

Reacciones de acoplamiento cruzado de glucofuranosa y alofuranosa propargiladas

Sánchez Ordaz Miriam¹, Sánchez Eleuterio Alma¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*},
Lomas Romero Leticia², Corona Sánchez Ricardo², Gutiérrez Carrillo Atilano²

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Ciudad de México, C.P. 09340, México.

*Autor para correspondencia: gns@azc.uam.mx

Recibido:

21/julio/2019

Aceptado:

06/septiembre/2019

Palabras clave:

Acoplamiento cruzado,
Glucofuranosa
alofuranosa,
dietinilbenceno

Keywords:

Cross-coupling,
glucofuran
alofuranose,
diethynyl benzene

RESUMEN

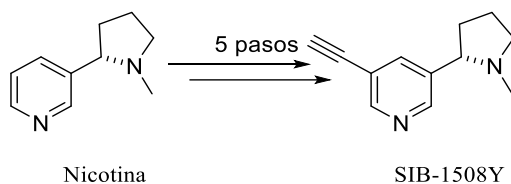
Varios derivados de 1,4-dietinilbenceno han mostrado interesantes aplicaciones en el campo de la química supramolecular como, por ejemplo, en la formación de rotores moleculares. En este trabajo, se presenta la síntesis de dos nuevos derivados de 1,4-dietinilbenceno unidos a un fragmento de gluco- o alofuranosa. La formación de estos dialquinos se llevó a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre dos equivalentes del derivado propargilado de la gluco- o alofuranosa y 1,4-diiodobenceno. Los dietinilbencenos sustituidos con carbohidratos fueron obtenidos en buenos rendimientos y los compuestos fueron caracterizados adecuadamente por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones (RMN).

ABSTRACT

Several 1,4-diethynylbenzene derivatives have shown interesting applications in the field of supramolecular chemistry, for example, in the formation of molecular rotors. In this work, the synthesis of two new 1,4-diethynylbenzene derivatives linked to a gluco- or allofuranose fragment is presented. The formation of these dialkynes was carried out by a palladium-catalyzed cross-coupling reaction between two equivalents of the propargylated derivative of gluco- or allofuranose and 1,4-diiodobenzene. The new carbohydrate-substituted diethynylbenzenes were obtained in good yields and the compounds were adequately characterized by infrared (IR) spectroscopy and one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance (NMR).

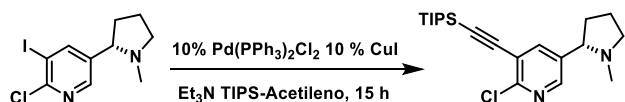
Introducción

El acoplamiento de haluros de arilo o vinilo con acetilenos terminales catalizados por paladio y otros metales de transición, se llama reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira (Chinchilla y Nájera, 2011) y es una de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono sp^2-sp más importantes y ampliamente utilizadas en síntesis orgánica. Frecuentemente se emplea en la síntesis de productos naturales, moléculas biológicamente activas, heterociclos, dendrímeros, polímeros, etc. Como ejemplo podemos mencionar la síntesis de Altinicine (SIB-1508Y), que es un agente anti-Parkinson, y fue preparada en cinco pasos, a partir de la nicotina, con un rendimiento total del 32%, vía una sustitución regioselectiva del anillo de piridina de la (S)-nicotina (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de Altinicine

Una de las reacciones claves en esta síntesis, es el acoplamiento cruzado tipo Sonogashira (Wagner y Comins, 2006). La reacción de acoplamiento regioselectiva sobre el enlace C-I en lugar del C-Cl, y la alta reactividad de esta posición, permitió la obtención del compuesto acoplado (Esquema 2).

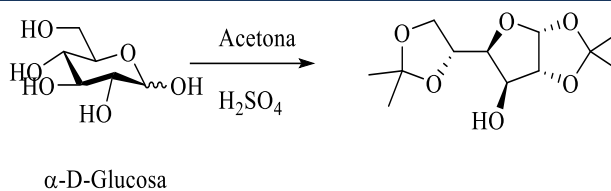


Esquema 2. Reacción regioselectiva tipo Sonogashira.

Esta reacción de acoplamiento cruzado también es un protocolo industrial importante por sus aplicaciones que abarcan desde material electrónico, síntesis de fármacos y materiales como cristal líquido (Buxaderas, 2014).

Por otra parte, los carbohidratos no son solamente una fuente importante de producción de energía, también son las estructuras fundamentales de las células y componentes de numerosas rutas metabólicas (Carey, 1999), y son muy útiles como sintones quirales en síntesis orgánica pues permiten efectuar reacciones regio y estereoselectivas.

