

Síntesis Multicomponente, Herramienta de Química Verde para Agroquímicos

Gómez Montaña María del Rocío ¹, Palacios Surqué Lucy Aracely ²

¹ Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Sede Noria Alta, Col. Noria Alta, S/N, C.P.: 36050; Guanajuato, Gto. Tel: (473) 732 00 06.

² Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Escuela de Química. Ciudad Universitaria, zona 12, Guatemala. Tel: (+502) 24189412.

Resumen

La Síntesis Orgánica en la actualidad tiene como objetivo la creación de moléculas, a partir de procesos menos contaminantes en el ambiente, Las estrategias sintéticas basadas en reacciones de multicomponentes satisfacen varios principios de la filosofía de la Química Verde por lo que representan una alternativa eficiente y amigable con el medio ambiente para sintetizar compuestos orgánicos agroquímicos, estos grupos de compuestos son de importante discusión por el impacto ambiental que representan y la toxicidad humana que suelen tener para su síntesis o uso, debido a esto se dispone divulgar, mediante el documento, como la síntesis multicomponente puede ser una herramienta para seguir los principios de la química verde y así obtener agroquímicos que representen menos toxicidad en su elaboración, además de ser químicamente amigables con el ambiente.

Palabras clave: agroquímico, multicomponente, química verde.

Introducción

La síntesis multicomponente (MCR, siglas en inglés) se define como la síntesis orgánica que forma productos a partir de tres o más compuestos iniciales (Ugi, 1994). Esta técnica sintética se ha utilizado por décadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos, que sirven de base para compuestos de uso farmacéutico y agroquímico. Por mucho tiempo, esta técnica se consideraba negligente debido a que no se tenía mucho conocimiento sobre sus procedimientos, también se les atribuía la adición de propiedades de absorción, distribución, y toxicidad que hacen peligrosos a los compuestos obtenidos por MCR (Zhu, 2015).

Un compuesto agroquímico se define, como el producto químico que es agregado a cultivos contra el ataque y la proliferación de plagas como insectos, hongos, bacterias, virus, ácaros y malas hierbas. Los agroquímicos incluyen muchos grupos de compuestos; organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides entre otros que sea han desarrollado por años (Donate & Frederico, 2019). La síntesis de agroquímicos ha seguido rutas sintéticas convencionales de las cuales algunos autores han identificado problemas. Giornal *et al* (2013) presentan distintas rutas sintéticas para la obtención de pirazoles fluorados, compuestos activos usados en agroquímicos, las rutas presentadas son síntesis convencionales que parten de sustratos diversos, sin seguir una metodología multicomponente, la obtención de pirazoles presentan problemas de regioselectividad, algunos métodos permiten controlar la reacción, sin embargo, estas síntesis no presentan altos porcentajes de rendimiento lo que provoca que los resultados no sean idóneos para la industria, por no cumplir con la economía atómica buscada. Fujiwara & O'Hagan (2013) presentan

síntesis que modifican la estructura de herbicidas con flúor para mejorar la toxicidad de los agroquímicos y no afecten la inhibición bioquímica de algunos cuerpos, esta propuesta presenta resultados exitosos hacia la mejora del impacto del herbicida, pero la síntesis y obtención de este tipo de compuestos se da por metodologías no multicomponentes, la síntesis para la obtención de herbicidas con flúor siguen una síntesis convencional de pasos variados y de gran cantidad, además requieren del uso de grupos protectores y de catalizadores contaminantes.

¿Por qué el uso de MCR como Química Verde en la Síntesis de Agroquímicos?

La Química Verde (QV) es conocida por aumentar la eficiencia en las síntesis orgánicas, procedimientos optimizados con los principios de la química verde presentan buenos rendimientos y alta selectividad de productos. Desde inicios de la aparición de los compuestos agroquímicos, se han modificado procedimientos para que la obtención de agroquímicos conlleve síntesis orgánicas de rutas cortas y eficientes; materias primas sencillas y accesibles, catalizadores asimétricos (para obtener enantiómeros puros), además las síntesis utilizadas deben ser amigables con el ambiente (Donate & Frederico, 2019). La síntesis multicomponente hace una reducción de pasos en la síntesis química de compuestos orgánicos con propiedades específicas o dirigidas; estas características son importantes para la síntesis de agroquímicos en la industria, debido a que promueve la formación simultánea o secuencial de compuestos.

