

SÍNTESIS ONE-POT DE COMPUESTOS HÍBRIDOS DE INTERÉS EN QUÍMICA MEDICINAL

Sandra Cecilia Ramírez López.¹ y María del Rocío Gámez Montaño.²

RESUMEN

Se describirá la síntesis de compuestos híbridos de interés en Química Medicinal empleando una metodología basada en reacciones multicomponentes (RMC).

La combinación de la imidazo [1, 2-a] piridina, con cromona fue llevada a cabo haciendo uso de una reacción One Pot Groebke-Blackburn-Bienaymé, utilizando una relación equimolar de 3-formil cromona, 2-amino piridina, isonitrilos y 10%mol de InCl_3 como catalizador bajo irradiación de microondas obteniendo productos en excelentes rendimientos.

Los compuestos Imidazo [1, 2-a] piridinas han demostrado tener una amplia actividad biológica como antibacteriano, antifúngico, antiviral, antiprotozoario, antiinflamatorio, anticonvulsivo, ansiolítico, hipnótico (por ejemplo, zolpidem,). Asimismo la cromona que posee gran importancia por su variada actividad biológica como propiedades anticonvulsivas, antimicrobiana, antihistamínicas, antivirales, inhibidoras de la acetilcolinesterasa, inhibidoras de la NADH y anti-VIH, entre otras.

La síntesis de moléculas orgánicas híbridas que contienen dos núcleos de interés en química medicinal representa un área de investigación de interés con el objetivo de confirmar que el compuesto híbrido sea de mayor actividad que cada una por separado.

PALABRAS CLAVE

Reacciones Multicomponentes, Groebke-Blackburn-Bienaymé, Actividad biológica, Imidazo [1, 2-a] piridinas, 3-formil cromona

¹ Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Noria Alta, S/N, Col. Noria alta, C.P.:36050, Guanajuato, Guanajuato, Teléfono (01 473) 732 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, Guanajuato, Teléfono (01 473) 732 00 06. Ext. 8191: rociogm@ugto.mx

INTRODUCCIÓN

En los últimos años en la Química en particular en la de los compuestos orgánicos ha surgido un nuevo enfoque que tiene por objetivo conducir a un producto deseado en la menor cantidad de etapas posibles, con buen rendimiento global, en este contexto las RMC constituyen hoy en día una herramienta sintética poderosa que permite acceder a compuestos de cierta complejidad en una etapa de reacción.

Las reacciones multicomponentes (RMC) se definen como una colección de subreacciones, que ocurren de manera simultánea o secuencial, y que involucran tres o más moléculas reactivas y permiten la síntesis de un producto por la mezcla directa de más de dos reaccionantes en un solo paso. Las RMCs tienen muchas ventajas en comparación con las síntesis clásicas, en las cuales el producto final se obtiene vía una secuencia multietapas con formación de un solo enlace por etapa de reacción (Dömling, A. **2006**, 106, 17).

Las reacciones multicomponentes han contribuido de manera sustancial en la formación de bibliotecas de compuestos bioactivos lo que ha permitido acelerar el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos, así como en el desarrollo de metodologías de síntesis para moléculas orgánicas, con diferentes aplicaciones en la ciencia de los materiales (Dömling, A.; Wang W.; Wang K. **2012**)

El uso de isonitrilos en las reacciones RMC descritas por Ugi, juegan un papel importante, debido a que representan un grupo funcional excepcional ya que puede reaccionar como nucleófilo o electrófilo son de los pocos compuestos orgánicos estables con un carbono formalmente divalente. La química de éstos se caracteriza por tres propiedades: α -acidez, α -adición, y la formación de radicales libres. La propiedad sintética más importante de estos compuestos es la reacción con nucleófilos y electrófilos, lo que conduce además a la síntesis de heterociclos ((a) Ugi, *et al* **1959**; (b) Ugi, *et al* **1960**).

