



Green microwave assisted synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole via Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction

Síntesis verde de imidazo[2,1-*b*]tiazoles vía Groebke-Blackburn-Bienaymé asistida por microondas

Cristian Saldaña Arredondo¹, Karla A. González Pérez¹, Jorge Alejandro Tovar Rosales², María del Rocío Gámez Montaña^{3*}

¹ [Lic. en Químico Farmacéutico Biólogo, Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] [ka.gonzalezperez@ugto.mx; c.saldanaarredondo@ugto.mx]

² [Lic. en Química, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] [ja.tovarrosales@ugto.mx]

³ [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] [rociogm@ugto.mx]

Resumen

Se sintetizó una serie de imidazo[2,1-*b*]tiazoles a través de un proceso multicomponente, mediante la reacción Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB) en microondas. Los imidazotiazoles sintetizados contienen en su estructura los núcleos de imidazol y tiazol, los cuales se encuentran presentes en una variedad de compuestos bioactivos y fármacos.

Palabras clave: Groebke-Blackburn-Bienaymé, imidazo[2,1-*b*]tiazoles, multicomponente, microondas.

Introducción

Reacciones multicomponente

La química verde es una disciplina que busca desarrollar procesos químicos amigables con el medio ambiente. El reto es minimizar o eliminar el uso de sustancias tóxicas, generación de residuos y emisiones de contaminantes, así como desarrollar estrategias en condiciones suaves que promuevan la eficiencia energética y el uso de recursos renovables. Entre los 12 principios fundamentales, desarrollados por Paul Anastas y John Warner, destaca la prevención de residuos y/o formación de subproductos, la economía de átomos, el uso de solventes y catalizadores más amigables con el medio ambiente, la eficiencia energética, todos forman parte del proceso multicomponente etc.¹ El objetivo de la química verde es remodelar la forma en que los químicos conciben la síntesis donde el objetivo principal es desarrollar estrategias sintéticas novedosas que incluyan la mayoría de los principios de la química verde y que presentan varias ventajas con respecto a síntesis o metodologías previas reportadas.

En este sentido, las reacciones multicomponente (RMC), son procesos verdes que ocupan un lugar central en la síntesis orgánica, en las que se combinan tres o más reactivos en el mismo recipiente para generar un producto que contiene la mayoría de los átomos de los materiales de partida. Su economía atómica, eficiencia, condiciones suaves, alta convergencia y economía de pasos concomitante en combinación con su compatibilidad con los disolventes ecológicos y condiciones suaves de reacción.²

Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos.

Las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (IMCR), son herramientas eficientes y poderosas para la síntesis de moléculas heterocíclicas de relativa complejidad. La IMCR de GBB, en la que reacciona un aldehído, una 2-aminoazina y un isonitrilo en presencia de un catalizador, ácido de Lewis o Bronsted para acceder a derivados de imidazoles fusionados y poli sustituidos.

En este contexto, la reacción GBB representa una de las rutas más eficientes para la síntesis orientada a diversidad de este tipo de farmacóforos.³

Reacciones multicomponente asistidas por microondas.

Las reacciones multicomponente asistidas por microondas proveen procedimientos eficientes para la síntesis de varias moléculas diversamente funcionalizadas. El proceso ofrece mejoras significativas en selectividad, pureza y reproducibilidad. El uso de RMC asistidas por microondas permite reducir tiempos de reacción, así como rendimientos más altos.⁴

Importancia de la molécula objetivo

El núcleo de imidazo-heterocíclico es reconocido como una estructura privilegiada. Diversos fármacos comercializados como el sedante Zolpidem, el medicamento para la insuficiencia cardíaca Olprinone, el compuesto antiulceroso clínico Soraprazan y muchos otros compuestos que se encuentran en pruebas biológicas y evaluaciones preclínicas ilustran el amplio espectro terapéutico en este tipo de núcleos farmacológicos.³

Los Imidazo[2,1-*b*]thiazoles, son la estructura central de múltiples productos naturales y sintéticos que presentan actividad biológica. Por ejemplo, las actividades biológicas más estudiadas son como vermífugos, anti-Alzheimer y antihipertensivos. (Fig. 1).

