

SÍNTESIS SUSTENTABLE DE HETEROCICLOS DE INTERÉS EN AGROQUÍMICA EN UNA ETAPA DE REACCIÓN

de León Quiñonez, Kevin Aníbal (1), Gámez Montaña, María del Rocío*(2)

1 [Ingeniería agronómica, Universidad de San Carlos de Guatemala] | [Dirección de correo electrónico: kevinagro2904@gmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [Dirección de correo electrónico: rociogm@ugto.mx]

Resumen

Se describe la síntesis sustentable de compuestos heterociclos de tipo imidazol[1,2-a]piridinas (**8a-d**), utilizando una estrategia enfocada en una reacción de multicomponentes basada en isonitrilos (RMC-I) de tipo Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB-3CR), se evalúa la influencia de 2-aminopiridinas con diferente patrón de sustitución (**6a-d**), con 4-clorobenzaldehído (**5**) y *tert*-butil isonitrilo (**7**) usando irradiación por ultrasonido (USI) a 60°C, bajo condiciones verdes (NH₄Cl como catalizador y EtOH como disolvente).

Abstract

The sustainable synthesis of imidazole [1,2-a] pyridines (**8a-d**) heterocycles is described, using a strategy focused on a multicomponent reaction based on isonitriles (RMC-I) of the Groebke-Blackburn-Bienayme type (GBB-3CR), the influence of 2-aminopyridines with different substitution pattern (**6a-d**), with 4-chlorobenzaldehyde (**5**) and *tert*-butylisonitrile (**7**) is evaluated using ultrasound irradiation (USI) at 60 ° C, under conditions green (NH₄Cl as catalyst and EtOH as solvent).

Palabras Clave

RMC, RMC-I, GBB-3CR, imidazo[1,2-a]piridinas, USI.

INTRODUCCIÓN

Reacciones de multicomponentes (RMC).

Las RMC se definen como procesos convergentes en la que más de dos reactivos reaccionan secuencialmente, para generar un sólo producto el cual contiene todos o la mayoría de los átomos de los materiales de partida. Una característica principal que distingue a las RMCs es la formación de varios enlaces en una sola etapa de reacción, sin aislar los intermediarios o cambiar de las condiciones de reacción.[1]

Las RMC presentan múltiples ventajas en términos de tiempo, costo, seguridad, eficiencia, simplicidad experimental y economía atómica. Estas presentan características importantes que se acercan a una síntesis “ideal”. [2]

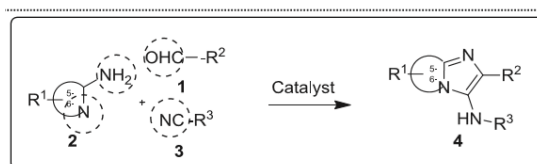
Actualmente las RMC son muy utilizadas en síntesis de compuestos con interés medicinal y agroindustrial. Existe una gran variedad de RMC, por ejemplo: la síntesis de α -aminonitrilos de Strecker (1850), la síntesis de Hantzsch para dihidropiridinas (1882), síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli (1891), la reacción de Mannich (1912).[3]

Reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I)

Las RMC más destacadas son aquellas que se basan en el uso de isonitrilos (RMC-I). La historia del desarrollo de las RMC-I se haya estrictamente ligada a los estudios de reactividad de los isonitrilos. Este grupo funcional se caracteriza por tener una capacidad de reaccionar con electrófilos y con nucleófilos. La química de los isonitrilos comenzó en 1859, cuando Lieke sintetizó el primer isonitrilo. Los ejemplos más representativos donde se usan estos, son las reacciones de Ugi (U-4CR) y de Passerini (P-3CR) y más recientemente la reacción de Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB-3CR). [4]

Reacción de GBB-3CR

La GBB-3CR fue descubierta de forma independiente en 1998 por tres grupos de investigación: Katrin Groebke (Suiza), Christopher Blackburn (Cambridge, EUA) y Hugues Bienayme (Francia). Esta reacción involucra el uso de un aldehído (**1**), una 2-aminoazina (**2**) y un isonitrilo (**3**) en presencia de un catalizador, el cual generalmente es un ácido de Lewis o Brønsted, para generar un derivado de imidazol fusionado y altamente sustituidos (**4**). El uso específico de 2-aminopiridina como 2-aminoazida genera el núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridinas. [5]



Esquema 1. GBB-3CR

La imidazo[1,2-*a*]piridina se considera como un núcleo privilegiado, el cual se encuentra presente en una gran variedad de compuestos bioactivos. Algunos fármacos comerciales incorporan en su estructura este núcleo, por ejemplos una gran variedad de compuestos ansiolíticos como Zolpidem y Alpedim (**Figura 2**).[6]

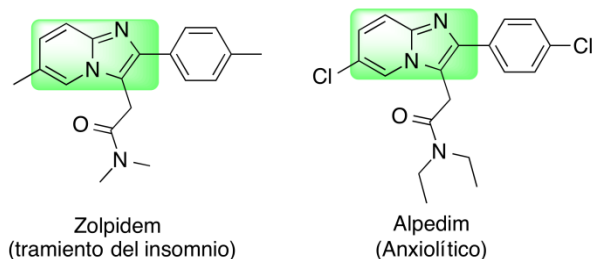


Figura 2. Fármacos que contienen el núcleo de Imidazo[1,2-a]piridina.

OBJETIVO

General

Realizar la síntesis amigable con el medio ambiente de una serie de imidazo[1,2-a]piridinas (**8a-d**) en una etapa de reacción, vía la RMC-I de tipo GBB-3CR.

Específicos

1. Analizar la influencia del sustituyente en 2-aminopiridinas (**6a-d**), en el curso de la reacción GBB
2. Utilizar catalizador y solvente verde como NH_4Cl y EtOH.

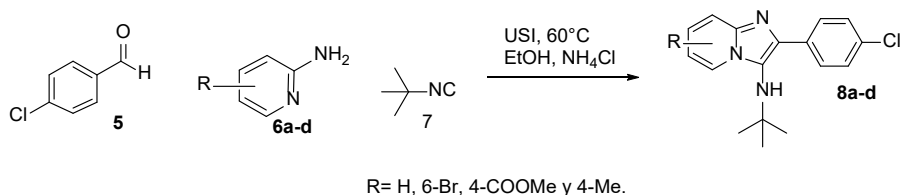
MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron como reactivos: el 4-clorobenzaldehído (**5**), las 2-aminopiridina correspondiente (**6a-d**), *tert*-butil-isonitrilo (**7**), y NH_4Cl como catalizador. Las reacciones se llevaron a cabo en el limpiador ultrasónico Branson 1510 que trabaja a una frecuencia de $42 \text{ kHz} \pm 6\%$. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (c.c.f) en placas de sílica-gel soportadas en aluminio, para el revelado del producto, se utilizó una lámpara UV, 254 nm / 365 nm de 6 watts, modelo UVGL-58. Se utilizó un rota vapor Buchi R-3 para la evaporación de los disolventes. La purificación de los productos se realizó una cromatografía flash en columna utilizando sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionaria y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de hexano y acetato de etilo (v/v). Nombres químicos y estructuras fueron obtenidos usando el software ChemBioDraw Ultra 13.0.2.3020.

RESULTADOS Y DISCUSION

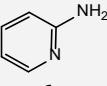
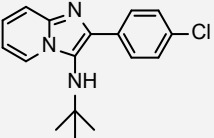

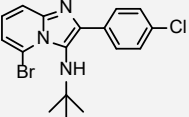
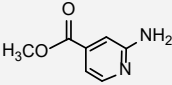
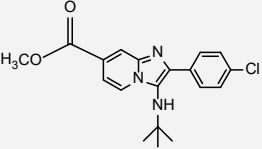
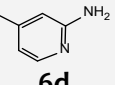
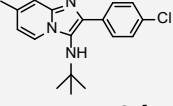
ESQUEMA GENERAL

La estrategia de síntesis involucra una reacción de GBB-3CR entre el 4-clorobenzaldehído (**5**), la 2-aminopiridina correspondiente (**6a-d**) y *tert*-butilisonitrilo (**7**) y se usó como catalizador NH_4Cl .



Esquema 2. Esquema general de la reacción GBB-3CR

Tabla 1. Resultados

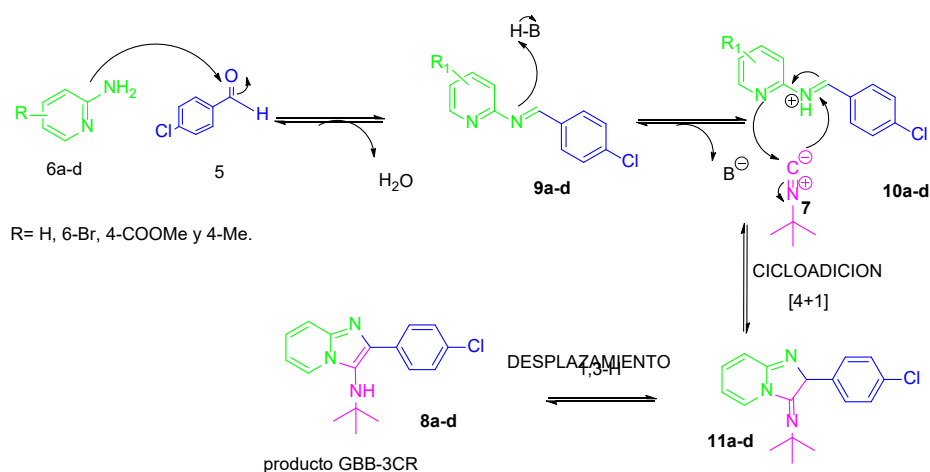
Experimento	2-aminopiridina (6a-d)	Producto	Rendimiento
1.	 6a	 8a	88
2.	 6b	 8b	n.r.
3.	 6c	 8c	81
4.	 6d	 8d	85

[a] 1.0 equiv. of 4-clorobenzaldehido (5), 1.05 equiv. de 2-aminopiridina (6a-d), 1.2 equiv. de *tert*-butil isonitrilo (7), 20% mol NH₄Cl. en EtOH (1.0 M) a 60 °C por 8 h.

Figura 3. Fluorescencias de compuestos 8a-d

En la **Tabla 1**, se muestran los resultados de los productos **8a**, **8c** y **8d** sintetizándose de manera exitosa, con rendimientos buenos entre 81-88%, inicialmente la reacción se realizó a temperatura ambiente teniendo una duración de 24 horas sin embargo no termino de reaccionar. La naturaleza estructural y electrónica del componente amino no influye de manera significativa en los rendimientos variando en componente amino, el producto **8b** no pudo ser sintetizado debido a que hay un efecto estérico entre el Br y el grupo *tert*-butilo.[7]. El efecto de **6b** podría ser analizado usando un isonitrilo menos voluminoso. Los compuestos **8a**, **8c** y **8d** presentarán fluorescencia bajo radiación UV 365 nm (**Figura 3**)

El mecanismo se muestra en el esquema 3, en la primera reacción del mecanismo, el 4-clorobenzaldehído (**5**), y las 2-aminopiridinas correspondientes (**6a-d**), reaccionan inicialmente para la formación de la imina (base de schiff) (**9a-d**) que se produce a través de la condensación de ambos componentes, seguido de la activación de la imina por parte del protón del ácido de Bronsted (NH₄Cl) y posteriormente ocurre una adición nucleofílica del isonitrilo **7** al ion iminio, para dar la base protonada de schiff (**10a-d**), que reacciona con el isonitrilo Para dar el intermediario **11a-d**, finalmente un desplazamiento 1,3-H, posterior genera los 3-aminoimidazoles aromáticos finales (**8a-d**).



Esquema 3. Mecanismo de Reacción

PROCEDIMIENTO

Procedimiento general. En un tubo de microondas se disolvió el 4-clorobenzaldehído (**5**) (1.0 equiv.), en Etanol (1.0 M), posteriormente se adicionó la 2-aminopiridina correspondiente (**6a-d**) (1.05 equiv.) y *tert*-butil isonitrilo (**7**) (1.2 equiv.), se adicionó NH₄Cl (20% mol) como catalizador, seguido de esto, se hizo reaccionar en el sonicador durante 8 h, la reacción fue monitoreada cada 2 h por c.c.f. Una vez desaparecidos los materiales de partida, el crudo de reacción se soportó en sílica en un matraz bola de 25mL, y se purificó por cromatografía flash en columna usando sílica gel y mezclas de hexano:AcOEt (v/v) para obtener el producto puro (**8a-c**).

CONCLUSIONES

Se logró la síntesis verde de imidazo[1,2-*a*]piridinas, vía la estrategia de síntesis GBB-3CR en condiciones amigables con el medio ambiente.

El resultado del experimento 2 mostró que la reacción es susceptible al efecto estérico que resulta del grupo *tert*-butilo y del bromo, lo cual no permitió que ocurra la ciclación. Estos compuestos sintetizados contienen en su estructura el núcleo de imidazopiridina de interés en química medicinal y óptica como en agroquímica. El uso de 2-aminopiridinas sustituidas **6a**, **6c** y **6d**, dieron rendimientos buenos 81-88%.

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada a Dios por cuidarme y protegerme.

A la doctora María del Rocío Gámez Montaña, por permitirme ser parte de su grupo de trabajo.

A todos y cada uno de mis compañeros de laboratorio por su apoyo especialmente y los buenos momentos a su lado.

Cordialmente a Alejandro Rentería Gómez por todo el apoyo brindado, enseñanzas y consejos durante el periodo de aprendizaje.

Finalmente, a la Universidad de Guanajuato por la oportunidad y apoyo brindado.

REFERENCIAS

- [1] a) Pharande, S. G.; Rentería-Gómez, M.A.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2018**, 42, 11294-11298. b) Avarez-Rodríguez, N.V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L.E.; Unnamatla, M. V. B.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1600-1603. c) Unnamatla, M. V. B.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, Á.; Conejo, A.S.; Mahanandaiah, K.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Conejo, A.S.; Velusami, J.; Ramos-Ortiz, G.; Gámez-Montaña, R. *New J. Chem.* **2017**, 41, 9, 3450-3459.
- [2] a) Unnamatla, M. B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S. C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaña, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10576-10583. b) Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cruz-Jiménez, A. E.; Manzano-Velázquez, J. C.; Rojas-Lima, S.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaña, R. *ACS Omega.* **2016**, 1, 943-951. c) Pharande, G. S.; Corrales-Escobosa, A. R.; Gámez-Montaña, R.; *Green Chem.*, **2016**, 19, 1259.
- [3] Alexander Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 3083-3135
- [4] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- [5] Devi, N.; Rawal, R. K.; Singh, V. *Tetrahedron* **2015**, 71 (2), 183-232.
- [6] Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Molecular Diversity* **2015**, 20 (1), 233-254.
- [7] (a) Kishore, K. G.; Basavanag, U. M. V.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaña, R. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (1), 155-158. (b) Unnamatla, M. V. B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S. C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaña, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (21), 10576-10583.