

# SÍNTESIS ONE POT DE HETEROCICLOS NITROGENADOS DE INTERÉS EN LA QUÍMICA MEDICINAL

Cordero Luna Claudia Lizbet (1), Gámez Montaña María del Rocío (2)

1 [Bachillerato General, Escuela de Nivel Medio Superior de Guanajuato, Colegio de Nivel Medio Superior, Universidad de Guanajuato] | [cl.corderoluna@ugto.mx]

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

## Resumen

Se describe la síntesis de análogos de  $\alpha$ -aciloxicarboxamida vía la RMC-I de Passerini. La importancia de estas reacciones es que se pueden sintetizar moléculas complejas a partir de materiales de partida simples y de fácil acceso, además de ser amigables con el medio ambiente. La  $\alpha$ -aciloxicarboxamida tiene un papel importante en la química medicinal ya que son análogos de los depsipeptidos los cuales recientemente han atraído la atención por propiedades biológicas.

## Abstract

The synthesis of analogues of  $\alpha$ -Aciloxicarboxamida is described via the RMC-I of Passerini. The impact of these reactions is that complex molecules can be synthesized from simple, easy-to-access starting materials, under ecofriendly conditions.  $\alpha$ -Aciloxicarboxamida plays important role in medicinal chemistry as analogous to the depsipeptidos for their biological activities they present.

## Palabras Clave

RMC 1; One Pot 2; Passerini 3;  $\alpha$ -aciloxicarboxamida 4;

## INTRODUCCIÓN

### Reacciones Multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (RMC) se definen como procesos en los que se hacen reaccionar tres o más materiales de partida, de los cuales todos o la mayoría estarán presentes en el producto final. Las RMC son procesos que se llevan a cabo en una etapa, denominados procesos *one-pot* (Zhu y Bienaymé, 2005). [1] [2]

Las RMC presentan varias ventajas en comparación con las síntesis clásicas o multietapas en términos de tiempo, costos, seguridad, simplicidad y economía atómica. Las características relevantes de este proceso son las siguientes:

1) El producto de la RCM resulta de la secuencia de reacciones, en rendimientos globales de buenos a excelentes. 2) La accesibilidad a un gran número de compuestos y moléculas complejas. 3) Simplicidad operacional. 4) Son amigables con el medio ambiente (Zhu y Bienaymé, 2005). [3]

El descubrimiento de estas nuevas reacciones capaces de formar múltiples enlaces, en one pot y con buenos rendimientos globales, amigables con el medio ambiente son de interés para la industria y academia. [4][5]

#### Reacción de Passerini

Las RMC basadas en isonitrilos (RMC-I) se relacionan con las RMC de Passerini y Ugi. La primera Passerini fue reportada en 1921 por Passerini, utilizada en la síntesis de fármacos y de productos naturales con propiedades biológicas.

La reacción de Passerini es una RMC-I de tres componentes que consiste en hacer reaccionar un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), un ácido carboxílico y un isonitrilo (ver figura 1), para acceder a análogos de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas con un cien por ciento de economía atómica. [6][7]

La  $\alpha$ -aciloxicarboxamida está presente en varios productos naturales farmacológicamente relevantes y compuestos bioactivos. Por ejemplo, las azinomicinas, que son productos naturales conocidos por sus propiedades antitumorales.

La  $\alpha$ -aciloxicarboxamida es un bioisómero de los depsipéptidos los cuales son análogos de los péptidos. Los depsipéptidos son péptidos que llevan un grupo éster en lugar de un grupo amida (Figura 3). Los depsipéptidos de origen natural muestran actividades biológicas prometedoras, incluidas propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antiinflamatorias. [10]

