

El renacer de un nuevo campo: la Organocatálisis Asimétrica.

Tioureas como organocatalizadores

Eugenia Marqués-López^a y Raquel P. Herrera^b

Resumen: Las reacciones catalíticas enantioselectivas han tenido un impacto muy significativo en el desarrollo de la química orgánica sintética en los últimos 30 años. Entre éstas, los métodos basados exclusivamente en la catálisis en ausencia de metal (*organocatálisis*) han llegado a alcanzar una gran importancia, convirtiéndose en herramientas muy útiles para la construcción de estructuras moleculares complejas. En los últimos años hemos podido asistir a un espectacular avance de estos nuevos métodos organocatalíticos, algunos de los cuales se describen en este trabajo.

Palabras clave: Organocatálisis, tiourea, urea, enlaces de hidrógeno, organocatalizador.

Abstract: Catalytic enantioselective reactions have had a significant impact on the development of synthetic organic chemistry during the last 30 years. Among them, methods based exclusively on metal-free organic catalysts (*organocatalysis*) have achieved a great importance and they are becoming powerful tools in the construction of complex molecular skeletons. Therefore, the last few years have witnessed a spectacular advance in new organocatalytic methods, some of them are described in this review.

Keywords: Organocatalysis, thiourea, urea, hydrogen bond, organocatalyst.

Introducción

El desarrollo de nuevos procesos enantioselectivos constituye un campo de enorme repercusión para la preparación de compuestos enantioméricamente puros con aplicaciones comerciales (productos farmacéuticos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas). En los últimos años se han desarrollado de una manera exponencial los métodos para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva y de alto rendimiento de compuestos orgánicos, mediante métodos catalíticos.^[1] Aunque hasta hace muy poco los catalizadores empleados para la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos se dividían en dos categorías generales, complejos de metales de transición y enzimas, entre ambas ha surgido un tercer tipo, los organocatalizadores. La organocatálisis asimétrica se basa en el empleo de sustancias orgánicas sencillas quirales para la activación de los sustratos. Y se ha convertido en los últimos años en una eficiente alternativa complementaria a los procedimientos más clásicos de catálisis mediada por metales.^[2]

Los complejos metálicos presentan algunas ventajas con respecto a los organocatalizadores, como por ejemplo, una mayor diversidad estructural y molecular, y un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modificados. Además, se pueden emplear en cantidades catalíticas inferiores al 1% con un elevado turnover. Sin embargo, los catalizadores metálicos también presentan inconvenientes como precio elevado, disponibilidad, toxicidad, contaminación, tratamiento especial de los residuos de las reacciones, posible inhibición del catalizador y/o contaminación del producto final.^[3]



E. Marqués-López



R. P. Herrera

^aTechnische Universität Dortmund, Organische Chemie. Otto-Hahn-Str. 6. 44227 Dortmund, Alemania.

^bInstituto de Ciencias de Materiales de Aragón. CSIC-Universidad de Zaragoza.

Plz. de San Francisco s/n. 50009, Zaragoza. ARAID.

C-e: mariaeugenia.marques@tu-dortmund.de, raquelph@unizar.es

Recibido: 18/08/2008. Aceptado: 05/12/2008.

Por otra parte, en el caso de las reacciones llevadas a cabo en ausencia de metal, podemos encontrar, en general, ventajas prácticas notables, tales como:

- 1.- No es necesario el uso de atmósfera inerte ni de disolventes anhidros.
- 2.- Las moléculas orgánicas que se emplean como organocatalizadores son menos costosas que los análogos metálicos y más estables que las enzimas y otros catalizadores bioorgánicos.
- 3.- Estas moléculas pueden ser inmovilizadas sobre un soporte sólido y reutilizadas más fácilmente que los análogos organometálicos/bioorgánicos.

Una consecuencia evidente de esta simplicidad operacional, unida a los menores costes y la facilidad de reciclado, ha sido el desarrollo de aplicaciones a nivel industrial.

Otro aspecto esencial lo constituye el hecho de que los métodos organocatalíticos resultan especialmente atractivos desde el punto de vista medioambiental debido a la ausencia de metales o en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos.

Siguiendo la clasificación que hicieron Dalko y Moisan de los organocatalizadores, de acuerdo a su mecanismo de actuación, podemos distinguir entre los siguientes tipos:^[4]

- a) Los que llevan a cabo la activación de la reacción mediante formación de enlaces covalentes con uno de los sustratos, como es el caso del catalizador L-prolina y derivados.^[5]
- b) Los que no forman enlaces covalentes con el sustrato y la activación se produce mediante interacciones más débiles. Tal es el caso, por ejemplo, de los catalizadores tioureas, que veremos a lo largo de este trabajo.^[6]
- c) Los llamados catalizadores de transferencia de fase, los cuales transportan un ión orgánico de una fase a otra donde reaccionará por intercambio iónico.^[7]
- d) Y aquellos catalizadores que pueden seleccionar el sustrato atendiendo al tamaño o a otro criterio estructural, en reacciones que tienen lugar en cavidades moleculares, simulando el mecanismo de acción de las enzimas. Un ejemplo de este tipo de catalizadores lo constituyen las ciclodextrinas.^[8]

