

Nuevos horizontes en aminocatálisis asimétrica

José Alemán,^a Silvia Cabrera^b

Resumen: En este artículo se expone brevemente el desarrollo de la aminocatálisis asimétrica empleando aminas secundarias: desde las primeras reacciones aldólicas enantioselectivas, las brillantes activaciones tipo ión iminio, hasta las últimas reacciones tipo tandem y en cascada. Todos estos trabajos pioneros han establecido en esta nueva área un campo de investigación dentro de la catálisis, permitiendo el desarrollo de herramientas sintéticas potentes que ya están siendo aplicadas en la síntesis de distintos fármacos o productos bioactivos, como por ejemplo el Tamiflu®.

Palabras clave: Organocatálisis, prolina, aldehídos, cetonas, aminas secundarias.

Abstract: In this work, we exposed a brief report about the development of the asymmetric aminocatalysis by using secondary-amines such as the initial enantioselective aldol reactions, the iminium activation, or the last organocatalytic tandem and cascade reactions. These pioneer works have opened a new research area in asymmetric catalysis in which is possible to developed new synthetic tools. The asymmetric aminocatalysis is currently being applied to the synthesis of drugs or bioactive compounds (e.g. Tamiflu®).

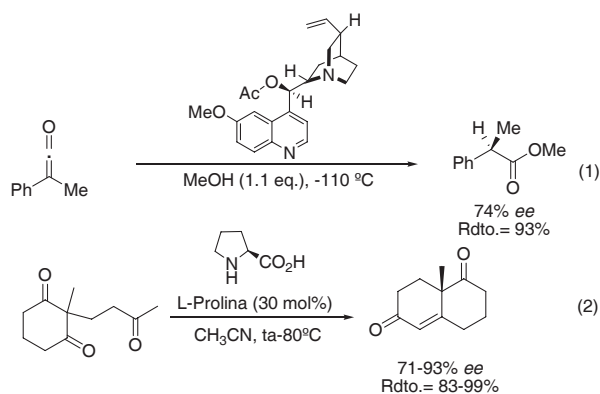
Keywords: organocatalysis, proline, aldehydes, ketones, secondary amines.

Introducción

En el año 2000 David W. C. MacMillan definió la organocatálisis como la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.^[1] Sin embargo, a lo largo del siglo XX, sin aún conocer el recientemente término acuñado, fueron publicadas un gran número de reacciones organocatalíticas. Así en 1912, Bredig y Fiske describieron la adición de HCN a aldehídos en presencia de alcaloides que constituyó la primera reacción organocatalítica asimétrica, aunque con unos resultados en términos de enantioselectividad muy pobres.^[2] El trabajo de Pracejus en 1960,^[3] que utilizó alcaloides para la adición de metanol a cetonas con un 76% de exceso enantiomérico, marcó un hito dentro del campo de la catálisis asimétrica (Ec. 1, Esquema 1). Posteriormente en 1971, dos empresas farmacéuticas (Hoffmann-La Roche y Schering-AG) describieron independientemente una reacción aldólica intramolecular empleando cantidades catalíticas de prolina para obtener una importante cetona intermedia en la síntesis de esteroides, siendo la primera reacción de aminocatálisis asimétrica conocida como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert^[4] (Ec. 2, Esquema 1).

En las dos siguientes décadas (1980–2000) se desarrollaron distintas reacciones organocatalíticas que han servido de semilla germinadora en el siglo actual para el desarrollo de la organocatálisis. Entre todas estas reacciones, los ejemplos más relevantes dentro de la organocatálisis se describen a continuación. En la década de los 80, se desarrollaron la adición de HCN a aldehídos mediada por péptidos,^[5] así como la

epoxidación de enonas catalizadas por poliamino-ácidos por Colonna.^[6] Posteriormente, O'Donnell,^[7] Lygol^[8] y Corey^[9] contribuyeron notablemente al desarrollo en la utilización de sales de amonio cuaternarias quirales para llevar a cabo la alquilación enantioselectiva de gliciliminas y metilenos activados. Más tarde, Jacobsen^[10] y Takemoto^[11] describieron la utilización de tioureas quirales como grupos activadores por medio de enlaces de hidrógeno, para realizar la adición de cianuro a *N*-alquiliminas y de malonatos a nitroalquenos respectivamente. Todas estas reacciones tienen como común denominador la utilización de moléculas orgánicas como catalizadores para llevar a cabo distintas transformaciones sintéticas en ausencia de metal.



Esquema 1. Primeros ejemplos de reacciones organocatalíticas.

Hoy en día la organocatálisis asimétrica^[12] está reconocida como un área independiente dentro de la catálisis asimétrica que complementa a la catálisis organometálica y a la catálisis enzimática en la síntesis de moléculas orgánicas quirales. La organocatálisis presenta una serie de ventajas frente a las otras dos aproximaciones que ha influido en el rápido crecimiento y aceptación de la misma. En general, los organocatalizadores no son tóxicos, un gran número de ellos son comerciales (Aldrich tiene más de 200 organocatalizadores comerciales),^[13] y además, son baratos o fácilmente sintetizables. También son estables al aire y a la humedad por lo que las reacciones no requieren condiciones inertes ni disolventes secos. La manipulación de las reacciones es muy sencilla y no necesita equipamientos costosos ni sofisticados, ni la utilización de una cámara seca o línea de vacío. Normalmente,



J. Alemán



S. Cabrera

^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid.

^b Instituto de Química Médica, CSIC.

Juan de la Cierva, 3 - 28006 Madrid

C-e: jose.aleman@uam.es; silviacabrera@iqm.csic.es

Recibido: 24/04/2009. Aceptado: 15/06/2009.

las reacciones se llevan a cabo en concentraciones elevadas o sin disolvente, minimizando el gasto de disolvente y la formación de residuos adicionales. Todos estos aspectos característicos de la organocatálisis hacen que este tipo de química sea muy atractivo, tanto desde el punto de vista investigador como a nivel formativo.