Las Síntesis Multicomponente incluye técnicas sintéticas que representan una disminución en toxicidad y un aumento en la eficiencia y limpieza sintética, algunas técnicas que están incluidas en la MCR son las síntesis One-Pot y las síntesis Cascada. Un procedimiento One-pot implica una reacción sucesiva en un solo matraz, donde los reactivos se añaden en secuencia; la extracción y la purificación del producto, solo debe realizarse al final de la síntesis, creando una reducción en costos y tiempo (Forsyth *et al.*, 2006). Las reacciones en cascada son procedimientos durante los cuales se pueden producir secuencialmente intermediarios (algunos tóxicos) de la reacción, pero estos no son necesariamente aislados, lo que hace que un químico este menos expuesto a compuestos tóxicos, las reacciones en cascada presentan una ventaja; debido a que el cambio de condiciones de una reacción solo es promovido por la adición de reactivos, sin necesidad de añadir solventes (Kusano *et al.* 2000). Las MCR combinan las técnicas anteriores para obtener síntesis sostenibles que adquieren las siguientes ventajas:

1. Economía atómica (principio 2 QV)
2. Eficiencia en condiciones suaves (principio 3, 4 y 6 QV)
3. Reducción o compatibilidad con disolventes verdes (principio 5 QV)

La centralidad de la síntesis multicomponente mediante el uso de síntesis one-pot y cascada, descarta la necesidad de purificar y aislar productos o intermediarios sintéticos, reduciendo la generación de residuos, haciendo que los procedimientos MCR sean procesos ecológica y económicamente más favorables (principios 7 al 12 de QV), características que la posicionan entre las metodologías que sigue los principios de la Química Verde.

La síntesis tradicional de agroquímicos son síntesis de multipasos, debido a esto, la aplicación de las MCR se ha vuelto una solución a la síntesis de compuestos que llevan en su procedimiento pasos variados. Tang *et al.* (2020) presenta una síntesis para obtener compuestos organofosforados, cuyo objetivo principal es la obtención de fosforotioles usando una síntesis directa One-pot, clásicamente la obtención de fosforotioles a nivel industrial requiere un


procedimiento de varios pasos y condiciones demandantes de energía, los autores, proponen un procedimiento MCR que implica una síntesis a temperatura ambiente y un oxidante común, con esto se reduce el uso de reactivos contaminantes, reduce la demanda energética, haciendo que el rendimiento aumente y la toxicidad disminuya, esta síntesis modificada respeta los principios de química verde, principalmente los principios relacionados con la economía atómica, auxiliares y solventes amigables con el ambiente, y uso de materias renovables, otra ventaja, fue la adaptabilidad que tiene el procedimiento como síntesis multicomponente a un método escala industrial.

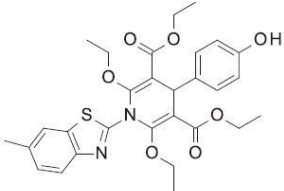
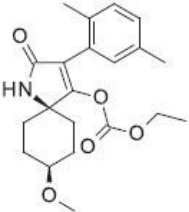
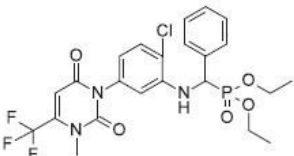
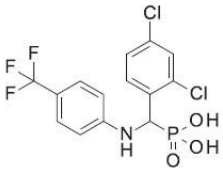
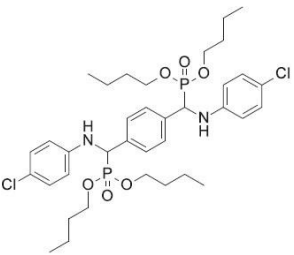
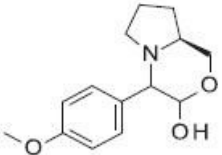
Qi *et al* (2020) presentan un método para la síntesis orgánica de carbamatos (base de agroquímicos) usando como reactivo principal el dióxido de carbono atmosférico, tradicionalmente la síntesis de carbamatos implican compuestos tóxicos como el fosgeno o derivados que son poco amigables con el ambiente, la síntesis clásica también utiliza dióxido de carbono reactivo tóxico y catálisis por metales pesados, los investigadores optaron por modificar la síntesis clásica de carbamatos utilizando dióxido de carbono atmosférico y sustituir la catálisis metálica por una síntesis promovida por fotólisis, utilizando luz visible. Estas modificaciones implican un método sintético eficiente y amigable con el ambiente, que presenta selectividad de productos y buenos rendimientos de reacción. Los autores muestran una aplicación clara de los principios de la química verde; especialmente la economía atómica, solventes y auxiliares amigables, eficiencia energética, entre otros.

