

Reacciones organocatalíticas de cicloadición: desarrollo de estrategias eficaces en la síntesis enantioselectiva de carbo- y heterociclos complejos

Efraim Reyes, Uxue Uriá, Luisa Carrillo y Jose L. Vicario

Resumen: La aplicación de los distintos mecanismos de activación organocatalítica en química de cicloadición ha derivado en el desarrollo de diversas metodologías para la síntesis estereoselectiva de estructuras carbo- y heterocíclicas de relativa complejidad estructural de forma sencilla y eficaz. En este artículo se trata de ilustrar las posibilidades que ofrece la organocatálisis asimétrica como herramienta de síntesis a través de distintos ejemplos de reacciones de cicloadición desarrolladas en nuestro Grupo de Investigación, que van desde la paradigmática cicloadición Diels-Alder a otras cicloadiciones (formales) menos convencionales como las cicloadiciones (3+2), (5+2) o (4+3).

Palabras clave: Cicloadiciones, Organocatálisis, Catálisis Asimétrica, Heterociclos, Iluros.

Abstract: The application of the different organocatalytic activation manifolds in cycloaddition chemistry has led to the development of a variety of methodologies for the stereocontrolled synthesis of carbo- and heterocyclic scaffolds of relative structural complexity in a simple and effective manner. This account tries to illustrate the possibilities offered by asymmetric organocatalysis as a powerful synthetic tool through different examples of cycloaddition reactions developed in our research group, moving from the paradigmatic Diels-Alder cycloaddition to other less conventional (formal) cycloadditions such as (3+2), (5+2) or (4+3) cycloaddition reactions.

Keywords: Cycloadditions, Organocatalysis, Asymmetric Catalysis, Heterocycles, Ylides.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de cicloadición han demostrado ser estrategias sintéticas clave en la preparación de estructuras carbo- y heterocíclicas relativamente complejas a través del empleo de reactivos simples y/o comercialmente disponibles de forma sencilla y eficaz.^[1] Además, y debido a su inherente estereoespecificidad, su potencial para ser empleadas como plataforma en el diseño de la correspondiente versión estereoselectiva hace de este tipo de reacciones herramientas sintéticas muy atractivas en síntesis. En particular, la posibilidad de llevar a cabo reacciones de cicloadición de forma catalítica y enantioselectiva se presenta como una estrategia muy apropiada para la obtención del producto final en forma enantioenriquecida por el hecho de ser reacciones con alta economía atómica donde se minimiza la producción de residuos,^[2] en línea con los principios de la química verde.^[3]

De entre las distintas aproximaciones metodológicas para abordar el diseño de una reacción de cicloadición catalítica y enantioselectiva, nuestro grupo de investigación se ha centrado en los últimos años en el empleo de los distintos mecanismos de activación organocatalítica cuyo uso en síntesis orgánica ha recibido un impulso muy importante en las últimas décadas.^[4]

Así, de todas las posibilidades que ofrece la organocatálisis asimétrica, el empleo de aminas quirales como catalizadores capaces de activar compuestos carbonílicos (aminocatálisis)^[5] se muestra como una de las estrategias más versátiles a la hora de ser aplicada en química de cicloadiciones (véase Esquema 1). De hecho, la activación de un aldehído o cetona α,β -insaturado con una amina secundaria quiral mediante condensación genera una sal de iminio α,β -insaturada,^[6] en la que la energía de su orbital LUMO se ve disminuida con respecto de su precursor carbonílico, lo que le convierte en un dienófilo quiral muy eficaz en una típica reacción de Diels-Alder, tal y como se demuestra en el ejemplo pionero desarrollado por MacMillan en 2000.^[7] Alternativamente, este ion iminio α,β -insaturado intermedio generado inicialmente tiene la capacidad de interconvertirse en una especie de tipo dienamina,^[8] que a su vez resulta ser un sistema diénico rico en electrones, activado frente a la correspondiente reacción de cicloadición [4+2] con un alqueno pobre en electrones. Esta reactividad ha sido descrita de forma pionera por Jørgensen y colaboradores en el contexto de la reacción de γ -aminación formal de enales.^[9]



E. Reyes

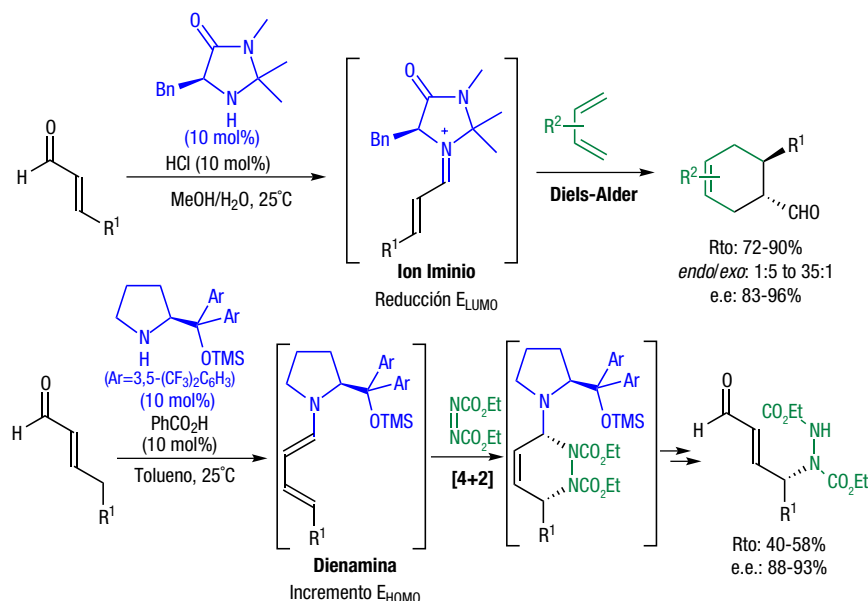
U. Uriá

L. Carrillo

J. L. Vicario

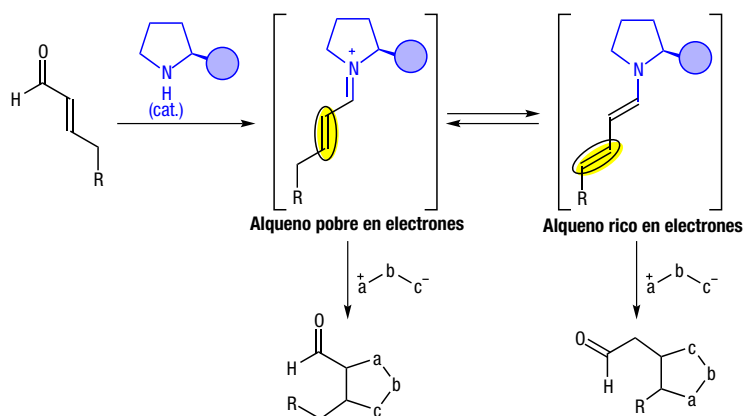
Departamento de Química Orgánica II
Universidad del País Vasco (UPV/EHU)
Barrio Sarriena s/n, Leioa 48940, Bizkaia (España)
C-e: joseluis.vicario@ehu.es

Recibido: 30/07/2018. Aceptado: 20/11/2018.



