

Síntesis multicomponentes de heterociclos nitrogenados con actividad biológica

Gámez Montaña, María del Rocío¹; Salazar Mateo, Kevin Denilson²

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Sede Noria Alta, Col. Noria Alta, S/N, C.P.: 36050; Guanajuato, Gto. Tel: (473) 732 00 06

²Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Escuela de Química. Ciudad Universitaria, zona 12, Guatemala. Tel: (+502) 24189412.

Resumen

La química verde es una estrategia para mejorar y hacer más eficientes los procesos a fin de reducir el impacto ambiental de las actividades humanas. Entre las áreas de mayor interés se encuentra la síntesis de compuestos con propiedades farmacéuticas, donde sobresalen los compuestos que contienen heterociclos nitrogenados por su alta actividad biológica. Las reacciones multicomponentes y, en especial, las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos, presentan una gran ventaja para la síntesis de heterociclos nitrogenados debido a su eficiencia y ocurrencia bajo condiciones suaves de reacción. Las características de las reacciones multicomponentes permiten la síntesis de fármacos con heterociclos nitrogenados apegada a la química verde.

Palabras clave: química verde; heterociclos nitrogenados; isonitrilos

Introducción

El objetivo de la química verde es diseñar productos o procesos químicos más eficientes, que reduzcan o eliminen el uso y producción de sustancias peligrosas, además de utilizar fuentes de energía o recursos renovables y disminuir los desechos. La química verde busca reducir los problemas del tratamiento y exposición a productos químicos peligrosos al evitar su producción. (González y Valea, 2009; Renneboog, 2019)

Las reacciones multicomponentes (RMCs), son reacciones en las que tres o más componentes reaccionan en un mismo recipiente para formar un producto que incluye la mayoría o todos los átomos de los reactivos (Herrera *et al.*, 2015; Zhue *et al.*, 2015). Por naturaleza, las RMCs reducen la producción de desechos, tienen una alta economía atómica, por lo regular utilizan solventes seguros, no necesitan condiciones extremas para ocurrir y el uso de agentes protectores la mayoría de veces no es necesario o es mínimo. Estas características hacen que las RMCs sean importantes en la química verde. (Cioc *et al.*, 2014)

Las reacciones multicomponentes tienen aplicación en química medicinal, descubrimiento de medicinas, síntesis de productos naturales, agroquímica, química de polímeros, etc. Es claro que las RMCs tienen un gran potencial para desarrollar procesos químicos más eficientes, por lo que es cuestión de tiempo para que sus aplicaciones se extiendan a otras áreas de la química. (Cioc *et al.*, 2014)

El interés en la síntesis de heterociclos nitrogenados se debe a que son compuestos muy abundantes en la naturaleza, encontrándose en vitaminas, enzimas, ácidos nucleicos, hormonas, antibióticos y alcaloides. La mayoría de compuestos con heterociclos nitrogenados muestra una mayor actividad biológica que los compuestos con heterociclos sin nitrógeno. Entre sus propiedades medicinales se pueden mencionar antibacteriales, antifúngicas, antiinflamatorias, antitumorales, antioxidantes, sedantes, anticonvulsivas, antivirales, antihistamínicos, ansiolíticos, antihipertensivos, agentes contra la migraña, actividad citotóxica, actividad antituberculosis, entre otras (Kumar *et al.*, 2017).

Entre las ventajas de las RMCs resaltan la alta convergencia, economía atómica, simplicidad operacional y su potencial sintético para acceder a moléculas complejas en una etapa de reacción sin necesidad de cambiar las condiciones de reacción, como es común en las síntesis multietapas. Además, las RMCs permiten la creación de bibliotecas de moléculas orgánicas, ya que es posible modificar la naturaleza estructural y electrónica de los sustituyentes en los componentes de partida, lo cual es útil para sintetizar una gran variedad de heterociclos con posible actividad biológica. (Herrera y Marqués-López, 2015)

En este artículo se aborda la importancia que han tenido las reacciones multicomponentes de heterociclos nitrogenados desde su creación, así como una revisión de algunas reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos que permiten la síntesis de heterociclos nitrogenados con propiedades bioactivas.

