

SÍNTESIS DE ALQUINOS INTERNOS ASIMÉTRICOS

Martínez Salazar Adrián Alejandro (1), Serrano Torres Oracio (2), Esqueda Oliva Ana Cristina (3)

1 [Licenciatura en Química, Universidad de Guanajuato] | [adrian-mtz2@hotmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [oraciosinh@gmail.com]

3 [Colegio de Nivel Medio Superior, Escuela de Nivel Medio Superior de León, Universidad de Guanajuato] | [cris_esq@yahoo.com]

Resumen

El presente artículo describe las diversas condiciones y metodologías utilizadas para sintetizar y caracterizar una familia pequeña de alquinos internos asimétricos a través de la reacción de acoplamiento Csp²-Csp², catalizada por especies de paladio (Pd), debido a la importancia de ellos en diferentes campos de la química en la actualidad. También se plantean los resultados obtenidos de rendimiento de cada una de las reacciones de catálisis efectuadas durante el proyecto de investigación, los materiales utilizados para cada una de las reacciones y finalmente las conclusiones obtenidas.

Abstract

This article describes the various conditions and methodologies used to synthesize and characterize a small family of asymmetric internal alkynes through the coupling reaction CSP²-CSP², catalyzed by palladium species (Pd), because of the importance of them in different fields chemistry today. The results of performance of each of the catalysis reactions carried out during the research project, the materials used for each of the reactions and finally the conclusions are also raised.

Palabras Clave

Alquinos; Acoplamiento de Sonogashira; Catálisis; Reacción Química

INTRODUCCIÓN

[1] La química orgánica hoy en día se define como la rama de la química encargada del estudio de los compuestos de carbono, la importancia de ella radica en que a diferencia de otros elementos, el átomo de carbono puede formar enlaces fuertes con otros átomos de carbono y otra gran variedad de elementos ya sea en forma de cadenas, anillos o combinación de ambos. Debido a esta gran variedad de posibilidades de enlaces en la química orgánica, la misma se divide en varios grupos funcionales dependiendo su estructura, conexión entre átomos, y elementos unidos al átomo de carbono entre los que destacan el grupo funcional trabajado en este proyecto, los alquinos.

Los alquinos son compuestos orgánicos, los cuales se emplean en diversos campos de la Química, por ejemplo en la síntesis de productos naturales, especies bioactivas o polímeros semiconductores. [2] Por ello, surge de manera natural la necesidad de desarrollar o encontrar las

Condiciones ideales de metodologías que permitan obtenerlos de manera selectiva y eficiente, en escala de gramos. Dentro de los métodos sintéticos de vital importancia y ampliamente utilizados se encuentra la reacción de acoplamiento de enlace C-C entre dos alquinos terminales o un haluro de arilo con un alquino terminal, a través del empleo de especies de paladio, las cuales actúan como catalizadores o precursores catalíticos (Acoplamiento de Sonogashira). [3] El presente trabajo de investigación es la primera etapa de un proyecto mayor, el cual tiene por objetivo: hacer reproducibles y optimizar las condiciones de reacción reportadas en la bibliografía, las cuales nos permitirán sintetizar una nueva familia pequeña de alquinos internos asimétricos. [4-5] La segunda etapa será dirigida a obtener ligandos potencialmente tridentados asimétricos a través de la reacción de química click.

Finalmente, la tercera etapa consistirá en sintetizar, caracterizar y estudiar la reactividad de una serie de complejos con metales de transición del grupo 9.

MATERIALES

Instrumentos

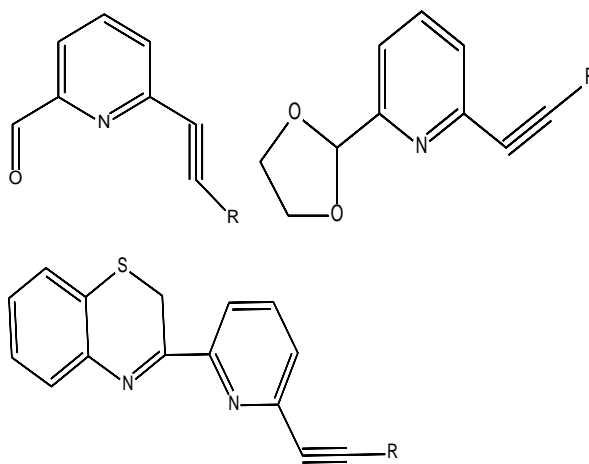
Parrilla de calentamiento, agitador magnético, soportes universales, pinzas, tubos de ensaye, vasos de precipitados, matraz balón, matraz Erlenmeyer, aro metálico, balanza analítica, embudo de separación, Línea de Schlenk y Ampolla.

