

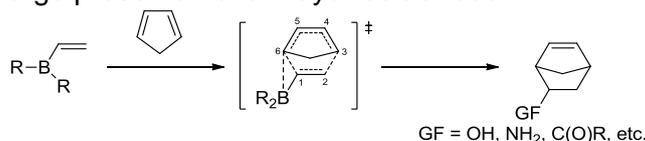
ESTUDIO DEL MECANISMO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DEL VINILBORONATO DE DIBUTILO CON CICLOPENTADIENO CATALIZADA POR ÁCIDO MANDÉLICO

Nicolás Grimblat 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

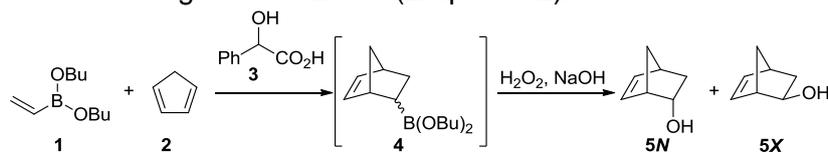
Desde su descubrimiento, la reacción de Diels-Alder ha despertado gran interés mecanístico en los químicos orgánicos y ha demostrado su gran utilidad y versatilidad sintética. Con el paso de los años, han ido apareciendo nuevas variantes de esta reacción que permiten obtener una amplia gama de anillos de seis miembros con diversa funcionalización.¹ Una de las metodologías desarrollada en las últimas décadas involucra la utilización de dienófilos activados con boro.^{2,3} Los productos de esta reacción son muy útiles ya que el átomo de boro es fácilmente reemplazable con completo control estereoquímico (Esquema 1). Estudios teóricos previos demostraron que en las estructuras de transición (ETs) de las reacciones de Diels-Alder de los vinilboronatos, el átomo de boro experimenta una interacción secundaria [4+3] no clásica muy débil con un átomo de carbono del dieno en comparación con los vinilboranos. En consecuencia, los vinilboronatos son menos reactivos y *endo*-selectivos, sin embargo presentan una mayor estabilidad.



Esquema 1

Objetivos

El objetivo de este trabajo consistió en realizar un estudio del mecanismo de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno utilizando ácido mandélico como organocatalizador (Esquema 2).



Esquema 2

Metodología

Se realizaron estudios de RMN y búsquedas conformacionales para los reactivos y las ETs hasta el nivel de teoría DFT B3LYP/6-31G*. Los confórmeros obtenidos fueron caracterizados mediante el cálculo de frecuencias. Se efectuaron cálculos de orbitales moleculares para los reactivos y de energía en solución (tolueno y diclorometano) tanto para reactivos como para ETs. Todos estos cálculos se realizaron con Gaussian 03.

Resultados

La reacción en estudio fue llevada a cabo en nuestro laboratorio utilizando 0,5 mmol del vinilboronato de dibutilo (**1**), 5 equivalentes de ciclopentadieno (**2**), 1 equivalente de ácido mandélico (**3**) y 1,7 equivalentes de *t*-butanol en 1 mL de DCM con irradiación de microondas (MO) a 70°C, seguida de la oxidación del ciclooaducto, obteniendo un rendimiento del 93% y una relación *endo/exo* 60:40. Si la cantidad de

organocatalizador se reduce a 30 mol%, el rendimiento es de 64% con la misma relación *endo/exo*. Sin ningún agregado, el rendimiento es del 13%, con una relación *endo/exo* 43:57. Esta reacción sin el agregado del α -hidroxiácido **3**, requiere 150 °C con irradiación de microondas para obtener el mismo rendimiento y la relación *endo/exo* que se obtiene es de 41:59.⁵ La aceleración de la reacción con el agregado de ácido mandélico (**3**) y el cambio de selectividad sugiere un cambio en el camino de reacción.