Los compuestos Imidazo [1, 2-a] piridinas han demostrado tener una amplia actividad biológica como antibacteriano, antifúngico, antihelmíntico, antiviral, antiprotozoario, antiinflamatorio, anticonvulsivo, ansiolítico, hipnótico (por ejemplo, zolpidem,), gastrointestinal y antiulceroso ((a) Howard, A. S. **1996** (b) Ismail, M. A. *et al* **2004**; (c) Gudmundsson, K. S *et al* **2003**; (d) Geronikaki, A.; *et al* **2004**).

Asimismo el núcleo de cromona y sus derivados son compuestos heterocíclicos de origen natural que realizan funciones biológicas importantes en la naturaleza. Se sabe que ciertos derivados de cromona naturales y sintéticos poseen actividades biológicas importantes, tales como antitumoral,

antihepatotóxica, antioxidante, anti-inflamatorio, antiespasmolíticos, estrogénico y actividades antibacterianas. Estas aplicaciones han estimulado la búsqueda continua para la síntesis de nuevos compuestos en este campo y ha conducido a la aparición de algunos fármacos en el mercado (Magdy A. Ibrahim.*et al* **2010**).

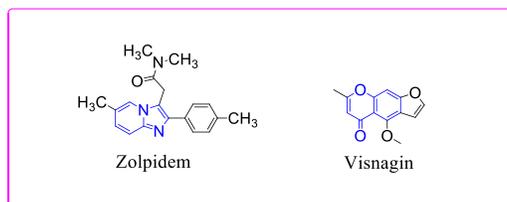


Figura 1

La síntesis de moléculas orgánicas híbridas que contienen dos núcleos de interés en química medicinal representa un área de investigación de interés con el objetivo de confirmar que el compuesto híbrido sea de mayor actividad que cada una por separado.

Existen pocas estrategias sintéticas para obtener los núcleos de imidazo piridina, las Reacciones Multicomponentes (RMC) ocupan un lugar destacado dentro de estas metodologías sin embargo las condiciones empleadas son con el uso de catalizadores como paladio o cobre y condiciones de reflujo.

En 2009 Mohammad Bakherad *et al* reportaron la síntesis de los núcleos de imidazo piridinas mediante la reacción de bromuro de 2-amino-1-(2-propinil)piridinio con varios iodobencenos catalizados por Pd-Cu en presencia de lauril sulfato de sodio como surfactante y como base carbonato de cesio, en agua (ver Figura 2). (Mohammad Bakherad , Ali Keivanloo & Mahdieh Hashemi,**2009**).

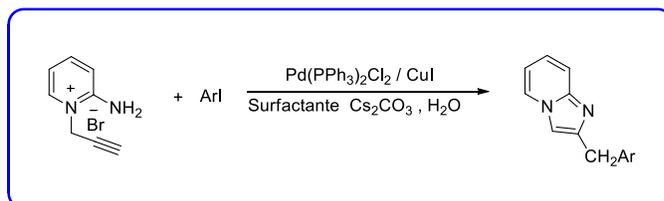


Figura 2

En 2013 chung-ming sun *et al* propusieron una síntesis novedosa One-pot de tres componentes que emplea benzimidazoles-unidos a piridinas con diversa sustitución, aldehídos, e isonitrilos catalizado por triflato de escandio (III) en condiciones sin solvente, para obtener Benzimidazolil-Imidazo piridina en buenos rendimientos (Ver Figura 3).(Chung-Ming Sun, 2013).

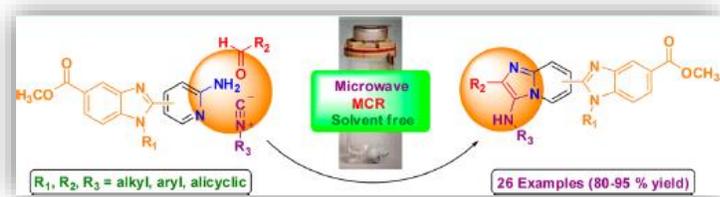


Figura 3

Métodos y materiales

Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas, usando tubos especiales para microondas equipados con agitador magnético.

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.

