

EFECTO DE LAS RADIACIONES DE MICROONDAS EN LA SINTESIS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS BIOACTIVOS A PARTIR DE ENAMINONAS

Gabriela A.L. RICCIARDI⁽¹⁾; Pilar PUEBLA IBAÑEZ⁽²⁾ y Esther CABALLERO SALVADOR⁽²⁾

RESUMEN: Las reacciones de condensación de enaminonas con diversos reactivos pueden ser realizadas en condiciones específicas utilizando agitación, calentamiento y diferentes solventes; se ensayan las mismas reacciones utilizando radiaciones de microondas para observar si las mismas ejercen un efecto de mejoramiento de la calidad de los productos obtenidos. A su vez, la introducción de grupos alquílicos sobre el heteroátomo, o la oxidación del mismo puede llevar a modificaciones de las propiedades farmacológicas reconocidas de las enaminonas.

ABSTRACT: The condensation reactions of enamines with different reagents would be realized in specific conditions using stirring, warming and different solvents; it could be tested the same reactions with the use of microwave radiations to see if this could improve the product's quality obtained. At the same time, the introduction of an aliphatic group over the heteroatom or his oxidation, would take changes on pharmacological applications well known of this compounds.

ANTECEDENTES

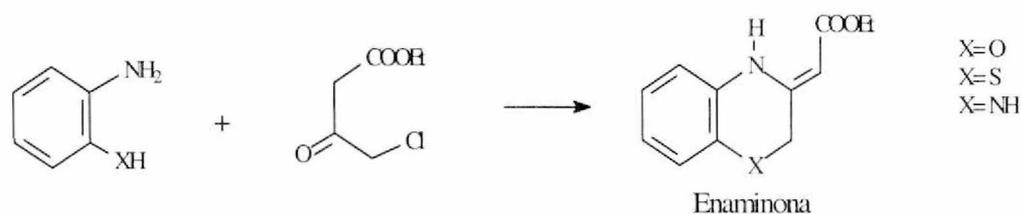
El siguiente artículo presenta los resultados logrados con diversas reacciones estudiadas sobre enaminonas. El interés en estos compuestos y sus derivados alquilados u oxidados está fundado en el comprobado efecto que presentan como antihipertensivos, llegando a comprobarse también efecto antiparasitario y anticarcinogénico (Honores Ganoza, 1998).

Las enaminonas son compuestos orgánicos heterocíclicos que presentan el sistema conjugado $N-C_a=C_b-C_c=O$, son monoenaminas de una 1,3-dicetona, un 3-cetoéster o sistemas similares. Estos compuestos se caracterizan por ser muy reactivos frente a agentes electrofílicos; permiten reacciones de aza - anelación como por ejemplo, la síntesis de Hantzsch de las dihidropiridinas, o de pirroles. Para la síntesis de anillos de 5 miembros puede usarse la adición de Michael, seguida de ciclación, de enaminonas a vinilcetonas y a acrilonitrilos (Honores Ganoza, 1998). A su vez, sobre el heteroátomo presente (N, S, u O) pueden realizarse reacciones de oxidación o de adición de grupos alquílicos.

Las enaminas pueden adicionar diversos reactivos para conducir a heterociclos de 4, 5 ó 6 miembros. Si se hace reaccionar una enamina con un compuesto carbonílico, se forma un anillo de 6 miembros:

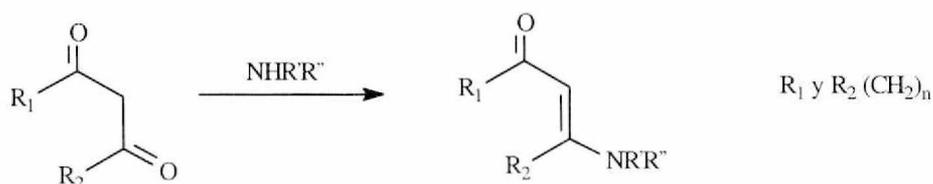
(1) Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, UNNE, 9 de Julio 1449, (3400) Corrientes, Argentina; e-mail: gricciardi@exa.unne.edu.ar

