

## Metodologías ecosostenibles: reacciones “on water” con furano y derivados

V. Luque-Agudo, M. V. Gil, E. Román, J. A. Serrano

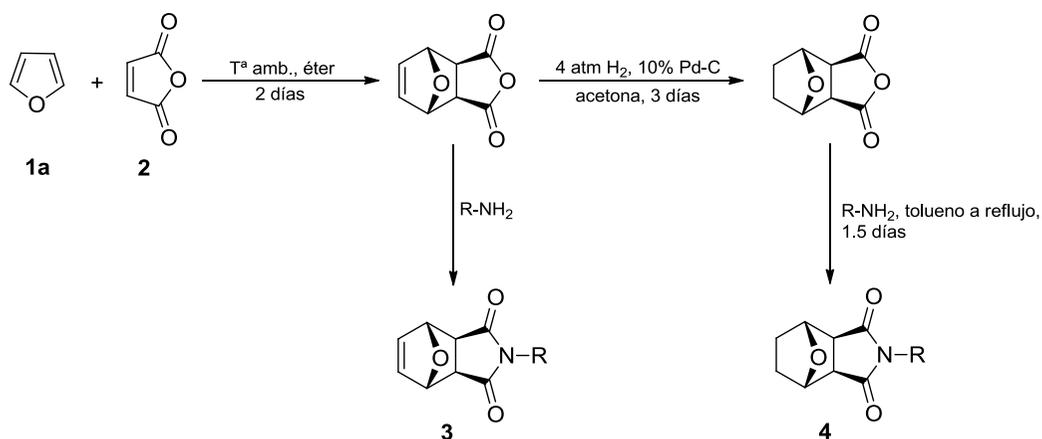
IACYS-Unidad de Química Verde y Desarrollo Sostenible, Dpto. de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, 06006 Badajoz, España, [vlunque@unex.es](mailto:vlunque@unex.es)

La Química Verde ha experimentado un gran crecimiento en los últimos años debido al interés por parte de gobiernos, industrias, laboratorios, etc., en desarrollar metodologías sintéticas que sean benignas con el medioambiente. En este sentido, una de las más recientes es la conocida como “on water”, definida por Sharpless y col. [1] como aquella en la que se observa un notable aumento de velocidad de reacción al agitar reactivos insolubles en suspensiones acuosas sin adición de disolventes orgánicos. La utilización de agua en un principio puede resultar paradójica, pues la gran mayoría de los compuestos orgánicos son insolubles en ella. Sin embargo, su papel como catalizador de determinadas reacciones se conoce desde hace varios años y presenta la ventaja de que, como gran parte de los productos obtenidos son insolubles, el aislamiento es muy simple. Bajo estas condiciones, el agua no actúa como disolvente, sino que los reactivos “flotan” en la superficie de la emulsión. En las reacciones “on water”, además de la existencia de una interfase fase orgánica-fase acuosa, es muy importante la agitación aplicada, ésta ha de ser muy vigorosa, de forma que dicha interfase se esté generando y rompiendo de manera continua. De este modo, la interfase no se satura y se incrementa el área superficial de contacto entre ambas fases. Pirrung y col. [2] evaluaron diferentes métodos de agitación (agitación magnética, baño de ultrasonidos termostatzado y brazo agitador de vibración oscilante vertical) en distintas reacciones de Passerini, llegando a la conclusión de que el método de agitación más efectivo para abordar reacciones orgánicas “on water” debe ser determinado empíricamente para cada tipo de reacción.

El mecanismo de catálisis no se conoce en la actualidad, porque son muchos los factores que influyen en el aumento de velocidad de reacción, y para cada una de ellas sería necesario determinar cuál o cuáles son los predominantes y cómo operan. Sin embargo, la hipótesis más extendida es la propuesta por Jung y Marcus [3], que se basa en interacciones a través de puentes de hidrógeno entre los reactivos y los grupos hidroxilo libres del agua en la interfase.

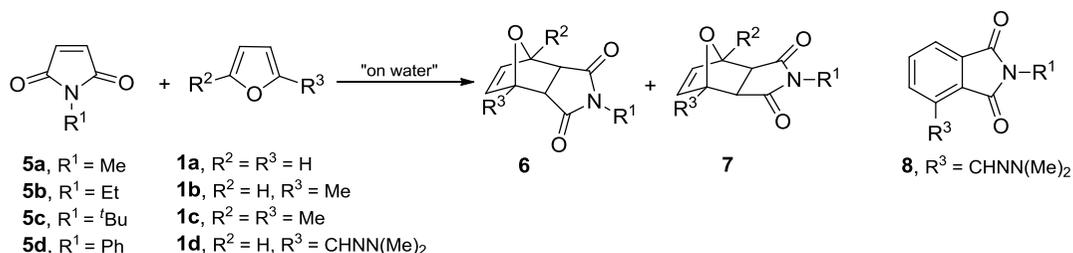
Conocidas las ventajas de la metodología “on water”, decidimos aplicar estas condiciones a la síntesis de derivados de norcantarimidias y a las reacciones de 2-nitro-D-glucal con furano y sus derivados.

