



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas a partir de L-aminoácidos.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. Saulo César Rosales Amezcua

TUTOR: DR. CECILIO ALVAREZ TOLEDANO  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas a partir de L-aminoácidos.**

**PROYECTO DE INVESTIGACION**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q. Saulo César Rosales Amezcua**

**TUTOR: DR. CECILIO ÁLVAREZ TOLEDANO  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, enero 2021

## **H. Jurado**

**Presidente:** Dr. José Norberto Farfán García

**Vocal:** Dr. Rene Miranda Ruvalcaba

**Vocal:** Dr. Marcos Hernández Rodríguez

**Vocal:** Dr. Fernando Ortega Jiménez

**Secretario:** Dr. Eduardo Hernández Vázquez

Este trabajo fue realizado en el laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de  
Química de la UNAM

## **Agradecimientos**

- A la Universidad Nacional Autónoma de México
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría (CVU: 915097)
- A los proyectos CONACYT 252020 y DGAPA-PAPIIT IN203120, por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto de investigación.
- Al Instituto de Química por facilitar las instalaciones y los recursos necesarios para el pleno desarrollo del presente trabajo.
- Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano por permitirme pertenecer a su grupo de investigación y haberme brindado su entera confianza.
- A H. Jurado por sus aportaciones en la mejora del presente trabajo.
- Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química: Q.F.B. Rocío Patiño Maya, Dra. María del Carmen García González, M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apán y M. en C. Antonio Nieto Camacho.
- Al Personal administrativo de la Coordinación y Sección Escolar del Posgrado en Ciencias Químicas.

# Índice de contenido

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	i
<b>Compuestos sintetizados.</b> .....	ii
<b>1 Antecedentes</b> .....	1
<b>1.1 Aminoácidos</b> .....	1
<b>1.2 Sulfonamidas y su papel como grupos protectores</b> .....	2
<b>1.3 El anillo de imidazo[1,5-<i>a</i>]piridinas</b> .....	3
<b>1.3.1 Síntesis de imidazo[1,5-<i>a</i>]piridina.</b> .....	6
<b>1.4 Anhídrido trifluorometansulfónico como un reactivo versátil en Química Orgánica.</b> .....	8
<b>1.4.1 Ciclación con anhídrido trifluorometansulfónico.</b> .....	9
<b>2 Objetivos</b> .....	11
<b>2.1 Objetivo general</b> .....	11
<b>2.2 Objetivos particulares</b> .....	11
<b>3 Resultados y discusión</b> .....	12
<b>3.1 Elección de aminoácidos.</b> .....	12
<b>3.2 Protección de aminoácidos.</b> .....	13
<b>3.3 Síntesis de amidas.</b> .....	14
3.3.1 Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H de la amida de L- <i>isoleucina</i> . .....	15
3.3.2 Espectrometría de masas de la amida de L- <i>valina</i> .....	17
3.3.4 Mecanismo de formación de amidas. ....	18
<b>3.4 Síntesis de imidazo[1,5-<i>a</i>]piridinas.</b> .....	19
3.4.1 Espectroscopia de RMN- <sup>1</sup> H de 3c .....	20

3.4.2 Espectroscopia de RMN- <sup>13</sup> C de 3c.....	21
3.4.2 Espectrometría de Masas de 3c.....	22
3.4.3 Mecanismo de formación de imidazo[1,5-a]piridinas.....	24
<b>4 Conclusiones</b> .....	<b>25</b>

## Lista de abreviaturas

**PS:** Esponja de protones

**Ar:** Arilo

**cm:** Centímetro

**°C:** Grado Celsius

**d:** Señal doble

**DART<sup>+</sup>:** Análisis directo en tiempo real

**δ:** Desplazamiento químico

**EM:** espectrometría de masas

**Eq:** equivalente químico

**J:** Constante de acoplamiento

**m:** Señal múltiple

**M:** Multiplicidad

**MH<sup>+</sup>:** Aducto protonado del ion molecular.

**Me:** Metilo

**mmol:** Milimol

**Tf<sub>2</sub>O:** Anhidrido trifluorometansulfónico

**t.a.:** Temperatura Ambiente

**EDC:** 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

**CDCl<sub>3</sub>:** Cloroformo deuterado

**4-DMAP:** 4-dimetilaminopiridina

**MeCN:** Acetonitrilo

**m/z:** Relación masa/carga

**MHz:** Megahertz

**min:** Minuto

**mm:** Milímetro

**mL:** Mililitro

**M<sup>+</sup>:** Ion molecular

**Tf:** Triflorometansulfonil

**p.f:** Punto de fusión

**MM:** Masa molecular

**Ph:** Fenilo

**ppm:** Partes por millón

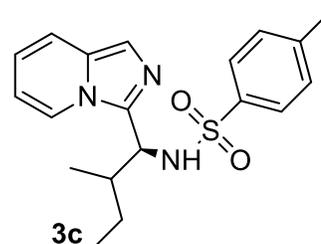
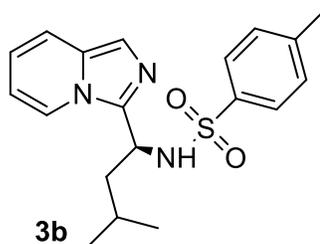
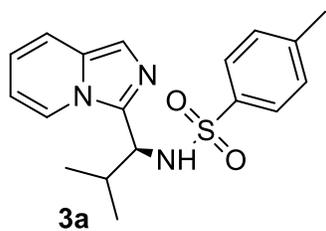
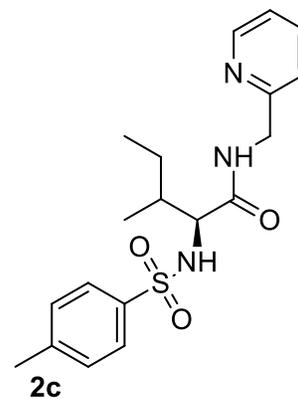
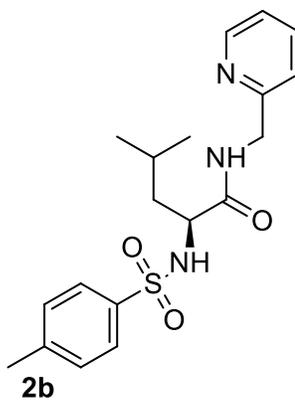
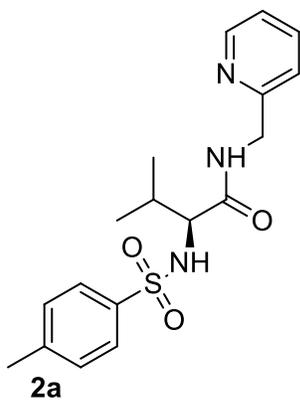
**R:** Grupo alquilo

**RMN-<sup>1</sup>H:** Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

**RMN-<sup>13</sup>C:** Resonancia magnética nuclear de carbono 13

**s:** Señal sencilla

## Compuestos sintetizados.



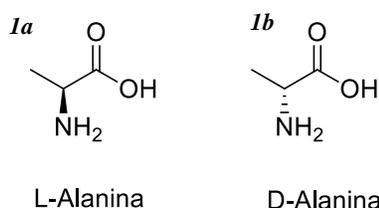
# 1 Antecedentes

## 1.1 Aminoácidos

Los aminoácidos son parte fundamental de la vida, siendo bloques estructurales de una amplia gama de estructuras biológicas. Actualmente se han reportado cerca de 500<sup>1</sup>. Al existir una variedad tan grande existen diferentes tipos de clasificaciones con base en la posición de grupo amino con respecto al ácido carboxílico (alfa, beta, gama aminoácidos) hasta sus propiedades fisicoquímicas como pH, polaridad, punto isoelectrico (PI) y características de la cadena lateral (alifática o aromática).<sup>1</sup>

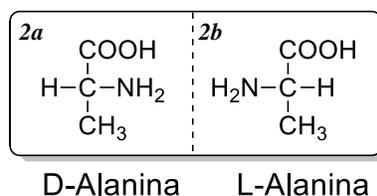
Otra forma de clasificar a los aminoácidos es por su carácter proteínogénico, lo cual quiere decir que son unidades estructurales para la formación de proteínas. Dentro de esta clasificación, se subdividen en aminoácidos esenciales y no esenciales nombrados así debido a la capacidad del ser humano de biosintetizarlos o no<sup>2</sup>.

La mayoría de los aminoácidos proteínogénicos tienen el grupo amino en posición alfa al ácido carboxílico, adicionalmente el carbono que soporta al grupo amino es un centro asimétrico y se identifican estos enantiómeros como L y D. (Figura 1.)



**Figura 1.** Alanina, aminoácido proteínogénico no esencial

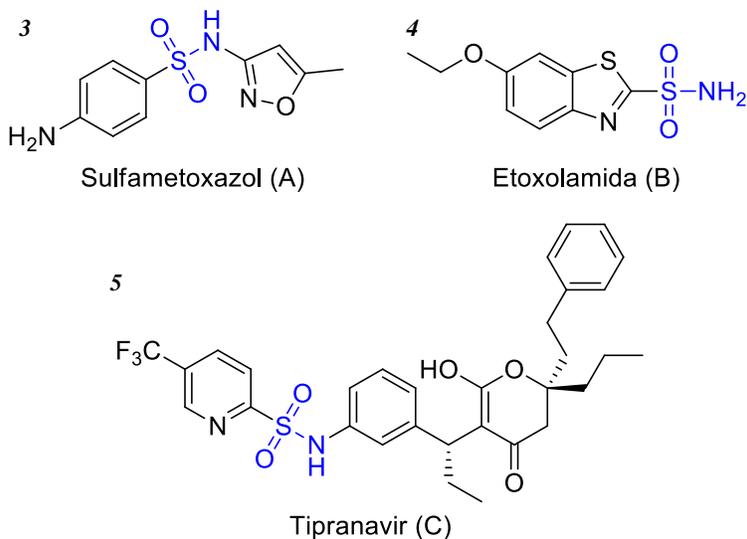
Es importante destacar que los descriptores L (izquierda) y D (derecha) tanto en proteínas como en azúcares son relativos y solo indican de qué lado está el grupo funcional y para esto se hace uso de proyecciones de Fisher. (Figura 2)



**Figura 2.** Proyección de Fisher para D y L Alanina.

## 1.2 Sulfonamidas y su papel como grupos protectores

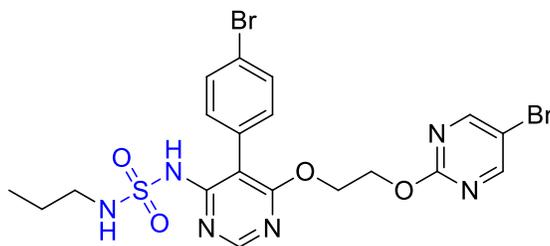
Las sulfonamidas se pueden describir como amidas de ácidos sulfónicos (R-SO<sub>3</sub>H), y están presentes en gran una variedad de fármacos (Figura 2) con diversas actividades biológicas como: bacteriostáticos (A), anticonvulsivos (B), retrovirales (C), anticoagulantes, etc. Además de la versatilidad biológica que presentan estos compuestos, los procesos sintéticos para acceder a sulfonamidas son relativamente sencillos, fáciles de escalar y las materias primas son económicas. Esto hace que el desarrollo de nuevos compuestos derivados de sulfonamidas sea un área de investigación actual<sup>3</sup>.



