VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Síntesis verde de heterociclos en una etapa de reacción vía reacciones multicomponentes

Green One-Pot Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions

Josefina Romero Zavala, Evelyn Ximena Paulina Lara Alcantar, Alejandra Manzano Alcocer, Diana García-García, Rocío Gámez-Montaño[1*]

[1] Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato, 36050, México.
j.romerozavala@ugto.mx, exp.laraalcantar@ugto.mx, a.manzanoalcocer@ugto.mx, dg.garciagarcia@ugto.mx, rociogm@ugto.mx
*Autor de correspondencia

Resumen

Las 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP) son heterociclos peptidomiméticos privilegiados que han sido descritos por su amplia variedad de propiedades biológicas. Las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I) destacan en el desarrollo de procesos sostenibles y ecológicos para la síntesis de heterociclos nitrogenados con aplicaciones en diversas áreas como química medicinal, agroquímica, óptica, materiales, etc. La reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR) permite la síntesis de *bis*-amidas lineales funcionalizadas que pueden ser utilizadas como plataformas sintéticas para post-transformaciones.

Se describe la síntesis de 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP) mediante la Ugi-4CR acoplada a una sustitución nucleofílica bimolecular (SN2) en condiciones amigables con el medio ambiente, que incluyen el uso de disolventes verdes, y con buenos rendimientos globales (55-68%).

Palabras clave: 2,5-dicetopiperazinas; one-pot; química verde, reacciones multicomponentes; Ugi-4CR.

Introducción

Dicetopiperazinas y su importancia.

Las 2,5-Dicetopiperazinas (2,5-DCP) son los únicos dipéptidos cíclicos en la naturaleza y son estables frente a la proteólisis. Este peptidomimético desempeña un papel vital en la química medicinal como componente de varios miméticos de estructura secundaria proteica que presentan propiedades antiinflamatorias, antitumorales, neuroprotectoras, ansiolíticas y antivirales (Figura 1; Jia *et al*., 2023).

Los enfoques sintéticos tradicionales de 2,5-DCP implican la ciclación de un éster dipeptídico, ciclación inducida por escisión o ciclación intermolecular de derivados α -haloacilo de aminoácidos. Generalmente, emplean condiciones de reacción no ecológicas, como altas temperaturas y reactivos tóxicos. Además, tienen una versatilidad y alcance de reacción limitados, lo que afecta la economía atómica global y los hace menos eficientes (Borthwick *et al*., 2012).

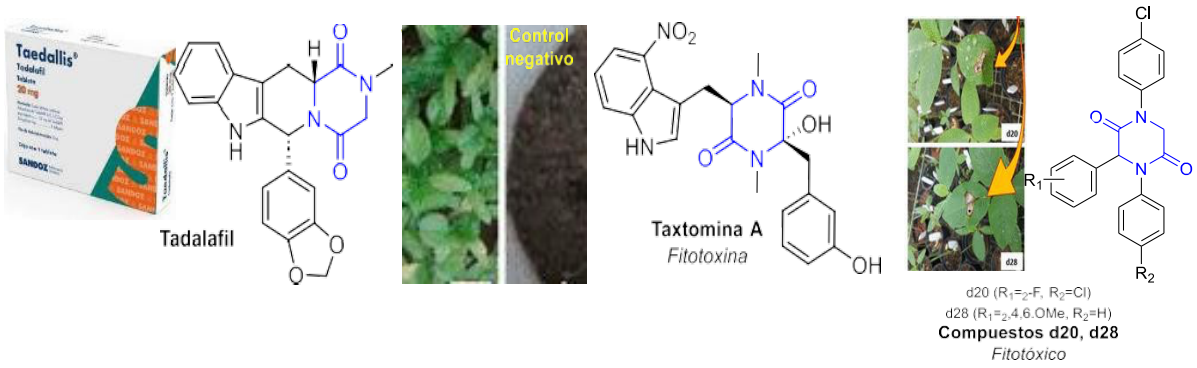
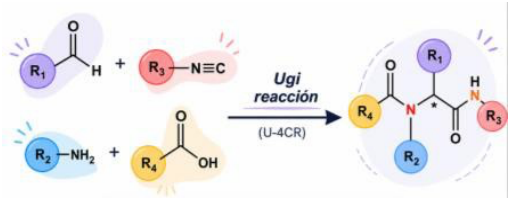


Figura 1. Moléculas de 2,5-DCP con actividad biológica.

