

## Hacia la búsqueda de nuevos electrófilos: formamidinas de urea

David Díaz Díaz,<sup>1,2\*</sup> Luis Munuera<sup>3</sup> y M. G. Finn<sup>4</sup>

**Resumen:** Formamidinas y ureas poseen un gran interés tanto como componentes de moléculas biológicamente activas, como reactivos en síntesis y como componentes en materiales funcionales. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos compuestos que posean estas funcionalidades tiene un considerable interés práctico. En este sentido, se ha descubierto una nueva condensación entre isonitrilos y ureas en presencia de cloruros de ácido que permite la obtención de formamidinas de ureas, para las que aún no existía una ruta sintética general. El notable carácter electrofílico de estos compuestos, y con ello su rica reactividad, puede modularse principalmente mediante el poder donador de electrones del sustituyente en el nitrógeno imínico.

**Palabras clave:** Amidina, formamidina, urea, electrófilo.

**Abstract:** Formamidines and ureas are of great interest as components of biologically active molecules, synthetic reagents and components of functional materials. The development of new compounds containing these functions is therefore of practical interest. In this sense, isonitriles and ureas have been found to undergo a condensation reaction in the presence of acid chlorides to give formamidine ureas, for which no other general synthetic routes currently exist. These compounds have emerged as powerful tunable electrophiles displaying a rich manifold of reactivity, which is governed primarily by the electron-donating power of the imine nitrogen substituents.

**Keywords:** Amidine, formamidine, urea, electrophile.

### Introducción

Tanto las ureas como las formamidinas son compuestos de una gran importancia debido a su actividad biológica y a su implicación en reconocimiento molecular, principalmente mediante su capacidad de establecer enlaces de hidrógeno.<sup>[1]</sup>

Las ureas, siendo menos ácidas que las sulfonamidas<sup>[1]</sup> (figura 1) pero con un potencial de enlaces de hidrógeno muy superior a las amidas, han encontrado uso como sustituto del grupo amida,<sup>[2]</sup> permitiendo extender su funcionalidad en el tipo de lámina  $\beta$ .<sup>[3]</sup> Por otro lado, las formamidinas, y las amidinas en general, poseen propiedades estructurales ventajosas, la habilidad de formar enlaces de hidrógeno, y un rango de basicidades comparable al de las aminas.<sup>[4]</sup> El papel de las formamidinas en síntesis orgánica abarca desde su utilización como auxiliares en síntesis asimétrica,<sup>[5]</sup> grupos protectores de aminas primarias,<sup>[6]</sup> electrófilos,<sup>[7]</sup> enlazadores en síntesis en fase sólida, ligandos en complejos de metales de transición,<sup>[8]</sup> así como unidades clave en la síntesis de materiales poliméricos bien definidos.<sup>[9]</sup>

Por otro lado, estos compuestos cuentan igualmente con un amplio uso como pesticidas, tales como el formetanato, el clordimeformo o el amitraz;<sup>[10]</sup> así como agentes farmacológicos.<sup>[11]</sup> Los objetivos bioquímicos que se han descrito

para las formamidinas incluyen receptores adrenérgicos, histamínicos y neuroquímicos,<sup>[12]</sup> la monoamina oxidasa<sup>[13]</sup> y la síntesis de la prostaglandina E2.<sup>[14]</sup> Los protocolos más generales para la síntesis de formamidinas y sus compuestos análogos se basan en procesos de condensación (aminas + formamidinas)<sup>[15]</sup> y de sustitución (aminas + acetales de formamidinas).<sup>[16]</sup>



Figura 1. Algunas estructuras químicas generales de mayor interés en este trabajo.

Resulta por lo tanto evidente que el desarrollo de nuevos compuestos que contengan la unidad urea y/o la función amidínica posee un considerable interés práctico. Sin embargo, a pesar de la interesante naturaleza estructural de estos compuestos y de la actividad biológica de las amidinas análogas,<sup>[17]</sup> ha sido tan sólo hace unos pocos años cuando se ha descrito una metodología sintética que permite, por primera vez, acceder a formamidinas de urea de una forma eficiente y práctica a partir de precursores disponibles fácilmente. Este artículo resume los aspectos claves de esta metodología, así como los principales patrones de reactividad mostrados por las formamidinas de urea.

### Consideraciones sintéticas y mecanísticas

#### Síntesis práctica de formamidinas de urea

En el esquema 1 se describe el nuevo proceso químico que permite la obtención de las sales hidrocioradas de formamidinas de urea **1**, mediante la adición a temperatura ambiente



D. D. Díaz



L. Munuera



M. G. Finn

<sup>1</sup>Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg, Universitätstraße 31, 93053 Regensburg, Germany

<sup>2</sup>Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, CSIC-Universidad de Zaragoza, Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, España

<sup>3</sup>Grantham Institute for Climate Change, Imperial College, London

<sup>4</sup>Department of Chemistry and the Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, CA 92037, USA

C-e: David.Diaz@chemie.uni-regensburg.de; diazdiaz@unizar.es

Recibido: 14/01/2010. Aceptado: 19/02/2010.

de dos equivalentes de una urea sustituida a una mezcla formada por un equivalente de un isonitrilo y un equivalente de un cloruro de ácido. En estas condiciones, las sales **1** comienzan a precipitar rápidamente en el medio de reacción permitiendo su aislamiento con un rendimiento que varía entre el 50 y el 80%.<sup>[18]</sup> El único subproducto, la *N*-acilurea **2**, se obtiene en cantidades equimolares a la sal **1** y permanece en disolución. Desde un punto de vista práctico cabe destacar la facilidad de llevar a cabo la reacción incluso a escala multigramo,<sup>[19]</sup> y el hecho de que en la mayoría de los casos las sales **1** se aíslan en forma pura mediante un simple proceso de filtración y lavado que permite eliminar el exceso de urea y el subproducto soluble **2**.<sup>[19]</sup>

En general, el uso de tetrahidrofurano como disolvente en este proceso proporciona los mejores resultados (excepto cuando la urea no es soluble, en cuyo caso es preferible el acetonitrilo). Esta reacción multicomponente posee una tolerancia considerable respecto a variaciones tanto en la estructura del isonitrilo como de la urea, estando favorecida por el uso de ureas con centros nitrogenados monosustituídos (NHR) frente a aquellos sin sustituir (NH<sub>2</sub>) o disustituídos (NR<sub>2</sub>).<sup>[18]</sup> De este modo, las ureas *N*-monosustituídas reaccionan exclusivamente en la posición sustituida, mientras que la *N,N*-dimetilurea permanecen inertes. Por otro lado, si bien las amidas tales como la *N*-metilacetamida tampoco reaccionan, otros nucleófilos nitrogenados como la *p*-tosilhidrazida pueden convertirse fácilmente en las formamidinas correspondientes, aunque en un rendimiento modesto (aprox. 40%), debido principalmente a la baja solubilidad relativa del nucleófilo.



