

HACIA LA PRODUCCIÓN SUSTENTABLE DE MOLÉCULAS
CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA.
SÍNTESIS DE PIRIDINAS CON SÓLIDOS RECICLABLES MEDIANTE TECNOLOGÍAS LIMPIAS.

Sánchez LM^{a,*}, Sathicq AG^a, Romanelli GP^a, Baronetti GT^b, Thomas HJ^c.

^a Departamento de Química, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. J.J. Ronco” (CINDECA), Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas, Calle 47 N° 257, B1900AJK, La Plata, Argentina.

^b Departamento de Ingeniería Química, Pabellón Industrias, Ciudad Universitaria, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ingeniería, Int. Güiraldes 2160, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina.

^c Planta Piloto Multipropósito PlaPiMu, UNLP-CICPBA, Camino Centenario y 508, CP1987, Manuel B. Gonnet, Argentina.* Te.: +54 221 421 1353 - lms@quimica.unlp.edu.ar

Introducción

La sociedad moderna actual cuenta con innumerables productos que surgen como resultado de procesos de síntesis química. En este contexto, nuestra calidad de vida es fuertemente dependiente del consumo de productos farmacéuticos, tales como antibióticos, analgésicos, o antiinflamatorios. La industria farmacéutica logró un gran desarrollo en épocas donde se desconocía la potencialidad tóxica de algunos reactivos y solventes empleados, descuidándose también el tratamiento y depósito de residuos generados. Estos aspectos, junto con otros factores, han logrado que el desarrollo de la industria sea acompañado por una percepción negativa de la población en general (Figura 1) [1].

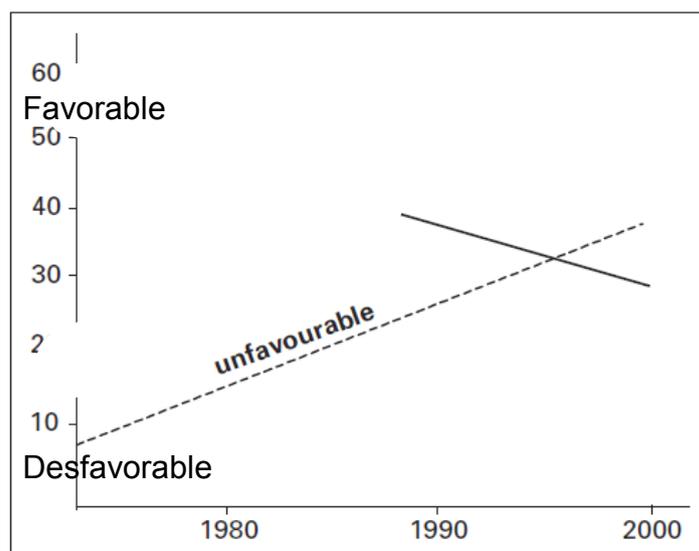


Figura 1. Tendencias en la opinión pública acerca de la industria química en el período comprendido entre 1980 y 2000.

Hace algunas décadas ha comenzado un movimiento cuyo objetivo es lograr el crecimiento de la industria química empleando procesos ecocompatibles. El término “Química Verde” fue introducido por Anastas [2] en la Agencia de Protección Medioambiental de los Estados Unidos (EPA). En 1993 la EPA adoptó oficialmente el nombre “US Green Chemistry Program”. Sin embargo, la Química Verde existía previamente aunque no tenía asociada un nombre formal. La edición inaugural de la publicación Green Chemistry, contando con el apoyo de la Royal Society of Chemistry, surgió en 1999. Desde entonces, podemos decir que la Química Verde se ha instalado para quedarse.

La EPA ha definido la Química Verde como: “El uso de una serie de Principios que reducen o eliminan el uso o la generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicación de productos químicos” (Paul Anastas). Los 12 Principios de la Química Verde, expuestos por Anastas y Warner en 1998 [3], han jugado un rol muy importante al promover su aplicación, y permiten cambiar el impacto ambiental tanto de los productos generados, como de los procesos por medio de los cuales se obtienen. Luego han surgido otros principios adicionales [4] y, más recientemente, Anastas y Zimmerman [5] han propuesto los 12 Principios de la Ingeniería Verde, los cuales involucran los mismos objetivos (conservación de la energía y recur-

sos, y disminución de materiales y residuos peligrosos) que la Química Verde, pero desde un punto de vista de ingeniería.

