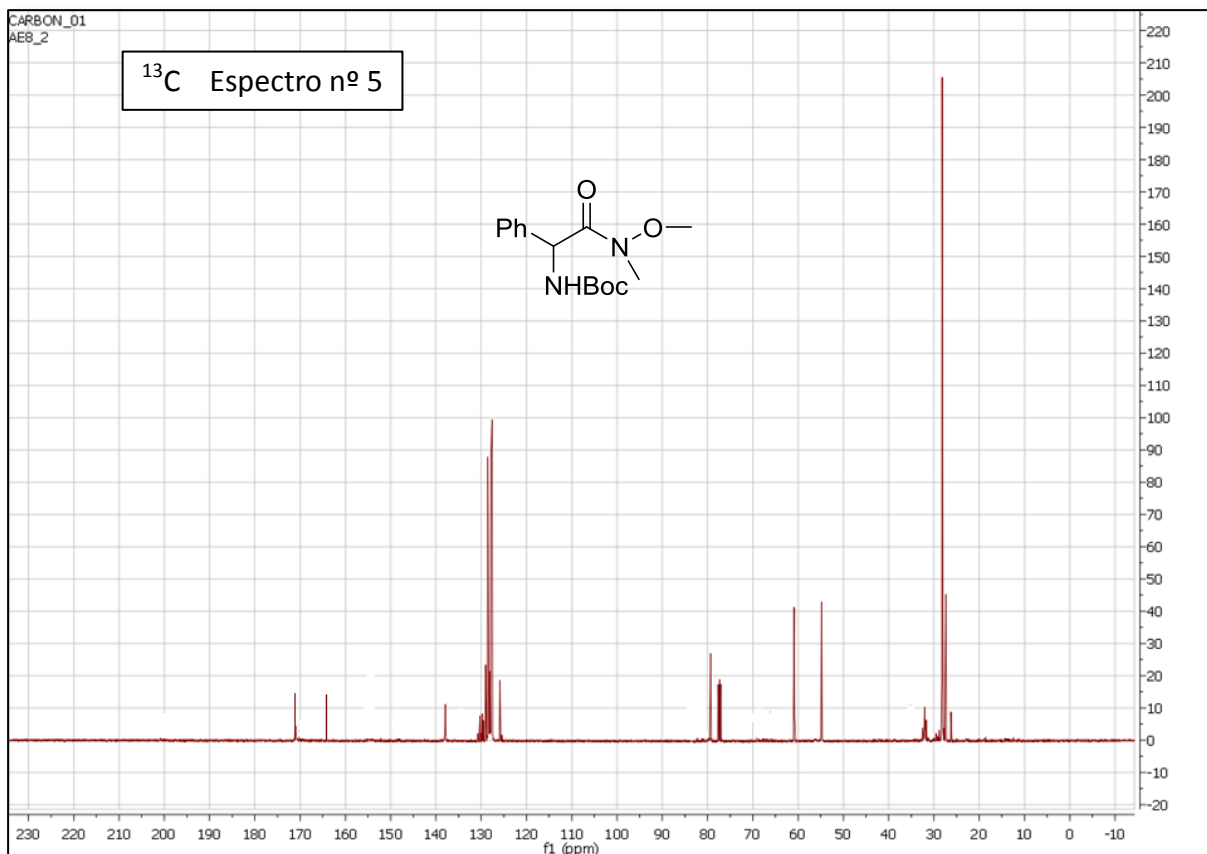
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 165.7 (O-C=O), 154.6 (N-C=O), 79.4 (C-(CH₃)₃), 62.9 (CH₃-O), 47.1 (CH), 31.3 (N-CH₃), 28.4 (CH₃ x3), 18.3 (CH₃-CH).



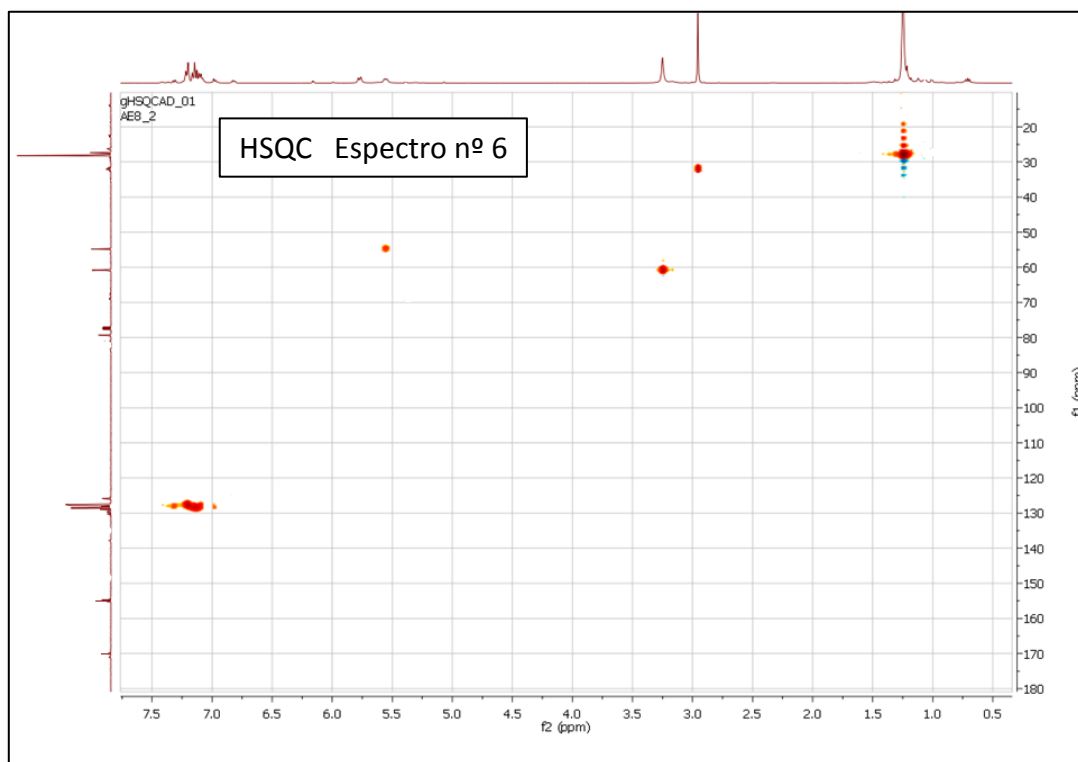
Compuesto nº 6: Tertbutil-1,1-dimetilester [1-[metoximetilamino]-2-oxo-1-feniletil] carbamato.



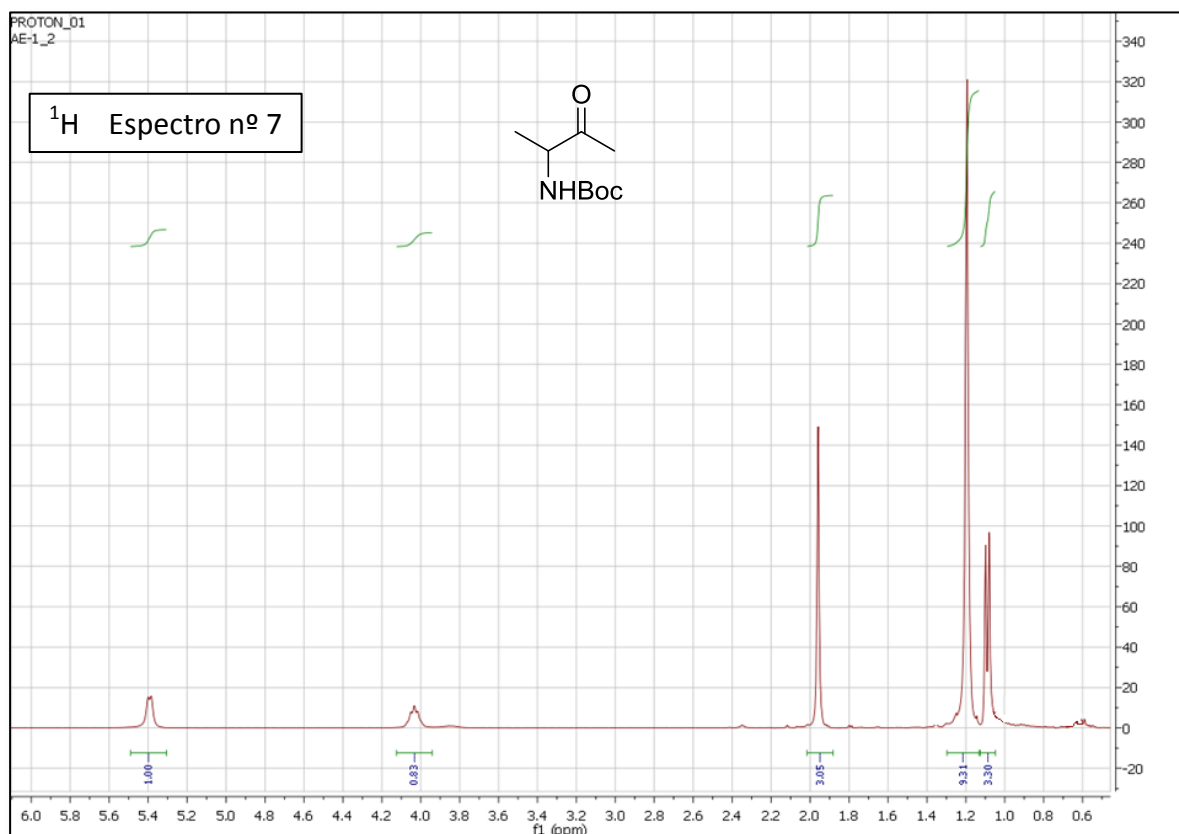
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.4-6.7 (m, 5H, Ph), 5.77 (d, 1H, NH), 5.58 (d, 1H, CH), 3.25 (s, 3H, O- CH_3), 2.92 (s, 3H, N- CH_3), 1.25 (s, 9H, CH_3 x3).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 171.3 (O-C=O), 164.7 (N-C=O), 137.8 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}$), 130.8-127.6 (CH del Ph x5), 79.8 ($\text{C-(CH}_3)_3$), 61.5 (O- CH_3), 54.9 (CH), 31.3 (N- CH_3), 28.4 (C- CH_3 x3).

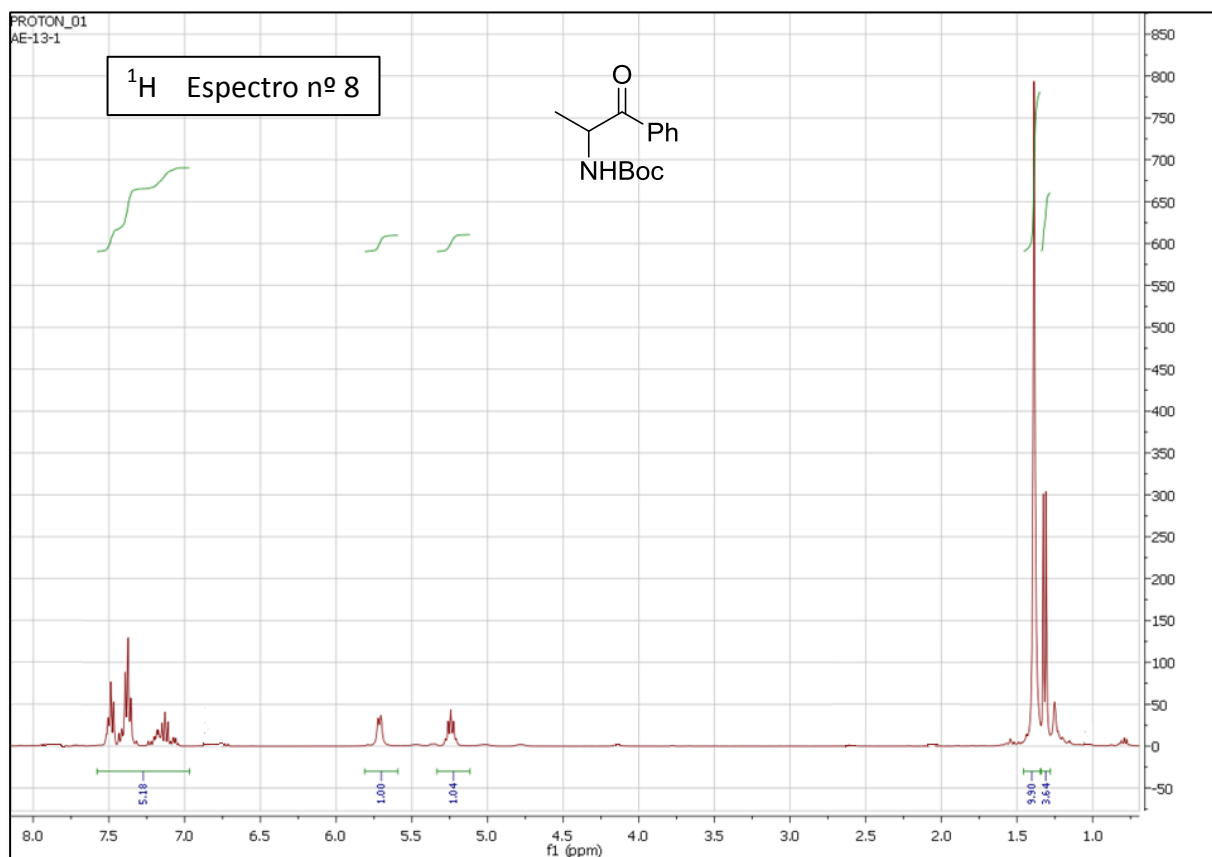


Compuesto nº 7: Tertbutil-1,1-dimetilester [1-metil-2-oxopropil] carbamato.



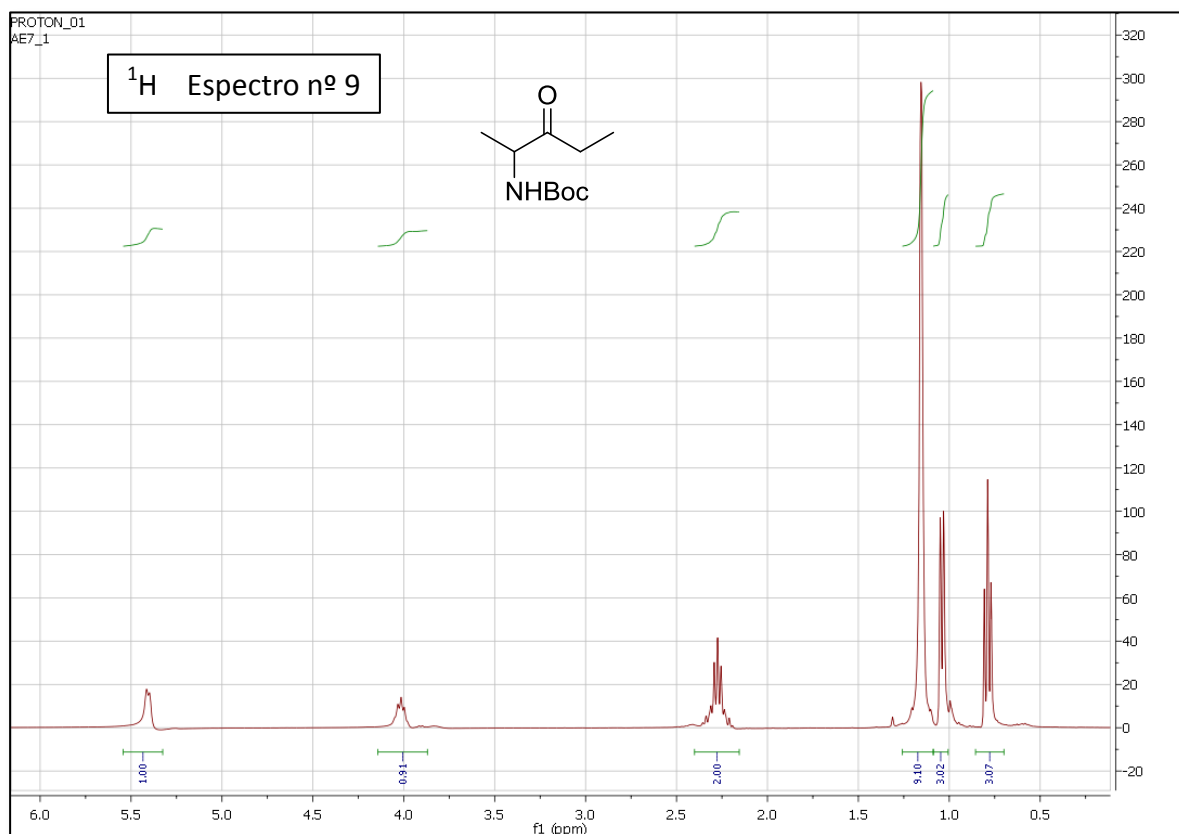
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.4 (m, 1H, NH), 4.05 (m, J=7 Hz, 1H, CH), 1.95 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.2 (s, 9H, CH₃ x3), 1.1 (d, J=7 Hz, 3H, CH-CH₃).

Compuesto nº 8: Tertbutil-1,1-dimetilester [1-metil-2-oxo-2-feniletil] carbamato.

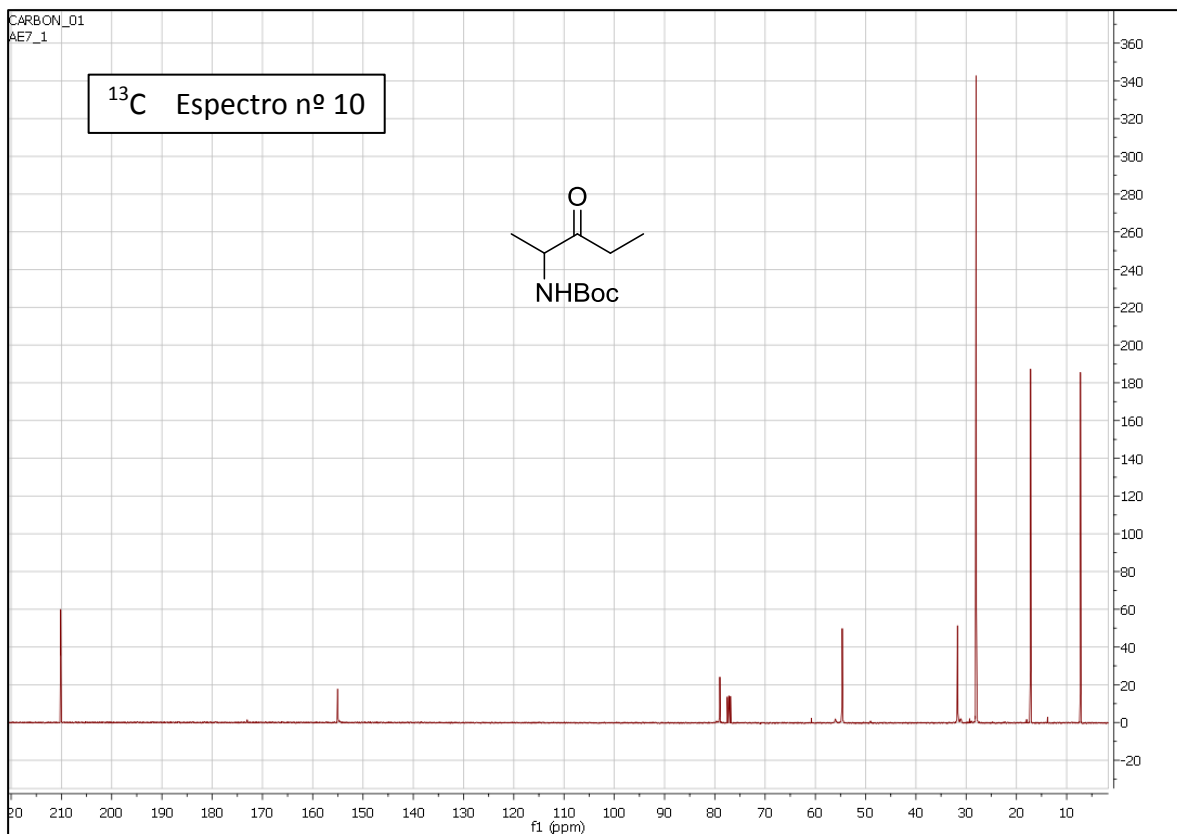


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.5-7.25 (m, 5H, Ph), 5.7 (d, 1H, NH), 5.25 (m, J=6.9 Hz, 1H, CH), 1.43 (s, 9H, CH₃ x3), 1.3 (d, J=6.9 Hz, 3H, CH-CH₃).

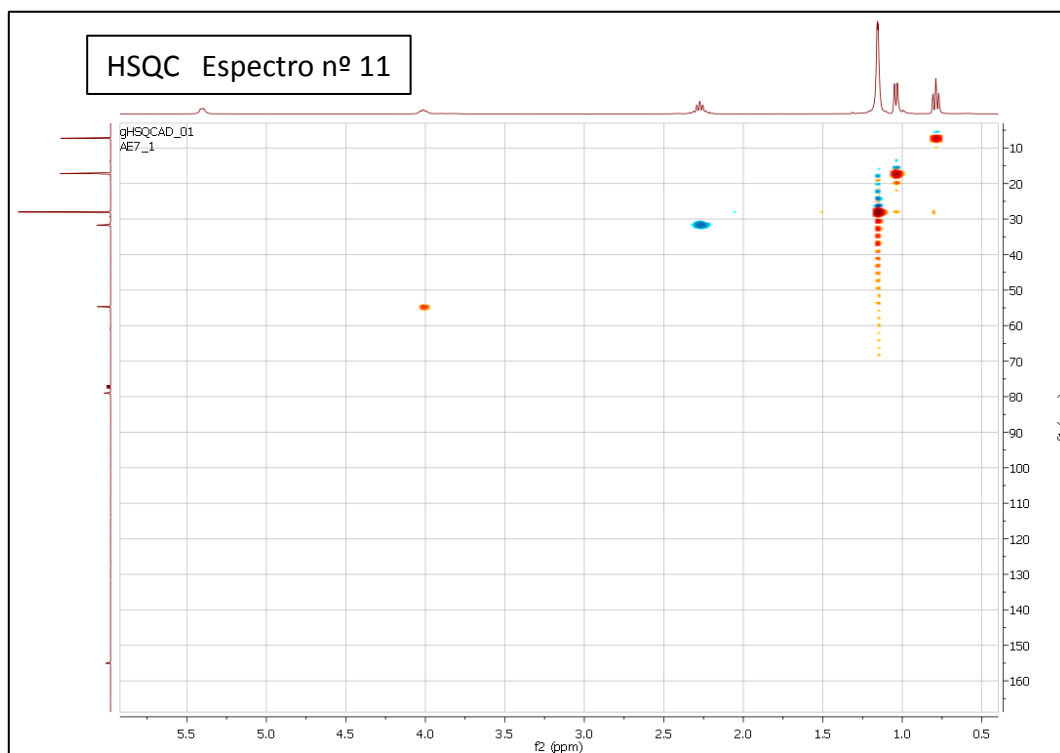
Compuesto nº 9: Tertbutil-1,1-dimetilester [1-metil-2-oxobutil] carbamato.