Modos de Actuación

Los organocatalizadores tienen dos funciones. Por un lado, se encargan de activar bien el nucleófilo o el electrófilo de la reacción (o ambos, denominados organocatalizadores bifuncionales) y por otro lado son los responsables de inducir la enantioselectividad del proceso. En la Figura 1 se representa de forma general y simplificada el proceso de inducción de un organocatalizador. A partir de un centro proquiral (normalmente un centro con hibridación Csp^2), el organocatalizador actúa de pantalla bloqueando una de las caras proquirales del sustrato, de tal forma que la reacción con el electrófilo o nucleófilo correspondiente sólo es posible por la cara más accesible, dando lugar al producto enantioméricamente enriquecido.

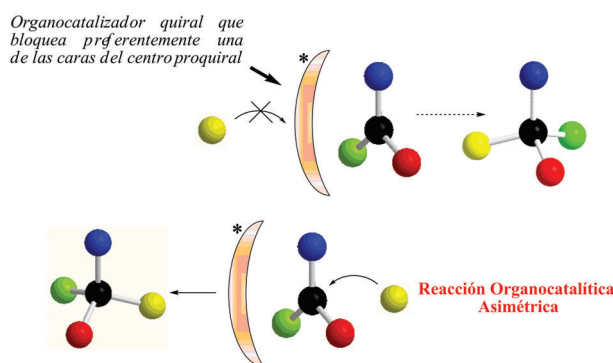


Figura 1. Representación general y simplificada de una reacción organocatalítica.

El organocatalizador puede activar el sustrato uniéndose de forma covalente a éste o bien mediante una unión no covalente. En la Figura 2 se recogen los tipos de organocatalizadores más empleados clasificados según su modo de activación.^[12a] Dentro de la unión covalente hay dos grandes familias: las aminas primarias y secundarias, cuya catálisis también es conocida como aminocatálisis, y los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs). Por otro lado, la activación de los sustratos por unión no covalente puede ser debida a la formación de enlaces de hidrógeno –empleando derivados de tioureas y de ácidos fosfóricos– o bien por interacciones iónicas como son las bases quirales (p. ej.: derivados de quinina) o los catalizadores de transferencia de fase (p. ej.: el catalizador de Corey).

Dado que anteriormente en esta revista ha sido publicado una revisión de aminocatálisis sobre activaciones no covalentes a través de enlaces de hidrógeno,^[14] en este artículo se abordará una revisión general de los principales tipos y ejemplos de la aminocatálisis. Dentro de este tipo de catálisis, el estudio de la funcionalización de cetonas empleando aminas primarias está mucho menos desarrollado.^[12h-i] Por ello en este artículo nos centraremos en las reacciones organocatalíticas catalizadas por aminas secundarias.

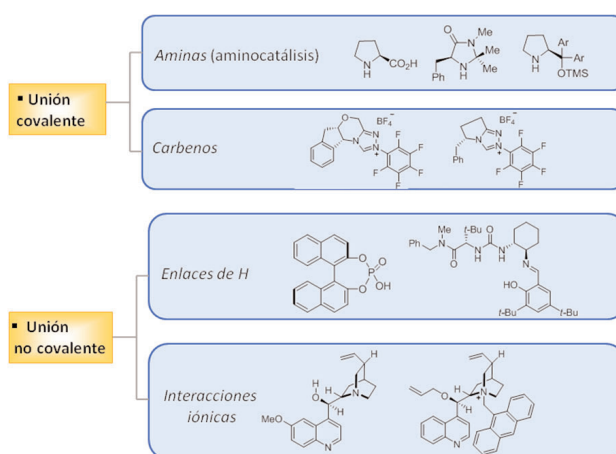
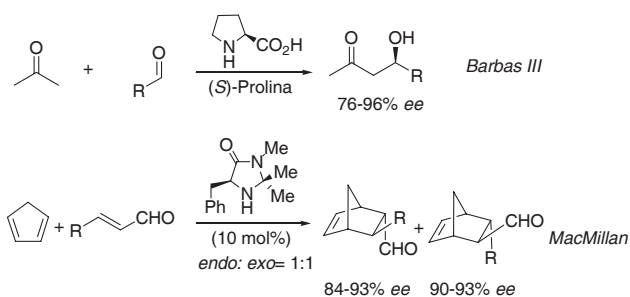


Figura 2. Principales tipos de organocatalizadores utilizados en la actualidad.

Aminocatálisis

En el año 1997 Barbas III comenzó unos estudios comparativos entre la catálisis con prolina y anticuerpos de aldolasas, que le sirvieron de base y de inspiración para la utilización exclusiva de la prolina como catalizador en reacciones aldólicas^[15] (Esquema 2). Independientemente y al mismo tiempo, MacMillan logró una reacción enantioselectiva de Diels-Alder empleando cantidades catalíticas de aminas secundarias, a través de un mecanismo de tipo iminio^[1a] (Esquema 2). A partir de estos dos ejemplos, un gran número de grupos de investigación comenzaron a interesarse en la organocatálisis y empezó una carrera apoteósica para demostrar el potencial de esta área mediante la utilización de cantidades catalíticas de aminas (aminocatálisis).

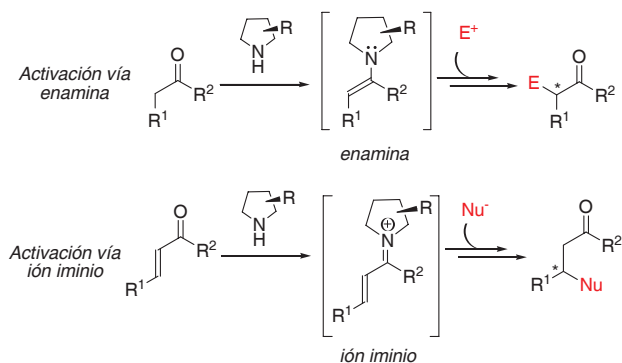


Esquema 2. Reacción aldólica y de Diels-Alder desarrolladas por Barbas III y MacMillan, respectivamente.