Esquema 1. Trabajos pioneros en el uso de la aminocatálisis en química de cicloadición

Este comportamiento dual de los intermedios generados tras la activación del sustrato de partida por el catalizador ofrece grandes posibilidades a la hora de desarrollar química de cicloadición menos convencional. En nuestro caso (véase Esquema 2), hemos empleado la activación *via* ion iminio para desarrollar versiones enantioselectivas de cicloadiciones (3+2) con distintos iluros, permitiendo acceder a heterociclos de cinco eslabones. Por otro lado, hemos explotado la activación *via* dienamina empleando la reactividad del doble enlace C=C terminal de este intermedio como una olefina rica en electrones capaz de participar en reacciones de cicloadición bajo demanda electrónica inversa con distintos reactivos de estructura 1,3-dipolar. A continuación, se discutirán los aspectos más relevantes relacionados con estos trabajos.

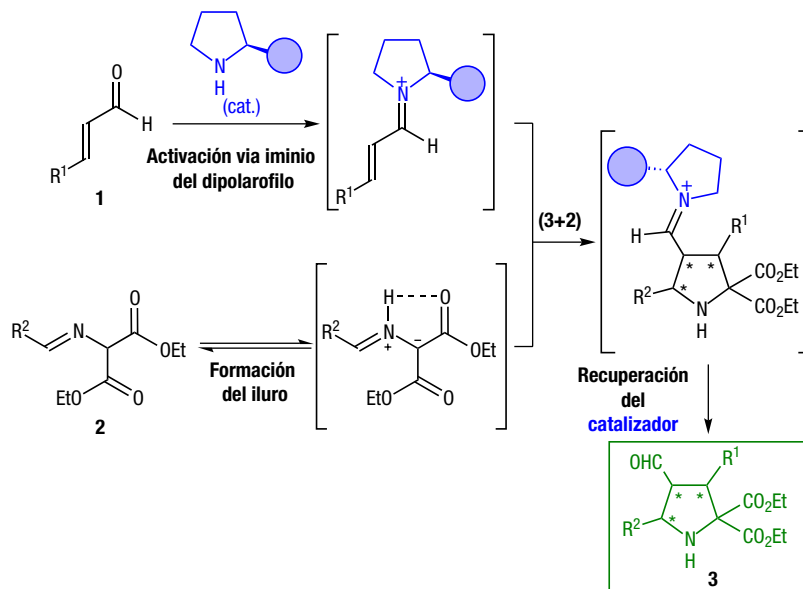


Esquema 2. Aproximaciones al uso de la catálisis *via* ion iminio y *via* dienamina en química de cicloadición empleadas en nuestro Grupo de Investigación

ACTIVACIÓN *VIA* ION IMINIO: CICLOADICIÓN (3+2) CON ILUROS DE AZOMETINO

Nuestro primer estudio en el campo de las cicloadiciones comenzó cuando decidimos poner a punto una versión organocatalítica y enantioselectiva de la cicloadición (3+2) entre alquenos electrófilos e iluros de azometino, que resulta una aproximación muy eficaz al esqueleto heterocíclico de pirrolidina. La bibliografía recoge limitados ejemplos sobre el uso de iluros de azometino como 1,3-dipolos en reacciones catalíticas de cicloadición,^[10] de forma general empleando catálisis mediada por metales de transición. En estos casos, los iluros de azometino se generan de forma general *in situ* a partir de iminas provenientes de un aminoácido, por acción de una base y en presencia de un ácido de Lewis, reaccionando con alquenos deficientes de electrones en un proceso altamente estereoselectivo controlado por los ligandos quirales presentes en el catalizador metálico.

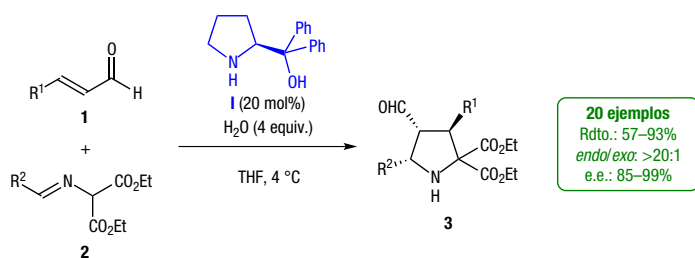
Con estos precedentes, nos planteamos emplear una estrategia similar para generar el iluro de azometino que fuera compatible con las especies catalíticas que participan en los procesos bajo activación *via* iminio. En concreto, decidimos evaluar iminas derivadas de aminomalonato de dietilo cuyo protón en α presenta una acidez que *a priori* favorecería la generación del iluro de azometino mediante un proceso de prototropía 1,2.^[11] Éste reaccionaría a continuación con el aldehído α,β -insaturado empleado como dipolarófilo previa activación por condensación con el aminocatalizador, formando una sal de iminio α,β -insaturada, de modo que la información quiral proveniente de la amina secundaria quedaría relativamente cercana al centro de reacción (Esquema 3).



Esquema 3. Hipótesis para la reacción (3+2) entre enales e iluros de azometino bajo catálisis vía iminio

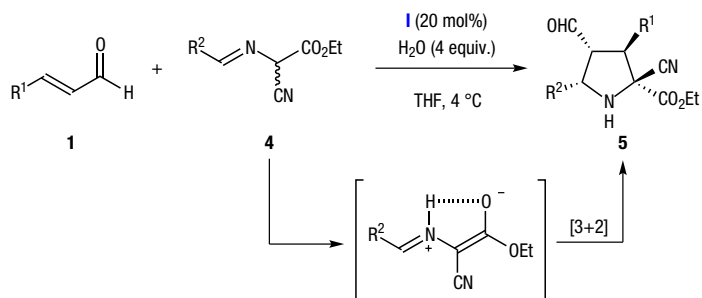
Tras una primera valoración de esta hipótesis y el correspondiente proceso de optimización llegamos a la conclusión de que el aminoalcohol comercial α,α -difenílprolinol (**I**) resultaba ser el mejor catalizador trabajando en tetrahydrofurano (THF) a 4 °C en presencia de 4 equivalentes de H₂O (Esquema 4).^[12] La adición al medio de reacción de esta cantidad de agua como aditivo resultó ser crucial para obtener conversión completa ya que contribuiría a inhibir la formación de especies estables de tipo oxazolidina a partir de la sal de iminio, que desactivarían el catalizador.^[13] Hay que destacar que, aunque se ha descrito que en numerosas ocasiones resulta más conveniente el empleo de los bien conocidos catalizadores del tipo de los denominados de Hayashi-Jørgensen donde el grupo hidroxilo del difenílprolinol se encuentra bloqueado en forma de éter de trimetilsililo, para evitar la formación de estas oxazolidinas,^[14] en nuestro caso concreto incluir agua como aditivo ha permitido emplear directamente el aminoalcohol como catalizador, que es más robusto y económico que el mencionado éter de trimetilsililo.

