



Reacciones de acoplamiento de etinil alofuranosa

Bello García Luis Antonio¹, 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:

05/septiembre/2019

Palabras clave:

Acoplamiento, alofuranosa, adición

Keywords:

Coupling, alofuranose, addition

RESUMEN

En este trabajo se describe el uso de un derivado de la 3-*C*-etinilalofuranosa como precursor en la síntesis de 1,3-diinos y 1,4-dietinilbencenos mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. El derivado de 3-*C*-etinilalofuranosa fue preparado mediante un proceso de oxidación del OH del C-3 de la alofuranosa y la posterior adición de bromuro de etinilmagnesio. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el etinilcarbohidrato y 1,4-diyodobenceno, produce en buenos rendimientos el 1,4-dietinilbenceno con dos fragmentos de alofuranosa; mientras que la reacción homoacoplamiento catalizada por Cu(I) genera el correspondiente 1,3-diino sustituido con el fragmento carbohidrato.

ABSTRACT

In this work, we describe the use of a 3-*C*-ethynylalofuranose derivative as a precursor in the synthesis of 1,3-diynes and 1,4-diethynylbenzenes through transition metals-catalyzed coupling reactions. The 3-*C*-ethynylalofuranose derivative was prepared using a process of oxidation of OH in C-3 of alofuranose and the subsequent addition of ethynylmagnesium bromide. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction between ethynylcarbohydrate and 1,4-diiodobenzene, yields 1,4-diethynylbenzene with two alofuranose fragments in good yields; while the Cu (I)-catalyzed homocoupling reaction generates the corresponding 1,3-diyno bearing the carbohydrate fragment.

Introducción

Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales de transición se encuentran entre las metodologías más importantes de la química orgánica moderna. Hoy en día, su aplicación en la síntesis de fármacos, nuevos materiales y compuestos de alto valor añadido (química fina) es muy habitual (Cívicos, 2012).

Nuestro grupo de trabajo se interesa por los homoacoplamientos, empleando la reacción de Glaser, lo que implica el homoacoplamiento de alquinos para dar diinos. Sin olvidar que la primera reacción de homoacoplamiento oxidativo fue descrita por Glaser (Glaser, 1869).

Otro modo de síntesis de alquinos es la reacción de Sanogashira, que consiste en un acoplamiento cruzado Csp²-Csp entre electrófilos o pseudoelectrófilos aromáticos u olefínicos y alquinos terminales.

Metodología

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jhons 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 a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ como disolvente.

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

En un matraz esférico se agregó D-glucosa (2.5 g, 13.87 mmol) en acetona (15 mL) con agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurrido el tiempo se añadió a la solución ácido sulfúrico (7.5 g) y se continuó la agitación por un periodo de 14 horas. El monitoreo de la reacción se llevó por TLC (Acetona/Éter de Petróleo, 1:3) indicando una conversión completa. La reacción se detuvo y la solución fue neutralizada con bicarbonato de sodio anhidro (NaHCO₃) los materiales inorgánicos fueron filtrados. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se filtró a través de sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:1). Los datos espectroscópicos coinciden con los ya reportados (Kawsar et al., 2013).

Síntesis de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-oxo- α -D-glucofuranosa (ulosa) **2**

En un tubo sellado con barra de agitación magnética se añadió α -D-glucofuranosa **1** (0.2 g, 0.768 mmol), tetrabutilamonio sulfato de hidrógeno (TBAHS) (0.052 g,

0.2 eq) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperinidilloxi (TEMPO) (0.024 g, 0.2 eq) en una solución CH₂Cl₂/NaClO [2 eq, (1:1)] a una temperatura de 35°C durante 45 minutos.

El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por TLC (Hexano/AcOEt, 2:1) indicando una conversión completa de la reacción.

La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂/H₂O, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose un aceite amarillo. Para la oxidación de **1** se emplea el método de Okada y colaboradores. (Okada et al., 2014).

