



7^{mo}
Congreso de
Medio Ambiente

Actas 7mo Congreso de Medio Ambiente AUGM
22 al 24 de mayo de 2012. UNLP. La Plata Argentina

SÍNTESIS ECOCOMPATIBLE DE β -AMINOCROTONATOS

Ecocompatible synthesis of β -aminocrotonates

Laura M Sánchez*¹, Ángel G Sathicq^{1,2}, Gustavo P Romanelli^{1,3} & Horacio J Thomas⁴

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. J.J. Ronco” (CINDECA),
Depto. de Química, Fac. Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

² agsathicq@quimica.unlp.edu.ar

³ gpr@quimica.unlp.edu.ar

⁴ Planta Piloto Multipropósito PlaPiMu, UNLP-CICPBA, La Plata, Argentina.

cindeca@quimica.unlp.edu.ar

*Autor para correspondencia: lms@quimica.unlp.edu.ar

Palabras clave: β -aminocrotonatos, Heteropoliácidos, Síntesis Ecocompatible, Wells-Dawson.

Keywords: β -aminocrotonates, Heteropolyacids, Green Synthesis, Wells-Dawson.

Título abreviado: Síntesis ecocompatible de β -aminocrotonatos

ABSTRACT

β -aminocrotonates are versatile intermediates for the synthesis of many heterocycles, including 1,4-Dihydropyridines. Some 1, 4-Dihydropyridines products are agents with significant biological activity. In the present work, we presented some findings about a study of the catalytic preparation of crotonates using Wells-Dawson Heteropolyacids under Solvent-free conditions to continue with our studies around green synthesis using Heteropolyacids as recyclable catalysts.

The desired products were obtained through high selectivity in short reaction times, almost free of secondary products. Wells-Dawson Heteropolyacids are found to be selective and recyclable Catalysts for 3-Aminocrotonate preparation.

RESUMEN

Los β -aminocrotonatos son intermediarios versátiles en la síntesis de muchos heterociclos, incluyendo las 1,4-Dihidropiridinas (1,4-DHP). Algunos derivados 1,4-DHP son agentes con una importante actividad biológica. Continuando nuestros estudios en las síntesis ecocompatibles empleado heteropoliácidos como catalizadores reutilizables, aquí se presenta la preparación de crotonatos usando heteropoliácidos tipo Wells-Dawson bajo condiciones libres de solvente.

Los productos fueron obtenidos con buena selectividad en tiempos de reacción cortos, y libres de productos secundarios. El heteropoliácido tipo Wells-Dawson resultó ser un catalizador selectivo y reutilizable en la síntesis de 3-aminocrotonatos.

INTRODUCCIÓN

Las 1,4-Dihidropiridinas (1,4-DHP) presentan propiedades como neuroprotectores, antiagregantes plaquetarios, quimiosensitivos en tratamientos tumorales, agentes anti isquémicos en el tratamiento del Alzheimer (Boer & Gekeler, 1995; Klusa, 1995), hepatoprotectores, antimutagénicos.

En un trabajo previo se ha reportado la posibilidad de realizar la síntesis de 1,4-DHPs (**II**) a partir de β -aminocrotonatos (**I**) (Figura 1) (Sánchez *et al.*, 2011). Es sabido que ello da lugar a la formación de 1,4-DHPs simétricas o asimétricas, de acuerdo con los materiales de partida empleados.

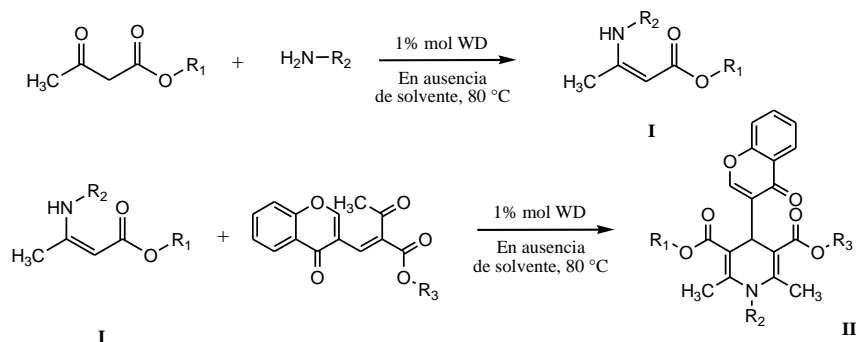


Figura1. Síntesis de un derivado de 3-[4'-(3',5'-Dicarbometoxi-2',6'-dimetil-1',4'-dihidropiridil)] cromona a partir de un β -aminocrotonato.

Figure 1. Synthesis of a 3-[4'-(3',5'-Dicarbomethoxy-2',6'-dimetil-1',4'-dihidropiridil)] chromone derivate from a β -aminocrotonate.