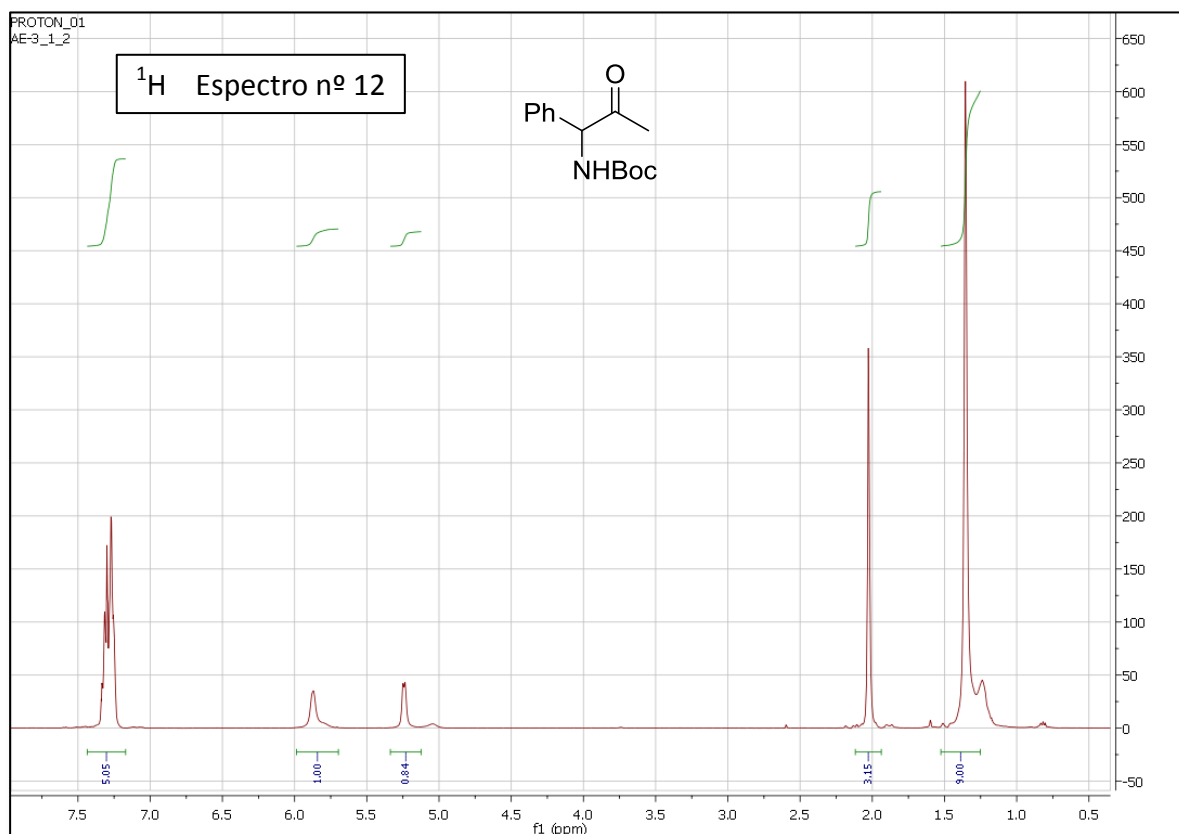
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.4 (d, 1H, NH), 4.05 (m, J=7.1 Hz, 1H, CH), 2.25 (q, J=7.3 Hz, 2H, O=CH₂-CH₃), 1.2 (s, 9H, CH₃ x3), 1.05 (d, J=7.1 Hz, 3H, CH-CH₃), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H, O=CH₂-CH₃).



^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 210.0 (C=O), 165.1 (N-C=O), 79.5 (C-(CH_3)₃), 54.9 (NH-CH), 32.1 (CH_2), 28.4 (CH_3 x3), 18.6 (CH- CH_3), 8.0 (CH_2 - CH_3).

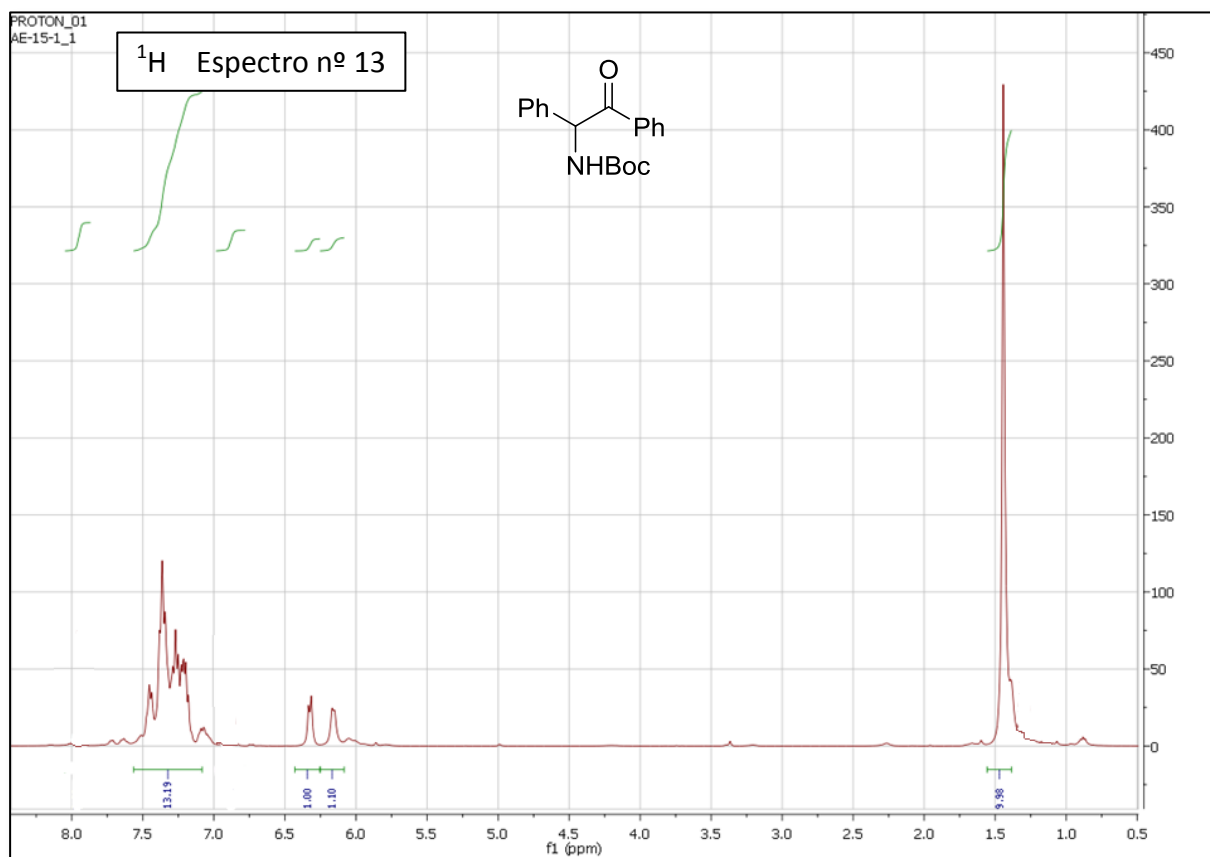


Compuesto nº 10: Tertbutil-1,1-dimetilester [2-oxo-1-fenilpropil] carbamato.

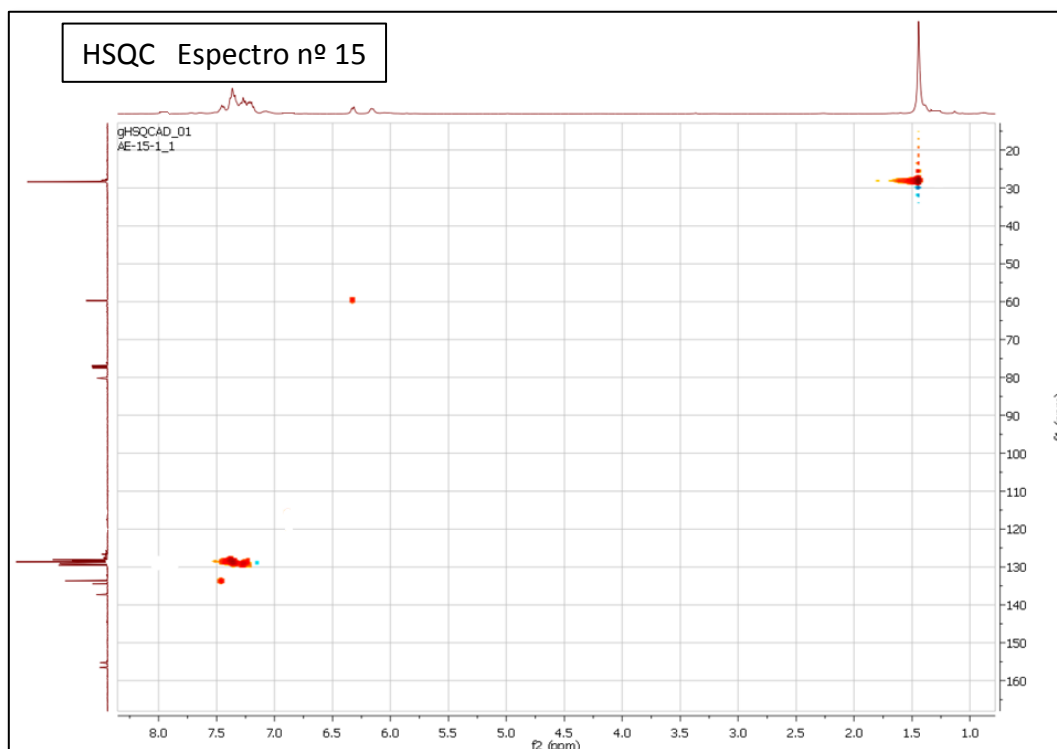
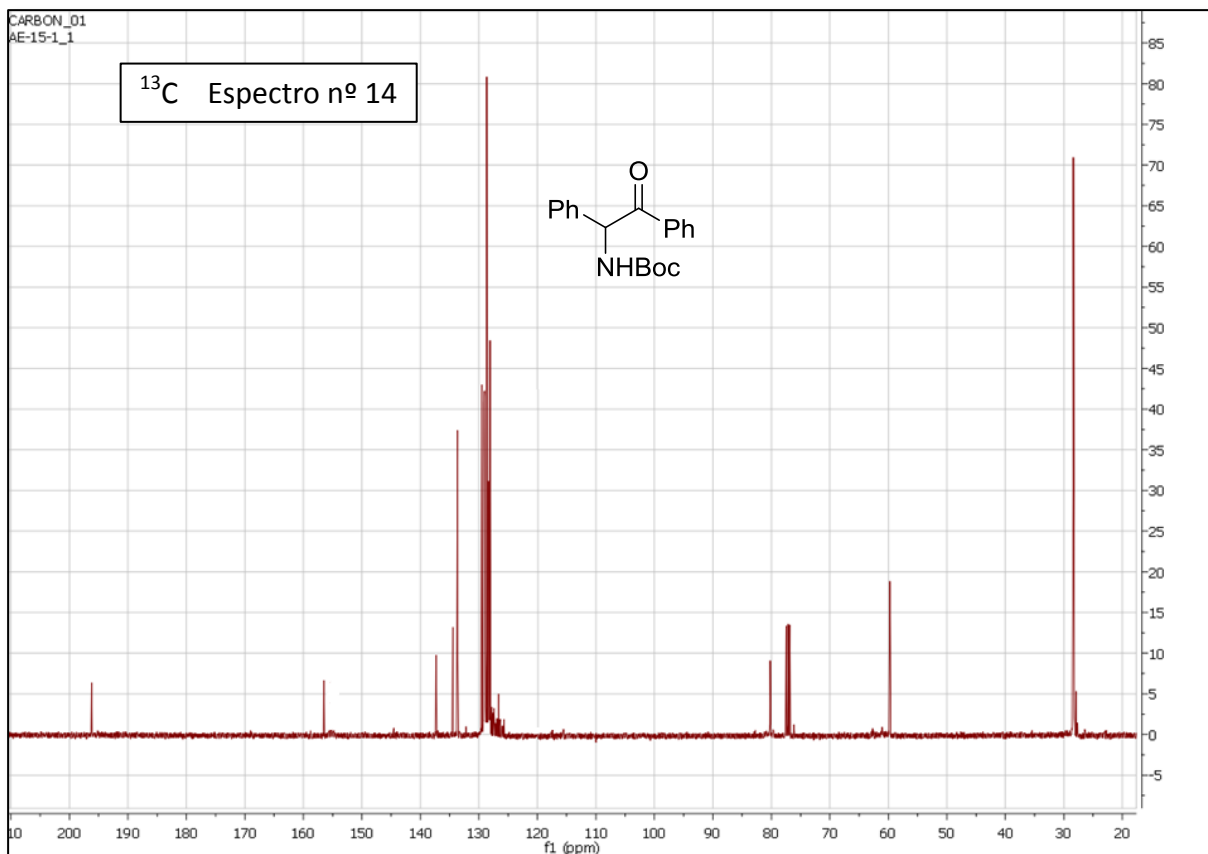


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.25 (m, 5H, Ph), 5.85 (s, 1H, NH), 5.25 (d, 1H, CH), 2.05 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.35 (s, 9H, CH₃ x3).

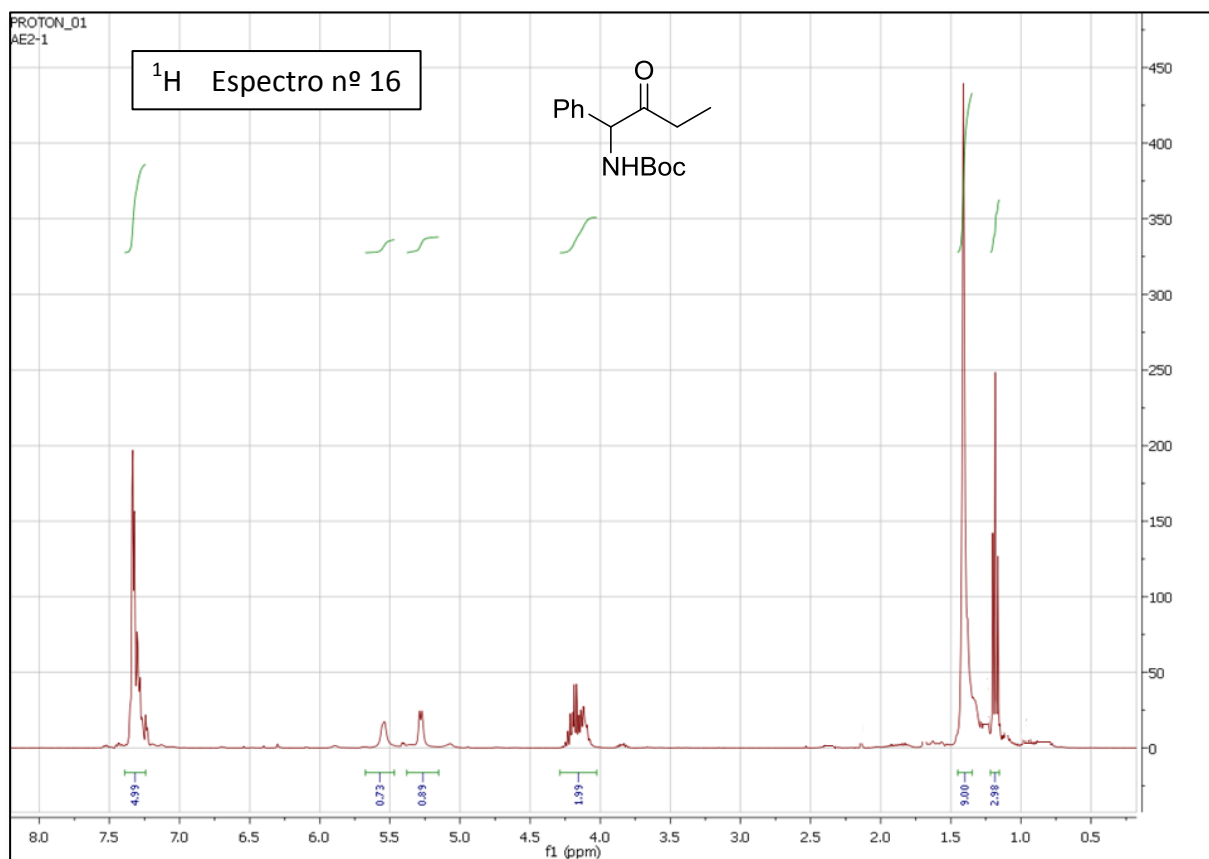
Compuesto nº 11: Tertbutil-1,1-dimetilester [2-oxo-1,2-difeniletíl] carbamato.



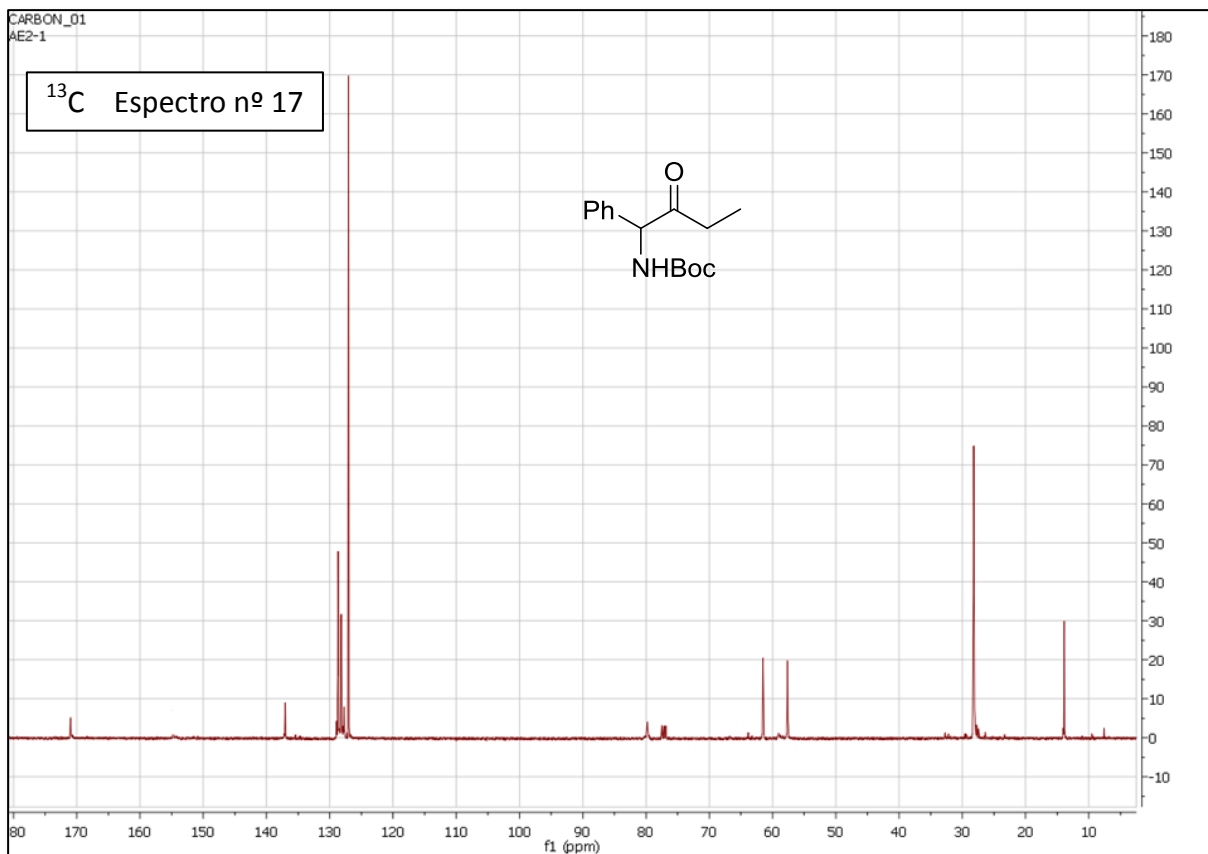
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.5-7.1 (m, 10H, Phx2), 6.3 (d, 1H, NH), 6.2 (d, 1H, CH), 1.45 (s, 9H, CH₃ x3)



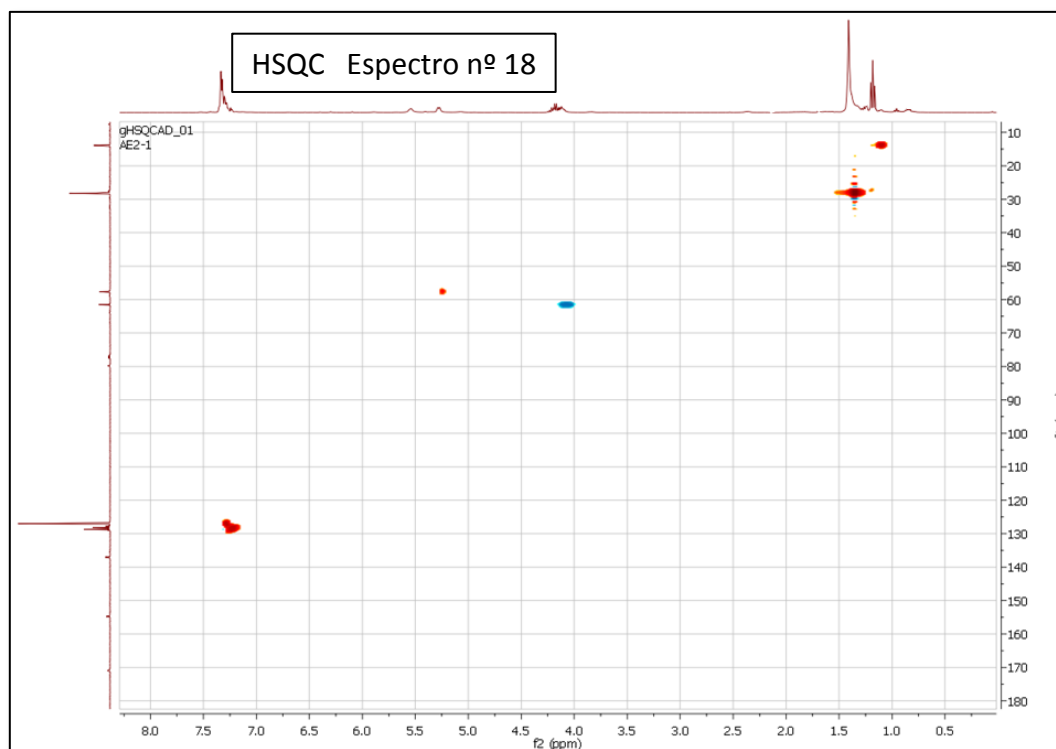
Compuesto nº 12: Tertbutil-1,1-dimetilester [2-oxo-1-fenilbutil] carbamato.



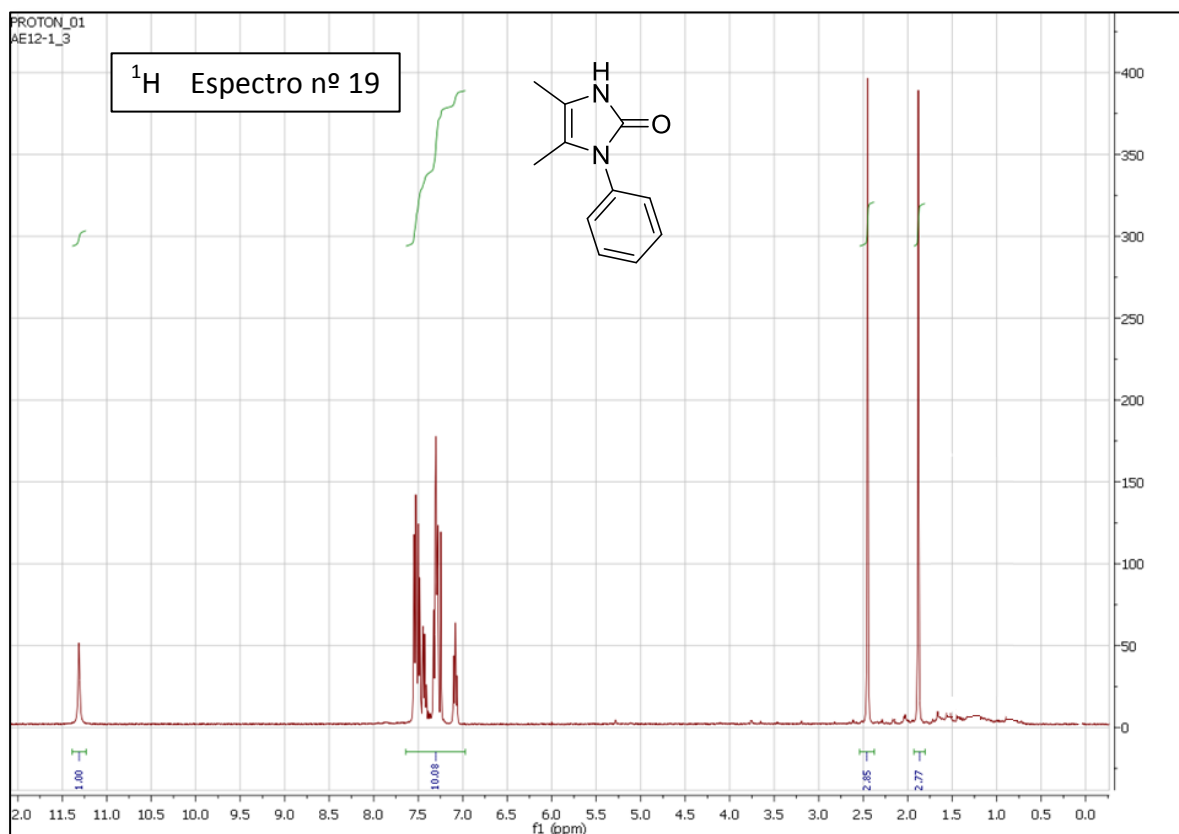
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (d, 1H, NH), 5.28 (d, 1H, CH), 4.18 (q, J=6.8 Hz, 2H, O=C-CH₂-CH₃), 1.3 (s, 9H, CH₃ x3), 1.2 (t, J=6.8 Hz, 3H, O=C-CH₂-CH₃).



