

SÍNTESIS ONE-POT DE BIS-TETRAZOLES CON INTERÉS EN QUÍMICA MEDICINAL

Andrea Quezada Soto¹ Rocío Gámez Montaño²

RESUMEN

Se describe la síntesis de un tetrazolil-tetrazoloquinolina, mediante una reacción de multicomponentes Ugi-azida. La importancia de este tipo de reacciones es que se pueden sintetizar moléculas complejas a partir de materiales de partida simples, de fácil acceso y/o preparación, permitiendo así formar bibliotecas digitales de moléculas, además de ser ecológicamente amigables.

La metodología empleada en este trabajo fue una RMC a partir de un aldehído, de la $TMSN_3$ como fuente de ácido hidrazoico, una amina y un isonitrilo. El uso del $TMSN_3$ es una variante importante dentro de la reacción Ugi-azida de cuatro componentes, actúa como nucleófilo dando como resultado la formación del tetrazol 1,5-disustituido con su respectiva ciclación intramolecular.

La síntesis de estos nuevos compuestos tienen un impacto importante en el área de la investigación científica, puesto que las moléculas objetivo contienen el núcleo base de quinolina, fusionada con un tetrazol, siendo estudiados debido a que presentan actividad como antitumorales y antimicrobianos por el núcleo de quinolina y anti-hipertensivas y anti-Alzheimer por el núcleo de tetrazol. La reacción se llevo a cabo mediante dos metodologías; a temperatura ambiente y en microondas; obteniendo mejores rendimientos para la reacción realizada en microondas. Logrando así el objetivo de estudio mediante la síntesis One-Pot, obteniendo rendimientos de moderados a buenos, siendo este un resultado relevante desde el punto de vista sintético y farmacológico; ya que las moléculas objetivo presentan núcleos de interés en química medicinal.

Palabras Clave

Reacción Ugi-Azida, Tetrazolil-tetrazoloquinolina, tetrazol [1,5-a] quinolina-4-carbaldehído, $TMSN_3$, One Pot.

¹ Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas. Noria Alta, S/N, Col. Noria Alta, C.P: 36050; Guanajuato, Gto., Teléfono (01 473)73 2 00 06.

² Dra. María del Rocío Gámez Montaño. Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas; Departamento de Química; Noria Alta, S/N, Col. Noria Alta. C.P: 36050; Guanajuato, Gto., Teléfono (01 473)73 2 00 06, Ext. 8191; rociogm@ugto.mx

INTRODUCCIÓN

Reacciones Multicomponentes (RMC)

Las reacciones multicomponentes son procesos convergentes en los cuales tres o más materias primas reaccionan para formar un aducto el cual estará formado por todos o la mayoría de los átomos de las materias de partida. Muestran características muy cercanas a la síntesis ideal, ya que son reacciones rápidas, de alta economía atómica, elevada formación de enlaces y gran diversidad molecular, considerándose como plataformas sintéticas que permiten formar quimiotecas cuando se combinan con procesos secundarios como una post-condensación o post-funcionalización. (Dömling, A.; Ugi, I. 2000).

Existe una diversidad de reacciones multicomponentes RMC. Entre las más útiles se encuentran las RMC basadas en uso de isonitrilos (RMCs-I) las cuales permiten la síntesis de una mayor cantidad de librería de productos, ya que son generados de materiales de partida comercialmente disponibles y/o de fácil preparación. Una de las mayores aplicaciones de (RMCs-I) en la actualidad es la relacionada con la elaboración de fármacos, y por consecuencia su aplicación en la química medicinal. (Dömling, A. 2006).

La primera reacción de multicomponentes haciendo uso de isonitrilos (RMC-I) fue descubierta por Passerini en 1921, y es útil para sintetizar α -hidroxiacilamidas (Passerini, M. Gazz. C 1921.), las cuales se encuentran presentes en varios productos naturales de interés farmacológico (Morán, E.J. et. al. 1993). En El Año De 1959 Ugi Descubre Una Importante Variante De La RMC-I, de cuatro componentes (Ugi-4CR) denominándola con su nombre, siendo utilizada en la actualidad para generar α -acetoamidoamidas. (Ngouansavanh, T. et. al). Así como la variante de Ugi con tres componentes (Ugi-3CR) para la obtención de α -amidoamidas. (Ngouansavanh, T. Et. Al).

