

SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS: MÉTODOS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL

Leonardo Silva, Gloria Prieto

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Avenida Central del Norte 39-115, 150003. Tunja. Boyacá. Colombia.

lansigo-25@hotmail.com

PALABRAS CLAVE

Síntesis

Heterociclos

Pirrolidinas

Economía atómica

RESUMEN: Actualmente, la implementación de métodos eco amigables para la síntesis de compuestos químicos de alto valor agregados, ha generado un alto interés dentro de la comunidad científica. La adopción de medidas como el uso de solventes no tóxicos, sustratos de fácil renovación al medio ambiente, y técnicas de síntesis que provean una alta economía atómica; ha tenido como consecuencia la divulgación de estudios asociados a este objetivo. En el presente documento se presentan algunas rutas y técnicas de síntesis de pirrolidinas, compuestos heterocíclicos con gran aplicabilidad en la química fina.

KEYWORDS

Synthesis

Heterocycles

Pyrrolidines

Atom economy

SYNTHESIS OF PYRROLIDINES: METHODS OF LOW ENVIRONMENTAL IMPACT

ABSTRACT: Recently, the implementation of friendly and environmentally synthesis of chemical compounds with high added value has generated high interest within the scientific community. Measures such as the use of non-toxic solvents, substrates easy renovation to the environment, and synthesis techniques to provide high atom economy; It has resulted in the disclosure of studies associated with this goal. Herein synthesis routes and techniques of pyrrolidines, as heterocyclic compounds with wide applicability in the fine chemicals are presented.

INTRODUCCION

Los heterociclos (Fig. 1), son compuestos orgánicos cíclicos que poseen en su estructura átomos (heteroátomos) distintos al carbono, principalmente se componen de átomos de oxígeno (p. ej. furano), nitrógeno (p. ej. pirrol) y azufre (p. ej. tiofeno). Los compuestos heterocíclicos presentan gran importancia industrial y biológica, igualmente presenta una amplia variedad de aplicaciones en el ámbito farmacéutico y agroindustrial [1]

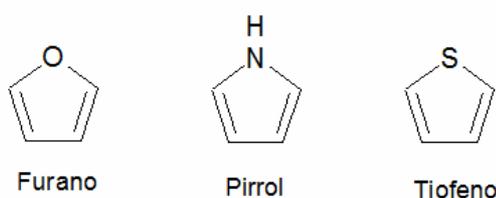
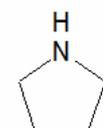


Figura 1. Estructura de algunos heterociclos

Las pirrolidinas y sus derivados (Fig. 2), comprenden un grupo de N-heterociclos, que poseen gran aplicabilidad, principalmente en la industria farmacéutica, en la síntesis de herbicidas, fungicidas, y otros compuestos de alto valor agregado. De esta manera, su producción es de creciente interés, y va encaminada a la obtención altamente selectiva hacia estos productos. Generalmente se realizan síntesis de moléculas complejas, lo cual implica en diversos casos, la adición de otros reactivos, o según la estructura química y propiedades del producto, se deben usar solventes tóxicos y de difícil remisión.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las últimas décadas se ha promovido el uso de técnicas y alternativas de síntesis, buscando alcanzar objetivos como:

- Minimizar el uso de reactivos y solventes peligrosos.
- Reducir el número de etapas para llevar a cabo la reacción.
- Reducir el tiempo de reacción del proceso.
- Reutilizar los medios de reacción (solvente, catalizador).
- Obtener una alta selectividad hacia el producto, evitando la generación de subproductos indeseados y potencialmente tóxicos.



Pirrolidina

Figura 2. Estructura de la pirrolidina

Para ello, se han realizado diversas investigaciones que buscan aprovechar diferentes herramientas de síntesis que presentan gran auge en la actualidad, como el empleo de solventes no tóxicos (agua, alcoholes, líquidos iónicos, etc.), o la ausencia de éstos, catalizadores heterogéneos de fácil separación, calentamiento por microondas, entre otros. A continuación, se presentan algunos estudios que reportan el uso de estas técnicas para la síntesis de pirrolidinas.

DISCUSIÓN

Dentro de esta revisión bibliográfica, se destaca que, en varios de los estudios reportados, la mayoría de autores concuerdan en el empleo de alternativas de síntesis de pirrolidinas basadas principalmente en métodos como: El uso de catalizadores heterogéneos, la implementación de sistemas multicomponente, el empleo de líquidos iónicos, así como

métodos de calentamiento del sistema de reacción mediante irradiación con microondas.

