

Ma. Margarita González
 Navarro
 Vitali Pustovarov

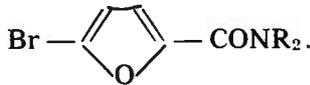
investigación en la rama de las amidas N.N. disustituidas de los ácidos furoicos

Sumario

Fueron estudiadas las reacciones del cloruro de 5-bromo-2-furoilo con aminas secundarias alifáticas, cíclicas y mixtas.

Las reacciones fueron realizadas en benceno absoluto, con la relación cloruro de 5-bromo-2-furoilo: amina; 1:2, utilizando piridina como catalizador. En estas condiciones, se han obtenido amidas con un rendimiento entre un 80 y un 88%.

Fueron obtenidas y caracterizadas amidas del ácido 5-bromo-2-furoico del tipo



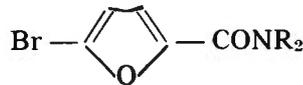
También se realizó un estudio de sus propiedades bioactivas.

Summary

Reactions of 5-bromine-2-furoil chloride with secondary aliphatic, cyclic and mixed amines were studied.

Using piridine as a catalyst, reactions were carried out in absolute benzene with a ratio 5-bromine-2-furoil chloride: amine, of 1:2. Under these conditions amides have been obtained in yields between 80-88%.

Amides of 5-bromine-2-furoic acid of the



were obtained and characterized. A study of their bioactive properties also was carried out.

Introducción

Los compuestos de la serie furánica que contienen restos de aminas secundarias no son numerosos, pero sin embargo, los que han sido sintetizados presentan propiedades bioactivas.

Por ejemplo, Shpanir y Chertkova¹ sintetizaron y estudiaron la actividad biológica de una serie de amidas del ácido 2-furoico, en las cuales hay presentes restos de dietil amina y N,N-metil, bencil amina.

Posteriormente Nazarova y colaboradores,² obtuvieron una serie de amidas N,N-disustituidas del ácido 5-nitro-2-furoico, las cuales presentan alta actividad antimicrobiana.

El propósito de este trabajo es la obtención, estudio y caracterización de otras amidas de este tipo las cuales, pudieran presentar actividad biológica.

Parte experimental

El método utilizado permite obtener las amidas del ácido 5-bromo-2-furoico, por medio de la acilación de las aminas con el cloruro de 5-bromo-2-furoilo, utilizando benceno absoluto como solvente.

Descripción del método

A una solución de 0.02 moles de cloruro de 5-bromo-2-furoilo en 45 ml de benceno, enfriada hasta 60°C, se le gotea una mezcla de 0.04 moles de la amina, 15 gotas de piperidina y 30 ml de benceno absoluto. Durante el goteo la temperatura no debe pasar de 10°C. Después de añadida la solución, la mezcla reaccionante se calienta hasta 80°C en baño de agua y se mantiene a esta temperatura durante 10 minutos. Después que la solución se enfría, precipitan cristales del clorhidrato de la amina correspondiente, los cuales se filtran. El filtrado se destila al vacío. Las temperaturas de ebullición de las amidas obtenidas se reportan en la tabla 1. En todos los casos, las amidas cristalizan fácilmente, después de destilarlas.

TABLA 1

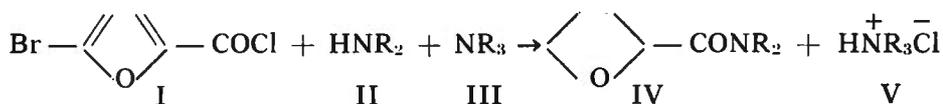
<i>Amina</i>	<i>Temperatura de ebullición de la fracción</i>
Dietil Amina	184°C / 58 mm
Piperidina	172°C / 65 mm
Morfolina	230°C / 56 mm
N,N-Metil, Fenil Amina	solidifica al evaporar el benceno

Resultados y discusión

La reacción de formación de amidas se efectuó en benceno absoluto a temperaturas entre 6-10°C,

utilizando diferentes relaciones molares de cloruro de ácido y amina.

La reacción puede ser representada como sigue:



Reacciones similares a esta son catalizadas por aminas terciarias,^{3,4} las cuales también se utilizan para retener el HCl que se produce en la reacción. La amina terciaria utilizada por nosotros fue la piridina.

