

Síntesis de aminopirimidinas y estimación de sus propiedades farmacológicas

Ríos Guerra Hulme^{1*}, Nolasco Fidencio Juan Jesús¹, Penieres Carrillo José Guillermo¹, Luna-Mora Ricardo¹, Gómez Pliego Raquel¹, Delgado Reyes José Francisco²

¹Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1, Secc. Química Orgánica, Av. 1o de Mayo s/n, Santa María las Torres, Cuautitlán Izcalli, C.P. 54740, Edo. Mex, México.

²Escuela Nacional de Ciencias Biológicas Unidad Casco Sto. Tomás, Secc. Química Orgánica, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás, Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: hulmerg@yahoo.com

Recibido:

04/agosto/2019

Aceptado:

07/septiembre/2019

Palabras clave:

2-aminopirimidina
enzima DHFR, *S. aureus*,
metacilina

Keywords:

2-Aminopyrimidines
DHF enzyme, *S. aureus*,
Methicillin

RESUMEN

Se realizó la síntesis de 2-aminopirimidinas sustituidas **11** mediante la deshidrogenación de 2-amino-1,4-dihidropirimidinas **10** usando MnO₂ como agente oxidante efectivo, el cual, previamente se obtuvo vía la descianación eficiente de la 2-cianoimino-1,4-dihidropirimidina a través de la ruptura selectiva del enlace N-CN con ácido fórmico. Mediante esta metodología sintética se logró acceder secuencial y exitosamente a las sub-estructuras azaheterocíclicas privilegiadas (**10** y **11**) con el propósito de explorar sus potenciales actividades antimicrobianas, debido a su analogía estructural con la emmacina **5** y el trimetoprim **12**, reconocidos como inhibidores selectivos de la ruta metabólica de folato vía modulación de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) bacteriana.

ABSTRACT

The synthesis of 2-aminopyrimidines derivatives **11** was carried out through dehydrogenation of 2-amino-1,4-dihydropyrimidines **10** using MnO₂ as an effective oxidizing agent, which was previously obtained via an efficient decyanation of 2-cyanoimino-1,4-dihydropyrimidine through selective rupture of N-CN bond by treatment with formic acid. By this novel synthetic methodology, the privileged azaheterocyclic sub-structures (**10** and **11**) were sequentially and successfully obtained in order to screening their potential antimicrobial activities, due to its structural analogy with emmacin **5** and trimethoprim **12**, recognized as selective inhibitors of folate metabolic pathway by modulation of bacterial dihydrofolate reductase (DHFR) enzyme.

Introducción

La mostrada bioactividad antineoplásica **1**, anti-tripanosoma **2**, antipalúdica **3**, antagonista del receptor adenosina A_{2B} (A_{2B}) **4**, antibiótica **5** y ionófora (K_v⁺) **6** de las nuevas moléculas que poseen la sub-estructura 1,4-dihidropirimidina (1,4-DHPM), le ha permitido posicionarse como una estructura privilegiada y, por lo tanto, el interés por su síntesis se mantiene en la comunidad científica internacional. Esto es mostrado en la figura 1.

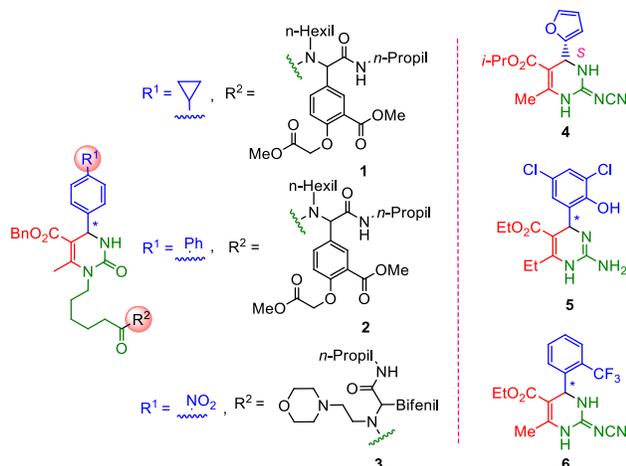


Figura 1. moléculas que poseen la sub-estructura 1,4-dihidropirimidina (1,4-DHPM).