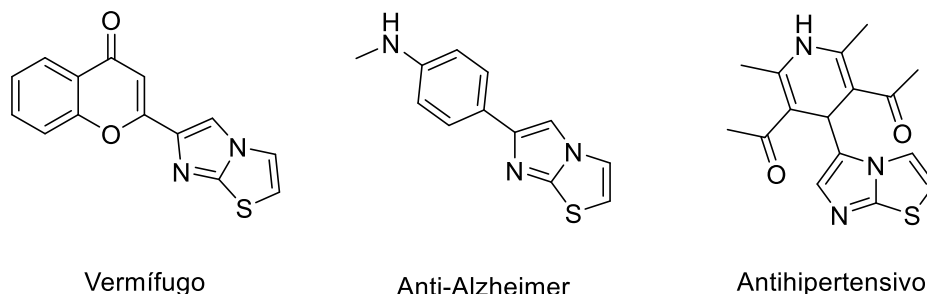


Figura 1. Andamios bioactivos que contienen Imidazo[2,1-*b*]thiazoles.

Entre los anillos heterocíclicos de cinco miembros que contienen nitrógeno como cabeza de puente con un átomo de azufre, el levamisol es el más popular. Levamisol, además de sus propiedades vermífugas, pertenece a una clase general de agentes llamados modificadores de la respuesta biológica los cuales tienen propiedades como inmunomoduladores e inmunosimuladores.

El valor de nuevos andamios moleculares fusionados con imidazol para el descubrimiento de novedosas actividades biológicas es bien documentado. Ejemplos de estos nuevos compuestos incluyen: moduladores de los canales de sodio, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de histona deacetilasa y ligandos de receptores acoplados a la proteína G, los cuales comprenden el núcleo del genoma biológico como una estructura privilegiada para el diseño de compuestos bioactivos.⁵

Materiales y Métodos

La cromona-3-carboxaldehído, 2-aminotiazol y distintos isonitrilos se mezclaron con el catalizador correspondiente y metanol como disolvente dentro de un tubo sellado para microondas con agitador magnético. La mezcla de componentes se dejó reaccionar durante 0.5 a 1 h a 85 °C y 150W. Se monitoreó el avance de reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC) empleando placas de sílica gel soportado en aluminio con indicador de fluorescencia y una lámpara UV (doble banda 254/365 nm) para el revelado; se eluyeron en distintos sistemas de Hexano/Acetato de etilo, el análisis de la placa mostro el consumo de la materia prima y la formación de un producto. Los crudos de reacción fueron purificados mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y distintos sistemas Hexano/Acetato de etilo (v/v) como fase móvil.

Los espectros de RMN de ^1H se adquirieron en espectrómetro Bruker Advance III (500 MHz), el solvente usado fue cloroformo deuterado (CDCl_3), los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm). La referencia interna del espectro de RMN de ^1H es trimetilsilano a 0.0 ppm. Las multiplicidades de las señales son reportadas en las abreviaciones estándar: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruple (q) y multiplete (m). Los espectros de RMN fueron analizados en software MestReNova 14.2. Los nombres y dibujos de estructuras se realizaron empleando el software ChemBioDraw (versión 22.0.0.). Todos los reactivos fueron comprados de Sigma-Aldrich y fueron usados sin purificación adicional.

