

PREPARACIÓN DE ENAMINAS MEDIANTE REACCIONES DE AZA-MICHAEL.

Diego Ghiano y Guillermo R. Labadie

IQUIR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

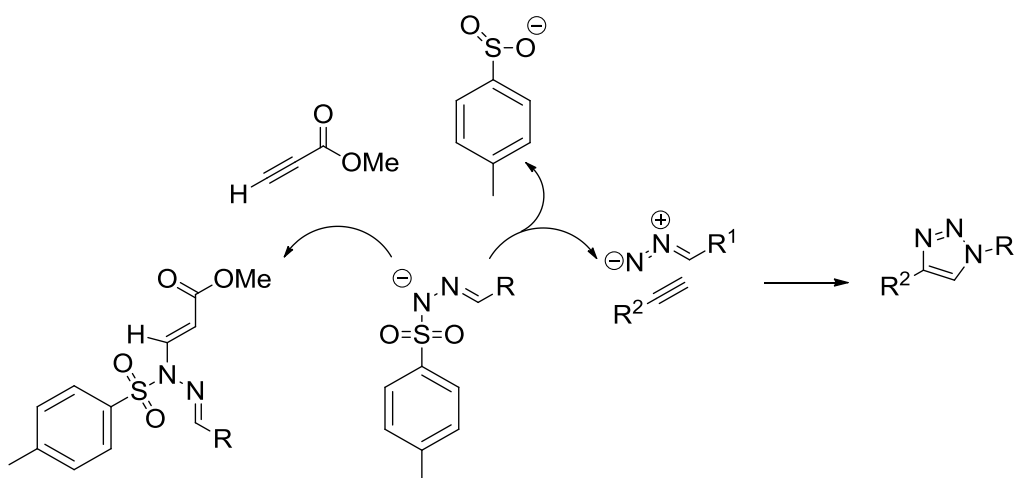
Suipacha 531, 2000, Rosario, Santa Fe, Argentina.

e-mail: labadie@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

La reacción de Michael reviste gran importancia en síntesis orgánica debido a su versatilidad en la generación de enlaces carbono-carbono, existiendo inclusive variantes enantioselectivas de la misma. La variedad que utiliza un nucleófilo nitrogenado, es conocida como reacción de aza-Michael, siendo también de gran interés en estudios farmacológicos y de biosíntesis, como así también por sus aportes en síntesis asimétrica.¹ Los diazo compuestos son intermediarios sintéticos muy útiles y versátiles en síntesis orgánica, como por ej.: en la formación de dobles enlaces carbono-carbono,² en reordenamientos dentro de estructuras cíclicas,³ ó para la síntesis de indazoles.⁴ Sin embargo, debido a su toxicidad y tendencia a explotar, no pueden ser completamente estudiados y su aplicación en procesos a gran escala ha sido evitado.⁵ En el marco del estudio de la síntesis de pirazoles mediante reacciones de cicloadición entre derivados diazo y alquinos encontramos que en los casos en que se usaba alquinos conjugados era posible modificar el curso de la reacción, para dar los productos de la reacción de aza-Michael en lugar de los correspondientes a una cicloadición. (**Figura 1**)

Figura 1

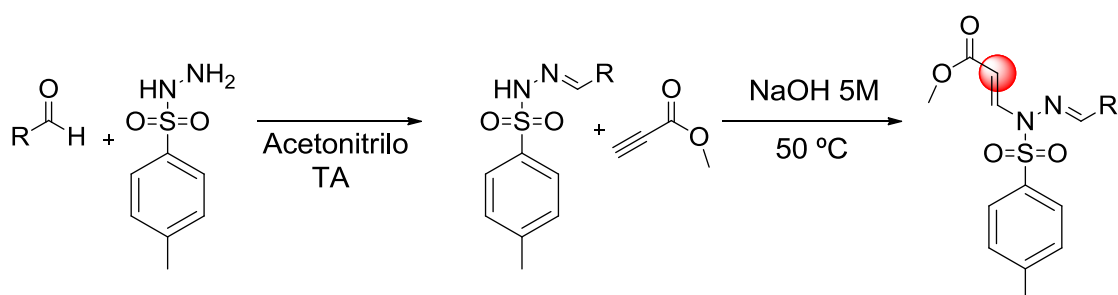


Resultados

Nos propusimos preparar diazo compuestos mediante reacciones de aza-Michael, desarrollando una nueva metodología donde los compuestos se obtuvieran mediante un procedimiento "one-pot". Se llevó a cabo el estudio de la reacción usando distintos aldehídos de cadena variable, tosil hidracina y propiolato de metilo como aceptor de Michael. En una primera etapa se formó la hidrazona, para luego dar curso consecutivamente a la reacción de aza Michael por agregado del aceptor y la base (hidróxido de sodio). El producto principal de esta reacción es una aza enamina que por estudio de RMN se pudo determinar que posee regioquímica *trans*.(Figura 2)

Habiendo optimizado las condiciones, se procedió a preparar una biblioteca de compuestos con estructuras novedosas y potencial actividad biológica.

Figura 1



Conclusiones

El estudio de las condiciones de reacción nos permitió desarrollar una nueva metodología de síntesis en multicomponentes para la formación de diazo compuestos, pudiendo preparar enaminas fácilmente y en condiciones suaves de calentamiento, sin exposición a sustancias potencialmente peligrosas. Se logró preparar de manera sencilla una colección de diazo compuestos obtenidos mediante una metodología en "one-pot" de manera selectiva, pudiendo obtenerse exclusivamente uno de los dos posibles regioisómeros.

Referencias

- 1.-Yuan, Z.-L., Y. Wei and M. Shi (2010): "Aza-Michael Addition Reactions of Hydrazones with Activated Alkynes Catalyzed by Nitrogen-Containing Organic Bases." *Eur J. Org. Chem.* **2010**(21): 4088-4097.
- 2.-Drahl, C. (2011): "Alkenes from diazo compounds." *Chem. Eng. News* **89** (8): 10.
- 3.-Presset, M., Y. Coquerel and J. Rodriguez (2008): "Microwave-Assisted Wolff Rearrangement of Cyclic 2-Diazo-1,3-Diketones: An Eco-compatible Route to α -Carbonylated Cycloalkanones." *J. Org. Chem.* **74**(1): 415-418.
- 4.-Liu, Z., F. Shi, P. D. G. Martinez, C. Raminelli and R. C. Larock (2007): "Synthesis of Indazoles by the [3+2] Cycloaddition of Diazo Compounds with Alkynes and Subsequent Acyl Migration." *J. Org. Chem.* **73** (1): 219-226.
- 5.-Fulton, J. R., V. K. Aggarwal and J. de Vicente (2005): "The Use of Tosylhydrazone Salts as a Safe Alternative for Handling Diazo Compounds and Their Applications in Organic Synthesis." *Eur. J. Org. Chem.* **2005** (8): 1479-1492.