

Síntesis de heterociclos de interés en Química Medicinal en una etapa de reacción

Quintero Rendón, Felipe de Jesús (1); Gámez Montaña, María del Rocío (2)

1 [Licenciatura en Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | [fdj.quinterorendon@ugto.mx]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [rociogm@ugto.mx]

Resumen

En el presente trabajo se reporta la metodología y los resultados de la síntesis de 3-aminoimidazo[1,2-a]piridinas con rendimientos de moderados a buenos (65.75-77.79 %) mediante una reacción de multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB). Los compuestos sintetizados serán empleados en un posterior proceso de ciclación para la síntesis de imidazopiridoisoquinolinas.

Abstract

In the present work, we report both methodology and results about the synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines in moderate to good yields (65.75-77.79 %) by a multicomponent reaction type Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB). The synthesized products will be used in post-cyclization processes toward the synthesis of imidazopyridin-isoquinolines.

Palabras Clave

Reacción de multicomponentes, Reacción Groebke-Blackburn-Bienayme, 2-aminopiridinas, isonitrilos, aminoimidazopiridinas.

INTRODUCCIÓN

Reacciones multicomponentes

Reacción Groebke-Blackburn-Bienayme

Las reacciones multicomponentes (RMCs) son procesos en los que 3 o más reactivos reaccionan para formar un aducto, el cual contiene todos o la mayoría de los átomos presentes en las materias de partida.

En una RMC, el producto se forma mediante un proceso en cascada que incluye varias reacciones químicas elementales en las cuales existe una red de equilibrios de las reacciones, que finalmente van todas en un paso irreversible que genera el producto. Sin embargo, el resultado final es dependiente de las condiciones de reacción: solvente, temperatura, catalizador, concentración, tipo de materiales de partida y grupos funcionales, ya que para el éxito de este tipo de reacciones deben encontrarse las condiciones en las cuales los pre-equilibrios desemboquen en el producto principal y no en la formación de productos secundarios.

La característica principal que distingue a las RMCs es la formación de varios enlaces en una sola etapa de reacción, sin aislar los intermediarios o cambiar de las condiciones de reacción. Además, las RMCs presentan las características más buscadas en una síntesis ideal al ser rápidas, convergentes, de alta economía atómica, formación de varios nuevos enlaces y mínima formación de subproductos.

La primera reacción de multicomponentes fue la reacción de Strecker (1850) para sintetizar α -aminonitrilos, posteriormente se reportaron otras reacciones, como la síntesis de Hantzsch para dihidropiridinas (1882), la síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli (1891), la reacción de Mannich (1912), etc. [1]

Dentro de la extensa y variada gama de reacciones de multicomponentes se encuentran aquellas que involucran el uso de isonitrilos (RMCs-I), que permiten la síntesis de librerías de compuestos de interés en química medicinal. La primera síntesis basada en el uso de isonitrilos fue reportada por Mario Passerini en 1921, quien investigó su interacción con aldehídos o cetonas y ácidos

carboxílicos para sintetizar α -hidroxiacilamidas. Cuarenta años más tarde, Ivar Karl Ugi amplió esta metodología al introducir un cuarto componente (amina) para la síntesis de péptidos. Una de las aportaciones más significativas y notables de la reacción de Ugi ha sido la síntesis de fármacos. [2] Recientemente, la reacción Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB), otra RMC con isonitrilos, ha adquirido una gran importancia por ser un proceso práctico para la síntesis de estructuras de imidazoheterociclos, las cuales son estructuras privilegiadas. Se ha descrito en la literatura derivados de imidazoheterociclos que se encuentran presentes en varios fármacos comerciales, tales como el *Zolpidem*, tratamiento para el insomnio, la *Olprinona*, medicamento prescrito para tratar la insuficiencia cardíaca, el *Soraprazan*, anti-ulceroso, entre otros.[3]

La Reacción GBB fue desarrollada de forma independiente en 1998 por tres grupos de investigación: Katrin Groebke (Suiza), Christopher Blackburn (Cambridge, EUA) y Hugues Bienayme (Francia). Esta reacción involucra el uso de un aldehído (**1**), una 2-aminoazina (**2**) y una isonitrilo (**3**) en presencia de un catalizado adecuado, el cual generalmente es un ácido de Lewis o Brønsted, para generar derivados de imidazol fusionado y altamente sustituidos (**4**). [3] (Figura 1)

Se ha descrito la síntesis de derivados de imidazoheterociclos variando la naturaleza del aldehído, el isonitrilo y el uso de diferentes aminoheterociclos tales como: 2-aminopiridinas, 2-aminopirimidinas, 2-aminopirazininas, 2-aminotiazoles, 2-aminopirazoles por mencionar algunos. [3]

En el presente trabajo se describe la síntesis de 3-aminoimidazo[1,2-a]piridinas usando la reacción de GBB los cuales se emplearán para la síntesis de poli-heterociclos N-fusionados.

