

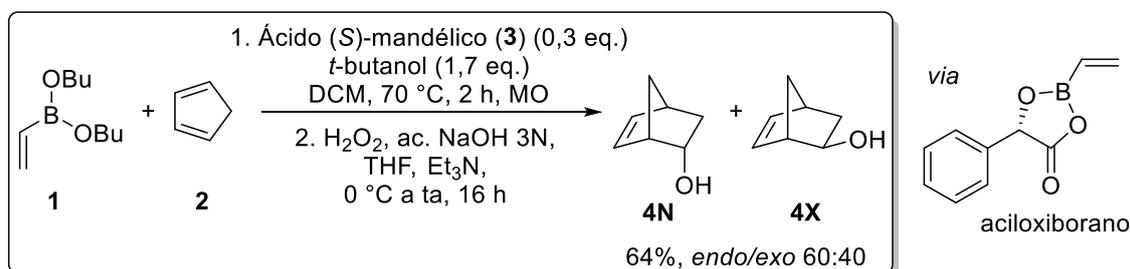
Diseño Racional de un organocatalizador para la reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno

Gustavo O. Terrestre, Juan M. Ramos Marchena, Sebastián O. Simonetti, y Silvina C. Pellegrinet*

Instituto de Química Rosario (IQUIR), CONICET - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. E-mail: pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar.

Introducción

La reacción de Diels Alder de alquenilboronatos da lugar a la formación de ciclohexenos funcionalizados con un átomo de boro. Los mismos pueden otorgar estructuras de importancia sintética que no pueden obtenerse mediante reacciones de Diels-Alder convencionales. Sin embargo, debido a su baja reactividad, para llevar a cabo dichas reacciones es necesario utilizar condiciones drásticas. Dentro de las herramientas sintéticas para mejorar las condiciones de reacción, la catálisis es la más versátil. En relación a ello, la organocatálisis es una novedosa alternativa que, en contraste con la catálisis organometálica, se encuentra en sintonía con los principios de la química verde. En nuestro grupo de trabajo encontramos que los α -hidroxiácidos pueden catalizar la reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno, ya que permiten la formación de un intermediario reactivo denominado aciloxiborano, en el cual la presencia del grupo carbonilo permite la activación del dienofilo.¹ Hasta la fecha los mejores resultados para la reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo (**1**) con ciclopentadieno (**2**) se encontraron utilizando ácido (*S*)-mandélico (**3**) como catalizador, dando lugar a la formación de 5-norbornen-2-ol (**4N** y **4X**) luego de una etapa de oxidación (**Esquema 1**).



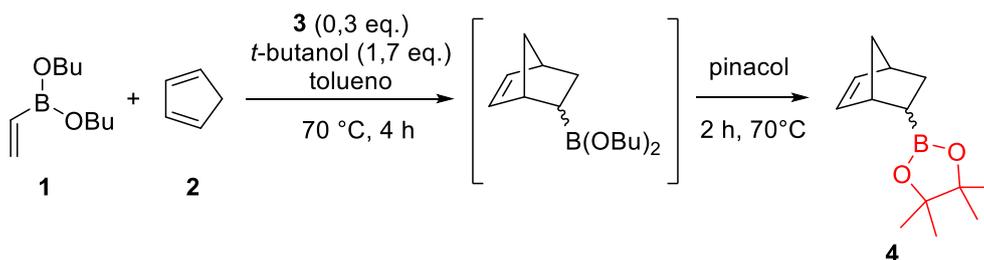
Esquema 1. Reacción de Diels-Alder organocatalizada con ácido mandélico y posterior oxidación

Objetivo

El objetivo de este trabajo es hallar un α -hidroxiácido que mejore la actividad catalítica y la estereoselectividad de la reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno. Para tal fin, se planteó analizar el efecto de la introducción de sustituyentes en el anillo aromático del ácido mandélico para potencialmente generar un intermediario aciloxiborano más reactivo y selectivo.

Resultados

Desde el punto de vista experimental, en primer lugar optimizamos la reacción para trabajar en tubos de presión y de esa manera independizarnos del uso del horno de microondas. Asimismo, optimizamos la derivatización de los aductos de Diels-Alder, ya que la oxidación genera alcoholes volátiles de difícil aislamiento y purificación y, por lo tanto, dificulta la cuantificación del rendimiento de la reacción. De esta manera, desarrollamos y optimizamos una nueva metodología que consiste en realizar la reacción de Diels-Alder en tubo cerrado en tolueno a 70 °C por cuatro horas con 1,7 equivalentes de *t*-butanol y la posterior transesterificación de los cicloaductos con 2 equivalentes de pinacol por dos horas a la misma temperatura (**Esquema 2**). Esta secuencia generó con un 70% de rendimiento una mezcla *endo/exo* 58:42 de los boronatos de pinacol **4**.



Esquema 2. Reacción de Diels-Alder organocatalizada con ácido mandélico y posterior transesterificación

Al mismo tiempo, realizamos un estudio *in silico*, efectuando búsquedas conformacionales con cálculos de mecánica molecular y reoptimizando las geometrías de los reactivos (aciloxiboranos y ciclopentadieno) y las estructuras de transición de la reacción de Diels-Alder con métodos de mecánica cuántica utilizando en el último paso el nivel de teoría B3LYP/6-31G*.² Este trabajo computacional fue realizado sobre una variedad de α -hidroxiácidos comerciales, en su gran mayoría derivados del ácido mandélico, con amplias características estructurales y electrónicas (introducción en el anillo aromático de grupos atrectores de electrones, grupos con capacidad de formación de puente hidrógeno o sustituyentes voluminosos). Los resultados de este estudio permitieron seleccionar una serie de catalizadores que presentarían mejores actividades catalíticas y/o estereoselectividad que el ácido mandélico (**3**) (**Figura 1**). En particular, los cálculos predijeron que el catalizador **5**, que posee un fragmento de naftol en su estructura y tiene la capacidad de generar un puente hidrógeno intramolecular, exhibiría la mejor actividad catalítica y enantioselectividad.

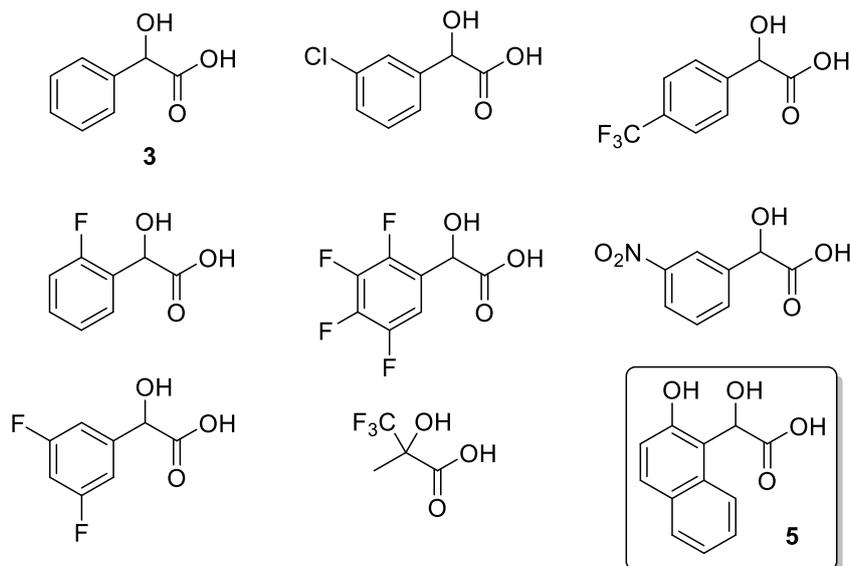


Figura 1. Ácido mandélico y derivados seleccionados

En este momento nos encontramos ensayando los nuevos catalizadores propuestos en las condiciones optimizadas de la reacción. Los primeros intentos realizados con el compuesto **5** indicaron que es necesario realizar experimentos adicionales variando las condiciones de reacción, probablemente debido a que la presencia del hidroxilo extra en **5** puede generar diversos intermediarios por intercambio de ligandos.

Conclusión

Los resultados computacionales nos han permitido encontrar una serie de posibles catalizadores de segunda generación para la reacción de Diels-Alder catalítica de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno. Actualmente, nos encontramos probando experimentalmente los nuevos organocatalizadores propuestos.

Referencias

- 1- Grimblat, N. Sarotti, A. M., Pisano, P. L. Pellegrinet, S. C. *New. J. Chem.* 2016, **40**, 1966.
- 2- Grimblat, N. Pellegrinet, S.C. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 3733.