



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

AMINO Guanidinas y 1,2-DIAMINAS
QUIRALES COMO
ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS
ENANTIOSELECTIVAS

Ángel Ávila Freire



Tesis

Doctorales

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica
Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)

***AMINO Guanidinas y 1,2-DIAMINAS
QUIRALES COMO
ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS
ENANTIOSELECTIVAS***

Memoria para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Alicante
presentada por el licenciado:

ÁNGEL ÁVILA FREIRE

Alicante, Enero de 2014



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica
Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)**

RAFAEL CHINCHILLA CRUZ, Catedrático de Universidad, y
CARMEN NÁJERA DOMINGO, Catedrática de Universidad, ambos del
Departamento de Química Orgánica e Instituto de Síntesis Orgánica (ISO) de
la Universidad de Alicante, AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada
**"AMINO Guanidinas y 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO
ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS ENANTIOSELEC-
TIVAS"**, realizada por el licenciado ÁNGEL ÁVILA FREIRE bajo su
inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado
de Doctor por la Universidad de Alicante.

Alicante, enero 2014

Fdo.: Rafael Chinchilla Cruz

Fdo.: Carmen Nájera Domingo

Campus de Sant Vicent del Raspeig. Facultad de Ciencias, Fase I.
Departamento de Química Orgánica e Instituto de Síntesis Orgánica (ISO).
Apdo. 99. E-03080 Alicante, España. Tel. +34 965903549, Fax +34 965903549.
www.ua.es/dept.quimorg, iso.ua.es

A la memoria de mi abuela Matilde

A toda mi familia

A todos mis amigos/as



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

*"Poca gente es capaz de prever hacia donde
les lleva el camino hasta que llegan a su fin"*

J.R.R. Tolkien

PRÓLOGO



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

La síntesis asimétrica abarca el conjunto de operaciones químicas enfocadas a la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos. La importancia de disponer de metodologías que conduzcan a este tipo de compuestos reside en el hecho de que la actividad biológica y las propiedades terapéuticas de muchos fármacos están asociadas a un único enantiómero. Esto es debido a que los sistemas biológicos (enzimas, proteínas, etc.) son entidades quirales capaces de reconocer diferencialmente cada uno de los miembros de una pareja de enantiómeros y, en consecuencia, cada uno induce una respuesta bioquímica diferente, hasta el punto de que un enantiómero puede actuar como un fármaco de gran valor terapéutico, mientras que el otro puede ser altamente tóxico. El ejemplo más conocido se encuentra en el caso de la talidomida, que fue comercializada entre los años 1958 y 1963 como mezcla racémica, con la trágica consecuencia de que uno de los enantiómeros era teratogénico. Las agencias de evaluación de medicamentos europea (European Medicines Agency, EMA) y americana (Food and Drug Administration, FDA) exigen desde entonces pruebas biológicas estrictas de la actividad de cada enantiómero y la legislación actual solo permite patentar compuestos enantioméricamente puros. Estos compuestos son de importancia creciente, no solo en la industria farmacéutica, sino también en la industria agroquímica, en perfumería, como intermedios sintéticos, etc.

Prescindiendo del aislamiento de compuestos enantioméricamente puros de plantas o animales -chiral pool-, y excluyendo asimismo su transformación en otros compuestos enantioméricamente puros, los métodos para acceder a compuestos orgánicos no racémicos, ya sea a partir de precursores aquirales o quirales racémicos, se pueden clasificar en dos grandes categorías: las resoluciones de mezclas racémicas y las síntesis asimétricas. En las primeras, se parte de un racemato que se separa en sus

componentes enantioméricos (es decir, la estereogenia se ha generado previamente), por lo que el rendimiento químico máximo alcanzable es del 50%, salvo en los casos en que la molécula es configuracionalmente lábil, como ocurre en las resoluciones totales espontáneas y en las resoluciones cinéticas dinámicas. En las síntesis asimétricas, se controla el curso estereoquímico de una reacción mediante el empleo de una sustancia quirál (ya sea en cantidad catalítica o estequiométrica), de manera que un compuesto proquirál es transformado en un compuesto quirál enantioméricamente enriquecido, pudiéndose alcanzar un rendimiento químico del 100%. La enantioselectión es consecuencia de la existencia de estados de transición diastereoméricos (y, por tanto, de diferente energía) en los que intervienen los sustratos y la sustancia quirál, y del camino preferencial a través de uno de ellos (el de menor energía), para dar mayoritariamente un enantiómero del producto final.

La síntesis asimétrica constituye en la actualidad un área de trabajo de gran interés dentro de la Química Orgánica. Como argumento para explicar su auge, se han de considerar las exigencias sociales sobre la química actual, que se pueden resumir en los términos respeto por el medio ambiente, pureza y economía, y por tanto selectividad, aplicables a todos y cada uno de los estadios de la producción química. La síntesis asimétrica y, sobre todo, la catálisis asimétrica son las metodologías que proporcionan la mejor economía o eficiencia atómica.

Los primeros métodos de control de la estereoquímica en las transformaciones orgánicas implicaban el uso de cantidades estequiométricas de un compuesto quirál que permanecía unido temporal o permanentemente al sustrato objeto de la transformación. Sin embargo, estas metodologías

presentan el inconveniente de que requieren cantidades estequiométricas de un reactivo o auxiliar quiral que, en la mayoría de los casos, no se puede recuperar íntegramente y reutilizar sin pérdida de eficacia, por lo que actualmente han quedado desbancadas por la catálisis asimétrica. Esta última estrategia, que utiliza un catalizador quiral en cantidad subestequiométrica, ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la síntesis asimétrica, ya que una única molécula de catalizador quiral es capaz de generar un elevado número de moléculas con una determinada configuración absoluta, regenerándose tras cada ciclo catalítico. Por todo lo anteriormente expuesto, las catálisis enantioselectivas constituyen las operaciones de mayor relieve dentro del ámbito de la síntesis asimétrica.

En nuestro grupo de investigación del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se ha venido estudiando la síntesis asimétrica* y, particularmente en los últimos años, la catálisis enantioselectiva, aplicada a multitud de reacciones.

En la presente memoria se describe, en primer lugar, la síntesis de nuevas aminoguanidinas quirales y su uso como organocatalizadores en reacciones de adición Michael enantioselectivas de aldehídos a maleimidias y a nitroalquenos para sintetizar derivados de succinimidias y γ -nitroaldehídos enantioméricamente enriquecidos. Y en segundo lugar, se describe el uso de 1,2-diaminas quirales como organocatalizadores en la reacción de adición

* Tesis Doctorales: Nuria Galindo Corral (1999), Gabriela Guillena Townley (2000), Tomás Abellán Castillo (2000), Jesús Casas Casas (2003), Patricia Mazón Canales (2003), Alejandro Baeza Carratalá (2006), María del Carmen Hita López (2007), Francisco José Ortega Higuero (2008), María de Gracia Retamosa Hernández (2008), Diana Almasi (2009), Santiago F. Vióquez Cámara (2010), Silvia Tarí Segarra (2011) y Eduardo Gómez Torres (2013).

conjugada enantioselectiva de aldehídos a maleimidias para sintetizar las correspondientes succinimidias quirales enantioenriquecidas.

Esta memoria ha sido dividida del siguiente modo:

Introducción General

Capítulo I: Aminoguanidinas Quirales como Organocatalizadores en Reacciones de Adición Michael Enantioselectivas.

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Discusión de Resultados
4. Parte Experimental
5. Conclusiones
6. Espectros
7. Publicaciones

Capítulo II: 1,2-Diaminas Quirales como Organocatalizadores en la Adición Michael Enantioselectiva de Aldehídos a Maleimidias.

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Discusión de Resultados
4. Parte Experimental
5. Conclusiones
6. Publicaciones

Parte de los resultados descritos en la presente memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones en revistas científicas:

“Enantioselective Michael Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Maleimides Organocatalyzed by Chiral Primary Amine-guanidines”. Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1625.

“Enantioselective Synthesis of Succinimides by Michael Addition of Aldehydes to Maleimides Organocatalyzed by Chiral Primary Amine-guanidines”. Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5085.

“Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Maleimides Organocatalyzed by Chiral 1,2-Diamines: An Experimental and Theoretical Study”. Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1531.

“Enantioselective Michael Addition of Isobutyraldehyde to β -Nitroalkenes Organocatalyzed by Chiral Primary Amine-guanidines”. En preparación.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) (proyecto CTQ2010, Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006) y la Universidad de Alicante (VIGROB-101, VIGROB-068). El autor también agradece a la doctora Tatiana Soler, de los servicios técnicos de la Universidad de Alicante por llevar a cabo el análisis de rayos X. Finalmente, el autor agradece de forma especial al doctor Enrique Gómez-Bengoa, de la Universidad del País Vasco, por la realización de los cálculos teóricos.

RESUMEN/SUMMARY



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En el Capítulo I se describe la obtención de nuevas aminoguanidinas a partir de *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas enantiopuras y su empleo como organocatalizadores quirales en la reacción de adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidas, para sintetizar succinimidas enantioméricamente enriquecidas, las cuales son estructuras con propiedades biológicas y precursores de otros compuestos de interés como las γ -lactamas. Se confirmó experimentalmente la configuración absoluta de los aductos mediante análisis de rayos X de uno de los productos, tras su oxidación, y se llevaron a cabo cálculos DFT para justificar la enantioselectión observada en el proceso. Como muestra de la utilidad sintética de las succinimidas quirales obtenidas, se llevó a cabo un proceso one-pot consistente en la secuencia de adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidas, aminación reductora del aducto y lactamización final para obtener γ -lactamas. Asimismo, estos organocatalizadores fueron empleados en la reacción de adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a nitroalquenos para sintetizar γ -nitroaldehídos enantioenriquecidos. Asimismo, se realizaron cálculos teóricos para justificar el mecanismo a través del cual evolucionaba este proceso enantioselectivo.

En el capítulo II se muestra el uso de 1,2-diaminas quirales comercialmente asequibles como organocatalizadores en la adición conjugada enantioselectiva de aldehídos a maleimidas para sintetizar derivados de succinimidas quirales. Asimismo, se llevaron a cabo cálculos teóricos para justificar la enantioselectividad observada.

Summary

Chapter I describes the preparation of new primary amine-guanidines from enantiopure *trans*-cyclohexane-1,2-diamines. These compounds were employed as chiral organocatalysts in the enantioselective Michael addition reaction of aldehydes to maleimides to synthesize enantioenriched succinimides. These compounds are scaffolds with biological properties and precursors of others of interest such as γ -lactams. The experimental absolute configuration of the adducts was confirmed by X ray analysis of one of the products, after its oxidation, and DFT calculations were carried out in order to justify the observed enantioselection during the process. As an example of the usefulness of the obtained chiral succinimides, a one-pot process consisting in an enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides, reductive amination and final lactamization to afford γ -lactams was carried out. In addition, these organocatalysts were also used in the enantioselective Michael addition reaction of isobutyraldehyde to nitroalkenes to obtain enantioenriched γ -nitroaldehydes. Theoretical calculations were employed in order to justify the mechanism involved during this enantioselective process.

Chapter II shows the use of commercially available chiral 1,2-diamines as organocatalysts in the enantioselective conjugated addition of aldehydes to maleimides to afford chiral succinimide derivatives. In addition, theoretical calculations were used to explain the observed enantioselectivity.

INTRODUCCIÓ ***GENERAL***



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA

Introducción

Hasta hace relativamente poco tiempo, los catalizadores empleados para la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos se clasificaban casi exclusivamente en dos categorías: complejos de metales de transición quirales y enzimas. La segunda mitad del siglo XX presencié un tremendo progreso en el desarrollo de la catálisis basada en metales de transición,¹ culminando finalmente con la concesión del Premio Nobel de Química, en el año 2001, a Noyori, Knowles y Sharpless por sus destacados trabajos en este área.

Entre los extremos de la catálisis organometálica y las transformaciones enzimáticas, se ha establecido una tercera aproximación general a la producción catalítica de compuestos orgánicos enantioméricamente puros, utilizando organocatálisis,² término acuñado por

¹ (a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Noyori, R., Ed.; Wiley: New York, 1994. (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heidelberg, 1999. (c) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595.

² (a) Dalko, P. L.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. (d) Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975. (e) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (f) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (g) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (h) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (i) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. (j) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (k) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (l) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (m) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (n) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (o) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. (p) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (q) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288. (r) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. (s) Mase, N.; Barbas, C. F. III *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043. (t) Valero, G.; Companyó, X.; Bravo, N.; Alba, A. N.; Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2010**, 1883. (u) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.

MacMillan en el año 2000 a partir del concepto de “Organic Catalysis” introducido por Langenbeck en 1932.³ Los organocatalizadores son moléculas de bajo peso molecular puramente “orgánicas”, compuestas fundamentalmente por carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, que, añadidas en cantidades subestequiométricas, aceleran reacciones orgánicas mediante la activación de los sustratos, de los reactivos o de ambos, sin la intervención directa de ningún átomo metálico en el estado de transición responsable de la activación.

Además de la evidente mejora que supone el no utilizar metales desde el punto de vista medioambiental, esta estrategia presenta claras ventajas frente al uso de catalizadores metálicos. Normalmente, las reacciones se pueden realizar bajo una atmósfera aeróbica con disolventes húmedos. Los catalizadores no son caros, son robustos y fácilmente accesibles (la naturaleza proporciona multitud de compuestos enantiopuros como α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, péptidos y glúcidos, a partir de los cuales se pueden obtener organocatalizadores directamente o tras pocas etapas), y suelen ser más estables que los complejos metálicos o los biocatalizadores. Además, la recuperación del catalizador es más simple que en el caso de catalizadores basados en complejos metálicos o en biocatalizadores, pudiéndose anclar a un soporte sólido y reutilizar de una manera más eficaz que los análogos organometálicos o bioorgánicos, lo que supone una gran ventaja para su utilización en aplicaciones industriales.

Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 8492. (v) Maruoka, K.; List, B.; Yamamoto, H.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10703. (w) Cecere, G.; Köning, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521. (x) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.

³ Langenbeck, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1932**, *45*, 97.

A pesar del reciente reconocimiento e introducción de la organocatálisis en la química sintética, sus raíces históricas datan de la primera mitad del siglo XX, cuando se utilizaban compuestos orgánicos de bajo peso molecular para entender e imitar los mecanismos responsables de la actividad catalítica y selectividad de las enzimas. Hasta finales de siglo, fueron publicadas solo un número reducido de transformaciones enantioselectivas aisladas empleando organocatalizadores (principalmente alcaloides de *Cinchona* y aminoácidos) con fines preparativos, como la síntesis de la cetona de Wieland-Miescher catalizada por prolina (reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, 1971),⁴ y aplicaciones de catalizadores de transferencia de fase quirales a, por ejemplo, alquilaciones asimétricas.

Sin embargo, en los últimos diez años, la organocatálisis enantioselectiva ha evolucionado a un ritmo extraordinario, desde una pequeña colección de reacciones químicamente únicas hasta una próspera área con una amplia diversidad de aplicaciones, consolidándose como una tercera metodología dentro del ámbito de la síntesis asimétrica, de central importancia tanto en el entorno académico como en el industrial. Durante este tiempo, han ido apareciendo nuevas metodologías y estrategias de activación del sustrato, de manera que síntesis clásicamente consideradas específicas de un sustrato o de unos pocos sustratos y estereoespecíficas, han sido revolucionadas por una nueva generación de catalizadores que igualan e incluso superan a otros procedimientos, en términos de utilidad sintética, aplicabilidad y estereoselectividad. Así, esta nueva herramienta ha sido

⁴ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

aplicada satisfactoriamente a procesos multicomponente, dominó o cascada,⁵ así como a la síntesis total de productos naturales y bioactivos,⁶ y recientemente ha sido empleada en combinación con complejos de metales de transición para dar lugar a quimio- y estereoselectividades inaccesibles por cada uno de los sistemas catalíticos por separado.⁷

Modos de activación e inducción asimétrica utilizando organocatalizadores

Desde un punto de vista mecanístico, se puede llevar a cabo una clasificación general en base al tipo de interacción entre el organocatalizador y el/los sustratos en el estado de transición responsable de la activación, distinguiéndose entre aquellos procesos que implican la formación de aductos covalentes dentro del ciclo catalítico (catálisis covalente) y aquéllos basados en interacciones débiles no covalentes, tales como el enlace de hidrógeno o la formación de pares iónicos íntimos (catálisis no covalente) (Figura I).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

⁵ (a) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167. (c) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.

⁶ (a) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138. (b) Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Synlett* **2012**, *23*, 337. (c) Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211.

⁷ (a) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Atodiresei, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350. (c) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.

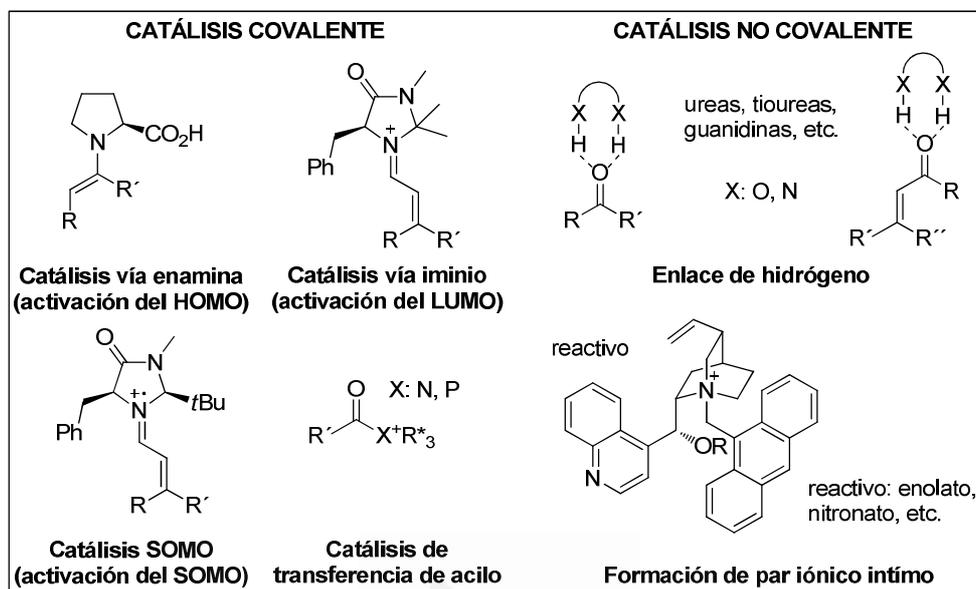


Figura I. Ejemplos de modos de activación en procesos organocatalizados.

La mayor parte de las transformaciones organocatalizadas se desarrollan vía catálisis covalente. A este grupo pertenecen las reacciones mediadas por catalizadores amínicos (aminocatálisis),^{2d,f,h,m} incluyendo los procesos que implican el llamado ciclo de la enamina (activación del HOMO del nucleófilo)⁸ y las reacciones aceleradas mediante la formación de intermedios iminio (activación del LUMO del electrófilo).⁹ Las

⁸ (a) Wang, X.-W.; Wang, Y.; Jia, J. *Enamine Catalysis of Intramolecular Aldol Reactions*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 1. (b) Yliniemelä-Sipari, S. M.; Piisola, A.; Pihko, P. M. *Enamine Catalysis of Intermolecular Aldol Reactions*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 35. (c) Benohoud, M.; Hayashi, Y. *Enamine Catalysis of Mannich Reactions*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 73. (d) Mase, N. *Enamine Catalysis of Michael Reactions*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 135. (e) Mukherjee, S. *Enamine Catalysis of α -Functionalizations and Alkylations*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 217.

⁹ (a) MacMillan, D. W. C. *Iminium Catalysis*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 309. (b) Liu, Y.; Melchiorre, P.

transformaciones catalizadas a través de la activación del SOMO del sustrato,¹⁰ reacciones de transferencia del grupo acilo catalizadas por aminas o fosfanos, la reacción de Morita-Baylis-Hillmann, reacciones mediadas por carbenos, así como reacciones de iluro asimétricas también corresponden a esta categoría.

Un creciente número de transformaciones organocatalizadas son acelerables por interacciones débiles. Este tipo de catálisis incluye la formación de complejos neutros y asociaciones ácido-base entre el organocatalizador y el/los sustratos. El primer caso presenta rasgos reminiscentes de la manera de actuar de las enzimas, agrupando a los sustratos en el centro activo a través de interacciones débiles no covalentes. La formación de complejos ácido-base quirales abarca la catálisis por enlace de hidrógeno y la desprotonación seguida de asociación catión-anión en condiciones homogéneas o heterogéneas (catálisis por transferencia de fase, PTC).¹¹

Entre los organocatalizadores que actúan a través de enlace de hidrógeno podemos encontrar las guanidinas quirales, cuya activación será presentada brevemente en el siguiente apartado.

Iminium Catalysis with Primary Amines, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 403.

¹⁰ (a) Young, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. (b) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. (c) MacMillan, D. W. C.; Beeson, T. D. *SOMO and Radical Chemistry in Organocatalysis*, en *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 1*, List, B. Ed.; Thieme: Stuttgart, 2012, p. 271.

¹¹ Para un review reciente de catálisis por transferencia de fase asimétrica ver: Maruoka, K.; Shirakawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.

CAPÍTULO I

AMINOGUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN REACCIONES DE ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVAS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. GUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA

El grupo guanidino está presente en productos naturales con actividad biológica.¹ Así, alcaloides marinos tales como las crambescidinas (**Ia**) y la ptilomicalina A (**Ib**) (Figura I) muestran una amplia actividad farmacológica antiviral y antifúngica.² Sin embargo, su actividad biológica más conocida viene ligada a su presencia en el centro activo de muchas enzimas al encontrarse en el aminoácido arginina (**II**) (Figura I). Este grupo guanidino, debido a su elevada basicidad, permanece protonado en un amplio rango de pH, incluido el fisiológico, e interactúa de esta forma con grupos aniónicos tales como fosfatos, bases de nucleótidos, o carboxilatos presentes en otras biomoléculas mediante un doble enlace de hidrógeno. Este comportamiento ha propiciado su uso como modelo en el desarrollo de un buen número de receptores aniónicos.³

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

¹ (a) Berlinck, R. G. S.; Kossuga, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 516. (b) Berlinck, R. G. S.; Burtoloso, A. C. B.; Kossuga, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 919.

² Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. *Chem. Rec.* **2003**, *3*, 201.

³ (a) Best, M. D.; Tobey, S. L.; Anslyn, E. V. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3. (b) Schug, K. A.; Lindner, W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 67. (c) Blondeau, P.; Segura, M.; Fernández, R. P.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198.

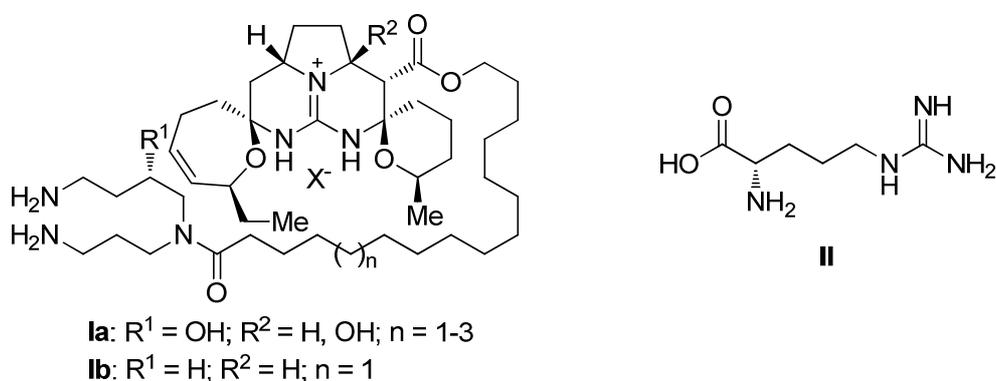


Figura I. Estructuras de los productos naturales crambescidinas, ptilomicalina A y L-arginina.

Las guanidinas son compuestos nitrogenados neutros considerados como superbases orgánicas⁴ debido a la estabilización por resonancia de sus ácidos conjugados (Figura II)⁵ y conjugación-Y.⁶ Su potencial como catalizadores proviene de su basicidad y de la capacidad de su ácido conjugado de participar en enlaces de hidrógeno. La posibilidad de formación de este tipo de enlaces es compartida por otros compuestos, como las ureas y las tioureas, y es una interacción considerada como clave en la activación y organización de estados de transición en reacciones catalizadas por todas estas especies, particularmente en síntesis asimétrica.⁷ Por otro lado, el esqueleto de guanidina puede ser modificado para lograr una amplia variedad

⁴ (a) Costa, M.; Chiusoli, G. P.; Taffurelli, D.; Dalmonego, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1541. (b) Kovacevic, B.; Maksic, Z. B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1523. (c) *Superbases for Organic Synthesis*; Ishikawa, T., Ed.; Wiley: Chichester, 2009.

⁵ Yamamoto, Y.; Kojima, S. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 2; Patal, S.; Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991, pp 485.

⁶ Gobbi, A.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2362.

⁷ Para reviews sobre organocatálisis por enlace de hidrógeno, ver: (a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289. (b) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418. (c) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. (d) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 785. (e) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516. (f) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 737.

de bases pues, en teoría, cinco diferentes grupos pueden unirse a los tres átomos de nitrógeno.

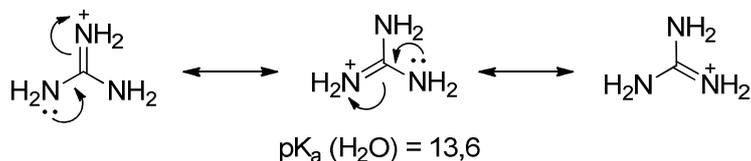


Figura II. Estructuras resonantes en el catión guanidinio y pK_a en H_2O .

Las guanidinas generalmente inician una reacción abstrayendo un protón del sustrato, formando así su ácido conjugado, el catión guanidinio (Figura III). Este catión guanidinio puede así participar en la reacción, generando una interacción de par iónico y de enlace de hidrógeno. En principio, dos posibles modos de interacción pueden ser posibles: el catión guanidinio puede interactuar únicamente con el nucleófilo, o bien con el nucleófilo y el electrófilo simultáneamente, pudiendo dar lugar a reacciones asimétricas cuando las guanidinas son quirales.⁸

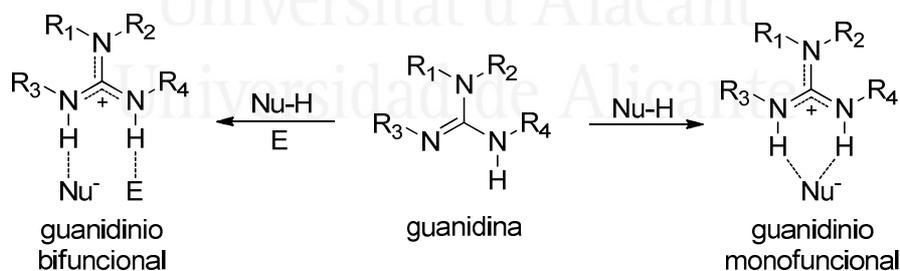
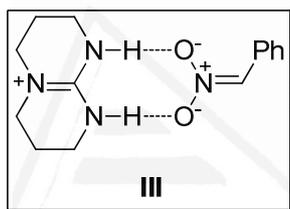


Figura III. Posibles interacciones entre un catión guanidinio y un nucleófilo (derecha) o una pareja nucleófilo/electrófilo (izquierda).

⁸ (a) Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 553. (b) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488. (c) Ishikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1555. (d) Leow, D.; Tan, C.-H. *Synlett* **2010**, *11*, 1589. (e) Fu, X.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 8210. (f) Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45*, 703.

A continuación veremos una serie de ejemplos ilustrativos del uso de guanidinas quirales como organocatalizadores en síntesis orgánica.

La inspiración sobre uso de guanidinas en síntesis asimétrica se encontraría en estudios de cristalografía de rayos X y RMN publicados en 1992,⁹ que demostraron que una guanidina bicíclica se unía fuertemente a α -nitrotolueno (en un modo guanidinio monofuncional) formando un par iónico guanidinio-nitronato **III**, sugiriendo que este tipo de intermedio podría ser efectivo en reacciones de Henry enantioselectivas si las guanidinas fuesen quirales.

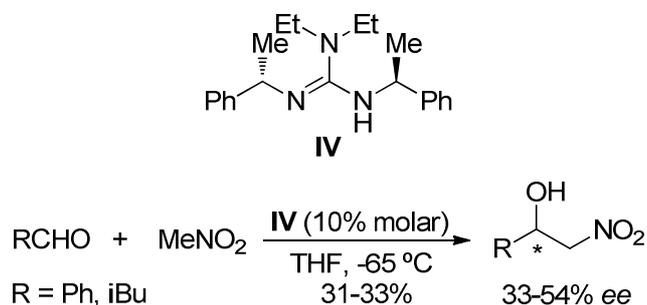


La reacción de Henry entre un nitroalcano y un aldehído es una de las reacciones más antiguas de formación de enlaces C-C.¹⁰ Nuestro grupo de investigación fue pionero en el uso de guanidinas quirales como organocatalizadores al conseguir la primera versión enantioselectiva de esta reacción ya en el año 1994.¹¹ Así, guanidinas quirales con eje C₂ tales como **IV**, se prepararon y se utilizaron en la reacción entre nitrometano y aldehídos alifáticos, tales como benzaldehído e isobutiraldehído, obteniéndose los correspondientes β -nitroalcoholes con hasta un 54% *ee* (Esquema I).

⁹ van Aken, E.; Wynberg, H.; F. van Bolhuis, F. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 629.

¹⁰ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442. (b) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 256.

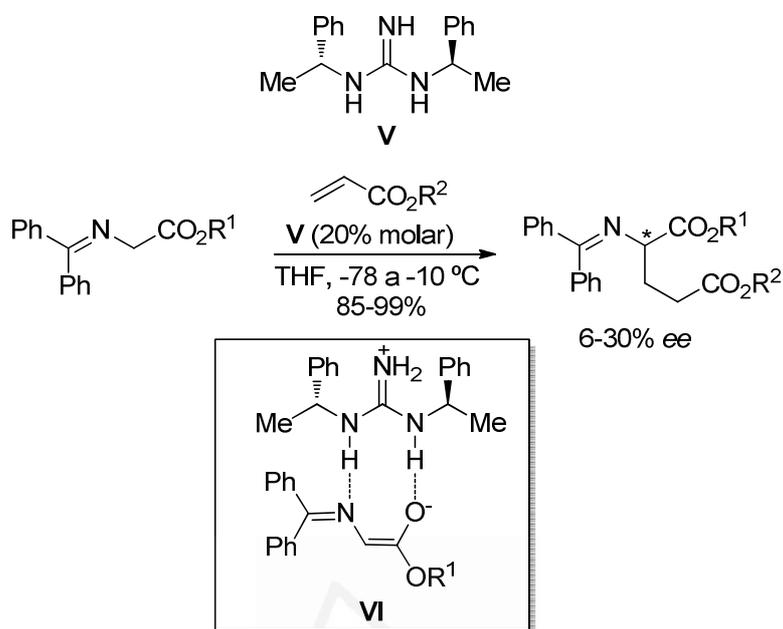
¹¹ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393.



Esquema I. Reacción Henry enantioselectiva entre nitrometano y aldehídos alifáticos organocatalizada por **IV**.

Otra de las reacciones básicas de formación de enlaces C-C es la adición conjugada de nucleófilos a olefinas deficientes en electrones, la cual ha sido realizada también de forma enantioselectiva utilizando guanidinas quirales actuando por interacción del grupo guanidinio con el nucleófilo. Así, derivados imínicos de glicina se han adicionado enantioselectivamente a acrilatos utilizando la guanidina **V** como organocatalizador, si bien logrando solo un bajo *ee* en el producto final (Esquema II).¹² Es de suponer que el modelo de interacción del catión guanidinio y el anión glicinato sería tal como **VI**. Esta reacción resulta particularmente interesante, pues da lugar a derivados de aminoácidos ópticamente activos.

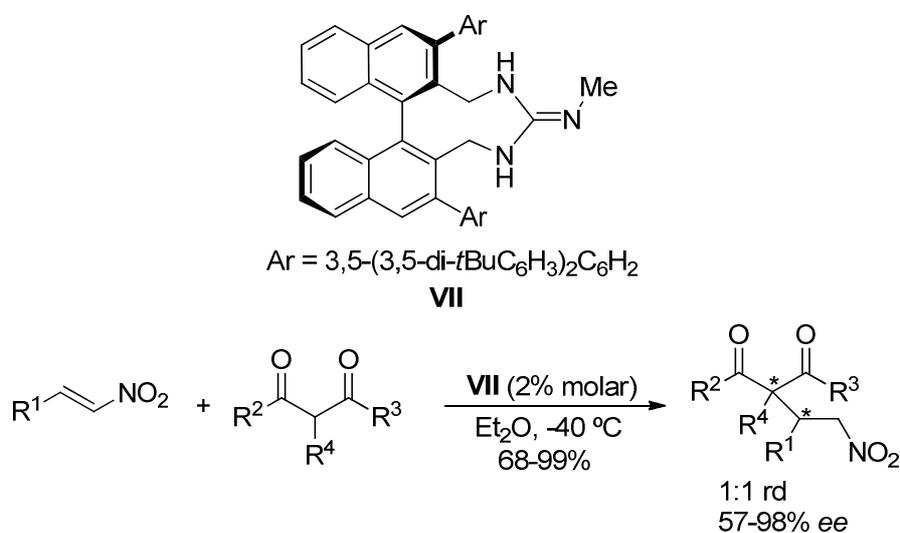
¹² Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713.



Esquema II. Adición conjugada enantioselectiva de derivados imínicos de glicina a acrilatos organocatalizada por **V**.

Guanidinas con quiralidad axial proveniente de un grupo bifenilo, tales como **VII**, se han utilizado como organocatalizadores en la adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos (Esquema III), utilizando muy baja cantidad de organocatalizador (2% molar).¹³ Tanto los excesos enantioméricos como los rendimientos de los correspondientes aductos resultaron ser excelentes, si bien la relación de diastereoisómeros fue siempre 1:1.

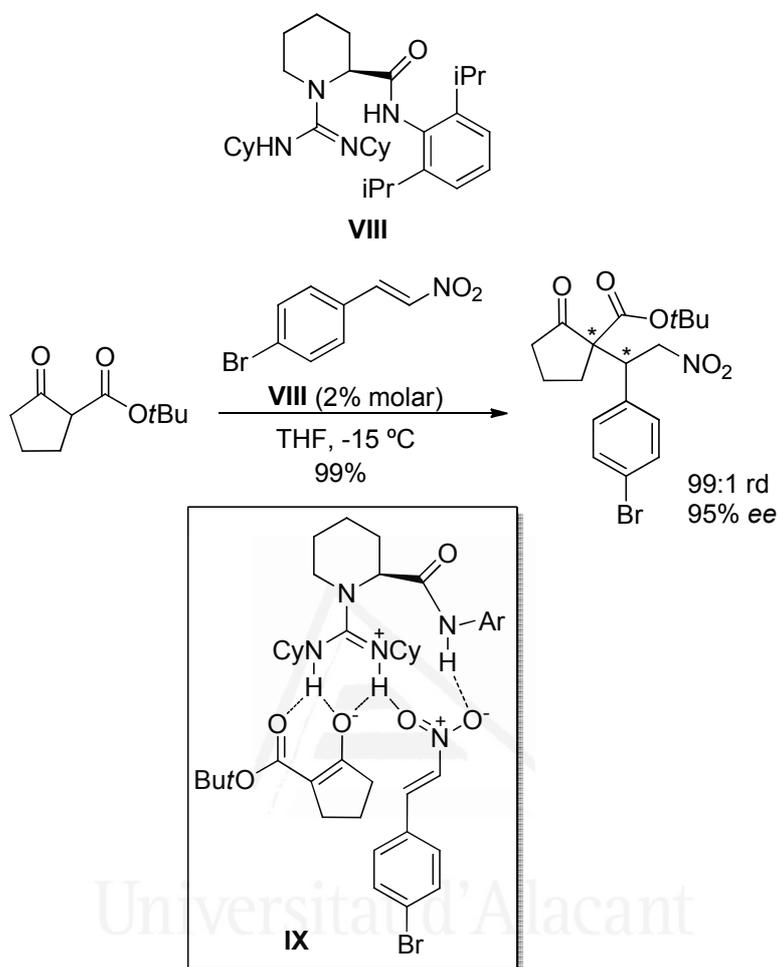
¹³ Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454.



Esquema III. Adición conjugada enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos organocatalizada por **VII**.

La amidoguanidina bifuncionalizada **VIII** es capaz de catalizar la reacción Michael entre β -cetoésteres y nitroolefinas logrando altas enantioselectividades.¹⁴ Un ejemplo se muestra en el Esquema IV, donde el β -cetoéster reacciona con (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno para dar el aducto final con excelente enantioselectividad y diastereoselectividad. La aproximación de los reactivos viene representada por la especie **IX**, donde se postulan enlaces de hidrógeno entre el grupo guanidinio activando al nucleófilo y electrófilo simultáneamente, mientras que el grupo NH de la amida actúa como ácido de Brønsted activando el aceptor Michael.

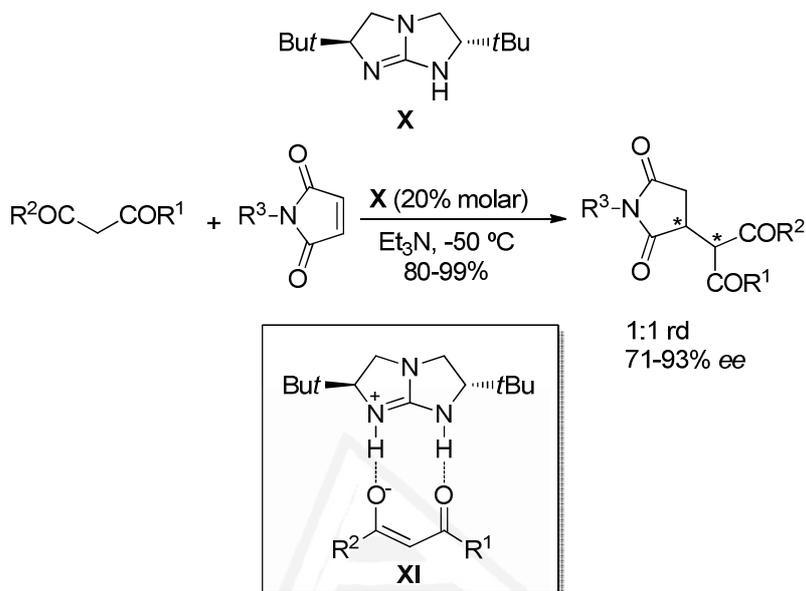
¹⁴ Yu, Z.; Liu, X.; Zhou, L.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195.



Esquema IV. Adición Michael asimétrica entre β -cetoésteres y nitroolefinas organocatalizada por **VIII**.

Guanidinas bicíclicas, tales como **X**, han sido usadas para catalizar la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias, logrando obtener las correspondientes succinimidias con excelentes enantioselectividades, si bien como mezclas 1:1 de diastereoisómeros cuando ello es posible (Esquema

V).¹⁵ El modo de coordinación del catión guanidinio con el enolato del compuesto 1,3-dicarbonílico se supone que es el representado por **XI**.

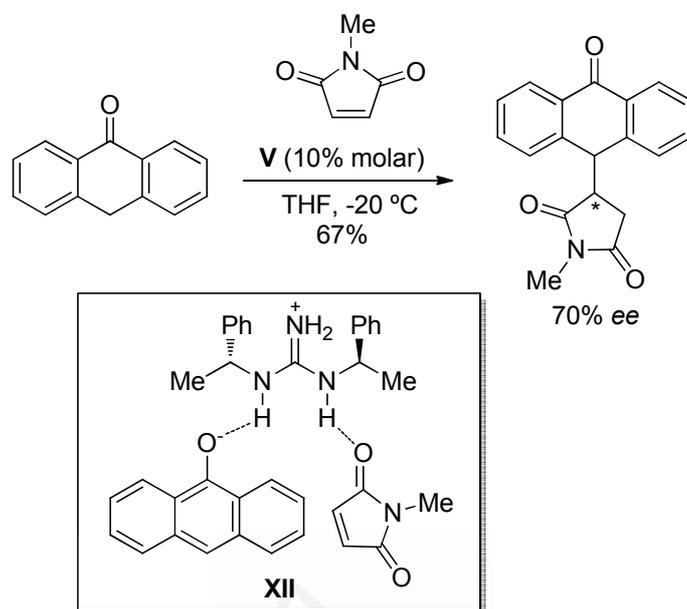


Esquema V. Adición Michael enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidas organocatalizada por **X**.

La adición conjugada enantioselectiva entre antrona y *N*-metilmaleimida para dar la correspondiente succinimida, ha sido lograda mediante organocatálisis promovida por la guanidina con eje C_2 **V** (Esquema VI).¹⁶ En esta transformación se propone un mecanismo iniciado a través de una aproximación de los reactivos mediante enlace de hidrógeno dual entre tres componentes (especie **XII**).

¹⁵ Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454.

¹⁶ Peng, B.; Cheng, K.-J.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 411.



Esquema VI. Adición conjugada enantioselectiva de antrona a *N*-metilmaleimida organocatalizada por **V**.

Como vemos en estos últimos ejemplos, la síntesis de succinimidas enantioméricamente enriquecidas ha sido abordada usando guanidinas quirales como organocatalizadores. Este tipo de compuestos resulta de particular interés, tal y como será comentado en el siguiente apartado.

