

SÍNTESIS DE ARILPIRIDINAS CON EL USO DE CATALIZADORES BIFUNCIONALES Me/SiO₂-SO₃H (Me= Au, Ir, Pt)

Eliana Nope^{1,2}, José Martínez¹, Hugo Rojas¹, Gabriel Sathicq², Gustavo Romanelli²

¹ Grupo de Catálisis, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia UPTC, Avenida Central del Norte, Vía Paipa, CP(472), Tunja, Boyacá, Colombia.

² Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257, CP(1900), La Plata, BsAs, Argentina.

eliana.nope@uptc.edu.co, jose.martinez@uptcedu.co, hugo.rojas@upc.edu.co, agsathicq@unlp.edu.ar, gpr@quimica.unlp.edu.ar,

PALABRAS CLAVE	RESUMEN:
Arilpiridinas	Se estudió la reacción multicomponente de Hantzsch para la obtención de compuestos derivados de la familia 2-arilpiridinas, usando catalizadores bifuncionales tipo Me/SiO ₂ -SO ₃ H (Me = Au, Pt, Ir). Los catalizadores se caracterizaron por distintas técnicas como fisorción de N ₂ a 77K, difracción de rayos X (DRX) y capacidad ácida determinada por titulación volumétrica. Estos catalizadores bifuncionales del tipo Me/SiO ₂ -SO ₃ H (Me: Pt, Ir, Au) permiten la formación de arilpiridinas y se evidencia que los sitios ácidos permiten la formación de 1,4-dihidropiridinas (producto de Hantzsch) y los sitios metálicos permiten la formación de 2-arilpiridinas, actuando de esta manera como un catalizador bifuncional.
Catalizador Bifuncional	
Reacción de Hantzsch	
Reacción	
multicomponente	

SYNTHESIS OF ARYLPIRIDINES WITH US ON BIFUNCTIONAL CATALYSTS Me/SiO₂-SO₃H (Me= Au, Ir, Pt)

KEYWORDS

Arylpyridines

Bifunctional Catalysts

Hantzsch Reaction

Multicomponent

reaction

ABSTRACT: The multicomponent Hantzsch reaction for obtaining compounds derived from 2-arylpyridines family, using bifunctional catalysts type Me/SiO₂-SO₃H (Me = Au, Pt, Ir) was studied. The catalysts were characterized by different techniques such as N₂ physisorption at 77K, X-ray diffraction (XRD) and acid capacity determined by volumetric titration. These bifunctional catalysts of Me /SiO₂-SO₃H (I: Pt, Ir, Au) permit formation of 2-arylpyridines and evidence that acidic sites enable the formation of 1,4-dihydropyridines (product Hantzsch) and metal sites allow the formation of 2-arylpyridines acting as a bifunctional catalyst.

INTRODUCCION

Las reacciones multicomponentes (RMC's) son reacciones convergentes entre tres o más reactivos, en donde todos o la mayor parte de los átomos reactantes forman parte del producto final, son una herramienta útil en síntesis orgánica, dado que reunir varios reactivos que reaccionen en un solo paso sin la formación de productos secundarios, las convierte en un protocolo atractivo desde el punto de vista ecológico y sostenible [1]. Esta reacción tiene ventajas significativas en comparación con las reacciones convencionales, como: menores costos, tiempos de reacción cortos, alto grado de economía atómica y respeto al medio ambiente [2].

Los 1,4-dihidropiridinas son heterociclos de seis miembros que se obtienen siguiendo el protocolo de Hantzsch, exhiben diversas actividades, por ejemplo, antitumoral, anti-inflamatoria, analgésicas y antihipertensiva [3]. Los métodos clásicos de síntesis involucran la condensación de tres componentes: un aldehído, compuestos β-dicarbonilos y amoníaco. Varios catalizadores han sido reportados para esta síntesis como yodo molecular, líquidos iónicos, sílice/NaHSO₄, TMSCl-Na, y heteropolíácidos [4, 5].