Los productos de reacción entre furano y maleimidias, las 5,6-deshidronorcantarimidias, se han sintetizado en la última década debido a las actividades biológicas que presentan algunas de ellos y por ser materiales de partida versátiles para la síntesis de diversos derivados, también biológicamente activos. Según se describe en la bibliografía, la ruta general de síntesis (Esquema 1) consta de varias etapas, y puede prolongarse durante una semana [4]:



Esquema 1

Cuando se llevaron a cabo las transformaciones “on water” a temperatura ambiente entre *N*-metil, *N*-etil, *N*-fenil y *N*-terc-butilmaleimida **5a-d** y furano, 2-metilfurano, 2,5-dimetilfurano y la *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **1a-d** se obtuvieron las correspondientes 5,6-deshidronorcantarimidias **6** y **7** y, en el caso concreto de las reacciones con **1d**, las ftalimidias **8** (Esquema 2), con rendimientos elevados y tiempos de reacción que oscilaron entre 35 minutos y 3 horas [5].



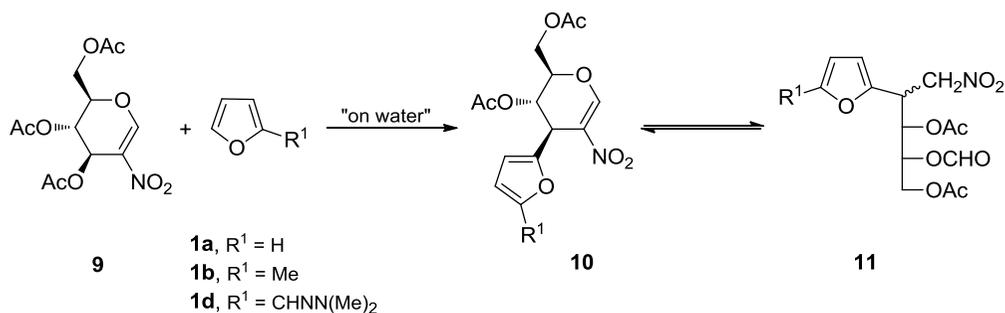
Esquema 2

Se observó un aumento de la velocidad (los tiempos de reacción fueron entre dos y seis veces menores) de los procesos cuando estos se llevaron a cabo a 65 °C, además de una mejora en la estereoselectividad: en algunos casos, se obtuvo exclusivamente el aducto exo, de modo que fue posible controlar la estereoespecificidad de las transformaciones simplemente variando la temperatura.

Tradicionalmente, estas síntesis requieren del uso de disolventes orgánicos y prolongados tiempos de reacción, hecho que no ocurre en nuestro caso. Además, el aislamiento es muy sencillo, pues los productos, al ser insolubles en agua, se recogieron del medio por filtración. Cabe destacar la mejora sustancial que conllevan las nuevas condiciones empleadas.

Por otro lado, se abordó la reactividad del 2-nitro-D-glucal **9** bajo las condiciones “on water” [6]. En concreto, se estudiaron las reacciones con furano **1a**, 2-metilfurano **1b** y la *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **1d** bajo diferentes métodos de agitación (agitación

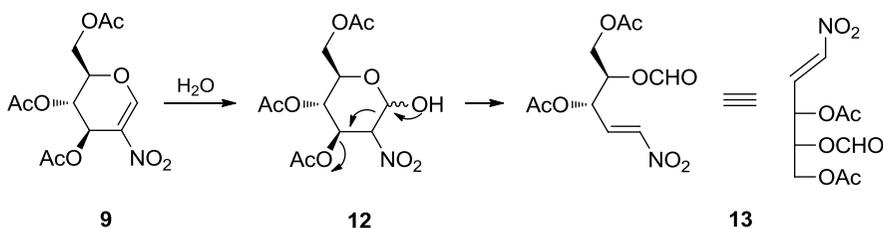
magnética y con el brazo agitador de vibración oscilante vertical) obteniéndose aductos de Michael cíclicos y acíclicos (Esquema 3).



Esquema 3

Se observó que era posible dirigir el proceso hacia la formación de los aductos cíclicos o acíclicos simplemente variando el método de agitación. Así, en la reacción con furano se obtuvo el producto de sustitución en C3 **10a** cuando se empleó el brazo agitador, mientras que con la agitación magnética el producto fue el compuesto acíclico **11a** de configuración C2-(*R*).