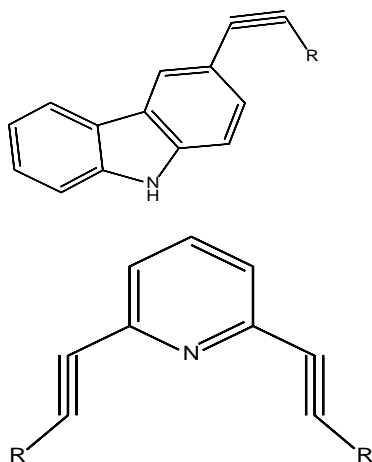
Reactivos

Acetonitrilo; 6-Bromo-2-Pyridinocarboxaldehído; 2-(6-bromopyridin-2-yl)benzo[d]thiazole; Fenilacetileno (98%); Pirrolidina (97%); 2,6-Dibromopyridina (98%); Trifenilfosfina (99%); Carbazol bromado; 6-Bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)Pyridina; Alcohol propargílico (99%); Acetato de Paladio (II); Cloruro de Paladio (II).

MÉTODOS

En este apartado se muestran las síntesis de los siguientes alquinos asimétricos siguiendo diferentes metodologías para su obtención.





R= MeOH, Ph

Síntesis de 6-(feniletinil)-2-Piridincarboxaldehído

Método A:

En una ampolla de reacción se adiciona 100 mg de 6-bromo-2piridincarboxaldehído, 2 mg de PdCl₂, 6 mg de PPh₃. A continuación se coloca bajo atmosfera inerte (mediante técnica de Schlenk) Agua destilada (5 ml), Fenilacetileno (70.8 µl) y pirrolidina (88 µl) respectivamente. Reacción a 120° en baño de arena y agitación durante 2 h. Al concluir se extrae mediante Acetato de etilo, se extrae el agua con Na₂SO₄, se filtra y seca mediante rota vapor.

Método B:

En un tubo de ensaye de boca ancha se adiciona 100 mg de 6-bromo-2piridincarboxaldehído, 3 mg de Pd(OAc)₂, 6 mg de PPh₃. A continuación se coloca Acetonitrilo (3 ml), Fenilacetileno (70.8 µl) y pirrolidina (88 µl) respectivamente y se sella el tubo mediante un corcho que se asegura con un alambre. La reacción se coloca a 120° en baño de arena y en agitación durante 2 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

Método C:

En una ampolla de reacción, se adicionan 100 mg de 6-bromo-2piridincarboxaldehído, 2 mg de PdCl₂, 6 mg de PPh₃. A continuación se adiciona

Acetonitrilo (3 ml), posteriormente Fenilacetileno (70.8 µl) y finalmente pirrolidina (88 µl). Reacción a 120° en baño de arena y agitación durante 2 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

Método D:

En una ampolla de reacción, se adicionan 100 mg de 6-bromo-2piridincarboxaldehído, 2 mg de PdCl₂, 6 mg de PPh₃. A continuación se adiciona Acetonitrilo (3 ml), posteriormente Fenilacetileno (70.8 µl) y finalmente pirrolidina (88 µl). Reacción a temperatura ambiente, agitación durante 60 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

Síntesis de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-(feniletinil)-piridina

Método A:

En una ampolla de reacción se agregan 120 mg del compuesto protegido junto con 3 mg de Pd(OAc)₂ y 6 mg de PPh₃. A continuación se adicionan 5 ml de Acetonitrilo, fenilacetileno (70.8 µl) y pirrolidina (88 µl) respectivamente. Reacción a 60° en baño de arena y agitación durante 3 h. A continuación se separa con éter, se filtra, se extrae el agua que pueda haber con Na₂SO₄ y finalmente se seca en la línea de Schlenk.