1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA DE DERIVADOS DE SUCCINIMIDAS QUIRALES

1.2.1. Introducción

Las succinimidias quirales son unidades estructurales encontradas en productos naturales y algunos candidatos para fármacos (Figura IV).¹⁷ Desde el estudio de Komura y colaboradores en 1987, sobre la obtención de la andrimida (**XIIIa**) como nuevo y altamente específico antibiótico, las succinimidias 1,3-sustituidas y 3,4-disustituidas han emergido como una nueva clase de productos naturales con una importante actividad biológica.^{17b} Así, las succinimidias quirales andrimida (**XIIIa**) y moiramida B (**XIIIb**) exhiben una actividad antibacterial in vitro potente contra el *Staphylococcus aureus*, un agente resistente a la meticilina, y un gran rango de otros agentes patógenos humanos resistentes a los antibióticos.^{17b} Por otra parte, las hirsutelonas A-E (hirsutelona A **XIV**) muestran actividad inhibidora del crecimiento contra la *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, mientras que las haterumaimidas A-Q (haterumaimida A **XV**) tienen un estrecho interés debido a su uso potencial como inhibidores en la síntesis de proteínas y como fármaco antitumoral.^{17b,i} La estructura de succinimida quiral está también

¹⁷ (a) Crider, A. M.; Kolczlynski, T. M.; Yates, K. M. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 324. (b) Fredenhagen, A.; Tamura, S. Y.; Kenny, P. T. M.; Komura, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K.; Nishiyama, K.; Sugiura, M.; Kita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409. (c) Malochet-Grivois, C.; Roussakis, C.; Robillard, N.; Biard, J. F.; Riou, D.; Debitus, C.; Verbist, J. F. *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, *7*, 493. (d) Berkovic, S. T. *In The Treatment of Epilepsy* (Ed.: E. Wyllie), Lea & Febiger, Philadelphia, **1993**, p. 547. (e) Ando, Y.; Fuse, E.; Figg, W. D. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1964. (f) Freiberg, C.; Brunner, N. A.; Schiffer, G.; Lampe, T.; Pohlmann, M.; Habich, D.; Ziegelbauer, K. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066. (g) Freiberg, C.; Fischer, H. P.; Brunner, N. A. *Antimicrob. Agents Chemother* **2005**, *49*, 749. (h) Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577. (i) Uddin, J.; Ueda, K.; Siwu, E. R. O.; Kita, M.; Uemura, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6954. (j) Robert, F.; Gao, H. Q.; Donia, M.; Merrick, W. C.; Hamann, M. T.; Petteier, J. *RNA* **2006**, *12*, 717.

presente en la tandoespirona (**XVI**), un fármaco ansiolítico y antidepresivo.¹⁸ Además, las succinimidias pueden ser transformadas en otros compuestos interesantes como las γ -lactamas,¹⁹ las cuales son importantes en el tratamiento de la epilepsia,²⁰ HIV,²¹ enfermedades neurodegenerativas y depresión.²²

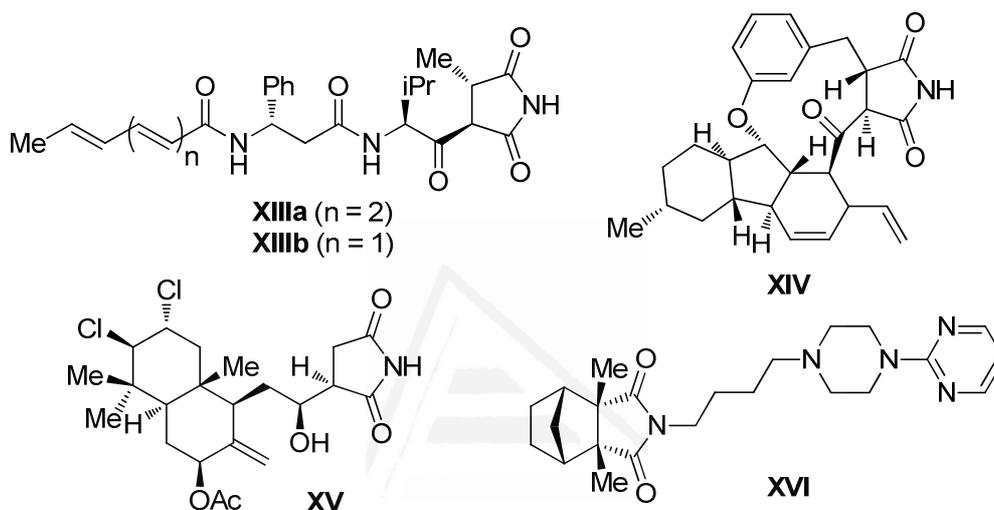


Figura IV. Productos naturales con unidades de succinimidias en su estructura.

¹⁸ Para succinimidias candidatas a fármacos, ver: (a) Curtin, M. L.; Garland, R. B.; Heyman, H. R.; Frey, R. R.; Michaelides, M. R.; Li, J.; Pease, L. J.; Glaser, K. B.; Marcotte, P. A.; Davidsen, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2919.

¹⁹ (a) Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J.; Reiser, O. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456. (b) Fensier, E.; Hill, D.; Reiser, O.; Aubé, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1804.

²⁰ (a) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Lafiti, T. N.; Hill, M. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898. (b) Das Sarma, K.; Zhang, J.; Huang, Y.; Davidson, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3730.

²¹ (a) Spaltenstein, A.; Almond, M. R.; Bock, W. J.; Cleary, D. G.; Furfine, E. S.; Hazen, R. J.; Kazmierski, W. M.; Salituro, F. G.; Tung, R. D.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1159. (b) Kazmierski, W. M.; Andrews, W.; Furfine, E.; Spaltenstein, A.; Wright, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5689.

²² Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097. (b) Tang, K.; Zhang, J.-T. *Neurol. Res.* **2002**, *24*, 473.

De entre las formas de preparar succinimidas sustituidas enantioenriquecidas, las reacciones a partir de maleimidas son normalmente las más usadas. Así, las maleimidas son un importante grupo de sustratos, los cuales han sido usados con éxito en transformaciones asimétricas organocatalíticas.²³ Son excelentes dienófilos/dipolarófilos en cicloadiciones asimétricas, al igual que como aceptores Michael en organocatálisis estereoselectiva y catálisis con metales de transición (Figura V). Además, las maleimidas son también usadas en reacciones en cascada asimétricas, las cuales incluyen la adición inicial de un nucleófilo a un doble enlace y las especies resultantes se adicionan a un electrófilo para generar dos o más centros estereogénicos. La mayoría de reacciones asimétricas organocatalizadas involucran la activación del oxígeno del grupo carbonilo de la maleimida por enlace de hidrógeno debido a los grupos tioureas (**XVII**) o grupos alcohol/amino (**XVIII**) presentes en los organocatalizadores quirales (Figura V).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

²³ Para un review reciente sobre reacciones de adición organocatalíticas a maleimidas, ver: Chauhan, P.; Kaur, J.; Chimni, S. S. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 328.

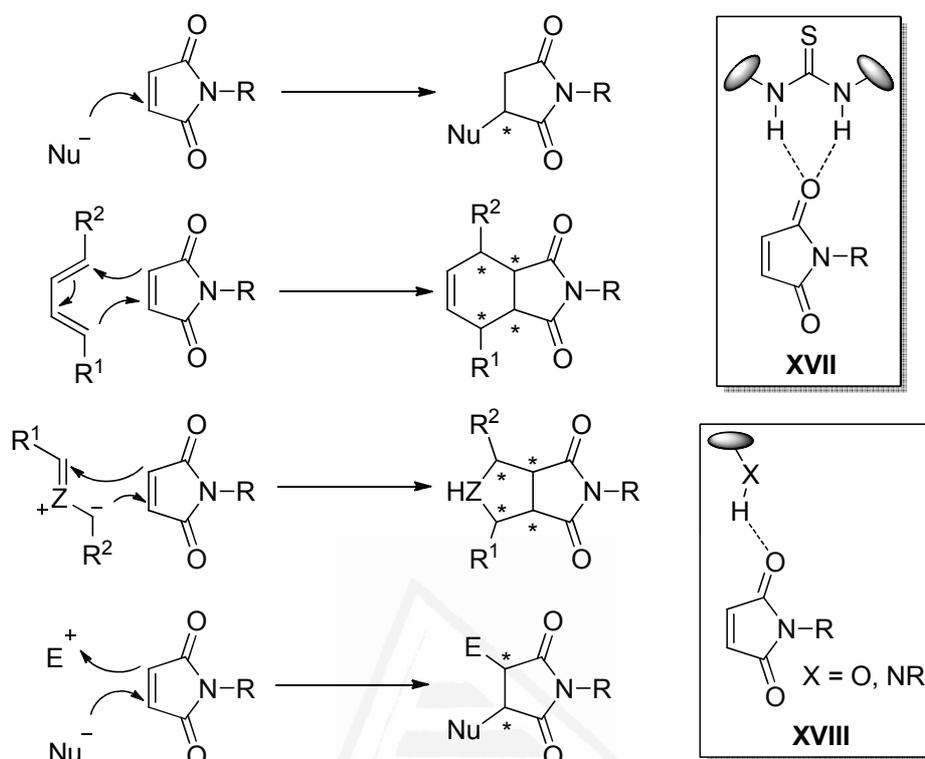


Figura V. Síntesis de succinimidas a partir de reacciones asimétricas de maleimidias.

1.2.2. Adición Michael enantioselectiva organocatalítica a maleimidias

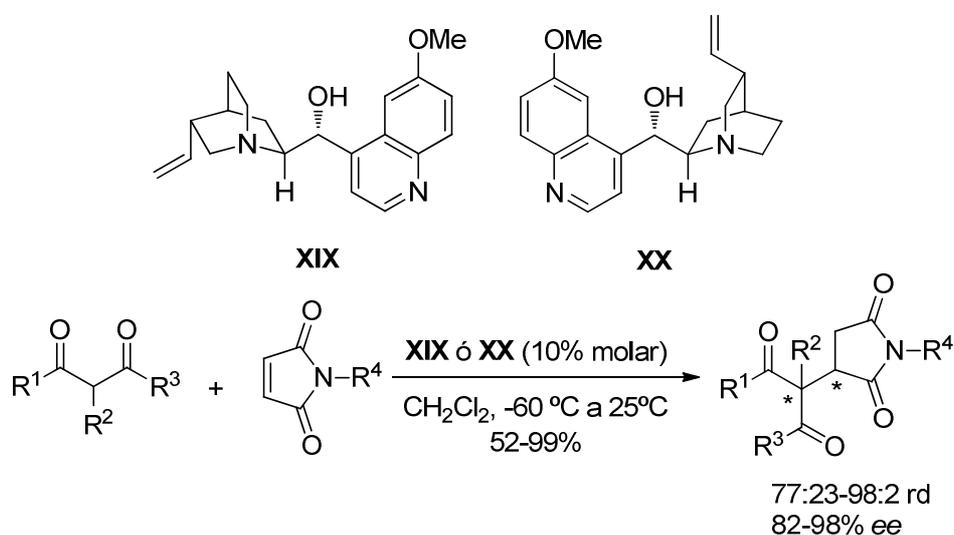
La reacción de adición Michael enantioselectiva de carbonos nucleofílicos a maleimidias es probablemente el método más directo para preparar succinimidas quirales enantioenriquecidas empleando una estrategia organocatalítica.²³ Dicha adición, ha sido lograda frecuentemente usando especies pro-nucleófilas que poseen hidrógenos en α ácidos y mediante compuestos quirales bifuncionales como organocatalizadores que poseen un grupo ácido y una amina terciaria.²³ Así, la enantioinducción es lograda después de la formación del estado de transición, el cual engloba la

coordinación de la maleimida y el enolato que es formado tras desprotonación con la amina terciaria básica.

De esta forma, la adición asimétrica de carbonos nucleofílicos trisustituidos a maleimidias es una vía conveniente para la síntesis de nuevos centros estereogénicos terciarios y cuaternarios. Para lograrlo, Melchiorre y colaboradores llevaron a cabo en 2006 la primera adición conjugada enantioselectiva organocatalítica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias (Esquema VII).²⁴ Así, los alcaloides naturales de *Cinchona*, quinina (**XIX**) y quinidina (**XX**), catalizaron la reacción de adición Michael de varios compuestos dicarbonílicos trisustituidos tales como β -cetoésteres y dicetonas con maleimidias para dar lugar a los aductos Michael con centros estereogénicos terciarios y cuaternarios con rendimientos de buenos a excelentes (52-99%), moderada a alta diastereoselectividad (77:23-98:2), y buenas a altas enantioselectividades (82-98%) (Esquema VII).

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

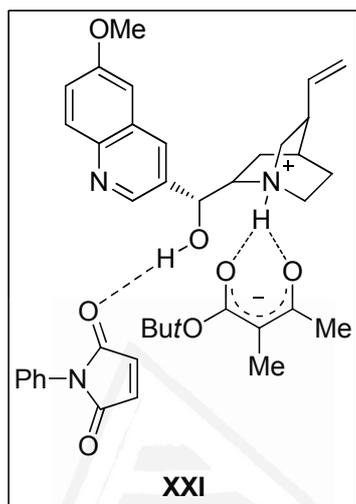
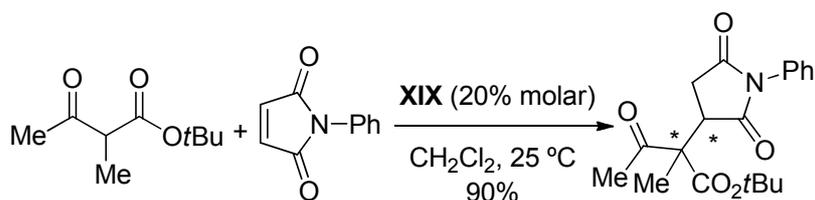
²⁴ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, P.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966.



Esquema VII. Adición Michael asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidas organocatalizada por **XIX** ó **XX**.

Asimismo, Melchiorre y colaboradores propusieron en 2009 un mecanismo, determinado mediante métodos computacionales, sobre este modo de activación bifuncional con alcaloides de *Cinchona* en la adición conjugada asimétrica de β -cetoésteres a *N*-fenilmaleimida.²⁵ En la adición conjugada asimétrica, la quinina (**XIX**) exhibe un modo de activación dual como se muestra la especie **XXI** (Esquema VIII), en donde la amina terciaria activa al β -cetoéster y el alcohol secundario activa a la maleimida a través de enlace de hidrógeno. El aducto Michael se obtiene después de la formación del enlace C-C y protonación, y la quinina es regenerada para el siguiente ciclo catalítico.

²⁵ Cucinotta, C. S.; Kosa, M.; Melchiorre, P.; Cavalli, A.; Gervasio, F. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7913.



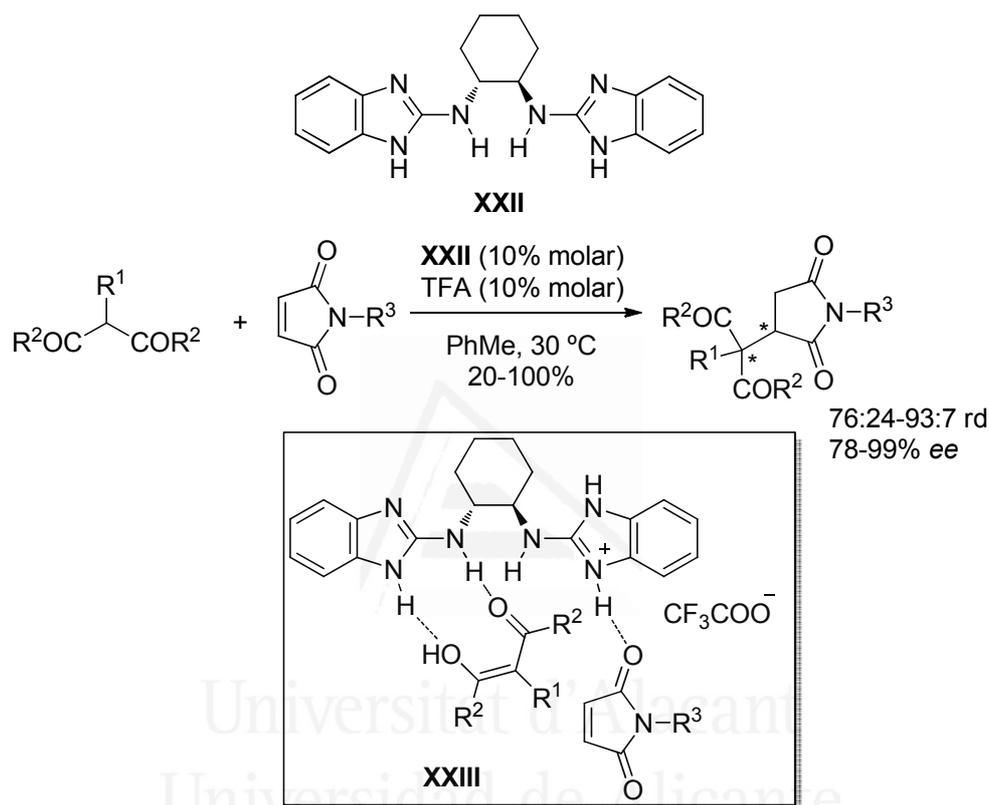
90:10 rd
86% ee

Esquema VIII. Adición Michael de β -cetoésteres a maleimidias organocatalizada por **XIX**.

Posteriormente, Nájera y colaboradores presentaron un protocolo para la adición Michael enantioselectiva de varios compuestos 1,3-dicarbonílicos a derivados de maleimidias organocatalizada por bis(2-aminobencimidazoles) quirales C_2 -simétricos (**XXII**) y una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (TFA) (Esquema IX).²⁶ El catalizador reciclable **XXII** dio lugar a los productos de adición con rendimientos de moderados a excelentes (20-100%), buenas diastereoselectividades (76:24-93:7), y buenas a altas enantioselectividades (78-99%). En el estado de transición (**XXIII**), postulado mediante cálculos teóricos, una de las estructuras de bencimidazol

²⁶ (a) Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6106. (b) Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1434.

es protonada y activa la maleimida mediante enlace de hidrógeno por la cara *si* para el ataque del nucleófilo, el cual está activado por los grupos NH del otro grupo bencimidazol por doble enlace de hidrógeno.



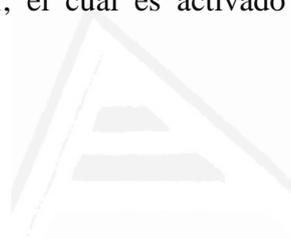
Esquema IX. Adición Michael enantioselectiva organocatalizada por **XXII**.

Dos artículos independientes han sido publicados simultáneamente sobre la adición conjugada asimétrica organocatalítica de cianoacetatos α -sustituidos a maleimidas para generar derivados de succinimidas quirales (Esquema X).^{27,28} Así, Yan y colaboradores realizaron la adición conjugada de α -arilcianoacetatos a varias *N*-arilmaleimidas catalizada con un 1% molar

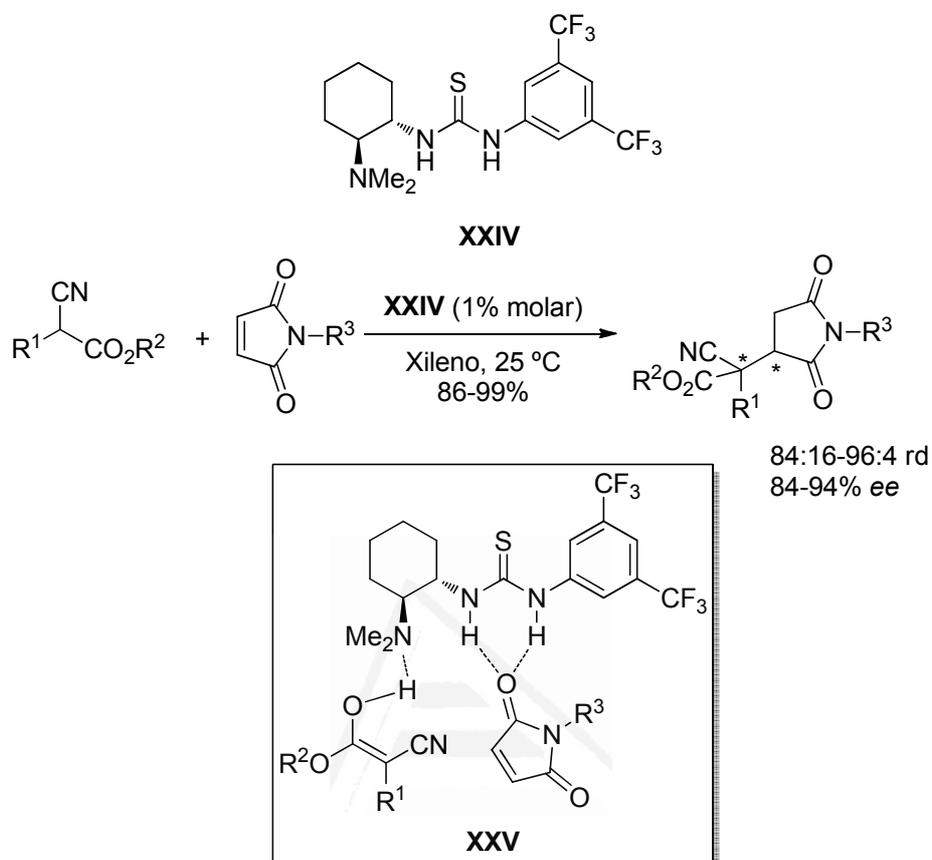
²⁷ Wang, J.-J.; Dong, X.-J.; Wei, W.-T.; Yan, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 690.

²⁸ Liao, Y.-H.; Liu, X.-L.; Wu, Z.-J.; Du, X.-L.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1720.

de la aminotiourea **XXIV**.²⁷ Los correspondientes derivados de succinimidias, con centros estereogénicos cuaternarios y terciarios, fueron obtenidos con rendimientos de buenos a excelentes (86-99%), con buenas diastereoselectividades (84:16-96:4), y enantioselectividades altas (84-94%). En relación con esto, Yuan y colaboradores también exploraron la capacidad catalítica de la tiourea **XXIV** para la adición conjugada de cianoacetatos α -sustituidos a maleimidias para dar lugar a una serie de succinimidias α -sustituidas quirales con buenos resultados.²⁸ Propusieron un estado de transición **XXV**, en el cual el grupo tiourea del catalizador activa a la maleimida a través de doble enlace de hidrógeno, para facilitar el ataque nucleofílico del cianoéster, el cual es activado por la amina terciaria del catalizador.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

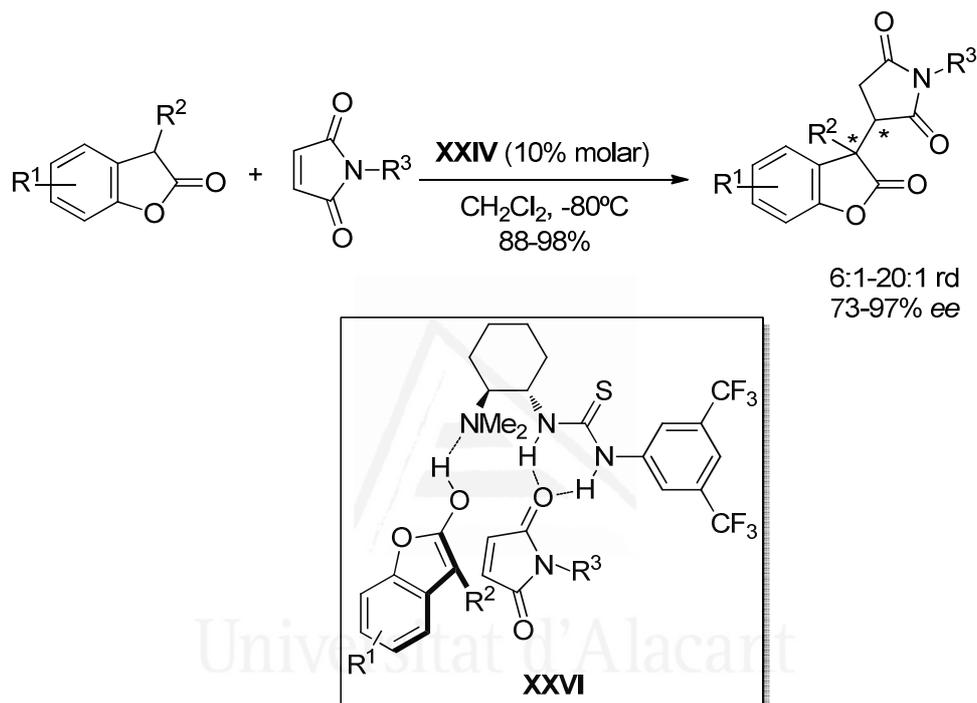


Esquema X. Adición conjugada asimétrica de cianoacetatos α -sustituidos a maleimidias catalizada por **XXIV**.

Cheng y colaboradores han realizado la adición Michael estereoselectiva de benzofuran-2-(3*H*)-onas a *N*-aril y *N*-alquilmaleimidias catalizada por la tiourea **XXIV** (Esquema XI).²⁹ Este organocatalizador quiral bifuncional dio lugar a los aductos Michael con centros estereogénicos cuaternarios en el carbono C-3 de la benzofuran-2-(3*H*)-ona al igual que un centro estereogénico terciario adyacente, con muy buenos rendimientos (88-98%), buenas a altas enantioselectividades (73-97%) y buena diastereoinducción (6:1-20:1). En el estado de transición propuesto (**XXVI**),

²⁹ Li, X.; Hu, S.; Xi, Z.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8697.

el catalizador activa al mismo tiempo a la benzofuran-2-(3*H*)-ona con la amina terciaria y la maleimida con el grupo tiourea a través de doble enlace de hidrógeno. Además, el catalizador quiral adquiere una orientación que favorece la interacción estereoselectiva entre los reactivos.



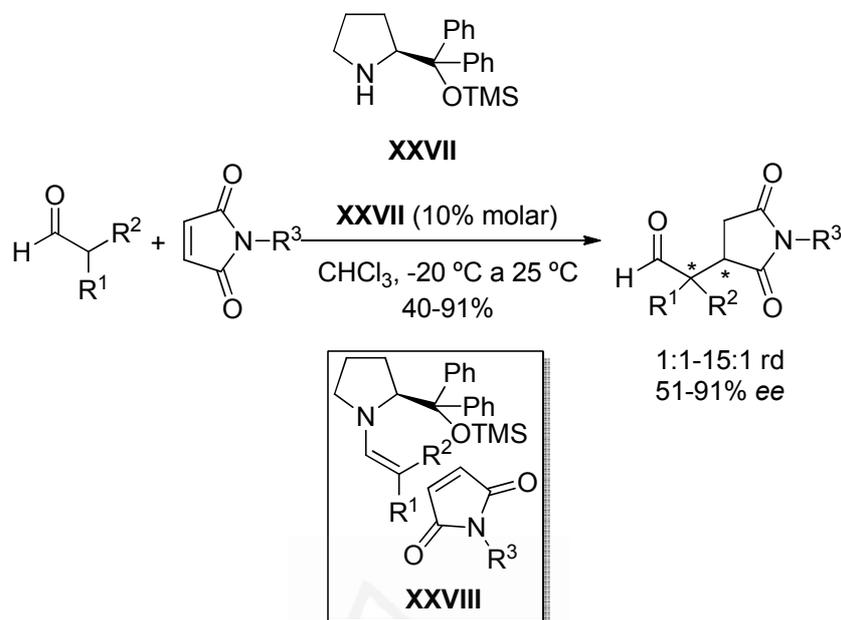
Esquema XI. Adición Michael estereoselectiva de benzofuran-2-(3*H*)-onas trisustituidas a maleimidias *N*-sustituidas catalizada por **XXIV**.

Aunque se ha demostrado la capacidad catalítica de organocatalizadores bifuncionales con aminas terciarias en su estructura, como **XXIV**, para activar a especies pro-nucleófilas mediante desprotonación del nucleófilo, en el caso del uso de aldehídos y cetonas como pro-nucleófilos, el modo de activación debe ser distinto (activación vía enamina) debido a su difícil α -desprotonación. Es por ello que se han sintetizado nuevos organocatalizadores en los cuales el esqueleto de la molécula presenta

una amina primaria o secundaria, en vez de terciaria, como agente de activación del nucleófilo en el estado de transición durante el proceso estereoselectivo.

La primera reacción de adición conjugada enantioselectiva organocatalítica de aldehídos a maleimidias vía enamina fue presentada por Córdova y colaboradores en 2007 (Esquema XII).³⁰ Así, el α,α -fenilprolinol silil éter (**XXVII**) se empleó como organocatalizador en la reacción de adición Michael enantioselectiva de varios aldehídos alifáticos a *N*-arilmaleimidias para dar lugar a los correspondientes derivados de succinimidias quirales α -sustituidos con rendimientos entre 40-91%, relaciones diastereoméricas entre 1:1-15:1 y enantioselectividades entre 51-99%, siendo los valores más bajos de *ee* los obtenidos para aldehídos α,α -disustituidos, que conducen a carbonos cuaternarios. El estado de transición propuesto **XXVIII** muestra la presencia de la enamina formada por reacción de la amina secundaria con el aldehído. La cara *si* de la enamina quiral está fuertemente impedida por el grupo voluminoso tetrametilsilano (TMS) y los dos anillos aromáticos, dejando de esta manera la cara *re* libre para la aproximación de la maleimida, que se coloca de modo que el sustituyente del nitrógeno se encuentre en sentido opuesto para evitar posibles interacciones estéricas.

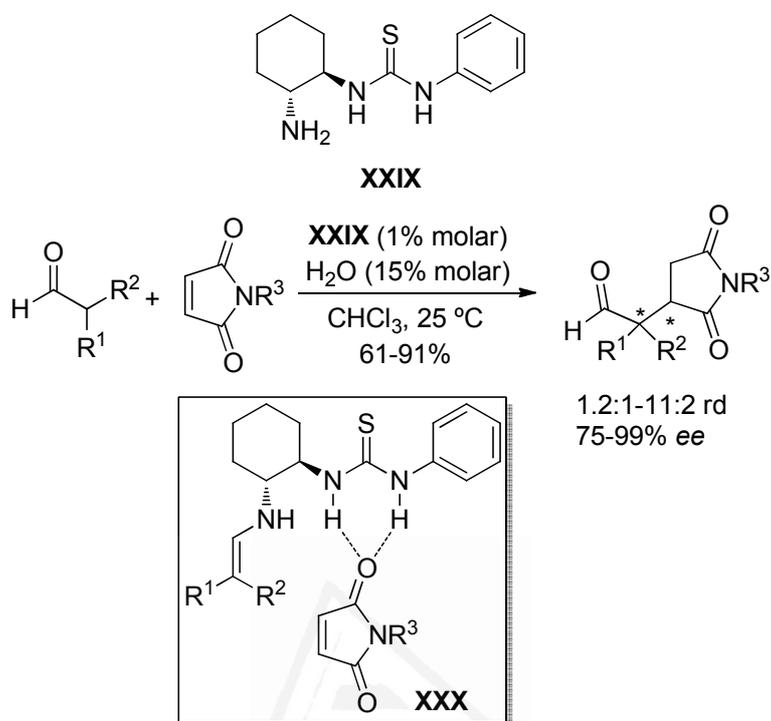
³⁰ Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734.



Esquema XII. Adición conjugada enantioselectiva de aldehídos a maleimidas organocatalizada por **XXVII**.

En 2010, Wang y colaboradores mostraron una reacción de adición conjugada altamente eficiente de aldehídos α,α -disustituidos a maleimidas organocatalizada por la tiourea portando una amina primaria **XXIX** (Esquema XIII).³¹ Dicho organocatalizador, en baja cantidad y en presencia de agua, dio lugar a las correspondientes succinimidas α -sustituidas con buenos rendimientos (61-91%) y enantioselectividades (75-99%). El estado de transición responsable de la etapa estereoselectiva vendría a ser el mostrado por la especie **XXX**, en el cual el grupo tiourea activa dualmente a la maleimida mediante enlace de hidrógeno, la cual es atacada internamente por la enamina previamente formada entre el catalizador y el aldehído.

³¹ Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979.

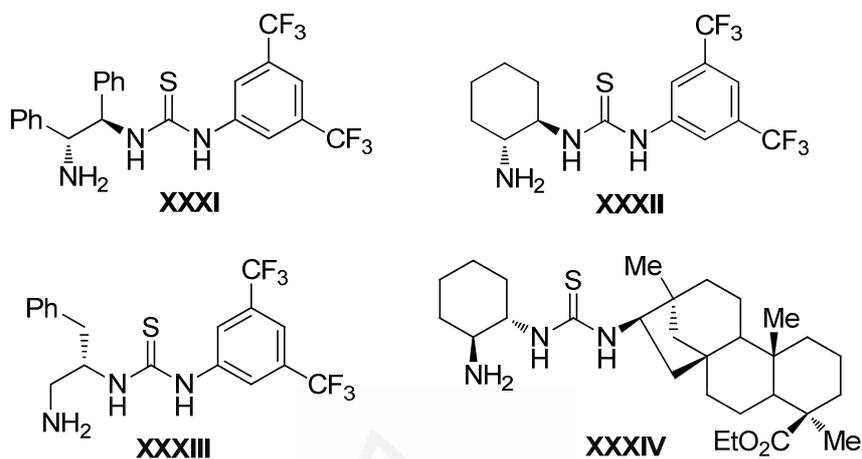


Esquema XIII. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos α,α -disustituidos organocatalizada por **XXIX**.

Desde entonces, varios organocatalizadores bifuncionales conteniendo una amina primaria han sido desarrollados y aplicados en la adición Michael enantioselectiva de aldehídos α,α -disustituidos a maleimidias dando lugar a excelentes resultados,³² tales como las aminotioureas trifluorometiladas **XXXI**,^{32a,b} **XXXII**,^{32a,b} y **XXXIII**,^{32e} y la tiourea con un grupo beyerano **XXXIV**.^{32f} Asimismo, organocatalizadores bifuncionales basados en el uso

³² (a) Yu, Y.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767. (b) Bai, J.-F.; Peng, L.; Wang, L.-l.; Wang, L. X.; Xu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928. (c) Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979. (d) Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158. (e) Miura, T.; Masuda, A.; Ina, M.; Nakashima, K.; Nishida, S.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605. (f) Ma, Z.-w.; Liu, Y.-x.; Li, P.-l.; Ren, H.; Zhu, Y.; Tao, J.-c. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1740. (g) Ma, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Zhang, W.-J.; Tao, Y.; Zhu, Y.; Tao, J.-C.; Tang, M.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6747. (h) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.

de la amina primaria de los aminoácidos, combinado con ácidos como aditivos, también han resultado un éxito en esta reacción enantioselectiva.³³



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

³³ Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088.

1.3. SÍNTESIS ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA DE DERIVADOS DE γ -NITROCOMPUESTOS CARBONÍLICOS

Los γ -nitrocompuestos carbonílicos han ganado una gran importancia durante los últimos años como precursores de compuestos importantes tales como alcaloides,³⁴ aminoácidos,³⁵ antitumorales,³⁶ antibióticos,³⁷ peptidomiméticos,³⁸ y metabolitos marinos³⁹ entre otros. Una de las principales vías para sintetizar γ -nitrocompuestos carbonílicos es la adición Michael enantioselectiva de compuestos enolizables a nitroalquenos.⁴⁰ Veremos a continuación una serie de ejemplos en las que reacciones organocatalíticas se han utilizado para este proceso.

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son sustratos atractivos para su adición enantioselectiva a nitroalquenos para obtener γ -nitrocompuestos carbonílicos enantioenriquecidos. Sin embargo, y como se ha mencionado anteriormente en este capítulo, este tipo de sistemas requieren su activación mediante un grupo amino terciario (vía enolato/enol) para poder adicionarse así al electrófilo activado por el grupo donador de enlace de hidrógeno.

³⁴ (a) Ikeda, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1833. (b) Zou, W.; Vembaiyan, K.; Bhasin, M.; Williams, D. T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2144. (c) Pansare, S. V.; Lingampally, R.; Kirby, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 556.

³⁵ (a) Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402. (b) Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036.

³⁶ Szanto, G.; Hegedus, L.; Mattyasowszky, L.; Simon, A.; Simon, A.; Bitter, L.; Toth, G.; Toke, L.; Kadas, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8412.

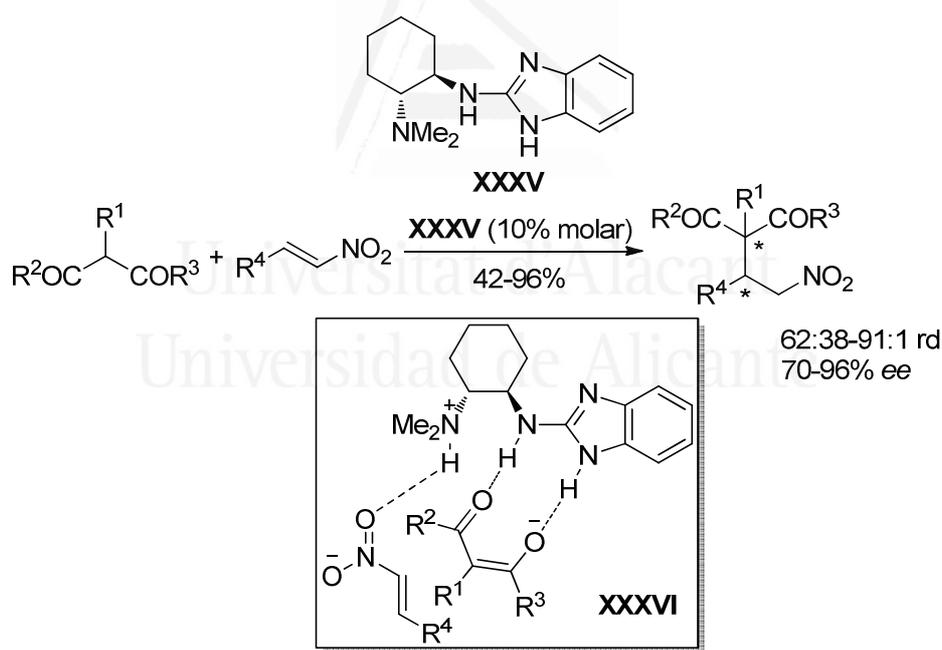
³⁷ Andrey, O.; Vidonne, A.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7901.

³⁸ Yu, Z.; Liu, X.; Zhou, L.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195.

³⁹ Hong, B.-C.; Kotame, P.; Tsai, C.-W.; Liao, J.-H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 776.

⁴⁰ Para reviews generales de adiciones Michael asimétricas a nitroalqueno ver: (a) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877. (b) Roca-Lopez, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R. P.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561. (c) Somanathan, R.; Chávez, D.; Servín, F. A.; Romero, J. A.; Navarrete, A.; Parra-Hake, M.; Aguirre, G.; de Parodi, C. A.; González, J. *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 2440.

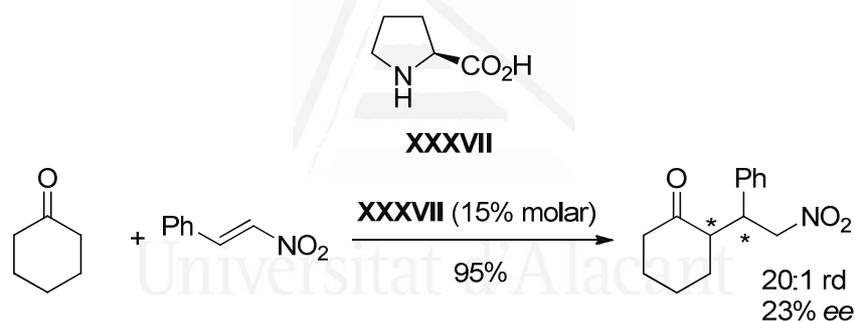
En 2009, Nájera y colaboradores sintetizaron un nuevo catalizador **XXXV** derivado de la ciclohexano-1,2-diamina unido a un grupo bencimidazol, para asistir a la adición Michael enantioselectiva de malonatos y β -cetoésteres a nitroalquenos en la presencia de ácido trifluoroacético (TFA) como cocatalizador.⁴¹ Excelentes rendimientos químicos (hasta un 96%) y de moderadas a buenas enantioselectividades (70-96%) fueron obtenidas para los correspondientes aductos (Esquema XIV). El estado de transición **XXXVI** fue planteado tras cálculos teóricos, los cuales apoyaban la activación del nitroalqueno por enlace de hidrógeno asistido por la amina terciaria protonada, y la consecuente activación del derivado 1,3-dicarbonílico por la *pseudo*-guanidina (grupo bencimidazol).



Esquema XIV. Adición conjugada enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos organocatalizada por **XXXV**.

⁴¹ Almasi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

Por otro lado, las cetonas son también especies pro-nucleófilas capaces de adicionarse de manera enantioselectiva a nitroalquenos para dar lugar a γ -nitrocompuestos enantioméricamente enriquecidos, mediante activación previa por la formación de una enamina transitoria por reacción de la cetona reactiva con un grupo amino primario o secundario presente en el organocatalizador (vía enamina). Así, List y colaboradores mostraron cómo la prolina (**XXXVII**) organocatalizaba la adición Michael enantioselectiva de ciclohexanona a β -nitroestireno dando lugar al correspondiente aducto con excelentes rendimientos (hasta un 95%) y diastereoselectividades (hasta un 20:1), pero muy modestas enantioselectividades (hasta un 23%) (Esquema XV).⁴²

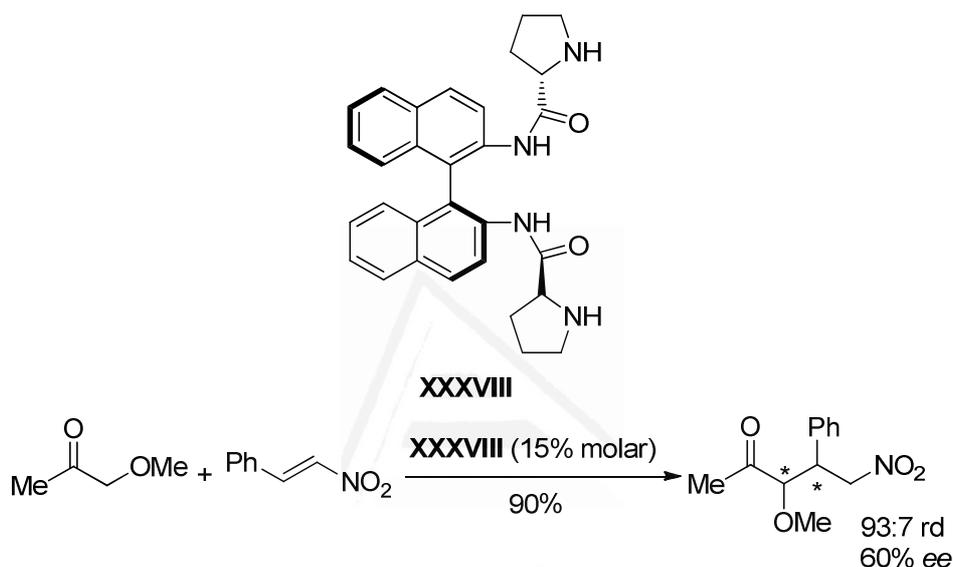


Esquema XV. Reacción Michael enantioselectiva de ciclohexanona a β -nitroestireno organocatalizada por **XXXVII**.

Este resultado fue el principio para la síntesis de una gran variedad de derivados de prolina aplicables como organocatalizadores quirales bifuncionales en reacciones de adición Michael asimétricas para sintetizar

⁴² (a) List, B.; Pojaliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423. (a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548.

compuestos carbonílicos γ -nitrados enantioenriquecidos.⁴³ Así, un estudio llevado a cabo por Nájera y colaboradores⁴⁴ mostró que (S)-BINAM-L-prolinamidas **XXXVIII** catalizaban la adición enantioselectiva de α -alcoxicetonas, tal como 1-metoxipropan-2-ona, a β -nitroestireno, dando lugar a los correspondientes productos de adición (Esquema XVI).



Esquema XVI. Adición Michael estereoselectiva de α -alcoxicetonas a β -nitroestireno organocatalizada por **XXXVIII**.

