

SÍNTESIS DE TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE MULTICOMPONENTES UGI-AZIDA

Diana Guadalupe García García¹, Shrikant G. Pharande¹, María del Rocío Gámez Montaña¹

¹ Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas; Departamento de Química; Noria Alta, S/N, Col. Noria Alta. C.P: 36050; Guanajuato, Gto., Teléfono (473)73200 06, Ext. 8191.

RESUMEN

Las reacciones de multicomponentes han sido reconocidas como herramientas eficientes en la síntesis orgánica sostenible debido a que presentan la mayoría de los criterios señalados por la filosofía de la Química Verde. Por lo cual se da a conocer el desarrollo de una estrategia sintética de tetrazoles 1,5-disustituidos activada por agua endógena y acelerada por ultrasonidos mediante una reacción de Ugi-Azida sin disolvente ni catalizador publicada en la revista de alto impacto *Green Chemistry* por el grupo de investigación de la Dra. María del Rocío Gámez Montaña. Es importante resaltar que el trabajo fue realizado en su totalidad en la Universidad de Guanajuato.

Palabras Clave: reacción de multicomponentes, Ugi-Azida, tetrazoles 1,5-disustituidos, química verde, one-pot.

INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica ha contribuido excepcionalmente en el desarrollo de moléculas valiosas para diferentes áreas que benefician y/o impactan a la sociedad como la química medicinal, agroquímica y óptica. En la actualidad, los químicos orgánicos sintéticos, así como sus predecesores; se caracterizan por ser apasionados en la búsqueda de crear moléculas con propiedades avanzadas y estructuras químicas de interés. Desafortunadamente gran proporción de la comunidad científica no ha tomado conciencia de su responsabilidad por el impacto en el medio ambiente (Wang, P. et al., 2012)

Con el inicio del siglo XXI, el interés en la Química Verde se ha incrementado, con el objetivo de remodelar la forma en que los químicos conciben la síntesis, centrándose en el desarrollo de alternativas sostenibles a las estrategias ya existentes, y que permitan incluir consideraciones ambientales en la etapa de diseño del proceso (Răzvan, C. Ruijter, E. & Orru, R., 2014). En 1998, Paul Anastas y John Warner formularon un conjunto de 12 principios (*Figura 1*):

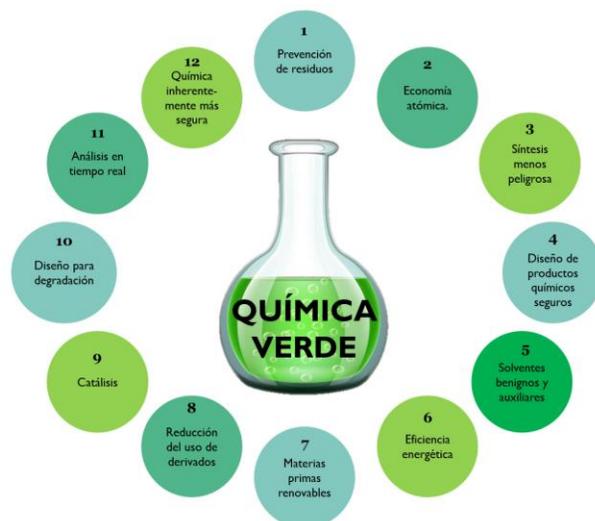


Figura 1. Principios de la Química Verde.

Reacciones de multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (MCR, por sus siglas en inglés) son procesos one-pot en los cuales se combinan de manera secuencial al menos tres reactivos en el mismo matraz para generar un producto que contiene todos o la mayoría de los átomos de los materiales de partida (Zhu, J., Bienaymé, H., 2005).

La primera contribución moderna para el desarrollo de la química de multicomponentes fue reportada por Adolph Strecker en 1850. El paso crucial en la síntesis de α -aminoácidos es la formación de α -amino nitrilos a partir de aldehídos, ácido cianhídrico (HCN) y amoníaco (NH₃) en una hidrólisis one-pot subsecuente (Satish, G., 2017).

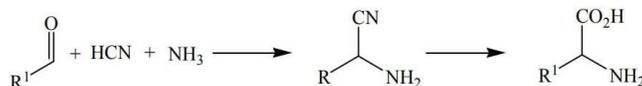


Figura 2. Síntesis de α -aminoácidos de Strecker.

Por otro lado, la primera MCR que involucró isocianuros (I-MCR) fue descubierta en 1921 por Mario Passerini. Un proceso one-pot de tres componentes (3CR): un ácido carboxílico, compuesto carbonílico e isocianuros para la formación de α -aciloxi carboxamidas (Passerini, M., Gazz, C., 1921).

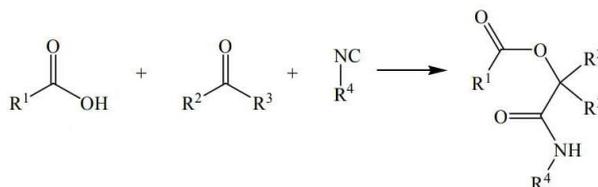


Figura 3. Reacción de 3 componentes de Passerini (Passerini-3CR).

En el año de 1959 Ivan Karl Ugi descubrió una variante importante de I-MCR, de cuatro componentes (Ugi-4CR): aldehído, amina primaria, ácido carboxílico e isocianuro; siendo utilizada en la actualidad para generar α -acetoamido

amidas. Así como la variante de Ugi con tres componentes (Ugi-3CR) para la obtención de α -amino amidas (Ngouansavanh, T., Zhu, J., 2007).

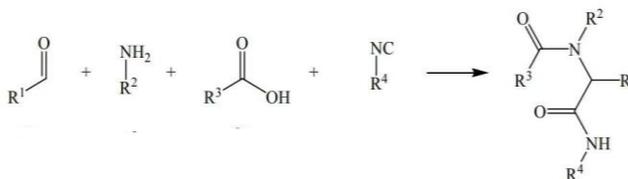


Figura 4. Reacción de cuatro componentes Ugi (Ugi-4CR).

En este contexto, las MCR son una de las metodologías sintéticas sostenibles, que ha adquirido particular valor en las últimas décadas. Sin embargo, entre los químicos orgánicos aún no se tiene la conciencia de su eficiencia al cumplir muchos de los criterios establecidos por la filosofía de la Química Verde en el diseño, síntesis y posterior desarrollo (Răzvan, C. Ruijter, E. & Orru, R., 2014).

A continuación, se exponen los puntos principales de cómo abordan los 12 principios de la Química Verde:

- Tienen buenas conversiones y excelente selectividad; por tanto, no generan subproductos de alto peso molecular (agua, alcoholes, aminas o sales comunes). Además, el aislamiento y purificación se simplifican, previniendo la generación de residuos.
- Los productos de RMCs tienen más del 80% de los átomos de los reactivos.
- Se usan reactivos bastante simples y no peligrosos, como: aminas primarias y secundarias; aldehídos, cetonas, compuestos 1,3-dicarbonilos, ácidos carboxílicos, aceptores de Michael.
- La aplicación más importante de RMCs es la generación de bibliotecas para descubrimiento y diseño de fármacos. Por ende, los productos son seguros por diseño.
- Son ejecutadas en agua, líquidos iónicos, entre otros. Siendo que muchas se realizan en ausencia de solvente.
- Se producen en condiciones suaves, a temperaturas y presiones ambientales. Algunas han sido optimizadas con radiación de microondas o ultrasonido.
- Emplean reactivos bastante elementales, pero que muestran la reactividad necesaria para obtener productos de mayor complejidad.
- Dentro de la mayoría de RMCs es innecesario el uso de grupos protectores.
- Algunas son catalizadas enantioselectivamente, se puede hacer uso de biocatalizadores y organocatalizador.
- Los productos tienen alta densidad de enlaces carbono-heteroátomo son susceptibles a la degradación.
- El monitoreo en tiempo real se logra y tienen buen comportamiento respecto a la seguridad, son moderadamente exotérmicas y relativamente lentas. Este tipo de química es robusta, escalable y simple (Răzvan, C. Ruijter, E. & Orru, R., 2014).

Reacción de multicomponentes Ugi-Azida

La reacción de Ugi-Azida (UAR) fue reportada en 1961 por Ugi. El ácido carboxílico usado en la reacción de Ugi clásica es reemplazado por ácido hidrazoico (generado *in situ* de $\text{NaN}_3/\text{TMSN}_3$) para la obtención de tetrazoles 1,5-disustituidos (Ugi, I., Steincruckner, C., 1961).

El mecanismo propuesto para esta one-pot 4-CR involucra las siguientes etapas: una condensación entre la amina y el compuesto carbonílico originando el intermediario **f**, el cual después de la protonación por HN_3 reacciona vía adición nucleofílica con el isocianuro para formar el compuesto **h**. Después, este reacciona con N_3^- dando lugar al intermediario **i**. Finalmente, una ciclación intramolecular ocurre formándose el 1,5-DS-T (Figura 5) (Ugi, I., Steincruckner, C., 1961).

La post-funcionalización de las RMC de Ugi, permite que se tenga un potencial sintético extraordinario, ya que se genera una diversidad estructural (Sebtj, S. et al. 1983).

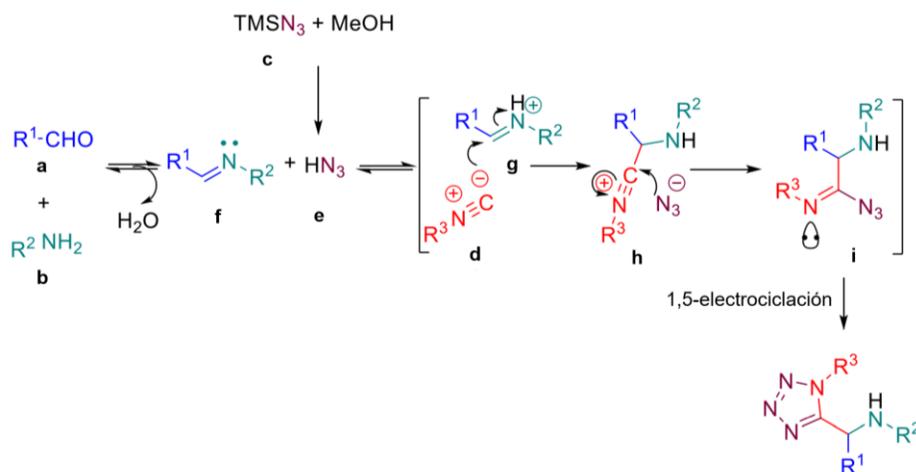


Figura 5. Mecanismo de reacción Ugi-Azida.

Tetrazoles 1,5-disustituidos

Los tetrazoles 1,5-disustituidos (1,5-DS-T) son bioisómeros del enlace cis-amida en péptidos debido a sus propiedades fisicoquímicas similares en sistemas vivos (Zabrocki, J. et al., 1988).

Son una clase importante de heterociclos con un gran rango de aplicaciones en química medicinal debido a su privilegiada actividad biológica, por ejemplo, Losartán es un antagonista del receptor de angiotensina II usado para tratar la hipertensión. Además, se usan como ligandos bidentados, precursores de estructuras metálicas, agentes de bioimagen, agentes de fotoimagen y materiales de alta energía (Shrikant, G., Corrales, A., Gámez, R., 2017).

Se han desarrollado diversas metodologías para la preparación de compuestos con un sistema de anillo de tetrazol, las principales rutas de síntesis para 1,5-DS-T's son las ciclaciones intramoleculares [3+2] y la reacción de Ugi-azida (Maleki, A. & Sarvary, A., 2015).

Existen dos informes de Kalinski et al. (2006) y Patil et al. (2014) en los que parten de anilinas en condiciones clásicas de AU con un ejemplo en cada uno, pero se requirieron tiempos de reacción prolongados (de horas a días).

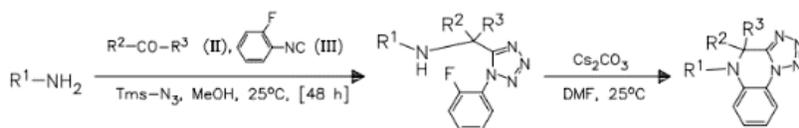


Figura 6. Síntesis de 4,5-dihidotetrazolo[1,5-a]quinoxalines fusionados mediante Ugi/ S_NAr reportada por Kalinski et al.

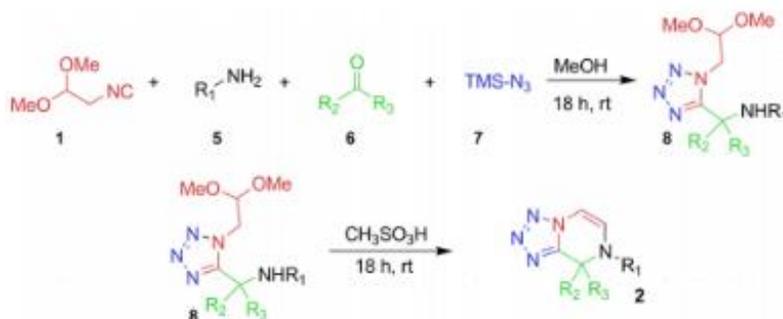


Figura 7. Síntesis de tetrazolo piperazina reportada por Patil et al.

En general, las metodologías reportadas para la obtención de 1,5-DS-T's, que presentan actividad biológica, han sido reportadas en condiciones clásicas con tiempos de reacción prolongados y condiciones severas como altas temperaturas (100–150°C) y catalizadores tóxicos. El uso de MCR resulta atractivo para la formación de estas moléculas debido a que se obtienen moléculas complejas en una sola etapa de reacción con rendimientos de moderados a buenos.

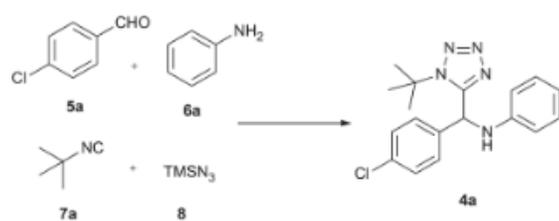
Este artículo tiene como objetivo divulgar el desarrollo de una metodología one-pot para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos, dicha estrategia sintética implica una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Azida.

DISCUSIÓN

En 2017, Gámez-Montaña et al. reportó una síntesis activada por agua endógena y acelerada por ultrasonido de tetrazoles 1,5-disustituidos mediante una reacción de Ugi-Azida. Metodologías convencionales vía Ugi-Azida generalmente se llevan a cabo en presencia de solventes polares apróticos como dimetilformamida (DMF). A continuación, se revisarán los resultados de la estrategia desarrollada debido a que es la primera en su género libre de solvente y catalizador, representando una contribución relevante en el área de I-MCR así como en la síntesis de 1,5-DS-T's.

Las condiciones de radiación ultrasónica (USI) se emplean debido a que el efecto de cavitación es responsable de la mejora en solubilidad, difusividad y transporte masivo, lo cual se ve reflejado en la disminución del tiempo de reacción y en la minimización de la formación de subproductos.

En consecuencia, procedieron a encontrar las condiciones óptimas para acceder a 1,5-DS-T's, realizando la reacción UA usando 4-clorobenzaldehído (5a), anilina (6a), t-butil isocianuro (7a) y TMSN₃ (8) en cantidades equimolares; obteniendo que se llevarán a cabo sin solvente a 25°C en USI durante 30 minutos ([Tabla 1, entrada 7](#)).



Entry	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	H ₂ O	25	24	NR
2	H ₂ O	80	12	NR
3	H ₂ O	25 ^c	2	Trace
4	MeOH	25	12	63
5	MeOH	25 ^c	0.5	78
6	MeOH : H ₂ O (1 : 1)	25 ^c	0.5	81
7	—	25 ^c	0.5	97
8	—	25	2	75

Tabla 1. Optimización de condiciones de reacción.

Tras optimizar las condiciones de reacción, se probó el alcance del sustrato usando una variedad de aldehídos, aminas e isocianuros, electrónica y estructuralmente diferentes para obtener 4a–v de 1,5-DS-T (Tabla 2) obteniendo rendimientos de moderados a excelentes, demostrando claramente la versatilidad del protocolo.

Estos compuestos se caracterizaron por puntos de fusión, NMR (1H,13C), FTIR y HRMs. Además, se obtuvo un cristal adecuado para el análisis de difracción de rayos X para confirmar la estructura del 1,5-DS-T.

da lugar al intermedio (IV). A continuación, se produce una electrociclación 1,5 espontánea para producir el 1,5-DS-T como producto final.

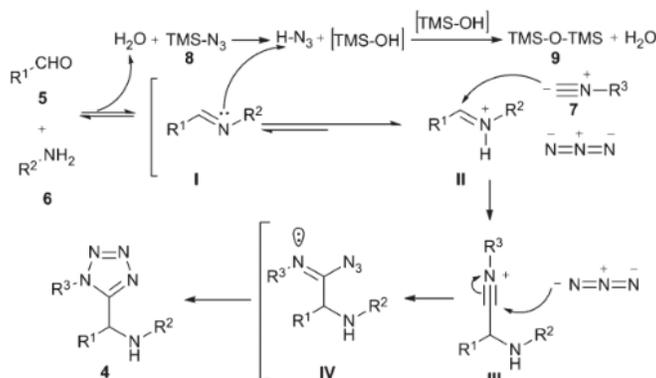


Figura 8. Mecanismo de reacción plausible para la síntesis de 1,5-DS-T propuesto por Gámez-Montaño et al.

Con anterioridad, Shahriza (2013) y Safa (2014) describieron una reacción UA libre de solventes utilizando ácidos de Lewis como catalizadores hacia 1,5-DS-T. Sin embargo, ambos dieron un mecanismo de reacción sin detalles y poca explicación de la formación de ácido hidrazoico.

Esto permite decir que los hallazgos realizados por el grupo de investigadores son una gran contribución ya que logran explicar el papel clave del agua endógena proveniente de la condensación inicial.

CONCLUSIONES

La metodología reportada es una alternativa sostenible para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos principalmente por sus condiciones suaves y responsabilidad hacia el medio ambiente. Ofreciendo un mecanismo de reacción sólido para la reacción UA libre de solvente y catalizador que explica la formación del ácido hidrazoico desencadenado por el agua endógena formada mediante el intercambio de un protón con TMSN₃. Además, contribuye de manera excepcional en el desarrollo de I-MCR que utilizan condiciones USI sin solvente.

En general, los procesos one-pot basados en reacciones de multicomponentes exhiben una buena compatibilidad con la síntesis orgánica sostenible de acuerdo con lo establecido en los doce principios de la Química Verde, las cuales permiten que los químicos sintéticos estén más cerca de una síntesis ideal.

REFERENCIAS

1. Cano, P., Islas-Jácome, A., González-Morrero, J., Yépez-Mulia, L., Calzada, F., Gámez-Montaño, R. *Biorg. Med. Chem.*, 2014, 22, 1370.
2. Cioc, R., Ruijter, E., Orru, R. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry*, 2014, 16, 2958-2975.

3. Kalinski, C., Umkehrer, M., Gonnard, S., Jager, N., Ross, G., Hiller, W. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 2041.
4. Maleki, A., Sarvary, A., *RSC Adv.*, 2015, 5, 60938
5. Ngouansavanh, T., Zhu, J. *Angew. Chem.*, 2007, 46, 5775–5778.
6. Patil, P., Khoury, K., Herdtweck, E., Dömling, A. *Org. Lett.*, 2014, 16, 5736
7. Passerini, M., Gazz, C. *Chim. Ital.*, 1921, 51, 126.
8. Safa, K., Shokri, T., Abbasi, H., Teimuri-Mofrad, R. *Heterocycl. Chem.*, 2014, 51, 80.
9. Satish, G. Synthesis of Different Heterocyclic Compounds by Using DHA, 2017, 37–60. doi:10.1016/b978-0-08-101926-9.00003-1
10. Sebti, S., Foucaud, A., *Synthesis*, 1983, 546.
11. Shahrisa, A., Esmati, S. *Synlett*, 2013, 24, 595.
12. Shrikant, P., Corrales, A., Gámez, R. *Green Chem.* 2017, 19, 1259–1262.
13. Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber.* 1961, 94, 734.
14. Wang, P.; Dong, J. Brailsford, K.; Iyer, S. D.; Townsend, Q.; Zhang, R. C.; Hendrickson, J.; Shieh, M. A. S.; Moore, S. J.; Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, 51, 11576– 11584.
15. Zabrocki, J., Smith, G., Dubner, J., Ijima, H., Marshall, G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5875.
16. Zhu, J., Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.