

Adición conjugada estereocontrolada. Desde el uso de auxiliares quirales a la organocatálisis asimétrica

Jose Luis Vicario, Dolores Badía, Luisa Carrillo

Resumen: La reacción de adición conjugada se emplea en síntesis orgánica para la elongación y/o funcionalización de cadenas carbonadas. En esta reacción pueden generarse uno o dos centros estereogénicos en posiciones α y/o β al grupo alectroatractor. El control estereoquímico del proceso puede ser ejercido mediante el empleo de auxiliares quirales unidos al aceptor conjugado o de catalizadores quirales. En relación a este segundo aspecto, en los últimos años se han utilizado compuestos orgánicos quirales de pequeño tamaño que no contienen átomos metálicos como catalizadores, denominados organocatalizadores. En este artículo se resumen las principales investigaciones llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación en el campo de las adiciones conjugadas estereocontroladas empleando tanto auxiliares quirales como organocatálisis asimétrica.

Palabras clave: Adiciones conjugadas, Síntesis asimétrica, Auxiliar quiral, Organocatálisis, Reacción aza-Michael.

Abstract: The conjugate addition reaction is a widely employed tool for the synthesis of functionalized carbon chains. In this reaction several stereogenic centers can be formed at the α - and/or β -position of the activating group and stereochemical control can be achieved by introducing a chiral auxiliary linked to the conjugate acceptor or, alternatively, by employing a chiral catalyst. Regarding to the last topic, in the last years the use of chiral small organic molecules as catalysts (also referred to as organocatalysts) in several asymmetric transformations has been a field of intense research. In this paper, we present our main recent efforts directed toward the development of new asymmetric methodologies for carrying out conjugate addition reactions using chiral auxiliaries and organocatalysis.

Keywords: Conjugate additions, Stereocontrolled synthesis, Chiral auxiliary, Organocatalysis, Aza-Michael reaction.

Introducción

La reacción de adición conjugada es una metodología ampliamente utilizada en síntesis orgánica para la elongación y/o funcionalización de cadenas carbonadas, permitiendo el ensamblaje de moléculas estructuralmente complejas que a su vez dan lugar a productos utilizables como precursores en sucesivas transformaciones.^[1] Ésta fue introducida por primera vez a finales del siglo XIX por Komnenos^[2] quien describió la adición de la sal sódica de malonato de dietilo a etilidenmalonato de dietilo. Sin embargo, tuvieron que pasar unos años para que se realizara un estudio más exhaustivo de esta reacción. Fue Arthur Michael el que llevó a cabo la adición de β -cetoésteres sobre cinamato de etilo,^[3] de tal manera que, hoy en día, se conoce como reacción de Michael aquella que se realiza entre carbaniones estabilizados y sistemas insaturados en conjugación con un grupo carbonílico.

La reacción de Michael adquirió gran importancia en química orgánica de producción de esteroides después de que Robinson introdujera la reacción de anelación que lleva su nombre.^[4] A pesar de ser esta última una reacción con grandes limitaciones, sigue siendo muy utilizada para el cierre de anillos conducente a nuevos compuestos carbonílicos cíclicos α,β -insaturados.^[5]

A partir de los primeros estudios llevados a cabo sobre la reacción de adición conjugada, se fueron desarrollando rápidamente nuevas variantes que permitieron preparar una gran diversidad de compuestos con distintas funcionalidades mediante el empleo de nucleófilos nitrogenados, oxigenados,

azufrados, hidruros, compuestos organometálicos y un largo etc.^[6] así como modificando el tipo de grupos activantes del enlace múltiple C-C utilizando ésteres, amidas, ácidos, cetonas, iminas y sulfonas α,β -insaturadas además de nitroalquenos entre otros.^[7]

A la hora de llevar a cabo una reacción de adición conjugada, cuando una olefina activada contiene centros proquirales en posición α y/o β la generación de uno o dos centros estereogénicos ocurre paralelamente a la reacción. Por ello es de gran interés poner a punto procedimientos que permitan controlar la estereoquímica de este proceso, para así obtener nuevos compuestos ramificados o funcionalizados enantioméricamente enriquecidos.^[8] Las diferentes estrategias descritas para conseguir un alto estereocontrol pueden clasificarse atendiendo a la posición donde se incorpora la información quiral durante la reacción. De esta manera pueden emplearse: (a) aceptores conjugados intrínsecamente quirales; (b) auxiliares quirales que se unen al aceptor conjugado o al nucleófilo y se retiran una vez cumplida su función de controlar la estereoquímica del proceso; (c) cantidades estequiométricas de un ligando quiral y (d) catalizadores quirales (Figura 1).

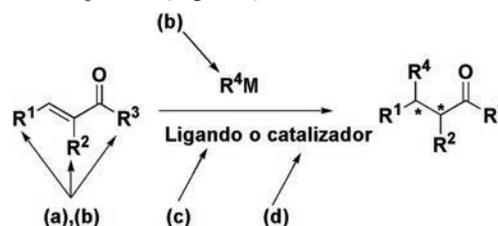


Figura 1: Posición de incorporación de la información quiral

En este contexto, se procederá a continuación a comentar nuestras investigaciones en el campo de las reacciones de adición conjugada estereocontrolada.

Adición conjugada de heteronucleófilos nitrogenados. Síntesis de β -aminoácidos

El desarrollo de procedimientos para la síntesis de β -aminoácidos y sus derivados es de gran interés para los químicos orgánicos sintéticos^[9] ya que tanto los β -aminoácidos como



J. L. Vicario

L. Carrillo

D. Badía

Departamento de química Orgánica II - Facultad de Ciencia y Tecnología - Universidad del País Vasco - Apartado 644

C-e: jose Luis.vicario@ehu.es

Recibido: 12/03/2008. Aceptado: 29/05/2008.

sus derivados son compuestos de gran valor sintético y farmacológico. Su estructura se encuentra presente en numerosos productos naturales y fármacos como los derivados β -lactámicos y ciertos aminoazúcares,^[10] además de ser precursores de β -péptidos sintéticos.^[11]

Considerando que los β -aminoácidos y muchos de sus derivados presentan centros de quiralidad en su estructura, la versión estereocontrolada de su preparación es la que presenta mayor interés sintético. En este sentido, entre las diferentes metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis asimétrica de estos derivados, las más empleadas son la reacción tipo Mannich de enolatos sobre iminas^[12] y la adición conjugada de nucleófilos nitrogenados sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados, también denominada reacción aza-Michael.^[13] (Figura 2)

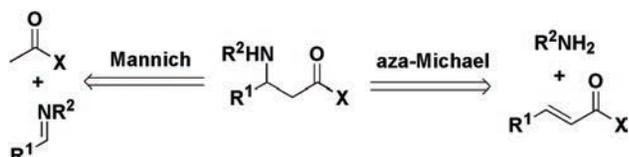


Figura 2. Dos de las metodologías más empleadas para la síntesis de β -aminoácidos.

