

Efecto catalizador de las radiaciones de microondas en la síntesis de compuestos heterocíclicos bioactivos a partir de enamionas

Ricciardi, Gabriela A. L.¹ - Puebla Ibáñez, Pilar² - Caballero Salvador, Esther²

1. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura - UNNE.
9 de Julio 1449 - (3400) Corrientes - Argentina.
E-mail: galricci@yahoo.com
2. Facultad de Farmacia - Universidad de Salamanca.
Av. Campo Charro s/n - (37007) Salamanca - España.

ANTECEDENTES

El presente trabajo resume las diversas reacciones estudiadas sobre enamionas. El interés en estos compuestos y de sus derivados alquilados u oxidados está fundado en el comprobado efecto que presentan como antihipertensivos, llegando a comprobarse también, efecto antiparasitario y anticancerígeno (1).

Las enamionas son compuestos orgánicos heterocíclicos que presentan el sistema conjugado $N-C_a=C_b-C_c=O$, monoenamionas 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 de enamionas a vinilcetonas y a acrilonitrilos, seguida de ciclación (1). A su vez, sobre el heteroátomo presente (N, S, u O) pueden realizarse reacciones de adición de grupos alquílicos o de oxidación.

Se espera que la introducción de un grupo alquílico sobre el heteroátomo, o la oxidación del mismo, conduzca a la modificación de la acción de estos compuestos pudiendo llegar a potenciarse o a modificarse.

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

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 de síntesis, no sólo de las enamionas de partida sino también de las reacciones de alquilación y de oxidación (2).

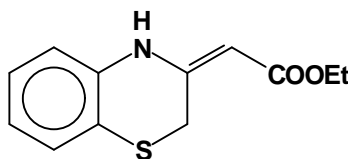
El trabajo, entonces, consistió en la preparación de dos enamionas más sencillas (I y II) que constituyeron el material de partida para reacciones de ciclación con diversos reactivos: metil vinil cetona, maleato de dietilo, anhídrido maleico, propiolato de metilo y acetiléndicarboxilato de metilo. Una vez preparados los productos de ciclación, se los sometió a la acción de un agente oxidante, para obtener el sulfóxido o la sulfona correspondiente.

Debido al escaso éxito de las reacciones en las condiciones establecidas en la bibliografía (1) se repitieron las reacciones utilizando radiaciones de microondas con dos soportes diferentes.

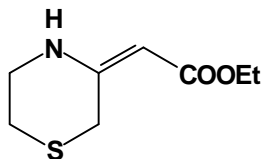
La formación de los productos se evaluó por medio del espectro de RMN ¹H.

MATERIALES Y METODOS

Los compuestos de partida fueron las enamionas I y II:



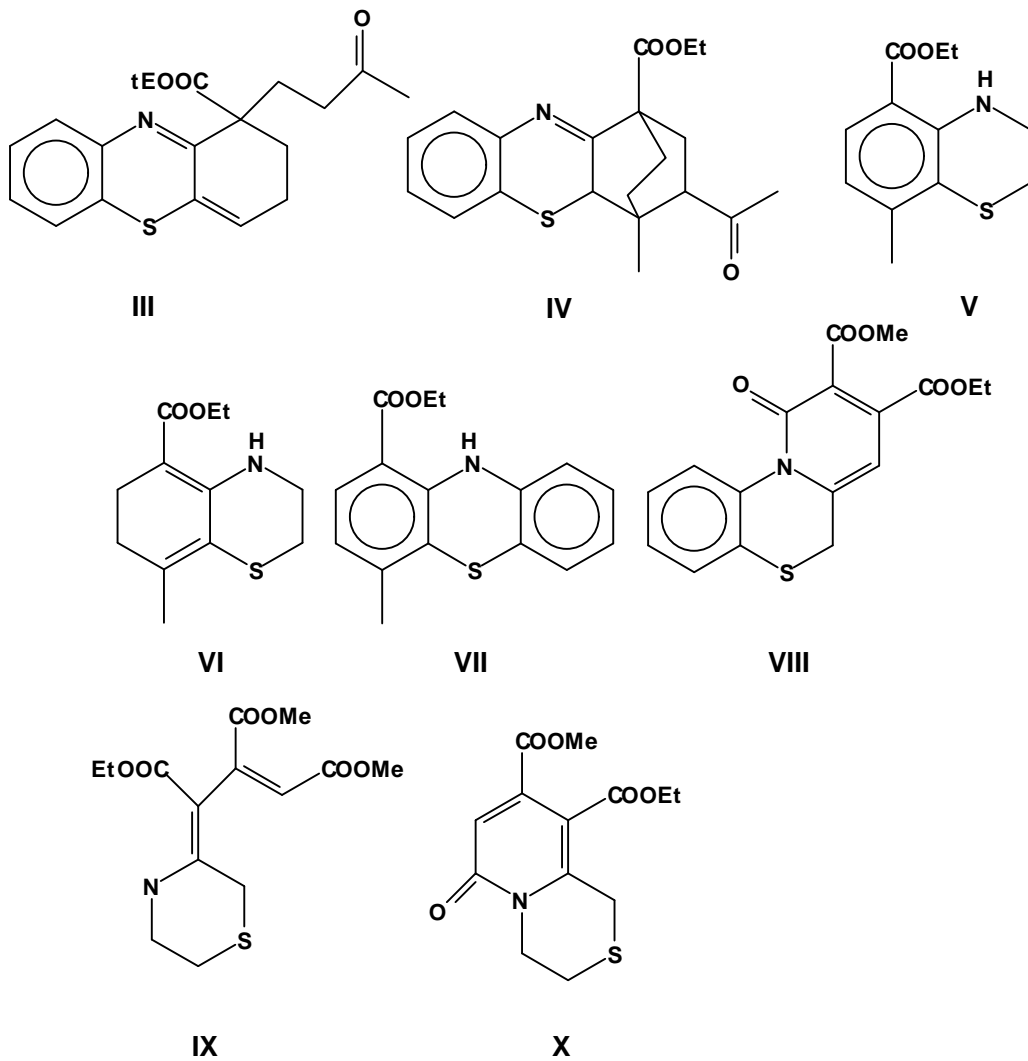
I



II

Se han llevado a cabo las reacciones de dos maneras diferentes, trabajando primeramente en las condiciones establecidas en la bibliografía y luego modificando las condiciones con el uso de las microondas.

Estas enaminas se hicieron reaccionar con metil vinil cetona, anhídrido maleico y propiolato de metilo usando como solvente metanol y ensayando las reacciones a temperatura ambiente y con agitación durante un tiempo mínimo de 12 a 24 hs. dando los siguientes productos:



También se probó la condensación de I con el maleato de dietilo, con anhídrido maleico, propiolato de metilo y acetiléndicarboxilato de metilo usando metanol como disolvente y a temperatura ambiente. En el caso de la condensación con el anhídrido maleico se obtuvo un producto algo diferente al esperado. Este producto corresponde a la fenotiazina VII.

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 general, las reacciones de oxidación, en cambio, presentan un tiempo de reacción mucho menor que el de las condensaciones, llegando a un máximo de 2 horas.

DISCUSION DE RESULTADOS

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

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE
Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000

<u>Enaminona</u>	<u>Condensación con</u>	<u>Tiempo de reacción (hs)</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Resultados</u>
I	metilvinilcetona	21	25°C, con agitación	Enaminona VI
I	maleato de dietilo	24	25°C, con agitación	Producto sólido (posiblemente fenotiazina)
I	anhídrido maléico	24	25°C, con agitación	-----
I	anhídrido maléico	24	Reflujo a 70°C, en metanol	Producto sólido
I	metilvinilcetona	20	25°C, en CH ₂ Cl ₂ , y atm de Ar	Enaminona I con algo de III y IV
II	metilvinilcetona	14 7	25°C, con agitación 25°C, con agitación y con Na OH	----- -----
II	metilvinilcetona	65	25°C en CH ₂ Cl ₂ y atm de Ar	Muy poco de V

Dados los escasos resultados alcanzados con las reacciones en condiciones habituales en tiempos demasiado largos, incluso luego del agregado de una base fuerte (Na OH), el cambio del disolvente (CH₂Cl₂) y la atmósfera inerte (Ar) en algunos casos, se probaron las reacciones utilizando las radiaciones de microondas. Los reactivos fueron puestos en contacto disolviéndolos en metanol o cloruro de metileno y luego impregnando un soporte sólido, como sílice y alúmina, con posterior evaporación del disolvente. 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 resultados.

Los resultados fueron los siguientes:

<u>Enaminona</u>	<u>Condensación con</u>	<u>Soporte</u>	<u>Potencia (watts)</u>	<u>Tiempo (minutos)</u>	<u>Resultados</u>
I	metil vinil cetona	sílice	650	8	enaminona III
		alúmina	650	10	-----
I	maleato de dietilo	sílice	650	13	-----
		alúmina	750	5	-----
			650	8	-----
			750	5	-----
I	anhídrido maleico	sílice	650	10	fenotiazina (VII)
		alúmina	750	3	-----
			650	10	-----
I	propiolato de metilo	sílice	650	8	-----
		alúmina	650	8	-----
I	acetiléndicarboxilato de metilo	sílice	650	5	producto VIII
			750	10	-----
		alúmina	650	10	-----
			750	12	-----
II	metil vinil cetona	sílice	650	10	enaminona V
		alúmina	750	10	-----
II	propiolato de metilo	sílice	650	15	-----
		alúmina	650	12	-----
II	acetiléndicarboxilato de metilo	sílice	650	8	mezcla de IX y X
		alúmina	650	12	desaparece II

Reacciones de Oxidación:

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

-V con **AMCPB** (ácido meta cloro perbenzóico) en CH_2Cl_2 , 1 hora a 0°C y con agitación; el espectro de RMN ^1H presenta las bandas del CH_3 y de los H del núcleo aromático, desplazados hacia campo más bajo, lo que evidencia que el átomo de S de la molécula ha sido oxidado. Sin embargo, por éste método espectroscópico no se puede aseverar que se trate del sulfóxido o de la sulfona.

-VII 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.

Las reacciones de condensación de las enaminonas de partida con la metil vinil cetona, han dado resultados poco satisfactorios en condiciones habituales, observándose que en estas reacciones el uso de las microondas como catalizador, si bien no lleva a lograr mayores rendimientos, permite acelerar notablemente la síntesis de los productos de condensación. Incluso se observa que estas reacciones se ven altamente mejoradas con el uso de la sílice como soporte, descartándose la alúmina por no llevar a ningún resultado.

En el caso de las reacciones con maleato de dietilo no se aprecian cantidades notables de producto en condiciones habituales, sin lograr mejorar los resultados con las microondas independientemente del soporte y de la potencia.

Con el anhídrido maleico, en condiciones habituales no se logran resultados debiéndose recurrir al uso de calentamiento con tiempos de reacción muy largos, en tanto que con las microondas se obtiene un producto correspondiente a la estructura de las fenotiazinas. Esta reacción transcurre con sílice como soporte, descartándose la alúmina por no favorecer la reacción. Con propiolato de metilo la reacción es muy difícil aun 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 enaminonas, con la elevada importancia que presentan sus acciones anticancerígenas, antiparasitarias y antihipertensivas, se puede mejorar con el uso de las radiaciones de microondas, facilitando el trabajo experimental ya que conduce a resultados mucho más rápidamente y en forma más sencilla.

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 verificar o distinguirlas de las del compuesto de partida.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – **HONORES GANOZA**, Zoila: “*Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Bioactivos a Partir de Enaminonas N-Sustituídas.*”; Tesis Doctoral; UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, Facultad de Farmacia; Dpto de Química Farmacéutica; (1998).
- 2 – **BESSON**, Thierry; **GUILLARD**, Jérôme; **REES**, Charles: “*Multistep Synthesis of Thiazoloquinazolines under Microwave irradiation in Solution*”; Tetrahedron Letters, **41**, 1027- 1030; (2000).
- 3 – **LEDNICER**, Daniel: “*Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*”; Wiley and Sons; (1998).