Enlaces por puentes de hidrógeno

La importancia de los enlaces de hidrógeno en los sistemas químicos y biológicos ha sido reconocida por la comunidad científica durante muchos años.^[9]

Esta interacción es muy importante en la Naturaleza y mientras un enlace de hidrógeno individual es relativamente débil, colectivamente pueden tener una gran fuerza (Figura 1).^[10]



Figura 1. Concepto y efecto de cooperación. Ilustración tomada de internet (<http://thevervistobe.wordpress.com/2008/07/06/gullivers-travels>) y similar a la portada de la revisión *The Cooperativity Concept*.^[10]

A parte del papel crucial que juegan en las propiedades del agua, los enlaces de hidrógeno son esenciales para mantener la forma y función de muchos sistemas biológicos. Estos son fundamentales en el reconocimiento del ADN y del ARN, así como en el de otras moléculas (Figura 2),^[11] también son importantes en las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas y en el ciclo catalítico de algunas enzimas.

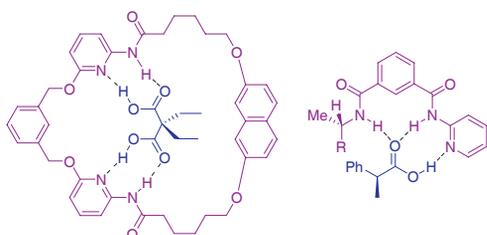


Figura 2. Importancia de los puentes de hidrógeno en el reconocimiento molecular de ácidos carboxílicos.

A pesar de las funciones vitales que desempeñan en los sistemas biológicos, hasta hace poco tiempo no se han empleado para llevar a cabo reacciones químicas enantioselectivas. Sin embargo, se puede decir que la situación ha cambiado en los últimos años y muchos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de catalizadores quirales que interactúan con los sustratos mediante enlaces de hidrógeno.^[12] Estos pueden actuar como catalizadores ácidos de Lewis o de Brønsted en reacciones orgánicas enantioselectivas. Como consecuencia, se ha dado a conocer un gran número de procesos que requieren de uno o varios enlaces de hidrógeno para ser llevados a cabo.

Aunque los enlaces de hidrógeno representan una contribución energética de tan sólo 1-6 kcal/mol de las interacciones, influyen en la obtención de una conformación preferente mediante la formación de una estructura tridimensional rígida. De esta manera contribuyen a la afinidad y selectividad en el reconocimiento molecular. También juegan un papel importante en la estabilización de los intermedios de reacción y modulando la reactividad de estos, de modo similar a la catálisis metálica.

El empleo de tioureas como catalizadores, los cuales pueden formar puentes de hidrógeno, ha adquirido gran importancia en los últimos años.^[6] Mediante dichos enlaces son capaces de actuar como ácidos de Lewis activando un gran número de reacciones, algunas de las cuales se verán en

este trabajo. Las tioureas son actualmente piezas clave en el avance y evolución de la organocatálisis asimétrica.

Tioureas/ureas como organocatalizadores

Etter y colaboradores descubrieron que las diaril ureas con sustituyentes atractores de electrones, tales como **1**,^[13] co-cristalizaban fácilmente con una gran variedad de aceptores de protones, como los que poseyeran en su estructura grupos nitro, éteres, carbonilos,^[14] óxidos de fosfinas y sulfóxidos (Figura 3). Este hecho inspiró el desarrollo posterior de un nuevo campo empleando ureas/tioureas como catalizadores.

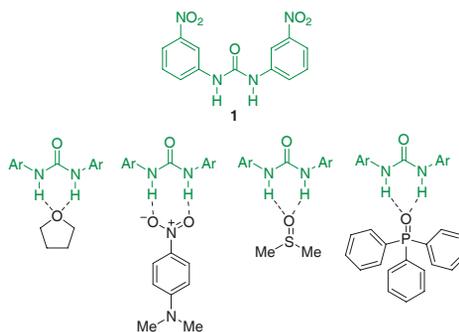
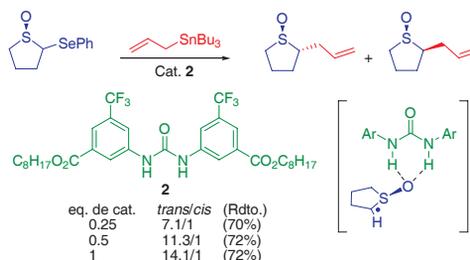


Figura 3. Ejemplos de moléculas co-cristalizadas con la urea **1**.

Los primeros en utilizar este tipo de moléculas como organocatalizadores fueron Curran y Kuo quienes emplearon la diaril urea **2** en la reacción de alilación de sulfóxidos (Esquema 1)^[15] y en el reordenamiento de Claisen,^[16] convirtiéndose de este modo en los pioneros de este campo y mereciendo por tanto una mención especial.



Esquema 1. Reacción de alilación de sulfóxidos catalizada por la urea **2**.

En este caso, con respecto a la urea **1**, se sustituyeron los grupos NO₂ por grupos CF₃, más compatibles con procesos radicalarios, y se introdujeron dos cadenas lipofílicas para aumentar y mejorar la solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos comunes.

