



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

# **Sales de Guanidinio como Aditivos en Reacciones Aldólicas Organocatalizadas por Prolina**

Tesis Doctoral

ÁNGEL MARTÍNEZ CASTAÑEDA

Noviembre 2013-



## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	ångström(s)	EMBR	espectroscopía de masas de baja resolución
[α]	rotación específica	equiv.	equivalente(s)
Ac	acetilo	ESI	ionización por electrospray
ac.	acuoso	exc.	exceso
AE	análisis elemental	eV	electronvoltio(s)
AIBN	azabisobutilonitrilo	Gp	grupo protector
Ar	arilo	h	hora(s)
Bn	bencilo	HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	HMPA	hexametilfosforamida
c	cuatriplete	HSQC	heteronuclear single quantum correlation
cat.	catalítico	Hz	hertzio(s)
Cat.	catalizador	<i>i</i> -Bu	isobutilo
col.	colaboradores	<i>i</i> -Pr	isopropilo
δ	desplazamiento químico en partes por millón	IR	infrarrojo
Δ	reflujo	<i>J</i>	constante de acoplamiento (Hz)
d	doblete	m	multiplete
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno	<i>m</i>	<i>meta</i>
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	<i>m/z</i>	relación masa/carga
DMP	periodinano Dess-Martin	Me	metilo
dd	doble doblete	mBar	milibar(es)
ddd	doble doblete de dobletes	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer	MEDAM	<i>bis</i> -(dimetilanisil)metilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	MS	tamiz molecular
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	NaHMDS	<i>bis</i> -(trimetilsilil)amiduro de sodio
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i> )-pirimidinona	NME	<i>N</i> -metilefedrina
dt	doble triplete	NMI	<i>N</i> -metilimidazol
E°	potencial de reducción	Nu	nucleófilo
Ed.	edición	<i>o</i>	<i>orto</i>
<i>ed</i>	exceso diastereoisomérico	OMB	<i>orto</i> -metoxibencilo
<i>ee</i>	exceso enantiomérico	<i>p</i>	<i>para</i>
EI	impacto electrónico	Pág.	página
EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución	<i>P<sub>f</sub></i>	punto de fusión
		Ph	fenilo
		PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
		PMP	<i>para</i> -metoxifenilo
		<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo

## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

q	quintuplete	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
<i>rd</i>	relación de diastereoisómeros	td	triple doblete
$R_f$	factor de retención	Tf	trifluorometanosulfonilo
RMN	resonancia magnética nuclear	TFA	ácido trifluoroacético
Rto.	rendimiento	THF	tetrahidrofurano
s	singulete	TLC	cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butilo	TMG	tetrametilguanidina
$S_N2$	sustitución nucleófila bimolecular	TMU	1,1,3,3-tetrametilurea
t	triplete	TMS	trimetilsililo
$T^a$	temperatura	TPPA	ácido tripirrolidino fosfórico triamida
ta	temperatura ambiente	Ts	tosilo o <i>para</i> -toluensulfonilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo	UV	ultravioleta
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio	VIH	virus de inmunodeficiencia humana
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo		

## Índice



<b>PARTE I</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	3
1. Organocatálisis	5
2. Origen y evolución de la Aminocatálisis	8
3. Tipos de Aminocatálisis	24
4. La reacción aldólica asimétrica	29
5. La prolina como aminocatalizador en la reacción aldólica	31
<b>Capítulo 1</b> .....	41
<b>Antecedentes</b> .....	43
<b>Objetivos</b> .....	57
<b>Discusión de resultados</b> .....	63
<b>Anexo I</b> .....	93
<b>Capítulo 2</b> .....	107
<b>Antecedentes</b> .....	109
<b>Objetivos</b> .....	119
<b>Discusión de resultados</b> .....	123
<b>Anexo II</b> .....	151
<b>Capítulo 3</b> .....	163
<b>Antecedentes</b> .....	165

<b>Objetivos.....</b>	<b>175</b>
<b>Discusión de resultados .....</b>	<b>179</b>
<b>Anexo III.....</b>	<b>195</b>
<b>Capítulo 4 .....</b>	<b>199</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>201</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>207</b>
<b>Discusión de resultados .....</b>	<b>211</b>
<b>Anexo IV.....</b>	<b>229</b>
<b>PARTE II .....</b>	<b>233</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>235</b>
<b>Capítulo 5 .....</b>	<b>245</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>247</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>253</b>
<b>Discusión de resultados .....</b>	<b>257</b>
<b>Anexo V .....</b>	<b>287</b>

# **PARTE I**



## **Introducción**



### ***1.- Organocatálisis***

El desarrollo de nuevos procesos enantioselectivos constituye un campo de enorme repercusión para la preparación de compuestos enantioméricamente puros con aplicaciones comerciales, como pueden ser productos farmacéuticos, agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas.

