

SÍNTESIS *ONE-POT* MULTICOMPONENTE DE MOLÉCULAS HETEROCÍCLICAS LUMINISCENTES

Josefina Romero Zavala ^a, Carlos Morales ^a, José Octavio Ledesma Hernández ^a,
Diana García-García^a, Rocío Gámez-Montaño ^{a*}

^a Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato
36050, México. email: rociogm@ugto.mx

Resumen

Las imidazo[1,2-a]piridinas (IMP) son heterociclos nitrogenados fusionados privilegiados debido a su amplia gama de aplicaciones en química médica y en diversos campos como la ciencia de materiales, la bioimagen, las sondas y los quimiosensores.

Los procesos *one-pot* que incluyen reacciones multicomponente son las herramientas más eficientes, robustas y sostenibles para la síntesis de heterociclos. Las reacciones basadas en isocianuro son notablemente versátiles para los heterociclos de nitrógeno. La reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR), que involucra aldehídos o cetonas, amidinas e isonitrilos con catálisis ácida, es particularmente eficaz para obtener IMP.

En este trabajo, desarrollamos la síntesis *one-pot* rápida de IMP en condiciones ecológicas mediante una reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) asistida por microondas, en condiciones amigables con el medio ambiente que incluye el uso de catalizador y solvente verdes, tiempos de reacción cortos y rendimientos globales buenos (56-70%).

Palabras clave: imidazo[1,2-a]piridina; *one-pot*; reacciones de multicomponentes; GBB-3CR

MULTICOMPONENT ONE-POT SYNTHESIS OF LUMINESCENT HETEROCYCLIC MOLECULES

Abstract

Imidazo[1,2-a]pyridines (IMP) are nitrogen-fused privileged heterocycles with a wide range of applications in medicinal chemistry and across diverse fields, including materials science, bioimaging, probes, and chemosensors.

One-pot processes that include multicomponent reactions are the most efficient, robust, and sustainable tools for synthesizing heterocycles. Isocyanide-based reactions are notably versatile for nitrogen-heterocycles. The Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction (GBB-3CR), which involves aldehydes or ketones, amidines, and isocyanides, under acid catalysis, is the election synthetic tool to access IMPs.

In this work, we developed a rapid one-pot synthesis of IMP via a microwave-assisted Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) reaction under eco-friendly conditions, including the use of a green catalyst and solvent, short reaction times, and good overall yields (56-70%).

Keywords: imidazo[1,2-*a*]pyridine; *one-pot*; multicomponent reaction; GBB-3CR



1. Introducción

Imidazo[1,2-a]piridinas y su importancia.

Las imidazo[1,2-a]piridinas (IMP) son heterociclos nitrogenados biológicamente activos que presentan un amplio espectro farmacológico y diversas aplicaciones en la química medicinal, como agentes antivirales, antibacterianos, fungicidas y antiinflamatorios (Volpi y col., 2024). Están presentes en fármacos como el zolpidem (utilizado para el insomnio), alpidem (ansiolítico), olprinona (empleado en la insuficiencia cardíaca aguda), zolimidina (antiulceroso) y ácido minodrónico (tratamiento de la osteoporosis) (Figura 1) (Atabe y col., 2017).

Asimismo, las IMP presentan propiedades fluorescentes y un potencial uso como sondas y quimiosensores en química médica (Sharma y col., 2022).

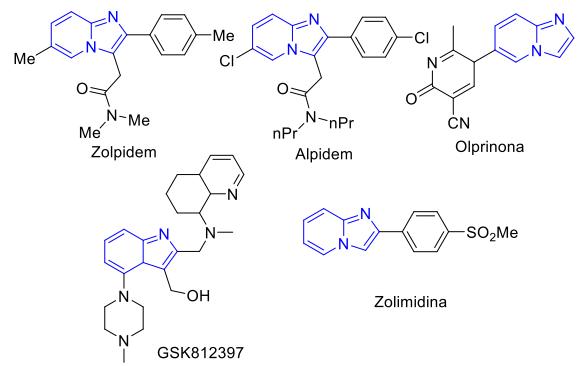


Figura 1. Moléculas de IMPs con actividad biológica.

El método convencional para sintetizar IMP es la condensación cíclica, en la cual el anillo de cinco miembros se construye mediante la reacción de 2-aminopiridinas con α -halocetonas o α -haloaldehídos, utilizando acetato de amonio como fuente de nitrógeno, en condiciones convencionales o bajo irradiación por microondas (Bijanzadeh y col., 2010).