La reacción de Ugi-Azida es una variante de la reacción de Ugi en la que se sustituye el ácido carboxílico por el ácido hidrazoico, para la obtención de tetrazoles 1,5-disustituidos (ver Figura 1).

(Gámez-Montaña, R. et. Al. 2013).

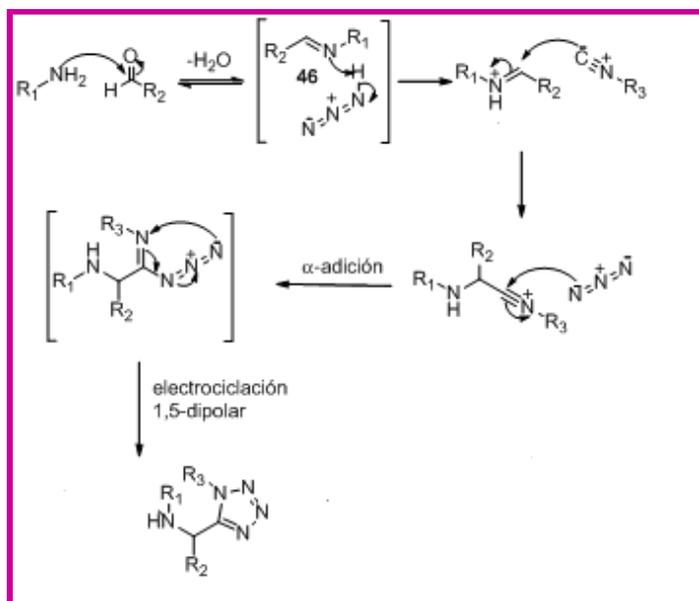


Figura 1. Mecanismo de Reacción Ugi-Azida

La post-funcionalización de las RMC de Ugi, permite que se tenga un potencial sintético extraordinario, ya que permite generar diversidad estructural (Sebti, S. et. Al. 1983).

Síntesis, reacciones y aplicación biológica del 2-cloroquinolina-3-carbaldehído.

Propiedades farmacológicas interesantes se han asociado con la 2-cloroquinolina-3-carbaldehídos y sus derivados. Estos compuestos han mostrado actividades como antimicrobianos, antimalárico, anti-inflamatoria, antitumoral, antiparasitario. (Rizk E. Khidre. et. al. 2012)

Aproximaciones sintéticas del núcleo tetrazolo-quinolina:

Se han sintetizado moléculas constituidas por el núcleo de quinolina y núcleo de tetrazol en la misma matriz, que posteriormente pueden ser empleados para la síntesis de anti-inflamatorios y como agentes antimicrobianos. (Bekhit A. A.; 2004).

El núcleo de quinolina también puede ser con frecuencia reconocido en la estructura de numerosos alcaloides de origen natural, asociados con un amplio espectro de actividades biológicas, subiendo este rango por la fusión del tetrazol al anillo de quinolina, en particular sirve como un intermediario clave para la síntesis de nuevos compuestos valiosos medicinalmente.

Mungra y colaboradores han realizado síntesis asistidas por microondas como el tetrazolo [1,5-a] quinolina-bencimidazoles catalizados por p-TsOH, así como se ha realizado el estudio de su actividad antimicrobiana. Arrojando buenos resultados siendo activos contra Bacillus subtilis y Clostridium tetani (ver Figura 2). (Mungra, C. D.; 2011).

