

SÍNTESIS INDUCIDA POR MICROONDAS DE NUEVAS 6-ARILINDENO[3,2-*d*] BENZIMIDAZO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-5-ONAS

MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF NEW 6-ARYLINDENO[3,2-*d*] BENZIMIDAZO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-5-ONES

ALEXANDER GUTIÉRREZ¹, BRAULIO INSUASTY², JAIRO QUIROGA², RODRIGO ABONÍA²,
MANUEL NOGUERAS³, JUSTO COBO³

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis regioselectiva de una serie de nuevas 6-arilindeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas **7a-e**, por medio de la reacción tricomponente e inducida por microondas bajo condiciones libre de disolvente entre 2-aminobenzimidazol **4**, 1,3-indandiona **5** y arilaldehídos **6a-e**. Las estructuras de los compuestos obtenidos se establecieron por RMN, incluyendo algunas técnicas bi-dimensionales y por espectrometría de masas.

Palabras clave: Microondas; Reacción multicomponente; Regioselectividad; Benzimidazol; Pirimidona.

ABSTRACT

This paper describes the regioselective synthesis of a series of new 6-arylindeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5-ones **7a-e** by the tricomponent reaction between 2-aminobenzimidazole **4**, the 1,3-indandione **5** and arylaldehydes **6a-e**, under microwave radiation in solvent-free conditions. The structure of these compounds were established by NMR, including some two-dimensional techniques and mass spectrometry.

Keywords: Microwaves; Multicomponent reaction; Regioselectivity; Benzimidazole; Pyrimidone.

INTRODUCCIÓN

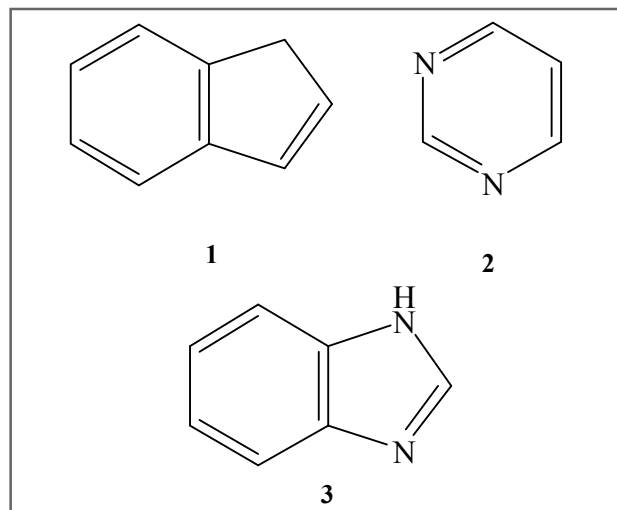
Gran variedad de compuestos conteniendo en su estructura los núcleos indénico **1**, pirimidínico **2** y benzimidazólico **3** (Esquema 1), han sido ampliamente estudiados por sus múltiples aplicaciones en el campo farmacéutico, biológico y químico. P.e., algunos derivados indénicos presentan actividad antioxidante (Nishiyama 2002), anticoagulante (Murdock 1959) y antitumoral (Nugiel 2001 y 2002); algunos derivados pirimidínicos presentan actividad ansiolítica (Muñoz 2003), antimicrobiana (Bhuiyan 2005) y antileismaniasis (Ram 1990); y los derivados benzimidazólicos presentan actividad

antihelmíntica (Lacey 1990) y antitumoral (Wittman 2005). Por tanto, resulta interesante obtener compuestos que en su estructura contengan estos tres anillos (Esquema 1).

De otro lado, se ha incrementado en los últimos años el uso de la radiación microondas como fuente de energía no convencional para inducir reacciones orgánicas, porque se reduce el tiempo de las reacciones, aumenta en la mayoría de los casos el rendimiento y la síntesis se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente, lo cual, reduce los costos y la contaminación, haciendo de ésta una metodología amigable para el medio ambiente (Varma 1999 y 2001).