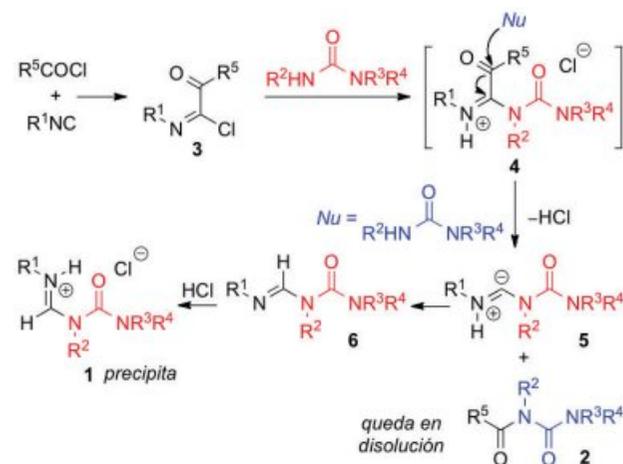
Esquema 1. Parte superior: formación de la formamidina de urea **1** y la *N*-acilurea **2**. Parte inferior: estructura cristalina de rayos-X de **1a**.

A partir de un estudio detallado de los electrófilos<sup>[18]</sup> que pueden utilizarse en este proceso, se demostró que la reacción está restringida prácticamente a cloruros de ácido. Bromuros y fluoruros de acilo, cloruros de oxalilo, sulfurilo y sulfonilo, cloruro de trimetilsilano, bromuros y cloruros de alquilo activados, así como numerosos ácidos próticos no reaccionan bajo las condiciones de reacción descritas o bien lo hacen generando la correspondiente formamidina de urea en rendimientos muy bajos (< 5%). Sin embargo, los rendimientos son independientes de la naturaleza del cloruro de ácido si no existen impedimentos estéricos considerables como ocurre en el caso del cloruro de pivaloilo o cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo.

Es necesario destacar que aún no se ha completado el estudio exhaustivo sobre la conformación preferida de todas las formamidinas de urea descritas en este manuscrito. Por lo tanto, en este trabajo se han dibujado las estructuras atendiendo exclusivamente a la acomodación de las mismas en el espacio disponible.

### Mecanismo de reacción

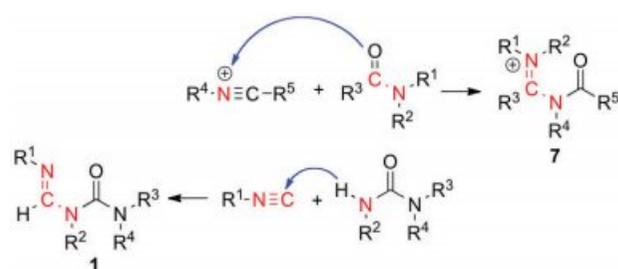
En el esquema 2 se muestra el mecanismo propuesto para esta transformación. En la química desarrollada por Livinghouse y colaboradores las especies **3**, obtenidas por reacción de isocianuros con cloruros de ácido, se tratan con Ag<sup>+</sup> para generar iones acilnitrilios altamente electrofílicos que son capturados intramolecularmente para dar lugar a la formación de productos de ciclación en rendimientos elevados.<sup>[20]</sup> En el caso de la metodología desarrollada para las formamidinas de urea, se sugiere que una especie del tipo **3** es suficientemente electrofílica como para sufrir el ataque nucleofílico por parte de una urea en el carbono cloroimínico y generar el intermedio **4**, de una forma análoga a la química de Vilsmeier-Haack-Arnold.<sup>[21]</sup> A continuación, los datos experimentales sugieren que otro equivalente de urea ataca al grupo carbonilo electrofílico de **4** permitiendo la formación del iluro **5** con la consiguiente liberación de la acilurea **2**. Finalmente, el iluro **5** (o bien una forma resonante estabilizada de un carbeno) da lugar a la formamidina **6** a partir de una transferencia rápida de protón. La precipitación de la sal hidrocloreada **1** ocurre tras la extracción de un equivalente de HCl del medio de reacción. Por lo tanto, el uso de tan solo un equivalente de urea daría lugar a un rendimiento máximo del 50%, lo cual ha sido corroborado experimentalmente. Cabe destacar que la eficacia y facilidad de esta reacción está gobernada tanto por la generación de los intermedios reactivos como por la precipitación del producto final. Esto justifica que los disolventes más eficaces (p. ej. tetrahidrofurano, acetonitrilo) sean aquellos que, por un lado, puedan albergar de forma estable intermedios iónicos o polares y, por otro, ayudar a cristalizar a las sales de formamidinas de urea. Disolventes más polares como dimetilformamida o menos polares como éter dietílico o tolueno resultan ineficaces en este proceso.



Esquema 2. Posible mecanismo propuesto para la formación de formamidinas de urea **1** a partir de cloruro de ácido, isocianuro y urea.

De una forma general, estas formamidinas de urea podrían considerarse dentro del grupo de compuestos acilamidinios **7**

(reacción 1 en el esquema 3), los cuales pueden obtenerse a partir de la captura de iones nitrilo con amidas nucleofílicas.<sup>[22]</sup> En dichas reacciones, el núcleo acilamidídino se forma mediante una transferencia del átomo de oxígeno de la amida, un proceso *a priori* difícil que es permitido por la naturaleza altamente reactiva del carbono electrofílico del ión nitrilo. Por el contrario, en el nuevo proceso descrito para la síntesis de formamidinas de urea se produce una transferencia formal de un átomo de hidrógeno desde una urea hasta el carbono isonitrílico (reacción 2 en el esquema 3). A nivel global esta transformación es posible debido a la habilidad que posee el cloruro de ácido para modificar la naturaleza del carbono isonitrílico de nucleofílica a electrofílica. En principio, este proceso de inversión de polaridad también podría lograrse mediante el uso de metales de transición, aunque todavía no se han descrito ejemplos de esta estrategia donde se empleen ureas como nucleófilos.<sup>[18]</sup>



Esquema 3. Comparación entre la formación de los iones acilamidídinos 7 y las formamidinas de urea 1.

