

# Reacción de 2,3-diamino- y 2,3-diamino-5-bromo- piridina con benzaldehídos fluorados, síntesis de hemiaminoacetales

Carranza Escárcega Adriana Paola, Valero Rocha Francisco Javier, Cervantes Cuevas Humberto\*

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

\*Autor para correspondencia: [hcc@correo.uam.azc.mx](mailto:hcc@correo.uam.azc.mx)

## Recibido:

17/junio/2017

## Aceptado:

31/julio/2017

## Palabras clave

Iminas,  
Hemiaminoacetales

## Keywords

Imines,  
Hemiaminoacetales

## RESUMEN

En el presente trabajo se estudia la reactividad de dos diaminas, 2,3-diaminopiridina y 2,3-diamino-5-bromopiridina en metanol y alcohol bencílico con los benzaldehídos fluorados: 2,4-difluorobenzaldehído y 2,6-difluorobenzaldehído. Ambas diaminas reaccionan con un equivalente de 2,4-difluorobenzaldehído de forma regioselectiva en la posición C<sub>3</sub> para dar lugar a las iminas correspondientes. En cambio, las dos diaminas reaccionan con dos equivalentes de 2,6-difluorobenzaldehído para dar lugar en cada caso a una imina en C<sub>3</sub> y a un hemiaminoacetal en C<sub>2</sub> del anillo de piridina. Se describe la asignación estructural de los compuestos utilizando RMN <sup>1</sup>D <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y correlación heteronuclear 2D HSQC y HMBC, así como sus espectros IR, se propone el mecanismo de reacción para la formación de las iminas-hemiaminoacetales en ambos casos. No se tienen antecedentes en la literatura de estos compuestos.

## ABSTRACT

In the present work we studied the reactivity of 2,3-diaminepyridine and 2,3-di-amine-5-bromopyridine in methylic alcohol and bencylic alcohol with 2,4-di-fluorobenzaldehyde and 2,6-difluorobenzaldehyde. In the two cases both diamines react regioselectively in C<sub>3</sub> pyridine position with only one equivalent of 2,4-difluorobenzaldehyde to yield the corresponding imines. In contrast, the two diamines react with two equivalents of 2,6-difluorobenzaldehyde to give in each case one imine in C<sub>3</sub> position and one hemiaminocetal in the C<sub>2</sub> position of the pyridine ring. Structural assignation is described for the two compounds utilizing <sup>1</sup>D <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, also 2D HSQC y HMBC heteronuclear correlation NMR spectroscopy and the corresponding IR spectra. It is proposed the reaction mechanism for the imines-hemiaminoacetals formation in both cases. At present, there is no history in the literature about these compounds.

## Introducción

Las iminas son el producto de condensación entre una amina 1ª y un aldehído (aldimina) o una cetona (cetimina), en el primer caso el equilibrio se desplaza con facilidad en favor de la imina, en el caso de la cetona es necesario eliminar el agua en la medida que avanza la reacción (Layer, 1963)

Las iminas también llamadas bases de Schiff en honor a su descubridor Hugo Schiff 1864 y son el producto de reacción, por ejemplo, entre una anilina y un benzaldehído sustituido, si éste contiene grupos atractores de electrones como nitro, ciano o halógenos, la reacción ocurre de forma rápida generalmente, con ácido acético o utilizando un catalizador heterogéneo (Ali, 2013). Las iminas son intermediarios que en muchos casos no se aíslan en la síntesis de bencimidazoles ya que la imidazolidina que posteriormente se forma, es inestable y la cual requiere oxidarse (Rivas, F. M., et al., 2002).

La diamina 2,3-diaminopiridina (**2,3-dAPy**) es análoga a la *o*-fenilendimina, la cual mediante algunas transformaciones da lugar a otra serie importante de heterociclos, las imidazopiridinas, las cuales son análogos de los bencimidazoles, también con actividad biológica en muchos casos (Dubey, P.K. et al., 2002), sin embargo, la **2,3-dAPy** muestra una reactividad distinta en sus dos grupos amino, el grupo en C<sub>3</sub> es más reactivo en adiciones nucleofílicas lo que permite reacciones regioselectivas. Los hemiaminoacetales son compuestos poco comunes (Fang et al., 2007; Shimizu, 1976) y poco estables en medio acuoso-ácido, éstos estarían situados entre los aminales (Godin et al., 2012) (producto de condensación entre un aldehído y una 1,2-diamina) y los acetales (producto de condensación entre un aldehído y dos alcoholes o un glicol).