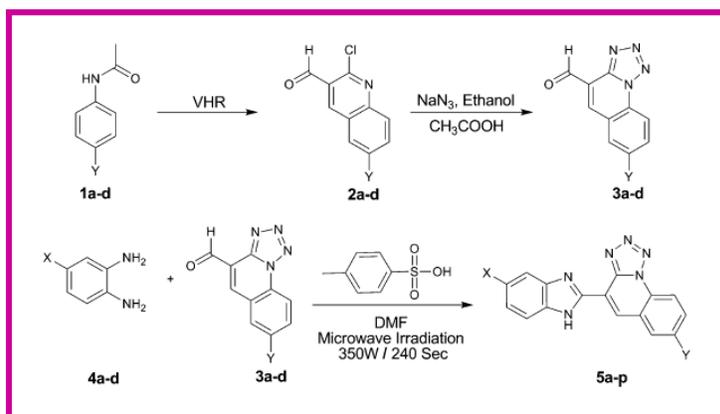


Figura 2.- tetrazolo [1,5-a] quinolina-bencimidazoles catalizados por p-TsOH.

Amol H. Kategaonkar y colaboradores de igual manera realizan otros estudios haciendo uso de nitrilos, obteniendo actividades antimicrobianas, con rendimientos buenos (Figura 3). (Kategaonkar, H. A.; et. al.; 2010).

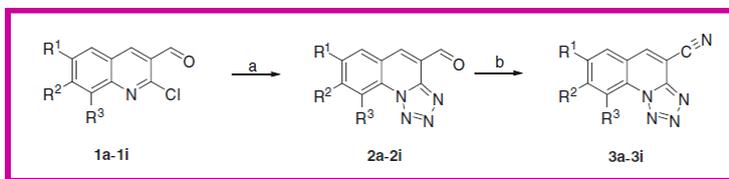


Figura 3.- Síntesis de tetrazolo [1,5-a] - quinolina-4-carbonitrilo

En general las metodologías reportadas en la literatura para la obtención de derivados de tetrazoloquinolina, que presentan actividad biológica, han sido reportadas, en su mayoría con un solo tetrazol fusionado, seguidos de una segunda etapa para la formación de una molécula más compleja. El uso de la reacción multicomponentes, mediante un proceso One-Pot resulta atractivo para la formación de dichas moléculas ya que se obtienen moléculas complejas en una solo etapa de reacción con rendimientos de moderados a buenos.

En este trabajo se presenta el desarrollo de una metodología One-Pot para la síntesis de nuevos tetrazolil-tetrazoloquinolinas, empleando microondas como fuente de calentamiento. La estrategia sintética desarrollada implica una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Azida, presentando como ventaja una sola etapa de reacción, así como la obtención de moléculas objetivos con posible actividad biológica e impacto en la química medicinal.

Métodos y materiales

La reacción se llevo a cabo mediante dos métodos; método A: temperatura ambiente, con un tiempo de 24 horas (ver Figura 4); método B: calentamiento por microondas (reactor CEM® Discover); a una temperatura de 80°C, frecuencia de 100 watts, en un periodo de una hora y media (ver Figura 5). El inicio de la reacción se hizo a partir de la combinación de la 2-cloroquinolina-3-carbaldehido (1) (0.261mmol, 1eq), con TMSN₃ (2) (1.566 mmol, 3eq), usando como solvente MeOH (1M), enseguida se adiciono la amina (3) (5mmol, 1eq), e isonitrilo (4) correspondientes, dentro del mismo matraz para obtener el producto correspondiente (5). El avance de las reacciones se monitoreo mediante cromatografía de capa fina (TLC). Se utilizaron placas de sílica-gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia y una lámpara UV (doble banda 254/365 nm) para el revelado; dichas placas se eluyeron en una mezcla de Hex/AcOEt (7:3).

El perfil mostrado por cromatografía de capa fina del crudo de reacción, mostro un subproducto por lo que se procedió a purificar mediante una placa preparativa. La caracterización del producto se llevo a cabo utilizando RMN, obteniendo el espectro de ¹H y ¹³C empleando un equipo de BRUKER 500 MHz, con CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna, espectroscopia de masas e infrarrojo.