Los métodos tradicionales de preparación de β -aminocrotonatos involucran la condensación directa de compuestos dicarbonílicos con aminas a temperatura de reflujo del solvente. Se ha reportado una serie de catalizadores para realizar dicha síntesis, entre los cuales encontramos Al_2O_3 (Valduga *et al.*, 1998), SiO_2 (Rechsteimer *et al.*, 1993) y heteropoliácidos (Pizzio *et al.*, 2006), entre otros.

Por los motivos ya expuestos se ha efectuado la síntesis de una serie de β -aminocrotonatos de manera sustentable, empleando un heteropoliácido de estructura tipo Wells- Dawson ($\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}\text{H}_6 \cdot 24 \text{H}_2\text{O}$, WD, Figura 2) como catalizador y trabajando en condiciones libres de solvente.

El uso de heteropoliácidos (HPAs) como catalizadores tiene importantes ventajas sobre los ácidos minerales comúnmente usados en síntesis orgánica, tales como mayor actividad catalítica y capacidad de operar en condiciones suaves, lo cual aumenta la

selectividad. Además, son fácilmente recuperables de las mezclas de reacción sin neutralización, y la cantidad de residuos obtenidos es sensiblemente menor. Así, el uso del catalizador tipo Wells-Dawson junto con las condiciones libres de solvente hacen de esta serie de síntesis procedimientos más benignos para el medio ambiente.

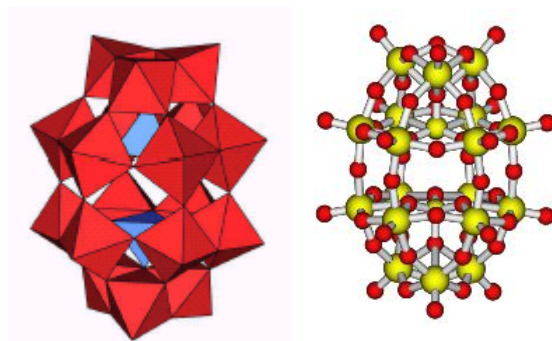


Figura 2. Estructura del ácido de Wells-Dawson.

Figure 2. Structure of the Wells-Dawson Acid.

MATERIALES Y MÉTODOS

Procedimiento general para la preparación de β -aminocrotonatos en condiciones libres de solvente

La reacción se llevó a cabo en un reactor batch con agitación magnética y control de temperatura, al cual se le adosó un condensador a reflujo, empleando el correspondiente compuesto β -dicarbonílico y acetato de amonio/anilina en relación 1:1, y con catalizador de WD en relación 1% mmol. La mezcla se agita a 80°C durante el tiempo necesario para completar la reacción (monitoreada por CCD, utilizando una mezcla Acetato de Etilo: Hexano 1:3). Una vez que la reacción se ha completado, se adiciona

tolueno caliente (2 x 2 ml) y se filtra el catalizador. Se mezclan los extractos, secan con sulfato de sodio anhidro, y se concentran bajo vacío. Todos los productos fueron purificados mediante cromatografía en columna con mezcla de hexanos como solvente de elución. Los productos de reacción fueron identificados por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Procedimiento general para la recuperación del catalizador

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente lavado con tolueno (2x2ml), y filtrado, se seca a peso constante en estufa de vacío a temperatura ambiente.

Procedimiento general para la preparación de 3-(N-fenilamino)-2-butenoato de metilo. Reuso del catalizador

Una vez separado el catalizador del medio de reacción luego de llevar a cabo una reacción tipo, se lavó con tolueno (2x2ml), se secó al vacío y se volvió a utilizar consecutivamente en tres ensayos con idénticas condiciones de reacción.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Inicialmente se seleccionó anilina y acetoacetato de metilo como sustratos representativos para optimizar con ellos las condiciones de reacción. En la Figura 3 se presenta la reacción esperada en forma general.

Figura 3. Optimización de síntesis de β -aminocrotonatos.

Figure 3. Optimization of β -aminocrotonates synthesis.

Las condiciones de reacción óptimas encontradas para realizar la síntesis libre de solvente de los β -aminocrotonatos son una temperatura de 80°C, con 1% mmol de WD, y una relación molar de compuesto β -dicarbonílico y anilina 1:1. Las experiencias se realizaron mediante monitoreo por cromatografía de capa delgada (CCD) hasta que los sustratos se consumieron, o hasta que no se observaron cambios en la composición de la reacción. Los productos crudos se obtuvieron por simple filtración del catalizador y posterior evaporación de la solución de producto en tolueno.