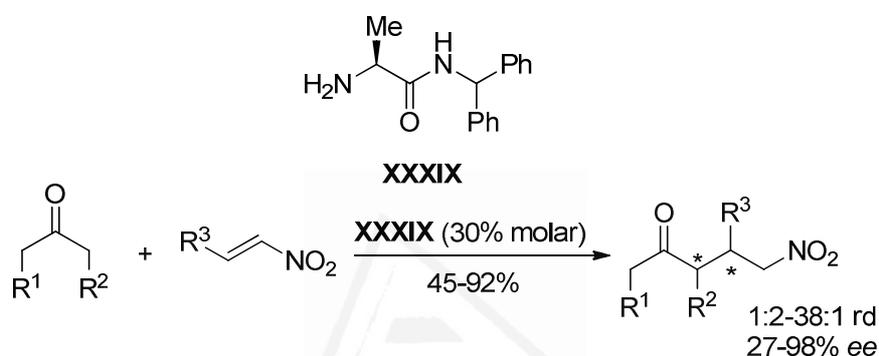
Aminas primarias quirales no racémicas han sido empleadas como organocatalizadores en la adición de cetonas a nitroalquenos mediante catálisis vía enamina. Así, en 2006, Córdova y colaboradores demostraron que el derivado de alanina **XXXIX** producía una gran regio-, diastereo- y enantioselectividad en este proceso.⁴⁵ La reacción fue llevada a cabo tanto

⁴³ (a) Gu, L.-Q.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1629. (b) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoá, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984. (c) Terakado, D.; Takano, M.; Oriyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 962.

⁴⁴ Guillena, G.; Nájera, C.; Vióquez, S. F.; Yus, M. *ARKIVOC* **2011**, *iii*, 166.

⁴⁵ Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 460.

con cetonas cíclicas y acíclicas al igual que con varios nitroalquenos, dando lugar a los correspondientes aductos con excelentes resultados en todos los casos, con excesos enantioméricos comprendidos entre el 27 y el 98%, relaciones diastereoméricas entre el 1:2 y el 38:1 y rendimientos químicos de moderados a buenos (45-92%), aunque menores enantioselectividades fueron observadas para las cetonas acíclicas (Esquema XVII).



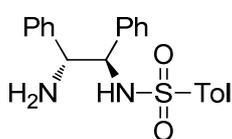
Esquema XVII. Adición Michael estereoselectiva de cetonas cíclicas y acíclicas a nitroalquenos organocatalizada por **XXXIX**.

Excelentes enantioselectividades utilizando acetona como nucleófilo y nitroalquenos han sido obtenidas por el grupo de investigación de Wang usando la amina primaria **XL** como organocatalizador.⁴⁶ Otros organocatalizadores tales como **XLI**,⁴⁷ y **XLII**,⁴⁸ también han sido usados en la misma reacción dando origen a buenos resultados.

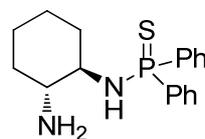
⁴⁶ Peng, L.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-L.; Huang, J.; Bai, J.-F.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1849.

⁴⁷ Lu, A.; Liu, T.; Wu, R.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Wu, G.; Fang, J.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5777.

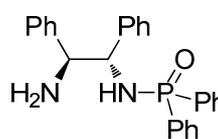
⁴⁸ Morris, D. J.; Partridge, A. S.; Manville, C. V.; Racys, D. T.; Woodward, G.; Docherty, G.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 51, 209.



XL

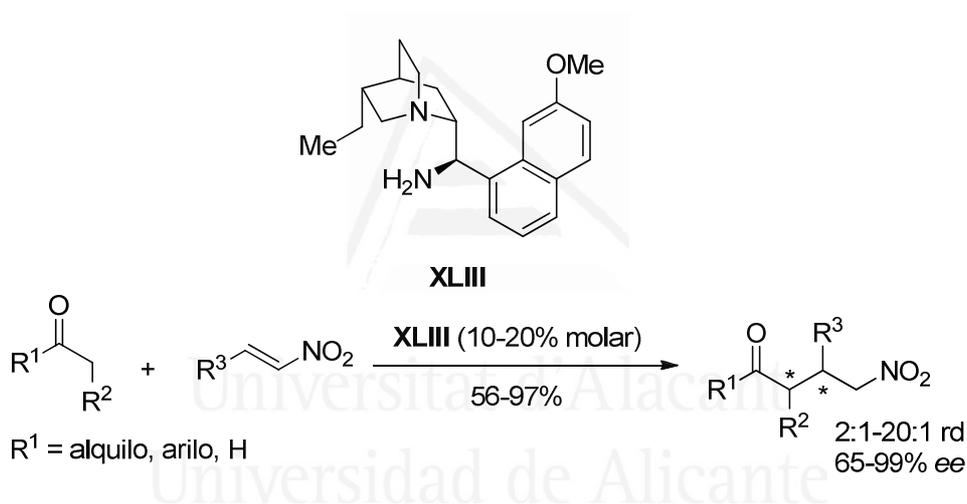


XLI



XLII

Connon y colaboradores estudiaron el uso del organocatalizador **XLIII** como catalizador bifuncional en la adición de aldehídos y cetonas a nitroalquenos (Esquema XVIII).⁴⁹ Los correspondientes productos finales se obtuvieron con buenos rendimientos (56-97%), buenas relaciones diastereoméricas (2:1-20:1) y buenas enantioselectividades (65-99%).

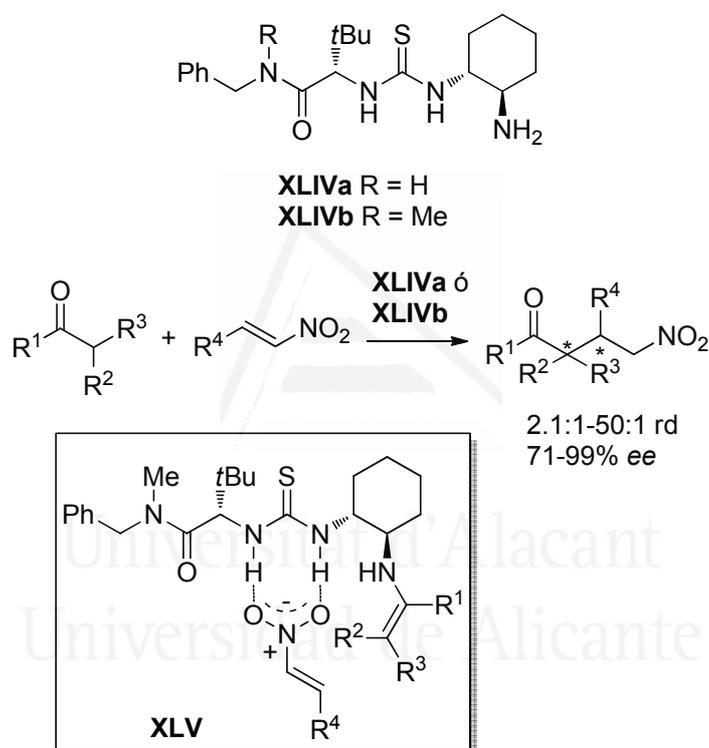


Esquema XVIII. Adición Michael estereoselectiva de aldehídos y cetonas a nitroalquenos organocatalizada por **XLIII**.

Grandes avances han tenido lugar en el desarrollo de catalizadores bifuncionales incluyendo una amina primaria y una tiourea para la adición Michael de compuestos enolizables carbonílicos a nitroalquenos. Así, después de algunos experimentos variando los parámetros estándar de la reacción, la tiourea **XLIVa** fue seleccionada como el mejor catalizador para

⁴⁹ McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.

la reacción de aldehídos a nitroalquenos (Esquema XIX).⁵⁰ Por otro lado, el catalizador **XLIVb** dio lugar a mayores niveles de conversión y enantioselectividades con cetonas.⁵¹ El estado de transición responsable de la estereoselectividad es mostrado en la especie **XLV**, en el que la (*Z*)-enammina intermedia está favorecida y el nitroalqueno es activado mediante un doble enlace de hidrógeno con la tiourea.



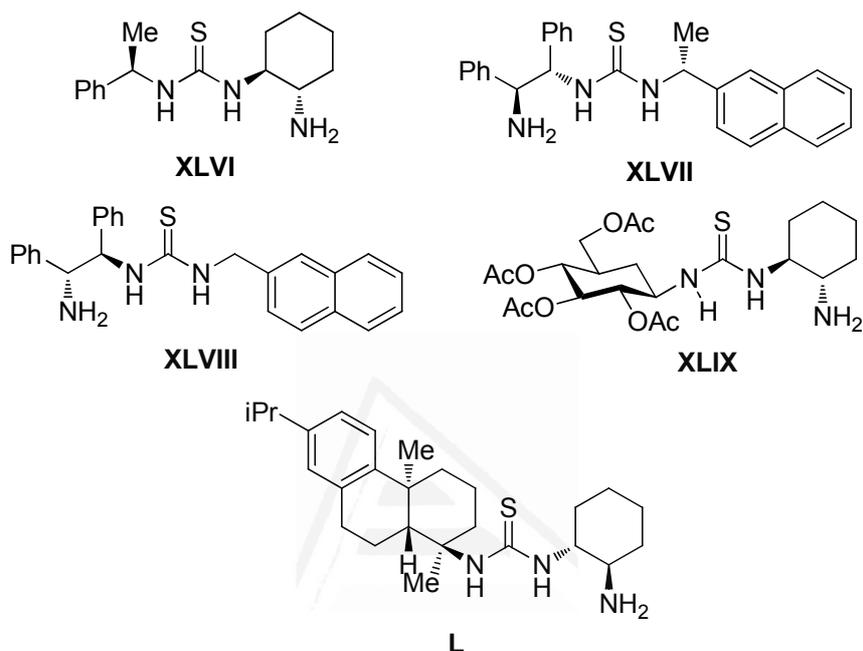
Esquema XIX. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos y cetonas a nitroalquenos organocatalizada por **XLIVa** ó **XLIVb**.

Vista la eficacia del grupo tiourea como elemento donador de enlace de hidrógeno, una gran variedad de catalizadores derivados de 1,2-diaminas

⁵⁰ Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366.

⁵¹ Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *128*, 7170.

quirales fueron sintetizados tales como **XLVI**,⁵² **XLVII**,⁵³ **XLVIII**,⁵⁴ **XLIX**,⁵⁵ y **L**,⁵⁶ y fueron utilizados con éxito en la reacción de adición Michael enantioselectiva de aldehídos y cetonas a nitroalquenos.



El grupo sulfamida ha sido utilizado como una alternativa a la función tiourea como elemento donador de enlace de hidrógeno. De esta forma, organocatalizadores como **LI** han sido utilizados en la reacción de adición aldehídos a nitroalquenos.⁵⁷ Los autores plantearon un ciclo catalítico en el cual la reacción funcionaba vía enamina y con activación del electrófilo mediante doble enlace de hidrógeno por parte del grupo sulfamida (Figura VI). Cabe señalar que se empleó una base como aditivo, la cual favorece la

⁵² Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826.

⁵³ (a) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451. (b) Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Catal. Today* **2007**, *121*, 151.

⁵⁴ He, T.; Gu, Q.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3195.

⁵⁵ Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923.

⁵⁶ Jiang, X.; Zhang, Y.; Chan, A. S.-C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 153.

⁵⁷ Zhang, X.-j.; Liu, S.-p.; Li, X.-m.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2009**, 833.

formación de la enamina después de la adición del aldehído y la desprotonación del catión iminio formado tras la adición para posterior hidrólisis conduciendo al aducto final y empezar, de nuevo, el ciclo catalítico.

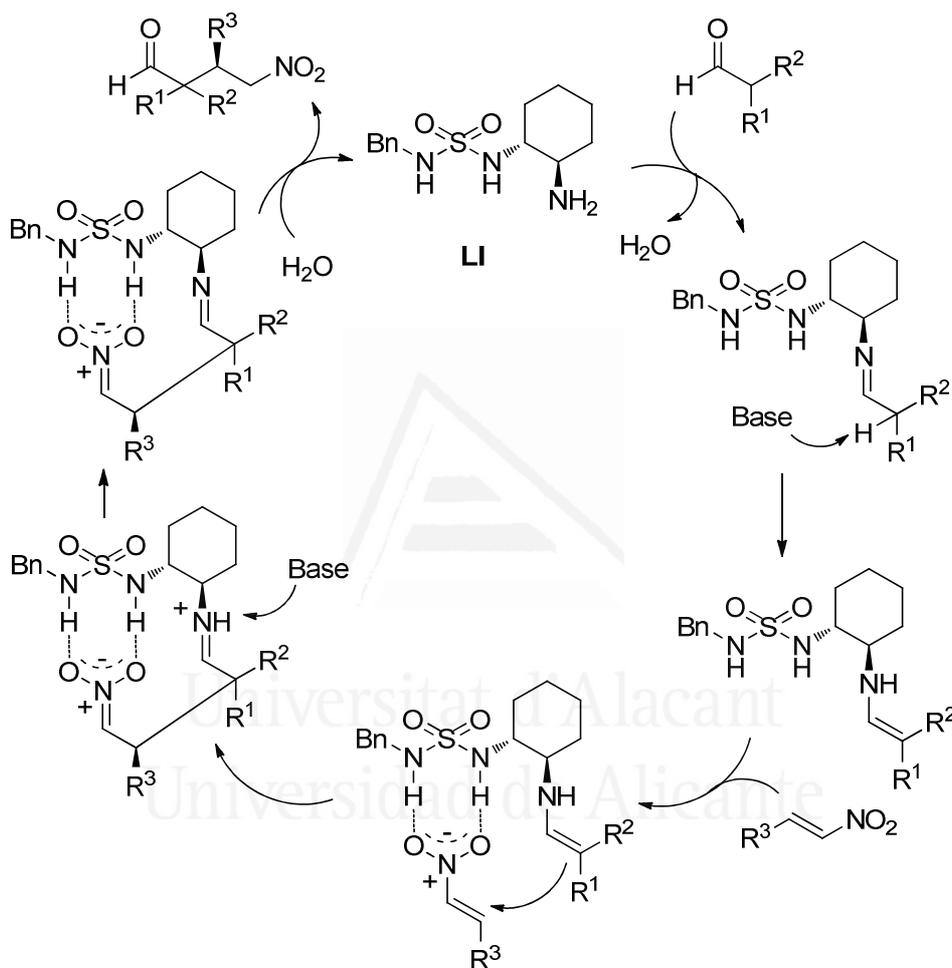


Figura VI. Ciclo catalítico para el organocatalizador **LI**.

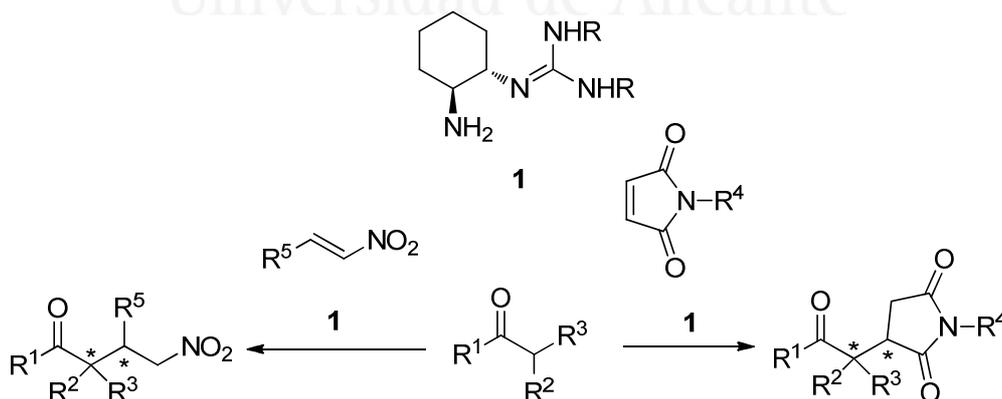


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2. OBJETIVOS

Pese al mencionado valor de las guanidinas como organocatalizadores en síntesis asimétrica, no se han sintetizado hasta la fecha organocatalizadores con un grupo guanidino como elemento donador de enlace de hidrógeno, quedando su campo de aplicación reducido exclusivamente a procesos estereoselectivos que engloban la desprotonación de especies pronucleófilas con hidrógenos en α altamente ácidos. Asimismo, la síntesis enantioselectiva de succinimidas y compuestos carbonílicos γ -nitrados es interesante debido a las propiedades biológicas y el valor sintético de estos productos. A la vista de ello, nuestro grupo de investigación se planteó el siguiente objetivo:

Sintetizar nuevos organocatalizadores **1** y sus enantiómeros, a partir de *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas enantiopuras que posean una amina primaria y un grupo guanidino, para emplearlos como organocatalizadores quirales en reacciones de adición Michael enantioselectivas de aldehídos y cetonas a maleimidas y a β -nitroalquenos para sintetizar las correspondientes succinimidas y compuestos carbonílicos γ -nitrados enantioméricamente enriquecidos.





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

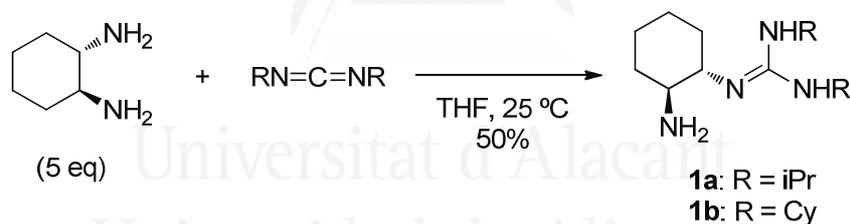
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS



3.1. AMINO GUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS

3.1.1. Preparación de las aminoguanidinas

Las aminoguanidinas primarias **1a** y **1b**, que han sido empleadas como organocatalizadores en este estudio, fueron preparadas con un 50% de rendimiento mediante la monoguanilación de (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (5 eq) con las carbodiimidias comerciales diisopropilcarbodiimida (DIC) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC), respectivamente, en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente durante 48 h (Esquema 1). Las aminoguanidinas **1** fueron purificadas por cromatografía de columna [CH₂Cl₂/MeOH 8:2 (v/v)] y, posteriormente, recristalizadas en MeOH/Et₂O.

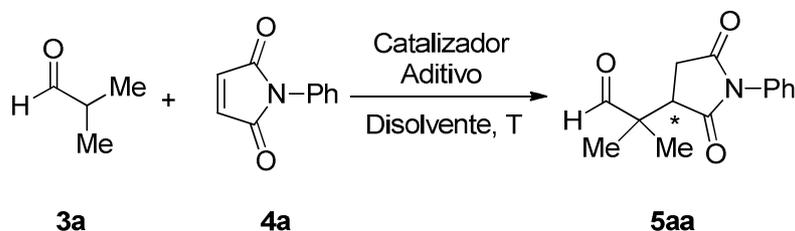


Esquema 1. Preparación de aminoguanidinas primarias quirales **1**.

3.1.2. Estudios de optimización

Inicialmente, se escogió la reacción entre isobutiraldehído (**3a**) y *N*-fenilmaleimida (**4a**) como reacción modelo a optimizar (Tabla 1). Así, la reacción entre estos dos compuestos, organocatalizada por la aminoguanidina **1a** (20% molar) fue llevada a cabo en tolueno a temperatura ambiente dando lugar a la succinimida (*R*)-**5aa** con un 51% de rendimiento y un 76% *ee* (Tabla 1, entrada 1).

Tabla 1. Reacción de adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a *N*-fenilmaleimida. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	Catalizador (% molar)	Aditivo (% molar)	Disolvente	T (°C)	t (d)	Rto (%) ^a	ee (%) ^b
1	1a (20)	-	PhMe	25	2	51	76 (<i>R</i>)
2	1b (20)	-	PhMe	25	2	90	48 (<i>R</i>)
3	1a (20)	-	Acetona	25	2	47	57 (<i>R</i>)
4	1a (20)	-	TBME	25	2	12	64 (<i>R</i>)
5	1a (20)	-	MeNO ₂	25	2	30	46 (<i>R</i>)
6	1a (20)	-	MeOH	25	2	15	68 (<i>R</i>)
7	1a (20)	-	DMF	25	2	55	82 (<i>R</i>)
8	1a (20)	-	H ₂ O	25	1	70	80 (<i>R</i>)
9	1a (20)	-	DMF/H ₂ O ^c	25	2	99	85 (<i>R</i>)
10	1a (20)	-	DMF/H ₂ O ^d	25	2	99	88 (<i>R</i>)
11	1a (20)	-	DMF/H ₂ O ^e	25	2	99	84 (<i>R</i>)
12	1a (20)	-	DMF/H ₂ O ^d	15	3	88	87 (<i>R</i>)
13	1a (10)	-	DMF/H ₂ O ^d	25	3	99	83 (<i>R</i>)
14	1a (20)	PhCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	1	99	84 (<i>R</i>)
15	1a (20)	Et ₃ N (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	0.7	67	73 (<i>R</i>)
16	1a (20)	DABCO (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	0.7	99	80 (<i>R</i>)
17	1a (20)	DBU (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	0.7	73	76 (<i>R</i>)
18	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	0.7	99	86 (<i>R</i>)
19	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^d	0	2	99	91 (<i>R</i>)
20	<i>ent-1a</i> (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^d	0	2	98	91 (<i>S</i>)

^a Rendimiento tras cromatografía de columna. ^b Enantioselectividad y estereoquímica absoluta determinadas por análisis en HPLC quiral (ver Parte Experimental). ^c 1:1 (v/v). ^d 2:1 (v/v). ^e 4:1 (v/v).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral (ver Parte Experimental). Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **5aa** racémico, utilizando 4-metilbencilamina como catalizador en tolueno y a temperatura ambiente. La configuración absoluta de **5aa** se determinó mediante comparación con los

tiempos de retención relativos descritos en la bibliografía para este producto (ver Parte Experimental).

Se usaron las mismas condiciones de reacción utilizando la aminoguanidina primaria **1b** como organocatalizador, resultando mayor rendimiento químico del aducto (*R*)-**5aa**, pero solo con un 48% *ee* (Tabla 1, entrada 2). Los grupos ciclohexilos en **1b** presentan mayor impedimento estérico que los grupos isopropilos en **1a**, lo cual podría desfavorecer la coordinación de la maleimida y que la enantioselectividad se vea reducida. Así, el estudio de optimización continuó utilizando **1a** como catalizador.

Se ensayó el uso de otros disolventes, como la acetona, *tert*-butil metil éter (TBME), nitrometano y metanol, pero la enantioselección observada para (*R*)-**5aa** fue mucho menor que cuando se empleó tolueno (Tabla 1, entradas 3-6). Sin embargo, el uso de *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente incrementó la enantioselectividad de (*R*)-**5aa** a un 82%, pero con un rendimiento moderado (Tabla 1, entrada 7), mientras que el uso de agua como disolvente aumentó el rendimiento químico y la velocidad de reacción, y solo disminuyó ligeramente la enantioselección (Tabla 1, entrada 8). Sin embargo, durante la reacción en agua se observó que la *N*-fenilmaleimida se disolvía muy lentamente en el medio de reacción, al contrario que el catalizador **1a**, pudiéndose observar restos de producto de partida sin reaccionar en las paredes del matraz de reacción, lo cual podría ser la causa del rendimiento observado. A la vista de ello, se planteó la posibilidad de ensayar una mezcla de agua con un disolvente orgánico que favoreciera la solubilidad de la *N*-fenilmaleimida para así mejorar el rendimiento de la reacción, sin comprometer demasiado la enantioinducción del proceso. Puesto que la DMF es un disolvente que presenta buena

miscibilidad con el agua y había dado lugar a una enantioselectividad idéntica a la obtenida con agua como disolvente, se ensayaron combinaciones de DMF/H₂O como disolvente de la reacción (Tabla 1, entradas 9-11), obteniendo así rendimientos cuantitativos de (*R*)-**5aa** con el valor más alto de exceso enantiomérico (88%) usando una mezcla DMF/H₂O 2:1 (v/v) (Tabla 1, entrada 10).

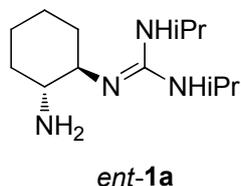
Una vez encontrado el disolvente más apropiado para la reacción [DMF/H₂O 2:1 (v/v)], se disminuyó la temperatura hasta los 15 °C con la idea de incrementar la enantioselectividad, pero el valor de exceso enantiomérico permaneció esencialmente inalterado con la diferencia de que el tiempo de reacción aumentó considerablemente (Tabla 1, entrada 12). Al disminuir aún más la temperatura del sistema (0 °C) se detuvo prácticamente la reacción. Además, disminuyendo la cantidad del catalizador hasta un 10% molar se redujo la velocidad de reacción y disminuyó ligeramente la enantioselectividad de (*R*)-**5aa** (Tabla 1, entrada 13).

A continuación, se exploró el posible efecto de la presencia de aditivos. Así, la adición de ácido benzoico (20% molar) redujo un poco la enantioselección de (*R*)-**5aa**, aunque incrementó la velocidad de reacción (Tabla 1, entrada 14). También se ensayaron compuestos básicos como aditivos, teniendo en cuenta trabajos previamente publicados en los que su uso aceleraba los ciclos catalíticos cuando organocatalizadores formadores de enaminas están involucrados (ver Figura VI, apartado 1.3.).⁵⁷ Así, la adición de trietilamina (20% molar) disminuyó considerablemente el tiempo de reacción, pero dio lugar a una menor enantioselección para (*R*)-**5aa** (Tabla 1, entrada 15). Además, la adición de un 20% molar de otras bases orgánicas tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) disminuyeron el tiempo de reacción, pero originando valores de *ee* menores para (*R*)-**5aa** comparados a cuando no se hacía uso de aditivo (Tabla 1, entradas 16 y 17).

Sin embargo, la adición de un 20% molar de imidazol a la mezcla de reacción no solo incrementó la velocidad de la misma y dio un rendimiento cuantitativo de (*R*)-**5aa**, sino también un valor de 86% *ee*, un valor similar al obtenido sin aditivo básico (Tabla 1, entrada 18). Bajo estas últimas condiciones, la temperatura de reacción fue entonces disminuida hasta 0 °C para permitir la obtención de la succinimida (*R*)-**5aa** con un rendimiento cuantitativo y un 91% *ee* (Tabla 1, entrada 19). Así, la adición de imidazol como aditivo permitió reducir la temperatura del sistema e incrementar la enantioselectividad en un tiempo de reacción aún aceptable. Cabe mencionar que se llevó a cabo la reacción a temperaturas menores a 0 °C (hasta -10 °C), observándose la congelación del medio de reacción, lo cual hacía imposible su agitación.

Con la idea de lograr una enantioinducción opuesta, se preparó la aminoguanidina primaria *ent*-**1a** con un 51% de rendimiento siguiendo el mismo procedimiento que en el caso de su enantiómero **1a**, pero partiendo del enantiómero (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina. Esta aminoguanidina primaria se utilizó como organocatalizador en la reacción modelo entre isobutiraldehído y *N*-fenilmaleimida en las condiciones de reacción ya optimizadas [DMF/H₂O 2:1 (v/v), imidazol (20% molar), 0°C] dando lugar a la succinimida enantiómera esperada (*S*)-**5aa** con un 98% de rendimiento químico y un 91% *ee* (Tabla 1, entrada 20).

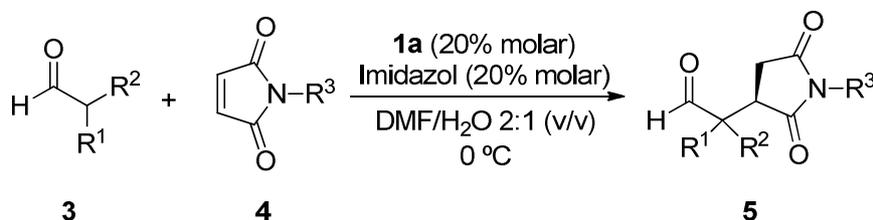


3.1.3. Estudio de otros sustratos

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas [**1a** (20% molar), imidazol (20% molar), DMF/H₂O 2:1 (v/v), 0 °C], se procedió a extender la aplicación de esta metodología organocatalítica a otros aldehídos y maleimidias (Tabla 2).

En primer lugar se varió el sustituyente sobre el nitrógeno de la maleimida. Así, cuando el isobutiraldehído fue tratado con *N*-fenilmaleimidias con sustituyentes halogenados en el anillo aromático, tales como un grupo cloro en las posiciones 3 y 4 (**4b** y **4c**, respectivamente) ó un grupo bromo en la posición 4 (**4d**), las enantioselectividades de las succinimidias obtenidas cuantitativamente (*R*)-**5ab**, (*R*)-**5ac** y (*R*)-**5ad** se incrementaron a 95, 92 y 96%, respectivamente (Tabla 2, entradas 2-4). Cuando un grupo metoxilo donador de carga electrónica se encontraba presente, como es el caso de **4e**, la enantioselectividad de la correspondiente succinimida (*R*)-**5ae** disminuyó a 89% (Tabla 2, entrada 5). Por otra parte, la presencia de un grupo 4-acetoxi, como en la maleimida **4f**, dio lugar a la succinimida (*R*)-**5af** con un 94% *ee* (Tabla 2, entrada 6).

Tabla 2. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias organocatalizada por la aminoguanidina **1a**.



Entrada	Aldehído R ¹ , R ²	No	Maleimida R ³	No	t (d)	Succinimida	Rto (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	Me, Me	3a	Ph	4a	2	(<i>R</i>)- 5aa	99	91
2	Me, Me	3a	3-ClC ₆ H ₄	4b	3	(<i>R</i>)- 5ab	99	95
3	Me, Me	3a	4-ClC ₆ H ₄	4c	3	(<i>R</i>)- 5ac	99	92
4	Me, Me	3a	4-BrC ₆ H ₄	4d	2	(<i>R</i>)- 5ad	97	96
5	Me, Me	3a	2-MeOC ₆ H ₄	4e	2	(<i>R</i>)- 5ae	95	89
6	Me, Me	3a	4-AcOC ₆ H ₄	4f	2	(<i>R</i>)- 5af	98	94
7	Me, Me	3a	Bn	4g	2	(<i>R</i>)- 5ag	99	87
8	Me, Me	3a	Me	4h	2	(<i>R</i>)- 5ah	99	89
9	Me, Me	3a	H	4i	1	(<i>R</i>)- 5ai	99	84
10	Et, Et	3b	Ph	4a	4	(<i>R</i>)- 5ba	85	95
11	-(CH ₂) ₄ -	3c	Ph	4a	4	(<i>R</i>)- 5ca	92	93
12	-(CH ₂) ₅ -	3d	Ph	4a	4	(<i>R</i>)- 5da	90	93
13	Me, H	3e	Ph	4a	1	(<i>S/R</i>)/(<i>R,R</i>)- 5ea	99 ^d	87/87
14	Bn, H	3f	Ph	4a	1	(<i>S/R</i>)/(<i>R,R</i>)- 5fa	99 ^e	79/74

^a Rendimiento tras cromatografía de columna. ^b Enantioselectividades determinadas por análisis en HPLC quiral. ^c Configuración absoluta determinada por análisis en HPLC quiral basada en el orden de elución de los enantiómeros (ver Parte Experimental). ^d Mezcla de diastereoisómeros 1.2:1, determinado por RMN ¹H (300 MHz) en el crudo de reacción. ^e Mezcla de diastereoisómeros 1.9:1 determinado por RMN ¹H (300 MHz) en el crudo de reacción.

También se usaron maleimidias con grupos diferentes a *N*-arilos para la adición conjugada con isobutiraldehído. Así, la *N*-bencilmaleimida (**4g**) dio lugar a la correspondiente succinimida (*R*)-**5ag** con un 87% *ee*, y la *N*-metilmaleimida (**4h**) permitió obtener el aducto Michael (*R*)-**5ah** cuantitativamente con un 89% *ee* (Tabla 2, entradas 7 y 8). Además, la simple maleimida (**4i**) dio lugar a la succinimida (*R*)-**5ai** con un exceso enantiomérico de 84% y con un rendimiento químico cuantitativo (Tabla 2,

entrada 9). Sin embargo, cuando se utilizó un análogo oxigenado, como el anhídrido maleico, no se produjo la reacción de adición.

A continuación, se emplearon otros aldehídos α,α -disustituídos como pro-nucleófilos en la adición Michael enantioselectiva organocatalizada a *N*-fenilmaleimida. Así, la reacción con 2-etilbutanal (**3b**) dio la succinimida (*R*)-**5ba** con un 95% *ee*, mientras que el ciclopentanocarboxaldehído (**3c**) y el ciclohexanocarboxaldehído (**3d**) dieron lugar a las correspondientes succinimidias (*R*)-**5ca** y (*R*)-**5da**, respectivamente, ambas con un 93% *ee* (Tabla 2, entradas 11 y 12). Por otra parte, el uso de aldehídos α -monosustituídos tales como el propanal (**3e**) y 3-fenilpropanal (**3f**) dió lugar cuantitativamente a los aductos (*S,R*)/(*R,R*)-**5ea** y (*S/R*)/(*R/R*)-**5fa**, respectivamente, como mezclas de diastereoisómeros con excesos enantioméricos de 87 y 79%, respectivamente, para el diastereoisómero mayoritario (Tabla 2, entradas 13 y 14). Cabe mencionar que el uso de otros aldehídos α,α -disustituídos, tales como el 2-fenilpropanal, dieron lugar a conversiones pobres de los correspondientes aductos tras varios días de reacción e, incluso, llevando a cabo las reacciones a temperatura ambiente. Además, el uso de cetonas como pro-nucleófilos como la acetona ó la ciclohexanona no dió lugar a ninguna reacción química.

3.1.4. Determinación de la configuración absoluta de los aductos Michael

La configuración absoluta de las succinimidias conocidas fue asignada por análisis de HPLC quiral, comparándose los tiempos de retención de los enantiómeros con los descritos en la bibliografía (ver Parte Experimental), mientras que la configuración de las succinimidias no descritas fue asignada por analogía. Además, el aldehído (*R*)-**5ad** se oxidó espontáneamente a su

correspondiente ácido (*R*)-**6ad** tras estar en contacto con el aire durante varios días. La recristalización de este compuesto en *n*-hexano/AcOEt dio lugar a cristales apropiados para su análisis de por difracción de rayos X (ver Figura 1). De esta forma, la estereoquímica *R* asignada se confirmó tras refinamiento de mínimos cuadrados de Sheldrick de la estructura, el cual dio un parámetro Flack de $\chi = 0000(13)$.

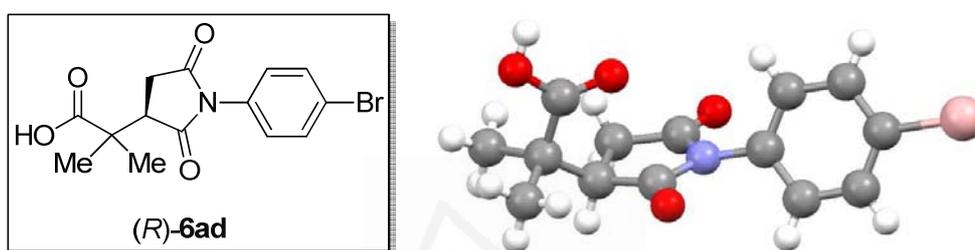
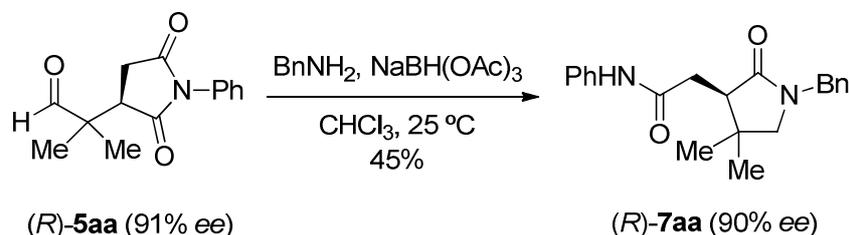


Figura 1. Estructura cristalina (rayos X) de (*R*)-**6ad**.

3.1.5. Síntesis de γ -lactamas

Con el fin de ilustrar la utilidad sintética de las succinimidas **5** como productos de partida en la síntesis de compuestos de interés, se llevó a cabo una síntesis one-pot de una γ -lactama.¹⁹ Así, el crudo de la succinimida enantioenriquecida (*R*)-**5aa** (91% *ee*), obtenido al evaporar el disolvente de la adición Michael de isobutiraldehído y *N*-fenilmaleimida en las condiciones optimizadas (Tabla 2, entrada 1), fue disuelto en cloroformo y tratado con bencilamina y triacetoxiborohidruro de sodio. La consecuente ciclación espontánea dio origen a la lactama (*R*)-**7aa**, esencialmente con la misma enantioselectividad que la succinimida de partida (90% *ee*) y con un rendimiento moderado (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de la γ -lactama (*R*)-**7aa** a partir de la succinimida (*R*)-**5aa** mediante un proceso one-pot.

3.1.6. Cálculos teóricos

El sentido de la enantioinducción logrado en esta reacción organocatalítica empleando las aminoguanidinas **1** resultó más bien inesperado. Así, la estereoquímica *R* observada para todas las succinimidias sintetizadas **5**, obtenida empleando el organocatalizador **1a** derivado de la (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, es la misma que la que se observa empleando como organocatalizadores aminotiureas sintetizadas a partir de la enantiómera (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina.^{32b} Esto indicaría que esta misma reacción empleando tiureas como organocatalizadores ocurre a través de un estado de transición distinto, conduciendo a una estereoinducción opuesta en las succinimidias obtenidas.

Para intentar determinar el origen de esta enantioselectividad se llevaron a cabo cálculos teóricos para descubrir los modos de activación por enlace de hidrógeno durante el estado de transición que conduce a la formación del enlace C-C. Las estructuras fueron optimizadas con el método B3LYP/6-311+G** y las energías *single-point* fueron obtenidas con el método M06-2X/6-311+G**, en ambos casos considerando los efectos del disolvente (agua, IEFPCM). Se comparó la reacción entre **3a** y **4a** catalizada por la aminotiurea **XXXII** [derivada de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-

diamina] (ver apartado 1.2.2.) y la aminoguanidina **1a** [derivada de la (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina] Se asumió que la reacción se iniciaba por la formación de una enamina intermedia entre el grupo NH₂ libre del catalizador y el aldehído. Interacciones de enlace de hidrógeno deberían entonces producirse entre la maleimida y las funciones NH (uno o dos NH) de las estructuras de tiourea y guanidina. Como se esperaba, los primeros cálculos mostraron que la tiourea activa a la maleimida en el estado de transición para dar lugar al enantiómero *R* preferentemente [Figura 2, 8.3 kcal/mol (*R*) vs 14.9 kcal/mol (*S*)].

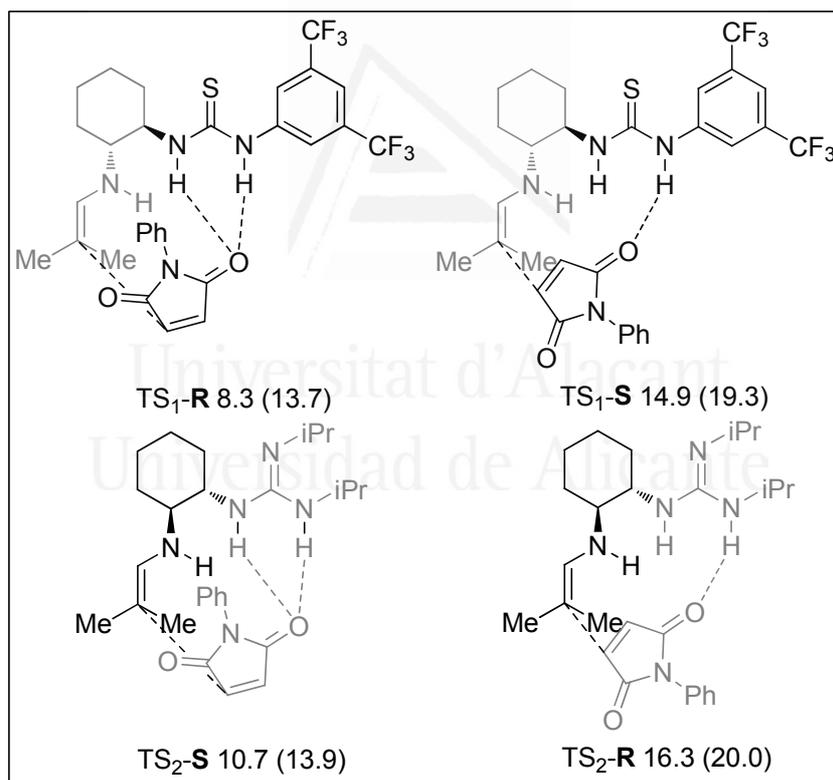


Figura 2. Activación por enlace de hidrógeno empleando la aminotiourea **XXXII** y la aminoguanidina **1a**. Valores de energía libre de Gibbs (*G*) obtenidos con el método M06-2X/6-311+G** (agua). Los valores en paréntesis corresponden al método B3LYP.

En el caso de la tiourea **XXXII**, la formación de dos enlaces de hidrógeno en el estado de transición para obtener el enantiómero *R* y un único enlace de hidrógeno en dicho estado para dar lugar al *S* aparenta ser un explicación parcial para esta preferencia. Un análisis más detallado de las estructuras mostró que la tiourea en TS₁-**S** está ligeramente distorsionada para acomodar el enlace de hidrógeno con la maleimida, la cual podría inducir a la correspondiente penalización energética.

Además, se encontró que una disposición similar de los grupos NH en el caso de la guanidina conduciría a una preferencia enantiomérica similar (Figura 2), y el estado de transición TS₂-**S** (10.7 kcal/mol) estaría altamente favorecido con respecto al estado de transición TS₂-**R** (16.3 kcal/mol). De esta forma, la preferencia computacional de la tiourea por el enantiómero *R* es equivalente a la preferencia de la guanidina **1a** por el *S*. Esto obviamente entra en contradicción con los resultados experimentales, los cuales muestran un gran exceso enantiomérico a favor de la configuración *R*. Se asumió entonces que un patrón de coordinación distinto era necesario para explicar estos hechos experimentales, encontrándose dos posibles conformaciones principales para una ciclohexilguanidina modelo (Figura 3, **G-1** y **G-2**) que no presentaban sus grupos NH en la disposición paralela necesaria para la activación por doble enlace de hidrógeno de la maleimida, sino dos grupos NH orientados en direcciones opuestas. Por contra, la ciclohexiltiourea modelo presentaba ambas conformaciones principales (Figura 3, **T-1** y **T-2**) con energías similares, y una de ellas (**T-1**) disponía de la disposición necesaria de los grupos NH para alcanzar las estructuras tipo TS₁ de la Figura 2.