En cuanto a la introducción de la información quiral, son muy pocos los casos descritos en la bibliografía en los que se han empleado auxiliares quirales directamente unidos a la parte carbonílica del aceptor en reacciones aza-Michael.^[14] La principal razón es que dicha información quiral se encuentra alejada del centro de reacción. Por ello, en la mayor parte de los ejemplos descritos se usan auxiliares quirales capaces de adoptar conformaciones muy rígidas consecuencia de efectos estéricos, electrónicos o de quelaciones.

En este contexto, teniendo en cuenta nuestra experiencia en el empleo de (*S,S*)-(+)-seudofedrina en reacciones estereocontroladas *via* enolatos nos cuestionamos si dicho aminoalcohol podría controlar una reacción asimétrica a larga distancia introduciendo estereocontrol en la posición β al carbonilo mediante una reacción de adición conjugada de nucleófilos nitrogenados a amidas α,β -insaturadas de pseudofedrina (Figura 3). Esta reacción daría lugar a precursores inmediatos de β -aminoácidos quirales (Figura 3).

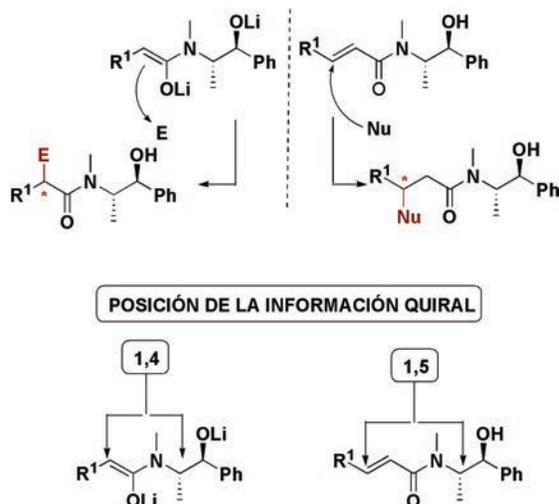
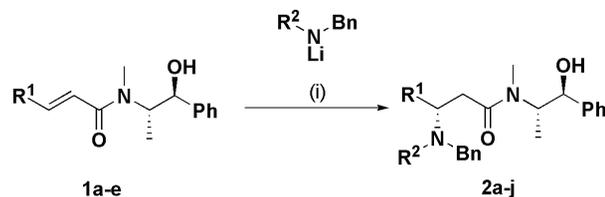


Figura 3. Posición de la información quiral en adiciones *via* enolatos de amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina vs adiciones conjugadas de *Nu* a amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

Las amidas **1a-e** se sintetizaron fácilmente por un procedimiento sencillo de *N*-acilación de (*S,S*)-(+)-seudofedrina,^[15] disponible comercialmente, con los correspondientes cloruros de acilo, algunos de los cuales también son comerciales y otros se preparan a partir de sus ácidos carboxílicos. Una vez que se dispuso de las amidas **1** se procedió a realizar un barrido de posibles nucleófilos nitrogenados y de condiciones de reacción sobre la amida **1a**, encontrándose que el empleo como nucleófilos de simples aminas, como la bencilamina, *N*-bencilmetilamina y dibencilamina, no proporcionaba la β -aminoamida deseada, recuperándose el producto de partida inalterado, mientras que nucleófilos más reactivos como el *N,N*-dibencilamiduro de litio y el *N*-bencil-*N*-metilamiduro de litio rendían el producto de adición 1,4 limpiamente sin detectarse producto de adición 1,2. Se observó que la naturaleza del disolvente ejercía un papel importante en la diastereoselectividad del proceso comprobándose que un disolvente coordinante como THF conducía a una menor diastereoselección comparado con tolueno. Asimismo, la temperatura juega un papel crucial, tanto en lo que concierne al rendimiento como a la diastereoselección, obteniéndose los mejores resultados cuando se trabajó a -90°C . Una vez optimizadas las condiciones de reacción, éstas se aplicaron una serie de amidas incorporando diferentes patrones de sustitución en el sistema conjugado (Esquema 1), obteniéndose las β -aminoamidas **2** tras purificación por cromatografía en columna. Como puede observarse en el esquema, en todos los casos se obtuvo el producto de adición 1,4 con rendimientos de buenos a excelentes con excepción de los sustratos con $R^1 = t\text{Bu}$, muy impedido, o $R^1 = \text{Ph}$ donde la conjugación del sistema se extiende. Cuando la reacción se llevó a cabo con un nucleófilo de menor tamaño como *N*-bencil-*N*-metilamiduro de litio, se observó un descenso apreciable en la diastereoselectividad del proceso excepto para $R^1 = \text{Me}$.