La síntesis de los compuestos **1-3** estructuralmente complejos se han obtenido mediante la combinación de la reacción de Biginelli de tres componentes con la reacción de Ugi de cuatro componentes (B-3CR-U-4CR), mientras que los productos Biginelli **4-6** se han preparado a través de métodos y estrategias modificadas de la reacción B-3CR **7** (Figura 2).

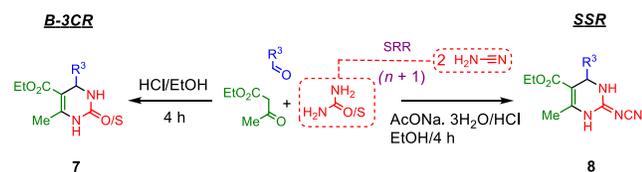


Figura 2. Reacción clásica de Biginelli y su variante diseñada mediante SSR (4-CR).

Notablemente, la síntesis de **4** y **5** se sustenta en un diseño de sustitución de un solo reactante (SSR), la cual expande en (n+1) CR la dimensionalidad química de la reacción, e.g. B-3CR → 4CR, a la vez que genera la formación del grupo =N-CN sobre el C-2 del núcleo de la 1,4-DHPM **8** (Hulme et al, 2008). Esta funcionalización representa un mango sintético atractivo y químicamente modificable para la construcción de nuevas moléculas estructuralmente diversas y molecularmente simples y/o complejas; característica que no se ofrece en la reacción clásica de Biginelli, lo que la ha convertido en

una reacción de limitada variabilidad estructural y que, además, reduce de manera importante su aplicación en áreas de desarrollo farmacéutico e industrial.

La funcionalización del C-2 en la 1,4-DHPM ha sido escasamente explorada, ya que los trabajos reportados hasta ahora emplean sustratos derivados de 2-alquiloxi y 2-alquiltio-1,4-DHPM para la preparación de 2-sustituidoamino-1,4-DHPMs (Folkers, 1933; O'Reilly, 1987), mientras que la preparación de 2-aminopirimidinas (2-APMs) ha sido recientemente reportada por Moustafa partir de 2-cianoimino-1,4-dihidropirimidina (2-CIDHPM) en una reacción tipo *one-pot* (Moustafa, 2012). Debido al interés medicinal que exhiben estas moléculas, en este trabajo se presenta un método alternativo para la preparación secuencial de 2-amino-1,4-dihidropirimidina (2ADHPM) **10** y la 2-APM **11** mediante la reacción de descianación inicial del 2-CIDHPM **9**, obtenida vía una reacción multicomponente, y la subsecuente deshidrogenación del producto de la descianación.

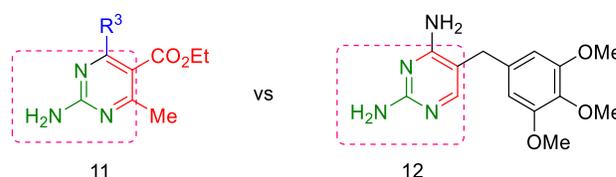


Figura 3. Similitud estructural entre el 2-APM **11** y trimetoprim **12**.

La ruptura del enlace N-CN en la 2-CIDHPM **9** conduce a la obtención de la subestructura de 2-ADHPM **10** contenido en el esqueleto de la emmacina **5** (*vide infra*), un agente químico con actividad inhibitoria sobre la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) de *S. aureus* resistente a metilina (Wyatt, 2008); mientras que su oxidación permite la obtención del producto azaheterocíclico aromático **11** con potencial actividad biológica por su similitud estructural con el antibiótico Trimetoprim **12** de uso terapéutico actual (Figura 3).

Metodología

Síntesis de 2-amino-1,4-dihidropirimidina (**10**)

En un matraz Erlenmeyer provisto con un sistema de agitación se hizo reaccionar 1 mmol del correspondiente 2-CIDHPM **9** en 5mL de HCO₂H a 110°C por 48 horas.