Los autores observaron que el empleo de mayores cantidades de la urea **2** producía un aumento en la diastereoselectividad de la reacción. Este hecho podía ser explicado asumiendo la activación del sulfóxido por parte de la urea como se muestra en el Esquema 1. De esta forma, el impedimento estérico ocasionado en una de las dos caras favorecería el ataque mayoritario del radical alilo por la cara opuesta.

El concepto original de esta activación bidentada que propusieron los autores, fue dado a conocer inicialmente en 1984 por Hine y colaboradores, quienes cristalizaron el diol **3** con la pirona **4** estableciendo la coordinación que se muestra en la Figura 4.^[17]

Posteriormente, el grupo de Kelly observó el mismo tipo de activación en la reacción de Diels-Alder catalizada por el diol **5** (Figura 4).^[18] También Jorgensen propuso una activación bidentada del sustrato por dos moléculas de agua para explicar la aceleración que se producía en la reacción de Diels-Alder y en el reordenamiento de Claisen, ya que esta coordinación estabilizaría el estado de transición (Figura 4).^[19]

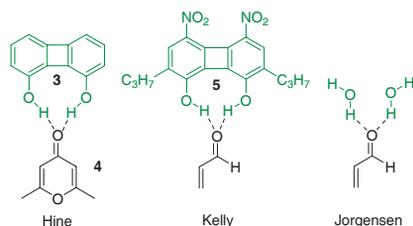


Figura 4. Ejemplos pioneros de activación bidentada.

Sin embargo, no debe resultar extraño que se hayan desarrollado más catalizadores tioureas que ureas, debido principalmente a las siguientes razones:

- 1) Las tioureas son solubles en una mayor variedad de disolventes orgánicos.
- 2) Las tioureas poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de su mayor acidez (pK_a tiourea = 21.0, pK_a urea = 26.9).^[20]
- 3) En el caso de los catalizadores de tipo tiourea existe una menor tendencia a la autoasociación entre las mismas moléculas de catalizador que en el de las ureas, por tratarse estas últimas de aceptores más fuertes de protones (Figura 5).

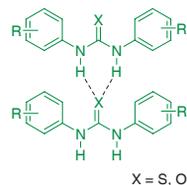
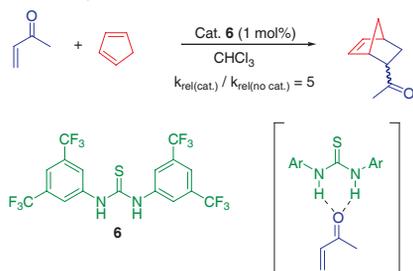


Figura 5. Efecto de autoasociación.

Reacción de Diels-Alder

Una tiourea importante dada a conocer por Schreiner y colaboradores para el estudio de la reacción de Diels-Alder es la representada en el Esquema 2.^[21]

Los autores explicaron los resultados obtenidos en dicha reacción, en función de los efectos entrópicos del estado de transición, mediante el uso de una pequeña librería de tioureas diferentemente *N,N*-disustituidas.



Esquema 2. Reacción de Diels-Alder catalizada por la tiourea **6**.

El aumento de velocidad observado podía entenderse mediante la teoría de Orbitales Moleculares Frontera. De este modo, la coordinación de un par de electrones localizado en el dienófilo, a los protones de la tiourea **6** (Esquema 2), disminuiría así la energía del orbital LUMO del sistema conju-

gado. Este hecho mejoraría la interacción $HOMO_{dieno} - LUMO_{dienófilo}$ favoreciendo la reacción.

Por otro lado, datos computacionales proponían la existencia de una alta barrera de rotación para los enlaces $N-C(Ar)$, debido a las interacciones atractivas existentes entre los protones en *orto* del anillo y el átomo de azufre. Dichos protones deben su acidez a los grupos CF_3 (Figura 6). Esta interacción rígida, minimizaría la pérdida entrópica que se da cuando se unen los sustratos en el estado de transición, facilitando así la catálisis.

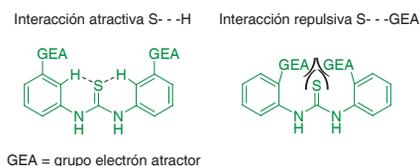
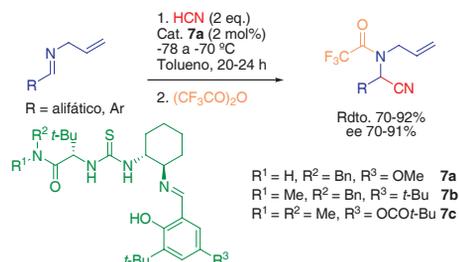


Figura 6. Interacciones que influyen en la rotación de los grupos fenilo.

Desde los trabajos de Curran hasta la actualidad, pasando por la tiourea de Schreiner, se han desarrollado muchos tipos de tioureas y ureas quirales, en algunos casos muy complejos, empleándose en un gran número de trabajos y reacciones muy diferentes. A continuación se exponen algunas de dichas aplicaciones.