Reactivos y condiciones: (i) Tolueno, -90°C o tolueno/TMEDA, -90°C

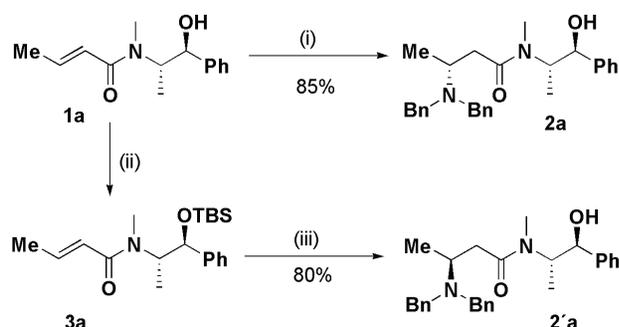
Esquema 1. Reacción aza-Michael sobre amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

Tabla 1. Reacción aza-Michael sobre amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

R^1	R^2	e.d. (%)	Rto. (%)	R^1	R^2	e.d. (%)	Rto. (%)
Me	Bn	>99	85	Me	Me	>99	88
Et	Bn	90	85	Et	Me	42	50
<i>i</i> -Pr	Bn	70	62	<i>i</i> -Pr	Me	60	53
<i>t</i> -Bu	Bn	>99	55	<i>t</i> -Bu	Me	76	52
Ph	Bn	96	15	Ph	Me	41	94

El grupo hidroxilo libre de la molécula de pseudofedrina ha de sufrir un rápido intercambio protón-litio en la primera fase de la reacción con amiduros de litio. Se cree que este alcóxido juega un papel importante en el desarrollo estereoquímico del proceso. Para corroborar esta hipótesis se pensó que la modificación de la función hidroxílica con grupos de dife-

rente naturaleza podría influir en la disposición conformacional del auxiliar en el momento de la adición. Para ello, se prepararon una serie de éteres protegidos de la amida **1a** con sustituyentes alquilo o sililo siguiendo procedimientos estándar. De este modo se obtuvieron varias enamidas modificadas en el hidroxilo de la molécula de seudoefedrina con grupos tales como metilo (pequeño volumen estérico), bencilo y trimetilsililo (tamaño medio), y otros más voluminosos como TBS, TBDPS y TIPS. A continuación, se llevó a cabo la adición conjugada sobre estos derivados en las condiciones optimizadas para la enamida **1a** con Bn_2NLi obteniéndose en todos los casos las correspondientes β -aminoamidas con buenos rendimientos (Esquema 2). En cuanto al control estereoquímico, tras varios experimentos, se llegó a la conclusión que la mejor relación diastereomérica (rd= 99: 1) se obtenía cuando se utilizaron los grupos de mayor tamaño, TBS o TBDPS.

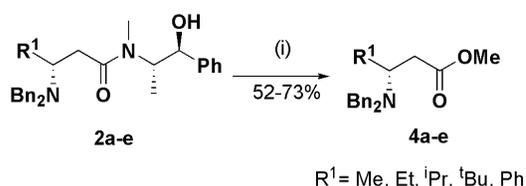


Reactivos y condiciones: (i) Bn_2NLi , tolueno, -90°C ; (ii) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , ta; (iii) 1. Bn_2NLi , tolueno, -90°C . 2. TBAF, THF, ta

No obstante, el hecho más destacable es la inversión del curso estereoquímico del proceso ya que, en todos los casos, se obtiene el producto de configuración contraria en el nuevo centro estereogénico creado durante la adición conjugada con respecto al proceso de adición sobre las enamidas con el grupo hidroxilo libre. Por tanto, es posible obtener compuestos β -aminocarbonílicos con la configuración que se desee partiendo del mismo material de partida quiral a través de una reacción asimétrica aza-Michael diastereodivergente simplemente llevando a cabo una sencilla protección del grupo hidroxilo del auxiliar quiral.

Transformación de los aductos de la reacción aza-Michael en otros productos de interés

Las β -aminoamidas enantioenriquecidas obtenidas se sometieron a varios procesos de derivatización. Así, en primer lugar, los aductos aza-Michael **2a-e** se transformaron en los correspondientes β -aminoésteres **4a-e**, compuestos de interés tanto desde el punto de vista sintético como farmacológico.

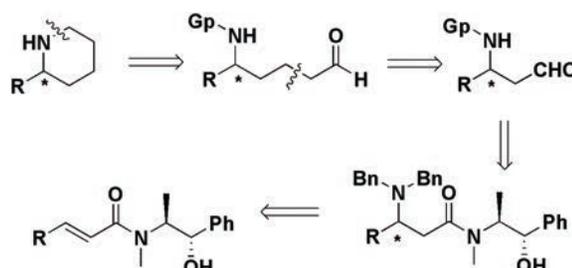


Reactivos y condiciones: (i) Me_2CO_3 , NaOMe, CH_2Cl_2 , ta

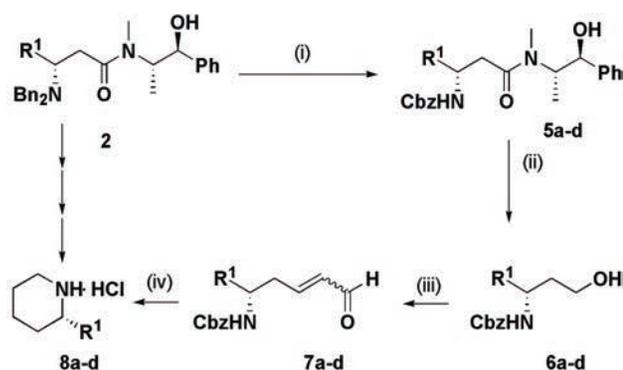
Esquema 3. Retirada del auxiliar quiral. Síntesis asimétrica de β -aminoésteres.

En este punto se determinó la configuración del centro estereogénico creado durante la adición conjugada por correlación química. Así, la debencilación del *N,N*-dibencil- β -aminoéster **4a** (H_2 , Pd/C) proporcionó el (-)-3-aminobutanoato de metilo, un compuesto conocido^[16] con un valor de rotación óptica negativo para el isómero de configuración *R*. Esta asignación configuracional se extendió a todas las β -aminoamidas **2** obtenidas en la reacción aza-Michael.

Una metodología muestra un valor añadido si los aductos obtenidos resultan ser precursores estratégicos de moléculas de interés. En este sentido, nuestros esfuerzos se centraron en la transformación de los productos obtenidos en 2-alkilpiperidinas ópticamente activas. Una aproximación retrosintética se muestra en el Esquema 4.



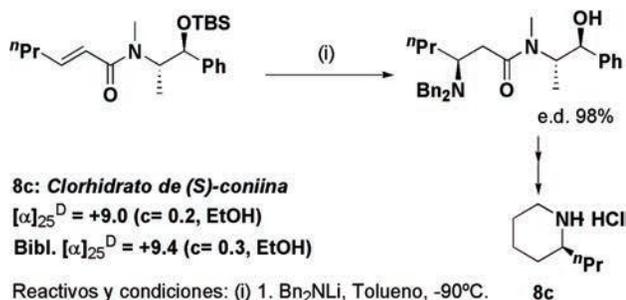
Esquema 4. Propuesta retrosintética para la síntesis enantiodivergente de 2-alkilpiperidinas.