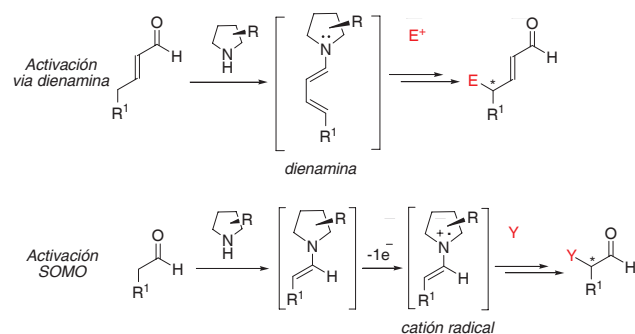
Dentro de la aminocatálisis existen cuatro tipos de activación. La primera consiste en la α -funcionalización de un aldehído a través de una activación vía enamina,^[16] donde esta última reacciona con un electrófilo de naturaleza variable (Esquema 3). De forma complementaria al anterior está la activación vía ión iminio, donde un compuesto carbonílico α,β -insaturado reacciona con un nucleófilo, funcionalizando así la posición β del grupo carbonilo^[17] (Esquema 3). En ambos casos, la aproximación del reactivo (electrófilo o nucleófilo, respectivamente) tiene lugar por la cara menos impedida del intermedio enamina o del intermedio ión iminio.

En el año 2006, Jørgensen y col. desarrollaron la funcionalización en posición γ a aldehídos α,β -insaturados con electrófilos mediante la utilización de una activación vía dienamina (Esquema 4).^[18] Además, en estos dos últimos años, se

ha desarrollado un nuevo tipo de activación, basada en la utilización de radicales, denominada activación vía SOMO (orbital molecular ocupado con un único electrón) donde se forma un catión radical intermedio, pudiendo introducir grupos de distinta naturaleza en posición α a un grupo carbonilo (Esquema 4).^[19]



Esquema 3. Activación vía enamina e ión iminio.



Esquema 4. Activación vía dienamina y SOMO.

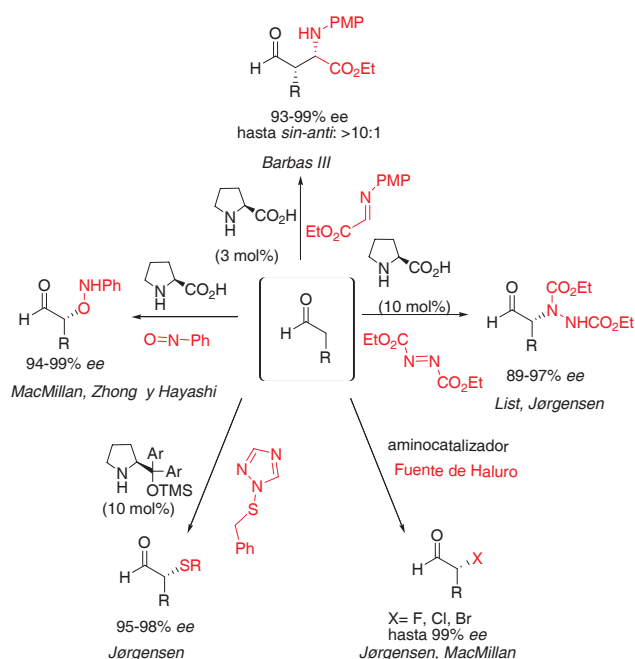
A continuación se van a destacar los principales trabajos en la activación de grupos carbonilos vía enamina, ión iminio, dienamina, SOMO y finalmente reacciones de una mayor complejidad donde se utilizan las distintas activaciones combinadas, dando lugar a productos de una complejidad estructural mucho mayor.

Activación Vía Enamina

Como se comentó anteriormente, la primera activación de aldehídos vía enamina fue la reacción aldólica (Esquema 2).^[15] Posteriormente, se desarrollaron las condensaciones análogas con iminas (reacción de Mannich) obteniéndose excelentes resultados, entre las que destaca la adición de aldehídos a iminas derivadas del glicoxalato de etilo (Esquema 5).^[20]

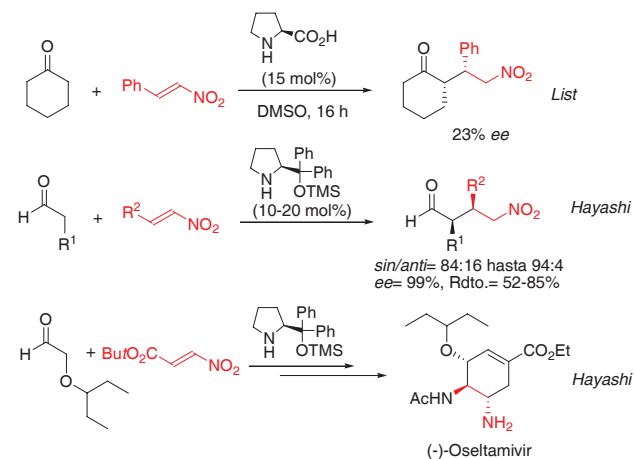
Una vez iniciada la formación catalítica enantioselectiva de los enlaces C-C, apareció la primera hetero-funcionalización asimétrica (C-N) en aminocatálisis. Ésta fue desarrollada independientemente por los grupos de Jørgensen y List,^[21] mediante la reacción de aldehídos con azodicarboxilato de dietilo (DEAD), obteniéndose altas enantioselectividades (Esquema 5). A continuación, se llevaron a cabo distintos trabajos donde se mostraron variadas heterofuncionalizaciones de aldehídos como son las halogenaciones,^[22] la sulfenilación,^[23] y más recientemente, la hidroxilación con nitrosobenceno utilizando prolina como catalizador (Esquema 5).^[24]

También se han desarrollado un gran número de ejemplos de adición de aldehídos/cetonas a distintos aceptores de Michael a través de una activación vía enamina.^[17a] Destaca



Esquema 5. Ejemplos de α -funcionalización de aldehídos.

