

SÍNTESIS DE ANTIDIABÉTICOS *N*-ALQUIL-*N*-ARILBISGUANIDÍNICOS DERIVADOS DE METFORMINA

Ortiz Roa Montserrat (1), Solorio Alvarado César Rogelio (2), Ruiz Padilla Alan Joel (3)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [m.ortizroa@hotmail.com]

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

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [alan.ruiz@ugto.mx]

Resumen

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas crónicas. Son preocupantes para el sector salud debido que el 3% de la población mundial se ve afectada por esta enfermedad. Para reducir la hiperglucemia causada por esta enfermedad se hace uso de las bisguanidinas, entre ellas la comúnmente utilizada es la metformina. Esto en virtud de su rango de seguridad y capacidad para unirse a otros agentes anti-diabéticos. La arilación con reactivos hipervalentes de yodo ayudará a que la metformina dure más tiempo dentro del cuerpo. Haciendo uso de cianoguanidina y aminas primarias se preparó la metformina, que posteriormente se arilo con sales de diarilyodonio. Con esta metodología se obtuvieron derivados de metformina arilados libres de materiales de transición.

Abstract

Diabetes is a metabolic chronic group of diseases. This is preoccupant for the health sector because of the 3% of the world population is affected for this disease. To reduce hyperglycemia caused for this disease is used of bisguanidinas derivate, between among them metformin is common used, this because of its safe range and ability to bond with other anti-diabetic agents. Arylation with iodonium hypervalents will help metformin to stay longer time in the body. By the use of cyaniguanidine and primary amines was prepared the metformin, afterwards is arylated with diaryliodonium salts. With this methodology were obtained arylated metformin derivatives free from transition metals.

Palabras Clave

Diabetes; Bisguanidinas; Arilación; Difenilyodonio; Bis-arilación

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas crónicas. Estas son el resultado de defectos en la secreción de insulina, de la acción de la insulina, o ambos [1].

Actualmente afecta al 3% de la población mundial.

Este síndrome es una preocupación importante para la salud humana en el mundo. Se estima que afectará a 300 millones de personas en el año 2025.

La mayoría de los pacientes diabéticos son conocidos como no insulino dependiente.

Actualmente las bisguanidinas como las metforminas están disponibles para reducir la hiperglucemia en la diabetes [2].

Antecedentes

Durante más de cincuenta años, el uso de las bisguanidinas ha sido de las más efectivas para reducir la hiperglucemia.

Estas disminuyen la producción de glucosa en el hígado y por lo tanto en la sangre.

El fármaco más frecuente de las bisguanidinas es la metformina, prescrito para la diabetes tipo 2. [3]

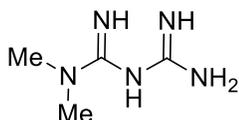


IMAGEN 1: Estructura de la Metformina

Importancia de las Metforminas

La metformina actúa principalmente en el hígado. Reduce la producción de glucosa y aumenta su captación en los tejidos periféricos.

Su eficacia, efectos benéficos cardiovasculares y metabólicos así como su capacidad para asociarse con agentes antidiabéticos convierten a este fármaco en el primer agente reductor de la glucosa. [4]

En virtud de la importancia de este fármaco, en nuestro grupo de investigación exploramos la posibilidad de preparar análogos que puedan

resultar más activos. De esta forma pensamos en conectar grupos arilo para evaluar su efecto hipoglucemiante en futuros proyectos.

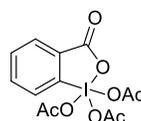
Al respecto de arilar sustratos orgánicos, podemos mencionar las subunidades de carbonilo α -ariladas. Estas se dan comúnmente en moléculas biológicamente activas.

Las sales de diarylodonio se han usado con éxito en α -arilaciones de varios compuestos carbonilo.

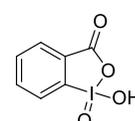
Es un ataque nucleofílico de un enolato a una sal de defenilyodonio, seguido de una transferencia de un grupo arilo vía migración [1,2] y concomitante eliminación reductora del PhI.

A continuación, se ilustran algunos reactivos hipervalentes de yodo que se han desarrollado en los últimos años (IMAGEN 2).