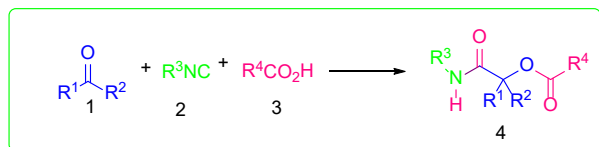


FIGURA 1: Reacción clásica de Passerini

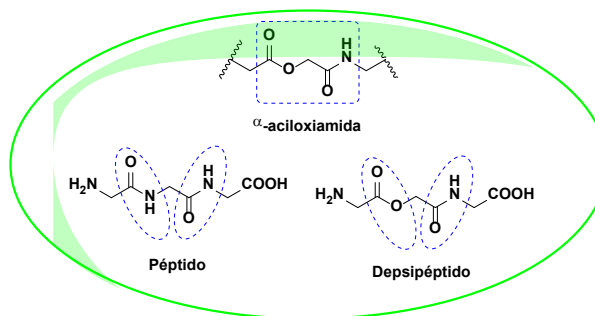


FIGURA 3: Estructura de péptido, depsipéptido y  $\alpha$ -aciloxicarboxamida.

## Objetivo

Sintetizar compuestos heterocíclicos nitrogenados de interés en química medicinal vía un proceso one pot.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de microondas, a temperatura ambiente y en sonicación.

El avance de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC). Se utilizaron placas de sílica-gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia y una lámpara UV (double band 254/365 nm) para el revelado.

Al terminar las reacciones, el producto precipito en el medio de reacción posteriormente se filtró y se secó en estufa para eliminar la humedad para finalmente pesarlo y medir el rendimiento. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron en el equipo Bruker de 500 MHz.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Optimización de la reacción

Se realizaron diferentes experimentos variando condiciones como el disolvente y fuente de energía para obtener el compuesto objetivo (tabla 1), los experimentos se llevaron a cabo empleando benzaldehído, ácido benzoico y *t*-butil isonitrilo para llevar a cabo la RMC-I de Passerini (figura 4). Los análogos sintetizados se muestran en (tabla 2) El esquema de la síntesis en (figura 4)

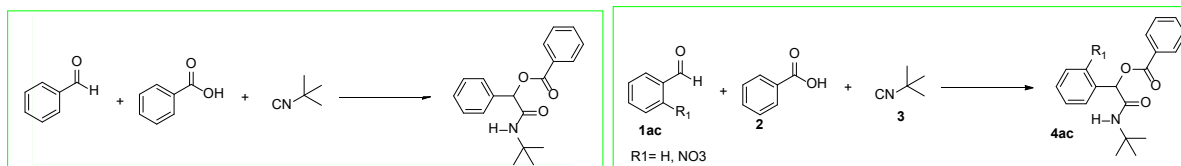


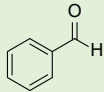
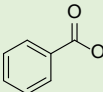
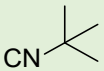
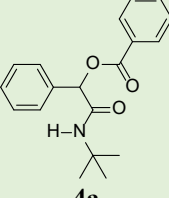
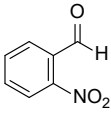
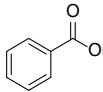
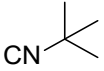
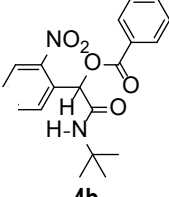
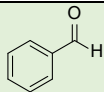
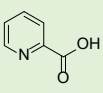
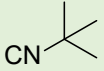
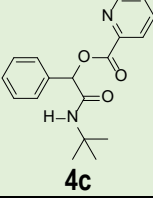
FIGURA 4: Esquema de síntesis.

FIGURA 4: Optimización de la reacción para síntesis de análogos de  $\alpha$ -aciloxamida

Tabla 1: Resultados de experimentación.

Exp.	Disolvente	Temp.	Tiempo	Rend.
1	H <sub>2</sub> O	U.S.	105 Min	59%
2	H <sub>2</sub> O	T.A.	100 Min	46%
3	EtOH	T.A.	100 Min	10%
4	EtOH	U.S.	105 Min	15%

Tabla 2: Resultados de la síntesis de análogos

Exp.	Aldehído	Ácido carboxílico	Isonitrilo	Producto de Passerini	Rend.
1				 4a	59%
2				 4b	74%
3				 4c	61%

### Caracterización

En las figuras 6 y 7 se muestran las señales características de los grupos funcionales de la molécula sintetizada que son los siguientes:

- En 1.39 ppm se encuentra la señal correspondiente del grupo terbutil.
- La señal en 6.05 ppm pertenece al grupo amina.