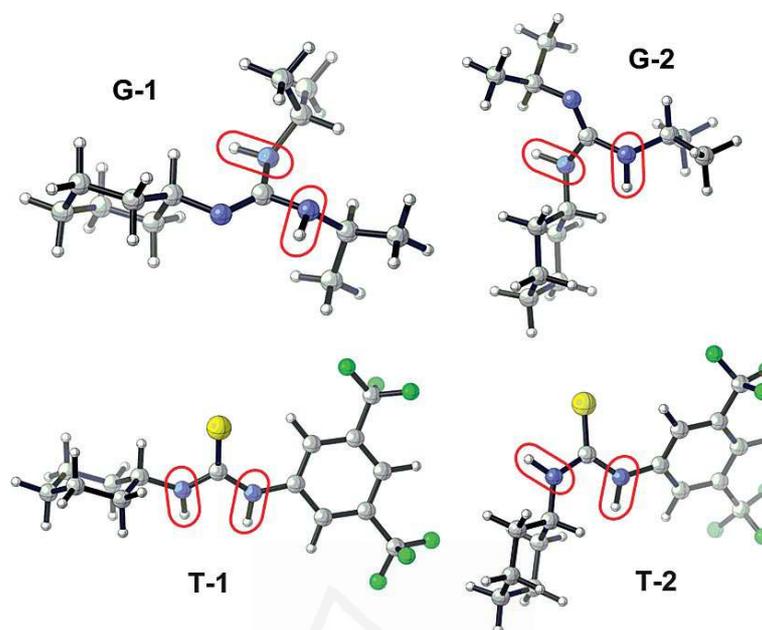


Figura 3. Conformaciones más estables para los modelos de ciclohexilguanidina (**G-1** y **G-2**) y ciclohexiltiourea (**T-1** y **T-2**).

Como resultado, los estados de transición TS_2 mostrados en la Figura 2 no eran probablemente los responsables de la activación ejercida por la guanidina **1a**. En efecto, después de una exhaustiva búsqueda conformacional, aparecieron una pareja de estructuras (Figura 4, TS_3 -**R** y **-S**) en las cuales la activación de la maleimida era asistida por un enlace de hidrógeno con un grupo NH del grupo guanidino apuntando hacia el centro reactivo, y el otro grupo NH apuntando hacia la cara externa del catalizador (similar a **G-1** en la Figura 3). Uno de tales estados de transición (TS_3 -**R**) mostró la energía total de activación más baja encontrada para **1a**, la cual concuerda con los resultados experimentales y predice correctamente el enantiómero *R*. El examen de las energías de los diferentes estados de transición de las Figuras 2 y 4 condujo a la conclusión de que el enantiómero *R* surge de TS_3 -**R** (8.9 kcal/mol), mientras que el enantiómero *S* lo hace

desde TS₂-S (10.7 kcal/mol). Así, los datos obtenidos por el método M06-2X, predijeron correctamente los resultados experimentales, mientras que el uso del método B3LYP mostró una tendencia general similar, pero sin ser concluyente al dar valores de energías muy próximos (14.1 kcal/mol en TS₃-R y 13.9 kcal/mol en TS₂-S).

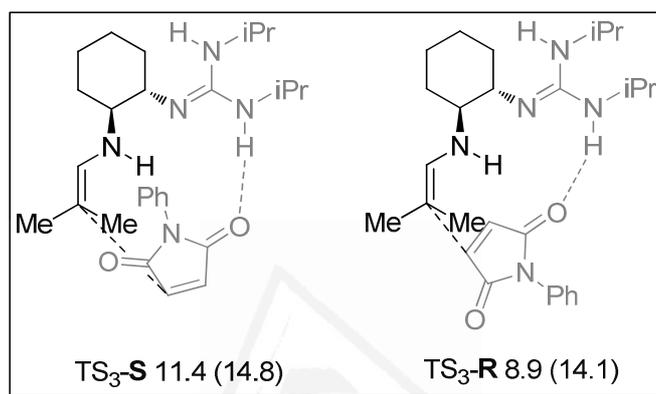
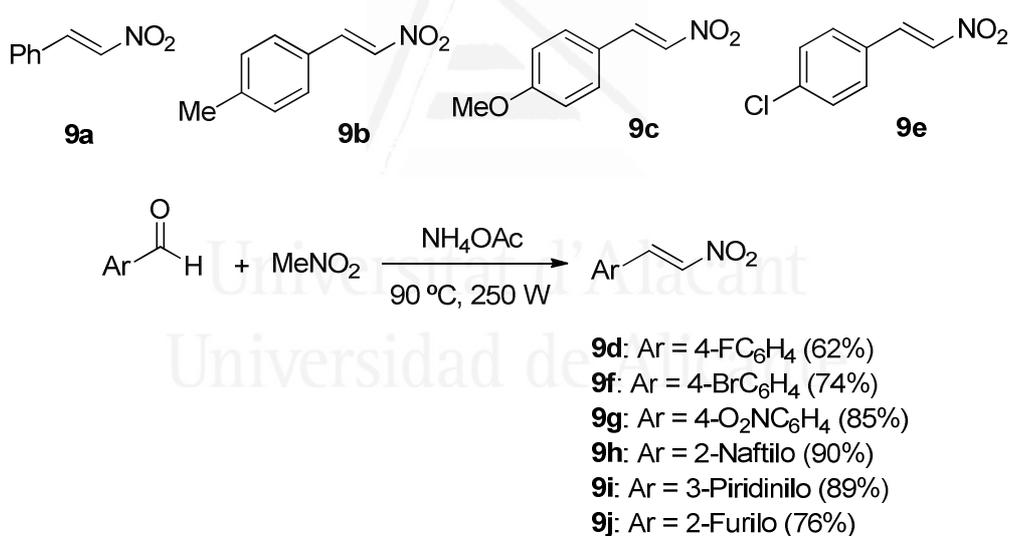


Figura 4. Activación por enlace de hidrógeno empleando la aminoguanidina **1a** (conformación tipo **G-1**). Valores de energía libre de Gibbs (G) calculados por el método M06-2X/6-311+G** (agua). Los valores en parentésis corresponden al método B3LYP.

3.2. AMINO GUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A β -NITROALQUENOS

3.2.1. Preparación de β -nitroalquenos

Los nitroalquenos **9** utilizados como aceptores Michael en este estudio se obtuvieron comercialmente (**9a**, **9b**, **9c** y **9e**) o bien se prepararon (**9d**, **9f**, **9g**, **9h**, **9i**, **9j**) siguiendo un procedimiento previamente descrito,⁵⁸ consistente en la reacción entre el correspondiente aldehído con nitrometano, en presencia de acetato de amonio y a 90 °C bajo la influencia de microondas (250 W) (Esquema 3).



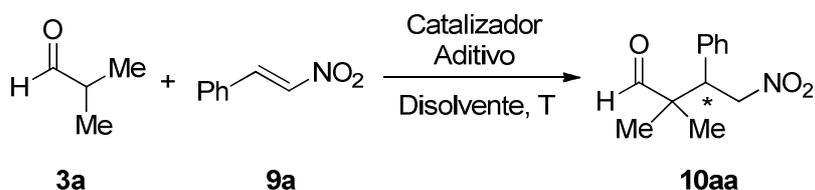
Esquema 3. Preparación de los β -nitroalquenos **9**.

⁵⁸ Rodríguez, J. M.; Pujol, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2629.

3.2.2. Estudios de optimización

Se eligió como reacción modelo a optimizar la producida entre el isobutiraldehído (**3a**) y el *trans*- β -nitroestireno (**9a**) (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción de adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a *trans*- β -nitroestireno. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	Catalizador (% molar)	Aditivo (% molar)	Disolvente	T (°C)	t (d)	Rto (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	1a (20)	-	PhMe	25	5	22	53 (R)
2	1a (20)	Imidazol (20)	PhMe	25	5	92	44 (R)
3	1b (20)	Imidazol (20)	PhMe	25	5	30	27 (R)
4	1a (20)	Imidazol (20)	Acetona	25	5	96	34 (R)
5	1a (20)	Imidazol (20)	TBME	25	5	96	53 (R)
6	1a (20)	Imidazol (20)	MeNO ₂	25	5	74	0
7	1a (20)	Imidazol (20)	MeOH	25	5	99	35 (R)
8	1a (20)	Imidazol (20)	DMF	25	0.7	99	48 (R)
9	1a (20)	Imidazol (20)	H ₂ O	25	0.7	80	71 (R)
10	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^c	25	0.7	99	62 (R)
11	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	0.7	99	67 (R)
12	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	0.7	99	70 (R)
13	1a (20)	PhCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	0.7	<5	63 (R)
14	1a (20)	Et ₃ N (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	0.7	97	60 (R)
15	1a (20)	DABCO (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	0.7	85	70 (R)
16	1a (20)	DBU (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	0.7	90	33 (R)
17	1a (10)	Imidazol (10)	DMF/H ₂ O ^e	25	3	99	70 (R)
18	1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^e	0	2	90	80 (R)
19	<i>ent</i> - 1a (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^e	0	2	87	80 (S)

^a Rendimiento tras cromatografía de columna. ^b Enantioselectividades y estereoquímica absoluta determinadas por análisis en HPLC quiral (ver Parte Experimental). ^c 2/1 (v/v). ^d 1/2 (v/v). ^e 1/4 (v/v).

Inicialmente, se ensayó el uso de la aminoguanidina **1a** (20% molar) como organocatalizador en esta reacción empleando distintos disolventes [tolueno, acetona, TBME, nitrometano, MeOH, H₂O, DMF, DMF/H₂O 2:1

(v,v)] a temperatura ambiente, observando en todos los casos rendimientos en el aducto final (*R*)-**10aa** inferiores al 5%, a excepción del tolueno que dio lugar a un rendimiento químico del 22% y una enantioselectividad moderada (53%) tras 5 días de reacción (Tabla 3, entrada 1).

La configuración absoluta se determinó de acuerdo con el orden de elución de los correspondientes enantiómeros en HPLC quirral (ver Parte Experimental). Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **10aa** racémico, utilizando 4-metilbencilamina como catalizador en tolueno y a temperatura ambiente.

Con la idea de mejorar el rendimiento, se utilizó imidazol (20% molar) como aditivo, algo ya utilizado en el anterior estudio de adición de aldehídos a maleimidas, en las mismas condiciones, dando lugar a un aumento considerable del mismo (92%) pero a un ligero descenso en la enantioselección (44%) para el mismo tiempo de reacción (Tabla 3, entrada 2). Debido a la mejora sustancial en el rendimiento químico se decidió continuar el estudio empleando esta base orgánica como aditivo.

A continuación, se empleó la aminoguanidina **1b** (20% molar) como organocatalizador en las condiciones anteriores [tolueno, imidazol (20% molar), 25 °C] obteniéndose el producto **10aa** con un modesto 30% de rendimiento y un 27% *ee* (Tabla 3, entrada 3). Consecuentemente, se eligió a **1a** como el catalizador para continuar el estudio.

En presencia de imidazol como aditivo, y cambiando el disolvente a acetona, se obtuvo un excelente rendimiento del 96% para el producto (*R*)-**10aa** pero con solo un 34% *ee* (Tabla 3, entrada 4). No obstante, llevando a cabo la reacción en TBME como disolvente se obtuvieron mejores

resultados (96%, 53% *ee*) (Tabla 3, entrada 5), mientras que en otros disolventes tales como MeNO₂ y MeOH se obtuvo el producto final como mezcla racémica y con un 35% *ee*, respectivamente (Tabla 3, entradas 6 y 7). De nuevo, los cambios más pronunciados se observaron al emplear DMF y H₂O como disolventes, obteniendo el aducto (*R*)-**10aa** en un tiempo de reacción mucho menor, con excelentes rendimientos y enantioselectividades del 48 y 71%, respectivamente (Tabla 3, entradas 8 y 9). Así, se decidió ensayar distintas mezclas de DMF/H₂O que ya habían dado lugar a buenos resultados en la síntesis de succinimidias (ver apartado 3.1.2.). Se utilizó en primer lugar una mezcla DMF/H₂O 2:1 (v/v), obteniéndose así el compuesto (*R*)-**10aa** cuantitativamente y con un 62% *ee* (Tabla 3, entrada 10). Asimismo, puesto que el uso de agua como disolvente daba mejores resultados que el uso de la DMF, se amplió la proporción de esta en la mezcla de ambas, llevando a cabo pruebas con mezclas DMF/H₂O 1:2 y 1:4 (v/v), consiguiendo de esta manera el producto final de forma cuantitativa en ambos casos y aumentando la enantioselectividad hasta un 67 y un 70%, respectivamente (Tabla 3, entradas 11 y 12). Puesto que la mezcla DMF/H₂O 1:4 (v/v) daba lugar a mejores resultados que el agua en solitario, fue escogida como el disolvente idóneo para la reacción.

A continuación, se decidió explorar la influencia de otros aditivos alternativos al imidazol en esta reacción enantioselectiva. En primera instancia se empleó ácido benzoico provocando que la reacción apenas tuviera lugar (Tabla 3, entrada 13). Por ello, se ensayaron distintos aditivos básicos tales como trietilamina, DABCO y DBU, dando lugar a buenos rendimientos pero con menores enantioselectividades que cuando se utilizó imidazol (Tabla 3, entradas 14-16).

Asimismo, la disminución de la cantidad de catalizador **1a** (10% molar) supuso únicamente un aumento en el tiempo de reacción, proporcionando los mismos resultados que cuando se utilizó un 20% (Tabla 3, entrada 17). Por otro lado, la reducción de la temperatura a 0 °C supuso un aumento de la enantioselectividad a un 80%, con un buen rendimiento (90%) y en un tiempo de reacción aún aceptable (Tabla 3, entrada 17). De nuevo, al llevar a cabo la reacción a temperaturas menores (hasta -10 °C) se observó la congelación del medio, impidiendo de esta manera su agitación.

Con la intención de obtener una configuración opuesta para el aducto **10aa** se empleó la aminoguanidina *ent*-**1a** en las condiciones óptimas conseguidas [20% molar, imidazol (20% molar), DMF/H₂O 1:4 (v/v), 0° C] obteniendo así el esperado enantiómero (*S*)-**10aa** con el mismo valor de actividad óptica (Tabla 3, entrada 18).

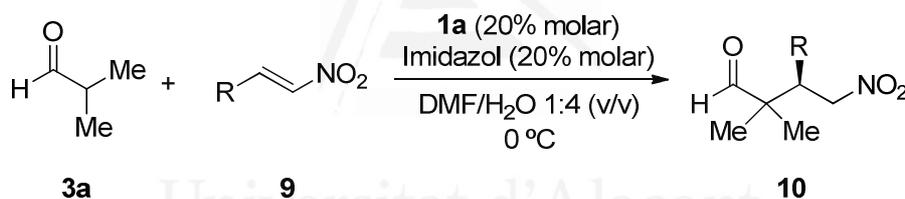
3.2.3. Estudio de otros sustratos

Una vez que el catalizador más eficaz y las condiciones de reacción más apropiadas habían sido establecidos [**1a** (20% molar), DMF/H₂O 1:4 (v/v), imidazol (20% molar), 0 °C] se extendió la aplicación de esta metodología a otras nitroolefinas (Tabla 4).

En primer lugar, se exploró la influencia de grupos electrón-donores en el anillo aromático presente en la nitroolefina. Así, los nitroalquenos con un grupo metilo (**9b**) y metoxilo (**9c**) en la posición 4 del anillo aromático dieron lugar a los correspondientes nitroaductos (*R*)-**10ab** y (*R*)-**10ac** con rendimientos del 75 y el 89% y enantioselectividades del 80 y el 75%, respectivamente (Tabla 4, entradas 2 y 3). Asimismo, la presencia de grupos halógenos en el anillo aromático de la nitroolefina tales como en el producto

fluorado **9d**, clorado **9e** y bromado **9f** mostraron cierta influencia en la enantioselectividad del proceso, dando lugar a los correspondientes aductos (*R*)-**10ad**, (*R*)-**10ae** y (*R*)-**10af** con rendimientos del 73, 90 y 70% y enantioselectividades del 80, 75 y 65%, respectivamente (Tabla 4, entradas 4-6). Es decir, se observó que la enantioselectividad disminuyó al disminuir la electronegatividad del grupo halógeno presente en el anillo aromático. Este efecto debido a la influencia de la presencia de grupos electrón-aceptores en el anillo aromático se confirmó cuando estuvo presente un grupo nitro como el producto nitrado **9g**, dando lugar al aducto (*R*)-**10ag** con un rendimiento químico del 85% y una enantioselectividad del 80% (Tabla 4, entrada 7).

Tabla 4. Adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a β -nitroalquenos organocatalizada por la aminoguanidina **1a**.



Entrada	β -Nitroalqueno R	No	t (d)	γ -Nitroaldehído	Rto (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^{b,c}
1	Ph	9a	2	(<i>R</i>)- 10aa	90	80
2	4-MeC ₆ H ₄	9b	2	(<i>R</i>)- 10ab	75	80
3	4-MeOC ₆ H ₄	9c	2	(<i>R</i>)- 10ac	89	75
4	4-FC ₆ H ₄	9d	2	(<i>R</i>)- 10ad	73	80
5	4-ClC ₆ H ₄	9e	2	(<i>R</i>)- 10ae	90	75
6	4-BrC ₆ H ₄	9f	2	(<i>R</i>)- 10af	70	65
7	4-O ₂ NC ₆ H ₄	9g	2	(<i>R</i>)- 10ag	85	80
8	2-Naftilo	9h	2	(<i>R</i>)- 10ah	75	70
9	3-Piridinilo	9i	2	(<i>R</i>)- 10ai	91	80
10	2-Furilo	9j	2	(<i>R</i>)- 10aj	95	70

^a Rendimiento tras cromatografía de columna. ^b Enantioselectividades determinadas por análisis en HPLC quiral. ^c Configuración absoluta determinada por análisis en HPLC quiral y basada en el orden de elución de los enantiómeros (ver Parte Experimental).

Por otra parte, la presencia de un grupo aromático más voluminoso como en el caso del producto naftilado **9h** supuso una disminución de la enantioselectividad hasta un 70% (Tabla 4, entrada 8).

Finalmente, se ensayaron nitroalquenos con heterociclos en su estructura. Así, los productos con grupos 3-piridinilo **9i** y 2-furilo **9j**, dieron lugar a los aductos (*R*)-**10ai** y (*R*)-**10aj** con excelentes rendimientos y enantioselectividades de un 80 y 70%, respectivamente (Tabla 4, entradas 9 y 10).

Desafortunadamente, aldehídos diferentes del isobutiraldehído dieron lugar a conversiones muy pobres tras varios días de reacción incluso a temperatura ambiente. Asimismo, el uso de cetonas tales como acetona y ciclohexanona no dió lugar a reacción alguna.

3.2.4. Cálculos teóricos

Con el objetivo de justificar el sentido de la enantioselectividad observado en la reacción de adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído y nitroestireno organocatalizada por la aminoguanidina **1a**, se llevaron a cabo cálculos DFT. Durante la realización de los mismos se encontraron dos datos computacionales claves que permitieron descartar que el organocatalizador **1a** estuviera activando al nitroestireno por medio de enlaces de hidrógeno. El primero de ellos fue que el enantiómero mayoritario en una hipotética activación por enlace de hidrógeno sería el *S* (Figura 5), mientras que el obtenido en las condiciones experimentales fue el *R*. Así, se localizaron los dos estados de transición más probables que contenían enlace de hidrógeno entre la guanidina y alguno de los oxígenos del grupo nitro, uno para cada enantiómero. Las energías de activación de TS_{4-S} y TS_{4-R} no

dejaban lugar a duda de que el nitroestireno se acercaría por la cara posterior de la enamina (tal como está representada en la Figura 5), algo lógico puesto que los grupos NH de la guanidina se encuentran también en esa misma cara. Una activación similar hacia el otro enantiómero (TS₄-**R**), exigía que la molécula tuviera que girarse, acercando un grupo NH de la cara posterior a un oxígeno del grupo nitro, colocado en la cara anterior. La tensión creada en este movimiento llevó a un incremento de +1.8 kcal/mol al comparar con TS₄-**S**.

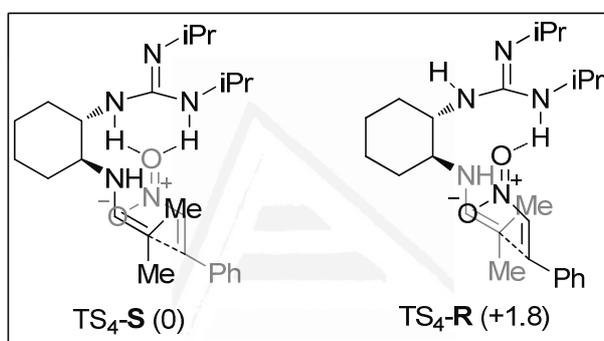


Figura 5. Comparación de estados de transición con enlace de hidrógeno hacia *S* y *R* (método B3LYP/6-311+G**). Valores de $\Delta\Delta G$ entre paréntesis.

El segundo dato clave apareció cuando se compararon dos estados de transición que conducían al enantiómero *S*, el mencionado TS₄-**S** que contenía dos enlaces de hidrógeno intramoleculares, y TS₅-**S** que no contenía ninguno, y en el que la aproximación del nitroestireno se producía por la cara contraria a donde se encuentra el grupo guanidino. Esta comparación produjo un resultado muy relevante (Figura 6). Así, utilizando el método B3LYP/6-311G** en fase gas, es decir en ausencia de disolvente, el estado de transición TS₄-**S** estaba favorecido en 4.2 kcal/mol, debido con seguridad a que la carga negativa desarrollada en el grupo nitro estaba estabilizada por la presencia de enlaces de hidrógeno, y muy desestabilizada en TS₅-**S** por culpa

de su ausencia. Sin embargo, al introducir los factores de corrección de disolvente (PCM, H₂O), la preferencia se invirtió por completo, y fue TS₅-S el que salió favorecido en 1.7 kcal/mol. Esto quería decir, que probablemente también en las condiciones experimentales, la presencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el grupo nitro y el agua circundante era suficiente para activar al nitroalqueno durante la reacción, evitando la formación de enlaces intramoleculares entre la guanidina y el sustrato.

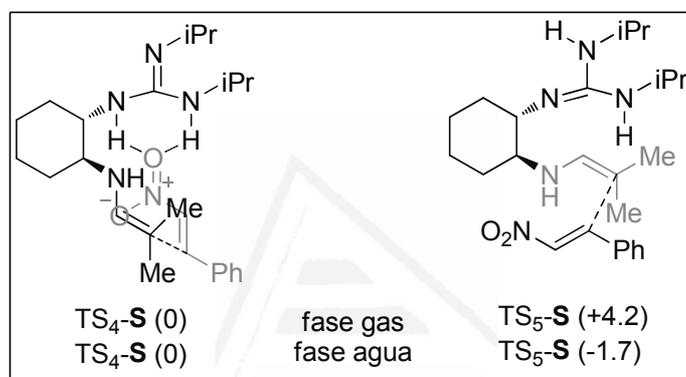


Figura 6. Comparación de estados de transición con y sin enlaces de hidrógeno hacia *S* [método B3LYP/6-311+G** fase gas y (PCM, agua)]. Valores de $\Delta\Delta G$ entre paréntesis.

Parecía claro, por tanto, que en ausencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares, la otra posible alternativa mecanística era la participación del grupo guanidino como sustituyente voluminoso que bloqueaba la cara posterior de la enamina favoreciendo la entrada del nitroalqueno mayoritariamente por la cara anterior. Un problema que surgió en este estudio fue que el abanico de posibles estados de transición se amplió, puesto que no había restricciones conformacionales causadas por enlaces de hidrógeno intramoleculares. Esto llevó a la aparición de un numeroso grupo de estados de transición de energías cercanas, difícil de analizar

cuantitativamente. Como aproximación cualitativa al problema, y empezando por la conformación de la enamina de partida más estable (ver cálculos teóricos en apartado 3.1.6.), se encontraron dos estructuras mayoritarias **G-3a** y **G-3b** (Figura 7), que diferían entre sí en el modo en que se orientaba la enamina con respecto a la guanidina. El análisis de las dos caras de aproximación del nitroestireno a la enamina parecía indicar que en **G-3a** la formación del enantiómero *R* estaba favorecida frente al *S*, que encontraba en general mayor impedimento estérico. Mientras tanto, en **G-3b** parecía haber una ligera preferencia por el acercamiento *S*, en dos caras de similar impedimento estérico. Una situación parecida se podía encontrar en la otra conformación mayoritaria de la guanidina (ver **G-4a** y **G-4b**).

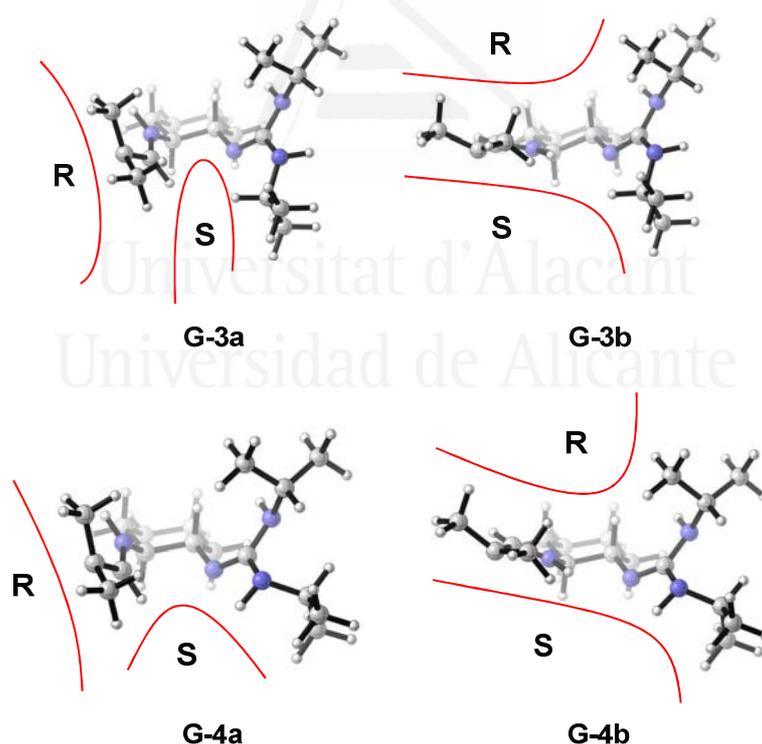


Figura 7. Análisis cualitativo de las 4 principales zonas de ataque de la enamina.

De hecho, los estudios preliminares indicaban que el estado de transición de más baja energía correspondía al enantiómero *R*, TS₆-**R** (27.2 kcal/mol, Figura 8), mientras que el más bajo del enantiómero *S*, TS₆-**S** (28.1 kcal/mol, Figura 8) estaba 0.9 kcal/mol por encima. Hay que indicar de todas formas, que TS₆-**R** y TS₆-**S** no eran los únicos estados de transición responsables de la reactividad, puesto que se localizaron un grupo de unas 3 ó 4 estructuras de energía ligeramente superior, complicando el escenario mecanístico de la reacción. En todo caso, todas estas estructuras de baja energía mencionadas carecían de enlaces de hidrógeno intramoleculares, corroborando que el organocatalizador **1a** inducía enantioselectividad gracias al volumen del grupo guanidino y al impedimento estérico que generaba.

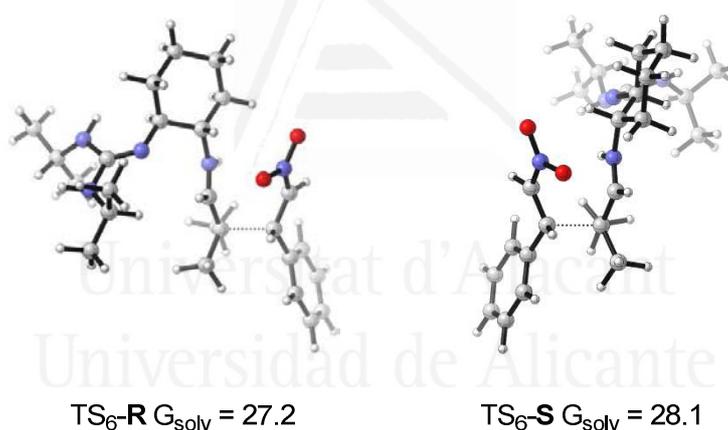


Figura 8. Estados de transición de más baja energía para cada uno de los dos enantiómeros obtenidos por el método B3LYP/6-311+G** (PCM, agua).

Esta tendencia observada para la formación del enantiómero *R* deberá ser analizada más profundamente en cálculos adicionales con la inclusión de moléculas de agua en las estructuras calculadas.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

4. PARTE EXPERIMENTAL



4.1. GENERAL

4.1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes y reactivos empleados fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa. Los aldehídos **3** fueron previamente destilados antes de ser utilizados.

4.1.2. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar.

La refrigeración de los medios de reacción se consiguió con el empleo de un criostato Julabo FT901 digital, acompañado de su sonda de temperaturas y el empleo de un termómetro digital Heidolph EKT 3001.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras se disolvieron en la mínima cantidad de diclorometano y se depositaron sobre el diamante del espectrofotómetro para su medida, a no ser que se indique lo contrario.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se efectuaron con un espectrofotómetro Bruker AC-300 a 300 y 75 MHz, respectivamente, a 25 °C, empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de masas se efectuaron en equipos Agilent MS 5973 (DIP) y HP MS-GC, mediante impacto electrónico (IE, 70 eV). Los espectros de masas de alta resolución (IE) se llevaron a cabo en un equipo Finnigan MAT 95S.

La medida de los valores de rotación específica se realizó a temperatura ambiente usando un polarímetro Perkin-Elmer 341, empleando una lámpara de sodio y una célula de 50 mm de paso de haz.

4.1.3. Cromatografía

La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre gel de sílice Cica-Merck 60 (230-400 mesh ASTM).

La cromatografía de capa fina analítica se realizó sobre láminas recubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck.

Para la determinación de los excesos enantioméricos en HPLC se usaron sistemas Agilent-Hewlett Packard que consistían en una bomba G1311A, un inyector G1313A y un detector G1316A. Las condiciones (columna, eluyente y flujo) y los tiempos de retención se indican en cada caso.

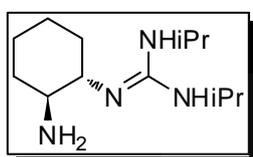
4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

4.2.1. Preparación de aminoguanidinas

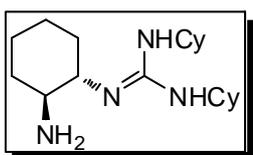
A una disolución de (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (para **1a** y **1b**, 5.71 g, 50 mmoles) ó (1*R*,1*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (para *ent*-**1a**, 5.71 g, 50 mmoles) en THF (10 mL) se le añadió diisopropilcarbodiimida (para **1a** y *ent*-**1a**, 1.55 mL, 10 mmoles) o dicitclohexilcarbodiimida (para **1b**, 2.06 g, 10 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. El disolvente se eliminó a vacío (15 Torr) y se añadió CH₂Cl₂ (10 mL). La disolución se extrajo con HCl (disolución 2 M, 3x10 mL), y la fase acuosa fue basificada con NaOH (disolución 2 M) hasta pH ≈ 9. El agua se evaporó a vacío (15 Torr), y se añadió MeOH (50 mL). Se secó la disolución sobre MgSO₄, se

filtró, y los disolventes fueron evaporados a vacío (15 Torr). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía de columna [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2 (v/v)] para dar lugar a **1a** (1.20 g, 50%), **1b** (1.60 g, 50%) y *ent*-**1a** (1.22 g, 51%). Estas aminoguanidinas fueron posteriormente recristalizadas en $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ con fines analíticos.

Los datos físicos y espectroscópicos para las nuevas aminoguanidinas primarias **1a** y **1b** se muestran a continuación.



1-[(1S,2S)-2-Aminociclohexil]-2,3-diisopropilguanidina (1a): Sólido amarillo; pf 165 °C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.7$ ($c = 1$, MeOH). IR (ATR): $\nu = 3252, 3193, 2973, 2934, 2865, 1607, 1389, 1370, 1167, 1132, 733 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta_{\text{H}} = 3.99$ (m, 4 H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta_{\text{C}} = 154.2, 56.5, 45.8, 33.7, 25.4, 22.8$ ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 240 (5) $[\text{M}]^+$, 144 (100). EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_4$ 240.2314; encontrado 240.2308.



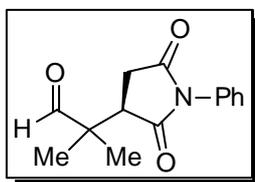
1-[(1S,2S)-2-Aminociclohexil]-2,3-diciclohexilguanidina (1b): Sólido blanco; pf 184 °C ($\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.6$ ($c = 1$, MeOH). IR (ATR): $\nu = 3242, 3182, 2927, 2855, 1608, 1366, 1343, 1146, 1097, 727 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 1.87-1.08 (m, 28H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): $\delta_{\text{C}} = 154.2, 56.6, 52.7, 34.6, 33.9, 33.8, 26.7, 26.2, 26.1, 26.0, 25.4$ ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 320 (2)

$[M]^+$, 224 (100). EMAR (IE): calculado para $C_{19}H_{36}N_4$ 320.2940; encontrado 320.2934.

4.2.2. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias organocatalizada por aminoguanidinas

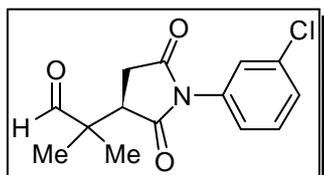
A una disolución de **1** o *ent-1a* (0.04 mmoles), maleimida **4** (0.2 mmoles), e imidazol (2.72 mg, 0.04 mmoles) en DMF/H₂O 2:1 (v/v) (0.5 mL) se le añadió el aldehído **3** (0.4 mmoles), y la mezcla se agitó a justo 0 °C hasta el final de la reacción (controlada por TLC). HCl 2 M (10 mL) fue añadido, y la mezcla se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (2x10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a vacío (15 Torr). El crudo resultante se purificó por cromatografía de columna (*n*-hexano/AcOEt) para dar lugar a los aductos **5**.

Las succinimidias **5aa**, **5ab**, **5ac**, **5ad**, **5ae**, **5ag**, **5ah**, **5ba**, **5ca**, **5da**, **5ea**, y **5fa** ya han sido descritas. Los datos físicos, espectroscópicos y los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para las nuevas succinimidias **5af** y **5ai**, al igual que para el producto oxidado **6ad** se muestran a continuación.



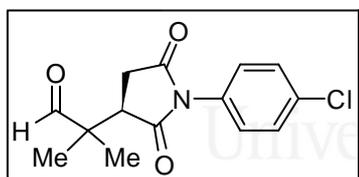
**(R)-(1-Fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropa-
nal (5aa):**^{32b} Sólido blanco; pf 106 °C (*n*-
hexano/AcOEt). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 9.51
(s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 9.5, 5.5
Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 18.3, 9.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 1.33
(s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C = 202.9, 177.0,

174.9, 131.8, 130.2, 129.3, 128.8, 128.5, 126.6, 48.6, 45.0, 31.9, 20.4, 19.7 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.9 mL/min, t_r (minor) = 20.3 min, t_r (mayor) = 25.5 min.



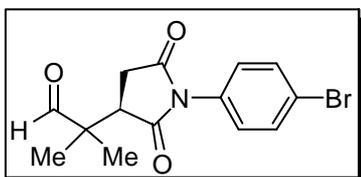
(R)-2-(1-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropanal (5ab):^{32f} Sólido blanco; pf 92 °C (*n*-hexano/AcOEt). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.48$ (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 3.11 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 18.2, 9.5$ Hz, 1H), 2.65-2.57 (dd, $J = 18.2, 9.5$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 202.8, 176.6, 174.4, 134.7, 132.9, 130.2, 128.9, 126.9, 124.8, 48.7, 45.0, 32.0, 20.5, 19.9$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.6 mL/min, t_r (minor) = 25.8 min, t_r (mayor) = 32.5 min.



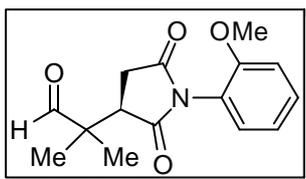
(R)-2-(1-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropanal (5ac):^{32b} Sólido blanco; pf 96 °C (*n*-hexano/AcOEt). RMN ¹H (300

MHz, CDCl₃): $\delta_H = 9.49$ (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 3.12 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 18.1, 5.4$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 202.8, 176.7, 174.6, 134.6, 130.4, 129.5, 127.9, 48.8, 45.1, 32.1, 20.6, 20.0$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.9 mL/min, t_r (minor) = 19.8 min, t_r (mayor) = 36.7 min.



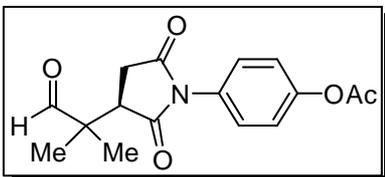
(R)-2-(1-(4-Bromofenil)-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropanal (5ad):^{32f} Sólido blanco; pf 126 °C (*n*-hexano/AcOEt). RMN ¹H (300

MHz, CDCl₃): δ_H = 9.49 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.04-2.92 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C = 202.8, 180.7, 174.6, 132.5, 130.8, 128.2, 128.1, 122.7, 48.8, 45.0, 44.9, 32.1, 20.6, 20.0 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.6 mL/min, t_r (minor) = 31.2 min, t_r (mayor) = 53.5 min.



(R)-2-Metil-2-(1-(2-metoxifenil)-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)propanal (5ae):^{32f} Aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 9.52 (s, 1H), 7.45-7.34

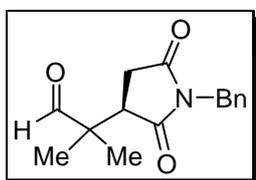
(m, 2H), 7.17-6.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.06-2.97 (dd, *J* = 18.4, 5.8 Hz, 1H), 2.67-2.56 (dd, *J* = 18.4, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C = 202.9, 176.7, 175.1, 130.9, 129.1, 121.0, 112.1, 60.5, 55.8, 48.2, 45.3, 31.6, 19.1, 18.4 ppm. HPLC: Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.6 mL/min, t_r (minor) = 19.7 min, t_r (mayor) = 21.2 min.



Acetato de (R)-4-[3-(2-Metil-1-oxopropan-2-il)-2,5-dioxopirrolidin-1-il]fenilo (5af): Sólido blanco; pf 75 °C (*n*-hexano/AcOEt).

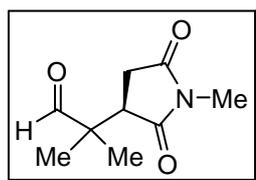
[α]_D²⁰ = +1.1 (c = 1, CHCl₃). IR (ATR): ν = 3055, 2968, 2933, 1703, 1684, 1386, 1260, 1188, 1170, 838, 742 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H =

9.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 18.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 12.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 202.8, 197.3, 176.6, 174.5, 136.9, 136.0, 129.8, 129.3, 126.7, 48.9, 45.2, 32.2, 26.8, 20.7, 20.1$ ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 303 (0.02) $[\text{M}]^+$, 259 (100). EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 303.1107; encontrado 303.1134. HPLC: Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 1.0 mL/min, t_{r} (menor) = 50.2 min, t_{r} (mayor) = 67.7 min.



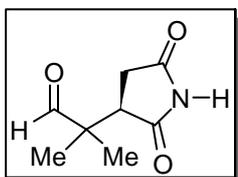
(R)-2-(1-Bencil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropanal (5ag):^{32b} Sólido blanco; pf 60 °C (*n*-hexano/AcOEt). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.48$

(s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 4.71-4.58 (m, 2H), 3.03 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 18.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 18.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 202.8, 177.5, 175.4, 135.7, 128.8, 128.7, 128.0, 48.1, 45.0, 42.5, 31.5, 20.0, 19.1$ ppm. HPLC: Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, t_{r} (menor) = 8.5 min, t_{r} (mayor) = 18.8 min.



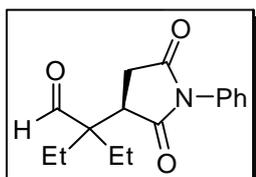
(R)-2-Metil-2-(1-metil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)propanal (5ah):^{32b} Aceite incoloro. RMN ^1H (300

MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.51$ (s, 1H), 3.04 (dd, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 18.2, 9.3$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 202.9, 177.7, 175.8, 48.1, 45.1, 31.6, 24.9, 20.1, 19.1$ ppm. HPLC: Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, t_{r} (mayor) = 15.6 min, t_{r} (menor) = 17.4 min.



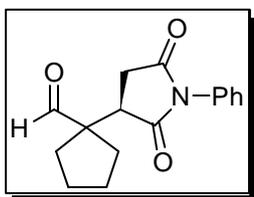
(R)-2-Metil-2-(2,5-dioxo-3-pirrolidinil)propanal (5ai):

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ ($c = 1$, CHCl_3). IR (ATR): $\nu = 3235, 3077, 2973, 2938, 1779, 1698, 1353, 1290, 1179, 804, 659 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.49$ (s, 1H), 8.73 (br, s, 1H), 3.10 (dd, $J = 9.4, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.85 (dd, $J = 18.4, 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.51 (dd, $J = 18.4, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 202.9, 178.3, 176.2, 48.0, 46.3, 32.8, 20.1, 19.4$ ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 169 (0.66) $[\text{M}]^+$, 69 (100). EMAR (IE): calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 169.0739; encontrado 169.0738. HPLC: Chiralpak AD-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 85:15, 1.0 mL/min, t_{r} (mayor) = 22.5 min, t_{r} (menor) = 30.4 min.



(R)-2-Etil-2-(1-fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)butanal (5ba):^{32a} Sólido blanco; pf 100 °C (*n*-hexano/AcOEt).

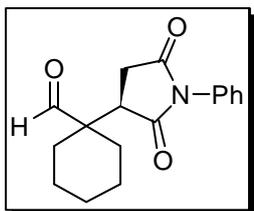
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.64$ (s, 1H), 7.57-7.28 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 9.5, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.70 (dd, $J = 18.4, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.01 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 204.1, 177.3, 175.0, 131.9, 129.2, 128.7, 126.5, 54.6, 41.9, 31.7, 24.4, 23.2, 8.2, 8.1$ ppm. HPLC: Chiralpak AS-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.8 mL/min, t_{r} (mayor) = 20.6 min, t_{r} (menor) = 23.2 min.



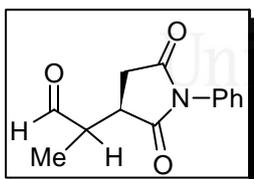
(R)-1-(1-Fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)ciclopentano-carboxaldehído (5ca):^{32c} Aceite incoloro. RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.38$ (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 9.6, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.97

(dd, $J = 17.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.36-1.73 (m, 8H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 202.0, 177.8, 175.2, 132.1, 129.2, 128.7, 126.7, 60.1, 43.2, 33.2, 32.7, 32.2, 25.8$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.5 mL/min, t_{r} (minor) = 40.9 min, t_{r} (mayor) = 57.3 min.