Reactivos Hipervalentes de Yodo (V):

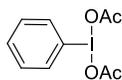


DMP

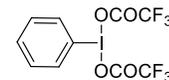


2-Ácido Yodoxibenzoico
IBX

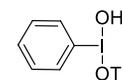
Reactivos Hipervalentes de Yodo (III)



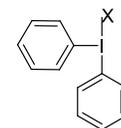
(Diacetoxi)Yodobenceno
Diacetato de fenilyodo(III)
DIB, PIDA, BAIB



[(Bis(trifluoroacetoxi))yodobenceno
Bis(trifluoroacetato)fenilyodo(III)
BTI, PIFA



[Hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno
HTIB, HTI, Reactivo de Koser



Sal de diaryliodonio

IMAGEN 2: Reactivos hipervalentes de yodo comúnmente utilizados

Ruta Sintética

Las sales de yodonio son compuestos de yodo (III) con dos ligandos de carbono.

Estos ligandos pueden ser un vinilo, alquilo o arilo y el otro es usualmente un grupo fenilo.

En reacciones con grupos nucleófilos se transfieren uno de los ligandos de carbono. Esto a través de mecanismos que varían dependiendo del tipo de sal y del nucleófilo. [5]

Es de importancia la arilación de los derivados de metformina para una mejor retención en el cuerpo.

Se seguirá la ruta de síntesis de *N*-alquil-*N*-arilbisguanidínicos derivados de metformina. IMAGEN 3

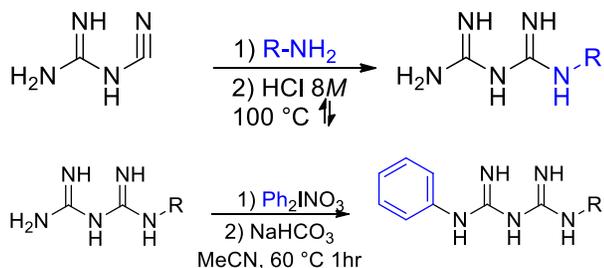


IMAGEN 3: Ruta de Síntesis para *N*-alquil-*N*-arilbisguanidínicos

MATERIALES Y MÉTODOS

De acuerdo con la siguiente reacción IMAGEN 4, se preparó el derivado de metformina (1).

Se hizo uso de una amina primaria y de Cianoguanidina.

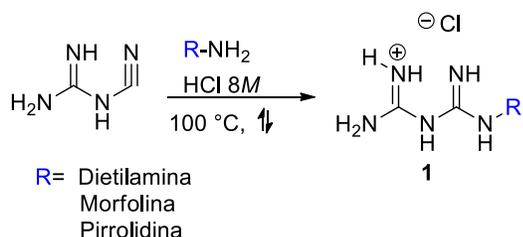


IMAGEN 4: Reacción general de derivados de Metformina

Se colocaron dentro de un matraz bola, 2g de cianoguanidina y 1.1 equiv de dietilamina, lentamente se le agregó 4 ml de HCl.

El matraz se colocó en un baño de aceite a 100 °C en agitación con reflujo, esto durante 24 hrs.

Posterior a este tiempo, se obtuvo el siguiente compuesto (2) IMAGEN 5.

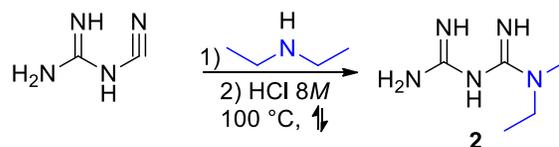


IMAGEN 5: Reacción 1, preparación y obtención de derivados de Metformina haciendo uso de Dietilamina.

Se procedió a dejar en sequedad, esto mediante calor y agitación a 160 °C.

Se agregó isopropanol caliente y se dejó en refrigeración, para purificar por cristalización

Después se decantó el isopropanol y se sometió a vacío para eliminar las trazas de disolvente.

Como parte del procedimiento de arilación (3) se realizó la siguiente reacción IMAGEN 6.

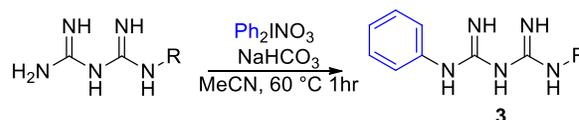


IMAGEN 6: Reacción general de arilación haciendo uso de Difeniliodonio.