En cada uno de estos métodos, se resaltan las ventajas que implica el empleo de estas técnicas, considerando aspectos de carácter operacional, económico y fundamentalmente, ambiental. De igual manera se destacan otros aspectos por parte de los autores, como el uso de catalizadores de alta reciclabilidad, generación *in situ* de compuestos útiles en la reacción, evitando la adición de compuestos a la reacción, y favoreciendo el desarrollo de la reacción en un solo paso.

El empleo de sustratos verdes, fue aplicado para la síntesis de pirrolidinas polihidroxiladas, útiles especialmente en la industria farmacéutica. Este estudio fue llevado a cabo por Fleet y Son [2] en la década de los 80. Allí, los autores emplearon lactonas derivadas de azúcares, entre ellos, la galactonolactona, como sustratos para la reacción. Estas reacciones en fase líquida, mostraron rendimientos superiores al 70%, demostrando la efectividad en el uso de estos sustratos.

Aliaga y colaboradores [3], realizaron la síntesis de propargilaminas mediante una reacción multicomponente de Mannich (Figura 3), que involucra un grupo funcional alquino, una cetona y una molécula con un grupo amino, catalizada por cobre soportado en magnetita; en donde la ausencia de solvente en esta reacción implica un bajo costo de reacción e impacto ambiental. Sumado a esto, se demostró que el uso de catalizadores magnéticos garantiza su fácil separación del medio y reutilización en diversos ensayos.

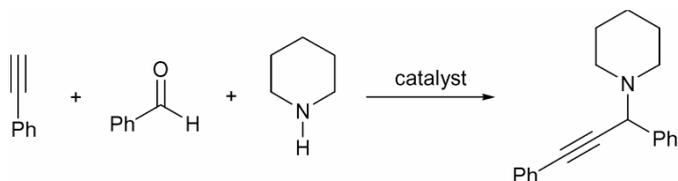


Figura 3. Síntesis de propargilaminas en ausencia de solvente.

El uso de líquidos iónicos como solventes de reacción, ha sido de creciente interés en la síntesis en general. Su baja presión de vapor, alta estabilidad térmica y química, gran habilidad de solvatación, ausencia de inflamabilidad y capacidad de comportarse en el medio de reacción como ácido o base; hacen de los líquidos iónicos una buena alternativa para reemplazar los solventes orgánicos convencionales.

El estudio realizado recientemente por Almansour y colaboradores [4], aplica la reacción de cicloaddición de ilidas de azometina, generadas *in situ*, una reacción tricomponente en un solo paso, usando un líquido iónico ([Bmim]BF₄) como solvente de reacción. Bajo estas condiciones, los autores reportaron rendimientos de reacción superiores al 70%, adicionalmente, el tiempo en el cual esta reacción se llevó a cabo resultó ser favorablemente corto (2 horas), en comparación del uso de solventes orgánicos convencionales como el metanol, etanol o dioxano, cuyos rendimientos máximos no alcanzaron el 40%.

En un estudio similar, Jain, Sharma y Kumar [5], sintetizaron varias especies de dispiroheterociclos (Figura 4), en una reacción multicomponente, con líquidos iónicos como solvente de reacción, sin el uso de catalizadores, en condiciones de reacción que implican un menor tiempo, condiciones de baja presión y temperatura, generando compuestos que presentan una alta regio- y estereoselectividad, así como rendimientos de reacción, superiores al 90%. En cuanto a la

reutilización de los líquidos iónicos usados como solvente de reacción, se evidenció que no hubo diferencias en cuanto al rendimiento de reacción.

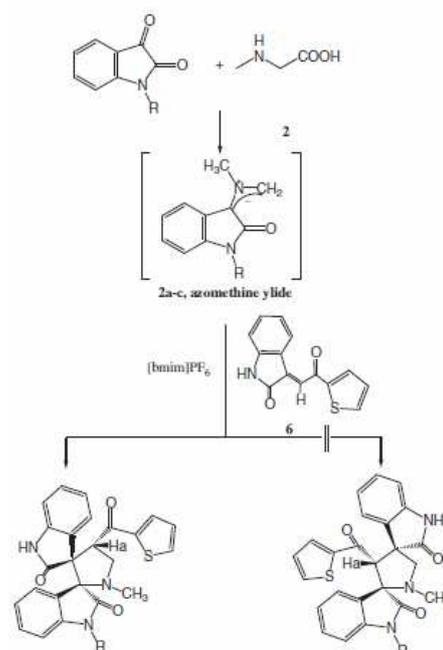


Figura 4. Síntesis de derivados de dispiropirrolidinas.

La síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados en fase de vapor representa otro ejemplo de un proceso sustentable de alto interés industrial. En comparación de las reacciones en fase líquida, las reacciones en fase de vapor permiten la generación de compuestos con condiciones más simples y seguras, el uso y generación de compuestos no tóxicos, con fácil recuperación de catalizador.

Teniendo en cuenta lo anterior, Campanati, Vaccari y Piccolo [6], evaluaron la síntesis de diversos N-heterociclos en fase de vapor, partiendo de sustratos no peligrosos (etilenglicol, 2-etilamina, cloroetanol) en presencia de dos tipos de arcilla y cromito de cobre como catalizadores. La generación de compuestos heterocíclicos nitrogenados, entre ellos las pirrolidinas; varía con la naturaleza de los sustratos, composición del catalizador, y condiciones de reacción.

Los sistemas con calentamiento por microondas, como se mencionó anteriormente, pueden ser usados en reacciones de síntesis de N-heterociclos, reduciendo de manera considerable el tiempo en la reacción, presentando como consecuencia, una mayor economía atómica, debido a la baja generación de subproductos.

Jayashankaran y colaboradores [7], aprovecharon este método para la síntesis de dispiroheterociclos, obteniéndose con evidente incremento en su rendimiento en condiciones con irradiación microondas. Es así que se obtuvieron rendimientos superiores al 90%, frente a valores entre el 50 y el 70%, empleando reflujo. De igual manera, la reacción presentó un alta regio- y estereoselectividad (Fig.5). Por su parte, Kumar y colaboradores [8], también se enfocaron en la síntesis de N-heterociclos, incluidas las pirrolidinas, aplicables a compuestos antimicóticos en el sector agroindustrial. Para ello desarrollaron una síntesis basada en solventes no tóxicos como el metanol, y el empleo de metodologías que favorecieron la no generación de residuos tóxicos, así como la economía atómica del proceso global. Los productos mostraron una alta actividad antimicótica y antibacterial hacia diversas cepas cultivadas *in vitro*.

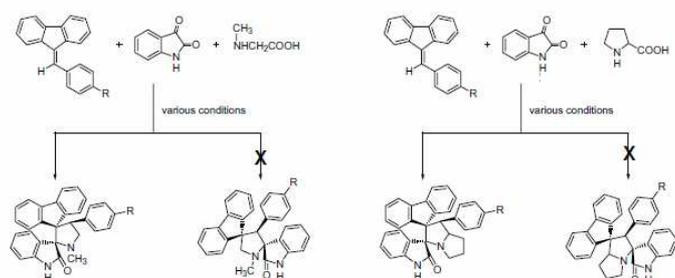


Figura 5. Rutas de reacción para la síntesis de dispiroheterociclos.

La síntesis pentacomponente, en un solo paso y autocatalizada de espiro pirrolidinas en un solo paso, fue evaluada por Li y colaboradores [9], demostrando que esta reacción podía llevarse a cabo, obteniéndose un gran rendimiento, usando etanol como solvente, y con tiempos de reacción mucho más cortos que los presentados en otras condiciones de reacción. Otro aspecto a destacar en esta reacción es su alta estereo y regioselectividad, que evitó la generación de subproductos que disminuyen la economía atómica del proceso.

El desarrollo de una reacción de aminación de halo piridinas y halopirimidinas en ausencia de solvente, sin el uso de catalizadores con metales de transición, y llevada a cabo bajo irradiación microondas; fue evaluada por Narayan y colaboradores [10]. En ausencia de solvente se mostró que la reacción presentaba un incremento notable en su rendimiento (92%) con respecto al uso de solventes. El empleo de irradiación microondas, mostró una vez más la gran influencia en el desarrollo de la reacción, debido a que esta se pudo llevar a cabo en tiempos bastante cortos (20 minutos).

Rawat y colaboradores [11], desarrollaron un sistema para la síntesis de propargilaminas, mediante un acoplamiento tricompente de compuestos halometanos, alquinos y aminas secundarias, proporcionando buenos rendimientos hacia los productos deseados. La ausencia de metales en la puesta a cabo de esta reacción, hacen de este procedimiento altamente económico y, según los autores, altamente viable para su aplicación a gran escala.