El protocolo de Hantzsch permite la obtención de compuestos 2-arilpiridinas, bajo irradiación de luz visible y atmósfera de oxígeno usando como catalizador [Ru(bpy)₃]⁺² [6], o por calentamiento usando nanocompositos de Si-Zr-Mo [7]. También se ha reportado que óxidos de Ce y Mn en un estudio del efecto de la temperatura en la reacción de Hantzsch conducen a la formación de 2-arilpiridinas [8]. Los compuestos pertenecientes a la familia de 2-arilpiridinas han ganado bastante atención en los campos de la química medicinal y en la química de coordinación supramolecular, el método comúnmente utilizado para la síntesis de estos compuestos implica reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales y con temperaturas altas, sin embargo en este método se deben incorporar grupos funcionales después del acoplamiento cruzado debido a la baja compatibilidad de los compuestos organometálicos con los sustituyentes de la molécula, siendo la mayor desventaja de este método [9, 10]. Así, varias investigaciones se han centrado en la búsqueda de metodologías verdes para la síntesis de 2-arilpiridinas.

En la actualidad, las nuevas tendencias se orientan a la búsqueda de catalizadores heterogéneos bifuncionales que puedan llevar a cabo simultáneamente reacciones que involucran más de una etapa [11], varias reacciones se han estudiado con catalizadores bifuncionales como reacciones de transesterificación, de oxidación, de aminación reductiva, reacciones de epoxidación, de condensación, entre otras [12]. La ventaja de trabajar con este tipo de catalizadores radica principalmente en que un catalizador heterogéneo bifuncional puede ser fácilmente modificado para introducir las propiedades fisicoquímicas deseadas, incorporando características básicas, ácidas y metálicas. Por lo tanto en este trabajo se estudiaron catalizadores bifuncionales tipo $\text{Me}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ usando coloides metálicos ($\text{Me} = \text{Au, Ir, Pt}$) en la reacción multicomponente de Hantzsch para la síntesis de 2-arilpirimidinas.

EXPERIMENTAL

Síntesis del catalizador

Una mezcla de sílice, tolueno y 3-mercaptopropiltrimetoxisilano (MPTMS) se sometió a reflujo durante 24 h, posteriormente los grupos mercaptopropil incorporados en sílice, se oxidaron a grupos sulfónicos usando peróxido de hidrogeno (33%), con agitación por 24 horas a 20 °C, el sólido final se lavó con acetona (3x3mL) y se secó a 80°C [13].

La síntesis de los coloides metálicos se realizó siguiendo la metodología de Radnik *et al.*, [14] se utilizó 1.11 g de polivinilpirrolidona (PVP) y 0.130 g de los precursores metálicos de HAuCl_4 , H_2IrCl_6 y H_2PtCl_6 los cuales se disolvieron en una solución de metanol-agua, luego una solución de NaOH 0,1 M disuelta en metanol se adicionó gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó a reflujo presentando un cambio en la coloración. Los coloides se soportaron sobre $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ a temperatura ambiente durante 6 h bajo agitación y finalmente se secaron a vacío a 80°C obteniendo: $\text{Au}^0/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{Ir}^0/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ y $\text{Pt}^0/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$.

Caracterización de catalizadores

Las propiedades texturales de los sólidos se obtuvieron mediante isotermas de adsorción-desorción de N_2 a 77 K en un equipo Micromeritics ASAP 2020. Las medidas de difracción de rayos X se realizaron con el fin de determinar el tamaño de cristal de los sólidos sintetizados. La capacidad ácida se determinó por valoración volumétrica con NaOH 0,01 M (ac) utilizando fenolftaleína como indicador de pH.

Estudio catalítico

Se tomó una mezcla de 1,5 mmol de acetoacetato de etilo, 1mmol de benzaldehído, 1 mmol de acetato de amonio y 30mg de catalizador $\text{Me}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ($\text{Me} = \text{Au, Ir, Pt}$), a 80°C en condiciones libres de solvente. Terminada la reacción, se adicionó acetona (2 x 1 ml) y el catalizador se separó por filtración. Los extractos se combinaron con sulfato de sodio anhidro y se secaron a vacío. El seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía de gases.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1, se muestran las propiedades texturales de los sólidos obtenidos $\text{Au}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{Pt}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{Ir}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ a partir de las isotermas de adsorción-desorción de N_2 a 77 K. Los sólidos mostraron isotermas de tipo IV según la clasificación de la IUPAC (Figura 1), se observa que la impregnación con los coloides metálicos afecta significativamente las propiedades texturales, causando una ligera

disminución en el área superficial (S_{BET}) y aumentando el volumen y tamaño de poro.

