

Obtención de alfa-cetoésteres mediante oxidación de alfa-cianoésteres con dimetildioxirano

Oscar R. Suárez-Castillo ^a, José J. Cordero-Pérez ^b

Abstract:

Los compuestos alfa-cetoésteres son de gran importancia debido a que estos compuestos tienen diferentes aplicaciones como el de ser iniciadores de la fotopolimerización, precursores en la síntesis de diferentes aminoácidos y otros son biológicamente activos, sin embargo, la mayoría de los métodos que se conocen para su obtención implican condiciones drásticas de reacción o la utilización de catalizadores de metales de transición, los cuales en muchas ocasiones son tóxicos y de costo elevado o no son fáciles de conseguir.

Keywords:

Alfa-cetoésteres, alfa-cianoésteres, DMD, dioxiranos

Resumen:

Los compuestos alfa-cetoésteres son de gran importancia debido a que estos compuestos tienen diferentes aplicaciones como el de ser iniciadores de la fotopolimerización, precursores en la síntesis de diferentes aminoácidos y otros son biológicamente activos, sin embargo, la mayoría de los métodos que se conocen para su obtención implican condiciones drásticas de reacción o la utilización de catalizadores de metales de transición, los cuales en muchas ocasiones son tóxicos y de costo elevado o no son fáciles de conseguir.

Palabras Clave:

Alfa-cetoésteres, alfa-cianoésteres, DMD, dioxiranos

Introducción

Los productos naturales han servido como fuente importante de medicamentos desde la antigüedad. Aproximadamente la mitad de los fármacos que se comercializan actualmente se derivan de fuentes naturales, como plantas, microorganismos terrestres y organismos marinos, los cuales representan un recurso natural para el descubrimiento de nuevos compuestos con actividad biológica.

Por su parte, la síntesis química juega un papel muy importante en la química de los productos naturales, siendo uno de sus principales objetivos el desarrollar nuevas metodologías que permitan obtener compuestos orgánicos de manera fácil, rápida, con bajo costo, disponibilidad óptima, con menos efectos secundarios, un índice terapéutico aceptable y en consecuencia que puedan ser candidatos para el desarrollo de nuevos fármacos.¹

Por otro lado, los compuestos químicos alfa-cetoésteres son intermediarios clave para la síntesis de sustancias importantes tal como compuestos ópticamente activos, fármacos y otras moléculas orgánicas. Son ampliamente utilizados como materiales de partida en reacciones de intercalación, síntesis de ácidos carboxílicos, compuestos heterocíclicos, síntesis asimétrica de alfa-hidroxicetonas,²⁻³ inhibidores de peptidasas,⁴⁻⁷ iniciadores de la fotopolimerización, precursores en la síntesis de diferentes aminoácidos,⁸ alfa-cetoácidos,^{9,10} alfa-hidroxiésteres¹¹⁻¹³ y otros son biológicamente activos.¹⁴⁻¹⁶ Además, estos compuestos poseen reactividad electrofílica en la síntesis de alcaloides y de otros productos naturales.¹⁷

El interés por obtener compuestos con aplicación biológica o que sirvan como precursores en la síntesis de otras moléculas importantes ha impulsado a la búsqueda de nuevos reactivos y condiciones de reacción que permitan llevar a cabo transformaciones novedosas y creativas permitiendo disminuir el número de pasos en

^a Oscar R. Suarez Catillo, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

^b José Juan Cordero Pérez, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Email: jose_cordero@uaeh.edu.mx

una ruta de síntesis dada.¹⁸ Se ha demostrado que los dioxiranos son utilizados como agentes oxidantes versátiles permitiendo de manera eficiente transferir un átomo de oxígeno a una gran variedad de diferentes sustratos.^{19,20} Entre los dioxiranos, el dimetildioxirano (DMD) ha demostrado ser un oxidante conveniente y eficaz en condiciones neutras²² debido a su gran habilidad para transferir un átomo de oxígeno a una amplia variedad de compuestos.²³ Es generado in-situ a partir del peróxido inorgánico KHSO_5 y acetona, ha servido para oxidar diversos compuestos como alquenos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas y compuestos con azufre entre otros (Esquema 1).²⁴⁻³⁸

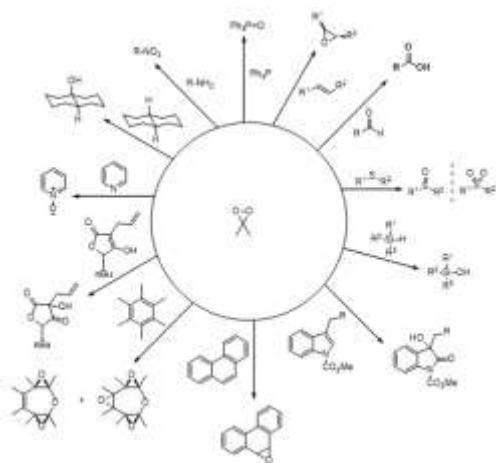


Figura 1. Actividad oxidante del dimetildioxirano.

