

SÍNTESI I CHARACTERITZACIÓ D'HEMIESTERS I DIESTERS MIXTOS DE L'ÀCID MALEIC AMB GRUPS QUIRALS

Montserrat Ventura i Bargalló, Núria Terris i Fuyà

Departament de Química

Col·legi Universitari de Girona (Universitat Autònoma de Barcelona). 17071-Girona.

RESUM

Diferents hemiesters de l'àcid maleic amb grups quirals han estat preparats amb rendiments que van de bons a excel·lents utilitzant el mètode de Wassermann modificat i un nou mètode amb CCl_4 com a dissolvent. En ambdós casos s'ha evitat la isomerització tradicional de maleat a fumarat.

Els diesters mixtos s'han preparat per metilació dels hemiesters, utilitzant com a catalitzador la resina Amberlita IR-120 (H^+). Aquest mètode dona bons rendiments, facilita l'aïllament del producte i abarateix la seva obtenció, ja que la resina és recuperable. A més, no hi ha hagut en cap cas isomerització del doble enllaç.

RESUMEN

Varios hemiesteres del ácido maleico con grupos quirales se han preparado con rendimientos que van de buenos a excelentes utilizando el método de Wassermann modificado y un método nuevo con CCl_4 como disolvente. En los dos casos se ha evitado la tradicional isomerización del maleato a fumarato.

Los diesteres mixtos se han preparado por metilación de los hemiesteres utilizando como catalizador la resina Amberlita IR-120 (H^+). Este método proporciona buenos rendimientos, facilita la purificación del producto y abarata su obtención, ya que la resina es recuperable. Además, no se ha producido, en ninguno de los dos casos, isomerización del doble enlace.

ABSTRACT

The preparation of half-esters of maleic acid with a quiral group has been carried out with yields from good to excellent using either the method of Wassermann modified or a new method with CCl_4 as a solvent. The usual isomerization of maleate to fumarate has been avoided in both cases.

The corresponding mixed diesters have been synthesized by methylation with the Amberlite IR-120 (H^+) resin as a catalyst. Besides the good yields obtained, the use of the resin simplifies the workup procedure and reduces the cost of the product since the resin is recoverable. No isomerization of the double bond was detected in this case either.

Paraules clau: àcid maleic; hemiesters i diesters mixtos quirals.

INTRODUCCIÓ

Dins del camp d'investigació de la síntesi asimètrica, en el present treball s'ha estudiat la síntesi i caracterització dels mono- i diesters mixtos de l'àcid maleic amb grups quirals, per tal d'utilitzar-los posteriorment com a substrats en les reaccions d'addició asimètriques.

Els compostos que s'han preparat són:

a) Els *hemiesters*, d'estructura general $\text{cis-HO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{R}^*$, on R^* (grup quiral) és:

Compost I	(-)-mentil
Compost II	(±)-bornil
Compost III	(±)-sec-butil
Compost IV	(±)-1-feniletíl

b) Els *diesters mixtos*, d'estructura general $\text{cis-H}_3\text{CO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{R}^*$, essent R^* un dels mateixos grups de l'apartat anterior:

Compost V	(-)-mentil
Compost VI	(±)-bornil
Compost VII	(±)-sec-butil
Compost VIII	(±)-1-feniletíl

Els dos primers hemiesters havien estat sintetitzats anteriorment per Wassermann^{1, 2}, però els rendiments eren baixos i es detectaven problemes d'isomeritzacions del doble enllaç. Hem estudiat aquest i altres mètodes de preparació d'hemiesters de l'àcid maleic per tal d'obtenir bons rendiments i eliminar la isomerització del doble enllaç.