## Reactividad de formamidinas de urea

### Reacción de sustitución nucleofílica con aminas

En principio, la reactividad electrofílica en el carbono central de la unidad formamidínica en **1** podría además incrementarse debido a la presencia del sustituyente carbamoilo, en comparación con otras estructuras más simples de alquil- o aril-formamidinas. De hecho se ha demostrado que las formamidinas de urea **1**, en su forma de base libre, sufren un intercambio rápido y limpio del fragmento imínico al reaccionar a temperatura ambiente con nucleófilos nitrogenados primarios (p. ej. aminas primarias aromáticas y alifáticas, hidroxilaminas, hidrazinas e hidrazidas (esquema 4).



Esquema 4. Parte superior: sustitución nucleofílica de formamidinas de urea con aminas. Parte inferior: síntesis clásica de formamidinas.

Dicho patrón de reactividad permite la preparación de una

gran variedad de formamidinas de urea a partir de un único precursor.<sup>[23]</sup> Los mejores rendimientos de este proceso de intercambio se obtienen cuando se utilizan disolventes clorados, y la versatilidad del mismo permite la introducción, tanto en fase sólida como en disolución, de aminas que portan otras funcionalidades reactivas y centros quirales.<sup>[23]</sup>

Los resultados experimentales apuntan a que esta reacción ocurre a través de un intermedio tetraédrico<sup>[24]</sup> que evoluciona preferentemente hacia la liberación del grupo amina en lugar de la urea (esquema 4). Este mecanismo, cuyo principio también se ha descrito con diaril y *N*-acilformamidinas,<sup>[25]</sup> establece un equilibrio entre distintas especies de formamidinas de urea.

Por lo tanto, las formamidinas de urea son análogos respecto a su carácter electrofílico a los acetales de formamidinas (parte inferior del esquema 4).<sup>[6,26]</sup> A partir de un estudio extenso para determinar el alcance de esta reacción se concluyó que el hidrocloreto de la 1,3-dimetil-1-*tert*-butiliminoetilurea (**1**,  $R^1 = t\text{-Bu}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ) representa el material de partida más eficaz para el proceso de intercambio nucleofílico con derivados de aminas. Entre las mayores ventajas de este compuesto cabe destacar la posibilidad de obtenerlo de una forma sencilla y práctica en escala multigramo, así como la presencia del grupo voluminoso *tert*-butilo que provoca su sustitución nucleofílica de modo irreversible.

### Reacción de hidrólisis

La actividad biológica de las formamidinas de urea y de sus derivados está probablemente condicionada por sus velocidades de hidrólisis,<sup>[27]</sup> un proceso que viene acompañado por una pérdida de la intensidad de la banda de absorción máxima a 280 nm (figura 2). Este hecho permite una fácil monitorización de la estabilidad de estos compuestos en medios acuosos a distintos valores de pH. En particular, las velocidades de hidrólisis obtenidas mediante estudios cinéticos resultaron ser independientes de la naturaleza y/o concentración del buffer empleado. La reactividad de las formamidinas de urea en medios acuosos se describe mediante una cinética de primer orden y está principalmente gobernada por el poder donador de electrones de los sustituyentes, lo que permite obtener velocidades de hidrólisis que pueden variar en el orden de  $10^3$ . Se cree que este proceso comienza con el ataque nucleofílico de una molécula de agua o un ión hidróxido al carbono de la unidad formamidínica para dar lugar a un intermedio hemioamida (esquema 4). La reacción puede ser catalizada tanto por ácidos como por bases, al igual que se ha observado en el caso de las formamidinas más sencillas como las *N*-acilformamidinas, donde también existe una relación directa entre la naturaleza electronegativa de los sustituyentes y las velocidades de hidrólisis.<sup>[25]</sup>

Dentro de la familia de las formamidinas de urea, los compuestos más estables, con una vida media superior a 116 horas, son aquellos derivados de oximas, hidrazinas e hidrazidas. Los centros nucleofílicos nitrogenados en cada uno de estos sustituyentes proporcionan una estabilización extra al carbono formamidínico aumentando la densidad electrónica sobre el mismo. De esta forma es posible modular extensivamente la reactividad de las formamidinas de urea mediante cambios en la naturaleza del sustituyente R, tal y como se muestra en el esquema 1.

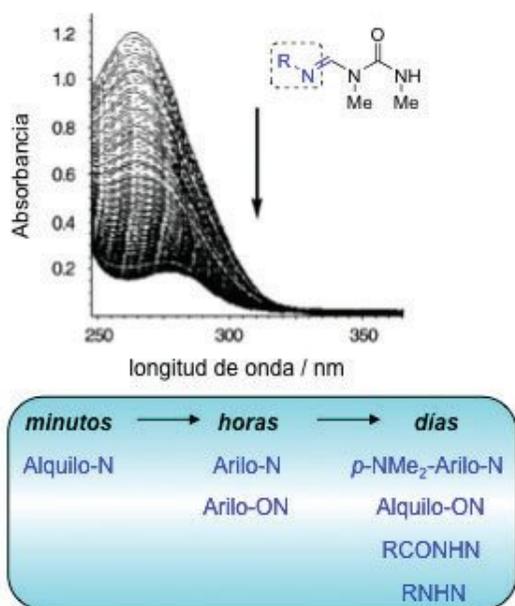
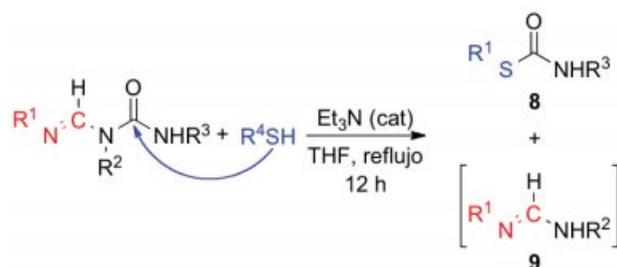


Figura 2. Parte superior: típico espectro UV-visible de formamidinas de urea en una disolución buffer de fosfato potásico (0,1 M, pH = 7,0). La flecha indica el aumento en el tiempo. Parte inferior: resumen de los tiempos de vida media en función del sustituyente imínico en formamidinas de urea calculados a partir de las ecuaciones cinéticas de primer orden de hidrólisis.