Método B:

En una ampolla de reacción se agrega el compuesto protegido (250 mg), Pd(OAc)₂ (5 mg) y PPh₃ (12 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (10 ml), fenilacetileno (148.4 µl) y la pirrolidina (185.17 µl) respectivamente. Reacción a 70° en baño de arena y agitación durante 3 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

Síntesis de 3-(6-(feniletinil)pyridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]thiazina

En una ampolla de reacción se agrega 2-(6-bromopyridin-2-yl)benzo[d]thiazol (100 mg), Pd(OAc)₂ (3 mg) y PPh₃ (5 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (5 ml), fenilacetileno (70.8 µl) y pirrolidina (88 µl) respectivamente. Reacción a 60° en baño de arena y agitación durante 3 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

Síntesis de 3-(feniletinil)-9H-carbazol

Método A:

En una ampolla de reacción se agregan carbazol bromado (200 mg), Pd(OAc)₂ (4 mg) y PPh₃ (9 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (5 ml), fenilacetileno (106.45 µl) y pirrolidina (133.5 µl) respectivamente. Reacción a 70-80° en baño de arena y agitación durante 47 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk, se separan las fases con éter etílico, se filtra, se extrae el agua que pueda haber con Na₂SO₄ y se seca de nueva cuenta en la línea.

Método B:

Mismo procedimiento, aumento solamente de la cantidad de solvente (10 ml).

Síntesis de 2,6-Bis(feniletinil)piridina

Método A:

En una ampolla de reacción se agrega 2,6-dibromopiridina (100 mg), Pd(OAc)₂ (1 mg) y PPh₃ (3 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (5 ml), fenilacetileno (134 µl) y pirrolidina (41.4 µl) respectivamente. Reacción a 70-80° en baño de arena y agitación durante 40 h. Al concluir se seca en línea de Schlenk, se separa con éter etílico las fases, se filtra, se extrae el agua que pueda haber con sulfato de sodio y se vuelve a secar en la línea.

Método B:

Mismo procedimiento cambiando temperatura (100-105°), solvente (agua 5 ml) durante 2 h.

Síntesis de 3-(6-(1,3-dioxolan-2-yl)piridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol

En una ampolla de reacción se agrega el compuesto protegido (200 mg), Pd(OAc)₂ (4 mg) y PPh₃ (11 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (10 ml), fenilacetileno (62.8 µl) y pirrolidina (128.29 µl) respectivamente. Reacción a 70-80° en baño de arena y agitación durante 1 h. Al concluir se seca en línea de Schlenk, se separa con CH₂Cl₂ las fases, se filtra, se extra el agua que

pueda haber con sulfato de sodio y se vuelve a secar en la línea.

Síntesis de 3-(6-(2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol

En una ampolla de reacción se agrega 2-(6-bromopyridin-2-yl)benzo[d]thiazol (200 mg), Pd(OAc)₂ (3 mg) y PPh₃ (7 mg). A continuación se adiciona Acetonitrilo (10 ml), fenilacetileno (45.9 µl) y pirrolidina (108.15 µl) respectivamente. Reacción a 70-80° en baño de arena y agitación durante 2 h. Al concluir se seca en la línea de Schlenk.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se muestran los espectros de cada reacción y su rendimiento.

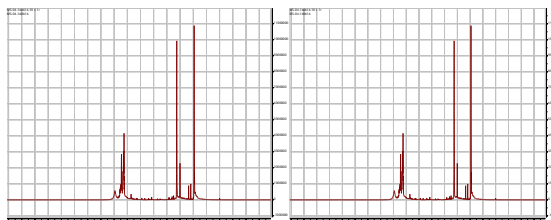


IMAGEN 1-2: Espectros de RMN ¹H de 6-(feniletinil)-2-Piridincarboxaldehido

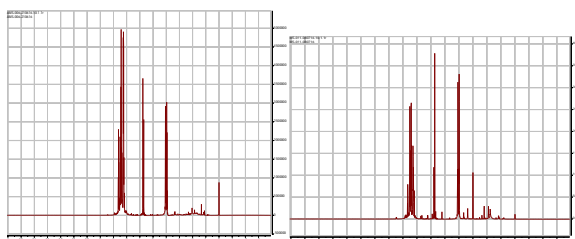


IMAGEN 3-4: Espectro de RMN ¹H de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-6-(feniletinil)-piridina
Metodología (IZO) Metodología B (Der)