El crudo de reacción se ajusto a pH >10 mediante tratamiento con una solución saturada de Na₂CO₃. El precipitado se filtra por vacío, lavando con agua y se dejó secar para obtener el compuesto espectroscópicamente puro (Nolasco-Fidencio *et al*, 2016).

Síntesis de 2-Aminopirimidinas (11)

En un matraz Erlenmeyer provisto con una barra magnética se colocaron 1.5 mmol de 2-APM **10** y 15 mmol de MnO₂ en 50 ml de *o*-xileno. La suspensión resultante se mantuvo en condiciones de reflujo por 26 horas. El crudo de reacción se procesó siguiendo la metodología reportada (Moustafa *et al.*, 2012).

Resultados y discusión

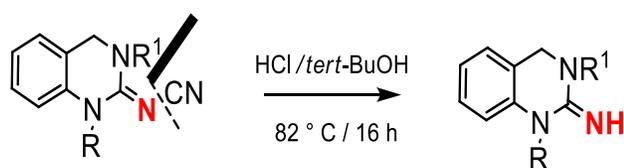
El esquema de preparación de los compuestos modelo **10-11** se muestra en la figura 4. Mientras que el sustrato **9** se preparó mediante una metodología multicomponente previamente reportada (Hulme *et al.*, 2008).



Figura 3. Preparación de 2-ADHPM **10** y 2-APM **11**.

Como es sabido, la interconversión directa de la función cianoimino =N-CN al grupo amino -NH₂ en sistemas 1,3-azaheterocíclicos, a través de la ruptura del enlace N-CN no es fácil y, por lo tanto, ha sido escasamente explorada. Se asume que los factores tautoméricos y resonantes que operan en este fragmento incrementan la energía de escisión.

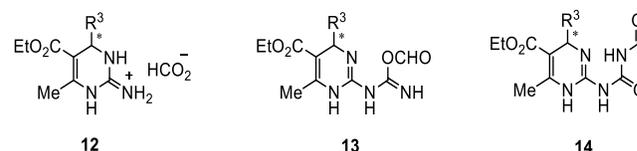
Sin embargo, se ha demostrado que las 2-cianoiminotetrahydropyrimidinas (*vide infra*) experimentan rupturas N_{sp²}-C_{sp} catalizadas por ácidos de Brønsted-Lowry en condiciones relativamente suaves.



Bajo este esquema de reacción, el tratamiento de la 2-CIDHPM **10a** con HCl 12N por 10 h en condiciones de reflujo, condujo a la obtención de una mezcla compleja de reacción. Sin embargo, durante tiempos cortos de reacción (5 min) se pudo aislar el producto tipo ureido como resultado de la hidrólisis eficiente de la función CN. A su vez, los ácidos CF₃CO₂H y MeCO₂H también resultaron ineficientes para promover la reacción de descianación. En contraste, la reacción de **9a** con HCO₂H a 110 °C por 48 h y su posterior tratamiento con Na₂CO₃ condujeron al aislamiento, con altos rendimientos (90%), del producto de ruptura **10a**. Este resultado se sustenta en la desaparición de la señal del grupo ciano observada a δ 117 ppm y la aparición del carbono sp² del

fragmento cicloguanidino a campo bajo δ153.1 ppm en los estudios espectroscópicos de RMN de ¹³C.

Es interesante mencionar que bajo las condiciones de reacción no se detectó el producto de la sobre-reducción de la 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-iminium **12** considerado como producto inicial de reacción, y que el intermediario *O*-formilisourea pirimidina **13** que resulta de la adición inicial del HCO₂H al grupo CN no generó el producto de reacomodamiento **14**.



Por su parte, la preparación de las 2-PMs **11a-b** vía la deshidrogenación del producto de descianación **10a-b** fue posible empleando MnO₂ en *o*-xileno a 145 °C durante 26 h. Su utilización como agente oxidante en esta reacción se debe a los excelentes rendimientos químicos encontrados en la preparación de piridinas a partir de los productos de Hantzsch (M. C. Bagley & M. C. Lubinu, 2006, 1283-1288).