La llamada química fina y la producción de fármacos rápidamente se asocia con los procesos antiguos donde se empleaban “tecnologías estequiométricas”. Éstas involucran la generación de cantidades enormes de residuos inorgánicos. Una de las soluciones a este problema es el uso de materiales catalíticos reciclables y reutilizables capaces de sustituir los ácidos minerales empleados en cantidades estequiométricas. Por otra parte, también se ha logrado minimizar la generación de residuos al incluir el uso de las llamadas “reacciones multicomponente”. Las reacciones multicomponente son reacciones convergentes en las cuales tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al nuevo producto formado [6]. La primera reacción multicomponente fue llevada a cabo por Laurent y Gerhardt en 1838 [7-8]. Sin embargo, la química de las reacciones multicomponente oficialmente comenzó 12 años después con Strecker [9]. La preparación de compuestos heterocíclicos por medio de reacciones multicomponente comenzó a principios de 1880 [10-13]. Hoy en día hay una gran cantidad de compuestos orgánicos sintetizados por este tipo de vía dado que, en contraste con las síntesis tradicionales, las reacciones multicomponente requieren de un trabajo mínimo, y suelen ser acompañadas de buenos rendimientos.

Desde mediados del siglo anterior las piridinas han asumido un rol importante en la química de los sistemas biológicos. En lo que respecta a la industria farmacéutica, las piridinas forman el núcleo de cerca de 7000 drogas [14]. Además, la estructura de la piridina también está presente en algunos agroquímicos [15]. En adición a estas importantes aplicaciones biológicas, las piridinas son también de gran utilidad en química orgánica como versátiles materiales de partida, y en química de coordinación dada su excelente habilidad para complejar iones metálicos.

Siguiendo con nuestra línea de investigación sobre la síntesis sustentable de moléculas con potencial actividad biológica, aquí presentamos la síntesis de derivados de piridinas teniendo en cuenta los principios de la Química Verde. A lo largo de nuestros ensayos hemos empleado condiciones libres de solvente, y heteropoliácidos (HPAs) tipo Wells-Dawson (WD, $P_2W_{18}O_{62}H_6 \cdot 24 H_2O$, Figura 2) como agentes catalíticos.

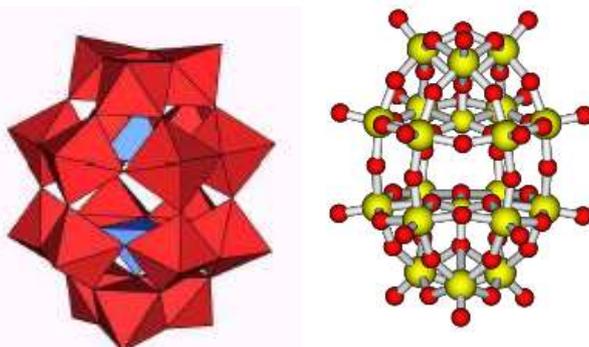


Figura 2. Estructura del ácido de Wells-Dawson.

La reacción multicomponente que tiene lugar en la síntesis propuesta se desarrolla en un solo paso sintético, destacándose por su simpleza operativa (Figura 3).

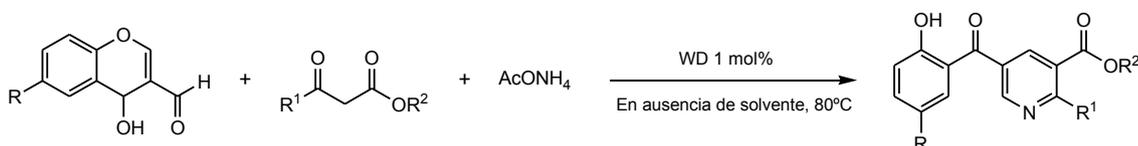


Figura 3. Reacción de síntesis de derivados funcionalizados de piridinas.

El uso de 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 Wells-Dawson junto con las condiciones libres de solvente y la posibilidad de llevar adelante la síntesis con una reacción multicomponente hacen de esta serie de síntesis procedimientos más benignos para el medio ambiente.

Métodos

Síntesis del catalizador.

En primer lugar se preparó la sal potásica ($K_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 10H_2O$) del HPA siguiendo el procedimiento descrito por Lyon *et. al.* [16]. Posteriormente se preparó el ácido de Wells Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, WD) mediante la técnica descrita por Drechsel [17], partiendo de la sal obtenida anteriormente.