Aunque hasta hace muy poco los catalizadores empleados para la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos se dividían en dos categorías generales: complejos de metales de transición (química organometálica) y enzimas (biocatálisis); entre ambas ha surgido un tercer tipo, los organocatalizadores. Así, el término organocatálisis se utiliza para describir aquellas reacciones llevadas a cabo con cantidades catalíticas, o subestequiométricas, de moléculas orgánicas y representa un área muy activa de investigación en síntesis orgánica, permitiendo a los químicos sintéticos la construcción de un amplio número de estructuras quirales de una manera rápida, eficiente y selectiva. Este campo se ha convertido en los últimos años en una

alternativa eficaz complementaria a los procedimientos clásicos de catálisis mediada por metales.<sup>1</sup>

Los complejos metálicos presentan algunas ventajas con respecto a los organocatalizadores como, por ejemplo, una mayor diversidad estructural y molecular, y un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modificados. Además, se pueden emplear en cantidades catalíticas inferiores al 1% con un elevado *turnover*. A pesar del consenso en la comunidad química sobre la importancia de la catálisis con metales en síntesis, sus aparentes inconvenientes no pueden ser ignorados. Estos inconvenientes se refieren principalmente al elevado coste y esfuerzo necesarios para la preparación de los catalizadores, al uso de metales nocivos que, aunque están presentes en cantidades traza, contaminan el producto orgánico final, a la falta de ortogonalidad con un amplio rango de grupos funcionales y, en algunos casos, a la necesidad de operar bajo condiciones rigurosamente anhidras e inertes. Los organocatalizadores, algunos de los cuales son productos naturales (incluyendo aminoácidos, que suelen jugar un papel clave en sistemas prebióticos), parecen subsanar los problemas anteriormente mencionados.

Los principales aspectos que muestran el estado actual y los futuros propósitos de la organocatálisis se reflejan en la siguiente figura:

---

<sup>1</sup> (a) *Asymmetric Organocatalysis* (Eds.: Berkessel, A.; Gröger, H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) *Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: Dalko, P.I.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.



**Figura 1:** *Objetivos actuales de la organocatálisis asimétrica.*

El avance de este campo, ignorado durante décadas, ha sido impresionante durante el último siglo. Actualmente, son muchas las revisiones bibliográficas<sup>2</sup> publicadas acerca de este tema, y todas ellas incluyen una lista de las reacciones en las que se puede aplicar la organocatálisis, así como la clasificación de los tipos de organocatalizadores. Las cuatro categorías de catalizadores son: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Asimismo, algunas de las reacciones donde se han utilizado algunos de estos catalizadores son: cicloadiciones Diels-Alder y 1,3-dipolar,

<sup>2</sup> (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675-1686. (c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. (e) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591. (f) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724. (g) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824. (h) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87. (i) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (j) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. (k) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171. (l) Barbas, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 42-47. (m) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39*, 2745-2755. (n) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (o) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145-6158. (p) Valero, G.; Companyó, X.; Bravo, N.; Alba, A.-N. R.; Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2010**, *13*, 1883-1908. (q) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396-5409.

condensaciones aldólicas directas, reacciones de Mannich y Michael, epoxidaciones, reacciones de transferencia de hidrógeno, adición de nitroalcanos a enonas,  $\alpha$ -halogenación,  $\alpha$ -aminación de aldehídos, etc. Dentro de este campo, tiene especial interés el desarrollo y los descubrimientos llevados a cabo en la aminocatálisis asimétrica,<sup>2b,g,k,3</sup> la cual comprende transformaciones en las que se emplean como catalizadores quirales aminoácidos, péptidos, alcaloides, y moléculas nitrogenadas. Muchas de estas reacciones transcurren a través de un ciclo catalítico con intermedios de reacción tipo enamina, o bien con especies cargadas (sales de iminio).

Teniendo en cuenta el gran desarrollo durante la última década de las reacciones asimétricas organocatalizadas, principalmente a raíz del importante descubrimiento de List, Lerner y Barbas<sup>4</sup> en el año 2000 de la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina, y también de la reacción Diels-Alder enantioselectiva y organocatalítica descrita por MacMillan<sup>5</sup> en el mismo año, el trabajo mostrado en esta Tesis Doctoral se ocupará, o intentará hacer hincapié, en un tipo de organocatalizador en especial (aminas secundarias) aplicado a una reacción en concreto (la reacción aldólica).