La Química Verde ha establecido las bases para diseñar estrategias sintéticas amigables con el medio ambiente, con el objetivo de obtener moléculas de interés en diversas áreas como ciencia de los materiales, química medicinal, agroquímica, entre otras (Anastas y col., 2010).

Las reacciones de multicomponentes (RMC) destacan en el desarrollo de procesos sostenibles y ecológicos. Por definición, las RMC son procesos que involucran tres o más reactivos para formar un producto complejo en una sola etapa de reacción, incorporando en su estructura todos o la mayoría de los átomos de las materias primas (Zhu y col., 2015). Las principales características de las RMC son: eficiencia, convergencia, economía atómica, minimización de residuos, simplicidad operacional, uso de materiales de partida disponibles comercialmente, y

reducción del tiempo de trabajo y del consumo de energía (Orru y col., 2014).

Síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas vía RMC

La síntesis de IMPs mediante RMC se basa principalmente en dos estrategias: la GBB-3CR, una reacción que involucra isonitrilos, y la reacción de acoplamiento A³, que emplea un alquino terminal en presencia de un catalizador de cobre (Cu(I)) (Figura 2) (Kumar y col., 2015).

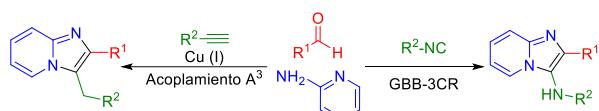


Figura 2. Síntesis de IMPs vía RMC.

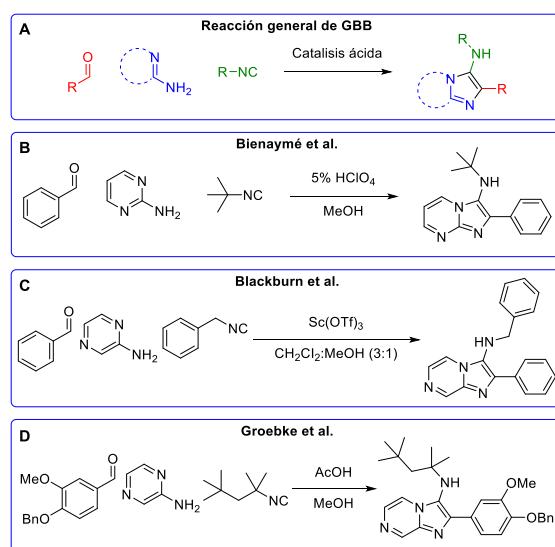


Figura 3. A) GBB-3CR utilizando amidinas, aldehídos e isonitrilos. B) Bienaymé y col. utilizando 2-aminopirimidina, benzaldehído, *tert*-butil isonitrilo y ácido perclórico como catalizador. C) Blackburn y col. usando trifluoruro de escandio como catalizador. D)e Groebke y col. con 2-aminopirazina, catalizado con ácido acético.

La GBB-3CR fue desarrollada de forma independiente por Katrin Groebke (1998, Suiza), Christopher Blackburn (1998, Cambridge, EE. UU.) y Hugues Bienaymé (1998, Francia) (Figura 3).

Reacción GBB-3CR

La RMC-I de GBB-3CR es una herramienta de síntesis eficiente para acceder a imidazoles fusionados (Dömling y col., 2019).

En la GBB-3CR, la reactividad adicional del nitrógeno endocíclico en la amidina permite formar el anillo de imidazol. El ácido de Lewis o de Brønsted no se incorpora en el producto final, ya que actúa como catalizador para activar la imina intermedia, la cual sigue una secuencia de cicloadición [4+1] y posterior aromatización mediante un desplazamiento 1,3-H para formar la IMP cuando se utiliza 2-aminopiridina (Figura 4) (Dömling y col., 2019).

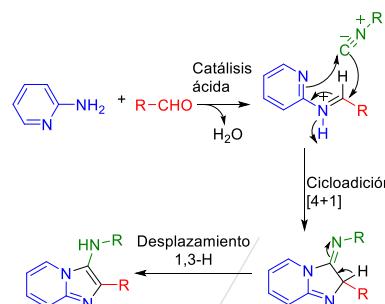


Figura 4. Mecanismo GBB-3CR.



