

Síntesis Diastereoselectiva de Propargilaminas Catalizadas por Cu-MCM-41

Cortezano Arellano Omar, Román Rodríguez Viridiana, Negrón Silva Guillermo Enrique*

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

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

Recibido:

3/Junio/2016

Aceptado:

27/Julio/2016

Palabras clave

Propargilaminas,
diastereoselectividad,
multicomponentes

Keywords

Propargylamines,
diastereoselectivity,
multicomponents

RESUMEN

En el presente trabajo se reporta una síntesis rápida, eficiente y diastereoselectiva de propargilaminas -intermediarios sintéticos en la preparación de numerosos productos naturales, farmacéuticos, herbicidas y fungicidas- mediante reacciones de acoplamiento de multicomponentes entre el *L*-prolinol, fenilacetileno y diversos aldehídos comercialmente disponibles a través de una catálisis heterogénea. Las reacciones se llevaron a cabo sin disolvente, con buenos rendimientos químicos y tiempos moderados de reacción. En la mayoría de los casos, los diastereoisómeros son separados con facilidad mediante su purificación en cromatografía en columna y su configuración absoluta se determinó a través de experimentos de dos dimensiones de resonancia magnética nuclear.

ABSTRACT

In this work, we report a rapid, efficient and diastereoselective synthesis of propargylamines -synthetic intermediates in the preparation of numerous natural products, pharmaceuticals and even herbicides and fungicides- through multicomponent coupling reactions between *L*-prolinol, phenylacetylene and several aldehydes commercially available by heterogeneous catalysis. The reactions were carried solvent free with chemical good yields and moderate time reaction. In most cases the diastereoisomers were separated feasibility by purification on column chromatography and their absolute configuration were determined by means of two dimensional nuclear magnetic resonance.

Introducción

Las propargilaminas han sido ampliamente utilizadas como fragmentos sintéticos para la síntesis total de algunos productos naturales y de compuestos biológicamente activos (Jiang et al. 2004; Fleming et al. 2006). Se han utilizado también como precursores para la síntesis de oxazoles (Weyrauch et al. 2010), pirroles (Yamamoto et al. 2005) y ciclopropilpirrolidinas (Harvey et al. 1996). Adicionalmente, algunos derivados de propargilamina muestran actividad terapéutica importante como el caso particular del compuesto PF9601N (figura 1) que presenta excelentes propiedades neuroprotectoras para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Unzeta et al. 2011).

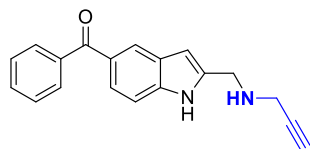
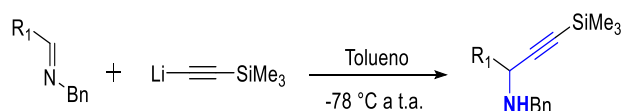


Figura 1. Estructura de PF9601N.

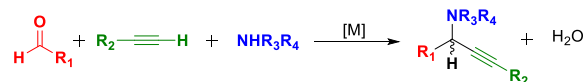
Tradicionalmente las propargilaminas son preparadas a partir de la adición de carbaniones hacia los enlaces C=N de iminas (Bloch et al. 1998). Debido a la baja acidez del grupo C-H acetilénico, es necesario utilizar especies organometálicas de litio y magnesio principalmente (Esquema 1).



Esquema 1

La primordial desventaja de utilizar sales alquino-metálicas para la preparación de propargilaminas, es la cantidad estequiométrica necesaria del reactivo organometálico. Adicionalmente, el uso de reactivos sensibles a la humedad como los de Grignard y de litio, requieren de un control estricto en las condiciones de reacción y desde luego, de una atmósfera inerte. En consecuencia, se requiere de una ruta suave y de economía atómica (Troost, 1995) más eficiente hacia la síntesis de propargilaminas.

La reacción- A^3 es una reacción de multicomponentes que permite la preparación de propargilaminas a partir de aldehídos, aminas y alquinos terminales en un procedimiento *one-pot* empleando un catalizador con un metal de transición y generando agua como único subproducto (Esquema 2).



Esquema 2

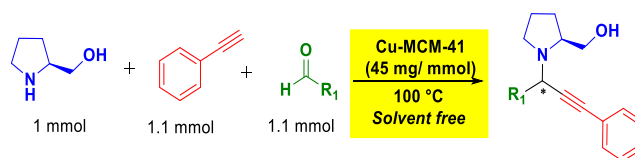
El primer trabajo aplicando la reacción A^3 se reportó por el grupo de Dax (McNally et al. 1998) describiendo la síntesis de propargilaminas en fase sólida de tres componentes tipo Mannich. A partir de este reporte inicial, diversos complejos y ligantes con metales de transición de cobre (Gommermann et al. 2003; Lu et al. 2009; Cardoso et al. 2013), iridio (Sakaguchi et al. 2001; Fisher et al. 2001) y oro principalmente (Wei et al. 2003; Lo et al. 2006), se han probado para realizarla de modo estereoselectivo bajo la catálisis homogénea. Como se ha mencionado, las propargilaminas ópticamente activas son compuestos clave para una variedad de moléculas biológicamente activas y las reacciones del tipo A^3 estereoselectivas, proporcionan una ruta conveniente para esta clase de compuestos.

En catálisis heterogénea, las reacciones de multicomponentes ofrecen una ruta sostenible con elevada economía atómica y amigable con el medio ambiente debido a que se puede llevar a cabo en una etapa de reacción con un tratamiento simple y la recuperación y reutilización del catalizador en algunos casos (Polshettiwar et al. 2010).

Metodología

Procedimiento *one-pot* para la síntesis diastereoselectiva de las propargilaminas

En un matraz de 5 mL con agitador magnético, se colocó 1.1 mmol de fenilacetileno, 1 mmol de *L*-prolinol, 1.1 mmol del aldehído correspondiente y 45 mg del catalizador Cu-MCM-41. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se siguió por TLC hasta el consumo total del prolinol (Esquema 3).



Esquema 3

Posteriormente, a la mezcla de reacción se adicionó 5 mL de EtOAc, se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se utilizó directamente para determinar la relación diastereomérica (dr) por medio

de la RMN ^1H al comparar el valor de las integrales de cada hidrógeno de los nuevos centros asimétricos generados en cada una de las reacciones (Figura 2).

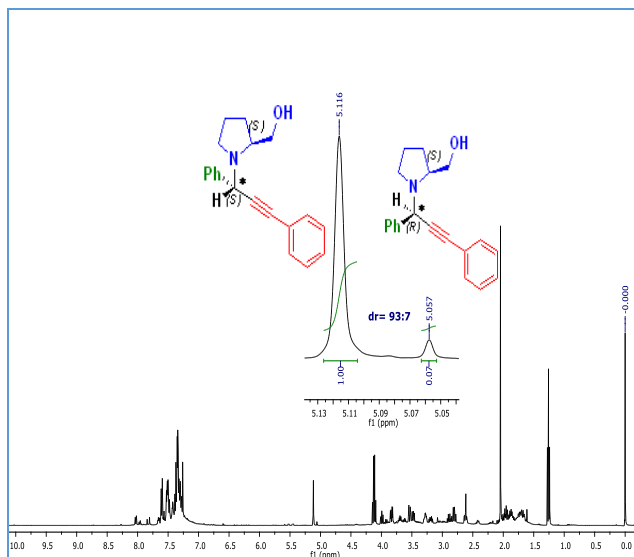


Figura 2. RMN ^1H de las propargilaminas.

Finalmente, la mezcla se purificó a través de cromatografía flash en columna y el diastereoisómero mayoritario se caracterizó espectroscópicamente.

Discusión y Resultados

En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos de acuerdo a nuestro protocolo establecido.

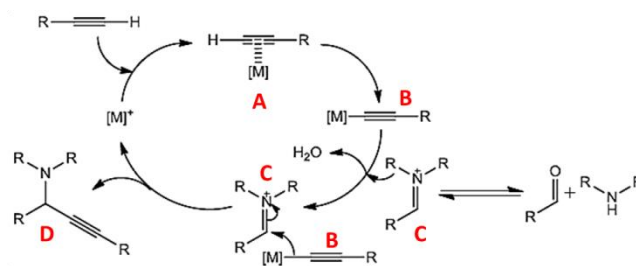
Tabla 1. Rendimiento químico y relación diastereoisomérica.

| Ensayo | $R_1=$ | Rendimiento químico | Relación diastereoisomérica (d.r.) |
|--------|--------|---------------------|------------------------------------|
| 1 | | 65% | 93:7 |
| 2 | | 60% | 8:1 |
| 3 | | 55% | 9:1 |
| 4 | | 58% | 9:1 |
| 5 | | 62% | 9:1 |

| Ensayo | $R_1=$ | Rendimiento químico | Relación diastereoisomérica (d.r.) |
|--------|--------|---------------------|------------------------------------|
| 6 | | 68% | 9:1 |
| 7 | | 65% | 9:1 |
| 8 | | 82% | 86:14 |
| 9 | | 75% | 98:2 |
| 10 | | 30% | 2:1 |

Como se puede apreciar, la reacción se llevó a cabo con buenos rendimientos químicos al utilizar diferentes aldehídos comercialmente disponibles e incluso no sólo aromáticos, sino también de cadena abierta como el caso del ensayo 8 donde también presentó buena diastereoselectividad, a excepción de ciertos aldehídos cristalinos o sólidos que se utilizaron en los ensayos preliminares en donde la reacción no procedió.