### Reacción con tioles

A diferencia de la reacción de intercambio observada con aminas, la cual requiere el ataque nucleofílico sobre el carbono formamidínico, los tioles provocan la ruptura del enlace *N*-acilo central generando los tiolcarbamatos **8** en buenos rendimientos y las correspondientes amidinas **9** como subproductos (esquema 5).<sup>[28]</sup> Este nuevo patrón de reactividad observado para las formamidinas de urea es interesante tanto desde un punto de vista teórico como práctico debido principalmente a dos razones: 1) dicha reactividad no se ha observado en ureas 1,3-disustituidas ni en *N*-acilureas, lo que demuestra que la función amidínica debe actuar como grupo activante de este proceso, y 2) estos tiolcarbamatos no se pueden obtener mediante una reacción de sustitución nucleofílica directa de ureas con tioles.

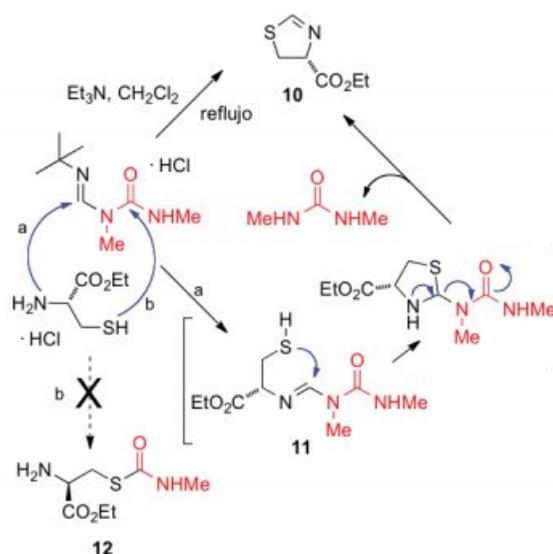


Esquema 5. Síntesis de tiolcarbamatos **8**.

La reacción entre formamidinas de urea y tioles está catalizada por bases, obteniéndose los mejores rendimientos en disolventes como THF o CH<sub>3</sub>CN. Desde un punto de vista práctico, la reacción permite la introducción de cadenas laterales con diferentes funcionalidades reactivas incluyendo por ejemplo grupos haluros, ésteres, alcoholes y aminas. A pesar de su considerable reactividad frente a aminas, el tratamiento de la *N,N'*-difenílformamidina con tioles tampoco

da lugar a la reacción de sustitución.<sup>[6]</sup> De manera similar a las reacción de hidrólisis discutida en el apartado anterior,<sup>[23]</sup> las formamidinas de urea más ricas en electrones (aquellas con un heteroátomo en el sustituyente R<sup>1</sup> directamente unido al átomo de N) permanecen inertes en presencia de tioles.

De especial interés resulta el estudio de la competición interna generada por el uso de nucleófilos que contienen simultáneamente un grupo amina y un grupo tiol, debido a los diferentes centros reactivos de las formamidinas de urea respecto a cada uno de estos nucleófilos. Como se puede observar en el esquema 6, la reacción del hidrocloreto de la 1,3-dimetil-1-*tert*-butiliminometilurea con el hidrocloreto del éster etílico de la *L*-cisteína dio lugar exclusivamente a la formación de la tiazolina (+)-**10** enantioméricamente pura, con un 78% de rendimiento, y 1,3-dimetilurea. Desde un punto de vista mecanístico, la naturaleza de estos productos apoya la hipótesis de la existencia de una primera etapa de reacción que implica la reacción del grupo amina en el carbono formamidínico (ruta **a**), seguida de una ciclación intramolecular por reacción del tiol (o tiolato) en la formamidina de urea intermedia **11**. De otra manera resulta difícil proponer un mecanismo razonable para la formación de **10** a partir de una reacción de adición inicial del tiol para dar lugar a un intermedio del tipo **12**.

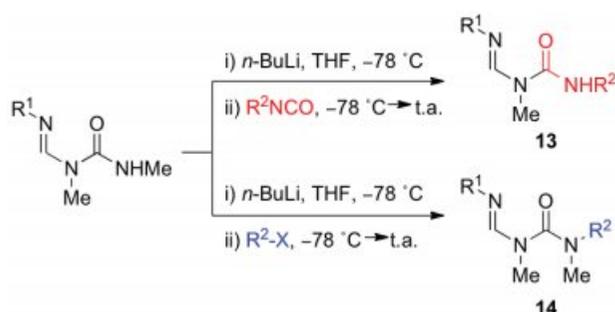


Esquema 6. Síntesis de tiazolina (+)-**10** a partir del clorhidrato del éster etílico de la *L*-cisteína.

### *N*-Alquilación y *N*-acilación

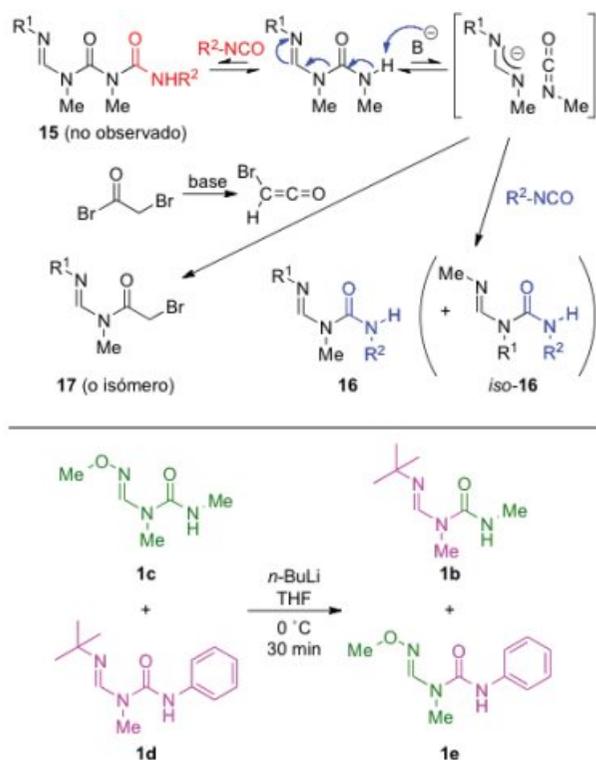
Las formamidinas de urea del tipo **1** también pueden sufrir desprotonación en presencia de bases fuertes y posterior reacción con haluros de alquilo o acilo en el N distal de la unidad urea para generar los correspondientes productos *N*-alquilados/acilados **14** (esquema 7).<sup>[28]</sup> Aunque este patrón de reactividad podría resultar esperado, siendo común en ureas simples, el proceso adquiere un curso diferente e inesperado al utilizar isocianatos como electrófilos. En estos casos las nuevas formamidinas de urea **13**, aisladas en rendimientos modestos, presentaron la incorporación de los elementos del isocianato en el lugar de la urea original. Sin embargo, se trata de un proceso menos limpio en comparación con la *N*-alquilación, formándose además diversos subproductos que