1. Profesor, Departamento de Biología y Química, Universidad Tecnológica del Chocó, Quibdó, Colombia. e-mail: alexander.gutierrezm@gmail.com
 2. Profesor, Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: brainsu@univalle.edu.co
 3. Profesor, Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Jaén, 23071 Jaén, España. e-mail: mmontiel@ujaen.es
- Fecha de recibido: Abril 25, 2008

Fecha de aprobación: Junio 27, 2008



Esquema 1. Estructura del indeno **1**, pirimidina **2** y benzimidazol **3**

MATERIALES Y MÉTODOS

Generalidades. Las reacciones se llevaron a cabo en un horno microondas doméstico de 600 W (marca Samsung). Para el monitoreo de las reacciones por cromatografía de capa delgada se utilizó sílica gel 60F 254, las cuales, se revelaron con una lámpara manual UV «Spectroline» serie E con dos longitudes de onda 254 y 365 nm. Los puntos de fusión no corregidos se determinaron en un fusiómetro «Stuart» SMP3. Los espectros de IR se tomaron en pastillas de KBr en un espectrofotómetro «Shimadzu» FTIR 8400. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro «Shimadzu» GCMS-2010 operando a 70 eV. Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C , se tomaron en un equipo «bruker» DPX operado a 400 MHz, utilizando como disolventes $\text{DMSO}-d_6$ y CDCl_3 y TMS como estándar interno.

La síntesis de las 6-arilindeno[3,2-*d*]benzimidazo [1,2-*a*]pirimidin-5-onas **7a-e** se llevó a cabo mezclando cantidades equimolares del 2-aminobenzimidazol **4**, la 1,3-indandiona **5** y el correspondiente arilaldehído **6a-e**, en un erlenmeyer Pyrex de 25 ml. Se adicionaron 6 gotas de dimetilformamida (DMF) y la mezcla se sometió a irradiación con microondas entre 4 y 10 minutos. El sólido formado se lavó con

Tabla 1
Tiempos de reacción de los compuestos 7a-e

Compuesto	Tiempo de reacción (min.)
7a	7
7b	8
7c	4
7d	9
7e	10

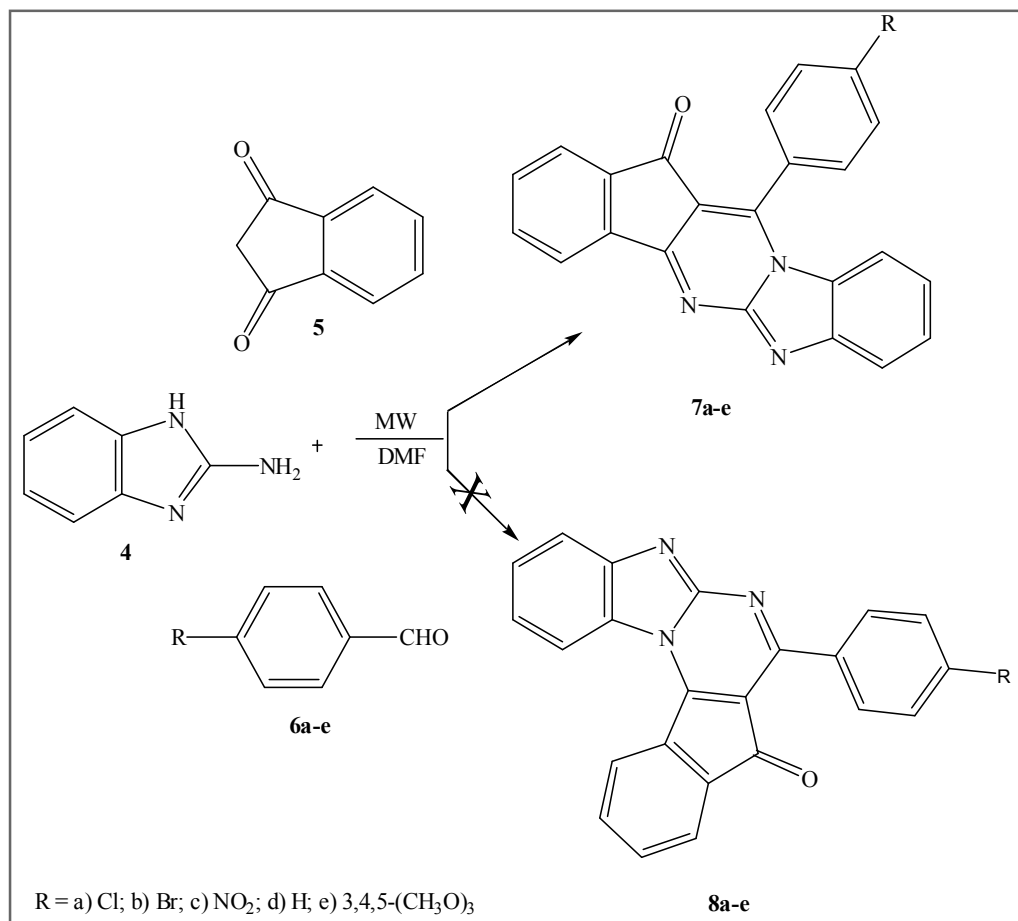
acetato de etilo, se filtró y se recrystalizó de DMF (para los casos **7b**, **7d**, **e**). Los compuestos **7a** y **7c** se purificaron por cromatografía de columna utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano: metanol (30:1).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron los compuestos **7a-e** mediante la reacción multicomponente que se representa en el Esquema 2. Todos los compuestos obtenidos son amarillos con excepción del derivado bromado **7b** de coloración anaranjada, solubles en cloroformo y ligeramente solubles en acetato de etilo, metanol y DMF. Los tiempos de reacción se muestran en la Tabla 1.

