

ESTUDIO DE NUEVOS METODOS DE OBTENCION DE DIESTERES DE BINOL ENANTIOMERICAMENTE PUROS.

Andrea, Costantino^a; Romina, Ocampo; Gustavo, Fernández; Ma. Gabriela, Montiel Schneider^a; Sandra, Mandolesi y Liliana, Koll^b

INQUISUR (UNS-CONICET), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina E-mail: andrea.costantino@uns.edu.ar

Introducción:

En las últimas décadas se observó un crecimiento explosivo de las investigaciones en el campo de la síntesis asimétrica.¹ El objetivo de dicha síntesis es generar compuestos quirales partiendo de sustratos proquirales o aquirales, haciendo uso de un auxiliar quiral. El rol de este último es favorecer la diastereoselectividad a través de estados de transición diastereoisoméricos.²

El uso de compuestos enantioméricamente puros en farmacología ofrece grandes beneficios: reducción en la dosis manteniendo los efectos terapéuticos; facilidad en la investigación de la dosis-respuesta; reducción de las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y reducción de la toxicidad del estereoisómero terapéuticamente inactivo. La demanda constante y creciente de sustancias enantiopuras requiere del desarrollo de métodos nuevos, altamente eficientes y amigables hacia el medio ambiente. Existen distintos procedimientos como son la síntesis asimétrica y, especialmente, la catálisis asimétrica. Este último es el más atractivo tanto para laboratorios académicos como industriales. La mayor ventaja de la síntesis asimétrica es que la información quiral de una pequeña cantidad de catalizador quiral es transferida a una gran cantidad de producto y optimizando las condiciones se obtiene sólo uno de los enantiómeros.

Una aproximación al control de la estereoselectividad se basa en el uso de moléculas que poseen solamente elementos de simetría de rotación pertenecientes a los grupos C_n ó D_n . Estas estructuras permiten la predicción de la enantioselectividad debido a la presencia de una sola especie reactiva definida. Bajo esta suposición, creció el interés por la aplicación de atropoisómeros quirales, especialmente de los sistemas del binaftaleno.³

A partir de 1990, los atropoisómeros enantioméricos del 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL) se convirtieron en los ligandos quirales más ampliamente usados en reacciones asimétricas, tanto en condiciones de reacción catalíticas como estequiométricas.⁴

Debido a la alta estabilidad configuracional, los 1,1'-binaftilos-2,2'-sustituídos quirales han sido empleados en forma amplia para controlar muchos procesos asimétricos.⁵ Se encontró que la estructura rígida y la simetría C_2 de las moléculas

^a Becaria del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

^b Miembro de Carrera del Investigador de CONICET.

¹ a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive asymmetric catalysis*, Volumen 2, Springer, **2004**; b) Ohshima, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1031; c) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1656; d) Clayden, J.; MacLellan, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 582; e) Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, Jan-E. *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, 30, 321.

² Morrison, J. D.; Mosher, M.S. *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington, DC, **1976**, pp.35-49.

³ a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503; b) Slany, M.; Stang, P. J. *Synthesis* **1996**, 1019.

⁴ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1.

⁵ a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503; b) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405; c) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155; d) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3213.

quirales binaftílicas son factores importantes para su rol en la inducción quiral. En los últimos años los derivados de BINOL se han convertido en moléculas atractivas, con aplicaciones en: diversos campos de catálisis asimétrica,⁶ reconocimiento supramolecular quiral,⁷ ingeniería de cristales,⁸ materiales electroópticos,⁹ y electrónica molecular.¹⁰

El objetivo del presente trabajo es la síntesis de nuevos diésteres ópticamente puros derivados del BINOL los cuales tienen gran utilidad en diversos campos, como la odontología,¹¹ estudios de la transmisión de ondas sonoras ó de modulación de quiralidad en nanopartículas.¹² Para tal fin llevamos a cabo la síntesis de BINOL por acoplamiento oxidativo de β -naftol,¹³ y su posterior resolución con cloroformiato de (-)-mentilo según el procedimiento de Lucchi y colaboradores.¹⁴