Esta reacción ha demostrado ser muy robusta permitiendo casi cualquier tipo de sustituyente R¹ en el aldehído de partida (alquilo, arilo y heteroarilo de diferente



Esquema 4. Reacción catalítica enantioselectiva de cicloadición (3+2) entre enales e iluros de azometino catalizada por I

naturaleza electrónica) y R² en la correspondiente imina (alquénilo, arilo y heteroarilo) obteniéndose en todos los casos muy buenos rendimientos y estereoselectividades. Esta gran variedad funcional tolerada en los sustituyentes de ambos sustratos de partida nos ha permitido llevar a cabo algunas manipulaciones en las correspondientes pirrolidinas **3** dirigidas a la preparación de derivados de prolina altamente sustituidos y de otros esqueletos heterocíclicos fusionados relacionados.^[15] Variantes particularmente interesantes de esta reacción nos han mostrado que podemos emplear iminas con dos grupos activantes de diferente naturaleza como fuente del iluro de azometino, lo cual expandiría el alcance de esta metodología hacia la obtención de pirrolidinas con un estereocentro adicional en C-2 (Esquema 5).^[16] Aunque *a priori* esto pueda parecer una extensión lógica de la metodología, resulta interesante señalar que en esta nueva cicloadición planteada es sumamente importante controlar la disposición relativa de los sustituyentes en C-2 y C-5 para obtener las pirrolidinas finales con total diastereoselectividad. Precedentes bibliográficos muestran que la configuración relativa C-2/C-5 en las correspondientes pirrolidinas finales depende exclusivamente de la geometría que adopte el iluro de azometino. En concreto, centramos nuestra atención en iminas de tipo **4** en el que el correspondiente iluro de azometino generado por prototropía estaría estabilizado mediante un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo alcoxicarbonylo, mientras que el sustituyente ciano elegido como segundo grupo activante es incapaz de verse involucrado en esta interacción por evidentes motivos geométricos. Este tipo de sustratos favorecerían la generación exclusiva de un iluro con geometría en "W", de modo que la reacción de cicloadición (3+2) con enales llevada a cabo en condiciones idénticas al caso inicial condujo a la preparación satisfactoria de pirrolidinas **5** con cuatro estereocentros y



Esquema 5. Cicloaddición (3+2) empleando iminas con dos grupos activantes diferentes

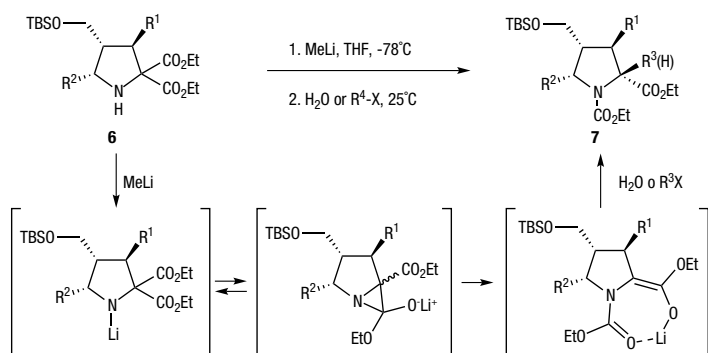
con total control estereoquímico, tanto en lo referente a la selectividad *endo/exo* como a la configuración relativa de los centros C-2 y C-5.

Obviamente, el diseño propio de la reacción implica por sí mismo una importante limitación sintética a la hora de aplicar esta reacción en síntesis, ya que establece la necesidad de dos grupos activantes en el precursor del iluro de azometino que impartan la acidez adecuada al protón que ha de sufrir prototropía. Por ello, es necesario demostrar que estos grupos activantes se pueden manipular de forma sencilla para poder acceder a otros esqueletos más complejos. Desafortunadamente, los intentos de llevar a cabo procesos de hidrólisis/descomposición de esta estructura de tipo malonato fracasaron en la mayoría de los casos. Sin embargo, se pudo observar que sometiendo uno de los aductos como los que se muestran en el Esquema 6 a reacción con una base fuerte de tipo alquil-litio, se producía la migración de uno de los grupos alcoxycarbonilo desde el átomo de carbono al átomo de nitrógeno adyacente, proporcionando de forma sencilla, rápida y limpia derivados de prolina *N*-protegidos de forma totalmente diastereoselectiva.^[17] Esta migración C→N tiene lugar *via* desprotonación del grupo amino, seguido de adición a uno de los dos sustituyentes alcoxycarbonilo, lo que resulta en la generación de un intermedio de tipo aziridina. Este intermedio tensionado evoluciona a través de la ruptura del enlace C-C, proporcionando un enolato que se protona de forma diastereoselectiva controlada por los centros estereogénicos presentes en el sustrato. De hecho, la presencia de esta especie enolato intermedia se ha podido emplear para llevar a cabo una se-

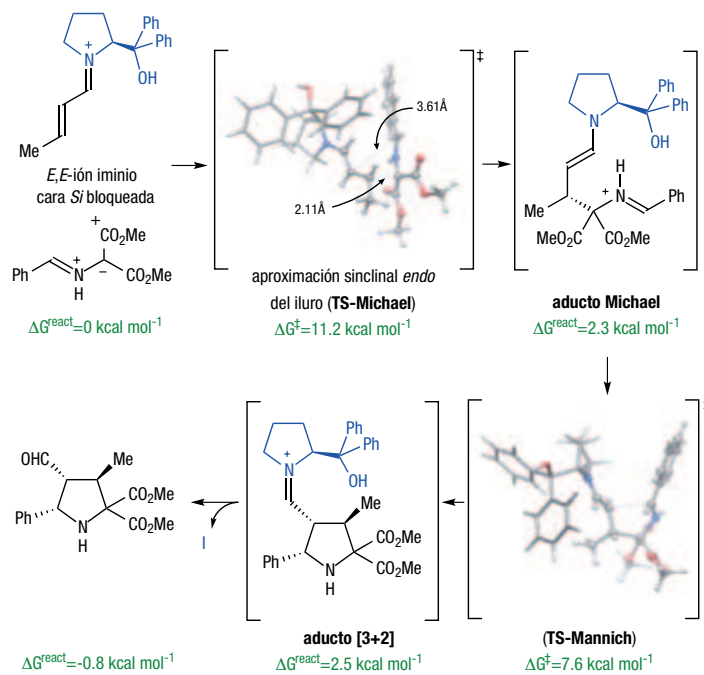
cuencia en tándem migración C→N seguida de alquilación y así generar un nuevo estereocentro cuaternario de forma estereoselectiva. Esta estrategia ha sido extendida a la formación de derivados de prolina a partir de compuestos de estructura pirrolidina-2,2-dicarboxilato obtenidos por otras vías y, de forma general, a cualquier compuesto de estructura tipo aminomalonato de dialquilo haciendo de esta transformación una herramienta muy útil en síntesis.^[18]

Se han realizado también estudios mecanísticos para comprender mejor esta cicloaddición (3+2).^[19] En este sentido, estudios computacionales han demostrado que la reacción no consiste en un proceso pericíclico concertado sino que tiene lugar mediante una reacción en cascada Michael/Mannich. Así, el iluro de azometino actúa en primer lugar como nucleófilo carbonado *via* adición conjugada sobre el ion iminio α,β -insaturado, generando una especie enamina intermedia que posteriormente cicla por reacción con el sustituyente azometino presente en el iluro, proporcionando la estructura pirrolidínica y liberando posteriormente el catalizador por hidrólisis (Esquema 7).