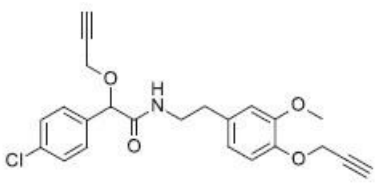
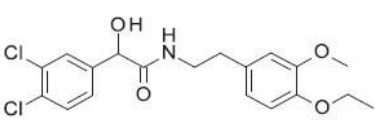
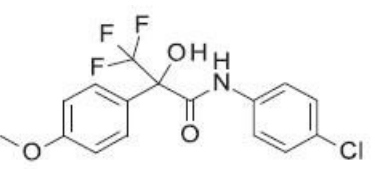
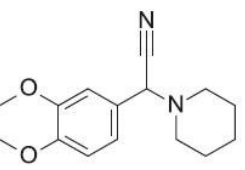

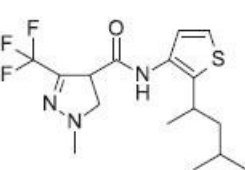
Harikrishna *et al* (2020) usan la multicomponentes como método sintético para obtener nanotubos de cerio que sirvan como catalizador para la síntesis de carbamatos, en este estudio la química verde se ve marcada por uso de solventes no tóxicos y la disminución del tiempo de reacción, la innovación del estudio es la creación de un catalizador que sea reciclable, es decir, que este pueda pasar por más ciclos sintéticos que los catalizadores convencionales sin perjudicar la eficiencia del catalizador, encontrando de esta forma varios beneficios, entre los cuales se mencionan: una reacción limpia, tiempos de reacción cortos, buenos porcentajes de rendimiento, no purificación y sobre todo una catálisis reutilizable.

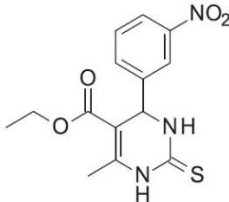
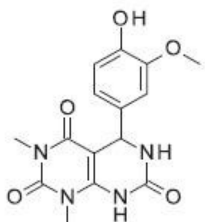
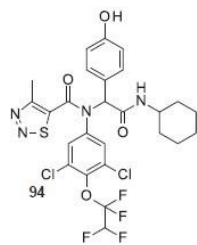
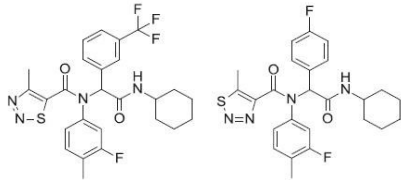
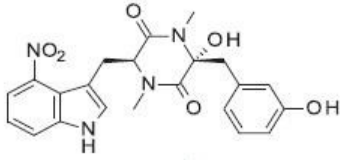
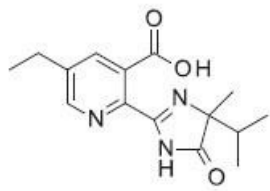
Lamberth (2020), revisa la obtención de agroquímicos, usando distintos tipos de reacciones cuya técnica es aplicar la síntesis multicomponente; mediante estas reacciones los compuestos sintetizados obtienen actividades y eficiencias específicas. Los compuestos agroquímicos presentados según distintos tipos de síntesis multicomponentes, muestran ventajas relacionadas con la química verde, en común; estas síntesis presentan una alta economía atómica, eficiencia química y convergen en uso de la técnica one-pot, característica de una técnica multicomponente, la Tabla No.1 muestra las síntesis más importantes y los productos más relevantes obtenidos por técnica multicomponente.

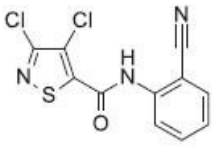
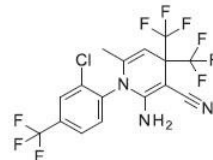
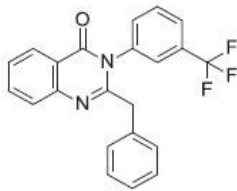
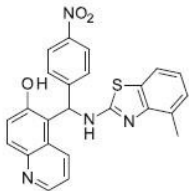
Tabla No.1. Recopilación de productos agroquímicos obtenidos por síntesis MCR.