no se han identificado y recuperándose parte del producto de partida.



Esquema 7. *N*-Alquilación/*N*-acilación de formamidinas de urea.

La parte superior del esquema 8 ilustra un mecanismo posible para la formación de los productos del tipo **13**. Esta hipótesis mecanística sugiere que las estructuras **15** son inestables bajo las condiciones básicas de reacción, permitiendo la fragmentación de la formamidina de urea para formar como intermedios reactivos los dos fragmentos moleculares correspondientes: un anión amidínico y un isocianato. La adición posterior de un nuevo isocianato o una bromoacetona (generada a partir de bromuro de bromoacetilo en medio básico<sup>[29]</sup>) provoca, vía reacción con el anión amidínico, la formación de las formamidinas **16** (y/o su isómero *iso*-**16**, dependiendo de las correspondientes energías o velocidades de reacción) y **17** respectivamente. El mecanismo propuesto se sustenta en dos observaciones: 1) la formación de los productos de intercambio **1b** y **1e** (esquema 8, parte inferior) después del tratamiento de una mezcla de *N*-*tert*-butil y *N*-oxialquil formamidinas de urea (**1d** y **1c** respectivamente) con *n*-BuLi; y 2) la formación del correspondiente fragmento isocianato a partir del tratamiento de **1b** con *n*-BuLi.

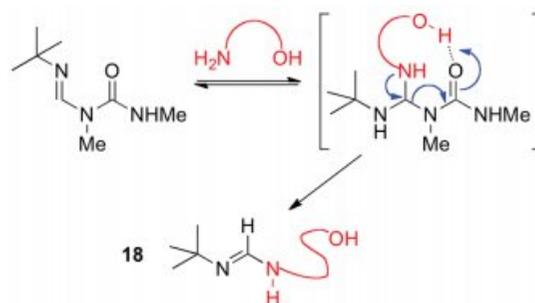


Esquema 8. Parte superior: mecanismo propuesto para la fragmentación de formamidinas de urea y reacción con isocianatos. Parte inferior: experimento de cruce en presencia de *n*-BuLi.

## Reacciones de sustitución en medios próticos

Las reacciones de las formamidinas de urea con aminas transcurren por rutas diferentes según se realicen en condiciones próticas (p. ej. MeOH) o apróticas, o bien empleando aminoalcoholes como nucleófilos. De hecho, la pérdida del fragmento de urea se observa cuando existe una disponibilidad tanto intra- como intermolecular de protones.<sup>[30]</sup> Un ejemplo ilustrativo lo encontramos en la reacción de 1-(*tert*-butiliminometil)-1,3-dimetilurea con bencilamina en metanol, en la que se obtuvo, junto al producto de intercambio descrito anteriormente (ruta b, esquema 4), la formamidina asimétrica  $R^4N=CH-NHR^1$  como producto mayoritario (ruta a, esquema 4). Este hecho generó nuevos interrogantes acerca del papel del enlace de hidrógeno en la química electrofílica de los compuestos del tipo **1**.

Gracias a la rápida protonación de las amidinas, experimentos de espectrometría de masas de ionización por electrospray permitieron concluir que la presencia de un grupo hidroxilo intramolecular dirige la ruta por la que transcurre el proceso de intercambio cuando el nucleófilo empleado es un aminoalcohol. Presumiblemente la urea es activada como grupo saliente a través de un enlace de hidrógeno intramolecular, lo que propiciaría la apertura de un camino de reacción en el que el fragmento urea es sustituido por el nucleófilo ( $-NH_2$ ) entrante (esquema 9). Los disolventes próticos participarían en los enlaces de hidrógeno de forma similar, con una eficiencia que varía en función de las propiedades del disolvente.



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la activación intramolecular e intermolecular del grupo urea como grupo saliente.

Es interesante destacar que la *N,N'*-bis[(*E*)-dimetilamino]metil]urea, la cual representa un caso particular dentro de las formamidinas de urea, experimenta un intercambio selectivo de uno de los fragmentos *N,N*-dimetilamino con una variedad de aminas primarias (figura 3). De forma similar, en condiciones ácidas el fragmento de urea actúa igualmente como grupo saliente favoreciendo la formación de formamidinas simétricas *N,N'*-disustituidas después de varios ataques nucleofílicos consecutivos sobre el carbono imínico.<sup>[31]</sup>