Síntesis de 3-C-Etínil-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (Etínil Alofuranosa) **3**

En un matraz seco se añadió Ulosa **2** (0.1 g, 0.3871 mmol), se colocó una barra de agitación y se purgó con atmósfera de N₂, se le agregó una solución de Bromuro de Etínilmagnesio 0.5M en THF (4.7 mL, 4.64 mmol) en THF seco (3.9 mL). Se dejó con agitación vigorosa por 24 horas a temperatura ambiente.

El monitoreo de la reacción fue por TLC (Hexano/AcOEt, 3:2) indicando la conversión completa de la reacción. La fase orgánica se extrajo con NH₄Cl y AcOEt, se filtró a través de Sulfato de Sodio Anhidro y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 7:3). La caracterización de RMN coincide con la descrita en la referencia (Kiritsis et al., 2012).

Homoacoplamiento del 3-C-Etínil-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa **4**

En un tubo sellado y con una barra de agitación magnética se añadió a la etínil alofuranosa **3** (0.100 g, 0.351 mmol) la 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) (6.69*10⁻³ g, 0.035) y el catalizador yoduro de cobre (CuI) (4.29*10⁻³ g, 0.017 mmol) en 0.7 mL de acetonitrilo (MeCN) se dejaron en agitación vigorosa por 22 horas a temperatura ambiente.

El monitoreo de la reacción se dio por CCF (Hexano/AcOEt, 3:1) indicando una conversión completa de la reacción. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 1:1) obteniendo **4** como un aceite incoloro (0.070 g, 40.85%). (Navale y Bath, 2013).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.84 (s, 1H), 4.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 1H), 4.18 – 4.14 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.49 – 1.47 (m, 3H), 1.41 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

δ : 114.19, 110.13, 104.29, 83.96, 81.07, 77.57, 76.91, 74.99, 72.21, 67.35, 26.95, 26.79, 26.75, 25.27.

Acoplamiento cruzado de Sanogashira del 3-C-Etínil-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa 5

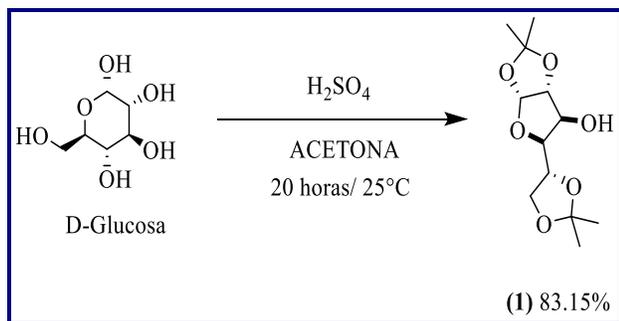
En un tubo sellado se colocaron etínil alofuranosa **3** (0.03 g, 0.1055 mmol), 1,4-diyodobenceno ($C_6H_4I_2$) (0.034 g, 0.1055 mmol, 1 eq), trietilamina (Et_3N) (0.147 mL/10 eq) y el catalizador dicloro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) ($2.96 \cdot 10^{-3}$ g, $4.22 \cdot 10^{-3}$ mmol) en 0.4 mL de acetonitrilo. Se dejó con agitación vigorosa por 20 horas a 25°C. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por TLC (Hexano/AcOEt, 2:1) indicando la conversión completa de la reacción. El crudo se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 3:1), obteniendo un sólido amorfo (0.015 g, 40%), p.f. 141-143°C. (Gu, Z et al., 2008).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.49 (ddd, $J = 7.7, 6.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H).

Resultados y discusión

Síntesis y caracterización del Homoacoplamiento del Etínil Alofuranosa 4

Con el propósito de obtener nuestro compuesto deseado conjugado **4** derivado de la alofuranosa, en nuestro grupo de trabajo partimos de la D-glucosa como fuente de quiralidad. En este contexto, la D-glucosa fue tratada en condiciones ácidas para obtener así la α -D-glucofuranosa **1** obteniendo un sólido blanco (2.994 g, 83.15%), p.f. 108-109°C (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de la α -D-glucofuranosa.

