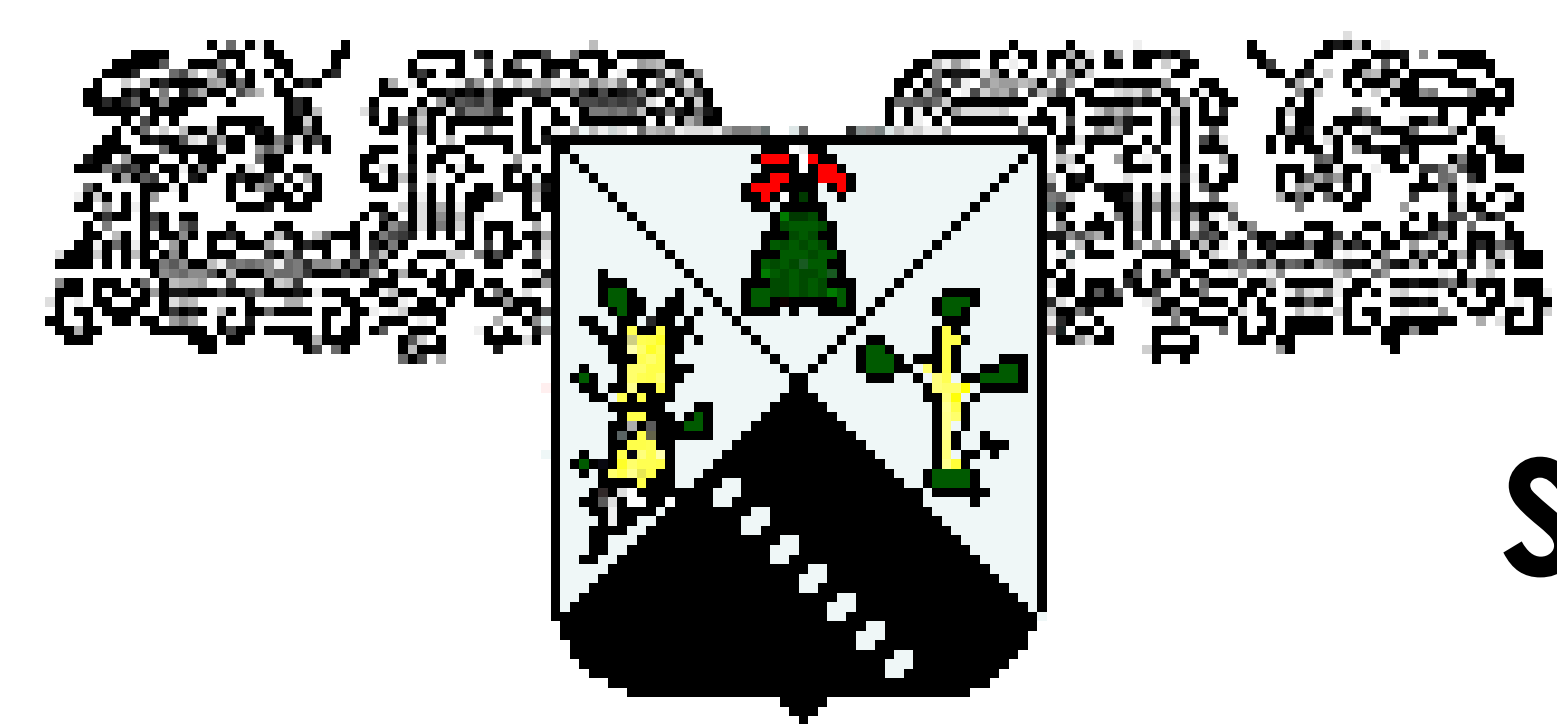


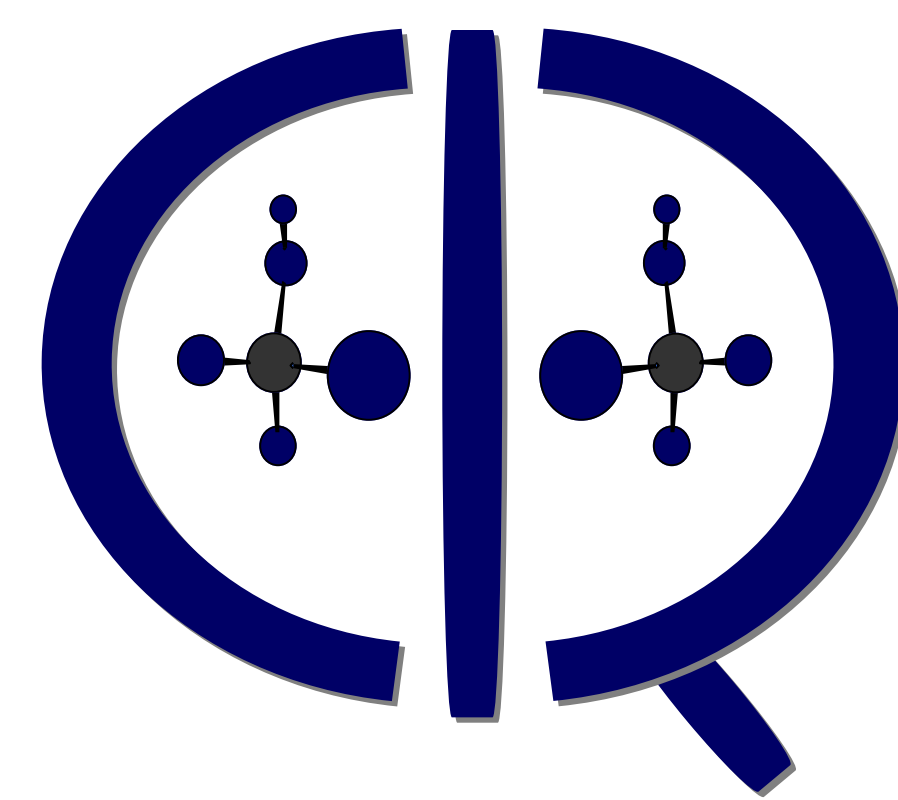


Síntesis de un derivado de isoindolinona análogo del fármaco levetiracetam

CARLOS DANIEL GARCÍA-DIEZ, Miguel Ángel Claudio-Catalán, Felipe Medrano-Valenzuela.

Centro de Investigaciones Químicas. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, 62209

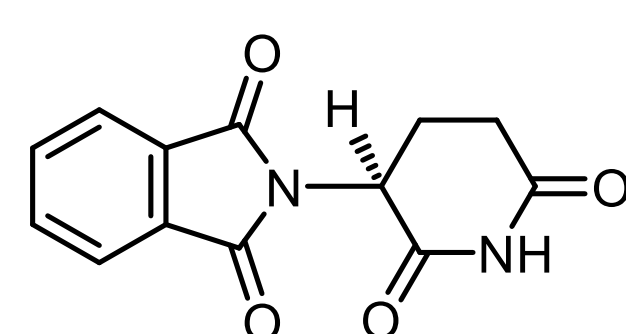
Cuernavaca, Mor., México. E-mail: charliegarcia98@gmail.com



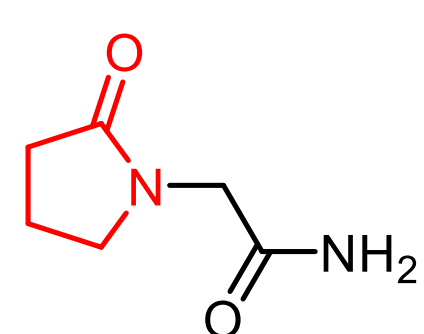
INTRODUCCIÓN

Dentro de la Química Orgánica Sintética, una de las líneas de investigación que genera mucho interés es en la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Esto es importante en el campo de los medicamentos porque los diferentes enantiómeros o diastereoisómeros de una molécula tienen habitualmente una actividad biológica diferente. Un buen ejemplo de la marcada diferencia de la acción de las dos formas enantioméricas de un compuesto dado es la talidomida, que se utilizó como sedante en su forma racémica, comprobándose más tarde que el enantiómero (S)- causaba efectos teratogénicos, es decir malformaciones congénitas.¹