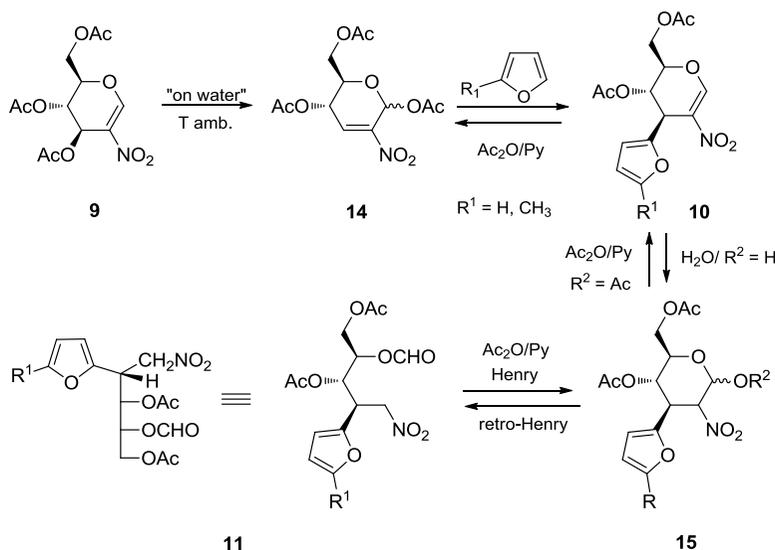
En un primer momento, se pensó que la reacción debía transcurrir a través de la nitroolefina intermedia **13** (Esquema 4), formada por una fragmentación de tipo Grob del intermedio **12**, resultado de la adición de agua al glucal. Sin embargo, cuando se sintetizó el compuesto **13** y se repitieron las transformaciones para evaluar los tiempos de reacción y la proporción entre diastereoisómeros se observó que los procesos eran más lentos y que la diastereoselectividad se invertía. Esto, junto con el hecho de que en los espectros de  $^1H$ -RMN de los medios de reacción, a tiempos muy cortos, no se detectaron señales de los protones olefínicos permitió descartar esta hipótesis.



Esquema 4

El análisis exhaustivo de los espectros de  $^1H$ -RMN de los medios de reacción reveló que el primer compuesto en formarse era el derivado de sustitución en C3 del glucal **10**, y que a medida que transcurría el tiempo aparecían y aumentaba la proporción de los nitroaductos acíclicos; es decir, que los diastereoisómeros **11** se forman a partir de **10** (Esquema 3). En base a esos hechos experimentales, se propuso el mecanismo que se muestra en el Esquema 5, donde el primer paso es un reordenamiento de Ferrier. Otro apoyo para este mecanismo se basa en el hecho de que cuando una mezcla de los

aductos acíclicos **11** se sometió a acetilación convencional se obtuvo como único producto el derivado cíclico **10**.



Esquema 5

Las diferencias de resultados obtenidos con ambos métodos de agitación pueden explicarse en base a dos cuestiones. En primer lugar, al tamaño de las gotas generadas en la suspensión y a la eficacia de la renovación de la interfase que actúa como superficie catalítica; con el método de agitación magnética las gotas son más pequeñas, de modo que la superficie interfacial es mayor. Esto, unido al hecho de que dicha superficie se está generando y por tanto renovando continuamente, hace que la catálisis sea más eficaz.

Por otro lado, hay que tener en cuenta la influencia del campo magnético presente en la agitación magnética, sobre el agua y, por tanto, sobre la manera en que ésta promueve la reacción. Así, la presencia de dicho campo influye sobre ~~sobre~~ la fortaleza de los puentes de hidrógeno que puedan establecerse y sobre la estructura tipo cluster de las moléculas de agua, además de perturbar las interfases gas-líquido y líquido-líquido del medio [7].

### Agradecimientos

Al Gobierno de Extremadura-Ayuda a Grupos de Investigación Catalogados y FEDER (Grant GR15022) y al Plan de Iniciación a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación 2015 de la Universidad de Extremadura por la beca concedida a Verónica Luque-Agudo.

### Referencias

[1] Narayan, S., Muldoon, J., Finn, M. G., Fokin, V. V., Kolb, H. C. y Sharpless, K. B. (2005). "On water": Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 3275-3279.

- [2] Pirrung, M. C., Sarma, K. D. y Wang, J. (2008). Hydrophobicity and mixing effects on select heterogeneous, water-accelerated synthetic reactions. *J. Org. Chem.*, *73*, 8723-8730.
- [3] Jung, Y. y Marcus, R. A. (2007). On the theory of organic catalysis "on water". *J. Am. Chem. Soc.*, *129*, 5492-5502.
- [4] Hill, T. A., Stewart, S. G., Ackland, S. P., Gilbert, J., Sauer, B., Sakoff, J. A. y McCluskey, A. (2007). Norcantharimides, synthesis and anticancer activity: Synthesis of new norcantharidin analogues and their anticancer evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, *15*, 6126-6134.
- [5] Gil, M. V., Luque-Agudo, V., Román, E. y Serrano, José A. (2014). Expeditious "on water" cycloaddition between N-substituted maleimides and furans. *Synlett*, *25*, 2179-2183 y referencias allí citadas.
- [6] Luque-Agudo, V., Gil, M. V., Román, E. y Serrano, José A. (2016). "On water" reactivity between carbohydrate-derived nitroalkenes and furans. *Green Chem.*, doi: 10.1039/C6GC00555A y referencias allí citadas.
- [7] Colic, M. y Morse, D. (1999). The elusive mechanism of the magnetic 'memory' of water. *Colloid Surface A.*, *154*, 167-174.