

APLICACIÓN DE HETEROPOLIACIDOS DE ESTRUCTURA PREYSSLER EN SINTESIS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL DE HETEROCICLOS NITROGENADOS POTENCIALMENTE ACTIVOS

Romina Frenzel¹, Gustavo Pasquale², Oriana Dallesandro¹, Laura Sánchez¹, Valeria Palermo¹, Julieta Villafañe¹, María Pérez², Diego Ruiz², Ángel Sathicq¹, Gustavo Romanelli^{1,2}

¹Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco” (CINDECA), CCT-La Plata-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257 (B1900AJK) La Plata. E-mail: rominafrenzel@hotmail.com

²Centro de Investigación en Sanidad Vegetal, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, UNLP

Resumen

En el presente trabajo se utilizó un heteropoliácido de estructura tipo Preyssler ($H_{14}NaP_5W_{30}O_{118}$), másico e incluido en matriz de sílice obtenida por sol-gel, como catalizador en la síntesis de bajo impacto ambiental de heterociclos nitrogenados correspondientes a las familias de: azlactonas, 1,4-dihidropiridinas, hexahidropiridinas fluoradas, 1,5-benzodiazepinas y quinoxalinas. En todos los casos se obtienen excelentes rendimientos, siendo el catalizador considerado de fácil recuperación, conservando su actividad catalítica luego de tres ciclos consecutivos.

Introducción

El uso de técnicas de síntesis tendientes a minimizar la generación de residuos con el fin del cuidado y preservación del medio ambiente se engloba en una serie de doce principios que definen a la Química Verde [1]. En este sentido, el uso de heteropoliácidos (HPA) sólidos resulta práctico a causa de sus propiedades súper ácidas y a la posibilidad de su recuperación de manera de evitar la generación de residuos ácidos contaminantes. Estos compuestos son ácidos fuertes, su actividad en reacciones de deshidratación es cercana a 100 veces la del ácido sulfúrico. La acidez de estos HPA varía con su estructura [2].

Po otra parte, los heterociclos forman la más grande de las divisiones clásicas de la química orgánica y son de gran importancia biológica e industrial. Específicamente en farmacología y medicina, los heterociclos, tanto naturales como sintéticos, tienen usos terapéuticos generalizados como antibacterianos, antifúngicos, antimicobacteriana, tripanocida, anti-VIH, agentes antileishmanial, genotóxico, antituberculosos, antipalúdicos, herbicida, analgésicos, antiinflamatorios, relajantes musculares, anticonvulsivos, contra el cáncer y el inhibidor de la peroxidación lipídica, hipnóticos, antidepresivos, antitumoral, antihelmíntico y agentes insecticidas. Además de otras aplicaciones importantes, tales como fungicidas, herbicidas, agentes anticorrosivos, fotoestabilizadores, agroquímicos, colorantes, y agentes saborizantes [3].

Parte experimental

La preparación del catalizador másico HPA: se llevó a cabo siguiendo un método informado previamente en la literatura [4]

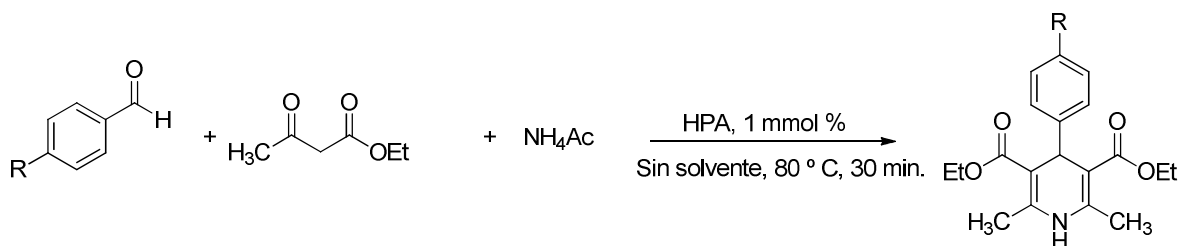
Preparación del catalizador incluido HPA/SiO₂: fue sintetizado mediante la técnica sol-gel a partir de una mezcla de HPA (1,33 g), agua (10 g), ácido clorhídrico (0,1 M, 1 ml) y tetraetilortosilicato (26,12 g) que se mantuvo con agitación durante 5 h a 25 °C. Posteriormente se dejó secar durante 3 días, y el polvo obtenido fue lavado con agua (3 x 10 ml) y secado en vacío.

