

ACTIVIDAD CATALÍTICA DE PEG-SO₃H EN REACCIONES DE ACETILACIÓN

María Belén Colombo Migliorero¹, Cintia C. Santiago², Agustín Ponzinibbio²

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. Jorge J. Ronco”, UNLP, 47 N° 257, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, 47 y 115, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina

mbmigliorero@quimica.unlp.edu.ar

RESUMEN: En el presente trabajo se sintetizó PEG-SO₃H y se testeó la actividad catalítica del mismo para la acetilación de diferentes sustratos. Se pudo utilizar eficazmente el catalizador preparado para la acetilación de aldehídos, alcoholes simples, azúcares, y O-glicósidos. Se obtuvieron buenos rendimientos, con tiempos de reacción cortos, y se consiguió una muy alta estereoselectividad anomérica en la acetilación de O-glicósidos. La mayoría de las reacciones de síntesis se realizaron en condiciones libres de solvente y a temperatura ambiente.

PALABRAS CLAVE: PEG-SO₃H, acetilación, O-glicósidos.

La reacción de acetilación es una transformación comúnmente utilizada en síntesis orgánica tanto para obtener derivados de ácidos carboxílicos, como para proteger hidroxilos en reacciones de varios pasos. Las reacciones de acetilación suelen llevarse a cabo en presencia de piridina como catalizador a pesar de la toxicidad de la misma. La baja nucleofiliidad de los grupos hidroxilo en los carbohidratos conduce a la necesidad de activación de los agentes acilantes mediante la adición de derivados de piridina como co-catalizadores para acelerar la reacción, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En la bibliografía se detallan una variedad de catalizadores ácidos de Lewis que han sido utilizados para las acetilaciones: InCl₃, In(OTf)₃, ZnCl₂, Fe₂(SO₄) [1], FeCl₃, A pesar de su utilidad, muchos de estos promotores tienen deficiencias como para ser usados en la acetilación de derivados de carbohidratos, que incluyen la toxicidad, el uso de reactivos caros, intolerancia a la humedad, la necesidad de la preparación del catalizador, la incompatibilidad con los derivados de hidratos de carbono que contienen grupos funcionales sensibles a ácidos, el uso de un exceso de anhídrido acético, etc. Debido a lo anteriormente expuesto, se investiga en este trabajo la utilidad del PEG-SO₃H como un catalizador eco-compatible para las reacciones de acetilación.

Los catalizadores soportados en polímeros orgánicos son de gran interés en síntesis orgánica por la posibilidad que brindan de recuperarse fácilmente y reutilizarse. Lo habitual es utilizar soportes prefabricados los cuales son modificados químicamente para introducir el catalizador, por ejemplo, las resinas de estireno [2], polietilenglicol [3], [4], y polímeros de prolina [5]. El polietilenglicol (PEG) es conocido por ser económico, térmicamente estable, recuperable, no tóxico, y fácilmente degradable. Este es un polímero que se ha utilizado en síntesis orgánica como solvente de reacción, y en los últimos años algunos derivados del mismo como catalizadores. En particular el PEG con grupos ácidos sulfónicos reemplazando los hidroxilos terminales (PEG-OSO₃H) es un ácido orgánico suave, no volátil y no corrosivo. Se ha utilizado como catalizador ácido reutilizable en una serie de reacciones [6], [7], [8].

El catalizador PEG-SO₃H utilizado en este trabajo se preparó de la siguiente manera: se disolvió el PEG-6000 en diclorometano, se enfrió a 0°C, se agregó el ácido clorosulfónico, y se dejó con agitación magnética

por 12 hs. Luego se evaporó el solvente en vacío, se lavó con éter etílico para precipitar el producto, se filtró y se secó en vacío.

Ya sintetizado el catalizador, en primer lugar se ensayó la reacción entre benzaldehído y anhídrido acético. Para esto se agregaron en un balón 4,9 mmol de benzaldehído, 12,27 mmol de anhídrido acético, 100 mg del catalizador, y se agitó magnéticamente por media hora. La mezcla de reacción se disolvió en diclorometano, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, y se lavó con agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el solvente en vacío y se secó en alto vacío (0,005 mmHg) hasta peso constante. Se obtuvo un rendimiento del 54 % del producto aislado.

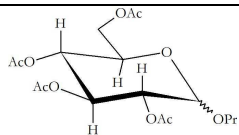
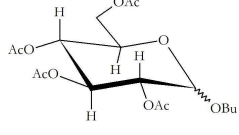
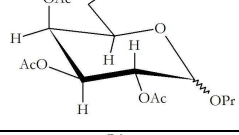
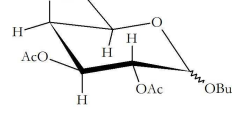
Posteriormente, se ensayó la reacción entre α -naftol y anhídrido acético. En un balón se agregaron 5 mmol de α -naftol y se lo disolvió en diclorometano. Luego se agregaron 5,3 mmol de anhídrido acético, 100 mg de catalizador, y se agitó magnéticamente por una hora. Luego se realizó el aislamiento de la misma manera que se detalló para la reacción del benzaldehído. Se obtuvo un rendimiento del 85 % del producto aislado.