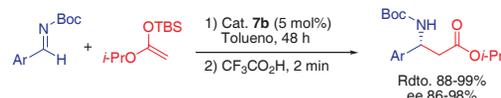
Tiourea de Jacobsen

El más destacado avance en el campo de las ureas y tioureas fue dado a conocer por el grupo de Jacobsen, el cual se encontraba realizando un trabajo de diseño de ligandos para catalizadores metálicos, cuando observaron que uno de estos ligandos podía actuar como catalizador en ausencia del metal y de manera exitosa en la reacción de adición de HCN a *N*-alil iminas (Esquema 3).^[22]

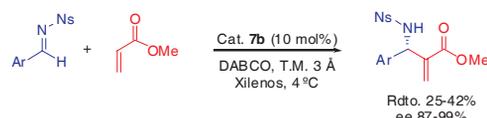


Esquema 3. Reacción de Strecker catalizada por la tiourea **7a**.

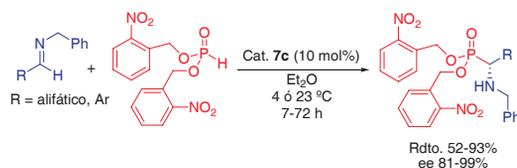
Posteriormente, derivados de este catalizador fueron empleados por el mismo grupo de investigación en otras reacciones de manera igualmente eficiente, dando lugar a muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos. Por ejemplo, en la reacción tipo Mannich entre silil acetato de cetenas y *N*-Boc aldiminas (Esquema 4),^[23] en la reacción de aza-Morita-Baylis-Hillman entre *N*-nosil iminas y acrilato de metilo (Esquema 5)^[24] y en la hidrofosfonilación de *N*-bencil iminas, tratándose del primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo de este proceso (Esquema 6).^[25]



Esquema 4. Reacción tipo Mannich catalizada por **7b**.



Esquema 5. Reacción de aza-Morita-Baylis-Hillman catalizada por **7b**.

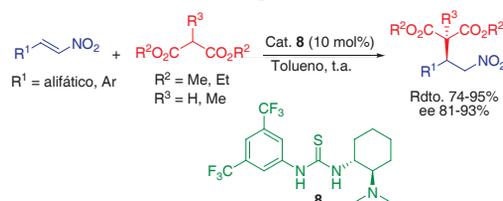


Esquema 6. Hidrofosfonilación de iminas catalizada por **7c**.

Aunque se desconoce el mecanismo concreto de actuación del catalizador en estos procesos, se cree que la tiourea activa la imina mediante puentes de hidrógeno y la disposición que adopta el péptido en el espacio induciría la quiralidad observada. De este modo, se produciría la aproximación del nucleófilo y el electrófilo en un estado de transición rígido.^[26]

Tiourea bifuncional de Takemoto

Una de las adiciones Michael^[27] más importantes en química orgánica es la de nucleófilos a nitroolefinas, debido a la elevada funcionalización de los compuestos que se crean.^[28] En este sentido, Takemoto y colaboradores, desarrollaron la primera adición de malonatos a nitroalquenos de forma organocatalítica y enantioselectiva empleando para ello una nueva tiourea quiral (**8**) (Esquema 7).^[29] Obtuvieron muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos, siendo los mejores resultados alcanzados hasta el momento para esta reacción.^[30]



Esquema 7. Adición Michael de malonatos a nitroalquenos catalizada por la tiourea bifuncional **8**.

Con esta tiourea, el grupo de Takemoto introdujo el concepto de catalizador bifuncional, es decir, la tiourea activaría a la nitroolefina y, de forma simultánea, la base terciaria al nucleófilo. De este modo, es posible controlar estereoselectivamente la aproximación de ambos sustratos en el espacio (Figura 7).

El estudio por difracción de rayos X de la estructura del catalizador, muestra que la tiourea y el grupo amino se encuentran orientados en la misma dirección, por lo que es posible la aproximación del nucleófilo y la nitroolefina por la misma cara del catalizador (Figura 7).

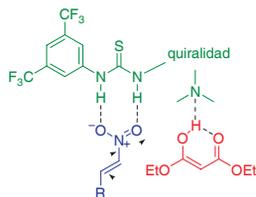
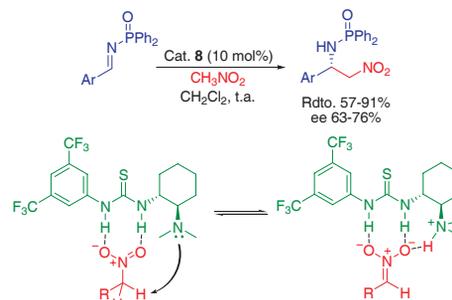


Figura 7. Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional.