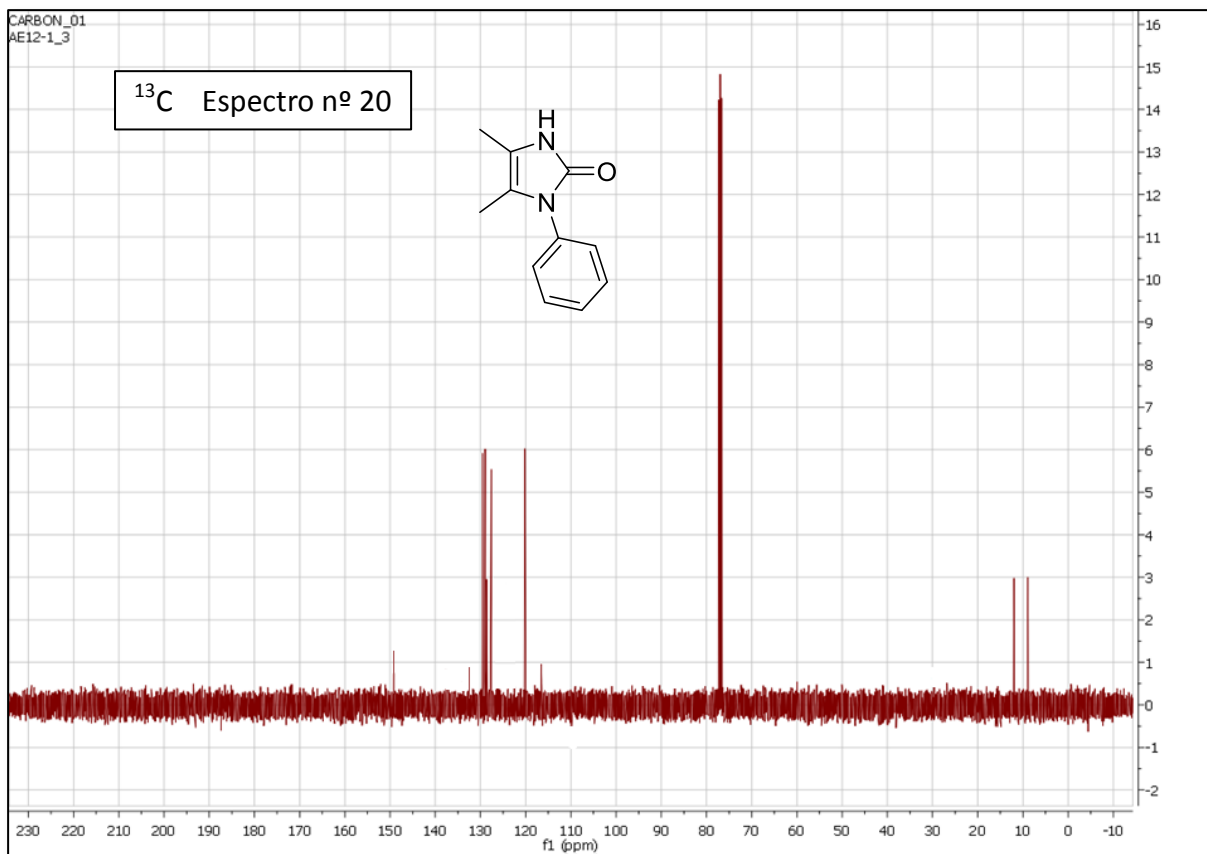
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 207.1 (C=O), 171.2 (NH-C=O), 137.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}$), 129.1-127.1 ($\text{CH}_{\text{ar}} \times 5$), 80.0 ($\text{C-(CH}_3)_3$), 61.7 (CH_2), 58.1 (NH-CH), 28.4 ($\text{CH}_3 \times 3$), 14.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$).



Compuesto nº 13: 1,3-dihidro-4,5-dimetil-1-fenil-2H-imidazol-2-ona.

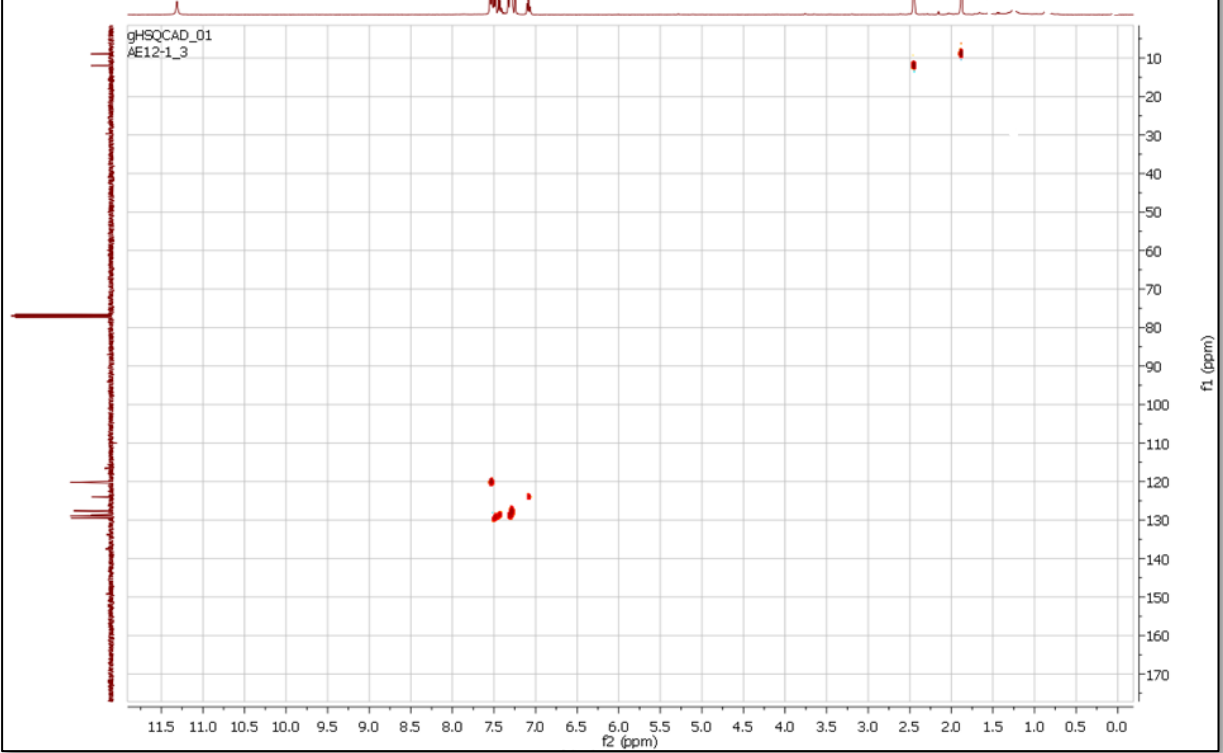


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 11.3 (s, 1H, O=C-NH), 7.6-7.1 (m, 5H, N-Ph), 2.45 (s, 3H, NH-C-CH₃), 1.8 (s, 3H, N-C-CH₃).

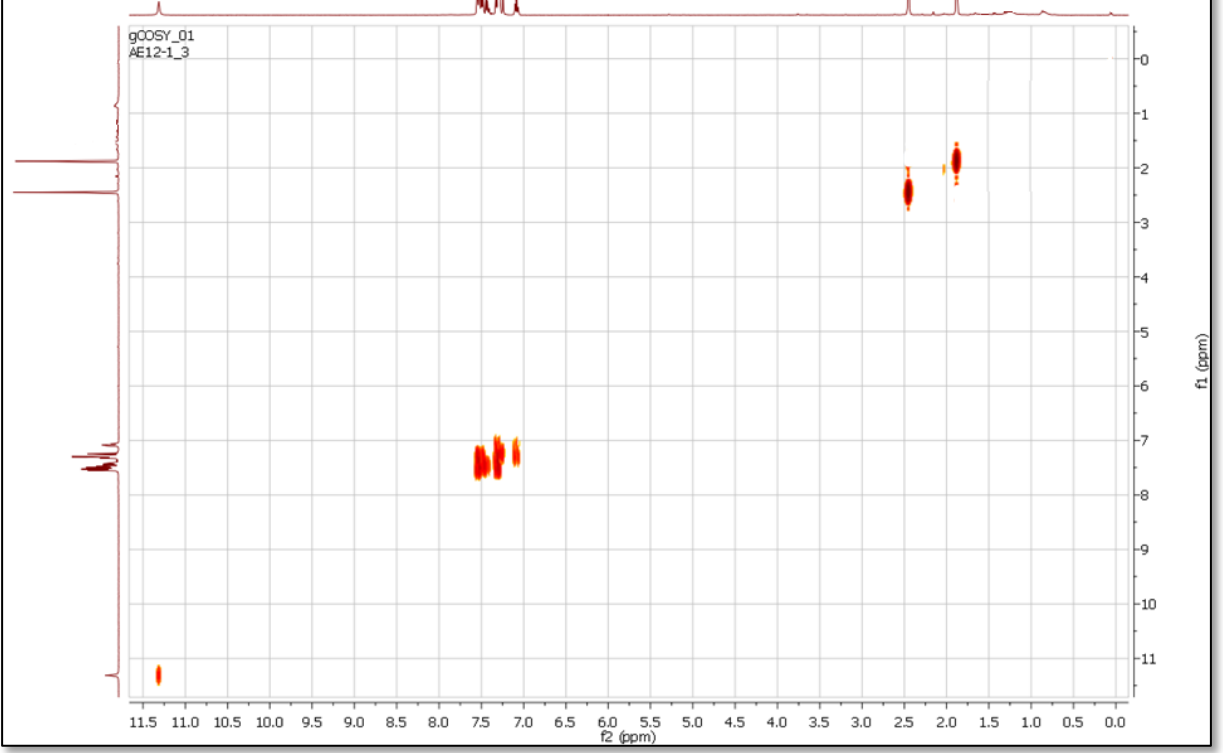


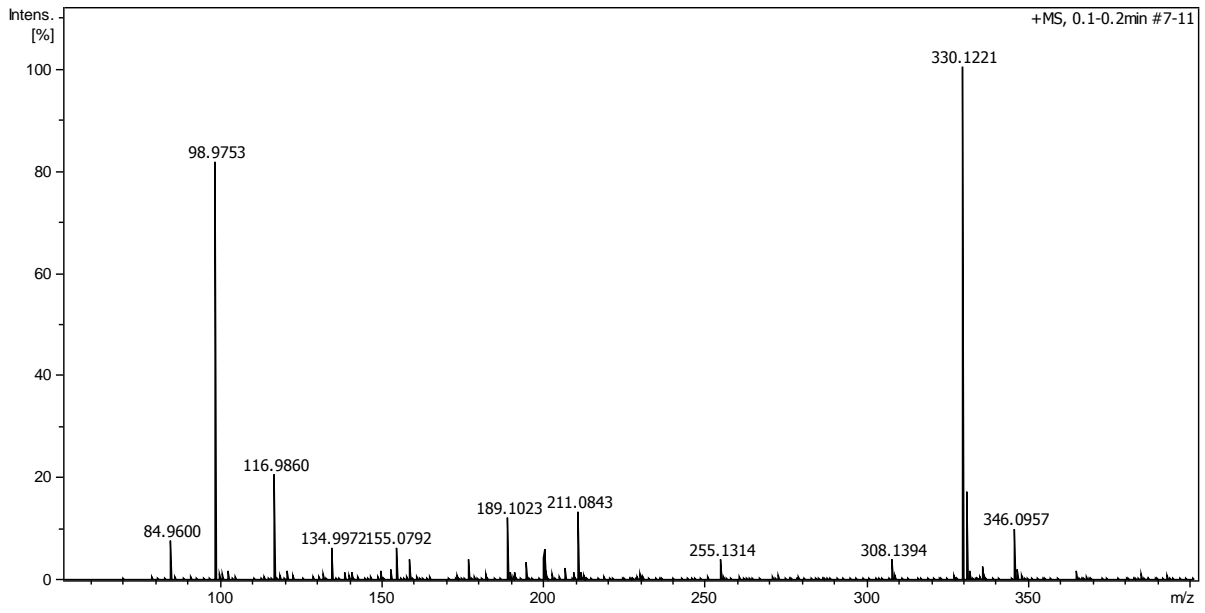
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 149.3 (C=O), 132.2 (C_{ar}-N), 130.0-128.0 (CH_{ar} x5), 120.0 (CH₃-C-N), 116.2 (CH₃-C-NH), 12.7 (CH₃-C-N), 9.5 (CH₃-C-NH).

HSQC Espectro nº 21



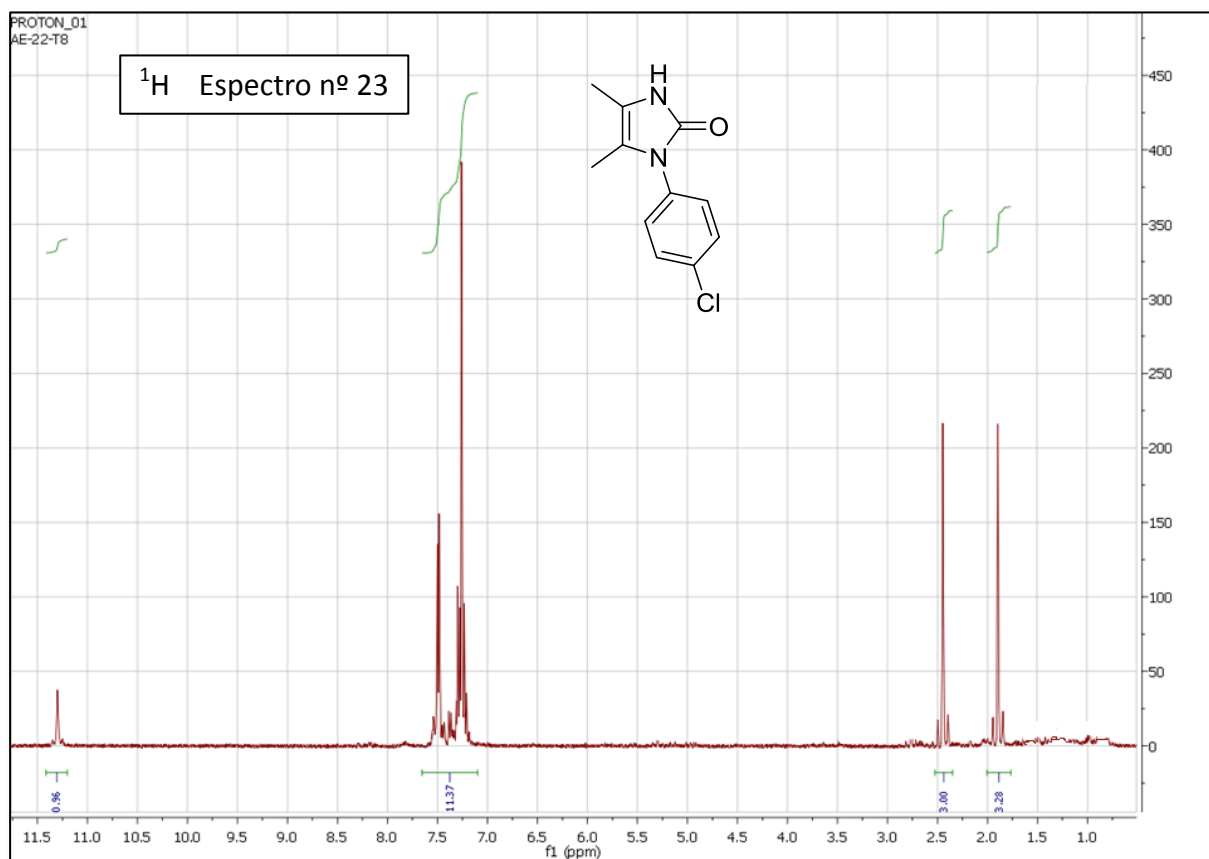
COSY Espectro nº 22



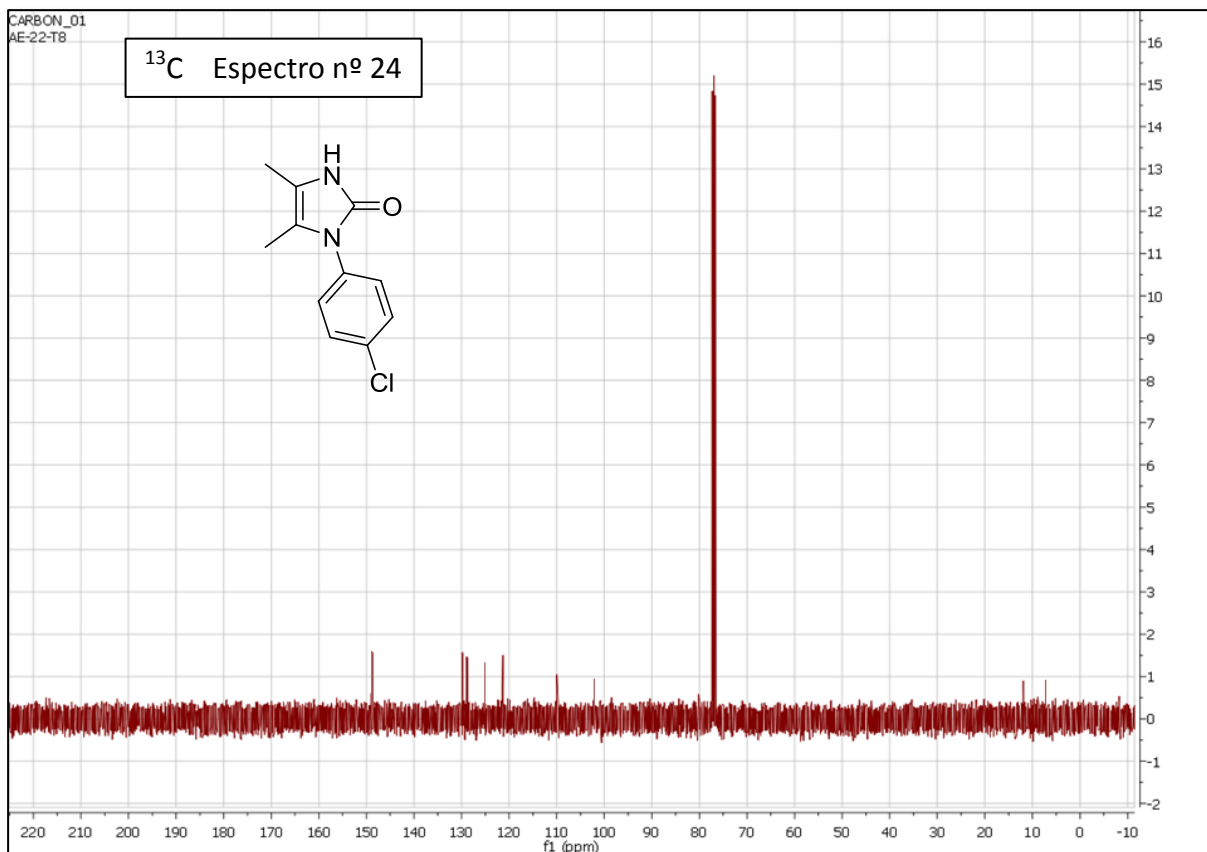


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
189,1023	189,1022	-0.4	6.6	C ₁₁ H ₁₃ N ₂ O
211,0843	211,0842	-0.6	8.6	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ NaO

Compuesto nº 14: 1,3-dihidro-4,5-dimetil-1-(4-clorofenil)-2H-imidazol-2-ona.

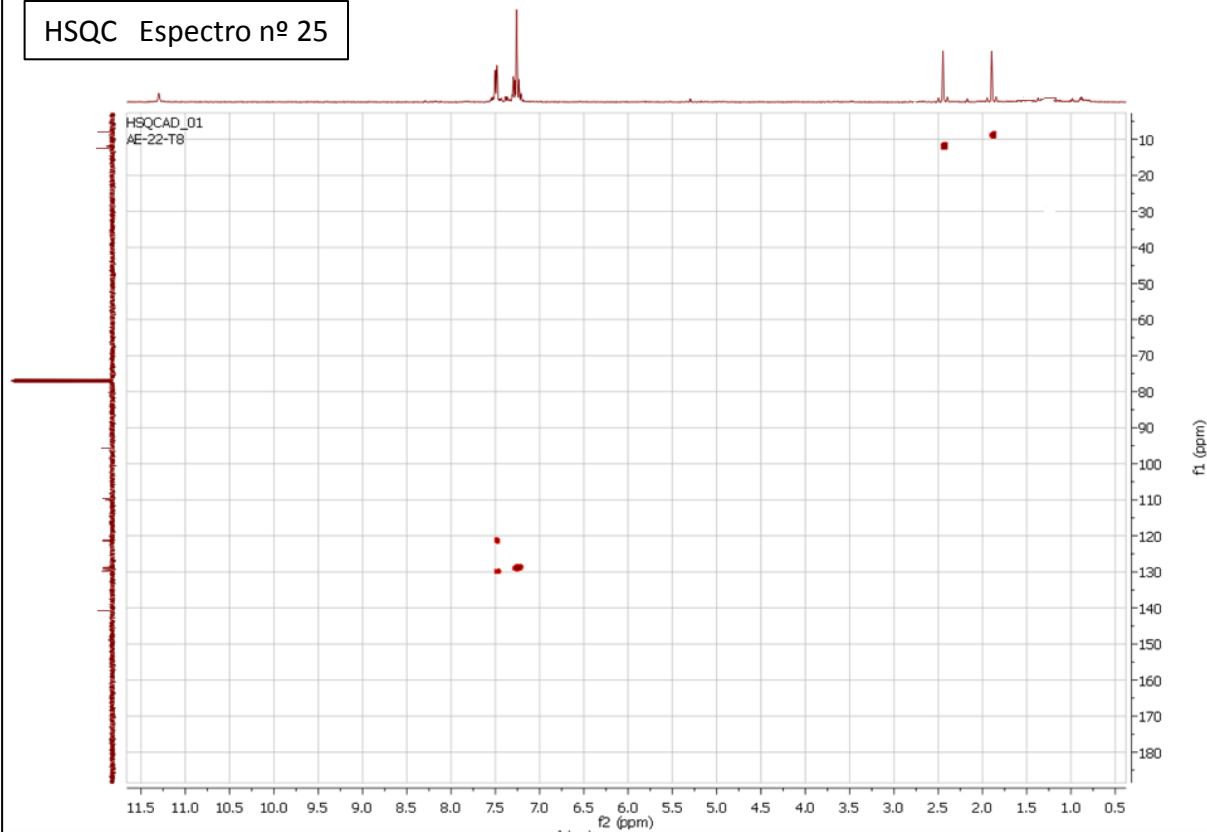


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 11.3 (s, 1H, O=NH), 7.6-7.25 (m, 4H, N-Ph-Cl), 2.45 (s, 3H, NH-C-CH₃), 1.8 (s, 3H, N-C-CH₃).