Se realizó un estudio de diferentes procedimientos de esterificación de BINOL para determinar los más apropiados tanto en rendimientos, como en costo y efecto en el medio ambiente. Si bien para estos estudios preliminares se utilizó BINOL racémico, los procedimientos son aplicables a las formas enantioméricamente puras. En las tablas de los **Esquemas 1 y 2** se indican los resultados obtenidos en las esterificaciones efectuadas tanto con ácidos carboxílicos como con cloruros de ácido.

Resultados y discusión:

En estudios previos de nuestro grupo de trabajo, llevamos a cabo diferentes procedimientos de esterificación a partir de ácidos y cloruros de ácido saturados e insaturados. En reportes anteriores, informamos los resultados obtenidos en la reacción de BINOL con ácido acético y benzoico bajo diferentes condiciones de reacción: i) en presencia de DCC/DMAP; ii) catalizadores ácidos (ácido p-toluensulfónico) y iii) $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$. Utilizando BINOL y cloruros de acetilo y benzoílo se estudiaron las reacciones llevadas a cabo en presencia de diferentes bases (NaOH, NaH, *n*-BuLi, Et_3N); en condiciones de catálisis de transferencia de fase con $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ó en presencia de éteres corona (18-corona-6).¹⁵

Continuando con éste trabajo se presentan ahora los resultados obtenidos en el estudio de la síntesis de diésteres de ácidos insaturados, con el objeto de determinar la generalidad de los procedimientos, analizando también la factibilidad de la esterificación de BINOL con ácidos carboxílicos en presencia del sistema ácido

⁶ a) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252; b) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1641; c) Tosaki, S.; Hara, K.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776; d) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *Synthesis* **2007**, 3421; e) Maciá Ruiz, B.; Geurts, K.; Fernandez-Ibáñez, M. A.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123.

⁷ a) Cram, D. J.; Hegelson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930; b) Olenyuk, B.; Whiteford, J. A.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8221; c) Droz, A. S.; Diederich, F. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, 4224; d) Droz, A. S.; Neidlein, U.; Anderson, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 2243.

⁸ a) Heo, J.; Jeon, Y.-M.; Mirkin, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7712; b) Cui, Y.; Lee, S.-J.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6014.

⁹ Koeckelberghs, G.; Verbiest, T.; Vangheluwe, M.; De Groof, L.; Asselberghs, I.; Picard, I.; Clays, K.; Persoons, A.; Samyn, C. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 118.

¹⁰ Zhu, Y.; Gergel, N.; Majumdar, N.; Harriott, L. R.; Bean, J. C.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 355.

¹¹ Patente: International Publication Number: WO 2010/027676 A2, Marzo de 2010. PCT/US2009/054392.

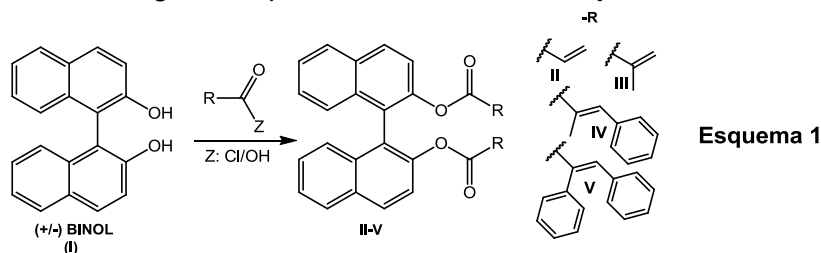
¹² a) Adroja, P.; Gami, S. P.; Patel, J. P.; Parsania, P. H. *E-Journal of Chemistry* **2011**, *8*, 762; b) Zhang, Y.; Yang, W.; Tian, Z.; Yao, J. *Talanta*, **2005**, *67*, 520.