El análisis de espectroscopía de infrarrojo nos permitió observar las vibraciones de OH a 3422 cm^{-1} , C-O-C en 1003 cm^{-1} (Figura 1).

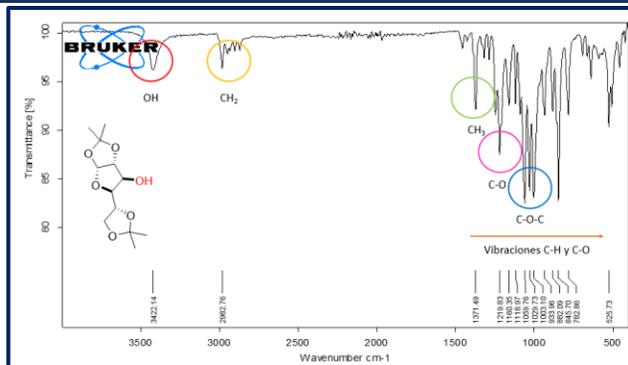
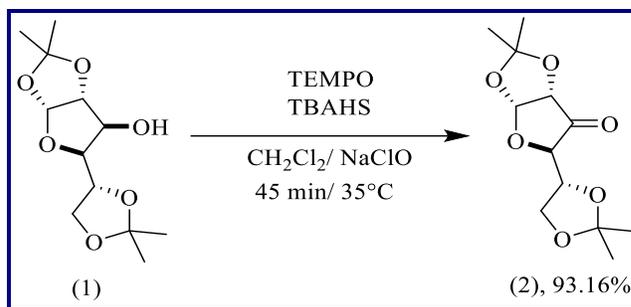


Figura 1. Espectro de Infrarrojo (IR) de la α -D-glucofuranosa.

Siguiendo con nuestra síntesis, el uso del agente oxidante TEMPO, nos permitió obtener la cetona deseada **2** en excelentes rendimientos, como un aceite amarillo en (0.185g, 93.16%) a través de una metodología reportada por el grupo de investigación de Okada (Esquema 2). En el espectro de infrarrojo se constata la desaparición de la vibración del oxidrilo y aparición del carbonilo.



Esquema 2. Obtención de la Ulosa.

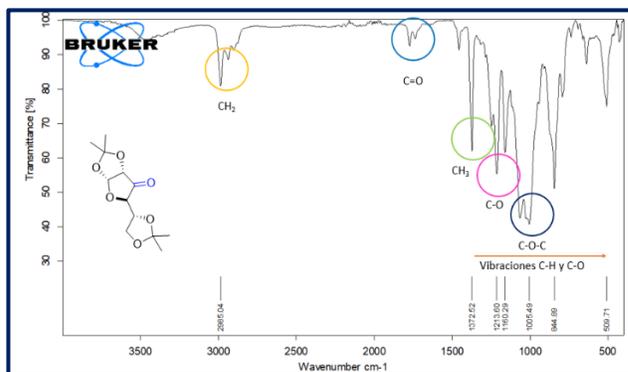
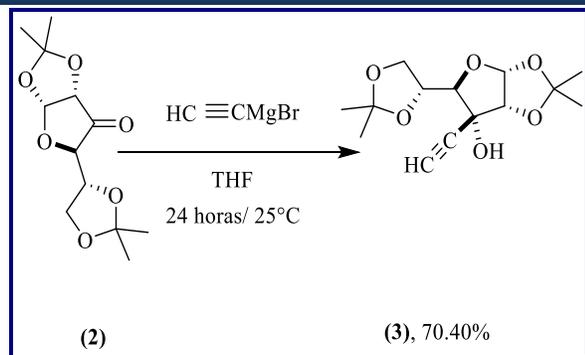


Figura 2. Espectro de infrarrojo de la Ulosa.

La reacción de Grignard de la ulosa con bromuro de etínil magnesio nos permitió obtener de forma estereoselectiva el compuesto **3**, metodología reportada por el grupo de Kiritsis, obteniendo así un sólido amorfo (0.15 g, 70.4%), p.f. 103-104°C (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de etinil alofanosa.

El espectro de infrarrojo nos muestra las vibraciones en cm^{-1} , de OH en 3520, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ en 3233 y $\text{C}\equiv\text{C}$, en 2100, (Figura 3).

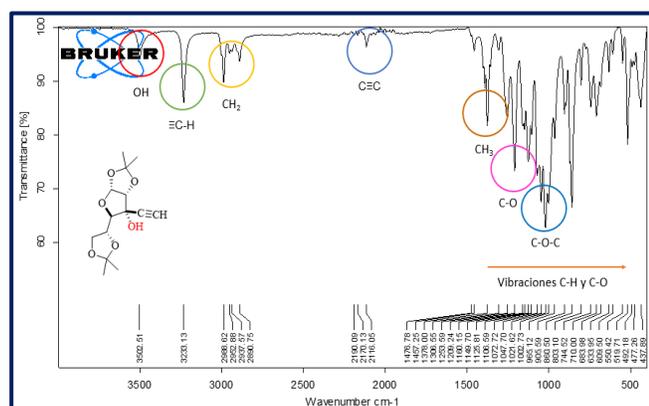
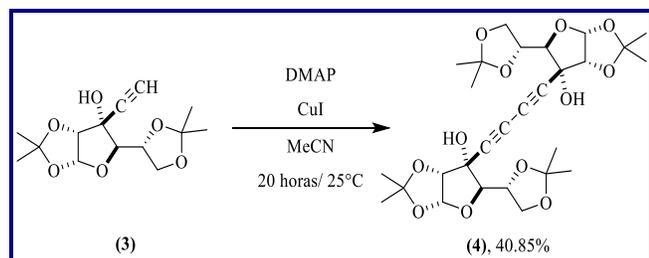


Figura 3. Espectro de infrarrojo de la etinil alofanosa

Reacciones de acoplamiento.

Usando la metodología descrita por Glaser se llevó a cabo la reacción de homo acoplamiento de la etinil alofanosa empleando como catalizador al CuI, obteniendo 4 como un aceite incoloro (0.035 g, 40.85%) (Esquema 4). Esquema 4



Esquema 4. Homoacoplamiento de la Etinil Alofanosa.

Con ayuda del IR se puede apreciar el grupo hidroxilo en 3455 cm^{-1} , no se observa la vibración $\equiv\text{C}-\text{H}$ y la ausencia de las vibraciones correspondientes al $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ en 3233 cm^{-1} nos indican el acoplamiento tipo Glaser de la etinil alofanosa 3. Figura 4

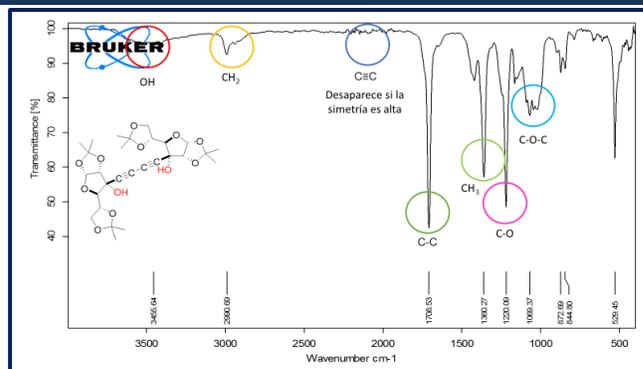


Figura 4. Espectro de infrarrojo del Homoacoplamiento de la Etinil Alofanosa.

De acuerdo a los acoplamientos escalares observados en ^1H RMN, los cambios en los desplazamientos de los protones no son significativos, no obstante, la ausencia del protón acetilénico en 2.68 ppm, presente en la etinil alofanosa y la presencia de un carbono adicional en el espectro de carbono 13 en 76.91ppm, sugiere que la reacción de homoacoplamiento se llevo a cabo en este caso (Figuras 5 y 6).

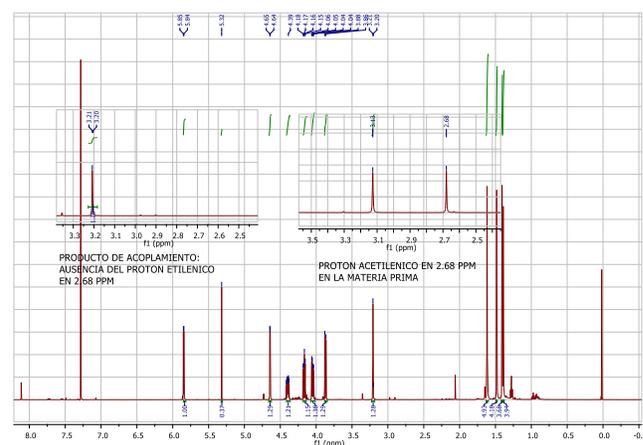
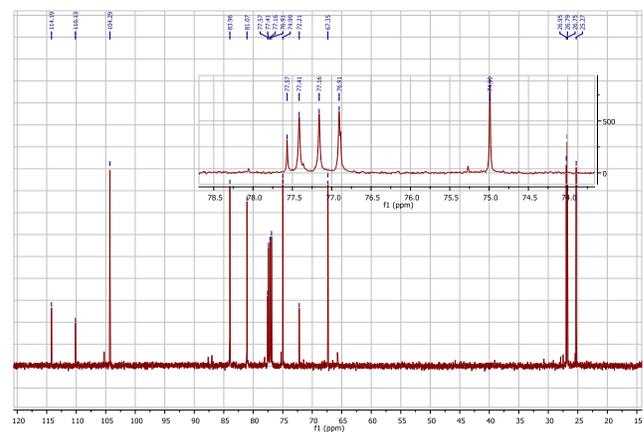
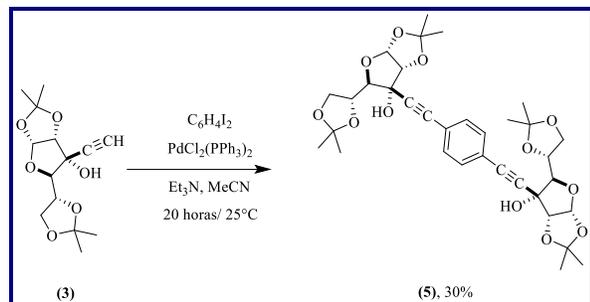


Figura 5: Espectro de ^1H -RMN para el dieno 4.



Síntesis y caracterización de la reacción de Sonogashira para la etinil alofuranosa 5

Otro de los productos de acoplamiento de interés fue **5**, compuesto orgánico que contiene un grupo aromático como núcleo de unión de los dos carbohidratos, en este sentido la síntesis se logró nuevamente mediante una reacción de Sonogashira, pero esta vez empleando la metodología reportada por Gu, Zheng y colaboradores en el año 2008, obteniendo un sólido amorfo (0.015 g, 40%), p.f. 141-143°C (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción de Sonogashira para la Etinil Alofuranosa.

Por ser un compuesto con una simetría alta, el enlace $C\equiv C$ no es visible en el espectro de infrarrojo, sin embargo, el pico pronunciado en la longitud de onda igual a 816.26 cm^{-1} nos indica la presencia del anillo aromático en una posición 1,4 unido al carbono del alquino. Sin olvidar la presencia de grupos funcionales característicos como lo son el OH, el enlace C-O-C, entre otros (Figura 7).

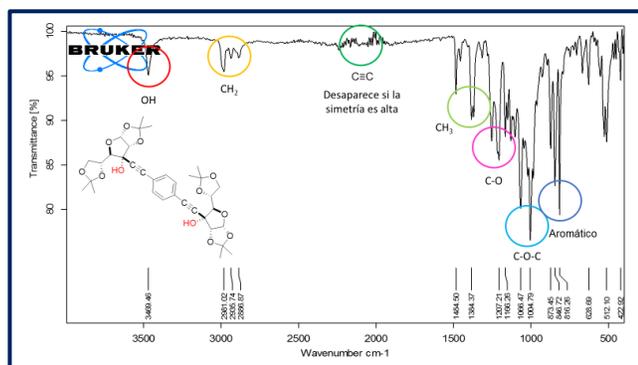


Figura 7. Reacción de acoplamiento de Sonogashira para la etinil Alofuranosa.

De acuerdo al análisis espectroscópico del compuesto **5** mediante ^1H RMN, los cambios en los desplazamientos de los protones no mostraron gran variación, sin embargo, la ausencia del protón acetilénico en 2.68 ppm, presente en la materia prima ya no se observó en el espectro del producto acoplado. De igual forma, la presencia de los protones del anillo aromático puede observarse en 7.70 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H) ppm (Figura 8).

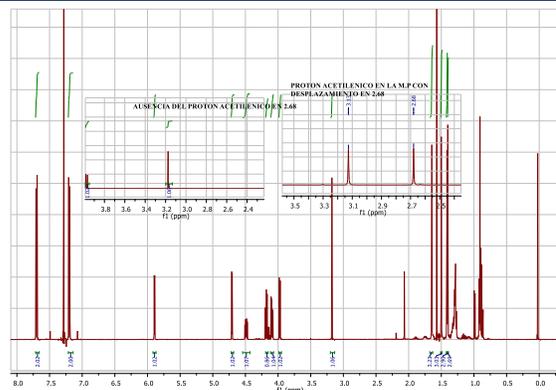


Figura 8: Espectro de ^1H -RMN para **5**.

Conclusiones

Se logró la síntesis de los correspondientes 1,3-diinos y 1,4-dietinilbencenos con alto potencial biológico mediante los cuales fueron caracterizados por ^1H RMN e IR; reacciones de acoplamiento fueron catalizadas por metales de transición usando como catalizador yoduro de cobre CuI y /o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en rendimientos moderados.

Agradecimientos

A los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear de la UAM-I, al Laboratorio de Química de Materiales de la UAM-A y al Proyecto CONACyT 2015-02-1014.

Referencias

- Cívicos G. (2012). Reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladacilos derivados de oximas con cloruros orgánicos e imidazolilsulfonatos asistidas por microondas. Tesis de Doctorado, Universidad de Alicante, España.
- Glaser (1869). Ver. *Dtsch. Chem. Ges*, 2, 422-424
- 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*, 9(13), 2154-2157.
- Kawsar S.M.A., Islam M. M., Chowdhury S.A., Hasan T., Hossain M.K., Manchur M.A., Ozeki Y. (2013). Design and newly synthesis of some 1, 2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose derivatives: Characterization and antibacterial screening studies. *Hacettepe J. of Biology and Chemistry*, 41, 195-206.
- Kiritsis, C., Manta, S., Papisotiriou, I., Coutouli-Argyropoulou, E., Trakossas, S., Balzarini, J., & Komiotis, D. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of 3'-C-Ethynyl and 3'-C-(1, 4-disubstituted-1, 2, 3-triazolo) Double-Headed Pyranonucleosides. *Medicinal Chemistry*, 8(3), 320-329.
- Navale y Bhat (2013). Copper (I) iodide–DMAP catalyzed homo- and heterocoupling of terminal alkynes. *RSC Advances*, 3(15), 5220-5226.
- Okada T., Asawa T., Sugiyama Y., Kirihara M., Iwai T., Kimura Y. (2014). Sodium Hypochlorite Pentahydrate ($\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$) Crystals as an Extraordinary Oxidant for Primary and Secondary Alcohols. *Synlett*, 25(04), 596-598.