Se observó que el sustituyente en el anillo bencénico del arilaldehído influye en los tiempos de reacción: los grupos electrodonantes aumentan el tiempo de reacción, mientras que los sustituyentes electroatraentes lo disminuyen, lo que concuerda con el efecto ejercido sobre el carácter electrofílico del carbono, incrementándolo y reduciéndolo respectivamente.

El posible mecanismo de la ruta sintética para la formación de los regioisómeros **7a-e** (Esquema 3) se podría explicar por la formación *in situ* del derivado bencilidénico de la indandiona **9** (como intermedio), que se obtiene por la condensación de Knoevenagel entre la indandiona **5** con el arilaldehído

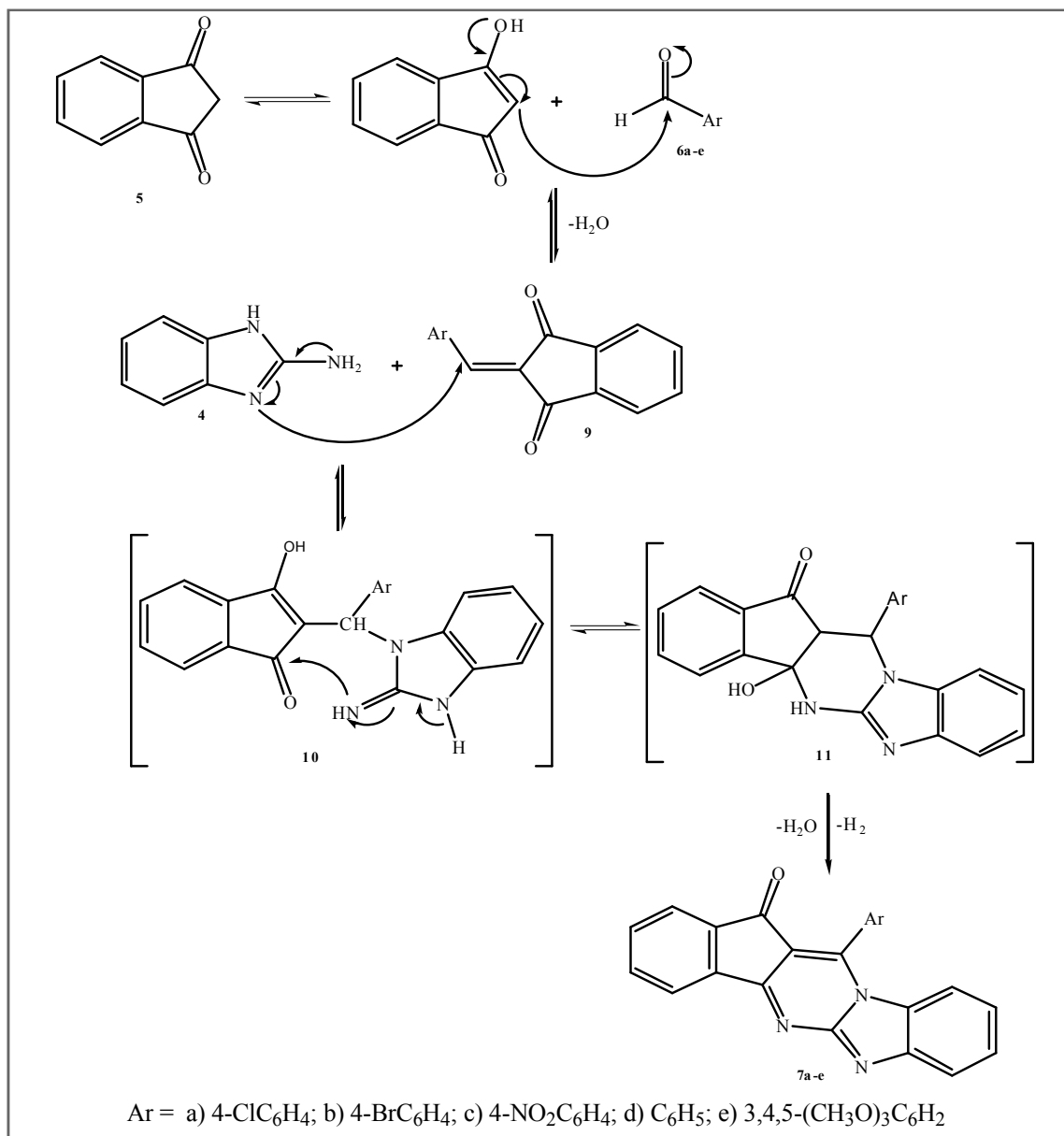
**Esquema 2.** Síntesis de los compuestos indenobenzimidazonas **7a-e**

6 (Ramachary 2004). El compuesto **9** que es 1,3-dielectrofilico, se ciclocondensa con la amina **4** que es 1,3-dinucleofílica para generar el compuesto heterocíclico **11**. En esta ciclocondensación, el nitrógeno benzimidazólico hace una adición conjugada a la enona, llevando a la formación del intermedio **10**, que se cicla intramolecularmente generando el compuesto **11**, el cuál se oxida con pérdida de una molécula de hidrógeno (H₂) y una molécula de agua (H₂O), llevando a la formación de los compuestos **7a-e**.