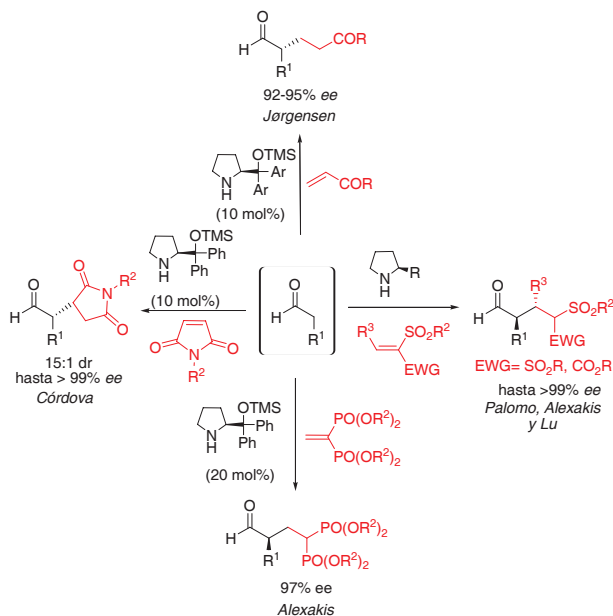
el trabajo pionero desarrollado por List de la adición de cetonas a nitroalquenos,^[25] que aunque con bajos excesos enantioméricos (23% ee), iniciaron el camino para la exploración de este tipo de reacciones (Esquema 6). Además, la adición de aldehídos a nitroalquenos ha sido ampliamente explorada por muchos investigadores como reacción modelo en la búsqueda de nuevos catalizadores, ya que el nitroalqueno derivado es un aceptor de Michael muy reactivo. Así, Hayashi realizó una espectacular mejora en este tipo de reacciones, utilizando derivados de arilsililprolinol éteres como catalizadores y aldehídos como donadores (Esquema 6).^[26] En el año 2009, el mismo autor utilizó esta reacción organocatalítica para la síntesis enantioselectiva del antiviral Tamiflu® a través de varias reacciones tipo "one pot" (Esquema 6).^[27]



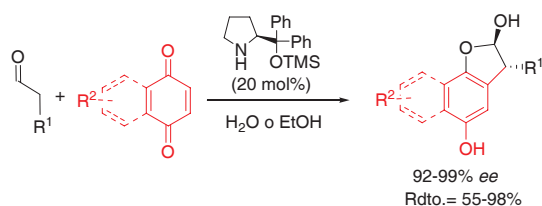
Esquema 6. Ejemplos de adición a nitroalquenos vía enamina.

A lo largo de los siguientes años se desarrollaron reacciones de adición 1,4 de aldehídos a compuestos α,β -insaturados, como son la adición a vinilcetonas^[28] maleimidias,^[29] fosfonatos^[30] y sulfonas^[31] doblemente-activados (Esquema 7), todas ellas con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos.

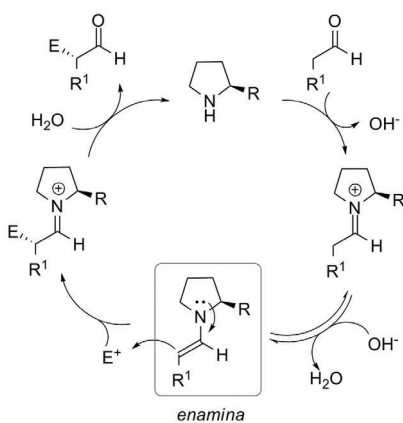
Una reacción que abriría camino a otros investigadores en el área de la amino-catálisis fue la formación enantioselectiva de enlaces Csp²-Csp³ en posición α a un aldehído, desarrollada por primera vez por el grupo de Jørgensen (Esquema 8).^[32] En esta reacción tiene lugar una adición 1,4 de un aldehído a una quinona catalizada por un α,α-difenilprolinol derivado y posterior aromatización, logrando la α-arilación enantioselectiva de un aldehído (*ee* hasta el 99%).



Esquema 7. Distintas reacciones de adición 1,4 vía enamina.



Esquema 8. α-Arilación enantioselectiva de aldehídos.



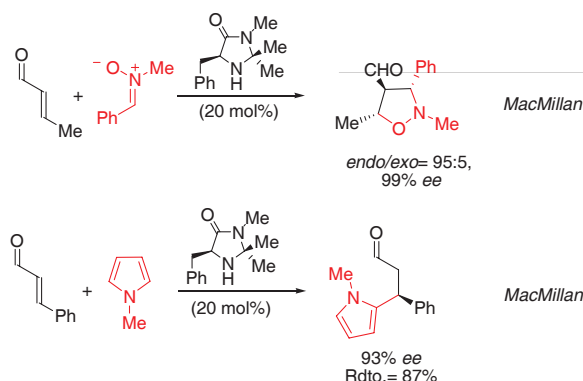
Esquema 9. Mecanismo para la activación vía enamina.

El mecanismo más aceptado para la α activación de compuestos carbonílicos se ilustra en el Esquema 9 con un aminocatalizador de tipo prolina y un aldehído.^[16] Primeramente, la condensación del organocatalizador con el aldehído forma un ión iminio. Éste último se equilibra con la enamina que es el intermedio que reacciona con el electrófilo por la

cara menos impedida. Posteriormente se produce la hidrólisis del ión iminio intermedio y la recuperación del organocatalizador.

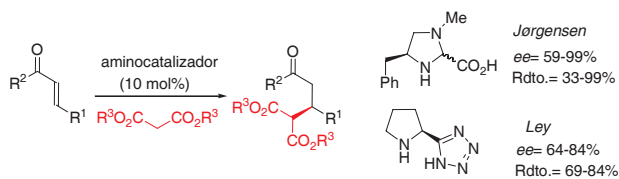
Activación Vía Ión Iminio

MacMillan desarrolló en el año 2000 una nueva estrategia, inspirada en la activación con ácidos de Lewis, para la β-funcionalización de aldehídos α,β-insaturados, comúnmente conocida como activación vía ión iminio. La primera reacción descrita fue la reacción asimétrica de Diels-Alder^[1a] (Esquema 2) con selectividad *endo/exo* en todos los casos cercana al 1:1 aunque los excesos enantioméricos de ambos aductos fueron elevados (hasta 93% *ee*). Posteriormente, el mismo autor desarrolló las reacciones 1,3-dipolar^[33] y Friedel-Crafts^[34] organocatalíticas (Esquema 10). Ambas reacciones transcurren con muy buenos resultados tanto en términos de enantioselectividad (93–99% *ee*) como en rendimiento, demostrando la alta eficacia de la activación ión iminio.