La α -D-glucopiranososa es un carbohidrato abundante y de fácil acceso, que puede ciclarse en su forma furanosa protegiendo los grupos hidroxilos de los carbonos 1,2,5 y 6 en forma de cetales. (Jicsinszky e Iványi, 2001) (Esquema 3).



Esquema 3. Ciclización de la α -D-glucopiranososa a glucofuranosa protegida.

La línea de trabajo del acoplamiento de carbohidratos surge a partir de la potencial actividad biológica de las moléculas y las aplicaciones de dichas reacciones, sobre todo en la rama de la química supramolecular.

Metodología

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Alpha FT-IR/ATR. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker Ascend-400 trabajando a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente empleando CDCl₃ como disolvente.

Reacción de inversión de configuración de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa a 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa

Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa 2

En un matraz de bola de 250 mL dotado de un agitador, se colocó la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 1 (1g, 3.842 mmol) con TBAHS (0.260g, 7.68 mmol) y TEMPO (0.30g, 0.067mmol), y TBAHS (0.260g, 0.768 mmol) disueltos en 5 mL de una solución de CH₂Cl₂/Cloralex 13% (1:1 v/v) y se calentó a 33°C por 10 minutos.

Una vez consumida la materia prima, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El progreso de la reacción, se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF). Al término de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y secó con Na₂SO₄ anhidro y finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 2:1) obteniéndose 2 como un sólido blanco en un 90% de rendimiento.

Propargilación de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa y 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa

Siguiendo la metodología de propargilación (Hu et al. 2015) se sintetizaron los compuestos 3 y 4.

Síntesis de (3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-6-(prop-2-in-1-il-oxi)-tetrahi-dro furo[2,3-d][1,3]dioxol 3

En un matraz de bola dotado de su respectivo agitador se colocaron (0.030 g, 0.115 mmol) de la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **1**, y (0.115 g 0.23 mmol) de NaH al 60% disueltos en 0.7 mL de acetonitrilo (MeCN). La mezcla se enfrió en baño de hielo, se agregó bromuro de propargilo (0.015 mL, 0.172mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5h. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo mediante CCF. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro se evaporó a sequedad a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna rindiendo **3** en un 80% de rendimiento como un aceite amarillo.

Síntesis de (3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-6-(prop-2-in-1-iloxi)-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol 4

El procedimiento empleado en la síntesis del compuesto 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa **4**, es el mismo que se utilizó para **3**. El producto de obtuvo como un sólido blanco con un p.f:113-115 °C en un 85% de rendimiento.

Síntesis de diacoplamiento cruzados

Siguiendo la metodología de reacción de Sonogashira (Gu, et al.,2008) modificándola agregando acetonitrilo como disolvente, se procedió a realizar los diacoplamiento.

1,4-bis(3-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene. 5

En un matraz de bola de 50 mL dotado de su respectivo agitador, se colocó la glucosa propargilada (0.200 g, 0.67 mmol), 1,4-diyodobenceno (0.22g, 0.67mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.018 g, 0.26mmol), Et₃N (0.9 mL, 6.70 mmol) disueltos en 4 mL de MeCN. La mezcla de reacción se agitó 15 horas a temperatura ambiente. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo mediante CCF. Al termino de este tiempo, el crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 6:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 3H), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

1,4-bis(3-(((3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzene. 6

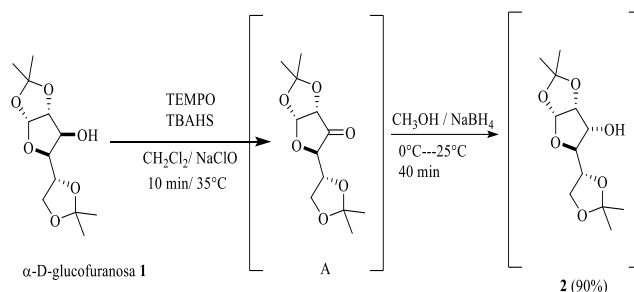
El procedimiento empleado para la síntesis del compuesto **6**, es el mismo que se utilizó para la obtención de **5**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.42 (td, *J* = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