Importancia de las RMC en la síntesis de heterociclos nitrogenados

La importancia de las RMCs en la síntesis de heterociclos nitrogenados se ejemplifica en el hecho de que algunas reacciones siguen manteniendo su importancia aún después de más de 100 años de su descubrimiento, por ejemplo las síntesis de hidropiridinas y 1,4-dihidropiridinas de Hantzsch y la síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli. (Zhu, 2003)

La síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch involucra la condensación de aldehídos con dos equivalentes de β -cetoésteres en presencia de amoníaco (Zhue *et al.*, 2015). Se han hecho distintas modificaciones que han permitido la diversificación de productos de la reacción (Wang, 2009). Esta síntesis tiene especial importancia en la síntesis de medicamentos bloqueadores de los canales de calcio que son utilizados en el tratamiento de la hipertensión postoperatoria (Levy *et al.*, 2018). El esquema general de la reacción se muestra en la Figura 1.

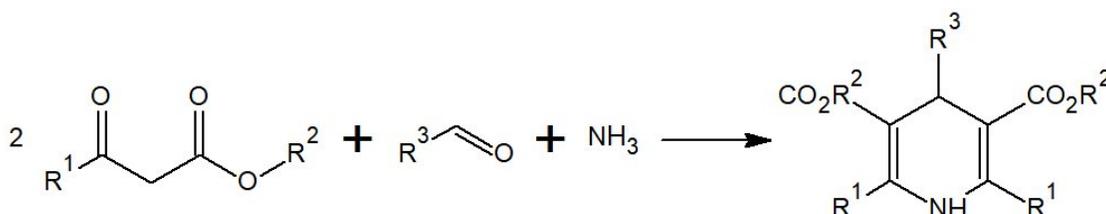


Figura 1. Síntesis multicomponente de dihidropiridinas de Hantzsch. Tomado de Wang, Z. (2009). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley-Interscience.

La reacción de Biginelli (Figura 2), es una síntesis one-pot de 3 componentes, en la que un compuesto β -dicarbonílico, un aldehído y urea, en la presencia de un catalizador ácido, se condensan para formar los derivados de dihidropirimidina con porcentajes de rendimiento de hasta el 50%, aunque diversas modificaciones han mejorado dicho porcentaje. (Wang, 2009)

La reacción multicomponentes de Biginelli fue reportada en 1891, sin embargo cobró importancia hasta que se descubrió que los derivados de las dihidropirimidinas tienen importantes funciones biológicas (Wang, 2009). Por ejemplo Adhikari *et al.* (2012), reportó la síntesis de dihidropirimidinas con actividades antioxidante, antibacteriana y antifúngica. La síntesis de Biginelli conserva su importancia debido a que existen pocas metodologías eficientes para la preparación de dihidropirimidinas, además de que la síntesis de Biginelli tiene la ventaja de ser one-pot y en una etapa, por lo que es un procedimiento más sencillo (Kappe & Stadler, 2004)

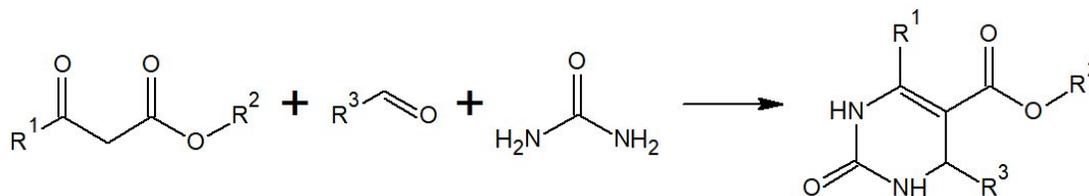


Figura 2. Síntesis multicomponentes de dihidropirimidinas de Biginelli. Tomado de Wang, Z. (2009). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley-Interscience.