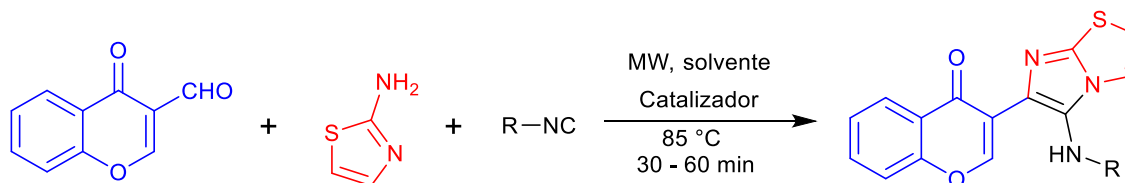


Figura 2. Esquema general de la reacción

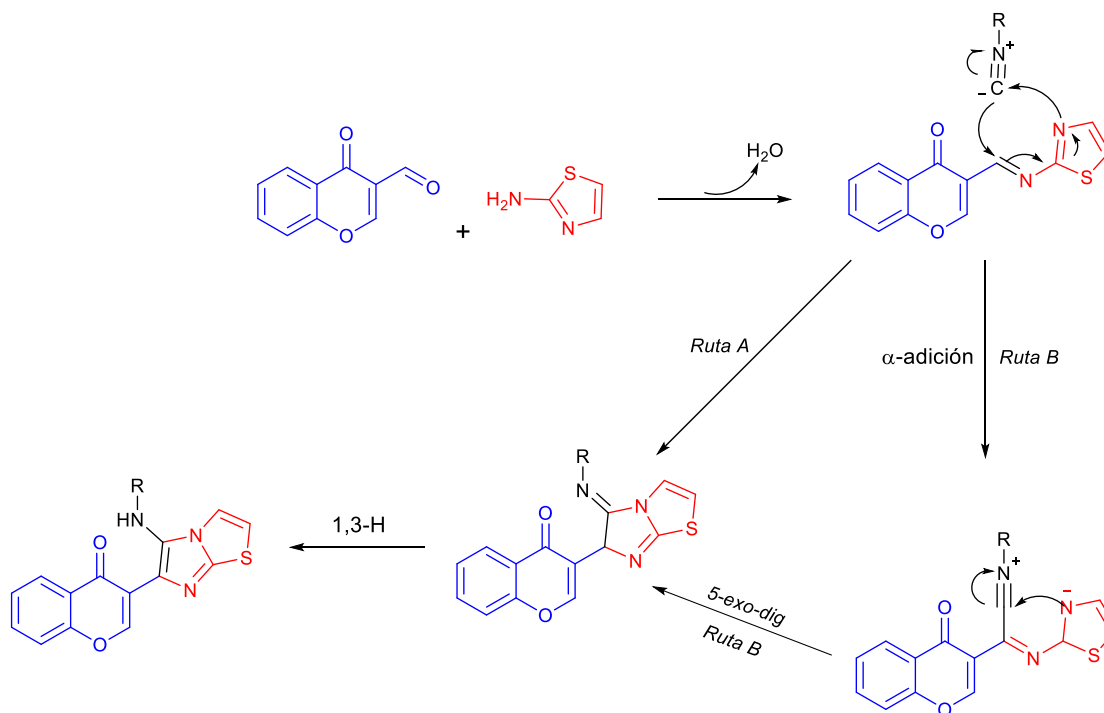


Figura 3. Mecanismo de la reacción GBB.



Resultados

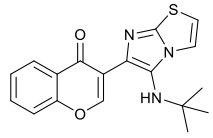
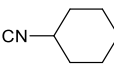
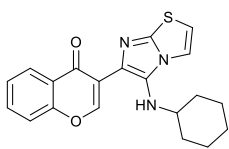
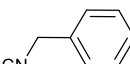
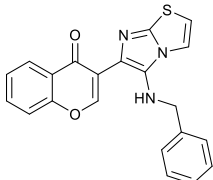
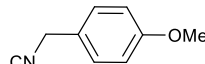
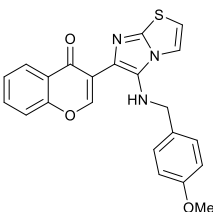
Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis one-pot de imidazo[2,1-b]tiazoles.

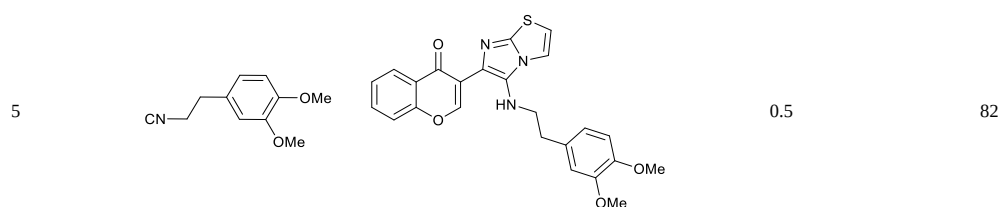
Entrada ^a	Catalizador	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento%
1	ClCH ₂ COOH ^b /I nCl ₃ ^c	MeOH	85	1	33
2	ClCH ₂ COOH ^b	MeOH	85	1	35
3	NH ₄ Cl ^d	MeOH	85	0.5	96

^a Las reacciones fueron optimizadas usando *tert*-butil como isonitrilo. ^b 1.0 Equiv. ^c 1 % mol. ^d 0.5 equiv.