El presente trabajo estudia la reacción entre **2,3-dAPy 1** y 2,6-difluorobenzaldehído **2** en metanol, el producto obtenido contiene dos equivalentes del aldehído, una forma una imina en C<sub>3</sub> y la otra forma un hemiaminoacetal en C<sub>2</sub>, dando lugar a **ImAmAcet 3** (ver Figura 1).

La reacción se reproduce también al efectuarse entre 2,3-diamino-5-bromopiridina **2,3-5BrdAPy 4** y 2,6-difluorobenzaldehído **2** en metanol dando **ImBrAmAcet 6** (ver Figura 1). Sin embargo, la reacción de **2,3-dAPy 1** o **2,3-5BrdAPy 4** con el aldehído 2,4-difluorobenzaldehído **7** en metanol solo forma las iminas correspondientes **Imina 9** e **Imina 10** (ver Figura 6).

## Metodología

Las reacciones se realizaron del modo convencional en parrilla con agitación y calentamiento. El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en placa delgada (cpd) utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente y visualizando con luz UV de onda corta y larga. Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de RMN <sup>1</sup>D de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y <sup>2</sup>D HSQC y HMBC se determinaron en un equipo BRUKER Ascend de 400MHz con DMSO-d<sub>6</sub> como disolvente, los espectros de IR se realizaron en estado sólido en un equipo BRUKER FT-IR

## Síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos

Obtención de **ImAmAcet 3** (ver Figura 1): A un matraz de 25 mL con agitación se adicionan 0.054g (0.5 mmol) de 2,3-diaminopiridina **1** y 0.1 mL (1.0 mmol) de 2,6-difluorobenzaldehído **2** y 5 mL de metanol, seguido de 5 gotas de ácido acético como catalizador, la mezcla se calienta a 50°C, la reacción se monitorea en cromatografía (cpd) usando una mezcla de acetato de etilo/hexano, al cabo de 3.5 horas la reacción termina. Al crudo de reacción se le agregan 30 mL de agua destilada y carbonato de sodio, se obtiene un precipitado amarillo el cual se filtra. Al sólido se le realizan lavados con hexano para eliminar impurezas, el producto muestra pf 155-156°C, rendimiento, 56%

<sup>1</sup>H RMN (400MHz): δ( DMSOd<sub>6</sub> ) 8.867 (1H, s, H<sub>7</sub>), 8.110(1H, dd 5.0, 1.4Hz, H<sub>6</sub>), 7.724(1H, dd 7.8, 1.4Hz, H<sub>4</sub>), 7.643 (1H, m, H<sub>11</sub>), 7.478(1H, m, H<sub>16</sub>), 7.291(2H, t 8.9Hz, H<sub>10</sub>), 7.201(2H, t 8.5Hz, H<sub>15</sub>), 7.036(1H, d 10.7Hz, NH), 6.936 (1H, d10.7Hz, H<sub>12</sub>), 6.815(1H, dd 5.0, 2.6 Hz, H<sub>5</sub>), 3.285 (1H, s, H<sub>17</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100MHz): δ( DMSO d<sub>6</sub>) 161.89 (dd 247.0, 9.0 Hz, C<sub>9</sub>), 160.55 (dd 258.0, 6.0 Hz, C<sub>14</sub>), 152.78 (C<sub>2</sub>), 150.85 (C<sub>7</sub>), 147.30(C<sub>6</sub>), 134.21(t 11.0 Hz, C<sub>11</sub>), 131.42 (t 11.0 Hz, C<sub>16</sub>), 131.11(C<sub>3</sub>), 124.09(C<sub>4</sub>), 115.84(t 18Hz, C<sub>13</sub>), 114.99(C<sub>5</sub>), 113.70( t 12.0Hz C<sub>8</sub>), 113.11(d 24.0Hz, C<sub>10</sub>), 112.71 (d 25.0Hz, C<sub>15</sub>), 75.36(C<sub>12</sub>), 55.32(C<sub>17</sub>). IR ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3407, 1620, 1586, 1461, 1004, 784, 554.