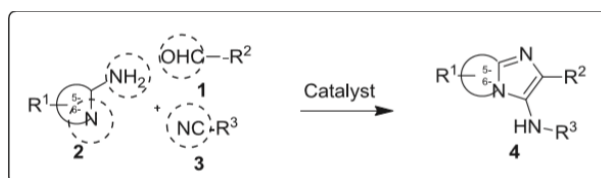


Figura 1 Representación general de la Reacción Groebke-Blackburn-Bienayme

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología general para la reacción GBB es la siguiente:

En un tubo para reactor de microondas con agitador magnético se coloca 1 equivalente de 2-aminopiridina (1), la cual se disuelve en metanol anhidro hasta una concentración de 1 M. Luego se adiciona 1 equivalente de 2-furaldehido (2), y se coloca la mezcla de reacción en un reactor de microondas CEM Discover System a 80°C durante 20 min, esto con el fin de que se forme la imina. Inmediatamente, se adiciona en el mismo tubo de reacción 0.2 equivalentes del catalizador (ácido monocloroacético), y 1 equivalente del isonitrilo (3), la mezcla de reacción es calentada nuevamente en el reactor de microondas a 80°C hasta la formación del producto final lo cual se monitorea mediante cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 F245 marca Merck y usando como revelador de las mismas una lámpara de luz ultravioleta (Spectroline, modelo CM-10 de 365 y 254 nm).

Una vez que se comprueba la formación del producto el cual presenta fluorescencia azul bajo luz UV, se evapora el solvente a presión reducida usando un Rotavapor RII BUCHI y se procede a purificar el crudo.

El producto de la reacción GBB se purifica por cromatografía en columna, usando una columna de 2.5 cm de diámetro Sílica gel 230-400 mallas con diámetro de poro de 60 Å como fase estacionaria y como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de etilo en una relación 8:2. Las fracciones donde se encuentra el producto se recolectan en un matraz fondo redondo de ebullición de 100 mL y se evapora el solvente a presión reducida. Finalmente el producto se seca usando una bomba de alto vacío.

Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética de ¹H y de ¹³C usando un espectrómetro de resonancia magnético nuclear 400 MHz BRUKER AVANCE III HD. Utilizando como disolvente CDCl₃ y como referencia interna tetrametilsilano.

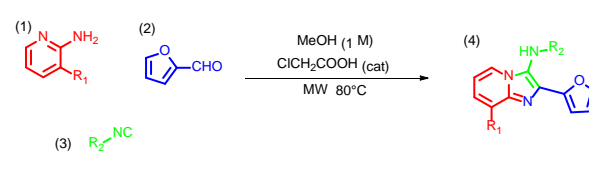
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se prepararon 4 diferentes 3-aminoimidazo[1,2-a]piridinas variando la naturaleza del isonitrilo y de

la aminopiridina, siguiendo la metodología descrita anteriormente. Mediante la cromatografía en capa fina se observó que la reacción GBB requiere 30 min de irradiación en microondas una vez adicionado todos los aditivos.

Los resultados obtenidos una vez optimizada la reacción se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la reacción GBB.

			
4	R ₁	R ₂	Rendimiento
a	-H	-Ciclohexil	73.77%
b	-Benciloxi	-Ciclohexil	67%
c	-H	-2,6-dimetilfenil	65.75%
d	-H	-Bencil	77.79%

Como se observa en la tabla los rendimientos son moderados, además se observa que los isonitrilos alifáticos presentaron los mejores rendimientos, lo cual se puede atribuir a la naturaleza más nucleofílica del isonitrilo, además el isonitrilo aromático que se empleó (2,6-dimetilfenilisonitrilo) puede presentar impedimento estérico, por lo que presentó el menor rendimiento.

