

# **Síntesis de derivados del ácido tartárico y su empleo en la obtención de novedosos ligandos quirales útiles en catálisis asimétrica**

**Virginia Batistela**

*Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC I-CONICET-UNL)*

Área: Ciencias Exactas

Sub-Área: Química

## **INTRODUCCIÓN**

La quiralidad es una propiedad de simetría de los objetos tridimensionales. Muchos compuestos pueden obtenerse de dos formas diferentes en donde las estructuras moleculares constitucionales son idénticas pero difieren en el ordenamiento tridimensional de los átomos, de forma tal que no resultan ser imágenes especulares recíprocas. Estas moléculas que no se pueden superponer, se denominan quirales y son enantiómeros una de la otra. Los enantiómeros deben considerarse como compuestos químicos diferentes, particularmente para propósitos biológicos. Es así, que gran parte de los productos farmacéuticos comerciales corresponden a moléculas quirales y por ende, es necesario encontrar y desarrollar nuevas estrategias de síntesis para su obtención. En este sentido, la catálisis asimétrica provee la oportunidad de diseñar y preparar moléculas enantioméricamente puras, especialmente para aplicaciones farmacéuticas y veterinarias de alto valor agregado.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es la obtención de novedosos ligandos quirales útiles en catálisis asimétrica, empleando como material de partida ácido tartárico (**1**), el cual es un producto natural de bajo costo. La preparación de los ligandos involucra la síntesis de TADDOL (**5**), TETRAOL (**6**) y de la amina cíclica estéricamente impedida TADDAMIN (**7**), los que serán empleados como materiales de partida en la síntesis de novedosos compuestos quirales.

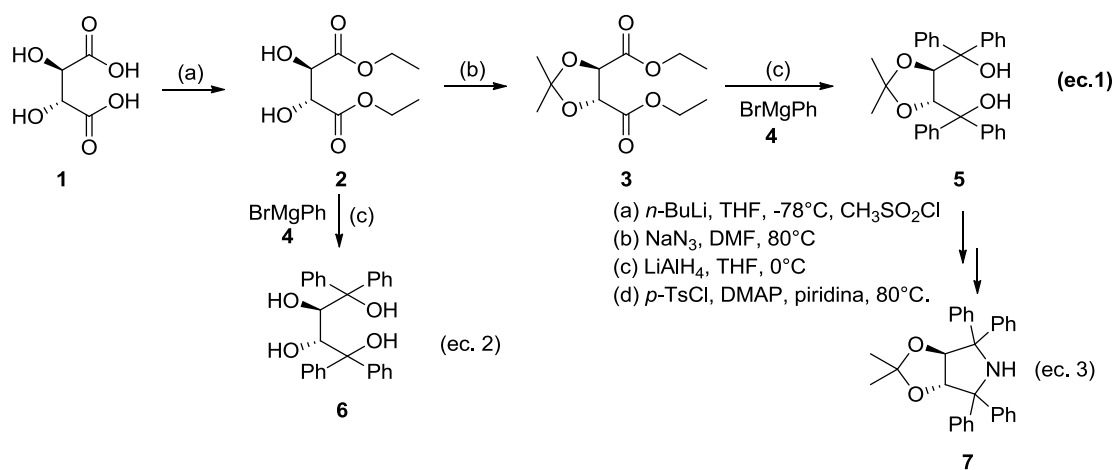
Proyecto CONICET-PIP 2010-2012 N° 11220090100086, Nuevas Reacciones Radicalarias de Formación de Enlaces C-P. Síntesis de Ligandos Quirales Derivados del TADDOL útiles en Reacciones de Catálisis Asimétrica. "Síntesis de novedosos ligandos quirales derivados de TADDOL y evaluación de su desempeño en reacciones de catálisis asimétrica de interés tecnológico". Director: Santiago E. Vaillard; Co-Directora: Victoria A. Vaillard