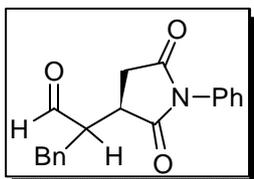


(R)-1-(1-Fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)ciclohexano-carboxaldehído (5da):^{32c} Sólido blanco; pf 132 °C (*n*-hexano/AcOEt). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.53$ (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 18.2, 9.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 18.2, 5.9$ Hz, 1H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 7H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 204.7, 177.2, 175.0, 131.9, 129.2, 128.7, 126.7, 52.2, 42.6, 31.6, 28.6, 28.1, 25.1, 21.4, 21.2$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.9 mL/min, t_{r} (minor) = 22.3 min, t_{r} (mayor) = 28.8 min.

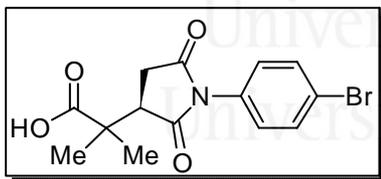


(R)-2-(1-Fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)propanal (5ea):^{32b} Aceite amarillo. Mezcla de diastereoisómeros (1.2:1*, RMN ^1H). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}} = 9.70^* / 9.61$ (s, 1H), 7.53-7.28 (m, 10H), 3.40 / 3.27* (m, 1H), 3.17* / 3.07 (m, 1H), 3.02* / 2.92 (dd, $J = 18.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.59 / 2.53* (dd, $J = 17.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.38 / 1.33* (d, $J = 7.8$ Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}} = 201.9 / 201.5^*, 177.8 / 177.7^*, 175.3 / 175.2^*, 132.1 / 131.8^*, 129.3$ (x2), 128.9* / 128.8, 126.7 / 126.5*, 47.1* / 46.6, 40.9 / 39.6*, 31.7, 11.5 / 9.8* ppm. HPLC: Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.8 mL/min, diastereoisómero mayoritario: t_{r} (minor) = 19.5 min, t_{r}

(mayor) = 31.6 min, diastereoisómero minoritario: t_r (minor) = 21.6 min, t_r (mayor) = 24.7 min.



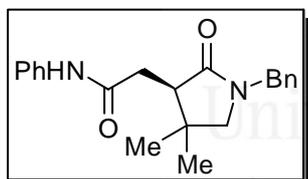
(R)-3-Fenil-2-(1-fenil-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-propanal (5fa):^{19a} Aceite amarillo. Mezcla de diastereoisómeros (1.9:1*, RMN ¹H). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 9.74* / 9.70 (s, 1H), 7.48-7.21 (m, 10H), 3.74 / 3.61* (m, 1H), 3.39* / 3.32 (m, 1H), 3.12 / 2.89* (m, 1H), 2.95-2.72 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C = 201.2 / 201.2*, 178.1 / 177.6*, 175.1 / 175.0, 137.2* / 136.6, 132.1 / 131.9*, 129.2 / 129.1* (x2), 129.1 (x2), 129.0 (x2), 128.7 / 128.6* (x2), 127.4 / 127.1*, 126.6 / 126.5*, 55.1* / 53.5, 38.5 / 37.2*, 33.0* / 32.8, 32.5* / 31.3 ppm. HPLC: Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.8 mL/min, diastereoisómero mayoritario: t_r (minor) = 22.1 min, t_r (mayor) = 34.9 min, diastereoisómero minoritario: t_r (minor) = 26.1 min, t_r (mayor) = 27.3 min.



Ácido (R)-2-(1-(4-Bromofenil)-2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-2-metilpropanoico (6ad): Sólido blanco; pf 186 °C (*n*-hexano/AcOEt). $[\alpha]_D^{20}$ = +1.6 (c = 1, CHCl₃). IR (ATR): ν = 3000 (br.), 2986, 1706, 1675, 1491, 1401, 1181, 781, 723 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H = 7.58 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.05-2.96 (dd, J = 18.1, 5.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.1, 5.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C = 180.5, 176.5, 174.5, 132.4, 130.8, 128.1, 122.6, 47.0, 32.6, 24.3, 23.6 ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 338 (4.62) [M]⁺, 57 (100). EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₄BrNO₄ 339.0106; encontrado 339.0128.

4.2.3. Síntesis de la γ -lactama (*R*)-7aa¹⁹

A una mezcla de **1a** (19.2 mg, 0.08 mmoles), *N*-fenilmaleimida (69.2 mg, 0.4 mmoles), e imidazol (4.8 mg, 0.08 mmoles) en DMF/H₂O 2:1 (v/v) (1.0 mL) se añadió isobutiraldehído (73 μ L, 0.8 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 d, y el disolvente se eliminó a vacío (15 Torr). El crudo fue disuelto en CHCl₃ (3.5 mL), y se añadió bencilamina (1 M en CHCl₃, 0.8 mL, 0.8 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (211.9 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y el disolvente se evaporó a vacío (15 Torr). Al crudo se le añadió HCl (disolución 2 M, 5 mL), y la disolución se extrajo con CHCl₃ (3x2 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y concentraron a vacío (15 Torr). El crudo resultante fue purificado por cromatografía de columna (*n*-hexano/AcOEt) para dar lugar a la γ -lactama (*R*)-**7aa** (60.6 mg, 45%).



(*R*)-2-(1-Bencil-4,4-dimetil-2-oxo-3-pirrolidinil)-*N*-fenilacetamida (7aa): Aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ ($c = 1$, CHCl₃). IR (ATR): $\nu = 3316, 3262, 2986, 1675, 1491, 1401, 1181, 781, 723$ cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 7.62$ (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 7H), 7.12-7.01 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.30 (dd, $J = 13.4, 0.8$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 176.4, 170.2, 138.8, 135.7, 128.8, 128.2, 127.9, 123.6, 119.6, 58.9, 50.0, 46.9, 37.9, 34.6, 25.1, 21.8$ ppm. EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 336 (12.79) [M]⁺, 244 (100). EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂ 336.1838; encontrado 336.1851. HPLC:

Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, t_r (mayor) = 8.6 min, t_r (minor) = 9.9 min.

4.2.4. Preparación de los β -nitroalquenos⁵⁸

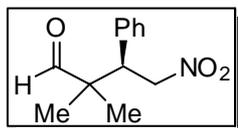
Una mezcla de aldehído (1 mmol), nitrometano (3 mL) y acetato de amonio (23.12 mg, 0.3 mmoles) se agitó a 90 °C en un microondas (250 W) durante 1 h. Tras finalizar la reacción el disolvente fue eliminado a vacío (15 Torr). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía de columna (*n*-hexano/AcOEt) dando lugar a las correspondientes nitroolefinas **9d** (103.63 mg, 63%), **9f** (168.75 mg, 74%), **9g** (165.02 mg, 85%), **9h** (179.29 mg, 90%), **9i** (133.62 mg, 89%) y **9j** (105.72 mg, 76%).

4.2.5. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a β -nitroalquenos organocatalizada por aminoguanidinas

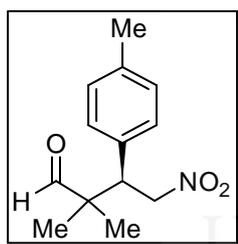
A una disolución de **1** o *ent*-**1a** (0.1 mmoles), nitroalqueno **9** (0.5 mmoles) e imidazol (6.8 mg, 0.1 mmoles) en DMF/H₂O 1:4 (v/v) (1.25 mL) se adicionó isobutiraldehído (228.1 μ L, 2.5 mmoles). La mezcla se agitó a justo 0 °C hasta el final de la reacción (controlada por TLC). Se adicionó una disolución de HCl 2 M (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (2x10 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío (15 Torr). El crudo resultante fue purificado por cromatografía de columna (*n*-hexano/AcOEt) dando lugar a los aductos **10**.

Los γ -nitroaldehídos **10aa**, **10ab**, **10ac**, **10ad**, **10ae**, **10af**, **10ag**, **10ah**, **10ai** y **10aj** ya han sido descritos. Los datos físicos, espectroscópicos y los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los

enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos se muestran a continuación.

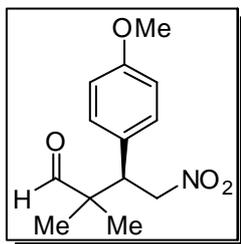


(R)-3-Fenil-2,2-dimetil-4-nitrobutanal (10aa):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 9.53$ (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 13.0, 11.2$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 204.3, 135.4, 129.2, 128.8, 128.3, 76.4, 48.6, 48.3, 21.8, 19.0$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.7 mL/min, t_r (mayor) = 17.8 min, t_r (minor) = 24.5 min.



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-(*p*-tolil)butanal (10ab):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta_H = 9.53$ (s, 1H), 7.17-7.04 (m, 4H), 4.82 (dd, $J = 12.9, 11.3$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 204.5, 138.0, 132.2, 129.5, 129.0, 76.5, 48.3$ (x2), 21.7, 21.1, 19.0 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.8 mL/min, t_r (mayor) = 11.3 min, t_r (minor) = 15.5 min.

⁵⁹ Bai, J.-F.; Xu, X.-Y.; Huang, Q.-C.; Peng, L.; Wang, L.-X. *Tetrahedron Letters* **2010**, *31*, 2803.

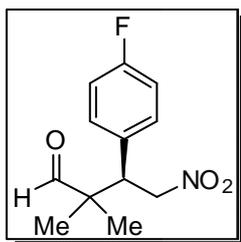


(R)-2,2-Dimetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanal

(10ac):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.53$ (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.81 (dd, $J = 12.8, 11.3$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.8, 4.3$

Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 204.5, 159.4, 130.2, 127.2, 114.2, 76.6, 55.3, 48.5, 48.0, 21.7, 19.0$ ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.8 mL/min, t_r (mayor) = 13.6 min, t_r (minor) = 20.0 min.

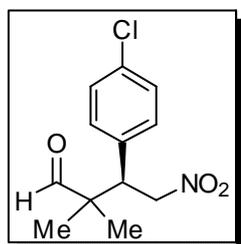


(R)-3-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal

(10ad):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.51$ (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.82 (dd, $J = 13.1, 11.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz,

1H), 3.81-3.76 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 204.1, 163.7, 161.2, 131.2$ (x2), 130.7 (x2), 115.9, 115.6, 76.4, 48.2, 47.8, 21.7, 18.9 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.8 mL/min, t_r (mayor) = 12.6 min, t_r (minor) = 21.5 min.



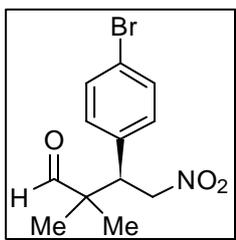
(R)-3-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal

(10ae):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.51$ (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.83 (dd, $J = 13.1, 11.3$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 13.1, 4.2$

Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 203.9, 134.1, 130.5, 129.1, 76.3, 48.3,$

48.0, 29.8, 21.9, 19.1 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.8 mL/min, t_r (mayor) = 12.9 min, t_r (minor) = 20.0 min.



(R)-3-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal

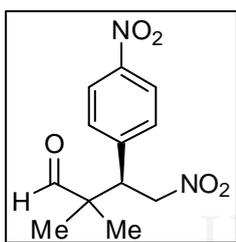
(10af):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.49$ (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.81 (dd, $J = 13.1, 11.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 13.1, 4.2$

Hz, 1H), 3.78-3.73 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 203.9, 134.5, 131.9, 130.8, 122.3, 76.1,$

48.1, 47.9, 21.8, 18.9 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.8 mL/min, t_r (mayor) = 16.4 min, t_r (minor) = 24.1 min.



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-(4-nitrofenil)butanal

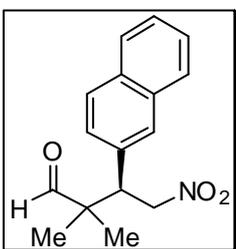
(10ag):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.49$ (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 4.93 (dd, $J = 13.1, 11.3$ Hz, 1H), 4.81-4.76 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz,

1H), 3.94 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm. RMN

¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta_C = 203.2, 147.7, 143.4, 130.2, 123.9, 75.8, 48.2,$

48.1, 21.8, 19.0 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.7 mL/min, t_r (mayor) = 12.5 min, t_r (minor) = 20.9 min.



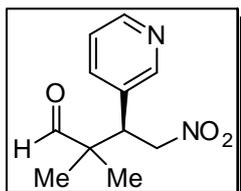
(R)-2,2-Dimetil-3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanal

(10ah):⁵⁹ Aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):

$\delta_H = 9.55$ (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.97 (dd, $J = 13.1, 11.3$ Hz,

1H), 4.76 (dd, $J = 13.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.97-3.92 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H),

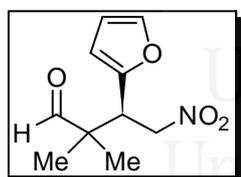
1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 204.3, 133.3, 132.9 (x2), 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 126.6 (x2), 126.4, 76.4, 48.7, 48.5, 21.8, 19.0 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 0.7 mL/min, t_{r} (minor) = 29.7 min, t_{r} (mayor) = 44.6 min.



(R)-2,2-Dimetil-4-nitro-3-(piridin-3-il)butanal

(10ai):⁶⁰ Aceite naranja. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 9.51 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H),

7.60-7.57 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 13.7, 11.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 203.4, 150.6, 149.6, 136.1, 131.4, 123.5, 75.7, 48.2, 46.0, 21.8, 18.9 ppm. HPLC: Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 1 mL/min, t_{r} (minor) = 11.1 min, t_{r} (mayor) = 13.0 min.



(R)-3-(Furan-2-il)-2,2-dimetil-4-nitrobutanal (10aj):⁵⁹

Aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} = 9.52 (s, 1H), 7.38-7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.32-6.31 (dd, J =

5.2, 4.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.7 (dd, J = 12.8, 11.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 3.94-3.91 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} = 203.5, 149.8, 142.8, 110.4, 109.7, 74.9, 48.2, 42.3, 21.1, 19.0 ppm. HPLC: Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 75:25, 0.8 mL/min, t_{r} (mayor) = 8.8 min, t_{r} (minor) = 13.2 min.

⁶⁰ Yoshida, M.; Sato, A.; Hara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3031.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

5. CONCLUSIONES

1. La monoguanilación de *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas enantioméricamente puras permite obtener las correspondientes guanidinas quirales con un grupo amino primario.
2. Las aminoguanidinas quirales obtenidas actúan como organocatalizadores en la reacción de adición Michael enantioselectiva de aldehídos, particularmente α,α -disustituidos, a maleimidas, utilizando disolventes acuosos. Las correspondientes succinimidas enantioenriquecidas se obtienen con excelentes rendimientos (hasta un 99%) y enantioselectividades (hasta un 96%).
3. El sentido de la enantioinducción, opuesto al observado cuando se emplean aminotioureas como organocatalizadores, puede confirmarse por análisis de rayos X y justificarse de forma teórica mediante cálculos computacionales. El estado de transición postulado muestra el modo de activación de los sustratos, siendo el grupo amino el encargado de formar la enamina y el grupo guanidino el activador de la maleimida mediante un enlace de hidrógeno a esta, en su conformación más estable con los hidrógenos de sus grupos NH en direcciones opuestas. Ello conduce hacia el enantiómero *R* observado experimentalmente.
4. Las aminoguanidinas también actúan como organocatalizadores quirales en la reacción de adición conjugada enantioselectiva de isobutiraldehído a β -nitroalquenos, utilizando un disolvente acuoso. Los correspondientes γ -nitroaldehídos son obtenidos con buenos rendimientos (hasta un 95%) y enantioselectividades (hasta un 80%).

5. El sentido de la enantioinducción puede justificarse mediante cálculos computacionales. El análisis de las distintas estructuras calculadas hace concluir que el grupo guanidino no actúa como grupo donador de enlace de hidrógeno, sino como grupo voluminoso que ejerce un impedimento estérico impidiendo la aproximación del nitroalqueno por la cara posterior de la enamina formada previamente a ello. Así, la nitroolefina se activa por enlaces de hidrógeno intermoleculares con moléculas de agua presentes en el medio de reacción, favoreciendo su aproximación por la cara anterior de la enamina y prediciendo así correctamente la formación del enantiómero *R* observado experimentalmente.



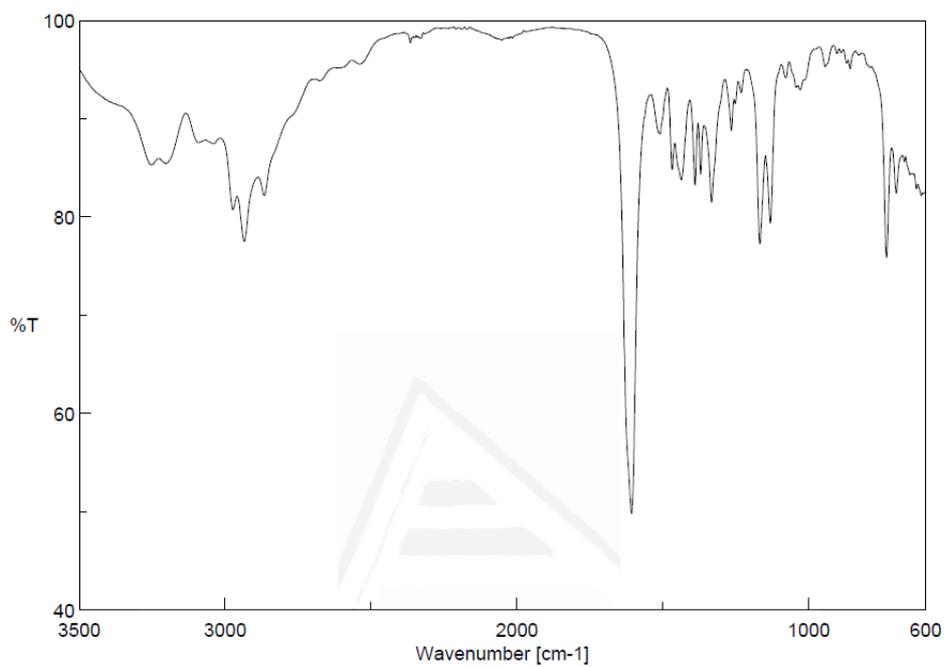
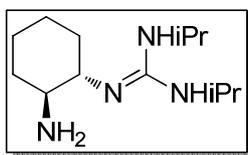
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



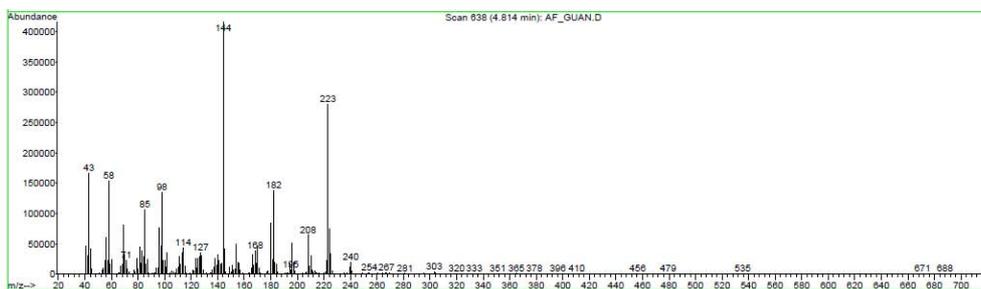
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

6. ESPECTROS

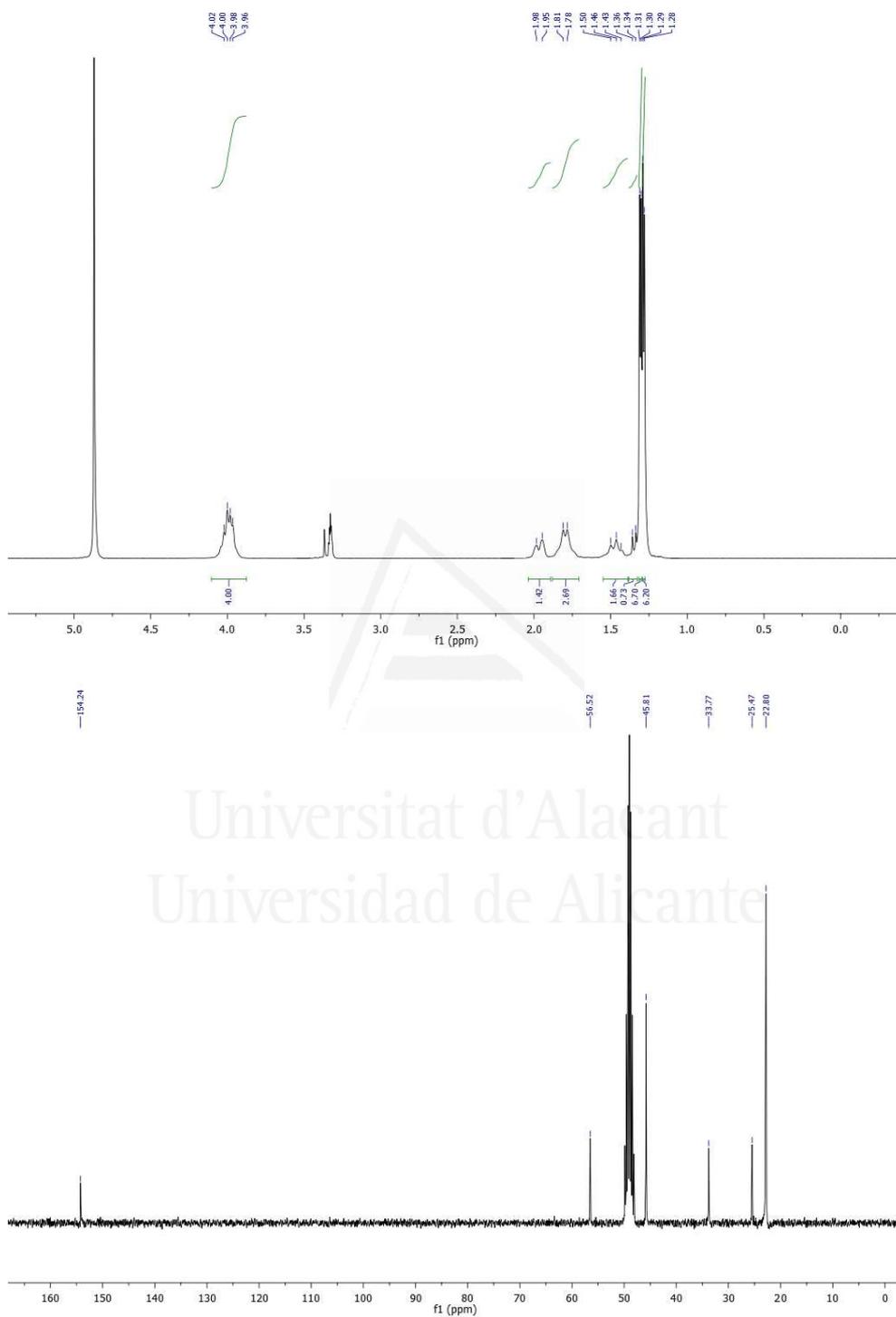
Capítulo I: Espectros



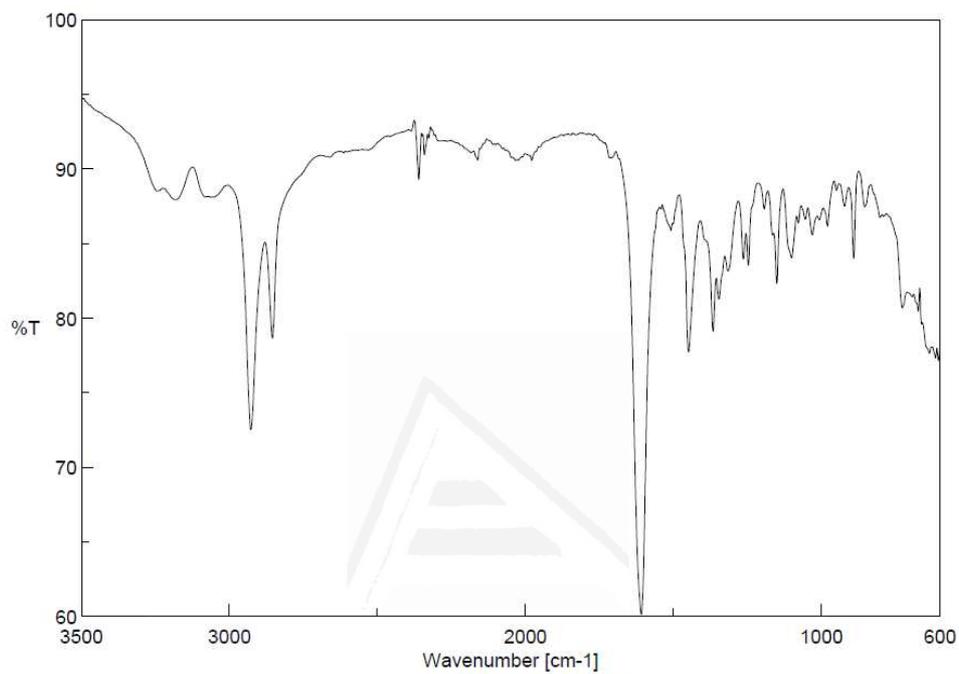
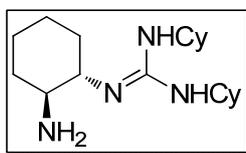
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



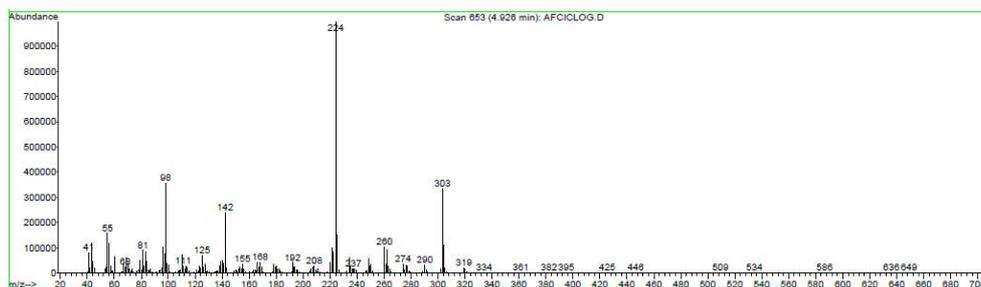
Capítulo I: Espectros



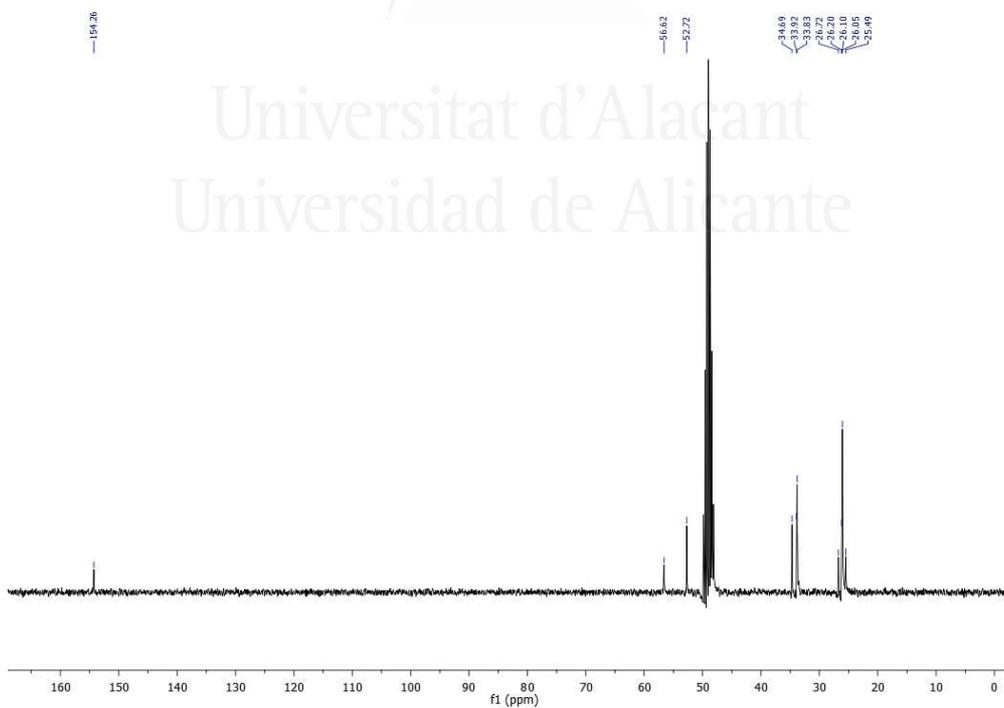
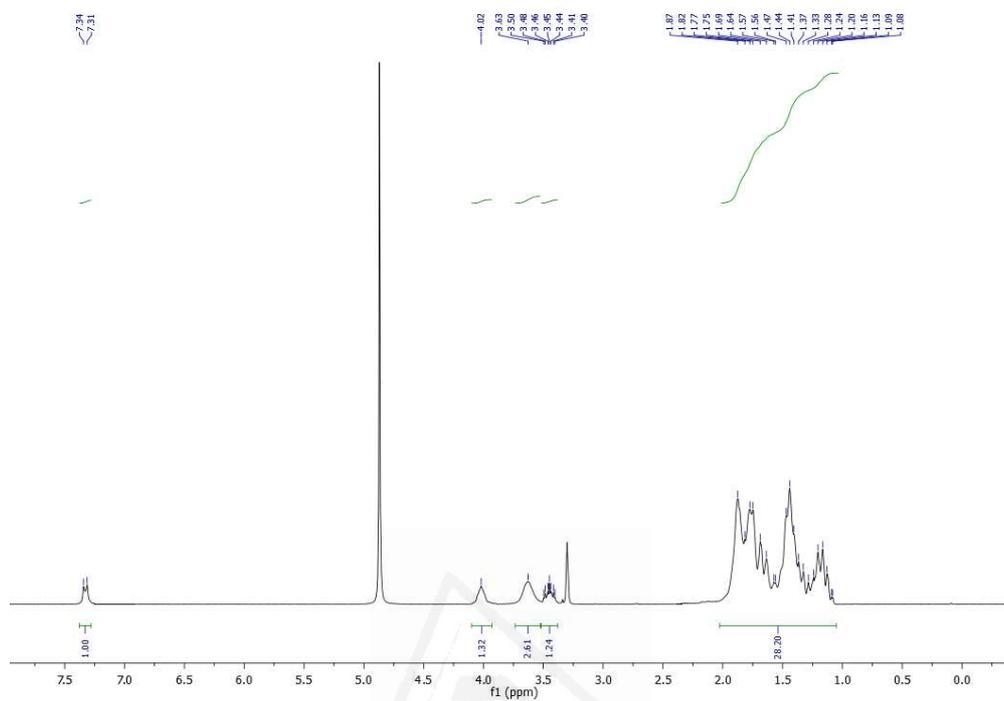
Capítulo I: Espectros



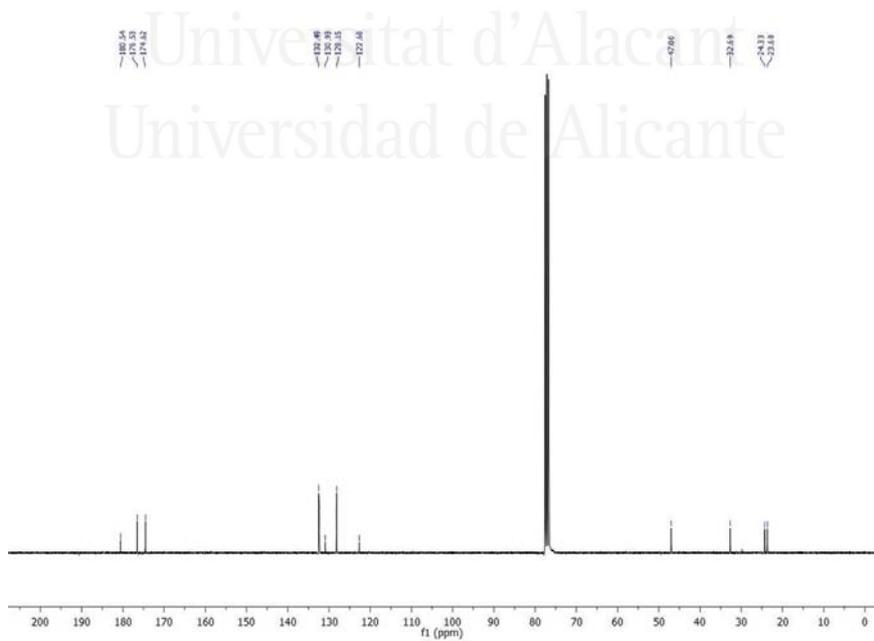
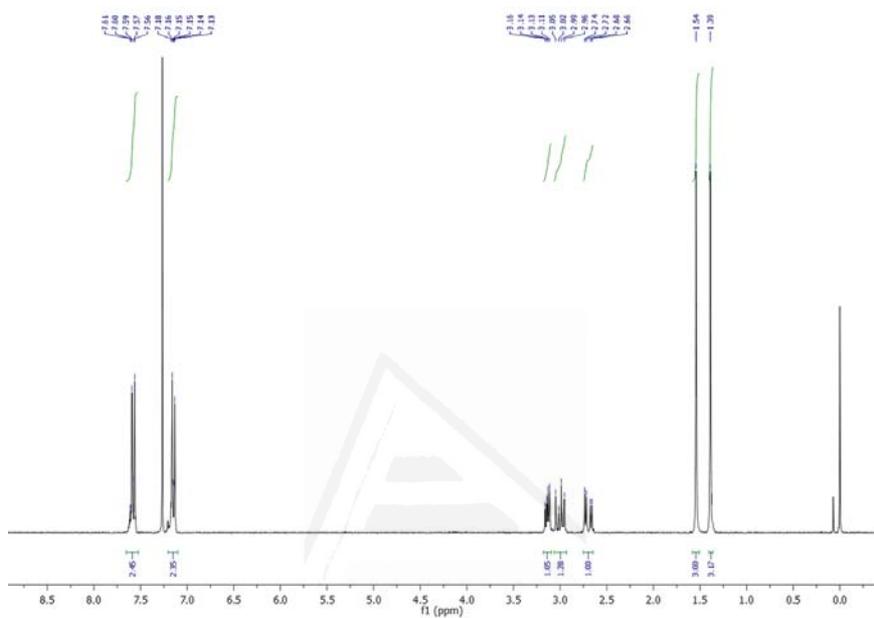
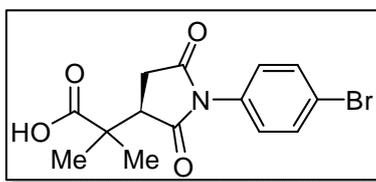
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



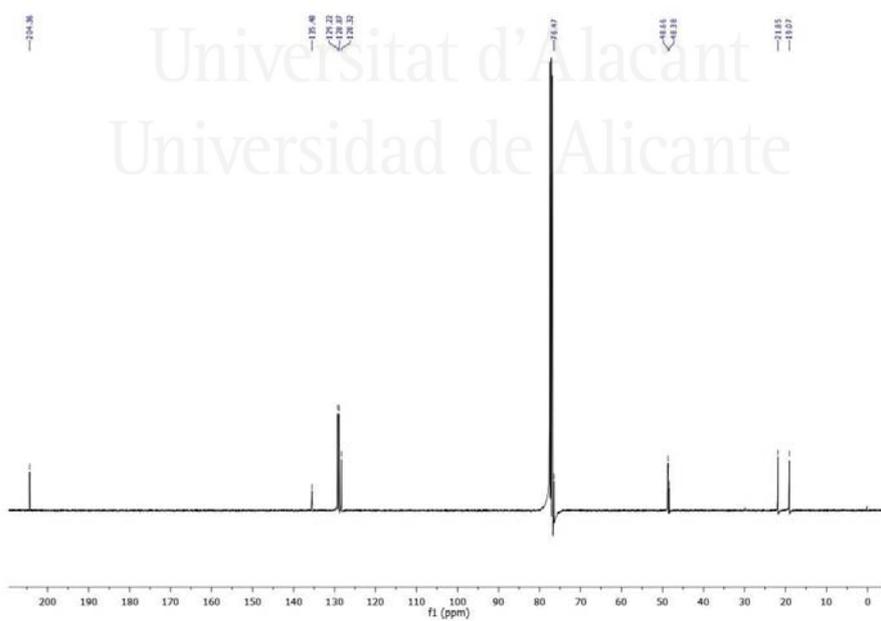
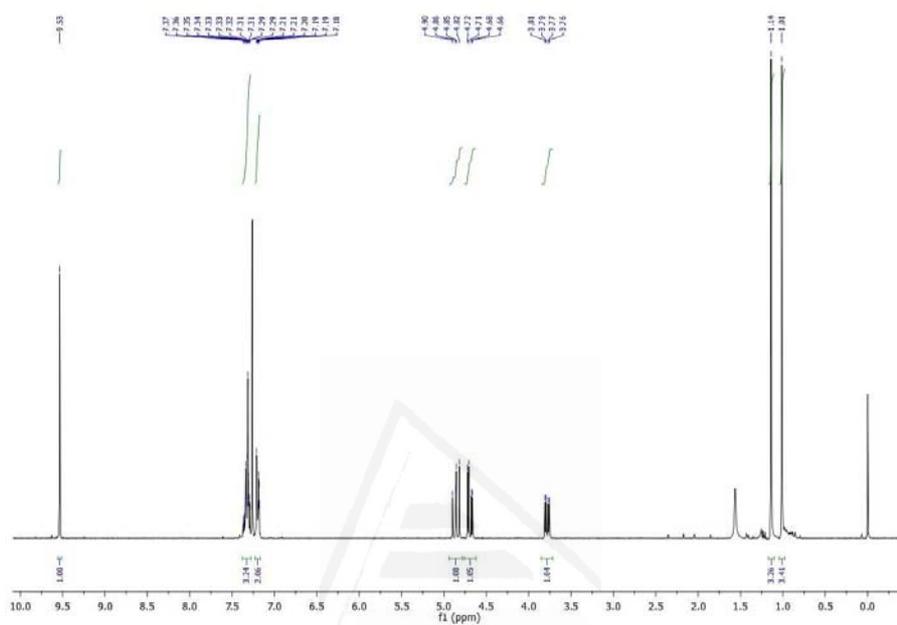
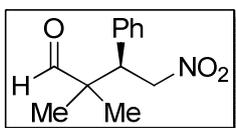
Capítulo I: Espectros



Capítulo I: Espectros



Capítulo I: Espectros





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

7. PUBLICACIONES





Enantioselective Michael addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides organocatalyzed by chiral primary amine-guanidines

Angel Avila, Rafael Chinchilla*, Carmen Nájera*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo 99, 03080 Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 October 2012
Accepted 8 November 2012

ABSTRACT

New primary amine-guanidines derived from the monoguanylation of (1*S*,2*S*)- and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine have been prepared and used as chiral organocatalysts for the enantioselective conjugate addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides. The corresponding Michael adducts bearing a new stereocenter were generally obtained in high or quantitative yields and with good enantioselectivities (up to 93% ee).

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The synthesis of enantiomerically enriched succinimides is currently an interesting topic, as these compounds have important biological activities¹ and are precursors of interesting substances.² For instance, succinimides can be easily transformed into γ -lactams, a subunit widely distributed among biologically interesting natural products.³

Probably the most direct way of preparing enantiomerically enriched substituted succinimides is performing the enantioselective Michael addition reaction of a carbon-centered nucleophilic species onto a maleimide, a process which can be carried out organocatalytically.⁴ In general, the organocatalysts employed have a basic character, therefore being able to deprotonate species bearing acidic hydrogens, and thus generating the nucleophile. This deprotonation is much more difficult in the case of substrates bearing low-acidity hydrogens, such as simple ketones or aldehydes. In this case, the reaction can be performed using chiral amines as organocatalysts, which are amenable to generate a transient chiral enamine responsible for asymmetric outcome of the process. Amino acid derivatives has been used for this process,⁵ as well as chiral diamine monosulfamides.⁶ Particularly good yields and enantioselectivities in the conjugate addition of aldehydes to maleimides have been obtained using a protected diarylprolinol as the organocatalyst,⁷ although the enantioselection achieved using α,α -dialkylated aldehydes such as isobutyraldehyde was only moderate.

This limitation prompted the search for new chiral amine-bearing organocatalysts amenable to carry out the Michael addition reaction of disubstituted aldehydes to maleimides with a high enantioselection. Thus, several bifunctional primary amine

thiourea organocatalysts have been developed and applied to the enantioselective Michael addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides, giving excellent results.⁸ However, a drawback of the use of these organocatalysts, particularly on a large scale, is that their best performance is achieved employing chlorinated solvents.

Chiral guanidines have been shown to be interesting systems for achieving asymmetric transformations when used as organocatalysts.⁹ However, their use in the enantioselective Michael addition reaction of carbon nucleophiles to maleimides is limited to the reaction of malonates or 1,3-dicarbonyl compounds,¹⁰ as well as dithiomalonates,^{10a} 3-benzyl-substituted oxindoles,¹¹ or anthrones¹² as nucleophile precursors, due to their easy deprotonation by the basic guanidine. No examples exist on the use of chiral guanidine derivatives for performing this conjugate reaction to maleimides with aldehydes.

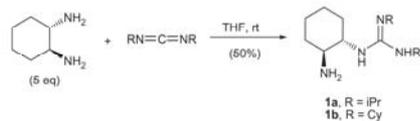
Herein we report the synthesis of new chiral primary amine-guanidines and their use as organocatalysts for the direct enantioselective reaction of particularly difficult α,α -disubstituted aldehydes to maleimides.

2. Results and discussion

Chiral primary amine-guanidines **1a** and **1b** were prepared in 50% yield by the reaction of (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine (5 equiv) with diisopropylcarbodiimide and dicyclohexylcarbodiimide, respectively, in THF at room temperature for 48 h (Scheme 1).

These primary amine-guanidines **1** were then used as organocatalysts in the model Michael conjugate addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide under different reaction conditions (Table 1). Thus we tested diisopropyl-containing amine guanidine **1a** as the organocatalyst (20 mol%) in this model transformation, using toluene as the solvent at room temperature. The addition adduct (*R*)-**4aa** was obtained in 51% conversion (300 MHz ¹H NMR)

* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549.
E-mail addresses: chinchilla@ua.es (R. Chinchilla), cnajera@ua.es (C. Nájera).

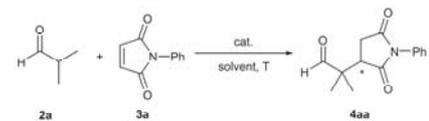


Scheme 1. Preparation of primary amine guanidines **1**.

and 76% ee (chiral HPLC) (Table 1, entry 1). Its (*R*) absolute configuration was determined by comparison of the elution order of the corresponding enantiomers in chiral HPLC with those in the literature.^{3b} However, when dicyclohexyl-containing primary amine guanidine **1b** was used as the organocatalyst under the same reaction conditions, only 48% ee for adduct (*R*)-**4aa** was detected, although in a much higher yield (Table 1, entry 2). Therefore, we continued the search for the optimum reaction conditions using organocatalyst **1a**.