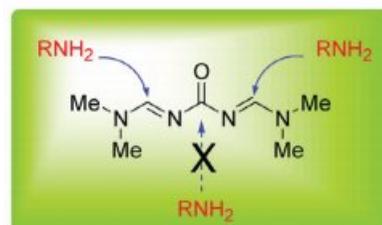


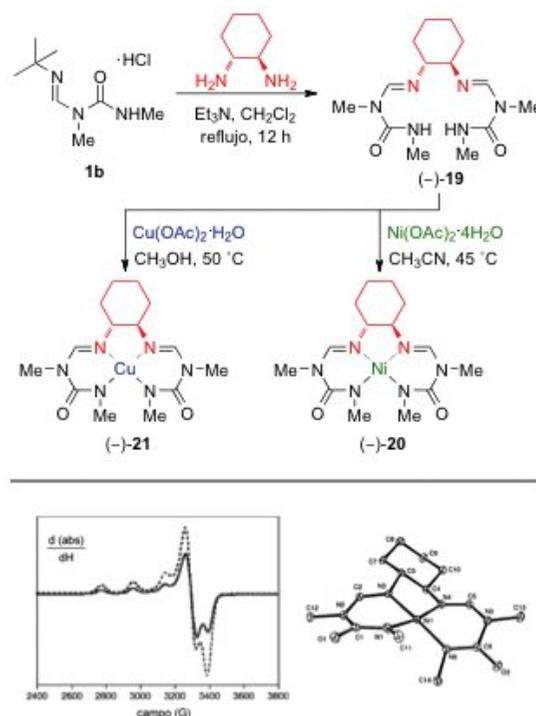
Figura 3. *N,N'*-bis[(*E*)-dimetilamino]metil]urea y dirección del ataque nucleofílico por aminas. La distribución final de los productos de reacción es función del grupo R, concentración, temperatura, pH, tiempo de reacción y disolvente empleado.

### Síntesis de complejos bis(formamidina-urea)

La química de coordinación de las ureas con níquel(II)<sup>[32,33]</sup> es un área de considerable interés debido a que estos compuestos sirven como modelo estructural y funcional de la metaloenzima ureasa.<sup>[32]</sup> Esta enzima activa la molécula de urea, inerte en condiciones normales, frente a la reacción de hidrólisis, mediante la coordinación del sustrato con uno o con los dos iones de níquel(II) situados en el centro activo, produciendo en última instancia dióxido de carbono y amoníaco.<sup>[34]</sup> El análisis de los complejos de urea-níquel(II) por cristalografía de rayos X indica que la geometría en torno al ión metálico es típicamente octaédrica y la coordinación de la urea con el metal ocurre predominantemente a través del átomo de oxígeno, aunque también se han descrito casos en los que los átomos de nitrógeno de la urea participan en ese enlace.<sup>[35]</sup> Ya que los complejos de níquel con un alto estado de oxidación se postulan como las especies catalíticas activas en las reacciones de epoxidación,<sup>[36]</sup> los complejos en los que la urea se coordina con el níquel(II) a través del átomo de nitrógeno de una amida desprotonada podrían emplearse como precursores catalíticos.

De este modo, y gracias a la ya descrita electrofilia de las formamidinas de urea,<sup>[23]</sup> el ligando quiral de la bis(formamidina-urea) **19**, y sus correspondientes complejos mononucleares de níquel(II) **20** y cobre(II) **21** fueron sintetizados tal y como se detalla en el esquema 10.<sup>[37]</sup> Éste es el primer ejemplo de un ligando quiral multidentado acíclico basado en un esqueleto de urea que se coordina con iones metálicos a través del nitrógeno *endo* de la urea desprotonada en una geometría plano-cuadrada, tal y como demostró el análisis de la estructura de **20** por rayos X (esquema 10, esquina inferior derecha). La unión del ión níquel con el ligando tetradentado **19** se realiza a través de las dos iminas y de dos átomos de nitrógeno de urea desprotonados. En este caso, la preferencia por la donación de electrones a través del átomo de nitrógeno podría ser consecuencia del carácter de bajo espín del átomo de níquel en el complejo **20**. La longitud media del enlace Ni-Nurea es aproximadamente 1.89 Å, similar a la encontrada en enlaces Ni-N de complejos con ligandos aniónicos nitrogenados.<sup>[38]</sup> La geometría del átomo de nitrógeno desprotonado de la urea es aproximadamente trigonal plana con ángulos de enlace que varían entre 111° y 121°. El átomo de níquel se sitúa centrado en el lugar de unión a sustrato con ángulos de enlace Nurea-Ni-Nimina de aproximadamente 89.5°, mientras que el ligando se halla en torsión minimizando de este modo las posibles interacciones estéricas entre los dos grupos *N*-metilo terminales de la urea (una disposición probablemente forzada por el esqueleto quiral del 1,2-diaminociclohexano). Los estudios por espectrometría de masas, análisis elemental y espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica, revelaron una estructura plano-cuadrada similar para el compuesto análogo de cobre(II) **21** (esquema 10, esquina inferior izquierda).

Estudios de voltametría cíclica (VC) de **20** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> revelaron una curva característica de un proceso redox monoeléctrico cuasi-reversible,<sup>[37]</sup> que sitúa al complejo en una posición intermedia entre el macrociclo plano-cuadrado níquel(II) tetra(amida),<sup>[39]</sup> y el [Ni(cyclam)]<sup>2+</sup> (cyclam = 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecano) y sus derivados.<sup>[40]</sup> De los resultados obtenidos se concluyó que el ligando desprotonado de **20** no



Esquema 10. Parte superior: síntesis del ligando H<sub>2</sub>N<sub>4</sub>L **19** y sus complejos de coordinación [Ni(N<sub>4</sub>L)] **20** y [Cu(N<sub>4</sub>L)] **21**. Parte inferior izquierda: espectro EPR en banda X del complejo [Cu(N<sub>4</sub>L)] **21** (línea continua) y espectro simulado correspondientes. Parte inferior derecha: estructura de rayos-X del complejo [Ni(N<sub>4</sub>L)] **20**.

favorece la formación de la especie de níquel(III) correspondiente. Sin embargo, la VC del complejo **21** exhibió una curva característica de un proceso de reducción irreversible, en el que la geometría plano-cuadrada del complejo no permite la formación de la especie de cobre(I) correspondiente.

Cabe destacar que el empleo de un 10% (en moles) de **20** permitió la epoxidación, en rendimientos moderados,<sup>[37]</sup> de una variedad de alquenos sustituidos bajo las condiciones de la reacción de Mukaiyama.<sup>[41]</sup>

Sin embargo, la reacción no tuvo lugar en presencia de un aceptor de electrones (p. ej. 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol), y no se observó ningún exceso enantiomérico en los productos aislados cuando se utilizó el correspondiente complejo **20** enantioméricamente puro, lo cual es consistente con un mecanismo de reacción radicalario.<sup>[42]</sup> Al margen de requerir concentraciones ligeramente superiores, las propiedades catalíticas de **20** son similares a las de los compuestos de níquel(II) con sulfonamidas tetradentadas<sup>[43]</sup> y ligandos oxamida *N,N'*-disustituidos,<sup>[44]</sup> difiriendo de los sistemas basados en ligandos tipo cyclam- o salen-, que no son catalíticamente activos bajo las condiciones mencionadas.