En la serie de síntesis realizadas se logró obtener los correspondientes productos de reacción libres de productos secundarios. Los rendimientos obtenidos se encuentran entre 60 y 98 %, para tiempos de reacción entre 15 y 210 minutos. En la Tabla 1 se encuentra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 1. Síntesis β -Aminocrotonatos de Metilo y Etilo usando HPA tipo Wells-Dawson como catalizador.

Table 1. Methyl and ethyl β -Aminocrotonates synthesis using Wells-Dawson HPA as catalyst.

Entrada	Anilina	Acetoacetato	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	Anilina	Metilo		15	98
2		Etilo		15	93
3	4-Metilanilina	Metilo		210	60
4	4-Cloroanilina	Metilo		180	70
5	2,6-Dimetilanilina	Metilo		15	93
6	2-Naftilamina	Metilo		15	95
7	3-Aminofenol	Metilo		105	72

Condiciones de reacción: Anilina, 1 mmol; Acetoacetato de metilo; 1 mmol. 0.01 mmol Wells-Dawson. Temperatura 80°C. Condiciones libres de solvente.

En cuanto al reuso del catalizador, luego de cuatro ciclos catalíticos la actividad es prácticamente constante (Figura 4).

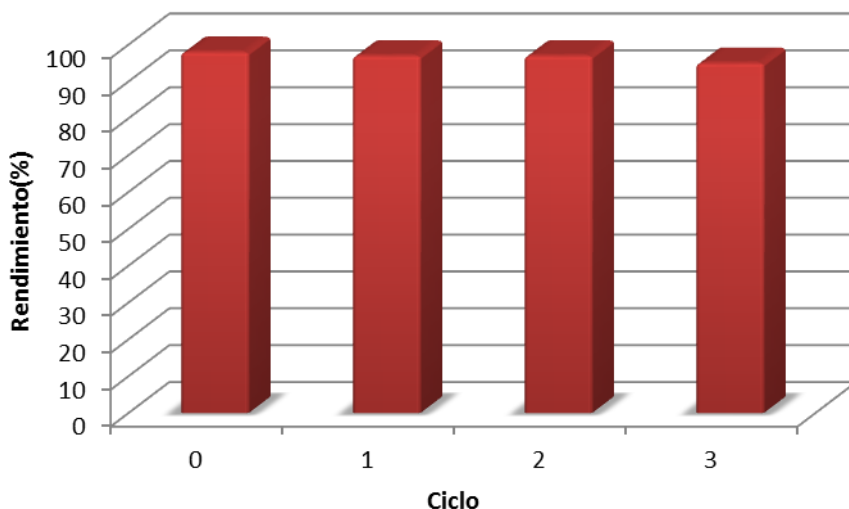


Figura 4. Reuso del catalizador HPA tipo Wells-Dawson en la síntesis de 3-(N-fenilamino)-2-butenato de metilo.

Figure 4. Wells-Dawson HPA reuse in the synthesis of Methyl 3-(N-phenylamino)-2-butenate.

CONCLUSIONES

El procedimiento aquí descrito permite que las reacciones de síntesis de β -aminocrotonatos se lleven a cabo en condiciones relativamente suaves, en tiempos cortos, y con buenos rendimientos.

Por otra parte, la actividad catalítica es prácticamente constante en reacciones consecutivas, y el procedimiento es de bajo costo. Otros avances del método de síntesis aquí descrito son la baja formación de residuos y el reemplazo de ácidos minerales solubles corrosivos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a CONICET, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina), y a la Universidad Nacional de La Plata por el apoyo financiero otorgado.

BIBLIOGRAFIA

- Boer R & Gekeler V. 1995. Chemosensitizers in tumor therapy: New compounds promise better efficacy. *Drugs Future*, 20 (5): 499-509
- Klusa V. 1995. Cerebrocrast. Neuroprotectant, cognition enhancer. *Drugs Future*, 20 (2): 135-138
- Pizzio L, Romanelli G, Vázquez P, Autino J, Blanco M & Cáceres C. 2006. Keggin heteropolyacid-based catalysts for the preparation of substituted ethyl b-arylamino crotonates, intermediates in the synthesis of 4-quinolones. *Appl. Catal. A: General*, 308: 153–160
- Rechsteiner B, Texier-Boullet F & Hamelin J. 1993. Synthesis in dry media coupled with microwave irradiation : Application to the preparation of enamino ketones. *Tetrahedron Letters*, 34 (32): 5071–5074
- Sánchez LM, Sathicq AG, Jios JL, Baronetti GT, Thomas HJ & Romanelli GP. 2011. Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. *Tetrahedron Letters*, 52: 4412–4416
- Valduga CJ, Braibante HS & Braibante MEF. 1998. Reactivity of *p*-phenyl substituted β -enamino compounds using k-10/ultrasound. I. Synthesis of pyrazoles and pyrazolinones. *J. Heterocycl. Chem*, 35: 189–192