## METODOLOGÍA

Las reacciones de síntesis orgánica se llevaron a cabo en condiciones estándar, excepto aquellas en las cuales se requiere el empleo de una atmósfera inerte. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente, al igual que los solventes empleados. En caso de requerir solventes anhidros, se siguieron técnicas estándar que ya están implementadas en nuestro laboratorio. La purificación de los productos obtenidos fue realizada mediante diferentes técnicas: recristalización, cromatografía en columna y destilación, entre otras. Los compuestos fueron caracterizados determinando el punto de fusión (en caso de ser productos sólidos) como así también por Espectroscopia IR, cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-MS) y Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), para llevar a cabo la elucidación estructural. Las reacciones de síntesis de ligandos fueron monitoreadas por RMN de  $^{31}\text{P}$ .

## RESULTADOS

La síntesis de TADDOL **5** se realizó modificando metodologías previamente publicadas. Partiendo del ácido tartárico **1**, se obtuvo el éster **2**. El éster **2** fue convertido en acetal **3** por reacción con acetona empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis. Por reacción del éster protegido **3** con bromuro de fenilmagnesio (**4**) se obtuvo TADDOL **5** con buenos rendimientos (ecuación 1)



Condiciones de reacción: a)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (cat),  $\text{HCCl}_3$ , 90 h., 85 %; b) acetona,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , acetato de etilo,  $0^\circ\text{C}$ ---TA, 48 h., 73 %; c) THF,  $\text{N}_2$ , 24 h., 86 % para TADDOL **5** y 50 % para TETRAOL **6**.

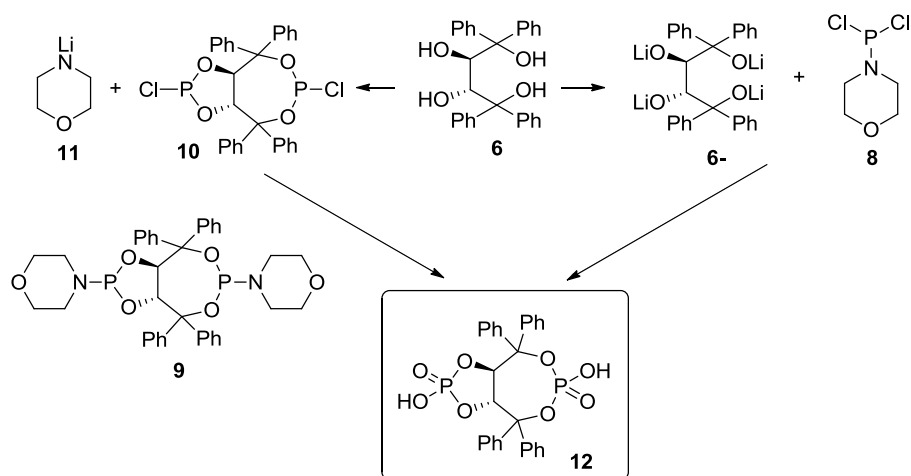
A partir del éster **2**, se obtuvo el TETRAOL **6** mediante reacción de Grignard (ecuación 2). Este producto se obtuvo con un rendimiento aislado del 50 %, mejorando los resultados previamente informados en bibliografía.

Por otro lado, partiendo de TADDOL **5** y mediante una secuencia de reacciones sencillas (ecuación 3), se obtuvo la amina cíclica TADDAMIN **7**, la cual fue aislada y caracterizada.

Con el objetivo de encontrar una metodología general y eficiente que nos permita obtener de manera sencilla una novedosa familia de ligandos quirales, evaluamos diferentes estrategias sintéticas, las cuales se muestran en el Esquema 1.

Es importante destacar que todas estas reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte y que fueron monitoreadas empleando RMN de  $^{31}\text{P}$ , con el objetivo de detectar la formación de compuestos intermediados organofosforados.