(2) Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Av. Campo Charro, s/n; 37007; Salamanca; España; e-mail: escab@gugu.usal.es



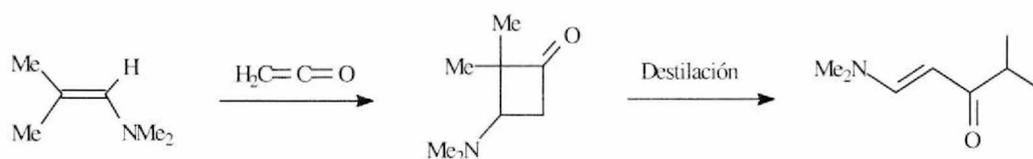
En general, un sistema enamina da reacciones características de condensación con reactivos diversos, debido al carácter altamente nucleofílico del C β de dicho sistema (Paquette, 1968).

Las enaminonas pueden ser obtenidas de diversas maneras, como por ejemplo a través de la reacción de 1,3- dicetonas o β -cetoésteres con amoníaco o aminas primarias o secundarias:

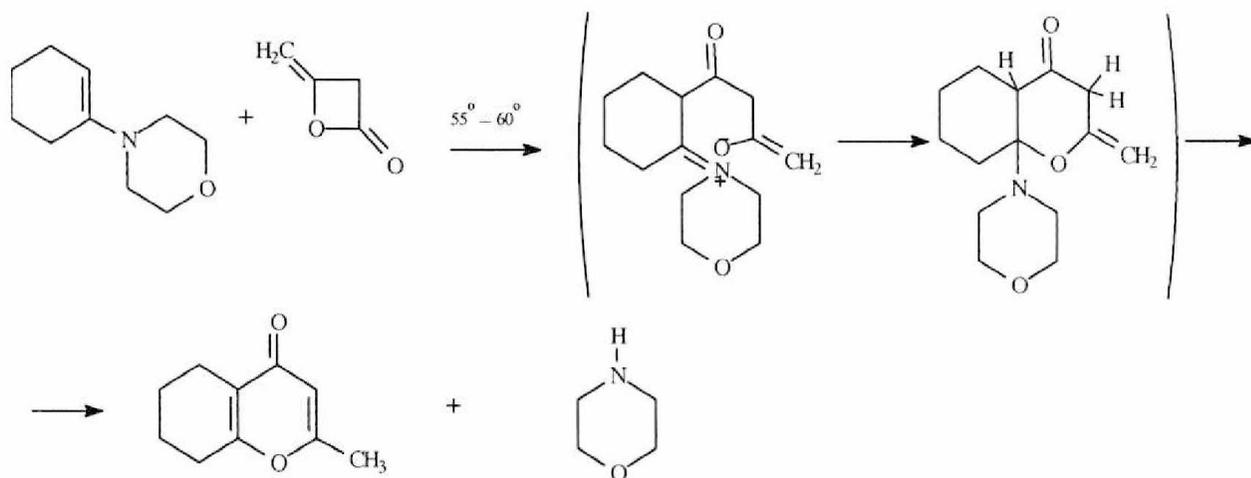


Con aminas aromáticas, se obtienen enaminonas aromáticas, con núcleos heterocíclicos. Estas reacciones se llevan a cabo a bajas temperaturas y pueden utilizarse microondas para mejorar los resultados (Honores Ganoza, 1998).