Antes de profundizar en este apartado, es importante hacer un repaso de los orígenes de la aminocatálisis y su desarrollo desde el siglo pasado.

## 2.- Origen y evolución de la Aminocatálisis

En el año 1896, el químico orgánico Emil Knoevenagel descubrió cómo aminas primarias y secundarias, al igual que sus sales, podían catalizar la condensación aldólica de  $\beta$ -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas.<sup>6</sup>

---

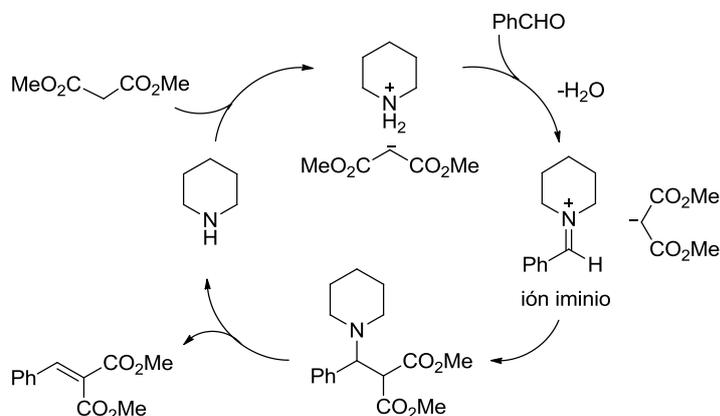
<sup>3</sup> (a) List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734. (b) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649.

<sup>4</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>5</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

<sup>6</sup> (a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172-174. (b) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 738-748. (c) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2585-2595. (d) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596-2619.

Aunque, como es lógico, Knoevenagel no formuló el ciclo catalítico moderno que se muestra en el Esquema 1, sí sugirió los mismos intermedios que más tarde propondría Westheimer en sus estudios sobre retroaldolizaciones catalizadas por aminas.<sup>7</sup>



**Esquema 1:** Reacción de Emil Knoevenagel (1896).

El descubrimiento de Knoevenagel, junto con la interpretación mecanística de su reacción de hace más de 100 años, sentó las bases históricas para el desarrollo de la aminocatálisis moderna. Como se comprobará a lo largo de esta Tesis, existe una conexión directa entre este trabajo pionero y los estudios actuales de catálisis con aminas.

Ha transcurrido un largo periodo de tiempo entre el hallazgo de Knoevenagel y los trabajos modernos de aminocatálisis. Antes de hacer un repaso sobre lo acontecido en esas décadas, cabe señalar que la reacción de Knoevenagel siempre ha sido un método extremadamente importante y fiable para la formación de enlaces carbono-carbono y es frecuentemente empleada en la industria. Además, su química también ha tenido una fuerte influencia sobre

<sup>7</sup> Westheimer, F.H.; Cohen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 90-94.

otros investigadores. Por ejemplo, en el año 1910, Dakin observó como aminoácidos primarios podían catalizar la condensación de Knoevenagel.<sup>8</sup> Veinte años más tarde, Kuhn y Hoffer hicieron una importante observación, en la que mostraban que las aminas secundarias no sólo catalizan la condensación de Knoevenagel, sino que también son capaces de llevar a cabo tanto la auto-condensación aldólica como la condensación aldólica cruzada de aldehídos,<sup>9</sup> reacciones que aún son empleadas a escala industrial en la actualidad. Poco después, fueron los investigadores Fischer y Marshall los que emplearon aminoácidos primarios como catalizadores en las reacciones de adición y condensación aldólica de acetaldehído.<sup>10</sup>

En 1936, Kuhn y colaboradores describieron como los carboxilatos de amonio pueden catalizar la condensación aldólica de aldehídos con mayor eficacia, e introdujeron el acetato de piperidinio como un catalizador particularmente activo para esta reacción (Esquema 2).<sup>11</sup>

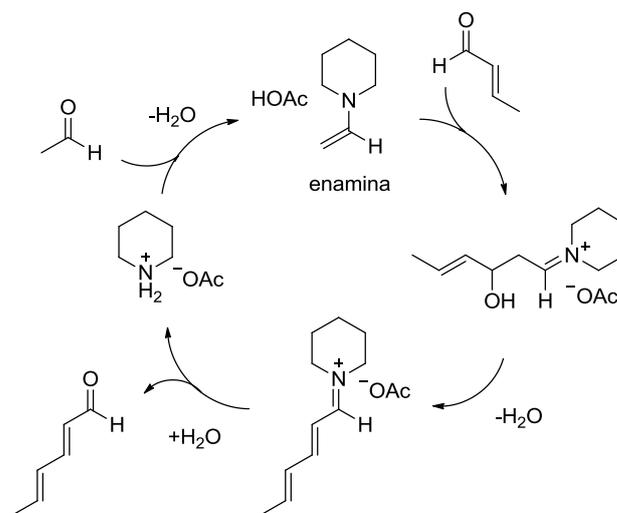
---

<sup>8</sup> Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.* **1910**, 7, 49-55.