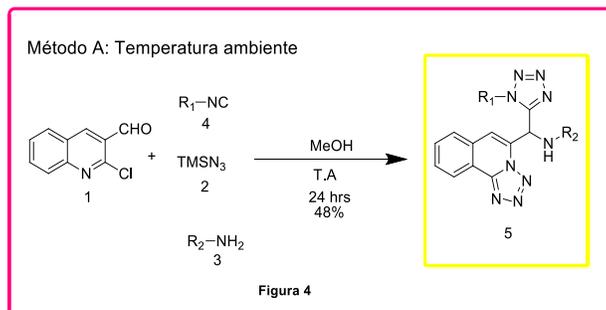


Figura 4.- Método A

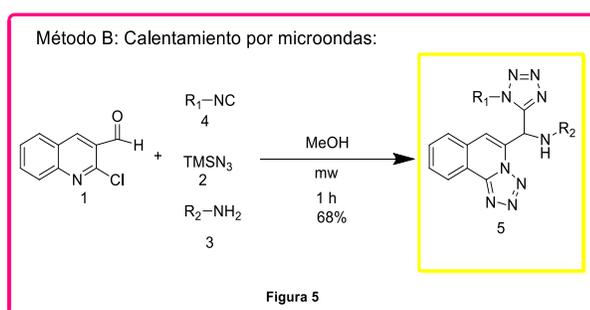


Figura 5.- Método B

RESULTADOS

Síntesis de la Tetrazolil-tetrazoloquinolina y derivados:

Para la síntesis de la tetrazolil-tetrazoloquinolina se emplearon los métodos A y B (ver Figuras 4 y 5) con rendimientos de 48% y 68% respectivamente; el mejor resultado para el compuesto objetivo se obtuvo empleando la metodología del microondas, mejorando rendimientos y tiempos de reacción (ver Tabla 1).

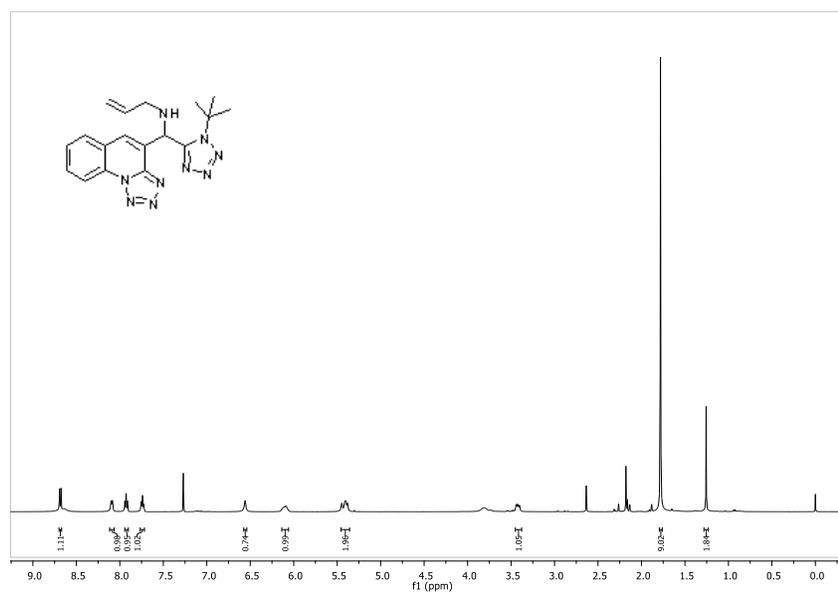
Tabla 1. Derivados del tipo tetrazolil-tetrazoloquinolinas

5	R ₁	R ₂	Rendimiento
5a	t-butil	Alilamina	68
5b	Ciclohexil	Alilamina	57
5c	Bencil	Alilamina	65
5d	4-metoxibencil	Alilamina	66
5e	1,2-dimetoxibencil	Alilamina	45
5f	4-metoxifenil	Alilamina	50
5g	t-butil	Anilina	40

