

SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS MEDIANTE UNA SECUENCIA Ugi-3CR-aza Diels-Alder

Carlos Ángel Jijón (1), Manuel Alejandro Rentería Gómez (2), María del Rocío Gámez Montaña (3)

¹ Ingeniería Bioquímica, Instituto Tecnológico de Acapulco | Dirección de correo electrónico: Carlos_tec32@hotmail.com

² Facultad de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato | Dirección de correo electrónico: vmx_rntclone@hotmail.com

³ Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato | Dirección de correo electrónico: rogamma@gmail.com

Resumen

Se describe la síntesis de compuestos heterocíclicos de tipo pirrolo[3,4b]piridin-5-onas empleando una metodología basada en reacciones de multicomponentes (RMC). La estrategia sintética hace uso de una reacción de multicomponentes Ugi-3CR seguida de una cicloadición aza Diels-Alder intermolecular en una etapa.

Abstract

Synthesis of heterocyclic compounds described type pyrrolo [3,4- b] pyridine- 5-ones using a methodology based on multicomponent reactions (RMC) . The synthetic strategy uses Ugi multicomponent reaction - 3CR followed by a Diels-Alder cycloaddition aza intermolecular in one step.

Palabras Clave

Multicomponent reactions (RMC), Ugi-3CR, aza-Diels-Alder.

INTRODUCCIÓN

Reacciones multicomponentes.

En un proceso de síntesis de cualquier producto, el número de etapas depende de la complejidad de la molécula objetivo y el número de enlaces químicos que se generan en la síntesis en cada una de las etapas diseñadas para acceder a dicha molécula. Es por ello que es de vital importancia la búsqueda de nuevas alternativas sintéticas que permitan la formación de varios nuevos enlaces en una sola etapa. En este contexto, las reacciones de multicomponentes (RMC) son una excelente alternativa, en la cual tres o más reactivos se combinan en una etapa para acceder a productos que incorporan la mayoría de los átomos presentes en las materias de partida.

Una reacción de multicomponentes¹ (RMC) se define como un proceso en el cual tres o más reactivos forman un producto final que incorpora la mayoría de los átomos involucrados en los reactivos de partida. Por ejemplo la reacción descrita por Ugi.² Las RMCs tienen muchas ventajas en comparación con las síntesis clásicas, en las cuales el producto final se obtiene mediante una secuencia multietapas con formación de un solo enlace.

Aunque hoy en día las reacciones multicomponentes son muy utilizadas sobre todo en la síntesis de compuestos con interés medicinal, estas poseen una historia larga. La primer RMC es la reacción de Strecker útil para la síntesis de α -aminonitrilos (1850), la síntesis de Hantzsch para dihidropiridinas (1882), la síntesis de dihidropirimidinas de Biginelli (1891), la reacción de Mannich (1912).³

Las RMC basadas en isonitrilos (RMCs-I) son las más estudiadas, ya que permiten la síntesis de librerías de compuestos de interés en química medicinal.⁴ La primera RMC con Isonitrilos fue reportada por Passerini en 1921 y es útil para la síntesis α -hidroxiacilamidas⁵, las cuales se hallan presentes en varios productos naturales de interés farmacológico.⁶ Sin embargo, la RMC más utilizada en la actualidad es la reacción de Ugi reportada en 1959, muy eficiente para sintetizar acetoamidoamidas.³

El uso de isonitrilos en las reacciones RMC descritas por Ugi, juegan un papel importante, debido a que representan un grupo funcional excepcional, son de los pocos compuestos orgánicos estables con un carbono formalmente divalente. La química de éstos se caracteriza por tres propiedades: α -acidez, α -adición, y la formación de radicales libres. La propiedad sintética más importante de estos compuestos es la reacción con nucleófilos y electrófilos, lo que conduce además a la síntesis de heterociclos.

Las reacciones asistidas por microondas tienen una gran importancia en síntesis orgánica debido a que mediante su uso se pueden obtener los compuestos deseados con mayor rapidez. Las microondas (MW) son radiaciones de relativamente baja energía, por lo que tienen una gran variedad de aplicaciones. Este tipo de ondas electromagnéticas interactúan con las moléculas solo a nivel rotacional, provocando un aumento en la temperatura de una manera más rápida y eficiente que con calentamiento convencional, de tal forma que permite la obtención de nuestros productos en tiempos cortos de reacción.