<sup>9</sup> Kuhn, R.; Hoffer, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 2164-2174.

<sup>10</sup> Fischer, F. G.; Marschall, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825-2827.

<sup>11</sup> Kuhn, R.; Hoffer, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 98-107.

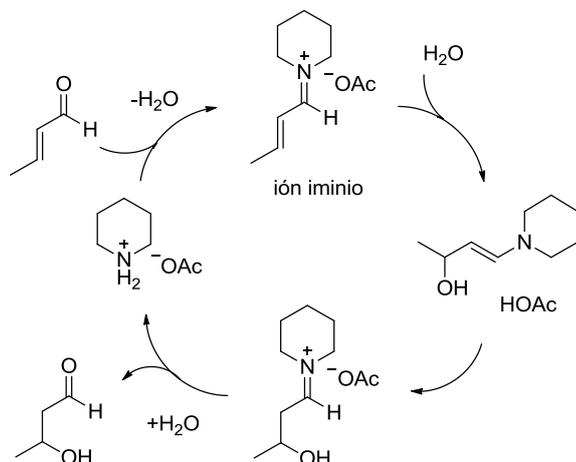


**Esquema 2:** Reacción de aldolización catalizada por acetato de piperidinio (catálisis tipo enamina).

Curiosamente, el acetato de piperidinio también fue empleado por Langenbeck y Sauerbier en 1937 en sus estudios sobre la hidratación catalítica de crotonaldehído (Esquema 3).<sup>12</sup> Langenbeck sugirió un mecanismo de catálisis covalente tipo Kuhn-Knoevenagel, y fue probablemente el primer químico que llevó a cabo un programa de investigación completo dedicado al estudio de los organocatalizadores, sus mecanismos y su relación con la actividad enzimática. Además, unos años más tarde, en 1942, también introdujo el papel de los aminoácidos secundarios, principalmente la sarcosina (aunque sin tener en cuenta aún la prolina), como posibles catalizadores en las reacciones de aldolización.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> Langenbeck, W.; Sauerbier, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, 70, 1540-1541.

<sup>13</sup> Langenbeck, W.; Borth, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 951-953.



**Esquema 3:** Hidratación de crotonaldehído catalizada por acetato de piperidinio (catálisis basada en especies de iminio).

Todos estos estudios sirvieron de inspiración para trabajos posteriores. Así, Wieland y Miescher en el año 1950, al igual que Woodward y colaboradores dos años más tarde, investigaron reacciones aldólicas intramoleculares de dicetonas y dialdehídos catalizadas por acetato de piperidinio.<sup>14,15</sup> Estos experimentos se realizaron en el contexto de la síntesis total de esteroides y dieron lugar a métodos que continúan siendo usados en la actualidad. En base a todas las ideas mostradas hasta el momento, desde Knoevenagel hasta Woodward, que postulaban que las aldolizaciones ocurrían a través de intermedios de reacción tipo enamina, en el año 1965, el grupo de investigación de Spencer publicó unos estudios mecanísticos que corroboraron este hecho.<sup>16</sup>

<sup>14</sup> Wieland, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2215-2228.

<sup>15</sup> Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; MacLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251.

<sup>16</sup> Spencer, T. A.; Neel, H. S.; Flechtner, T. W.; Zayle, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3889-3897.