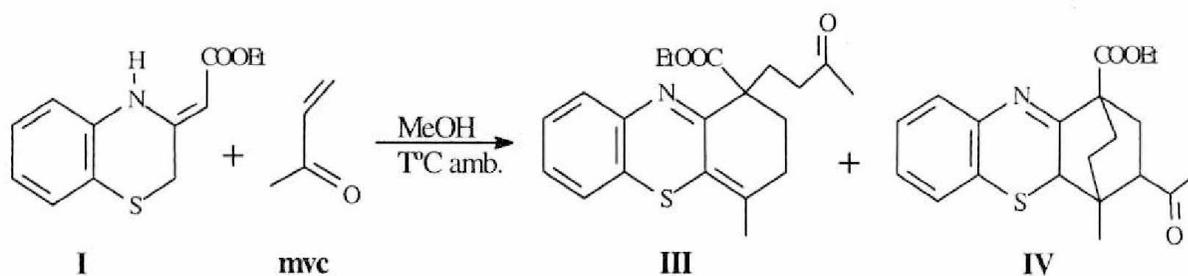
También por reacción de enaminas con cetena y reordenamiento de la ciclobutona formada, se pueden obtener enaminonas:



Con dicetena se pueden preparar derivados de las cromonas y en exceso de cetena, se llega a las β -pironas (Paquette, 1968).

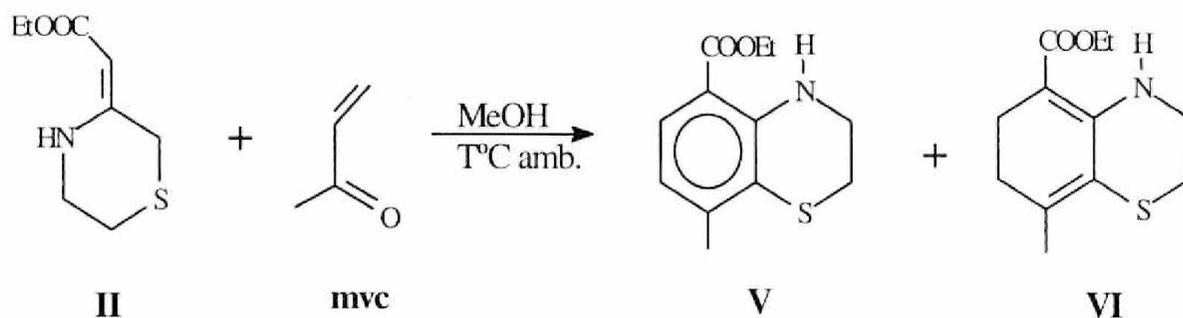


De la misma manera, la reacción de enaminonas con diferentes reactivos carbonílicos conduce a reacciones de condensación, con formación de nuevos ciclos. Por ejemplo:

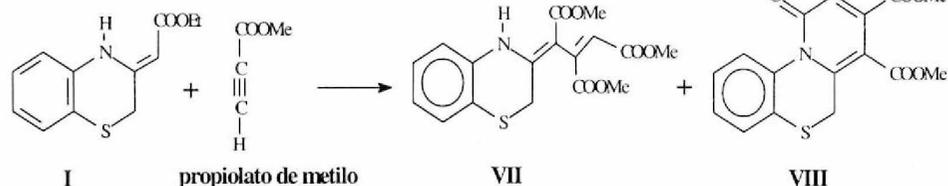


Otros ejemplos:

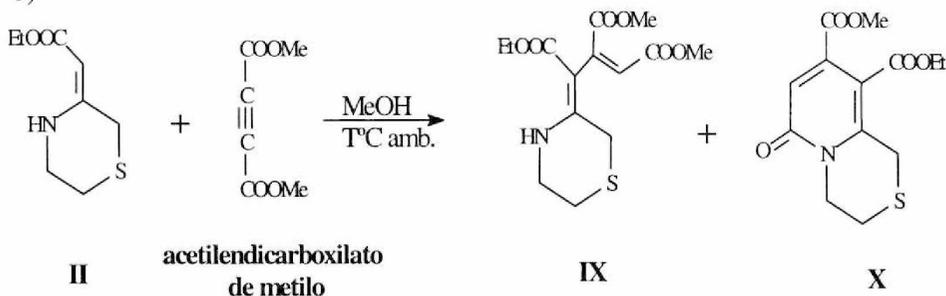
A)