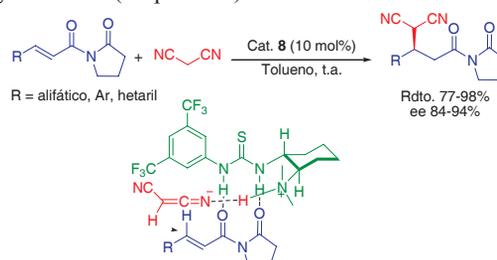
Esta idea impulsó a los autores, así como a otros grupos de investigación, a desarrollar nuevos trabajos con este catalizador, siguiendo el mismo modo de activación, como por ejemplo, la reacción de aza-Henry,^[31] una reacción muy importante en química orgánica para la formación de enlaces C-C. Puesto que sólo existían hasta la fecha dos trabajos previos de catálisis con metales, se trata de la primera versión organocatalítica y enantioselectiva (Esquema 8).

Los autores proponen en esta reacción que el ión nitronato podría generarse mediante desprotonación del nitroalcano por la amina terciaria, previamente activado por la tiourea. Este ión, se añadiría posteriormente a la imina (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de aza-Henry catalizada por la tiourea **8**.

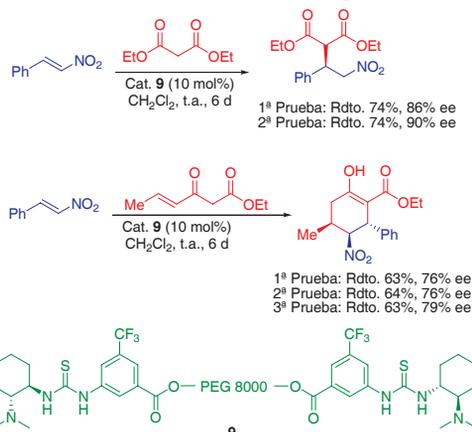
El grupo de Takemoto ha desarrollado también la primera adición organocatalítica y enantioselectiva de malonitrilo a imidas α,β -insaturadas obteniendo muy buenos rendimientos y enantioselectividades con imidas aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas (Esquema 9).^[32]



Esquema 9. Adición Michael de malonitrilo a imidas α,β -insaturadas empleando la tiourea bifuncional **8**. Estado de transición propuesto.

Para explicar la inducción asimétrica observada propusieron el complejo que se muestra en el Esquema 9. La hipótesis de activación está basada en estudios de ¹H-RMN.

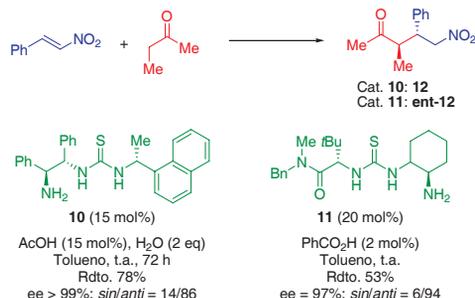
Más recientemente, el mismo grupo ha desarrollado el catalizador **9** inmovilizando la tiourea **8** sobre un soporte polimérico de polietilenglicol (PEG) con el fin de obtener un catalizador fácilmente recuperable y reutilizable (Esquema 10).^[33] De este modo, los autores han empleado el catalizador **9** en dos reacciones previamente descritas por ellos para comprobar su eficacia. Aunque los valores obtenidos no superan los anteriores, el catalizador se puede recuperar fácilmente del medio de reacción mediante precipitación y posterior filtración, y puede ser reutilizado sin ningún tratamiento adicional, sin pérdida de actividad tras dos o tres usos (Esquema 10).



Esquema 10. Ejemplo de catalizador tiourea soportada sobre un polímero.

Adición de cetonas a nitroalquenos

Los grupos de Tsogoeva y Jacobsen fueron pioneros en el desarrollo de los catalizadores bifuncionales **10**^[34] y **11**^[35] respectivamente, para llevar a cabo la adición de cetonas a nitroalquenos, en presencia de cantidades catalíticas de un ácido débil el cual evitaría la doble alquilación de la nitroolefina (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción nitro-Michael catalizada por las tioureas bifuncionales **10** y **11**.

El mecanismo de esta reacción implica la formación de una enamina para la adición Michael. El catalizador también activa al aceptor orientando a ambos sustratos en el espacio de manera simultánea, tratándose por tanto de una activación bifuncional. La diastereoselectividad observada sugiere la participación de una enamina *Z* en el estado de transición (Figuras 8 y 9).

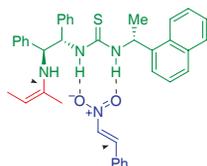


Figura 8. Estado de transición propuesto para el catalizador **10** que explicaría la enantio y diastereoselectividad observadas.

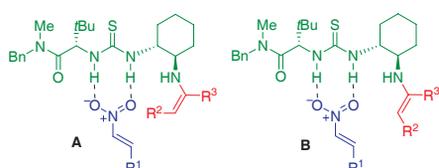
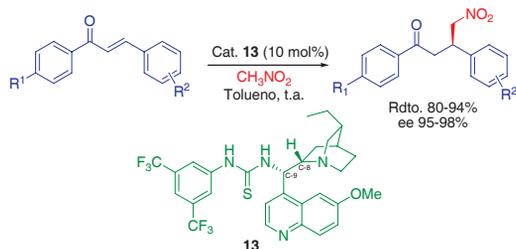


Figura 9. Intermedios propuestos para la adición Michael catalizada por **11**. **A** enamina *Z* favorecida. **B** enamina *E* desfavorecida.