Debido a la importante actividad que tienen los alfa-cetoésteres, se han desarrollado diversas estrategias de síntesis para su obtención.

Entre los métodos más recientes está el descrito por Kumar y colaboradores³⁹ quienes llevaron a cabo una resolución cinética oxidativa de mezclas racémicas de diferentes alfa-hidroxiésteres para obtener alfa-hidroxiésteres enantioméricamente enriquecidos. Por ejemplo, llevaron a cabo la oxidación del alfa-hidroxiéster **1** con TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) en tolueno y un catalizador del tipo L-Co(OAc)_2 , usando oxígeno molecular como único agente oxidante, dando lugar al alfa-cetoéster **2** en 40% de rendimiento y obteniendo el alfa-hidroxiéster (R)-**1** enriquecido enantioméricamente (Esquema 2).

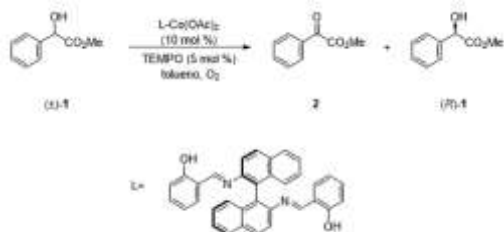


Figura 2. Oxidación del alfa-hidroxiéster (±)-1 con oxígeno molecular y el complejo L-Co(OAc)_2 .

Por su parte, Su y colaboradores⁴⁰ llevaron a cabo la oxidación aeróbica del alfa-haloéster **3** con Li_2CO_3 utilizando el catalizador $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$ y el cocatalizador 4-metoxipiridina en dimetilacetamida (DMA), expuesto a luz solar y al aire para obtener el alfa-cetoéster **4** (Esquema 3).

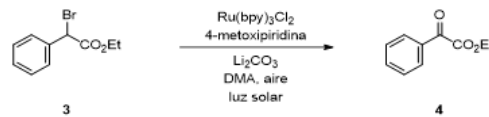


Figura 3. Uso de luz solar y aire en la oxidación de alfa-haloésteres.

Por otro lado, debido a la importante actividad que presentan los alfa-cetoésteres, en la literatura se han descrito diversos métodos para su obtención; sin embargo, la mayoría de estos métodos implican condiciones drásticas de reacción o la utilización de catalizadores de metales de transición, los cuales en muchas ocasiones son tóxicos y de costo elevado o no son fáciles de conseguir.

Por tal motivo, en este trabajo se describe un método fácil y rápido para la oxidación de compuestos derivados de alfa-cianoésteres utilizando dimetildioxirano (DMD).

Resultados

Con el objetivo de llevar a cabo la oxidación de la posición alfa al grupo carbonilo del alfa-cianoéster **5**, **7** y **8**, éstos se trataron con DMD en acetona, generado in-situ a partir del peróxido inorgánico KHSO_5 y acetona, en buffer de NaHCO_3 durante 1.5 h para obtener como producto de oxidación el alfa-cetoéster **6**, **2**, **9** y **10** con 74, 77, 20 y 42% de rendimiento respectivamente (Esquema 4).

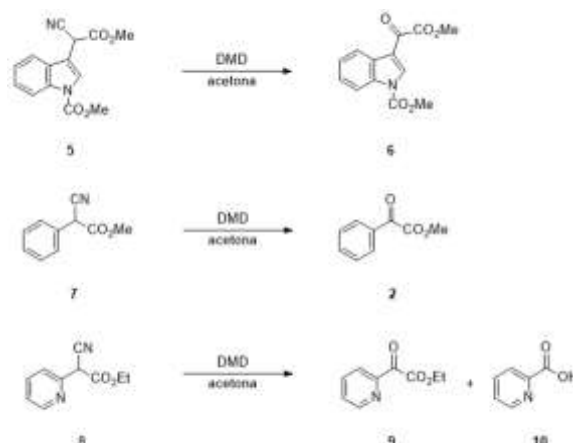


Figura 4.

Conclusión

La reacción de oxidación con DMD de los alfa-cianoésteres **5**, **7** y **8** dió los correspondientes alfa-cetoésteres **6**, **2**, y **9** de manera eficiente. Debido a que la oxidación del alfa-cianoéster **8** generó al ácido picolínico **10** como compuesto principal se concluye que cuando el anillo aromático contiene átomos que originan que tenga naturaleza electroattractora el alfa-cetoéster esperado es muy reactivo en el medio de reacción por lo que se oxida hasta al ácido correspondiente.