Obtención de **ImBrAmAcet 6** (ver Figura 1). En un matraz de 25 mL con agitación se pesó 0.094g (0.5 mmol) de 2,3-diamino-5 bromopiridina **4**, se agregó 0.1 mL (1mmol) de 2,6-difluorobenzaldehído. La mezcla de reacción se disuelve en 5 mL de metanol, se agregan 4 gotas de ácido acético, la reacción se calienta a 30°C

y se monitorea (cpd) usando una mezcla de acetato de etilo/ hexano, al cabo de 5.0 horas la reacción termina. Finalmente se agregan 15 mL de agua destilada y carbonato de sodio, se obtiene un sólido de color amarillo, el cual se filtra y lava con hexano. Punto de fusión: 124-125°C con rendimiento de 61%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz):  $\delta$ ( DMSO $_d_6$  ) 8.927 (1H, s, H $_7$ ), 8.204(1H, d 2.0Hz, H $_6$ ), 8.015(1H, d 2.0Hz, H $_4$ ), 7.662 (1H, m, H $_{11}$ ), 7.485(1H, m, H $_{16}$ ), 7.293(2H, t 9.0Hz, H $_{10}$ ), 7.202(2H, t 8.5Hz, H $_{15}$ ), 7.035(1H, d10.7Hz, NH), 6.860 (1H, d 10.5Hz, H $_{12}$ ), 3.287 (1H, s, H $_{17}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz):  $\delta$ ( DMSO  $d_6$ ) 162.01 (dd 248.0, 10.0 Hz, C $_9$ ), 160.51 (dd 248.0, 8.0 Hz, C $_{14}$ ), 152.93 (C $_7$ ), 151.71 (C $_2$ ), 146.95(C $_6$ ), 134.68(t 11.0 Hz, C $_{11}$ ), 132.21(C $_3$ ), 131.58 (t 10.6 Hz, C $_{16}$ ), 126.63(C $_4$ ), 115.51(t 11 Hz, C $_{13}$ ), 113.49 ( t 12.0 Hz C $_8$ ), 113.15(dd 20.0, 4.0 Hz, C $_{10}$ ), 112.75 (dd 24.0, 5.0 Hz, C $_{15}$ ), 108.70 (C $_5$ ), 75.41(C $_{12}$ ), 55.43(C $_{17}$ ) (ver **Figuras 3 y 4**). IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3386, 1621, 1572, 1465, 1200, 1057, 1006, 784, 630.

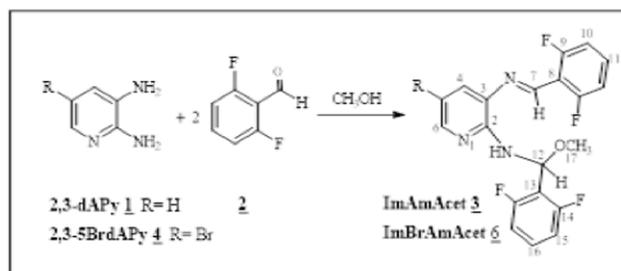
Obtención de **Imina 9**. En un matraz de 25mL con agitación se pesó 0.188g (1 mmol) de 5-bromo-2,3-diaminopiridina **4**, se agregó 0.1 mL (1 mmol ) de 2,4-difluorobenzaldehído **7**. La mezcla de reacción fue disuelta en 5 mL de metanol, se agregó 4 gotas de ácido acético manteniendo la reacción a temperatura ambiente, la reacción se monitorea (cpd) usando una mezcla de acetato de etilo/ hexano, al cabo de 3.5 horas la reacción termina. Finalmente se agregaron 15 mL de agua destilada y carbonato de sodio, se obtuvo un sólido de color amarillo, el cual fue filtrado y lavado con hexano. Punto de fusión: 164-166°C y rendimiento: 59%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz):  $\delta$ ( DMSO $_d_6$  ) 8.817 (1H, s, H $_7$ ), 8.416 (1H, dt 7.8 Hz, H $_{13}$ ), 7.932(1H, d 2.2Hz, H $_6$ ), 7.718 (1H, d 2.2Hz, H $_4$ ), 7.414(1H, ddd 9.4, 2.4Hz, H $_{10}$ ), 7.244 (2H, td 8.6, 2.3Hz, H $_{12}$ ), 6.307(2H, s NH $_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz):  $\delta$ ( DMSO  $d_6$ ) 164.93(dd 256.0, 12.0 Hz, C $_{12}$ ), 162.94(dd 256.0, 13.0 Hz, C $_9$ ), 154.87 (C $_2$ ), 152.74 (C $_7$ ), 146.76(C $_6$ ), 131.94(C $_3$ ), 131.00 (dd 10.0, 4.0Hz, C $_{13}$ ), 126.23(C $_4$ ), 120.92(dd 9.0, 3.0Hz, C $_8$ ), 112.95( dd 22.0, 3.0Hz C $_{12}$ ), 105.76 (C $_5$ ), 104.91(t 26.0Hz, C $_{10}$ ). (ver **Figura 5**). IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3386, 1621, 1572, 1485, 1200, 1057, 1006, 785, 630.