Adición de nitrometano a Chalconas

Otra tiourea bifuncional muy interesante es la derivada de la cinchona (**13**) que ha sido dada a conocer por el grupo de Soós. Dicha tiourea se ha aplicado con éxito en la adición de nitrometano a diversas chalconas (Esquema 12).^[36]



Esquema 12. Adición Michael de nitrometano a derivados de chalcona catalizado por la tiourea bifuncional **13**.

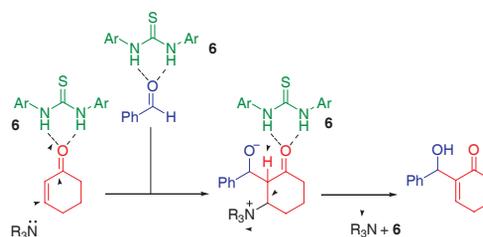
La configuración de los carbonos C8 y C9 así como la presencia de la tiourea, fueron cruciales para el éxito de esta reacción, ya que en este caso la conformación que adopta el catalizador en el espacio permite que éste opere de manera bifuncional. Por un lado el nitrógeno quinuclidínico podría estar desprotonando y activando al nitrometano y por otro lado, la tiourea podría activar a su vez, al carbonilo de la chalcona.^[37]

Reacción de Morita-Baylis-Hillman

La reacción de Morita-Baylis-Hillman, que permite obtener alcoholes alílicos altamente funcionalizados, ha recibido en los últimos años una gran atención en síntesis orgánica.^[38]

Hay que destacar, que si bien la organocatálisis está empezando a competir con la catálisis metálica, esta reacción, sin embargo, es un ejemplo donde la organocatálisis empieza a mostrar una clara superioridad con respecto a la catálisis mediada por metales.

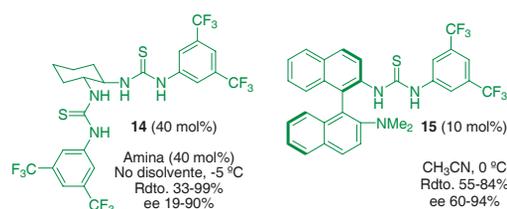
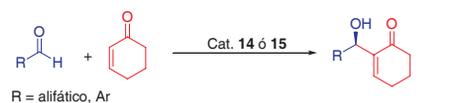
Así, el grupo de Nagasawa llevó a cabo un primer estudio de la reacción con la tiourea de Schreiner (**6**) proponiendo el mecanismo que se describe en el Esquema 13.^[39]



Esquema 13. Mecanismo de la reacción de Morita-Baylis-Hillman empleando la tiourea **6**.

En base a este mecanismo, los autores diseñaron la bis-tiourea quiral **14** con la idea de tener en la misma molécula una tiourea que activase al aldehído y otra a la cetona. La reacción enantioselectiva (Esquema 14) se llevó a cabo con éxito y se propuso el estado de transición que se muestra en la Figura 10.^[39]

Por otra parte, el grupo de Wang ha desarrollado una nueva tiourea bifuncional (**15**) y la ha aplicado en esta reacción sin necesidad de adicionar una base externa (Esquema 14).^[40]



Esquema 14. Reacción de Morita-Baylis-Hillman con las tioureas **14** y **15**.

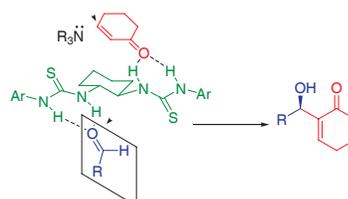
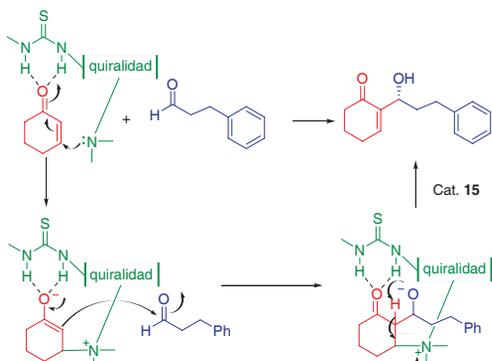


Figura 10. Estado de transición propuesto para la bis-tiourea **14**.

Los resultados obtenidos en este caso para aldehídos alifáticos son mejores que los obtenidos por Nagasawa y colaboradores. El mecanismo que se propone para este catalizador se representa en el Esquema 15. Los autores previeron que un catalizador con una amina apropiadamente posicionada podría actuar de manera bifuncional en esta reacción. El grupo tiourea serviría como ácido para activar al grupo carbonílico α,β -insaturado, facilitando la adición Michael de la amina terciaria en la posición β del sustrato.

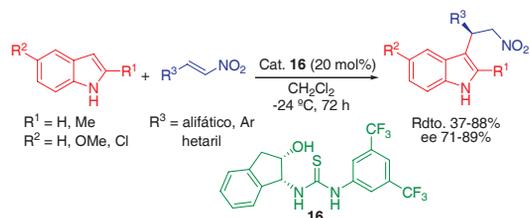


Esquema 15. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Morita-Baylis-Hillman llevada a cabo con la tiourea bifuncional **15**.