8a $\text{R}^1 = \text{Me}$, clorhidrato de (*R*)-pípecolina, $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +3.9$ ($c = 1.1$, EtOH) Bibl. $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +3.97$ ($c = 2.0$, EtOH)

8b $\text{R}^1 = \text{Et}$, **8c** $\text{R}^1 = \text{tBu}$, **8d** $\text{R}^1 = \text{Ph}$

Reactivos y condiciones: (i) 1. H_2 , Pd/C; 2. Cbz_2O , NaOH_{aq} ; (ii) LiNH_2BH_3 , THF, 0°C ; (iii) 1. DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60°C 2. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, CH_2Cl_2 , refl.; (iv) 1. H_2 , Pd/C; 2. HCl.



8c: Clorhidrato de (*S*)-coniina $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +9.0$ ($c = 0.2$, EtOH) Bibl. $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +9.4$ ($c = 0.3$, EtOH)

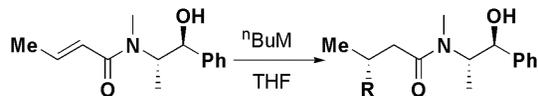
Reactivos y condiciones: (i) 1. Bn_2NLi , Tolueno, -90°C . 2. TBAF, THF, ta

Esquema 5. Síntesis diastereodivergente de 2-alkilpiperidinas ópticamente activas

Así, la desconexión del enlace C6-N del anillo piperidínico da lugar a un derivado de estructura δ -amino aldehído, el cual puede obtenerse a partir del adecuado β -aminoaldehído, convenientemente protegido, mediante un proceso de elongación de la cadena. Este último derivado puede ser preparado directamente desde las β -amino amidas obtenidas mediante la reacción aza-Michael optimizada. Además, esta estrategia permite acceder a alcaloides piperidínicos con la configuración deseada en C2, dependiendo de la metodología empleada en la reacción aza-Michael, es decir, utilizando como sustrato bien amidas de pseudoefedrina α,β -insaturadas con el grupo hidroxilo libre o protegido. Así, se obtuvieron los alcaloides naturales (*R*)-pipecolina y (*S*)-coniina, ejemplos de piperidinas con distinta configuración en su centro estereogénico, además de otros alcaloides no naturales. En todos los casos se empleó el mismo auxiliar quirral, (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina, sin tener que emplear su enantiómero para obtener productos de configuración contraria (Esquema 5).

Adición conjugada de reactivos organometálicos

Observados los buenos resultados que había mostrado la (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina como auxiliar quirral en las reacciones aza-Michael, decidimos probarla en reacciones de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre amidas α,β -insaturadas derivadas de dicho auxiliar. Para ello, se procedió en primer lugar a estudiar la viabilidad de la adición sobre un sustrato modelo, la crotonamida **1a**, de manera que se optimizaran las condiciones de reacción (Esquema 6).

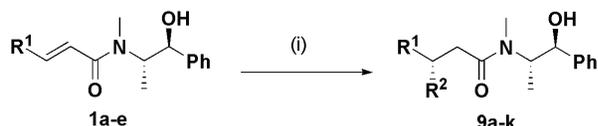


Esquema 6. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre la crotonamida de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

Tabla 2. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre crotonamida de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

ⁿ BuM	T(°C)	t	Rto (%)	ed (%)
ⁿ BuMgCl (2 equiv)	-40	24h	83	76
(ⁿ Bu) ₂ CuLi• LiCl (2 equiv)	-78	72h	72	62
ⁿ BuLi (2 equiv)	-105	15min	92	64
ⁿ BuLi (1 equiv)	-105	15min	80	64
ⁿ BuLi (2 equiv), LiCl (5 equiv)	-105	15min	84	86

De este modo, como puede verse en el esquema anterior, de los reactivos butilorganometálicos probados el que mejor resultados proporcionó fue el ⁿBuLi en presencia de exceso de LiCl como aditivo, cuya influencia en el curso estereoquímico en el que intervienen amidas de pseudoefedrina es de sobra conocido.^[17] Establecido el protocolo óptimo, procedimos a aplicar estas condiciones de reacción a una serie de enamidas de pseudoefedrina con diferentes reactivos organolíticos (Esquema 7).



Reactivos y condiciones: (i) R²Li (2 equiv), LiCl (5 equiv), THF, -105°C, 15-30 min

Esquema 7. Reacción de adición conjugada de reactivos organolíticos sobre enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

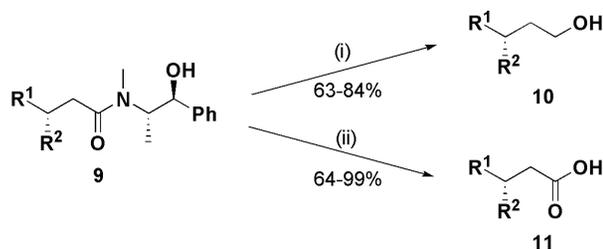
En general, observamos que la reacción procedía con buenos rendimientos y estereoselectividades para cualquier sustituyente R¹ de la enamida e independientemente de la naturaleza del reactivo organolítico empleado. Además, en todos los casos, la reacción fue regioselectiva, sin observarse productos secundarios de adición 1,2 (Tabla 3). La única excepción fue el empleo de MeLi como nucleófilo en cuyo caso únicamente se observó la cetona resultante de una adición 1,2 al carbonilo.