## Resultados y discusión

La reacción entre las diaminas 2,3-diaminopiridina (**2,3-dAPy 1**) o 2,3-diamino-5-bromopiridina (**2,3-5BrdAPy 4**) y 2,6-difluorobenzaldehído **2** en metanol catalizada con

ácido acético a 50 y a 30 °C respectivamente, dan lugar a compuestos que resultan de la condensación de 2 equivalentes de 2,6 di-fluorobenzaldehído **2**(ver Figura 1).

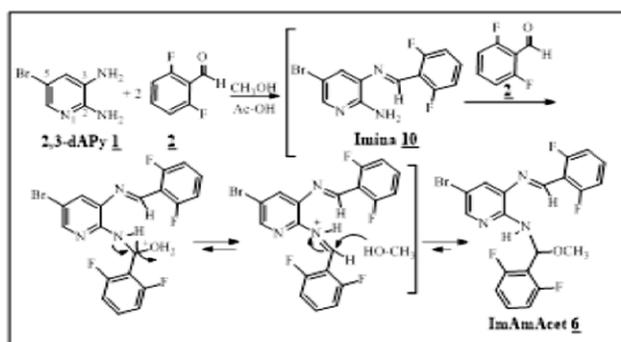


**Figura 1.** Esquema de síntesis de los hemiaminoacetales **ImAmAcet 3** e **ImBrAmAcet 6**.

El resultado obtenido se puede explicar (ver Figura 2), primero tomando en cuenta la mayor reactividad del grupo amino en C $_3$  que forma la monoimina esperada **10**, posteriormente el grupo amino en C $_2$  también se adiciona nucleofílicamente a otro aldehído, el alcohol que resulta, se protona y posteriormente se deshidrata para formar un ión iminio, el metanol que está en exceso se adiciona a éste y estabiliza al producto final.

Tanto la imina como el hemiaminoacetal son lábiles en medio ácido acuoso. Los compuestos **ImAmAcet 3** e **ImBrAmAcet 6** no aparecen reportados en la literatura.

Los carbonos unidos y vecinos a los átomos de flúor en los anillos de los 3 compuestos descritos: **ImAmAcet 3**, **ImBrAmAcet 6** e **Imina 9** muestran constantes de acoplamiento características, las que se muestran en rojo en las asignaciones que se dan en la descripción de los respectivos compuestos.