Procedimiento general para la preparación de derivados funcionalizados de piridinas 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 aldehído, acetato de amonio o anilina, y compuesto β -dicarbonílico en relación 1:1:1, y con catalizador de WD en relación 1% mmol. La mezcla se agitó 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 completó, se adicionó tolueno caliente (2 x 2 ml) y se filtró el catalizador. Se mezclaron los extractos y luego se concentraron bajo vacío. Todos los productos sólidos fueron recristalizados.

Recuperación del catalizador.

Luego de cada síntesis, el catalizador previamente lavado con tolueno (2x2 ml), y filtrado, se seca a peso constante en estufa de vacío a temperatura ambiente.

Procedimiento general.

Todos los rendimientos se calcularon a partir de productos recristalizados. Todos los productos se identificaron por comparación con datos analíticos ya reportados de punto de fusión (pF), cromatografía de capa delgada (CCD) y resonancia magnética nuclear (RMN). Todos los materiales de partida son productos comerciales. Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en tubos capilares abiertos con un equipo Bioamerican Bs 448. Los espectros ^{13}C NMR y 1H NMR se obtuvieron a temperatura ambiente con un equipo Bruker AC 200 usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno.

Espectros de RMN más representativos.

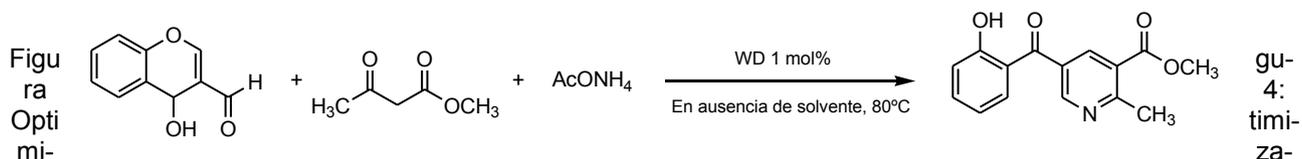
Compuesto 1: rendimiento 89%, pF: 78-81°C (hexano), ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 24,8; 52,7; 118,5; 118,8; 118,9; 119,3; 125,3; 131,2; 132,7; 137,2; 139,4; 151,1; 163,3; 165,8. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,99 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 6,93-7,14 (m, 2H); 7,52-7,61 (m, 2H); 8,56 (d, 1H); 8,93 (d, 1H); 11,79 (s, 1H).

Compuesto 2: rendimiento 93%, pF: 108-111°C (hexano), ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 20,7; 24,8; 52,8; 118,5; 118,7; 125,4; 128,5; 131,4; 132,3; 138,4; 139,5; 150,8; 161,1; 163,0; 165,8; 198,0. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,29 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 7,03 (d, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,92 (d, 1H); 11,90 (s, 1H).

Compuesto 3: rendimiento 98%, pF: 85-89°C (hexano), ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 52,4; 119,4; 120,5; 124,1; 125,7; 130,8; 131,5; 137,1; 139,5; 150,7; 24,8 161,7; 163,6; 165,6. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,01 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 7,10 (m, 1H); 7,50-7,55 (m, 2H); 8,58 (d, 1H); 8,93 (d, 1H); 11,85 (s, 1H).

Resultados y discusión

Inicialmente seleccionamos 3-formilcromona, acetoacetato de metilo y acetato de amonio como sustratos representativos para optimizar con ellos las condiciones de reacción. En la Figura 4 se presenta la reacción esperada en forma general.



Las condiciones de reacción óptimas encontradas para realizar la síntesis libre de solvente de las piridinas funcionalizadas son una temperatura de 80°C, durante 15-30 minutos, con 1% mmol de WD, y una relación molar de 3-formilcromona, compuesto β -dicarbonílico y acetato de amonio 1:1:1. 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 ob-

tuvieron por simple filtración del catalizador y posterior evaporación de la solución de producto en tolueno. En la Tabla I se presentan los resultados obtenidos durante la síntesis de las piridinas funcionalizadas.