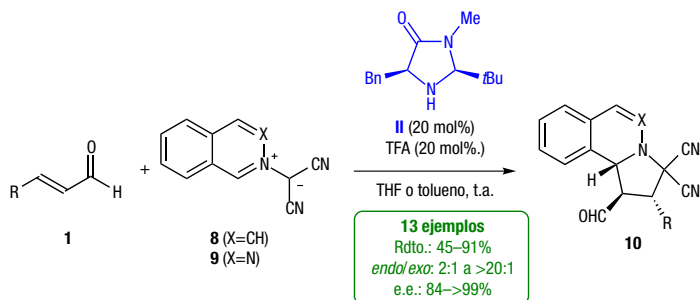
Sorprendentemente, a pesar de que la reacción de cicloaddición (3+2) transcurre a través de un intermedio de cadena abierta (aducto Michael en Esquema 7) la diastereoselectividad del proceso es excelente, lo que pone de manifiesto que la geometría de dicho intermedio permanece inalterada mientras sucede el proceso de ciclación. Esto se explica por la rapidez con la que ocurre este proceso con respecto al paso anterior, a la vista de los valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ calculados, de manera que la geometría molecular de este intermedio no tiene tiempo para verse alterada durante el proceso final de ciclación. En definitiva, aunque en la primera adición Michael solamente se genera



Esquema 6. Reacción de transferencia C→N de alcoxycarbonilo aplicada a los cicloaductos 6



Esquema 7. Energías y geometrías calculadas para las especies intermedias en la cicloaddición (3+2)



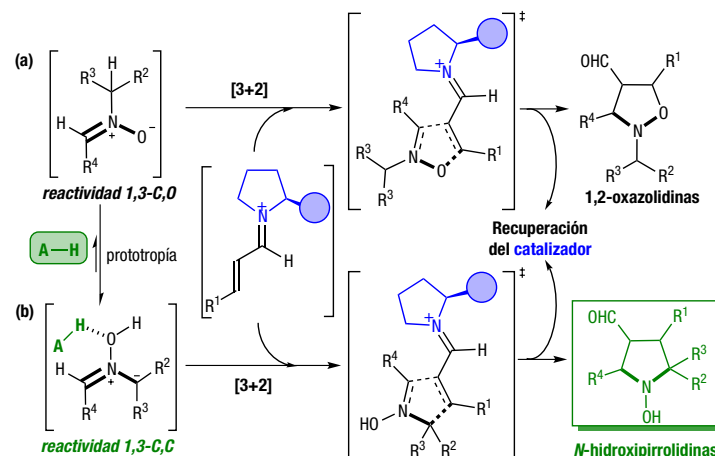
Esquema 8. Cicloadición (3+2) organocatalítica enantioselectiva empleando iluros de azometino estables

un estereocentro de la pirrolidina final, es en esta primera etapa donde se fija toda la estereoestructura de la molécula final dado que no hay posibilidad de interconversión entre diferentes conformaciones de los intermedios participantes *a posteriori*. Por otro lado, el origen de la alta enantioselectividad está relacionada con la conocida habilidad que presentan los derivados de α,α -diarilprolinol para generar un único ion iminio de geometría *E,E*, a la vez de su capacidad de diferenciar las caras estereotópicas del aceptor de Michael, impidiendo la aproximación del iluro por la cara en la que se dispone el sustituyente voluminoso en C-2 del anillo de pirrolidina del catalizador.^[20]

Finalmente, también hemos evaluado el empleo de iluros de azometino estables en reacciones de cicloadición (3+2) análogas. En particular, hemos centrado nuestra atención en la reactividad de metiluros de isoquinolinio **8** y ftalizinio **9** (Esquema 8) que han mostrado ser excelentes reactivos ofreciendo buenos rendimientos y de moderadas a excelentes estereoselectividades.^[21] Para estos dipolos en concreto, se tuvo que variar las condiciones de reacción encontrando mejores resultados cuando se utilizaba la imidazolidinona **II** como catalizador. Esta reacción ha resultado tolerar adecuadamente también el uso de diferentes enales de naturaleza tanto alifática como aromática.

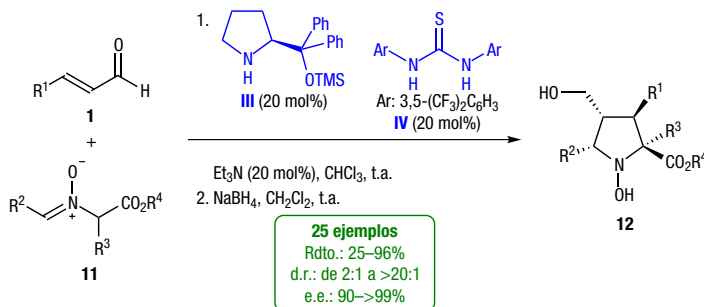
ACTIVACIÓN VIA ION IMINIO: CICLOADICIÓN (3+2) CON ILUROS DE NITRONA

Con toda la experiencia adquirida en la reacción formal de cicloadición (3+2) con iluros de azometino nos propusimos abordar el estudio de otros dipolos para llevar a cabo nuevas aproximaciones a la síntesis de heterociclos de cinco eslabones. Primeramente, estudiamos la posibilidad de emplear nitronas en una reacción 1,3-dipolar. Bien es cierto que las nitronas ya habían sido utilizadas en la primera reacción organocatalítica 1,3-dipolar descrita en el año 2000 por MacMillan^[22] pero generando aductos de estructura 1,2-oxazolidina por reacción a través del carbono azometínico y del oxígeno del grupo nitrona ($C \leftrightarrow O$ *termini*) (Esquema 9a). Alternativamente, planteamos el uso nitronas que en presencia de un cocatalizador ácido (A-H) fueran capaces de generar un iluro de nitrona,^[23] permitiendo acceder a *N*-hidroxipirrolidinas mediante cicloadición involucrando ambos átomos de carbono ($C \leftrightarrow C$ *termini*) (Esquema 9b).