**Figura 2.** Mecanismo propuesto para la formación de la iminoacetal **ImBrAmAcet 6**.

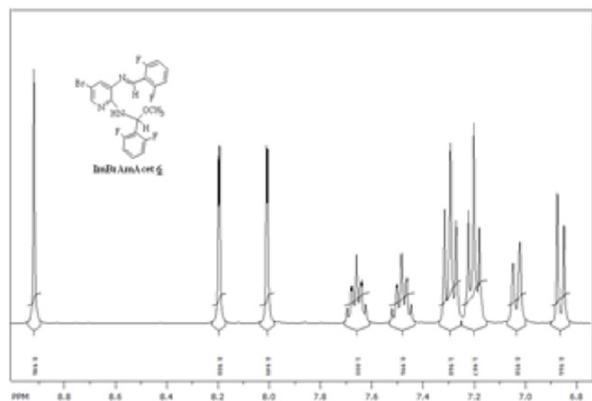


Figura 3. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  a 400MHz de ImBrAmAcet 6.

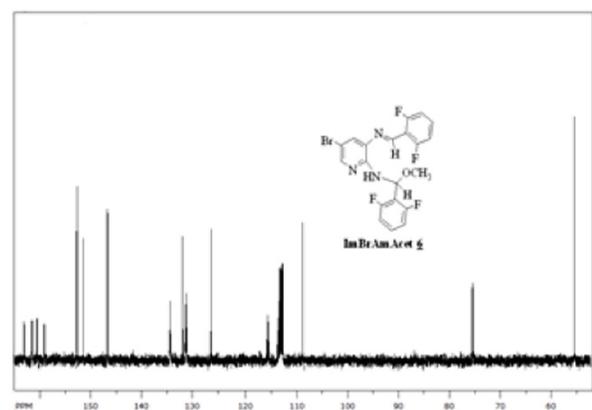


Figura 4. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  a 400MHz de ImBrAmAcet 6.

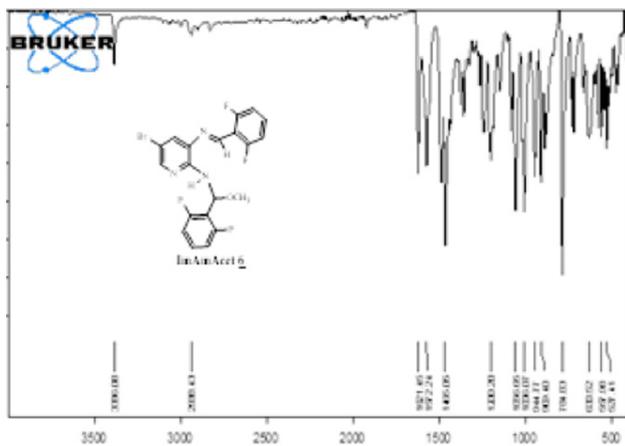


Figura 5. Espectro IR de ImBrAmAcet 6.

La reacción tanto de la diamina 2,3-dAPy **1** como la diamina 2,3-5BrdAPy **4** cuando reacciona cada una con 2,4-difluorobenzaldehído **7** en metanol con AcOH como catalizador a temperatura ambiente, solo se obtienen las iminas correspondientes en  $\text{C}_3$  y no se observa la reacción posterior de estas iminas con más aldehído **7**.

La Figura 6 muestra las reacciones entre 2,3-dAPy **1** y 2,3-5BrdAPy **4** con 2,4-difluorobenzaldehído **7** con la obtención solo de la imina **9**, en cambio la diaminas 2,3-dAPy **1** y 2,3-5BrdAPy **4** cuando reacciona cada una con 2,6-difluorobenzaldehído **2** en metanol con AcOH como catalizador a temperatura ambiente, se obtienen los productos de reacción de cada diamina con 2 equivalentes del aldehído **2**.

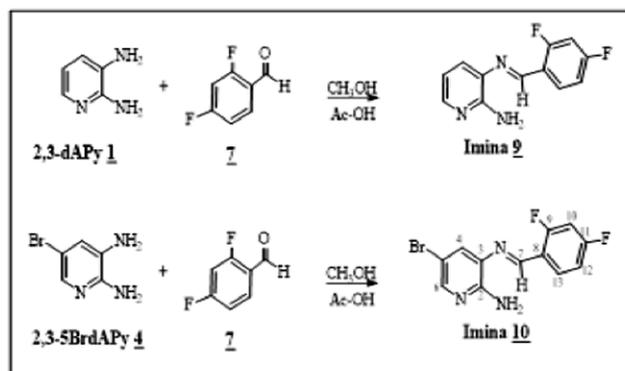


Figura 6. Síntesis de las iminas **9** y **10**.

