ZUBÍA	7	65-73	Logroño	1989

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER. USO DE ÉSTERES DEL ÁCIDO E-2-CIANO-3-FENILPROPENOICO COMO FILODIENOS*

A. Avenoza**
J.M. Peregrina***
M.A. Roy**

RESUMEN

*Se ha sintetizado una nueva serie de ésteres derivados del ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico mediante dos métodos de esterificación diferentes. La reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y los ésteres α, β - insaturados, mencionados anteriormente, produce compuestos derivados del norbornano muy interesantes. La selectividad "endo/exo" de esta reacción pudo relacionarse en función de los efectos estéricos debido al tamaño del grupo alcoxi, tanto en condiciones termodinámicas como cinéticas. De tal manera que, para el caso concreto del éster t-butílico, se logró obtener el isómero termodinámicamente favorecido ("exo") como producto mayoritario. En la adición de ciclopentadieno a algunos de los ésteres, en condiciones cinéticas, se ha observado isomerización parcial E-Z del filodieno. Se ha optimizado el análisis cuantitativo de los resultados de la reacción de Diels-Alder mediante HPLC, utilizando como fase estacionaria Hypersil MOS C_8 de 100*4,6 mm y 5 μm.*

Palabras clave: Diels-Alder, ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico, ciclopentadieno, isómero "exo", condiciones termodinámicas.

A novel series of E-2-cyano-3-phenylpropenoic acid derivative esters has been synthesized by two different methods. The Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and α, β - insatured esters, above mentioned, affords interesting norbornane derivative compounds. The "endo/exo" selectivity of this reaction can be rationalized in terms of steric effects in reference to the size of the alcoxi group, in thermodynamic and kinetic conditions. Thus, treatment of t-

* Recibido el 17 de Mayo de 1989. Aprobado el 14 de Septiembre de 1989. Este trabajo ha sido realizado mediante una Ayuda a la Investigación concedida por el IER en la convocatoria de 1988.

** Colegio Universitario de La Rioja. Obispo Bustamante, 3 (Logroño).

*** Becario del Instituto de Estudios Riojanos.

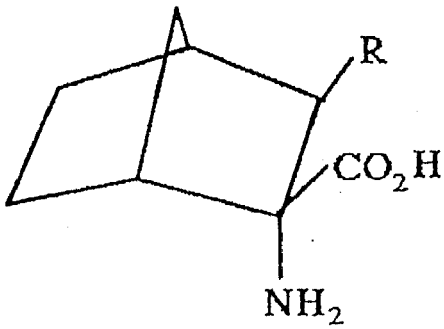
*butyl E-2-cyano-3-phenylpropenoate with cyclopentadiene yielded the termodynamically more stable isomer ("exo"), as the major product. Partial isomerization E-Z, has been observed of some dienophiles, in kinetic conditions. The quantitative analysis of the results of the Diels-Alder reaction by means of HPLC, using Hypersil MOS C_8 100*4,6 mm and 5 μm as stationary phase, has been optimized.*

Key words: Diels-Alder, E-2-cyano-3-phenylpropenoic acid, cyclopentadiene, "exo" isomer, thermodynamic conditions.

0. INTRODUCCIÓN

La química de los α-aminoácidos constituye un campo de indudable interés, no sólo desde el punto de vista científico, sino también del industrial, teniendo aplicación en campos muy diversos. Un buen número de las propiedades químicas y la mayoría de las propiedades biológicas de estos compuestos se encuentran relacionadas con su estructura espacial (Nagasawa et al., 1973). Este hecho ha dirigido nuestra atención hacia estructuras bicíclicas y especialmente hacia aminoácidos construidos sobre el núcleo de norbornano (Figura 1).