La GBB-3CR se ha desarrollado en una variedad de condiciones. Entre los catalizadores, el $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ es el ácido de Lewis más utilizado. Otros catalizadores incluyen: HClO_4 , p-TsOH , AcOH , ZrCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y arcilla montmorillonita K-10. Los disolventes empleados incluyen: metanol, etanol, tolueno, acetonitrilo, DCM, PEG-400 y DMSO. La temperatura varía entre 25 y 170 °C. Bajo irradiación con microondas, se han desarrollado condiciones libres de catalizador y disolvente (Dömling y col., 2019; Hussain y col., 2025)

Síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas por medio de RMC

Thennarasu y colaboradores (2019) reportaron la síntesis de un quimiosensor basado en IMP espaciado a triazol, para la detección secuencial de iones de Cu^{2+} y CN^- mediante fluorometría, en muestras acuosas, suero sanguíneo y orina (Figura 5).

Thennarasu y colaboradores (2019) reportaron la síntesis de derivados de IMP mediante GBB-3CR. Estos compuestos, que inicialmente no presentan fluorescencia debido a su estructura bidentada no coplanar, alcanzan la coplanaridad al interactuar con iones metálicos divalentes (Zn^{2+}) y trivalentes (Al^{3+} , Fe^{3+} y Cr^{3+}); lo que induce

fluorescencia, permitiendo su aplicación en la detección de estos iones metálicos (Figura 6).

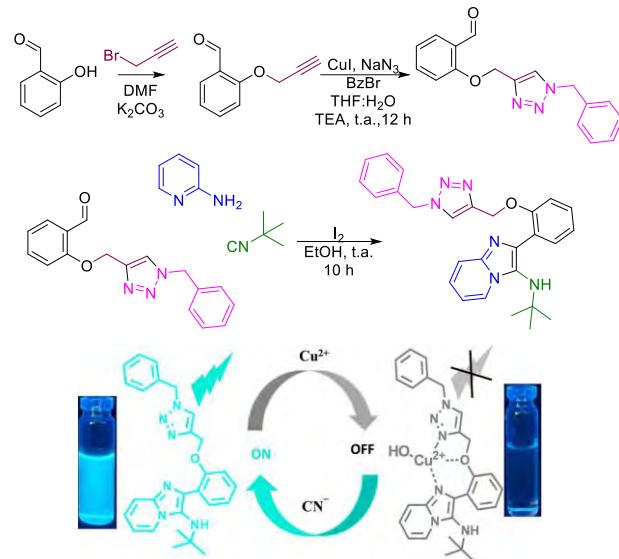


Figura 5. Síntesis de quimiosensor de IMP vía GBB-3CR.

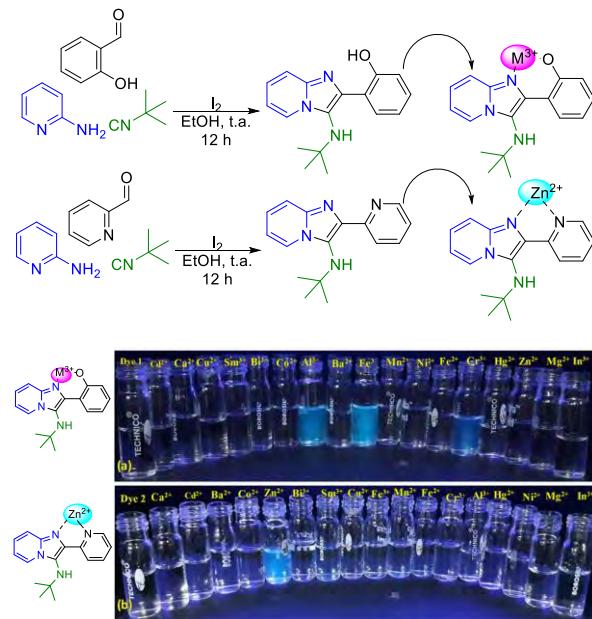


Figura 6. Síntesis de quimiosensor de IMP vía GBB-3CR.

Gámez-Montaña y colaboradores (2023) reportaron la síntesis de IMPs fluorescentes

mediante GBB-3CR asistida por microondas, en condiciones amigables con el medio ambiente y utilizando un catalizador verde.

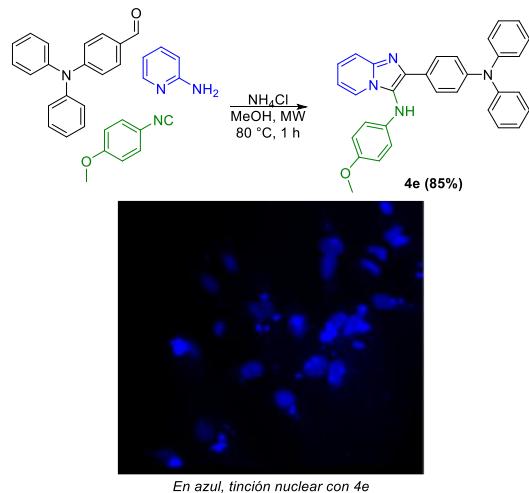


Figura 7. Síntesis de sonda fluorescente basada en IMP vía GBB-3CR.