Esquema 9. Hipótesis para la reacción (3+2) entre enales e iluros de nitrona bajo catálisis vía iminio hacia la síntesis de hidroxipirrolidinas

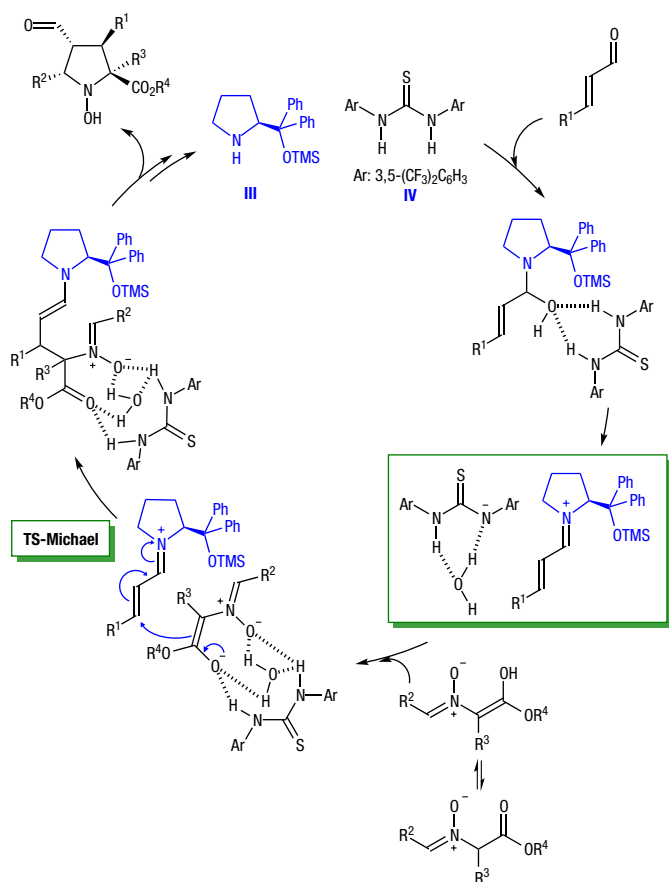
Nuestra primera aproximación consistió en evaluar cocatalizadores de diferente naturaleza en una reacción catalizada por difenilprolinol *O*-trimetilsililado **III** para dirigir la formación del iluro derivado de la nitrona **11** y con ello la síntesis de las hidroxipirrolidinas. En concreto, la adición de la tiourea **IV** condujo a la *N*-hidroxipirrolidina deseada con un rendimiento moderado, comprobándose así que la hipótesis planteada era correcta. El control estereoquímico del proceso gobernado por el catalizador de Jørgensen-Hayashi **III** era excelente, obteniendo el producto deseado como único isómero (d.r.: 5:1 y e.e.: 97%). Finalmente, la incorporación de un 10% de una base condujo a los mejores resultados para obtener la pirrolidina, la cual hubo de ser reducida *in situ* al correspondiente alcohol **12** por problemas asociados a la estabilidad configuracional. Estas condiciones han podido ser empleadas en la preparación de una gran variedad de *N*-hidroxipirrolidinas **12** con diferentes patrones de sustitución (Esquema 10).^[24] A diferencia de las cicloadiciones descritas anteriormente, esta metodología permitía trabajar con nitronas con un único grupo electroattractor ($R^3 = H$, alquilo) aunque encontraba una limitación en el sustituyente R^2 del carbono imínico dado que los



Esquema 10. Reacción catalítica enantioselectiva de cicloadición (3+2) entre enales e iluros de nitrona catalizada por **III**

mejores resultados se obtenían con sustituyentes aromáticos fuertemente desactivados.

El hecho de que fuera tan importante la presencia de un cocatalizador ácido junto con la base externa en las cantidades precisas y también las observaciones realizadas en cuanto a la sustitución en la nitrona **11** nos ha conducido a estudiar con más detalle el mecanismo de la reacción.^[25] Estudios cinéticos han demostrado que dicha reacción es de primer orden en cuanto al aldehído **1**, nitrona **11**, catalizador **III** y cocatalizador **IV**, lo que pone de manifiesto que todas estas especies se encuentran presentes en el estado de transición que define la velocidad de reacción. Además, representaciones gráficas de Hammett indicaban dependencia electrónica con los sustituyentes tanto del enal (mejor con electrodonadores) y de la nitrona (mejor con electroattractor). Con toda esta información junto con diversos estudios a través de espectrometría de masas, espectroscopía de RMN y cálculos computacionales, se ha propuesto el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 11. Los aspectos más relevantes que se desprenden de este estudio son: (1) la tiourea asiste como ácido de Brønsted la formación del ión iminio y también contribuye a la estabilización del iluro de nitrona intermedio; (2) el mecanismo transcurre en



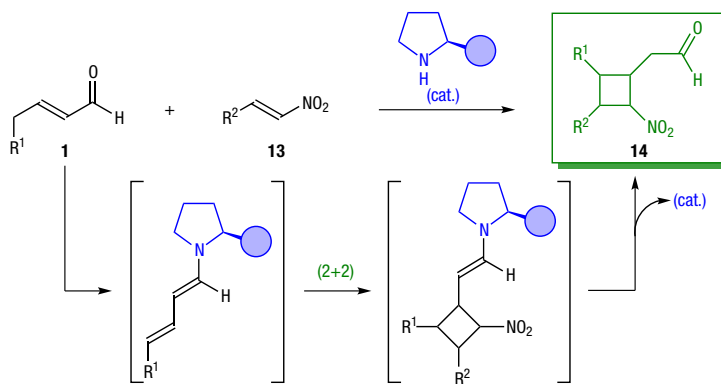
Esquema 11. Ciclo catalítico reducido para la cicloadición (3+2) formal con iluros de nitrona

dos etapas: reacción de Michael/Mannich en cascada como ocurriera en la cicloadición con iluros de azometino; (3) el paso limitante de la velocidad de reacción, así como el momento en que se define la estereoestructura de la hidroxipirrolidina final es aquel en el que se genera el primer enlace C-C.

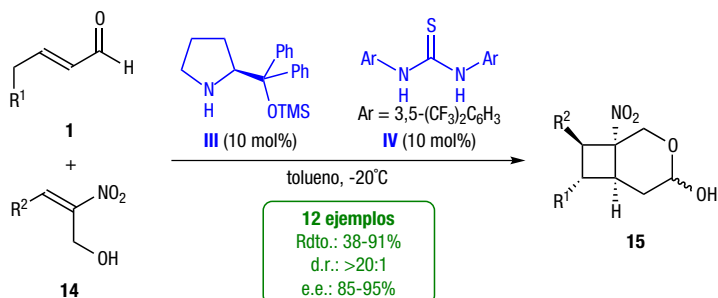
ACTIVACIÓN VIA DIENAMINA: CICLOADICIÓN (2+2) CON NITROALQUENOS

Como se ha mencionado anteriormente, una característica muy atractiva asociada a la aminocatálisis reside en la posibilidad de dirigir la reactividad a través de los diferentes modos de activación, pasando de emplear intermedios tipo ión iminio α,β -insaturados como alquenos electrondeficientes a explorar la reactividad de sus tautómeros tipo dienamina como olefinas ricas en electrones (véase Esquema 2). En este sentido, en nuestro grupo hemos estudiado la reactividad de la olefina terminal en diversas cicloadiciones, comenzando con la posibilidad de llevar a cabo la cicloadición (2+2) entre enales enolizables y nitroestirenos con el objetivo de sintetizar derivados ciclobutánicos estructuralmente complejos. (Esquema 12).