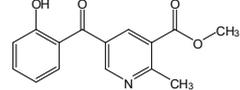
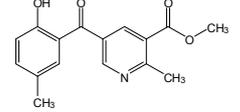
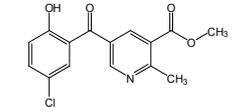
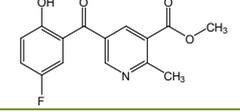
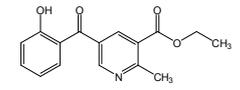
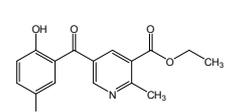
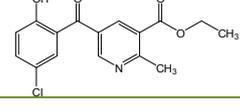
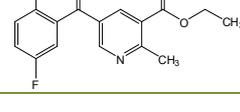
Así mismo se realizó la reacción test en ausencia de catalizador, observándose que es necesario llevar a cabo la reacción durante 90 minutos para conseguir similares resultados.

Se estudió también la reutilización del catalizador, comprobándose que luego de tres ciclos catalíticos no se observa pérdida de actividad (Tabla I, entrada 1). Además, se ensayó la reacción en presencia de acetonitrilo como solvente, lográndose de esta manera rendimientos menores respecto de las reacciones llevadas a cabo en ausencia de solventes (Tabla I, entrada 1).

Conclusiones

Se ha presentado la síntesis de derivados funcionalizados de piridinas desde materiales de partida comerciales y bajo condiciones de síntesis ecocompatibles, condiciones que hacen del método un protocolo atractivo para la generación de nuevos heterociclos. El uso del catalizador de Wells-Dawson permite obtener buenos rendimientos, además de la fácil separación del agente catalítico para su posterior uso. 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.

Tabla I: Reacciones de obtención de derivados funcionalizados de piridinas.^a

Entrada	R	R ₁	R ₂	Relación molar ^b	Producto ^c	Tiempo (min)/Rendimiento (%) ^d
1	-H	-CH ₃	-CH ₃	1:1:1		15/99 (99,98) ^e (89) ^f
2	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1:1:1		15/93
3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	1:1:1		15/99
4	-F	-CH ₃	-CH ₃	1:1:1		15/87
5	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1:1:1		30/99
6	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1:1:1		30/98
7	-Cl	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1:1:1		30/94
8	-F	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1:1:1		30/98

^aCondiciones de reacción: catalizador: 1 % mmol; temperatura: 80°C; condiciones libres de solvente.

^bRelación molar: Aldehído: β-cetoéster: Acetato de amonio.

^cTodos los productos fueron caracterizados por espectroscopía ¹³C-¹H RMN, y comparados con datos de literatura.

^dRendimientos de productos recristalizados.

^eRendimientos de productos recristalizados luego del segundo y tercer uso del catalizador.

^fRendimiento de producto recristalizado al realizar la síntesis con Acetonitrilo como disolvente

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.

Referencias

- [1] J. Clarck, D. MacQuarrie, in Handbook of Green Chemistry and Tecnology, Blackwell Science Ltd (Ed), Oxford (2002).
- [2] P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, Acc. Chem. Res. 35 (2002) 686.
- [3] P.T. Anastas, J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, Oxford (1998).
- [4] N. Winterton, Green Chem. 3 (2001) G73.
- [5] P.T. Anastas, J. B. Zimmerman, in Sustainability Science and Engineering: Defining Principles, M.A. Abrahams (Ed.), Elsevier, Amsterdam (2006) pp. 11.
- [6] A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. Intl. Ed. 39 (2000) 3168.
- [7] A. Laurent and C. F. Gerhardt. Ann. Chem. et Physique 66 (1838) 181.
- [8] Liebigs Ann. Chem. 28 (1838) 265.
- [9] A. Strecker. Ann. Chem. 75 (1850) 27.
- [10] C. Böttinger. Justus Liebigs Ann. Chem. 208 (1981) 122.
- [11] A. Hantsch. Justus Liebigs 9 (1882) 2706.
- [12] B. Radziszewski. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15 (1893)1497.
- [13] P. Biginelli. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23 (1890)1474 .
- [14] H. J. Roth, A. Kleemann, in Pharmaceutical Chemistry. Drug Synthesis, Eds.; Prentice Hall Europe, London (1988) Vol. 1.
- [15] G.Matolcsy, in Pesticide Chemistry; Elsevier Scientific: Amsterdam, Oxford, (1988).
- [16] D.K. Lyon, W.K. Miller, T. Novet, P.J. Domaille, E. Evitt, D.C. Johnson, R.G. Finke; J. Am. Chem. Soc. 113(19) (1991) 7209.
- [17] G. Baronetti, L. Briand, U. Sedran, H. Thomas; Appl. Catal. A: Gen. 172(2) (1998) 265.