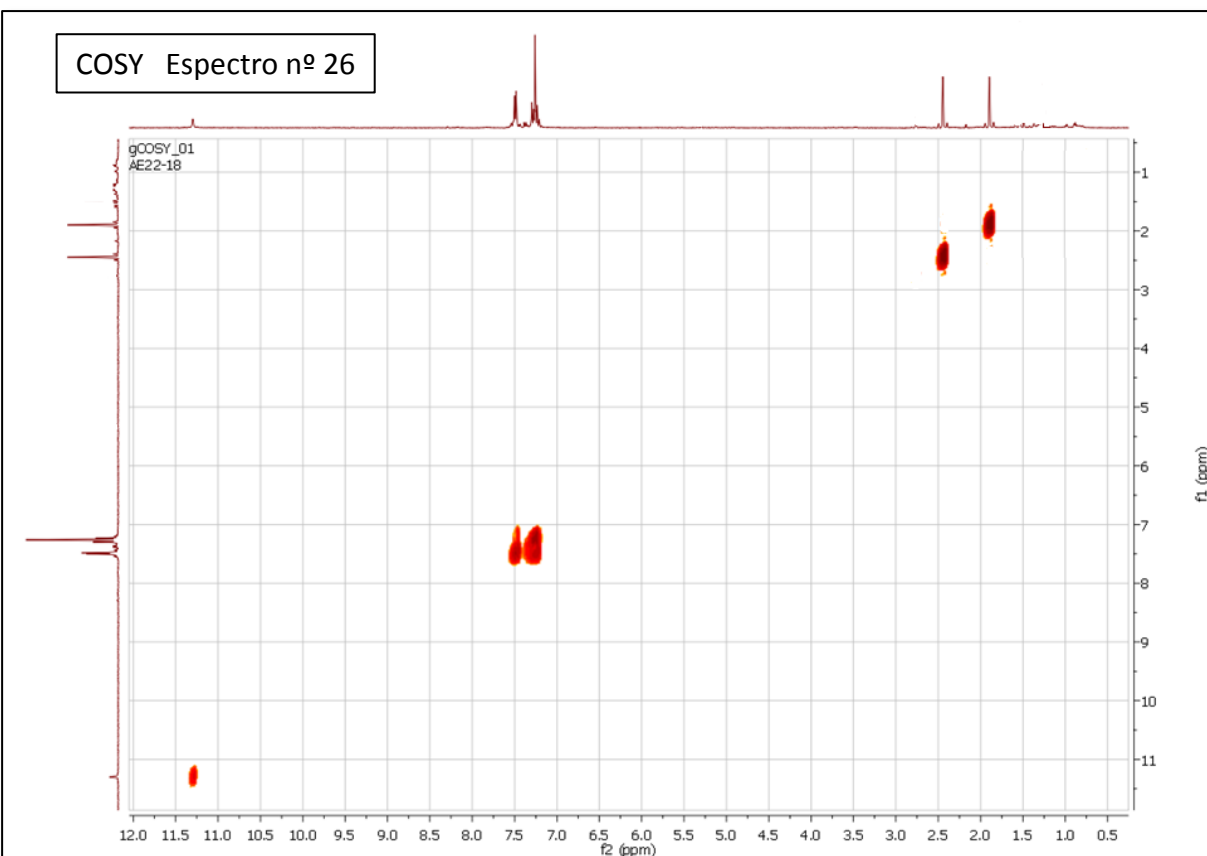


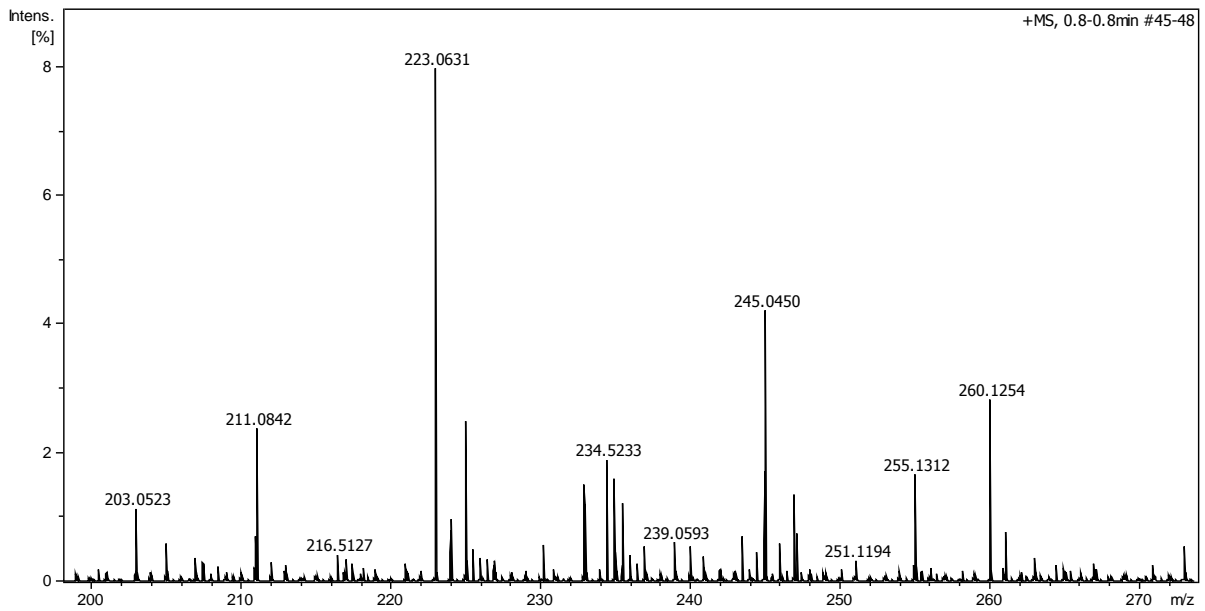
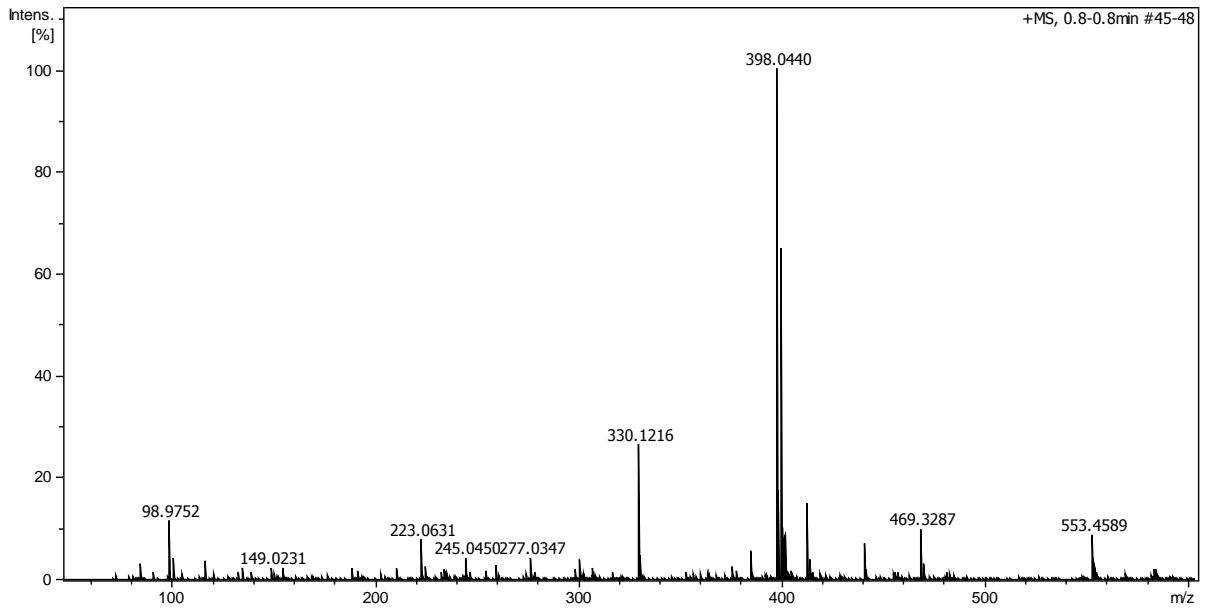
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 149.2 (C=O), 130.0 (C_{ar}-Cl), 129.3 (C_{ar}-N), 125.0 (CH_{ar} x2), 122.1 (CH_{ar} x2), 110.0 (CH₃-C-N), 102.8 (CH₃-C-NH), 12.7 (CH₃-C-N), 8.5 (CH₃-C-NH).

HSQC Espectro nº 25

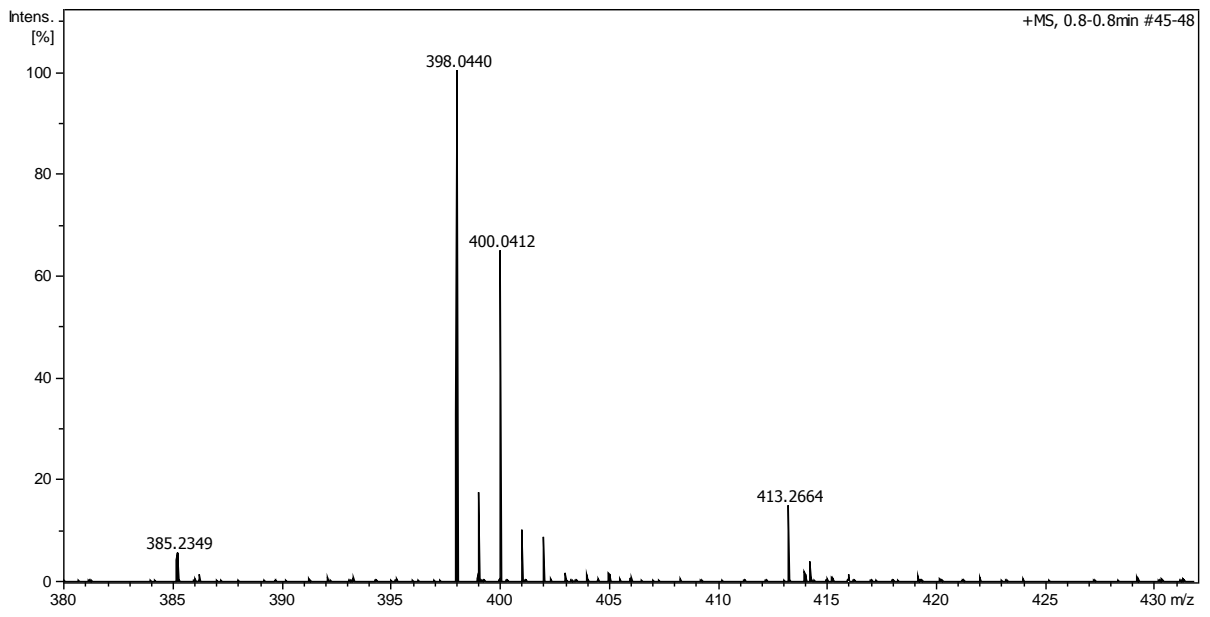


COSY Espectro nº 26

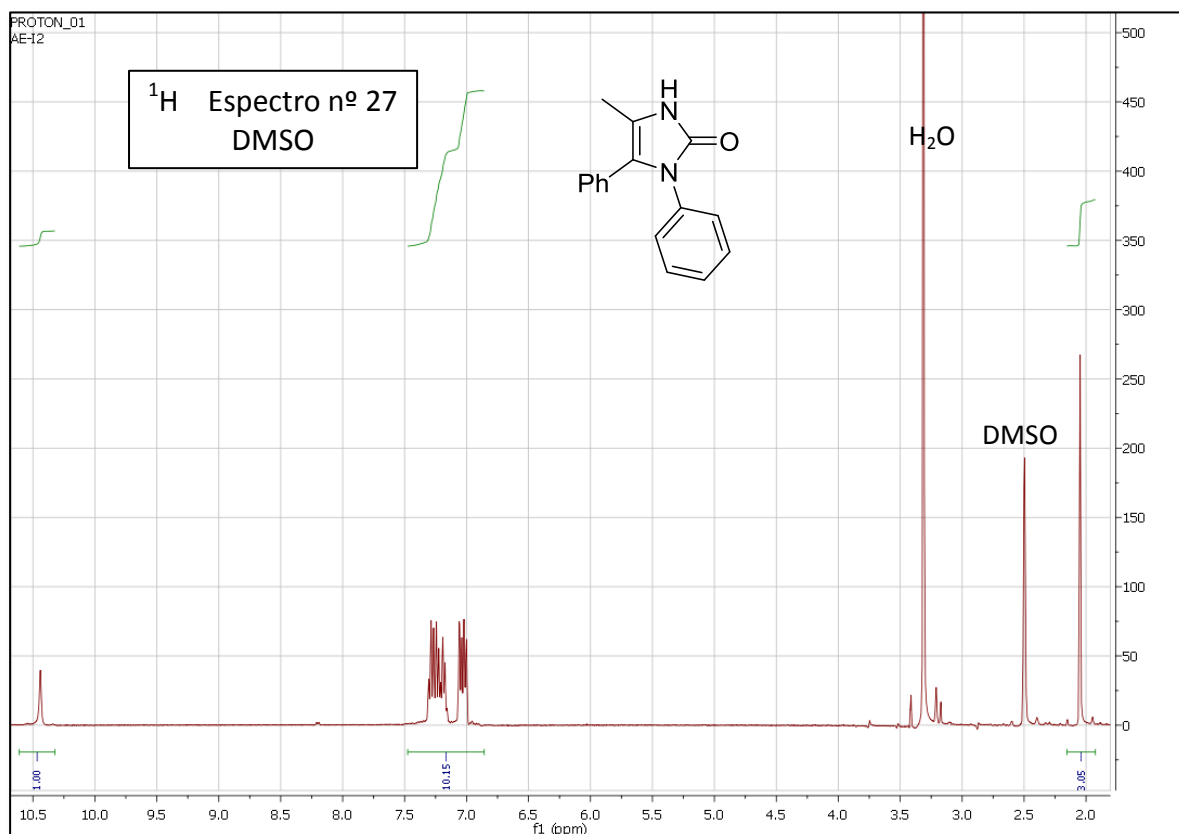




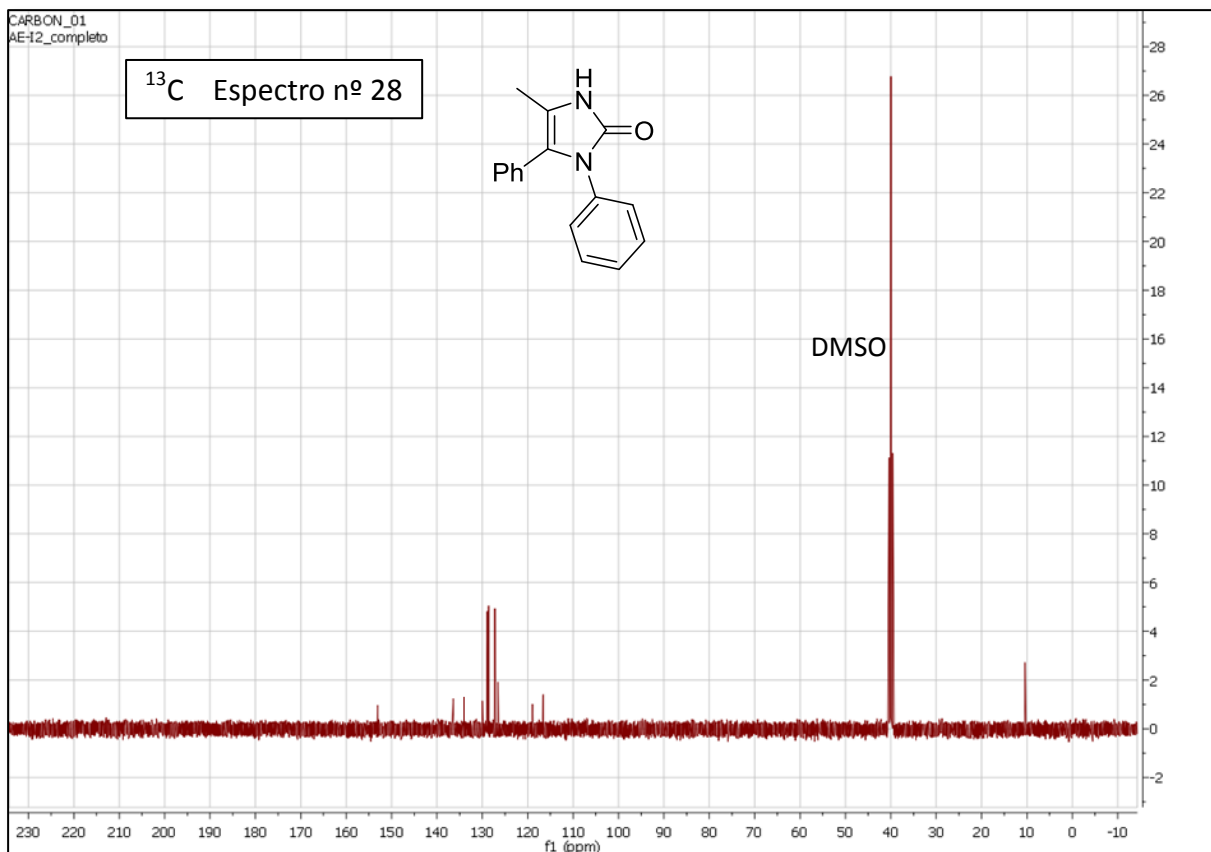
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
223,0631	223,0633	0.9	9.7	C11H12ClN2O
245,0450	245,0452	0.9	5.9	C11H11ClN2NaO



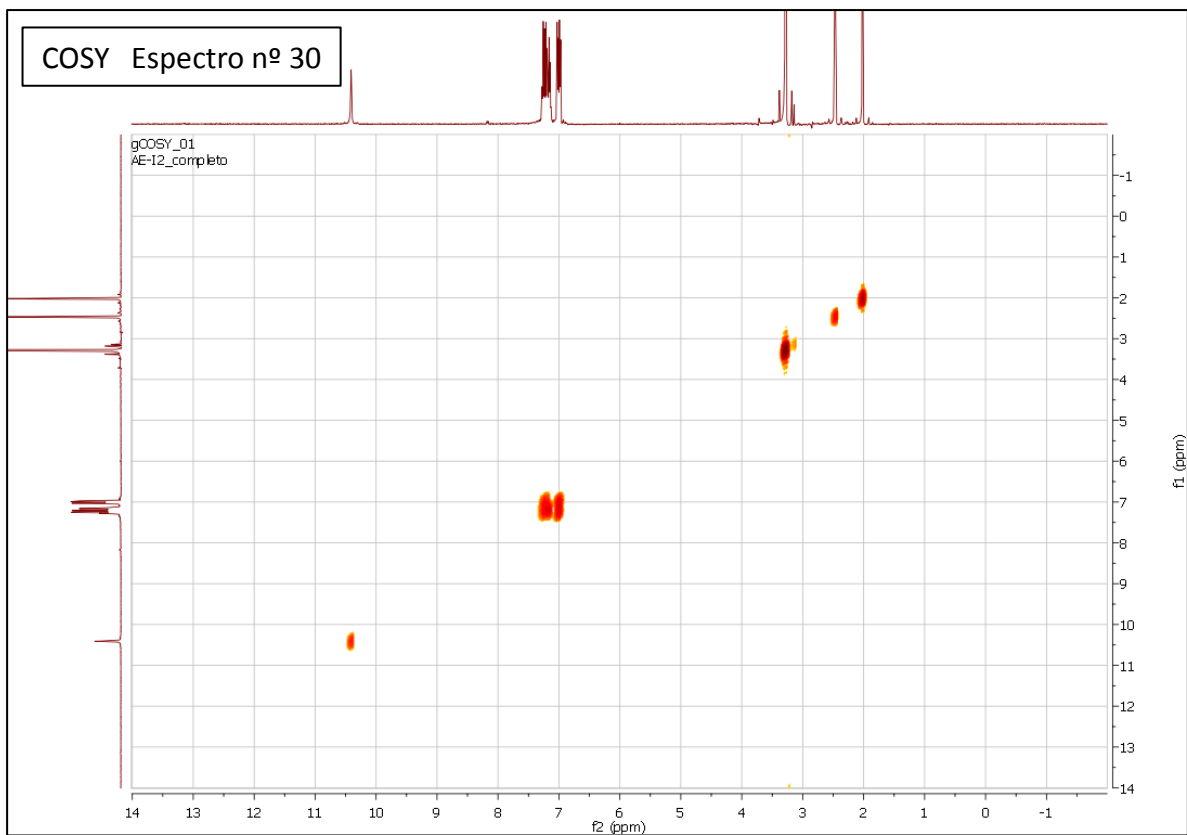
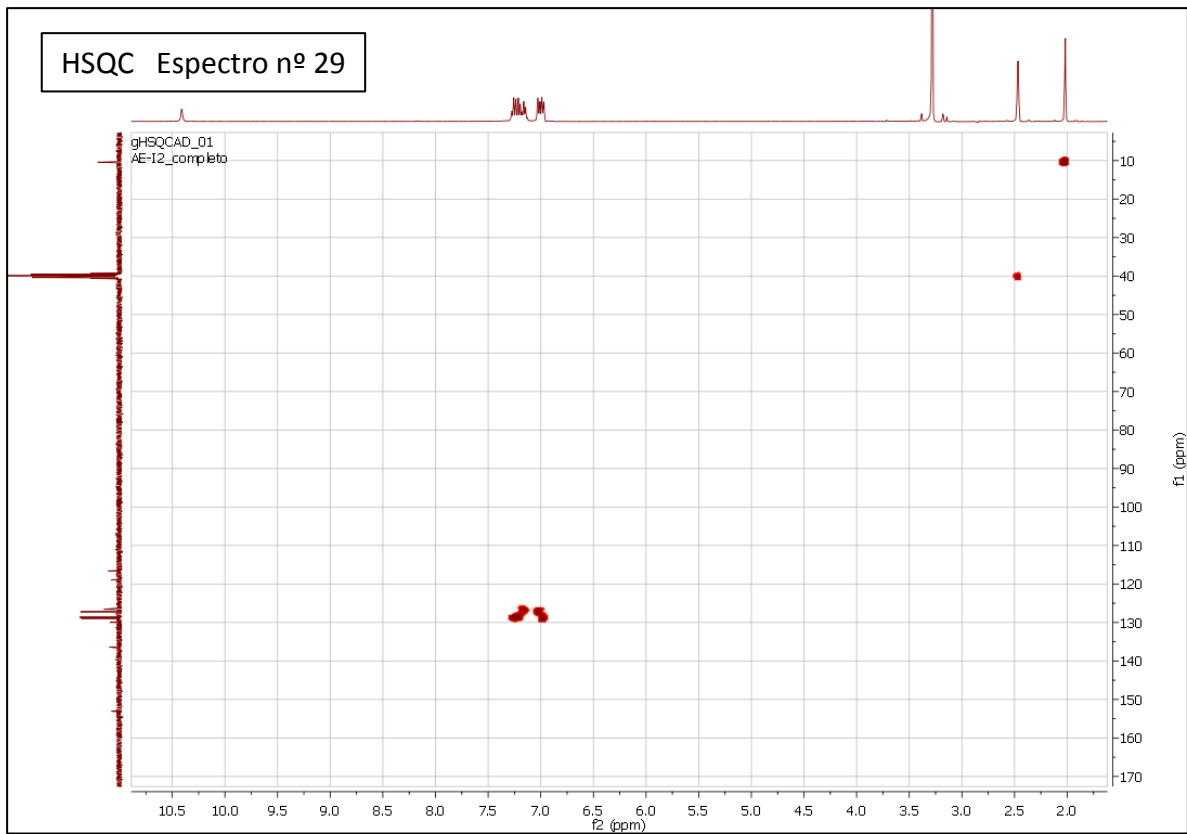
Compuesto nº 15: 1,3-dihidro-4-metil-1,5-difenil-2H-imidazol-2-ona.