### Basicidad en fase gas

Las basicidades en fase gas de una serie de formamidinas de urea con una variedad de sustituyentes sobre el nitrógeno imínico con diferente potencial donador de electrones se han determinado mediante resonancia de ión-ciclotrón.<sup>[45]</sup> Estos valores se compararon con los correspondientes a una serie de aminas, amidinas y *N,N*-dimetil-*N'*-alquil/aril formamidinas estudiadas por Raczynska y colaboradores<sup>[46]</sup> (figura 4).

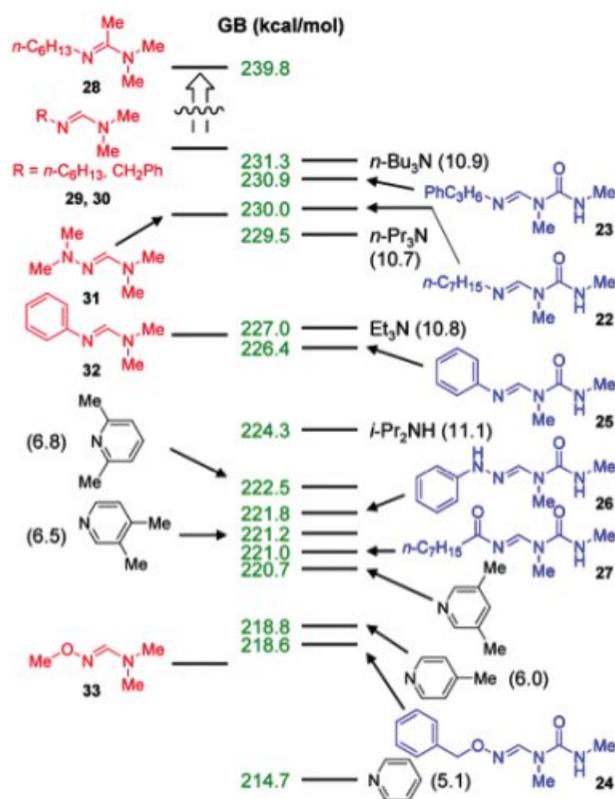


Figura 4. Valores de basicidad en fase gas para las formamidinas de urea **22-27**, formamidinas **28-33** y varios compuestos estándares. Los valores entre paréntesis corresponden a los  $pK_a$  de los correspondientes ácidos conjugados en agua. *Nota aclaratoria:* el término "nitrogeno imínico" referido a las formamidinas de urea hace referencia al átomo de nitrógeno que no pertenece a la unidad urea y que está separado de la misma por un grupo CH.

El conocimiento de las basicidades de estas especies es importante porque servirá de guía para su aplicación en campos como el diseño de nuevos fármacos y el reconocimiento molecular. Una formamidina de urea sencilla como **22** muestra dos conformaciones en su estado fundamental (una de las cuales permite la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares), y contiene cuatro heteroátomos susceptibles de ser protonados. De este modo, los cálculos mediante la teoría funcional de la densidad realizados a nivel B3LYP/6-31+G\* por métodos tradicionales se llevaron a cabo considerando todos los posibles ácidos conjugados y sus conformaciones correspondientes para evaluar los efectos de distintos sustituyentes sobre la basicidad. Los resultados revelaron que, en general, el centro más básico de las formamidinas de urea es el nitrógeno imínico. La estructura calculada para cada ácido conjugado protonado en el  $N_{\text{imínico}}$  muestra que el núcleo de formamidina de urea  $[N=C-N-C(O)-N]$  es plano, permitiendo la unión del nitrógeno imínico y el oxígeno carbonílico a través de un enlace de hidrógeno.<sup>[46]</sup> La diferencia en los valores correspondientes a la protonación en el O- o en el N- puede estimarse en 11–13 kcalmol<sup>-1</sup> para los compuestos **22**, **23**, y **25**, y 6–9 kcalmol<sup>-1</sup> para **24**, **26** y **27**. En consecuencia, cuando la diferencia energética entre ambos lugares de protonación es mayor a 11 kcalmol<sup>-1</sup>, no se impide la transferencia intramolecular de un protón desde el oxígeno carbonílico hasta el nitrógeno imínico.

Es importante resaltar que los mismos sustituyentes que disminuyen la basicidad de la formamidina de urea a través

del efecto inductivo aumentan su estabilidad en disolventes acuosos.<sup>[23]</sup> Este hecho sugiere que la protonación del grupo imínico es crucial para la hidrólisis y/o que los efectos de resonancia (principalmente el efecto de donación de electrones de los sustituyentes heteroatómicos en **24**, **26** y **27**), son más importantes en el proceso de hidrólisis que en el de protonación. En particular, los derivados de éter de oxima, hidrazina e hidrazida (como **24**, **26** y **27** respectivamente) se encuentran entre los miembros más estables de la familia de formamidinas de urea respecto a su hidrólisis, siendo al mismo tiempo los menos básicos. Por otro lado, las basicidades en fase gas de las formamidinas de urea **22-27** varían en un rango de 12 kcalmol<sup>-1</sup>, al igual que el comprendido entre las piridinas alquil-sustituídas y las trialquilaminas. Por último cabe destacar que una comparación entre estructuras similares de formamidinas de urea y formamidinas (**22** y **23** con **29** y **30**; **25** con **32**; **24** con **33**) reveló basicidades similares en ambas clases de compuestos.

## Resumen y conclusión

¿Necesita preparar una formamidina de urea? Añada dos equivalentes de una urea sustituida a una mezcla de un equivalente de isocianuro y un equivalente de cloruro de ácido en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y agite la mezcla entre seis y nueve horas. A continuación filtre y lave su producto. Así de sencilla es la preparación de formamidinas de urea altamente sustituidas con rendimientos que oscilan entre el 50 y el 80%, y para las que, hasta ahora, no existía una ruta sintética general. Desde el punto de vista sintético, una de las cualidades más importantes de estas especies es que presentan un amplio abanico de patrones de reactividad, los cuales están regidos principalmente por el poder electrón donante de los sustituyentes y la naturaleza del nucleófilo, permitiendo así preparar de una forma sencilla una gran variedad de derivados. Por último, la estrecha relación funcional y estructural de las formamidinas de urea con las formamidinas comunes (biológicamente activas) las cataloga como funcionalidades de un gran interés dentro del diseño de nuevos farmacóforos e inhibidores enzimáticos.