Alquilación de Friedel-Crafts

Ricci y colaboradores dieron a conocer el primer ejemplo organocatalítico de la reacción de adición de indol a un nitroalqueno, que puede considerarse una reacción de alquilación de Friedel-Crafts, reacción clave en química orgánica sintética para la formación de enlaces C-C.^[41]

Los autores desarrollaron la reacción, primero con la tiourea **6** obteniendo muy buenos resultados^[42] y posteriormente sintetizaron una nueva tiourea quiral (**16**) para llevar a cabo la versión asimétrica del proceso (Esquema 16).^[43]



Esquema 16. Alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroolefinas catalizada por la tiourea bifuncional **16**.

Los autores obtuvieron buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos con nitroolefinas aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas. La presencia del NH en el indol y del OH en el catalizador resultó ser esencial para la alta selectividad enantiofacial observada. Por otro lado, el uso del *N*-metilindol o de catalizadores sin el grupo hidróxilo dio lugar a conversiones y enantioselectividades más bajas, hecho indicativo de la presencia de un puente de hidrógeno entre el OH y el NH indólico, además de la activación del nitroalqueno por la tiourea, tal y como se muestra en la Figura 11.

Posteriormente, Connon y colaboradores desarrollaron una gran variedad de tioureas con el fin de llevar a cabo la misma reacción empleando *N*-metilindol,^[44] el cual había conducido

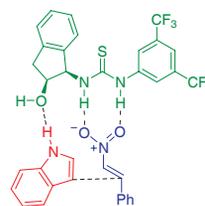
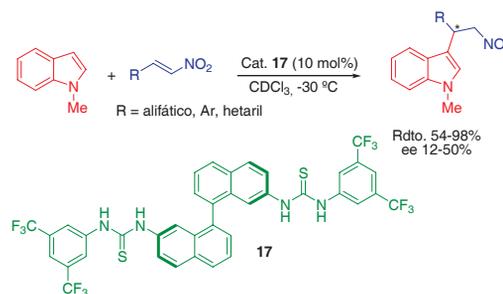


Figura 11. Modelo propuesto para la alquilación de Friedel-Crafts.

a una mezcla racémica de los productos finales en el trabajo de Ricci y colaboradores. Entre todas las tioureas y ureas sintetizadas, la tiourea **17** fue la que mejores resultados dio en términos de actividad y de inducción asimétrica (Esquema 17).

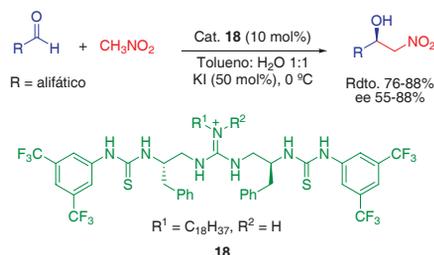


Esquema 17. Alquilación de Friedel-Crafts de *N*-metilindol y nitroolefinas catalizada por **17**.

En cuanto al mecanismo de la reacción, no está claro el modo de actuación del catalizador. Sin embargo, los autores proponen que tal vez la activación del nitroalqueno se debe a la interacción con un único NH ácido accesible de las tioureas, en base al estudio por difracción de rayos X de la estructura cristalina del catalizador.

Reacción de Henry

Otra reacción interesante en química orgánica para la formación de enlaces C-C es la adición de nitroalcanos a aldehídos, conocida como reacción de Henry.^[45] El grupo de Nagasawa ha realizado una importante aportación en el desarrollo de una versión organocatalítica y enantioselectiva de esta reacción empleando el catalizador bifuncional **18** (Esquema 18).^[46]



Esquema 18. Reacción de Henry catalizada por la tiourea bifuncional **18**.

Los autores proponen un posible estado de transición para este proceso, donde la guanidina estaría activando al ión nitronato y la tiourea al aldehído, mediante interacciones por puentes de hidrógeno (Figura 12).

La conformación anti, menos impedida, justificaría la configuración (*R*) obtenida en los productos finales de reacción.

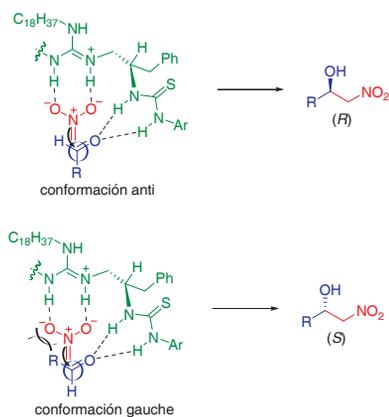


Figura 12. Propuesta del posible estado de transición para explicar el modo de activación de la tiourea **18**.

