

REACCIÓN DE RETRO-MICHAEL ENANTIOSELECTIVA Y SU APLICACIÓN EN LA RESOLUCIÓN CINÉTICA ORGANOCATALÍTICA DE ADUCTOS DE MICHAEL.

James O Guevara-Pulido^{1*}, José María Andrés², Rafael Pedrosa².

¹IDepartamento de Química, Universidad El Bosque Bogotá. ²Departamento de Química Orgánica Universidad de Valladolid España. joguevara@unbosque.edu.co

Química Orgánica Sección 3

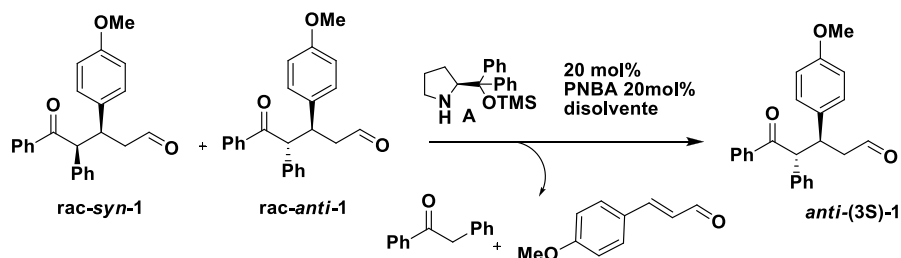
Introducción

Durante décadas, la separación de las mezclas de enantiómeros ha sido realizada por resolución quiral, que se basa en la separación de dos enantiómeros por conversión de la mezcla racémica en una pareja de diastereoisómeros cuando se hacen reaccionar con un compuesto quiral. Los diastereoisómeros formados pueden separarse, gracias a sus diferentes propiedades físicas, por cristalización, destilación o técnicas cromatográficas.¹ Tiempo después surgió la resolución cinética (KR), que se basa en la diferente velocidad de reacción que tienen cada uno de los enantiómeros de una mezcla racémica, cuando se hacen reaccionar con un reactivo, un catalizador quiral o una enzima, obteniendo en la mezcla de reacción el enantiómero menos reactivo enantioenriquecido.² Estos dos métodos tienen como limitación que el rendimiento máximo que puede obtenerse en el enantiómero puro es del 50 %. Sin embargo las investigaciones en este campo han llevado al desarrollo de nuevos métodos de resolución, denominados desracemización que consisten en la conversión de un racemato en uno de los enantiómeros en un 100% de rendimiento tanto químico como óptico sin aislamiento de compuestos intermedios.³

Una revisión bibliográfica pone de manifiesto que las 1,5-dicetonas y los 1,5 cetoaldehídos se han usado en reacciones de retro-Michael catalizadas por NaOH o KOH a temperaturas muy altas de reacción,⁴ incluso se han descrito algunos ejemplos en condiciones básicas suaves, en los que se obtienen los compuestos de partida con buenos rendimientos químicos.⁵

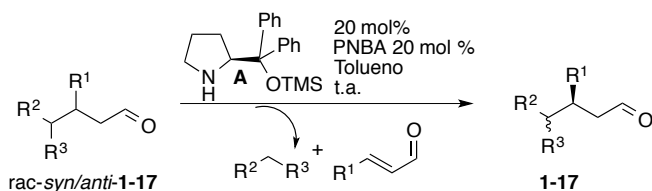
Resultados

Se trató de determinar inicialmente si la reacción de retro-Michael sucedía, si era enantio- y diastereoselectiva y la influencia de los diferentes parámetros experimentales en su extensión y estereoselectividad. El estudio de la reacción se inició sobre una mezcla (1/2) de racematos de los diastereoisómeros *syn-1* y *anti-1* empleando el catalizador **A** en un 20 mol%, ácido *p*-nitrobenzoico (20 mol%) como co-catalizador, a temperatura ambiente y variando la naturaleza del disolvente. Los resultados obtenidos se resumen en el (Esquema 1).



Esquema 1: Reacción Modelo.

Se variaron condiciones como temperatura, aditivo, concentración, catalizador y tiempo de reacción encontrando que realmente ocurre un reacción de Retro-Michael y dependiendo de los sustratos puede ser enantioselectiva (Esquema 2).



R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
1: p-MeOPh	COPh	Ph	7: p-MeOPh	COBn	Ph	13: p-MeOPh	COMe	COMe
2: m-NO ₂ Ph	COPh	Ph	8: Me	COPh	SO ₂ Ph	14: Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et
3: Ph	COPh	Ph	9: Et	COPh	SO ₂ Ph	15: Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me
4: Ph	CO ₂ Et	Ph	10: Ph	COMe	CO ₂ Et	16: Ph	NO ₂	H
5: p-MeOPh	CO ₂ Et	Ph	11: p-MeOPh	COMe	CO ₂ Et	17: p-MeOPh	NO ₂	H
6: Ph	COBn	Ph	12: Ph	COMe	COMe			

Esquema 2: Alcance de la reacción.

Conclusiones

Se ha desarrollado la primera resolución cinética por reciclado organocatalizada de una serie de aductos de Michael 1,5-dicarbonílicos.

La resolución organocatalítica de aductos de Michael, está determinada por la reversibilidad Michael/Retro-Michael, que depende en gran medida del disolvente utilizado y de la reactividad del catalizador frente al enantiómero mayoritario que es capaz de formar y no con el contrario.

Pese a la baja enantioselectividad del proceso fue posible llevar a cabo la primera resolución cinética dinámica (DKR) organocatalítica de un aducto de Michael 1,5-dicarbonílico.

Se ha desarrollado la primera resolución cinética de la Warfarina (COUMADIN®).

Referencias

¹V. A. Davankov, *Pure. App. Chem.* **1997**, *69*, 1469.

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

- ²J. C. Fiaud, H. B. Kagan, "Kinetic Resolution". In Eliel, E.L, Wilen, S.H. *Topics in Stereochemistry*. **1988**, 18. New York: John Wiley and Sons, Inc. pp. 249–340.
- ³ M. Rachwalski, N. Vermue, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 9268.
- ⁴ W. Jian-Xin, L. Tong-Shuang, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, 64, 107.
- ⁵ H. Surya, R. Prakash, S. Jothilingam, *J. Chem. Sci.* **2005**, 117, 27.