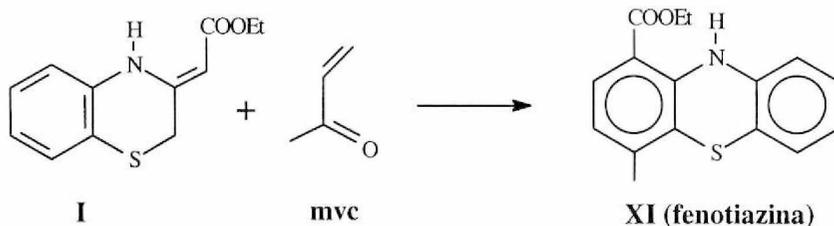
B)



C)



D)



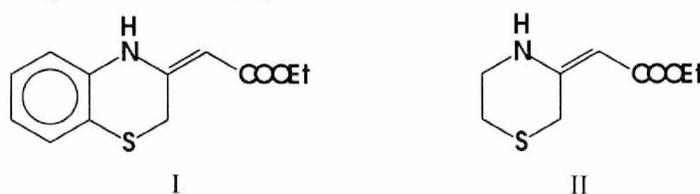
Se espera que la introducción de un grupo alquílico sobre el heteroátomo o la oxidación del mismo, conduzca a la modificación de la acción fisiológica de estos compuestos pudiendo llegar a potenciarla o a modificarla. Por consiguiente, se han ensayado reacciones de oxidación en condiciones pre - establecidas y reacciones de condensación con diversos reactivos para introducir variaciones en la molécula original. Estas reacciones no siempre resultan sencillas y requieren, muchas veces, condiciones de trabajo muy rigurosas.

El principal inconveniente que presenta la síntesis de las enaminoas es el tiempo de reacción, debido a que la condensación del 4-Cl- acetilacetato de etilo o de la cisteamina con metil vinilcetona se produce en 24 y hasta 48 hs con agitación continua a temperatura ambiente, llegando incluso a transcurrir dicho tiempo sin obtener resultados satisfactorios.

Dada la importancia de lograr un método de síntesis sencillo y rápido para esta familia de compuestos, se ha encarado el uso de las radiaciones de microondas como catalizador de las reacciones no sólo de síntesis de las enaminonas de partida sino también de las reacciones de alquilación y de oxidación (Besson *et al.*, 2000).

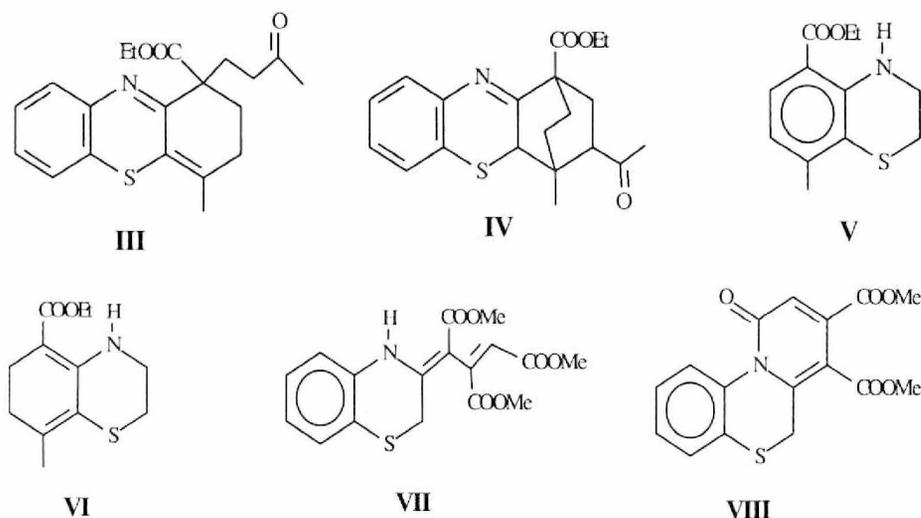
MATERIALES Y MÉTODOS

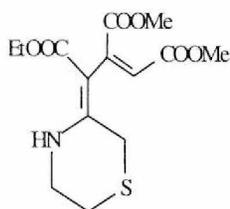
El trabajo consistió en la preparación de dos enaminonas más sencillas (I y II):