## Agradecimientos

D. D. D. es becario dentro del perfil de investigadores experimentados de la Fundación Alexander von Humboldt. Los autores agradecen al Scripps Research Institute la financiación económica recibida, y a los colaboradores A. S. Ripka, W. G. Lewis, M. Masaaki, J. Kuzelka y Sayam S. Gupta que han contribuido de una manera destacada al desarrollo de la química resumida en este manuscrito.

## Bibliografía

- [1] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [2] K. Burgess, J. Ibarzo, D. S. Linthicum, D. H. Russell, H. Shin, A. Shitangkoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1556–1564.
- [3] J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 287–296.
- [4] E. Cereda, A. Ezhaya, M. G. Quintero, E. Bellora, E. Dubini, R. Micheletti, A. Schiavone, A. Brambilla, G. B. Schiavi, A. Donetti, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2108–2113.

- [5] M. A. Matulenko, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 573–580.
- [6] S. Vincent, S. Mons, L. Lebeau, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7527–7530.
- [7] S. J. Benkovic, T. H. Barrows, P. R. Farina, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8414–8420.
- [8] P. S. Furth, M. S. Reitman, A. F. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5403–5406.
- [9] F. Böhme, C. Kunert, H. Komber, D. Voigt, P. Friedel, M. Khodja, H. Wilde, *Macromolecules* **2002**, *35*, 4233–4237.
- [10] V. K. S. Leung, T. Y. K. Chan, V. T. F. Yeung, *Clin. Toxicol.* **1999**, *37*, 513–514.
- [11] M. Gall, J. M. McCall, R. E. TenBrink, P. F. VonVoigtlander, J. S. Mohrland, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1816–1820.
- [12] T. Goto, H. Sakashita, K. Murakami, M. Sugiura, T. Konodo, C. Fukaya, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 305–311.
- [13] S. A. Aziz, C. O. Knowles, *Nature* **1973**, *242*, 417–418.
- [14] G. K. Yim, M. P. Holsapple, W. R. Pfister, R. M. Hollingsworth, *Life Sci.* **1978**, *23*, 2509–2515.
- [15] S. Delarue, C. Sergheraert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5487–5490.
- [16] A. B. Charette, M. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677–1680.
- [17] C. A. Longtine, G. W. Zehnder, E. B. Radcliffe, *J. Entomol. Sci.* **1996**, *31*, 89–101.
- [18] A. S. Ripka, D. D. Díaz, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1531–1533.
- [19] D. D. Díaz, A. S. Ripka, M. G. Finn, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 59–63. Nota de seguridad: la preparación de las formamidinas de urea mediante esta metodología requiere la utilización de gafas de seguridad y guantes de nitrilo bajo una campana de aspiración con una ventilación adecuada, debido al olor acre y la toxicidad asociada a muchos isocianuros.
- [20] C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089–4095.
- [21] C. Jutz, *Adv. Org. Chem.* **1976**, *9*, 225–342.
- [22] M. O. Glocker, P. B. Shrestha-Davadi, J. Kuchler-Krischun, J. Hofmann, H. Fischer, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1859–1865.
- [22] D. D. Díaz, M. G. Finn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 303–309.
- [23] S. Delarue, S. Girault, F. D. Ali, L. Maes, P. Grellier, C. Sergheraert, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 933–937.
- [24] M. Ono, K. Aoki, S. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1379–1388.
- [25] R. F. Abdulla, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675–1735.
- [26] S. Vincent, C. Mioskowski, L. Lebeau, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 991–997.
- [27] D. D. Díaz, M. G. Finn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 43–46.
- [28] A. R. de Faria, C. R. R. Matos, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *34*, 27–30.
- [29] D. D. Díaz, W. G. Lewis, M. G. Finn, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 78–79.
- [30] D. D. Díaz, M. G. Finn, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 621–627.
- [31] A. M. Barrios, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9172–9177.
- [32] S. Mukherjee, T. Weyhermuller, E. Bothe, K. Wieghardt, P. Chaudhuri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 863–875.
- [33] P. A. Karplus, M. A. Pearson, R. P. Hausinger, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 330–337.
- [34] D. P. Fairlie, T. C. Woon, W. A. Wickramasinghe, A. C. Willis, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 6425–6428.
- [35] J. F. Kinneary, T. R. Wagler, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 877–880.
- [36] D. D. Díaz, S. S. Gupta, J. Kuzelka, M. Cymborowski, M. Sabat, M. G. Finn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4489–4493.
- [37] H. Nie, C. L. Stern, B. M. Hoffman, A. G. M. Barrett, *Chem. Commun.* **1999**, 703–704.
- [38] T. J. Collins, T. R. Nichols, E. S. Uffelman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4708–4709.
- [39] R. I. Haines, A. McAuley, *Coord. Chem. Rev.* **1981**, *39*, 77–119.
- [40] T. Mukaiyama, *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 59–76.
- [41] W. Nam, H. J. Kim, S. H. Kim, R. Y. N. Ho, J. S. Valentine, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1045–1049.
- [42] E. K. Barefield, F. V. Lovecchio, N. E. Tokel, E. Ochiai, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 283–288.
- [43] R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6891–6894.
- [44] D. D. Díaz, M. G. Finn, M. Mishima, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 235–240.
- [45] E. D. Raczynska, M. Darowska, I. Dabkowska, M. Decouzon, J.-F. Gal, P.-C. Maria, C. D. Poliart, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4023–4030.



The 22nd International Conference and Exhibition

**SCIENTIFIC UPDATE**  
We've Got Chemistry

Who Should Attend?  
• Process Research & Development Chemists  
• Chemical Engineers in Industry  
• Heads of Departments & Team Leaders

**Organic Process Research and Development**  
The Leading International Process Chemistry Conference and Exhibition  
13–15 September 2010  
The Meliá Hotel, Barcelona, Spain

Plus an Optional Short Course  
Grignard Reactions in Process Development

Discovery Research Development Pilot Plant Production Manufacturing

WILEY Pharma Chem CGEN CHEMSTER

www.scientificupdate.co.uk