Los patrones de difracción de rayos X de los catalizadores sintetizados se muestran en la Fig. 2. Se observa que todos los catalizadores exhiben un pico ancho el cual es asignado a sílice amorfa en el ángulo $2\theta = 22^\circ$. Para el catalizador de $\text{Au}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, se muestran señales características de oro metálico ($2\theta = 38,27^\circ, 44,6^\circ, 64,68^\circ$ y $77,55^\circ$; JCPDS No. 04-0784) [15]. En el catalizador de $\text{Pt}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ se muestra una señal cercana al ángulo $2\theta = 39,67^\circ$ y $46,18^\circ$ debido a la presencia de cristalitas de platino (JCPDS N° 65 a 2868) [16], y para el catalizador de $\text{Ir}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ no se detectaron reflexiones. El tamaño de los cristales ($dp\text{-DRX}$) para los catalizadores de Au y Pt utilizando los picos reflexión (1 11) en $2\theta = 38,27^\circ$ y $39,67^\circ$ son de 4.1 y 3.7nm respectivamente, teniendo en cuenta que en el catalizador de $\text{Ir}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ no se detectaron reflexiones, el tamaño de cristal no fue determinado.

Tabla 1. Propiedades texturales y capacidad ácida (mmol H^+ /g) determinada por titulación volumétrica con NaOH 0,01 M de los diferentes sólidos estudiados.

Catalizador	S_{BET} (m^2g^{-1})	Volumen de poro (cm^3g^{-1})	Tamaño de poro (nm)	Capacidad ácida (mmol H^+ /g de SO_3H)
$\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$	251	0.45	7.2	35.8
$\text{Au}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$	170	0.90	21.2	7.14
$\text{Ir}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$	174	0.98	21.8	8.18
$\text{Pt}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$	172	0.88	20.5	8.93

También se observa que la impregnación de los coloides metálicos sobre el soporte $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, disminuye la capacidad ácida, posiblemente debido a alguna interacción de los coloides metálicos con los grupos sulfónicos (Tabla 1). Este hecho podría explicar también los incrementos en las propiedades texturales de los catalizadores $\text{Me}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$.

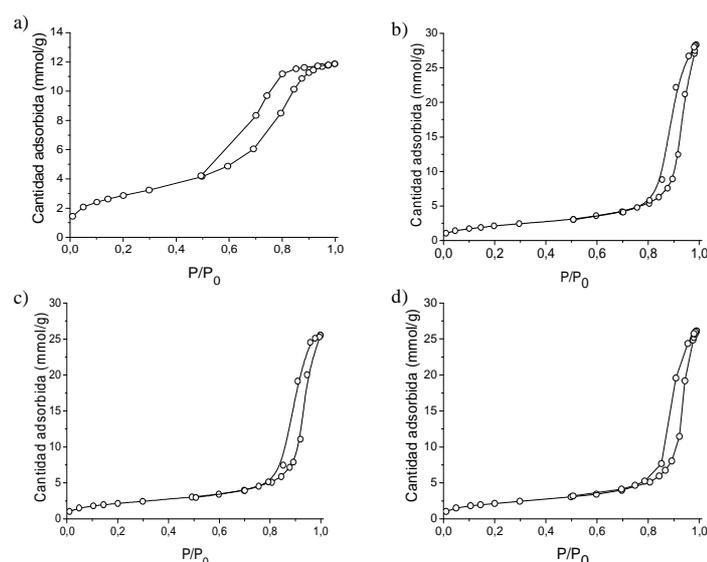


Figura 1. Isotermas de fisisorción de N_2 de (a) $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$; (b) $\text{Ir}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$; (c) $\text{Pt}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$; (d) $\text{Au}/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$

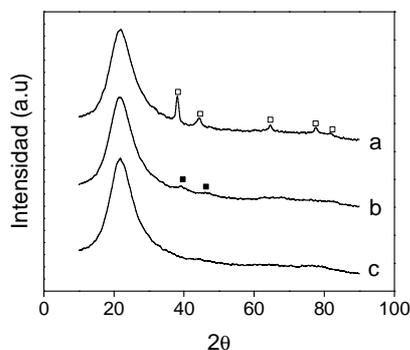


Figura 2. Patrones de difracción de rayos X de: (a) Au/SiO₂-SO₃H, (b) Pt/SiO₂-SO₃H, y (c) Ir/SiO₂-SO₃H. Nota: asignación de picos: (•) Pt, (◻) Au.