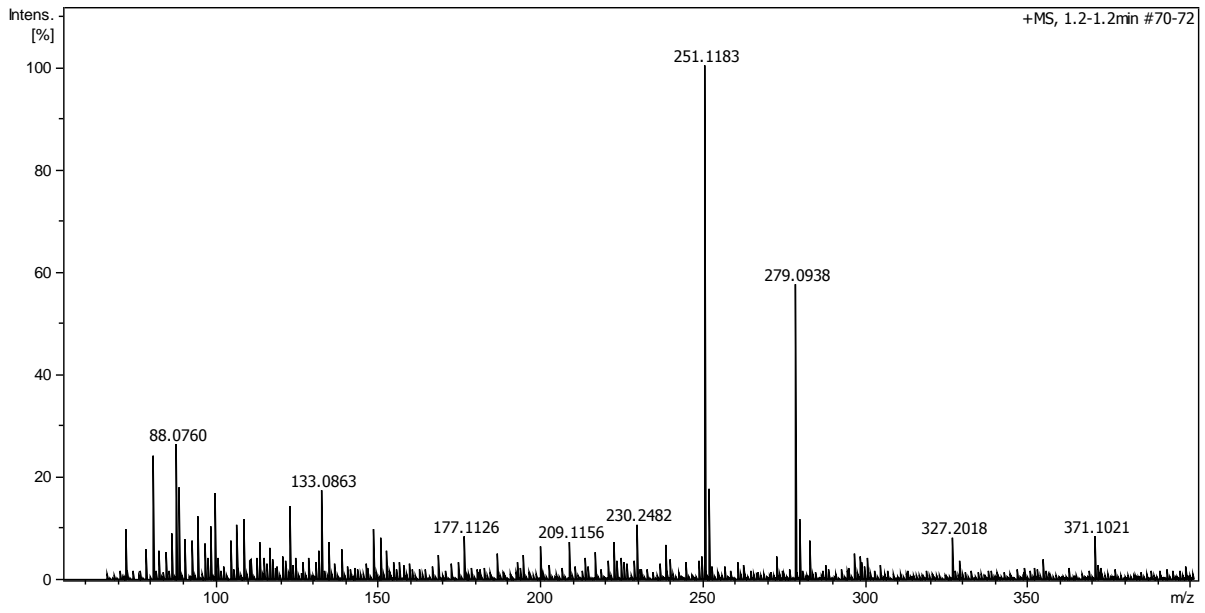


¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ (ppm): 10,45 (s, 1H, O=NH), 7,3-7 (m, 10H, Ph x2), 2,05 (s, 3H, NH-C-CH₃).



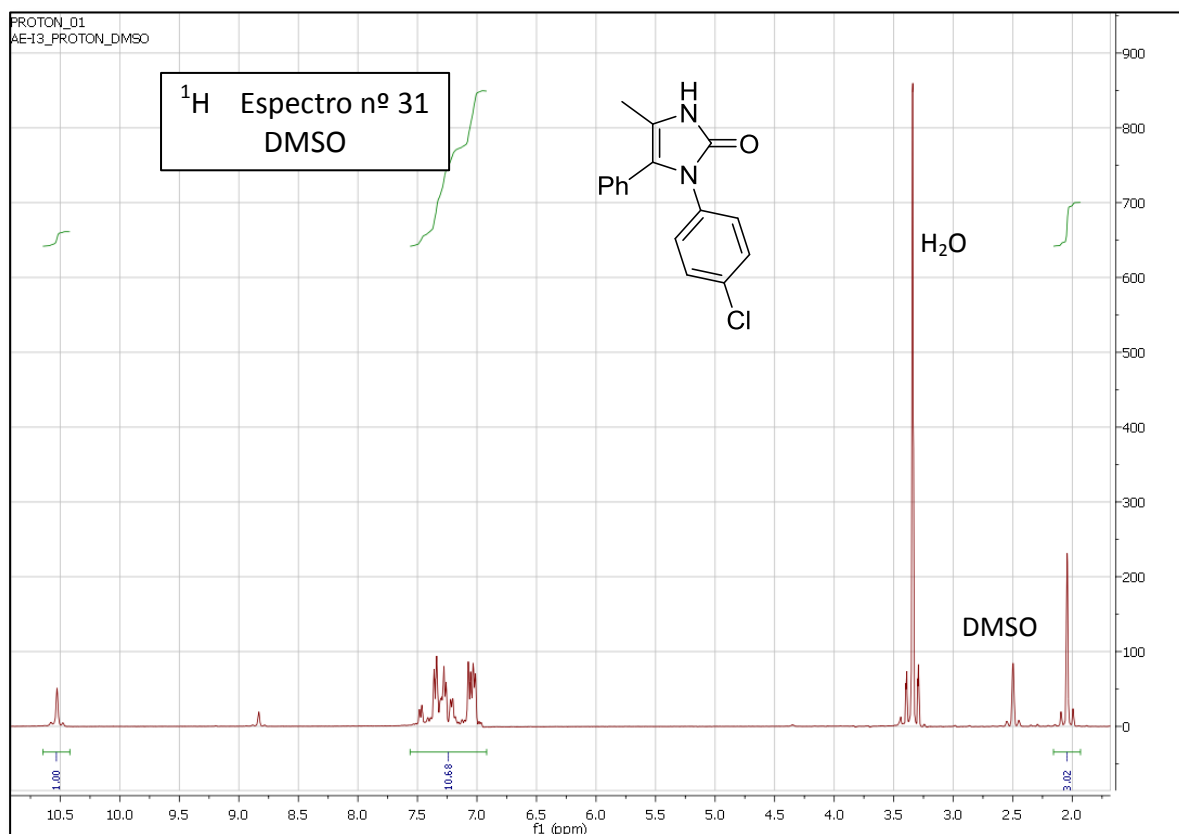
^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 136.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$), 135.0 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-C-N}$), 130.0-126.3 ($\text{CH}_{\text{ar}} \times 10$), 119.0 (Ph-C-N), 115.7 ($\text{CH}_3\text{-C-NH}$), 10.0 ($\text{CH}_3\text{-C-NH}$).



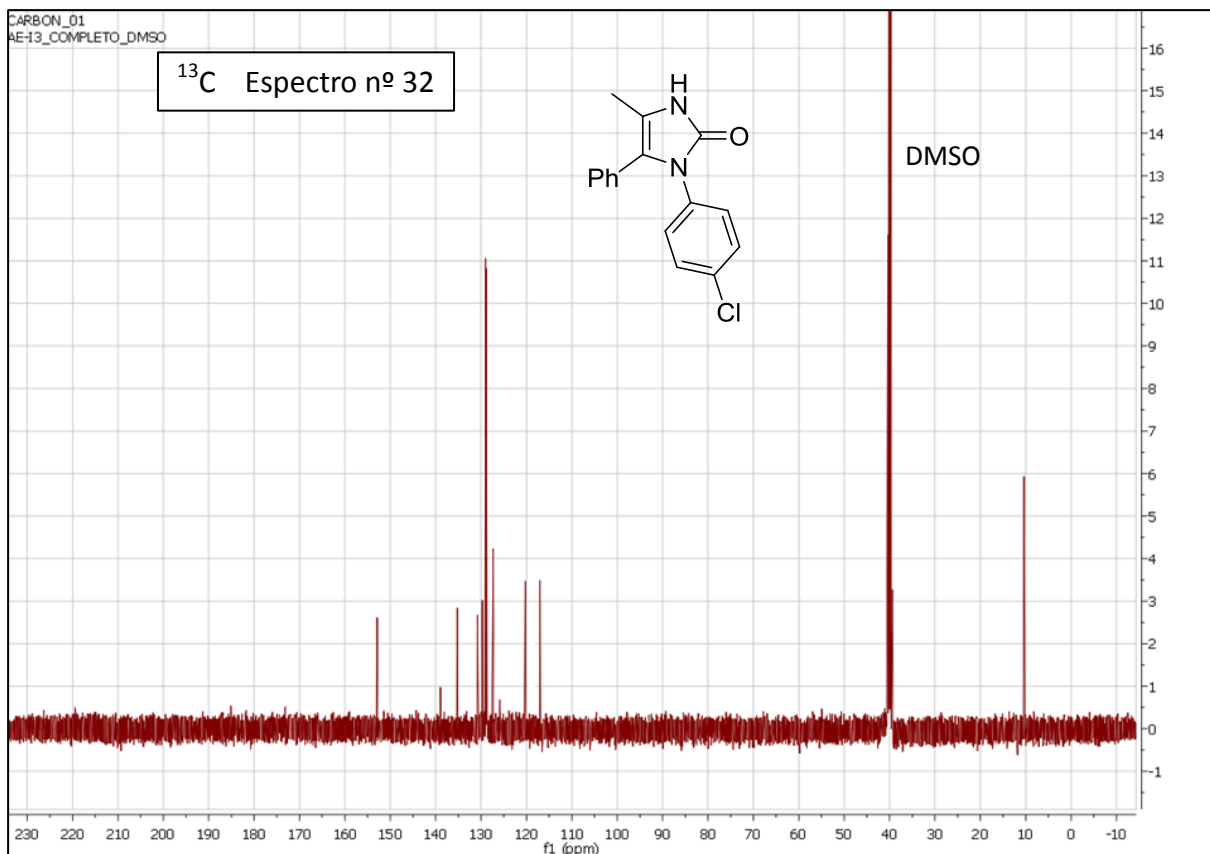


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
251,1183	251,1179	-1.8	5.8	C16H15N2O

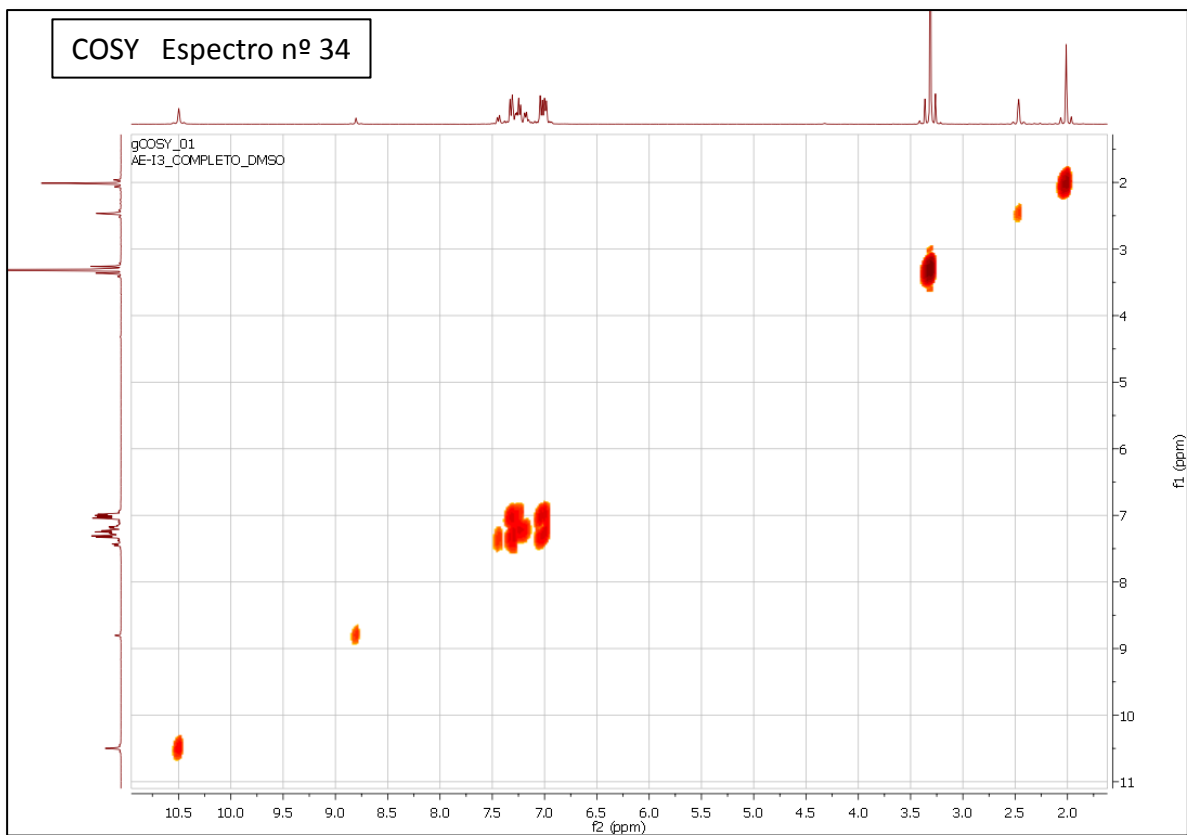
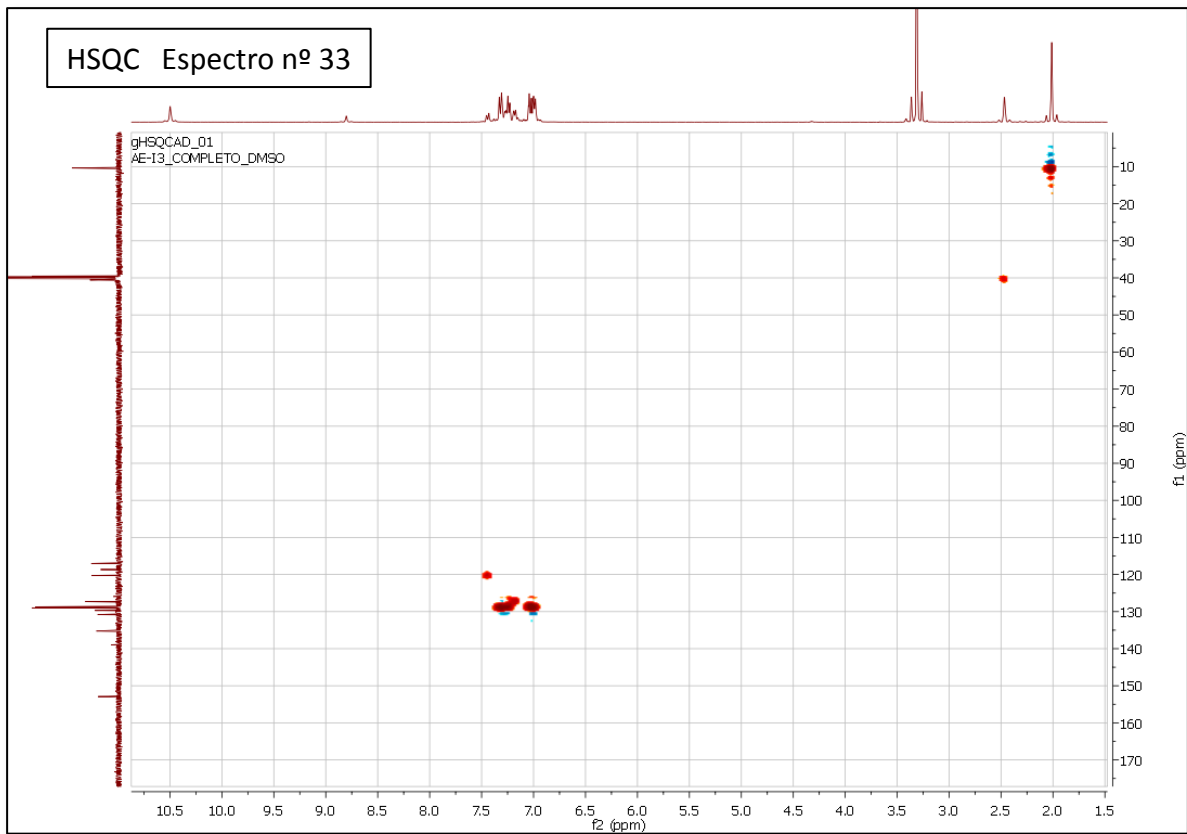
Compuesto nº 16: 1-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-4-metil-5-fenil-2H-imidazol-2-ona.

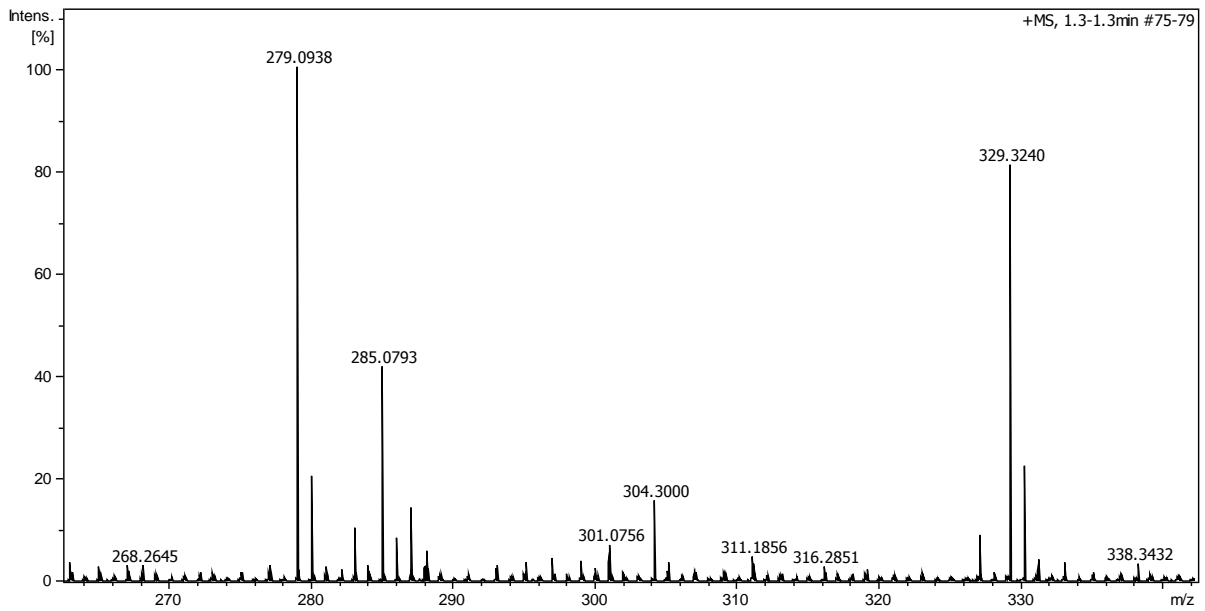
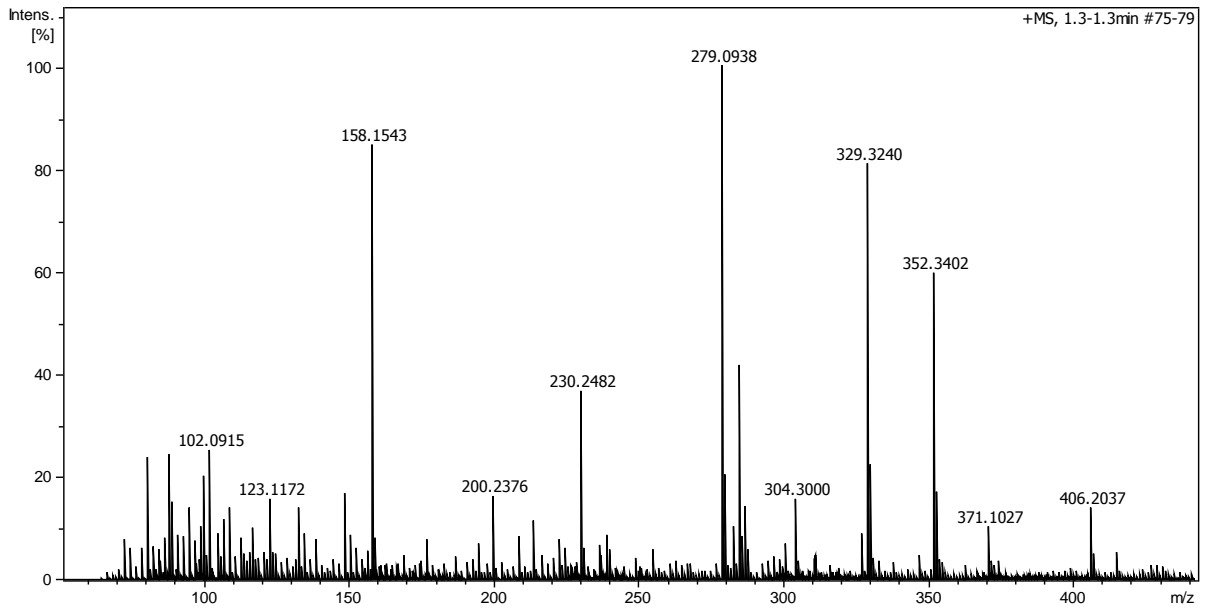


¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ (ppm): 10.55 (s, 1H, O=C-NH), 7.5-7 (m, 10H, Ph x2), 2.05 (s, 3H, NH-C-CH₃).



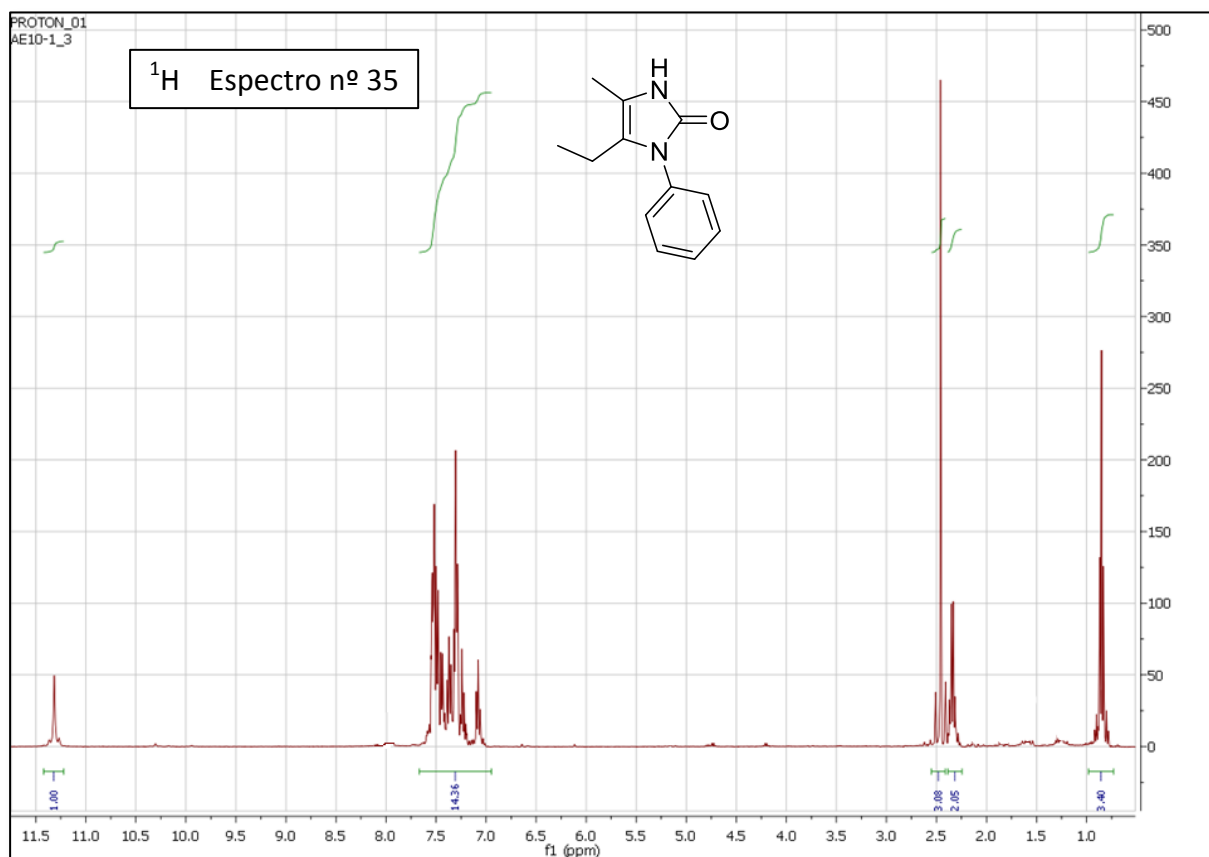
¹³C NMR ((CD₃)₂SO, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 139.4 (C_{ar}-Cl), 135.2 (C_{ar}-C-N), 131.0 (C_{ar}-N), 130.0-127.9 (CH_{ar} x9), 120.0 (Ph-C-N), 116.7 (CH₃-C-NH), 10.0 (CH₃-C-NH).