La estructura de los nuevos compuestos sintetizados **7a-e**, se determinó a partir del análisis de los espectros IR, RMN-¹H y ¹³C, y espectrometría de masas, cuyos resultados son consistentes con las estructuras de las indenobenzimidazonapirimidona.

Los espectros IR de los compuestos **7a-e** muestran una banda común entre 1708 cm⁻¹-1718 cm⁻¹, correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (C=O).

En los espectros RMN-¹H y RMN-¹³C, se observa que el número de protones y carbonos coincide con las estructuras propuestas. P.e., en el espectro RMN-¹³C del compuesto **7a** (Esquema 4) se asignó el carbono carbonílico a 186.6 ppm, por ser el carbono que presenta el mayor desplazamiento químico y mediante el espectro HMBC se correlaciona a tres enlaces (³J) este carbono con el protón H-4 a 7.74 ppm, asignaciones que permiten diferenciar el anillo A de los anillos E y F. Las señales de los hidrógenos aromáticos H_o y H_m se observan acoplando entre sí, debido a que cada uno



Esquema 3. Posible ruta mecanística de la síntesis de las 6-arilindeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas

se muestra como un doblete a 7.61 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) y 7.69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) para los cuales, debido al valor de la constante de acoplamiento, son hidrógenos en posición orto, permitiendo diferenciar el anillo F de los anillos A y E.

