

Síntesis de un potencial órgano-catalizador prolina-triazol-carbohidrato

Sánchez Eleuterio Alma¹, Lomas Romero Leticia², Gutiérrez Carrillo Atilano², Corona Sánchez Ricardo*²

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 de correspondencia: rcorona@xanum.uam.mx

Recibido:

08/agosto/2021

Aceptado:

27/octubre/2021

Palabras clave:

Organocatalizador,
carbohidrato,
triazol

Keywords:

Organocatalyst,
carbohydrates,
triazole

RESUMEN

La abundancia relativa y los costos asequibles de muchos compuestos orgánicos quirales naturales, tales como los carbohidratos y aminoácidos puede ser mejor aprovechada para el diseño y síntesis de diversos compuestos con actividad biológica o como organocatalizadores. Estos últimos ofrecen muchas ventajas dentro de la química orgánica sintética, como son la estabilidad en condiciones acuosas o en presencia de aire, fácil manipulación y facilidad sintética. En este trabajo, se reporta la síntesis corta y eficiente de un nuevo catalizador orgánico con alto potencial catalítico, derivado de dos fragmentos quirales carbohidrato y la L-prolina unidos por un anillo triazólico.

ABSTRACT

The relative abundance and affordable costs of many natural chiral organic compounds such as carbohydrates and amino acids can be better exploited for the design and synthesis of various compounds with biological activity or as organocatalysts. The latter offer many advantages within synthetic organic chemistry, such as stability in aqueous conditions or in the presence of air, easy manipulation and synthetic facility. In this work, we report the short and efficient synthesis of a new organic catalyst with high catalytic potential, derived from two chiral carbohydrate fragments and L-proline linked by a triazole ring.

Introducción

Los organocatalizadores son compuestos orgánicos estructuralmente pequeños, que aceleraran una reacción cuando son usados en cantidades estequiométricas. A pesar de la enorme utilidad y selectividad de los organocatalizadores, existen muy pocos sustratos que han mostrado ser poderosos armazones como andamios catalíticos, en este sentido los compuestos orgánicos tales como aminoácidos, *carbohidratos* o hidroxiácidos, los cuales son accesibles a partir de fuentes naturales como un único enantiómero, han mostrado ser importantes y atractivas moléculas organocatalíticas. (Tiwari et al., 2016). **Figura 1.**

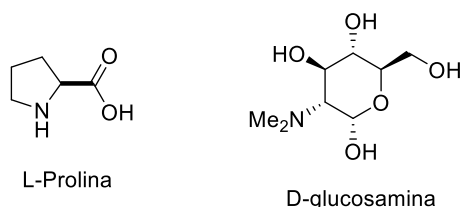


Figura 1. Organocatalizadores quirales más empleados en síntesis asimétrica.

Esta ventaja permite, que los organocatalizadores simples basados en estas moléculas, sean baratos y accesibles en cantidades adecuadas para llevar a cabo tanto reacciones a pequeña escala, como para reacciones a escala industrial. (Polettia et al., 2011). **Figura 2.**

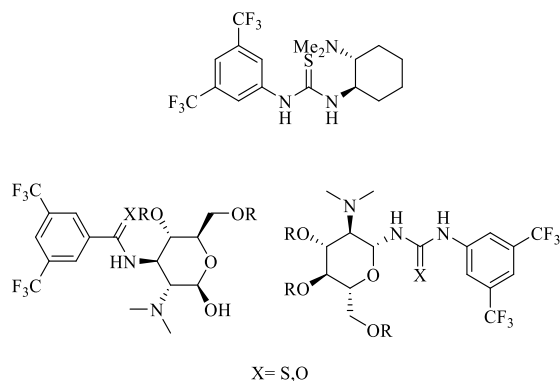


Figura 2. Catalizadores híbridos orgánicos quirales.

Basados en estas consideraciones e inspirados por las enormes ventajas (costo, disponibilidad, modificación estructural, estabilidad etc.) y la enorme cantidad de soluciones que se pueden conseguir en el diseño y síntesis de compuestos quirales, nuestro grupo de trabajo planeó el diseño y síntesis de un organocatalizador quiral, constituido por dos andamios moleculares quirales ampliamente disponibles conectados por un anillo triazólico.

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 ^{13}C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker Ascend-400 trabajando a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente empleando CDCl_3 como disolvente.

(6R)-6-hidroxi-1,1-difeniltetrahidro-1H,3H-pyrrol[1,2-c]oxazol-3-1. (2)

La síntesis del compuesto **2**, derivado de la 4-*trans* hidroxi-prolina se obtuvo siguiendo el protocolo reportado por Niu y col, los datos espectroscópicos coinciden con los reportados, (Niu et al., 2008).

Prolina propargilada

(6R,7aS)-1,1-difenil-6-(prop-2-in-1-iloxi)tetra hidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]oxazol-3-1. (3)

En un matraz de bola de 100 mL con barra de agitación se colocó el biclo **2** (0.4638 g, 1.6 mmol) disuelto en 5 mL de THF, se agregó el NaH (0.108, 1.3 mmol) se llevó entonces a un baño de hielo por 10 min y se agregó el bromuro de propargilo (0.374 mL 1.3 mmol).

El crudo de reacción entonces es llevado a temperatura ambiente por 30 min. La reacción fue monitoreada por TLC (Hex:AcOEt 2:1). Se realizaron lavados al crudo con agua y acetato de etilo AcOEt en un embudo de separación de 100 mL. Una vez extraída la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, para retirar los excesos de humedad no deseada, posteriormente se filtra y se lleva a sequedad en el rotavapor.

El residuo resultante es purificado por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo, 5:1) para obtener 0.100 g de Propargil Prolina **3** el cual es un líquido amarillo claro con un 19% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura. (Pozzi, et al. 2014).

Obtención de Azida alofuranosa

(3aR,5S,6R,6aR)-6-azido-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol (4)

En un matraz de bola de 100 mL se colocó la materia prima 1,2: 5,6 -Di-*O*-isopropilideno- α -Dglucofuranosa (0.500 g, 1.921 mmol) seguida de la adición de 15 ml de disolvente diclorometano seco (CH_2Cl_2), se dejó entonces en agitación durante 15 minutos y luego se llevó a baño de hielo durante 5 minutos más.

Posteriormente se agregó 0.31 mL de piridina seca (0.303 g 3.842 mmol), y se dejó en agitación constante por 5 minutos. Por último, se agregaron 0.65 ml de TfO₂ (1.084 g, 3.8242 mmol) y se dejó en agitación constante durante 15 minutos. La reacción se monitorea con TLC hasta el consumo de la materia prima.

Una vez consumida la materia prima, el crudo de reacción se extrae inmediatamente empleando un embudo de separación de 50 mL con diclorometano (CH₂Cl₂) y agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) para eliminar la humedad, el residuo resultante se concentra a presión reducida a una temperatura de 20°C obteniendo así el triflato **A**, el triflato (como crudo de reacción), es colocado en un matraz de bola de 100 mL, junto con azida de sodio (NaN₃) (0.375 g, 5.763 mmol), entonces se añadieron 6 mL de DMF recién destilada, posteriormente se añadieron 0.96 ml de TBAF (0.251 g, 0.960 mmol).

La mezcla resultante fue llevada a reflujo constante durante una hora. Al finalizar el tiempo de reacción, el crudo de reacción fue extraído en un embudo de separación de 50 mL con lavados de acetato de etilo, y agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) para eliminar la humedad. Posteriormente la fase orgánica resultante fue llevada al rotavapor para el crudo de reacción resultante y fue purificado empleando una columna de separación cromatográfica, empleado un sistema de disolventes hexano acetato (10:1).

Se obtuvo así el producto **4** de apariencia líquida color transparente en un 45.61%. FTIR (ATR cm⁻¹): 2967, 2106 (N₃), 1713, 1676, 1372, 1213, 1164, 1020, 842, 734, 511. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.80 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 4.8, 3.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 2H), 4.02 (td, *J* = 8.9, 8.5, 5.5 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 113.27, 110.12, 103.92, 80.56, 78.04, 77.24, 75.73, 66.75, 62.58, 26.51, 26.44, 26.29, 25.06.

Reacción de cicloadición [3+2]

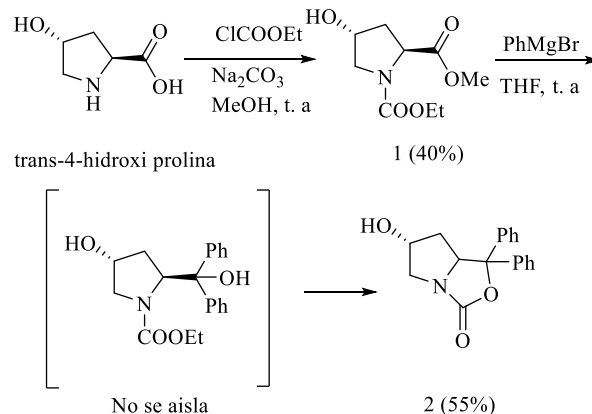
Carbohidrato-prolina-triazol **5**

En un tubo de microondas con su respectivo agitador se colocaron (0.1 g, 0.0190 mmol) de azida alofuranosa, (0.14 g, 145.7 mmol) de etil 2-(hidroxidifenilmetil)-4-(prop-2-in-1-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato, (0.007, 7.61 mmol), de ascorbato de sodio, (0.007 g, 7.61 mmol) de yoduro de cobre y (0.014 g, 14.43 mmol) de DIPEA disueltos en 1mL de una mezcla etanol/agua (3:1) durante 1.15 horas a 100°C. Al término de este tiempo, el crudo de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo

(3x2ml). El crudo de reacción se purificó por columna en sílica gel en un sistema 1:1 Hexano/Acetato, obteniéndose un líquido amarillo en un rendimiento del 65%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (s, 1H) 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 7H), 6.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.53, 142.99, 140.12, 128.73, 128.61, 128.58, 127.98, 126.13, 125.50, 124.87, 112.70, 109.87, 106.43, 85.91, 83.53, 80.55, 72.41, 67.65, 67.45, 65.89, 62.74, 53.89, 36.03, 27.12, 26.87, 26.30, 25.19.

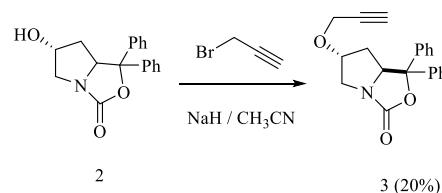
Resultados y discusión

La síntesis de nuestro organocatalizador quiral **5**, comenzó con la obtención por una parte de la prolina propargilada **3**, la cual se consiguió al someter a la trans-4-hidroxi-L-prolina a una de protección del grupo amino que de forma consecutiva permitió la formación del éster **1**. La posterior reacción de Grignard sobre el compuesto **1**, nos permitió obtener el heterociclo **2** en rendimientos moderados. Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis del biciclo **2**.

Con el biciclo **2**, y siguiendo el protocolo descrito por Pozzy y col, y a través de una reacción de sustitución (S_N2) se obtuvo la prolina propargilada **3** en rendimientos moderados. Esquema 2



Esquema 2. Síntesis de la prolina propargilada **3**.

De acuerdo al análisis de RMN, se logró determinar la estructura de la prolina propargilada **3**, observando algunas de las principales señales claves, tales como la presencia de una señal tripe (t) en 2.44 ppm y que integró para 1H, correspondiente al alquino del correspondiente propargilo. **Figura 3.**

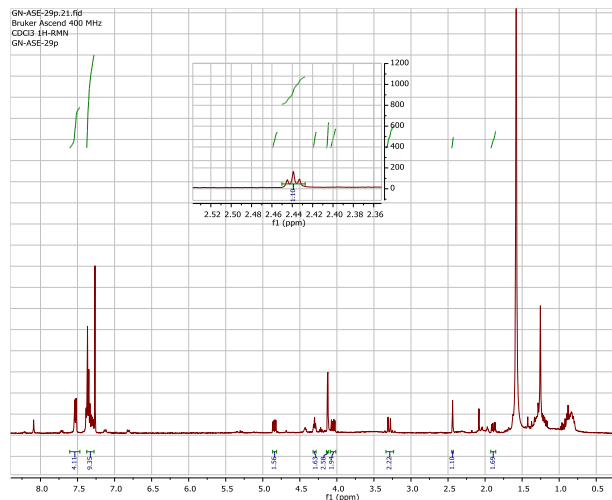
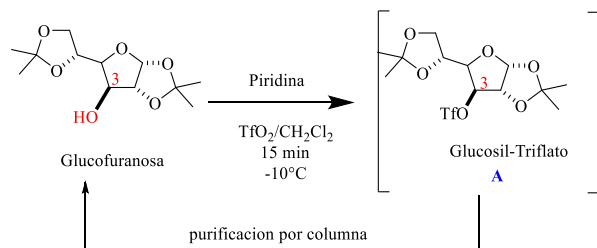


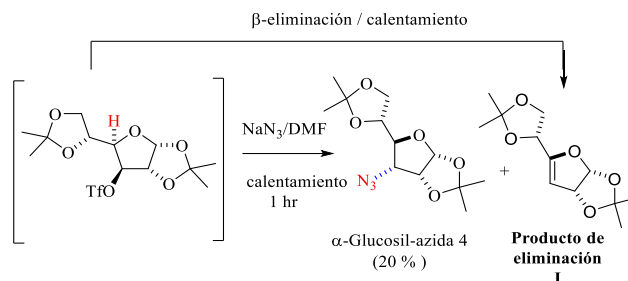
Figura 3. ¹H RMN prolina propargilada **3**.

De forma paralela se llevó a cabo la síntesis de la α -azida orgánica derivada de la glucufuranosa. Con la finalidad de introducir el grupo azido en la posición 3 y al mismo tiempo invertir la configuración de esta posición, la glucufuranosa fue tratada con anhídrido trifluoroacético y piridina permitiéndonos la obtención del triflato **A**. Es importante mencionar, que al intentar llevar a cabo la purificación de este intermediario clave, el producto obtenido era la materia prima de la cual se había partido, lo cual nos llevó a pensar que la acidez de la columna estaba provocando la hidrólisis de nuestro triflato. **Esquema 3**



Esquema 3. Síntesis del triflato **A**.

Teniendo esto en mente, la determinación del glucosil triflato **A** se llevó a cabo a través del análisis del crudo de reacción por ¹H RMN. De esta forma con el crudo en mano se procedió a la síntesis de la α -glucosil-azida **4**, para lograr esto el triflato **A** fue tratado con azida de sodio y DMF recién destilada, obteniendo así, la tan deseada glucosil azida **4**, en rendimientos bastante bajos (29%). **Esquema 4.**



Esquema 4. Protón ácido en posición β , responsable de la β -eliminación.

Estos desafortunados resultados nos llevaron a cuestionarnos cual era razón del bajo rendimiento, de acuerdo al análisis cromatográfico y el análisis por ¹H RMN fue posible percatarnos que aparte de nuestra azida también estaba formándose el producto de eliminación **I** en un 36% de rendimiento, si bien la formación de este producto de eliminación es termodinamicamente favorable, dado que tenemos un protón muy ácido en la posición β al grupo saliente, favoreciendo así la β -eliminación, un cambio en la concentración de la reacción nos permitió mejorar hasta en un 40% de rendimiento la síntesis de la azida **4**. Nuevamente el análisis por espectroscopía de infrarrojo mostró una banda de absorción ubicada en una longitud de onda de 2967.92 cm^{-1} el cual corresponde a los grupos metilos característicos de la α -glucosil azida **4**. Por otro lado también se aprecia una vibración en una longitud de 2106.84 cm^{-1} correspondiente al grupo N_3 . **Figura 4.**

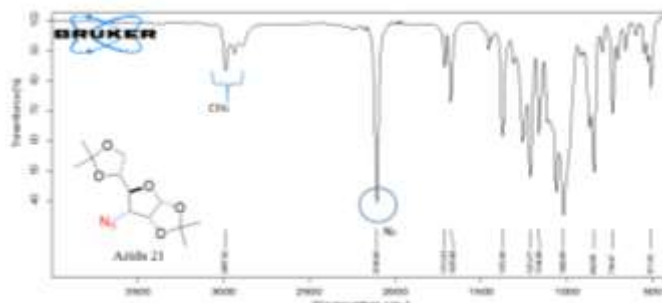
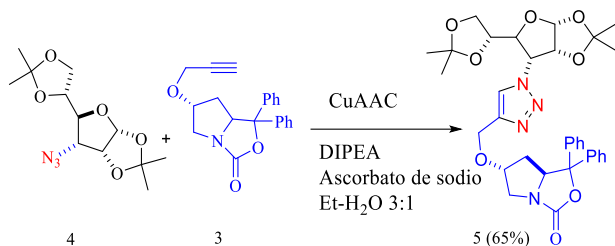


Figura 4. Espectro de IR, para la α -glucosil azida **4**.

Finalmente, la síntesis del potencial organocatalizador quiral glucosil-triazol-aminoácido **5**, fue sintetizado en un excelente rendimiento del 65% empleando como reacción clave, una reacción de cicloadición [3+2] catalizada por Cu(I). En este sentido la α -glucosil azida y aminoácido propargilado **3**, fueron colocados en un tubo de microondas con el respectivo catalizador de Cu, a 100°C durante 1 hora, conduciendo así al derivado aminoácido **5** como un sólido blanco en muy buenos rendimientos. **Esquema 5.**



Esquema 5. Reacción de cicloadición- síntesis del organocatalizador quiral **5**.

La elucidación estructural del organocatalizador se logró gracias al análisis espectroscópico de ^1H Y ^{13}C RMN del producto puro, permitiéndonos observar la presencia de una señal simple correspondiente a la señal vinílica el H del anillo triazólico en 7.68 y que integra para 1H, otra de las señales claves fue una señal doble en 6.24 que integra para 1H correspondiente al protón anomérico del anillo furánico. Figura 5.

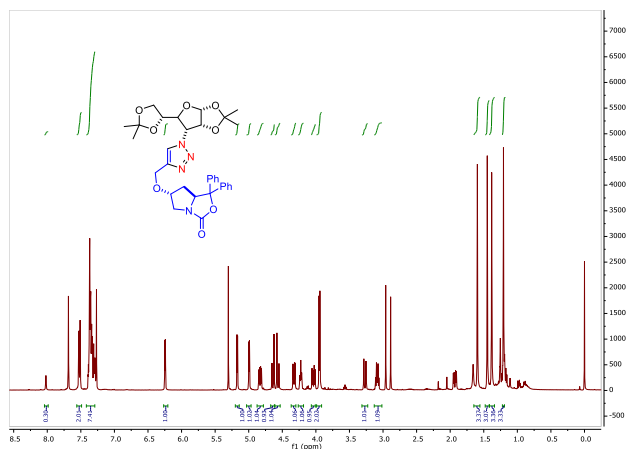


Figura 5: RMN ^1H del potencial organocatalizador **5**.

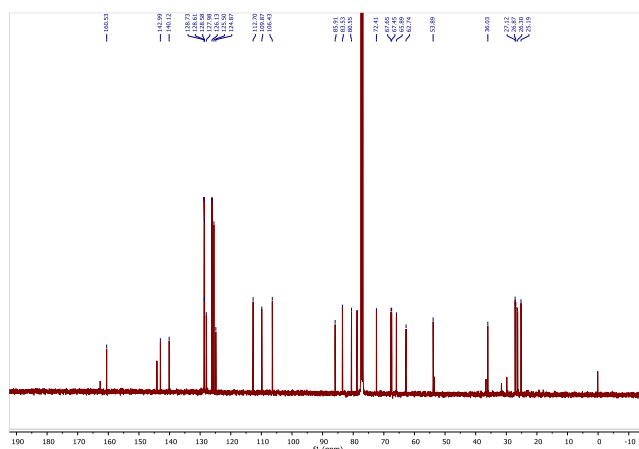


Figura 6: RMN ^{13}C del potencial organocatalizador **5**.

Conclusiones

Se sintetizó un potencial organocatalizador quiral, conformado por dos robustos sintones quirales y de fácil acceso, unidos por un anillo de triazol logrando su síntesis en pocas etapas, en buenos rendimientos y empleando reacciones estándares. La elucidación estructural de este interesante organocatalizador se determinó empleando técnicas espectroscópicas de ^1H y ^{13}C RMN, IR, así como por el punto de fusión.

Agradecimientos

A los laboratorios de RMN de la UAM-A y UAM-I, proyectos CONACyT 1014 y 255819 y UAM-A CBI12-19.

Referencias

- Mihali V., Foschi F., Penso M., Pozzi G. (2014). Chemoselective Synthesis of N-Protected Alkoxyprolines under Specific. *Eur. J. Org. Chem.* 24, 5351-5355.
- Mishra A., Mishra N., Tiwari V. K. (2016). Carbohydrate-Based Organocatalysts: Recent Developments and Future Perspectives. *Current Organic Synthesis* . 13, 176-219.
- Niu Y., Yan Z., Li G., Wei H., Gao G., Wua L., Liang Y. (2008). 1,2,3-Triazole-linked dendrimers as a support for functionalized and recoverable catalysts for asymmetric borane reduction of prochiral ketones *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 912-920.
- Puglisi, A.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Lay, L.; Polettia L. (2011). Novel carbohydrate-based bifunctional organocatalysts for nucleophilic addition to nitroolefins and imines. *Org. Biomol. Chem.* 9, 3295-3302.