**Figura 3.** Diferentes sulfonamidas con actividad biológica.

La ocurrencia de este grupo sigue siendo relevante, tal es el caso del compuesto Macitentan, el cual pertenece a la familia de anti-hipertensivos de tercera generación (aprobado por la FDA en 2014).<sup>4</sup>

6

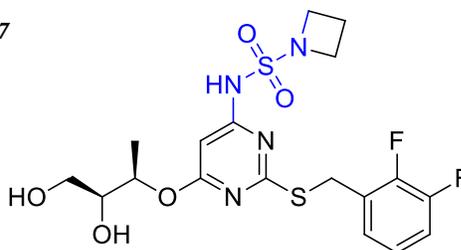


Macitentan

**Figura 4.** Ejemplo de una Sulfonamida como antihipertensivo de tercera generación.

Otro fármaco que presenta una sulfonamida es AZD5069, un antagonista de los receptores de quimiocinas CXCR2 lo cual lo posiciona como un potencial tratamiento para el VIH. La particularidad de este compuesto radica en que no interfiere con la actividad anti-inflamatoria de otros fármacos.<sup>5</sup>

7



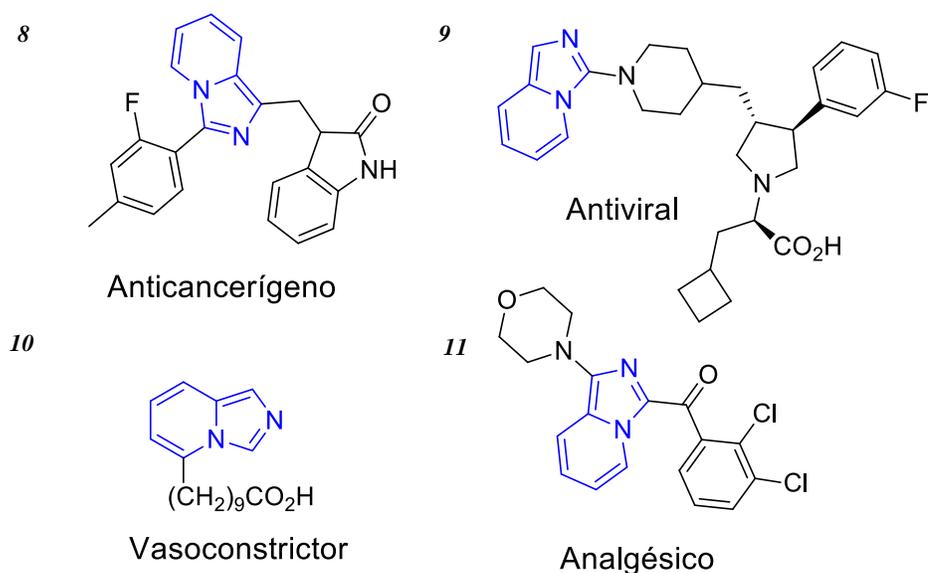
AZD5069

**Figura 5.** Sulfonamida antagonista de CXCR2

Desde el punto de vista sintético el grupo sulfonilo se pueden utilizar como grupo protector ya que logra enmascarar la reactividad del grupo amino de una molécula. Dentro de los reactivos que se usan con este fin destaca el grupo tosilo (-Ts), el cual se genera al reaccionar el cloruro de *p*-toluensulfonilo con una amina<sup>6</sup>.

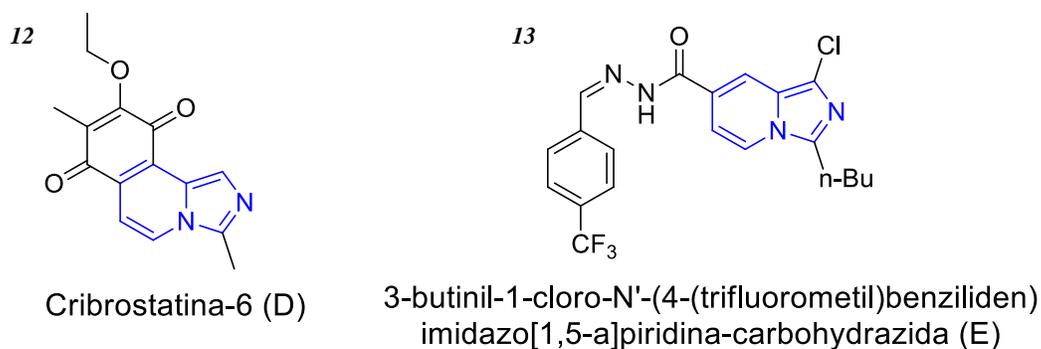
### 1.3 El anillo de imidazo[1,5-*a*]piridinas

Las imidazo[1,5-*a*]piridinas son heterociclos que presentan propiedades biológicas únicas<sup>7</sup>, siendo muy atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos. Las aplicaciones farmacéuticas que tiene son muy variadas, desde el tratamiento del VIH<sup>8</sup> o como analgésico<sup>9</sup>, vasoconstrictor<sup>10</sup> y anticancerígeno<sup>11</sup> (Figura 6). Esto hace que la síntesis de estos productos sea un tema de interés en la labor científica actual.



**Figura 6.** Imidazo[1,5-a]piridinas con diferentes actividades biológicas.

Adicional a los compuestos antes mencionados, otra aplicación del núcleo de 3-aza-indolizina radica en su actividad antibiótica, como la que presenta el cribrostatin-6 (D) que se encuentra de manera natural en ciertas especies de esponjas marinas<sup>12</sup> y el compuesto (E) que además de tener buena actividad biológica también presenta características ópticas interesantes<sup>13</sup> (Figura 7).

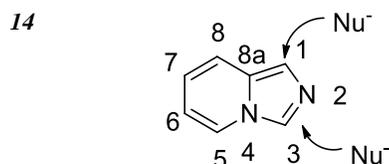


**Figura 7.** Derivados de imidazo[1,5-a]piridinas con actividad biológica.

El heterociclo del cual procede la imidazo[1,5-a]piridina se conoce como indolizina, este presenta una estructura de dos anillos aromáticos de seis y cinco

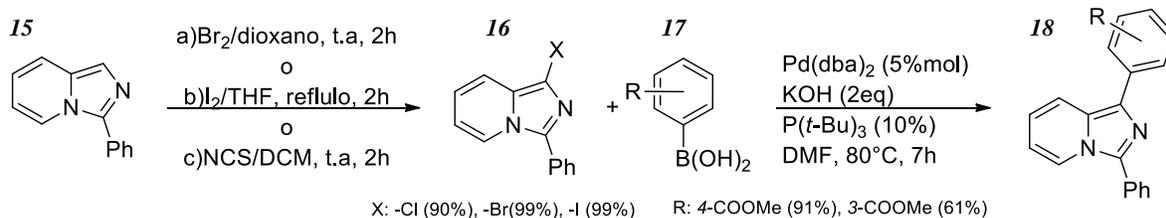
miembros unidos con la característica de presentar un átomo de nitrógeno cabeza de puente.

La 2-aza-indolizana como también se le conoce al núcleo de estudio en esta tesis, presenta reacciones de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) las cuales están favorecidas en las posiciones uno y tres, siendo el carbono tres la posición más reactiva<sup>14</sup> (Figura 8).



**Figura 8.** Zonas reactivas de la imidazo[1,5-a]piridina.

Dentro del apartado sintético, las imidazo[1,5-a]piridinas son susceptibles a generar enlaces según la funcionalidad que se desee otorgar. Un ejemplo de esto se muestra en el esquema 1 en el que se halógena el carbono uno, para posteriormente realizar una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura<sup>15</sup>. La halogenación de la imidazo[1,5-a]piridina se realiza en diferentes condiciones dependiendo del halógeno que se desea introducir.



**Esquema 1.** Funcionalización del núcleo de imidazo[1,5-a]piridina.

Otra reacción importante, es la arilación en la posición tres del imidazo[1,5-a]piridina, haciendo uso de un acoplamiento tipo Heck<sup>16</sup> (Esquema 2)



**Esquema 2.** Acoplamiento de Heck en imidazo[1,5-a]piridina.

Por otro lado, el nitrógeno en posición dos con un par de electrones libres en un orbital “p” puede formar un enlace de coordinación. Esta característica se puede aprovechar para generar compuestos con actividad fotoeléctrica<sup>17</sup> como se muestra en el esquema 3.