Los catalizadores sintetizados se estudiaron en la reacción multicomponente entre benzaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio (Fig. 3), usando 30 mg de catalizador en condiciones libres de solvente y se evaluó la reacción a temperatura ambiente y a 80°C. El seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía gaseosa.

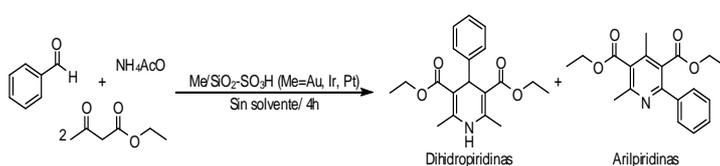


Figura 3. Reacción de Hantzsch hacia 2-arylpiridinas.

En la Tabla 2, se muestran los resultados de selectividad a 80 y 20°C de los productos 1,4 dihidropiridinas (1,4-DHP) y 2arilpiridinas (2-AP). Se evidencia que la reacción a 80°C favorece la formación de 1,4-DHP, obteniendo selectividades entre el 50% y el 80% con los catalizadores bifuncionales, por otra parte con el soporte SiO₂-SO₃H se obtiene una selectividad mayor al 80%, lo cual evidencia que no existe una influencia significativa de la presencia de sitios metálicos en SiO₂-SO₃H para la formación de 1,4-DHP, en todos los casos la conversión fue del 100%.

Mientras que la reacción a 20°C favorece la formación de 2-AP con selectividades entre el 70 y 80%, obteniendo mayores selectividades con los catalizadores de Ir/SiO₂-SO₃H y Pt/SiO₂-SO₃H, este resultado se asocia posiblemente con el tamaño de cristal de los metales, puesto que el tamaño de cristal de Pt es igual a 3.7 nm (determinado por DRX) por lo que podría presentar una mejor dispersión y de esta manera mejor actividad en comparación con el tamaño de cristal de Au que es igual a 4.1 nm el cual podría presentar aglomeración sobre el soporte SiO₂-SO₃H.

Tabla 2. Selectividad de los sólidos estudiados a 80°C y 20°C en la reacción de Hantzsch

Catalizador	80°C		20°C	
	1,4-DHP%	2-AP%	1,4-DHP%	2-AP%
SiO ₂ -SO ₃ H	82	18	35	64
Au/SiO ₂ -SO ₃ H	55	45	29	71
Ir/SiO ₂ -SO ₃ H	80	20	19	80
Pt/SiO ₂ -SO ₃ H	68	32	17	82

De esta manera se puede afirmar que la formación de 1,4 DHP se favorece por la presencia de sitios ácidos (-SO₃H) a 80°C y la presencia de sitios metálicos permite la formación de 2-AP a 20°C. Por lo tanto los

sitios ácidos -SO₃H actúan en la primera etapa de la reacción permitiendo la formación de 1,4 DHP y los sitios metálicos permiten la formación de 2-AP.

CONCLUSIONES

La presencia de grupos ácidos -SO₃H permite la formación de dihidropiridinas y los sitios metálicos conllevan a la formación de 2-arilpiridinas, actuando como un catalizador bifuncional, además la reacción se ve altamente afectada por cambios de temperatura, dado que a temperaturas altas (80°C) se obtiene una mayor selectividad hacia 1,4-dihidropiridinas y a 20°C se obtiene mayor selectividad hacia 2-arilpiridinas.

Se desarrollaron catalizadores bifuncionales que permiten la síntesis de compuestos pertenecientes a la familia de 2-arilpiridinas con selectividades superiores a 80% y bajo condiciones libres de solvente.