La síntesis de dispiropirrolidinas también fue evaluada en 2014 por Sindhu [12], con el empleo de un sistema catalítico de cobre, que, a diferencia de otros sistemas de reacción, el catalizador no es introducido en la reacción; en este caso ocurre la generación *in situ* del mismo, promoviendo una síntesis más eficiente y ambientalmente viable.

Tu y colaboradores [13], desarrollaron reacciones multicomponente en agua como solvente, para la síntesis de un compuesto pirimídico. Además se realizó una comparación entre el método convencional de calentamiento, con el método de irradiación por microondas, reportándose notables diferencias tanto como en los valores de rendimiento de la reacción (superior al 80% en condiciones de calentamiento convencional, y superiores al 90% con irradiación con microondas); como en el tiempo de la reacción, que marcó la gran diferencia en este estudio, puesto que los rendimientos alcanzados usando calentamiento convencional se obtuvieron tras tiempos de reacción muy superiores a los obtenidos con irradiación microondas, proceso que sólo necesitó de unos cuantos minutos para lograr altos rendimientos.

La síntesis tricompente de pirrolidinas, promovidas por yoduros metálicos (Fig. 6); fue desarrollada por Bertozzi, Gustafsson y Olsson [14]. Allí se obtuvieron rendimientos de hasta el 70% hacia los productos. En este estudio cabe resaltar, que la separación de casi la totalidad de los

productos del medio de reacción permitió la obtención de éstos con una pureza casi del 100%.

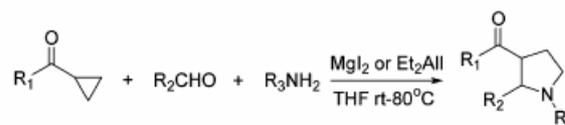


Figura 6. Síntesis de pirrolidinas, catalizada por yoduros metálicos

Otra reacción de síntesis de espiropirrolidinas fue evaluada por Sridhar y colaboradores [15], empleando irradiación microondas, en ausencia de solvente; este estudio confirma la viabilidad de esta técnica de reacción, cuyo rendimiento hacia los distintos productos se ve aumentado en gran medida, obteniéndose porcentajes máximos del 40% bajo condiciones de reflujo convencional, y de máximo 90% con el empleo de irradiación microondas.

Apsunde y Trudell, [16], realizaron la síntesis de compuestos a base de nicotina y anabasina (Figura 7), mediante un proceso de reacción triomponente, asistido por microondas, y catalizado por iridio. Este sistema permitió la N-heterociclización de los sustratos; sumado a esto, el empleo de agua como solvente de esta reacción, permitió obtener rendimientos entre el 50 y el 75%.

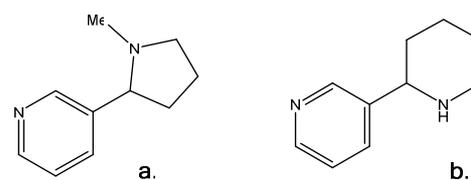


Figura 3. Estructuras de: a. Nicotina; b. Anabasina

Dangerfield y colaboradores [17], proponen un método de síntesis de hidroxipirrolidinas, mediante una aminación reductiva, basado en un sistema pentacomponente, libre de grupos protectores, como un procedimiento alternativo y afín a la química verde. Los resultados mostraron una alta diastereoselectividad hacia la respectiva pirrolidona, obteniendo rendimientos superiores al 90% hacia el producto.

Otra alternativa de producción de pirrolidinas, a partir de nitrilos, fue evaluada por Ramachandran y colaboradores [18]. Esta metodología es operacionalmente simple, requiriendo un procedimiento de extracción y posterior purificación cromatográfica, la cual se destaca entre otras técnicas de recuperación que pueden ser más complejas. Los rendimientos de reacción obtenidos estuvieron alrededor del 75%.

Los estudios realizados por Jasper y colaboradores [19], demuestran que el empleo de irradiación microondas permite llevar a cabo las reacciones en tiempos muy bajos. En este caso, los autores realizan reacciones de síntesis de pirrolidinas espirocíclicas, en las que se obtienen rendimientos de hasta 92%. Rendimientos del 73% se muestran, usando irradiación microondas en un tiempo de 15 minutos, frente a un sistema de reacción análogo, a temperatura ambiente, requiriendo de hasta 4 días para alcanzar un rendimiento de 67%.

Recientemente, se ha reportado un estudio por parte de Gavaskar y colaboradores [20], basado en la síntesis de espiro-pirrolidonas, empleando líquidos iónicos, y un sistema multicomponente. Los resultados evidenciaron que el uso de líquidos iónicos, mostraron una clara ventaja en el rendimiento hacia sus respectivas pirrolidonas, frente al empleo de solventes orgánicos como acetonitrilo y tolueno. Es así, que, el empleo de

estos solventes provee rendimientos alrededor del 60-70%, en tiempos de 6 a 7 horas, mientras que el empleo de líquidos iónicos, permite aumentar la interacción entre los sustratos, facilitando el incremento del rendimiento de reacción, alrededor del 80%, en tiempos mucho más cortos, de 1 a 1.4 horas.

En estudios similares, Muthusamy y Kumar [21], realizaron la síntesis de dispiropirrolidinas, catalizadas por un complejo de cobre, tiofeno carboxilato de cobre (I), mediante un procedimiento multicomponente, llevando la reacción en un solo paso. Los rendimientos de esta reacción, estuvieron alrededor del 80%, mostrando alta regio-, quimio- y diastereoselectividad, hacia los productos de alto interés biológico, frente a otros sistemas catalíticos de rodio, y cobre; adicionalmente, es relevante mencionar que además de obtener el mayor rendimiento hacia el producto (85%), el uso de este complejo de cobre permite lograr este resultado en el tiempo más bajo (1 hora); lo que destaca la importancia de los sistemas catalíticos, como una buena alternativa de síntesis efectiva en este tipo de reacciones.

Otros catalizadores a base de cobre, fueron evaluados por Jin y colaboradores [22], para la síntesis de pirrolidinas a partir de α -aminoácidos, mediante un acoplamiento descarboxilativo, en una reacción tricomponente. Los rendimientos máximos de reacción fueron superiores al 75%, mostrando que la combinación de sistemas catalíticos y multicomponente, logran ser efectivos en la producción de pirrolidonas, garantizando la economía atómica en los procesos.

En este compendio, se ha observado que es posible actualmente la implementación de diferentes técnicas y métodos de reacción alternativos, y con alta eficiencia; que favorecen al desarrollo de la química verde, aplicadas a la síntesis de pirrolidinas. De acuerdo a lo recopilado, los autores encaminan sus estudios, en primera medida, usando sistemas multicomponente; la evaluación de catalizadores heterogéneos, también supone una ruta efectiva para la síntesis de pirrolidonas. El empleo de líquidos iónicos, sistemas sin solvente y calentamiento por irradiación con microondas, también han demostrado ser métodos de alto impacto e interés por parte de la comunidad científica, debido a que proveen altos rendimientos de reacción, en tiempos de reacción mucho menores que los convencionales, y con la generación de productos de alta regio, estereo y diastereoselectividad; encaminados a la obtención de procesos con alta economía atómica y, en consecuencia, ambientalmente sustentables.

REFERENCIAS

[1] R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, and S. K. Srivastava, "Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review," *Adv. Biol. Res. (Rennes)* 5, **2011**, 120–144.

[2] G. W. J. Fleet and J. C. Son, "Polyhydroxylated pyrrolidines from sugar lactones: Synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-imino-d-glucitol from d-galactonolactone and syntheses of 1,4-dideoxy-1,4-imino-d-allitol, 1,4-dideoxy-1,4-imino-d-ribitol, and (2s,3r,4s)-3,4-dihydroxyproline from d-gulonola," *Tetrahedron*, 44, **1988**, 2637–2647.

[3] M. J. Aliaga, D. J. Ramón, and M. Yus, "Impregnated copper on magnetite: an efficient and green catalyst for the multicomponent preparation of propargylamines under solvent free conditions," *Org. Biomol. Chem.*, 8, **2010**, 43–46.

[4] A. Almansour, N. Arumugam, R. Kumar, G. Periyasami, H. A. Ghabbour, and H.-K. Fun, "A Novel One-Pot Green Synthesis of Dispirooxindolopyrrolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides," *L. Silva y G. Prieto / Inv. Jov. 3 (1) (2016)* 23-28

Ylides," *Molecules*, 20, **2015**, 780–791.

[5] R. Jain, K. Sharma, and D. Kumar, "Ionic liquid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides: A facile and green synthesis of novel dispiro heterocycles," *Tetrahedron Lett.*, 53, **2012**, 1993–1997.

[6] M. Campanati, a Vaccari, and O. Piccolo, "Environment-friendly synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds," *Catal. Today*, 60, **2000**, 289–295.

[7] J. Jayashankaran, R. D. R. S. Manian, and R. Raghunathan, "A facile synthesis of novel dispiroheterocycles through solvent-free microwave-assisted [3+2] cycloaddition of azomethine ylides," *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 7303–7305.

[8] R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, and D. Sriram, "A highly atom economic, chemo-, regio- and stereoselective synthesis, and discovery of spiro-pyrido-pyrrolizines and pyrrolidines as antimycobacterial agents," *Tetrahedron*, 64, **2008**, 2962–2971.

[9] M. Li, F.-M. M. Gong, L.-R. R. Wen, and Z.-R. R. Li, "Expedient construction of spiro-pyrrolidines by an autocatalytic one-pot, five-component, 1,3-dipolar cycloaddition of in situ generated azomethine ylides and olefinic dipolarophiles," *European J. Org. Chem.*, 2011, **2011**, 3482–3490.

[10] S. Narayan, T. Seelhammer, and R. E. Gawley, "Microwave assisted solvent free amination of halo-(pyridine or pyrimidine) without transition metal catalyst," *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 757–759.

[11] V. S. Rawat, T. Bathini, S. Govardan, and B. Sreedhar, "Catalyst-free activation of methylene chloride and alkynes by amines in a three-component coupling reaction to synthesize propargylamines," *Org. Biomol. Chem.*, 12, **2014**, 6725–9.

[12] J. Sindhu, H. Singh, and J. M. Khurana, "A green, multicomponent, regio- and stereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition of azides and azomethine ylides generated in situ with bifunctional dipolarophiles using PEG-400," *Mol. Divers.*, 18, **2014**, 345–355.

[13] S.-J. Tu, Y. Zhang, H. Jiang, B. Jiang, J.-Y. Zhang, R.-H. Jia, and F. Shi, "A Simple Synthesis of Furo[3,2-b:4,5-b']pyrido[2,3-d]pyrimidine Derivatives through Multicomponent Reactions in Water," *European J. Org. Chem.*, 2007, **2007**, 1522–1528.

[14] F. Bertozzi, M. Gustafsson, and R. Olsson, "A Novel Metal Iodide Promoted Three-Component Synthesis of Substituted Pyrrolidines," *Org. Lett.*, 4, **2002**, 3147–3150.

[15] G. Sridhar, T. Gunasundari, and R. Raghunathan, "A greener approach for the synthesis of 1-N-methyl-(spiro[2.3]oxindolespiro[3.2]/spiro[2.3]indan-1,3-dionespiro[2.2]) cyclopentanone-4-aryl pyrrolidines," *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 319–322.

[16] T. D. Apsunde and M. L. Trudell, "Microwave-assisted iridium-catalyzed synthesis of nicotine and anabasine derivatives," *Synth.*, 45, **2013**, 2120–2124.

[17] E. M. Dangerfield, S. a Gulab, C. H. Plunkett, M. S. M. Timmer, and B. L. Stocker, "A fast, efficient and stereoselective synthesis of hydroxy-pyrrolidines," *Carbohydr. Res.*, 345, **2010**, 1360–5.

[18] P. V. Ramachandran, W. Mitsuhashi, and D. R. Nicponski, "Synthesis of 2-substituted pyrrolidines from nitriles," *Tetrahedron Lett.*, 54, **2013**, 5001–5003.

[19] A. Jasper, D. Schepmann, K. Lehmkuhl, J. Miguel, H. Buschmann, J. Holenz, and B. Wunsch, "Microwave assisted synthesis of spirocyclic pyrrolidines as 1 receptor ligands with modified benzene- N -distance," *Eur. J. Med. Chem.*, 53, **2012**, 327–336.

[20] D. Gavaskar, A. R. S. Babu, R. Raghunathan, M. Dharani, and S. Balasubramanian, "An expedient sequential one-pot four component synthesis of novel steroidal spiro-pyrrolidine heterocycles in ionic liquid HO," *Steroids*, 109, **2016**, 1–6.

[21] S. Muthusamy and S. G. Kumar, "A highly stereoselective, catalytic four-component synthesis of dispiroindolo-pyrrolidines/-imidazolidines

via azomethine ylides," *Tetrahedron*, 72, **2016**, 2392–2401.

[22] Z. Jin, H. Jiang, J. Wu, W. Gong, Y. Cheng, J. Xiang, and Q.-Z. Zhou, "Synthesis of 2-heterocyclic substituted pyrrolidines by copper-catalyzed domino three-component decarboxylative coupling and cyclization reactions," *Tetrahedron Lett.*, 56, **2015**, 2720–2723.