

SINTESIS DE DIESTERES INSATURADOS QUIRALES CON SIMETRIA C₂ MEDIANTE EL PROTOCOLO DE YAMAGUCHI

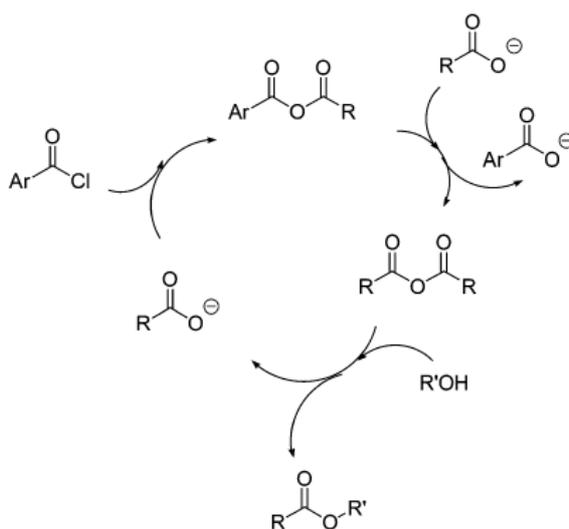
Jimena Scoccia,[#] Darío César Gerbino* y Julio César Podestá*

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

Introducción

En la actualidad, nuestro grupo de investigación se encuentra realizando estudios sobre una nueva metodología sintética conducente a macrólidos con potencial interés farmacológico, a partir de diésteres insaturados ópticamente activos derivados de dioles con simetría C₂.¹ Inicialmente, dichos precursores fueron obtenidos por reacción entre cloruros de ácidos α,β -insaturados con TADDOL y *n*-BuLi a 0 °C.² Si bien los rendimientos globales obtenidos son del orden 70-94%, dado que estas reacciones conducen a mezclas de mono- y diésteres insaturados de TADDOL, limita su utilidad sintética. Desde el punto de vista práctico, la separación de las mezclas por cromatografía en columna resulta dificultosa haciendo poco atractivo el método. Por otra parte, todos los intentos realizados para lograr la esterificación de los ácidos insaturados con TADDOL usando los métodos de Fischer y Steglich fueron infructuosos.

Con el objeto de desarrollar un protocolo de esterificación más ventajoso y práctico, decidimos estudiar la aplicación del método de Yamaguchi sobre dioles con simetría C₂. Cabe mencionar que en la literatura no figuran antecedentes sobre la esterificación de dioles por este método. La esterificación de Yamaguchi involucra la reacción de un ácido carboxílico con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo para formar el correspondiente anhídrido mixto 2,4,6-triclorobenzoílo, según el ciclo catalítico ilustrado en el **Esquema 1**.³ Posteriormente, el anhídrido mixto generado *in situ* conduce por reacción con un alcohol en presencia de DMAP al éster correspondiente de manera regioselectiva.



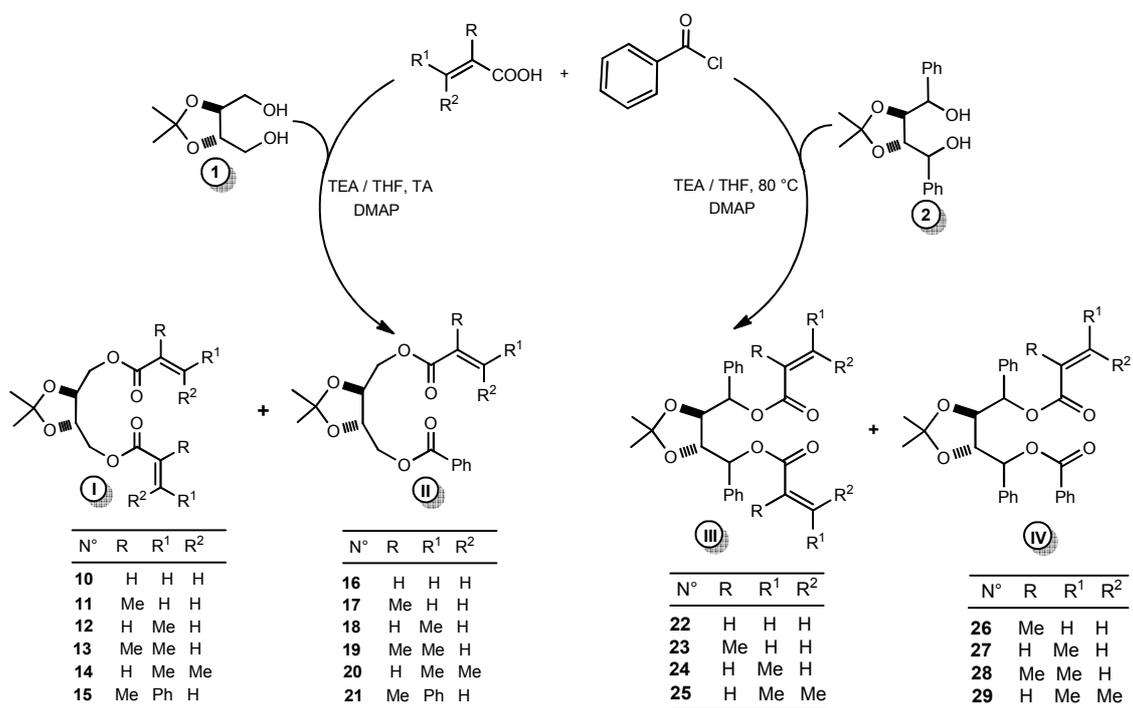
Esquema 1. Mecanismo postulado para la esterificación por el método de Yamaguchi