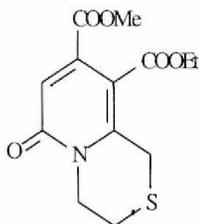
Se han ensayado las reacciones de obtención de estos compuestos y su condensación de dos maneras diferentes trabajando primeramente en las condiciones establecidas en la bibliografía (Honores Ganoza, 1998; Lednicer, 1998) y luego modificándolas con el uso de las microondas.

Estas enaminas, se hicieron reaccionar con **metilvinilcetona**, **anhídrido maleico** y **propionato de metilo** usando como solvente **metanol** y conduciendo primeramente las reacciones a temperatura ambiente y con agitación durante un tiempo mínimo de **12 a 24 hs.** dando los siguientes productos:

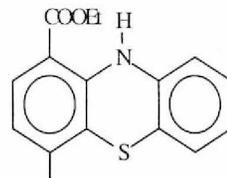




IX



X



XI (fenotiazina)

Luego se procedió a repetir las reacciones utilizando microondas.

Una vez preparados los productos de ciclación se los sometió a la acción de un agente oxidante para obtener el sulfóxido o la sulfona correspondiente.

La formación de los productos se evaluó por medio del espectro de RMN ^1H , RMN ^{13}C y por espectroscopia de masa. Los equipos utilizados fueron:

- Espectrómetro de RMN ^1H y de ^{13}C Bruker AC 200; 200 MHz/ 50 mm.
- Cromatógrafo de gases asociado a EM por impacto electrónico Konik KNK 3000; HRGC; columna SPB.1.

Se trabajó con un horno de microondas sencillo de laboratorio, con tres niveles de potencia, control de tiempo y bandeja rotatoria.

Las reacciones en condiciones normales se realizaron en un matraz provisto de un tubo de CaCl_2 y con agitación magnética. En caso de temperaturas cercanas a 0°C se utilizó mezcla frigorífica (3 partes de hielo triturado con 1 parte de cloruro de sodio).

Las reacciones de condensación con anhídrido maleico y con propiolato de metilo debieron ser controladas cada media hora debido a que no se disponía de datos en lo referente a estas reacciones. En cambio, las reacciones de oxidación presentan un tiempo de reacción mucho menor que el de las condensaciones, llegando a un máximo de 2 horas.

Para las reacciones con microondas, se colocó dentro de un erlenmeyer un peso constante de soporte (sílice o alúmina) el cual fue impregnado con una disolución de los reactivos en metanol o cloruro de metileno, y luego evaporado el solvente por medio de una trompa de agua. Una vez lista la mezcla, libre de grumos o apelmazamientos, fue introducida en el horno de microondas según las condiciones que más adelante se detallan.

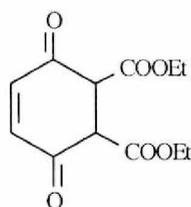
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las reacciones de condensación sin microondas ensayadas para las enamionas I y II dieron los siguientes resultados:

Tabla 1:

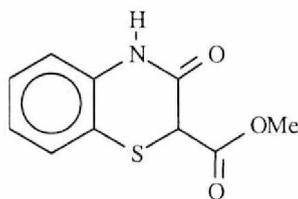
Enaminona	Condensación con	Tiempo de reacción (hs)	Condiciones	Resultados
I	metilvinilcetona	21	25°C, agitación	III y IV
I	maleato de dietilo	24	25°C, agitación	Producto de auto condensación del maleato de dietilo
I	anhídrido maléico	24	25°C, agitación	-----
I	anhídrido maléico	24	Reflujo a 70°C, en metanol	Producto sólido proveniente de la ruptura de I y condensación con el anhídrido maléico
I	metilvinilcetona	20	25°C, CH ₂ Cl ₂ , Ar	I con III y IV
II	metilvinilcetona	14	25°C, y agitación	-----
		7	25°C, agitación e Na OH	-----
II	metilvinilcetona	65	25°C, CH ₂ Cl ₂ Ar	Muy poco de V

