

## SINTESIS *ONE POT* DE HETEROCICLICOS NITROGENADOS DE INTERÉS EN QUIMICA MEDICINAL

Lidia De la Cruz Pérez (1), Dra. María del Rocío Gámez Montaña (2), Manuel Alejandro Rentería Gómez (3)

1 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Popular De La Chontalpa] | Dirección de correo electrónico: [lilired2010@hotmail.com]

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

3 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [vmx\_rntclone@hotmail.com]

### Resumen

En el presente trabajo se describe una metodología eficiente que permita sintetizar compuestos heterocíclicos nitrogenados de tipo pirrolo[3,4*b*]piridin-5-ona empleando estrategia *one pot*: Ugi-3CR / aza- Diels Alder.

### Abstract

The present work describes a new and efficient methodology for the synthesis of pyrrolo[3,4*b*]pyridin-5-one by using *one pot*; Ugi-3CR / aza- Diels Alder strategy.

### Palabras Clave

Reacción de multicomponentes (RMC), Reacción de Ugi, Aza-Diels-Alder

## INTRODUCCIÓN

### Reacciones de multicomponentes (RMC).

Una reacción se considera de multicomponentes cuando en un mismo matraz (*one pot*) se combinan secuencialmente tres o más reactivos, obteniéndose en un mínimo de etapas productos de alto peso molecular que incorporan la mayoría de los átomos involucrados de los materiales de partida. [1]

La principal ventaja de las RMC es que mediante su uso se puede acceder a plataformas sintéticas, que mediante procesos de postcondensación, post-funcionalización o post-anillación se puede acceder a productos más complejos con importancia en química medicinal.

Existe una gran variedad de RMC; algunas de las más importantes son: la reacción de Ugi, Passerini, Van Leusen, Strecker, Hantzsch, Biginelli, etc. Estas reacciones se dividen en dos tipos: RMC basadas en isonitrilos (RMC-I) y las RMC no basadas en isonitrilos. Las más útiles son las RMC-I ya que permiten preparar series de compuestos con interés en química medicinal, agroquímica y química de materiales.

Entre otras RMC-I, también podemos encontrar reacciones como Groebke-Blackburn-Bianayme-3CR, Orru-3CR, Van Leusen-3CR. [2]

### Pirrolo[3,4b]piridin-5-onas.

Las pirrolo[3,4b]piridin-5-onas (**5**) es un núcleo presente en varios productos que exhiben una gran variedad de propiedades biológicas interesantes, por ejemplo: hipoglucemiantes (**1**), antipsicóticos (**2**) (**3**) y antiepilépticos (**4**). [3]

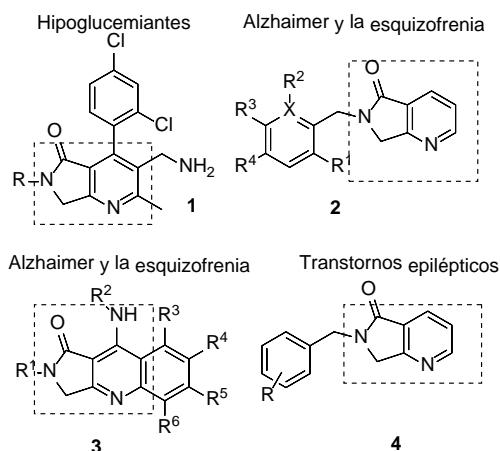


Figura 1.

Esta estructura heterocíclica es un aza análogo del núcleo de isoindolin-1-ona (**6**) debido a que el anillo de benceno terminal es remplazado por una piridina.

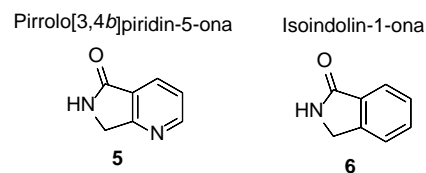


Figura 2

En este contexto, varios productos naturales con un gran interés en química medicinal como la ( $\pm$ )-Nuevamina (**7a**), ( $\pm$ )-Lennoxamina (**7b**), ( $\pm$ )-Chilenina (**7c**) y la Magallanesina (**7d**), contienen la isoindolin-1-ona en su estructura.

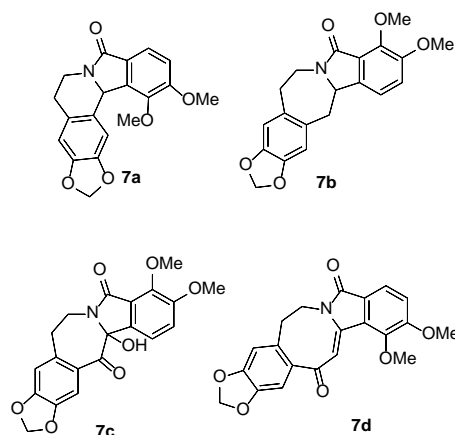


Figura 3.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Las reacciones que se realizaron en microondas se llevaron a cabo empleando un reactor CEM® (Discover). Las reacciones bajo calentamiento térmico convencional se efectuaron en un sistema a base de baño de arena y usando matraces tipo bola de vidrio equipados con agitador magnético y flujo de nitrógeno anhidro.