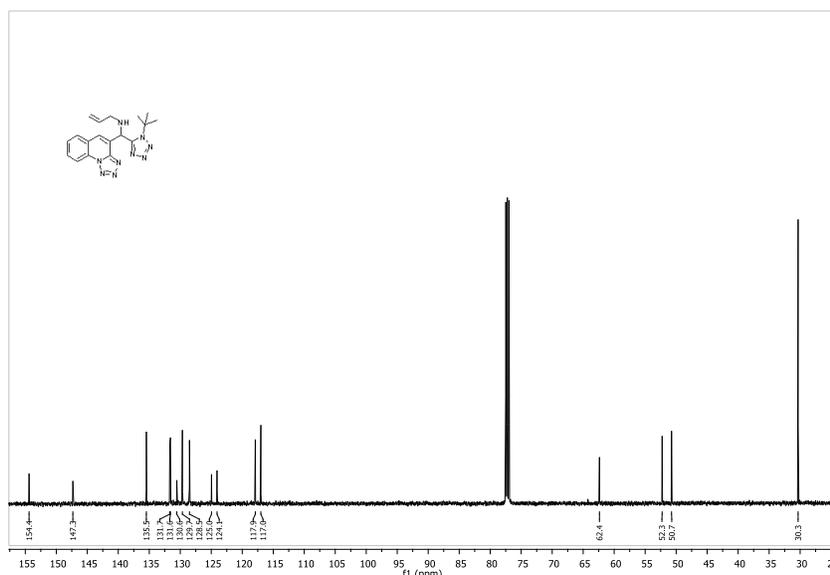
5h	Ciclohexil	Anilina	77
5i	Bencil	Anilina	53
5j	4-metoxibencil	Anilina	63
5k	1,2-dimetoxibencil	Anilina	43
5l	4-metoxifenil	Anilina	69

Los rendimientos obtenidos van de moderados a buenos (ver Tabla 1), y en su mayoría son productos sólidos. La caracterización realizada por espectroscopia de masas dio buenos resultados, para el producto **5a** la masa calculada fue de 364.1993 y la encontrada de 364.1997 y para el producto **5l** la masa calculada y encontrada fue de 450.1785 y 450.1787 respectivamente.

RMN ¹H (5a)



RMN ¹³C (5a)



CONCLUSIONES

El objeto de estudio se logró mediante la síntesis One Pot de las tetrazolil-tetrazoloquinolinas con rendimientos de moderados a buenos. Este resultado es relevante desde el punto de vista sintético y farmacológico; ya que las moléculas objetivo presentan dos núcleos de interés en química medicinal.

REFERENCIAS

- BEKHIT, A. A.; EI-SAYED, A. O.; ABOULMAGD, E.; PARK, J.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 39, 249–255.
- DÖMLING, A.; UGI.; *Angew. Chem. Intl. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- DÖMLING, A.; *Chemical Reviews*, **2006**, 106, 17-89.
- GÁMEZ-MONTAÑO, R.; KAIM, E.; L.; CORTES-GARCÍA, J.; C.; ISLAS-JÁCOME, A.; CÁRDENAS-GALINDO, E.; L.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2013**, 57(4), 283-289.
- KATEGAONKAR, H. A.; LABADE, B. V.; SHNDE, V. P.; KATEGAONKAR, H. A.; SHINGATE, B. B.; SHINGARE, S. M.; *Monatsh Chem*, **2010**, 141, 787–791.
- KHINDRE, ABDEL-WAHAB B. F. FARAHAT, A. A.; SAYED, EI-AHL. A.; *Arkivoc*, **2012**, (i), 211-276.
- MORÁN, E.J.; TELLEW, J.E.; ZHAO, Z.; ARMSTRONG, R.W.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7848.
- MUNGRA, C. D.; PATEL, P. M.; PATEL, G.R.; *Med Chem Res*, **2011**, 20, 782–789.
- NGOUANSAVANH, T.; ZHU, J.; *Angew. Chem.*, **2007**, 46, 5775–5778.
- PASSERINI, M. GAZZ.; *Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126.
- SEBTI, S.; FOUCAUD, A.; *Synthesis*, **1983**, 546. (b) BOSSIO, R.; MARCOS, C.F.; MARCACCINI, S.; PEPINO, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2519. (c) BOSSIO, R.; MARCOS, C.F.; MARCACCINI, S.; PEPINO, R.; *Synthesis*. **1997**, 1389.