Referencias

1. Tringali C. en *Bioactive Compounds from Natural Sources. Isolation, characterisation and biological properties.* 1 ed, TAYLOR & FRANCIS, e-Library Italia, 2004.
2. Xiao Y., Xia Y., Rong C., Huang H., Mao L., Fu Z., Yu N. y Yin D., *Catal. Commun.*, 2013, 37 109-113.
3. Stergiou A., Bariotaki A., Kalaitzakis D. y Smonou I., *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 7268-7273.
4. Han W., Hu Z., Jiang X. y Decicco C.P., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 711-713.
5. Li Z., Patil G. S., Golubski Z. E., Hori H., Tehrani K., Foreman J. E., Eveleth D. D., Bartus R. T. y Powers J. C., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3472-3480.
6. Angelastro M. R., Mehdi S., Burkhart J. P., Peet N. P. y Bey P., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 11-13.
7. Otto H.-H. y Schirmeister T., *Chem. Rev.*, 1977, 97, 133-171.
8. Katritzky A. R., Wang Z. y Wells A. P., *Org. Prep. and Proced. INT.*, 1995, 4, 457-462.
9. Nimitz S. J. y Mosher S. H., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 211-213.
10. Cooper J. L. A., Ginos Z. J. y Meister A., *Chem. Rev.*, 1983, 83, 321-358.
11. Nakamura K., Inoue K., Ushio K., Oka S. y Ohno A., *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2589-2593.
12. Grison C., Coutrot F. y Coutrot P., *Tetrahedron*, 2002, 58, 2735-2741.
13. Fennie W. M., DiMauro F. E., O'Brien M. E., Annamalai V. y Kozlowski C. M., *Tetrahedron*, 2005, 61, 6249-6265.
14. Harb W., Ruiz-López M. F., Coutrot F., Grison C. y Coutrot P., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 6996-7008.
15. Harvey A. J. y Abell A. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 2441-2444.
16. Harvey A. J. y Abell A. D., *Tetrahedron*, 2000, 56, 9763-9771.
17. Ihmels H., Maggini M., Prato M. y Scorrano G., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 6215-6218.
18. Patricio Quiroga M., Tesis de licenciatura "Oxidación de alfa-cianoésteres y alfa-alcoxicarbonilésteres con dimetildioxirano". Centro de Investigaciones Químicas de la U.A.E.H. Mineral de la Reforma, Hidalgo (2005).
19. Córdova-Guerrero I., San Andrés L., Leal-Orozco E. A., Padrón M. J., Cornejo-Bravo M. J. y León F., *Tetrahedron Lett.*, 2013, 54, 4479-4482.
20. Winkeljohn R. W., Vásquez C. P., Strekowski L. y Baumstark L. A., *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 8295-8297.
21. Ferrer M., Gibert M., Sánchez-Baeza F. y Messeguer A., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3585-3586.
22. Adam W., Jeko J., Lévai A., Nemes C., Patonay T. y Sebok P., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3669-3672.
23. Mikula H., Svatunek D., Lumpi D., Glöcklhofer F., Hametner C. y Fröhlich J., *Org. Process Res. Dev.*, 2013, 17, 313-316.
24. Murray W. R., *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1187-1201.
25. Murray W. R. y Jeyaraman R., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 2847-2853.
26. Murray W. R., Jeyaraman R. y Mohan L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 2470-2472.
27. Murray W. R. y Singh M., *Org. Synth.*, 1997, 74, 91.
28. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amade M. y Rastelli A., *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 811-823.
29. Zeller K-P., Kowallik M. y Haiss P., *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 2310-2318.
30. Adam W., Curci R. y Edwards J. O., *Acc. Chem. Res.*, 1989, 22, 205-211.
31. Adam W. y Prechtl F., *Chem. Ber.*, 1991, 124, 2369-2372.
32. Adam W. y Smerz A. K., *Tetrahedron*, 1996, 52, 5799-5804.
33. Mello R., González-Núñez M. E. y Asensio G., *Synlett*, 2007, 47-50.
34. Shustov G. V. y Rauk A., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5413-5422.
35. Adam W., Yuk-Yee C., Cremer D., Gauss J., Scheutzow D. y Schindler M., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2800-2803.
36. D'Accolti L., Fusco C., Annesse C., Rella M. R., Turteltaub J. S., Williard P. G. y Curci R., *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 8510-8513.
37. Schobert R., Siegfried S., Weingärtner J. y Nieuwenhuyzen M., *J. Chem. Perkin Trans. 1*, 2001, 2009-2011.
38. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, 2006, 62, 3040-3051.
39. Kumar A. S. y Sekar G., *Chem. Commun.*, 2010, 46, 7235-7237.
40. Su Y., Zahang L. y Jiao N., *Org. Lett.*, 2011, 13, 2168-2171.