

Estudio de la reacción de Diels-Alder organocatalítica entre viniltrifluoroborato de potasio y ciclopentadieno

Simonetti, Sebastián O. y Pellegrinet, Silvina C.

Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (CONICET-UNR). Suipacha 531. Teléfono: +54-341-4370477 int. 113. E-mail: pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar

Introducción:

La reacción de Diels-Alder se encuentra entre las reacciones más versátiles de la Química Orgánica. La misma puede dar lugar a la formación de hasta cuatro centros estereogénicos en un único paso, generando compuestos cíclicos de importancia farmacéutica y tecnológica.¹ Con el fin de lograr inducción asimétrica, se han desarrollado diversas alternativas. Las más novedosas incluyen el concepto de organocatálisis, destacándose del resto de las estrategias asimétricas en cuanto a la generación de catalizadores a partir de moléculas sencillas y amigables con el medio ambiente en oposición a sus congéneres organometálicos.²

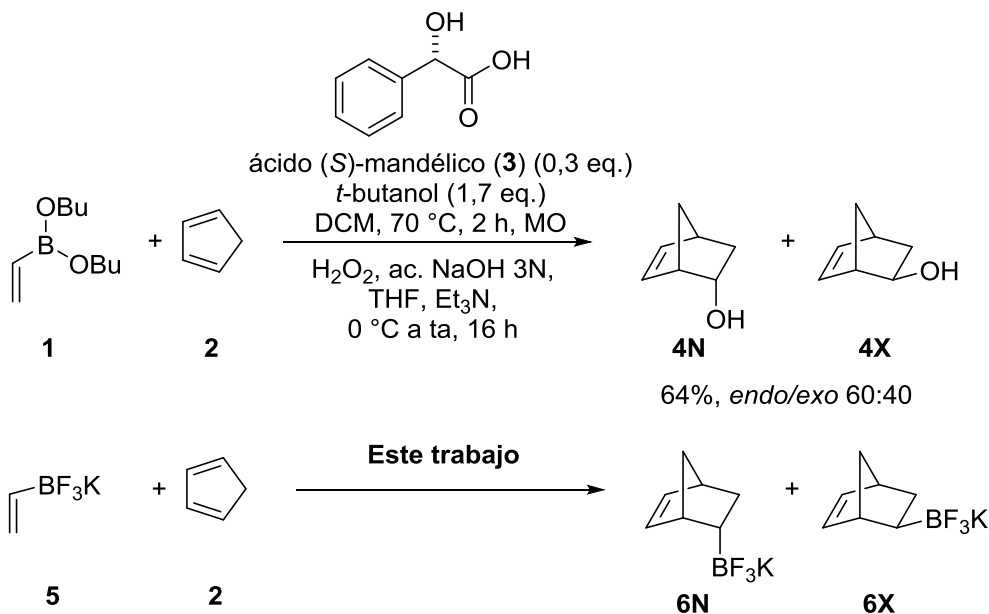
Por otro lado, las moléculas que contienen boro poseen un gran valor sintético. Con ellas pueden realizarse numerosas reacciones bajo condiciones más suaves que con otros reactivos organometálicos. Para la reacción de Diels-Alder, los compuestos activados con boro tienen un lugar sobresaliente en el desarrollo de metodologías tendientes a aumentar su rendimiento y estereoselectividad.³

En este contexto, los organotrifluoroboratos han sido ampliamente utilizados como sustratos en la formación de enlaces carbono-carbono aplicándose principalmente en catálisis organometálica.⁴ Estos son compuestos estables y de mayor facilidad de manipulación que sus análogos ácidos o ésteres borónicos. Recientemente, un trabajo de May *et al.* describió la primera reacción organocatalizada utilizando trifluoroboratos como sustratos.⁵

Con el fin de introducir estrategias de organocatálisis a reacciones de Diels-Alder de compuestos organoboro insaturados, nuestro grupo reportó la primera reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo (**1**) con ciclopentadieno (**2**) organocatalizada por ácido (*S*)-mandélico (**3**) dando lugar a la formación de 5-norbornen-2-ol (**4N** y **4X**) luego de una etapa de oxidación (**Esquema 1**).⁶ Esto abrió las puertas para la optimización de esta reacción y su aplicación a sustratos relacionados.

Con el objetivo de ampliar el campo de acción en la reacción de Diels-Alder, nos propusimos estudiar la utilización de organotrifluoroboratos insaturados en la reacción de Diels-Alder con las condiciones encontradas por nuestro grupo de trabajo. En particular, nos proponemos optimizar las condiciones de organocatálisis reportadas

aplicándolas al uso de viniltrifluoroborato de potasio (**5**) como dienófilo y ciclopentadieno (**2**) como dieno.