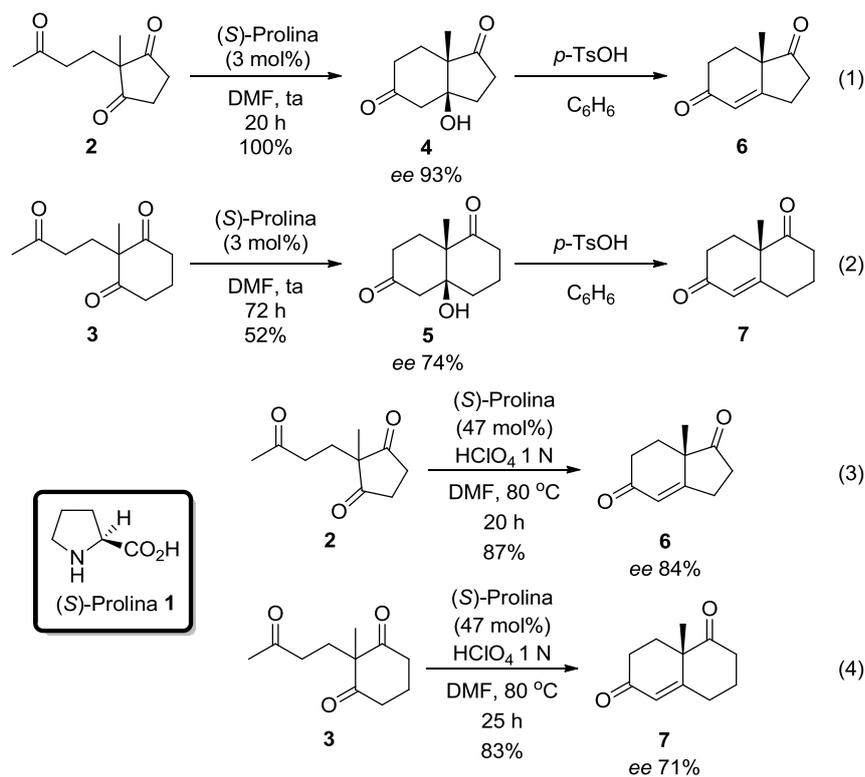
Estos antecedentes sentaron la base para el descubrimiento de la primera reacción asimétrica catalizada por una molécula orgánica. Se trata de una reacción aldólica intramolecular catalizada por (*S*)-prolina. Esta investigación pionera fue llevada a cabo en 1971 por Hajos, Parrish, Eder, Sauer, y Wiechert y muestra el potencial de una molécula natural tan simple como la prolina para actuar como catalizador quiral altamente estereoselectivo.<sup>17,18</sup> Una vez que las sales de piperidinio y pirrolidinio habían sido establecidas como catalizadores quirales en aldolizaciones inter- e intramoleculares, como las descritas por Wieland y Miescher,<sup>14</sup> y que también había sido demostrado el potencial de los aminoácidos en este campo,<sup>8,10,13</sup> la elección de la prolina como catalizador quiral parecía obvia, ya que se trata de un aminoácido secundario fácilmente disponible.

La reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert es una aldolización 6-enolendo. Hajos y Parrish descubrieron como la prolina (**1**) es un catalizador eficaz para la reacción aldólica intramolecular de tricetonas, tales como **2** y **3**, dando lugar a los aldoles **4** y **5** con buenos rendimientos y en uno de los casos con elevada enantioselectividad (Esquema 4).<sup>17</sup> La deshidratación de los productos de adición aldólica catalizada por un ácido dio lugar a los productos de condensación **6** y **7** en un segundo paso (reacciones (1) y (2)). Por otro lado, y de manera independiente, en el mismo año Eder, Sauer y Wiechert aislaron los productos de condensación aldólica llevando a cabo las mismas ciclaciones en presencia de prolina (10-200 mol%) y un ácido como co-catalizador (reacciones (3) y (4)).<sup>18</sup>

---

<sup>17</sup> (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, 29 Julio, **1971**. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

<sup>18</sup> (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. German Patent DE 2014757, 7 Octubre, **1971**. (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.

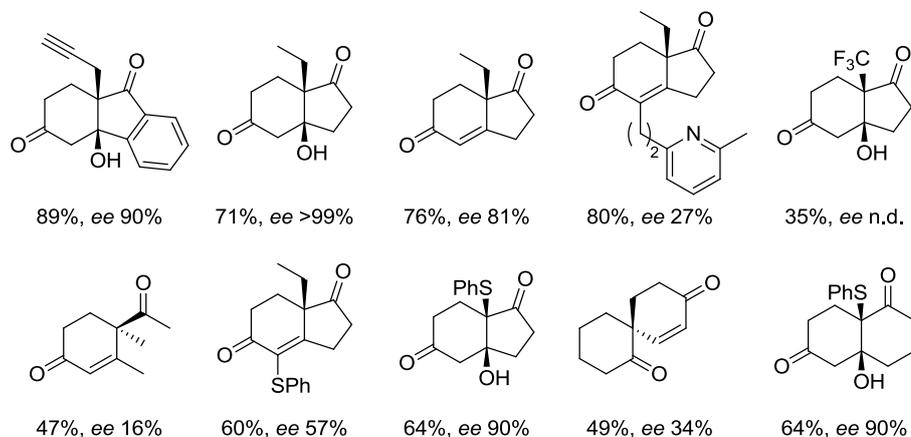


**Esquema 4:** Reacciones de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

La reacción aldólica intramolecular asimétrica catalizada por prolina, también llamada reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, ha sido aplicada a diferentes sustratos desde su invención hace más de 30 años, la mayoría en relación a la síntesis de esteroides.<sup>19</sup> Entre los numerosos ejemplos