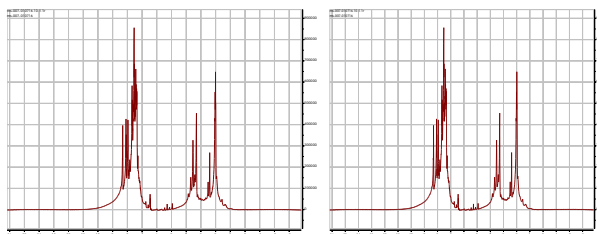


IMAGEN 5-6: Espectros de RMN ¹H de 3-(6-(feniletinil)piridin-2-il)-2H-benzo[b][1,4]thiazina

Tabla 1: Resultados espectroscópicos de rendimiento

Reacción	Rendimiento
1	Regular pero descomposición al momento de purificar por columna
2	45% Método A 65% Método B
3	30% por descomposición
4	70% en ambas
5	30% mono sustitución 30% di sustitución 10% Auto acoplamiento del alquino Resultados iguales en ambas metodologías pero mayor pureza de A
6	No se alcanzó a determinar
7	No se obtuvo producto a la temperatura trabajada

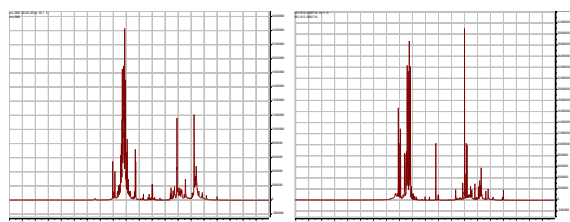


IMAGEN 7-8: Espectros de RMN ¹H de Síntesis de 3-(feniletinil)-9H-carbazol

Metodología A (Izq.) Metodología B (Derecha)

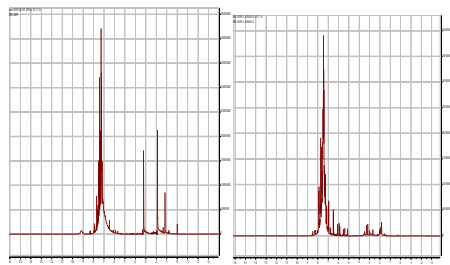


IMAGEN 9-10: Espectros de RMN ¹H de 2,6-Bis(feniletinil)piridina

Metodología A (Izq.) Metodología B (Derecha)

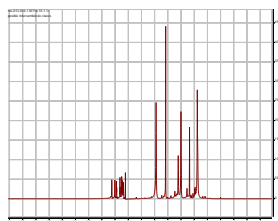


IMAGEN 11: Espectro de RMN ¹H de 3-(6-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol

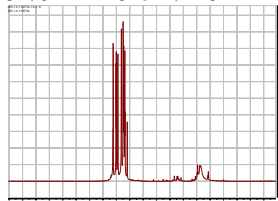


IMAGEN 12: Espectro de RMN ¹H de 3-(6-(2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol

CONCLUSIONES

Se pudo concluir en base a los resultados obtenidos que las metodologías trabajadas en este proyecto son factibles para la síntesis de los compuestos buscados, debido a que aportan rendimientos regulares o buenos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Universidad de Guanajuato por permitirme realizar de manera satisfactoria esta estancia. A mi asesor EL Dr. Oracio Serrano Torres por darme la confianza y la paciencia de realizar este proyecto conmigo y de trasmitirme este cumulo de conocimientos y herramientas en el trabajo de laboratorio. Y finalmente a mi tutora la Dra. Ana Cristina Esqueda Oliva por motivarme a realizar la estancia e introducirme al ámbito de la investigación.

REFERENCIAS

- [1] Wade, JR. (2004). Química Orgánica (5ta Edición). Madrid: Pearson
- [2] Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Chem. Rev. 2004, 104, 3079.
- [3] Miyaura, N. Cross-Coupling Reaction; Springer: Berlin, 2002.
- [4] Leon, T.,; Quinino, P.; Chen, Q.; Knochel, P.; Synt., 2014, 46, 1374.
- [5] J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie, J. Org. Chem., 2005, 70, 4393.