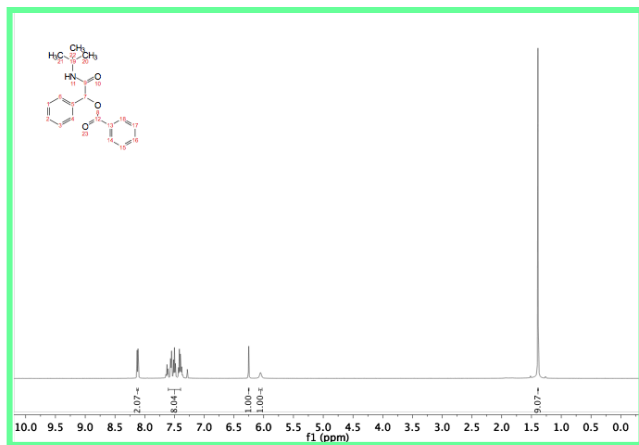


Figura 7: Espectro de 13C de compuesto 4a.

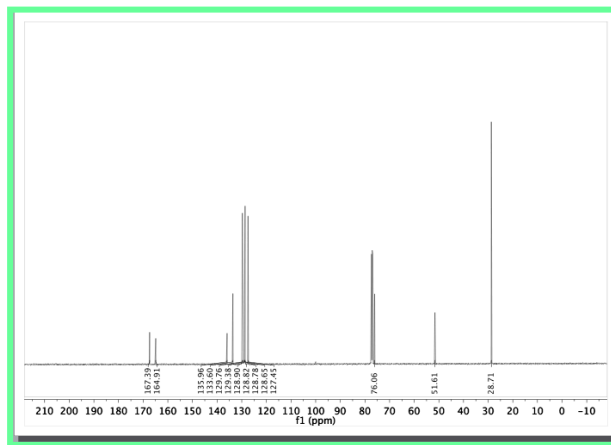


Figura 6: Espectro de 1H de compuesto 4a.

- En 6.25 ppm se puede observar la señal que pertenece al proton del carbono en el que convergen todos los materiales de partida.

## CONCLUSIONES

Se logró el objetivo con la síntesis de los productos de Passerini en rendimientos globales buenos. La metodología desarrollada es una contribución al área de las RMC en condiciones amigables con el medio ambiente.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Dra. María del Rocío Gámez Montaña por haberme dado la oportunidad de investigar y pertenecer a su grupo de trabajo.

A Sandra Cecilia Ramírez López por todo el aprendizaje que me aportó y el apoyo para poder realizar este proyecto.

## REFERENCIAS

- [1] Pharande, S. G.; Rentería-Gómez, M.A.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 11294-11298.
- [2] Avarez-Rodríguez, N.V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L.E.; Unnamatla, M. V. B.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1600-1603.
- [3] Unnamatla, M. V. B.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A.S.; Mahanandaiah, K.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Conejo, A.S.; Velusami, J.; Ramos-Ortiz, G.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9, 3450-3459.
- [4] Unnamatla, M. B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S. C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaña, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10576-10583.
- [5] Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cruz-Jiménez, A. E.; Manzano-Velázquez, J. C.; Rojas-Lima, S.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaña, R. *ACS Omega.* **2016**, *1*, 943-951.
- [6] Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Disc.* **2003**, *6*, 921
- [7] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* 2000, *112*, 3300; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 3168.
- [8] K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Oono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *J. Antibiot.* 1986, *39*, 1527.; b) C. Liu, G. T. Kelly, C. M. H. Watanabe, *Org. Lett.* 2006, *8*, 1065.
- [9] H. Yanagita, E. Urano, K. Matsumoto, R. Ichikawa, Y. Takaesu, M. Ogata, T. Murakami, H. Wu, J. Chiba, J. Komano, T. Hoshino, *Bioorg. Med. Chem.* 2011, *19*, 816.
- [10] Pharande, G. S.; Corrales Escobosa, A.R.; Gámez-Montaña, R. (2016) *Green Chem*, *19*, 1259.