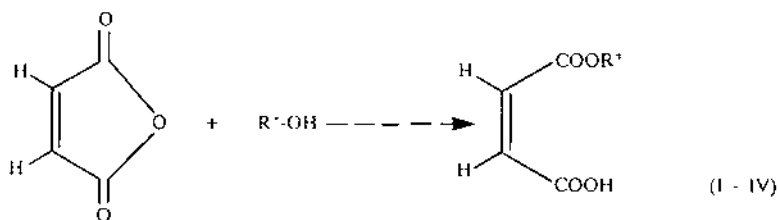
Dels mètodes utilitzats, hem trobat que dos d'ells són els més eficients, el de Wassermann modificat i un nou mètode que consisteix en fer la reacció en CCl_4 . Aquest últim, a més d'evitar la isomerització del doble enllaç, permet seguir la reacció per RMN.

Quant als diesters alquil metílics, la novetat és la reacció de metilació dels monoesters, que s'ha fet en condicions molt suaus utilitzant el metanol i la resina Amberlita IR-120 (H^+), mètode que ha permès a més de l'obtenció de bons rendiments simplificar notablement la purificació del producte.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

a) Preparació dels hemiesters

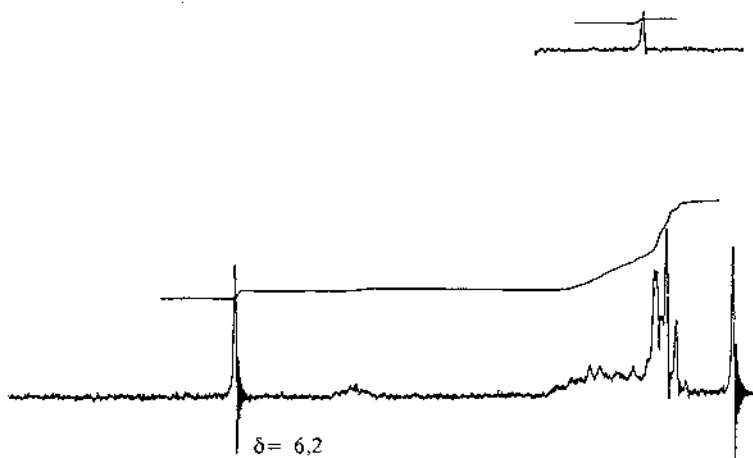
La reacció general de preparació dels hemiesters de l'àcid maleic és la que parteix de l'anhidric maleic i l'alcohol corresponent:



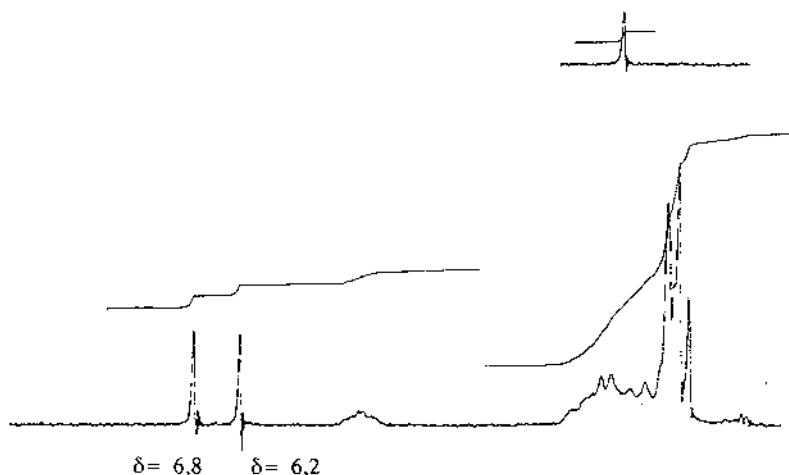
En el mètode utilitzat per Wassermann¹ l'autor feia aquesta reacció fonent l'anhídric maleic amb l'alcohol corresponent (mentol o borneol), mantenint la mescla fosa amb agitació a una temperatura que oscil·lava entre 140 °C i 210 °C durant unes hores. El problema d'aquest mètode és la isomerització total o parcial del doble enllaç. El grau d'isomerització depèn de la temperatura i del temps de reacció, i el resultat és una mescla dels hemiesters dels àcids maleic i fumàric, o fins i tot, de vegades s'obté únicament l'hemiester del fumàric.