Desafortunadamente, los rendimientos químicos obtenidos en la aromatización de las 2-ADHPMs **10a-b** resultaron menos eficientes (25-31%). Estos estudios preliminares, permiten prever que los factores electrónicos inducidos por el anillo aromático en la posición C-4 podrían estar influenciando el rendimiento químico observado. A pesar de ello, el método resultó ser bastante simple y confiable.

Tabla 1. Valores de las propiedades farmacológicas calculadas teóricamente.

Compuesto	CLOGP	SOL.	R.M.(M ³ /MOL)
5	2.0082	1.4537	88.71
10B	1.6859	1.2609	80.78
10A	1.0000	1.0000	73.09
12	1.0413	0.8604	81.51
11B	1.2996	1.2497	81.87
11A	1.0000	1.0000	74.18

En un intento por valorar las propiedades farmacológicas de los productos sintetizados **10a-11b** (Tabla1), se calcularon las principales propiedades como el coeficiente de distribución (ClogP), solubilidad teórica (Sol) y refractividad molar (RM) con el programa ChemBiodraw ultra v13.0. Los resultados muestran que la 2-ADHPM **5** presenta un *ClogP* y *Sol.* superior a sus análogos estructurales **10a-b**. Interesantemente, la RM

del candidato a fármaco **5** resultó ser ligeramente superior al fármaco **12** (88.71 vs 81.51 m³/mol).

A su vez, los valores de CLogP determinados para los compuestos **11a-b** predicen que **11b** posee mejores propiedades de ClogP, Solub. y RM en comparación con el fármaco **12**. Estos resultados se atribuyen a la contribución electrónica del halógeno (1.29 vs 1.04), ya que la polarización que provoca este sustituyente sobre el anillo aromático en **11b** ocasiona que ambos compuestos presenten una RM comparable, el cual contrasta con el compuesto sin sustituyente halógeno **11a** (81.87 vs 74.18).

Los valores de los parámetros farmacocúimicos encontrados para los compuestos **10b** y **11b**, comparables a los compuestos de referencias **5** y **12**, respectivamente, prevén que los compuestos sintetizados **10ab-11ab** pueden llegar a exhibir bioactividad antimicrobiana.

Conclusiones

Se estableció un método alternativo para la preparación secuencial de 2ADHPM **10** y la 2-APM **11** a partir de la descianación de derivados de la 2-CIDHPM **9** y, mediante los valores de sus parámetros farmacocúimicos, cercanos a los fármacos de referencia **5** y **12**, se pudieron proponer como agentes con potencial actividad antimicrobiana y moduladora de la enzima DHFR.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo recibido del proyecto PE209518.

Referencias

Bagley M.C., Lubinu M.C. (2006). Microwave-Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydro-pyridines using Manganese Dioxide. *Synthesis*. 8, 1283-1288.

Folkers K., Johnson T.B. (1933). Researches on Pyrimidines. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction *J. Am. Chem. Soc.* 55 (9), 3784-91.

Hulme R., Zamora O.D.P., Mota E.J., Pasten M.A., Contreras-Rojas M., Miranda R., Valencia-Hernández I., Correa-Basurto J., Trujillo-Ferrara J., Delgado F. (2008). Cyanamide: a convenient building block to synthesize 4-aryl-2-cyanoimino-3,4-dihydro-1H-pyrimidine systems via a multicomponent reaction. *Tetrahedron* 64 (15), 3372-3380.

Nolasco-Fidencio J. J., Ríos-Guerra H., González-Villanueva G., Penieres-Carrillo J.G., Guevar-Balcázar G., Nicolas-Vazquez M.I., Delgado F. (2016). Exploring the synthesis of deceptively simple Biginelli products through N-CN bond cleavage, *Heterocycle* 92 (19), 1803-1809.

Moustafa A.H., ShestakovKh A.S., Shikhaliev S. (2012). One-pot synthesis of 4-aryl-2-cyanoimino-3,4-dihydro-1H-pyrimidines and their reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.* 48(4), 613-619.

Wyatt E.E., Warren R.J.D.G., Gemma L.T., Martin W., Olivier L., Alleyn T. P., David R. S. (2008). Identification of an anti-MRSA dihydrofolate reductase inhibitor from a diversity-oriented Synthesis. *Chem. Commun.* 40, 4962-4964.