Tipo de Reacción MCR	Moléculas sintetizadas por MCR	Aplicación en Agroquímica	Propiedad	Referencia
Reacción de Hantzsch	 <p>Ditiopir</p>	Herbicida	Actividad Media	Lickfeldt <i>et al</i> , 2019.

	 <p>dihidropiridina</p>	Acaricida	Actividad Alta	Mithlesh <i>et al</i> , 2010.
Reacción Bucherer-Bergs	 <p>Spirotetramat</p>	Insecticida	Actividad Media	Jeschke, Fischer, NAuen, 2019.
Reacción KabachnikFields		Herbicida	Altamente activo	Che <i>et al</i> , 2016.
		Fungicida	Altamente activa	Reddy, 2014.
	 <p>Alfa-aminofosfonatos</p>	Insecticida	Altamente activa	
Reacción de Petasis		Insecticida	Altamente activo	Wang <i>et al</i> , 2014

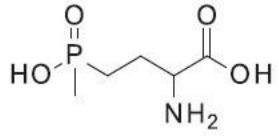
Reacción de Passerini		Fungicida	Muy eficiente	Lamberth, Jeanguenat & Cederbaum, 2008.
		Fungicida	Activa	Yu <i>et al</i> , 2014
	 trifluoroatrolactamida	Fungicida	Eficiente y altamente activa	
Reacción de Strecker	 Alfa-aminonitrilo	Insecticida	Altamente activa	Carreno <i>et al</i> , 2014 Kouznetsov, 2018.
		Fungicida	Altamente actividad	Lambert, Dumeunier & Trah, 2013
Reaccion de Mannich	 pentiopirad	Fungicida	Altamente activa, no selectiva	Lamberth, 2007.

Reaccion de Biginelli	 <p>Dihidropirimidinotona</p>	Insecticida	Altamente activa	Su, Zheng & Shen, 2005
		Fungicida	Activa	Shine, Jadhav 6 Karade, 2010
Reacción de Ugi	 <p>94</p>	Insecticida	Actividad Alta	Wang <i>et al</i> , 2011.
		Larvicidas	Eficientes	Zuo <i>et al</i> , 2010. Zheng <i>et al</i> , 2010.
	 <p>Taxtomin A</p>	Herbicida	Actividad alta y selectiva	Bourgault, Reddy & Andreana, 2014.
Reacción de Willgerodt-Kindler	 <p>Imazetapir</p>	Herbicida	Altamente activo	Shaner, 2016

Reaccion de Further	 Isotianil	Fungicida	Activo	Toquin <i>et al</i> , 2019.
	 	Acaricida	Activo y económico por síntesis MCR	Lambert, 2013. Cottrell <i>et al</i> , 2005
	 	Fungicida	Activamente controlado	Dandia Singh & Sarawgi, 2004
	 	insecticida	Altamente efectivo	Venugopala <i>et al</i> , 2013

Un solo tipo de agroquímico puede ser obtenido por distintas rutas sintéticas que convergen en la técnica multicomponente, de esta forma se pueden propiedades específicas según objetivos particulares. El compuesto Glufosinato (Tabla No.2.), es un herbicida que puede ser sintetizado por distintas rutas sintéticas, todas esas síntesis llevan una base multicomponente, la más reciente basada en una Síntesis de Ugi (Bourgault *et al*, 2020), presenta mejores resultados en cuanto a eficiencia, lo que provee una ventaja muy importante a diferencia de síntesis anteriores donde solo se preserva la actividad. Sin embargo, todas las rutas utilizadas para la obtención de Glufosinato, presentan eficiencia energética y economía atómica (Lambert, 2020).

Tabla No.2. Tipos de Síntesis Multicomponente para la obtención de Glufosinato.

Reacción Bucherer-Bergs	 Glufosinato	Herbicida	Actividad Alta	Wang, Zhu, Yao <i>et al</i> , 2013
Reacción de Strecker			Porcentajes altos	Wilms, 1999.
Reaccion de Ugi			Actividad eficiente	Bourgault <i>et al</i> , 2014

Es importante hacer la observación que el uso de síntesis multicomponente para acceder a productos agroquímicos es un área emergente de investigación, debido a que los cuerpos biológicos conocidos como plagas tiene alta capacidad de adaptabilidad, es decir que la constante exposición de la plaga con el agroquímico crea una resistencia hacia la molécula que se usa para controlarla. Esto ocasiona que los químicos estén en constante búsqueda de métodos de síntesis orgánica que den productos agroquímicos específicos, que puedan ser sintetizados vía metodologías que cumplan con el mayor número posible de los principios de la química verde, la síntesis multicomponente entonces da ventajas de química verde, como procedimientos de pocos pasos, rutas sintéticas específicas, y sobre todo provee síntesis de agroquímicos más amigables con el ambiente y menos tóxicas.