Tabla 3. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

Comp.	R ¹	R ²	Rto. (%)	e.d. (%)
9a	Me	<i>n</i> -Bu	84	86
9b	Me	<i>i</i> -Pr	80	79
9c	Me	<i>t</i> -Bu	52	80
9d	Me	Ph	86	89
9e	Et	<i>n</i> -Bu	73	96
9f	Et	Ph	82	85
9g	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	73	96
9h	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	94	80
9i	<i>n</i> -Pr	Ph	82	88
9j	<i>t</i> -Bu	Ph	84	95
9k	Ph	<i>t</i> -Bu	61	82

Transformación de los aductos de la reacción de adición conjugada en otros productos de interés

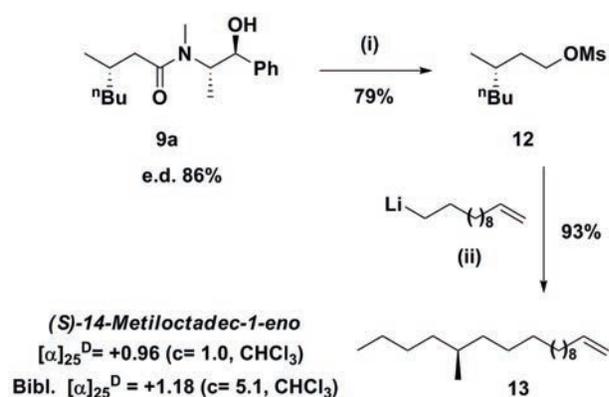
Al igual que con los aductos aza-Michael las amidas enantioenriquecidas **9** se transformaron en otros productos de interés como alcoholes y ácidos carboxílicos por eliminación del auxiliar quirral mediante sencillos procedimientos (Esquema 8) que transcurrieron manteniendo la integridad del centro estereogénico preformado durante la adición conjugada.



Reactivos y condiciones: (i) LiNH₂BH₃, THF, ta. (ii) H₂SO₄ 4M, dioxano, refl

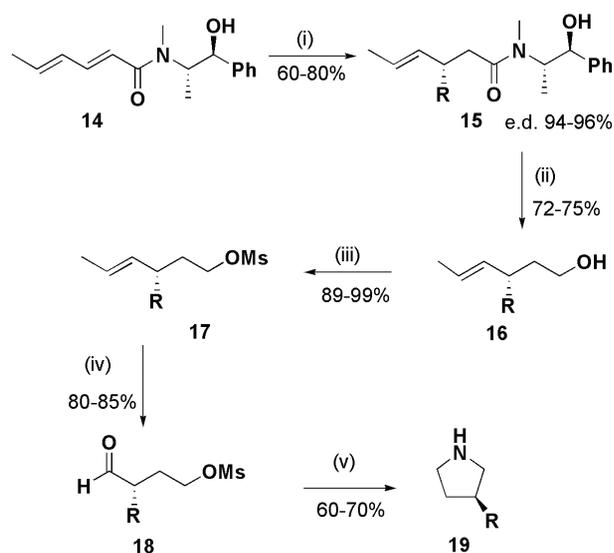
Esquema 8. Retirada del auxiliar quirral. Síntesis asimétrica de alcoholes y ácidos carboxílicos.

Como una aplicación de la metodología se procedió desde el aducto conjugado **9a**, a la síntesis del (*S*)-(+)-14-metilocatadec-1-eno **13**, una feromona sencilla producida por la hembra de la especie *Lyonetia Clerkella L* que presenta un único centro estereogénico y tiene la función de atraer al macho de la especie (Esquema 9). Este insecto produce casi completa defoliación de los árboles que infecta y reduce el cultivo y la producción de frutos de árboles frutales como el manzano, el peral o el melocotonero. Para llevar a cabo su síntesis en primer lugar se procedió a la transformación de **9a** en el alcohol mesilado mediante tratamiento con amidotrihidrobor-



Reactivos y condiciones: (i) 1. LiNH_2BH_3 , THF, t.a. 2. MsCl.
 (ii) THF, -78°C a t.a.

Esquema 9. Síntesis asimétrica de la feromona (S)-(+)-14-metiloctadec-1-eno.



Reactivos y condiciones: (i) RLi, LiCl, THF, -105°C . (ii) LiNH_2BH_3 , THF, t.a. (iii) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. (iv) $1.\text{O}_3$, CH_2Cl_2 , -78°C . $2.\text{Me}_2\text{S}$, -78°C . (v) BnNH_2 , NaBH_3CN , MeOH, t.a.

Esquema 10. Adición conjugada de reactivos organometálicos sobre aceptores $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. Síntesis asimétrica de 3-alkilpiperidinas

to de litio (LAB) y posteriormente, sin purificación, con cloruro de mesilo en presencia de trietilamina, en THF. El mesilato se trató con el reactivo organolítico formado por intercambio litio halógeno del 11-cloroundec-1-eno comercial. La feromona natural **13** se obtuvo como único producto de la reacción con un 93% de rendimiento.

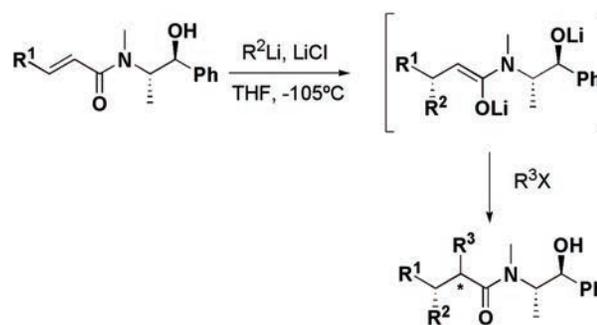
Más interesante, si cabe, ha sido la aplicación de la reacción de adición conjugada sobre aceptores $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (Esquema 10). Así, cuando la dienamida de pseudoefedrina **14** se trata con reactivos organolíticos en las condiciones anteriormente puestas a punto sobre simples enamidas, se observa que la reacción tiene lugar de modo totalmente regioselectivo hacia el producto de adición conjugada **15**, sin observarse producto de adición 1,2 ni 1,6 con niveles de estereoselección excelentes. La derivatización de los aductos conjugados siguiendo la secuencia mostrada en el esquema

permitió la síntesis de piperidinas enantioenriquecidas sustituidas en C3.

Reacción tandem adición conjugada/ α -alquilación

Parte del interés de las reacciones de adición conjugada recae en el potencial de atrapar el enolato intermedio con un reactivo electrófilo, típicamente en reacciones aldólicas, de Mannich, de Michael, de Dieckmann, halogenaciones o en procesos de α -alquilación en una secuencia tandem.^[18] Este último, el proceso tandem adición conjugada- α -alquilación con un haluro de alquilo es el menos descrito en relación al resto ya que los haluros de alquilo tienen dificultades para reaccionar en las condiciones en las que se lleva a cabo la adición conjugada y requieren, muchas veces, de aditivos de tipo HMPA para que la reacción tenga lugar con rendimientos aceptables. Es por ello que normalmente se emplean haluros de alilo o el yoduro de metilo.