Other solvents were then assayed. Nitromethane and methanol were also used as solvents at room temperature, although a lower enantioselectivity was observed in both cases, as well as lower yields (Table 1, entries 3 and 4). When DMF was employed as the solvent, the enantioselectivity of the process increased up to 82% for adduct (*R*)-**4aa**, although in 55% yield after 2 d (Table 1, entry 5). However, the yield for this model reaction rose up to 70% after 1 d reaction time when using water as the solvent at room temperature, with compound (*R*)-**4aa** being obtained in 80% ee (Table 1, entry 6). Therefore, the combination of DMF/H₂O was explored as the solvent mixture at room temperature, employing different DMF/H₂O ratios. Thus, a DMF/H₂O 1/1 v/v gave rise to a quantitative yield after 2 d reaction time, with (*R*)-**4aa** being obtained with 85% ee (Table 1, entry 7). The use of a mixture of DMF/H₂O 2/1 v/v as solvent increased the enantioselectivity up to 88% ee while keeping quantitative yield (Table 1, entry 8). Further lowering the amount of water in the mixture was not beneficial, as the use of a DMF/H₂O 4/1 v/v mixture afforded a lower enantioselectivity (84% ee) (Table 1, entry 9). Moreover, the addition of an additive such as benzoic acid (20 mol%) to the reaction mixture did not improve the yield or enantioselectivity of the process.

Table 1
Screening and optimization of the reaction conditions for the enantioselective Michael addition



Entry	Cat. (mol %)	Solvent	T (°C)	t (d)	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	1a (20)	PhMe	25	2	51	76 (<i>R</i>)
2	1b (20)	PhMe	25	2	90	48 (<i>R</i>)
3	1a (20)	MeNO ₂	25	2	30	46 (<i>R</i>)
4	1a (20)	MeOH	25	2	15	68 (<i>R</i>)
5	1a (20)	DMF	25	2	55	82 (<i>R</i>)
6	1a (20)	H ₂ O	25	1	70	80 (<i>R</i>)
7	1a (20)	DMF/H ₂ O ^c	25	2	99	85 (<i>R</i>)
8	1a (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	2	99	88 (<i>R</i>)
9	1a (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	2	99	84 (<i>R</i>)
10	1a (20)	DMF/H ₂ O ^d	15	3	88	87 (<i>R</i>)
11	1a (10)	DMF/H ₂ O ^d	25	3	99	83 (<i>R</i>)
12	<i>ent</i> - 1a (20)	DMF/H ₂ O ^d	25	2	99	87 (<i>S</i>)

^a Isolated yield (¹H NMR, 300 MHz).

^b Enantioselectivities determined by chiral HPLC.¹⁴ Absolute stereochemistry determined by the reported order of elution of the enantiomers in chiral HPLC.^{3b}

^c 1/1, v/v.

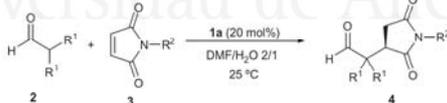
^d 2/1, v/v.

^e 4/1, v/v.

The influence of the reaction temperature was then determined. Thus, when the temperature was lowered to 15 °C using the mixture of DMF/H₂O 2/1 v/v as the solvent, the enantioselectivity for (*R*)-**4aa** remained essentially the same (87%) when working at 25 °C, while the reaction rate decreased considerably (Table 1, entry 10). In addition, we also explored the influence of lowering the loading of the organocatalyst **1a**. Thus, when the model reaction was performed using **1a** as the organocatalyst in 10 mol% loading, the yield of the process was quantitative after a longer reaction time (3 d), while the enantioselectivity of (*R*)-**4aa** decreased to 83% ee (Table 1, entry 11).

Expecting to achieve an opposite enantioselection, we prepared the primary amine guanidine *ent*-**1a** in 50% yield in a similar man-

Table 2
Enantioselective Michael addition of α,γ -disubstituted aldehydes to maleimides organocatalyzed by primary amine-guanidine **1a**



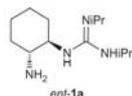
Entry	Aldehyde		Maleimide		t (d)	Adduct No.	Yield ^a (%)	ee ^{b,c} (%)
	R ¹	No.	R ²	No.				
1	Me	2a	Ph	3a	2	(<i>R</i>)- 4aa	99	88
2	Me	2a	4-BrC ₆ H ₄	3b	2	(<i>R</i>)- 4ab	94	93
3	Me	2a	4-ACOC ₆ H ₄	3c	1.5	(<i>R</i>)- 4ac	92	79
4	Me	2a	Bn	3d	2	(<i>R</i>)- 4ad	99	76
5	Me	2a	Me	3e	1.5	(<i>R</i>)- 4ae	84	75
6	Me	2a	H	3f	1.5	(<i>R</i>)- 4af	94	83
7	Et	2b	Ph	3a	4	(<i>R</i>)- 4ba	99	74
8	-(CH ₂) ₄ -	2c	Ph	3a	4	(<i>R</i>)- 4ca	99	86
9	-(CH ₂) ₆ -	2d	Ph	3a	4	(<i>R</i>)- 4da	99	84

^a Isolated yield after flash chromatography.

^b Enantioselectivities determined by chiral HPLC.¹⁴

^c Absolute configuration determined by the reported order of elution of the enantiomers in chiral HPLC.¹⁵

ner to its enantiomer **1a**, although starting from (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine. This compound was used as the organocatalyst in a former model Michael reaction using a combination DMF/H₂O 2/1 v/v as solvent at 25 °C, to quantitatively afford the enantiomer (5*S*)-**4aa** in essentially the same enantioselectivity (87% ee) that when using the enantiomeric guanidine **1a** (Table 1, entry 12).



With the most appropriate organocatalyst **1a** and convenient reaction conditions (DMF/H₂O 2/1 v/v as solvent, 25 °C reaction temperature) established, we proceeded to extend the procedure to other α,α -disubstituted aldehydes and maleimides (Table 2).¹³ Thus, when isobutyraldehyde reacted with the *N*-phenylmaleimide bearing a bromo at the 4-position of the aromatic ring **3b**, the enantioselectivity of the adduct (R)-**4ab** increased to 93% (Table 2, entry 2). When a 4-acyloxy group was present **3c**, adduct (R)-**4ac** was isolated with a lower enantioselectivity (79%) (Table 2, entry 3). In addition, the influence of the other non-aromatic *N*-substituents in the maleimide system was also explored. Thus, the use of *N*-benzylated maleimide **3d** and isobutyraldehyde gave rise to adduct (R)-**4ad** in 76% ee, a similar value when using *N*-methylmaleimide **3e**, which afforded (R)-**4ae** in 75% ee (Table 2, entry 5). The use of the simple maleimide **3f**, with no *N*-substituent, yielded the corresponding adduct (R)-**4af** in high yield and good enantioselectivity (83%) (Table 2, entry 6).

Other α,α -disubstituted aldehydes were also assayed in the reaction with *N*-phenylmaleimide. Thus, 2-ethylbutanal **2b** gave rise to the corresponding Michael adduct (R)-**4ba** in quantitative yield and 74% ee (Table 2, entry 7), whereas the use of cyclopentane- and cyclohexanecarbaldehyde quantitatively afforded adducts (R)-**4ca** and (R)-**4da** in 86% and 84% ee, respectively (Table 2, entries 8 and 9).

The observed (R)-sense of enantioinduction in all of the former adducts, achieved when employing catalyst **1a** which derives from (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine was unexpected, as the (R)-enantiomers have also been obtained when using amino-thioureas as a catalyst obtained from (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine.^{8b,d} This indicates that a different transition state operates when these amine-guanidines are used compared to the reaction promoted by primary amine-thioureas.

3. Conclusion

It can be concluded that the simple monoguanylation of enantiomerically pure *trans*-cyclohexane-1,2-diamines gives chiral guanidines which contain a primary amino group. These new systems behave as organocatalysts in the enantioselective conjugate addition of α,α -disubstituted aldehydes to different maleimides in an aqueous solvent, with high yields and good enantioselectivities. This is the first reported α -substitution of aldehydes employing amine-guanidines as organocatalysts. Further studies devoted to determine the origin and sense of the enantioselectivity when using these guanidines, as well as expanding their catalytic ability to other substrates are currently underway.

Acknowledgments

We thank for the financial support from the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (projects CTQ2010-20387 and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), FEDER, the Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), and the University of Alicante.

References

1. a Ahmed, S. *Drug Des. Discov.* **1996**, *14*, 77–89; b Curtin, M. L.; Garland, R. B.; Heyman, H. R.; Frev, R. R.; Michaelides, M. R.; Li, I.; Pease, L. I.; Glaser, K. B.; Marcotte, P. A.; Davidisen, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2919–2923.
2. a Katsitky, A. R.; Yao, L.; Qi, M.; Chou, Y.; Sikora, D. J.; Davis, S. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2677–2691; b Ballini, R.; Bosica, G.; Cioci, G.; Fiorini, D.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3603–3608.
3. Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuwander, B.; Aubé, J.; Reiser, O. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456–459.
4. Some recent examples: a Lu, J.; Zhou, W.-J.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1796–1800; b Zea, A.; Valero, G.; Alba, A.-N. R.; Moyano, A.; Rios, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1102–1106; c Liao, Y.-H.; Liu, X.-L.; Wu, Z.-J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2896–2899; d Li, X.; Hu, S.-S.; Xi, Z.-G.; Zhang, L.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8697–8700; e Qin, Y.; Yang, G.; Yang, L.; Li, J.; Cui, Y. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 481–488; f Zea, A.; Alba, A.-N. R.; Bravo, N.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2513–2529; g Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Najera, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6106–6109; h Bai, J.-F.; Wang, L.-L.; Peng, L.; Guo, Y.-L.; Jia, L.-N.; Tian, F.; He, C.-Y.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2947–2953.
5. Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088–4098.
6. a Yu, F.; Sun, X.; Jin, Z.; Wen, S.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2010**, 4589–4591; b Wang, J.; Zhang, M.-M.; Zhang, S.; Xu, Z.-A.; Li, H.; Yin, X.-H.; Wang, W. *Synlett* **2011**, 473–476.
7. Zhao, G.-J.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Cordova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734–735.
8. a Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767–4774; b Bai, J.-F.; Peng, L.; Wang, L.-L.; Wang, L.-X.; Xu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928–8932; c Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979–7982; d Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158–4160; e Miura, T.; Masuda, A.; Ina, M.; Nakashima, K.; Nishida, S.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605–1609; f Ma, Z.-w.; Liu, Y.-x.; Li, P.-l.; Ren, H.; Zhu, Y.; Tao, J.-c. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1740–1748; g Ma, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Zhang, W.-J.; Tao, Y.; Zhu, Y.; Tao, J.-C.; Tang, M.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6747–6754.
9. a Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 553–557; b Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488–507; c Ishikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1555–1564; d Leow, D.; Tan, C.-H. *Synlett* **2010**, 1589–1605; e Fu, X.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 8210–8222.
10. a Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454–2458; b Jiang, Z.; Ye, W.; Yang, Y.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2345–2351.
11. Li, L.; Chen, W.; Yang, W.; Pan, Y.; Liu, H.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5124–5126.
12. a Peng, B.; Cheng, K.-J.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 411–413; b Shen, J.; Nguyen, T. T.; Goh, Y.-P.; Ye, W.; Fu, X.; Xu, J.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692–13693.
13. Typical experimental procedure for the enantioselective Michael addition reaction: To a solution of **1** or *ent-1a* (0.04 mmol) and **3** (0.2 mmol) in DMF/H₂O (2/1, v/v) (0.5 mL) was added aldehyde **2** (0.4 mmol) and the reaction was stirred at rt until completion (TLC). Water (10 mL) was then added and the mixture was extracted with AcOEt (3 × 10 mL). The organic phase was washed with water (2 × 10 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated (15 torr). The resulting crude was purified by flash chromatography (hexane/AcOEt) affording adducts **4**.
14. Enantioselectivities were determined by HPLC using *n*-hexane/2-propanol mixtures as eluant and the following chiral columns: Chiralcel OD-H (**4aa**, **4ab**, **4ca**, **4da**), Chiralpak AS-H (**4ac**, **4ae**, **4ba**), and Chiralpak AD-H (**4ad**, **4af**). Reference racemic samples of adducts **4** were obtained by performing the reaction using 4-methylbenzylamine (20 mol %) as organocatalyst in toluene as the solvent at 25 °C.
15. The absolute configuration for the known adducts **4aa**,^{1b} **4ab**,^{1b} **4ad**,^{1b} **4ae**,^{1b} **4ba**,^{1b} **4ca**,^{1b} and **4da**^{1b} was determined according to the described order of elution of their enantiomers in chiral HPLC. The absolute configuration of the new adducts **4ac** and **4af** was assigned by analogy.

Enantioselective Synthesis of Succinimides by Michael Addition of Aldehydes to Maleimides Organocatalyzed by Chiral Primary Amine-Guanidines

Angel Avila,^[a] Rafael Chinchilla,^{*[a]} Enrique Gómez-Bengoa,^[b] and Carmen Nájera^{*[a]}

Dedicated to the memory of Professor Balbino Mancheño

Keywords: Organocatalysis / Asymmetric catalysis / Michael addition / Aldehydes / Enantioselectivity

The monoquanylation of (1*S*,2*S*)- and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine affords chiral primary amine-guanidines that are used as chiral organocatalysts in the enantioselective Michael addition of aldehydes, particularly α,α -disubstituted aldehydes, to maleimides. The reaction is carried out in the presence of imidazole, as an additive, in aqueous *N,N*-dimethylformamide, as the solvent, and affords the corresponding enantioenriched succinimides in high or quantitative

yields with enantioselectivities up to 96% ee. Theoretical calculations (DFT and M06-2X) suggest a different hydrogen-bonding coordination pattern between the maleimide (C=O) and the catalyst (NH groups) is responsible for the enantioinduction switch that is observed when the reaction is carried out using primary amine-guanidines versus primary amine-thioureas as the organocatalysts.

Introduction

Maleimides are an important class of compounds that have been successfully used in different asymmetric organocatalytic transformations.^[1] Particularly, the organocatalytic functionalization of maleimides provides easy access to chiral-substituted succinimide derivatives, which are of interest because of the occurrence of the succinimide moiety in natural products and some clinical drug candidates.^[2] In addition, succinimides can be transformed into other important compounds such as γ -lactams,^[3] which are important in the treatment of epilepsy,^[4] HIV,^[5] neurodegenerative disease, and depression.^[6]

The enantioselective Michael addition of carbon nucleophiles to maleimides is probably the most direct method to prepare enantioenriched succinimides using an organocatalytic approach.^[1] Frequently, this has been achieved by using pronucleophiles that contain highly acidic α hydrogens and employing chiral bifunctional compounds as organocatalysts that contain both an acidic moiety and a tertiary amine.^[1] Thus, enantioinduction is achieved after the formation of the transition state, which involves the close

coordination of the maleimide and the enolate that is generated by deprotonation with a basic tertiary amine. However, pronucleophiles, such as aldehydes, that contain α -hydrogens that cannot be deprotonated by tertiary amines require formation of the carbon nucleophile through other catalytic systems. Thus, the first enantioselective conjugate addition of aliphatic aldehydes to *N*-aryl-substituted maleimides used α,α -diphenylprolinol silyl ether as an organocatalyst.^[7] The corresponding succinimides were obtained with very high enantioselectivity through a proposed transition state that involved the formation of an enamine through the reaction of the secondary amine with the aldehyde. However, the use of α,α -disubstituted aldehydes as pronucleophiles resulted in much lower enantioselectivities.

Therefore, other organocatalysts suitable for use with the challenging α,α -disubstituted aldehydes to give enantioenriched succinimides that contain contiguous quaternary-tertiary carbons were subsequently developed.^[1] The most common and successful have been those that incorporate both primary amine and thiourea moieties,^[8] such as the trifluoromethylated primary amine-thioureas **1**,^[8a,8b] **2**,^[8a,8b] and **3**,^[8c] as well as beyerane-containing thiourea **4**.^[8d] However, noncovalent bifunctional organocatalysts based on the use of the primary amine of amino acids, combined with acid additives, have also been successfully used.^[9]

The use of chiral guanidines as organocatalysts has noticeably grown in recent years as researchers have taken advantage of their strong basic character and coordinating capabilities.^[10] However, their use has been rather limited with regard to their application as organocatalysts in enan-

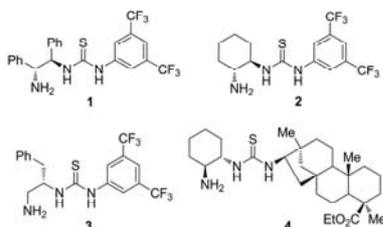
[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain
Fax: +34-96-5903549
E-mail: chinchilla@ua.es, cnajera@ua.es
Homepage: dqorg.ua.es

[b] Departamento de Química Orgánica I, Universidad del País Vasco, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201300492>.

FULL PAPER

A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera

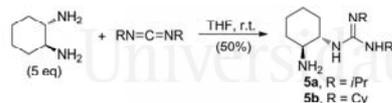


tioselective Michael additions of carbon nucleophiles to maleimides. Only enantioselective processes that involve the deprotonation of some pronucleophiles that contain highly acidic α -hydrogens have been reported.^[10] The use of aldehydes remaining unexplored.

Recently, we reported the use of new chiral primary amine-guanidines as organocatalysts in the enantioselective addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides to give the opposite enantioselectivity to that obtained when related thioureas were used.^[11] Herein, we present a full account of the use of these new amine-guanidines as chiral organocatalysts in the asymmetric Michael addition of aldehydes to maleimides to give enantioenriched succinimides, the improvement of the enantioselectivity, and the investigation of the origin of the enantioinduction by employing theoretical calculations.

Results and Discussion

The primary amine-guanidines **5a** and **5b** that were employed in this study were directly prepared in 50% yield by monoguanylation of (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine (5 equiv.) with diisopropylcarbodiimide and dicyclohexylcarbodiimide, respectively, in tetrahydrofuran (THF) at room temperature for 48 h (see Scheme 1).



Scheme 1. Preparation of primary amine-guanidines **5**.

These primary amine-guanidines **5** were used as organocatalysts in the enantioselective Michael addition of aldehydes to *N*-substituted maleimides. First, the search for the optimal reaction conditions was tackled, and the reaction of isobutyraldehyde (**6a**) to *N*-phenylmaleimide (**7a**) was chosen as the model (see Table 1). Thus, the reaction between these two compounds was organocatalyzed by primary amine-guanidine **5a** (20 mol-%) and carried out in toluene at room temperature to afford succinimide (*R*)-**8aa** in 51% yield and 76%*ee* (determined by chiral HPLC, see the Exp. Section; see Table 1, Entry 1). The *R* stereochemistry for this compound was assigned by using chiral HPLC

analysis and comparing the elution order of the corresponding enantiomers with the data in the literature.^[8b] The same reaction conditions were employed with primary amine-guanidine **5b** as the catalyst to result in a higher isolated yield of (*R*)-**8aa**, but only 48%*ee* (see Table 1, Entry 2). Therefore, the optimization study was continued with **5a** as the organocatalyst.

Other solvents, such as acetone, *tert*-butyl methyl ether (TBME), nitromethane, and methanol were employed, but the observed enantioselectivity for (*R*)-**8aa** was much lower than when toluene was used (see Table 1, Entries 3–6). The use of *N,N*-dimethylformamide (DMF) as the solvent increased the enantioselectivity of (*R*)-**8aa** to 82%, but with a moderate yield (see Table 1, Entry 7), whereas the use of water as the solvent increased the isolated yield and reaction rate, and only slightly decreased the enantioselectivity (see Table 1, Entry 8). Therefore, we assayed combinations of DMF/water as the reaction solvent (see Table 1, Entries 9–11) to obtain quantitative yields of (*R*)-**8aa** with the highest enantiomeric excess value of 88% by using a 2:1 (v/v) mixture of DMF/water (see Table 1, Entry 10).

Once the most appropriate reaction solvent was found (DMF/water, 2:1, v/v), we lowered the reaction temperature to 15 °C with the expectation of increasing the enantioselectivity, but the enantiomeric excess value remained essentially unchanged as the reaction rate diminished considerably (see Table 1, Entry 12). Lowering the reaction temperature even more practically stopped the reaction. In addition, lowering the catalyst loading to 10 mol-% diminished the reaction rate and slightly decreased the enantioselectivity of (*R*)-**8aa** (see Table 1, Entry 13).

Subsequently, we explored the possible effect of the presence of some additives. Thus, the addition of benzoic acid (20 mol-%) to the reaction mixture slightly reduced the enantioselectivity for (*R*)-**8aa**, although it increased the reaction rate (see Table 1, Entry 14). We also employed basic compounds as additives, considering reported observations that their presence accelerates catalytic cycles when enamine-forming organocatalysts are involved.^[12] Thus, the addition of triethylamine (20 mol-%) considerably diminished the reaction time, but afforded a lower enantioselectivity for (*R*)-**8aa** (see Table 1, Entry 15). Furthermore, the addition of 20 mol-% of other organic bases such as 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) increased the reaction rate, but still gave a lower *ee* value for (*R*)-**8aa** compared to when no additive was provided (see Table 1, Entries 16 and 17).

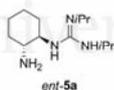
Nevertheless, the addition of 20 mol-% of imidazole to the reaction mixture not only increased the reaction rate and gave a quantitative yield of (*R*)-**8aa** but also afforded an *ee* value of 86%, a similar value to that obtained without the basic additive (see Table 1, Entry 18). Under these last conditions, the reaction temperature was then decreased to 0 °C to allow the isolation of succinimide (*R*)-**8aa** in quantitative yield with 91%*ee* (see Table 1, Entry 19). Thus, the addition of imidazole as an additive allowed for a decrease in the reaction temperature and an increase in the enantioselectivity compared to when no additive was provided.^[11]

Table 1. Screening and optimization of the reaction conditions for the enantioselective Michael addition.

Entry	Catalyst [mol-%]	Additive [mol-%]	Solvent	T [°C]	t [d]	% Yield ^[a]	% ee ^[b]
1	5a (20)	–	PhMe	25	2	51	76 (R)
2	5b (20)	–	PhMe	25	2	90	48 (R)
3	5a (20)	–	acetone	25	2	47	57 (R)
4	5a (20)	–	TBME	25	2	12	64 (R)
5	5a (20)	–	MeNO ₂	25	2	30	46 (R)
6	5a (20)	–	MeOH	25	2	15	68 (R)
7	5a (20)	–	DMF	25	2	55	82 (R)
8	5a (20)	–	H ₂ O	25	1	70	80 (R)
9	5a (20)	–	DMF/H ₂ O ^[c]	25	2	99	85 (R)
10	5a (20)	–	DMF/H ₂ O ^[d]	25	2	99	88 (R)
11	5a (20)	–	DMF/H ₂ O ^[d]	25	2	99	84 (R)
12	5a (20)	–	DMF/H ₂ O ^[d]	15	3	88	87 (R)
13	5a (10)	–	DMF/H ₂ O ^[d]	25	3	99	83 (R)
14	5a (20)	PhCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	25	1	99	84 (R)
15	5a (20)	NEt ₃ (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	25	0.7	67	73 (R)
16	5a (20)	DABCO (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	25	0.7	99	80 (R)
17	5a (20)	DBU (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	25	0.7	73	76 (R)
18	5a (20)	imidazole (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	25	0.7	99	86 (R)
19	5a (20)	imidazole (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	0	2	99	91 (R)
20	ent-5a (20)	imidazole (20)	DMF/H ₂ O ^[d]	0	2	98	91 (S)

[a] Isolated yield after flash chromatography. [b] Enantioselectivity and absolute stereochemistry determined by chiral HPLC analysis (see ref.^{88b}). [c] 1:1, v/v. [d] 2:1, v/v. [e] 4:1, v/v.

Expecting to achieve the opposite enantioinduction, we prepared primary amine-guanidine *ent*-5a in 51% yield by following the same procedure as in the case of its enantiomeric counterpart 5a, but starting from (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine. This primary amine-guanidine was employed as the organocatalyst in the model reaction between isobutyraldehyde and *N*-phenylmaleimide under the previously mentioned reaction conditions to yield enantiomeric succinimide (*S*)-8aa in 98% yield and 91%*ee* (see Table 1, Entry 20).



Once the optimized reaction conditions were established [5a (20 mol-%), imidazole (20 mol-%), DMF/water (2:1, v/v), 0 °C], we proceeded to extend the application of this organocatalytic methodology to other aldehydes and maleimides (see Table 2). Thus, when isobutyraldehyde was treated with *N*-phenylmaleimides that contain halogen substituents on the phenyl ring, such as a chloro group at the 3- and 4-position (i.e., 7b and 7c, respectively) or a bromo group at the 4-position (i.e., 7d), the enantioselectivity of the quantitatively obtained succinimides (*R*)-8ab, (*R*)-8ac, and (*R*)-8ad increased to 95, 92, and 96%, respectively (see Table 2, Entries 2–4). When an electron-releasing methoxy

group was present on the phenyl ring of the maleimide, as in the case of 7e, the enantioselectivity of the corresponding succinimide (*R*)-8ae decreased to 89% (see Table 2, Entry 5). In addition, the presence of a 4-acetoxy group, as in maleimide 7f, gave rise to succinimide (*R*)-8af with 94%*ee* (see Table 2, Entry 6).

Maleimides without an *N*-aryl group were also used for the conjugate addition with isobutyraldehyde. Thus, *N*-benzylmaleimide (7g) quantitatively afforded the corresponding succinimide (*R*)-8ag with 87%*ee*, and *N*-methylmaleimide (7h) provided Michael adduct (*R*)-8ah quantitatively with 89%*ee* (see Table 2, Entries 7 and 8). Furthermore, simple maleimide (7i) yielded succinimide (*R*)-8ai with an enantiomeric excess value of 84% in quantitative yield (see Table 2, Entry 9). However, an oxygenated analogue such as maleic anhydride gave no reaction.

Other α,α -disubstituted aldehydes were employed as the pronucleophile in the organocatalyzed Michael addition to *N*-phenylmaleimide. Thus, the reaction with 2-ethylbutanal (6b) gave succinimide (*R*)-8ba with 95%*ee*, whereas cyclopentanecarbaldehyde (6c) and cyclohexanecarbaldehyde (6d) gave the corresponding succinimides (*R*)-8ca and (*R*)-8da, respectively, each with 93%*ee* (see Table 2, Entries 11 and 12). Moreover, the use of α -monosubstituted aldehydes such as propanal (6e) and 3-phenylpropanal (6f) quantitatively afforded Michael adducts (*S,R*)/(*R,R*)-8ea and (*S,R*)/(*R,R*)-8fa, respectively, as mixtures of diastereomers with enantiomeric excess values of 87 and 79%, respectively, for the major isomer (see Table 2, Entries 13 and 14).

FULL PAPER

A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera

Table 2. Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalyzed by chiral primary amine-guanidine **5a**.

Entry	R ¹	Aldehyde R ²	No.	Maleimide R ³	No.	<i>t</i> [d]	Succinimide	% Yield ^[a]	% <i>ee</i> ^[b,c]
1	Me	Me	6a	Ph	7a	2	(<i>R</i>)- 8aa	99	91
2	Me	Me	6a	3-ClC ₆ H ₄	7b	3	(<i>R</i>)- 8ab	99	95
3	Me	Me	6a	4-ClC ₆ H ₄	7c	3	(<i>R</i>)- 8ac	99	92
4	Me	Me	6a	4-BrC ₆ H ₄	7d	2	(<i>R</i>)- 8ad	97	96
5	Me	Me	6a	2-MeOC ₆ H ₄	7e	2	(<i>R</i>)- 8ae	95	89
6	Me	Me	6a	4-AcOC ₆ H ₄	7f	2	(<i>R</i>)- 8af	98	94
7	Me	Me	6a	Bn	7g	2	(<i>R</i>)- 8ag	99	87
8	Me	Me	6a	Me	7h	2	(<i>R</i>)- 8ah	99	89
9	Me	Me	6a	H	7i	1	(<i>R</i>)- 8ai	99	84
10	Et	Et	6b	Ph	7a	4	(<i>R</i>)- 8ba	85	95
11		-(CH ₂) ₄	6c	Ph	7a	4	(<i>R</i>)- 8ca	92	93
12		-(CH ₂) ₅	6d	Ph	7a	4	(<i>R</i>)- 8da	90	93
13	H	Me	6c	Ph	7a	1	(<i>S,R</i>)/(<i>R,R</i>)- 8ea	99 ^[d]	87:87
14	H	Bn	6f	Ph	7a	1	(<i>S,R</i>)/(<i>R,R</i>)- 8fa	99 ^[e]	79:74

[a] Isolated yield after flash chromatography. [b] Enantioselectivity determined by chiral HPLC analysis. [c] Absolute configuration determined by chiral HPLC analysis and the order of elution of the enantiomers (see Exp. Section and Supporting Information). [d] Mixture of diastereomers is 1.2:1, determined by ¹H NMR (300 MHz) in the reaction crude. [e] Mixture of diastereomers is 1.9:1 as determined by ¹H NMR analysis (300 MHz) of the crude reaction mixture.

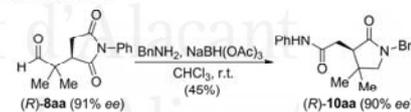
The absolute configurations of the known succinimides were assigned by using chiral HPLC analysis and the elution order of the enantiomers compared to the data in literature (see Supporting Information), whereas the configurations of the new succinimides were assigned by analogy. In addition, aldehyde (*R*)-**8ad** was converted into acid (*R*)-**9ad** upon standing in the open air for several days. Crystallization of this compound in *n*-hexane/AcOEt afforded crystals, which were used for X-ray crystal structure analysis (see Figure 1). The assigned *R* stereochemistry was confirmed by the Sheldrick least-squares refinement of the structure, which gave a Flack parameter of *x* = 0000(13).



Figure 1. X-ray crystal structure of (*R*)-**9ad**.

To exemplify the synthetic usefulness of the succinimides **8**, their transformation into γ -lactams was carried out by a one-pot, tandem reductive amination/lactamization sequence.^[3] Thus, enantioenriched crude succinimide (*R*)-**8aa**

(91% *ee*), which was obtained by evaporation of the solvent from the Michael addition of isobutyraldehyde and *N*-phenylmaleimide (see Table 2, Entry 1), was dissolved in chloroform and treated with benzylamine and sodium triacetoxyborohydride. The subsequent spontaneous cyclization reaction afforded lactam (*R*)-**10aa** in essentially the same enantioselectivity (90% *ee*) as the starting succinimide (see Scheme 2).



Scheme 2. Synthesis of γ -lactam (*R*)-**10aa** from enantioenriched succinimide (*R*)-**8aa** by a tandem reductive amination/lactamization sequence.

The sense of the enantioinduction achieved in this organocatalyzed reaction by using the primary amine-guanidines **5** is rather unexpected. Thus, the observed *R* stereochemistry of all the formed succinimides **8**, which was achieved by employing organocatalyst **5a** that was derived from (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine, is the same as that observed by using primary amine-thiourea **2** as the organocatalyst, which was obtained from the enantiomeric (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine.^[8b] This would indicate that the reaction with **2** as the organocatalyst occurs through a different transition state, which leads to the opposite mode of stereoinduction.

To obtain further insight into the origin of the observed enantioselectivity that was achieved by these primary

amine-guanidines as well as the intriguing switch in the enantioselectivity that occurs with the thiourea versus the guanidine, we carried out theoretical calculations^[13] to detail the H-bonding activation patterns during the crucial C–C bond-forming transition state. Structure optimizations were performed at the B3LYP/6-311+G** level and single point energies were obtained at the M06-2X/6-311+G** level, in both cases taking into account the solvent (water, IEFPCM) effects. We examined the reaction between substrates **6a** and **7a** in the presence of the two catalysts thiourea **2** and guanidine **5a**. We assume that the reaction is initiated by the formation of a reactive enamine intermediate between the free NH₂ group of the catalyst and the aldehyde. Hydrogen-bonding interactions should then occur between maleimide and the NH functions (one or two NH) of the thiourea or guanidine moieties. As expected, the first computational results show that the thiourea activates the maleimide substrate in the transition state to afford the *R* enantiomer preferentially [see Figure 2, 8.3 kcal/mol (*R*) vs. 14.9 kcal/mol (*S*)]. The formation of two H-bonds in the transition state to give *R* and only one H-bond in the transition state to give *S* appears to be a partial explanation for this preference. A closer analysis of the structures indicates that the thiourea in TS₁-S is slightly distorted to accommodate the H-bond with maleimide, which might induce the corresponding energy penalty.

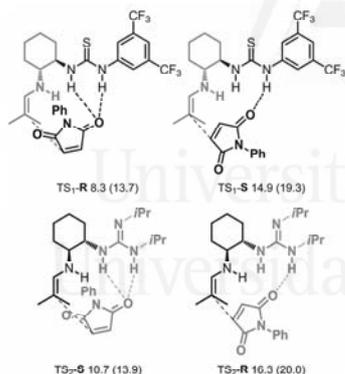


Figure 2. Hydrogen-bonding activation using thiourea **2** and guanidine **5a**. Gibbs Free energy (*G*) values computed at M06-2X/6-311+G** (water) level. Values in parenthesis correspond to the B3LYP method.

In addition, we found that a similar disposition of the NH groups in the guanidine would lead to a similar enantiomeric preference (see Figure 2), and the transition state TS₂-S (10.7 kcal/mol) appeared to be highly favored over the transition state TS₂-R (16.3 kcal/mol). The fact that **2** and **5a** belong to the opposite enantiomeric series

(see Figure 2) must be noted, and, thus, the computational preference of thiourea **2** for *R* is equivalent to the preference of guanidine **5a** for *S*. This is obviously in contradiction with the experimental results, which show a large enantiomeric excess in favor of the *R* form with both catalysts. We assumed that a different activation pattern was necessary to explain these experimental facts. In this regard, we found that the two main conformations of a cyclohexyl-guanidine model (see Figure 3, G-1 and G-2) do not present their NH groups in the parallel disposition necessary for the double H-bonding activation (which is the case in the TS₂ transition state), but instead, the two NH groups are pointing in opposite directions. In sharp contrast, the cyclohexyl-thiourea model presents two main conformations (T-1 and T-2) of similar energies, and one of them displays the necessary disposition of the NH groups to attain the TS₁-type structures.^[14]

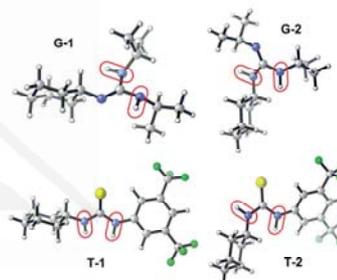


Figure 3. Most stable conformations for the models of cyclohexyl-guanidine (G-1 and G-2) and cyclohexyl-thiourea (T-1 and T-2).

As a result, the TS₂ transition states were probably not responsible for the activation exerted by the guanidine. Indeed, after an important conformational search, a pair of structures (see Figure 4, TS₃-R and -S) were located in which the activation of the maleimide is achieved by a single NH bond pointing towards the reaction center as the other NH bond points towards the external face of the catalyst (see Figure 3, similar to G-1). One such transition state (TS₃-R) shows the overall lowest activation energy found with **5a**, which is in agreement with the experimental results and predicts the correct *R* enantiomer. Examination of the energies of the different transition states in Figures 2 and 4 leads to the conclusion that the *R* enantiomer arises from TS₃-R (8.9 kcal/mol), whereas the *S* enantiomer arises from TS₂-S (10.7 kcal/mol). These data were obtained by the M06-2X method, which correctly predicted the experimental results. Although B3LYP showed a similar overall trend, it afforded less conclusive data, as it showed closer energies for both enantiomers (14.1 kcal/mol in TS₃-R and 13.9 kcal/mol in TS₂-S).

FULL PAPER

A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera

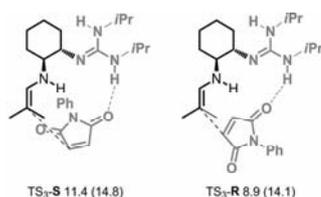


Figure 4. Hydrogen-bonding activation using primary amine-guanidine **5a** (G-1-type conformation). Gibbs Free Energy (*G*) values computed at M06-2X/6-311+G** (water) level. Values in parenthesis correspond to the B3LYP method.

Conclusions

We conclude that primary amine-guanidines, which are prepared by a simple monoguanylation of enantiomerically pure *trans*-cyclohexane-1,2-diamine, act as organocatalysts in the enantioselective conjugate addition of aldehydes, including α,α -disubstituted aldehydes, to different maleimides to give enantiomerically-enriched succinimides. High yields and enantioselectivities were achieved by carrying out the reaction in aqueous solvents and in the presence of imidazole as a rate-accelerating additive. The enantioselectivity obtained is opposite in sense to those reported when primary amine-thioureas are employed as organocatalysts. Theoretical calculations suggest different hydrogen-bonding coordination patterns between the organocatalyst and the maleimide in the case of the primary amine-guanidines and amine-thioureas. For the primary amine-guanidine, a more favorable transition state occurs when the maleimide is oriented in the opposite direction to its transition state position with the primary amine-thiourea, and, thus, after internal attack of the enamine intermediate, these reactions give opposite enantioselection results.

Experimental Section

General Methods: All the reagents and solvents were of the best grade available and used without further purification. Specific rotations were measured with a Perkin-Elmer 341 polarimeter. IR data were collected with a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer. The ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data were recorded at 25 °C with a Bruker AC-300 at 300 and 75 MHz, respectively, with TMS as the internal standard. MS (EI, 70 eV) were performed with Agilent MS 5973 (DIP) and HP MS-GC 5973A equipment. HRMS analyses were carried out with a Finnigan MAT 95S. The absolute configurations of adducts **8** were determined by chiral HPLC analysis and the order of elution of their enantiomers. The absolute configurations of new adducts **8af** and **8ai** were assigned by analogy. Reference racemic samples of adducts **8** were obtained by performing the reaction with 4-methylbenzylamine (20 mol-%) as the organocatalyst in toluene at 25 °C.

CCDC-930978 [for (*R*)-**9ad**] contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Preparation of Primary Amine-Guanidines: To a solution of (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine (for **5a** and **5b**, 5.71 g, 50 mmol) or (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine (for *ent*-**5a**, 5.71 g, 50 mmol) in THF (10 mL) was added diisopropylcarbodiimide (for **5a** and *ent*-**5a**, 10 mmol) or dicyclohexylcarbodiimide (for **5b**, 10 mmol), and the mixture was stirred at room temp. for 2 d. The solvent was evaporated (15 Torr), and CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The solution was extracted with HCl (2 M solution, 3 × 10 mL), and the aqueous phase was basified with NaOH (2 M solution) until the pH = 9. Water was evaporated in vacuo (15 Torr), and MeOH was added (50 mL). The solution was dried with MgSO₄ and filtered, and the solvents were evaporated in vacuo (15 Torr). The crude residue was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2, v/v) to afford **5a** (1.20 g, 50%), **5b** (1.60 g, 50%), or *ent*-**5a** (1.22 g, 51%).

1-[(1*S*,2*S*)-2-Aminocyclohexyl]-2,3-diisopropylguanidine (5a**):** Yellow solid; m.p. 165 °C (MeOH/Et₂O). [α]_D²⁵ = -46.7 (*c* = 1, MeOH). IR [attenuated total reflectance (ATR)]: $\tilde{\nu}$ = 3252, 3193, 2973, 2934, 2865, 1607, 1389, 1370, 1167, 1132, 733 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 3.99 (m, 4 H), 1.94 (m, 1 H), 1.76 (m, 3 H), 1.46 (m, 2 H), 1.34 (m, 1 H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ = 154.2, 56.5, 45.8, 33.7, 25.4, 22.8 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (5) [M]⁺, 144 (100). HRMS (EI): calcd. for C₁₃H₂₈N₄ 240.2314; found 240.2308.

1-[(1*S*,2*S*)-2-Aminocyclohexyl]-2,3-dicyclohexylguanidine (5b**):** White solid; m.p. 184 °C (MeOH/Et₂O). [α]_D²⁵ = -39.6 (*c* = 1, MeOH). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3242, 3182, 2927, 2855, 1608, 1366, 1343, 1146, 1097, 727 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 1.87-1.08 (m, 28 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ = 154.2, 56.6, 52.7, 34.6, 33.9, 33.8, 26.7, 26.2, 26.1, 26.0, 25.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 320 (2) [M]⁺, 224 (100). HRMS (EI): calcd. for C₁₉H₃₆N₄ 320.2940; found 320.2934.

Typical Procedure for the Enantioselective Michael Addition Reaction: To a solution of **5** or *ent*-**5a** (0.04 mmol), maleimide **7** (0.2 mmol), and imidazole (0.04 mmol) in DMF/H₂O (2:1, v/v, 0.5 mL) was added aldehyde **6** (0.4 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C until completion of the reaction (monitored by TLC). HCl (2 M solution, 10 mL) was added, and the mixture was extracted with AcOEt (3 × 10 mL). The combined organic phases were washed with water (2 × 10 mL), dried with MgSO₄, filtered, and evaporated (15 Torr). The resulting crude residue was purified by flash chromatography (*n*-hexane/AcOEt) to afford adducts **8**. Succinimides **8aa**,^[8b] **8ab**,^[8b] **8ac**,^[8b] **8ad**,^[8b] **8ae**,^[8b] **8ag**,^[8b] **8ah**,^[8b] **8ba**,^[8a] **8ca**,^[8c] **8da**,^[8c] **8ea**,^[8b] and **8fa**,^[3a] have already been described, and their ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data and retention times from the chiral HPLC analyses of both enantiomers can be found in the Supporting Information. Full analytical and spectroscopic data as well as the observed retention times from chiral HPLC analyses of new compounds **8af** and **8ai** as well as oxidation product (*R*)-**9ad** are given below.

(*R*)-4-[3-(2-Methyl-1-oxopropan-2-yl)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl]phenyl Acetate (8af**):** White solid; m.p. 75 °C (*n*-hexane/AcOEt). [α]_D²⁵ = +1.1 (*c* = 1, CHCl₃). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055, 2968, 2933, 1703, 1684, 1386, 1260, 1188, 1170, 838, 742 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 3.14 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.00 (dd, *J* = 18.3, 9.6 Hz, 1 H), 2.63 (dd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 202.8,

197.3, 176.6, 174.5, 136.9, 136.0, 129.8, 129.3, 126.7, 48.9, 45.2, 32.2, 26.8, 20.7, 20.1 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (0.02) [M]⁺, 259 (100). HRMS (EI): calcd. for C₁₂H₁₃NO₄, 303.1107; found 303.1134. HPLC analysis (Chiralpak AS-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 75:25, 1.0 mL/min): *t_R* = 50.2 (minor) and *t_R* = 67.7 min (major).