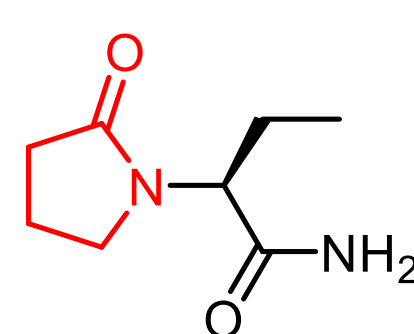
Por otro lado, el descubrimiento de derivados de isoindolinona *N*-sustituídos ha atraído gran atención por la comunidad científica debido a que se ha encontrado que exhiben diversas actividades biológicas, tales como: ansiolíticos, antipsicóticos, sedantes, agentes antimicrobianos y antitumorales, entre otros.² Teniendo en cuenta que este tipo de compuestos presentan el anillo 2-oxo-pirrolidínico en su estructura, existen otra clase de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central tales como el piracetam y el levetiracetam (Keppra®) los cuales presentan actividad antiepiléptica.³



(R)-Talidomida



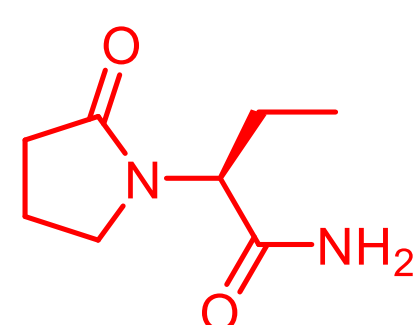
Piracetam



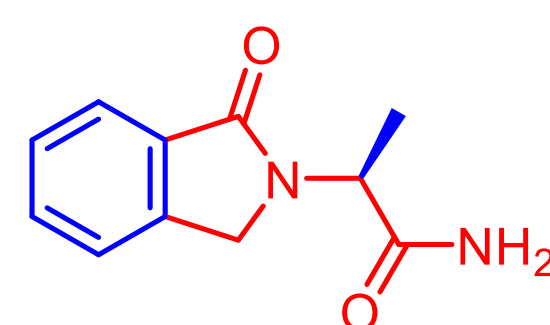
Levetiracetam (Keppra®)

OBJETIVO

Dada la importancia biológica de los derivados de isoindolinona *N*-sustituídos así como de la quiralidad de las moléculas, el objetivo de este proyecto es llevar a cabo la síntesis de un derivado de levetiracetam a través de un diseño estructural.

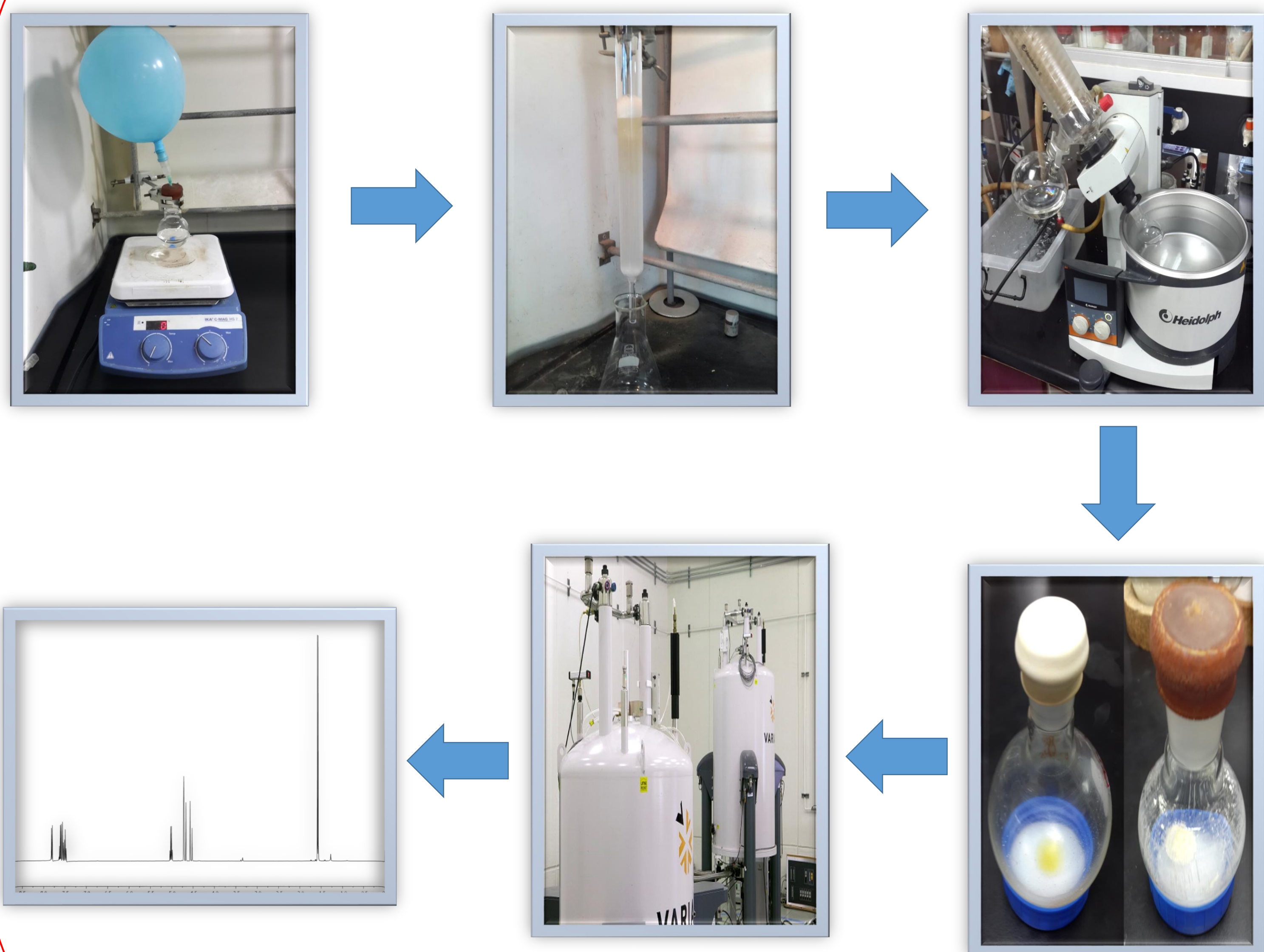


Levetiracetam



Compuesto Objetivo

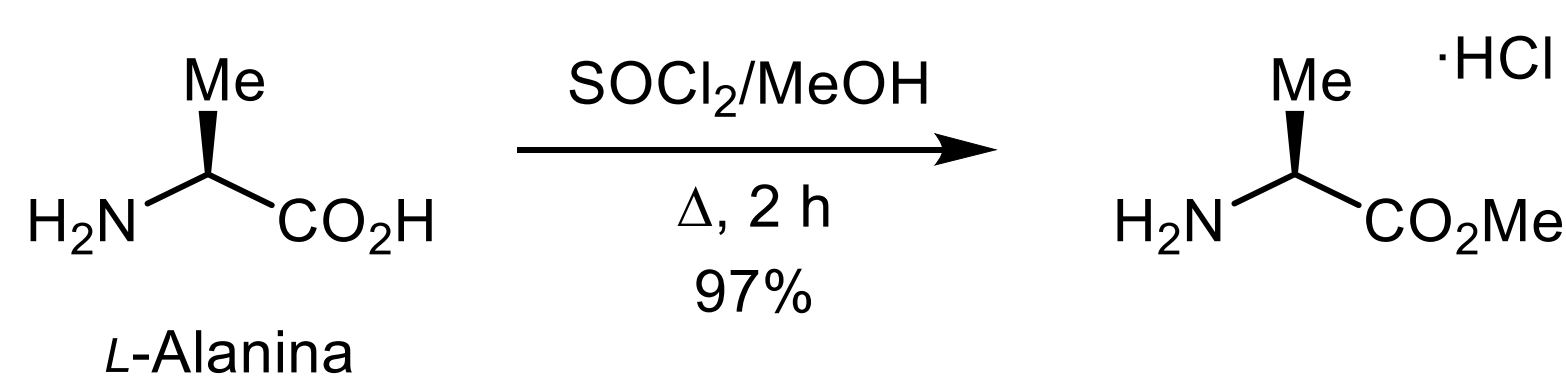
METODOLOGÍA



Esquema 1.

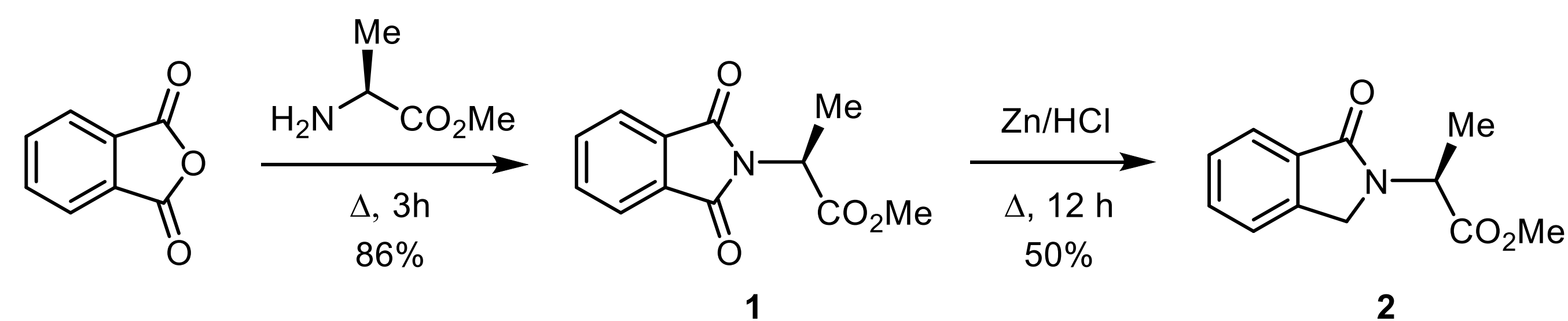
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto objetivo, inicialmente se hizo la reacción de esterificación de la *L*-alanina con cloruro de tionilo en metanol a reflujo durante 2 horas, obteniendo el producto con un rendimiento químico de 97%, esquema 2.



Esquema 2.

La reacción entre el anhídrido ftálico y el *L*-alاناتo de metilo permitió la obtención de la imida **1** con un rendimiento químico del 86%, la cual, posteriormente se redujo mediante condiciones de Clemmensen con Zn y HCl dando lugar a la amida **2** con un rendimiento químico del 50% (Esquema 3):



Esquema 3.

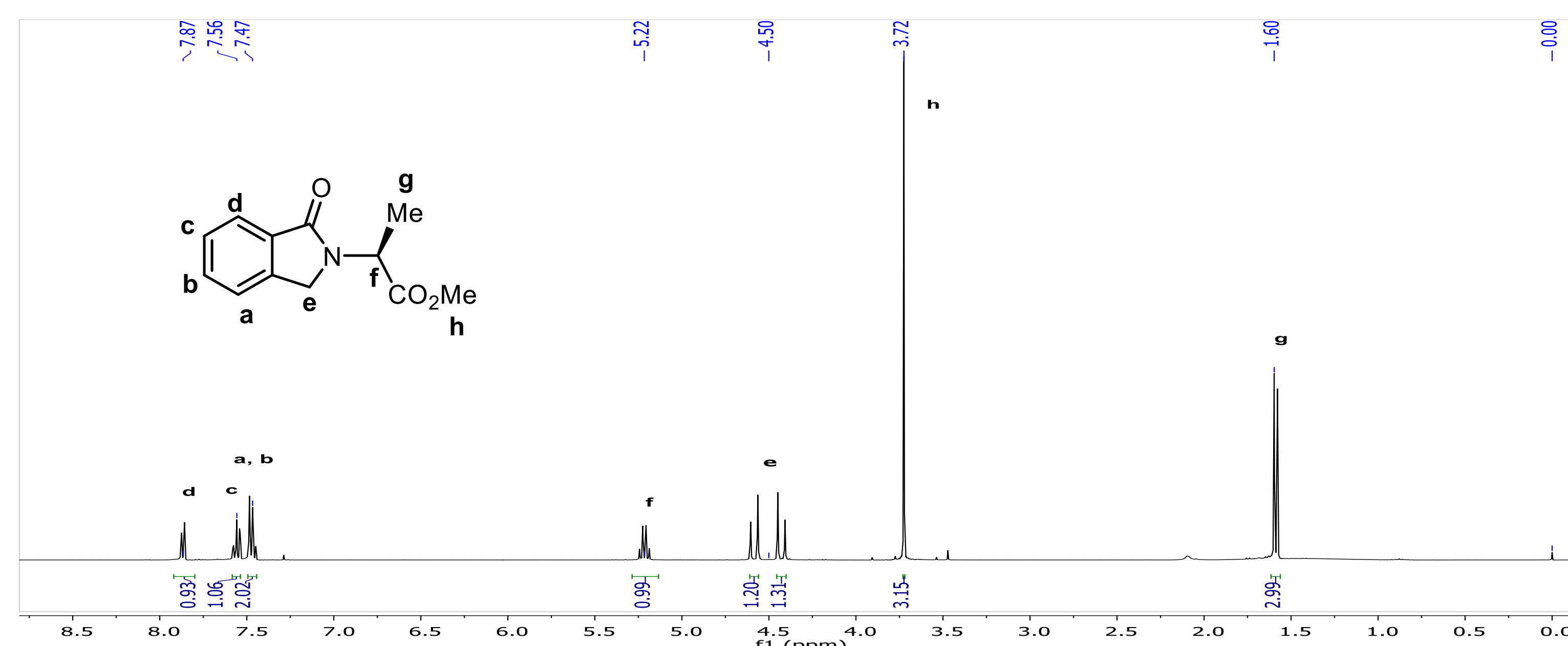
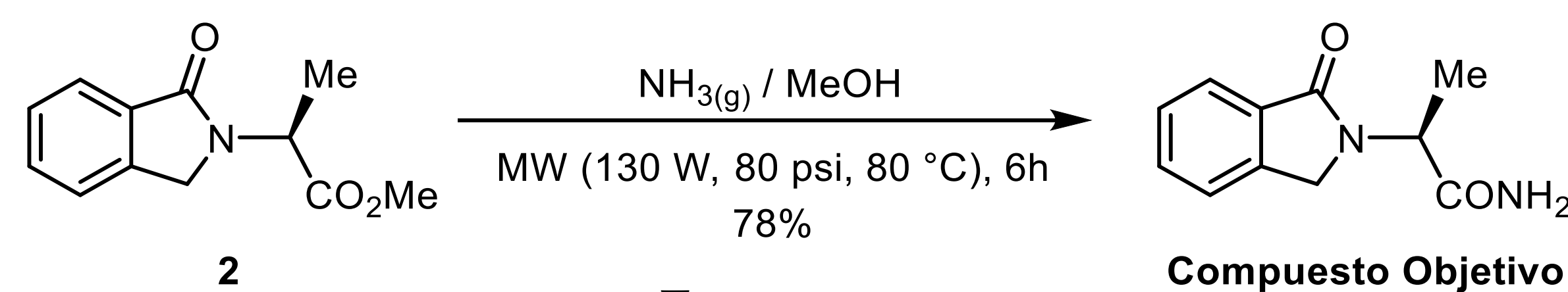


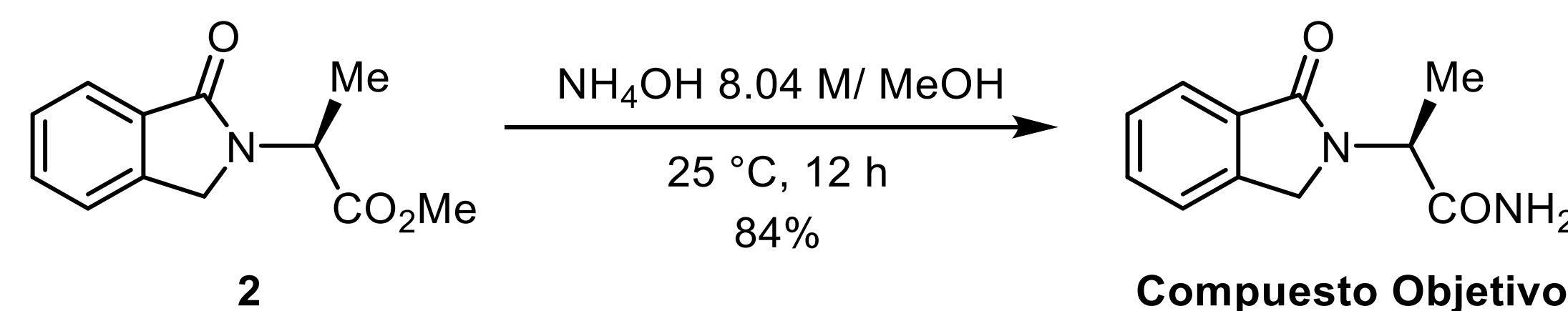
Figura 1. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto 2.

Finalmente, la reacción del compuesto **2** con amoníaco gaseoso en metanol y bajo condiciones de microondas, condujo a la obtención del compuesto objetivo con un rendimiento químico del 78%, el cual presenta una doble funcionalidad amida en su estructura (Esquema 4)



Esquema 4.

Por otro lado, se encontró que también se puede llegar al compuesto objetivo mediante el tratamiento del compuesto **2** con una solución de hidróxido de amonio 8.04 M en metanol a temperatura ambiente, generando el compuesto final con un mayor rendimiento químico, tal como se muestra en el esquema 4.



Esquema 5.

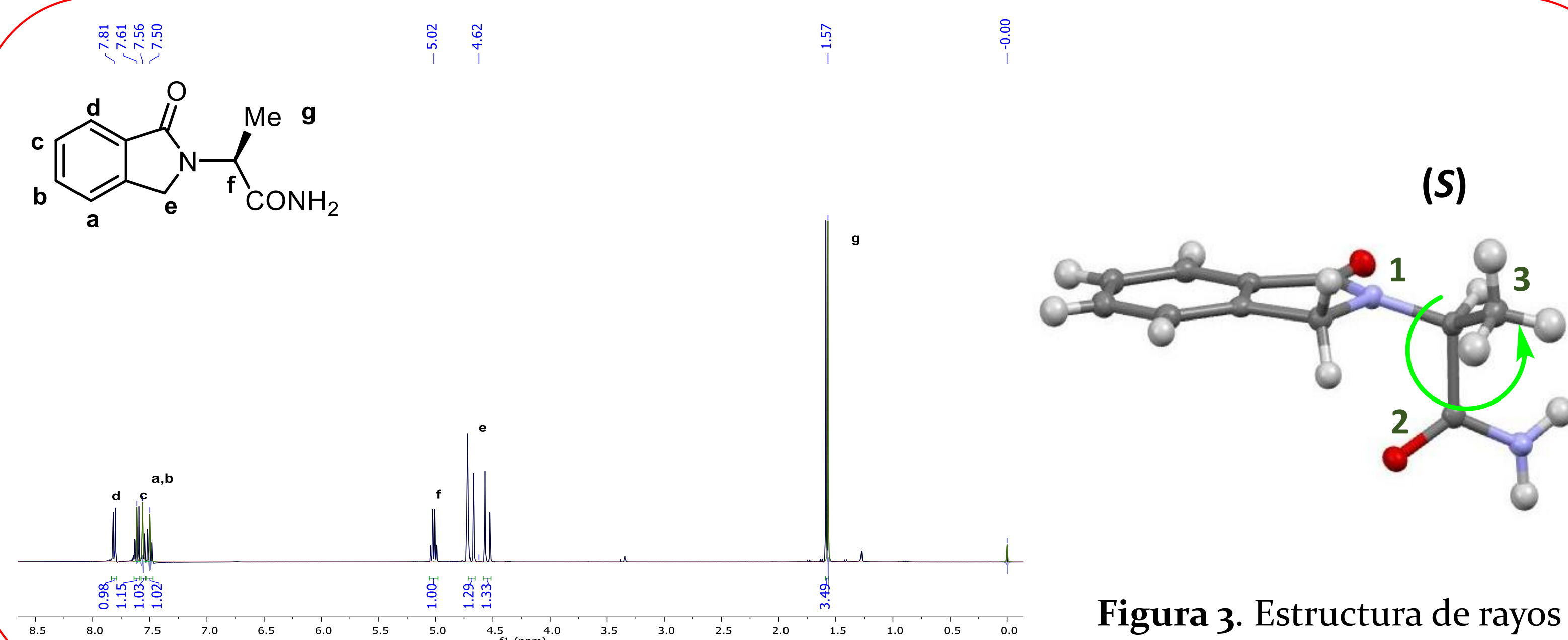


Figura 3. Estructura de rayos X del compuesto objetivo.

Figura 2. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto objetivo.

CONCLUSIONES

Se logró la síntesis y caracterización completa de un derivado de levetiracetam a partir de materias primas asequibles. El compuesto objetivo puede ser capaz de reconocer metales debido a la doble funcionalidad amida que presenta en su estructura.

REFERENCIAS

- De Camp, W. H. *Chirality* **1989**, 1, 2-6.
- Reyes, A.; Huerta, L.; Alfaro, M.; Navarrete, A. *Chemistry & Biodiversity* **2010**, 7, 2718-2726.
- Das Sarma, K.; Zhang, J.; Huang, Y.; Davidson, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3730-3737.
- Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2003**, 3, 553-556.