Resultados y discusión

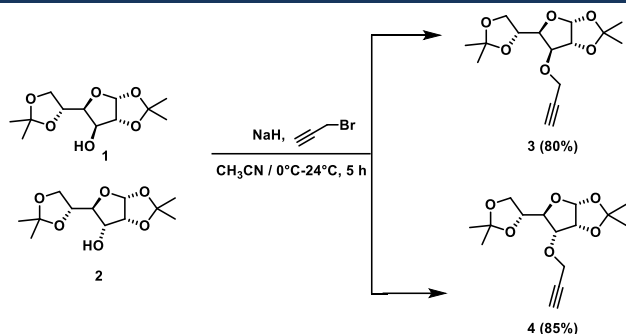
Para la síntesis de nuestros compuestos acoplados **5** y **6**, inicialmente fue necesario llevar a cabo la inversión de la configuración del hidroxilo en el C-3 de la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **1**, la cual se consiguió a través de una oxidación con TEMPO/NaClO en condiciones acuosas.

La formación de la cetona fue cuantitativa y no se aisló; el crudo de reacción obtenido fue posteriormente reducido con NaBH₄ obteniendo el producto de inversión como un sólido blanco con un p.f: 80°C (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa **2**.

Una vez obtenida la alofuranosa **2** y con la glucofuranosa en mano **1**, nos enfocamos en la preparación de los compuestos propargilados **3** y **4**, los cuales fueron sometidos por separado a una reacción de SN₂ en condiciones básicas empleando al bromuro de propargilo como agente nucleofílico, rindiendo los compuestos propargilados en buenos rendimientos del 80 y 85% respectivamente (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de los alquinos terminales derivados de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **3** y 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa **4**.

El análisis por espectroscopía de infrarrojo para ambos compuestos propargilados, nos permite observar la presencia de las vibraciones correspondientes a los grupos funcionales más representativos. La vibración correspondiente al grupo $\equiv\text{C-H}$ a 3268cm^{-1} y la vibración característica para $\text{C}\equiv\text{C}$ en 2118cm^{-1} para el compuesto **3**, y como era de esperar, se observan las mismas vibraciones en **4** (Figuras 1 y 2).

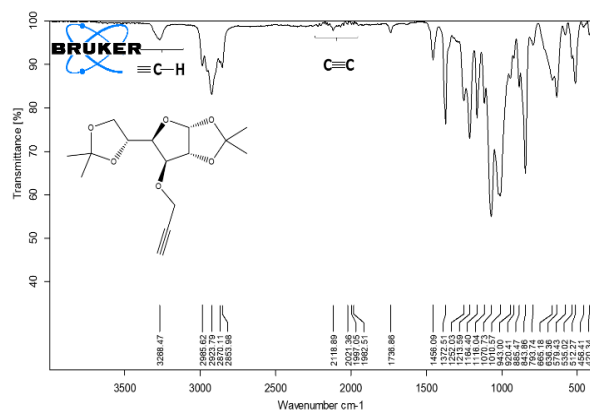


Figura 1. Espectro de infrarrojo de la 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **3**.

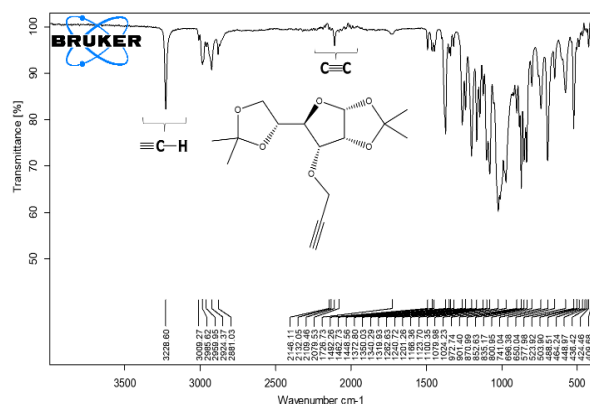
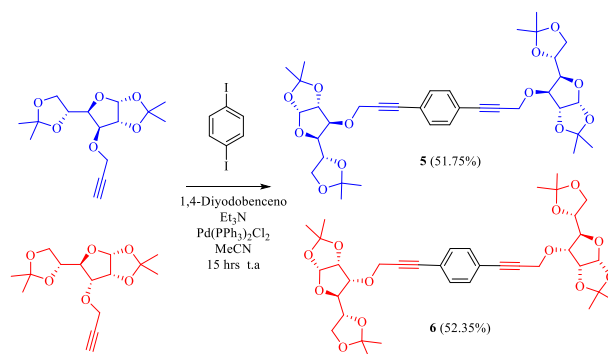


Figura 2. Espectro de infrarrojo de la 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa **4**.