Desafortunadamente, en ninguna ocasión observamos la aparición de ningún derivado ciclobutánico cuando hicimos reaccionar enales enolizables **1** con nitroestireno en presencia del catalizador **III** bajo diferentes condiciones de reacción, recuperando en la mayoría de los casos los productos de partida inalterados. En este punto decidimos emplear el derivado de nitroestireno funcionalizado **14** que portaba una cadena hidroximetilo lateral (Esquema 13).^[26] Así, las mismas condiciones de reacción que habían resultado ser infructuosas durante el uso de nitroestireno, resultaron ser prometedoras para este nuevo reactivo debido a la formación final de una estructura hiemiacetalica que estabiliza el producto final.^[27] Las condiciones óptimas vuelven a suponer la incorporación de la tiourea **IV** como cocatalizador, dada su capacidad para activar el nitroalqueno *via* enlaces de hidrógeno.^[28]



Esquema 12. Hipótesis para la cicloadición (2+2) catalítica empleando activación vía dienamina

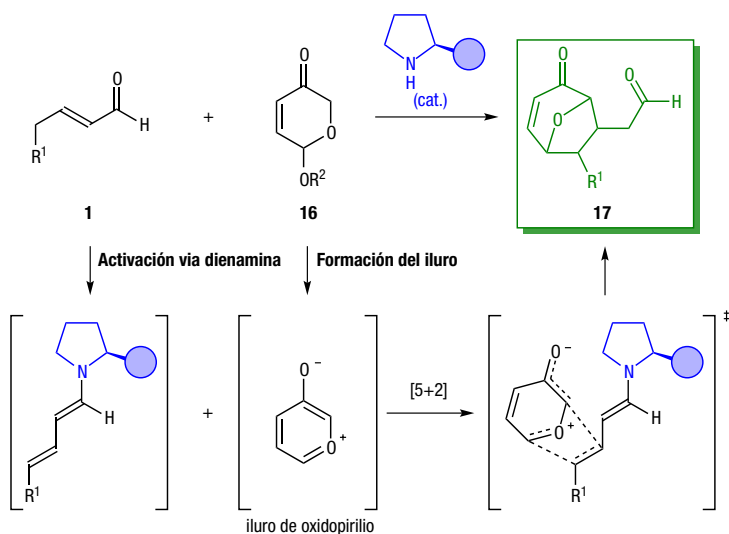


Esquema 13. Reacción catalítica enantioselectiva de cicloadición (2+2) entre enales **1** y nitroalquenos **14**

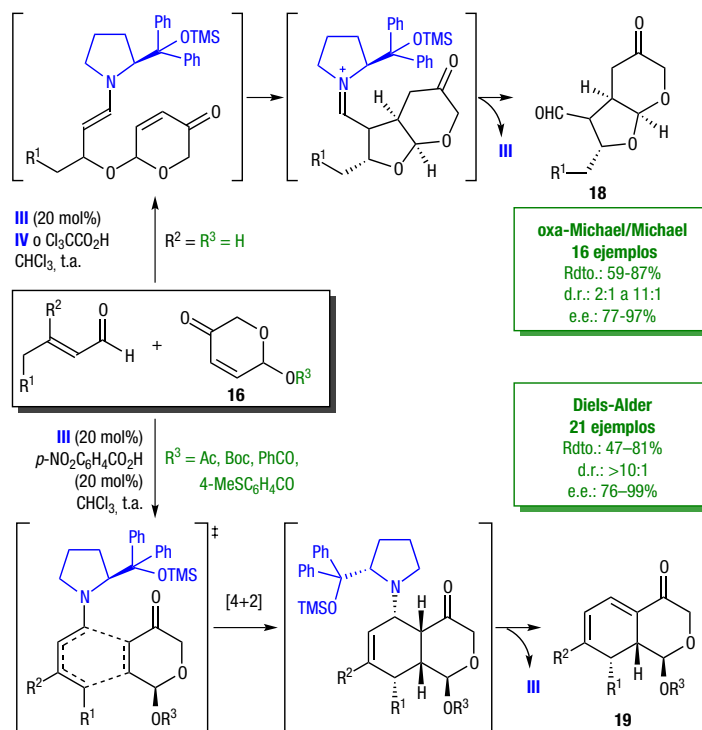
Esta cicloadición tolera diferente sustitución en la posición γ del enal **1** mostrando mejores rendimientos y selectividades para sustituyentes R^1 de tipo (hetero)aromático debido a la estabilización de la dienamina intermedia por extensión de la conjugación. De manera análoga ha permitido el empleo de diferentes derivados de nitroestireno.

ACTIVACIÓN VIA DIENAMINA: CICLOADICIÓN (5+2) CON ILUROS DE OXIDOPIRILIO

Por otra parte, decidimos explorar la posibilidad de llevar a cabo una versión catalítica enantioselectiva de la reacción de cicloadición (5+2) empleando iluros de oxidopirilio.^[29] La bibliografía muestra que este tipo de iluros reaccionan con alquenos ricos en electrones en condiciones térmicas permitiendo la preparación de 8-oxabicyclo[3.2.1]octanos, una estructura carbonada presente en multitud de productos naturales. Sin embargo, a pesar de su potencial sintético, todas las variantes de esta reacción habían sido realizadas de manera diastereoselectiva, encontrando un único ejemplo que permitiera llevar a cabo esta reacción de forma catalítica y enantioselectiva.^[30] Considerando que



Esquema 14. Hipótesis para la cicloadición (5+2) catalítica empleando aldehídos enolizables **1** e iluros de oxidopirilio

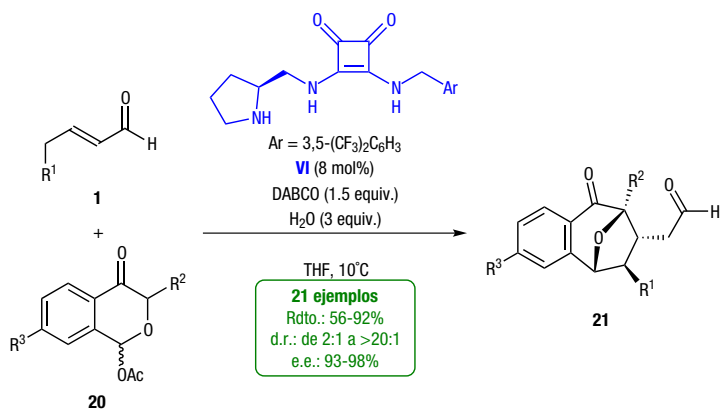


Esquema 15. Intentos de cicloadición (5+2) con iluros de oxidopirilio generados a partir de derivados de 2-hidroxipirranonas

algunos precedentes bibliográficos mostraban la posibilidad de emplear enoles y enaminas como dipolarófilos,^[31] decidimos explorar la posibilidad de utilizar la activación vía dienamina para llevar a cabo el proceso visualizado de manera catalítica y estereoselectiva (Esquema 14). Una de las maneras habituales de generar estos iluros de oxidopirilio descritas en la bibliografía supone partir de piranonas que portan buenos grupos salientes en C-2.