Una vez terminada la reacción y purificado el producto de interés con las distintas variaciones las cuales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de síntesis de imidazo[2,1-b]tiazoles vía GBB.

Entrada ^a	R-NC	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1			0.5	96
2			0.5	85
3			0.5	83
4			0.5	81



^a Las reacciones (Figura 2) fueron realizadas con 3-formilcromona (1.0 equiv.), 2-aminotiazol (1.0 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), MeOH [0.5 M], NH₄Cl (0.5 equiv.), MW (85 °C, 150 W) 30 min.

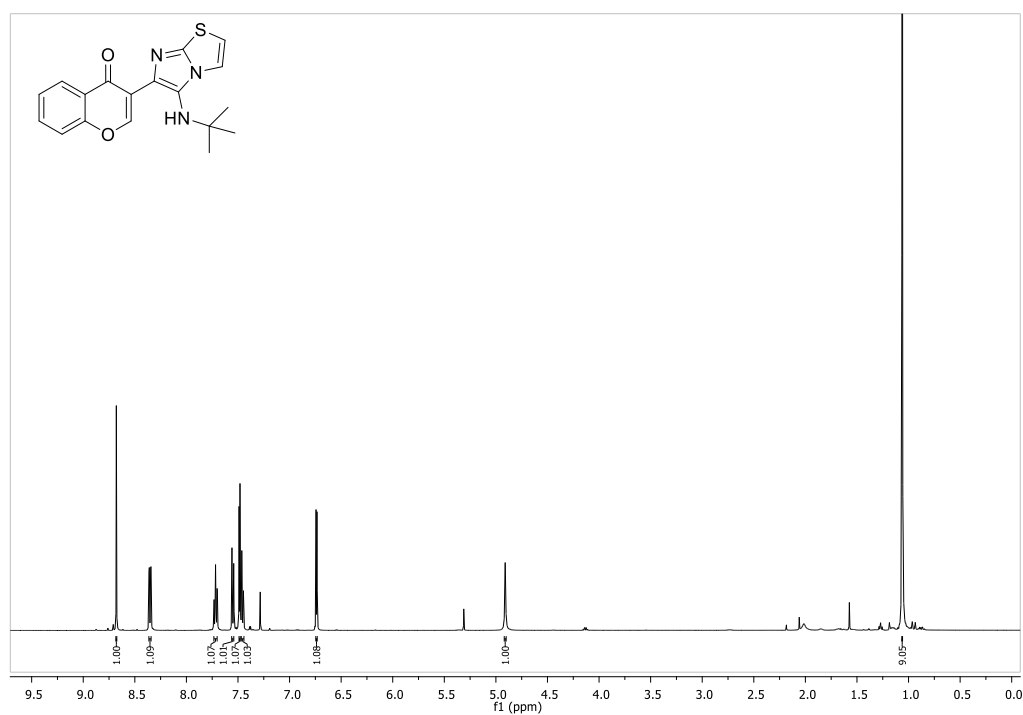


Figura 4. Espectro de ¹H-RMN de la molécula de interés.