OBJETIVO

Realizar la síntesis de 6-triazolil-pirrolol[3,4-b]piridin-5-onas en dos etapas de reacción (Ugi-3CR / aza Diels-Alder) / cicloadición 1-3 dipolar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las reacciones que se realizaron en microondas se llevaron a cabo empleando un reactor CEM® (Discover). Las reacciones en calentamiento térmico convencional se efectuaron en un sistema a base de baño de arena y usando matraces tipo bola de vidrio equipados con agitador magnético y flujo de nitrógeno anhidro.

El transcurso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (TLC). Se emplearon placas de sílica-gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia y una lámpara UV (double band 254/365 nm) para el revelado.

Los intermediarios se purificaron por cromatografía flash utilizando) como fase estacionaria sílica-gel 60 (0.040-0.063 mesh). Como fase móvil se emplearon mezclas con diferentes concentraciones de hexano y AcOEt.

En la obtención de espectros de RMN se utilizó un equipo de 500 MHz Varian Unity Plus, CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresan como señal simple (s), señal doble (d), señal doble de dobles (dd), señal triple (t), señal cuádruple (c) y señal múltiple (m).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia sintética propuesta incluye la secuencia RMC Ugi-3CR/ aza Diels- Alder¹ en una etapa de reacción.

En la reacción Ugi-3CR, se combinaron secuencialmente la propargilamina (**1**), aldehídos comerciales **2a-b** y el isonitrilo dietilamina derivado de la fenilalanina racemica en tolueno anhidro, Sc(OTf)₃ como catalizador y empleando microondas como fuente de calentamiento, para generar los 5-aminoxazoles de Ugi **5a-b**, los cuales *in situ* se hicieron reaccionar bajo una cicloadición tipo aza Diels-Alder con el anhídrido maleico comercial (**4**) seguido de un triple proceso: N-acilación / descarboxilación / deshidratación para dar las correspondientes pirrolo[3,4b]piridin-5-onas **6a-b**, con la función alquino terminal (Tabla1).

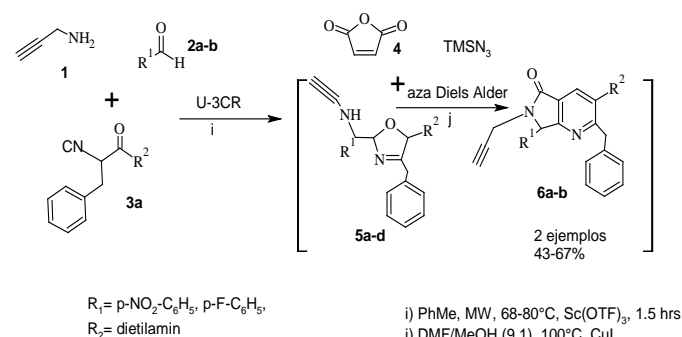


Tabla 1: **Pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas**

6	R1	R2	Rendimiento
a	p-F-C ₆ H ₄	Dietilamin	56%
b	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Dietilamin	43%

CONCLUSIONES

Se logró el objetivo con la síntesis de heterociclos nitrogenados de tipo pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas en una etapa de reacción en rendimientos moderados.

Los compuestos sintetizados no han sido reportados en la literatura

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, consejos y los buenos momentos a su lado.

A Alejandro Rentería Gómez por todo el apoyo brindado y consejos.

Y finalmente a la Universidad de Guanajuato por la oportunidad y apoyo brindado.

REFERENCIAS

- Dömling, A. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 17.
- Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
- Morán, E.J.; Tellez, J. E.; Zhao, Z.; Armstrong, R.W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7848.
- a) Stuerge, D.; Delmotte, M. *Microwaves in Organic Synthesis* (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; (b) M. D. P. Mingos in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Eds.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Chap. 1. (c) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1.
- Adam, D. *Nature* **2003**, *421*, 571.
- Hügel, Helmut-M. *Molecules* **2009**, *14*, 4936.
- (a) Tienan Jin T.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789. (b) Galli, U.; Mesenzani, O.; Coppo, C. Sorba, G.; Canonico, P. L.; Tron, G. C.; Genazzani A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 58.