

HETEROPOLIÁCIDO TIPO PREYSSLER COMO CATALIZADOR EN LA PREPARACIÓN DE DIHIDROPIRIMIDINONAS (TIONAS), DIHIDROPIRIDINAS Y PIRIDINAS A PARTIR DE 3-FORMILCROMONAS

Laura Sanchez¹, Gustavo Pasquale², Angel Sathicq¹, Diego Ruiz², Andrea Ferreira de Souza³, Gustavo Romanelli¹

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas 'Dr. J. J. Ronco' (CINDECA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP-CCT- La Plata-CONICET. Calles 47 No 257, B1900AJK La Plata, Buenos Aires, Argentina.

² Centro de Investigación en Sanidad Vegetal (CISaV), Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Universidad Nacional de La Plata. Calles 60 y 119 s/n, B1904AAN La Plata, Buenos Aires, Argentina.

³ Instituto de Química, Universidad Federal de Janeiro, Brasil. Avenida Aluizio da Silva

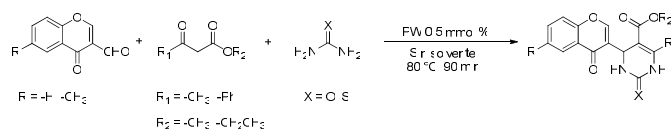
lsanchez@mdp.edu.ar

RESUMEN: Una serie de dihidropirimidinonas (tionas), dihidropiridinas y piridinas se obtuvieron empleando un heteropoliácido tipo Preyssler másico, H₁₄[NaP₅W₂₉MoO₁₁₀] (PW). Las reacciones se llevaron a cabo en condiciones libres de solvente a 80°C en tiempos de reacción cortos, obteniéndose buenos rendimientos en todos los casos estudiados. En particular, las piridinas se prepararon por medio de la apertura del anillo γ-pirona proveniente de la 3-formilcromona.

PALABRAS CLAVE: Preyssler, 3-formilcromona, heterociclos nitrogenados.

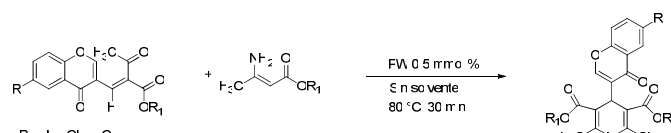
La síntesis de compuestos heterocíclicos es de suma importancia en la búsqueda de nuevas drogas con potencial actividad biológica. Las dihidropirimidinonas (DHPMs)/tionas, 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) y piridinas pueden actuar como agentes antibacterianos, antitumorales, antivirales y antiinflamatorios, entre sus muchas otras aplicaciones biológicas [1-14]. Los derivados de piridinas generalmente se preparan mediante reacciones de oxidación o de condensación. En el caso de las DHPMs/tionas y 1,4-DHPs, sus métodos sintéticos tradicionales incluyen el uso de reacciones multicomponente a partir de un aldehído, un compuesto 1,3-dicarbonílico y urea/tiourea o amoníaco, respectivamente. En un trabajo previo se emplearon 3-formilcromonas como aldehídos de partida con el fin de generar una variedad de estructuras por medio de la reacción de Hantzsch [15]. En dicha investigación se obtuvieron derivados de piridinas por apertura del anillo γ-pirona de la 3-formilcromona, en lugar de las 1,4-DHPs esperadas. La mencionada apertura del anillo γ-pirona de la 3-formilcromona es un hecho ya reportado [16] que también fue observado en 3-formilcromonas y sus derivados cuando aminas o anilinas C-nucleofílicas se emplearon como nucleófilos.

En el presente trabajo se presenta la preparación de DHPMs/tionas, 1,4-DHPs y piridinas empleando un heteropoliácido tipo Preyssler como catalizador másico tanto para reacciones multicomponente en condiciones libres de solvente (DHPMs/tionas y piridinas) como para llevar a cabo la etapa final de una serie de reacciones para la obtención de 1,4-DHPs. Se adoptó una estrategia de preparación en etapas para esta última familia de heterociclos con la finalidad de evitar la mencionada apertura del anillo γ-pirona de la 3-formilcromona. Para ello se prepararon dos materiales de partida de acuerdo a procedimientos ya descriptos [15, 17]. En las Figuras 1 a 3 se presentan las tres vías de preparación empleadas.



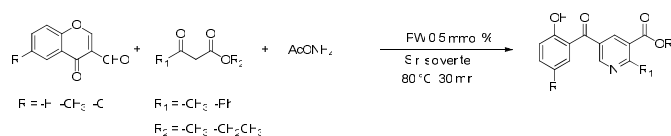
1-6

Figura 1. Reacción general para la condensación de Biginelli a partir de 3-formilcromona como aldehído de partida.



7-11

Figura 2. Última etapa en la obtención de 1,4-dihidropiridinas en varios pasos.



12-18

Figura 3. Reacción general para la obtención de piridinas a partir de 3-formilcromona como aldehído de partida.

Para cada una de las preparaciones mencionadas se llevó a cabo una serie de ensayos de optimización de condiciones de reacción. Las condiciones óptimas halladas (detalladas en cada una de las Figuras 1 a 3) se emplearon para preparar seis variantes estructurales de DHPMs/tionas (Compuestos 1 a 6), cinco 1,4-DHPs diferentes (Compuestos 7 a 11) y siete compuestos pertenecientes a la familia de las piridinas (Compuestos 12 a 18). Cada uno de los productos fue caracterizado mediante medición de su punto de fusión y análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear. Los resultados obtenidos se presentan en las Tablas 1 a 3.