Se agregó dentro de un vial 20 mg del derivado de metformina, 1.1 equiv de Ph_2INO_3 y 1 equiv de NaHCO_3 .

Como disolvente se hizo uso de acetonitrilo, se le añadió 1 ml.

El vial se colocó en un baño de aceite a 60°C durante 1 hr.

Después de ese tiempo, se obtuvo el siguiente compuesto (4) IMAGEN 7.



IMAGEN 7: Reacción de arilación del derivado de Metformina

Como método de purificación se realizó la cristalización del compuesto.

Se le agregó acetato de etilo caliente y se colocó a 4 °C por 12 hrs.

Se filtró el acetato de etilo y se colocó a vacío para eliminar trazas de disolvente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo diferentes derivados de metformina arilados (**8**, **9**, **10**).

Tras analizar el compuesto sintetizado utilizando diferentes técnicas espectroscópicas, nos dimos cuenta que en lugar de efectuar la monoarilación obtuvimos una bisarilación.

Esto se comprobó mediante RMN ^{13}C y ^1H . IMAGEN 8, IMAGEN 9 e IMAGEN 10.

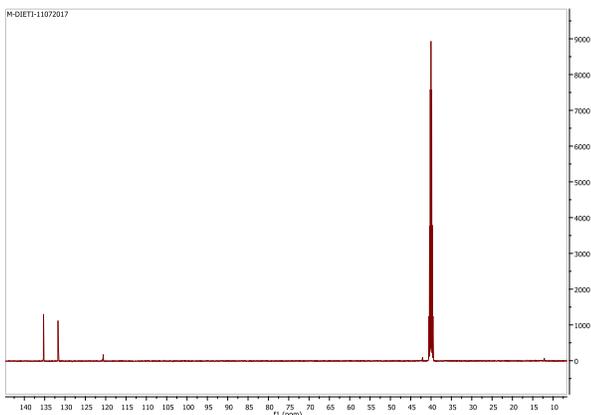
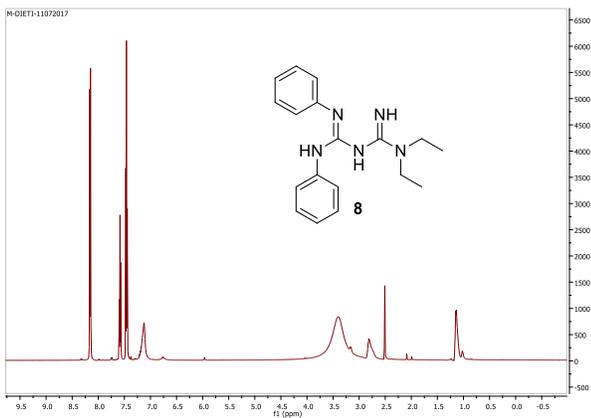


IMAGEN 8: Derivado de Metformina arilado, preparado con dietilamina. Espectros RMN de A) ^1H y B) ^{13}C .