La química verde ha establecido las bases para diseñar y desarrollar estrategias sintéticas amigables con el medio ambiente orientadas a obtener moléculas de interés en áreas como ciencia de los materiales, química medicinal, agroquímica, etc. (Anastas y col., 2010) Las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I) son procesos que involucran tres o más reactivos para formar un producto estructuralmente complejo en una etapa de reacción, que incorpora en su estructura la mayoría de los átomos de las materias primas (Zhu *et al*., 2015). Las RMC-I constituyen una herramienta fundamental en la síntesis orgánica moderna, ya que destacan por su elevada eficiencia y convergencia, alta economía atómica, simplicidad operacional, uso de materias primas comerciales, reducción del tiempo de trabajo y de la energía (Orru *et al*., 2014).

Reacción UGI-4CR

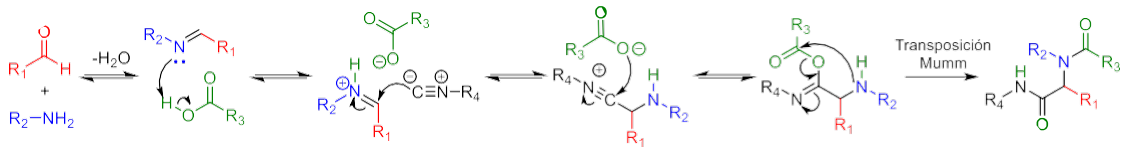
La Ugi-4CR es una RMC-I diseñada por Ivar Karl Ugi en 1959 e involucra: compuesto carbonílico (aldehído o cetona), amina primaria, ácido carboxílico e isonitrilo para sintetizar bis-amidas lineales (α -acetoamido carboxamida; Esquema 1) en una etapa de reacción, lo que permite la formación de múltiples enlaces C-C y C-N. Generalmente, se lleva a cabo en condiciones suaves y con soluciones concentradas, empleando disolventes polares próticos como metanol, etanol y trifluoroetanol. Sin embargo, en Ugi-4CR específicas también se han utilizado disolventes polares apróticos, como THF, DMF y dioxano (Neto *et al*., 2020).



Esquema 1. Reacción de Ugi-4CR.

El mecanismo de la Ugi-4CR inicia con la formación de una imina mediante la condensación entre el aldehído y la amina, eliminando una molécula de agua (-H_2O). Posteriormente, la imina es protonada por el ácido carboxílico para generar un ion iminio, el cual es atacado nucleofílicamente por el isonitrilo, dando lugar a un ion nitrilio. Este intermediario es atacado por el ion carboxilato formando un imidato. Finalmente, ocurre una transposición de Mumm, considerada el paso determinante de la reacción, generando la bis-amida como producto final (Esquema 2; Rocha *et al*., 2020).

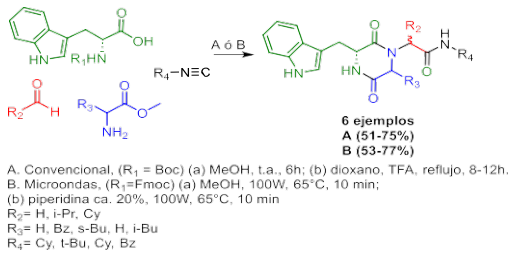
VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx



Esquema 2. Mecanismo Ugi-4CR.

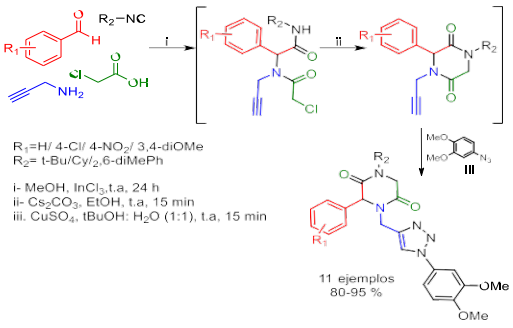
Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas vía Ugi-4CR/post-transformación

Rhoden y colaboradores (2008) reportaron la estrategia multicomponente *one-pot* de 2,5-DCP derivadas de triptófano con cadenas laterales variables mediante una secuencia Ugi-4CR/desprotección/ciclación intramolecular asistida por microondas (Esquema 3). La irradiación por microondas permitió obtener rendimientos comparables a los de los métodos convencionales, reduciendo los tiempos de reacción.