Finalmente, con los compuestos propargilados en mano **3** y **4**, enfocamos todos nuestros esfuerzos en la síntesis de los compuestos de acoplamiento de interés **5** y **6**. De esta manera la obtención de los productos de homoacoplamiento derivados de la glucofuranosa y alofuranosa se realizaron mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira empleando como catalizador al CuI y acetonitrilo como disolvente, obteniendo así los compuestos **5** y **6** (Esquema 6).



Esquema 6. Reacciones de acoplamiento tipo Sonogashira de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **5** y 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa **6**.

De acuerdo con el análisis espectroscópico de IR la alta simetría de las moléculas nos impide apreciar la vibración $\text{C}\equiv\text{C}$, sin embargo, la vibración a 816.26cm^{-1} nos indica la presencia del anillo aromático con una di sustitución 1,4 unido al carbono del alquino. No se observa la vibración $\equiv\text{C-H}$ presente en 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **3** y 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (Figura 3).

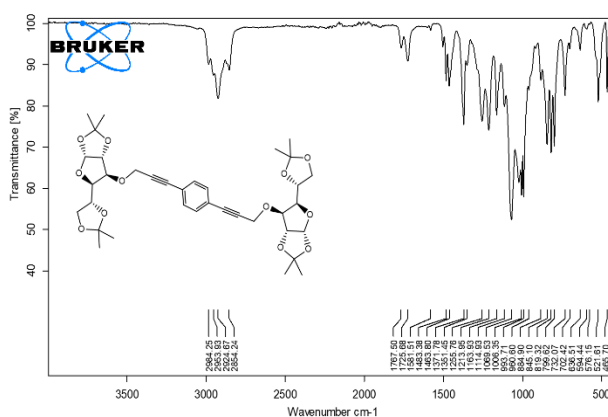


Figura 3. IR del producto de acoplamiento cruzado de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **3** con 1,4-diodobenceno.

De acuerdo a los acoplamientos escalares observados en ^1H , los desplazamientos de los protones con respecto a

los carbohidratos propargilados **3** y **4**, la presencia de protones aromáticos en 7.70 y 7.20 ppm, que integran para 4 H (Figura 4), y la ausencia de protones acetilénicos en 2.50 ppm presentes en los carbohidratos propargilados, (Figura 5) son congruentes con las estructuras propuestas para los compuestos **5** y **6**.

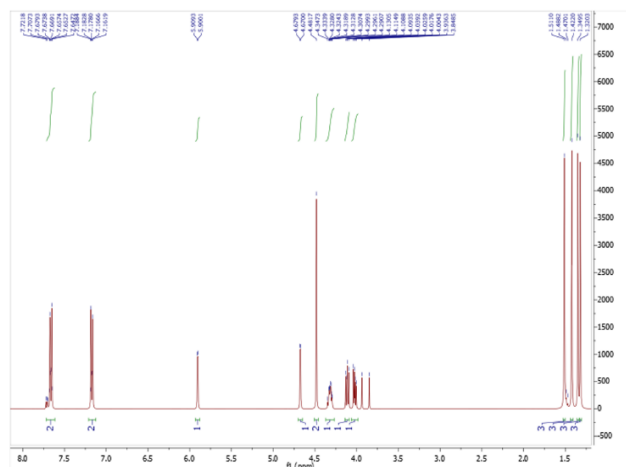


Figura 4. RMN del producto de acoplamiento cruzado de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucufuranosa **3** con 1,4-diyodobenceno.

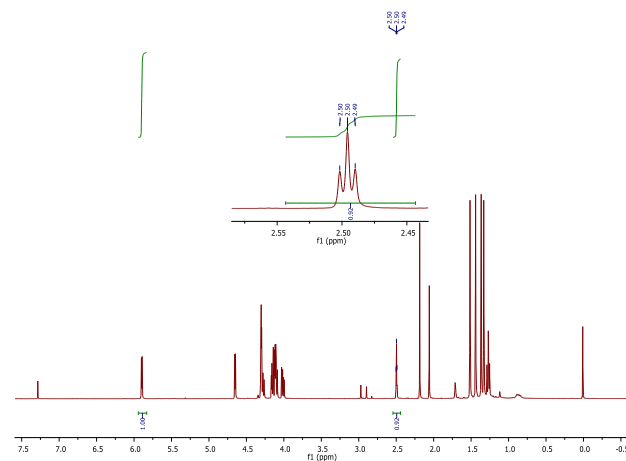


Figura 5. ^1H RMN de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucufuranosa **3**.

De la misma manera y de acuerdo a los acoplamientos escalares observados en ^1H , la determinación estructural para el compuesto **6**, los cambios en los desplazamientos de los protones con respecto a la materia prima, la ausencia del protón acetilénico en 2.50 ppm presente en el espectro de la propargil aofuranosa (Figura 6) y la presencia de protones aromáticos en 7.68 y 7.20 ppm, que integran para 4 H (figura 7), son congruentes con la estructura propuesta.

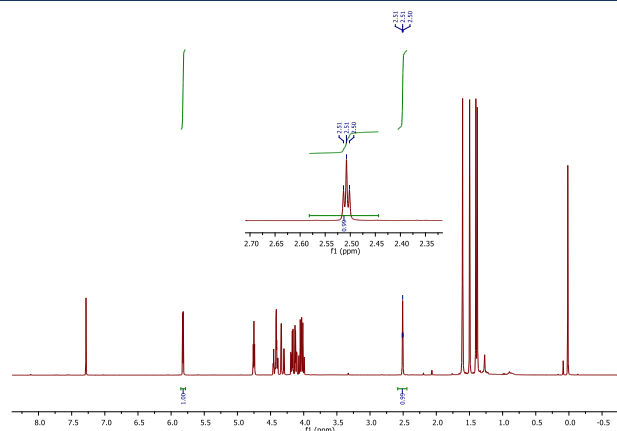


Figura 6. ^1H RMN de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alfuranosa **4**.

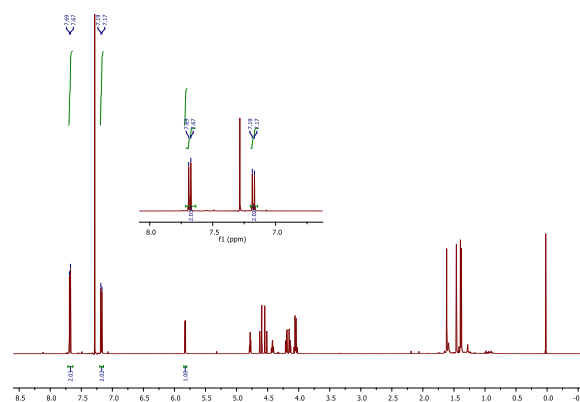


Figura 7. ^1H RMN del producto de acoplamiento cruzado de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alfuranosa **4** con 1,4-diyodobenceno **6**.

Conclusiones

Se obtuvieron en buenos rendimientos mediante la reacción de Sonogashira los productos de acoplamiento cruzado de 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucufuranosa **3** y 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-alfuranosa **4** con 1,4-diyodobenceno, sin necesidad de utilizar un co-catalizador. Estos compuestos pueden ser materias primas útiles para la síntesis de rotaxanos.

Agradecimientos

Se agradece a los proyectos CONACyT 255819 y 2015-02-1014 y por los recursos aportados, y al proyecto Divisional CB010-13 de la UAM-A.

Referencias

Buxaderas E. (2014). Reacciones de acoplamiento de alquinos catalizadas por paladacilos derivados de oxima. Tesis de Doctorado. Universidad de Alicante, España.

Carey F.A. (1999). *Química Orgánica*. 6ª edición Ed. McGraw-Hill p. 1038-1040.

Chinchilla R., Najera C. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem. Soc. Rev.* (2011), 40 (10), 5084-5121.

Gu Z., Li Z., Liu Z., Wang Y., Liu C., Xiang J. (2008). Simple efficient copper-free Sonogashira coupling of haloaryl carboxylic acids or unactivated aryl bromides with terminal alkynes. *Catalysis communications*. 2154-2157.

Hu F., Chen Z., Zhang L., Shen Y., Wei L., Min W. (2015). Vibrational Imaging of Glucose Uptake Activity in Live Cells and Tissues by Stimulated Raman Scattering. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(34), 9821-9825.

Jiczinsky L., Iványi R. (2001). Catalytic Transfer Hydrogenation of sugar derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 45(2), 139-145.

Kozell V., McLaughlin, M., Strappaveccia G., Santoro S., Bivona L.A., Aprile C., Gruttadauria M., Vaccaro L. (2016). Sustainable approach to waste-minimized Sonogashira crosscoupling reaction based on recoverable/reusable heterogeneous catalytic/base system and acetonitrile azeotrope. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 4 (12), 7209-7216.

Wagner F.F., Comins D., Florence F., Wagner, Daniel L. (2006). Comins. Expedient Five-Step Synthesis of SIB-1508Y from Natural Nicotine. *J. Org. Chem.* 71, 8673-8675.