Esquema 10. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y Friedel-Crafts enantioselectivas.

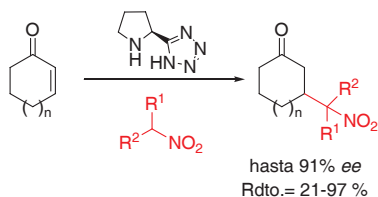
Jørgensen y Ley llevaron a cabo la adición de Michael de malonatos a enonas acíclicas utilizando un catalizador derivado de la fenilalanina y un imidazol derivado de la prolina, respectivamente (Esquema 11).^[35] Posteriormente, el grupo de Jørgensen también realizó la adición de malonatos a aldehídos α,β-insaturados empleando en este caso como catalizador un derivado de diarilsililprolinoléter, obteniendo rendimientos y enantioselectividades elevados.^[36]



Esquema 11. Adición de malonatos a enonas acíclicas y cíclicas.

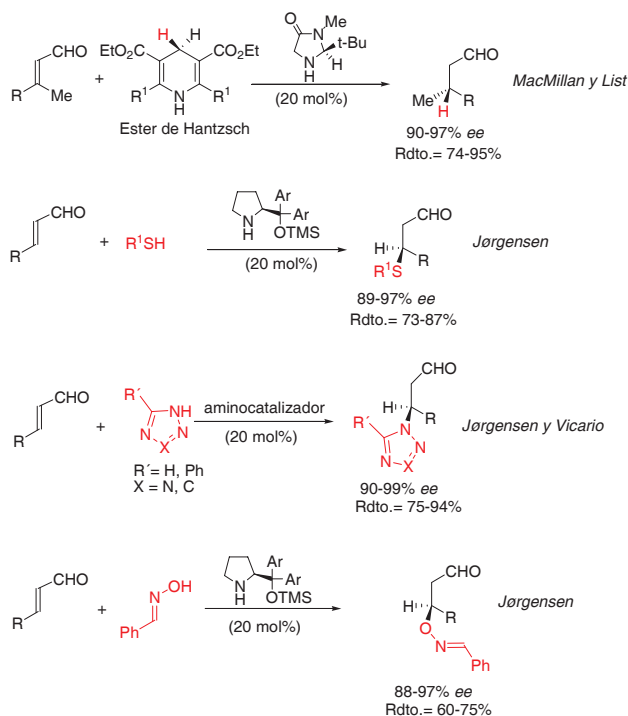
Una de las reacciones más exploradas por distintos investigadores es la adición de nitroalcanos tanto a enonas acíclicas como a cíclicas, así como a aldehídos α,β-insaturados. Como ejemplo en el Esquema 12 se muestra la metodología desarrollada por Ley y col.,^[37] empleando el tetrazol derivado de la prolina como catalizador para la adición de nitroalcanos a ciclohexenonas.

Una vez desarrollada la metodología de la formación enantioselectiva de enlaces C-C, distintos grupos de investigación



Esquema 12. Reacciones de adición de nitroalcanos a enonas cíclicas.

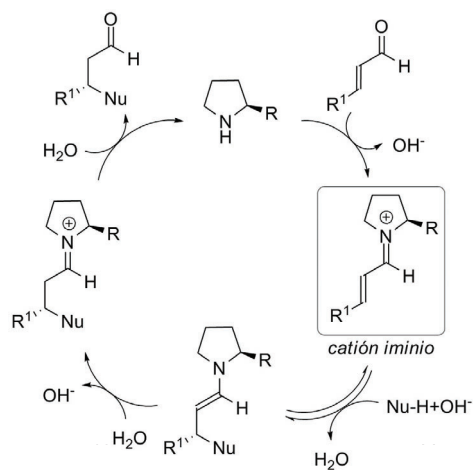
estudiaron la introducción de nucleófilos de H, S, N y O (Esquema 13). Así, la reducción enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados- β,β -disustituidos fue desarrollada independientemente por MacMillan y List.^[38] Para ello se emplearon los esteres de Hantzsch inspirados en el cofactor orgánico de reducción NADH. La introducción de nucleófilos de azufre fue llevada a cabo por Jørgensen dando lugar a β -tioaldehídos.^[39] Por otro lado, la formación enantioselectiva de enlaces C-N fue llevada a cabo independientemente por los grupos de MacMillan y Córdova^[40] mediante la utilización de trialkilsililoxycarbamatos (p. ej.: Boc-NH-OTBS), mientras que Jørgensen y Vicario utilizaron heterociclos nitrogenados para la formación de este tipo de enlace.^[41] Sin embargo, la adición oxa-Michael a este tipo de sistemas ha sido más complicada y no fue hasta el año 2007 cuando Jørgensen llevó a cabo la versión enantioselectiva de esta adición empleando oximas como fuente de oxígeno.^[42]



Esquema 13. Distintas heterofuncionalizaciones en posición β a un aldehído α,β -insaturado.

El mecanismo más aceptado para la activación vía ión iminio está ilustrado con un aminocatalizador de tipo prolina en el Esquema 14.^[17] Consiste en la condensación del organocatalizador con un aldehído α,β -insaturado, dando lugar al catión iminio correspondiente. Éste es atacado únicamente por una de las caras del ión iminio, la cara menos impedida, formándose una enamina que captura una molécula de agua (u otro electrófilo, dando lugar a las reacciones tipo tándem, véase más adelante) dando lugar al compuesto final

enantioméricamente enriquecido tras la hidrólisis del iminio intermedio. En muchas ocasiones, en este tipo de catálisis se añaden aditivos en cantidad subestequiométrica, como son ácidos débiles, como el ácido benzoico o el acético, los cuales son utilizados para promover la condensación entre el aldehído y la amina secundaria, favoreciendo así el ciclo catalítico.