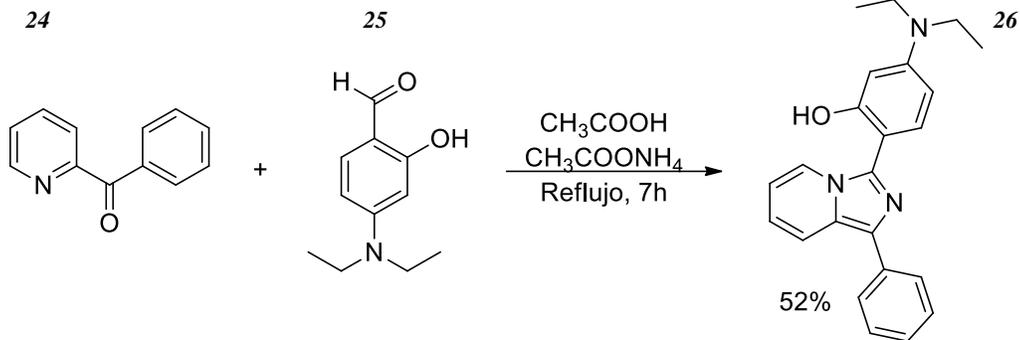


**Esquema 3.** Reacción de coordinación en el anillo de imidazo[1,5-a]piridina.

**1.3.1 Síntesis de imidazo[1,5-a]piridina.**

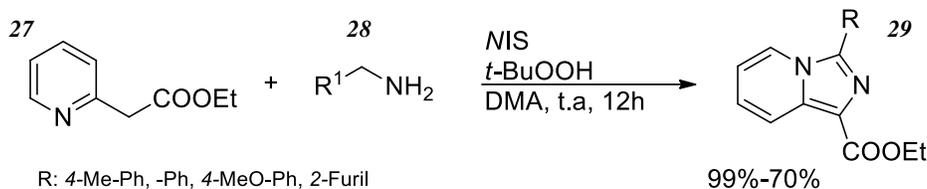
La síntesis de nuevas imidazo[1,5-a]piridinas es muy importante dada la gama de aplicaciones vistas en las secciones anteriores. En años recientes se han propuesto nuevas y novedosas rutas que permiten obtener estos heterociclos haciendo uso de oxidaciones, deshidrataciones o ciclaciones intramoleculares.

Chen y colaboradores reportaron una reacción de condensación, utilizando como materia prima la 2-benzoilpiridina (24) y un derivado del salicilaldehído (25). Esta síntesis es interesante ya que las materias primas son de fácil acceso y las condiciones de reacción no son muy drásticas<sup>18</sup> (Esquema 4).



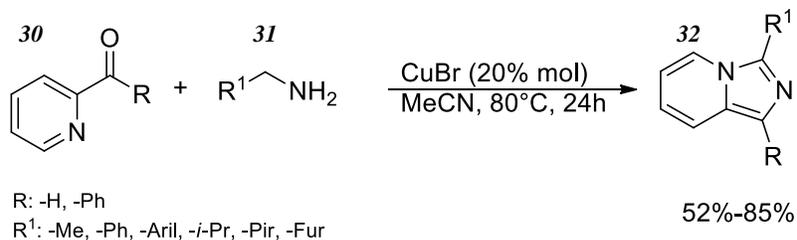
**Esquema 4.** Síntesis de imidazo[1,5-a]piridina por condensación.

Otro método que permite la obtención de este núcleo es por medio de una doble aminación. Resulta interesante que para dicha reacción no se emplearon metales y se efectuó a temperatura ambiente, con rendimientos de reacción superiores al 99 por ciento<sup>19</sup> (Esquema 5).



**Esquema 5.** Reacción de doble aminación oxidativa consecutiva.

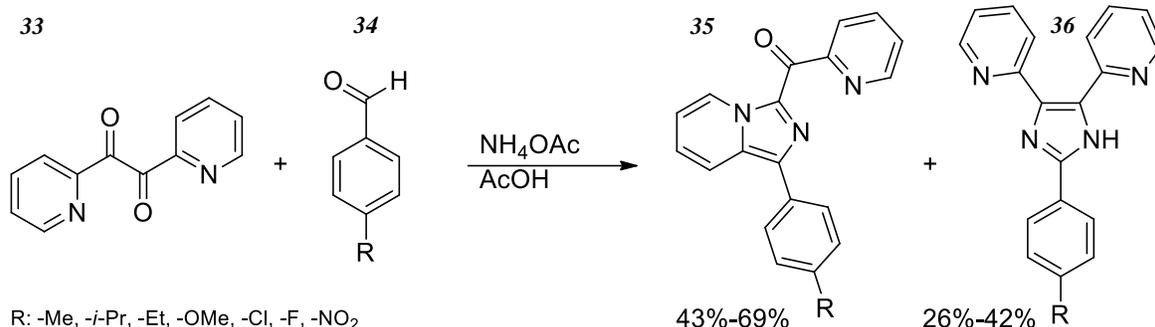
Recientemente, se han obtenido estos heterociclos haciendo uso de sales de cobre en reacciones de *trans* anillación de *N*-heteroaril aldehídos o cetonas, con la ventaja de que se requiere oxígeno para que procedan, por lo que se realizan bajo atmosfera abierta<sup>20</sup> (Esquema 6).



**Esquema 6.** Reacción catalizada por Cu(I).

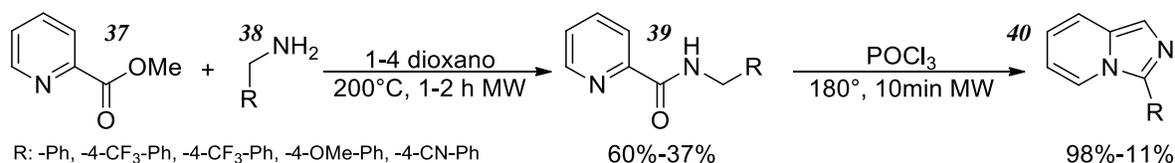
Otra forma de sintetizar imidazopiridinas consiste en tratar el 2,2'-piridilo frente a un benzaldehído en una mezcla de acetato de amonio y ácido acético,

obteniéndose dos productos, siendo el mayoritario una imidazopiridina<sup>21</sup> (Esquema 7).



**Esquema 7.** Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas a partir de 2,2'-piridil.

Finalmente, un método en el cual se realiza una anillación intramolecular (esquema 8), a través de una amida derivada de la 2-picolilamida (37), que posteriormente reacciona con oxiclورو de fósforo promoviendo la formación de imidazo[1,5-*a*]piridina<sup>22</sup>. Este método de ciclación es el más empleado para la obtención del heterociclo sustituido únicamente en la posición tres.



**Esquema 8.** Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas a partir de la anillación intramolecular.

## 1.4 Anhídrido trifluorometansulfónico como un reactivo versátil en Química Orgánica.

El anhídrido trifluorometansulfónico o anhídrido tríflico tiene una amplia gama de aplicaciones en la química orgánica, principalmente como agente para adicionar el grupo triflato a diversas funcionalidades. Este grupo es uno de los mejores grupos salientes, sufriendo una solvólisis  $3 \times 10^3$  veces más rápida que el tosilato<sup>23</sup>.

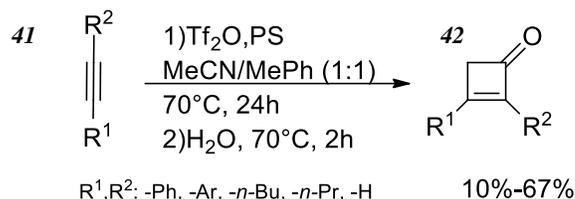
El anhídrido tríflico también se ha utilizado para llevar a cabo reordenamientos tipo Beckman<sup>24</sup>, para activación o deshidratación de aminas<sup>25,26</sup> y como catalizador en reacciones del tipo “one-pot”<sup>27</sup>.

Dentro de nuestro grupo de investigación, se han desarrollado protocolos, para activar aza heterociclos y generar zonas reactivas en las cuales se promueve el ataque de un nucleófilo, sobre imidazol<sup>28</sup> y piridina<sup>29</sup>.

#### 1.4.1 Ciclación con anhídrido trifluorometansulfónico.

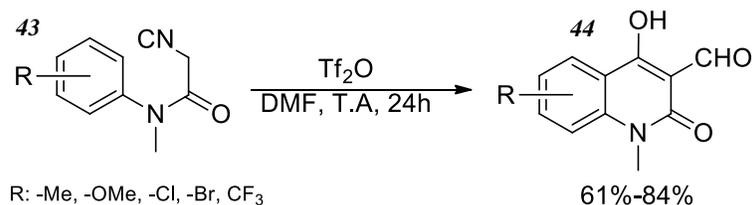
Dentro de las reacciones que pueden ser promovidas por el anhídrido tríflico se encuentran las de ciclación donde, se utiliza como activador electrofílico<sup>30</sup>.

Una reacción novedosa para la obtención de ciclo-butenonas es por medio de la activación de acetonitrilo con Tf<sub>2</sub>O que se hace reaccionar frente a un alquino en presencia de una esponja de protones (PS) que cumple la función de una base<sup>30</sup>. (Esquema 9).



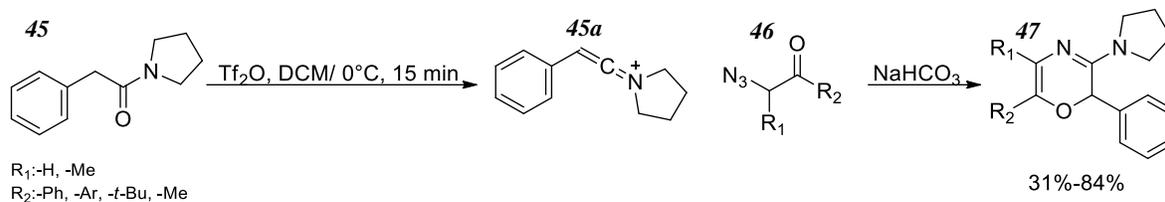
#### Esquema 9. Reacción de formación de ciclo-butenonas.

Otro ejemplo de este tipo de reacciones es la que reporta Yosuke Kobayashi<sup>31</sup>, en donde se utiliza el anhídrido tríflico como activador en la obtención de derivados quinolínicos. (Esquema 10)



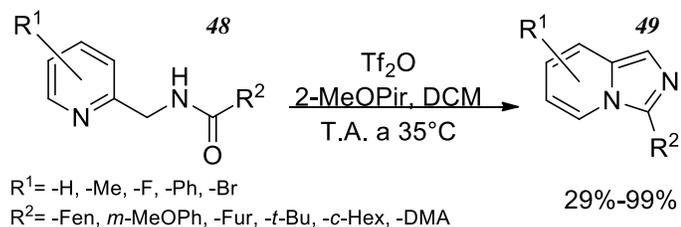
#### Esquema 10. Reacción de formación de quinolinas.

Zhang<sup>32</sup> reporta una forma de sintetizar oxazinas a partir de α-carbonil-azidas en donde el anhídrido tríflico promueve un efecto “umpolung” poco usual. (Esquema 10)



**Esquema 11.** Reacción de formación de oxazianas.

Finalmente, otro uso que se le puede dar al anhídrido triflórico es como agente deshidratante. Por ejemplo, Guillame<sup>33</sup> reporta una forma de obtener imidazo[1,5-a]piridinas a partir de amidas usando Tf<sub>2</sub>O junto con una base no nucleofílica. (Esquema 11)



**Esquema 12.** Deshidratación de amidas hacia la formación de imidazo[1,5-a]piridinas

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

-Generar una nueva familia de imidazo[1,5-a]piridinas con posible actividad biológica a partir de L-aminoácidos haciendo uso del anhídrido triflico como agente activante.

### **2.2 Objetivos particulares**

-Desarrollar la síntesis de derivados de 2-picolilamidas a partir de L-aminoácidos.

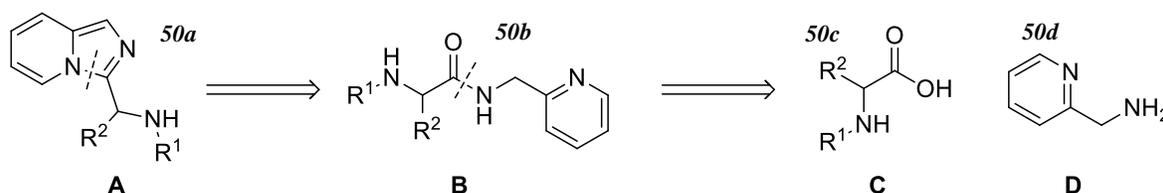
-Optimizar la síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas usando L-aminoácidos como punto de partida.

-Estudiar la reacción de anillación intramolecular de derivados de 2-picolilamidas promovida por la activación con anhídrido trifluorometanosulfónico.

### 3 Resultados y discusión

Como se mencionó en los antecedentes, el anhídrido trifluorometansulfónico ha demostrado tener una amplia gama de aplicaciones en la química sintética. Es por ello por lo que en nuestro grupo de trabajo se pensó en la posibilidad de realizar una síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas a partir de núcleos con actividad biológica demostrada tales como los aminoácidos esenciales.

Una vez establecida la molécula objetivo se planteó realizar el análisis retro sintético que se muestra en el esquema 13, en el que se propone que la imidazo[1,5-a]piridina (A) se obtiene por medio de una anillación intramolecular de la amida (B) promovida por el Tf<sub>2</sub>O, la cual puede obtenerse a partir de cualquier aminoácido en el cual la reactividad de la amina este enmascarada (C) y el fragmento aromático provenga de la 2-picolilamina (D).



**Esquema 13.** planteamiento retro sintético para la síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas.

#### 3.1 Elección de aminoácidos.

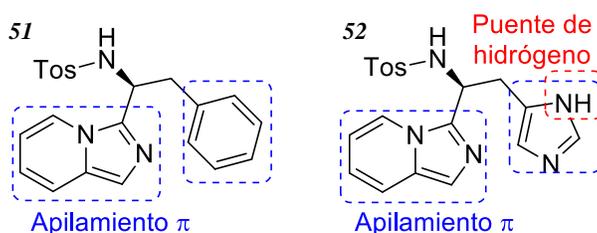
La elección de los aminoácidos fue de vital importancia en este trabajo ya que de estos depende la actividad que puedan presentar los compuestos sintetizados. El primer criterio considerado fue el utilizar exclusivamente aminoácidos de configuración "S", que se metabolizan de forma natural en los seres vivos y por consiguiente son los más abundantes.

Otro efecto que se decidió evaluar fue la elongación de la cadena alifática, por lo que se usó L-valina, L-leucina y L-isoleucina. La elongación de cadena, así como los efectos estéricos pueden repercutir en la eficiencia de la síntesis y posiblemente en la actividad biológica que estos compuestos puedan presentar.

Otro aspecto para considerar en el diseño de los fármacos es el sistema de transporte. Este se ve afectado por dos tipos de fuerzas intermoleculares, enlaces covalentes e interacciones no covalentes. Las interacciones no covalentes son las que toman más relevancia debido a que se ha demostrado y estudiado el efecto que presenta el colocar anillos aromáticos como sustituyentes en estos<sup>34</sup>.

Las interacciones que ocurren en las moléculas al presentar anillos aromáticos en su estructura se conocen como “pi stacking” o “ $\pi$ - $\pi$ ” (apilamiento pi), las cuales permiten balancear la hidrofobicidad y lipofobicidad y permiten una correcta distribución de los fármacos en el cuerpo humano<sup>35</sup>. Es por esta razón que se contempló hacer uso de L-fenilalanina y L-histidina como materias primas.

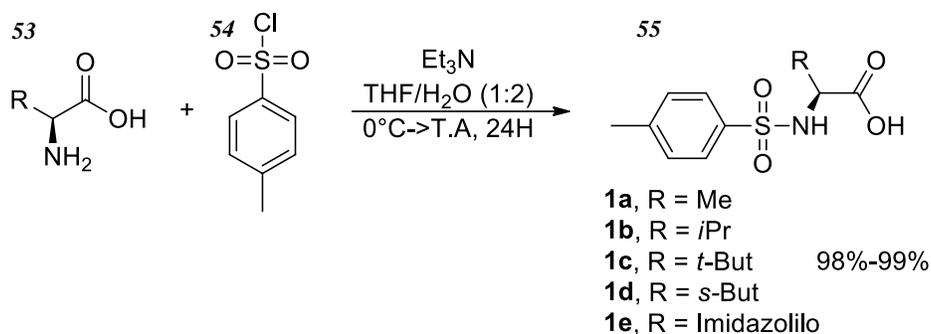
Finalmente, la L-histidina presenta una interacción de puente de hidrógeno por parte del anillo de imidazol, interacción no covalente que forma parte fundamental en el diseño de fármacos al plantear sistemas de transporte variados<sup>34</sup> (Figura 9).



**Figura 9.** Sistemas de transporte presentes en compuestos objetivo.

### 3.2 Protección de aminoácidos.

Una vez planteada la ruta sintética, el primer paso fue el de proteger el grupo amino del aminoácido para evitar tener un grupo nucleofílico mediante la protección con tosilo, además la generación de una sulfonamida da pie a que la molécula presente actividad biológica. Este paso se logró utilizando la metodología reportada por Kanyiva<sup>36</sup>, reaccionando un aminoácido con dos equivalentes de cloruro de *p*-toluensulfonilo en una mezcla de agua/THF (2:1). Una vez en disuelto, se adicionan tres equivalentes de trietilamina en un baño de hielo. La reacción procede entre 24h a 48h con rendimientos cuantitativos para los aminoácidos empleados.



**Esquema 14.** Reacción de protección de aminoácidos.

Se siguió el avance de la reacción por medio de cromatografía en capa fina; como los compuestos ya están reportados se confirmó la identidad de estos por medio de resonancia magnética de protón comparando los espectros en literatura con los adquiridos en el laboratorio<sup>37</sup>.

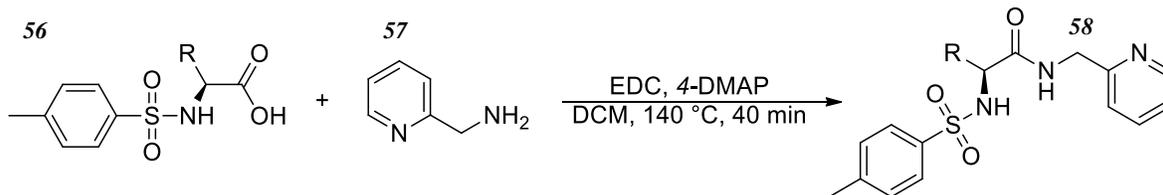
### 3.3 Síntesis de amidas.

Una vez realizada la protección del aminoácido, se prepararon las amidas siguiendo el método de Steglich. Para ello se hizo reaccionar el aminoácido tosilado con 1.2 equivalentes de 2-picolilamina y un equivalente de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) (agente activante de ácidos carboxílicos) junto con 50% de 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalizador. Esta reacción se llevó a cabo en diclorometano como disolvente en un reactor Monowave 50 de Anton-Paar®.

Una vez obtenidas las correspondientes amidas se caracterizaron por medio de espectrometría de masas y resonancia magnética de protón. Al sintetizarse una familia de amidas con características estructurales similares, se utilizó el compuesto **2a y 2b** como ejemplo para discutir y corroborar la estructura propuesta.

Los rendimientos obtenidos para la protección de cada aminoácido se reportan en la **tabla 1** y se observa que para esta reacción las ramificaciones y longitud de la cadena alifática no afecta en el rendimiento de la reacción, sin embargo, al tener un anillo aromático el rendimiento disminuye.

**Tabla 1 Síntesis de amidas derivas de L-aminoácidos.**



Entrada	Aminoácido	R	Compuesto	Rendimiento
1	L-Leucina	<i>i</i> -Pr	<b>2a</b>	76%
2	L-Isoleucina	<i>t</i> -Bu	<b>2b</b>	69%
3	L-Valina	<i>s</i> -Bu	<b>2c</b>	83%

Nota: la espectroscopia descrita en el trabajo se debe a que por motivos de la pandemia SARS-Cov-2 no se tiene homogeneidad en las espectroscopias adquiridas.

### 3.3.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H de la amida de L-isoleucina.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de la amida **2b** conteniendo L-leucina, se observa una señal doble a radiofrecuencias bajas en 8.5 ppm correspondiente al hidrógeno alfa al nitrógeno de la piridina (H-12), la señal múltiple entre 7.77 ppm y 7.66 ppm que integra para tres protones se considera una señal múltiple y se asigna al H-3 del fenilo sustituido en posición “*para*” y al H-9 de la piridina. También en 7.35 ppm se observa una señal simple integrando para un hidrógeno que corresponde al H-10.

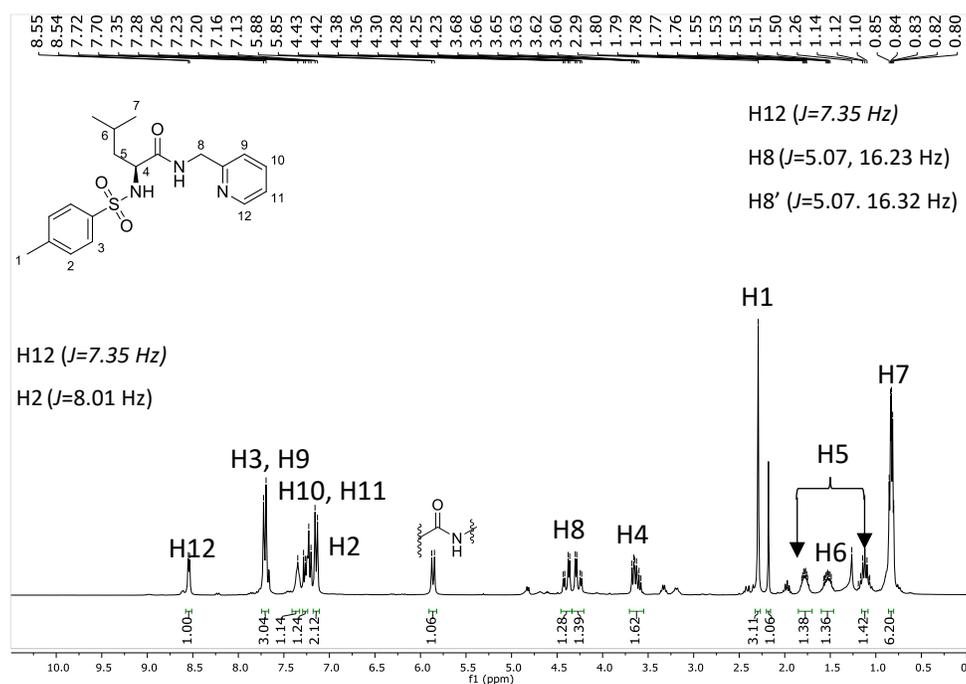
Siguiendo con la zona de aromáticos se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno en el rango de 7.29 ppm a 7.20 ppm la cual corresponde al hidrógeno H-11. Finalmente, la señal entre 7.16 ppm y 7.13 ppm se hallan los hidrógenos del sistema AA'-BB' del tosilo (H-2).

Pasando a la zona de hidrógenos alifáticos, se observa una señal doble que aparece entre 5.88 ppm y 5.85 ppm corresponde al hidrógeno de la amida esta señal es de gran importancia ya que al momento de promover la reacción de ciclación tendría que desaparecer, otras señales que deberían desaparecer al generarse la imidazo[1,5-*a*]piridina son los dos dobletes dobleteados que se encuentran en rango

de 4.43 ppm y 4.23 ppm, las cuales corresponden a los hidrógenos H-8 y presentan esta multiplicidad al no ser magnéticamente equivalentes.

La siguiente señal en la zona de alifáticos es la que se halla entre 3.68 ppm y 3.58 ppm e integra para un hidrógeno corresponde al H-4. Las dos señales simples en 2.29 ppm y 2.18 ppm corresponden a los hidrógenos del metilo perteneciente al toсило (H1) y al hidrógeno de la sulfonamida respectivamente.

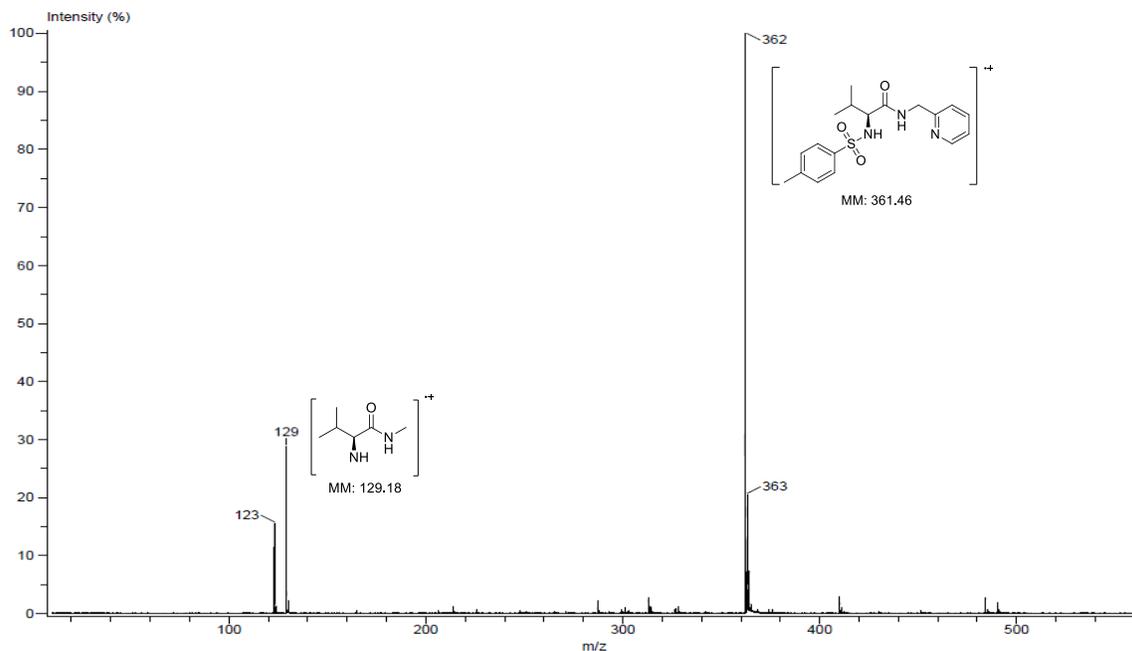
Las ultimas señales en observarse son las correspondientes al fragmento de L-leucina. Las señales entre 1.83 ppm y 1.74 ppm y 1.17 ppm y 1.04 ppm que integran para un hidrógeno cada una, corresponden a los hidrógenos H-5, estos también son diasteróticos. El nonanete que se halla entre 1.60 ppm y 1.47 ppm corresponde al H-6 debido a que este hidrógeno se acopla con 8 hidrógenos. Finalmente, la señal múltiple que integra para seis hidrógenos es la correspondiente a los dos metilos H-7.



**Figura 10.** Espectro de resonancia magnética de protón del compuesto **2b** en  $\text{CDCl}_3$ .

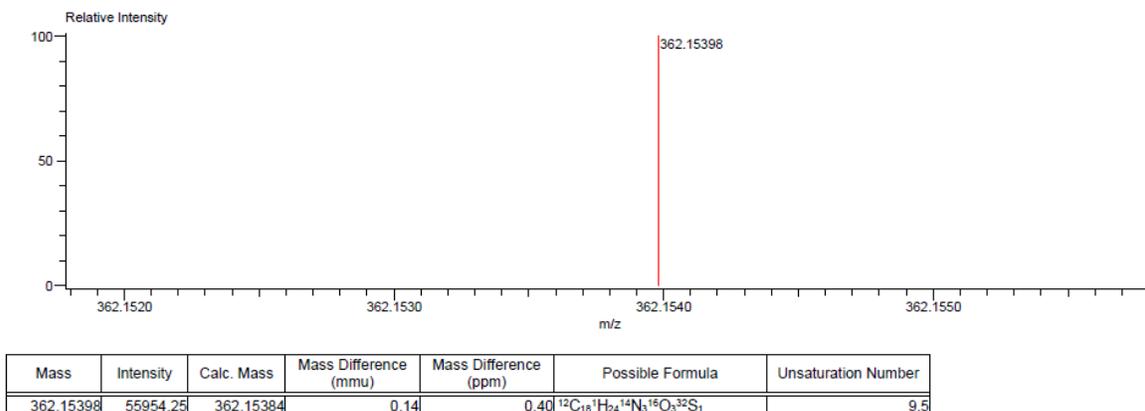
### 3.3.2 Espectrometría de masas de la amida de L-valina.

En el espectro de masas obtenido por la técnica DART, se presenta un aducto de  $m/z$  362 que corresponde al ion molecular protonado consistente con la masa molecular esperado. Además, se observa un pico de  $m/z$  129 el cual corresponde a la pérdida del grupo protector y la piridina.



**Figura 11.** Espectro de masas por técnica DART del compuesto **2a**

La identidad del compuesto por espectrometría de masas empleando la técnica DART se complementó mediante espectrometría de masas de alta resolución. Al respecto, los datos de relación masa a carga exacta del ion molecular protonado se presentó en 362.15398 uma, la que no difiere en más de 0.4 ppm (error experimental) con respecto a la masa teórica. Además, se obtiene un valor de 9 en el grado de ionización confirmando nuevamente la identidad de la amida (Figura 12), la fórmula molecular que se obtiene de esta técnica es:  $C_{18}H_{24}N_3O_3S$  la cual corresponde al aducto protonado del compuesto.

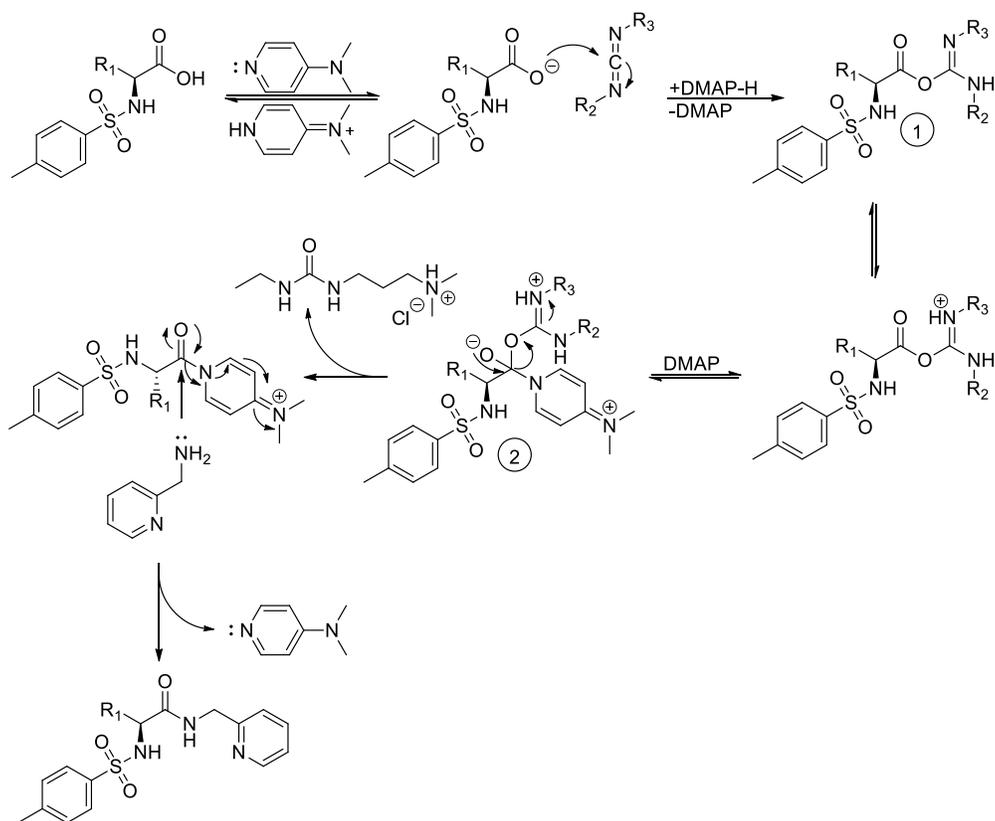


**Figura 12.** Espectro de masas de alta resolución del compuesto **2a**.

### 3.3.4 Mecanismo de formación de amidas.

El mecanismo de reacción para esta síntesis es interesante ya que nos expresa cuáles son los posibles pasos que la reacción sigue y además muestra todos los subproductos que se generan en la reacción siendo esto de vital importancia al momento de elegir la carbodiimida empleada en este trabajo. Hay que destacar que el EDC genera un derivado de urea que es soluble en agua y facilita en gran medida la purificación de los productos.

La primera reacción presente en el mecanismo es una ácido-base, en donde la 4-DMAP desprotona al ácido carboxílico del aminoácido protegido; el anión resultante ataca al carbono de la carbodiimida formando el intermediario 1 (O-acilisourea) el cual es protonado gracias a la 4-DMAP. Finalmente, la 4-DMAP ataca nucleofílicamente al carbonilo del aminoácido para formar el intermediario 2 el cual es atacado por la amina para formar el producto final<sup>52</sup> (Esquema16).



**Esquema 15.** Mecanismo de formación de amidas por el método de Steglich.

### 3.4 Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas.

Siguiendo con los objetivos del proyecto se procedió a realizar la reacción de anillación intramolecular usando la metodología de Guillaume<sup>48</sup> en la cual se hace uso del anhídrido triflico como agente deshidratante. La reacción se realizó a una concentración de 0.05M de amida en atmósfera inerte adicionando 1.1 equivalentes de Tf<sub>2</sub>O y 1.1 equivalentes de 2-metoxipiridina (2-MeOPy) como base. (Tabla 2)

La metodología empleada arrojó rendimientos de buenos a excelentes con las amidas sintetizadas previamente (Tabla 2), obteniendo una nueva familia de imidazo[1,5-*a*]piridinas con posible actividad biológica a partir de moléculas sencillas.

**Tabla 2.** Síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas a partir de L-aminoácidos.



Entrada	Aminoácido	R	Compuesto	Rendimiento
1	L-Leucina	<i>i</i> -Pr	<b>3a</b>	93%
2	L-Isoleucina	<i>t</i> -Bu	<b>3b</b>	89%
3	L-Valina	<i>s</i> -Bu	<b>3c</b>	79%

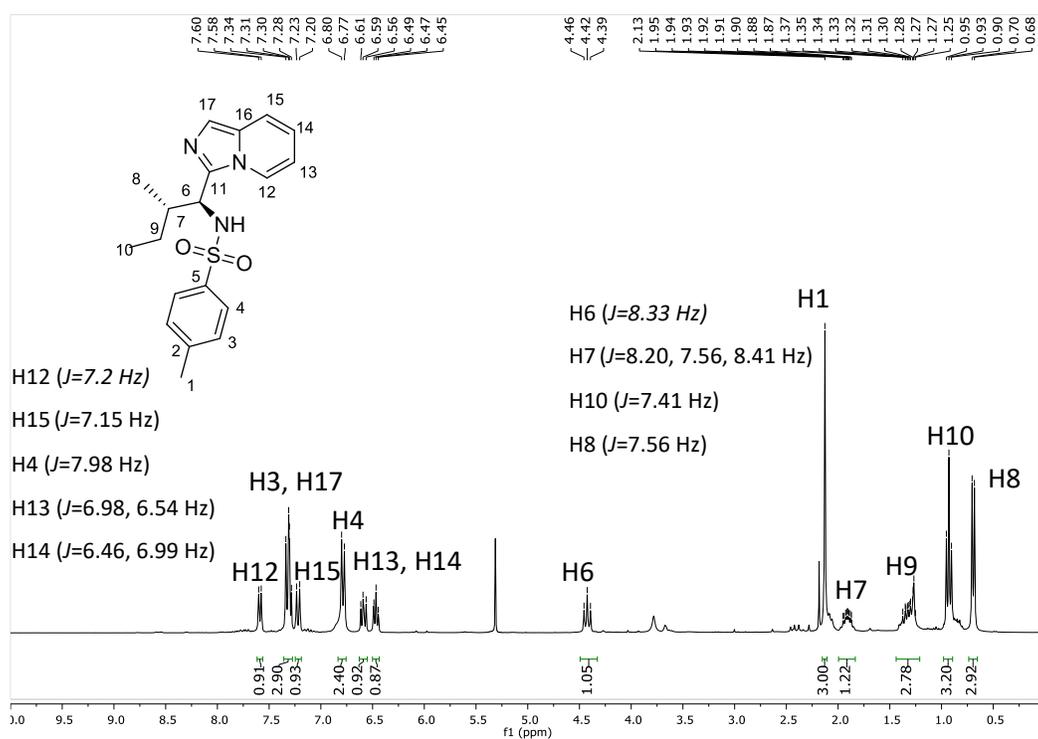
### 3.4.1 Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H de 3c

Para abordar el espectro de resonancia magnética de hidrógeno, es conveniente dividirlo en tres zonas de desplazamiento químico. La primera es en la que se hallan los hidrógenos pertenecientes a carbonos aromáticos o dobles enlaces, como la señal doble que aparece en 7.60 ppm y 7.58 ppm que integra para dos hidrógenos y corresponde al H-12.

Siguiendo con los hidrógenos aromáticos, se observan dos señales traslapadas entre 7.34 ppm y 7.28 ppm que integran para tres hidrógenos y se asignan a H-3 y H-17. La siguiente señal en mostrarse es el doblete en 7.23 ppm y 7.20 ppm que corresponde al hidrógeno H-15, el otro doblete (6.80 ppm y 6.77 ppm) que integra para dos hidrógenos representa al sistema AA'-BB' del tosilo (H-4). Finalmente, las dos señales múltiples en el rango de 6.61 ppm a 6.56 ppm y 6.49 a 6.44, son las de H-14 y H-15 respectivamente, ya que integran para un hidrógeno cada una y ambas son tripletes.

La segunda zona de desplazamiento es la de los hidrógenos pertenecientes a carbonos base heteroátomo en esta se observa únicamente el H-6 cuya señal es un triplete entre 4.46 ppm y 6.39 ppm. Es importante mencionar que la señal simple en 5.31 ppm puede corresponder al hidrógeno de la sulfonamida.

En la última zona del espectro se encuentran las señales de los hidrógenos alifáticos, en 2.13 ppm se encuentra la señal simple correspondiente al metilo del tosilo (H-1), la señal entre 1.95 ppm y 1.85 ppm por su multiplicidad y la integración para un hidrógeno se asigna al H-7. El hidrógeno H-9 es el multiplete que abarca de 1.41 ppm a 1.25 ppm. Finalmente, los hidrógenos de los metilenos se hallan entre 0.95 ppm y 0.90 ppm para el H-10 y 0.70 ppm y 0.68 ppm para el H-8, debido a la multiplicidad de triplete y doblete respectivamente.



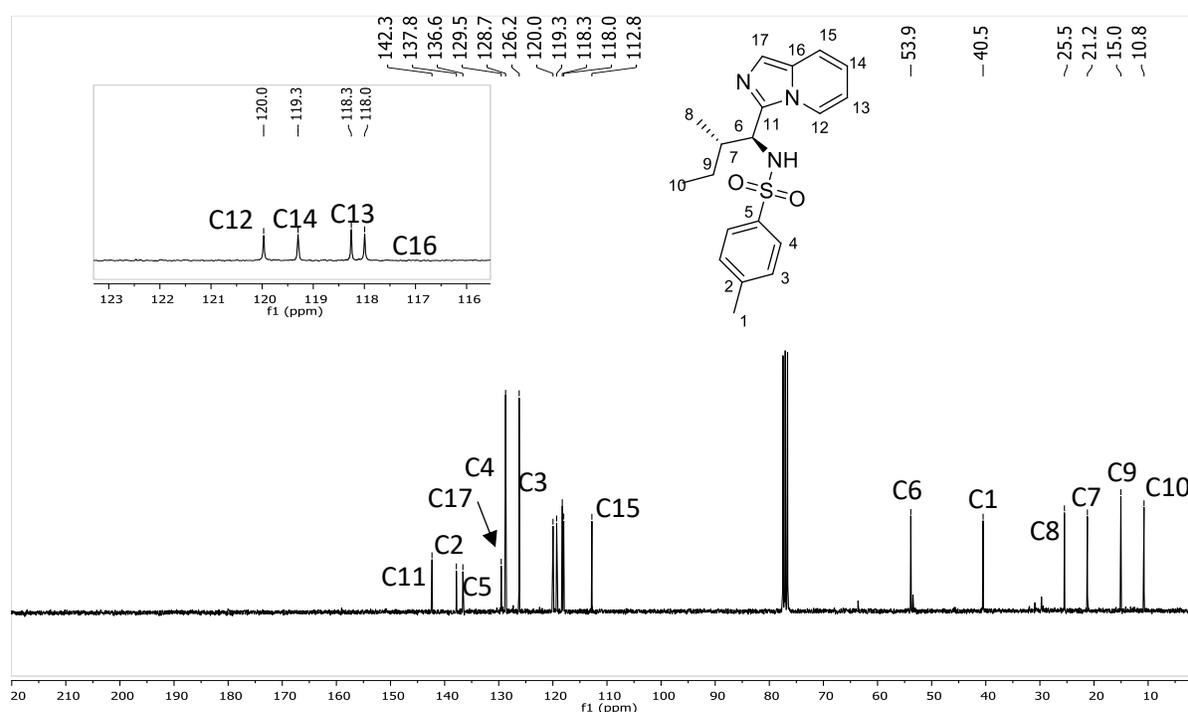
**Figura 13.** Espectro de resonancia magnética de protón del compuesto **3c** en CDCl<sub>3</sub>.

### 3.4.2 Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C de **3c**.

El siguiente espectro para analizar es el correspondiente al núcleo de <sup>13</sup>C, en este se identifican dos zonas principales, la zona de aromáticos y la de alifáticos. Dentro de la zona de aromáticos destacan las señales en 128.7 ppm y 126.2 ppm los cuales corresponden a los carbonos aromáticos C-3 y C-4 del sistema AA'-BB' del tosilo y las señales en 137.8 y 136.6 ppm de los carbonos C-2 y C-5 respectivamente.

Los carbonos del fragmento de piridina de la imidazo[1,5-a]piridina son los que se hallan en 120.0 ppm (C-12), 119.3 ppm (C-14), 118.3 ppm (C-13), 118.0 ppm (C-16) y 112.8 ppm (C-15). Los carbonos del imidazol son C-11 (142.3 ppm) y C-17 (129.5 ppm)

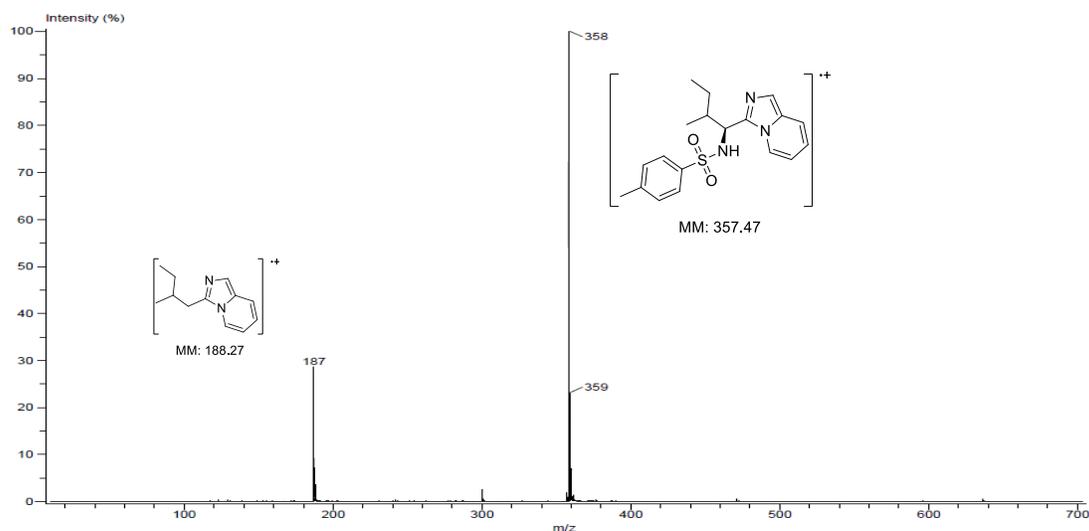
En la zona de los alifáticos la primera señal que se observa es la de 53.9 ppm y corresponde al carbono que soporta el nitrógeno de la sulfonamida. Las señal en 40.5 ppm corresponde al metilo del tosilo (C-1). Las señales correspondientes al fragmento de L-isoleucina se encuentran en 25.5 ppm (C-8), 21.2 ppm (C-7), 15.0 ppm (C-9) y 10.8 ppm (C-10) como se muestra en la Figura 10.



**Figura 14.** Espectro de resonancia magnética de carbono-13 del compuesto **3c** en CDCl<sub>3</sub>.

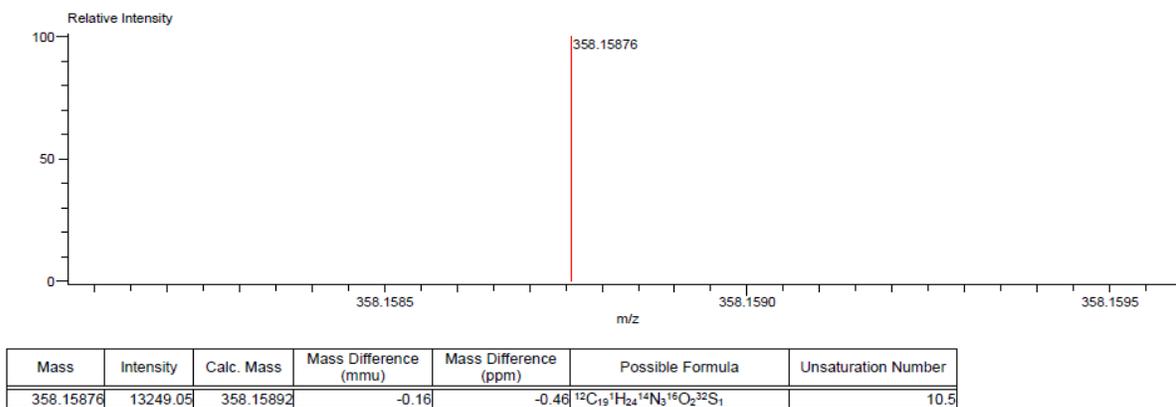
### 3.4.2 Espectrometría de Masas de **3c**.

En el espectro de masas obtenido por la técnica DART, en se presenta un aducto de  $m/z$  358 que corresponde al ion molecular protonado consisten con la masa molecular esperada. Además, se observa un pico de  $m/z$  187 el cual corresponde a la pérdida de la sulfonamida.



**Figura 15.** Espectro de masas por técnica DART del compuesto **3c**

La identidad del compuesto establecido por RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  y por espectrometría de masas empleando la técnica DART se complementó mediante espectrometría de masas de alta resolución (Figura 16). El dato de relación masa carga del ion molecular protonado se presentó en 358.15876 una la cual no difiere en más de 0.46 ppm con el valor teórico, además nos arroja un valor de grado de insaturación de 10 lo que corrobora la cantidad de dobles enlaces en la estructura. La fórmula molecular obtenida experimentalmente  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  corresponde a la fórmula de aducto protonado del compuesto. Es importante recalcar la importancia de la pérdida de un átomo de oxígeno y el aumento en una unidad en el grado de insaturación del sistema ya que esto nos indica que se perdió el carbonilo y se generó un doble enlace aromático.

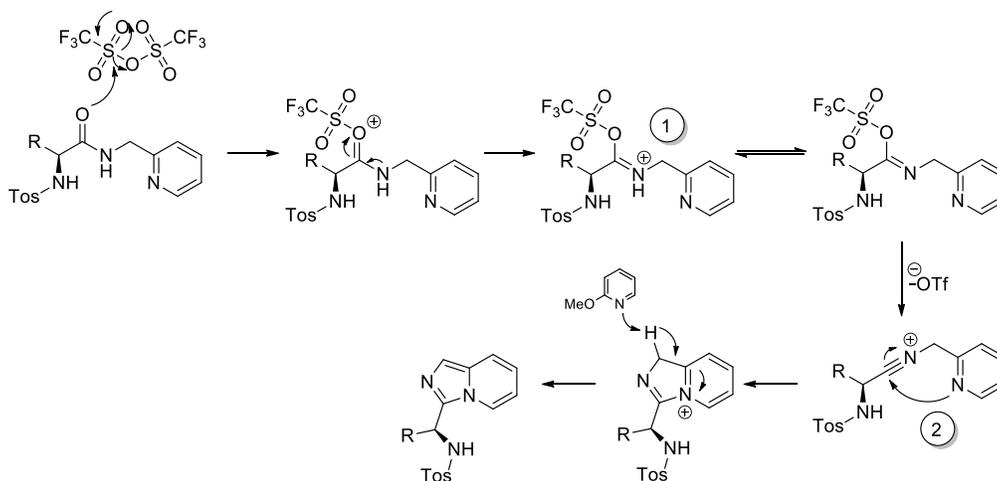


**Figura 16.** Espectro de masas de alta resolución del compuesto **3c**

### 3.4.3 Mecanismo de formación de imidazo[1,5-a]piridinas.

El primer paso de esta reacción consiste en el ataque por parte del oxígeno del carbonilo al azufre del anhídrido trifílico. Una vez activado el carbonilo, el átomo de nitrógeno dona su par electrónico generando un imidato (1), el cual sufre una reacción ácido-base perdiendo su carga positiva.

Al eliminarse el triflato<sup>38</sup> se obtiene una especie de isonitrilo (2) que es atacado nucleofílicamente por el átomo de nitrógeno proveniente de la piridina. Finalmente, la base retira el protón en posición uno, logrando la aromatización del sistema.



**Esquema 16.** Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de imidazo[1,5-a]piridinas.

## 4 Conclusiones

El presente proyecto fue planteado para obtener compuestos enantioméricamente puros a partir de materias primas de fácil acceso. En ese sentido se realizó la síntesis lineal de tres pasos para obtener tres nuevas imidazo[1,5-a]piridinas con rendimientos globales de 79-93% partiendo de L-aminoácidos y que pueden presentar actividades biológicas interesantes. Se espera que los compuestos sean enantioméricamente puros debido a que los mecanismos de reacción presentados en este trabajo hacen notar que el centro asimétrico no presenta reactividad.

Adicionalmente, se desarrolló un nuevo y eficiente método para la obtención de amidas derivadas de 2-picolilamina. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios al promover la reacción de ciclación de los compuestos comprobándose así la versatilidad del anhídrido trifílico, el cual actuó como un agente deshidratante aumentando la reactividad del carbono que soporta al carbonilo.

Lamentablemente debido a la pandemia SARS-Cov-2 no se pudo llevar a cabo la síntesis de todos los compuestos planteados y no se pudieron realizar pruebas de vital importancia para el proyecto, la rotación óptica y las pruebas biológicas (citotoxicidad y actividad antibiótica).

## Referencias

1. Sewald, N., & Jakubke, H.-D. (2015). *Peptides: chemistry and biology*. John Wiley & Sons.
2. Creighton, T. E. (1993). *Proteins: structures and molecular properties*. Macmillan.
3. Scarim, C. B., Chelucci, R. C., dos Santos, J. L., & Chin, C. M. (2020). The use of Sulfonamide Derivatives in the Treatment of Trypanosomatid Parasites including *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, and *Leishmania* spp. *Med. Chem.*, *16*(1), 24–38.
4. Cart, S., & T-Cells, C. A. R. (n.d.). *Actelion receives US FDA approval of Opsumit (macitentan) for the treatment of pulmonary arterial hypertension*.
5. Nicholls, D. J., Wiley, K., Dainty, I., MacIntosh, F., Phillips, C., Gaw, A., & Mårdh, C. K. (2015). Pharmacological characterization of AZD5069, a slowly reversible CXC chemokine receptor 2 antagonist. *J. Pharmacol and Exp. Ther.*, *353*(2), 340–350.
6. Wuts, P. G. M., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. John Wiley & Sons.
7. Mihorianu, M., Franz, M. H., Jones, P. G., Freytag, M., Kelter, G., Fiebig, H., Tamm, M., & Neda, I. (2016). N-Heterocyclic carbenes derived from imidazo-[1, 5-a]pyridines related to natural products: synthesis, structure and potential biological activity of some corresponding gold (I) and silver (I) complexes. *Appl. Organomet. Chem.*, *30*(7), 581–589.
8. Kim, D., Wang, L., Hale, J. J., Lynch, C. L., Budhu, R. J., MacCoss, M., Mills, S. G., Malkowitz, L., Gould, S. L., & DeMartino, J. A. (2005). Potent 1, 3, 4-trisubstituted pyrrolidine CCR5 receptor antagonists: effects of fused heterocycles on antiviral activity and pharmacokinetic properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *15*(8), 2129–2134.
9. Trotter, B. W., Nanda, K. K., Burgey, C. S., Potteiger, C. M., Deng, J. Z., Green, A. I., Hartnett, J. C., Kett, N. R., Wu, Z., & Henze, D. A. (2011). Imidazopyridine CB2 agonists: optimization of CB2/CB1 selectivity and implications for in vivo analgesic efficacy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *21*(8), 2354–2358.

10. Ford, N. F., Browne, L. J., Campbell, T., Gemenden, C., Goldstein, R., Gude, C., & Wasley, J. W. F. (1985). Imidazo [1, 5-a] pyridines: a new class of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 28(2), 164–170.
11. Kamal, A., Ramakrishna, G., Raju, P., Rao, A. V. S., Viswanath, A., Nayak, V. L., & Ramakrishna, S. (2011). Synthesis and anticancer activity of oxindole derived imidazo [1, 5-a] pyrazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(6), 2427–2435.
12. López, Y., Cepas, V., & Soto, S. M. (2018). The marine ecosystem as a source of antibiotics. In *Grand Challenges in Marine Biotechnology* (pp. 3–48). Springer.
13. Ge, Y. Q., Li, F. R., Zhang, Y. J., Bi, Y. S., Cao, X. Q., Duan, G. Y., Wang, J. W., & Liu, Z. L. (2014). Synthesis, crystal structure, optical properties and antibacterial evaluation of novel imidazo [1, 5-a] pyridine derivatives bearing a hydrazone moiety. *Luminescence*, 29(3), 293–300.
14. Hlasta, D. J. (1990). Regiospecific acylation reactions of imidazo [1, 5-a] pyridine. *Tetrahedron Lett.*, 31(41), 5833–5834.
15. Shibahara, F., Yamaguchi, E., Kitagawa, A., Imai, A., & Murai, T. (2009). Synthesis of 1, 3-diarylated imidazo [1, 5-a] pyridines with a combinatorial approach: metal-catalyzed cross-coupling reactions of 1-halo-3-arylimidazo [1, 5-a] pyridines with arylmetal reagents. *Tetrahedron*, 65(26), 5062–5073.
16. Huang, C., Giokaris, A., & Gevorgyan, V. (2011). Palladium-catalyzed highly regioselective C-3 arylation of imidazo [1, 5-a] pyridine. *Chem. Lett.*, 40(9), 1053–1054.
17. Yagishita, F., Kinouchi, T., Hoshi, K., Tezuka, Y., Jibu, Y., Karatsu, T., Uemura, N., Yoshida, Y., Mino, T., & Sakamoto, M. (2018). Highly efficient blue emission from boron complexes of 1-(o-hydroxyphenyl) imidazo [1, 5-a] pyridine. *Tetrahedron*, 74(27), 3728–3733.
18. Chen, S., Li, H., & Hou, P. (2018). A novel imidazo [1, 5- $\alpha$ ] pyridine-based fluorescent probe with a large Stokes shift for imaging hydrogen sulfide. *Sensors and Actuators B Chem*, 256, 1086–1092.
19. Yan, Y., Zhang, Y., Zha, Z., & Wang, Z. (2013). Mild metal-free sequential dual oxidative amination of C (sp<sup>3</sup>)–H bonds: efficient synthesis of imidazo [1, 5-a] pyridines. *Org. Lett.*, 15(9), 2274–2277.

20. Li, M., Xie, Y., Ye, Y., Zou, Y., Jiang, H., & Zeng, W. (2014). Cu (I)-Catalyzed Transannulation of N-Heteroaryl Aldehydes or Ketones with Alkylamines via C(sp<sup>3</sup>)-H Amination. *Org. Lett.*, *16*(23), 6232–6235.
21. Wang, J., Mason, R., VanDerveer, D., Feng, K., & Bu, X. R. (2003). Convenient preparation of a novel class of imidazo [1, 5-a] pyridines: decisive role by ammonium acetate in chemoselectivity. *J. Org. Chem.*, *68*(13), 5415–5418.
22. Arvapalli, V. S., Chen, G., Kosarev, S., Tan, M. E., Xie, D., & Yet, L. (2010). Microwave-assisted organic synthesis of 3-substituted-imidazo [1, 5-a] pyridines. *Tetrahedron Lett.*, *51*(2), 284–286.
23. Baraznenok, I. L., Nenajdenko, V. G., & Balenkova, E. S. (2000). Chemical transformations induced by triflic anhydride. *Tetrahedron*, 3077–3144.
24. Yu, M., Zhang, Q., Wang, J., Huang, P., Yan, P., Zhang, R., & Dong, D. (2016). Triflic Anhydride-Mediated Beckmann Rearrangement Reaction of  $\beta$ -Oximyl Amides: Access to 5-Iminooxazolines. *J. Chem. Sci.*, *128*(6), 951–956.
25. Ellsworth, A. A., Magyar, C. L., Hubbell, G. E., Theisen, C. C., Holmes, D., & Mosey, R. A. (2016). One-pot triflic anhydride-mediated synthesis of 1, 2-disubstituted 2-imidazolines from N-(2-haloethyl) amides and amines. *Tetrahedron*, *72*(41), 6380–6389.
26. Quadri, S. A. I., Das, T. C., & Farooqui, M. (2017). Novel and Efficient Synthesis of Benzimidazole and Benzthiazole Moieties Mediated by Triflic Anhydride and 2-Nitropyridine. *ChemistrySelect*, *2*(5), 1802–1807.
27. Magyar, C. L., Wall, T. J., Davies, S. B., Campbell, M. V, Barna, H. A., Smith, S. R., Savich, C. J., & Mosey, R. A. (2019). Triflic anhydride mediated synthesis of 3, 4-dihydroquinazolines: a three-component one-pot tandem procedure. *Org. Biomol. Chem.*, *17*(34), 7995–8000.
28. Rivera-Hernández, A., López-Jimeno, I. S., Carmona-Reyes, G. A., Alfredo-Toscano, R., Penieres-Carrillo, J. G., & Álvarez-Toledano, C. (2015). Facile access to imidazole derivatives: carboxylic acids and  $\delta$ -lactones. *Tetrahedron Lett.*, *56*(33), 4829–4832.
29. Rivera-Hernández, A., Chans, G. M., Rudler, H., Cortés, J. G. L., Toscano, R. A., & Álvarez-Toledano, C. (2014). Reactivity of pyridines bearing EWG with bis-(TMS)

- ketene acetals. Substituent-induced lactonization reaction. *Tetrahedron*, 70(10), 1861–1871.
30. Qin, Q., Luo, X., Wei, J., Zhu, Y., Wen, X., Song, S., & Jiao, N. (2019). Acetonitrile Activation: An Effective Two-Carbon Unit for Cyclization. *Angew Chemie*, 131(13), 4420–4424.
31. Kobayashi, Y., & Harayama, T. (2009). Triflic anhydride-mediated tandem formylation/cyclization of cyanoacetanilides: a concise synthesis of glycoxitone alkaloids. *Tetrahedron Lett.*, 50(48), 6665–6667.
32. Zhang, H., Riomet, M., Roller, A., & Maulide, N. (2020). Synthesis of Novel Heterocycles by Amide Activation and Umpolung Cyclization. *Org. Lett.*, 22(6), 2376–2380.
33. Pelletier, G., & Charette, A. B. (2013). Triflic anhydride mediated synthesis of imidazo [1, 5-a] azines. *Org. Lett.*, 15(9), 2290–2293.
34. Zhuang, W.-R., Wang, Y., Cui, P.-F., Xing, L., Lee, J., Kim, D., Jiang, H.-L., & Oh, Y.-K. (2019). Applications of  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *J. Control. Release*, 294, 311–326.
35. Kuntz, I. D. (1992). Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science*, 257(5073), 1078–1082.
36. Kanyiva, K. S., Horiuchi, M., & Shibata, T. (2018). Metal-Free N–H/C–H Coupling for Efficient Asymmetric Synthesis of Chiral Dihydroquinoxalinones from Readily Available  $\alpha$ -Amino Acids. *European J. Org. Chem.*, 2018(8), 1067–1070.
37. Aguilar-Castro, L., Tlahuextl, M., Tapia-Benavides, A. R., & Alvarado-Rodríguez, J. G. (2004). Structural studies by NMR and X-Ray crystallography of N-(p-toluenesulfonyl)-amino acids. *Struct. Chem.*, 15(3), 215–221.
38. Ye, J.-L., Zhu, Y.-N., Geng, H., & Huang, P.-Q. (2018). Metal-free synthesis of quinolines by direct condensation of amides with alkynes: revelation of N-aryl nitrilium intermediates by 2D NMR techniques. *Sci. China Chem.*, 61(6), 687–694.