Para el caso del TETRAOL **6**, se plantearon dos estrategias diferentes: una de ellas implica la formación de la clorofosfoamina **8**, que por reacción con el anión derivado de **6**, conduciría a la formación del ligando **9**. La otra estrategia estudiada fue la formación del intermediario **10**, que por reacción con el anión de la amina **11**, también formaría el ligando **9**.



Esquema 1: Screening de condiciones de reacción para la obtención de ligandos derivados del TETRAOL **5**.

En ambas estrategias se observó la formación de los intermediarios correspondientes; sin embargo, luego de la purificación se obtuvo el ácido derivado **12**. Este ácido será empleado en reacciones de organocatálisis asimétrica. Los intentos por obtener ligandos derivados de TADDOL **5** y TADDAMIN **7** han sido hasta el momento infructuosos. Pese a ello, nos encontramos explorando nuevas alternativas sintéticas que serán informadas oportunamente.

## CONCLUSIONES

Se obtuvieron derivados del ácido tartárico mediante diferentes reacciones de síntesis orgánica con buenos rendimientos aislados. Todos los productos obtenidos han sido aislados y caracterizados. Los mismos, están siendo estudiados como materiales de

partida para llevar a cabo la obtención de una novedosa familia de ligandos quirales, con potencial utilidad en catálisis asimétrica. Cabe destacar que se ha obtenido un novedoso ácido bidentado quiral (**12**) que no ha sido previamente reportado en bibliografía.

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

**Seebach D., Pichota A., Beck A. K., Pinkerton A. B., Litz T., Karjalainen J., Gramlich V.,** 1999. Preparation of TADDOL derivatives for new applications. *Org. Lett.*, 1, 55-58.

**Alexakis A., Burton J., Vastra J., Benhaim C., Fournioux X., van den Heuvel A., Levêque J., Mazé F., Rosset S.,** 2000. Synthesis and application of chiral phosphorus ligands derived from TADDOL for the asymmetric conjugate addition of diethyl zinc to enones. *Eur. J. Org. Chem.* 4011-4027.

**Perotti J. P.,** 2012. Diseño, síntesis y evaluación de novedosos ligandos quirales derivados de TADDOL. Tesis para la obtención del Grado académico de Doctora en Ciencias Biológicas.

**Pichota A., Gramlich V., Beck A. K., Seebach D.,** 2012. Preparation and characterization of new C2- and C1-symmetric nitrogen, oxygen, phosphorous, and sulfur derivatives and analogs of TADDOL, Part I: Compounds containing one or two sulfur-containing substituents and use in Cu-catalyzed enantioselective conjugate additions to cyclic enones. *Helvetica Chimica Acta*, 95, 1239-1272.

**Pichota A., Gramlich V., Bichsel H-U., Styner T., Knöpfel T., Wünsch R., Hintermann T., Schweizer W. B., Beck A. K., Seebach D.,** 2012. Preparation and characterization of new C2- and C1-symmetric nitrogen, oxygen, phosphorous, and sulfur derivatives and analogs of TADDOL, Part II: TADDAMIN-derived and phosphorous-containing compounds. *Helvetica Chimica Acta*, 95, 1273-1302.

**Seebach D., Beck A. K., Bichsel H-U., Pichota A., Sparr C., Wünsch R., Schweizer W. B.,** 2012. Preparation and characterization of new C2- and C1-symmetric nitrogen, oxygen, phosphorous, and sulfur derivatives and analogs of TADDOL, Part III: Some new chiral Brønsted acids for organocatalysis and pKa values in MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH/H<sub>2</sub>O a survey. *Helvetica Chimica Acta*, 95, 1303-1324.

**Seebach D., Beck A. K., Heckel A.,** 2001. TADDOLs, their derivatives, and TADDOL analogues: versatile chiral auxiliaries. *Angew. Chem. Int.*, 40, 92-138.

**Gratzer K., Gururaja G. N., Waser M.,** 2013. Towards tartaric-acid-derived asymmetric organocatalysts. *Eur. J. Org. Chem.* 4471-4482.