Seguint el treball de Wassermann¹, hem intentat preparar el maleat de monomentil (I). Comparant l'hemiester obtingut per aquest mètode amb el mateix hemiester obtingut per altres mètodes, trobem diferències en els seus punts de fusió i també en els seus espectres d'IR i de RMN.

En el cas de tenir l'hemiester en cis únicament, en l'espectre RMN (espectre A) apareix per als hidrogens vinílics un únic singlet a $\delta = 6,2$, d'àrea 2. En el cas de tenir una mescla dels dos hemiesters en l'espectre RMN (espectre B) apareixen per als hidrogens vinílics dos singlets a 6,2 i 6,8 δ corresponents a l'hemiester en cis i en trans respectivament. La suma de les àrees d'aquests dos singlets és la que dona 2. A partir de les



Espectre A: Espectre RMN del maleat d'hidrogen i (-)-mentil, obtingut pel mètode del CCl_4 .



Espectre B: Espectre RMN d'una mescla de maleat d'hidrogen i (-)-mentil i de fumarat d'hidrogen i (-)-mentil, obtinguda pel mètode de Wassermann.

integracions relatives d'aquests dos pics es pot calcular el percentatge d'isomerització que ha tingut lloc. Nosaltres, en la preparació del maleat de monomentil pel mètode de Wassermann hem obtingut un rendiment del 19,2 % i un percentatge d'isomerització del 55 % (vegeu taula 1).

Taula 1. Preparació dels hemiesters de l'àcid maleic.

Hemi- ester	R*	Mètode	Isome- Rendi- ritza- ment ció		¹ H-RMN (C-H vinífics)
			(%)	(%)	
I	(-)-mentil	Wassermann	19,2	55	6,2 (s, A=0,9 H); 6,8 (s, A=1, 1H)
I	(-)-mentil	Piridina	32	0	6,2 (s, A=2 H)
I	(-)-mentil	Et ₃ N, DMAP	3,7	0	6,2 (s, A=2 H)
I	(-)-mentil	CCl ₄	85,7	0	6,2 (s, A=2 H)
I	(-)-mentil	Wasser.mod.	86,6	0	6,2 (s, A=2 H)
II	(±)-bornil	Piridina	5,6	92,6	6,2 (s, A=0,15 H); 6,8 (s, A=1,85 H)
II	(±)-bornil	CCl ₄	83	0	6,2 (s, A=2 H)
II	(±)-bornil	Wasser.mod.	91	0	6,2 (s, A=2 H)
III	(±)-sec-butil	Piridina	32,5	15	6,2 (s, A=1,7 H); 6,8 (s, A=0,3 H)
III	(±)-sec-butil	CCl ₄	78	0	6,2 (s, A=2 H)
III	(±)-sec-butil	Wasser.mod.	80	0	6,2 (s, A=2 H)
IV	(±)-1-feniletíl	Piridina	6,36	70	6,2 (s, A=0,6 H); 6,8 (s, A=1, 4 H)
IV	(±)-1-feniletíl	CCl ₄	85	0	6,2 (s, A=2 H)
IV	(±)-1-feniletíl	Wasser.mod.	70	50	

Quan la reacció d'esterificació de l'anhidrid maleic s'ha fet en presència de piridina o de trietilamina i DMAP^{3,4,5,6} els rendiments han estat baixos i els percentatges d'isomerització elevats en alguns casos (vegeu taula 1). L'enfosquiment de la mescla de reacció, els baixos rendiments i la

recuperació de quantitats elevades de l'alcohol sense reaccionar fa pensar que l'amina utilitzada pot induir reaccions de polimerització de l'anhídric maleic.