En este punto de nuestras investigaciones y dados los buenos resultados obtenidos en la reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos así como en las reacciones de α -alquilación de enolatos de amidas de pseudoefedrina,^[19] decidimos estudiar la viabilidad de llevar a cabo un proceso tandem de adición conjugada- α -alquilación.



LIMITACIONES:

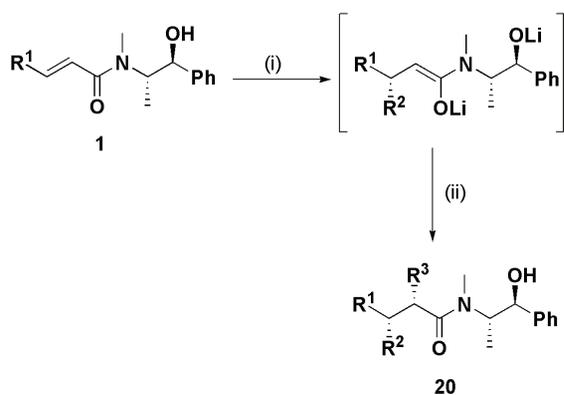
Baja reactividad del enolato intermedio.
Necesidad de aditivos (HMPA, DBU, etc.).
Empleo de agentes alquilantes reactivos (MeI, haluros de bencilo, haluros de alilo, etc.).

POSIBILIDADES:

Los enolatos de litio derivados de amidas de pseudoefedrina se alquilan con buenos rendimientos y diastereoselectividades.
La alquilación se acelera en presencia de LiCl.
La adición conjugada genera un enolato de litio.

Esquema 11. Limitaciones y posibilidades de la adición conjugada/ α -alquilación.

Nuestros experimentos en este sentido comenzaron, como es habitual, por la optimización de las condiciones de reacción del proceso. Para ello, se llevó a cabo la reacción sobre la amida **1a** con PhLi bajo las condiciones previamente optimizadas y, cuando la conversión fue completa, se añadió una disolución de MeI (5equiv) en THF a -0°C . De este modo se obtuvo el correspondiente aducto **20** en sólo 4h de reacción y con buen rendimiento y diastereoselectividad (Esquema 12). Menores temperaturas suponían mayores tiempos de reacción sin mejoras apreciables de rendimiento o diastereoselección. A continuación procedimos a extender las condiciones optimizadas a una gran variedad de amidas, reactivos organolíticos y haluros de alquilo con excelentes resultados como se puede observar en la tabla.



Reactivos y condiciones: (i) R^2Li , LiCl, THF, $-105^\circ C$. (ii) R^3X , THF, $0^\circ C$

Esquema 12. Reacción tandem de adición conjugada/ α -alquilación sobre amidas de pseudoefedrina.

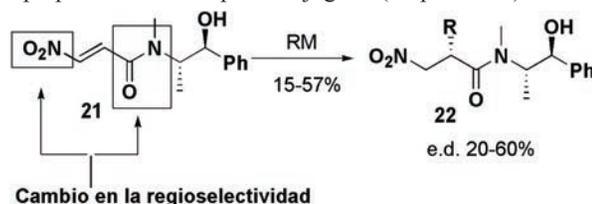
Tabla 4. Reacción tándem de adición conjugada/ α -alquilación

R^1	R^2	R^3	Rto. (%)	r. d.
Me	Ph	Me	77	93:4:3:<1
Me	Ph	Et	96	95:5:<1:<1
Me	Ph	Alilo	70	93:4:2:1
Me	Ph	Bn	78	94:4:<1:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Me	67	91:5:3:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Et	73	91:6:2:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Alilo	71	96:10:4:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Bn	63	89:8:3:<1
Et	Ph	Me	75	95:4:<1:<1
Et	Ph	Et	80	97:2:<1:<1
Et	Ph	Alilo	77	95:4:1:<1
Et	Ph	Bn	67	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Me	86	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Et	82	95:4:1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Alilo	70	95:4:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Bn	73	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Alilo	77	96:3:<1:<1
<i>t</i> -Bu	Ph	Me	70	96:3:2:<1
<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	Me	35	97:2:<1:<1

Reacción de adición conjugada sobre nitroalquenos: de los auxiliares quirales a la organocatálisis

En sistemas carbonílicos α,β -insaturados la existencia de grupos electroattractores en posición β puede dar lugar a un cambio en la regioselección ocasionando la adición del nucleófilo en el carbono en α . Un grupo fuertemente electroattractor en este sentido es el grupo nitro. Por ello, decidimos utilizar esta estrategia para introducir grupos en posición α al grupo carbamoilo de las enamidas de (*S,S*)-pseudoefedrina. Nuestras investigaciones en este sentido se llevaron a cabo sobre nitroacrilamidas de pseudoefedrina con reactivos organometá-

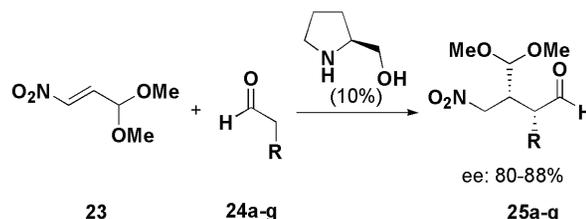
licos de diferente naturaleza observándose que si bien la reacción tenía lugar con regioselectividad total en el carbono en α al grupo carbamoilo, los rendimientos eran moderados y la diastereoselectividad baja, además de la dificultad añadida en la preparación del aceptor conjugado (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de adición conjugada sobre nitroenamidas de pseudoefedrina.