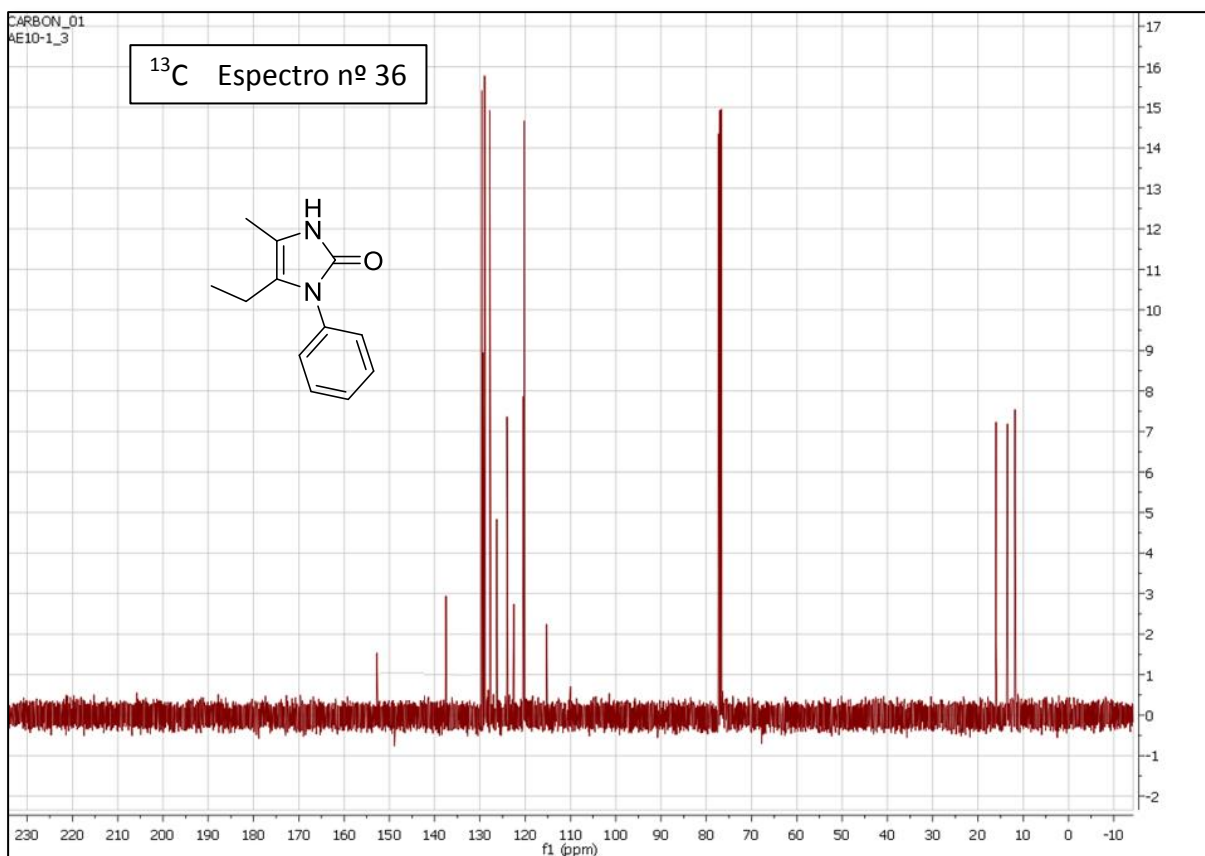


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
285,0793	285,0789	-1.5	12.0	C16H14ClN2O

Compuesto nº 17: 1,3-dihidro-5-etil-1-fenil-4-metil-2H-imidazol-2-ona.

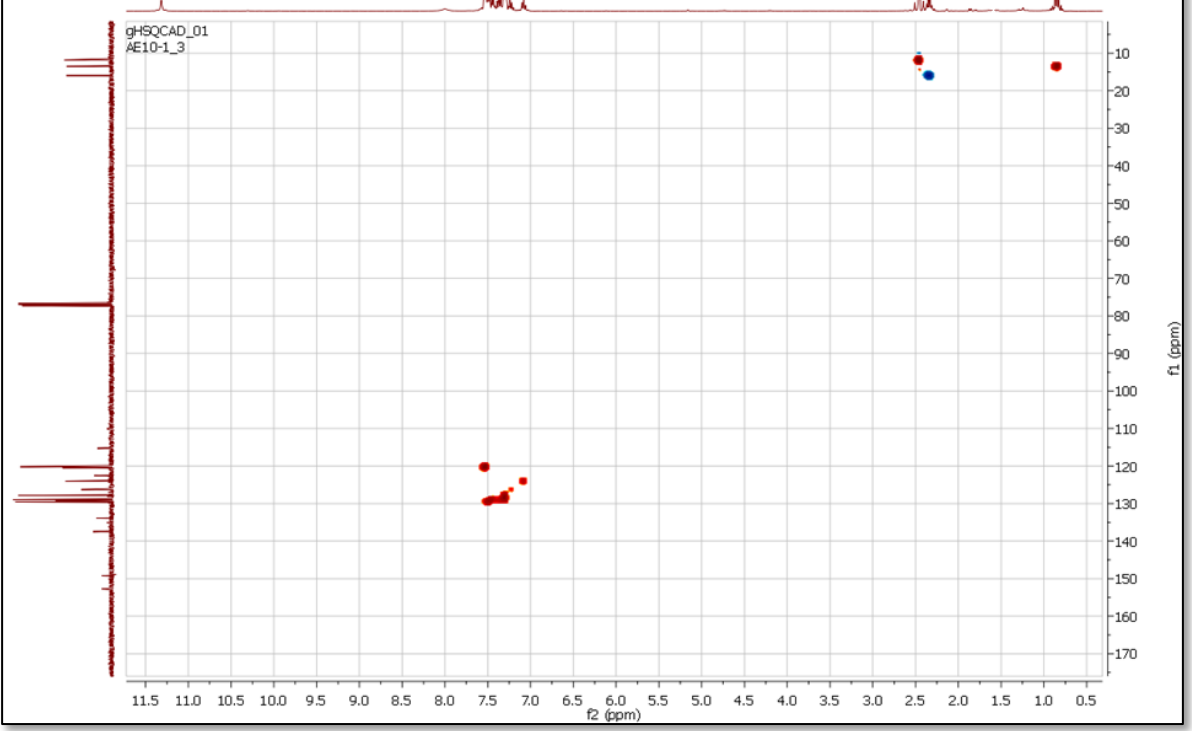


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 11.3 (s, 1H, O=C-NH), 7.6-7.1 (m, 5H, N-Ph), 2.5 (s, 3H, NH-C-CH₃), 2.3 (q, J= 6,7 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 0.85 (t, J= 6,7 Hz, 3H, N-C-CH₂-CH₃).

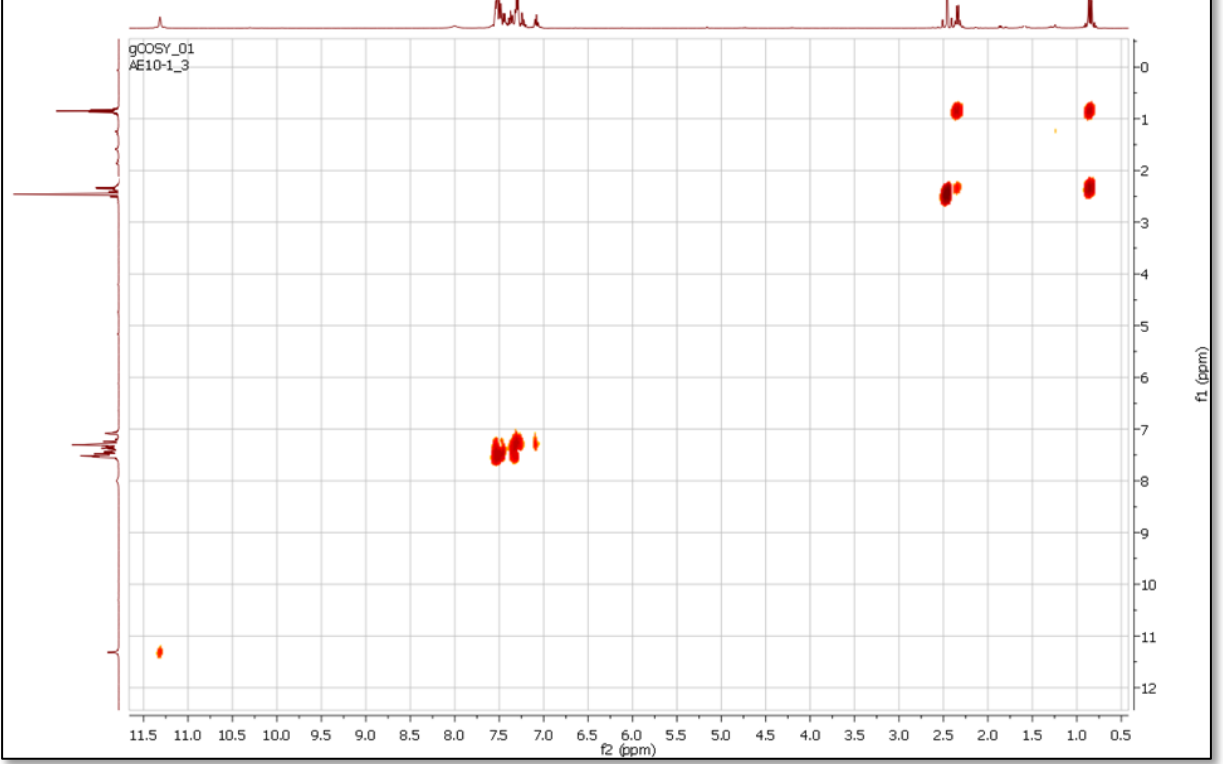


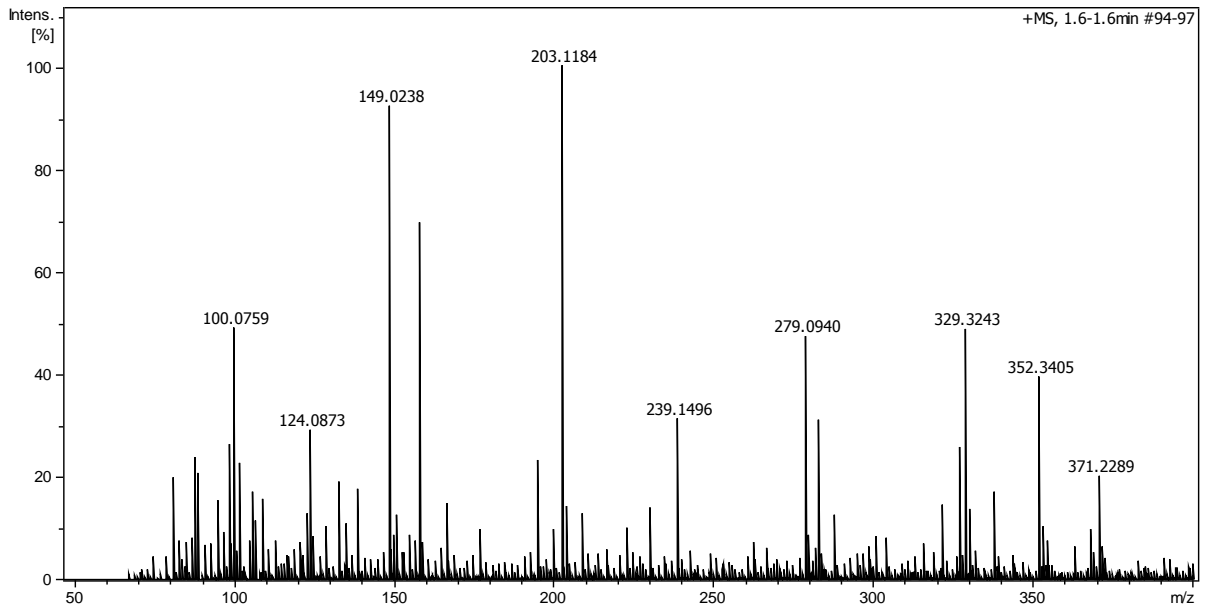
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 136.2 (C-N), 131.0 (C_{ar}-N), 130.0-127.9 (CH_{ar} x9), 120.0 (Et-C-N), 16.2 (CH₃-CH₂), 13.4 (CH₃-CH₂), 11.8 (CH₃-C-NH).

HSQC Espectro nº 37



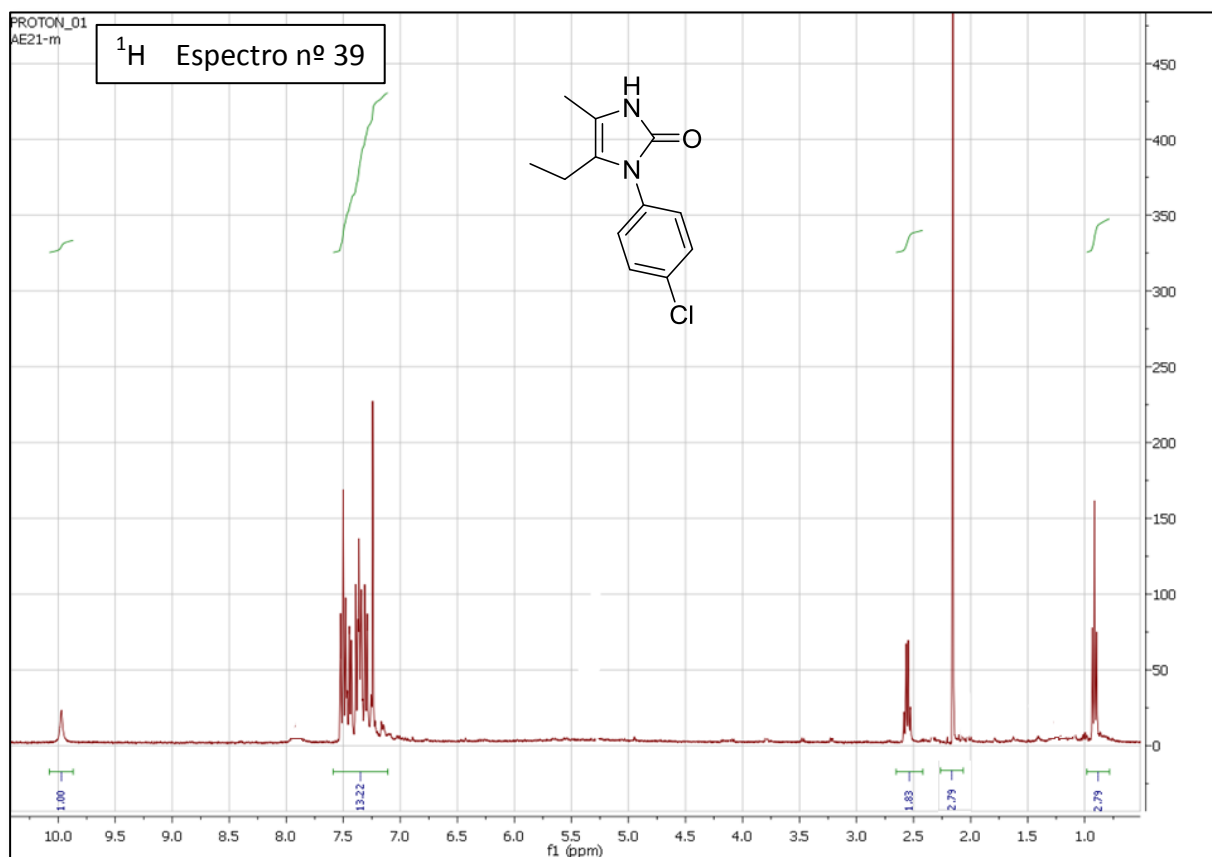
COSY Espectro nº 38



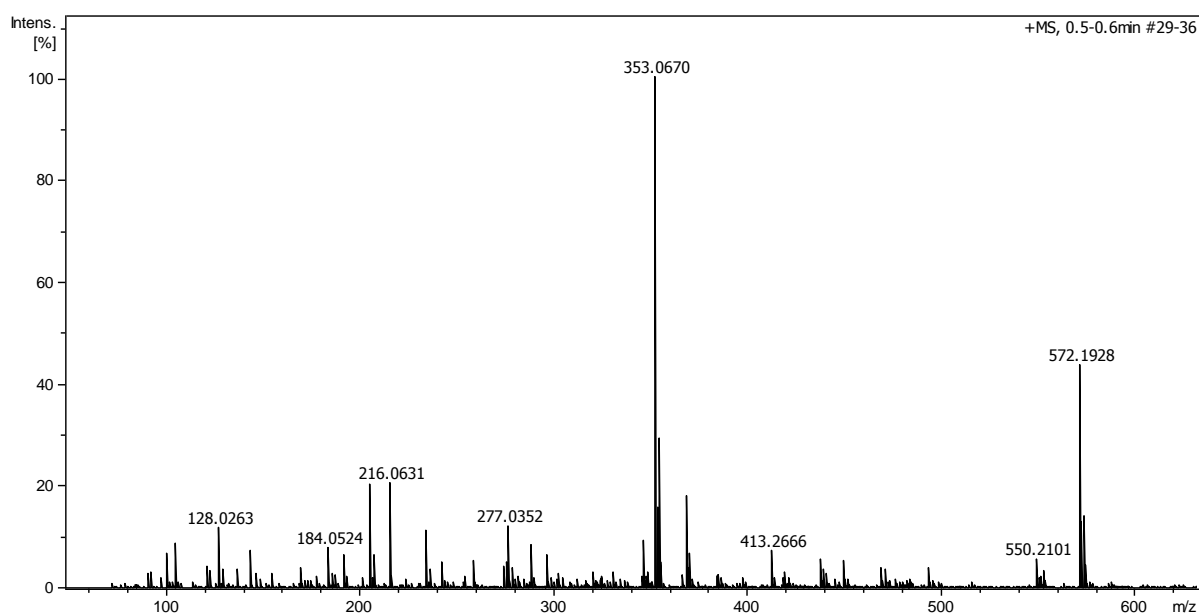


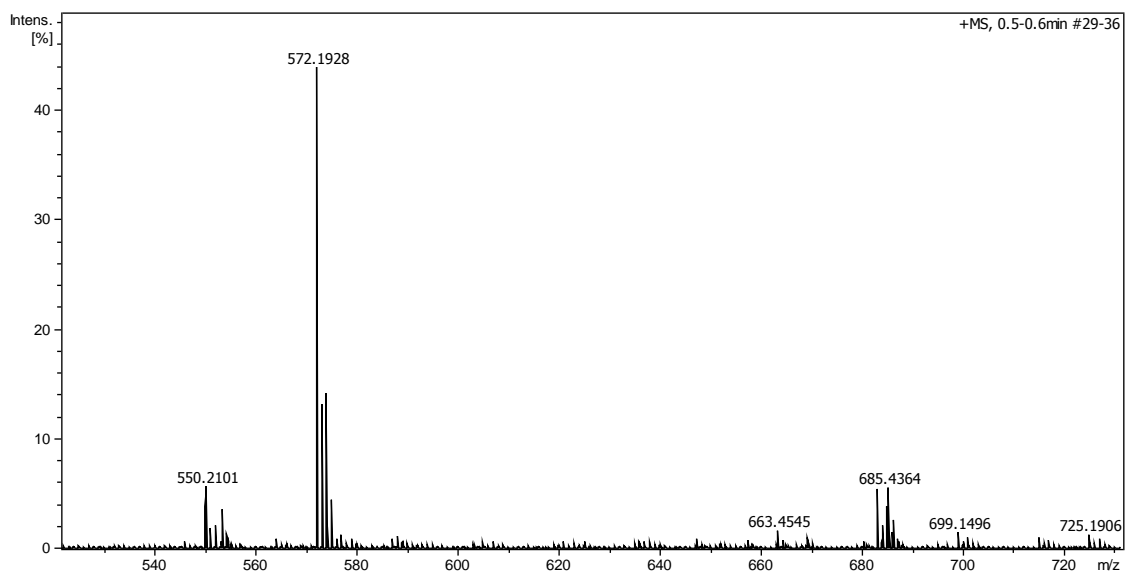
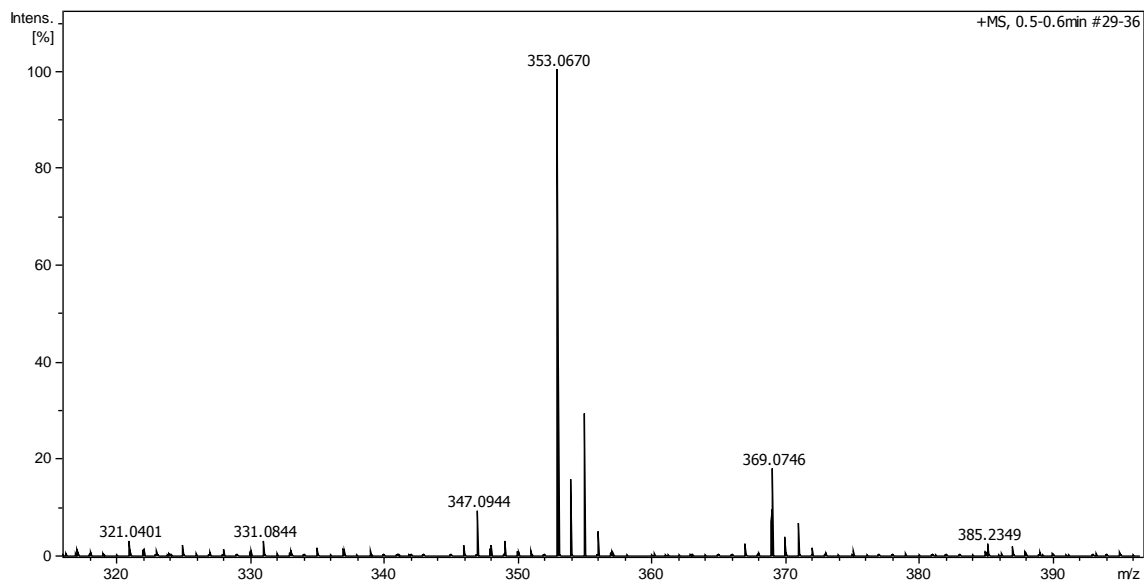
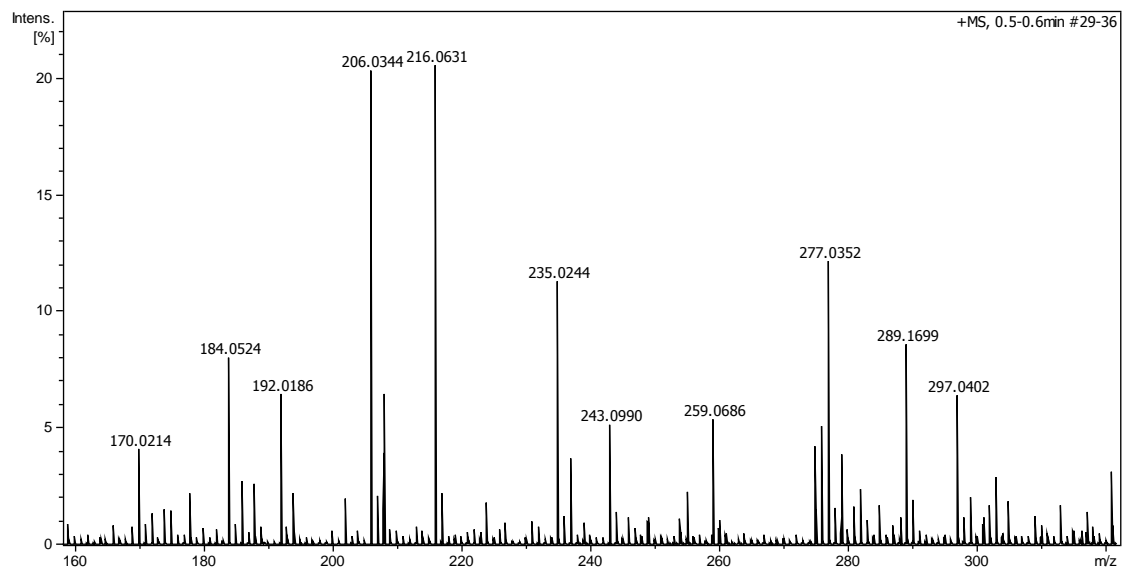
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
203,1184	203,1179	-2.5	11.2	C12H15N2O

Compuesto nº 18: 1-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-5-etil-4-metil-2H-imidazol-2-ona.

