

SÍNTESIS VERDE DE COMPUESTOS ORGÁNICOS DE INTERÉS EN QUÍMICA AMBIENTAL EN UNA ETAPA DE REACCIÓN

Rangel Juárez Miguel Alejandro (1), Gámez Montaña María del Rocío* (2)

1 [Bachillerato General, Escuela de Nivel Medio Superior de Guanajuato, Colegio de Nivel Medio Superior] | [ma.rangeljuarez@ugto.mx]

2 [Departamento de química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [rociogam@ugto.mx]

Resumen

En el siguiente artículo se describe la síntesis vía la reacción de multicomponentes basada en isonitrilos de Groebke -Blackburn-Bienaymé (RMC-I GBB) de análogos de imidazo [1,2-a] piridina, de interés en química medicinal. La síntesis se realizó en condiciones amigables para el ambiente en sonicación y libre de solvente, modificando la naturaleza electrónica del componente amino, para determinar su influencia en el curso de la reacción. Los análogos de imidazo [1,2-a] piridina se obtuvieron en excelentes rendimientos de 84-85%, la metodología desarrollada basada en la RMC-I de GBB es amigable con el medio ambiente y permitió sintetizar análogos de imidazo [1,2-a]piridina de interés en química medicinal.

Abstract

Herein we describe the synthesis of imidazo [1,2-a] pyridine analogs of interest in medicinal chemistry via three component GBB IMCR. The synthesis was carried out under environmental friendly solvent-free sonication conditions, modifying the electronic nature of the amine component to determinate the scope of the reaction. The analogs of imidazo [1,2-a] pyridine were obtained in excellent yields of 84-85%. The GBB IMCR methodology developed herein is a eco-friendly and allowed the synthesis of imidazo [1,2-a] pyridine analogs of interest in medicinal chemistry.

Palabras Clave

Reacción Multicomponente (RMC); GBB; Química Verde

INTRODUCCIÓN

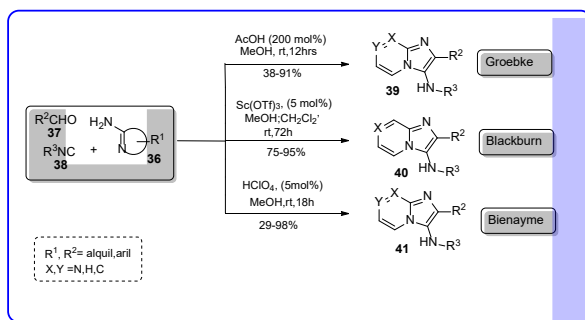
Reacciones multicomponentes

A lo largo del último siglo, la investigación científica y el desarrollo de nuevas metodologías y/o estrategias para la síntesis de compuestos bioactivos, constituye un área de investigación en constante desarrollo. En este contexto el interés se centra en que las nuevas metodologías desarrolladas sean eficientes, económicas y que además se lleven a cabo en condiciones amigables para el ambiente contribuyendo así al área de la química verde. [1] La “química verde” se define como el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas al ser humano y al medio ambiente [2] En este sentido, es importante resaltar algunos de los principios de la química verde: [3] 1) Prevención. Es preferible evitar la producción de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez que se haya formado. 2). Economía atómica. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos. 3). Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente. 5). Utilizar solventes de baja toxicidad. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.), y en el caso de que se utilicen, que sean lo más inocuos posible. 6). Disminuir el consumo energético. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes. 7). Minimizar el potencial de accidentes químicos. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios. Es de suma importancia para los científicos de hoy poder llevar a cabo <<la síntesis ideal>> es decir que sea redituable económicamente, los rendimientos sean altos, los procesos sean repetibles, sean seguros y viables, pero sobre todo evitar o reducir al máximo el daño al ambiente.