La técnica que se utilizó para purificar fue la cromatoflash utilizando sílica-gel 230-400 como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes concentraciones de hexano y Éter de petróleo. Los disolventes fueron purificados y secados en base a las metodologías estándar descritas en la literatura. En la obtención de espectros de RMN se utilizó un equipo de 300 MHz, CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

RESULTADOS

La reacción se llevó a cabo utilizando la técnica de irradiación por microondas, se adicionó 3-formil cromona (1eq), 2-aminopiridina (1eq), ácido cloroacético (0.25), R-isonitrilo (1eq) en MeOH (1M) utilizando InCl_3 (1%mol) como catalizador. La reacción que se lleva a cabo mediante una reacción tipo Ugi-4CR que ha sido ampliamente estudiada por Groebke–Blackburn–Bienaymé. El

avance de reacción fue monitoreado por TLC, una vez que la materia prima se consumió, el disolvente fue evaporado a sequedad, posteriormente se utilizó la técnica cromatoflash para purificar el producto.

➤ **Esquema 1. Ruta de Síntesis de 3-(alkil amino)-2-arilimidazo [1, 2-a] piridin-2-il)-4H-chromon-4-ona.**

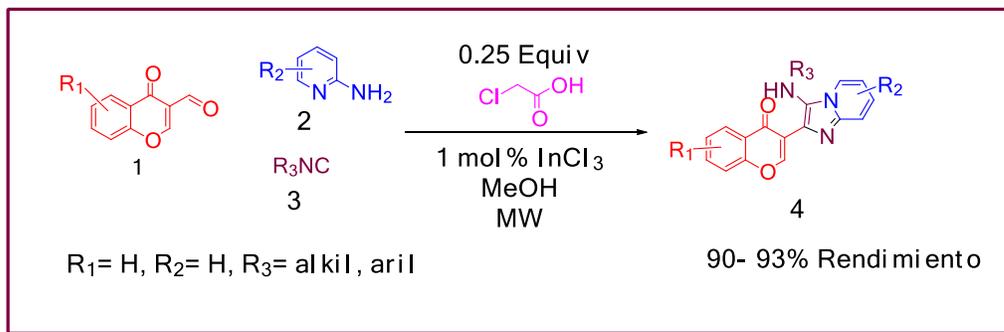
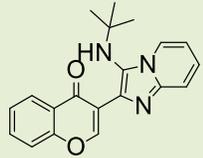
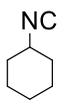
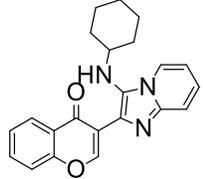
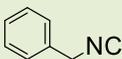
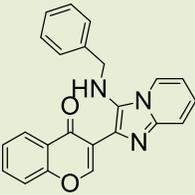
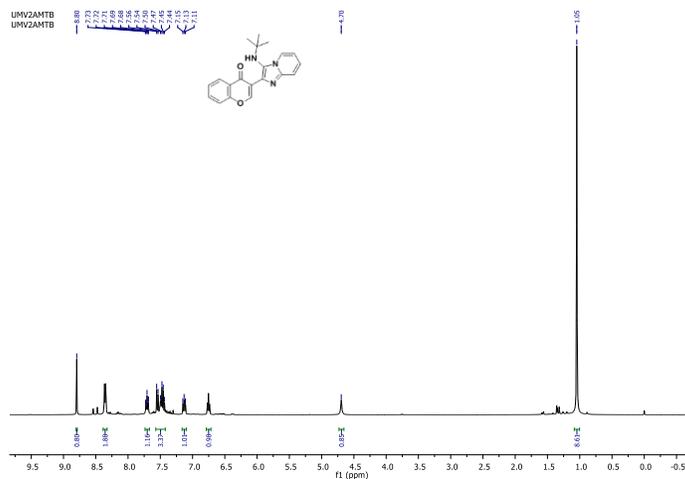


Tabla 1. Rendimientos de 3-(alkil amino)-2-arilimidazo [1, 2-a] piridin-2-il)-4H-chromon-4-ona.