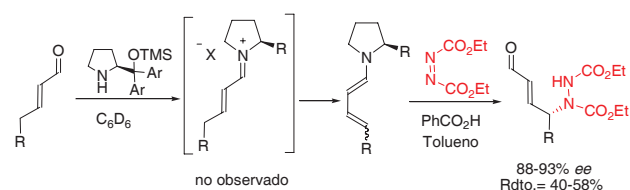


Esquema 14. Mecanismo para la activación vía ión iminio.

Activación Via Dienamina

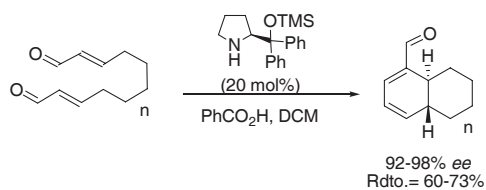
A diferencia de los tipos de activación anteriormente comentados, la γ -funcionalización de aldehídos α,β -insaturados por activación vía dienamina ha sido poco explorada.

Este tipo de activación fue descrita por primera vez por el grupo de Jørgensen (Esquema 15).^[18] Estudiando por RMN la formación del ión iminio entre el pentenal y el catalizador observaron la formación exclusiva de la dienamina correspondiente. Estas dienaminas ricas en electrones son reactivas en la posición γ y por tanto, la adición de electrófilos como el DEAD conducía a la γ -funcionalización de aldehídos α,β -insaturados. Estudios de DFT del mecanismo de reacción, así como estudios experimentales, indicaron que la reacción tenía lugar a través de una cicloadición de hetero-Diels-Alder.



Esquema 15. Activación vía dienamina.

Recientemente, Christmann y col. han descrito la ciclación intramolecular de dieniales^[43] que transcurre siguiendo una activación vía dienamina entre el organocatalizador y uno de los aldehídos α,β -insaturados y una posterior reacción intramolecular de Diels-Alder (Esquema 16).

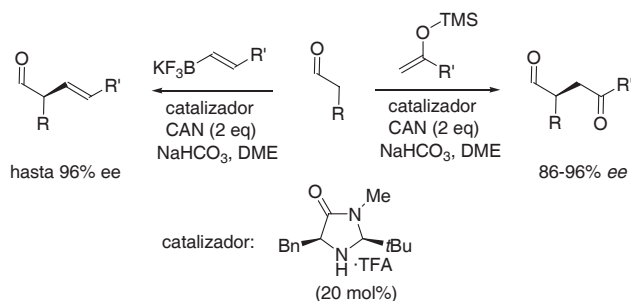


Esquema 16. Formación de un biciclo condensado mediante activación tipo dienamina.

Via Activación SOMO

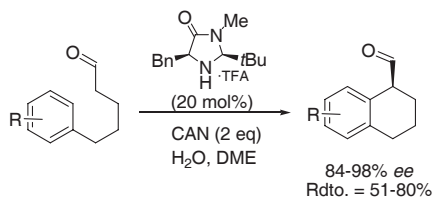
Recientemente, MacMillan ha introducido un nuevo modo de activación denominado SOMO (orbital molecular ocupado con un único electrón) basado en la formación de intermedios radicalicos. La enamina rica en electrones se oxida por una adición tipo SET (transferencia de un único electrón), generando un catión radical que reacciona con nucleófilos débiles (véase Esquema 4).

Los primeros ejemplos fueron descritos simultáneamente por MacMillan y Sibi en el año 2007,^[19] si bien ha sido el grupo de MacMillan el que ha desarrollado en gran medida esta aproximación. Así, se han descrito la α -alquilación o α -alquenilación de aldehídos empleando nucleófilos carbonados y CAN (nitrato cérico amónico). En el esquema 17 se recogen a modo de ejemplo la α -enolización y α -vinilación de aldehídos desarrollada por el grupo de MacMillan.^[44]



Esquema 17. Reacciones tipo SOMO.

El último ejemplo descrito de activación SOMO ha sido llevado a cabo por Nicolaou a principios de este año.^[45] Este ejemplo consiste en la α -arilación intramolecular de un aldehído alquílico, que contiene un anillo aromático rico en electrones, empleando el catalizador de MacMillan y CAN como activador radicalico siguiendo una reacción de tipo Friedel-Crafts intramolecular (Esquema 18).

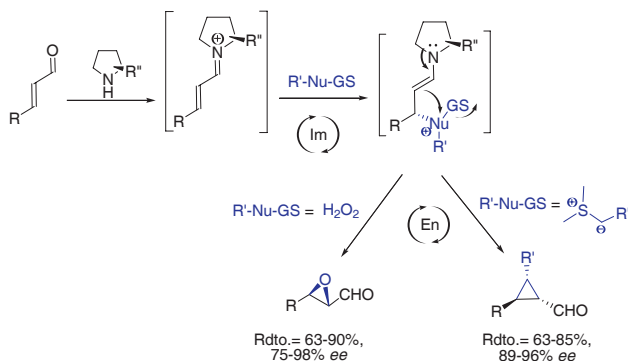


Esquema 18. Arilación enantioselectiva intramolecular.

Reacciones Tándem, Multicomponente y en Cascada

La combinación de activaciones secuenciales vía enamina e ión iminio de aldehídos y cetonas ha dado lugar al desarrollo de reacciones tándem, en cascada y/o multicomponente.^[46] Con esta aproximación se consigue sintetizar de manera enantio- y diastereoselectivamente moléculas de elevada complejidad estructural en una única etapa.

Las primeras reacciones que se describieron fueron la reacción de ciclopropanación y de epoxidación de aldehídos α,β -insaturados llevados a cabo por los grupos de MacMillan y de Jørgensen, respectivamente (Esquema 19).^[47] En ambos casos tras la adición nucleófila del correspondiente reactivo (a través de una activación vía ión iminio), tiene lugar un ataque intramolecular (vía enamina) con expulsión del grupo saliente que conduce a la formación de un ciclopropano o epóxido.



Esquema 19. Reacciones de epoxidación y ciclopropanación.

La activación secuencial ión iminio/enamina de aldehídos α,β -insaturados en combinación con la adición de un reactivo nucleófilo y un reactivo electrófilo fue estudiada simultáneamente por los mismos autores^[39,48] y representan los primeros ejemplos de reacciones multicomponente organocatalíticas (Esquema 20).