La comparación de los espectros de RMN de ^{11}B del vinilboronato **1**, la reacción con el ácido mandélico (**3**) y de la reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno (**2**) catalizada por el α -hidroxiácido **3** (Figura 1), muestra que se genera una nueva especie en el curso de la reacción, probablemente producto de la transesterificación.

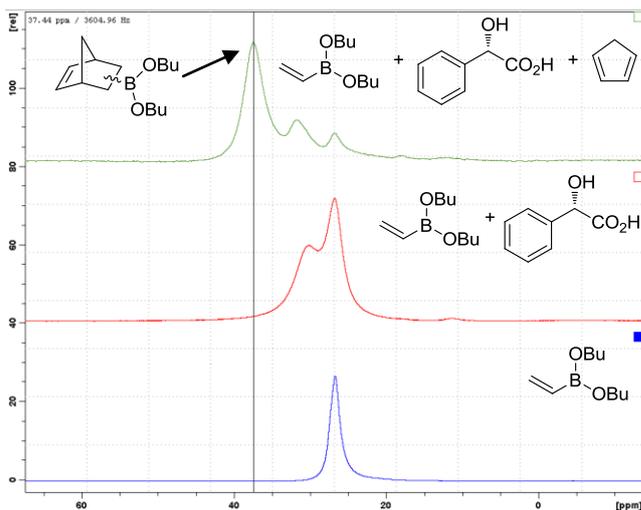
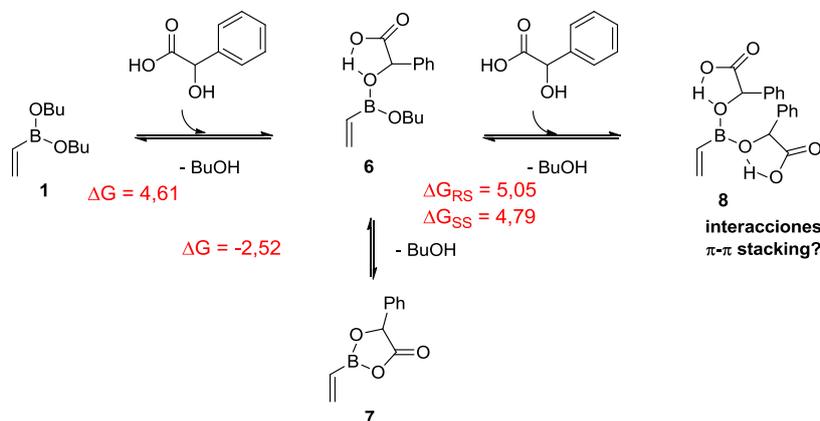


Figura 1

Para determinar la estructura de este intermediario, consideramos los posibles caminos de activación que proporcionaría el agregado del ácido mandélico (**3**) (Esquema 3). Inicialmente, se produciría una transesterificación del vinilboronato **2** con el ácido mandélico (**3**) para generar **6**. Este compuesto podría encontrarse estabilizado por un puente de hidrogeno intramolecular o bien se podría generar el dioxaborolano **7** mediante la pérdida de una molécula de *n*-butanol. Adicionalmente, se podría producir una doble transesterificación de **1** para dar **8**. De esta manera podrían existir interacciones estabilizantes adicionales tales como π - π stacking.



Esquema 3. ΔG en Kcal/mol

En una primera aproximación, se observó que de realizarse el primer paso de transesterificación, la formación del dioxaborolano **7** se encuentra favorecida termodinámicamente ($\Delta G_{6 \rightarrow 7} = -2,52$ Kcal/mol). La adición de la segunda molécula del α -hidroxiácido conlleva a una energía adicional de ~ 5 Kcal/mol. En la figura 2 se muestran las conformaciones más estables halladas para los

vinilboronatos.