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

Para purificar los productos se hizo uso de la cromatografía flash utilizando sílica-gel 60 (0.040-0.063 mesh) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes concentraciones de hexano y AcOEt. Para las purificaciones de los compuestos finales se emplearon placas preparativas de sílica-gel sobre vidrio (10x10 cm) con indicador de fluorescencia como fase estacionaria y como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes concentraciones de hexano y AcOEt.

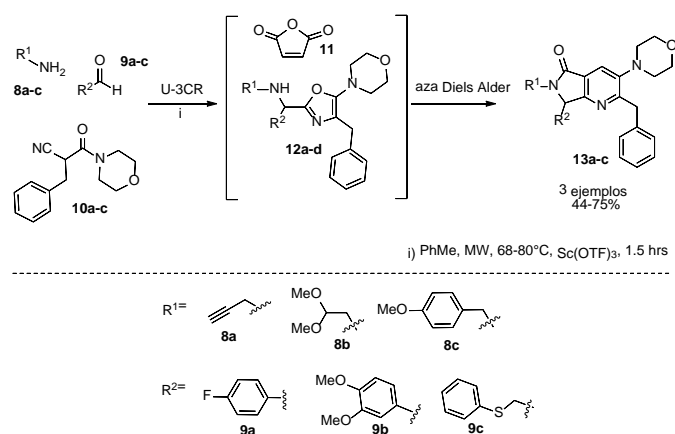
En la obtención de espectros de RMN se utilizó un equipo de 500 MHz Bruker modelo AMX (Avance III), CDCl<sub>3</sub> como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresan como señal simple (s), señal doble (d), señal doble de dobles (dd), señal triple (t), señal cuádruple (c) y señal múltiple (m).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia sintética propuesta incluye una etapa de reacción en las que se incluyen la combinación de una RMC Ugi-3CR / aza Diels- Alder.

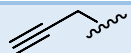
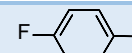
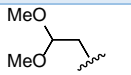
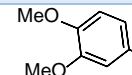
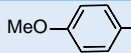
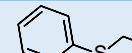
Se realizó una reacción Ugi-3CR, en la cual se combinaron secuencialmente la amina correspondiente (**8a-c**), el aldehído correspondiente (**9a-c**) y el isonitrilo **10**, se utilizó Sc(OTf)<sub>3</sub> como catalizador y empleando microondas como fuente de calentamiento, para

generar los 5-aminoxazoles de Ugi **12a-c**, los cuales *in situ* se hicieron reaccionar bajo una cicloadición tipo aza Diels-Alder con anhídrido maleico (**11**) seguido de un triple proceso: N-acilación / descarboxilación / deshidratación para dar las correspondientes pirrolo[3,4b]piridin-5-onas **13a-c** (Esquema 1 y 2), en rendimientos moderados, **Tabla 1**.



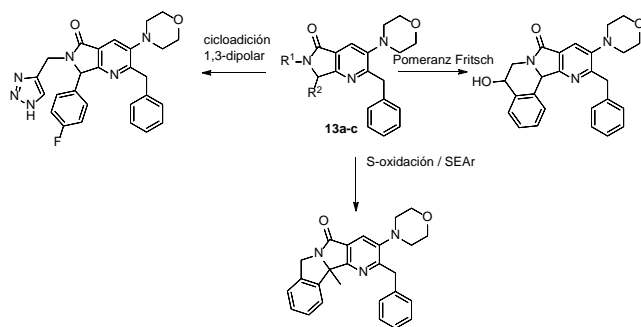
Esquema 1 Estrategia de síntesis

Tabla 1. Resultados

13	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento
a			66%
b			44%
c			75%



complejas utilizando procesos de postransformación: cicloadición 1,3-dipolar, (S-oxidación / SEAr), Pomeranz Fritsch. (**Esquema 2**)



Esquema 2. Perspectivas

E.; Islas-Jácome, A.; Cortes-García, C. J.; El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R. J. *Mex. Chem. Soc.* 2013, (manuscrito aceptado en prensa); (d) Gordillo-Cruz, R. E.; Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cortes-García, Carlos J.; Díaz-Cervantes, E.; Robles, J.; Gámez-Montaño R. *Org. Biomol. Chem.* 2013, DOI:10.1039/c3ob41349g [3] (a) Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Rentería-Gómez, M. A.; González-Zamora, E.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaño R. *Tetrahedron*, **2016**, 57, 3496. (b) Islas-Jácome, A.; Jerezano, V. A.; Tamariz, J.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Synlett* **2012**, 23, 2951.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios el creador de mi vida, por guiarme, protegerme en todo momento y darme de su sabiduría.

A la doctora María del Rocío Gámez Montaño, por haberme aceptado en su laboratorio permitirme ser parte de su grupo de trabajo.

A Manuel Alejandro Rentería Gómez por todo el aprendizaje, que apporto a mi conocimiento, y el apoyo para poder realizar mi proyecto.

A mis compañeros de laboratorio por su apoyo, más que compañeros, buenos amigos que siempre tendré presente.

Y finalmente a la Universidad de Guanajuato por la oportunidad brindada en la participación de este verano de investigación que sin duda será de provecho para mi vida profesional.

## REFERENCIAS

- [1] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.  
 [2] (a) Ibarra-Rivera, T.; El-Kaim, L.; Miranda, L. D.; Gámez-Montaño, R. *Synthesis* **2010**, 8, 1285; (b) Basavanag, U. M. V.; Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R.; Grimaud, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, DOI: 10.1002/anie.201302659; (c) Cárdenas-Galindo, L.