Reacción “Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB)”

La RMC-I de GBB es el método de elección para sintetizar el núcleo de imidazo-[1,2-a] piridina la cual se dio a conocer de manera independiente en 1998 por tres grupos de investigación; Katrin Groebke (Suiza), Christopher Blackburn (Cambridge, EE.UU.), y Hugues Bienaymé (Francia) y consiste en la reacción entre una amidina (2-aminopiridina, pirimidina o pirazina), un aldehído e isonitrilo en presencia de un catalizador ácido (Lewis o de Bronsted). (Esquema 1) [4]

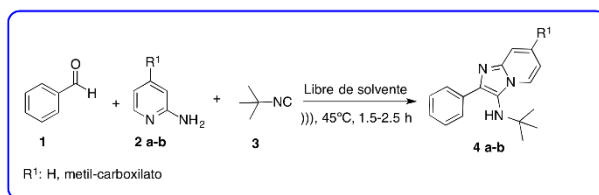
Esta variante de la reacción de Ugi es también conocida como una reacción de Ugi interrumpida. Esta reacción en los últimos años se ha convertido en una herramienta poderosa en la síntesis orgánica ya que permite generar derivados de imidazol altamente sustituidos, fusionados y/o funcionalizados en una etapa de reacción.



Esquema 1: Reacción de multicomponentes de GBB.

La RMC GBB permite sintetizar heterociclos del tipo imidazoles los cuales son considerados estructuras privilegiadas en química medicinal. Este heterociclo esta presente en la estructura de fármacos , como el sedante zolpidem, la olprinona que es una droga para la insuficiencia cardíaca, soraprazan (antiulceroso en fase II), y muchos otros compuestos que se encuentran en estudios biológicos y evaluación preclínica, los cuales podrían tener aplicaciones en diferentes enfermedades (corazón, úlceras, migrañas) lo cual permite visualizar el amplio espectro terapéutico de esta clase de heterociclos nitrogenados. En este contexto, la reacción GBB representa la ruta principal y más sencilla para la síntesis orientada a la diversidad de este fármaco. [5]

El objetivo de este proyecto es sintetizar análogos del núcleo de imidazo [1,2-a] piridina via la RMC-I de GBB en condiciones amigables con el medio ambiente mediante una metodología libre de solvente y utilizando como fuente de energía sonicación.(Esquema 2).



Esquema 2: Esquema de síntesis de imidazopirina via la RMC-I GBB.

MATERIALES Y MÉTODOS

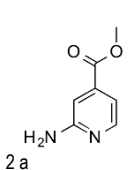
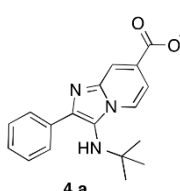
Se realizó la síntesis de análogos de imidazo [1,2-a] piridina a partir de un aldehído, una amino-piridina y un isonitrilo en donde se varió la naturaleza estructural y electrónica de la 2-amino-piridina para determinar el alcance de la reacción.

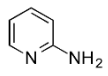
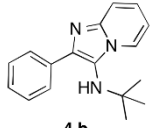
La reacción se llevó a cabo en tubos de vidrio libre de solvente a 45°C en sonicación. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina (TLC), al término de la reacción los productos se purificaron por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (7.5:2.5). La caracterización de las moléculas se realizó mediante el análisis de RMN de ¹H y ¹³C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestran las estructuras de los compuestos sintetizados y los rendimientos. Como se puede observar el sustituyente en el anillo de piridina del componente amino no influye en el rendimiento obtenido.

Tabla 1. Rendimientos de los compuestos 4a-b

Exp.	Amina	Producto de GBB	Rendimiento
1	 2 a	 4 a	85%

2	 2 b	 4 b	84%
---	------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **4b** se muestran en la imagen 1 y 2.

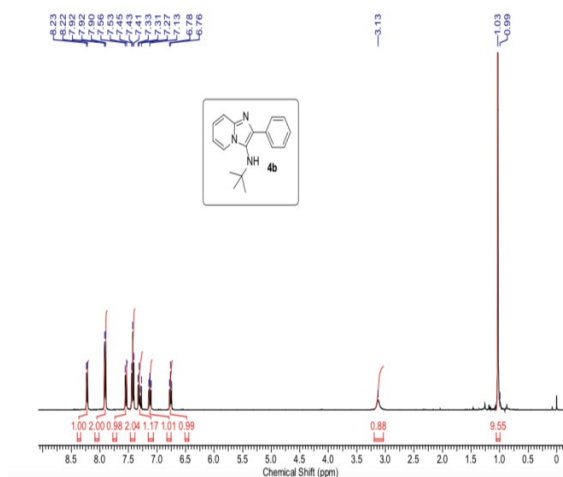


IMAGEN 1: Espectro de resonancia de ^1H del compuesto **4b**

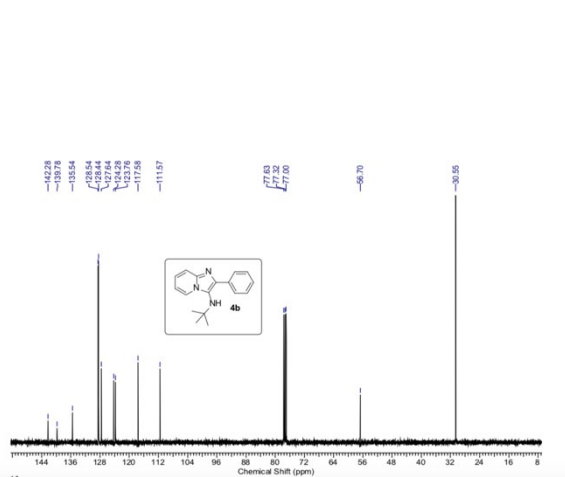


IMAGEN 5: Espectro de resonancia de ^{13}C del compuesto **4b**

CONCLUSIONES

Se logró el objetivo con la síntesis de compuestos heterocíclicos con excelentes rendimientos (**84-85%**) en condiciones amigables para el medio ambiente, la metodología desarrollada permitió sintetizar análogos de imidazo [1,2-*a*] piridina libre de solvente y en sonicación vía la RMC-I de GBB.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los alumnos de doctorado en química de la División de Ciencias Naturales y Exactas De Guanajuato: Sandra Cecilia Ramírez López y Manuel Alejandro Rentería Gómez por haberme enseñado y dirigido en el área de trabajo.

Agradezco a la Dra. María del Rocío Gámez Montañó por darme la oportunidad de formar parte de uno de los grupos de investigación más prestigiosos de México y tener la experiencia de trabajar en un laboratorio de síntesis orgánica.

REFERENCIAS

- [1] Vilches, A. y Gil Pérez, D. (2013). Ciencia de la sustentabilidad: Un nuevo campo de conocimientos al que la química y la educación está contribuyendo. *Educación Química*, 24(2) 199-206.
- [2] Anastas, P. y Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Reviews*, 39, 302-312.
- [3] Pharande, S. G.; Rentería-Gómez, M.A.; Gámez-Montaño, R. (2018) *New J. Chem.* 42, 11294-11298.
- [4] Avarez-Rodríguez, N.V.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Cárdenas-Galindo, L.E.; Unnamatla, M. V. B.; Gámez-Montaño, R. (2018) *New J. Chem.* 42, 1600-1603.
- [5] Unnamatla, M. V. B.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A.S.; Mahanandaiah, K.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Conejo, A.S.; Velusami, J.; Ramos-Ortiz, G.; Gámez-Montaño, R. *New J. Chem.* 2017. 41, 9, 3450-3459.
- [6] Unnamatla, M. B.; Islas-Jácome, A.; Quezada-Soto, A.; Ramírez-López, S. C.; Flores-Álamo, M.; Gámez-Montaño, (2016) *R. J. Org. Chem.*, 81, 10576-10583.
- [7] Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Cruz-Jiménez, A. E.; Manzano-Velázquez, J. C.; Rojas-Lima, S.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaño, (2016) *R. ACS Omega.*, 1, 943-9
- [8] Pharande, G. S.; Corrales-Escobosa, A. R.; Gámez-Montaño, R. (2016) *Green Chem.*, 19, 1259.