Recientemente, se determinó que usando cloruro de benzoilo en lugar del análogo estéricamente impedido es posible obtener ésteres con rendimientos excelentes.⁴

En el presente trabajo se describen los resultados obtenidos hasta el presente por nuestro grupo en estudios relacionados con la síntesis de diésteres α,β -insaturados con simetría C_2 haciendo uso del protocolo de Yamaguchi modificado.

Resultados obtenidos y discusión

En primer lugar, estudiamos la esterificación de los ácidos acrílico (**4**) y metacrílico (**5**) con los dioles **1** y **2** (mezcla diastereomérica), mediante el método de Yamaguchi modificado, esto es, usando cloruro de benzoilo en lugar del cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, según el **Esquema 2**.



Esquema 2. Esterificaciones de los dioles quirales **1** y **2**.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos (ver **Tabla 1**), los estudios se extendieron a los ácidos 3-metil-2-butenoico (**6**), (*E*)-2,3-dimetilacrílico (**7**), 3,3-dimetilacrílico (**8**) y (*E*)-2-metil-3-fenilpropenoico (**9**). Como se puede ver en la **Tabla 1**, estas reacciones condujeron a la formación de los diésteres simétricos ópticamente activos del tipo **I** (**10-15**) y **III** (**22-25**) necesarios para nuestros estudios, y en muchos casos junto a los diésteres mixtos del tipo **II** (**16-21**) y **IV** (**26-29**). En la **Tabla 1**, también se puede observar que los sustituyentes unidos al carbono α del doble enlace influyen sobre las proporciones en que se forman los diésteres simétricos (**I** y **III**) y los diésteres mixtos (**II** y **IV**).

Las reacciones de esterificación por el método de Yamaguchi de los ácidos **4-9** con diol quiral **3**⁵ fueron llevadas a cabo según el **Esquema 3**.

Tabla 1. Esterificación de dioles quirales con simetría C₂

Diol N°	Acido carboxílico N°	Diéster simétrico N° (%) ^a	Diéster mixto N° (%) ^a
1	4	10 (90)	16 (10)
	5	11 (70)	17 (30)
	6	12(85)	18 (15)
	7	13 (58)	19 (42)
	8	14 (84)	20 (16)
	9	15 (51)	21 (49)
2	4	22 (100)	---
	5	23 (67)	26 (33)
	6	24 (55)	27 (45)
	7	---	28 (100)
	8	25 (35)	29 (70)
	9	---	---
3	4	30 (100)	---
	5	31 (92)	36 (8)
	6	32 (87)	37 (13)
	7	33 (60)	38 (40)
	8	34 (71)	39 (29)
	9	---	40 (100)

^a Determinado por CG-EM en función de las áreas porcentuales.