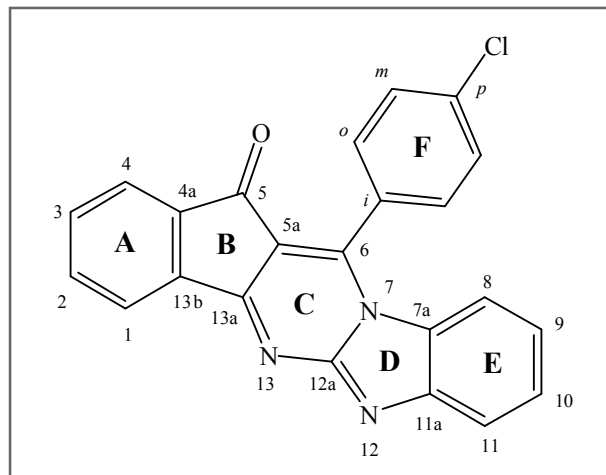
En el espectro NOESY se observó la correlación entre el protón *Ho* y el H-8, confirmando que el compuesto **7a** es lineal y no su posible isómero angular **8a-e**, por tanto, confirma que la reacción es

altamente regioselectiva. Finalmente, en los espectros de masas de la serie **7a-e**, se observó que el pico del ión molecular coincide con el pico base, lo cual, indica la alta estabilidad térmica de estos productos, debido a que son compuestos aromáticos cuya estructura es rígida. Además, se observa la fragmentación característica presentada por estos, los cuales involucran la pérdida del radical unido al arilaldehído $[M-R]^+$ y la posterior pérdida del grupo CO $[M-R-CO]^+$.

El compuesto **7a** fue identificado como 6-(4-clorofenil)indeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas; un sólido amarillo con rendimiento de 47%; m.p. 325°C. IR (KBr) cm^{-1} : (C=O) 1714; EM (IE) 70 eV, m/z (abundancia relativa %): 381 $[\text{M}]^+$ (100), 345 $[\text{M-R}]^+$ (19), 317 $[\text{M-R-CO}]^+$ (12). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 6.51 (1H, d, H-8), 7.04 (1H, t, H-9), 7.39 (1H, t, H-10), 7.58 (1H, t, H-3), 7.61 (1H, d, *Ho*, $J = 8,5$ Hz), 7.69 (1H, d, *Hm*, $J = 8,5$ Hz), 7.71 (1H, t, H-2), 7.74 (2H, d, H-4), 7.85 (1H, d, H-11), 8.15 (1H, d, H-1). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 112.3 (C-5a), 114.5 (C-8), 121.2 (C-11), 123.0 (C-9), 123.1 (C-1), 123.9 (C-4), 126.5 (Ci), 126.6 (C-10), 129.1 (C-7a), 129.9 (C*m*), 130.1 (Co), 133.4 (C-3), 135.4 (C-2), 138.2 (C*p*), 139.2 (C-4a), 140.9 (C-13b), 145.8 (C-11a), 147.6 (C-6), 152.4 (C-12a), 166.4 (C-13a), 186.6 (C-5).

El compuesto **7b** fue identificado como 6-(4-bromofenil)indeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas; un sólido naranja con rendimiento de 55%; m.p. 346°C. IR (KBr) cm^{-1} : (C=O) 1718; EM (IE) 70 eV, m/z (abundancia relativa %): 425 $[\text{M}]^+$ (100), 345 $[\text{M-R}]^+$ (53), 317 $[\text{M-R-CO}]^+$ (20). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 6.54 (1H, d, H-8), 7.10 (1H, t, H-9), 7.43 (1H, t, H-10), 7.68 (1H, d, *Ho*, $J = 8,27$ Hz), 7.73 (1H, t, H-3), 7.80 (1H, d, *Hm*, $J = 8,27$ Hz), 7.82 (2H, d, H-2), 7.87 (1H, t, H-4), 7.91 (1H, d, H-11), 8.14 (1H, d, H-1). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 112.2 (C-5a), 114.4 (C-8), 121.3 (C-11), 122.8 (C-9), 123.0 (C-1), 126.0 (C-4), 126.5 (Ci), 127.0 (C-10), 129.0 (C-7a), 129.8 (C*m*), 130.1 (Co), 133.3 (C-3), 135.2 (C-2), 139.0 (C*p*), 140.9 (C-4a), 141.0 (C-13b), 145.7 (C-11a), 147.8 (C-6), 152.3 (C-12a), 166.3 (C-13a), 186.0 (C-5).