Síntesis de heterociclos nitrogenados mediante IRMCs

Las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (IRMCs), abarcan una diversidad de procesos para la formación de enlaces, tolerancia a diferentes grupos funcionales y una buena selectividad, por lo cual son ideales para la síntesis de heterociclos multifuncionalizados. Estas características se deben a la reactividad del grupo funcional isonitrilo, el cual reacciona tanto con nucleófilos como con electrófilos en el mismo átomo. (Dömling, 2006)

Síntesis de 5-aminoxazoles

Los oxazoles tienen importancia en la síntesis de productos biodisponibles o sus derivados con el fin de encontrar nuevos medicamentos. Los oxazoles son reactivos en la síntesis de muchas moléculas bioactivas que han sido aisladas previamente de la naturaleza (Cordero et al., 2017). Para los oxazoles se han reportado propiedades antibacteriales, antifúngicas, antiinflamatorias, entre muchas otras propiedades bioactivas. (Khandelwal *et al.*, 2020)

Las α -isocianoacetamidas reaccionan con aldehídos y aminas primarias o secundarias de la misma forma que en una U-3CR (Figura 3). La formación de los 5-aminoxazoles se da por una ciclación intramolecular. La reacción procede en metanol y por lo regular tienen un buen porcentaje de rendimiento. La reacción utiliza cantidades equimolares de los reactivos, lo cual reduce la cantidad de desechos y facilita el proceso de purificación, cumpliendo de esta forma con el primer principio de la química verde. La reacción posee una buena economía atómica porque la mayoría de los átomos de los reactivos se encuentran en el producto final. Además, la reacción también cumple con el principio de la eficiencia energética al necesitar únicamente un leve calentamiento para ocurrir. (Cioc *et al.*, 2014; Dömling, 2006; Sun *et al.*, 2001)

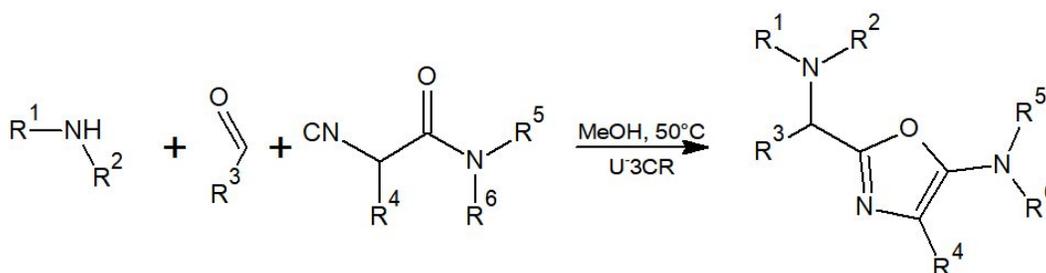


Figura 3. Síntesis de 5-aminoxazoles mediante una U-3CR de isocianoacetamidas. Tomado de Wang, Z. (2009). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley-Interscience.

Síntesis de pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas

Una variedad de moléculas con propiedades antiepilépticas, antipsicóticas y antihipoglucémicas contienen el núcleo de pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (Islas-Jácome *et al.*, 2016). Para la síntesis de estos compuestos se realiza la formación del oxazol de la forma descrita en el inciso anterior, se añade un cloruro de acilo α,β -insaturado y trietilamina, al calentar a reflujo se produce el compuesto deseado con un buen porcentaje de rendimiento (Figura 4) (Dömling, 2006). Esta síntesis preferentemente se lleva a cabo en tolueno para mejorar el porcentaje de rendimiento (Sun et al., 2001).