Luego se realizó la reacción de acetilación de azúcares, utilizando como sustratos α -D-Glucosa y α -D-Galactosa. Estas reacciones se realizaron de la siguiente manera: En un balón se agregaron 2 mmol de azúcar (previamente secada durante 30 minutos en tambor de vacío a 40 °C), 15 mmol de anhídrido acético, y 37,5 mg de PEG-SO₃H. Se agitó magnéticamente manteniendo en baño de hielo, agua y sal por media hora, y luego a temperatura ambiente durante una hora. Luego, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el solvente en evaporador rotatorio, y se secó en alto vacío (0,005 mmHg) hasta peso constante. Se obtuvo 1,2,3,4,6-penta-(O-acetil)-glucosa con un rendimiento del 77 %, y 1,2,3,4,6-penta-(O-acetil)-galactosa con un rendimiento del 80 %.

Finalmente, se realizó la acetilación de varios O-glicósidos que fueron preparados utilizando el mismo catalizador. Para esto se colocó en un balón el O-glicósido preparado, el cual no fue purificado con lo cual contiene catalizador, se enfrió en un baño de hielo, agua y sal por 10 minutos, se agregó anhídrido acético (1,5 equiv/OH), y se agitó magnéticamente manteniendo en frío por una hora, y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Posteriormente, los

productos fueron purificados mediante cromatografía en columna de sílica gel. En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para estas reacciones.

Tabla 1. Acetilación de O-glicósidos de azúcares

| Sustrato | Producto | Rendimiento (%) | α/β |
|------------------------|---|-----------------|----------------|
| 1-(O-propil)-glucosa |  | 37 | 70:30 |
| 1-(O-butil)-glucosa |  | 40 | 70:30 |
| 1-(O-propil)-galactosa |  | 20 | 74:26 |
| 1-(O-butil)-galactosa |  | 20 | 74:26 |

La síntesis del acilal del benzaldehído utilizando PEG-SO₃H como catalizador de la reacción dio muy buenos resultados. La reacción fue realizada en condiciones libres de solvente, a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción fue muy corto. Se obtuvo un rendimiento del 54 % del producto aislado.

Se obtuvo un muy buen resultado en la síntesis del α -acetoxi-naftol utilizando PEG-SO₃H como catalizador de la reacción. La reacción no necesitó calentamiento, el tiempo de reacción fue corto, y no fue necesario utilizar un gran exceso de anhídrido acético. Se obtuvo un rendimiento de 85 % en el producto aislado.

Con respecto a las reacciones de acetilación de azúcares, se lograron muy buenos resultados en estas síntesis utilizando PEG-SO₃H como catalizador. La síntesis fue realizada en condiciones libres de solvente y a temperatura ambiente. Los productos fueron obtenidos con muy buenos rendimientos.

La última etapa de este trabajo de investigación consistió en proteger los hidroxilos de los O-glicósidos preparados, de modo de obtener los derivados de hidratos de carbono correspondientes. Como se ilustra en la tabla 1, se logró acetilar con éxito los glicósidos preparados, utilizando poco exceso de anhídrido acético. Además, mediante el análisis de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se determinó que el método investigado es selectivo con respecto a la relación α/β en los productos obtenidos tanto con D-glucosa como con D-galactosa.

REFERENCIAS

- [1] L. Shi, G. Zhang, F. Pan, "Fe₂(SO₄)₃·xH₂O-catalyzed per-O-acetylation of sugars compatible with acid-labile protecting groups adopted in carbohydrate chemistry." *Tetrahedron*, 64, **2008**, 2572–2575.
- [2] E.G. Doyagüez, G. Corrales, L. Garrido, J. Rodríguez-Hernández, A. Gallardo, A. Fernández-Mayoralas. "Linear copolymers of proline methacrylate and styrene as catalysts for aldol reactions in water: Effect of the copolymer aggregation on the enantioselectivity." *Macromolecules*, 44, **2011**, 6268–6276.
- [3] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano "Poly (Ethylene Glycol)-Supported Proline: A Versatile Catalyst for the Enantioselective Aldol and Iminoaldol Reactions" *Adv. Synth. Catal.*, 344, **2002**, 533–542.
- [4] P.W. Sieber, F. Jr., J.D. Toker, A.D. Wentworth, W. Metz, N. N. Reed, K.D. Janda. "Development and Application of a Poly-(ethylene glycol)-Supported Triarylphosphine Reagent: Expanding the Sphere of Liquid-Phase" *J. Org. Chem.*, 64, **1999**, 5188–5192.
- [5] B. lapham, C.W. Cho, K.D. Janda. "A polymer-supported proline-based diamine catalyst for the kinetic resolution of racemic secondary alcohols." *J. Org. Chem.*, 66, **2001**, 868–873.
- [6] A. Zare, A. Hasaninejad, E. Rostami. "PEG-SO₃H as a New, Highly Efficient and Homogeneous Polymeric Catalyst for the Synthesis of Acylals from Aldehydes and Acetic Anhydride", 17, **2010**, 24–30.
- [7] G.M. Nazeruddin, M.S. Pandharpatte, K.B. Mulani, K. B. "PEG-SO₃H: A mild and efficient recyclable catalyst for the synthesis of coumarin derivatives." *C. R. Chimie*, 15, **2012**, 91–95.
- [8] R.V. Chikhale, A.M. Pant, S.S. Menghani, P.G. Wadibhasme, P.B. Khedekar. "Facile and efficient synthesis of benzoxazole derivatives using novel catalytic activity of PEG-SO₃H". *Arabian J. Chem.*, **2014**. En prensa, doi:10.1016/j.arabjc.2014.06.011