Esquema 3. Síntesis multicomponente one-pot de 2,5-DCP derivadas de triptófano.

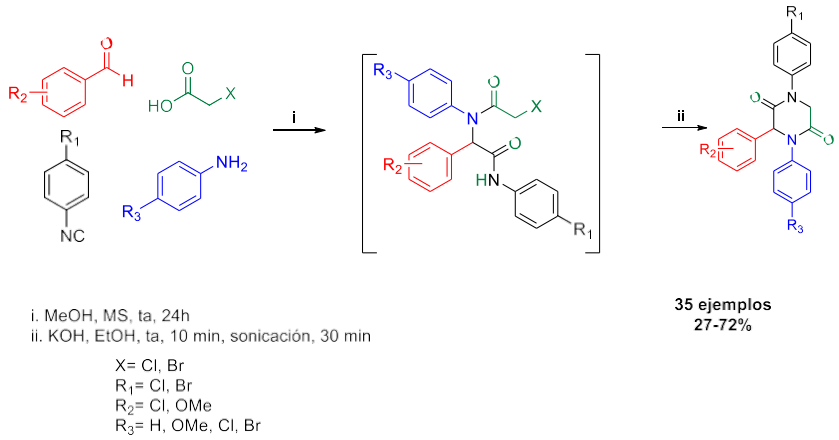
Gámez y colaboradores (2018) desarrollaron la síntesis verde de bis-heterociclos peptidomiméticos asistida por ultrasonido mediante la estrategia Ugi-4CR/S_N2/cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CAACu). La estrategia permitió sintetizar 2,5-DCP espaciadas con 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos a partir de reactivos bifuncionales ortogonales, con excelentes rendimientos globales (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis one-pot de 2,5-DCP espaciadas a 1,2,3-triazoles vía Ugi-4CR/SN2/CAACu asistida por ultrasonido.

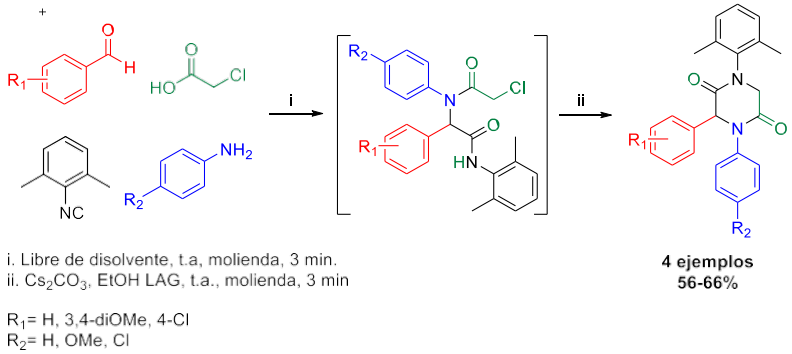
VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Mendes y colaboradores (2022) sintetizaron una serie de 2,5-DCP, vía Ugi-4CR/S_N2. Mediante cálculos DFT demostraron que la presencia de sustituyentes voluminosos en la posición orto del anillo aromático de los componentes desestabiliza el estado de transición de la ciclación de tipo S_N2. Además, algunas de las 2,5-DCP sintetizadas presentaron actividad fitotóxica en hojas de *Euphorbia heterophylla* comparable a la del herbicida comercial diquat (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis one-pot de 2,5-DCP vía Ugi-4CR/SN2 asistida por ultrasonido.

Gámez y colaboradores (2022) reportaron la síntesis *one-pot* mecanoquímica de 2,5-DCP trisustituidas mediante Ugi-4CR/post-transformación, con rendimientos de 56-66% (Esquema 6) en condiciones libres de disolventes y catalizadores.