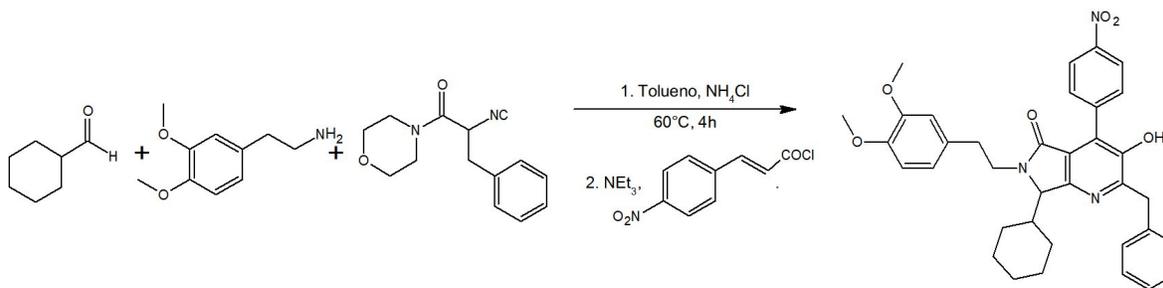


Figura 4. Síntesis de pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas a partir de α -isocianoacetamidas. Adaptado de *Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry* (p. 20), por A. Dömling, 2006, *Chemical Reviews*, 106(1).

Síntesis de γ -lactamas

El grupo de Paliwal et al. (2008) descubrió una serie de γ -lactamas con una fuerte actividad como antagonistas de los receptores NK₁, por lo que podrían ser usadas en una variedad de enfermedades del sistema nervioso central y periférico. Sin embargo, la síntesis propuesta por Paliwal *et al.* (2008) es una síntesis multietapas que utiliza grupos protectores, lo cual no concuerda con los principios de la química verde.

La síntesis de γ -lactamas puede realizarse en agua (un disolvente seguro) mediante una IRMC utilizando el ácido levulínico en la reacción de Ugi y cloruro de cetilpiridinio como catalizador de transferencia de fase (Figura 5). El producto se separa mediante filtración con un alto porcentaje de rendimiento y de pureza, lo que reduce los desechos generados al momento de la separación en comparación con otras reacciones (Cioc, *et al.*, 2014; Dömling, 2006).

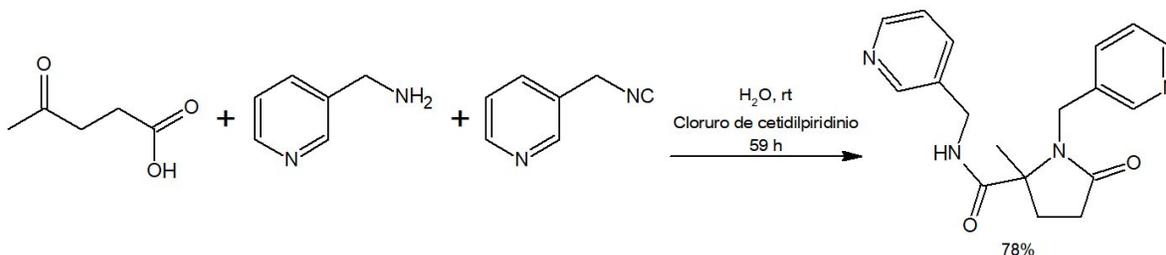


Figura 5. Síntesis de γ -lactamas mediante IRMCs en agua. Tomado de Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry (p. 20), por A. Dömling, 2006, Chemical Reviews, 106(1).

Tye & Whittaker, (2004) desarrollaron la síntesis multicomponentes de γ -lactamas asistida por microondas, descubriendo que mediante esta metodología el producto puede ser obtenido en alrededor de 30 minutos, a diferencia de las más de 48 horas requeridas por el método convencional.

Síntesis de triazolo lactamas

Engers et al. (2018), sintetizaron una serie de moduladores alostéricos M_1 con núcleos de triazolo lactama. Los moduladores alostéricos M_1 son utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia (Engers et al., 2018). La síntesis de triazolo lactamas (Figura 6), puede ser realizada mediante una reacción de Ugi con cicloadición de azidas o alquinos. La cicloadición puede realizarse a temperatura ambiente utilizando un catalizador de cobre, con lo cual se cumple el principio de la química verde de eficiencia energética. (Dömling, 2006)