(R)-2-(2,5-Dioxypyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal (8a): Colorless oil. IR (film): ν̄ = 3235, 3077, 2973, 2938, 1779, 1698, 1353, 1290, 1179, 804, 659 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (s, 1 H), 8.73 (br. s, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1 H), 2.85 (dd, *J* = 18.4, 9.4 Hz, 1 H), 2.51 (dd, *J* = 18.4, 5.8 Hz, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 202.9, 178.3, 176.2, 48.0, 46.3, 32.8, 20.1, 19.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 169 (0.66) [M]⁺, 69 (100). HRMS (EI): calcd. for C₈H₁₁NO₃, 169.0739; found 169.0738. HPLC analysis (Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 85:15, 1.0 mL/min): *t_R* = 22.5 (major) and *t_R* = 30.4 min (minor).

(R)-2-[1-(4-*tert*-butylphenyl)-2,5-dioxypyrrolidin-3-yl]-2-methylpropanoic Acid (9ad): White solid; m.p. 186 °C (*n*-hexane/AcOEt). [α]_D²⁰ = +1.6 (*c* = 1, CHCl₃). IR (ATR): ν̄ = 3000 (br.), 2986, 1706, 1675, 1491, 1401, 1181, 781, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 3.14 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1 H), 3.05–2.96 (dd, *J* = 18.1, 5.4 Hz, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 18.1, 5.4 Hz, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 180.5, 176.5, 174.5, 132.4, 130.8, 128.1, 122.6, 47.0, 32.6, 24.3, 23.6 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 338 (4.62) [M]⁺, 57 (100). HRMS (EI): calcd. for C₁₄H₁₄BrNO₄, 339.0106; found 339.0128.

One-Pot Michael Addition/Reductive Amination/Lactamization: To a mixture of **1a** (0.08 mmol, 19.2 mg), *N*-phenylmaleimide (0.4 mmol, 69.2 mg), and imidazole (0.08 mmol, 4.8 mg) in DMF/H₂O (2:1, v/v, 0.5 mL) was added isobutyraldehyde (73 μL, 0.8 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 d, and the solvent was evaporated to dryness (15 Torr). The crude residue was dissolved in CHCl₃ (3.5 mL), and benzylamine (1 M in CHCl₃, 0.8 mL, 0.8 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (211.9 mg, 1 mmol) were added. The mixture was stirred at room temp. for 6 h, and the solvent was evaporated in vacuo (15 Torr). To the crude residue was added HCl (2 M solution, 5 mL), and the solution was extracted with CHCl₃ (3 × 2 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered, and evaporated (15 Torr). The resulting crude residue was purified by flash chromatography (*n*-hexane/AcOEt) to afford **γ**-lactam (**R**)-**10aa** (60.6 mg, 45%).

(R)-2-(1-Benzyl-4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)-*N*-phenylacetamide (10aa): Yellow oil. [α]_D²⁰ = +1.6 (*c* = 1, CHCl₃). IR (film): ν̄ = 3316, 3262, 2986, 1675, 1491, 1401, 1181, 781, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (m, 2 H), 7.41–7.18 (m, 7 H), 7.12–7.01 (m, 1 H), 4.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 4.38 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 3.09 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 2.81–2.63 (m, 2 H), 2.30 (dd, *J* = 13.4, 0.8 Hz, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.4, 170.2, 138.8, 135.7, 128.8, 128.2, 127.9, 123.6, 119.6, 58.9, 50.0, 46.9, 37.9, 34.6, 25.1, 21.8 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 336 (12.79) [M]⁺, 244 (100). HRMS (EI): calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₂, 336.1838; found 336.1851. HPLC analysis (Chiralpak AD, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min): *t_R* = 8.6 (major) and *t_R* = 9.9 min (minor).

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Physical data, ¹H and ¹³C NMR spectra and data, chiral HPLC data, and description of computational methods and data are included.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MEC) (projects CTQ2010-20387, CTQ2010-21263-C02, and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER), the COST Action CM0905 “Organocatalysis”, the Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), the Basque Government (GV grant IT-291-07), the University of Alicante, and the University of the Basque Country for the financial support. The authors also thank SGI/IZO-SGIKER UPV/EHU for the allocation of computational resources and Dr. Tatiana Soler from Research Technical Services at the University of Alicante for carrying out the X-ray analysis.

- [1] For a recent review about organocatalytic addition reactions to maleimides, see: P. Chauhan, J. Kaur, S. S. Chimni, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 328–346.
- [2] a) A. Fredenhausen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, K. Nishiyama, M. Sugiura, H. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409–4411; b) C. Malochet-Gribois, C. Roussakis, N. Robillard, J. F. Biard, D. Riou, C. Deb-itus, J. F. Verbist, *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, *7*, 493–502; c) Y. Ando, E. Fuse, W. D. Figg, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1964–1973; d) C. Freiberg, N. A. Brunner, G. Schiffer, T. Lampe, M. Pohlmann, D. Habich, K. Ziegelbauer, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066–26073; e) M. Isaka, N. Rugsere, P. Maithip, P. Kongsaree, S. Prabpai, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3577–3583; f) J. Uddin, K. Ueda, E. R. O. Siwu, M. Kita, D. Uemura, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6954–6961.
- [3] a) J. Nöth, K. J. Frankowski, B. Neuenswander, J. Aubé, O. Reiser, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456–459; b) E. Fenster, D. Hill, O. Reiser, J. Aubé, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1804–1813.
- [4] a) P. A. Reddy, B. C. H. Hsiang, T. N. Latifi, M. W. Hill, K. E. Woodward, S. M. Rothman, J. A. Ferrendelli, D. F. Covey, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898–1906; b) K. Das Sarma, J. Zhang, Y. Huang, J. G. Davidson, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3730–3737.
- [5] a) A. Spaltenstein, M. R. Almond, W. J. Bock, D. G. Cleary, E. S. Furfine, R. J. Hazen, W. M. Kazmierski, F. G. Salituro, R. D. Tung, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1159–1162; b) W. M. Kazmierski, W. Andrews, E. Furfine, A. Spaltenstein, L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5689–5692.
- [6] a) 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. Wittcnberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105; b) K. Tang, J.-T. Zhang, *Neuro. Res.* **2002**, *24*, 473–478.
- [7] G.-L. Zhao, Y. Xu, H. Sundén, L. Eriksson, M. Sayah, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 734–735.
- [8] a) F. Yu, Z. Jin, H. Huang, T. Ye, X. Liang, J. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767–4774; b) J.-F. Bai, L. Peng, L.-J. Wang, L.-X. Wang, X.-Y. Xu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928–8932; c) F. Xue, L. Liu, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979–7982; d) T. Miura, S. Nishida, A. Masuda, N. Tada, A. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4158–4160; e) T. Miura, A. Masuda, M. Ina, K. Nakashima, S. Nishida, N. Tada, A. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605–1609; f) Z.-w. Ma, Y.-x. Liu, P.-l. Li, H. Ren, Y. Zhu, J.-c. Tao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1740–1748; g) Z.-w. Ma, Y.-x. Liu, W.-J. Zhang, Y. Tao, Y. Zhu, J.-c. Tao, M.-S. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6747–6754.
- [9] T. C. Nugent, A. Sadiq, A. Bibi, T. Heine, L. L. Zeonjuk, N. Vankova, B. S. Bassil, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088–4098.
- [10] a) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 553–557; b) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488–507; c) T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1555–1564; d) D. Leow, C.-

FULL PAPER

A. Avila, R. Chinchilla, F. Gómez-Bengoa, C. Nájera

- H. Tan, *Synlett* **2010**, 1589–1605; e) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8210–8222; f) P. Selig, *Synthesis* **2013**, 45, 703–718.
- [11] A. Avila, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1625–1627.
- [12] X.-j. Zhang, S.-p. Liu, X.-m. Li, M. Yang, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2009**, 833–835.
- [13] For computational details, see the Supporting Information.
- [14] The corresponding T-1-like conformation of the guanidine model lies >3 kcal/mol higher in energy than the G-1 structure and is not competitive.

Received: April 9, 2013
Published Online: June 26, 2013



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO II

1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



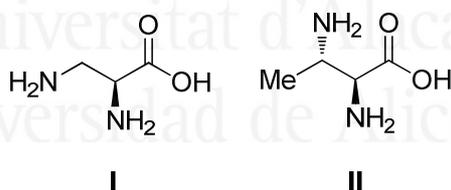
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA

Las 1,2-diaminas son estructuras presentes en una gran variedad de productos naturales, incluidos los aminoácidos no-protegenoicos y alcaloides, así como en agentes farmacológicos, ligandos quirales, y reactivos orgánicos.¹

Dentro del grupo de productos naturales con 1,2-diaminas en su estructura, los ácidos 1,2-diaminocarboxílicos son de los más destacados debido a su presencia en el mundo natural dentro de organismos en su estado nativo y como componentes de productos de mayor complejidad.² Estos aminoácidos han sido clasificados como no-proteinogénicos.³ Algunos ejemplos interesantes incluyen al ácido 2,3-diaminopropanoico (**I**) y al ácido 2,3-diaminobutírico (**II**), los cuales son componentes de antibióticos como la bleomicina⁴ y otros.⁵



¹ Para reviews sobre la relevancia biológica de las 1,2-diaminas y sus derivados ver: (a) Saibabu, Kotti, S. R. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101. (b) Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5506.

² (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR1.

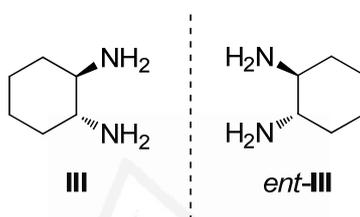
³ Marahiel, M. A.; Stachelhaus, T.; Mootz, H. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651.

⁴ Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739.

⁵ (a) Kimura, K.-L.; Bugg, T. D. H. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 252. (b) Winn, M.; Goss, R. J.; Kimura, K.; Bugg, T. D. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 279.

Capítulo II: Antecedentes Bibliográficos

Aparte de la importancia de las 1,2-diaminas al estar presentes productos naturales y farmacológicos, estas moléculas también han sido empleadas como fuente para la preparación de nuevos ligandos para metales de transición en síntesis orgánica.⁶ Asimismo, también son moléculas útiles como organocatalizadores⁷ y receptores orgánicos.⁸ Particularmente, la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina,⁹ en sus dos formas enantiómeras (**III** y *ent*-**III**), ha demostrado ser una estructura privilegiada en estos campos.



Esta diamina quiral fue sintetizada en primer lugar por Wieland y colaboradores en el año 1926,¹⁰ quienes la obtuvieron a partir del ácido hexahidroftálico tras su conversión en hidracida seguida de la reacción de

⁶ (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Douthwaite, R. E. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 702. (c) Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Grasa, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1340. (d) Kizirian, J. C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140. (e) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123. (f) Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410. (g) Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437. (h) Matsumoto, K.; Saito, B.; Katsuki, T.; Rivers, E. C. *Chem. Commun.* **2007**, 3619.

⁷ (a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570. (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (d) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. (e) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (f) Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Current. Chem.* **2009**, 145. (g) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (h) Wang, J.; Qi, C.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 2124. (i) Basak, A. K.; Shimada, N.; Bow, W. F.; Vicic, D. A.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8266. (j) Fotaras, S.; Kokotos, C. G.; Tsandi, E.; Kokotos, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1310. (k) Wang, M.; Lin, L.; Shi, J.; Liu, X.; Kuang, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2365.

⁸ (a) Savoia, D.; Gualandi, A. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 102. (b) Savoia, D.; Gualandi, A. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 119. (c) Alfonso, I. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 1.

⁹ Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161.

¹⁰ Wieland, H.; Schlichtung, O.; Langsdorf, W. V. Z. *Phys. Chem.* **1926**, *161*, 74.

Curtius. Desde entonces, una gran variedad de síntesis han sido desarrolladas.¹¹ Hoy en día, esta diamina C₂ simétrica es comercialmente asequible a un coste relativamente bajo.

Con el paso del tiempo, la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, en sus dos formas enantioméricas, se ha convertido en una de las diaminas quirales más empleadas en la química moderna. Los campos de aplicación de esta molécula engloban la preparación de catalizadores quirales para síntesis asimétrica (tal y como ha podido verse en el Capítulo I),¹² la síntesis de receptores supramoleculares,¹³ o la preparación de fases estacionarias quirales.¹⁴ Esta diamina cíclica posee propiedades estructurales únicas que la hacen muy práctica para inducir quiralidad al entorno (ligandos quirales) al igual que para el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas, debido a la ventaja de su preorganización geométrica.

Aunque muchas de las entidades quirales empleadas en síntesis asimétricas han empleado como fuente de quiralidad *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas,¹⁵ estas moléculas por sí mismas también han sido empleadas como

¹¹ (a) Jaeger, F. M.; Van Dijk, J. A. *Proc. Akad. Sci. Amsterdam* **1936**, *39*, 384. (b) Jaeger, F. M.; Van Dijk, J. A. *Proc. Akad. Sci. Amsterdam* **1937**, *40*, 12. (c) Yashunskii, V. G.; Skchukina, M. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 230. (d) Broadbent, H. S.; Allred, E. L.; Pendleton, L.; Whittle, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 189. (e) Nielseth, A. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1998. (f) Swift, G.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 511.

¹² (a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063. (b) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320. (c) Chang, S.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939. (d) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421. (e) Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410. (f) Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437.

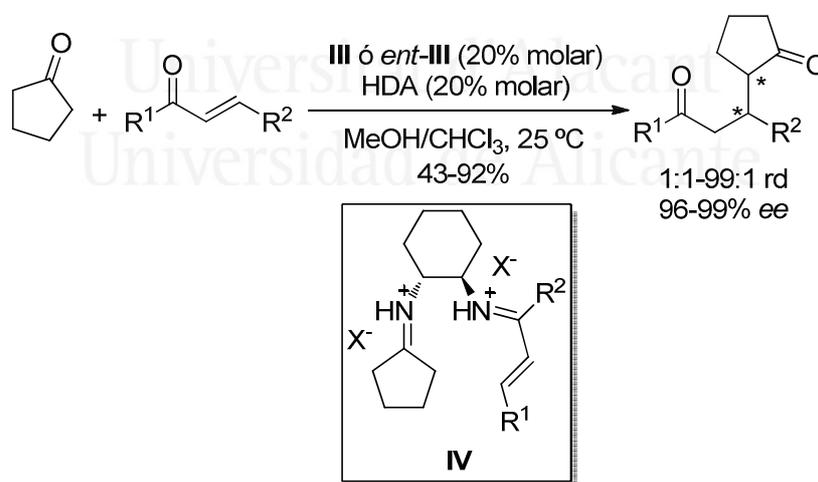
¹³ (a) Still, W. C. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155. (b) Stibor, I.; Zlatuskova, P. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 31.

¹⁴ (a) Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347. (b) Gasparrini, F.; Lunazzi, L.; Misiti, D.; Villani, C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 163. (c) Burguete, M. I.; Fréchet, J. M. J.; García-Verdugo, E.; Janco, M.; Luis, S. V.; Svec, F.; Vicent, M. J.; Xu, M. *Polym. Bull.* **2002**, *48*, 9.

¹⁵ Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.

organocatalizadores quirales en algunas síntesis estereoselectivas. En la bibliografía aparecen unos pocos ejemplos recientes sobre la utilidad sintética de esta diamina como inductor de la estereoquímica del proceso. Asimismo, puede participar en ciclos catalíticos de formación de enamina o activación di-iminio (aminocatálisis).

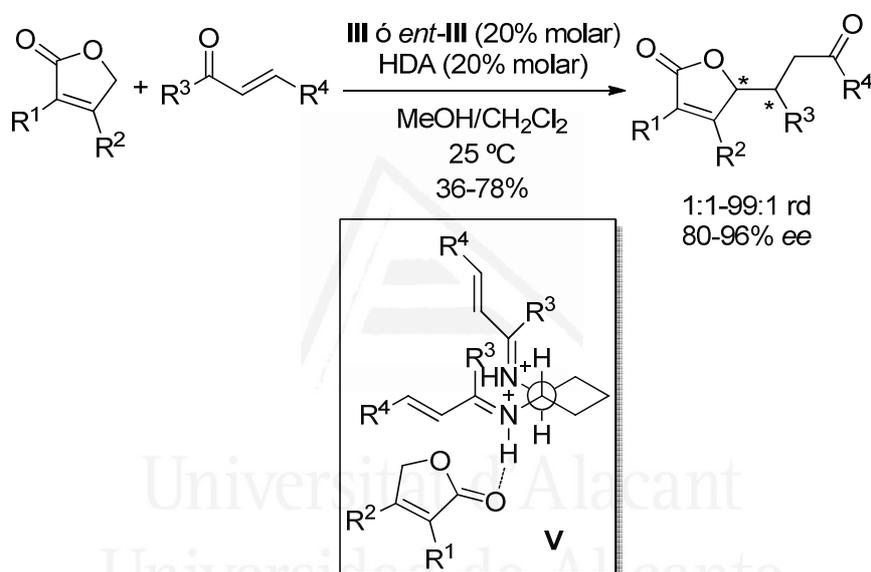
Wang y colaboradores llevaron a cabo la adición Michael enantioselectiva de ciclopentanona a chalconas organocatalizada por la diamina **III** ó *ent*-**III**,¹⁶ obteniendo rendimientos químicos entre el 43-92%, relaciones diastereoméricas de 1:1 hasta 99:1 y excelentes enantioselectividades comprendidas entre 96-99% (Esquema I). La reacción empleó ácido hexanodioico (HDA) como aditivo para asistir a la formación de las sales de iminio intermedias. El estado de transición postulado sería el representado por la especie **IV**, en el que se plantea una activación dual de los sustratos vía di-iminio.



Esquema I. Adición Michael enantioselectiva de ciclopentanona a chalconas organocatalizada por **III** ó *ent*-**III**.

¹⁶ Wang, J.; Wang, X.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1751.

Por otro lado, esta diamina **III** ó *ent*-**III** demostró ser versátil en la adición conjugada enantioselectiva de γ -butenolidas a chalconas,¹⁷ con buenos rendimientos, buena relación diastereomérica y buenos excesos enantioméricos en los aductos finales (Esquema II). La activación propuesta por los autores sería la mostrada en **V**, donde se postula la formación de dos cationes iminio que, a su vez, activan a la γ -butenolida por enlace de hidrógeno con el oxígeno presente en su estructura.



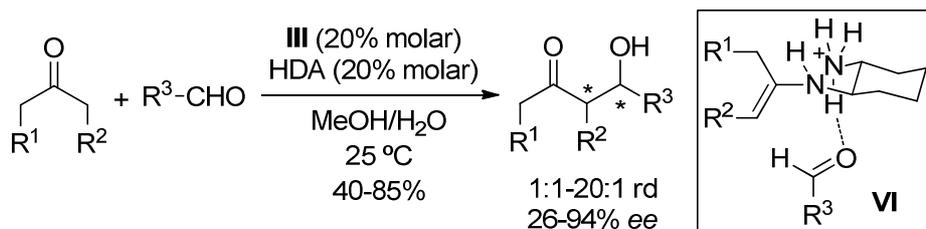
Esquema II. Adición Michael enantioselectiva de γ -butenolidas a chalconas organocatalizada por **III** y *ent*-**III**.

Un par de años más tarde, Wang y colaboradores emplearon la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (**III**) en la reacción aldólica de cetonas a aldehídos aromáticos dando origen a los correspondientes aldoles finales con buenos resultados (Esquema III).¹⁸ Asimismo, se planteó un estado de transición **VI** en el que se formaba una enamina transitoria por reacción de

¹⁷ Wang, J.; Qi, C.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2124.

¹⁸ Liu, Yi.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 3584.

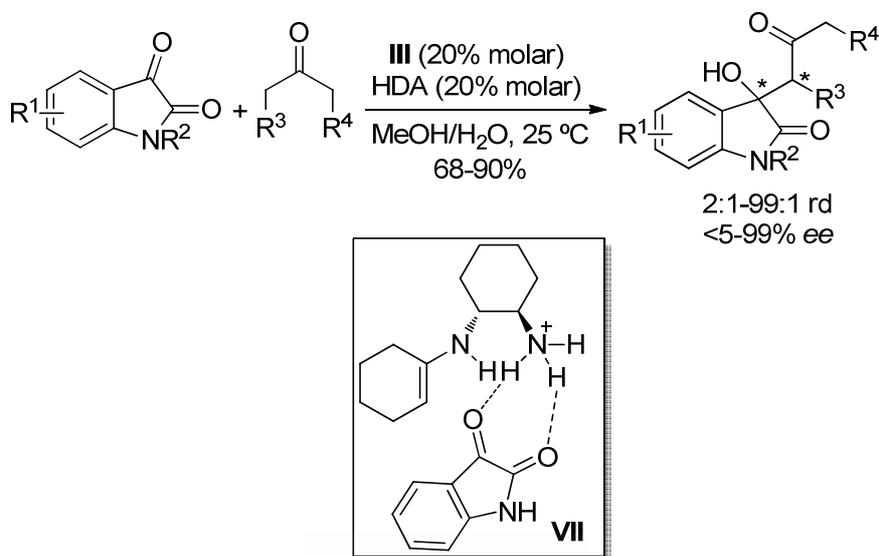
uno de los grupos amino del organocatalizador con la cetona, mientras que el otro grupo amino, tras protonación, era el encargado de activar al aldehído mediante un enlace de hidrógeno.



Esquema III. Reacción aldólica enantioselectiva de cetonas a aldehídos aromáticos organocatalizada por **III**.

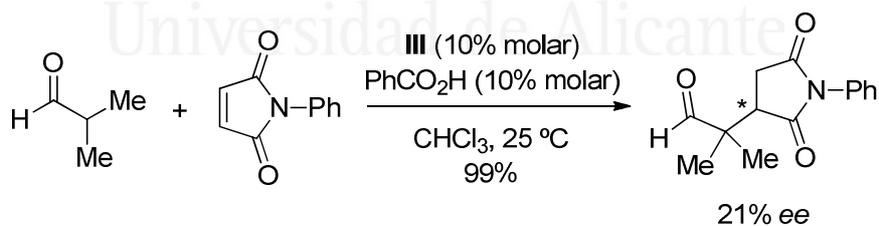
El mismo grupo de investigación publicó un trabajo sobre el empleo de la diamina **III** en la reacción aldólica asimétrica de ciclohexanonas a isatinas.¹⁹ Los correspondientes derivados de indoles fueron obtenidos con buenos rendimientos químicos, de baja a alta relación diastereomérica y de baja a altas enantioinducciones (Esquema IV). El estado de transición responsable de la etapa estereoselectiva sería el representado por la especie **VII**, el cual plantea la activación de la isatina por doble enlace de hidrógeno al catión amonio del catalizador.

¹⁹ Liu, Y.; Gao, P.; Wang, J.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Synlett* **2012**, 23, 1031.



Esquema IV. Reacción aldólica enantioselectiva de cetonas a isatinas organocatalizada por **III**.

Sin embargo, cuando la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina **III** se empleó como organocatalizador quiral en la adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias, catalizada por ácido y en cloroformo como disolvente, bajas enantioselectividades fueron observadas (Esquema V).²⁰

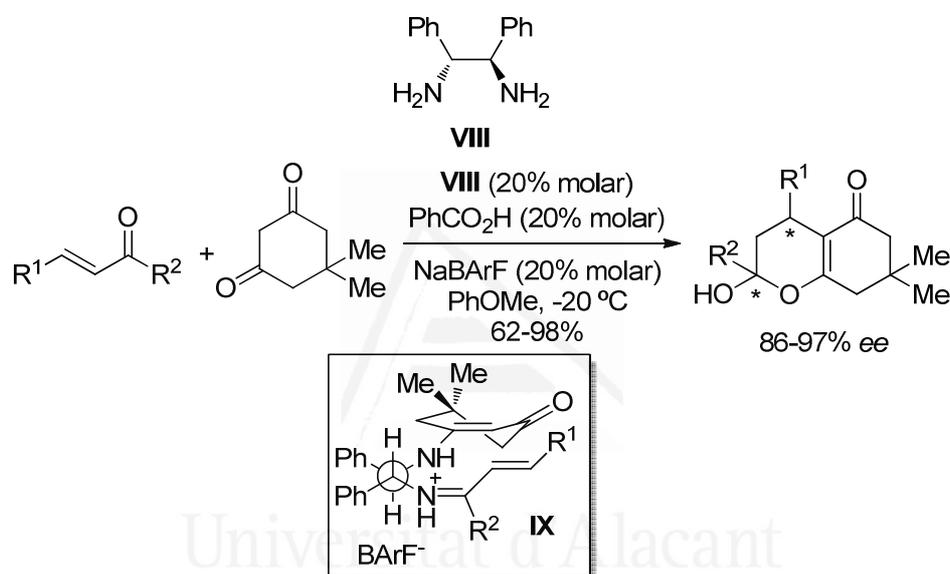


Esquema V. Adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a *N*-fenilmaleimida organocatalizada por **III**.

Otras 1,2-diaminas quirales como (1*R*,2*R*)-difenetano-1,2-diamina (**VIII**) han sido empleadas como organocatalizadores en la síntesis

²⁰ Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767.

enantioselectiva de derivados de 3,4-dihidropiranos vía adición Michael organocatalítica de enonas α,β -insaturadas (Esquema VI).²¹ Los correspondientes aductos finales fueron sintetizados con rendimientos del 62 al 98% y enantioselectividades del 86 al 97%. Los autores plantearon un estado de transición **IX**, en el cual se observa la formación de una enamina y la activación del electrófilo vía iminio.



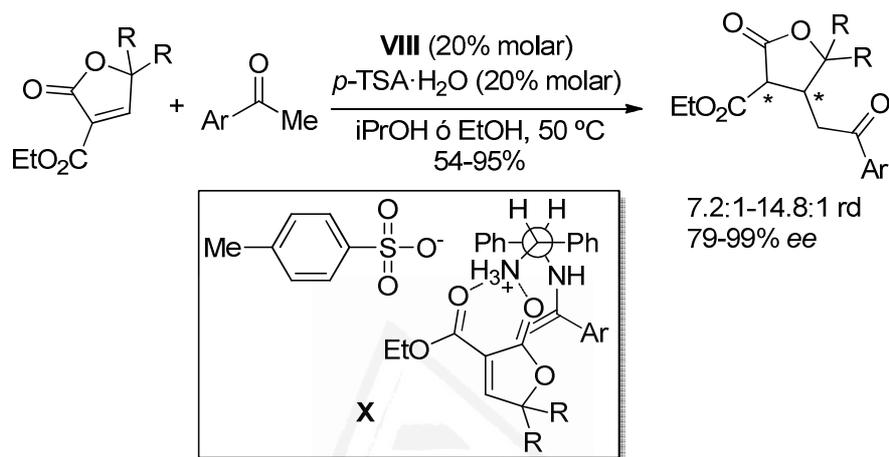
Esquema VI. Síntesis enantioselectiva de 3,4-dihidropiranos vía reacción Michael de enonas insaturadas organocatalizada por **VIII**.

Esta diamina **VIII** también ha demostrado ser eficiente en la adición Michael enantioselectiva de aril metil cetonas a 2-furanonas para dar lugar a lactonas 3,4-sustituidas enantioenriquecidas (Esquema VII).²² Los productos finales se obtuvieron con buenos rendimientos, relaciones diastereoméricas y excesos enantioméricos. El modelo de actuación del catalizador propuesto

²¹ Liu, Y.; Liu, X.; Wang, M.; He, P.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4136.

²² Wang, W.; Wang, J.; Zhou, S.; Sun, Q.; Ge, Z.; Wang, X.; Li, R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1333.

viene indicado por la especie **X**, en la cual uno de los dos grupos aminos de la 1,2-diamina forma la enamina por reacción con la cetona de partida y el otro grupo, protonado por la presencia de ácido *p*-toluensulfónico, activa a la 2-furanona por un enlace de hidrógeno al oxígeno de esta.



Esquema VII. Adición Michael enantioselectiva de aril metil cetonas a 2-furanonas organocatalizada por **VIII**.

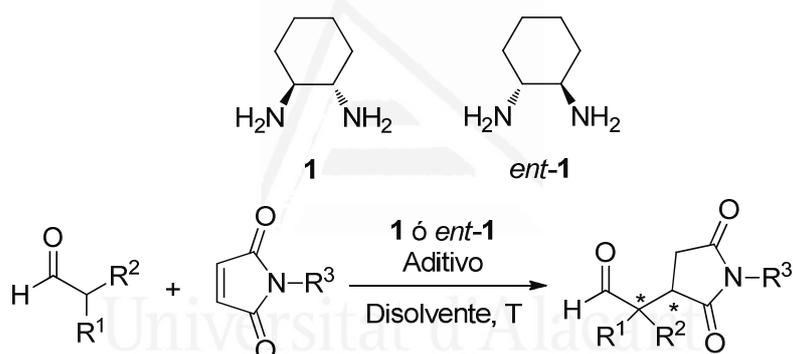


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

2. OBJETIVOS

Capítulo II: Objetivos

Debido al interés en la síntesis de derivados de succinimidias quirales, demostrado en el Capítulo I de esta memoria, y puesto que los resultados previamente publicados en dicha síntesis por reacción de aldehídos a maleimidias, empleando *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas quirales como organocatalizadores eran decepcionantes, nuestro grupo de investigación consideró interesante la búsqueda de condiciones idóneas para explotar la capacidad catalítica 1,2-diaminas quirales, tales como **1** y *ent*-**1** como simples organocatalizadores quirales en la síntesis enantioselectiva de succinimidias enantioméricamente enriquecidas mediante la adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias.





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS



3.1. 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS

3.1.1. Estudios de optimización

Como catalizador inicial del estudio se seleccionó la (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (**1**), utilizándose (20% molar) en la reacción Michael enantioselectiva modelo entre isobutiraldehído (**2a**) y *N*-fenilmaleimida (**3a**), bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).

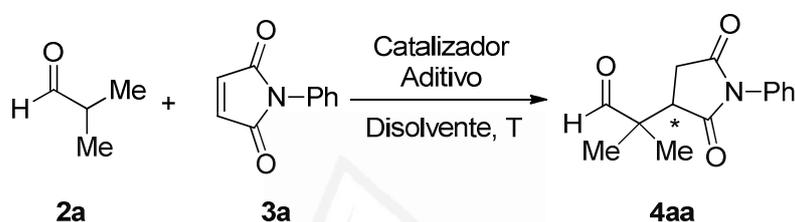
Así, el uso de un 20% molar de **1** en tolueno como disolvente dio lugar a un rendimiento casi cuantitativo de la succinimida (*R*)-**4aa** con un 48% *ee* (Tabla 5, entrada 1). La configuración absoluta se determinó por el orden de elución de los correspondientes enantiómeros en HPLC quiral (ver Capítulo I, Parte Experimental). Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **4aa** racémico, utilizando 4-metilbencilamina como catalizador en tolueno y a temperatura ambiente.

Al cambiar el disolvente a diclorometano se obtuvo un buen rendimiento para **4aa** pero como mezcla racémica, mientras que el uso de otros disolventes como la acetona, TBME, nitrometano o DMF dieron lugar a en menores rendimientos y bajas enantioselectividades para (*R*)-**4aa** (Tabla 5, entradas 3-6). Sin embargo, cuando se utilizó agua como disolvente, se obtuvo un buen rendimiento de (*R*)-**4aa** con un 60% *ee* (Tabla 1, entrada 7), y cuando se empleó una mezcla de DMF/H₂O 1:1 (v/v) se obtuvo el aducto (*R*)-**4aa** cuantitativamente con un 71% *ee* (Tabla 5, entrada 8). Además, variando la proporción de DMF/H₂O pudo incrementarse la enantioselectividad del proceso. Así, el uso de una mezcla DMF/H₂O 2:1

Capítulo II: Discusión de Resultados

(v/v) como disolvente aumentó la enantioselección para (*R*)-**4aa** hasta un 85%, aunque una proporción 4:1 (v/v) la disminuyó a 80% (Tabla 5, entradas 9 y 10). Finalmente, se disminuyó la carga del catalizador a 10% molar, obteniendo a (*R*)-**4aa** cuantitativamente con un 85% *ee*, aunque el tiempo de reacción se duplicó (Tabla 5, entrada 11).

Tabla 1. Reacción de adición Michael enantioselectiva de isobutiraldehído a *N*-fenilmaleimida. Optimización de las condiciones de reacción.



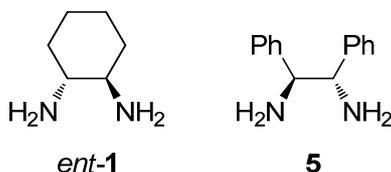
Entrada	Catalizador (% molar)	Aditivo (% molar) ^a	Disolvente	T (°C)	t (d)	Rto (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	1 (20)	-	PhMe	25	2	97	48 (<i>R</i>)
2	1 (20)	-	CH ₂ Cl ₂	25	2	90	0
3	1 (20)	-	Acetona	25	2	60	34 (<i>R</i>)
4	1 (20)	-	TBME	25	2	40	35 (<i>R</i>)
5	1 (20)	-	MeNO ₂	25	2	35	6 (<i>R</i>)
6	1 (20)	-	DMF	25	2	80	28 (<i>R</i>)
7	1 (20)	-	H ₂ O	25	2	90	60 (<i>R</i>)
8	1 (20)	-	DMF/H ₂ O ^d	25	2	99	71 (<i>R</i>)
9	1 (20)	-	DMF/H ₂ O ^e	25	2	99	85 (<i>R</i>)
10	1 (20)	-	DMF/H ₂ O ^f	25	2	99	80 (<i>R</i>)
11	1 (10)	-	DMF/H ₂ O ^e	25	4	99	85 (<i>R</i>)
12	1 (20)	Imidazol (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	1	99	85 (<i>R</i>)
13	1 (20)	PhCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	1	99	75 (<i>R</i>)
14	1 (20)	MeCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	1	99	77 (<i>R</i>)
15	1 (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	1	99	91 (<i>R</i>)
16	1 (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^e	0	1	99	85 (<i>R</i>)
17	5 (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	5	50	50 (<i>S</i>)
18	<i>ent</i> - 1 (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^e	25	1	99	92 (<i>S</i>)

^a HDA: ácido hexanodioico. ^b Rendimiento tras cromatografía de columna. ^c Enantioselectividades y estereoquímica absoluta determinadas por análisis en HPLC quiral (ver Capítulo I, Parte Experimental).

^d 1:1 (v/v). ^e 2:1 (v/v). ^f 4:1 (v/v).

A continuación, se consideró la influencia de la presencia de aditivos en la reacción modelo. Así, la adición de imidazol (20% molar), un aditivo que resultó efectivo en el aumento de la enantioselectividad de esta reacción cuando era organocatalizada por las aminoguanidinas del Capítulo I, incrementó considerablemente la velocidad de la reacción pero manteniendo la enantioselectividad de (*R*)-**4aa** en 85% (Tabla 5, entrada 12). La adición de aditivos ácidos, también aumentaron la velocidad de la reacción pero dando lugar a menores enantioselecciones (Tabla 1, entradas 13 y 14). Sin embargo, el empleo de ácido hexanodioico (HDA, 20% molar), un aditivo que ha resultado muy eficaz en las transformaciones catalizadas por ciclohexano-1,2-diaminas,¹⁶⁻¹⁹ dio lugar cuantitativamente a (*R*)-**4aa** con un 91% *ee* (Tabla 5, entrada 15). Por otra parte, una reducción de la temperatura a 0 °C no originó ningún efecto en la enantioinducción del proceso (Tabla 5, entrada 16).

Se exploró también el uso de otra 1,2-diamina quiral comercial, como la (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina (**5**), como organocatalizador en la reacción de adición modelo bajo las condiciones de reacción más efectivas [DMF/H₂O 2:1 (v/v), HDA (20% molar), 25 °C], pero la reacción resultó ser muy lenta, dando lugar al correspondiente aducto final con un 50% de rendimiento químico y un 50% *ee* después de 5 días de reacción (Tabla 5, entrada 17). Sin embargo, fue sorprendente que en este caso la reacción dio mayoritariamente el enantiómero opuesto (*S*)-**4aa**, a pesar de que la configuración de las 1,2-diaminas **1** y **5** es "similar". Finalmente, esperando conseguir una enantioselección opuesta para **4aa**, se empleó el enantiómero de **1** (*ent*-**1**) como organocatalizador, se llevó a cabo la reacción con él bajo las mejores condiciones halladas, obteniendo así el producto esperado (*S*)-**4aa** con un 92% *ee* (Tabla 5, entrada 18).



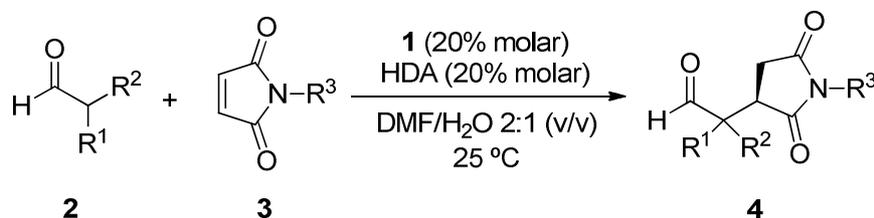
3.1.2. Estudio de otros sustratos

Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción [**1** (20% molar), DMF/H₂O 2:1 (v/v), HDA (20% molar), 25 °C] se extendió el uso de esta metodología a otros aldehídos y maleimidias (Tabla 2).

Así, cuando el isobutiraldehído reaccionó con *N*-fenilmaleimidias que poseían grupos halógenos en el anillo aromático, tales como un grupo cloro en las posiciones 3 y 4 (**3b** y **3c**) o un grupo bromo en la posición 4 (**3d**), las enantioselectividades de las correspondientes succinimidias (*R*)-**4ab**, (*R*)-**4ac** y (*R*)-**4ad** fueron 72, 59 y 80%, respectivamente (Tabla 6, entradas 2-4). Además, con grupos metoxilo o acetoxilo presentes en el anillo aromático, como en los casos de **3e** y **3f**, las enantioselectividades para las correspondientes succinimidias (*R*)-**4ae** y (*R*)-**4af** fueron de 74 y 75%, respectivamente (Tabla 6, entradas 5 y 6).

También se usaron maleimidias no *N*-ariladas para la adición conjugada con isobutiraldehído. Así, la *N*-bencilmaleimida (**3g**) dio lugar cuantitativamente a la correspondiente succinimida (*R*)-**4ag** con un 75% *ee*, mientras que *N*-metilmaleimida (**3h**) originó el aducto (*R*)-**4ah** también cuantitativamente y con un 70% *ee* (Tabla 6, entradas 7 y 8). El uso de la simple maleimida (**3i**) dio lugar de forma cuantitativa a la succinimida (*R*)-**4ai** con una enantioselectividad del 68% (Tabla 6, entrada 9).

Tabla 6. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias organocatalizada por la 1,2-diamina **1**.



Entrada	Aldehído R ¹ , R ²	No	Maleimida R ³	No	t (d)	Succinimida	Rto (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	Me, Me	2a	Ph	3a	1	(<i>R</i>)- 4aa	99	91
2	Me, Me	2a	3-ClC ₆ H ₄	3b	1	(<i>R</i>)- 4ab	95	72
3	Me, Me	2a	4-ClC ₆ H ₄	3c	1	(<i>R</i>)- 4ac	98	59
4	Me, Me	2a	4-BrC ₆ H ₄	3d	1	(<i>R</i>)- 4ad	94	80
5	Me, Me	2a	2-MeOC ₆ H ₄	3e	1	(<i>R</i>)- 4ae	91	75
6	Me, Me	2a	4-AcOC ₆ H ₄	3f	1	(<i>R</i>)- 4af	90	74
7	Me, Me	2a	Bn	3g	1	(<i>R</i>)- 4ag	99	75
8	Me, Me	2a	Me	3h	1	(<i>R</i>)- 4ah	99	70
9	Me, Me	2a	H	3i	1	(<i>R</i>)- 4ai	99	68
10	Et, Et	2b	Ph	3a	2	(<i>R</i>)- 4ba	92	77
11	-(CH ₂) ₄ -	2c	Ph	3a	1	(<i>R</i>)- 4ca	96	78
12	-(CH ₂) ₅ -	2d	Ph	3a	2	(<i>R</i>)- 4da	93	67
13	Me, H	2e	Ph	3a	1	(<i>S/R</i>)/(<i>R,R</i>)- 4ea	97 ^d	79/82
14	Bn, H	2f	Ph	3a	1	(<i>S/R</i>)/(<i>R,R</i>)- 4fa	90 ^e	69/63

^a Rendimiento tras cromatografía de columna. ^b Enantioselectividades determinadas por análisis en HPLC quiral. ^c Configuración absoluta determinada por el orden de elución de los enantiómeros en HPLC quiral (ver Capítulo I, Parte Experimental). ^d Mezcla de diastereoisómeros 1.2:1, determinado por RMN ¹H (300 MHz) en el crudo de reacción. ^e Mezcla de diastereoisómeros 1.9:1 determinado por RMN ¹H (300 MHz) en el crudo de reacción.

Se utilizaron también otros aldehídos α,α -disustituídos en esta reacción Michael organocatalítica con *N*-fenilmaleimida. De este modo, 2-etilbutanal (**2b**) dio lugar a la succinimida (*R*)-**4ba** con un 77% *ee*, mientras que el ciclopentano- (**2c**) y ciclohexanocarboxaldehído (**2d**) dieron lugar a las succinimidias (*R*)-**4ca** y (*R*)-**4da** con un 78 y un 67% *ee*, y con rendimientos del 96 y el 93%, respectivamente (Tabla 6, entradas 10, 11 y 12). Además, el uso de aldehídos α -monosustituídos tales como el propanal (**2e**) y 3-

fenilpropanal (**2f**) dieron lugar a los aductos Michael (*S,R*)/(*R,R*)-**4ea** y (*S,R*)/(*R,R*)-**4fa**, respectivamente, como mezclas de diastereoisómeros con enantioselecciones de hasta el 79 y el 69%, respectivamente, para el isómero mayoritario (Tabla 6, entradas 13 y 14).

3.1.3. Cálculos teóricos

En relación con el sentido de la enantioinducción lograda en esta reacción organocatalítica empleando estas 1,2-diaminas, surgieron varias dudas. Así, la stereoquímica *R* de todas las succinimidas **4**, obtenidas empleando el organocatalizador **1**, es la misma que la observada usando aminotioureas primarias como organocatalizadores preparadas a partir de *ent*-**1**. Esto indicaba que un estado de transición distinto estaba operando en esta reacción de adición cuando la 1,2-diamina **1** es el organocatalizador. Además, la stereoquímica *S* opuesta observada para **4aa** cuando se empleaba **5** como organocatalizador (ver Tabla 1) indicaba comportamientos mecanísticos diferentes para las diaminas **1** y **5**.

Con el fin de descubrir el origen de la enantioselectividad observada, se llevaron a cabo cálculos teóricos DFT con el método computacional B3LYP/6-311+G** (IEFPCM, agua). Primero, se localizó el estado de transición más estable que formaba enlace de hidrógeno con **1** (Figura 1), encontrando que los dos estados más bajos en energía (TS_{1-S} y TS_{1-R}) procedían a través de una conformación sinclinal, con la formación de un enlace de hidrógeno débil entre uno de los átomos de oxígeno de la maleimida y el grupo NH₂ de la diamina. La comparación de sus energías indicaría la formación preferente del enantiómero *S*, al contrario de lo observado experimentalmente. Cuando se rompió esa interacción de enlace de hidrógeno, y se simularon las estructuras de transición *abiertas* TS_{2-S} y

TS₂-**R**, las energías de activación obviamente aumentaron ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2$ y 5.0 kcal/mol mayor que TS₁-**S**), debido a la falta de estabilización de la carga negativa originada en la maleimida durante el estado de transición.