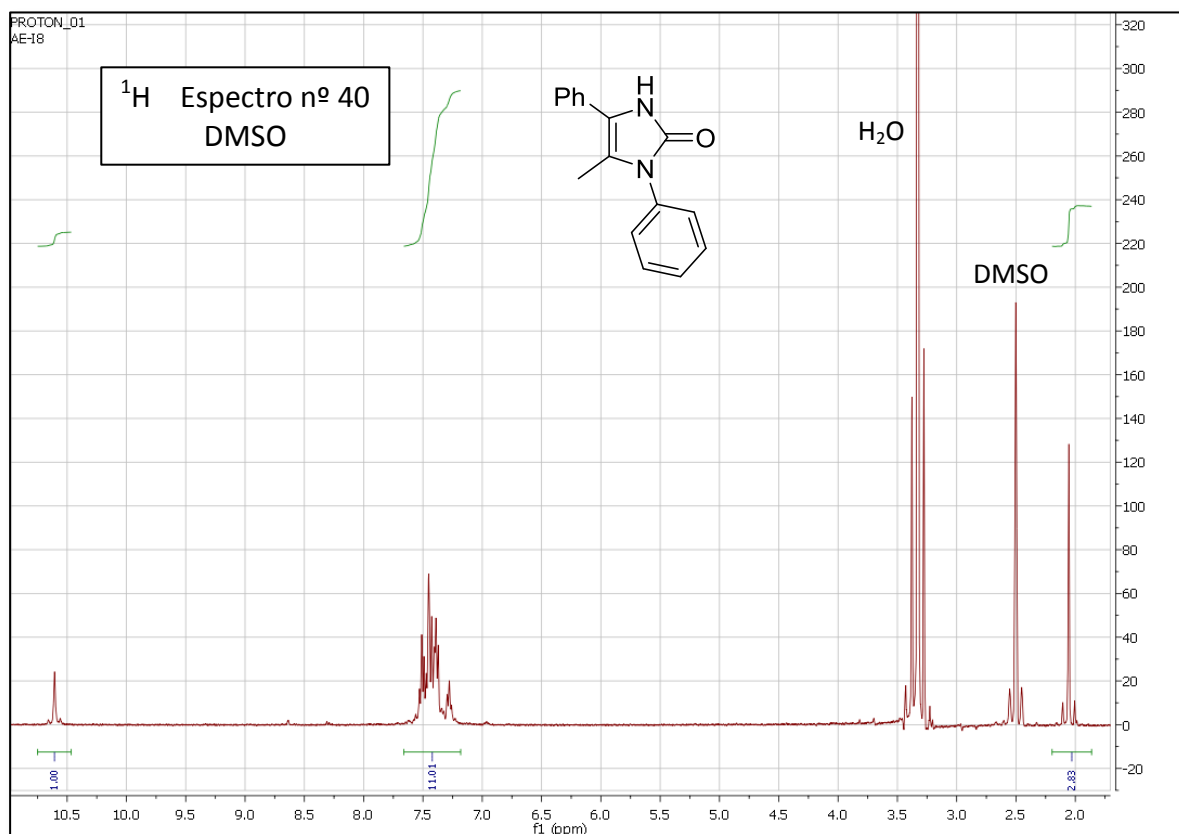


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 9.95 (s, 1H, O=C-NH), 7.6-7.2 (m, 4H, N-Ph-Cl), 2.55 (q, J=7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.2 (t, 3H, NH-C-CH₃), 0.85 (t, J=7.0 Hz, 3H, N-C-CH₂-CH₃).

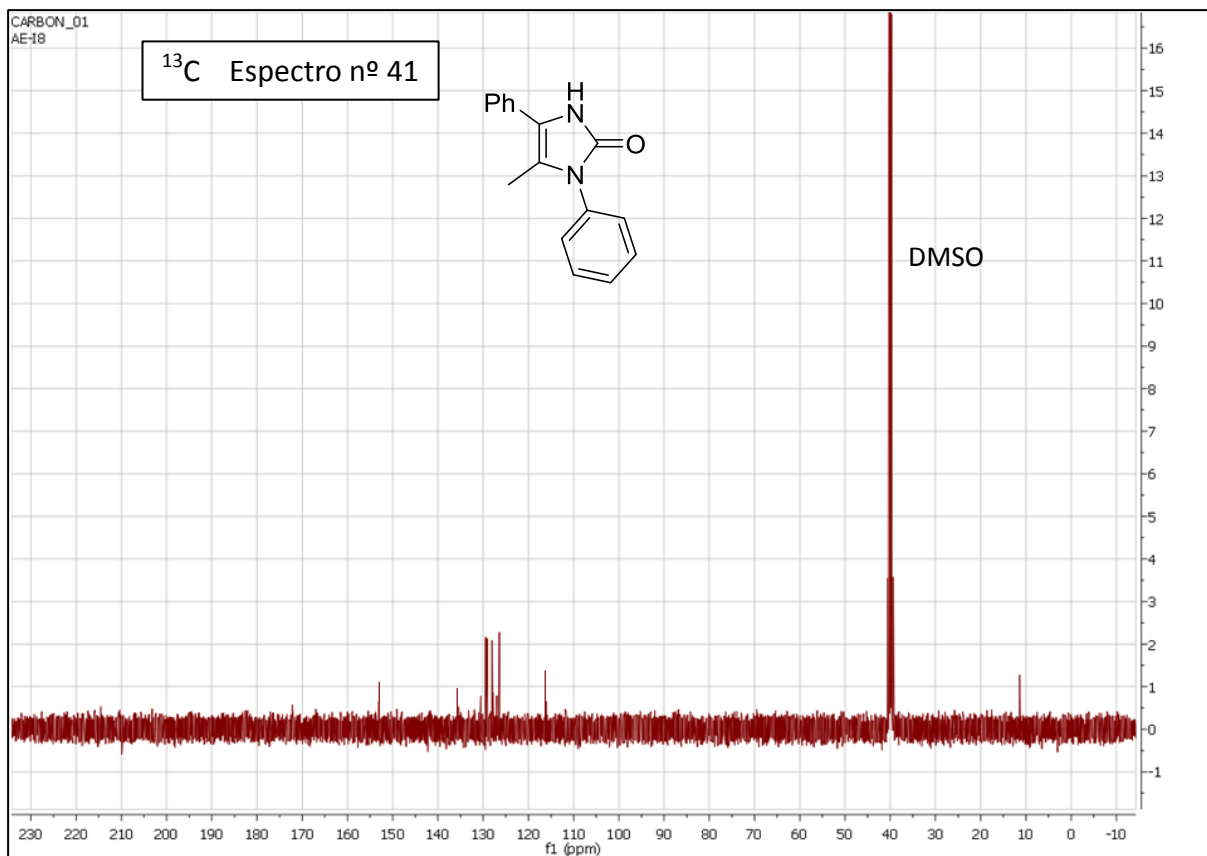




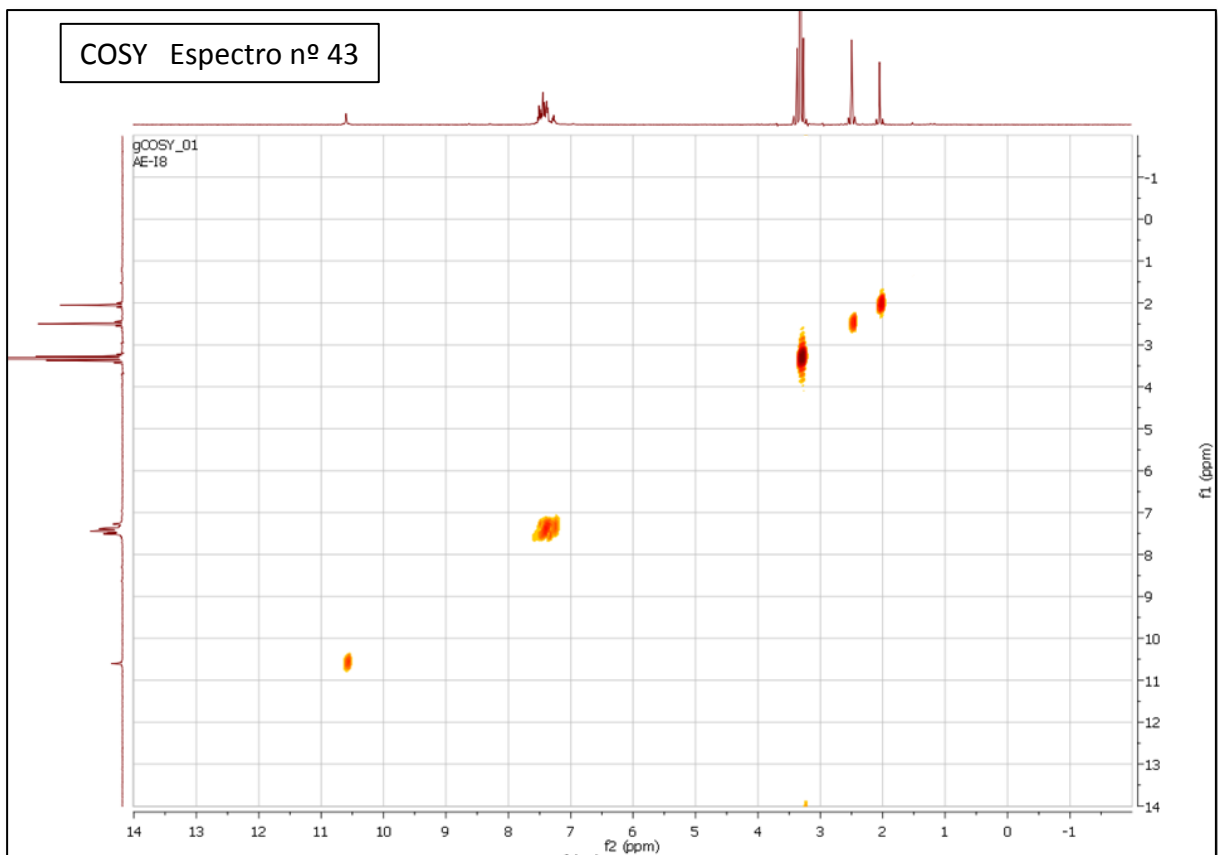
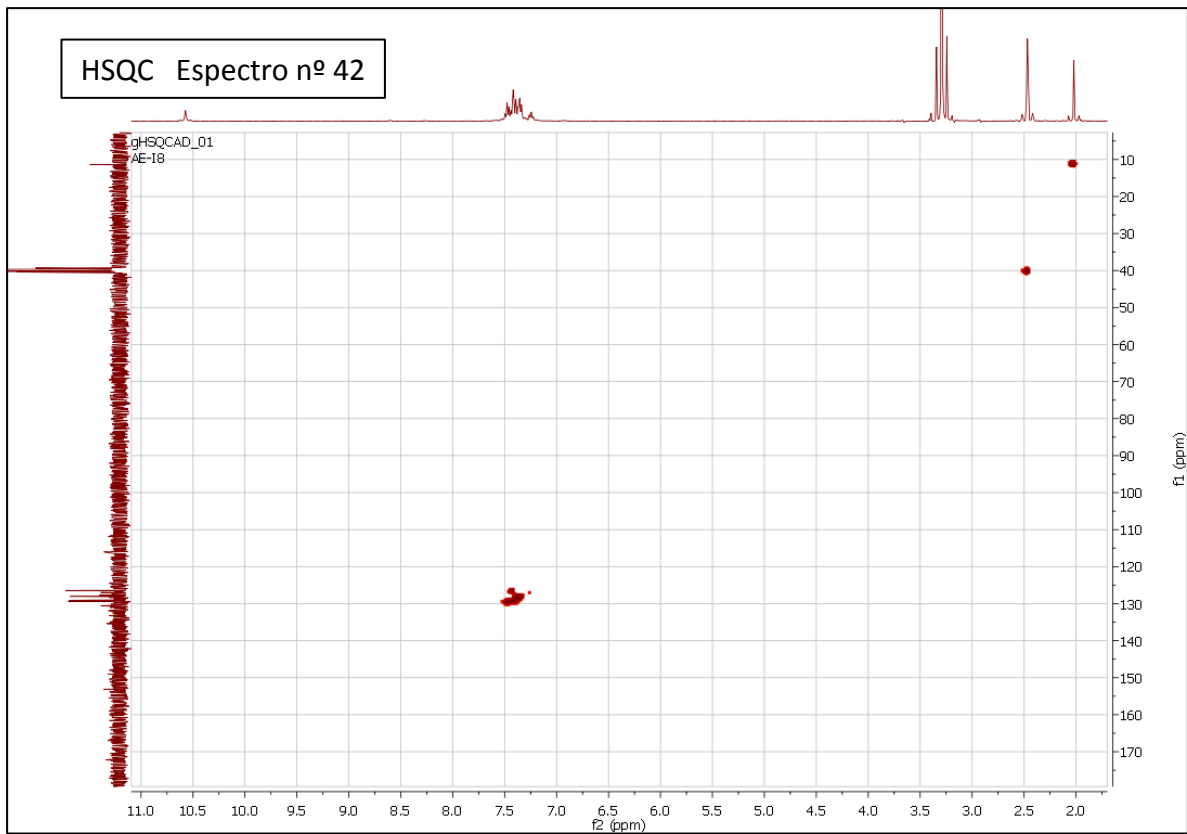
Compuesto nº 19: 1,3-dihidro-1,4-difenil-5-metil-2H-imidazol-2-ona.



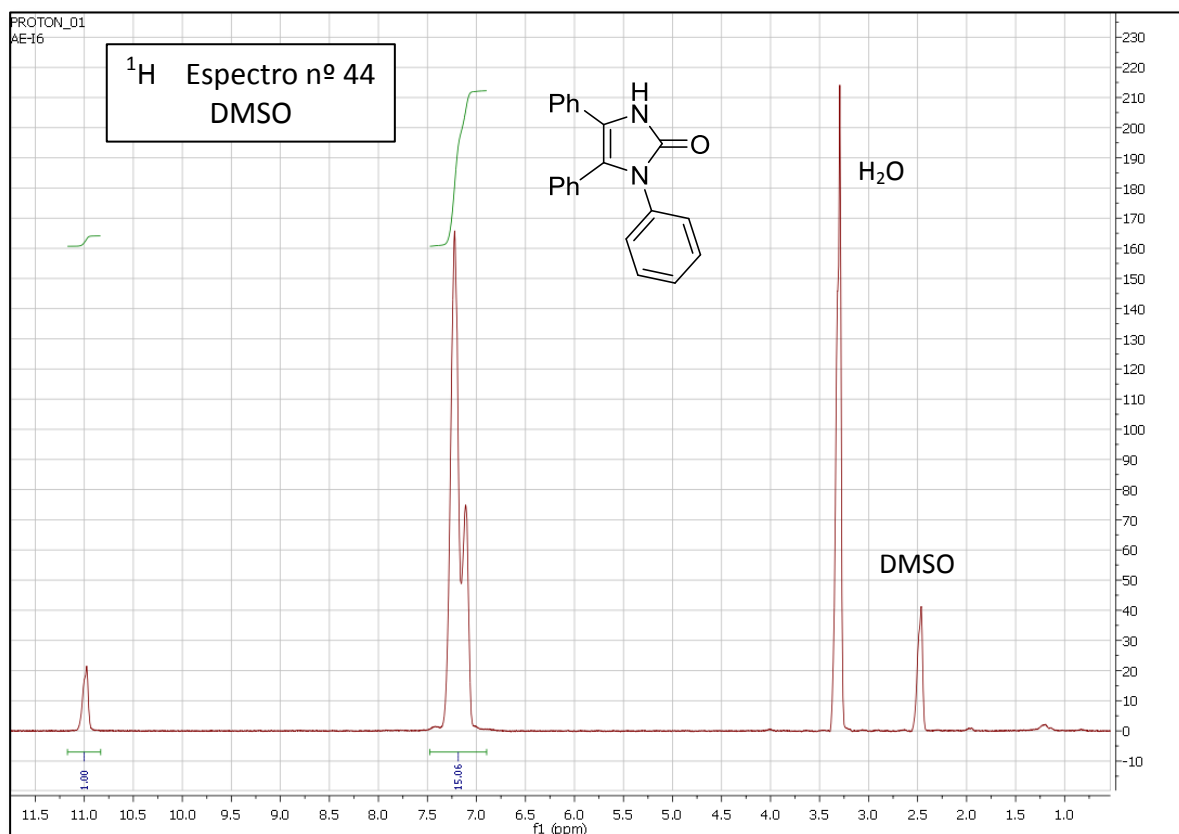
¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ (ppm): 10.65 (s, 1H, O=NH), 7.6-7.25 (m, 10H, Ph x2), 2.05 (s, 3H, CH₃).



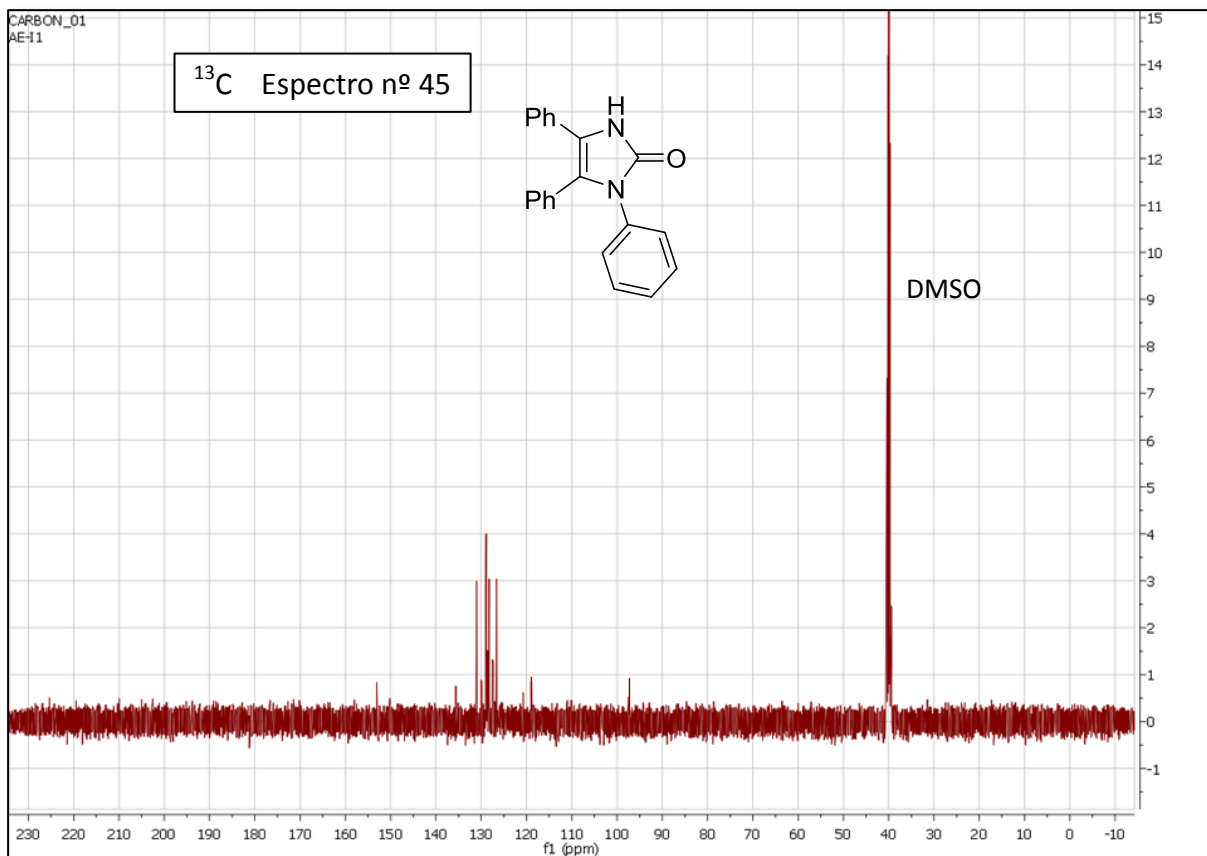
^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 136.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$), 131.0 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-C-NH}$),
129.5-127.4 (CH_{ar} x10), 116.1 (C=C), 11.8 ($\text{CH}_3\text{-C-N}$).



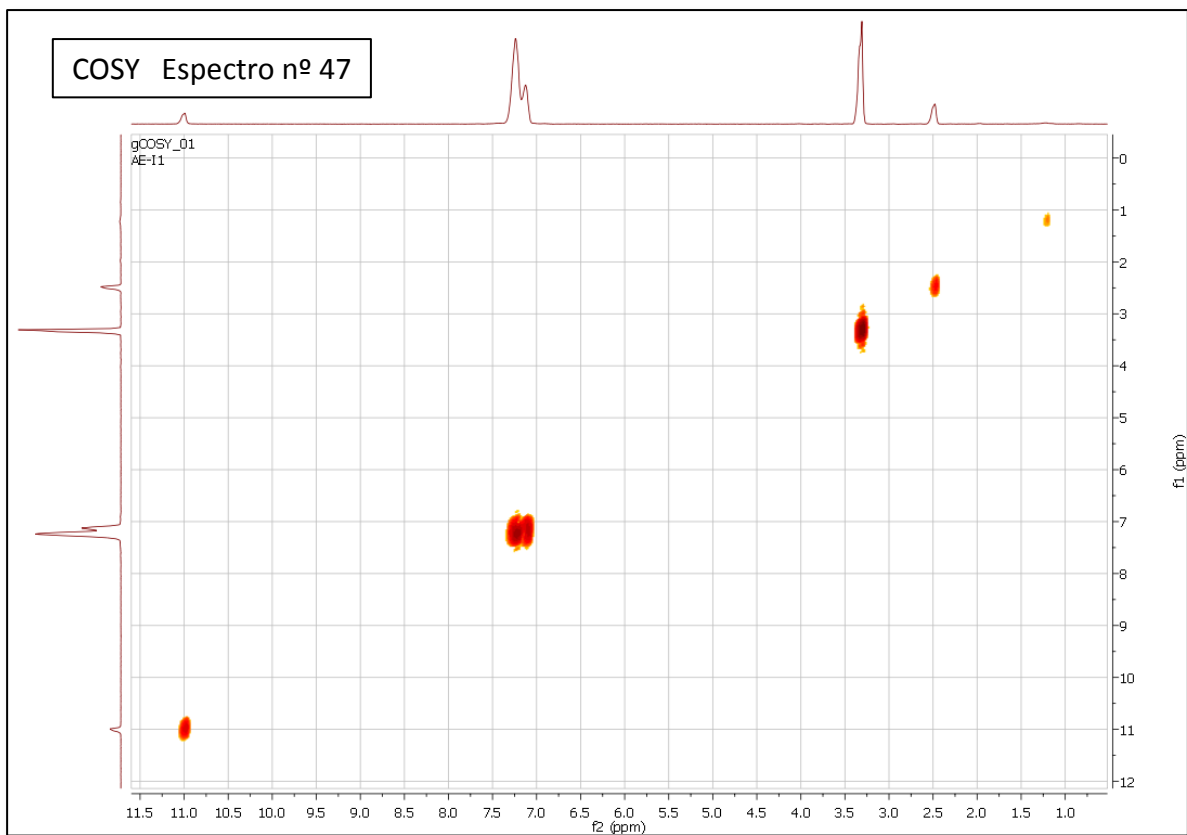
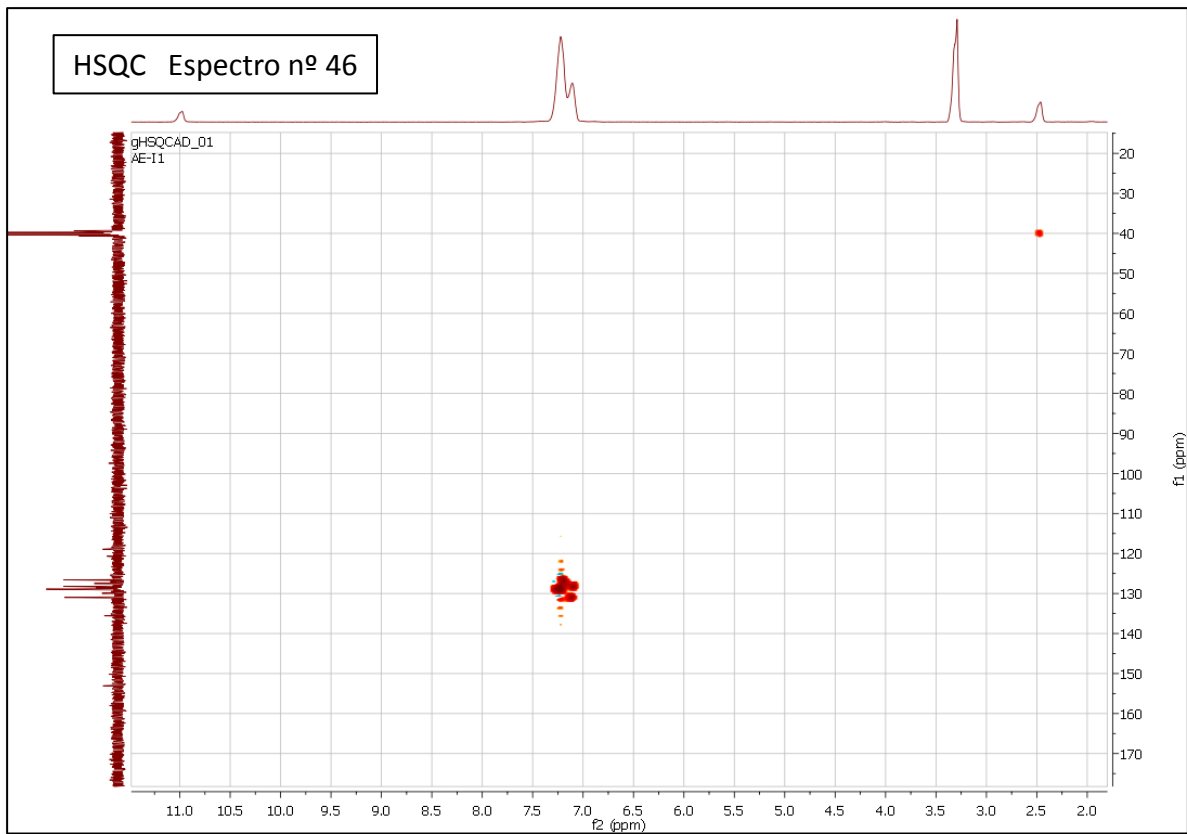
Compuesto nº 20: 1,3-dihidro-1,4,5-trifenil-2H-imidazol-2-ona.