Nuestros primeros intentos de llevar a cabo la cicloadición proyectada nos han llevado a la formación de aductos tipo Diels-Alder donde la dienamina intermedia participa como dieno frente a un dienófilo muy eficaz como es el derivado de acetoxipirranona propuesto como precursor del iluro de oxidopirilio (véase Esquema 15).^[32] Por otro lado, el intento de generar este iluro directamente a partir de la hidroxipirranona **16** mediante deshidratación en medio ácido también ha conducido a otra reacción inesperada, en concreto a una reacción en cascada oxa-Michael/Michael (véase Esquema 15).^[33] Ambos procesos fueron optimizados de forma independiente dado su interés sintético.

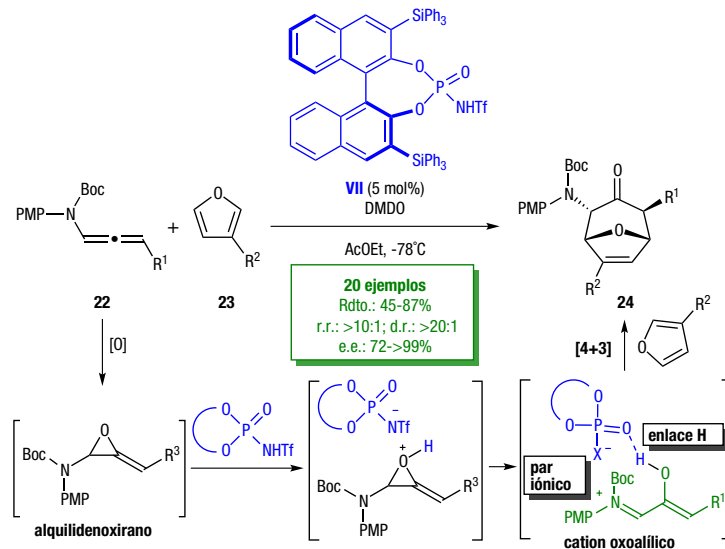
En vista de que los precursores elegidos no resultaban ser los idóneos para llevar a cabo la cicloadición (5+2), nos centramos en buscar otros precursores del iluro de oxidopirilio. En concreto, se propuso el uso de la benzopirranona **20** como sustrato de partida, en la cual un anillo aromático fusionado contribuye a la estabilización del iluro favoreciendo a su vez la formación de éste en el medio de reacción. De hecho, esta modificación en la piranona produjo en primera instancia y tal y como se esperaba el producto derivado de la cicloadición (5+2)



Esquema 16. Reacción catalítica enantioselectiva de cicloadición (5+2) entre enales e iluros de oxidopirilio catalizada por VI

de manera eficaz (Esquema 16).^[34] En este caso, para obtener los productos finales con buenos rendimientos y estereoselectividad ha sido necesario emplear un catalizador bifuncional derivado del prolinol desarrollado por el grupo de Jørgensen que contiene una función escuaramida en su estructura.^[35] Este catalizador VI es capaz de activar simultáneamente tanto al enal por formación de la correspondiente dienamina como al iluro de pirilio a través de interacciones por enlaces de hidrógeno.^[36] Con las condiciones óptimas de reacción se ha empleado esta metodología utilizando diferentes enales 1 con variedad estructural y electrónica así como diversas cromanonas 20 obteniendo buenos resultados en términos de rendimiento y enantioselectividad.

Evidentemente, a pesar de ser una transformación eficaz y novedosa, la necesidad de incorporar este anillo bencénico fusionado a la estructura del precursor del iluro de oxidopirilio supone una limitación importante de esta metodología con respecto a los esqueletos a los que se puede acceder. En este sentido, apenas existen ejemplos de moléculas con interés biológico que presenten esta estructura en particular. Por ello, ha sido necesario afrontar la síntesis estereocontrolada del esqueleto de 8-oxabicyclo[3.2.1]octano mediante una aproximación diferente, que en nuestro caso ha precisado también de un cambio en el tipo de activación organocatalítica a emplear. En concreto, hemos podido acceder a esta arquitectura molecular mediante cicloadición (4+3) entre un catión oxoalílico y furano.^[37] Hasta este momento, sólo existían dos aproximaciones publicadas para llevar a cabo esta reacción de forma catalítica y enantioselectiva, ambas muy limitadas en cuanto a la estructura de los sustratos a emplear.^[38] En nuestro caso, se ha planteado la generación de alquilidenoxiranos por oxidación quimioselectiva de alenamidas disustituídas (Esquema 17) los cuales pueden sufrir apertura de anillo tras protonación mediada por un ácido de Brønsted. Tras dicha apertura y generación del correspondiente catión oxoalílico se daría la cicloadición (4+3) con furano, empleando un ácido fosfórico quiral como catalizador para controlar la estereoselectividad mediante la formación de un par iónico de contacto^[39]



Esquema 17. Reactividad de cationes oxoalílicos generados *in situ* en reacciones de cicloadición (4+3)

con este catión oxoalílico intermedio. Esta reacción ha necesitado de un intenso trabajo de optimización, en primer lugar en cuanto a los sustituyentes más adecuados a incorporar en el átomo de nitrógeno de la alenamida precursora del catión oxoalílico. A continuación, se localizó el catalizador y las condiciones de reacción más apropiadas, que nos han permitido acceder a una gran variedad de esqueletos de tipo 8-oxabicyclo[3.2.1]octano con excelente rendimiento y estereocontrol, y sin encontrar grandes limitaciones en los productos de partida que se pueden emplear.^[40]

CONCLUSIONES

Los diversos modos de activación que ofrece la organocatálisis posibilitan el acceso a estructuras complejas de tipo carbo- y heterociclos a través de numerosas metodologías de una manera eficaz y pudiéndose además controlar la estereoselectividad asociada al proceso. La aminocatálisis a través de la activación vía enamina e iminio (y más recientemente las versiones vinílogas de ambas) ha demostrado que permite funcionalizar compuestos carbonílicos haciendo uso de reactivos electrófilos y nucleófilos respectivamente. Además, este tipo de activación organocatalítica también supone una excelente plataforma para llevar a cabo cicloadiciones de una manera eficaz. Nuestro grupo de investigación ha contribuido en este campo a través de ejemplos relevantes que incluyen cicloadiciones junto con algunas metodologías de anelación que proceden a través de procesos en cascada. Recientemente, haciendo uso de los conocimientos adquiridos, hemos trasladado algunas investigaciones a otra área de la organocatálisis como es el uso de ácidos de Brønsted, permitiéndonos obtener sistemas heterocíclicos de estructura similar pero con distintos patrones de sustitución de forma complementaria.