Referencias

- [1] Anastas, Paul; Eghbali, Nicolas (2009). Green Chemistry: Principles and Practice., 39(1), 301-0. doi:10.1039/b918763b
- [2] Bourgault JP, Reddy Maddirala A, & Andreana PR. (2014). A one-pot multicomponent coupling/ cyclization for natural product herbicide thaxtomin A. *Org Biomol Chem*.12:8125-8127.
- [3] Carreno Otero AL, Vargas Mendez LY, Duque JE, & Kouznetsov VV. (2014). Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girsensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever. *Eur J Med Chem*. 78:392- 400.
- [4] Cioc, R., Ruijter, E. & Orru, R. (2014). Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem*. 16, 00-00. doi:10.1039/C4GC00013G
- [5] Che J-Y, Xu X-Y, Tang Z-L, Gu Y-C, & Shi D-Q. (2016). Synthesis and herbicidal activity evaluation of novel α -aminophosphonate derivatives containing an uracil moiety. *Bioorg Med Chem Lett*. 26:1310-1313
- [6] Cottrell K, Holyoke CW, Kline M, *et al.* (2005). Parallel solution phase synthesis of dihydropyridine miticides via a versatile multicomponent reaction. *Comb Chem High Throughput Screen*. 8:617-622.
- [7] Dandia A, Singh R, & Sarawgi P. (2004). Green chemical multi-component one-pot synthesis of fluorinated 2,3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones under solvent-free conditions and their antifungal activity. *J Fluorine Chem*. 125:1835-1840. [8] Donate, P. M., & Frederico, D. (2019). Synthesis of New Agrochemicals. *Sustainable Agrochemistry*, 223-273. doi:10.1007/978-3-030-17891-8_8
- [9] Forsyth SA, Gunaratne HQN, Hardacre C, McKeown A, & Rooney DW (2006). One-pot multistep synthetic strategies for the production of fenpropimorph using an ionic liquid solvent. *Org Process Res Dev* 10:94-102
- [10] Fujiwara, T., & O'Hagan, D. (2014). Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals. *Journal of Fluorine Chemistry*, 167, 16-29. doi: 10.1016/j.jfluchem.2014.06.014
- [11] Giornal, F., Pazenok, S., Rodefeld, L., Lui, N., Vors, J.-P., & Leroux, F. R. (2013). Synthesis of diversely fluorinated pyrazoles as novel active agrochemical ingredients. *Journal of Fluorine Chemistry*, 152, 2-11. doi: 10.1016/j.jfluchem.2012.11.008
- [12] Jeschke P, Fischer R, & Nauen R. (2019) *Modern crop protection compounds*. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH; 1202- 1222.
- [13] Kouznetsov VV, & Puerto Galvis CE. (2018). Strecker reaction and α -amino nitriles: recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron*. 74:773-810.