Con base en estos resultados, tentativamente se ha propuesto un posible mecanismo (Peshkov et al. 2012) para la formación de las propargilaminas. La etapa clave en la reacción es la formación *in situ* de un acetiluro **B** vía activación del enlace C-H del alquino terminal. La formación de este complejo ha sido poco estudiada y se cree que opera a través de un complejo π metal-alquino **A**. Finalmente el acetiluro **B** reacciona con el ion iminio **C** para generar la propargilamina **D** y a su vez la regeneración del catalizador metálico $[\text{M}]^+$ (Esquema 4).



Esquema 4



Conclusiones

Se logró establecer una metodología simple y eficiente para la síntesis diastereoselectiva de propargilaminas. El protocolo funciona de manera apropiada con la única limitante de utilizar aldehídos líquidos y con punto de ebullición mayor a 100°C. La configuración absoluta de cada uno de los productos obtenidos, así como el mecanismo que opera para la diastereoselectividad, está en proceso y será reportado a su debido curso.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a la UAM-Azcapotzalco por las facilidades brindadas para la realización de este proyecto y a CONACyT por el apoyo económico otorgado (proyecto No. 181448). Agradecemos también al grupo de trabajo de la Dra. Deyanira Ángeles Beltrán por el catalizador Cu-MCM-41 proporcionado para llevar a cabo estos estudios.

Referencias

- Bloch R. (1998). Additions of Organometallic Reagents to C=N Bonds: Reactivity and Selectivity. *Chem. Rev.*, 98: 1407-1438.
- Cardoso F.S.P., Abboud, K.; Aponick, A. (2013). Design, Preparation, and Implementation of an Imidazole-Based Chiral Biaryl P, N-Ligand for Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 135: 14548-14551.
- Fischer C., Carreira E.M. (2001). Direct Addition of TMS-acetylene to Aldimines Catalyzed by a Simple, Commercially Available Ir(I) Complex. *Org. Lett.*, 3: 4319-4321.
- Fleming J.J., Du Bois J. (2006). A Synthesis of (+)-Saxitoxin. *J. Am. Chem. Soc.*, 128: 3926-3927.
- Gommermann N., Koradin C., Polborn K., Knochel, P. (2003). Enantioselective, Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction for the Preparation of Propargylamines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42: 5763-5766.
- Harvey D., Sigano D. (1996). Synthesis of Cyclopropylpyrrolidines via Reaction of N-Allyl-N-propargylamides with a Molybdenum Carbene Complex. Effect of Substituents and Reaction Conditions. *J. Org. Chem.*, 61: 2268-2272.
- Jiang B., Xu M. (2004). Highly Enantioselective Construction of Fused Pyrrolidine Systems That Contain a Quaternary Stereocenter: Concise Formal Synthesis of (+)-Conessine. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43: 2543-2546.
- Lo V.K.Y., Liu Y., Wong M.K., Che C.M. (2006). Gold(III) Salen Complex-Catalyzed Synthesis of Propargylamines via a Three-Component Coupling Reaction. *Org. Lett.*, 8: 1529-1532.
- Lu Y., Johnstone, T.C., Arndtsen B.A. (2009). Hydrogen-Bonding Asymmetric Metal Catalysis with α -Amino Acids: A Simple and Tunable Approach to High Enantioinduction. *J. Am. Chem. Soc.*, 131: 11284-11285.
- McNally J., Youngman M., Dax S. (1998). Mannich Reactions of Resin-Bound Substrates: 2. A Versatile Three-Component Solid-Phase Organic Synthesis Methodology. *Tetrahedron Lett.*, 39: 967-970.
- Peshkov V.A., Pereshivko O.P., Van der Eycken E.V. (2012). A walk around the A^3 -coupling. *Chem. Soc. Rev.*, 41: 3790-3807.
- Polshettiwar V., Varma R.S. (2010). Green chemistry by nano-catalysis. *Green Chem.*, 12: 743-754.
- Sakaguchi S., Kubo T., Ishii Y. (2001). A Three-Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 40: 2534-2536.
- Trost B. (1995). Atom Economy-A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 34: 259-281.
- Unzeta M., Sanz E. (2011). *International review of neurobiology*; Elsevier Inc.; Vol. 100, pp. 217.
- Wei C., Li C.J. (2003). A Highly Efficient Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne, and Amines via C-H Activation Catalyzed by Gold in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, 125: 9584-9585.
- Weyrauch J.P., Hashmi A.S.K., Schuster A., Hengst T., Schetter S., Littmann A., Rudolph M., Hamzic M., Visus J., Rominger F., Frey W., Bats J. W. (2010). Cyclization of Propargylic Amides: Mild Access to Oxazole Derivatives. *Chem. Eur. J.*, 16: 956-963.
- Yamamoto Y., Hayashi H., Saigoku T., Nishiyama H. (2005). Domino Coupling Relay Approach to Polycyclic Pyrrole-2-carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 10804-10805.