Estas moléculas presentan absorción en la región UV-Vis y emiten fluorescencia que varía del azul al verde, con desplazamientos de Stokes grandes, atribuibles a un proceso de transferencia de carga intramolecular desde la trifenilamina (donador electrónico fuerte) hacia el sistema IMP (aceptor electrónico). Además, los estudios de bioimagen en líneas celulares HEK293 y HeLa demostraron que el compuesto 4e, que exhibe el mayor rendimiento cuántico de fluorescencia (66 %), actúa como una sonda fluorescente azul específica para la tinción del ADN nuclear (Gámez-Montaño y col., 2023) (Figura 7).

En el grupo de investigación de Gámez-Montaño se han desarrollado estrategias sintéticas eficientes y sustentables vía GBB-3CR para la síntesis de IMPs (Figura 8). Estas metodologías han incorporado el uso de energías alternas como microondas, ultrasonido y mecanosíntesis, lo que ha permitido mejorar la eficiencia global del proceso. Además, se ha contribuido significativamente a la síntesis de bis-heterociclos y a la síntesis orientada a la diversidad, ampliando el alcance estructural de los productos con potenciales aplicaciones.

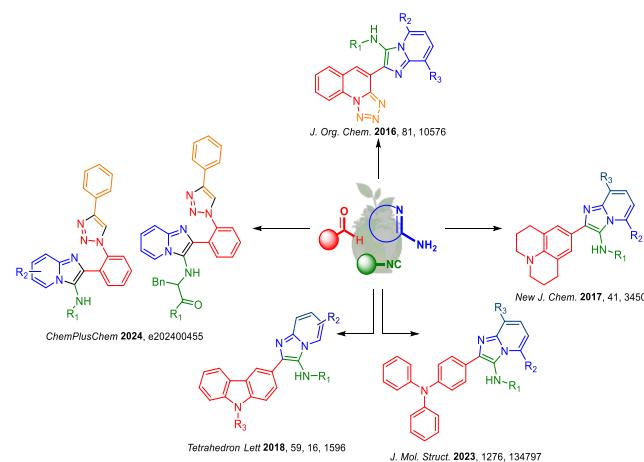


Figura 8. Síntesis *one-pot* de imidazo[1,2-a]piridinas reportados por el grupo de investigación Gámez-Montaño.

2. Materiales y métodos

En un tubo de reacción se agregaron 4-nitrobenzaldehído (1 eq), 2-aminopiridina (1 eq), isonitrilo correspondiente (1 eq) y cloruro de amonio (0.2 eq); se disolvieron en etanol (1M). La mezcla de reacción se colocó en microondas a una temperatura de 80 °C durante 1 hora. Se monitoreó la reacción por medio de cromatografía en capa fina.

Una vez que terminó 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.

3. Resultados y discusión

Inicialmente, se realizó la optimización de las condiciones de reacción utilizando 4-nitrobenzaldehído, 2-aminopiridina y *tert*-butil isonitrilo (Tabla 1), se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente en etanol, obteniendo un rendimiento del 26% (entrada 1).

Posteriormente, se estudió el efecto de la temperatura realizando la reacción a 80 °C, permitiendo disminuir el tiempo de reacción e incrementando el rendimiento (entrada 2).

Estas condiciones se extrapolaron al microondas. El uso de la energía alterna

permite disminuir el tiempo de reacción y aumentar el rendimiento (entrada 3). En una última prueba se utilizó cloruro de amonio, un catalizador verde ácido de Brönsted, permitiendo aumentar el rendimiento de reacción (entrada 4).

Tabla 1. Optimización de GBB-3CR.^a

Entrada	Solvente ^b	Catalizador	Temp (°C) Tiempo (h)	Rend. (%) ^c
1	EtOH	---	t.a., 16	26
2	EtOH	---	80, 6	35
3	EtOH	---	80 (MW), 1.5	43
4	EtOH	NH₄Cl	80 (MW, 1	56

[a] 4-nitrobenzaldehído (1, 1.0 equiv.), 2-aminopiridina (2, 1.0 equiv.), *tert*-butil isonitrilo (3a, 1.0 equiv.). [b] 1.0 M. [c] rendimientos aislados después de columna cromatográfica. Letras en negritas indican las mejores condiciones.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se evaluó la versatilidad de la metodología haciendo variación en el componente isonitrilo (Figura 9).

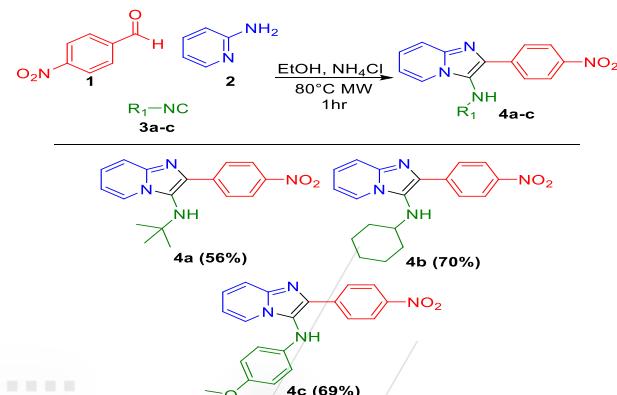


Figura 9. Alcance de GBB-3CR.

El mejor rendimiento se obtuvo en la síntesis del compuesto **4b** (70%) que usa ciclohexil isonitrilo como materia prima. Lo cual se atribuye a la mayor nucleofilia del isonitrilo alifático en comparación con uno aromático como 4-metoxi isonitrilo, donde la densidad electrónica está comprometida con el anillo aromático, **4c** (69%).

Además, el ciclohexil isonitrilo tiene menor impedimento estérico en comparación con el *tert*-butil isonitrilo, por lo que con este se obtiene un menor rendimiento, **4a** (56%). Por lo tanto, la nucleofilidad del isonitrilo y el impedimento estérico que esté presente influyen directamente en el rendimiento.

4. Conclusiones

La GBB-3CR es una estrategia eficiente para la síntesis one-pot de IMPs en condiciones amigables con el medio ambiente, en buenos rendimientos globales.

El uso del cloruro de amonio como catalizador verde, y de la energía alterna microondas, contribuye a la eficiencia global del proceso, disminuyendo el tiempo de reacción y aumentando los rendimientos.

El presente trabajo representa una contribución relevante al campo de la química verde basada en RMC-I y la síntesis sustentable de moléculas fluorescentes con potenciales aplicaciones en ciencia de los materiales, como quimiosensores y sondas fluorescentes.

Agradecimientos

Proyecto realizado con el apoyo otorgado por UG-CIIC (066/2024), Beca SECIHTI (4039492/1233507). Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Fisicoquímicas y Estructura Molecular (SECIHTI-México, Proyecto: 123732)

Referencias bibliográficas

Adib, M., Bijanzadeh, H., Mohamadi, A., Sheikhi, E., y Ansari, S. (2010). Microwave-assisted, one-pot reaction of pyridines, α -bromoketones and ammonium acetate: An efficient and simple synthesis of imidazo[1,2-a]-pyridines. *Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry*, 2010(11), 1606–1608. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219962>

Anastas, P., y Eghbali, N. (2010). Green chemistry: principles and practice. *Chemical*

Society Reviews, 39(1), 301–312.
<https://doi.org/10.1039/b918763b>

Ayukekbong, J. A., Ntemgwá, M., y Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6(1), 47.
<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>

Basavanag Unnamatla, M. V., Islas-Jácome, A., Quezada-Soto, A., Ramírez-López, S. C., Flores-Álamo, M., y Gámez-Montaña, R. (2016). Multicomponent One-Pot Synthesis of 3-Tetrazolyl and 3-Imidazo[1,2-a]pyridin Tetrazolo[1,5-a]quinolines. *J. Org. Chem.*, 81 (21): 10576-10583.
10.1021/acs.joc.6b01576

Basavanag Unnamatla, M. V., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A., Conejo, A. S., Kurva, M., Jiménez-Halla, J. O. C., Velusamy, J., Ramos-Ortíz, G., y Gámez-Montaña, R. (2017). Synthesis of 2-julolidin-imidazo[1,2-a]pyridines via Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction and studies of optical properties. *New Journal of Chemistry*, 41, 3450-3459.
<https://doi.org/10.1039/C6NJ04044F>.