Esquema 20. Activación secuencial de un aldehído α,β -insaturado.

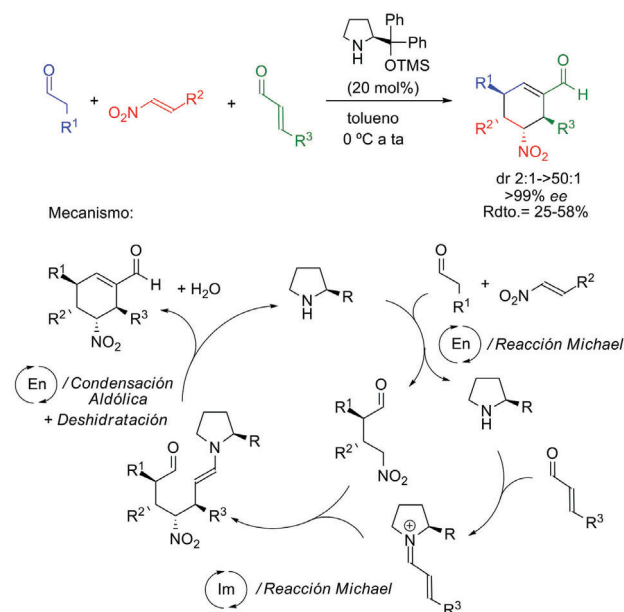
A partir de estos ejemplos ha habido una explosión en el desarrollo de nuevas reacciones organocatalíticas tándem, en cascada y multicomponente. En ellas, la creatividad del investigador en la funcionalización de aldehídos/cetonas empleando reactivos de naturaleza nucleófila o electrófila y reacciones intra- o intermoleculares ha contribuido a la obtención de estructuras quirales complejas en una única etapa mediante la formación consecutiva de múltiples enlaces. De todas las reacciones desarrolladas hasta el momento a continuación se detallarán las más novedosas desde el punto de vista mecanístico y/o estructural.

En el año 2006 Enders y col. describieron la síntesis de ciclohexenocarbaldéhdos^[49] en los cuales la formación de tres enlaces C-C y cuatro centros estereogénicos se obtenía mediante una reacción en triple cascada y multicomponente catalizada por un derivado de difenilprolinol éter (Esquema 21). En esta reacción en cascada tiene lugar una triple activación consecutiva del catalizador a los aldehídos de partida o intermedios (enamina/ión iminio/enamina). La elevada eficacia de este proceso está reflejada en la formación de solamente dos de los 16 diastereoisómeros posibles.

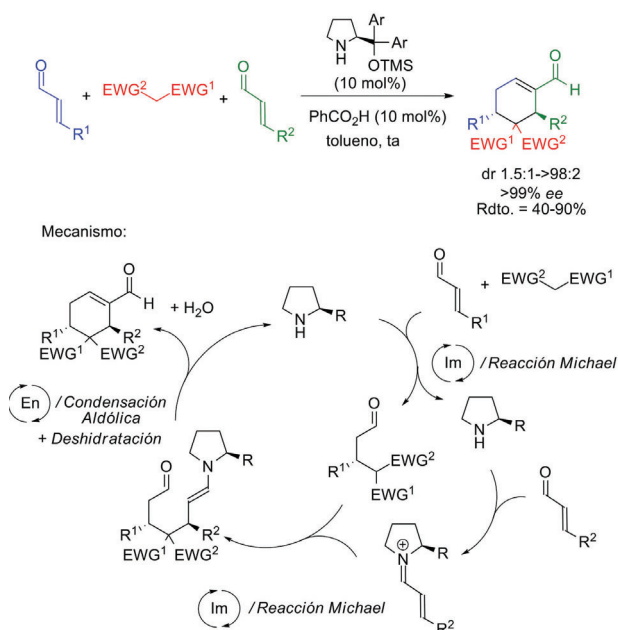
El grupo de Jørgensen sintetizó igualmente ciclohexenocarbaldéhdos empleando una reacción organocatalítica en cascada y multicomponente pero a través de una aproximación diferente (Esquema 22).^[50] Así, partiendo de aldehídos α,β -insaturados y un derivado metilénico activado tenía lugar una triple activación de los aldehídos a través de una secuencia ión iminio/ión iminio/enamina. Además de estas tres reacciones en cascada, el proceso finaliza con la deshidratación del producto de condensación aldólica.

Además de nucleófilos carbonados, también se han empleado reactivos con heteroátomos de N, S y O en reacciones tándem de hetero-Michael/condensación aldólica desarrolladas por los grupos de Wang y Córdova^[46d] (Esquema 23). En

todos estos ejemplos en el mismo medio de reacción tienen lugar dos reacciones organocatalizadas y una deshidratación.

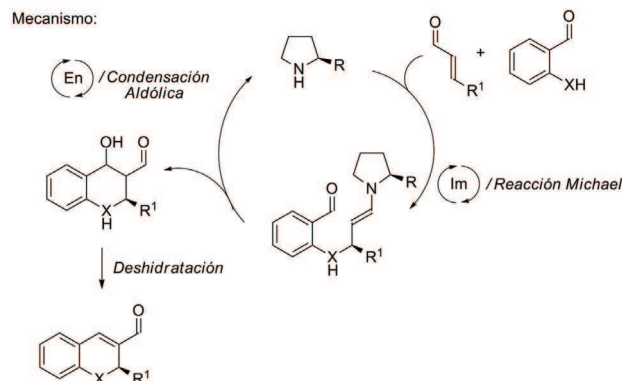
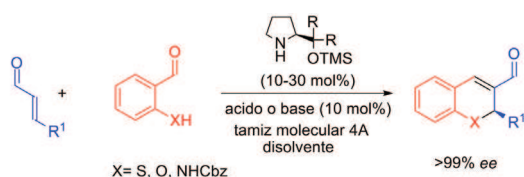


Esquema 21. Cascada triple Michael/Michael/condensación aldólica vía activación enamina/ión iminio/enamina.