Esquema 6. Síntesis one-pot mecanoquímica vía Ugi-4CR/.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

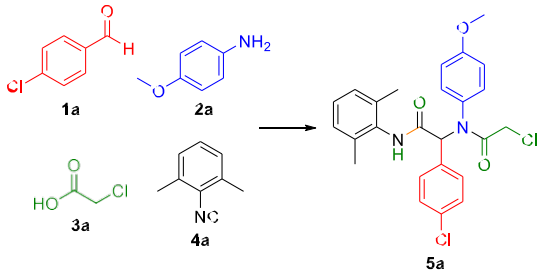
Materiales y métodos

En un tubo de reacción con agitador magnético, se agregaron aldehído (1 eq), amina (1 eq), isonitrilo (1 eq) y ácido 2-cloroacético (1 eq), y se disolvieron en etanol (1 M). La mezcla de reacción se colocó en agitación convencional a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se adicionó carbonato de cesio (1.5 eq), la mezcla nuevamente se agitó durante 5 horas. El progreso de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por medio de cromatografía en columna empleando una mezcla de hexanos: acetato de etilo.

Resultados y discusión

Inicialmente, se optimizaron las condiciones de la reacción de Ugi-4CR utilizando 4-clorobenzaldehído (1a), anilina (2a), ácido 2-cloroacético (3a) y 2,6-dimetilfenil isonitrilo (4a) (Tabla 1). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando disolventes polares próticos verdes, como el agua (entrada 1) y el etanol (entrada 2). Se obtuvo un mayor rendimiento con etanol, atribuible a la mayor solubilidad de los reactivos, lo que favorece su interacción. La Ugi-4CR inicia con la formación reversible de una imina entre el aldehído y la anilina; en medio acuoso, el equilibrio se desplaza hacia los reactivos y la hidrólisis de la imina se ve favorecida, lo que dificulta la formación del producto de la Ugi-4CR (Rocha, 2020).

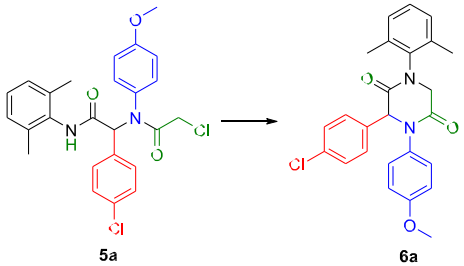
***Tabla 1**. Optimización de Ugi-4CR[a]*



Entrada	Disolvente[b]	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)[c]
1	H_2O	t.a.	8	Trazas
2	**EtOH**	**t.a.**	**22**	**68**

[a] 4-clorobenzaldehído(1a, 1.0 equiv.), 4-metoxianilina (2a, 1.0 equiv.), ácido 2-cloroacético (3a, 1.0 equiv.) y 2,6-dimetilfenil isonitrilo (4a, 1.0 equiv), [b] 1.0 M, [c] Rendimientos obtenidos tras purificación en columna. Letras en negrita indican las mejores condiciones de reacción.

***Tabla 2**. Optimización de ciclación S_N2*



Entrada	Disolvente[a]	Base[b]	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	EtOH	KOH	t.a.	2	Trazas
2	**EtOH**	**Cs_2CO_3**	**t.a.**	**5**	**68**

[a] 1.0 M, [b] 1.5 eq. Letras en negrita indican las mejores condiciones de reacción.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Posteriormente, la *bis*-amida lineal 5a se utilizó como plataforma sintética para la reacción de SN2 (Tabla 2). Utilizando una base fuerte como el hidróxido de potasio (KOH) y etanol mediante agitación convencional, se obtuvo un rendimiento del 60% (entrada 1). El bajo rendimiento se debe a que el KOH es poco soluble en EtOH. Por lo que se cambió por una base débil como el carbonato de cesio (Cs2CO3), que es soluble en disolventes orgánicos debido a que el cesio presenta un radio atómico grande lo que permite la desprotonación selectiva, obteniendo un mayor rendimiento del producto (entrada 2).

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se sintetizó una serie de 2,5-DCP (6a-d) vía la estrategia one-pot Ugi-4CR/S_N2, obteniéndose buenos rendimientos globales (Figura 2).

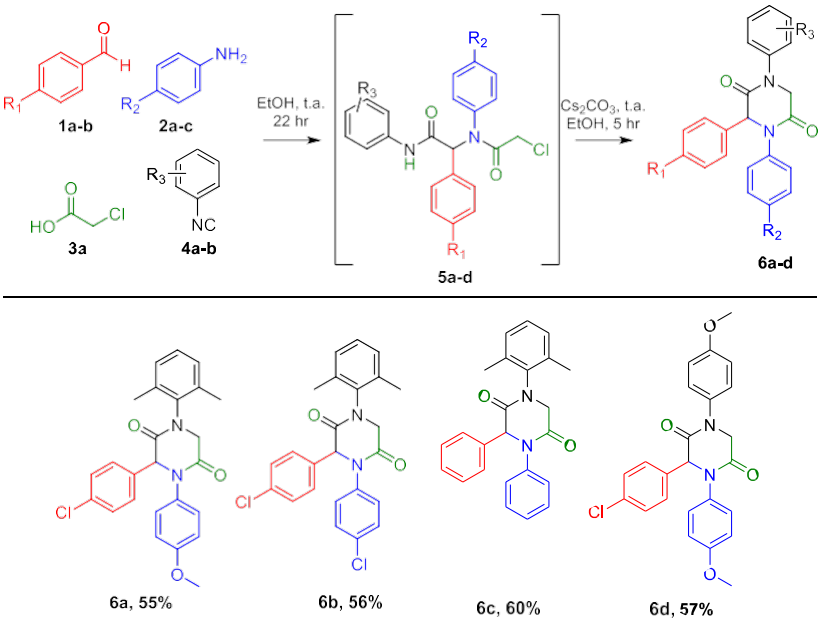


Figura 2. Alcance de la estrategia Ugi-4CR/SN2.

Conclusiones

Las estrategias basadas en reacciones multicomponentes representan metodologías sintéticas más sostenibles en la síntesis orgánica moderna, debido a ventajas como el uso de disolventes verdes, un menor consumo energético y una disminución de los costos operativos.

La estrategia *one-pot* Ugi-4CR/SN2 permite la síntesis eficiente de 2,5-dicetopiperazinas en condiciones amigables con el medio ambiente, con buenos rendimientos globales.

Este trabajo es una contribución a la síntesis de heterociclos peptidomiméticos de interés en química medicinal, reportados por su amplia gama de actividades farmacológicas.

Referencias

Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev*., 39, 1, 301.

Bohn Rhoden, C. R., Westermann, B., & Wessjohann, L. A. (2008). One-Pot Multicomponent Synthesis of *N*-Substituted Tryptophan-Derived Diketopiperazines. *Synthesis*, 2008(12), 1910–1916.

Borthwick, A. D. (2012). 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. *Chemical Reviews*, 112(7), 3641–3716.

Cioc, R. C., Ruijter, E., & Orru, R. V. A. (2014). Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem.* 16(6), 2958–2975.

Kaveti, B., Ramírez-López, S. C., & Gámez Montaño, R. (2018). Ultrasound-assisted green one-pot synthesis of linked bis-heterocycle peptidomimetics via IMCR/post-transformation/tandem strategy. *Tetrahedron Letters*, 59(49), 4355–4358.

Mendes, L. L., Varejão, J. O. S., de Souza, J. A., Carneiro, J. W. M., Valdo, A. K. S. M., Martins, F. T., Ferreira, B. W., Barreto, R. W., da Silva, T. I., Kohlhoff, M., Pilau, E. J., & Varejão, E. V. V. (2022). 2,5-Diketopiperazines via Intramolecular *N*-Alkylation of Ugi Adducts: A Contribution to the Synthesis, Density Functional Theory Study, X-ray Characterization, and Potential Herbicide Application. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(6), 1799–1809.

Jia, J., Yao, J., Kong, J., Yu, A., Wei, J., Dong, Y., Song, R., Shan, D., Zhong, X., Lv, F., Fan, Q., & She, G. (2023). 2,5-Diketopiperazines: A Review of Source, Synthesis, Bioactivity, Structure, and MS Fragmentation. *Current Medicinal Chemistry*, 30(9), 1060–1085.

Pharande, S. G., Rentería-Gómez, M. A., & Gámez-Montaño, R. (2022). Mechanochemical IMCR and IMCR-Post Transformation Domino Strategies: Towards the Sustainable DOS of Dipeptide-Like and Heterocyclic Peptidomimetics. *New J. Chem.,* 46(19), 9298–9303.

Rocha, R. O., Rodrigues, M. O., & Neto, B. A. D. (2020). Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. *ACS Omega*, 5(2), 972–979.

Zhu, J., Wang, Q., & Wang M. (2015). *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.orr