REFERENCIAS

- [1] E. Ruijter, R. Scheffelaar, and R. V. A. Orru, "Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity," *Angew Chem Int Edit* 50, **2011**, 6234-6246.
- [2] H. G. O. Alvim, G. A. Bataglion, L. M. Ramos, A. L. de Oliveira, H. C. B. de Oliveira, M. N. Eberlin, J. L. de Macedo, W. A. da Silva, and B. A. D. Neto, "Task-specific ionic liquid incorporating anionic heteropolyacid-catalyzed Hantzsch and Mannich multicomponent reactions. Ionic liquid effect probed by ESI-MS(/MS)," *Tetrahedron* 70, **2014**, 3306-3313.
- [3] C. O. Kappe, "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey," *Eur J Med Chem* 35, **2000**, 1043-1052.
- [4] K. Aswin, K. Logaiya, P. N. Sudhan, and S. S. Mansoor, "An efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through Hantzsch reaction catalysed by melamine trisulfonic acid," *J Taibah Univ Sci* 6, **2012**, 1-9.
- [5] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, N. M. Javadi, F. F. Bamoharram, M. Saeedi, and H. A. Oskooie, "K₇[PW₁₁CoO₄₀]-catalyzed one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via the Hantzsch three component condensation," *J Mol Catal A: Chem* 264, **2007**, 50-52.
- [6] R. Ananthkrishnan and S. Gazi, "[Ru(bpy)₃]²⁺ aided photocatalytic synthesis of 2-arylpyridines via Hantzsch reaction under visible irradiation and oxygen atmosphere," *Catal Sci Technol* 2, **2012**, 1463-1471.
- [7] M. Sharbatdaran, L. Jafari Foruzin, F. Farzaneh, and M. M. Larijani, "Synthesis and characterization of Si-Zr-Mo nanocomposite as a rapid and efficient catalyst for aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines," *C. Rs Chim* 16, **2013**, 176-182.
- [8] O. D'Alessandro, Á. G. Sathicq, J. E. Sambeth, H. J. Thomas, and G. P. Romanelli, "A study of the temperature effect on Hantzsch reaction selectivity using Mn and Ce oxides under solvent-free conditions," *Catal Comm* 60, **2015**, 65-69.
- [9] H. Andersson, M. Gustafsson, D. Boström, R. Olsson, and F. Almqvist, "The Regio- and Stereoselective Synthesis of trans-2,3-Dihydropyridine N-oxides and Piperidines," *Angew Chem Int Edit* 48, **2009**, 3288-3291.
- [10] G. D. Henry, "De novo synthesis of substituted pyridines," *Tetrahedron* 60, **2004**, 6043-6061.
- [11] M. Farooq, A. Ramli, and D. Subbarao, "Biodiesel production from waste cooking oil using bifunctional heterogeneous solid catalysts," *J J Clean Prod* 59, **2013**, 131-140.

- [12] G. Vitale, H. Molero, E. Hernandez, S. Aquino, V. Birss, and P. Pereira-Almao, "One-pot preparation and characterization of bifunctional Ni-containing ZSM-5 catalysts," *Appl Catal A-Gen* 452, **2013**, 75-87
- [13] R. Maggi, C. G. Piscopo, G. Sartori, L. Storaro, and E. Moretti, "Supported sulfonic acids: Metal-free catalysts for the oxidation of hydroquinones to benzoquinones with hydrogen peroxide," *Appl Catal A-Gen* 411–412 **2012**, 146-152.
- [14] J. Radnik, C. Mohr, and P. Claus, "On the origin of binding energy shifts of core levels of supported gold nanoparticles and dependence of

pretreatment and material synthesis," *Phys Chem Chem Phys* 5, **2003**, 172-177.

- [15] S. Raj, G. Adilbish, J.-W. Lee, S. Manohar Majhi, B.-S. Chon, C.-H. Lee, S.-H. Jeon, and Y.-T. Yu, "Fabrication of Au@SiO₂ core-shell nanoparticles on conducting glass substrate by pulse electrophoresis deposition," *Ceram Int* 40, **2014**, 13621-13626.

- [16] H. N. Yang, D. C. Lee, S. H. Park, and W. J. Kim, "Preparation of Nafion/various Pt-containing SiO₂ composite membranes sulfonated via different sources of sulfonic group and their application in self-humidifying PEMFC," *J Membrane Sci* 443, **2013**, 210-218.