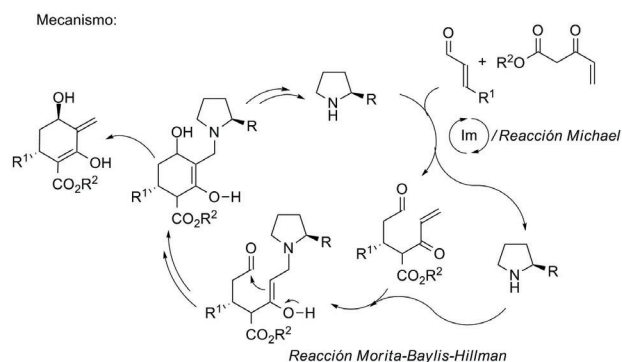
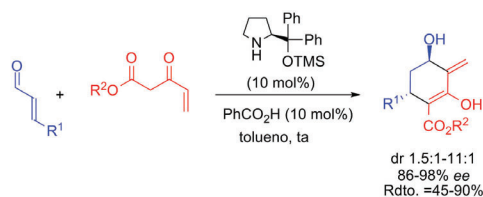


Esquema 22. Cascada triple Michael/Michael/condensación aldólica vía activación ión iminio/ión iminio/enamina.

Mucho más novedoso desde el punto de vista mecanístico fue el proceso tándem de adición de Michael seguido de la reacción de Morita-Baylis-Hillman descrito por Jørgensen y col. (Esquema 24).^[51] A diferencia de los ejemplos anteriores en los que el catalizador participaba únicamente siguiendo activaciones vía enamina o ión iminio, en este proceso el catalizador (amina secundaria) también interviene en la reacción de Morita-Baylis-Hillman. Esta última reacción normalmente es catalizada por aminas terciarias (p. ej. DABCO), por lo que es muy interesante desde el punto de vista mecanístico que una amina secundaria promueva esta reacción en un proceso tándem.



Esquema 23. Reacción tándem hetero-Michael/condensación aldólica.



Esquema 24. Reacción tándem Michael/Morita-Baylis-Hillman.

Conclusiones

En este artículo se describe el desarrollo de la aminocatálisis basada en aminas secundarias quirales y se describe desde las primeras reacciones aldólicas intermoleculares hasta los procesos más complejos tipo tándem, en cascada o multicomponente. Aunque el desarrollo de esta química ha sido alto, quedan muchos problemas por solucionar, como son la alta carga de catalizador utilizado, y la aplicación de toda esta metodología a la síntesis de productos naturales, fármacos y productos bioactivos.

Agradecimientos

J. A. y S. C. agradecen sus contratos Juan de la Cierva del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Bibliografía

- [1] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244; b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [2] G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- [3] a) H. Pracejus, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22; b) H. Pracejus, H. Mätje, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195–205.
- [4] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [5] J. -I. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Macromol. Chem.* **1982**, *183*, 579–589.
- [6] S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317–1324.
- [7] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355.
- [8] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.
- [9] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
- [10] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [11] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [12] Para libros, véase: a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*; VCH: Weinheim, Germany, **2004**; b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. Para números especiales en organocatálisis, véase: c) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8); d) *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, (9–10); e) *Tetrahedron* **2006**, *62*, (2–3); f) *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12). Para una revisión reciente, véase: g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171. Para la utilización de aminas primarias en aminocatálisis, véase: h) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1–13; i) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821.
- [13] Organocatalysis, *ChemFiles*, vol. 7, núm. 9.
- [14] E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 5–12.
- [15] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [16] a) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; b) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492.
- [17] a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; b) D. Almaçi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365. c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis*, **2007**, 2065.
- [18] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [19] a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582–585; b) M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125; c) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *46*, 7356–7359.
- [20] A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867.
- [21] a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.
- [22] Véase p. ej., para la cloración: a) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109; b) N. Halland, A. Braunton, S. Bechmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [23] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.
- [24] Véase p. ej.: G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247–4250.
- [25] a) B. List, P. Pojarliev, J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2426. b) Para un trabajo pionero en la adición de aldehídos a nitroalquenos, véase: J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- [26] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [27] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307.
- [28] J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.
- [29] G. -L. Zhao, Y. Xu, H. Sunden, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735.
- [30] S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3749–3752.
- [31] Véase p. ej.: a) A. Landa, M. Maestro, C. Masdeu, A. Puente, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1562–1565; b) S. Mossé, A. Alexakis, J. Marenda, G. Bolloy, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204–3220; c) Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803–4806.
- [32] J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520–5523.
- [33] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [34] N. A. Paras, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [35] a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661–665; b) K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66–68.
- [36] S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309.
- [37] C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. García-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039–2049.
- [38] a) J. W. Yang, M. T. Hechavarría-Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110; b) S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [39] M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- [40] a) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329; b) J. Vesley, I. Ibrahim, R. Ríos, G.-L. Zhao, Y. Xu, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193–2198.
- [41] a) P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987; b) U. Uriá, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Chem. Commun.* **2007**, 2509–2511.
- [42] S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536–1537.

- [43] R. M. de Figueredo, R. Fröhlich, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1450-1453.
- [44] a) H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005; b) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398-399.
- [45] K. C. Nicolau, R. Reingruber, D. Sarlah, S. Bräse *J. Am. Chem.* **2009**, *131*, 2086-2087.
- [46] a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143; b) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581; c) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 693-700; d) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037.
- [47] a) R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241; b) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- [48] Y. Huang, A. M. Waiji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053.
- [49] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature*, **2006**, *441*, 861-863.
- [50] A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101-1104.
- [51] S. Cabrera, J. Alemán, P. Bolze, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121-125.





**I CONGRESO IBEROAMERICANO DE QUIMICA,
BIOQUIMICA E INGENIERIA QUIMICA**

**VII CONGRESO INTERNACIONAL DE QUIMICA
E INGENIERIA QUIMICA**

NUEVAS FRONTERAS DE LA QUIMICA

**LA HABANA CUBA,
OCTUBRE, 12-16, 2009
PALACIO DE CONVENCIONES**

www.chemistrycuba.com