Cuando empleamos cantidades equimolculares de este agente con respecto a los reaccionantes, la cantidad de amida formada (menos de un 50%) constituye una evidencia de que la reacción no se desarrolla según lo esperado, excepto en el caso en que se utilizó la N,N-metil, fenil amina.

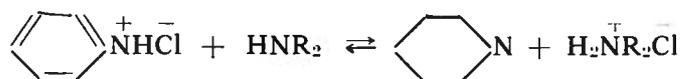
Como se observa de la tabla 2, la piridina tiene una basicidad menor que las aminas secundarias empleadas (con excepción de la N,N-metil, fenil amina) y por lo tanto no puede servir eficazmente para retener el HCl que se produce

en la reacción, ya que éste es retenido más fácilmente por la amina secundaria más básica.⁵

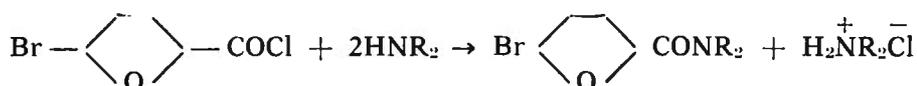
TABLA 2

Compuesto	pK_n
Dietil Amina	10.93
Piperidina	11.22
Morfolina	8.36
N,N-Metil, Fenil Amina	4.85
Piridina	5.23

Existirá por tanto, el siguiente equilibrio, el cual se encuentra desplazado a la derecha, siendo la cantidad de clorhidrato de piridina pequeña:



Probablemente, debido a esto la reacción se desarrollará según:



De este modo, utilizando relaciones equimoleculares de reactivos, un 50% de la amina secundaria se separa en forma del clorhidrato correspondiente y el rendimiento de amida no sobrepasa un 50%.

Se obtuvieron buenos rendimientos (80-88%), utilizando por cada mol de cloruro de ácido, dos moles de amina y cantidades catalíticas de piridina. En el caso de la N,N-metil, fenil amina (pK_a 4.85), la piridina (pK_a 5.23) puede usarse en cantidades equimoleculares, ya que al tener mayor basicidad que la amina aromática puede servir para retener el HCl que se desprende.

En este proceso de acilación de aminas por el cloruro del ácido 5-bromo-2-furoico, es posible que se produzcan reacciones colaterales de sustitución del átomo del halógeno de la posición 5 del anillo furánico, ya que este tipo de reacción se desarrolla en los compuestos furánicos con gran facilidad,^{6,7} sobre todo cuando hay presentes en el anillo sustituyentes aceptores de electrones.^{8,9} Esto se trató de comprobar por nosotros haciendo reaccionar, en condiciones similares a las anteriores, la amina secundaria piperidina con cloruro de 2-furoilo. En este caso, el rendimiento de amida fue de un 92%. Nosotros pensamos que este aumento en el rendimiento sea debido a que la interacción de la amina por la posición 5 del anillo furánico no está favorecida. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por sus propiedades físicas, espectroscópicas y por el análisis elemental.

En la tabla 3 aparecen los puntos de fusión de las amidas obtenidas así como sus pesos moleculares, los cuales fueron determinados por espectrometría de masa. En todos los casos éstos coinciden con los calculados asumiendo las estructuras propuestas.

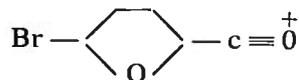
También aparecen los datos del análisis elemental, los que están en el rango de error permitido.

Para la obtención de los espectros UV los compuestos fueron disueltos en etanol. Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 3. Como era de esperarse,¹⁰ la sustitución de los grupos R en el nitrógeno de la amida no influye en los coeficientes de extinción.

También en la tabla 3 aparecen reportadas las frecuencias de vibración del grupo carbonilo de estos compuestos.

En los espectros de RMN de las 5-bromo furamidas sintetizadas se observó el espectro AB característico de los dos protones furánicos entre 6-7 ppm.

Los espectros de masa ratifican las estructuras moleculares propuestas para estos compuestos. El pico base en todos los espectros es el correspondiente a la estructura



de m/e 173/175. Esto está de acuerdo con lo reportado sobre las fragmentaciones características de las amidas aromáticas.¹¹

TABLA 3
Propiedades de las 5-bromo furamidas N,N-disustituidas sintetizadas

Compuestos	P.F.°C	Rendi- miento	PM	max n.m.	log.	c=0 cm ⁻¹	Fórmula global	Análisis Elemental					
								Teórico			Experimental		
							C	H	N	C	H	N	
N-piperidil furamida	45-46	92%	178	250	4.14	1620	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N	67.04	7.26	7.82	67.24	7.50	8.11
N,N dietil (5-bromo) furamida	47-48	88%	221/223	263	4.13	1625	C ₇ H ₁₂ O ₂ NBr	43.87	4.86	5.83	43.99	5.16	5.72
N-piperidil (5-bromo) furamida	53-54	85%	257/259	264	4.13	1620	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ NBr	46.51	4.65	5.43	46.73	4.53	5.48
N-morfolin (5-bromo) furamida	65-66	84%	259/261	267	4.14	1640	C ₉ H ₁₀ O ₃ NBr	41.54	3.85	5.39	41.65	4.05	5.49
N,N-metil, fenil (5-bromo) furamida	133-134	80%	279/281	273	4.14	1650	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ NBr	51.43	3.57	4.93	51.70	3.88	4.81

El estudio de las propiedades frente al organismo fungoso *Hel-*
fungostáticas de los compuestos *mintosporium-sp* y los resultados
 obtenidos fue realizada *in-vitro* aparecen en la tabla 4.

TABLA 4

<i>Compuesto</i>	<i>Concentración (sol. acetona)</i>	<i>% de In- hibición</i>
N,N-dietil (5-bromo)-2-furamida	0.150 %	100
	0.075 %	100
	0.035 %	70
N-morfolin (5-bromo)-2-furamida	0.150 %	56
	0.075 %	50
	0.035 %	40
N-piperidil (5-bromo)-2-furamida	0.150 %	100
	0.075 %	92
	0.035 %	64
N,N-metil, fenil (5-bromo)-2-furamida	0.150 %	48
	0.075 %	40
	0.035 %	32

Como se observa de la tabla 4 las mejores variantes resultaron ser la N,N-dietil (5-bromo)-2-furamida y la N-piperidil (5-bromo)-2-furamida, las cuales producen una acción inhibitoria considerable sobre el crecimiento del hongo

4. Se estableció que la N,N-dietil (5-bromo)-2-furamida y la N-piperidil (5-bromo)-2-furamida ejercen una acción inhibitoria frente al organismo fungoso *Helmintosporium-sp*.

Conclusiones

1. Se establecieron las condiciones necesarias para la obtención de amidas N,N-disustituidas de la serie furánica.
2. Se obtuvieron y caracterizaron 5 amidas N,N-disustituidas de la serie furánica.
3. Se discuten las propiedades espectroscópicas de los compuestos sintetizados.

Bibliografía

1. Shpanir, F., Chejkova, E., 1944, Problems of Tuberculosis, 9.
2. Nazarova, Z., Magaquian, N., 1964, Zhur. Obsch. Khim 34, 4123.
3. Olson, V., Feldman, H., 1949, J. Am. Chem. Soc., 71, 841.
4. Kudrijashova, N., Khromov-Borisov, 1971, N. Pat. URSS, 256, 778.
5. Weissberger, A. (editor), 1963, Technique of Organic Chemistry, Vol. XI, Parte 1, 336.
6. Nazarova, Z., Babeshkina, L., 1966, Zhur. Org. Khim. 2, 1903.
7. Nazarova, Z., Novikov, N., Pustovarov, V., 1966, Zhur. Org. Khim. 2, 161.
8. Novikov, V., Nazarova, Z., 1965, Zhur. Org. Khim. 1, 2022.
9. Novikov, V., Nazarova, Z., 1964, Geterocicli V Organicheskom Sintese. Tezisi Dokladov, Kiev., 38.
10. Jaffe, H., Orchin, M., 1962, Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy. John Wiley. New York.
11. Padrón, G., Suárez, M., Mocio R., Rosado, A., Revista CENIC (en publicación).