La reacción de **I** con el **maleato de dietilo**, usando **metanol** como disolvente y a temperatura ambiente dió un producto sólido, cuyos desplazamientos químicos en el espectro de RMN ¹H llevan a pensar en una estructura del tipo de compuesto que se obtendría por la autocondensación del maleato de dietilo, conteniendo una estructura de tipo quinónico:



XII

En el caso de la condensación con el **anhídrido maléico** también se llegó a un producto sólido que se piensa pueda coincidir con el producto formado a partir de la ruptura del heterociclo de I, y su condensación con el anhídrido maléico:



XIII

En consecuencia, se cambian las condiciones de reacción utilizando las microondas. De esta manera se busca mejorar las condiciones de trabajo, reducir los tiempos de reacción o mejorar la calidad de los productos obtenidos.

En las condiciones habituales de trabajo estas reacciones requieren tiempos de reacción muy grandes, además de conducir a resultados muy poco satisfactorios en cuanto a rendimiento y a calidad de producto. Incluso con el agregado de una base fuerte como NaOH, el cambio de disolvente (CH_2Cl_2) y el uso de atmósfera inerte (Ar), los resultados continuaban siendo muy poco satisfactorios en cuanto a los productos esperados. Por consiguiente, cada recipiente con cada mezcla se introdujo en el horno de microondas variando los tiempos de permanencia entre 5 y 20 minutos como máximo, probando una potencia inicial de 650 watts y aumentándola a 750 watts en caso de no observarse progresos.

Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 2:

Enaminona	Condensación con	Soporte	Potencia (watts)	Tiempo (minutos)	Resultados
I	metilvinilcetona	sílice	650	8	III y XI
		alúmina	650	10	-----
I	maleato de dietilo	sílice	650	13	-----
			750	5	-----
		alúmina	650	8	-----
			750	5	-----
I	anhídrido maleico	sílice	650	10	XIII
			750	3	-----
		alúmina	650	10	-----
			750	3	-----
I	propiolato de metilo	sílice	650	8	-----
		alúmina	650	8	-----
I	acetiléndicarboxilato de metilo	sílice	650	5	VII y VIII
			750	10	-----
		alúmina	650	10	-----
			750	12	-----
II	metilvinilcetona	sílice	650	10	V
		alúmina	750	10	
II	propiolato de metilo	sílice	650	15	-----
		alúmina	650	12	-----
II	acetiléndicarboxilato de metilo	sílice	650	8	IX y X
		alúmina	650	12	desaparece II

Reacciones de oxidación

Se ensayaron las oxidaciones sobre los productos **V** y **XI** (fenotiazina) en condiciones habituales, llegando a resultados muy buenos:

-**V** con **AMCPB** (ácido metacloroperbenzóico) en CH_2Cl_2 , 1 hora a 0°C y con agitación; el espectro de RMN ^1H presenta los desplazamientos químicos del CH_3 y de los H del núcleo aromático, corridos hacia campo más bajo, evidencia de que el átomo de S de la molécula ha sido oxidado. Por espectroscopía de masa se determina la formación de la **sulfona** correspondiente.

-**XI** con **AMCPB**: en CH_2Cl_2 , 1 hora a 0°C y con agitación, rinde un producto de oxidación cuyo espectro de RMN ^1H presenta los siguientes corrimientos:

CH_3 ,	de 2,23 ppm a 2,90 ppm
H aróm,	de 6,60 ppm a 7,00 ppm
	de 6,91 ppm a 7,43 ppm

Estos corrimientos a campo más bajo significan la oxidación del átomo de azufre. Por espectrometría de masa se comprueba también en este caso, la formación de la **sulfona** de la fenotiazina.