El compuesto **7c** fue identificado como 6-(4-nitrofenil)-indeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas; un sólido amarillo con rendimiento de 62%; m.p. >350°C. IR (KBr) cm^{-1} : (C=O) 1718; EM (IE) 70 eV, m/z (abundancia relativa %): 392 $[\text{M}]^+$ (100), 346 $[\text{M-R}]^+$ (46), 318 $[\text{M-R-CO}]^+$ (10).



Esquema 4. Asignación alfabética-numérica del compuesto **7a**

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 6.38 (1H, d, H-8), 7.09 (1H, t, H-9), 7.41 (1H, t, H-10), 7.72 (1H, t, H-3), 7.79 (2H, d, H-2), 7.83 (1H, t, H-4), 7.85 (1H, d, H-11), 8.07 (1H, d, *Ho*, $J = 8,48$ Hz), 8.13 (H-1, d, 1H), 8.52 (1H, d, *Hm*, $J = 8,48$ Hz). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 112.0 (C-5a), 114.3 (C-8), 121.4 (C-11), 122.6 (C-1), 122.7 (C-9), 123.0 (C-4), 126.9 (C-10), 127.1 (Ci), 129.1 (C-7a), 129.7 (C*m*), 129.9 (Co), 133.0 (C-3), 135.0 (C-2), 139.0 (C-4a), 140.6 (C*p*), 141.2 (C-13b), 145.7 (C-11a), 148.0 (C-6), 152.2 (C-12a), 166.2 (C-13a), 185.3 (C-5).

El compuesto **7d** fue identificado como 6-(fenil)indeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas; un sólido amarillo con rendimiento de 56%; m.p. 349°C. IR (KBr) cm^{-1} : (C=O) 1708; EM (IE) 70 eV, m/z (abundancia relativa %): 347 $[\text{M}]^+$ (100), 317 $[\text{M-CO}]^+$ (10). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 6.31 (1H, d, H-8), 7.04 (1H, t, H-9), 7.41 (1H, t, H-10), 7.71 (1H, d, H-11), 7.73 (5H, m, *Ho*, *Hm*, *H*p**), 7.77 (1H, t, H-4), 7.79 (2H, d, H-2), 7.85 (1H, t, H-3), 8.15 (1H, d, H-1). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 111.5 (C-5a), 114.2 (C-8), 121.6 (C-11), 122.0 (C-1), 122.7 (C-9), 122.9 (C-4), 127.0 (C-10), 127.2 (Ci), 129.0 (C-7a), 129.3 (C*m*), 130.5 (Co), 133.0 (C-3), 135.1 (C-2), 139.1 (C-4a), 140.7 (C*p*), 141.1 (C-6), 141.3 (C-13b), 145.6 (C-11a), 152.4 (C-12a), 166.3 (C-13a), 185.3 (C-5).

El compuesto **7e** fue identificado como de 6-(3,4,5-trimetoxifenil)indeno[3,2-*d*]benzimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-onas; un sólido amarillo con rendimiento de 50%; m.p. 320 °C. IR (KBr) cm^{-1} : (C=O) 1715; EM (IE) 70 eV, m/z (abundancia relativa %): 437 $[\text{M}]^+$ (100), 422 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (13), 406 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (8). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3.88 (6H, s, OCH_3 -*m*), 4.06 (3H, s, OCH_3 -*p*), 6.56 (1H, d, H-8), 7.07 (1H, t, H-9), 6.83 (1H, d, Ho), 7.41 (1H, t, H-10), 7.63 (1H, t, H-3), 7.74 (2H, d, H-2), 7.89 (1H, d, H-11), 7.77 (1H, t, H-4), 8.20 (1H, d, H-1). RMN- ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 56.5 (OCH_3 -*m*), 61.3 (OCH_3 -*p*), 105.4 (Co), 112.1 (C-5a), 114.9 (C-8), 120.9 (C-11), 122.9 (Ci), 123.0 (C-9), 123.1 (C-1), 123.8 (C-4), 126.6 (C-10), 129.1 (C-7a), 133.3 (C-3), 135.4 (C-2), 139.1 (C-4a), 140.5 (Cp), 140.8 (C-13b), 145.5 (C-11a), 148.7 (C-6), 152.4 (C-12a), 154.2 (Cm), 166.5 (C-13a), 185.2 (C-5).