Bienaymé, H., y Bouzid, K. (1998). A new heterocyclic multicomponent reaction for the

combinatorial synthesis of fused 3-aminoimidazoles. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 37(16), 2234–2237. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980904\)37:16<2234::AID-ANIE2234>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980904)37:16<2234::AID-ANIE2234>3.0.CO;2-R)

Blackburn, C., Guan, B., Fleming, P., Shiosaki, K., y Tsai, S. (1998). Parallel synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines and pyrazines by a new three-component condensation. *Tetrahedron Letters*, 39(22), 3635–3638. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(98\)00653-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(98)00653-4)

Boltjes, A., y Dömling, A. (2019). The Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction: The groebke-Blackburn-bienaymé reaction. *European Journal of Chemistry*, 2019(42), 7007–7049.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201901124>.

Chaudhran, P. A., y Sharma, A. (2024). Progress in the development of imidazopyridine-based fluorescent probes for diverse applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 54(7), 2148–2165.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2158720>

Cioc, R. C., Ruijter, E., y Orru, R. V. A. (2014). Multicomponent reactions: advanced

tools for sustainable organic synthesis. *Green chemistry: an international journal and green chemistry resource: GC, 16(6)*, 2958–2975.

<https://doi.org/10.1039/c4gc00013g>

Groebke, K., Weber, L., y Mehlin, F. (1998). Synthesis of imidazo[1,2-a] annulated pyridines, pyrazines and pyrimidines by a novel three-component condensation. *Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry, 1998(6)*, 661–663.

<https://doi.org/10.1055/s-1998-1721>

Khan, K., Ali, R., Khatoon, S., Khan, A., Kumar, P., Ahamad, S., Saquib, M., y Hussain, M. K. (2025). A practical and efficient approach to imidazo[1,2-a]pyridine-fused isoquinolines through the post-GBB transformation strategy. *European Journal of Medicinal Chemistry, 291*, 117629.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117629>

Kurva, M., Claudio-Catalán, M. Á., Rentería-Gómez, Á., Jiménez-Halla, J. O. C., González-García, G., Velusamy, J., Ramos-Ortíz, G., Castaño-González, K., Piazza, V., y Gámez-Montaña, R. (2023). Multicomponent one-pot synthesis of luminescent imidazo[1,2-a]pyridine-3-amines. Studies of fluorescence,

solvatochromism, TD-DFT calculations and bioimaging application. *Journal of Molecular Structure, 1276*(134797), 134797.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134797>

Kurva, M., Pharande, S. G., Quezada-Soto, A., y Gámez-Montaña, R. (2018). Ultrasound assisted green synthesis of bound type bis-heterocyclic carbazolyl imidazo[1,2-a]pyridines via Groebke-Blackburn-Bienayme reaction. *Tetrahedron Letters, 59*, 16, 1596-1599.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.031>

Mala, R., Nandhagopal, M., Narayanasamy, M., Thennarasu, S. (2019). An Imidazo[1,2-a]pyridine Derivative That Enables Selective and Sequential Sensing of Cu²⁺ and CN⁻ Ions in Aqueous and Biological Samples. *ChemistrySelect, 4*(34), 13131.

<https://doi.org/10.1002/slct.201903064>

Mala, Ramanjaneyulu, Suman, K., Nandhagopal, M., Narayanasamy, M., y Thennarasu, S. (2019). Chelation of specific metal ions imparts coplanarity and fluorescence in two imidazo[1,2-a]pyridine derivatives: Potential chemosensors for detection of metal ions in aqueous and biosamples. *Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 210*, 78.

Spectroscopy, 222(117236), 117236.

<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117236>

Pericherla, K., Kaswan, P., Pandey, K., Kumar, A. (2015). Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Synthesis*, 47 (7), 887-905.

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1380182>

Rentería-Gómez, M. A., Calderón-Rangel, D., Corona-Díaz, A., Gámez-Montaño, R. (2025). A Sonochemical and Mechanochemical One-Pot Multicomponent/Click Coupling Strategy for the Sustainable Synthesis of Bis-Heterocyclic Drug Scaffolds. *ChemPlusChem* 90(5),

e202400455.

<https://doi.org/10.1002/cplu.202400455>

Volpi, G., Laurenti, E., y Rabezzana, R. (2024). Imidazopyridine family: Versatile and promising heterocyclic skeletons for different applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(11), 2668.

<https://doi.org/10.3390/molecules29112668>

Zhu, J., Wang, Q., y Wang, M. (2014). *Multicomponent reactions in organic synthesis*. Wiley-Vch.