El hemiaminoacetal es el grupo intermedio entre un amina (p.ej. una imidazolidina, producto de reacción de condensación entre un benzaldehído y una 1,2-diamina) (Cervantes et al., 2012) y un acetal (producto entre un benzaldehído y un 1,2-diol o etilenglicol). El resultado de estas reacciones merece un estudio mediante cálculos que permitan estimar las reactividades de ambos aldehídos **2** y **7** con ambas diaminas **1** y **4**.

La **Tabla I** muestra los desplazamientos químicos  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los dos hemiaminoacetales **ImAmAcet 3** e **ImBrAmAcet 6**. En la **Tabla 2** se muestran las constantes de acoplamiento correspondientes de los dos anillos fluorados CF,  $J(\text{Hz})$ . Las estructuras asignadas correspondientes se muestran en la **Figura 7**.

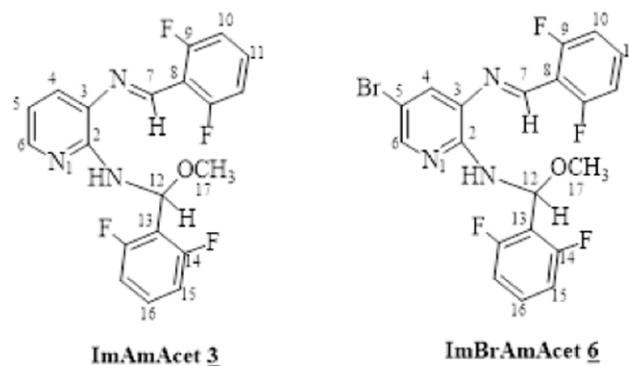


Figura 7. Estructuras con valores asignados para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **ImAmAcet 3** e **ImBrAmAcet 6**.

Tabla 1.  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  para **ImAmAcet 3**, **ImBrAmAcet 6** y  $^{13}\text{C}$  para **ImAmAcet 3**, **ImBrAmAcet 6**. Los valores en **negrita** corresponden a carbonos cuaternarios.

$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)		$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)	
	<b>ImAmAcet 3</b>	<b>ImBrAmAcet 6</b>		<b>ImAmAcet 3</b>	<b>ImBrAmAcet 6</b>
H <sub>4</sub>	7.724	8.015	C <sub>2</sub>	<b>152.78</b>	<b>151.71</b>
H <sub>5</sub>	6.815		C <sub>3</sub>	<b>131.11</b>	<b>132.21</b>
H <sub>6</sub>	8.110	8.204	C <sub>4</sub>	124.09	126.63
H <sub>7</sub>	8.867	8.927	C <sub>5</sub>	114.99	<b>108.70</b>
H <sub>10</sub>	7.291	7.293	C <sub>6</sub>	147.30	146.95
H <sub>11</sub>	7.643	7.662	C <sub>7</sub>	150.85	152.93
H <sub>12</sub>	6.936	6.860	C <sub>8</sub>	<b>113.70</b>	<b>113.49</b>
H <sub>15</sub>	7.201	7.202	C <sub>9</sub>	<b>161.89</b>	<b>162.01</b>
H <sub>16</sub>	7.478	7.485	C <sub>10</sub>	113.11	113.15
H <sub>17</sub>	3.285	3.287	C <sub>11</sub>	134.21	134.68
NH	7.036	7.035	C <sub>12</sub>	75.36	75.41
			C <sub>13</sub>	<b>115.84</b>	<b>115.51</b>
			C <sub>14</sub>	<b>160.55</b>	<b>160.51</b>
			C <sub>15</sub>	112.71	112.75
			C <sub>16</sub>	131.42	131.58
			C <sub>17</sub>	55.32	55.43

Tabla 2.  $\delta$ (ppm) de  $^{13}\text{C}$  y constantes de acoplamiento CF, J(Hz) para **ImAmAcet 3** e **ImBrAmAcet 6**. Los valores en **negrita** corresponden a carbonos cuaternarios.