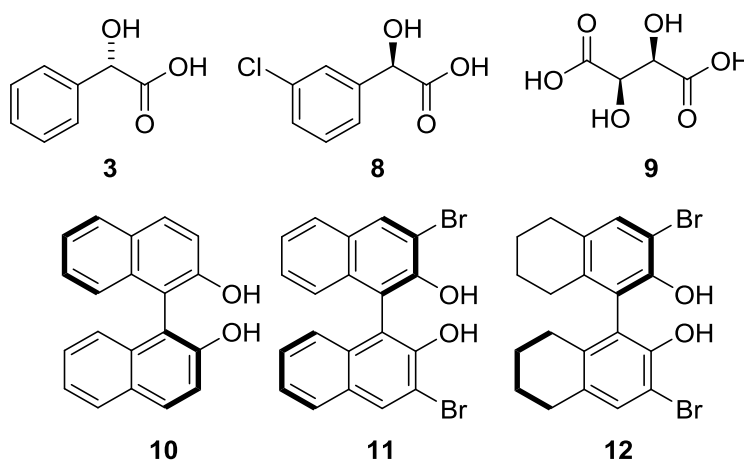
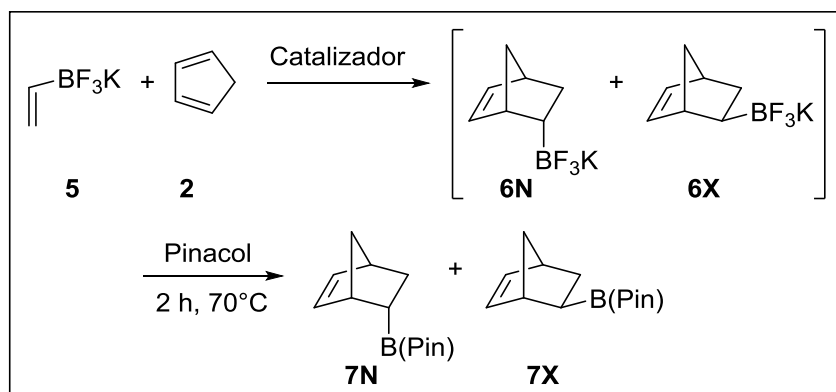
Esquema 1. Reacción de Diels-Alder organocatalizada con ácido mandélico y objetivo de este trabajo.

Resultados:

En primer lugar se intentó aplicar condiciones similares a las ya reportadas por nuestro grupo de trabajo al viniltrifluoroborato de potasio (**5**). Sin embargo, se recuperó el material de partida. En base a los antecedentes bibliográficos⁵ se investigó el uso de bromuro de litio y de tamices moleculares con el fin de facilitar la formación de una especie de boro capaz de intercambiar ligandos. Con esta modificación se observaron, tras la transesterificación *in situ* con pinacol, rendimientos moderados con excesos diastereoisoméricos *endo/exo* (**7N/7X**) del orden 80:20 (Esquema 2). Este resultado nos permitió estudiar las condiciones de reacción en cuanto a temperaturas, tiempos, solventes y aditivos. Con las condiciones de reacción optimizadas, se decidió optimizar el catalizador.

Se pensó que la introducción de un grupo atractor de electrones en el anillo aromático del ácido mandélico otorgaría una mejora en el rendimiento debido al aumento de la electrofilicidad del dienófilo aciloxiborano generado por intercambio de ligandos, por lo que se probó la utilización de ácido (*R*)-3-cloromandélico (**8**). Asimismo, se ensayó el uso de ácido tartárico (**9**), que posee un grupo ácido carboxílico adicional. Por otro lado, teniendo en cuenta que está descrito el uso de binoles como catalizadores de reacción utilizando trifluoroboratos como sustratos,⁵ se decidió estudiar el empleo de los compuestos **10-12** en la reacción de Diels-Alder bajo estudio. Afortunadamente, la utilización de 0,3 equivalentes de (*R*)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naftol (**11**) en las condiciones de reacción optimizadas (tolueno, 6 h, 50 °C, 2,1 eq. *t*-BuOH, 2,2, eq.

LiBr, tamices moleculares) otorgó un rendimiento del 59% con un exceso diastereoisomérico **7N/7X** de 80:20. Estos resultados son comparables a los obtenidos con el uso de vinilboronato de dibutilo (Esquema 1), demostrando que la utilización de trifluoroboratos de potasio como precursores de dienófilos en reacciones de Diels-Alder organocatalizadas es factible.



Esquema 2. Optimización de la reacción de Diels-Alder de viniltrifluoroborato de potasio con ciclopentadieno organocatalizada.

Conclusiones

Este trabajo expone el estudio de la reacción de Diels-Alder de viniltrifluoroborato de potasio con ciclopentadieno organocatalizada con α -hidroxiácidos o binoles. La reacción optimizada se llevó a cabo utilizando (*R*)-3,3'-dibromo-1,1'-bi-2-naftol como catalizador, LiBr, *t*-butanol y tamices moleculares como aditivos en tolueno a 50°C durante 6 horas. En vistas de su conveniente temperatura, cortos tiempos de reacción y promisorias diastereoselectividades *endo/exo*, nos encontramos desarrollando nuevos catalizadores y analizado el mecanismo de reacción con técnicas espectroscópicas con el fin de lograr mayores rendimientos y mejoras en la estereoselectividad.

Referencias

- 1- Nicolaou, K. C. Snyder, S. A., Montagnon, T. y Vassilikogiannakis, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 1668-1698.
- 2- Dondoni, A. y Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 4638-4660.
- 3- De, S. y Welker, M. E. *Org. Lett.* 2005, **7**, 2481-2484.
- 4- Sandrock, D. L., Jean-Gérard, L., Chen, C. Y., Dreher, S. D. y Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132**, 17108-17110.
- 5- Shih, J. L., Nguyen, T. S. y May, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 9931-9935
- 6- Grimblat, N., Sarotti, A. M., Pisano, P. L. Y Pellegrinet, S.C. *New. J. Chem.* 2016, **40**, 1966-1969.