

SÍNTESIS ONE-POT DE PIRROLO [3,4-B] PIRIDIN-5-ONAS VIA UN TRIPLE PROCESO: UGI-3CR / AZA DIELS-ALDER / N-ACILACION / AROMATIZACION

Patiño Piña, José Esteban (1), Gámez Montaña, María del Rocío (2)*

1 [Lic. en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guadalajara] | [jose_esteban_2013@hotmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato,] | [rogammo@gmail.com]

Resumen

Se describe la síntesis de diferentes pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas mediante una reacción multicomponente (RMC's), vía la estrategia Ugi-3CR / Aza Diels Alder / N-acilación / Aromatización. La RMC's se realizó utilizando como materiales de partida diferentes aldehídos, bencilamina, α -isocianoacetamida y triflato de escandio (III) como catalizador, asistida por microondas. Pirrolo [3,4-b] piridin-5-ona es el núcleo de varias moléculas bioactivas que exhiben una variedad de propiedades biológicas por ejemplo, antiepiléptico, antipsicótico, así como antihipoglucemiante. La reacción se llevó a cabo con diferentes aldehídos obteniendo rendimientos de moderados a buenos. El proyecto desarrollado es relevante desde el punto de vista sintético y farmacológico; ya que las moléculas objetivo presentan núcleos de interés en química medicinal.

Abstract

The synthesis of different pyrrolo [3,4-b] pyridin-5-ones is described by means of a multicomponent reaction (MCR), via the Ugi-3CR / Aza Diels Alder / N-acylation / Aromatization strategy. The MCR was carried out by using different aldehydes, benzylamine, α -isocyanacetamide as starting materials and scandium triflate (III) as a catalyst, under the microwave irradiation. Pyrrolo [3,4-b] pyridin-5-one is the nucleus of several bioactive molecules that exhibit a variety of biological properties for example, antiepileptic, antipsychotic, as well as antihypoglycaemic. The reactions were carried out with different aldehydes obtaining moderate to good yields. The developed methodology is important from the synthetic and pharmacological point of view; since the target molecules have nuclei of interest in medicinal chemistry.

Palabras Clave

Pirrolo [3,4-b] piridin-5-ona, Ugi-3CR, Aza Diels Alder.

INTRODUCCIÓN

Reacciones Multicomponentes (RMC's):

Las RMC's son reacciones one-pot que emplean más de dos materiales de partida, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, etc. donde la mayoría de los átomos de los materiales de partida se incorporan en el producto final. (1)

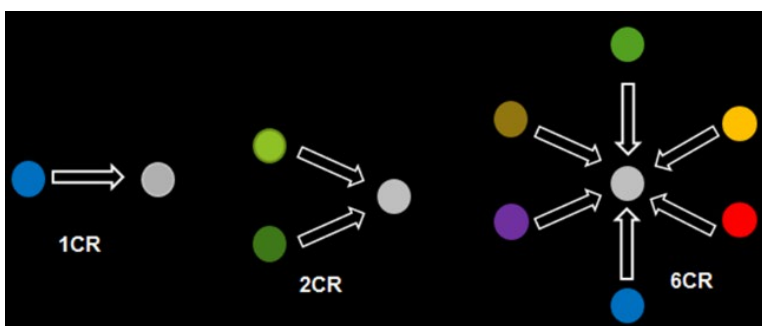


Figura 1: Reacciones de 1, 2 y 6 Componentes.

Las RMC's son procesos, que se caracterizan por alta economía atómica ya que la mayoría o todos los átomos de los materiales de partida están incorporados en el producto; son eficientes ya que se obtienen buenos rendimientos.; son convergentes ya que los materiales de partida se combinan en una reacción para dar el producto, en el cual se forman varios enlaces.

Las RMC's basadas en isonitrilos (RMC-I), son de relevante importancia en la síntesis de heterociclos y/o moléculas con diferentes aplicaciones en áreas como: química medicinal, agroquímica, óptica etc. Existen varios tipos de RMC's por ejemplo, Ugi, Ugi-azida, Ugi-3CR, Passerini, Van Leusen, Strecker, Hantzsch, Bigineli entre otras. (2)

Síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-ona 6:

La síntesis de la molécula objetivo 6 se realizó mediante la reacción de Ugi-3CR en la cual se combina un aldehído (1), una amina (2) y una α -isocianoacetamidas (3) para construir un núcleo de 5-aminoxazol (4), que posteriormente reacciona in situ con anhídrido maleico (5) a través de un proceso tándem via la cicloadición Diels-Alder / N-Acilación / Aromatización para dar pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas (6).

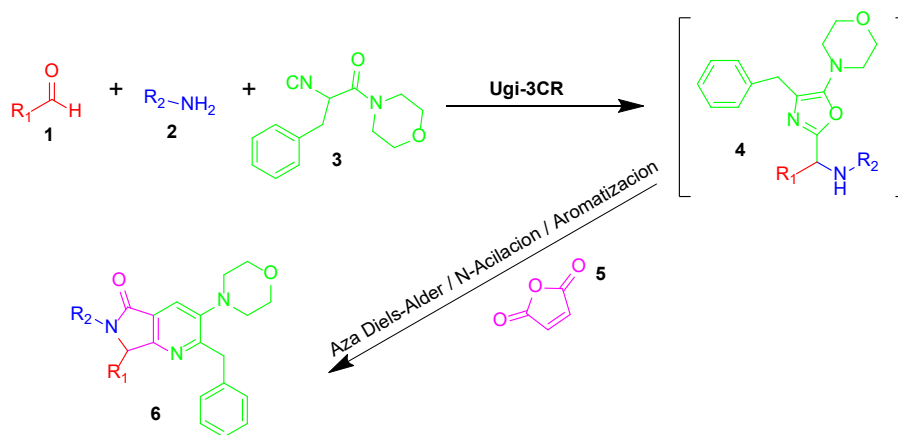


Figura 2: Síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas.

Importancia de las pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas:

Pirrolo [3,4-b] piridin-5-ona es un núcleo de varias s moléculas bioactivas que exhiben una variedad de propiedades biológicas de interés en química medicinal, por ejemplo, antiepilépticos (**7**), antipsicóticos (**8**) y antihipoglucémicos (**9**) (**Figura 3**). (3)

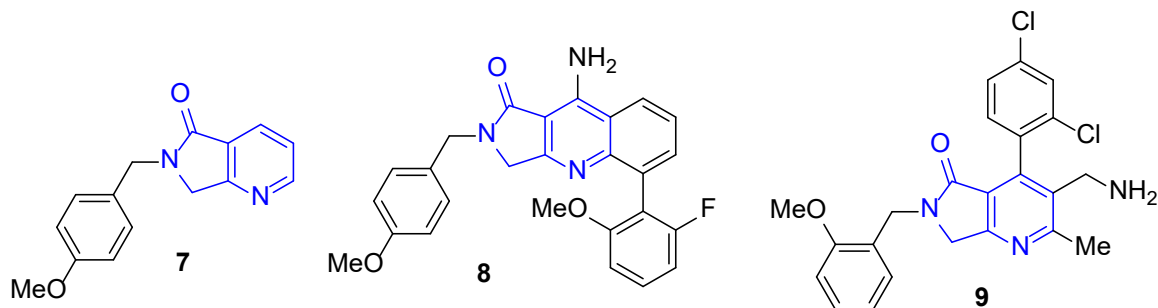


Figura 3: ejemplos de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas con actividades biológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las reacciones se llevaron a cabo mediante la combinación de bencilamina (**11**) con distintos aldehídos (**10a**, **10b**, **10c**), utilizando como catalizador Triflato de escandio III [Sc(OTf)₃] en tolueno. La mezcla de reacción se colocó en un tubo con agitador magnético en un reactor de microondas marca CEM Discover System.. El curso de la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, una vez formada la imina correspondiente (**12**) se adiciono una α-isocianoacetamidas (**13**) para dar como producto un 5-aminooxazol (**14**). Finalmente se adiciono anhídrido maleico (**15**) para formar las pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas (**16**). El avance de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina.

La técnica que se utilizó para purificar fue cromatografía flash utilizando sílica-gel 230-400 como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes concentraciones de hexano y Acetato de etilo.

La caracterización de las moléculas se realizó mediante el análisis de de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C. El equipo utilizado fue de 500 MHz, CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.

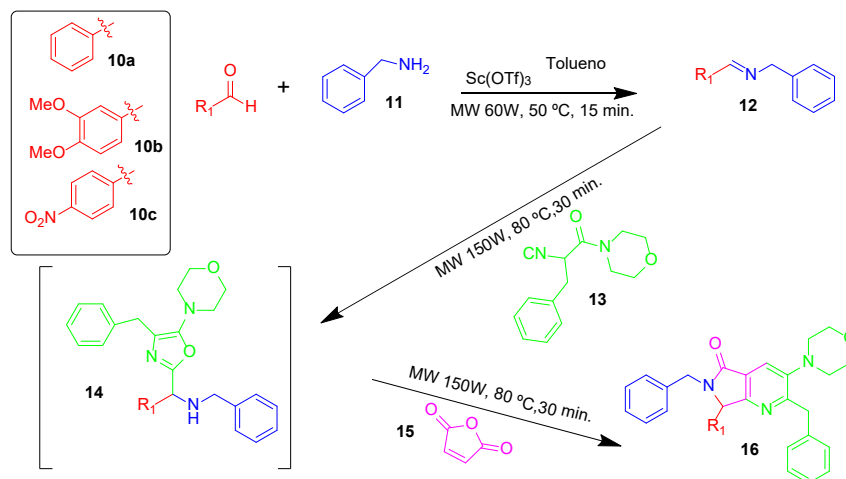



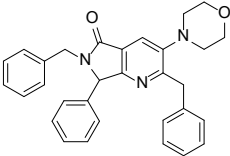
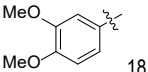
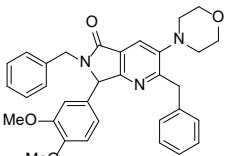
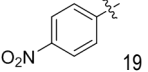
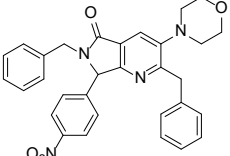
Figura 4: Síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas utilizando diferentes aldehídos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas:

Para la síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas se utilizaron tres distintos aldehídos: benzaldehído (**17**), 3,4 dimetoxibenzaldehído (**18**) y 4-nitrobenzaldehído (**19**) obteniéndose de buenos a moderados rendimientos.

Tabla 1: Rendimientos de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas.

Entrada	R ₁	Producto	% Rendimiento
1	 17		91%
2	 18		73%
3	 19		65%

CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de pirrolo [3,4-b] piridin-5-onas con buenos a excelentes rendimientos.

Las RMC's son herramientas de síntesis eficientes que permiten acceder a moléculas de interés en química medicinal en una etapa de reacción (one-pot), por lo cual contribuyen de manera significativa al área de química verde o sustentable.

La estrategia desarrollada permitió sintetizar las moléculas objetivo en rendimientos moderados a buenos.

Estas moléculas sintetizadas son un ejemplo de la versatilidad que tiene esta reacción y además contienen el núcleo pirrolo [3,4-b] piridin-5-ona el cual es de interés en química medicinal debido a que exhibe diversas propiedades biológicas.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María del Rocío Gámez Montaña y su grupo de investigación por su valiosa ayuda durante mi estancia en el laboratorio ya que me ayudaron mucho en mi formación profesional en el área de síntesis orgánica. A la Universidad de Guanajuato por el apoyo económico otorgado.

REFERENCIAS

1. Dömling, A.; Wang, W.; Wang K. Chem. Rev. 2012, doi: 10.1021/cr100233r/
2. Dömling, A.; Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3168
3. Islas-Jácome, A. et al. Selective reaction route in the construction of the pyrrolo [3,4-b] pyridin-5-one core from a variety of 5-aminoxazoles and maleic anhydride. A DFT study, Tetrahedron Letters 57 (2016) 3496–3500