Figura 1



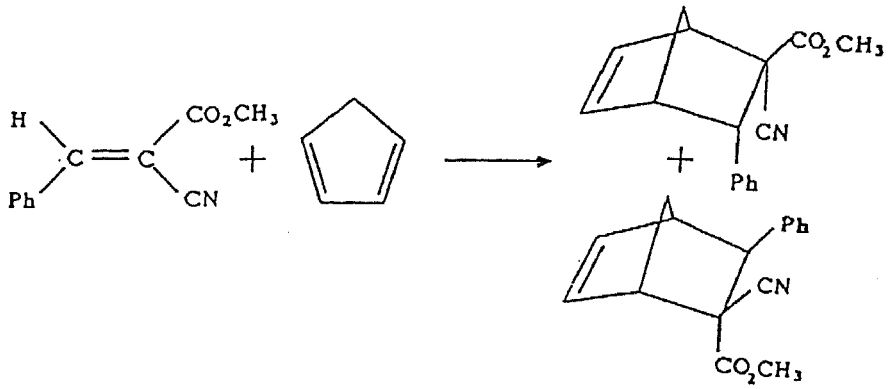
La observación de la estructura del norbonano, considerando que pequeñas diferencias en la distribución de sus cadenas son decisivas, nos hizo pensar en la posibilidad de utilizar la reacción de Diels-Alder para realizar la síntesis de los α-aminoácidos deseados, (Avenoza, 1988; Avenoza et al. 1989; Avenoza et al. 1989).

El elevado número de etapas necesario para la consecución de dicha síntesis limita el rendimiento global del proceso, a pesar de la existencia de etapas con rendimiento cuantitativo.

De todas las etapas que configuran el esquema sintético, la que permite influir de forma más notoria en el rendimiento final de cada uno de los aminoácidos es la reacción de Diels-Alder (Esquema 1).

Se ha conseguido obtener preferentemente el aducto que posee el grupo metoxicarbonilo en posición "endo", mediante control cinético de la reacción, en presencia de ácidos de Lewis, a muy baja temperatura.

Esquema 1



1. OBJETO DEL TRABAJO

El objetivo de este trabajo es dirigir la reacción de Diels-Alder hacia la síntesis estereoselectiva del otro aducto, es decir el que posee el grupo metoxicarbonilo en posición "exo". Lo cual podría conseguirse, en principio, aumentando el volumen del grupo alcoxi del filodieno, con ánimo de intentar desfavorecer al máximo la interacción orbitálica secundaria entre los orbitales no implicados directamente en la formación de enlaces, responsable de la alta selectividad "endo/exo".

Con estas premisas, se intentó la síntesis de varios ésteres similares al filodieno precursor (E-2-ciano-3-fenilpropenoato de metilo) para ensayarlos con ciclopentadieno, con intención de estudiar la influencia que la modificación de dicho resto tiene sobre la estereoselectividad de la reacción, tratando de obtener mayoritariamente el aducto "exo".

2. SÍNTESIS DE FILODIENOS

2.1. Síntesis de E-2-ciano-3-fenilpropenoato de metilo, etilo e isopropilo

Se eligió la esterificación directa del ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico debido al buen rendimiento, a la posibilidad de acceder a gran variedad de ésteres y a que no produce isomerización.

Los métodos de esterificación más conocidos, a través de cloruros de ácido y diazoalcanos, fueron desechados, en el primer caso por la dificultad de sintetizar el cloruro de ácido y en el segundo debido a la presencia de una reacción competitiva: la cicloadición 1,3 dipolar del diazoalcano sobre el doble enlace del ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico, eligiendo como procedimiento más sencillo la esterificación de Fischer (Baker et al., 1953; Zabicky, 1961).

En tal esterificación se utiliza como disolvente el propio alcohol de reacción y necesita medio ácido de catalizador. Debido a la facilidad de preparación se optó por usar cloruro de hidrógeno seco.

El ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico se sintetizó según el método descrito en la literatura (Lapworth et al., 1942).

2.2. Síntesis de E-2-ciano-3-fenilpropenoato de bencilo, ciclohexilo y t-butilo

La dificultad de abordar esta síntesis por el método anterior nos hizo pensar en procedimientos más específicos, como es el caso de una variante del método carbodiimida (Staab, 1962). Éste consiste en utilizar 4-dimetilaminopiridina como catalizador básico, ya que su capacidad de catálisis en reacciones de acilación es muy superior a la de la piridina, sobre todo para el caso de alcoholes terciarios, considerado de máxima dificultad (Neises et al., 1978).

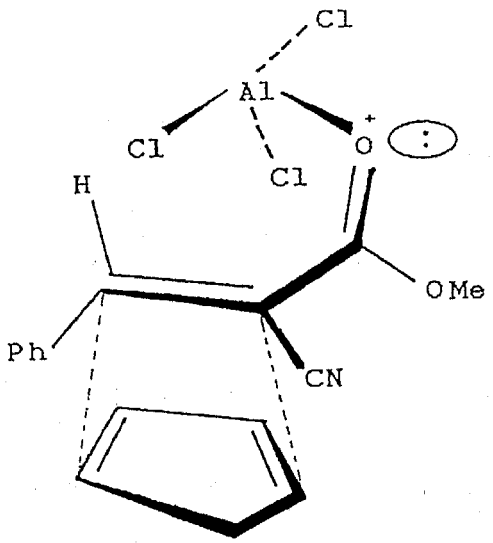
3. SÍNTESIS DE ADUCTOS POR REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Se ensayó la cicloadición de Diels-Alder con todos los filodienos y ciclopentadieno. Siempre éste último en exceso sobre el filodieno, debido a que la reacción es un equilibrio y se pone exceso del reactivo más accesible para desplazar dicho equilibrio hacia la formación de los aductos, a la vez que se incrementa la velocidad de reacción.

Se conoce perfectamente la reactividad del filodieno E-2-ciano-3-fenilpropenoato de metilo en un buen número de condiciones (Avenoza, 1988). Entre todos los ensayos se eligieron los siguientes:

a) La reacción en cloruro de metileno seco a -78º C, utilizando tricloruro de aluminio anhidro como catalizador y diez veces exceso de ciclopentadieno sobre filodieno. En una hora, el rendimiento es prácticamente cuantitativo y la reacción presenta una selectividad de 24/1 a favor del estereoisómero que presenta el grupo metoxicarbonilo en posición "endo".

Figura 2



Efectivamente, el oxígeno del carbonilo es el punto más básico de la molécula y ahí es donde debe producirse la coordinación con el catalizador, lo que disminuye por un lado la energía del LUMO del filodieno, explicando la mayor velocidad de reacción, y por otro, favorece la interacción secundaria entre los orbitales del carbono y oxígeno del carbonilo con orbitales de los carbonos 5 y 6 del biciclo en el estado de transición, que se traduce en una menor energía de activación para el aducto "endo" (Herndon et al., 1967; Martin et al., 1961; Sauer, 1967), por lo que se obtiene mayoritariamente (Figura 2).

b) El otro ensayo elegido fue el relativo a control termodinámico, es decir a temperaturas altas y largos tiempos de reacción, para lograr así que el estereoisómero "exo", termodinámicamente favorecido, se obtenga mayoritariamente.

El disolvente empleado fue el metanol (Berson et al., 1962).

Los ésteres se clasificaron en dos grupos atendiendo a su diferente impedimento estérico. De una parte, los ésteres metílico, etílico, isopropílico y t-bulítico, que se pueden relacionar de forma creciente por el volumen estérico del gupo R.

$$R = -CH_3 < -CH_2CH_3 < -CH(CH_3)_2 < -C(CH_3)_3$$

De otra parte, los ésteres ciclohexilo y bencílico, que debido a su libertad conformacional no es conveniente relacionarlos con los anteriores.

Los resultados obtenidos en el primer caso aparecen reflejados en las tablas 1 y 2; y en el segundo caso en las tablas 3 y 4.

Tabla 1: Reacción de Diels-Alder entre los diferentes ésteres y ciclopentadieno, en condiciones termodinámicas, utilizando como disolvente metanol, a 60ºC, con una relación filodieno / dieno: 1 / 3

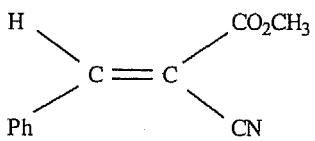
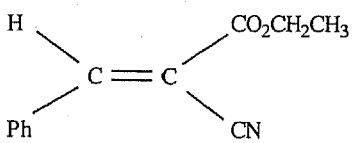
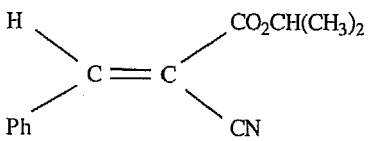
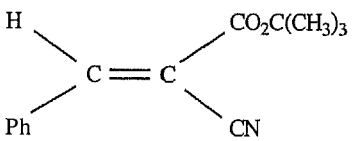
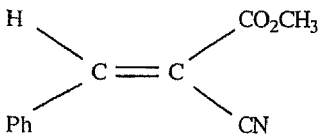
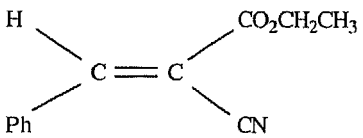
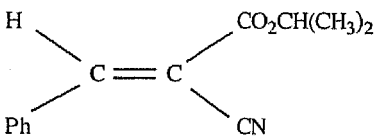
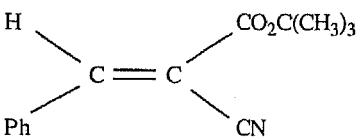
Filodieno	Tiempo (horas)	% Conversión	Rel. ed / ex
	5,5	79,80	1,75 / 1
	24,0	94,30	1,60 / 1
	5,0	61,71	1,14 / 1
	24,0	68,74	1,05 / 1
	5,5	54,96	1,09 / 1
	5,5	55,09	0,78 / 1

Tabla 2: Reacción de Diels-Alder entre los diferentes ésteres y ciclopentadieno, en condiciones cinéticas, utilizando como disolvente diclorometano seco, a -78ºC, con una relación filodieno / dieno / catalizador: 1 / 10 / 1,1

Filodieno	Tiempo (horas)	% Convers.	% Isom.	Rel. nd/ex
	1,0	74,00	–	24,15 / 1
	4,0	71,82	–	28,78 / 1
	1,0	56,93	10	6,79 / 1
	3,5	68,02	21	6,30 / 1
	1,0	22,38	20	*
	3,0	15,45	13	–
	1,0	33,91	25	*
	3,0	21,27	19	–

* Los resultados de la relación ed/ex no se han considerado debido al alto porcentaje de isomerización y al bajo rendimiento químico.

Tabla 3: Reacción de Diels-Alder entre los diferentes ésteres y ciclopentadieno, en condiciones termodinámicas, utilizando como disolvente metanol, a 60ºC, con una relación filodieno / dieno: 1 / 3

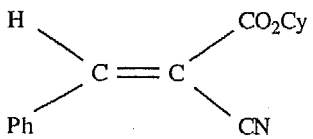
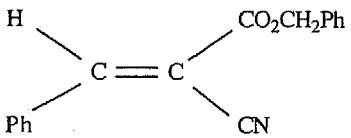
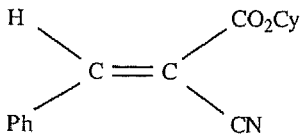
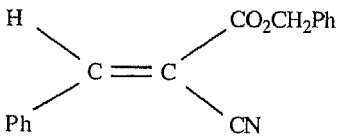
Filodieno	Tiempo (horas)	% Conversión	Rel. ed / ex
	5,5	64,70	1,23 / 1
	24,0	66,37	1,19 / 1
	5,0	64,74	1,25 / 1
	24,0	68,72	1,15 / 1

Tabla 4: Reacción de Diels-Alder entre los diferentes ésteres y ciclopentadieno, en condiciones cinéticas, utilizando como disolvente diclorometano seco, a -78ºC, con una relación filodieno / dieno / catalizador: 1 / 10 / 1,1

Filodieno	Tiempo (horas)	% Convers.	% Isom.	Rel. nd/ex
	1,0	35,93	–	6,91 / 1
	3,0	36,50	–	7,47 / 1
	1,0	79,07	–	6,79 / 1
	3,0	80,02	–	6,90 / 1

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Síntesis de filodienos por el método de Fischer

Se disolvieron 50 mmol. de ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico en 50 ml. del alcohol correspondiente. Se hizo borbotear cloruro de hidrógeno seco (2-3 g.) a través de la disolución y, posteriormente, se calentó a reflujo durante seis horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar toda la noche y aparecieron unos cristales blancos, que se filtraron, lavaron y secaron, para dar unos rendimientos del 85% para metilo y etilo y 16,5% para isopropilo.

4.2. Síntesis de filodienos por el método carbodiimida

A una disolución agitada de 10 mmol. de ácido E-2-ciano-3-fenilpropenoico en 15 ml. de diclorometano seco se añadieron 0,9 mmol. de 4-dimetilaminopiridina y 12 mmol. del alcohol correspondiente.

11 mmol. de N,N'-diciclohexilcarbodiimida se disolvieron en 5 ml. del mismo diclorometano seco y se añadieron a la disolución anterior a 0º C.

La disolución resultante se mantuvo en agitación durante 1 hora a 0º C y 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró y el líquido se llevó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en éter, se volvió a filtrar y el filtrado se lavó en medio ácido y básico varias veces. Después de efectuar una columna corta de silicagel en benceno/hexano: 1/1 se obtuvieron rendimientos desde el 66% hasta el 33%.

4.3. Reacción de Diels-Alder

4.3.1. Control Termodinámico:

A 0,5 mmol. de E-2-ciano-3-fenilpropenoato de alquilo disueltos en 5 ml. de metanol, se adicionaron 1,5 mmol. de ciclopentadieno recién destilado y se mantuvo la disolución a 60º C con agitación constante.

4.3.2. Control Cinético:

A 0,55 mmol. de tricloruro de aluminio, enfriados a -78º C y disueltos en 2 ml. de diclorometano seco se adicionaron con jeringa 0,5 mmol. de éster disueltos en 5 ml. del mismo diclorometano. Se esperó 1 hora hasta que se formara el complejo y se añadieron entonces 5 mmol. de ciclopentadieno recién destilado disueltos en 4 ml. de diclorometano seco.

5. CONCLUSIONES

- Se han preparado los ésteres del ácido E-2-ciano-3-fenil-propenoico con R = Me, Et, iPr, Bz, Cy y tBu, aumentando progresivamente el volumen del grupo alcoxi, mediante dos métodos de esterificación: Fischer y DCC/DMAP. Se ha observado en ambos que el rendimiento químico de la reacción disminuye al aumentar el tamaño de R.

- En la reacción de esterificación no se observa isomerización E-Z en ningún caso, siendo siempre estable la configuración E, incluso en las condiciones ácidas de la esterificación de Fischer.

- El rendimiento químico de la cicloadición 4+2 de los diferentes ésteres con ciclopentadieno disminuye al aumentar el volumen del grupo alcoxi del filodieno, independientemente de la temperatura. Ello es debido en gran medida a que el volumen de dicho grupo dificulta la aproximación de los reactivos en planos paralelos.

- Para el estudio cromatográfico (HPLC) de la reacción de Diels-Alder es necesario la síntesis inequívoca de los aductos por separado. La cual, se ha efectuado mediante esterificación de los ácidos 2-endo-ciano-3-endo-fenilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-exo-carboxílico y 2-exo-ciano-3-exo-fenilbiciclo [2.2.1] hept-5-eno-2-endo-carboxílico, previamente sintetizados y separados. Cuando R = Me y Et, la esterificación se llevó a cabo a través de los correspondientes diazoalcanos (Hamelin et al., 1968). Para los restantes casos la esterificación se ha efectuado con DCC/DMAP. También se ha observado disminución del rendimiento químico de esta reacción de esterificación al aumentar el tamaño de R.

- Después de un cuidadoso estudio se han puesto a punto las mejores condiciones de trabajo, y mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se han determinado el rendimiento y la estereoselectividad de la reacción de Diels-Alder entre los distintos ésteres y ciclopentadieno.

- En condiciones cinéticas, la relación "endo / exo" de la cicloadición ha ido desde 24 / 1 para el éster metílico hasta 4,7 / 1 para el bencílico. Observándose la gran dependencia de dicha relación con el volumen del grupo alcoxi del filodieno, en estas condiciones. En las mismas condiciones de reacción los ésteres t-butílico e isopropílico apenas reaccionan con ciclopentadieno.

- En la adición de ciclopentadieno a los ésteres etílico, isopropílico y t-butílico, a bajas temperaturas y con catalizador ácido de Lewis, se ha producido isomerización E-Z del filodieno.

- En condiciones termodinámicas, la relación "endo / exo" encontrada en la cicloadición ha ido desde 1,7 / 1 hasta 0,78 / 1. El aumento paulatino de volumen del grupo alcoxi en el filodieno produce ligera variación, en términos absolutos, de dicha relación. De tal manera que para el caso concreto del éster t-butílico se logra el objetivo de este trabajo, la obtención preponderante del isómero "exo" sobre el "endo".

- Todos los resultados presentados en este trabajo, desde la síntesis de los filodienos hasta el estudio de la reacción de Diels-Alder, constituyen las bases para abordar la inducción asimétrica en la cicloadición de Diels-Alder con filodienos trisustituidos.

6. REFERENCIAS

Avenoza, A., 1988. *Síntesis de α-aminoácidos cicloalifáticos con esqueleto de norbonano sustituido en posición 3*. Tesis Doctoral, C.U.R., Logroño, 1-180.

Avenoza, A., Cativiela, C., Mayoral, J.A., Roy, M.A., 1989. Synthesis of the four d,l-pairs of 2-amino-3-phenylnorbornane-2-carboxylic acids. *Tetrahedron*.

Avenoza, A., Cativiela, C., Mayoral, J.A., Roy, M.A., 1989. New strategy in the unequivocal synthesis of the four d,l-pairs of 3-substituted 2-aminonorbornane-2-carboxylic acids. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* (62), 3766-3767.

Baker, W., Howes, C., 1953. Stereochemistry of arylidenecyanoacetic acids and arylarylideneacetonitriles. *J. Chem. Soc.*, 119.

Berson, J., Hamlet, Z., Mueller, W., 1962. The correlation of solvent effects on the stereoselectivities of Diels-Alder reactions by means of linear free energy relationships. A new empirical measure of solvent polarity. *J. Am. Chem. Soc.* (84), 297.

Hamelin, J., Carrié, R., 1968. Cycloadditions dipolaires-1,3 sur des composés a liaison éthylenique activée. Etude stéréochimique d'α-cyano-acrylates. Addition du diazométhane. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (5), 2162.

Herndon, W.G., Hall, L.H., 1967. Endo and exo transition states in the Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, (32), 3095.

Lapworth, A., Baker, W., 1942. α-cyano-ß-phenylacrylic acid. *Organic Synthesis, col.* (I), 181.

Martin, J.G., Hill, R.K., 1961. Stereochemistry of the Diels-Alder reaction. *Chem. Rev.*, (50), 537.

Nagasawa, H., Elberling, J., Shirota, H., 1973. 2-Aminoadamantane-2-carboxylic acid, a rigid, achiral, tricyclic aminoacid with transport inhibitory properties. *J. Med. Chem.*, (16), 823.

Neises, B., Steglich, W., 1978. Simple method of the esterification of carboxylic acids. *Angew. Chem. internat. Edit. Engl.* (17), 522.

Sauer, J., 1967. Diels-Alder reactions: the reaction mechanism. *Angew. Chem. internat. Edit. Engl.*, (6), 16.

Staab, A.H., 1962. N,N-Dimethyl-4-pyridinamine, a very effective acylation catalyst. *Angew. Chem. internat. Edit. Engl.*, (1), 351.

Zabicky, J., 1961. The kinetics and mechanism of carbonyl-methylene condensation reactions. Part XI. Stereochemistry of the products. *J. Chem. Soc.*, 683.