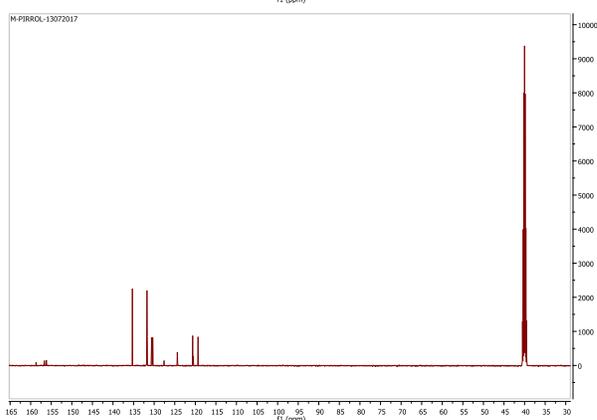
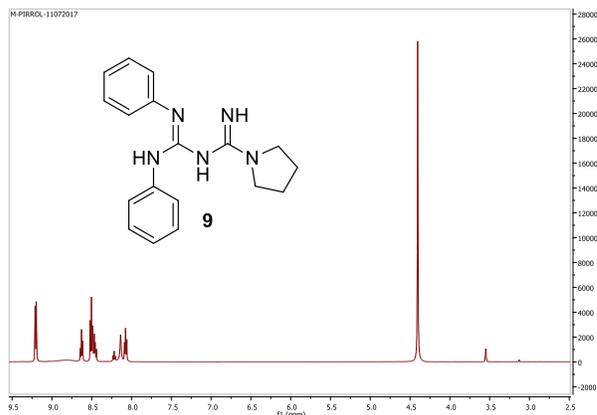
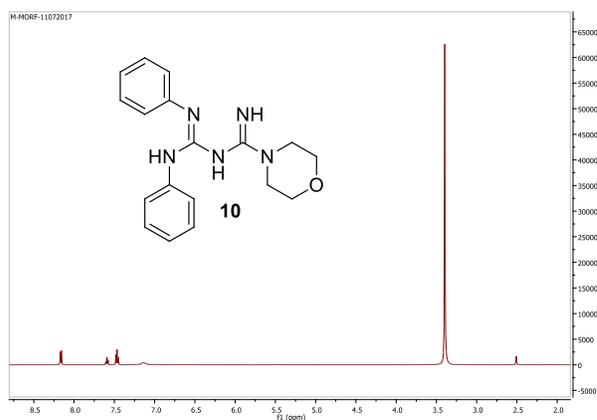


IMAGEN 9: Derivado de Metformina arilado, preparado con pirrolidina. Espectros RMN de C) ^1H y D) ^{13}C .



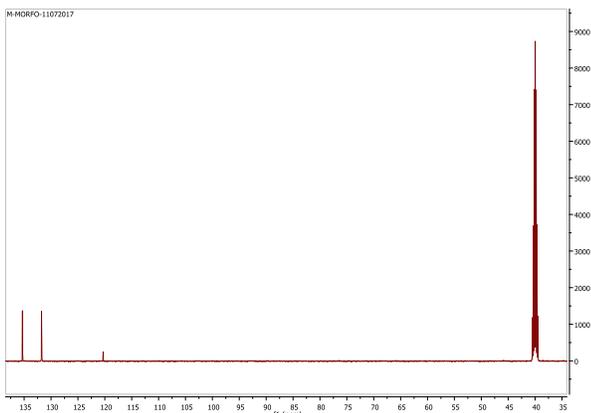


IMAGEN 10: Derivado de Metformina arilado, preparado con morfolina. Espectros RMN de E) ^1H y F) ^{13}C .

CONCLUSIONES

Después de la experimentación hecha concluimos que las bisguanidinas derivadas de Metformina pueden ser ariladas, utilizando una metodología libre de metales de transición, es decir con las sales de bisarilodonio.

Se presentaron los primeros tres ejemplos de estos compuestos sin precedentes de síntesis. En el futuro a corto plazo se completará una familia de diez bisguanidinas ariladas.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a la Universidad de Guanajuato por los Veranos UG, al DAIP por el apoyo otorgado, al Doctor César Rogelio Solorio Alvarado por brindarme la oportunidad de ser participé del Verano de Investigación y sus conocimientos y habilidades en el campo de la investigación. Al igual quiero agradecer al Laboratorio 12 por todo el apoyo. A Guillermo por estar siempre presente animándome y alentándome.

REFERENCIAS

[1] Kharroubi T Akram, Darwish M Hisham (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*, 6(6), 850–867.

[2] Hosseinzadeh Nouraddin, Seraj Soodeh, Bakhshi-Dezffoli Mohamad E, Hasani Mohammad, Khoshneviszadeh Mehdi, Fallah-Bonekhal, Abdolhi Mohammad, Foroumadi Alireza, Shafiee Abbas (2013). Synthesis and Antidiabetic Evaluation of Benzenesulfonamide Derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 325–330.

[3] RA Miller, Q Chu, J Xie, M Foretz, B Viollet, MJ Birnbaum (2013) Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature Rev Endocrinol*, 494(7436), 256-60.

[4] Aguayo R Lilian Beatriz, Brito G Marilia, (2013). Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5, 6.

[5] Silva, L., Olofsson, B. (2011). Hypervalent iodine reagents in the total synthesis of natural products. *Natural product reports*, 28(10): 1722-1754