En el caso de las reacciones con **maleato de dietilo** no se aprecian cantidades notables de producto, en condiciones habituales y el uso de las microondas no mejora los resultados independientemente del soporte o la potencia utilizados. Vale decir que esta reacción de condensación es muy poco probable en las condiciones ensayadas.

Una situación similar a la anterior se observa en las condensaciones con **anhídrido maleico** en condiciones habituales, en las que no se produce la reacción requiriendo tiempos de calentamiento muy largos y llevando a la formación de sustancias secundarias producidas por reacciones competitivas que adquieren mayor importancia que la reacción principal de condensación; sin embargo, a diferencia de la reacción anterior, con las microondas se obtiene un producto correspondiente a la estructura de las fenotiazinas y en tiempos muy breves. Esta reacción transcurre con sílice como soporte, descartándose la alúmina por no favorecer la reacción.

Con **propiolato de metilo** la reacción es muy difícil aún con el uso de las microondas, por lo tanto se concluye que esta reacción de condensación es poco probable.

Con el **acetiléndicarboxilato de metilo** se llega a sintetizar el producto de condensación correspondiente, en menor tiempo con el uso de las microondas con sílice, pero se obtienen mezclas.

Las reacciones de oxidación en cambio, se producen satisfactoriamente en condiciones habituales, sin requerir el uso de las microondas.

CONCLUSIONES

En definitiva, la preparación de esta familia de compuestos que son las enaminoas, con la elevada importancia que presentan sus acciones anticarcinógenas, antiparasitarias y antihipertensivas, se puede mejorar con el uso de las radiaciones de microondas, facilitando el trabajo experimental ya que conduce a resultados similares mucho más rápidamente, en forma más sencilla e higiénica.

Las reacciones de condensación de las enamionas de partida con la **metilvinilcetona**, han dado resultados poco satisfactorios en condiciones habituales y, aunque el uso de las microondas aumenta sólo ligeramente los rendimientos, presenta la ventaja de que además de acelerar notablemente la reacción de condensación, los productos obtenidos son mucho más puros disminuyendo las mezclas. Incluso estas reacciones transcurren cuando se usa como soporte sílice de 0.065 mm, mientras que la alúmina no es buen soporte para estas reacciones. Se aprecia también que en relación a la potencia de microondas utilizada, una potencia inicial de 650 watts es suficiente para dar inicio a la reacción, sin que un aumento de la misma conduzca a mejorar los resultados o a formar el producto. Los productos se obtienen por el mero hecho de aplicar microondas durante un breve lapso de tiempo, sin modificar los rendimientos con un aumento del tiempo de exposición.

Las reacciones de oxidación se producen rápida y fácilmente, no requiriendo el uso de catalizadores y llevando a productos cuya actividad biológica puede ser comprobada con el fin de verificarla o distinguirla de la del compuesto de partida. Estas reacciones involucran al átomo de azufre, quedando intacto el otro heteroátomo.

BIBLIOGRAFÍA

- BESSON, T., J. GUILLARD y Ch. REES, 2000. *Multistep Synthesis of Thiazoloquinazolines Under Microwave Irradiation in Solution*; *Tetraedron Letters*, 41, 1027-1030.
- HONORES GANOZA, Z., 1998. *Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Bioactivos a Partir de Enamionas N-Sustituídas*. Tesis Doctoral; Universidad de Salamanca, Facultad de Farmacia; Dpto de Química Farmacéutica.
- LEDNICER, D., 1998. *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*. Wiley and Sons.
- PAQUETTE, L.A., 1968. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. W.A. Benjamin, New York, Cap.10.

Recibido/Received: Oct-01
Aceptado/Accepted: Dic-01