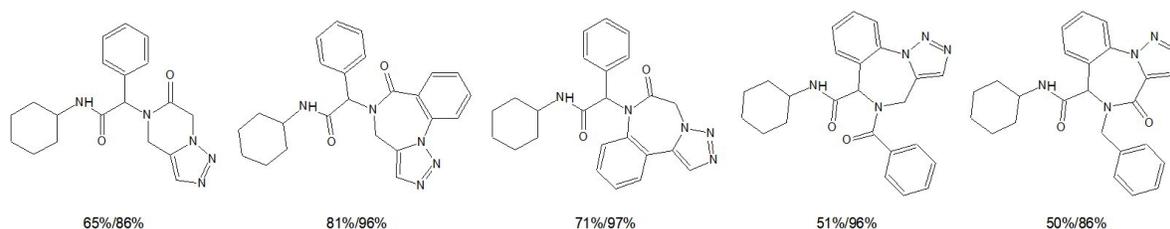


Figura 6. Triazolo lactamas sintetizadas mediante una reacción de Ugi y posterior cicloadición. Se muestra el porcentaje de rendimiento de la reacción de Ugi/porcentaje de cicloadición. Tomado de Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry (p. 20), por A. Dömling, 2006, Chemical Reviews, 106(1).

Síntesis de dicetopiperazinas

Las dicetopiperazinas son de especial interés por sus propiedades bioactivas como anticancerígenas, antiplasmodiales, anti-VIH y actividad neuroprotectora (Sun *et al.*, 2020). Las dicetopiperazinas pueden ser sintetizadas utilizando una reacción de Ugi y posterior ciclación. En la figura 7 se muestra la síntesis de dicetopiperazinas de Maccacini, en la que la ciclación se lleva a cabo en una solución de hidróxido de potasio etanólico bajo ultrasonido, el cual es una fuente de energía más eficiente que el calentamiento térmico (Cioc *et al.*, 2014; Dömling, 2006).

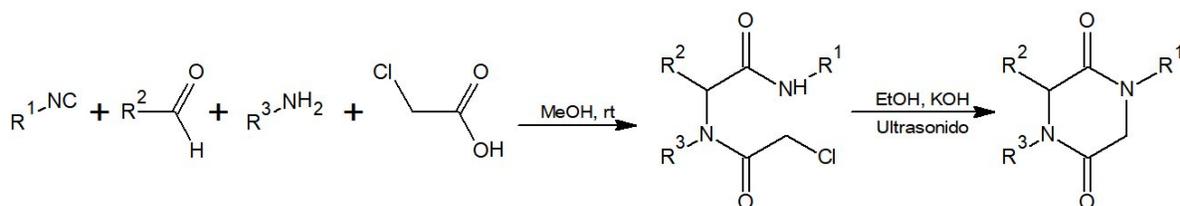


Figura 7. Síntesis de Maccacini de dicetopiperazinas. Adaptado de Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry (p. 20), por A. Dömling, 2006, Chemical Reviews, 106(1).

Conclusiones

Las reacciones multicomponentes son una herramienta para la síntesis de moléculas bioactivas con enfoque a la química verde. Las reacciones multicomponentes por naturaleza tienen características que cumplen con los principios de la química verde, como la reducción de desechos, síntesis menos peligrosas, alta economía atómica y eficiencia energética. Las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos destacan por su versatilidad, por lo que gran parte de las RMC reportadas pertenecen a esta clase de reacciones.

Los heterociclos nitrogenados son particularmente importantes por sus propiedades bioactivas, por ejemplo antibacteriales, antifúngicas, antiepilépticas y en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer y el cáncer. Las RMC son una valiosa herramienta que permite la síntesis de importantes heterociclos nitrogenados en una etapa de reacción, con una mayor eficiencia energética y atómica en comparación con síntesis convencionales, además de generar bibliotecas de compuestos con un núcleo en común. La importancia de las RMC de heterociclos es tal, que algunas reacciones como la síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch continúan siendo el método común de síntesis aún después de más de 100 años de su descubrimiento. Por tanto, la investigación de estas reacciones facilitará la síntesis y descubrimiento de heterociclos nitrogenados bioactivos.