Conclusiones

En esta revisión se ha querido reflejar la importancia de las tioureas como catalizadores en el campo de la organocatálisis asimétrica, haciendo mención al modo de actuación de éstas en algunos de los procesos en los cuales han sido empleadas. El número de reacciones catalizadas por tioureas quirales que se han desarrollado hasta la fecha es mucho mayor, habiendo sido seleccionados tan sólo algunos ejemplos representativos. Aunque existen importantes lagunas en el entendimiento de los factores que gobiernan la reactividad y la selectividad de muchas de estas reacciones, cada vez un mayor número de autores se atreve a proponer posibles mecanismos que intenten explicar estos procesos. Este hecho puede ayudar y contribuir al diseño y síntesis de catalizadores nuevos y más eficaces, que mejoren los procesos ya existentes o que puedan ser aplicados en otras reacciones nuevas.

Creemos que en los próximos años podríamos asistir al desarrollo de procesos organocatalíticos que de momento sólo han sido llevados a cabo mediante catálisis metálica. Así como, muchas de estas reacciones se verán superadas con el empleo de organocatalizadores en comparación con los resultados obtenidos con catalizadores metálicos.

Aunque existe un gran número de organocatalizadores diferentes a las tioureas y ureas, éstas seguirán siendo una pieza clave en la evolución de este campo, la *Organocatálisis Asimétrica*.

Agradecimientos

E. M.-L. agradece al Prof. M. Christmann su contrato postdoctoral y a la Fundación Alexander von Humboldt por una beca post-doctoral. R. P. H. agradece a la Fundación Aragonesa I+D su contrato como Investigador ARAID, así como, a los Profesores T. Tejero y P. Merino, todo su apoyo.

Bibliografía

- [1] a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, 2^a ed. Springer-Verlag, Berlín-Heidelberg, **2004**. Para una interesante revisión sobre síntesis organocatalítica, ver: b) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600.
- [2] a) *Asymmetric Organocatalysis* (Eds.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) *Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, New York, **2007**.

- [3] B. Fubini, C. O. Arean, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 373–381.
- [4] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726–3748; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138–5175.
- [5] a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138–6171.
- [6] Para revisiones anteriores sobre el tema, ver: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289–296; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427.
- [7] a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656–5682; c) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Ed.: K. Maruoka), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [8] E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147–4174.
- [9] "The discovery of the Hydrogen Bond could have won someone the Nobel Prize, but it didn't". G. A. Jeffrey, Wolfram Saenger, **1991**.
- [10] L. P. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382–2426.
- [11] R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1, 841–864.
- [12] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.
- [13] a) M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896–5897; b) M. C. Etter, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415–8426; c) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120–126; d) T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7072–7080.
- [14] Debe tenerse en cuenta que se había obtenido previamente una estructura cristalina del aducto *N,N'*-[bis-(α -tosil-bencil)]urea-cetona: R. M. Tel, J. B. F. N. Engberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 2, 483–488.
- [15] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259–3261.
- [16] D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647–6650.
- [17] J. Hine, K. Ahn, J. C. Galluci, S.-M. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7980–7981.
- [18] T. R. Kelly, P. Meghani, V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3381–3384.
- [19] a) J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7430–7432; b) D. L. Severance, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10966–10968.
- [20] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Jr. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5903–5904.
- [21] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407–414.
- [22] a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902. Para una importante revisión sobre la reacción de Strecker organocatalítica, ver: b) P. Merino, E. Marqués-López, T. Tejero, R. P. Herrera, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1219–1234.
- [23] a) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964–12965. Para una revisión sobre la reacción tipo Mannich, ver: b) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102–112.
- [24] a) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1701–1708. Para una revisión sobre la reacción de aza-Baylis-Hillman, ver: b) Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905–2916.

- [25] a) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102–4103. Para una interesante revisión sobre esta reacción, ver: b) P. Merino, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1195–1208.
- [26] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.
- [27] Para interesantes revisiones sobre el tema, ver: a) D. Almaci, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; b) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [28] O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.
- [29] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [30] a) H. Brunner, B. Kimel, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1063–1072; b) D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105.
- [31] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627.
- [32] Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032–4035.
- [33] H. Miyade, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synthesis* **2006**, 3295–3300.
- [34] S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451–1453.
- [35] H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170–7171.
- [36] B. Vakula, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [37] Para un posible mecanismo que explique el modo de actuación de este catalizador, ver: S. H. McCooney, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370.
- [38] G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628.
- [39] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589–5592.
- [40] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293–4296.
- [41] a) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550–556; b) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* **2005**, 1199–1222.
- [42] G. Dessole, R. P. Herrera, A. Ricci, *Synlett* **2004**, 2374–2378.
- [43] a) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576–6579. Para otro uso del catalizador **16**, ver: b) R. P. Herrera, D. Monge, E. Martín-Zamora, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303–3306.
- [44] E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037–7042.
- [45] a) L. Henry, *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265–1268. Para revisiones sobre esta reacción, ver: b) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315–3326; c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574.
- [46] Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643–1648.



X **Curso de Análisis Térmico y Calorimetría Aplicada**
(Fundamentos de calorimetría y análisis térmico y aplicaciones)

20 al 24 de abril de 2009
Facultad de Ciencias de Lugo

Abierto el plazo de matrícula
Miembros del GECAT: 130€; Alumnos de la USC: 50€ ; Otros: 180€
Formalización de matrícula:
Facultad de Ciencias-Asuntos Económicos
Dña Margarita Abuín (+34 982 285 990)