En este punto de nuestras investigaciones decidimos dar un paso adelante en lo concerniente a la síntesis enantioselectiva e introducimos en el campo de la organocatálisis asimétrica. Como es sabido, en los últimos años la organocatálisis ha emergido como una poderosa herramienta para la preparación de compuestos enantiopuros.^[20] Entre las transformaciones asimétricas publicadas en este campo, la adición de Michael de enolatos de compuestos carbonílicos a nitroalquenos ha despertado la atención de numerosos investigadores.^[21] Así, nos centramos en el empleo como aceptor de la β -nitroacroleína dimetilacetal, un nitroalqueno funcionalizado muy empleado en reacciones de adición conjugada, comenzando nuestro trabajo por la identificación del mejor catalizador, limitando nuestro estudio a pirrolidinas disponibles comercialmente. Para ello se llevó a cabo la reacción entre el nitroalqueno **23** y el propionaldehído **24a** en proporción 1:1 en THF como disolvente y a temperatura ambiente. De todos los organocatalizadores ensayados, los mejores resultados, promediando rendimientos y enantioselectividades, se obtuvieron empleando prolinol como catalizador. A continuación, se procedió a optimizar la reacción con respecto al disolvente y a la temperatura, siendo las mejores condiciones el empleo de *i*-PrOH a temperatura ambiente, conduciendo al aducto **25a** con buen rendimiento y enantioselección en un tiempo corto de reacción. Estas condiciones se extendieron a diferentes aldehídos con cadenas alquílicas, ramificadas o funcionalizadas mostrando en todos los casos que la reacción procedía con comparables niveles de enantioinducción (Esquema 14).

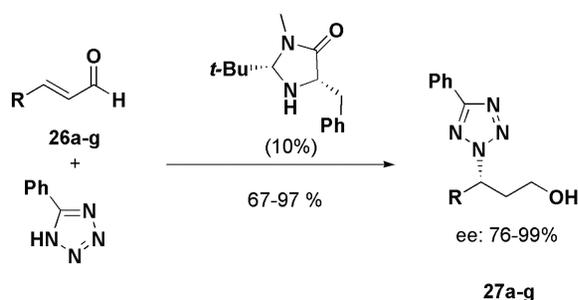
En este punto decidimos explorar la posibilidad de llevar a cabo reacciones aza- Michael organocatalíticas enantioselectivas.



a: R= Me; b: R= Et; c: R= hex; d: R= hept;
e: R= *i*-Bu; f: R= CH_2OBn

Reactivos y condiciones: L-Prolinol (10%), *i*-PrOH, t.a.

Esquema 14. Reacción de adición conjugada sobre nitroacroleína dimetilacetal.



a: R= Me; b: R=Et; c: R=*n*-Pr; d: R=*i*-Pr; e: R=*n*-Bu; f: R= *n*-C₅H₁₁; g: R= (Z)-EtCH=CH(CH₃)₂

Reactivos y condiciones: 1. catalizador (10%), CH₃CH₂CN, -80°C. 2. LiBH₄, -78°C

Esquema 15. Reacción aza-Michael de heterociclos nitrogenados sobre aldehídos α,β -insaturados.

tivas utilizando heterociclos nitrogenados como nucleófilos.^[22] Para ello empleamos como modelo la reacción entre 5-feniltetrazol y crotonaldehído. Los experimentos realizados mostraron que los catalizadores que daban mejores resultados eran imidazolidinonas quirales, concretamente la (2*S*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenilmetil-3-metil-4-imidazolidinona fue la que proporcionó los mejores rendimientos y enantioselectividad utilizando propionitrilo como disolvente en presencia de TFA a baja temperatura. Estas condiciones se aplicaron a un amplio rango de aldehídos α,β -insaturados (Esquema 15) con buenos resultados. Dada la inestabilidad de los aductos aza-Michael se llevó a cabo la reducción *in situ* de los mismos a los correspondientes alcoholes primarios. La configuración absoluta se determinó por correlación química comparando el poder rotatorio descrito para el (*R*)-3-(5-feniltetrazolil)pentan-1-ol con el aducto **27b** obtenido.

Agradecimientos

Las investigaciones descritas han sido financiadas por la Universidad del País Vasco (Subvención general a Grupos de Investigación y Cátedra UNESCO (UNESCO06/06)) y el Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2005-02131/BQU)