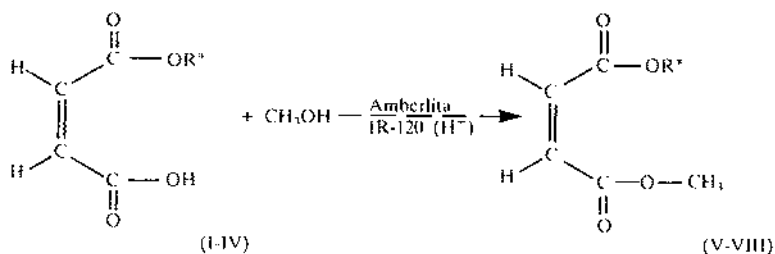
Per evitar el problema de la isomerització del doble enllaç i per millorar els rendiments escollírem fer la reacció sense cap catalitzador i en solució en CCl_4 amb un doble objectiu: mantenir la temperatura de la reacció baixa ($76,7^\circ\text{C}$) per evitar la isomerització i seguir la formació del producte per RMN.

La conveniència d'aquest mètode respecte als ja esmentats queda demostrada pel fet que no hi ha hagut enfosquiment de la mescla de reacció com en el cas de la utilització de piridina o de trietilamina i DMAP, ni isomerització del doble enllaç. Els rendiments han anat del 50 % al 82 % mentre que pels mètodes anteriors anaven del 5,6 % al 32 % (vegeu taula 1).

En veure que a la temperatura de reflux del CCl_4 no hi havia isomerització del doble enllaç, repetírem la reacció pel mètode de Wassermann, controlant la temperatura per sota dels 100°C , i variant el procés de purificació. En aquest cas tampoc va haver-hi isomerització del doble enllaç i els rendiments foren elevats excepte en la preparació de l'hemiester amb el (\pm) -1-feniletanol, on altres reaccions secundàries competiren amb la formació del maleat de mono- (\pm) -1-feniletil. El mètode del CCl_4 continua essent important perquè es pot seguir fàcilment la reacció per RMN i per tenir una més àmplia aplicació, ja que dona bons resultats fins i tot quan el mètode de Wassermann modificat falla. Aquest últim no permet seguir la reacció per RMN, però el que fa és escurçar el temps de reacció i es converteix en un mètode alternatiu per a la preparació dels hemiesters de l'àcid maleic en la majoria dels casos.

b) Preparació dels diesters mixtos

Els diesters mixtos de l'àcid maleic han estat preparats a partir dels hemiesters de l'apartat anterior per metilació del grup carboxílic que queda lliure, utilitzant com a catalitzador la resina Amberlita IR-120 (H^+)^{7,8}.



Normalment hem fet aquesta reacció a la temperatura de reflux del metanol (64,7 °C). En alguns casos, però, hem detectat un petit percentatge de transesterificació, que hem eliminat fent la reacció a temperatura ambient. La reacció s'ha seguit per cromatografia en capa fina, els rendiments dels productes purificats han anat del 30 % al 70 % i en cap cas no hi ha hagut isomerització del doble enllaç (vegeu taula 2).

Taula 2. Metilació dels hemiesters de l'àcid maleic amb la resina Amberlita IR-120 (H⁺)

Diester	Temperatura reacció	Temps reacció	Rendiment (%)	Transesterificació	Isomerització
Maleat de metil i (-)-mentil (V)	64,7 °C	36 hores	98	0	0
Maleat de metil i (±)-bornil (VI)	50 °C	4,5 dies	91	0	0
Maleat de metil i (±)-sec-butil (VII)	64,7 °C	28 hores	93,4	traces	0
Maleat de metil i (±)-sec-butil (VII)	20 °C	6 dies	62,6	0	0
Maleat de metil i (±)-1-feniletil (VIII)	20 °C } 60 °C } ⁱ	{ 24 hores 48 hores	— 59,5	— traces	— 0
Maleat de metil i (±)-1-feniletil (VIII)	20 °C	5 dies	69,46	0	0

Han estat descrits molts altres mètodes d'esterificació en condicions suaus, com la metilació amb diazometà⁹; la utilització d'agents deshidratants tals com DCC^{10,11,12} o la combinació del dietilazodicarboxilat i trifenilfosfina; i mètodes que passen per la preparació del clorur d'àcid en condicions suaus amb CCl₄ i trifenilfosfina.

Pel mètode de la DCC vàrem intentar preparar el maleat de mentil i metil a partir del maleat de monomentil. El rendiment va ésser sols del 6,6 % i el producte portava encara restes de la DCU, molt difícils d'eliminar. L'espectre RMN donà per als hidrogens vinílics un únic singlet a $\delta = 6,2$, indicant que no hi havia hagut isomerització del doble enllaç. Aquest mètode, però, va ésser descartat pels baixos rendiments que donava i per la dificultat de purificar el producte.

Els avantatges de la utilització de la resina enfront d'aquests altres mètodes són la simplicitat en els reactius, la facilitat de purificació del producte i el factor econòmic, ja que la resina és recuperable.

PART EXPERIMENTAL

Els espectres IR han estat registrats amb un aparell model 710 B de la casa Perkin-Elmer.

Els espectres de RMN han estat registrats amb un aparell model R-24 B de la casa Perkin-Elmer, operant a 60 MHz i amb TMS com a referència interna.

Mètodes generals

a) Preparació d'hemièsters de l'àcid maleic

a.1) Mètode de la piridina

En un matràs de fons rodó de 100 mL equipat d'agitació magnètica i refrigerant per a reflux acabat amb un tub de CaCl_2 es col·loquen 10,8 mmols d'anhidrid maleic, 10,8 mmols de l'alcohol corresponent i 10,8 mmols de piridina anhidra. Se submergeix el matràs en un bany d'oli a 60 °C durant una hora. Es refreda fins a 0 °C, s'afegeixen 10 mL d'acetona i s'acidifica amb una mescla a parts iguals de HCl concentrat i gel picat, fins situar el pH entre 1 i 2.

Seguidament es fan extraccions amb èter (3×20 mL) i amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (4×50 mL). La solució aquosa resultant es manté en un bany de gel i s'acidifica amb la mescla utilitzada anteriorment de HCl i gel picat fins situar de nou el pH entre 1 i 2, i novament es tornen a fer extraccions amb èter (4×30 mL). Es renta la porció etèrea amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO_4 anhidra i s'evapora l'èter al rotavapor. S'obté un oli marró del qual es fan extraccions amb hexà a reflux (2×50 mL). Evaporant l'hexà al rotavapor s'obté l'hemièster pur.

Els hemièsters han estat identificats pels seus espectres RMN i IR. Els percentatges d'isomerització del doble enllaç han estat calculats a partir dels espectres de RMN.

Resultats: taula I.

a.2) Utilitzant trietilamina i DMAPZ

En un matràs de fons rodó de 100 mL es col·loquen 10,88 mmols d'anhidrid maleic, 6,4 mmols de l'alcohol corresponent, 9,37 mmols de trietilamina, 1,51 mmols de DMAP i 30 mL de dioxà. Es deixa a temperatura ambient durant catorze hores. El mètode de purificació és el mateix que en fer la reacció amb piridina.

a.3) Mètode del CCl_4

En un matràs de fons rodó de 250 mL es col·loquen 20 mmols d'anhidrid maleic, 20 mmols de l'alcohol corresponent i 80 mL de CCl_4 . Es posa la mescla a reflux en condicions anhidres (tub CaCl_2) i es va seguint la reacció per RMN.

La reacció s'estabilitza al cap d'unes trenta hores, amb un rendiment del 80 % aproximadament.

Seguidament s'evapora el CCl_4 al rotavapor i l'hemiester es purifica, si és un sòlid com en el cas del maleat de (-)-mentil per recristal·lització (p.f. 84-85°C) i si és un líquid es posa en solució amb èter, es renta amb aigua i es fan extraccions amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (4×30 mL). S'acidifica la capa aquosa que es té a 0 °C amb una mescla en parts iguals de HCl concentrat i gel picat en la proporció de 1:1 fins pH entre 1 i 2; seguidament es fan extraccions amb èter (4×30 mL), es renta la fase orgànica amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO_4 anhidre i, evaporant l'èter al rotavapor, s'obté l'hemiester pur.