Tabla 1. Preparación de DHPMs con catalizador tipo Preyssler a partir de 3-formilcromona como aldehído de partida.

| Compuesto | R | R1 | R2 | X | Rend (%) |
|-----------|----|----|----|---|----------|
| 1 | H | Me | Et | O | 88 |
| 2 | H | Me | Et | S | 82 |
| 3 | H | Ph | Et | O | 80 |
| 4 | Me | Me | Et | O | 89 |
| 5 | Me | Me | Et | S | 85 |
| 6 | Me | Ph | Et | O | 81 |

Tabla 2. Obtención de 1,4-DHPs mediante reacción de dos componentes con catalizador tipo Preyssler.

| Compuesto | R | R1 | Rend (%) |
|-----------|----|----|----------|
| 7 | H | Et | 87 |
| 8 | Me | Et | 83 |
| 9 | H | Me | 86 |
| 10 | Me | Me | 80 |
| 11 | Cl | Me | 83 |

Tabla 3. Preparación de piridinas con catalizador tipo Preyssler a partir de 3-formilcromona como aldehído de partida.

| Compuesto | R | R1 | R2 | Rendimiento (%) |
|-----------|----|----|----|-----------------|
| 12 | H | Me | Et | 90 |
| 13 | Me | Me | Et | 88 |
| 14 | Cl | Me | Et | 87 |
| 15 | H | Me | Me | 90 |
| 16 | Me | Me | Me | 91 |
| 17 | Cl | Me | Me | 92 |
| 18 | H | Ph | Me | 68 |

El reuso del material catalítico bajo las condiciones óptimas de cada reacción fue evaluado, y se encontró que en los tres casos la actividad no se modifica significativamente luego de tres ciclos catalíticos.

Se logró la preparación de tres familias de heterociclos nitrogenados (dihidropirimidinonas, dihidropiridinas y piridinas) de manera eficiente y bajo condiciones operacionales suaves y sencillas. El material catalítico empleado es no corrosivo, estable y reutilizable al menos en tres ciclos catalíticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), CONICET y ANPyCT por el financiamiento obtenido.

REFERENCIAS

- [1] L. M. Sanchez, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, "Suitable multicomponent organic synthesis using heteropolycompounds as catalysts", *Mini Rev. Org. Chem.* 12, **2015**, 115-126.
- [2] C. O. Kappe, "Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog". *Acc. Chem. Res.* 33, **2000**, 879-888.
- [3] C. O. Kappe, "100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis". *Tetrahedron*, 49, **1993**, 6937-6963.
- [4] C. O. Kappe, "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey". *Eur. J. Med. Chem.* 35, **2000**, 1043-1052.
- [5] K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyed, S. Moreland, A. Hedberg, A. O'Reilly, "Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents". *J. Med. Chem.* 34, **1991**, 806-811.
- [6] A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. De Brosse, S. Mai, A. Truneh, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen, R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. Potts, "Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp120-Human CD4 Binding". *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 1182-1188.
- [7] B. B. Snider, J. Chen, A. D. Patil, A. Freyer, "Synthesis of the tricyclic portions of batzelladines A, B and D. Revision of the stereochemistry of batzelladines A and D". *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 6977-6980.
- [8] B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedechi, E. Macko, "Hantzsch-type dihydropyridine hypotensive agents". *J. Med. Chem.* 17, **1974**, 956-965.
- [9] F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, "4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20, **1981**, 762-769.
- [10] J. G. Breitenbucher, G. Figliozz, "Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via de Hantzsch three component condensation." *Tetrahedron Lett.* 41, **2000**, 4311-4315.
- [11] S. Gullapalli, P. Ramarao, "L-type Ca²⁺ channel modulation by dihydropyridines potentiates-k-opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats". *Neuropharmacology* 42, **2002**, 467-475.
- [12] G. H. Henry, "De novo synthesis of substituted pyridines". *Tetrahedron* 60, **2004**, 6043-6061.
- [13] S. Bahekar, S. Devanand, "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1,4-dihydropyridines". *Acta Pharam. (Zagreb) A* 4, **2002**, 281-287.
- [14] B. Vacher, B. Bonnaud, P. Funes, N. Jubault, W. Koek, M. B. Assie, C. Cosi, M. Kleven, "Novel Derivatives of 2-Pyridinemethylamine as Selective, Potent, and Orally Active Agonists at 5-HT_{1A} Receptors". *J. Med. Chem.* 42, **1999**, 1648-1660.
- [15] L. M. Sanchez, A. Sathicq, J. Jios, G. Baronetti, H. Thomas, G. P. Romanelli, "Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst". *Tetrahedron Lett.* 52, **2011**, 4412-4416.
- [16] I. Bassoude, S. Bertheina-Raboin, J. M. Leger, C. Jarry, E. M. Essassi, G. Guillaumet, "One-step reaction leading to new pyrazolo[1,5-a]pyrimidines by condensation of 2-pyrone with 5(3)-amino-3(5)-arylpzrazoles". *Tetrahedron* 67, **2011**, 2279-2286.
- [17] G. Haas, J. L. Stanton, A. Von Sprecher, P. Wenk, "The synthesis of pyridine derivatives from 3-formylchromone". *J. Heterocycl. Chem.* 18, **1981**, 607-612.