Bibliografía

- (a) A. Alexakis en *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm Eds., Wiley, Weinheim, 2004. (b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867. (c) A. Alexakis; C. Benhaim *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236. (d) B. E. Rossiter; N. M. Swingle *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806. (e) P. Perlmutter *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Baldwin, J. E.; Magnus, FRS & P. D. Eds. Pergamon Press, Oxford, **1992**, vol. 9.
- T. Komnenos *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145–169.
- A. Michael *J. Prakt. Chem.* **1887**, *3*, 113–114.
- W. S. Rapson; R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285–1288.
- (a) T. Ling; E. Poupon; E. J. Rueden; S. H. Kim; E. A. Theodorakis *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261–12267. (b) R. E. Gawley *Synthesis* **1976**, 777–794.
- (a) L.-W. Xu; C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633–639. (b) *Stereoselective Synthesis [Houben-Weyl]*, Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Muzler, J.; Schaumann, E. Eds., Thieme, Stuttgart, New York, 1996, Vols. E21c y E21e.
- Para una revisión de adiciones conjugadas sobre nitrilos véase: (a) F. F. Fleming; Q. Wang *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077. Sobre nitroderivados véase: (b) R. Ballini; G. Bosica; D. Fiorini; A. Palmieri; M. Petrini *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971. Sobre iminas véase: (c) M. Iguchi; K. Yamada; K. Tomioka en *Topics in Organometallic Chemistry*, D. M. Hodgson; J. M. Brown; A. Fürstner; P. Hofmann; G. van Koten; M. Reetz; P. Dixneuf; L. S. Hegeudus; P. Knochel; S. Murai Eds. Springer-Verlag, Berlin, **2003**, vol. 5, pp. 37–59.
- Para revisiones de adiciones conjugadas en síntesis estereoselectiva véase: (a) J. Leonard; E. Díez-Barra; S. Merino *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061. (b) J. d'Angelo; D. Desmaele; F. Dumas; A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505. (c) H.-G. Schmalz en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, B. M. Trost; I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 199–236. (d) D. A. Oare; C. H. Heathcock en *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel; S. H. Wilen Eds. Nueva York, **1989**, pp. 227–407. Véase también ref. 1e.
- Revisiones: (a) J. A. Ma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299. (b) M. Liu; M. P. Sibi *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035. (c) S. Abele; D. Seebach *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1–15. (d) G. Cardillo; C. Tomasini *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117–128.
- (a) A. Kuhl; M. G. Hahn; M. Dumic; J. Mittendorf *Amino Acids* **2005**, *29*, 89–100. (b) G. Lelais; D. Seebach *Biopolymers* **2004**, *76*, 206–243. (c) D. D. Dhavale; M. Matin; T. Sharma; S. G. Sabharwal *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3295–3305. (d) T. C. Boge; G. I. Georg en *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; E. Juaristi Ed.; Wiley-VCH: New York, **1997**; Chapter 1, pp1–43.
- (a) T. Kimmerlin; D. Seebach *J. Pept. Res.* **2005**, *65*, 229–260. (b) J. M. Langenhan; I. A. Guzei; S. H. Gellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2402–2405.
- (a) M. Benaglia; M. Cinquin; F. Cozzi *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563–572. (b) S. Denmark; J.-C. Nicaise; en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen; A. Pfaltz; H. Yamamoto Eds.; Springer: Heidelberg, **1999**; Vol. 2, pp. 923–961. (c) S. Kobayashi; H. Ishitani *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. (d) M. Arend; B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1045–1070.
- Para una revisión sobre las reacciones aza-Michael catalíticas ver: (a) L.-W. Xu; C.-G. Xia *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633–639. Para revisiones sobre adiciones conjugadas asimétricas incluyendo reacciones aza-Michael ver: (b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867. (c) T. Hayashi; K. Yamasaki *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844. (d) N. Krause, A. Hoffmann-Roder *Synthesis* **2001**, 171–196. (e) M. P. Sibi; S. Manyem *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061. (f) N. Krause *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283–285. (h) B. E. Rossiter; N. M. Swingle *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
- (a) D. R. Williams; A. L. Nold; R. J. Mullins *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374–5382. (b) S. G. Davies; J. Dupont; R. J. C. Easton; O. Ichihara; J. McKenna; M.; A. D. Smith; J. A. A. de Sousa *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4184–4209. (c) M. Sani; L. Bruche; G. Chiva; S. Fustero; J. Piera; A. Volonterio; M. Zanda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060–2063. (d) G. Cardillo; L. Gentilucci; M. Gianotti; A. Tolomelli *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1165–1167. (e) A. Volonterio; P. Bravo; M. Zanda *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1827–1830. (f) N. Shida; C.

- Kabuto; T. Niwa; T. Ebata; Y. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4068–4075. (g) J. d'Angelo; J. Maddaluno *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112–8114.
- [15] A. G. Myers; B. H. Yang; L. McKinstry; D. J. Kopecky; J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [16] P. Murer; B. Rheiner; E. Juaristi; D. Seebach *Heterocycles* **1994**, *39*, 319–344.
- [17] (a) K. Rück *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 433–435. (b) K. W. Henderson; A. E. Dorigo; Q.-Y. Liu; P. G. Williard; P. v. R. Schleyer; P. R. Bernstein *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339–1347.
- [18] (a) Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366. (b) Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 364–392. (c) Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.* **1990**, *38*, 225–653.
- [19] J. L. Vicario; D. Badía; E. Domínguez; L. Carrillo *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4610–4616.
- [20] (a) A. Berkessel; H. Groger en *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (b) Número especial dedicado a organocatálisis: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5883.
- [21] Revisiones: (a) J. L. Vicario, D. Badía; L. Carrillo *Synthesis* **2007**, 2065–2092. (b) S. B. Tsogoeva *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716. (c) D. Almaçi; D. A. Alonso; C. Nájera *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365. (d) S. Sulzer-Mosse; A. Alexakis *Chem. Commun.* **2007**, 3123–3135. Para algunos ejemplos seleccionados ver: (e) D. Enders; M. R. M. Huttl; C. Grondal; G. Raabe *Nature* **2006**, *441*, 861–863. (f) C. Palomo; S. Vera; A. Mielgo; E. Gomez-Bengoa *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987. (g) S. Mosse; M. Laars; K. Kriis; T. Kanger; A. Alexakis *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2559–2562. (h) N. Mase; K. Watanabe; H. Yoda; K. Takabe; F. Tanaka; C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966–4967. (i) W. Wang; J. Wang; H. Li *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369–1371. (j) Y. Hayashi; H. Gotoh; T. Hayashi; M. Shoji *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215. (k) N. Mase; R. Thayumanavan; F. Tanaka; C. F. Barbas, III. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527–2530. (l) A. Alexakis; O. Andrey *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611–3614. (m) J. M. Betancort; C. F. Barbas III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- [22] Para algunos ejemplos seleccionados de reacciones aza-Michael organocatalíticas ver: (a) T. E. Hortsmann; D. J. Guerin; S. J. Miller *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635–3638. (b) Y. K. Chen; M. Yoshida; D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329. (c) J. Wang; H. Li; L. Zu; W. Wang *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391–1394. (d) I. Ibrahim; R. Rios; J. Vesely; G.-L. Zhao; A. Cordova *Chem. Commun.* **2007**, 849–851. (e) H. Jiang; J. B. Nielsen; M. Nielsen; K. A. Jorgensen *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068–9075. (f) P. Diner; M. Nielsen; M. Marigo; K. A. Jorgensen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987. (g) S. Fustero; D. Jimenez; J. Moscardo; S. Catalan, C. del Pozo *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283–5286 (h) M. P. Sibi; K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064–8065.



15-17-Oct IST

15-17
October 2008

INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO – LISBON
IST Congress Center

Portuguese Young Chemists Meeting
1ST PYChemM

THE PORTUGUESE YOUNG CHEMISTS GROUP AS THE PLEASURE TO INVITE YOU FOR THE 1ST PORTUGUESE YOUNG CHEMISTS MEETING -1ST PYCHEM- WHICH WILL BE HELD IN LISBON FROM THE 15TH TO 17TH OF OCTOBER 2008. THE CONFERENCE VENUE WILL BE THE INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO CONFERENCE CENTRE IN LISBON.

website: www.spq.pt/gqj/1pychem
email: 1pychem@spq.pt

ORGANISATION