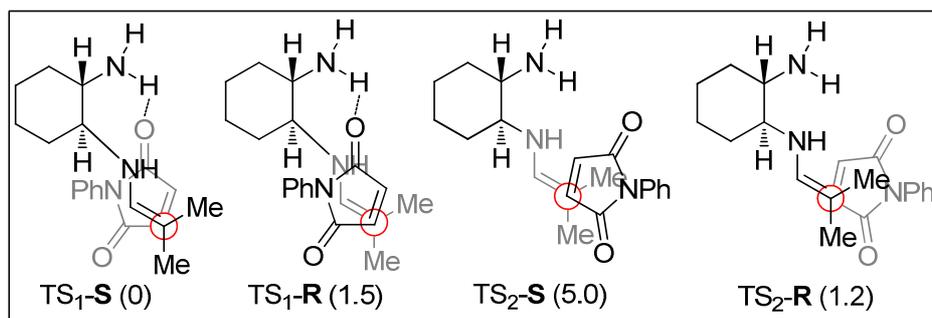


Figura 1. Activación por enlace de hidrógeno empleando la diamina **1**. Valores de $\Delta\Delta G$ (entre paréntesis) obtenidos por el método B3LYP/6-311+G** (IEFPCM, agua).

Las energías de activación relativas de TS₂-**S** (+5.0 kcal/mol) y TS₂-**R** (+1.5 kcal/mol) estarían de acuerdo con la formación experimental del enantiómero *R*, si se pudiese compensar su falta de estabilización. Dado que los métodos computacionales en fase gas suelen ser ineficaces tratando el desarrollo de cargas, y suele requerirse la estabilización por el disolvente, se pensó en introducir algunas moléculas de agua en la simulación (Figura 2). De esta forma, los estados de transición TS₃ y TS₄, los cuales contienen dos moléculas de agua (identificadas como w en la Figura 2) en cada caso, pudieron reproducir el sentido de la enantioinducción experimental.

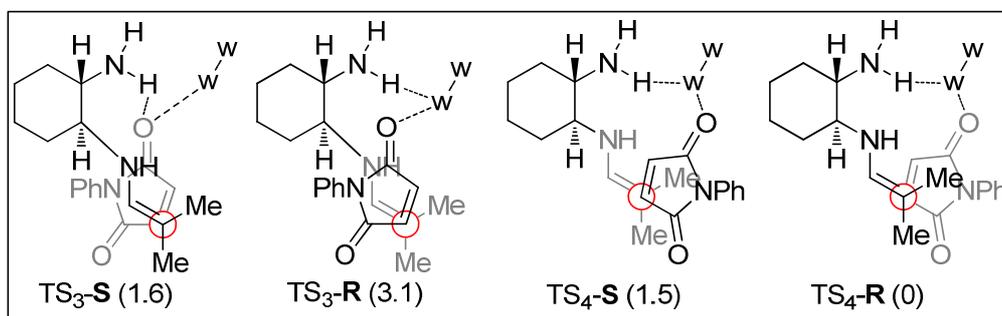


Figura 2. Activación por enlace de hidrógeno empleando la diamina **1** y estabilización con agua. Valores de $\Delta\Delta G$ (entre paréntesis) obtenidos por el método B3LYP/6-311+G** (IEFPCM, agua).

El nuevo estado de transición de menor energía es ahora $TS_4\text{-R}$, 1.5 kcal/mol más bajo que $TS_4\text{-S}$, prediciendo aproximadamente una relación enantiomérica de 10:1 a favor del enantiómero *R*. La activación de la maleimida y la estabilización de su carga generada se logra gracias al enlace de hidrógeno con la molécula de agua, que hace de puente entre el átomo de oxígeno y el grupo NH_2 del catalizador. Comparando las distancias H-X en las distintas estructuras (Figura 3) se muestra claramente que los enlaces de hidrógeno son generalmente mucho más estrechos con las moléculas de agua (1.68 Å en $TS_4\text{-R}$) que con los grupos NH_2 (2.10 Å en $TS_1\text{-S}$).

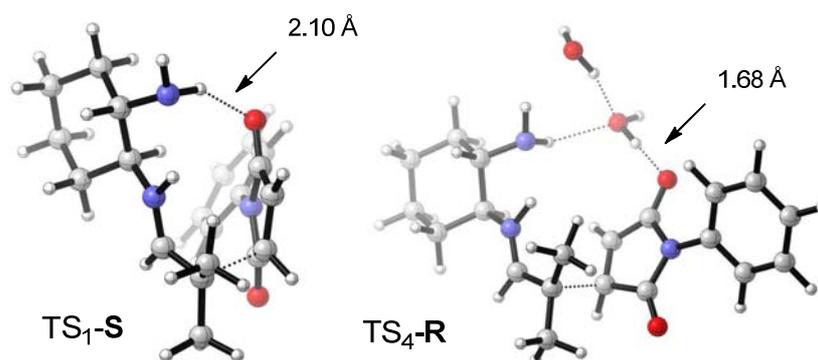


Figura 3. Distancias de enlace H-X en $TS_1\text{-S}$ y en $TS_4\text{-R}$.

A continuación se aplicó este modelo en el estudio de la reacción catalizada por (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina (**5**) (Figura 4). El estado de transición de menor energía con **5** es ahora TS_{6-S}, que conduce a la formación del enantiómero *S*. A la vista de las estructuras simuladas, no se dispone por el momento de una explicación completa para la enantioinducción opuesta observada con **1** y **5**, pero parece estar relacionada con la mayor flexibilidad del último catalizador, y la disposición relativa de los dos anillos aromáticos. En cualquier caso, la flexibilidad de **5** también resulta en una disminución en las diferencias de energía entre los estados de transición TS_{5-S}, TS_{6-S} y TS_{6-R} lo cual está de acuerdo con el peor rendimiento de **5** como catalizador enantioselectivo, dando lugar a un modesto 50% *ee* para (*S*)-**4aa**.

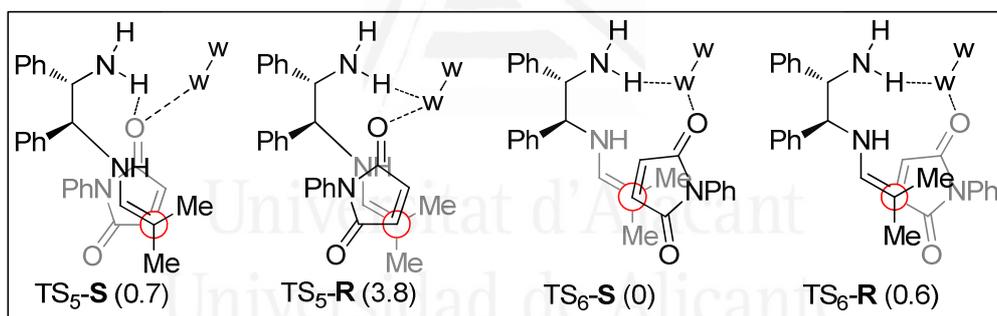


Figura 4. Activación por enlace de hidrógeno empleando la diamina **5** y estabilización con agua. Valores de $\Delta\Delta G$ (entre paréntesis) obtenidos por el método B3LYP/6-311+G** (IEFPCM, agua).



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

4. PARTE EXPERIMENTAL



4.1. GENERAL

4.1.1. Disolventes y reactivos

Los disolventes y reactivos empleados fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa. Los aldehídos **2** fueron destilados previamente a su uso.

4.1.2. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar.

La refrigeración de los medios de reacción se consiguió con el empleo de un criostato Julabo FT901 digital, acompañado de su sonda de temperaturas y el empleo de un termómetro digital Heidolph EKT 3001.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras se disolvieron en la mínima cantidad de diclorometano y se depositaron sobre el diamante del espectrofotómetro para su medida, a no ser que se indique lo contrario.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se efectuaron con un espectrofotómetro Bruker AC-300 a 300 y 75 MHz, respectivamente, a 25 °C, empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de masas se efectuaron en equipos Agilent MS 5973 (DIP) y HP MS-GC, mediante impacto electrónico (IE, 70 eV). Los espectros de masas de alta resolución (IE) se llevaron a cabo en un equipo Finnigan MAT 95S.

La medida de los valores de rotación específica se realizó a temperatura ambiente usando un polarímetro Perkin-Elmer 341, empleando una lámpara de sodio y una célula de 50 mm de paso de haz.

4.1.3. Cromatografía

La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre gel de sílice Cica-Merck 60 (230-400 mesh ASTM).

La cromatografía de capa fina analítica se realizó sobre láminas recubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck.

Para la determinación de los excesos enantioméricos en HPLC se usaron sistemas Agilent-Hewlett Packard que consistían en una bomba G1311A, un inyector G1313A y un detector G1316A. Las condiciones (columna, eluyente y flujo) y los tiempos de retención se indican en cada caso.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

4.2.1. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidias organocatalizada por 1,2-diaminas

A una mezcla de **1**, *ent*-**1** ó **5** (0.04 mmoles), maleimida (0.2 mmoles) y ácido hexanodioico (HDA) (5.89 mg, 0.04 mmoles) en DMF/H₂O 2:1 (v/v) (0.5 mL) se le añadió el aldehído (0.4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el final de la reacción (controlada por TLC). Se añadió HCl 2 M (10 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y H₂O (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío (15

Torr) para dar lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía de columna (*n*-hexano/AcOEt).

Los aductos **4** se identificaron por comparación de sus datos espectroscópicos con los de la bibliografía (ver Capítulo I, Parte Experimental). Igualmente, los excesos enantioméricos para estos aductos, al igual que sus configuraciones absolutas, se determinaron por HPLC quiral.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

5. CONCLUSIONES



1. Las 1,2-diaminas quirales (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (**1**), (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (*ent*-**1**) y (1*S*,2*S*)-difeniletano-1,2-diamina (**5**), comercialmente asequibles, actúan como organocatalizadores en la adición Michael enantioselectiva de aldehídos, especialmente α,α -disustituidos, a maleimidas. Las correspondientes succinimidas enantioenriquecidas se obtienen con excelentes rendimientos y enantioselectividades de hasta un 91%.

2. El sentido de la enantioinducción obtenida al emplear **1** y **5** como organocatalizadores quirales en esta reacción de adición enantioselectiva es opuesto, y puede explicarse mediante cálculos computacionales. Se plantea un estado de transición en el cual uno de los dos grupos amino es el responsable de activar al nucleófilo mediante la formación de enamina, y el otro forma enlace de hidrógeno con moléculas de agua presentes en el medio de reacción que, a su vez, hacen de puente con la maleimida para activarla.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

6. PUBLICACIONES





Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalysed by chiral 1,2-diamines: an experimental and theoretical study



Angel Avila^a, Rafael Chinchilla^{a,*}, Enrique Gómez-Bengoa^b, Carmen Nájera^{a,*}

^aDepartamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain

^bDepartamento de Química Orgánica I, Universidad del País Vasco, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 September 2013

Accepted 4 October 2013

Available online 4 November 2013

ABSTRACT

Simple and commercially available chiral 1,2-diamines were used as organocatalysts for the enantioselective conjugate addition of aldehydes, including α,α -disubstituted, to maleimides. The reaction was carried out in the presence of hexanedioic acid as an additive in aqueous solvents at room temperature. By employing (1*S*,2*S*)- and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine as organocatalysts, the corresponding Michael adducts bearing new stereocenters were obtained in high or quantitative yields with enantioselectivities of up to 92%, whereas the use of (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine gave a much lower ee. Theoretical calculations were used to justify the observed sense of the stereoselection.

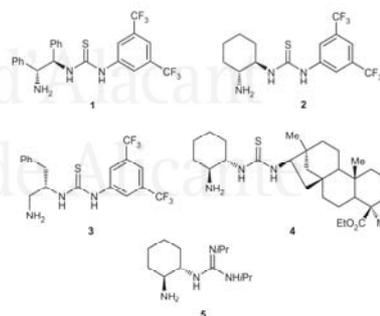
© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Maleimides have been successfully used in different asymmetric organocatalytic transformations.¹ Among the compounds that can be prepared by the organocatalytic functionalization of maleimides, succinimides are one of the most important, since the succinimide moiety is present in natural products and some clinical drug candidates.² Moreover, succinimides can be transformed into other interesting compounds such as γ -lactams,³ which are important in the treatment of epilepsy,⁴ HIV,⁵ neurodegenerative disease and depression.⁶

The most direct and simple way of preparing enantioenriched succinimides is by the organocatalytic enantioselective Michael addition of carbon nucleophiles to maleimides.¹ These carbon nucleophiles are usually generated by α -deprotonation of pro-nucleophiles by means of chiral bifunctional organocatalysts bearing both an acidic moiety and a tertiary amine.¹ The subsequent formation of a transition state involving the co-ordination of the maleimide and the enolate generated after deprotonation by the tertiary amine, leads to an enantioselective process. However, when the aldehydes are used as pro-nucleophiles, the corresponding succinimides can be obtained using primary amine-bearing organocatalysts amenable to create transition states after formation of a transient enamine with the reacting aldehyde. Thus, the first enantioselective conjugate addition of aliphatic aldehydes to *N*-aryl-maleimides used α,α -phenylprolinol silyl ether as an organocatalyst.⁷ However, the use of

α,α -disubstituted aldehydes as pro-nucleophiles resulted in much lower enantioselectivities.



Since then, several bifunctional primary amine organocatalysts have been developed and applied to the enantioselective Michael addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides giving excellent results,⁸ such as the trifluoromethylated primary amine thioureas **1**,^{8a,b} **2**,^{8a,b} and **3**,^{8c} the beyerane-containing thiourea **4**,^{8f} a primary amine guanidine **5**,⁹ and a cinchonidine-derived primary amine.¹⁰

* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549.
E-mail addresses: chinchilla@ua.es (R. Chinchilla), cnajera@ua.es (C. Nájera).

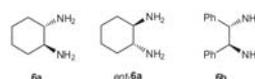
As observed, chiral 1,2-diamines, mainly cyclohexane-1,2-diamines, are used as a source of chirality for the preparation of several of these organocatalysts. Therefore, it would be interesting to see if these untransformed simple starting diamines could themselves act as chiral organocatalysts. The literature shows a few recent examples confirming this assertion. Thus, chiral cyclohexane-1,2-diamines, such as **6a** and its enantiomer *ent-6a*, have been used as very effective organocatalysts in an enantioselective vinylogous Michael addition reaction of cyclopentanone¹¹ or γ -butenolides¹² to chalcones, as well as in aldol reactions of ketones to aromatic aldehydes¹³ or cyclohexanone to isatins.¹⁴ In addition, other chiral 1,2-diamines such as (1*R*,2*R*)-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine *ent-6b*, have been used as organocatalysts in the enantioselective Michael addition reactions of aryl methyl ketones with 2-furanones,¹⁵ or in the enantioselective synthesis of 3,4-dihydropyran derivatives via organocatalytic Michael reactions of α,β -unsaturated enones.¹⁶ However, relatively low to moderate enantioselectivity was observed when chiral (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine *ent-6a* or (1*R*,2*R*)-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine *ent-6b* were employed as organocatalysts for the enantioselective Michael addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide, respectively, with the reaction being performed in the presence of benzoic acid as the additive and in dichloromethane as the solvent.^{8a}

Herein we report how the use of appropriate reaction conditions allows the use of simple and commercially available chiral 1,2-diamines as organocatalysts for the direct enantioselective reaction of aldehydes to maleimides, particularly using the difficult

α,α -disubstituted aldehydes. In addition, DFT calculations were used to explain the observed enantioselectivity.

2. Results and discussion

We chose the most commonly employed (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine **6a** as the initial organocatalyst in the model Michael conjugate addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide under different reaction conditions (Table 1).



Thus, the use of a 20 mol % loading of **6a** in toluene as the solvent gave rise to an almost quantitative yield of succinimide (*R*)-**9aa** with 48% ee (Table 1, entry 1). The absolute configuration was determined according to the order of elution of the corresponding enantiomers in chiral HPLC (see Section 4).^{8b} Changing the solvent to dichloromethane gave a good yield for **9aa** but in a racemic form, whereas the use of other solvents such as acetone, *tert*-butyl methyl ether (TBME), nitromethane or DMF gave lower yields and low enantioselectivities for (*R*)-**9aa** (Table 1, entries 3–6). However, when neat water was used as solvent, a good yield of (*R*)-**9aa** with 60% ee was observed (Table 1, entry 7). When a mixture of DMF/water (1:1) was employed (*R*)-**9aa** was isolated quantitatively in 71% ee. In addition, changing the DMF/water ratio

Table 1
Screening and optimization of the reaction conditions for the enantioselective Michael addition

Entry	Catalyst (mol %)	Additive ^c (mol %)	Solvent	T (°C)	t (d)	Yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	6a (20)	—	PhMe	25	2	97	48 (<i>R</i>)
2	6a (20)	—	CH ₂ Cl ₂	25	2	90	0
3	6a (20)	—	Acetone	25	2	60	34 (<i>R</i>)
4	6a (20)	—	TBME	25	2	40	35 (<i>R</i>)
5	6a (20)	—	MeNO ₂	25	2	35	6 (<i>R</i>)
6	6a (20)	—	DMF	25	2	80	28 (<i>R</i>)
7	6a (20)	—	H ₂ O	25	2	90	60 (<i>R</i>)
8	6a (20)	—	DMF/H ₂ O ^d	25	2	99	71 (<i>R</i>)
9	6a (20)	—	DMF/H ₂ O ^e	25	2	99	85 (<i>R</i>)
10	6a (20)	—	DMF/H ₂ O ^f	25	2	99	80 (<i>R</i>)
11	6a (10)	—	DMF/H ₂ O ^f	25	4	99	85 (<i>R</i>)
12	6a (20)	Imidazole (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	1	99	85 (<i>R</i>)
13	6a (20)	PhCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	1	99	75 (<i>R</i>)
14	6a (20)	MeCO ₂ H (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	1	99	77 (<i>R</i>)
15	6a (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	1	99	91 (<i>R</i>)
16	6a (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^f	0	1	99	85 (<i>R</i>)
17	6b (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	5	50	50 (<i>S</i>)
18	<i>ent-6a</i> (20)	HDA (20)	DMF/H ₂ O ^f	25	1	99	92 (<i>S</i>)

^a HDA: hexanedioic acid.

^b Isolated yield after flash chromatography.

^c Enantioselectivities and absolute stereochemistry determined by chiral HPLC.^{8b}

^d 1/1, v/v.

^e 2/1, v/v.

^f 4/1, v/v.

allowed us to increase the enantioselectivity of the process. Thus, the use of a 2:1 DMF/water ratio increased the enantioselectivity for (R)-**9aa** up to 85%, although the use of a 4:1 ratio lowered it down to 80% (Table 1, entries 9 and 10). Finally, we diminished the organocatalyst loading down to 10 mol %, obtaining (R)-**9aa** quantitatively with 85% ee, although the reaction time doubled (Table 1, entry 11).

Next, we considered the influence of the addition of additives to the model reaction. Thus, the addition of imidazole (20 mol %), increased the enantioselectivity of this reaction when using primary amine-guanidine as an organocatalyst,^{9b} increased the reaction rate considerably but kept the enantioselectivity for (R)-**9aa** at 85% (Table 1, entry 12). The addition of some acid additives, such as benzoic or acetic acids, which has proven to be effective in increasing the enantioselectivity of this process,^{5a} also increased the reaction rate, probably facilitating the formation of the initial enamine, but gave lower enantioselectivity (Table 1, entries 13 and 14). However, the addition of hexanedioic acid (HDA, 20 mol %), an additive, that has been very effective in chiral cyclohexane-1,2-diamine-catalysed transformations,^{11–14} also accelerated the reaction, giving rise quantitatively to (R)-**9aa** in 91% ee (Table 1, entry 15). Lowering the reaction temperature to 0 °C did not improve the enantioselectivity of the process (Table 1, entry 16).

We also explored the use of (1S,2S)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine **6b** as an organocatalyst for the model addition reaction under more effective reaction conditions [DMF/water 2:1, HDA (20 mol %), rt], but the reaction was very slow, yielding only a 50% yield of the corresponding Michael adduct in 50% ee after **5d** (Table 1, entry 17). However, it is noteworthy that in this case the reaction was biased towards the opposite (S)-**9aa**, although the configuration of 1,2-diamines **6a** and **6b** is 'similar'. This contrary enantioselection has recently been observed in a Michael addition of aryl methyl ketones with 2-furanones organocatalysed by *ent*-**6a** and *ent*-**6b**.¹⁵ In addition, expecting to achieve an opposite enantioselection for **9aa** using the enantiomer of **6a**, that is, *ent*-**6a**, as an organocatalyst, we performed the reaction under

the best reaction conditions, obtaining the expected adduct (S)-**9aa** with 92% ee (Table 1, entry 18).

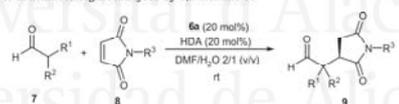
Once the most effective organocatalyst and reaction conditions were established [**6a** (20 mol %), DMF/water 2:1, HDA (20 mol %), rt] we extended the application of this organocatalytic methodology to other aldehydes and maleimides (Table 2). As in the case of the model reaction, the absolute configuration of the known succinimides was assigned according to the elution order of their enantiomers in chiral HPLC when compared to the literature (see Section 4).

Thus, when isobutyraldehyde was reacted with *N*-phenylmaleimides bearing halogens on the phenyl ring, such as a chloro atom at the 3- and 4-position **8b** and **8c** or a bromo atom at the 4-position **8d**, the enantioselectivities for the obtained succinimides (R)-**9ab**, (R)-**9ac** and (R)-**9ad** were 72%, 59% and 80%, respectively (Table 2, entries 2–4). In addition, when methoxy or acetoxy groups were present on the phenyl ring of the maleimide, as in the case of **8e** and **8f**, the enantioselectivities for the corresponding succinimides (R)-**9ae** and (R)-**9af** were 74% and 75%, respectively (Table 2, entries 5 and 6).

Non-*N*-arylated maleimides were also used for the conjugate addition with isobutyraldehyde. Thus, *N*-benzylmaleimide **8g** quantitatively afforded the corresponding succinimide (R)-**9ag** with 75% ee, whereas *N*-methylmaleimide **8h** gave adduct (R)-**9ah** also quantitatively in 70% ee (Table 2, entries 7 and 8). The simple maleimide **8i** was also explored, yielding quantitatively the succinimide (R)-**9ai** with an enantioselectivity of 68% (Table 2, entry 9).

Other α,α disubstituted aldehydes were employed for the organocatalysed Michael addition reaction to *N*-phenylmaleimide. Thus, 2-ethylbutanal **7b** afforded succinimide (R)-**9ba** in 77% ee, with cyclopentane-**7c** and cyclohexane carbaldehyde **7d** gave succinimides (R)-**9ca** and (R)-**9da** in 78% with 67% ee, and in 96% and 93% yield, respectively (Table 2, entries 11 and 12). In addition, the use of α -monosubstituted aldehydes such as propanal **7e** and 3-phenylpropanal **7f** afforded the Michael adducts (S,R)/(R,R)-**9ea** and (S,R)/(R,R)-**9fa**, respectively, as mixtures of diastereomers with

Table 2
Enantioselective Michael addition of aldehydes to maleimides organocatalysed by 1,2-diamine **6a**



Entry	Aldehyde			Maleimide		t (d)	Adduct No.	Yield ^d (%)	ee ^{b,c} (%)
	R ¹	R ²	No.	R ³	No.				
1	Me	Me	7a	Ph	8a	1	(R)- 9aa	99	91
2	Me	Me	7a	3-ClC ₆ H ₄	8b	1	(R)- 9ab	95	72
3	Me	Me	7a	4-ClC ₆ H ₄	8c	1	(R)- 9ac	98	59
4	Me	Me	7a	4-BrC ₆ H ₄	8d	1	(R)- 9ad	94	80
5	Me	Me	7a	2-MeOC ₆ H ₄	8e	1	(R)- 9ae	91	75
6	Me	Me	7a	4-AcOC ₆ H ₄	8f	1	(R)- 9af	90	74
7	Me	Me	7a	Bn	8g	1	(R)- 9ag	99	75
8	Me	Me	7a	Mc	8h	1	(R)- 9ah	99	70
9	Me	Me	7a	H	8i	1	(R)- 9ai	99	68
10	Et	Et	7b	Ph	8a	2	(R)- 9ba	92	77
11	-(CH ₂) ₄ -		7c	Ph	8a	1	(R)- 9ca	96	78
12	-(CH ₂) ₅ -		7d	Ph	8a	2	(R)- 9da	93	67
13	H	Me	7e	Ph	8a	1	(S,R)/(R,R)- 9ea	97 ^d	79/82
14	H	Bn	7f	Ph	8a	1	(S,R)/(R,R)- 9fa	90 ^e	69/63

^a Isolated yield after flash chromatography.

^b Enantioselectivities determined by chiral HPLC.

^c Absolute configuration assigned by the order of elution of the enantiomers in chiral HPLC (see Section 4).

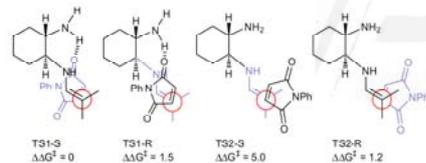
^d Mixture of diastereomers 1.2/1 determined by ¹H NMR (300 MHz) in the reaction crude.

^e Mixture of diastereomers 1.9/1 determined by ¹H NMR (300 MHz) in the reaction crude.

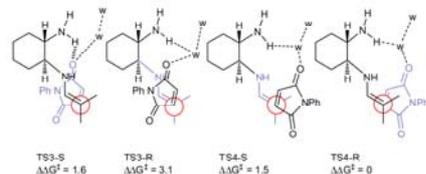
enantioselectivities of up to 82% and 69%, respectively, for the major isomer [Table 2, entries 13 and 14, see footnotes (d) and (e)].

Concerning the sense of the enantioinduction achieved in this organocatalysed reaction by using these chiral 1,2-diamines, several doubts arose. Thus the observed (*R*)-stereochemistry in all the formed succinimides **9**, which was achieved employing organocatalyst **6a**, is the same as that observed when using primary amine-thiourea organocatalysts prepared from enantiomeric *ent*-**6a**.^{8b} This suggests that a different transition state is operating in this addition reaction when 1,2-diamine **6a** is the organocatalyst. In addition, the opposite (*S*)-stereochemistry observed for **9aa** when employing **6b** as the organocatalyst (see Table 1), indicates different mechanistic behaviour for 1,2-diamines **6a** and **6b**.

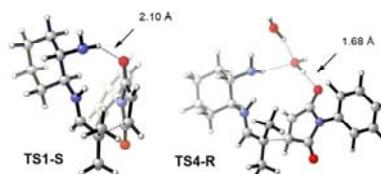
In order to gain further insight into the origin of the observed enantioselectivity, we carried out DFT theoretical calculations at the B3LYP/6-311+G⁺⁺(IEFPCM, water) computational level. Based on our own previous experience,^{8b} the sense of induction achieved with catalyst **6a** was unexpected. First, we located the most stable transition states with **6a**, finding that the two lowest in energy (TS1-S and TS1-R) proceed through a synclinal conformation, with the formation of a weak H-bond between one of the O atoms of the maleimide and the NH₂ moiety of the diamine (TS1-S). The comparison of their energies would anticipate the preferential formation of the (*S*)-enantiomer, in contrast to the experimental observations. When we broke the H-bonding interaction, and computed the open transition structures TS2-S and TS2-R, the activation energies increased ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2$ and 5.0 kcal/mol higher than TS1-S) due to the lack of stabilization of the negative charge that develops in the maleimide portion during the transition state.



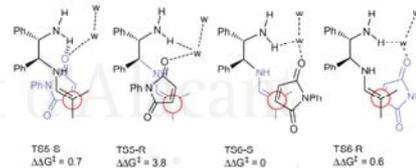
The relative activation energies of TS2-S (+5.0 kcal/mol) and TS2-R (+1.5 kcal/mol) would be in accordance with the experimental formation of the (*R*)-enantiomer, if we could surpass their lack of stabilization. In this regard, gas-phase computational methods are especially inefficient in dealing with developing charges, and solvent stabilization is required in order to obtain accurate results. We thought that the introduction of some explicit water molecules in conjunction with computation in a solvent model would help us to compare more accurately the TS1 and TS2-type transition structures. Gratifyingly, TS3 and TS4-type transition structures, which contain two molecules of water (identified as w in the Figure) in each case, fairly reproduce the experimental sense of induction.



The new lowest in energy transition state is TS4-R, 1.5 kcal/mol lower than TS4-S, predicting ca. 10:1 enantioselectivity in favour of the (*R*)-enantiomer. The activation of the maleimide and stabilization of the developing charge were achieved by hydrogen-bonding with a water molecule,¹⁷ which bridges the oxygen atom and the NH₂ moiety.



We next applied this concept to the study of the reaction catalysed by (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine **6b**, and again found an agreement between the experimental and computational results. The operative transition state in the presence of **6b** is TS6-S, leading to the formation of the (*S*)-enantiomer. With regard to the computed structures, we do not have a complete explanation for the opposite enantioinduction observed with **6a** and **6b**, but it seems to be related to the higher flexibility of the latter, and the relative disposition of the two phenyl rings. In any case, the flexibility of **6b** also results in a measurable decrease in the energy differences between transition states TS5-S, TS6-S and TS6-R (0.7, 0, and 0.6 kcal/mol relative energies), which is in accordance with the worse performance of **6b** as a catalyst, leading to a modest 50% ee.



3. Conclusion

It can be concluded that commercial, enantiomerically pure 1,2-diamines can be used as organocatalysts in enantioselective conjugate additions of aldehydes, mainly α,α -disubstituted, to different maleimides in an aqueous solvent. The enantioselectivities obtained when chiral *trans*-cyclohexane-1,2-diamines are employed as organocatalysts are much higher than those obtained when chiral 1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine is used, a contrary sense of enantioselectivity for both 1,2-diamines being observed. The sense of enantioinduction has been explained by theoretical calculations, which reveal the participation of an open transition state, in which the maleimide is hydrogen-bond activated by the surrounding water molecules. One of these molecules acts as a bridge between the oxygen atom of the maleimide and the NH₂ moiety of the catalyst.

4. Experimental

4.1. General procedure for the enantioselective Michael addition reaction

To a solution of **6a**, *ent*-**6a** or **6b** (0.04 mmol), the maleimide (0.2 mmol) and hexanedioic acid (0.04 mmol) in DMF/H₂O (2:1, v/v) (0.5 mL) was added the aldehyde (0.4 mmol) and the mixture was stirred at room temperature until reaction completion (TLC). The reaction was then quenched with HCl 2 M (10 mL) and the mixture was extracted with AcOEt (3 × 10 mL). The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and H₂O (10 mL), dried over MgSO₄, and the filtrate was concentrated to give a crude product, which was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane/AcOEt).

The already reported adducts **9** were identified by comparison of their spectroscopic data with those in the literature.⁶ Their enantiomeric excesses and absolute configurations were determined by chiral HPLC.^{6b}

4.2. Calculations

All structures were optimized using the functional B3LYP¹⁸ and the 6-31G* basis set as implemented in GAUSSIAN 09,¹⁹ and the energies were single-point refined in a solvent model at B3LYP/6-311G++ level on the previously optimized structures, including polarization functions for better description of hydrogen bonds involved in the reaction. The solvation factors were introduced with the IEF-PCM method,²⁰ using water as the solvent. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that they have the right number of imaginary frequencies. The intrinsic reaction coordinates (IRC)²¹ were followed to verify the energy profiles connecting each TS to the correct associated local minima.

Acknowledgments

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (projects CTQ2010-20387, CTQ2010-21263-C02 and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), FEDER, the COST Action CM0905 ‘Organocatalysis’, the Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), the Basque Government (GV Grant IT-291-07) and the Universities of Alicante and the Basque Country. We also thank SGI/IZO-SGIker UPV/EHU for allocation of computational resources.

References

- Recent review: Chauhan, P.; Kaur, J.; Chhimni, S. S. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 328–346.
- (a) Fredenhausen, A.; Tamura, S. Y.; Kenny, P. T. M.; Komura, H.; Naya, Y.; Nakanishi, K.; Nishiyama, K.; Sugiura, M.; Kita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409–4411; (b) Malochet-Grivois, C.; Roussakis, C.; Robillard, N.; Biard, J. F.; Riou, D.; Debitus, C.; Verbist, J. F. *Anti-Cancer Drug Des.* **1992**, *7*, 493–502; (c) Ando, Y.; Fuse, E.; Figg, W. D. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1964–1973;

- (d) Freiberg, C.; Brunner, N. A.; Schiffer, G.; Lampe, T.; Pohlmann, M.; Habich, D.; Ziegelbauer, K. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066–26073; (e) Isaka, M.; Rugsiree, N.; Malthip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577–5583; (f) Uddin, J.; Ueda, K.; Siwu, E. R. O.; Kita, M.; Uemura, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6954–6961.
- (a) Nöth, J.; Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J.; Reiser, O. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 456–459; (b) Fenster, E.; Hill, D.; Reiser, O.; Aubé, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1804–1813.
- (a) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Latif, T. N.; Hill, N. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Forrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898–1906; (b) Das Sarma, K.; Zhang, J.; Huang, Y.; Davidson, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3730–3737.
- (a) Spaltenstein, A.; Almond, M. R.; Bock, W. J.; Cleary, D. G.; Furline, E. S.; Hazen, R. J.; Kazmierski, W. M.; Salituro, G.; Tung, R. D.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1159–1162; (b) Kazmierski, W. M.; Andrews, W.; Furline, E.; Spaltenstein, A.; Wright, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5689–5692.
- (a) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105; (b) Tang, K.; Zhang, J. *T. Neurol. Res.* **2002**, *24*, 473–478.
- Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734–735.
- (a) Yu, Y.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4767–4774; (b) Bai, J.-F.; Peng, L.; Wang, L.-L.; Wang, L. X.; Xu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8928–8932; (c) Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7979–7982; (d) Miura, T.; Nishida, S.; Masuda, A.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4150–4160; (e) Miura, T.; Masuda, A.; Ito, M.; Nakashima, K.; Nishida, S.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1605–1609; (f) Ma, Z.-w.; Liu, Y.-x.; Li, P.-l.; Ren, H.; Zhu, Y.; Tao, J.-c. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1740–1748; (g) Ma, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Zhang, W.-J.; Tao, Y.; Zhu, Y.; Tao, J.-C.; Tang, M.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6747–6754.
- (a) Avila, A.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1625–1627; (b) Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5085–5092.
- Yang, W.; Jiang, K.-Z.; Lu, X.; Yang, H.-M.; Li, L.; Lu, Y.; Xu, L.-W. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1182–1190.
- Wang, J.; Wang, X.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 1751–1753.
- Wang, J.; Qi, C.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 2124–2126.
- Liu, Y.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3584–3587.
- Liu, Y.; Gao, P.; Wang, J.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Synlett* **2012**, 1031–1034.
- Wang, W.; Wang, J.; Zhou, S.; Sun, Q.; Ge, Z.; Wang, X.; Li, R. *Chem. Commun.* **2013**, 1333–1335.
- Liu, Y.; Liu, X.; Wang, M.; He, P.; Lin, L.; Peng, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4136–4142.
- Comparison of the H-X distances in the different structures clearly reveals that the hydrogen bonds are generally much tighter with the water molecules (1.68 Å in TS4-R) than with the NH₃ groups (2.10 Å in TS1-S).
- (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; (c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazayev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrevski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- (a) Cancés, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3047; (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancés, E. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *464*, 211–226.
- González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

LISTA DE ABREVIACIONES



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Lista de Abreviaciones

Å: angstrom

ac: acuoso

Ac: acetilo

Ar: arilo

ATR: reflectancia total atenuada

BINAM: 1,1'-binaftil-2,2'-diamina

Bn: bencilo

br: ancho

Bu: butilo

c: concentración

C₂: eje con ángulo de giro de 180 grados

cm: centímetros

Cy: ciclohexilo

d: día(s) / doblete

dd: doblete de dobletes

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: dicitclohexilcarbodiimida

DIC: diisopropilcarbodiimida

DIP: sonda de introducción directa

DMF: *N,N*-dimetilformamida

Lista de Abreviaciones

ee: exceso enantiomérico

EM: espectrometría de masas

EMAR: espectrometría de masas de alta resolución

ent: enantiómero

E: electrófilo

EMA: european medicines agency

$\Delta\Delta G$: energía de activación

eq: equivalente(s)

Et: etilo

eV: electrón-voltio

FDA: american food and drug administration

g: gramos

G: energía libre de Gibbs

GC: cromatografía de gases

°C: grados centígrados

h: hora(s)

HDA: ácido hexanodioico

HIV: virus de inmunodeficiencia humana

HOMO: orbital molecular ocupado de mayor energía

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

Hz: hercios

Lista de Abreviaciones

i: iso

IE: impacto electrónico

IR: infrarrojos

J: constante de acoplamiento

kcal: kilocalorías

LUMO: orbital molecular no ocupado de menor energía

m: multiplete

M: molar

[M]⁺: ión molecular

mayor: mayoritario

Me: metilo

mg: miligramos

mm: milímetro(s)

MHz: megahercios

MW: microondas

μL: microlitro(s)

min: minuto(s)

minor: minoritario

mL: mililitro(s)

m/z: relación masa/carga

nm: nanómetro



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Lista de Abreviaciones

No: número

Nu: nucleófilo

one-pot: proceso en un solo paso

p: para

pf: punto de fusión

Ph: fenilo

pH: $-\log[\text{H}^+]$

pK_a: $-\log[\text{K}_a]$

ppm: partes por millón

pseudo: casi

PTC: catálisis por transferencia de fase

q: cuartete

rac: racémico

rd: relación diastereomérica

re: cara delantera

RMN: resonancia magnética nuclear

Rto: rendimiento

s: singlete

sat: saturado(a)

SOMO: orbital molecular ocupado por un solo electrón

t: *terc*

Lista de Abreviaciones

t: tiempo / triplete

T: temperatura

TBME: *terc*-butil metil éter

terc: terciario

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa fina

TMS: tetrametilsilano

Tol: tolueno

Torr: unidad de presión

t_r : tiempo de retención

TS: estado de transición

TSA: ácido toluensulfónico

v/v: proporción en volumen

w: agua

W: vatios

χ : parámetro de Flack



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

BIOGRAFÍA



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Biografía

Nací en Alicante, el día 18 de Mayo de 1986.

Realicé los estudios de Primaria, E.S.O. y Bachillerato en el colegio "Don Bosco: Salesianos" de Alicante.

En junio de 2004 realicé las pruebas de acceso a la Universidad de Alicante.

Entre los cursos 2004/05 y 2009/2010 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura en Químicas (plan 1999) en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante.

Durante los meses julio y agosto de 2008 realicé prácticas de empresa en el "Colegio Oficial de Farmacéuticos" de la ciudad de Alicante, desempeñando el puesto de becario en prácticas de análisis físico-químico de aguas.

En septiembre de 2010 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé el máster oficial de "Química Médica" durante el curso 2010/11. En septiembre de 2011 defendí mi trabajo fin de máster titulado "Cuaternización Enantioselectiva de Oxazol-5-(4H)-onas Organocatalizada por Sales de Amonio Diméricas de *Cinchona* Recuperables" y por el cual obtuve la calificación de Sobresaliente por unanimidad.

Desde entonces, he estado preparando mi Tesis Doctoral cuyos resultados se recogen en la presente memoria.

ÍNDICE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

<i>PRÓLOGO</i>	7
<i>RESUMEN/SUMMARY</i>	15
<i>INTRODUCCIÓN GENERAL</i>	19
ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA	21
Introducción	21
Modos de activación e inducción asimétrica utilizando organocatalizadores	24
CAPÍTULO I: AMINOGUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN REACCIONES DE ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVAS	27
1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	29
1.1. GUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA	31
1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA DE DERIVADOS DE SUCCINIMIDAS QUIRALES	41
1.2.1. Introducción	41
1.2.2. Adición Michael enantioselectiva organocatalítica a maleimidias	44
1.3. SÍNTESIS ASIMÉTRICA ORGANOCATALÍTICA DE DERIVADOS DE γ-NITROCOMPUESTOS CARBONÍLCOS	56
2. OBJETIVOS	65
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
3.1. AMINOGUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS	71

3.1.1. Preparación de las aminoguanidinas.....	71
3.1.2. Estudios de optimización.....	71
3.1.3. Estudio de otros sustratos.....	76
3.1.4. Determinación de la configuración absoluta de los aductos Michael.....	78
3.1.5. Síntesis de γ-lactamas.....	79
3.1.6. Cálculos teóricos.....	80
3.2. AMINO GUANIDINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A β-NITROALQUENOS.....	85
3.2.1. Preparación de β-nitroalquenos.....	85
3.2.2. Estudios de optimización.....	86
3.2.3. Estudio de otros sustratos.....	89
3.2.4. Cálculos teóricos.....	91
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	97
4.1. GENERAL.....	99
4.1.1. Disolventes y reactivos.....	99
4.1.2. Instrumentación.....	99
4.1.3. Cromatografía.....	100
4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS.....	100
4.2.1. Preparación de aminoguanidinas.....	100

4.2.2. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidas organocatalizada por aminoguanidinas.....	102
4.2.3. Síntesis de la γ-lactama (R)-7aa.....	109
4.2.4. Preparación de los β-nitroalquenos.....	110
4.2.5. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a β-nitroalquenos organocatalizada por aminoguanidinas.....	110
5. CONCLUSIONES.....	115
6. ESPECTROS.....	119
7. PUBLICACIONES.....	129
CAPÍTULO II: 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS.....	143
1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	145
1.1. 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN SÍNTESIS ASIMÉTRICAS.....	147
2. OBJETIVOS.....	157
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	161
3.1. 1,2-DIAMINAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS A MALEIMIDAS.	163
3.1.1. Estudios de optimización.....	163
3.1.2. Estudio de otros sustratos.....	166
3.1.3. Cálculos teóricos.....	168
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	173

Índice

4.1. GENERAL	175
4.1.1. Disolventes y reactivos	175
4.1.2. Instrumentación	175
4.1.3. Cromatografía	176
4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS	176
4.2.1. Adición Michael enantioselectiva de aldehídos a maleimidas organocatalizada por 1,2-diaminas	176
5. CONCLUSIONES	179
6. PUBLICACIONES	183
LISTA DE ABREVIACIONES	191
BIOGRAFÍA	199
ÍNDICE	203

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante