

ACTIVACION DEL ENLACE C-H MEDIADA POR REACTIVOS HIPERVALENTES DE YODO (III)

Estrada Hernández Andrea Karime (1), Solorio Alvarado César Rogelio (2)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: karidcne@hotmail.es

2 [Departamento de Química, División de ciencia Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: csolorio@ugto.mx

Resumen

La relevancia de los indoles está ampliamente documentada en productos naturales de gran complejidad. Podemos mencionar su presencia en familias de alcaloides tetraciclos como Fisherindoles, Hapalindoles, Welwitindolinonas y Ambiguinas. En el presente trabajo se desarrolla la exploración inicial de nuestra propuesta en la activación del enlace C_{sp^2} -H utilizando reactivos de yodo hipervalente (III), para llevar a cabo la síntesis de núcleos indólicos a partir de vinilanilinas, optimizando dicha reacción con diversos ácidos.

Abstract

The relevance of indoles is widely documented in natural products of great complexity. Can mention its presence in alkaloids tetracycles families as Fisherindoles, Hapalindoles, Welwitindolinonas and Ambiguinas. In this paper the initial exploration of our proposal is developed in link activation C_{sp^2} -H using reagents hypervalent iodine (III), to carry out the synthesis of indole nuclei from vinilanilinas, optimizing said reaction with various acids.

Palabras Clave

Yodo Hipervalente (III); Vinilanilinas; Oxidación; Síntesis Orgánica;

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se desarrolla la exploración inicial de nuestra propuesta en la activación del enlace C_{sp^2} -H utilizando reactivos de yodo hipervalente (III), para llevar a cabo la síntesis de núcleos indólicos a partir de vinilaminas.

Antecedentes

La relevancia de los indoles está ampliamente documentada en productos naturales de gran complejidad. Podemos mencionar su presencia en familias de alcaloides tetraciclos como Fisherindoles, Hapalindoles, Welwitindolinonas y Ambiguinas¹

Por lo tanto el desarrollo de métodos de síntesis encaminados a preparar este sistema heterociclo es de suma importancia. A la fecha varios métodos utilizando metales y en ausencia de ellos han sido descritos. Entre los métodos de síntesis catalizados por metales de transición podemos mencionar el uso de Hg,² Ru,³ Zn,⁴ Au⁵ y Pd⁶ son de los más representativos.

A la fecha solamente un reporte involucrando reactivos hipervalentes de Yodo (III), ha sido descritos⁷.

A medida que nos acercamos a la clasificación de las rutas para la preparación de indoles, somos conscientes de que el asunto ha ocupado las mentes de los químicos orgánicos durante más de un siglo y es por ello que se tiene una clasificación de la síntesis de indoles.

Sin uso de metales de transición. Síntesis de Fisher, Síntesis de Madelung, Síntesis de Nenitzescu.

Con el uso de metales de transición síntesis de Larock., síntesis de Yanada, síntesis de Cossy.

Síntesis de materiales de partida.

La síntesis de los estirenos (MP) se efectuará iniciando de los correspondientes 2-nitro aldehídos o 2-nitro cetonas vía olefinación de Wittig para obtener los intermedios para su posterior

reducción del grupo nitro que formará las aminas y finalmente la tosilación del nitrógeno dará lugar a la formación de los materiales de partida (IMAGEN 1).⁸

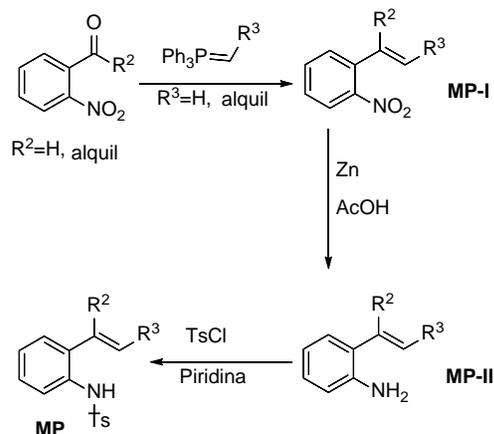


IMAGEN 1: Síntesis de indoles.

Activación del enlace C-H.

Los distintos reactivos hipervalentes de I(III) serán sintetizados siguiendo la referencia de Kitamura.⁹

La activación del enlace C-H, se ha definido como la transformación de una unidad inerte C-H en una más reactiva (v.g. C-M), la cual se logra a través de reacciones por ejemplo una adición oxidante¹⁰.

Es una de las mejores técnicas para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, representado en la IMAGEN 2.

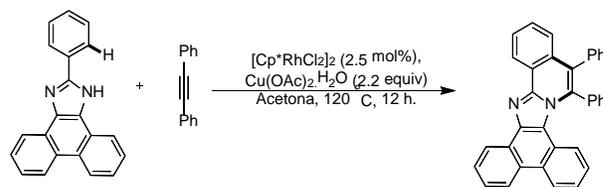


IMAGEN 2: activación de enlace C-H.

MATERIALES Y MÉTODOS

De acuerdo con la reacción IMAGEN 3 se preparó el compuesto de partida (4)

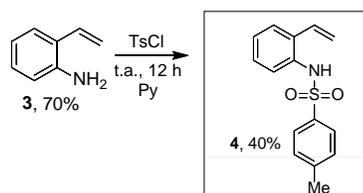
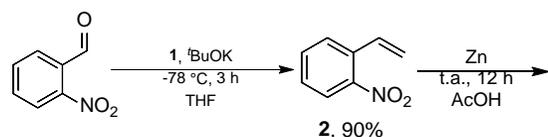
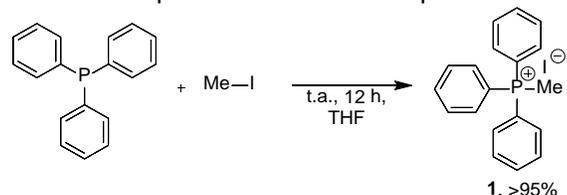


IMAGEN 3: Síntesis de material de partida (4)

Se colocaron 10 g de Trifenilfosfina en un matraz bola de 100 mL y se disolvieron en 40 mL de THF anhidro, se agregaron 2 equivalentes de Me-I formándose un precipitado blanco. Se colocaron 3.47 g de la sal de fosfonio en un matraz bola de dos bocas y en vacío para secar con atmosfera de nitrógeno, se pesaron 1.06 g de ^tBuOK, se agregó el THF anhidro y el ^tBuOK con agitación, el matraz se colocó en un recipiente de vidrio con acetona y posteriormente se le agregó hielo seco para obtener una temperatura de -78 °C, se pesó 1 g de 2-nitrobenzaldehído y se agregó lentamente en el matraz se dejó reposar 20 minutos a -78°C y posteriormente a temperatura ambiente 3 horas hasta terminar la reacción y obtener el compuesto (2). Se realizó una reducción con Zn y ácido acético por 12 horas para obtener (3) posteriormente se hizo una extracción con AcOEt, fue secado con NaSO₄, se concentró y se realizó la purificación del compuesto (3) en una columna cromatográfica de sílica gel con un gradiente de polaridad creciente AcOEt/Hexano. El compuesto (3) ya purificado se evapora obteniendo un aceite de color amarillo al que se le agrega TsCl y Py en agitación durante 12 horas, obteniendo el compuesto (4).

A partir de la reacción IMAGEN 4, se preparó el segundo compuesto de partida (5)

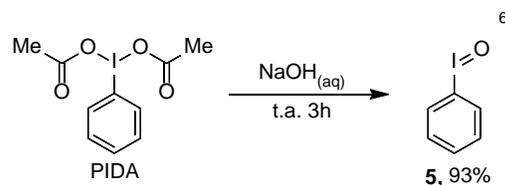


IMAGEN 4: Síntesis de material de partida (5)

Se pesaron 5 gramos de PIDA, se prepararon 100 mL de una solución de NaOH 1.9 M y se colocaron en un matraz bola de 250 mL con agitación por 3 horas, se filtró al vacío y se lavó con H₂O hasta que el pH de las guas madre fuera neutro, se dejó secar por un día a temperatura ambiente, se pulverizó y se guardó.

Una vez obtenidos los reactivos (4) y (5) de partida se realizó la activación C_{sp}²-H que se observa en la IMAGEN 5 optimizando dicha reacción con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos.

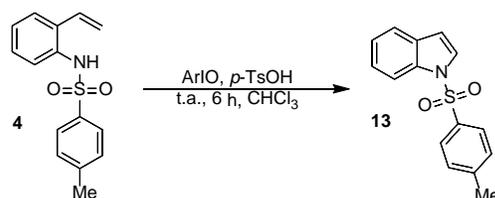


IMAGEN 5: Activación C_{sp}²-H

Los ácidos utilizados fueron ácido p-toluensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, 3,5-dimetilbencensulfónico, HCl y HNO₃, posteriormente las reacciones fueron caracterizadas mediante RMN para obtener los rendimientos.