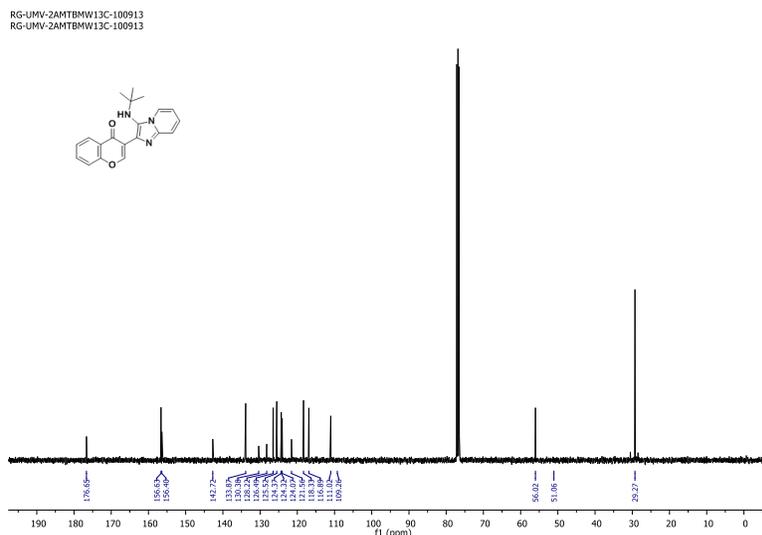
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	Producto	% Rendimiento
1	H	H			93 (4a)
2	H	H			91 (4b)

3	H	H			90 (4c)
---	---	---	---	--	---------

Espectro de resonancia de ^1H del compuesto 4a



Espectro de resonancia de ^{13}C del compuesto 4a



CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de 3-(alkil amino)-2-arilimidazo [1, 2-a] piridin-2-il)-4H-chromon-4-ona con excelentes rendimientos (90-93%).

La estrategia sintética One pot seguida por el protocolo Groebke–Blackburn–Bienaymé mostro ser eficiente en comparación con los métodos descritos en la literatura para acceder a compuestos que contienen los núcleos objetivo (imidazo-piridina y cromona).

La molécula obtenida es una estructura privilegiada ya que contiene dos heterociclos de interés en química medicinal.

REFERENCIAS

- CHUNG-MING, S.; BARNALI, M.; KAUSHIK, C.; MANIKANDAN, S.; TSENG, C. (2013). *American Chemical society*, 15, 291
- DÖMLING, A. (2006). *Chem. Rev.*, 106, 17.
- DÖMLING, A.; WANG W.; WANG K. (2012). *Chem. Rev.*, 112, 3083.
- (a) HOWARD, A. S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; KATRITZKY, A. R., REES, C. W., SCRIVEN, E. V. F. (1996). Eds.; Pergamon Press: London, Vol. 8, pp 262, Chapter 10, and references therein. (b) ISMAIL, M. A.; BRUN, R.; WENZLER, T.; TANIUS, F. A.; WILSON, W. D.; BOYKIN, D. W. (2004). *J. Med. Chem.*, 47, 3658; (c) GUDMUNDSSON, K. S.; WILLIAMS, J. D.; DRACH, J. C.; TOWNSEND, L. B. (2003). *J. Med. Chem.*, 46, 1449; (d) GERONIKAKI, A.; BABAEV, E.; DEARDEN, J.; DEHAEN, W.; FILIMONOV, D.; GALAEVA, I.; KRAJNEVA, V.; LAGUNIN, A.; MACAEV, F.; MOLODAVKIN, G.; POROIKOV, V.; POGREBNOI, S.; SALOUTIN, V.; STEPANCHIKOVA, A.; STINGACI, E.; TKACH, N.; VLAD, L.; VORONINA, T. (2004). *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 6559.
- MAGDY, A. I.; TARIK E. A.; YOUSSEF A.; YASSIN A. G. (2010). *Arkivoc*, 98, 135.
- MOHAMMAD, B.; KEIVANLOO, A.; HASHEMI, M. (2009) *Synthetic Communications.*, 39, 1002.
- (a) UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRUCKNER, C. (1959). *Angew. Chem.*, 71, 386; (b) UGI, I.; STEINBRUCKNER, C. (1960). *Angew. Chem.*, 72, 267.