- [14] Kusano M, Koshino H, Uzawa J, Fujioka S, Kawano T, & Kimura Y (2000) Nematicidal alkaloids and related compounds produced by the fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. *Biosci Biotechnol Biochem* 64:2559–2568
- [15] Mithlesh, Pareek PK, Kant R, Shukla SK, & Ojha KG. (2010). Rapid synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydropyridine derivatives containing a benzothiazolyl moiety. *Cent Eur J Chem*. 8:163–173. [16] Lambert C. (2013). Heterocyclic chemistry in crop protection. *Pest Manag Sci*. 69:1106–1114.
- [17] Lamberth C. (2020). Multicomponent reactions in crop protection chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(10), 115471. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115471
- [18] Lambert C. (2007). Pyrazole chemistry in crop protection. *Heterocycles*. 71:1467–1502.
- [19] Lamberth C, Dumeunier R, Trah S, *et al.* (2013). Synthesis and fungicidal activity of tubulin polymerization promoters. Part 3: Imidazoles. *Bioorg Med Chem*. 21:127–134.
- [20] Lamberth C, Jeanguenat A, Cederbaum F, *et al.* (2008). Multicomponent reactions in fungicide research: the discovery of mandipropamid. *Bioorg Med Chem*. 16:1531–1545.
- [21] Lamberth C, Cederbaum F, Jeanguenat A, Kempf H-J, Zeller M, & Zeun R. (2006). Synthesis and fungicidal activity of N2-(3-methoxy-4-propargyloxy) phenethyl amides. Part 2: antiomycetic mandelamides. *Pest Manag Sci*. 62:446–451. [22] Qi, C.; Cheng, R.; Wang, L.; Xiong, W.; Liu, H.; & Jiang, H. (2020). Visible Light-Promoted Synthesis of Organic Carbamates from Carbon Dioxide under Catalyst- and Additive-Free Conditions. *Green Chemistry*, 10, 1039. doi:10.1039/d0gc00910e
- [23] Reddy GCS, Rani CR, Reddy MVN, & Reddy CS. (2014). An elegant microwave assisted one-pot synthesis of di(α aminophosphonate) pesticides. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. 347:819–824.
- [24] Sadler, J. C., & Wallace, S. (2021). Microbial synthesis of vanillin from waste poly (ethylene terephthalate). *Green Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/d1gc00931a>
- [25] Shaner D. (2016). Bioactive carboxylic compound classes: pharmaceuticals and agrochemicals. Weinheim: Wiley-VCH; 339–345.
- [26] Shinde SV, Jadhav WN, & Karade NN. (2010). Three component solvent-free synthesis and fungicidal activity of substituted pyrimido[4,5-d] pyrimidine-2-(1H)-one. *Orient J Chem*. 26:307–317.
- [27] Su W, Li J, Zheng Z, & Shen Y. (2005). One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by strontium (II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett*. 46, 6037–6040.
- [28] Tang, G.; Huangfu, X.; Wang, Y.; Lu, G.; Cao, Y.; & Zhao, Y. (2020). Direct synthesis of phosphorotriothites and phosphorotriothioates from white phosphorus and thiols. *Green Chemistry*, 10, 1039. doi:10.1039/c9gc04452c
- [29] Toquin V, Braun CA, Sirven C, Assmann L, & Sawada H. (2019). *Modern Crop protection compounds*. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH; 959–978.
- [30] Ugi, I., Dömling, A., & Hörl, W. (1994). Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*, 18(3), 115–122. doi:10.1016/s0160-9327(05)80086-9
- [31] Ugi, I. D. (1994). Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*, 18(3), 115–122.
- [32] Venugopala KN, Krishnappa M, Nayak SK, *et al.* (2013). Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*. *Eur J Med Chem*. 65:295–303.
- [33] Wang J, Xu B, Si S, Li H, & Song G. (2014). A simple and efficient synthesis of fused morpholine pyrrolidines/piperidines with potential insecticidal activities. *Mol Divers*. 18:887–893.

- [34] Wang F, Zhu L, Yao R, *et al.* (2013). CN 103396440 (Chongqing Unisplendour Chemical Co.). Chem Abstr. 160:7592.
- [35] Wang S, Wang H, Fan Z, *et al.* (2011). Synthesis of 3,5-dichloro-4-(1,1,2 tetrafluoroethoxy) phenyl containing 1,2,3thiadiazole derivatives via Ugi reaction and their biological activity. Chin J Chem. 29:288-296. [36] Willms L. (1999). WO 99/09039 (Hoechst Schering Agrevo GmbH). Chem Abstr. 130:153794.
- [37] Yu S-J, Zhu C, Bian Q, *et al.* (2014). Novel ultrasound-promoted parallel synthesis of trifluoroatrolactamide library via a one-pot Passerini/hydrolysis reaction sequence and their fungicidal activities. ACS Comb Sci. 16:17-23.
- [38] Zuo X, Mi N, Fan Z, *et al.* (2010). Synthesis of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole derivatives via Ugi reaction and their biological activities. J Agric Food Chem. 58:2755-2762.
- [39] Zheng Q, Mi N, Fan Z, *et al.* (2010). 5-Methyl-1,2,3-thiadiazoles synthesized via Ugi reaction and their fungicidal and antiviral activities. J Agric Food Chem. 58:7846-7855.
- [40] Zhu, J. W. (2015). Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH &Co. KGaA, 1-11.