CONCLUSIÓN

En este trabajo se determinó que la reacción tricompone realizada por irradiación con microondas en condiciones libres de disolvente entre el 2-aminobenzimidazol **4**, la 1,3-indandiona **5** y los aldehídos aromáticos **6a-e**, produce la obtención regioselectiva de los indenopirimidobenzimidazoles **7a-e**, con rendimientos moderados, en tiempos de reacción cortos y en un sólo paso.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Colciencias, a la Universidad del Valle, a la Universidad de Jaén, y a la Universidad Tecnológica del Chocó, por su apoyo financiero y logístico para la realización de esta investigación.

LITERATURA CITADA

- Bhuiyan, M.** Khandker M., Rahman, M., Hossain, M., Rahim, A., Hossain, I. 2005. Fused Pyrimides. Part II: Synthesis and Antimicrobial activity of Some Furo[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pyrimides and Furo[2,3-*d*]pyrimidines. *Croatica Chemica Acta*. **78** (4): 633-6.
- Lacey, E.** 1990. Mode of Action of Benzimidazole. *Parasitol Today*. **6**: 112-5.
- Muñoz, A.,** Sandobal, J. Espinoza, L., Parra, C., Juárez, L., Limón, D., *et al.* 2003. Síntesis y evaluación del efecto ansiolítico de un nuevo derivado pirimido[1,6-*a*]pirimidinico. *Rev Soc Quim Mex*. **47** (4): 298-302.
- Murdock, K. C.** 1959. Triacylhalomethanes: 2-Halo-2-acyl-1,3-indandiones. *J Org Chem*. **24**: 845.
- Nishiyama, T.,** Shiotsu, S., Tsujita, H. 2002. Antioxidative activity and active site of 1,3-Indandiones with the β -diketone Moiety. *Poly Deg Stab*. **76**: 435.
- Nugiel, D.,** Etzkorn, A., Vidwans, A., Benfield, P., Bosclair, M., Burton, C., *et al.* 2001. Indenopyrazoles as novel Cyclin Dependant Kinase (CDK) inhibitors. *J Med Chem*. **44**: 1334.
- Nugiel, D.,** Vidwans, A., Etzkorn, A., Rossi, K., Benfield, P., Burton, C., *et al.* 2002. Synthesis and evaluation of indenopyrazoles as cyclin-dependant kinase inhibitors. 2. Probing the indeno ring substituent pattern. *J Med Chem*. **45**: 5224-32.
- Ram, V.** 1990. Synthesis of pi-deficient pyrimidines and fused pyrimidines as leishmanicidal agents. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* **323**: 895-9.
- Ramachary, D.** Anebouselvy, K., Chowdary, N., Barbas, C. 2004. Direct organocatalytic asymmetric hetero-domino reactions: the knoevenagel-/diels-alder/epimerization sequence for the highly diastereoselective synthesis of symmetrical and nonsymmetrical synthons of benzoannelated centropolyquinanes. *J Org Chem*. **69**: 5838-49.
- Varma, R.** 2001. Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves. *Pure Appl Chem*. **73**: 193-8.
- Varma, R.** 1999. Solvent-free organic syntheses using supported reagents and microwave irradiation. *Green Chemistry*. **1**: 43-55.
- Wittman, M.,** Carboni, J. 2005. Discovery of a (1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyridin-2-one (BMS-536924) inhibitor of insulin-like growth factor i receptor kinase with *in vivo* antitumor activity. *J Med Chem*. **48** (18): 5639-43.