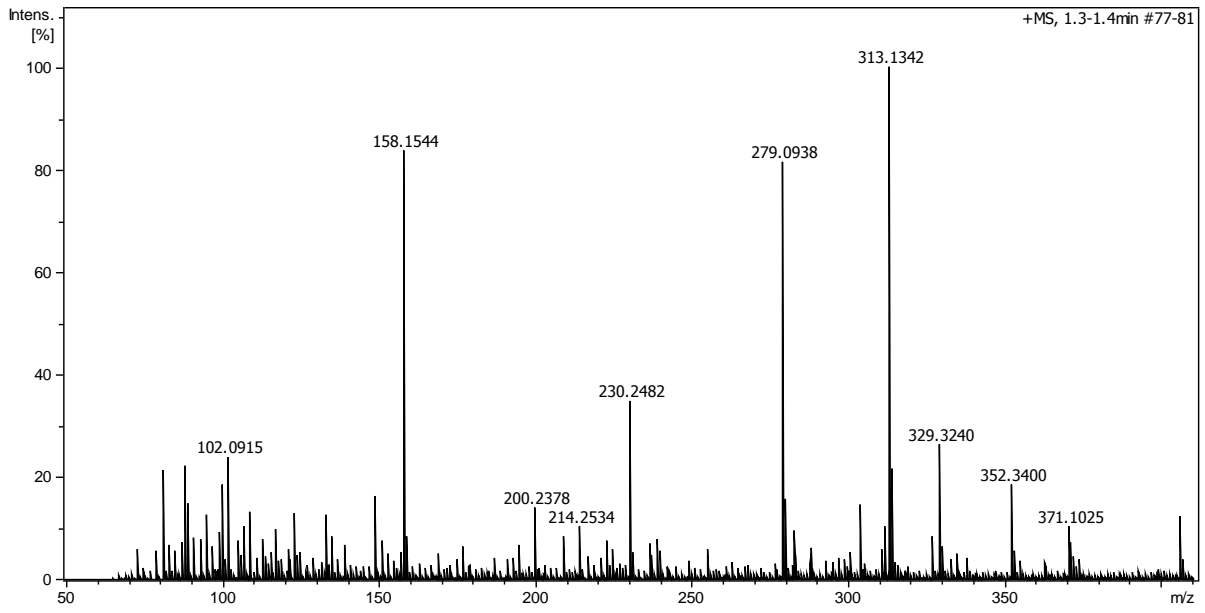


¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ (ppm): 11.0 (s, 1H, O=NH), 7.35-7 (m, 15H, Ph x3).



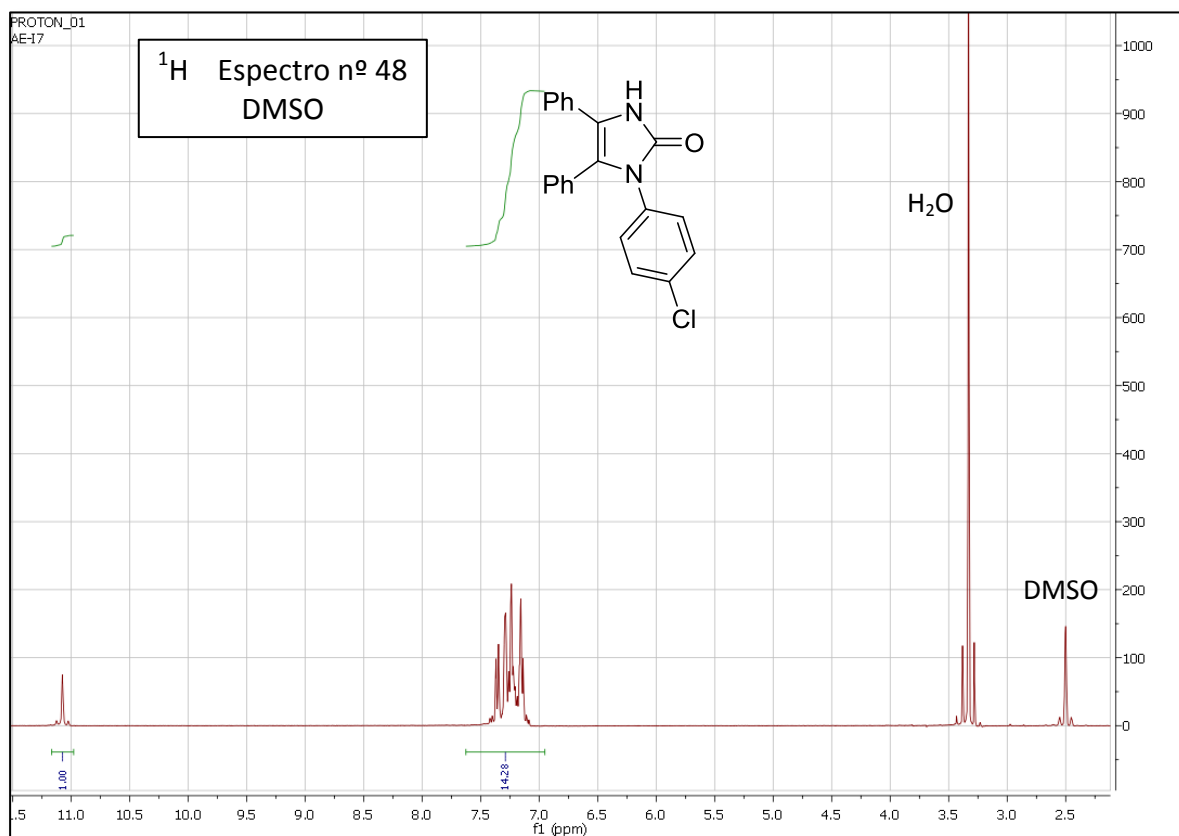
^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 134.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-C-N}$ x2), 131.0 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$), 130.0-127.4 (CH_{ar} x15), 119.1 (N-C-Ph), 98.5 (HN-C-Ph).



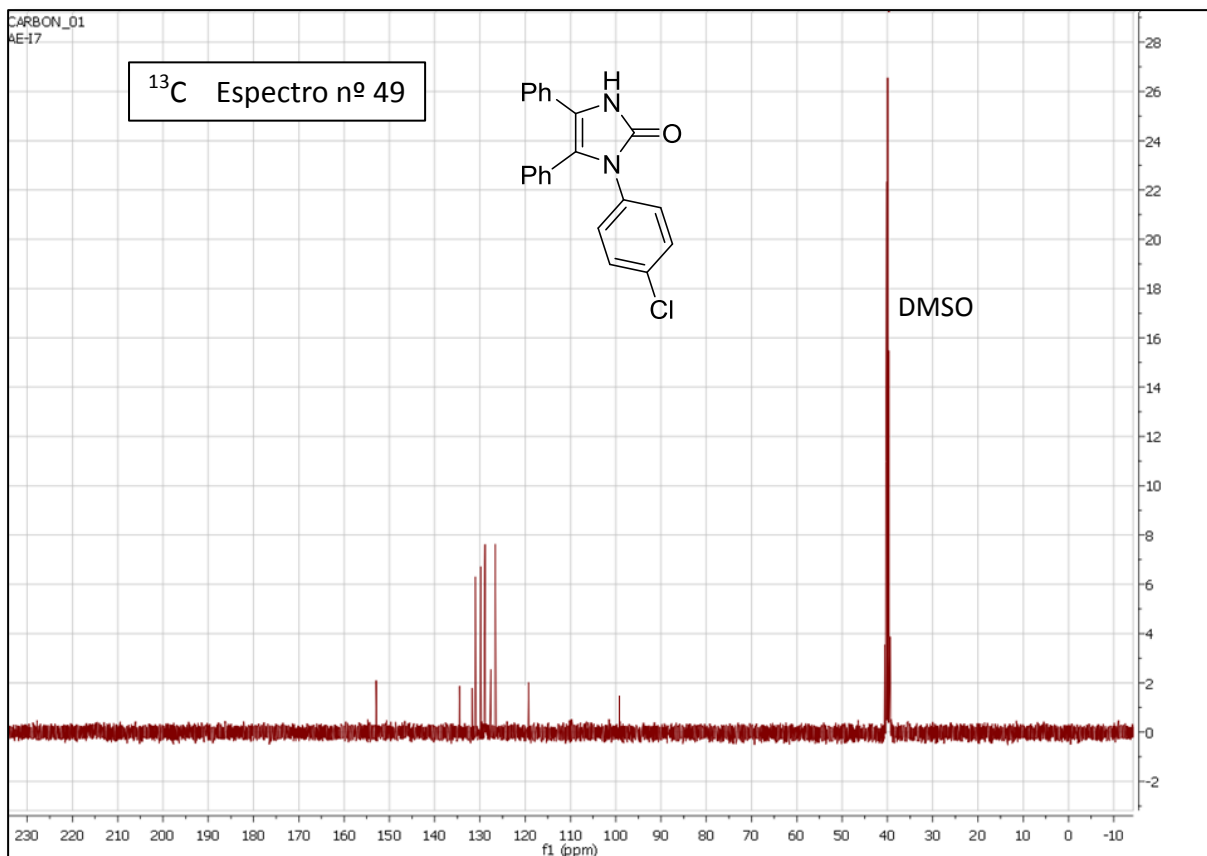


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
313,1342	313,1335	-2.1	11.8	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O

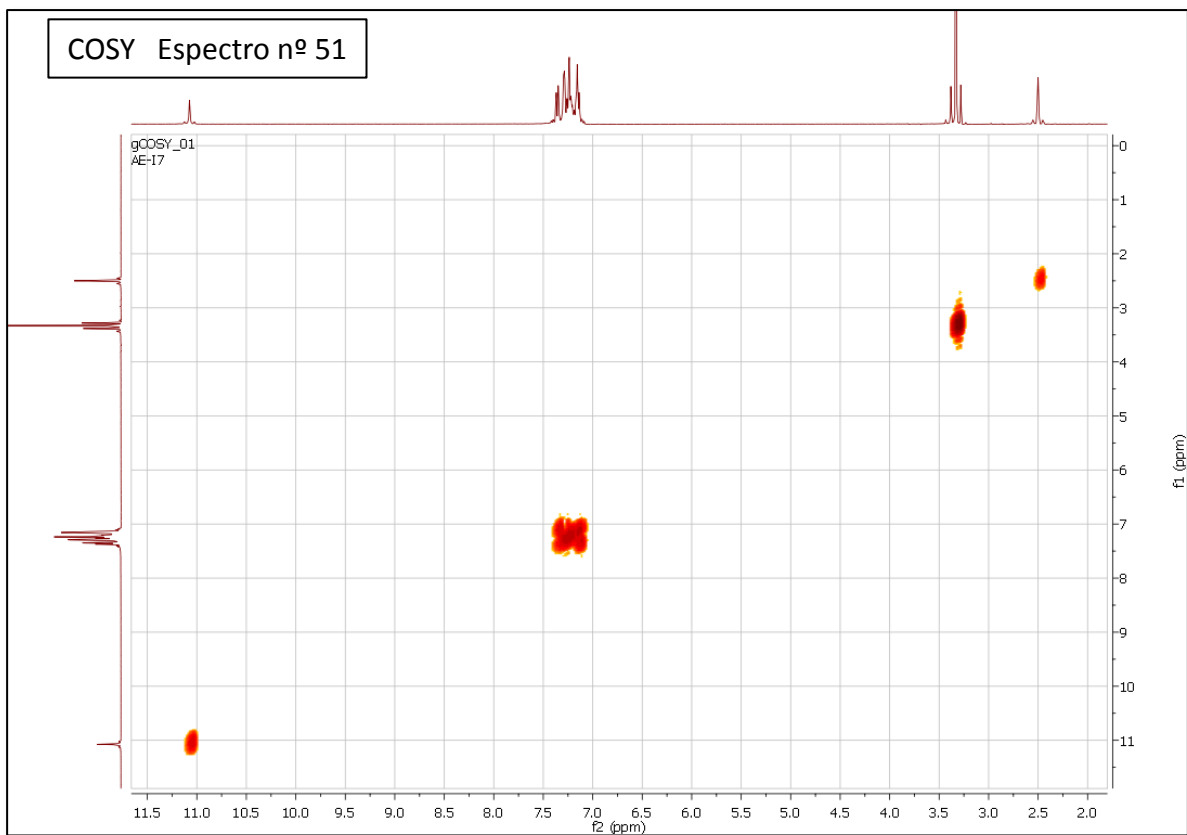
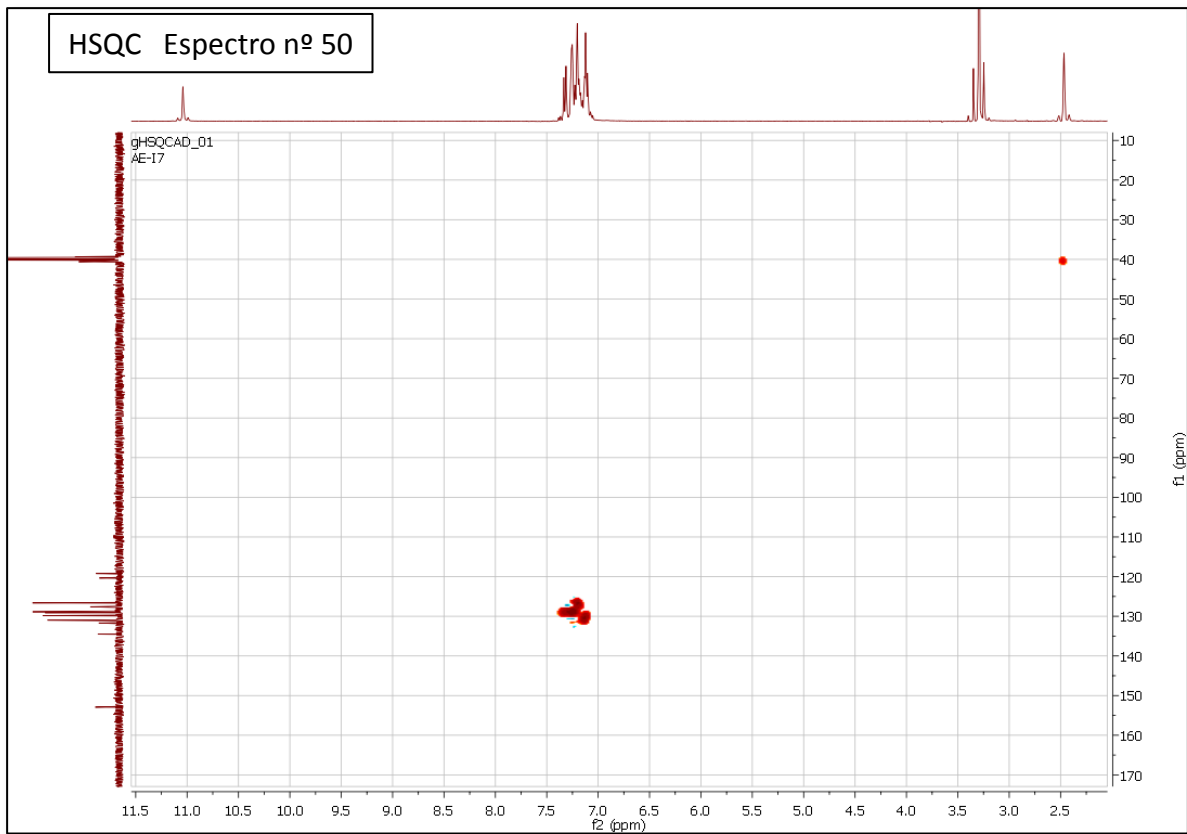
Compuesto nº 21: 1-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-4,5-difenil-2H-imidazol-2-ona.

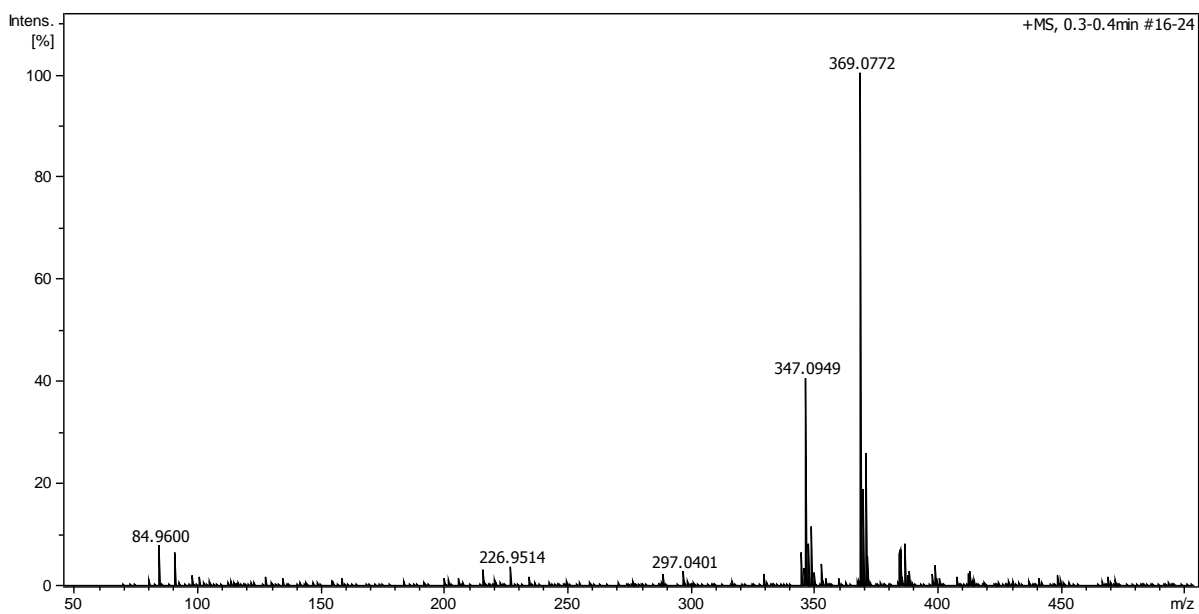


¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ (ppm): 11.1 (s, 1H, O=C-NH), 7.35-7.1 (m, 15H, Ph x3).



^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 MHz) δ (ppm): 154.2 (C=O), 134.2 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-C-N}$ x2), 133.1 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-Cl}$), 131.8 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-N}$), 130.0-127.4 (CH_{ar} x14), 119.1 (N-C-Ph), 98.5 (HN-C-Ph).





Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
347,0949	347,0946	-1.0	33.0	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₂ O
369,0772	369,0765	-2.0	47.1	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₂ NaO

IX. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ a) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katrizkym A. R., *Heterocycles in life an society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications, John Wiley and Sons, 2nd Ed., 2011.* b) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals, Wiley-VCH, 2012.*
- ² Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bocl, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, 31, 2235.
- ³ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- ⁴ N. Xue et al. *Bioorg. Med. Chem.* 16 **2008** 2550-2557.
- ⁵ Cheng, Y. F.; Hu, Y. Z. *Chin.Chem. Lett.* **2004**, 15, 1281.
- ⁶ Zav'yalov, S. I.; Ezhova, G. I.; Kravchenko N. E.; et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 38, No. 5, **2004**.
- ⁷ Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Ezhova, G. I.; et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 6, 1435-1437, **1990**.
- ⁸ Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Dorofeeva, O. V., et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 8, 1887-1890, **1987**.
- ⁹ Zav'yalov, S. I.; Sitkareva, I. V.; Ezhova, G. I.; et al. *Izv. Akad. NaukSSSR, Ser. Khim.*, No. 8, 1949, **1988**.
- ¹⁰ Andrews, G. C.; *PCT. Int. Appl, WO* 86 6207, **1986**.
- ¹¹ Bakibaev, A. A.; Yagovkin, A. Yu.; Savchenko, T. I.; et al. *Izv.Vyssh.Ucebn.Zabez.,Khim. KhinTekhnol*, **1989**.
- ¹² Cortes S.; Liao Z.; Watson D.; Kohn H. *J. Med. Chem.* 28, 601-606, **1985**.
- ¹³ Krall, R. L.; Penry, J. K.; White, B. G.; Kupferberg, H. J.; Swinyard, E.A. *Epilepsia* **1978**, 19, 409-428.
- ¹⁴ Leplawy, M.; *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques* **1964**, 12(1), P21-4.
- ¹⁵ Hupp, Christopher D.; *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74(9), P3406-3413.
- ¹⁶ Schroeder P; Zhang H; Klotz L O; Kalyanaraman B; Sies H. *Epicatechin inhibits nitration and dimerization of tyrosine in hydrophilic as well as hydrophobic environments.*
- ¹⁷ Nahm, S.; Weinreb, S. M., *N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents*, *Tetrahedron Letters* 22: 3815, **1981**.
- ¹⁸ Qu, B.; Collum, D. B., *Mechanism of Acylation of Lithium Phenylacetylide with a Weinreb Amide*, *The Journal of Organic Chemistry* 71: 7117, **2006**.

- ¹⁹ Myers, Michael C.; *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127(17), P6152-6153.
- ²⁰ Barluenga, Jose; *Angewandte Chemie, International Edition* **2010**, 49(38), P6856-6859, S6856/1-S6856/62.
- ²¹ Armstrong, Alan; *Tetrahedron* **2005**, 61(35), P8423-8442.
- ²² Frantz, Doug E.; *US 20030083503 A1* **2003**.
- ²³ Mattson, Anita E.; *Organic Letters* **2004**, 6(23), P4363-4366.
- ²⁴ Ghorai, Manas K.; *Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75(1), P137-151.
- ²⁵ Holzmann, G.; Krieg, B.; Lautenschlaeger, H.; Konieczny, P., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1979**, 16(5), 983-91.
- ²⁶ Lautenschlaeger, Hans Heiner; Welter, Andre; Brekle, Axel; Prop, Gerrit; Hoff, Eduard. *Ger. Offen.* **1986**.
- ²⁷ Lettau, Herbert. *Zeitschrift fuer Chemie.* **1970**, 10(12), 462.
- ²⁸ p.f = 215-218 °C Bartnik, Romuald; *Roczniki Chemii* **1977**, 51(1), P49-57.
- ²⁹ p.f = 295-300 °C Katritzky, Alan R.; *Journal of Chemical Research, Synopses* **1982**, (2), P26-7.
- ³⁰ Lautenschlaeger, Hans Heiner; Welter, Andre et al. *Ger. Offen.* **1984**.