<sup>19</sup> Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 412-417.

de productos de este tipo sintetizados con esta metodología, algunos se muestran en la Figura 2.<sup>20</sup>

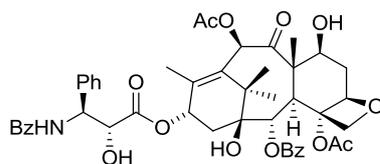


**Figura 2:** Ejemplos de productos preparados por reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina.

Esta reacción no sólo se ha empleado en síntesis de esteroides, sino que también ha sido utilizada en otras síntesis de productos naturales, como puede ser la del taxol, un compuesto con importantes propiedades farmacológicas, empleado en el tratamiento contra el cáncer (Figura 3).<sup>21</sup>

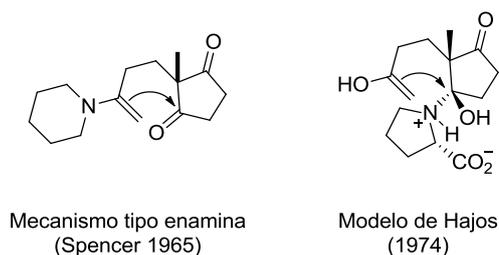
<sup>20</sup> (a) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975-4982. (b) Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; Fürst, A. *Synthesis* **1977**, 167-168. (c) Terashima, S.; Sato, S.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3469-3472. (d) Takano, S.; Kasahara, C.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 635-637. (e) Kwiatkowska, S.; Syed, A.; Brock, C. P.; Watt, D. S. *Synthesis* **1989**, 818-820. (f) Ramamurthi, N.; Swaminathan, S. *Indian J. Chem., Sect. B* **1990**, *29*, 401-404. (g) Blazejewski, J. C. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *46*, 515-519. (h) Przędziecka, A.; Stephanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1589-1598. (i) Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4887-4890.

<sup>21</sup> Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.



**Figura 3:** Estructura del taxol.

Desde el punto de vista mecanístico, hay que destacar dos aspectos importantes de este descubrimiento. En primer lugar, el grupo de investigación de Wiechert, en contraste con Emil Knoevenagel más de 70 años antes, no hizo ninguna discusión sobre el mecanismo ni tampoco mencionó nada acerca de que su proceso se trataba de un claro ejemplo de catálisis asimétrica. Y en segundo lugar, y más llamativa, es la discusión llevada a cabo por Hajos donde rechaza un mecanismo tipo enamina. Como alternativa, propone un mecanismo de reacción que comprende un enol débilmente nucleófilo con un hemiaminal impedido estéricamente y débilmente electrófilo (todo ello con retención de la configuración) (Figura 4). Esto parece sorprendente considerando los estudios mecanísticos que se han mencionado con anterioridad, en particular el mecanismo tipo enamina propuesto por Spencer y colaboradores para la misma reacción catalizada por piperidina.<sup>16</sup> El modelo de Hajos se basa en la baja incorporación de  $^{18}\text{O}$  al producto final, hecho que se observó cuando la reacción era llevada a cabo en presencia de agua enriquecida con  $^{18}\text{O}$ . A pesar de ello, nunca se publicaron detalles importantes de estos experimentos (Figura 4).



**Figura 4:** Mecanismos iniciales propuestos para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Sin embargo, el modelo de Hajos fue rechazado por Jung pocos años más tarde debido a que éste involucraba retención de configuración en un proceso tipo  $S_N2$  (Figura 5).<sup>22</sup> Siguiendo estos pasos, Jung y poco después Eschenmoser y su grupo de investigación,<sup>23</sup> discutieron un mecanismo que comprende una molécula de prolina a través de un intermedio enamina tipo silla.