Test catalíticos: a modo de ejemplo se indica la preparación de una de las familias de heterociclos sintetizadas en el presente trabajo, las hexahidropiridinas fluoradas: las reacciones se llevaron a cabo empleando un aldehído (1 mmol), trifluoroacetoacetato de etilo (1 mmol) y urea (1,2 mmol). En primer lugar se probaron varias condiciones de reacción como temperatura, tiempo de reacción y cantidad de catalizador, empleando benzaldehído. Los substratos se mantuvieron a la temperatura correspondiente, con agitación magnética y en ausencia de solvente. El catalizador recuperado luego de finalizada la reacción fue reutilizado.

Resultados y Discusión

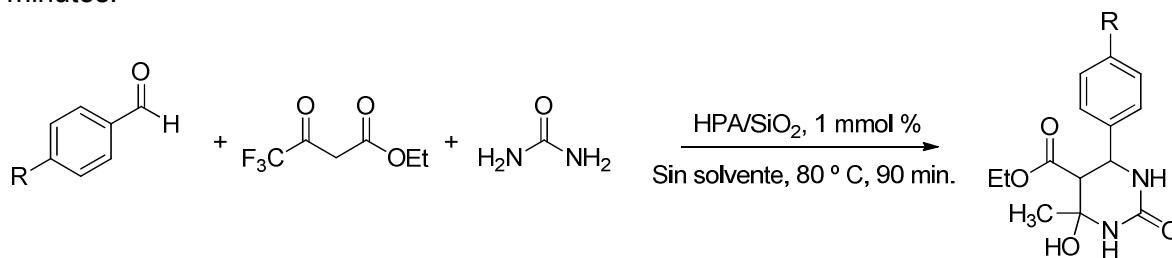
Debido a que las reacciones de formación de heterociclos, requieren de catálisis ácida para llevarse a cabo, el empleo de catalizadores basados heteropolíácidos resulta interesante, puesto que da lugar a procedimientos limpios. A continuación se indican los resultados obtenidos en cada una de las transformaciones:

1-Síntesis de 1,4-dihidropiridinas: se llevó a cabo empleando 1 mmol de aldehído, 2 mmoles de acetoacetato de etilo, 1,2 mmoles de acetato de amonio y 1 mmol % de catalizador; la reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente a 80 °C, durante un período de 30 minutos.



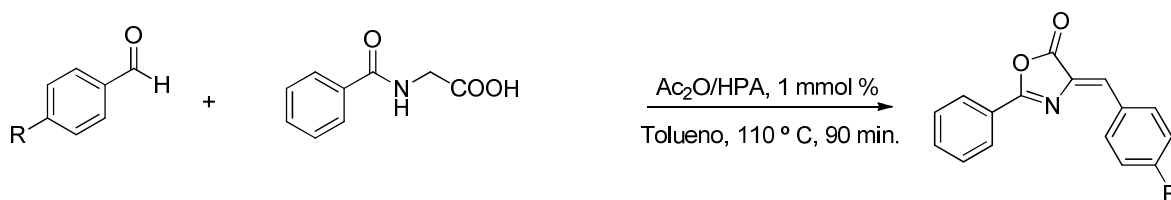
Ejemplos: R = H (94 %), 4-CH₃ = (92 %), 4-NO₂ (88 %), 4-Cl (90 %), 4-F (89 %).

2- Síntesis de hexahidropiridinas fluoradas: se llevó a cabo empleando 1 mmol de aldehído, 1 mmol de trifluoroacetoacetato de etilo y 1.5 mmoles y 1 mmol % de HPA/SiO₂, la reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente a 80 °C, durante un período de 90 minutos.