Los espectros de resonancia de ¹H y ¹³C del producto 4.a se presentan a continuación: (Figura 2 y 3)

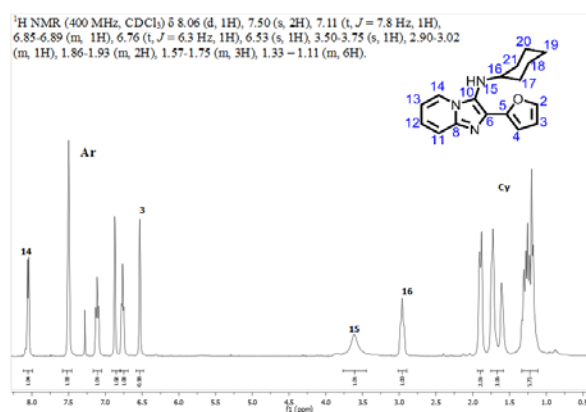


Figura 2: Espectro de RMN de ¹H del N-ciclohexil-2-(furan-2-yl)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amino en CDCl₃

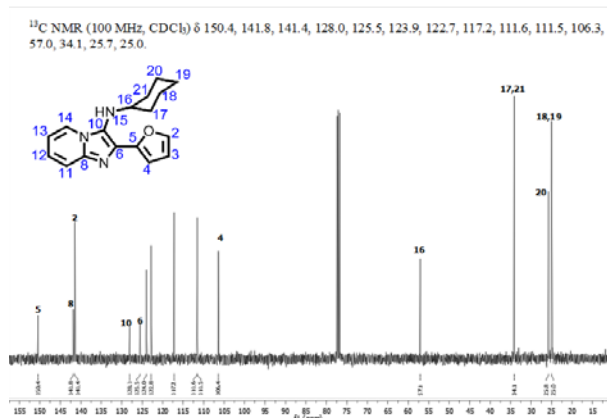


Figura 3: Espectro de RMN de ¹³C del N-ciclohexil-2-(furan-2-yl)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-amino en CDCl₃

En el espectro de ¹H se observa las señales características del grupo ciclohexilo a campos altos, la señal de la amina en 3.50 y las señales aromáticas del furano y la imidazopiridina en campos bajos.

A pesar que los rendimientos obtenidos fueron de moderados a bueno, esta metodología no emplea catalizadores metálicos que han sido reportados en la literatura para esta reacción: ZnCl₂, AlCl₃, Sc(OTf)₃, InCl₃, ZrCl₄, ZrOCl₂, RuCl₃, entre otros. Además el calentamiento asistido por microondas permitió reducir considerablemente los tiempos de reacción reportados.

CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de 3-aminoimidazo[1,2-a]piridinas mediante la reacción de multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienayme en rendimientos moderados empleando el calentamiento asistido por microondas. Las imidazopiridinas son nuevas y se emplearan para la síntesis de poliheterociclos N-fusionados.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue desarrollado gracias al apoyo de la Dra. María del Rocío Gámez Montaña, profesor asesor quien me permitió formar parte de su equipo de investigación. También gracias al grupo de investigación del laboratorio de síntesis orgánica y

a mis compañeros de verano de investigación por sus consejos y su amistad, en especial a Ángel Rentería Gómez por su valiosa asesoría.

Además se agradece a la Universidad de Guanajuato por haber permitido la participación en el verano de la investigación y por el apoyo económico otorgado.

Finalmente, un agradecimiento especial a mis padres por su apoyo incondicional.

REFERENCIAS

- [1] Rentería Gómez, Á. (2013). "SÍNTESIS DE NUEVOS OXINDOLES MEDIANTE UNA SECUENCIA RMC/CICLACIÓN". Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo. DCNyE. UG. Guanajuato, Gto. Pp. 12-13
- [2] García González, M. C. (2009). SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE REACCIONES DE MULTICOMPONENTES. Tesis de doctorado en Ciencias (Química). DCBI. UAMI. México, D.F. Pp. 15-16
- [3] Devi, N., Rawal, R.K. & Singh, V. (2015) Diversity-oriented synthesis of fused-imidazoles derivatives via Groebke-Blackburn-Bienayme reaction: a review. Tetrahedron. Num. 1061. Pp. 184-187.