¹³ Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tet. Asymm.* **2003**, *14*, 2763.

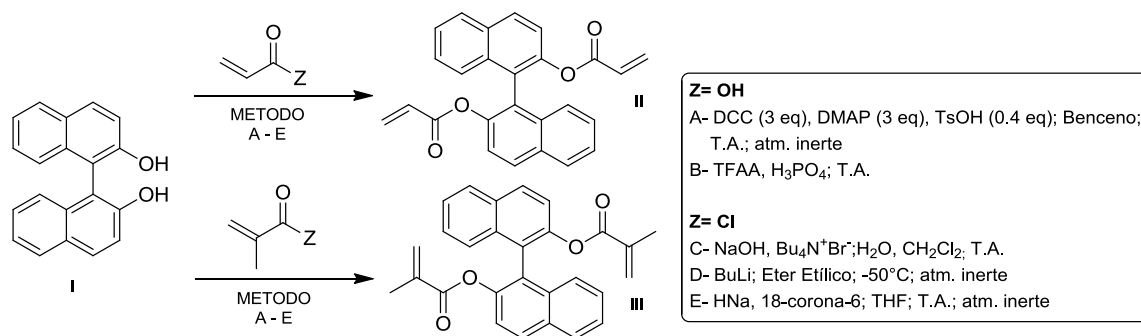
¹⁴ Fabbri, D.; Delogu, G.; Lucchi, O.D.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6599.

¹⁵ Gustavo Fernandez, Andrea Costantino ^a, Romina Ocampo ^a, Ma. Gabriela Montiel Schneider ^a, Sandra Mandolesi y Liliana Koll ^b *SÍNTESIS DE DIÉSTERES DERIVADOS DEL 2,2'-DIHIDROXI-1,1'-BINAFTILO (BINOL)*. XVIII SINAQO, Carlos Paz **2011**. ISBN: 978-987-24002-2-4.

trifluoracético / ácido fosfórico (TFAA/H₃PO₄),¹⁶ en condiciones suaves de reacción de acuerdo a la reacción general que se muestra en el **Esquema 1**.

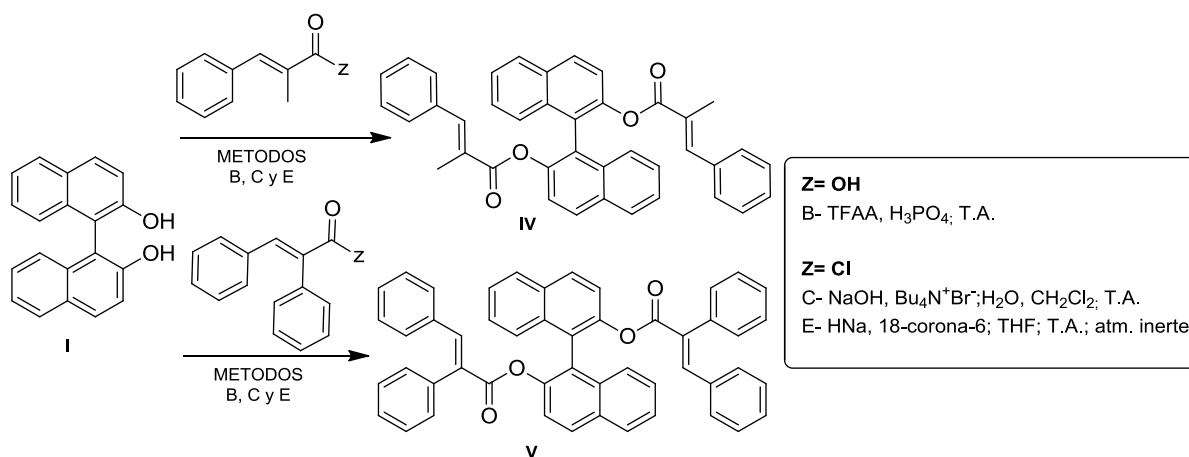


Los resultados obtenidos de acuerdo a las distintas condiciones de reacción utilizadas se observan en las tablas de los **Esquemas 2 y 3**:



Compuesto	Método	Tiempo de reacción	Rendimiento de reacción (%) [*]
II	A	12 hs.	30
	B	15 min.	100
	C	12 hs.	95
	D	2 hs.	50
	E	12 hs.	95
III	A	1 hs.	98
	B	15 min.	100
	C	12 hs.	78
	D	12 hs.	67
	E	12 hs.	80

^{*}Rendimiento de producto aislado de cromatografía

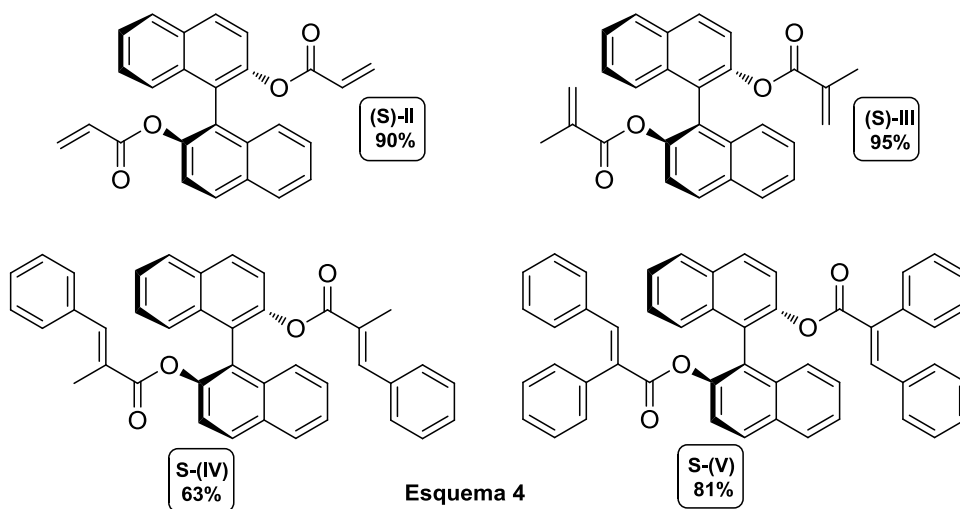


¹⁶ K. Kankanala, V. R. Reddy, K. Mukkanti, S. Pal, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2009**, 130, 505.

Compuesto	Método	Tiempo de reacción	Rendimiento de reacción (%)*
IV	B	45 min.	69
	C	12 hs.	67
	E	14 hs.	55
V	B	45 min.	81
	C	12 hs.	78
	E	12 hs.	73

*Rendimiento de producto aislado de cromatografía

En base a los resultados expuestos, podemos observar que para el caso de los diésteres **II** y **III** obtenidos según los Métodos C y E (NaOH/Bu₄N⁺Br⁻/H₂O/CH₂Cl₂ y NaH/18-crona-6/THF respectivamente), los rendimientos van de buenos a excelentes en un tiempo de reacción adecuado. Los mismos métodos aplicados a la síntesis de los diésteres **IV** y **V**, dieron rendimientos algo menores en tiempos de reacción similares. Sin lugar a dudas, la metodología de preferencia para obtener estos nuevos diésteres es la que utiliza el sistema de ácido trifluoracético/ácido fosfórico (Método B), que fue la elegida para obtener derivados de (S)-BINOL ((S)-II a (S)-IV ópticamente puros, cuyas estructuras pueden observarse en el **Esquema 4**. En estos casos, tanto los tiempos de reacción como los rendimientos fueron muy buenos. A esto se debe agregar que estas condiciones son altamente benévolas hacia el medio ambiente.



Agradecimientos:

Estos estudios fueron posibles gracias a la ayuda de la UNS, de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT) y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).