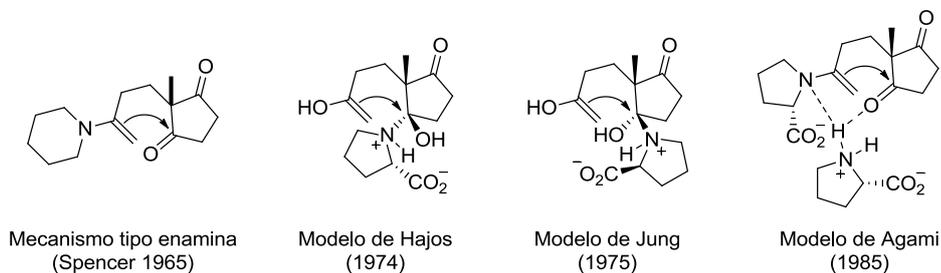
Siguiendo esta línea, el grupo de Agami se dedicó al estudio de la catálisis con prolina a lo largo de los años 80. Sus estudios incluyen la aplicación de la prolina como catalizador para otras aldolizaciones 6-enolendo, menos eficaces y enantioselectivas, al igual que experimentos mecanísticos. En base a estudios cinéticos y a la observación de un pequeño efecto no lineal negativo en catálisis asimétrica, Agami propone un mecanismo aún más complejo que involucra dos moléculas de prolina en el paso determinante de la enantioselectividad (Figura 5).<sup>24</sup> Una de estas moléculas participaría en la

<sup>22</sup> Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3-31.

<sup>23</sup> Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108-3135.

<sup>24</sup> (a) Agami, C.; Levisalles, J.; Sevestre, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 418-420. (b) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 441-442. (c) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501-1504. (d) Agami, C.; Puchot, C. *J.*

formación de la enamina, mientras la segunda actuaría como agente de transferencia de protones.



**Figura 5:** Introducción de los modelos de Jung y de Agami para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Posteriormente, a comienzos de la década de los 90, se produjo un progreso menos destacado, aunque no por ello menos importante, a cargo de los grupos de investigación de Yamaguchi y Taguchi. Con un trabajo inspirado en la aldolización catalizada por prolina, emplearon derivados de la misma en adiciones Michael enantioselectivas y, siguiendo la tradición de Knoevenagel, sugirieron la activación de un ión iminio como principio catalítico.<sup>25</sup> Su trabajo refleja la conexión existente entre la catálisis tipo enamina y la catálisis via especies de iminio, los dos principios fundamentales en aminocatálisis asimétrica.<sup>2k</sup>

En base a la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, a los experimentos llevados a cabo con anticuerpos catalíticos tipo aldolasa,<sup>26</sup> y al

*Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341-343. (e) Agami, C.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2037-2042. (f) Agami, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *3*, 499-507.

<sup>25</sup> (a) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiram, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176-1178. (b) Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805-8808.

<sup>26</sup> (a) Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131-8132. (b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59-62.

descubrimiento de las reacciones aldólicas asimétricas directas catalizadas por un complejo metálico,<sup>27</sup> en el año 2000, un importante estudio estableció la posibilidad de emplear simples aminas secundarias cíclicas quirales para catalizar eficazmente la funcionalización asimétrica de compuestos carbonílicos. List, Lerner y Barbas describieron conjuntamente cómo el uso de una cantidad catalítica del aminoácido (*S*)-prolina es capaz de promover de manera asimétrica, reacciones aldólicas directas (Esquema 6).<sup>4</sup>



**Esquema 5:** *Reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina de List, Lerner y Barbas.*

Este estudio evaluó la reacción de la acetona con diferentes aldehídos. Por ejemplo, en el caso de aldehídos alifáticos se puede observar que éstos reaccionan con la prolina dando lugar a una oxazolidinona y/o a diferentes compuestos secundarios, incluyendo productos de auto-aldolización, todos ellos descritos previamente en diferentes estudios presentes en la bibliografía, principalmente a cargo del grupo de investigación de Seebach.<sup>28</sup> Los aldehídos aromáticos por su parte, podrían condensar con la prolina para formar iluros de azometino que se someten a una posterior reacción de adición 1,3-dipolar,