AGRADECIMIENTOS

Estas investigaciones han sido financiadas por el Ministerio de Economía y Competitividad a lo largo de sus diferentes convocatorias (última: FEDER-CTQ2017-83633-P), el Gobierno Vasco (última: IT908-16) y la UPV/EHU. Agradecemos igualmente el trabajo realizado por los investigadores presentes y pasados del grupo de investigación que han contribuido al desarrollo de los diferentes proyectos y cuyos nombres aparecen en las publicaciones más relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Algunas obras de referencia: (a) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2002; (b) K. E. O. Ylijoki, J. M. Stryker, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244; (c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197; (d) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.
- [2] Revisiones seleccionadas: (a) D. J. Ager, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340; (b) G. P. Howell, *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1258; (c) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734.
- [3] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.
- [4] Revisiones generales: (a) *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, B. List, K. Maruoka, Eds. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2012; (b) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, P. I. Dalko, Ed. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 2013. Revisiones específicas: (c) U. Scheffler, R. Marhwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346; (d) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20618; (e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; (f) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304; (g) A. Dondoni, M. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; (h) B. List, J.-W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584; (i) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904.
- [5] Revisiones específicas centradas en aminocatálisis: (a) B. M. Paz, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1846; (b) M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862; (c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748; (d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; (e) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.
- [6] Revisiones seleccionadas centradas en la activación *via* ion iminio: (a) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748; (b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416;
- [7] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [8] Revisiones seleccionadas centradas en la activación *via* diamina (a) I. D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869; (b) H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287; (c) E. Arceo, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290; (d) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865; (e) V. Marcos, J. Aleman, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6812.
- [9] S.; Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.
- [10] (a) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366; (b) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434; (c) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 678; (d) P. Garner, H. U. Kaniskan, *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 348; (e) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484; (f) C. Najera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272.
- [11] (a) R. Grigg, G. Donegan, H. Q. N. Gunaratne, D. A. Kennedy, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1723; (b) R. Grigg, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *18*, 89.
- [12] J. L. Vicario, S. Reboredo, D. Badia, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.
- [13] La desactivación del catalizador por formación de la correspondiente oxazolidina (hemiaminal) intermedia se ha descrito previamente en la bibliografía en el ámbito de la aminocatálisis: (a) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7065; (b) J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- [14] Revisiones sobre el empleo de organocatalizadores derivados de α,α -diarilprolinol: (a) B. S. Donslund, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. S. Halskov, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860; (b) S. Meninno, A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3821; (c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248; (d) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922; (e) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876; (f) E. Marques-López, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2311.
- [15] (a) A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badia, E. Reyes, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2238; (b) A. Iza, I. Ugarriza, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8878. (d) S. Reboredo, J. L. Vicario, L. Carrillo, E. Reyes, U. Uria, *Synthesis* **2013**, *45*, 2669.
- [16] S. Reboredo, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, E. Reyes, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3307
- [17] (a) I. Ugarriza, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11650. (b) S. Reboredo, A. Garcia-Marjuan, U. Uria, E. Reyes, I. Ugarriza, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 933
- [18] I. Riaño, E. Diaz, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2330.
- [19] S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, A. de Cozar, F. P. Cossio, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7179
- [20] (a) K. Halskov, B. Donslund, B. M. Paz, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 974. (b) H. Gotoh, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12337. (c) J. Bures, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741.
- [21] N. Fernández, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badia, E. Reyes, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12313
- [22] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *121*, 9874.
- [23] (a) V. Juste-Navarro, I. Delso, T. Tejero, P. Merino, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11527; (b) P. Merino, T. Tejero, A. Diez-Martinez, Z. Gultekin, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6567.
- [24] L. Prieto, V. Juste-Navarro, U. Uria, I. Delso, E. Reyes, T. Tejero, L. Carrillo, P. Merino, J. L. Vicario, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2764.

- [25] V. Juste-Navarro, L. Prieto, I. Delso, R. Manzano, T. Tejero, E. Reyes, J. L. Vicario, P. Merino, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4122.
- [26] G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104.
- [27] Observaciones similares en reacciones en cascada en las que interviene una etapa final de formación de hemiacetal o hemiaminal que estabiliza el producto final: (a) G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, U. Uria, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 653; (b) M. Fernandez, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 371; (c) E. Reyes, G. Talavera, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5701.
- [28] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [29] Revisiones bibliográficas: (a) K. E. O. Ylijoki, J. M. Stryker, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244; (b) H. Pellisier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 189; (c) J. L. Mascareñas, *Adv. Cycloaddition* **1999**, *6*, 1; (d) V. Singh, U. M. Krishna, G. K. T. Vikrant, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3405; (e) P. A. Wender, J. A. Love, *Adv. Cycloaddition* **1999**, *5*, 1.
- [30] Versión Intramolecular: (a) N. Z. Burns, M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14578. Versiones intermoleculares posteriores: (b) M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5912. Para un intento previo de cicloadición (5+2) con bajo enantiocontrol: (c) D. M. Hodgson, P. A. Stuppel, C. Johnstone, *ARKIVOC* **2003**, *vii*, 49.
- [31] D. H. R. Barton, J. C. Jaszberenyi, W. Liu, T. Shinada, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14673.
- [32] A. Orue, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, U. Uria, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3740.
- [33] A. Orue, U. Uria, D. Roca-Lopez, I. Delso, E. Reyes, L. Carrillo, P. Merino, J. L. Vicario, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2904.
- [34] A. Orue, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3043.
- [35] L. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. Rodríguez-Esrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
- [36] D. Roca-López, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, K. A. Jørgensen, J. L. Vicario, P. Merino, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 884.
- [37] Para revisiones del uso de cationes alílicos en cicloadiciones (4+3) véase: (a) M. Harmata, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8886; (b) I. Fernandez, J. L. Mascareñas, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 699. Para revisiones sobre el uso de cationes oxoalílicos véase: (c) A. G. Lohse, R. P. Hsung, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3812; (d) M. Harmata, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8904; (e) J. K. Cha, J. Oh, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 217.
- [38] (a) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058; (b) J. Huang, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50.
- [39] Para algunas revisiones seleccionadas ver: (a) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518; (b) K. Brak, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 534; (c) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603; (d) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4193.
- [40] L. Villar, U. Uria, J. I.; Martínez, L. Prieto, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535.

Submit to your society's journals
www.chempubsoc.eu