Bibliografía/Referencias

- Adhikari, A., Kalluraya, B., Sujith, K.V., Gouthamchandra, & Mahmood, R. (2012). Synthesis, characterization and biological evaluation of dihydropyrimidine derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(1), pp. 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.002>
- Cioc, R.C., Ruijter, E., y Orru, R.V.A. (2014). Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.*, DOI: 10.1039/C4GC00013G
- Cordero, F. M., Giomi, D., & Lascialfari, L. (2017). Five-Membered Ring Systems With O and N Atoms. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 353–382. doi:10.1016/b978-0-08-102310-5.00011-4
- Dömling, A. (2006). Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.*, 106, 17–89.
- Engers, J. L., Bender, A. M., Kalbfleisch, J. J., Cho, H. P., Lingenfelter, K. S., Luscombe, V. B., ... Lindsley, C. W. (2018). Discovery of Tricyclic Triazolo- and Imidazopyridine Lactams as M1 Positive Allosteric Modulators. *ACS Chemical Neuroscience*. doi:10.1021/acscchemneuro.8b00311
- González, L., y Valea, A. (2009). El compromiso de enseñar química con criterios de sostenibilidad: la química verde. *Educación Química* 2, p. 48–52
- Herrera, R.P., & Marqués-López, E. (2015). *Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis*. Wiley-VCH.
- Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A., Rentería-Gómez, M., González-Zamora, E., Jiménez-Halla, J.O.C., & Cámez-Montaño, R. (2016). Selective reaction route in the construction of the pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one core from a variety of 5-aminooxazoles and maleic anhydride. A DFT study. *Tetrahedron Letters*, 57, pp 3496–3500.
- Kappe, C.O., & Stadler, A. (2004). The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. In *Organic Reactions*. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or063.01>

- Khandelwal, S., Kumar, Y., Rushell, E., & Kumar, M. (2020). 9- Use of sustainable organic transformations in the construction of heterocyclic scaffolds. *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design*, pp. 245-352
- Kumar, P., Verma, A., & Mishra, P. (2017). Significance of Nitrogen Heterocyclic Nuclei in The Search of Pharmacological Active Compounds. *New Perspective in Agriculture and Human Health*, pp. 100-126.
- Levy, J. H., Ghadimi, K., Bailey, J. M., & Ramsay, J. G. (2018). Postoperative Cardiovascular Management. *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia*, 758-785. doi:10.1016/b978-0-323-49798-5.00030-9
- Paliwal, S., Reichard, G. A., Shah, S., Wroblewski, M. L., Wang, C., Stengone, C., ... Shih, N.-Y. (2008). Discovery of a novel, potent and orally active series of γ -lactams as selective NK1 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(14), 4168-4171. doi:10.1016/j.bmcl.2008.05.082
- Renneboog, R.M. (2019). *Green chemistry*. Salem Press Encyclopedia of Science.
- Sun, C., Luo, Z., Zhang, W., Tian, W., Peng, H., Lin, Z., ... Qu, X. (2020). Molecular basis of regio- and stereospecificity in biosynthesis of bacterial heterodimeric diketopiperazines. *Nature Communications*, 11(1). doi:10.1038/s41467-020-20022-5
- Sun, X., Janvier, P., Zhao, G., Bienaymé, H., & Zhu, J. (2001). A Novel Multicomponent Synthesis of Polysubstituted 5-Aminooxazole and Its New Scaffold-Generating Reaction to Pyrrolo[3,4-b]pyridine. *Organic Letters*, 3(6), 877-880. doi:10.1021/ol007055q
- Tye, H., & Whittaker, M. (2004). Use of a Design of Experiments approach for the optimisation of a microwave assisted Ugi reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(6), 813. doi:10.1039/b400298a
- Wang, Z. (2009). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley-Interscience.
- Zhu, J. (2003). Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* 1133-1144
- Zhue, J. Wang, Q. & Wang, M. (2015). *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH.