



## UNA SÍNTESIS PRACTICA DE SALES DE PIRIDINIO UTILIZANDO EL REACTIVO $\lambda^3$ -HIPERVALENTE DE YODO (PIFA).

### A PRÁCTICAL SYNTHESIS OF PYRIDINIUM SALTS USING THE HIPERVALENT $\lambda^3$ -IODINE REAGENT (PIFA)

Pradip Nahide,<sup>a</sup> Victor Chavero Lozano,<sup>a</sup> Ernesto García Medina,<sup>a</sup> Velayudam Ramadoss,<sup>a</sup> Eduardo Peña Cabrera,<sup>a</sup> Miguel A. Vázquez Guevara,<sup>a</sup> Juan M. Juárez Ruiz<sup>a</sup> y César R. Solorio Alvarado<sup>\*a</sup>

e-mail: [csolorio@ugto.mx](mailto:csolorio@ugto.mx)

<sup>a</sup>Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química. Norial Alta S/N, 36050 Guanajuato, Guanajuato.

#### RESUMEN:

En este estudio se describe una síntesis eficiente de sales de piridinio utilizando yodo hipervalente. Se realizaron una serie de reacciones entre piridinas 3-halosustituidas así como 3,5-dihalosustituidas y [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA) a fin de preparar sales de piridinio N-H sustituidas. La versatilidad del método provee muchas ventajas tales como realizar una sola etapa de síntesis logrando rendimientos de moderados a excelentes. Todos los productos fueron caracterizados por <sup>1</sup>H RMN.

**PALABRAS CLAVE:** Sales de piridinio, reactivo  $\lambda^3$ -hipervalente de yodo, PIFA.

#### ABSTRACT:

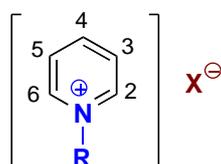
An efficient synthesis of pyridinium salts by hypervalent iodine reagent is reported. A series of reactions of 3-halosubstituted and 3,5-dihalosubstituted pyridines with [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (PIFA) was carried out to prepare N-H substituted pyridinium salts. This versatile method provides several advantages such as using a simple workup procedure, and affording moderate to excellent yields. All products were characterized by <sup>1</sup>H RMN.

**KEY WORDS:** Pyridinium salts, hypervalent  $\lambda^3$ -iodine reagent, PIFA.



## INTRODUCCIÓN

Las sales de piridinio son anillos heterocíclicos de seis átomos derivados de la piridina. Son sistemas planos totalmente conjugados, con seis electrones  $\pi$ . Al cumplir con la regla de Hückel y poseer todas las características anteriores son sistemas aromáticos. En las sales de piridinio el nitrógeno presente está sustituido impartiendo un carácter iónico a la molécula (Figura 1).



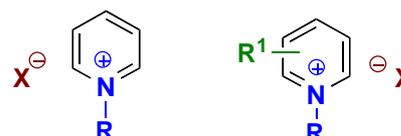
$R =$  H, alquilo, arilo, bencilo, etc.

$X^- =$  Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, TFA<sup>-</sup>, etc.

**Figura 1.** Estructura general de una sal de piridinio.

Esta clase de compuestos heterocíclicos insaturados pueden tener diferentes grupos funcionales en el anillo de piridina o en el átomo de nitrógeno. Las sales de piridinio se usan como agentes acilantes,<sup>1</sup> catalizadores de transferencia de fase,<sup>2</sup> biosidas con un amplio rango de actividad antimicrobiana,<sup>3</sup> colorantes,<sup>4</sup> y tensoactivos catiónicos. Las sales de 1-alquilpiridinio, que son líquidas a temperatura ambiente, son conocidas como líquidos iónicos. Estos se consideran potencialmente como los nuevos disolventes en síntesis y

catálisis. La diversidad estructural en las sales de piridinio es grande, así podemos encontrar anillos con y sin sustituyentes pero también N-sustituidos, tal como se ilustra a continuación (Figura 2).

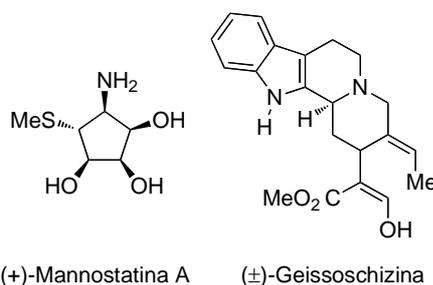


$R =$  Ester, Alcoxi, Bencilo

$R^1 =$  NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, SR

**Figura 2.** Variedad estructural en las sales de piridinio.

Adicionalmente las sales de piridinio son compuestos utilizados como sustratos o reactivos en una gran variedad de reacciones en síntesis orgánica. De manera importante podemos mencionar algunas aplicaciones de sales de piridinio en la síntesis total de la (+)-Mannostatina A<sup>5</sup> y la (±)-Geissoschizina<sup>6</sup> (Figura 3).

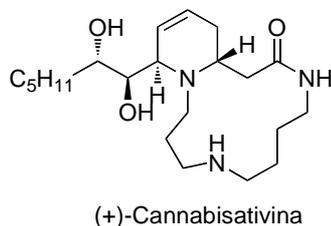


**Figura 3.** Productos naturales sintetizados utilizando sales de piridinio

Cabe citar que la (+)-Cannabisativina<sup>7</sup> es un derivado



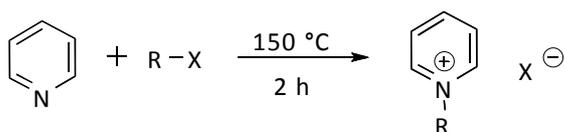
tetrahidropiridina en cuya síntesis total se utilizó también una sal de piridinio como material de partida (Figura 4).



**Figura 4.** Producto natural tetrahidropiridínico en cuya síntesis se utilizó sales de piridinio.

## MÉTODOS DE SÍNTESIS PARA SALES DE PIRIDINIO

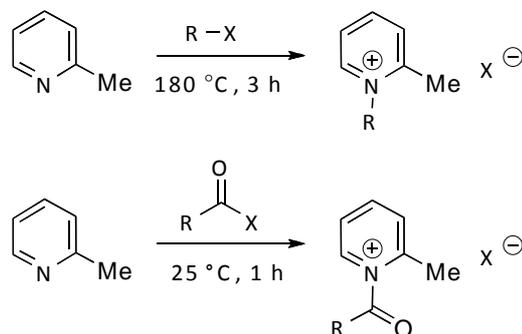
Se conocen distintas rutas de síntesis para obtener sales de piridinio. El método comúnmente usado es la reacción de Menshutkin.<sup>8</sup> Este método general consiste en la reacción SN2 de un derivado de la piridina con un haluro orgánico (Ecuación 1).



**Ecuación 1.** Método general para la síntesis de sales de piridinio.

Estas sales pueden ser preparadas por la reacción de piridina con haluros de alquilo o sulfatos de alquilo a 150 °C por dos horas en ausencia de disolvente. La reacción sigue un mecanismo de sustitución

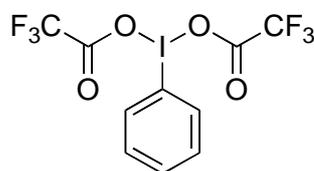
nucleofílica bimolecular como el que se ilustra en la ecuación 1 (Esquema 1).



**Esquema 1.** Ejemplos de síntesis de sales de piridinio

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Considerando los antecedentes, se establece la hipótesis que la síntesis de sales de piridinio, específicamente trifluoroacetoxipiridinio podría tener lugar utilizando agentes oxidantes fuertes. Se visualizó que derivados de reactivos  $\lambda^3$ -hipervalentes de yodo, podrían generar sales de piridinio tras su hidrólisis controlada. Específicamente el [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA) fue considerado (Figura 5).

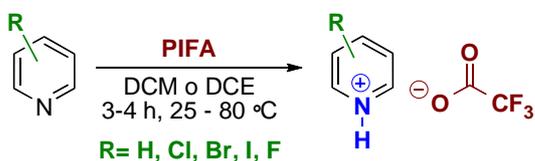


**Figura 5.** Estructura del reactivo [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA).

A continuación se reporta una estrategia eficiente y sencilla para la síntesis de sales de piridinio. Para ello se consideró la reacción entre piridinas



3-halosustituidas así como 2,5-dihalosustituidas con [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benzeno (PIFA) (Ecuación 2).



**Ecuación 2.** Nuevo método de síntesis para sales de piridinio utilizando PIFA.

Los experimentos iniciales se llevaron a cabo utilizando 3-nitropiridina como sistema modelo a fin de optimizar las condiciones de reacción (Esquema 2).



3-NO <sub>2</sub> -Py (equiv)	PIFA (equiv)	T (°C)	t (h)	DIS	Resultado (% R)
1	1	25	3	DCM	N.R.
1	1	25	24	DCM	N.R.
1	1	40	3	DCM	N.R.
1	1	40	24	DCM	N.R.
1	2	40	24	DCM	N.R.
1	2	40	24	DCM	N.R.
1	1	80	3	DCE	N.R.
1	1	80	24	DCE	N.R.
1	2	100	24	DCE	N.R.
1	3	100	24	DCE	N.R.

**Esquema 2.** Síntesis fallida de sales de piridinio utilizando PIFA y 3-NO<sub>2</sub>-Py.

Se probaron varias condiciones de reacción entre ellas la variación de disolvente o variación de temperatura así como distintos tiempos de reacción. Se utilizaron distintas cantidades estequiométricas de PIFA iniciando con 1 equivalente hasta incluso 200 mol% en exceso. Sin embargo después de

varios intentos por hacer reaccionar este sustrato el único resultado observado fue la nula reactividad.

No obstante al intentar la formación de sales de piridinio utilizando otras piridinas, encontramos los resultados deseados (Esquema 3).



EJEM	R	DIS	T (°C)	t (h)	%R
1	H	DCE	80	4	60
2	3-F	DCM	25	3	24
3	3-Cl	DCM	25	3.5	81
4	3-Br	DCM	25	3	94
5	3-I	DCM	25	3	72
6	3,5-F	DCM	25	4	52
7	3,5-Cl	DCM	25	4	40

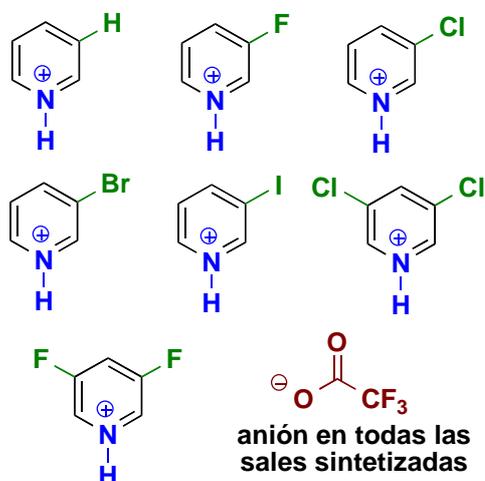
**Esquema 3.** Sales de trifluoroacetoxipiridinio sintetizadas utilizando halopiridinas y PIFA.

Bajo estas condiciones la formación de sales de piridinio tuvo lugar obteniendo los correspondientes trifluoroacetoxipiridinos. Para ello se siguieron protocolos exhaustivos de optimización. Se determinó que las condiciones óptimas son **1.1 equivalentes de PIFA en DCM a 25 °C, sin atmósfera inerte**. A excepción de la piridina que tuvo que ser calentada a 80 °C el resto de sustratos procede a la formación de las correspondientes sales bajo condiciones suaves de reacción.

A fin de ilustra mejor los ejemplos de las piridinas obtenidas, se



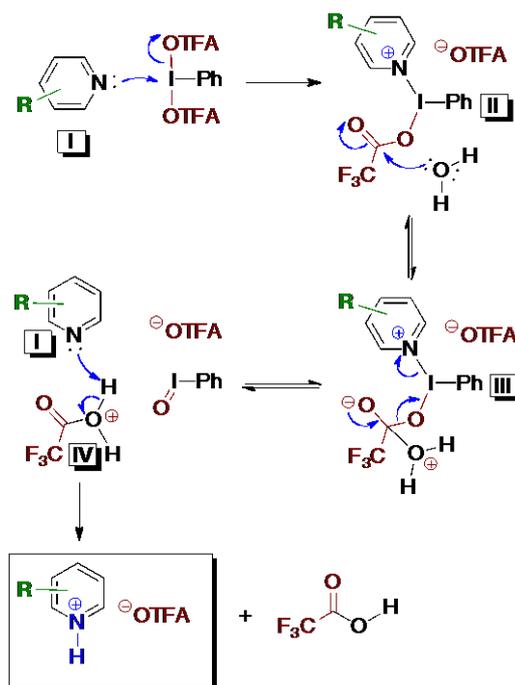
esquemática cada una de las moléculas sintetizadas (Figura 6).



**Figura 6.** Ejemplos de sales de trifluoroacetoxipiridinio sintetizadas utilizando 3-halo y 3,5-dihalopiridinas + PIFA.

Estos son los primeros ejemplos de sales de piridinio sintetizadas utilizando PIFA. Todos los compuestos así obtenidos fueron adecuadamente caracterizados por  $^1\text{H}$  RMN a fin de confirmar su identidad estructural. En esta publicación se describen únicamente los resultados obtenidos hasta el momento. Cabe mencionar que experimentos adicionales para demostrar el alcance de este nuevo método están siendo investigados.

Para explicar la formación de estas sales de piridinio se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 4):



**Esquema 4.** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de sales de piridinio utilizando PIFA.

La propuesta mecanística inicia con el ataque de la piridina **I** al yodo de PIFA formando **II**. El carbonilo del grupo trifluoroacetoxilo en **II**, es atacado por una molécula de agua generando el aducto **III**. Este último descompone en la piridina **I**, yodosobenceno y ácido trifluoroacético protonado **IV**. Finalmente el ataque de la piridina **I** sobre **IV** da lugar a las sales de piridinio sintetizadas mas la formación de ácido trifluoroacético (TFA).

A fin de aportar evidencias que sustenten la propuesta mecanística, se razonó en el hecho de que durante el proceso planteado se forman dos equivalentes de TFA. Por lo que la presencia de una base en cantidades estequiométricas suprimiría por completo la reacción al neutralizar la fuente de ácido. Por lo tanto se decidió



llevar a cabo un experimento bajo las condiciones previamente optimizadas en presencia de un equivalente de carbonato sódico en acetonitrilo. Satisfactoriamente se encontró que la reacción no tuvo lugar lo que aportó así soporte mecanístico (Ecuación 3).



**Ecuación 3.** Prueba mecanística utilizando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como supresor de medio ácido.

El experimento anterior evidencia que PIFA es fuente de TFA.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo muestra los estudios iniciales en la síntesis de sales de piridinio utilizando PIFA. Como se ilustró, el procedimiento es operacionalmente sencillo, no necesita atmósfera inerte, es eficiente de manera general y procede bajo condiciones muy suaves de reacción en disolventes clorados **no anhidros**. Este versátil método provee varias ventajas tales como menores tiempos de reacción y temperatura al compararlos con los previamente descritos.

## PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE SALES DE PIRIDINIO UTILIZANDO PIFA.

La piridina sustituida (1 equivalente) y PIFA (1.2 equivalentes) fueron disueltos en DCE o DCM (5 mL) **no anhidro**. La mezcla de reacción se agita a 25 °C (con excepción de la piridina,

80 °C) por 3-4 horas. El progreso de la reacción fue monitoreado por CCF. Tras consumirse el material de partida el crudo de la reacción se extrae con acetato de etilo. Se destila a vacío el disolvente y se obtiene así el compuesto puro. Las estructuras de todos los productos fueron confirmadas por sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN.

## REACTIVOS UTILIZADOS:

Piridina, 3-Fluoropiridina, 3-Cloropiridina, 3-Bromopiridina, 3-Yodopiridina, 3-Nitropiridina, 3,5-dicloropiridina, 3,5-difluoropiridina, diclorometano, dicloroetano, [Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA), Carbonato de sodio.

## MATERIALES UTILIZADOS:

Matraz de 10 mL, agitadores magnéticos, parrillas de agitación y calentamiento.

## ACRÓNIMOS DEL ARTÍCULO

<b>PIFA</b>	[Bis(trifluoroacetoxi)yodo]-benceno
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFAA</b>	Anhídrido trifluoroacético
<b>OTF</b>	Trifluoroacetoxilo



CCF	Cromatografía en capa fina
DIS	Disolvente
°C	Grados Celsius
h	Horas
%R	Porcentaje de rendimiento
<sup>1</sup> H NMR	Resonancia magnética de hidrógeno
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sodio
3-NO <sub>2</sub> -Py	3-nitropiridina
equiv	Equivalente

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Scriven, E. F. V.** (1983). 4-Dialkylaminopiridines: super acylation and alkylation catalysts. *Chem. Soc. Rev.* 12:129.
2. **Dehmlow, E. V. and Dehmlow, S. S.** (1993). Phase Transfer Catalysis. 3rd Ed., VCH, Weinheim. New York, Basel, Cambridge, Tokyo.
3. **Maeda, T., Manabe, Y., Yamamoto, M., Yoshida, M., Okazaki, K., Nagamune, H. and Kourai, H.** (1999). Synthesis and antimicrobial characteristics of novel biocides, 4-(1,6-hexamethylenedioxy carbonyl)bis(1-alkylpyridiniumiodides). *Chem. Pharm. Bull.* 47: 1020.
4. **Śliwa W.** (1996). N-Substituted Salts of Pyridine and Related Compounds, Synthesis, Properties, Applications. Academic Press. Częstochowa, Poland.
5. **Ling, R. and Mariano, P. S.** (1998). A demonstration of Synthetic Potential of Pyridinium Salt Photochemistry by its application to a stereocontrolled synthesis of (+)-Mannostatin A. *J. Org. Chem.*, 63:17:6073.
6. **Bennasar, M. L., Jimenez, J. M., Vidal, B., Sufi, B. A. and Bosch, J.** (1999). Nucleophilic addition of 1-acetylindole enolates to pyridinium salts. Stereoselective formal synthesis of (±)-akagerin via 1,4-dihidropiridines. *J. Org. Chem.* 64:9605.
7. **Comins, D. and Kuethe, J. T.** (2004). Asymmetric total synthesis of (+)-cannabisativine. *J. Org. Chem.* 69:5219.
8. **Madaan, P. and Tyagi, V.** (2008). *J. Oleo Sci.* 57:4:197.