L'estructura dels hemiesters s'ha confirmat per als seus espectres de RMN i d'IR.

Resultats obtinguts: taula 1.

a.4) *Mètode de Wassermann modificat*

Es col·loquen 40 mmols d'anhidrid maleic i 40 mmols de l'alcohol corresponent en un matràs de fons rodó de 100 mL equipat d'un refrigerant per a reflux acabat amb un tub de CaCl_2 , agitació magnètica i submergit en un bany d'oli.

Es deixa entre 80 °C i 90 °C durant dues hores. Es deixa refredar lentament i es purifiquen els hemiesters com en el mètode del CCl_4 .

Resultats obtinguts taula 1.

b) *Preparació dels diesters mixtos: Metilacions amb la resina Amberlita IR-120 (H^+)*

En un matràs de fons rodó de dues boques i de 100 mL de capacitat equipat d'un refrigerant per a reflux acabat amb un tub de CaCl_2 i agitació magnètica es col·loquen 10 mmols de l'hemiester, 2,60 g de la resina Amberlita IR-120 (H^+) i 75 mL de metanol anhidre.

Es posa la mescla a reflux amb agitació i es pot anar seguint la reacció per CCF: Suport, sílica gel; eluent $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ en la proporció 1:1; revelador, I_2 . Es manté a reflux fins que per CCF pràcticament no es veu la taca corresponent a l'hemiester (unes vint-i-quatre hores). Seguidament es deixa refredar, es filtra per separar la resina i s'evapora el metanol al rotavapor.

Per eliminar les traces d'hemiester que no s'ha metilat es posa l'oli obtingut en solució amb èter i es renta amb una solució de carbonat sòdic al 10 %. La capa etèrea s'asseca amb MgSO_4 anhidre i s'evapora l'èter al rotavapor. Així s'obté l'hemiester pur.

L'estructura dels diesters ha estat confirmada per als seus espectres de RMN i d'IR.

En algun cas, vegeu taula 2, en fer la reacció a reflux hem detectat un petit percentatge de transesterificació. Repetint la reacció a temperatura ambient l'hem eliminat, però el temps de reacció ha augmentat considerablement, ha passat a cinc dies.

Resultats obtinguts: taula 2.

Bibliografia

1. WASSERMANN, A. (1931). *Ann.* 488, 211.
2. — (1932). *Ann.* 492, 266.
3. VERLEY, A. i BOLSING, F. (1901). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 34, 3354 i 3359.
4. HÖFLE, G., STEGLICH, W. i VOBRUGGEN, H. (1978). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 569-583.
5. VOGEL, A. (1978). *Vogel's Practical Organic Chemistry*. 4.^a ed. Logman. N.Y. pp. 578-579.
6. STEGLICH, W. i HÖFLE, G. (1969). *Angew. Chem.* 23, 1001.
7. MILL, P.J. i CRIMMIN, W.R.C. (1957). *Biochim. Biophys. Acta.* 23, 432.
8. GASC, M.B. (1983). *These*. Univ. Paul Sabatier (Toulouse).
9. VOGEL, A. (1978). *Vogel's Practical Organic Chemistry*. 4.^a ed. Logman. N.Y. p. 289.
10. FIESER, L.F. i FIESER, M. (1967). *Reagents for Organic Synthesis*. Vol. 1. Wiley-Interscience. p. 191.
11. NEELAKANTAN, S., PADMASANI, R. i SESHARI, R.T. (1965). *Tetrahedron*. 21, 3531.
12. MAURER, P.J. i MILLER, M.J. (1983). *J. Am. Chem. Soc.* 105, 240.
13. NEISES, B. i STEGLICH, W. (1978). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 522.