

## Aminación de heterociclos nitrogenados asistida por microondas

**Ramiro Torrado Carrión**

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.  
[rami2047@hotmail.com](mailto:rami2047@hotmail.com)

**Matteo Staderini. Nieves Cabezas. José Carlos Menéndez.**

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Plaza Ramón y Cajal s/n.  
[josecm@farm.ucm.es](mailto:josecm@farm.ucm.es)

**Resumen:** La introducción de sustituyentes nitrogenados por sustitución nucleófila aromática en esqueletos halogenados de acridina, quinolina y quinazolina constituye la etapa clave de la síntesis de numerosos compuestos activos como antimaláricos, antipriónicos, anti-Alzheimer y antitumorales. Por tanto, esta reacción posee gran interés desde el punto de vista de la Química Farmacéutica. En la presente comunicación describimos un nuevo método para la reacción entre derivados de 4-cloroquinolina, 4-cloroquinazolina y 9-cloroacridina y diversas aminas alifáticas y aromáticas por irradiación con microondas focalizado. El aislamiento consiste simplemente en el lavado del producto bruto de reacción con agua básica para obtener los compuestos deseados con rendimientos entre el 80 y el 98%. El método desarrollado evita el empleo de catalizadores metálicos y de disolventes orgánicos tanto en la reacción como en la purificación, dando lugar a un procedimiento que cumple los requisitos de la química verde.

**Palabras clave:** antitumorales. Anti-Alzheimer. Microondas focalizadas. Aminación. Química verde.

La introducción de sustituyentes por sustitución nucleófila aromática sobre esqueletos de acridina, quinolina y quinalozina constituye la etapa clave de la síntesis de numerosos compuestos de gran utilidad terapéutica, incluyendo antimaláricos<sup>(1,2)</sup>, antipriónicos<sup>(3,4)</sup> y antitumorales<sup>(5)</sup>. Por tanto, esta reacción posee gran interés desde el punto de vista químico-farmacéutico. Algunos ejemplos de moléculas sintetizadas por esta vía son (Fig. 1).

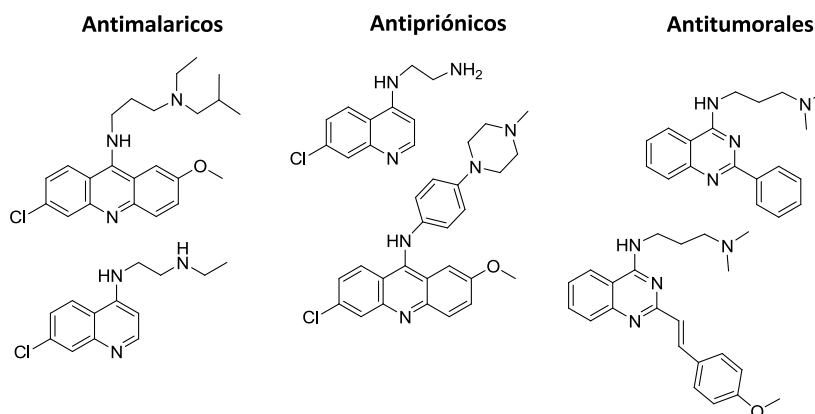


Figura. 1.

En los métodos descritos en la bibliografía, estas reacciones se llevan a cabo empleando temperaturas entre 120 y 180 °C durante largos periodos de tiempo ( 3-24h )<sup>(6)</sup> en presencia de disolventes como dioxano<sup>(5)</sup> o etanol<sup>(6)</sup>, consiguiendo los productos deseados con rendimientos modestos. Para mejorar los tiempos y rendimientos de la reacción se ha propuesto también el empleo de catalizadores metálicos como cobre<sup>(7)</sup> y paladio<sup>(8)</sup>. El inconveniente de estos catalizadores es su alto coste, además de ser perjudiciales para el medio ambiente. También se han descrito métodos que implican la irradiación con microondas en disolventes de alto punto de ebullición.<sup>(9)</sup>

Partiendo de estos antecedentes, hemos puesto a punto condiciones experimentales que permiten llevar a cabo las reacciones de sustitución nucleófila aromática mediante el uso del microondas focalizado, evitando el uso de catalizadores metálicos y disolventes para facilitar el manejo experimental y lograr un proceso de menor coste y respetuoso con el medio ambiente. En nuestro protocolo, la reacción se lleva a cabo mediante el empleo de un equivalente de un núcleo heterocíclico cloro sustituido y un equivalente de amina. Como catalizador y medio de reacción usamos dos equivalentes de fenol<sup>(10)</sup>. La reacción se llevó a cabo en microondas durante 30-60 minutos a 120°C (Fig. 2)). Una vez terminada la reacción procedemos a eliminar el exceso de fenol con una solución básica de KOH. Se vierten 3 ml de esa disolución directamente en el tubo donde ha tenido lugar la reacción, y se deja agitando durante un tiempo hasta la formación de un precipitado. Este precipitado se filtra en vacío y se seca. Así se obtienen los compuestos deseados con rendimientos excelentes (80-98%).

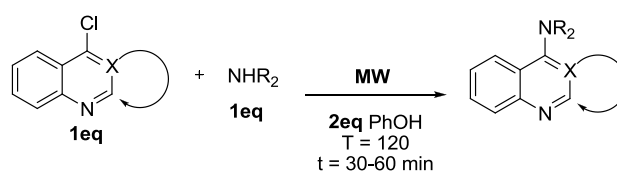
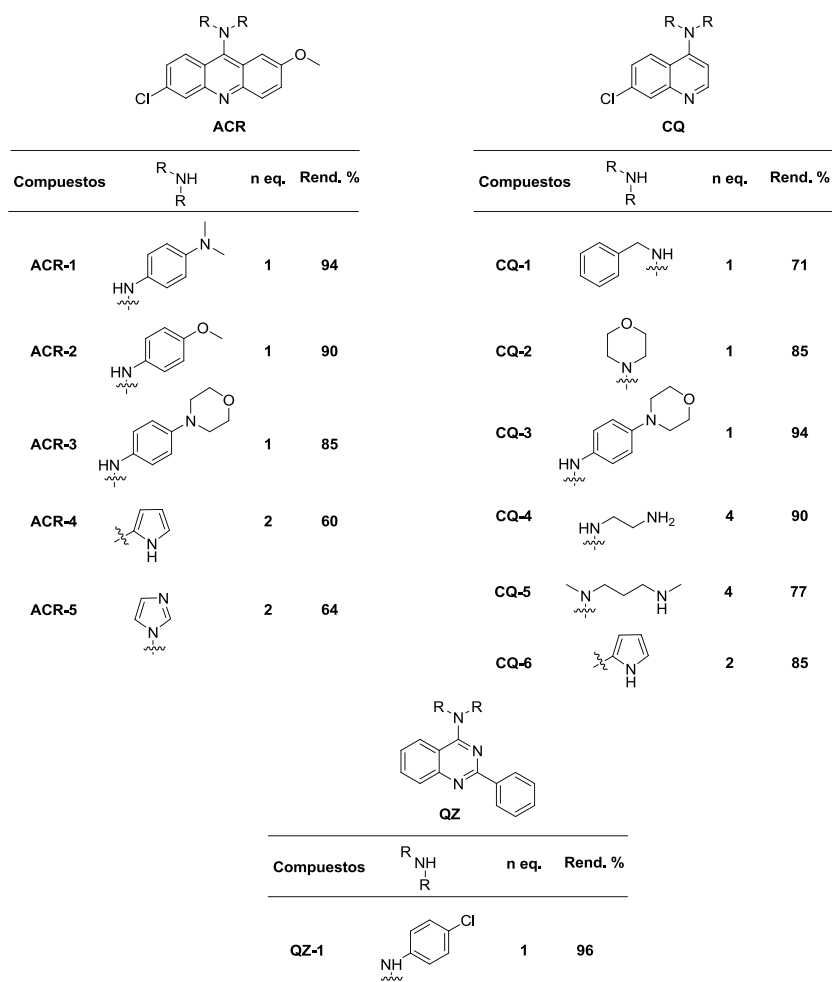


Figura 2.

Hemos escogido como núcleos de partida la 6-cloro-2-metoxi-acridina, la 7-cloroquinolina y la 4-cloro-2-fenilquinazolina, y hemos investigado la reacción de sustitución nucleófila aromática con varios tipos de aminas. La reacción funciona muy bien con aminas alifáticas primarias (incluyendo las bencílicas) y secundarias, y también con aminas aromáticas (Fig. 3). En el caso de la etilendiamina, fue posible evitar la formación del dímero procedente de su reacción con dos moléculas de sustrato mediante el empleo de cuatro equivalentes de amina, sin necesidad de modificar el protocolo de purificación. Se investigó también el empleo de heterociclos (pirrol e imidazol) como materiales de partida, en cuyo caso tuvimos que utilizar dos equivalentes del compuesto nitrogenado y la purificación del producto final requirió el empleo de cromatografía. En el caso del pirrol, es el carbono en alfa al nitrógeno el que realiza el ataque nucleófilo, mientras en el imidazol la sustitución nucleófila ocurre en el átomo de nitrógeno.



**Figura 3.**

Finalmente, para verificar la generalidad del método, lo hemos aplicado a la síntesis de dos fármacos. El primero de ellos es la amsacrina<sup>(11)</sup> un antitumoral que

posee un núcleo de acridina enlazado a un residuo de metoxifenilmetanosulfonamida, cuya síntesis se ha llevado a cabo en un paso a partir de materiales comerciales, por desplazamiento de cloruro en la 9-cloroacridina (Fig. 4).

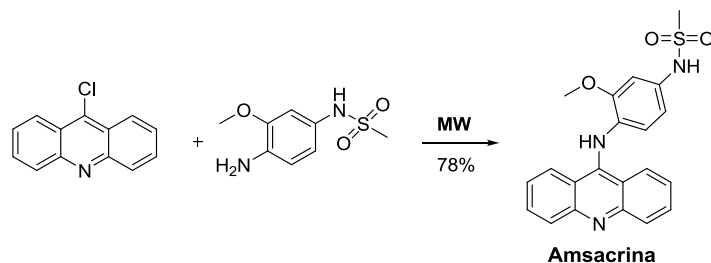


Figura 4.

También hemos sintetizado un compuesto conocido como bistacrina<sup>(12)</sup>, muy utilizado en el contexto de la enfermedad del Alzheimer. Para ello, hicimos reaccionar el ácido antranílico y la ciclohexanona en presencia de oxiclورو de fósforo a reflujo durante dos horas para obtener la 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina **3**.<sup>(13)</sup> Una vez conseguido el compuesto **3**, pudimos emplear las condiciones descritas anteriormente, utilizando como nucleófilo la 1,7-heptanodiamina en el microondas durante 40 minutos. Se obtuvo la bis-tacrina con un rendimiento excelente del 98% (Fig. 5).

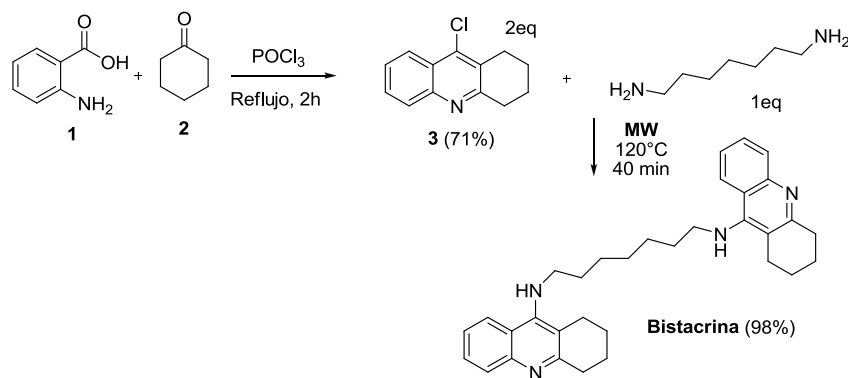


Figura 5.

En conclusión, hemos desarrollado un método para llevar a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática empleada habitualmente para la síntesis de compuestos de interés químico-farmacéutico. Las principales ventajas de este método son claras: se consigue una reducción de los tiempos de reacción y un aumento de los rendimientos. Además, el método desarrollado evita el empleo de catalizadores metálicos y de disolventes orgánicos tanto en la reacción como en la purificación, dando lugar a un procedimiento que cumple los requisitos de la química verde.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Girault S, Grellier P, Berecibar A, Maes L, Mouray E, Lemièrre P, Debreu MA, Davioud-Charvet E, Sergheraert C. Antimalarial, Antitrypanosomal, and Antileishmanial Activities and Cytotoxicity of Bis(9-amino-6-chloro-2-methoxyacridines). *J. Med. Chem.* 2000; 43(14): 2646-2654.
2. Ray S, Madrid PB, Catz P, LeValley SE, Furniss MJ, Rausch LL, Guy RK, DeRisi JL, Iyer LV, Green CE, Mirsalis JC. Development of a New Generation of 4-Aminoquinoline Antimalarial Compounds Using Predictive Pharmacokinetic and Toxicology Models. *J. Med. Chem.* 2010; 53(9): 3685–3695.
3. Nguyen TH, Lee CY, Teruya K, Ong WY, Doh-ura K, Go ML. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16(14): 6737–6746.
4. Klingenstein R, Melnyk P, Leliveld SR, Ryckebusch A, Korth C. Similar Structure-Activity Relationships of Quinoline Derivatives for Antiprion and Antimalarial Effects. *J. Med. Chem.* 2006; 49(17): 5300-5308.
5. Le TN, Yang SH, Khadka DB, Van HT, Cho SH, Kwon Y, Lee ES, Lee KT, Cho WJ. Design and synthesis of 4-amino-2-phenylquinazolines as novel topoisomerase I inhibitors with molecular modeling. *Bioorg. Med. Chem.* 2011; 19: 4399–4404.
6. Nguyen T, Sakasegawa Y, Doh-Ura K, Go ML. Anti-prion activities and drug-like potential of functionalized quinacrine analogs with basic phenyl residues at the 9-amino position. *Eur. J. Med. Chem.* 2011; 46: 2917-2929.
7. Liu ZJ, Vors JP, Ernst R. F. Gesing and Carsten Bolm. Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles. *Green Chem.* 2011, 13: 42.
8. Koley M, Schnurch M, Mihovilovic MD. Metal assisted synthesis of mono and diamino substituted pyridines. *Tetrahedron* 2011; 67(23): 4169-4178.
9. Shi L, Wang M, Fan CA, Zhang FM, Tu YQ. Rapid and efficient microwave-assisted amination of electron-rich aryl halides without a transition-metal catalyst. *Org. Lett.* 2003; 5(19): 3515-3517.
10. Bongarzone S, Tran HN, Cavalli A, Roberti M, Carloni P, Legname G, Bolognesi ML. Parallel Synthesis, Evaluation, and Preliminary Structure–Activity Relationship of 2,5-Diamino-1,4-benzoquinones as a Novel Class of Bivalent Anti-Prion Compound. *J. Med. Chem.* 2010, 53(22): 8197–8201.

11. Weidenaar AC, de Jonge HJ, Fidler V, ter Elst A, Meeuwsen-de Boer T, Douwes J, Bouma-ter Steege JC, Hählen K, Kamps WA, de Bont ES. Addition of PTK787/ZK 222584 can lower the dosage of amsacrine to achieve equal amounts of acute myeloid leukemia cell death. *Anticancer Drugs* 2008; 19(1):45-54.
12. Francotte P, Graindorge E, Boverie S, de Tullio P, Pirotte B. New trends in the design of drugs against Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11(13): 1757-1778.
13. Szymanski P, Karpiński A, Mikiciuk-Olasik E. Synthesis, biological activity and HPLC validation of 1,2,3,4-tetrahydroacridine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2011; 46(8): 3250-3257.

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.