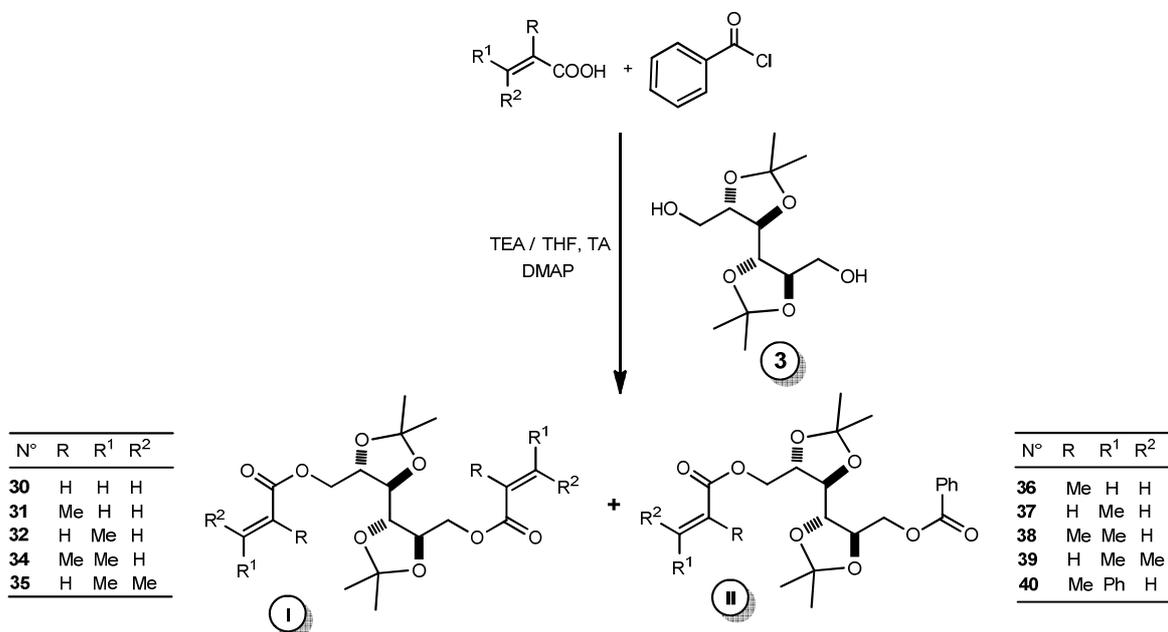
En la **Tabla 1**, se puede ver que las reacciones de esterificación para obtener los diésteres del diol **3**, siguen el mismo patrón observado en el caso de los dioles **1** y **2**, esto es, que los rendimientos mayores son obtenidos utilizando los ácidos α,β -insaturados menos sustituidos, y que los menores rendimientos se obtienen cuando los dobles enlaces contienen sustituyentes en las posiciones α y β .

Los resultados obtenidos hasta el presente indican que utilizando el protocolo de Yamaguchi modificado para la obtención de diésteres insaturados conduce a rendimientos similares o mayores a los obtenidos en la esterificación de TADDOL usando cloruros de ácidos α,β -insaturados y *n*-BuLi a 0°C.² Sin embargo, teniendo en cuenta que la metodología es más simple y los tiempos del proceso sensiblemente menores, este método puede competir ventajosamente con el otro.

Procedimiento general para la síntesis de diésteres insaturados quirales

En un tubo Schlenk y bajo atmósfera de nitrógeno, fueron suspendidos 3 mmol de ácido α,β -insaturado, 3 mmol de cloruro de benzoilo y 1.5 mmol del diol quiral en 15 ml de THF seco. A través de jeringa, fueron agregados lentamente, 12 mmol de trietilamina, seguido por la adición de DMAP (25 mmol %). La mezcla de reacción fue

agitada a temperatura ambiente hasta completa consumición del diol primario. A partir del diol bencílico **2** fue necesario el calentamiento a 80 °C. La purificación del crudo de reacción fue realizada por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como fase estacionaria.



Esquema 3. Esterificaciones del diol quiral **3**

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento de la UNS (PGI 24/Q041), CONICET (PIP 112-200801-02272) y ANPCyT (PICT 2010-02644).

Referencias

Becaria de Doctorado de CONICET.

* Miembros de la Carrera del Investigador Científico de CONICET

1. (a) Gerbino, D. C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2008**, *27*, 660. (b) Gerbino, D. C.; Scozzia, J.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2012**, *31*, 662.

2. Gerbino, D. C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Synthesis* **2005**, 2491.

3. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

4. Dhimitruka, I.; SantaLucia, J. *Org. Lett.* **2005**, *6*, 1865.

5. Prömpers, G.; Keul, H.; Höcker, H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 467.