	$^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)		CF(J Hz)	
	<b>ImAmAcet 3</b>	<b>ImBrAmAcet 6</b>	<b>ImAmAcet 3</b>	<b>ImBrAmAcet 6</b>
	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
C <sub>8</sub>	<b>113.70</b>	<b>113.49</b>	<b>t 12.0</b>	<b>t 12.0</b>
C <sub>9</sub>	<b>161.89</b>	<b>162.01</b>	<b>dd 247.0, 9.0</b>	<b>dd 248.0, 10.0</b>
C <sub>10</sub>	113.11	113.15	d 24.0	dd 20.0, 4.0
C <sub>11</sub>	134.21	134.68	t 11.0	t 11.0
C <sub>13</sub>	<b>115.84</b>	<b>115.51</b>	<b>t 18.0</b>	<b>t 11.0</b>
C <sub>14</sub>	<b>160.55</b>	<b>160.51</b>	<b>dd 258.0, 6.0</b>	<b>dd 248.0, 8.0</b>
C <sub>15</sub>	112.71	112.75	d 25.0	dd 24.0, 5.0
C <sub>16</sub>	131.42	131.58	t 11.0	t 10.6

## Conclusiones

Se obtuvieron dos compuestos tetrafluorados con buen rendimiento aunque no optimizado, uno de ellos como producto de la condensación entre dos equivalentes de 2,6-difluorobenzaldehído **2** con 2,3-diaminopirididina **1** en metanol catalizada con ácido acético dando lugar a la imina-hemiaminacetal **ImAmAcet 3**; con el análogo 2,3-diamino-5-bromopirididina **4** se produce la imina-hemi- aminoacetal **ImBrAmAcet 6**. Ambos compuestos contienen un grupo imino en C<sub>3</sub> y un grupo hemiaminoacetal en C<sub>2</sub>; el grupo hemiaminoacetal no es común, pues es poco estable en condiciones ácidas. Cuando se utilizan los alcoholes isopropílico y bencílico como reactivo y disolventes también se reproduce la reacción, en el caso del alcohol bencílico al realizar el espectro de <sup>1</sup>H, del análogo de **ImBrAmAcet 6**, las señales de los cinco protones del fenilo se sobreponen con las señales de los demás protones aromáticos dificultando la interpretación del espectro.

## Referencias

Ali, E., Naimi-Jamal, M.R., Dekamin, M.G. (2013).

Highly efficient and rapid synthesis of imines in the presence of nano-ordered MCM-41-SO<sub>3</sub>H heterogeneous catalyst. *Scientia Iranica, Transactions C*, 20: 592-597.

Cervantes-Cuevas, H., García-Martínez, C., Escalante-García, J. (2012). Reacción de N,N'-bis(2-heteroaril)etilendiaminas con aldehídos. Nuevas imidazolidinas. *Rev. Latinoamer. Quím.* 40: 187-198.

Dubey, P.K., Kumar, R.V., Naidu, A., Kulkarni, S. M. (2002). A Review on the Biological Activity of Imidazo (4,5-b) Pyridines and Related Compounds. *Asian J. Chem.* 14: 1129-1152.

Fang, R-Q., Li, H-Q., Shi, L., Xiao, Z-P., Zhu, H-L. (2007). N-[Methoxy(4-nitrophenyl)methyl]-pyridin-2-amine. *Acta Crystallogr. Sect. E*, E63: o3975-sup-8.

Godin, G., Levrant, B., Trachsel, A., Lehn, J. Herrmann A. (2010). Reversible formation of amins: a new strategy to control the release of bioactive volatiles from dynamic mixtures. *Chem. Commun.*, 46: 3125-3127.

Layer, R. W. (1963) The Chemistry of Imines. *Chem. Rev.* 63: 489-510.

Rivas, F. M., Giessert, A.J., Diver, S.T. (2002). Aromatic Amination/Imination Approach to Chiral Benzimidazoles. *J. Org. Chem.* 67: 1708-1711.

Shimizu, Y. (1976). Synthesis of Samandarine-Type Alkaloids and Analogues. *J. Org. Chem.* 41: 1930-1934.