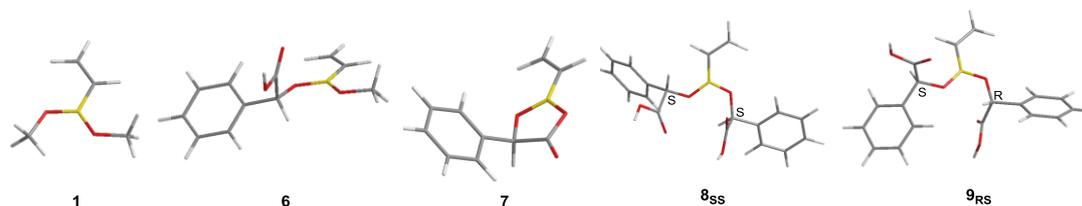


Figura 2

Se estudiaron todas las reacciones de Diels-Alder de estos vinilboronatos con ciclopentadieno. Los cálculos de orbitales moleculares frontera mostraron que todas ellas son reacciones de Diels-Alder de demanda electrónica normal ya que están dominadas por las interacciones HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo}. Además, los LUMOs de los vinilboronatos están localizados mayoritariamente sobre los carbonos del doble enlace del grupo vinilo y sobre el átomo de boro, con mayor coeficiente para C2 que para C1, y además poseen coeficientes menos importantes sobre los átomos de oxígeno unidos al boro y en **7** y **8** sobre el/los carbonilo/s. El dioxaborolano **7** posee el LUMO de menor energía, casi 1 eV menor que el alquenilboronato inicial (Figura 3). Esto da como resultado una menor diferencia HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo} y por lo tanto una mayor reactividad. La activación del dioxaborolano **7** se podría adjudicar a la presencia del grupo carbonilo.

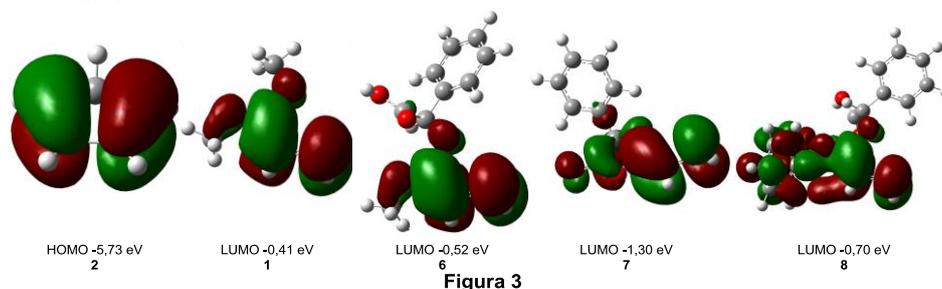


Figura 3

En la actualidad nos encontramos investigando las ETs de las reacciones de estos boronatos con ciclopentadieno, lo que nos permitirá completar el estudio del mecanismo de la reacción.

Conclusiones

Los resultados sugieren que la reacción cursaría a través del dioxaborolano **7**, con la pérdida de dos moléculas de *n*-butanol, y que este intermediario posee el LUMO de menor energía, lo que implicaría una mayor reactividad como dienófilo.

Referencias

- 1 Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3873-3905.
- 2 Hilt, G. and Bolze, P. Boron-substituted building blocks in Diels-Alder and other cycloaddition reactions. *Synthesis*, 2091-2115 (2005).
- 3 Hall, D. G. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis and medicine*. Wiley-VCH Verlag GmbH (2005).
- 4 (a) Matteson, D. S. and Waldbillig, J. O. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 366-369. (b) Matteson, D. S. and Talbot, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1123-1126. (c) Woods, W. G. and Bengelsdorf, I. S. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2769-2772. (d) Evans, D. A.; Scott, W. L. and Truesdale, L. K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 121-124. (e) Bonk, J. D. and Avery, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1149-1152.
- 5 Sarotti, A. M.; Pisano, P. L.; Pellegrinet, S. C., **2010**, *Org. Biom. Chem.*, *8*, 5069-5073.