Se utilizará de manera general el siguiente material de laboratorio: Material de vidrio (Vasos de precipitados, matraces bola de diversos volúmenes, matraces Erlenmeyer, columnas cromatográficas, pipetas Pasteur, viales, tubos de ensayo, probetas, tubos de RMN), Rotavapor, Parrillas eléctricas, balanzas, bomba de vacío y pistola de aire. Los equipos de Resonancia Magnética Nuclear, Bruker 500 MHz y 400 MHz, del Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas y Estructura Molecular UG-Conacyt, se utilizarán para la caracterización de cada compuesto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la metodología propuesta, con la síntesis de los compuestos de partida se realizó la activación C_{sp^2} -H y la optimización con diversos ácidos en IMAGEN 6 así como su posterior caracterización mediante RMN obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 1.

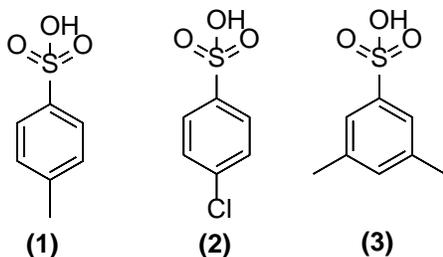


IMAGEN 6: (1) ácido p-toluensulfónico, (2) ácido clorobencensulfónico, (3) 3,5-dimetilbencensulfónico

Tabla 1: Rendimientos de la optimización con diversos ácidos

Entrada	Yodosobenceno	Ácido	Rendimiento
1	1	-	0%
2	1	(1)	38%
3	1	(2)	dec*
4	1	(3)	dec*
5	1	HCl	dec*
6	1	HNO ₃	5%

dec* = descomposición del reactivo de partida

El único ácido con el que se logró obtener un rendimiento considerable fue el ácido p-toluensulfónico con el HNO₃ también se mostró reacción pero con un rendimiento muy pequeño, y con el resto de los ácidos se observó una descomposición del material de partida por lo que la reacción no fue posible.

CONCLUSIONES

La activación del enlace C_{sp^2} -H logró llevarse a cabo con la metodología propuesta, esto debido a la formación *in situ* del reactivo de Koser, a partir del yodosobenceno y ácido, optimizando además

dicha reacción con diversos ácidos, obteniendo solo un buen rendimiento con el ácido p-toluensulfónico.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor el Dr. César Rogelio Solorio Alvarado que me dio la oportunidad de participar en este verano de investigación y adquirir nuevos conocimientos en el área de la química orgánica, a Kevin Arturo Juárez Ornelas por dejarme aprender algo de los muchos conocimientos que él tiene, muchas gracias Kevin además de ser una excelente persona eres un químico aún mejor.

REFERENCIAS

- [1] Aislamiento: Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Sitka, T. A. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9935-9942. Síntesis convergente enantioselectiva de Welwitindolinona A y Fisherindoles I y G: Ritche, J. M.; Baran, P. S. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15394-15396.
- [2] Utilizando Hg(OTf)₂: Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. Tetrahedron Letters 2007, 48, 1871-1874. Utilizando Silifeniltriflato de Hg: Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Hirai, Y.; Namba, K.; Imagawa, H.; Nishizawa M. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1244-1247.
- [3] Utilizando RuH(CO)Cl(PPh₃)₃: a) Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. Eur. J. Org. Chem. 2009, 4606-4613. b) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. J. Org. Chem. 2006, 71, 4255-4261. c) Utilizando [RuL₂Cp(MeCN)](PF₆) donde L= Py-2,6(PPh₂)₂: Fair, N. R.; Lee, P. J.; Rheingold, A. L.; Grotjahn, D. B. Chem. Eur. J. 2010, 16, 7992-7995.
- [4] Utilizando Et₂Zn: Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao G. J. Org. Chem. 2007, 72, 5731-5736.
- [5] a) Chan, M. W.; Amarante, G. W.; Toste, F. D. Tetrahedron 2011, 67, 4306-4312. b) González-Gómez, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. Eur. J. Org. Chem. 2009, 5057-5062.
- [6] a) Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. J. Org. Chem. 1996, 61, 3584-3585. b) Krolski, M. E.; Renaldo, A. F.; Rudisill, D. E.; Stille, J. K. J. Org. Chem. 1988, 53, 1170-1176.
- [7] Souto, J. A.; Matínez, C.; Velilla, I.; Muñiz, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1324-1328.
- [8] Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nakagawa M.; Nishida A. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 827831
- [9] Hossain, M. D.; Kitamura, T. J. Org. Chem. 2005, 70, 6984-6986.