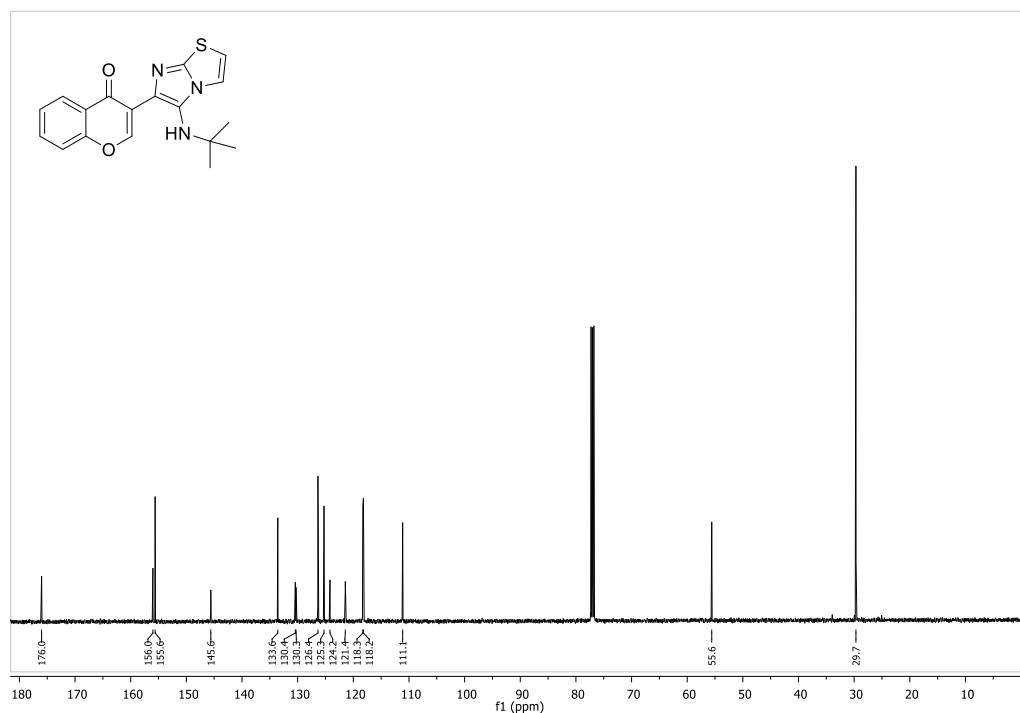


Figura 5. Espectro de ^{13}C -RMN de la molécula de interés.

Discusión

La estrategia sintética one-pot propuesta vía la IMCR de GBB asistida por microondas permitió sintetizar imidazo[2,1-*b*]tiazoles, en excelentes rendimientos globales. El mayor rendimiento del 96% se calculó para el producto 1.

La síntesis de imidazo[2,1-*b*]tiazoles comúnmente se lleva a cabo utilizando condiciones drásticas que incluyen calentamiento o el uso de algún solvente o aditivo que no es amigable con el medio ambiente. Para la estrategia sintética propuesta, se utilizó metanol como solvente, el cual es considerado dentro del grupo de los solventes verdes debido a su capacidad de ser biodegradable, además de ser producido a través de fuentes renovables. Por otra parte, el uso de irradiación de microondas permitió reducir el tiempo de reacción y obtener rendimientos globales buenos a excelentes para los productos sintetizados.

Debido a la versatilidad de la metodología desarrollada es posible sintetizar compuestos de una gran diversidad estructural dependiendo del tipo de materias primas utilizadas, las cuales pueden contener sustituyentes con diferente naturaleza estructural y electrónica, o pueden intercambiarse por otras de la misma naturaleza para promover el acceso a andamios que contengan los mismos núcleos de interés.

Conclusión

Las principales contribuciones del presente trabajo son en el diseño y desarrollo de novedosas estrategias multicomponentes sintéticas basadas en la reacción GBB asistidas por microondas y su aplicación a la síntesis de andamios moleculares que contienen en su estructura núcleos privilegiados en el área de química medicinal como el imidazo[2,1-*b*]tiazol.

La estrategia desarrollada representa una alternativa eficiente para acceder a compuestos heterocíclicos con potencial aplicación en el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas y productos químicos de interés industrial.

Bibliografía



- (1) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (2) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem* **2014**, 16 (6), 2958–2975. <https://doi.org/10.1039/C4GC00013G>.
- (3) Devi, N.; Rawal, R. K.; Singh, V. Diversity-Oriented Synthesis of Fused-Imidazole Derivatives via Groebke–Blackburn–Bienayme Reaction: A Review. *Tetrahedron* **2015**, 71 (2), 183–232. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.10.032>.
- (4) Fairroosa, J.; Saranya, S.; Radhika, S.; Anilkumar, G. Recent Advances in Microwave Assisted Multicomponent Reactions. *ChemistrySelect* **2020**, 5 (17), 5180–5197. <https://doi.org/10.1002/slct.202000683>.
- (5) Karimian, K. Imidazo[2,1-b]Thiazoles and Their Use as Pharmaceuticals: Sanofi-Aventis EP 1 923 062 A1 (Equivalent to WO2008058641). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19 (3), 369–371. <https://doi.org/10.1517/13543770802683066>.