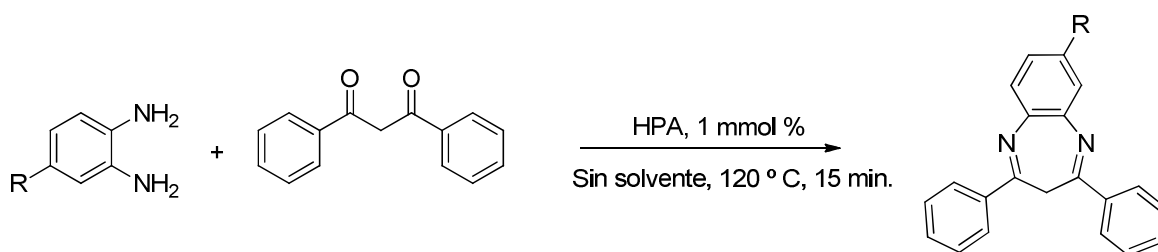


Ejemplos: R = H (91 %), 4-CH₃ = (92 %), 4-NO₂ (82 %), 4-Cl (91 %), 4-F (90 %).

3- *Síntesis de azlactonas*: se llevó a cabo empleando 1 mmol de aldehído, 1 mmol de ácido hipúrico, 1 mmol de anhídrido acético y 1 mmol % de HPA, la reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente a 80 °C, durante un período de 90 minutos.



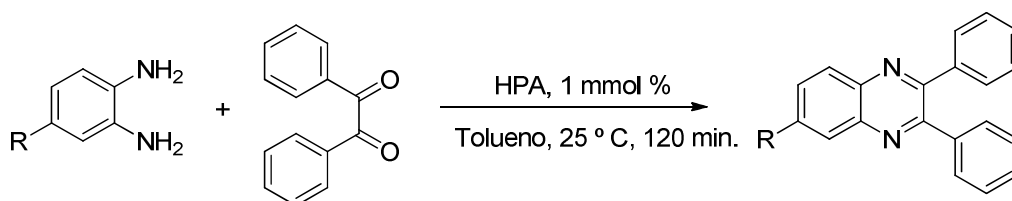
Ejemplos: R = H (93 %), 4-CH₃ = (92 %), 4-OCH₃ (92 %), 4-Cl (91 %), 4-Br (90 %).



4- *1,5-Benzodiazepinas*: se llevó a cabo empleando 1 mmol de la 1,2-fenilendiamina, 1 mmol de 1,3-difenil-1,3-propanodiona, y 1 mmol % de HPA, la reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente a 120 °C, durante un período de 15 minutos.

Ejemplos: R = H (58 %), 4-CH₃ = (95 %), 4-Cl (85 %), 4-Br (73 %).

5- *Quinoxalinas*: se llevó a cabo empleando 1 mmol de aldehído, 1 mmol de ácido hipúrico, 1 mmol de bencilo y 1 mmol % de HPA, la reacción se llevó a cabo en tolueno a 25 °C, durante un período de 120 minutos.



Ejemplos: R = H (88 %), 4-CH₃ = (87 %), 4-Cl (79 %), 4-Br (75 %).

Conclusiones

Catalizadores de estructura Preyssler fueron preparados, y encuentran aplicación en síntesis amigable de heterociclos nitrogenados potencialmente activos. Los métodos desarrollados entre otras características implican reacciones multicomponentes, ausencia de solvente, tiempos cortos de reacción y temperatura moderada, aspectos que lo hacen atractivo por su bajo impacto ambiental. Los catalizadores pueden separarse fácilmente del medio de reacción por el agregado de un solvente orgánico, que hace posible su separación mediante filtración

simple. Es interesante notar, que el catalizador no muestra pérdida de fase activa al emplear un solvente polar como acetona.

Agradecimientos

Agradecemos a CONICET, ANPCyT, UNLP, al Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) y a la Université Paul Cézanne d'Aix-Marseille por el apoyo financiero.

Referencias

- [1] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 2000.
- [2] a) N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.* 98, 199–218 (1998). b) I.V. Kozhevnikov, K.I. Matveev, *Appl. Catal.* 5, 135–150 (1983)
- [3] R. Dua, S. Shrivastava, S.K. Sonwane, S.K. Srivastava, *Adv. Biol. Res.* 5 (3), 120-144 (2011)
- [4] D. M. Ruiz, G. P. Romanelli, P. G. Vázquez, J. C. Autino, *Appl Catal A: Gen.* 374, 110-119 (2010)