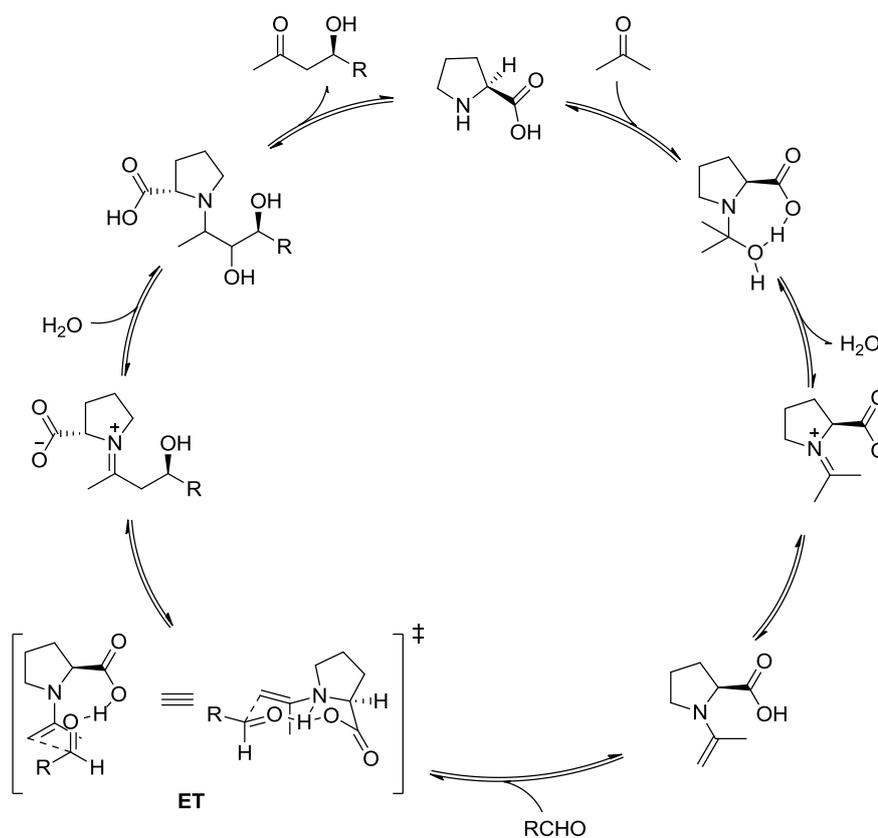
<sup>27</sup> Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sassai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871-1873.

<sup>28</sup> (a) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398. (b) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Sisti, M.; Bombieri, G.; Benetollo, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837-841. (c) Trabajos más recientes acerca de las oxazolidinonas: Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471; Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414-5418.

comportamiento bien conocido por trabajos realizados con anterioridad.<sup>29</sup> Con el fin de suprimir estas reacciones co-laterales del medio de reacción se emplea una gran concentración de acetona. Asimismo, bajo las condiciones optimizadas de reacción, también se llevó a cabo una comparación de diferentes derivados de aminoácidos comerciales disponibles como catalizadores. En este aspecto, se puede destacar que tanto los aminoácidos primarios como los aminoácidos secundarios acíclicos no fueron eficaces para llegar a los productos aldólicos deseados. Además, se ha demostrado que para que ocurra una catálisis eficaz, son esenciales ambos, el anillo pirrolidina y la función carboxilato. De este modo, desde el punto de vista mecanístico, la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina entre aldehídos y acetona (primera cetona usada en los estudios), ocurre a través de un mecanismo de reacción basado en intermedios tipo enamina, donde la prolina sería un catalizador bifuncional, que actuaría, simultáneamente, como ácido de Brønsted y como base de Lewis (Esquema 7).

---

<sup>29</sup> (a) Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069-2072. (b) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519-541.



**Esquema 6:** Mecanismo propuesto para la aldolización asimétrica intermolecular de la acetona de List, Lerner y Barbas.

Este mecanismo de catálisis a través de intermedios de reacción tipo enamina fue corroborado por numerosos estudios mecanísticos y por cálculos DFT llevados a cabo por Houk.<sup>30</sup>

<sup>30</sup> (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922-9923. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283. (c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am.*

Si bien esta propuesta mecanística está respaldada tanto por cálculos teóricos como por hechos experimentales, rechazó los modelos propuestos hasta el momento para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Figura 6). Previamente se ha comentado el modelo de Hajos,<sup>17</sup> que proponía un mecanismo enólico en base a la baja incorporación de <sup>18</sup>O observada en el producto final cuando la reacción era llevada a cabo en presencia de agua enriquecida en <sup>18</sup>O. Sin embargo, además de no haber sido publicado ningún detalle importante de estos experimentos, años más tarde estudios desarrollados por List y colaboradores, bajo condiciones cuidadosamente controladas, mostraron una alta incorporación de <sup>18</sup>O en los productos aldólicos, consistente con el mecanismo tipo enamina propuesto,<sup>30f</sup> y apoyado por cálculos teóricos paralelos a cargo de Clemente y Houk.<sup>30g,31</sup>

Asimismo, también se ha descrito en la presente Memoria el modelo propuesto por Agami para esta reacción, el cual planteaba la participación de dos moléculas de prolina en el paso determinante de la enantioselectividad del proceso, basado en sus estudios cinéticos y en la observación de un pequeño efecto no lineal negativo en catálisis asimétrica (Figura 6).<sup>24</sup> Sin embargo, recientemente, dicho efecto no lineal no pudo ser confirmado en reacciones aldólicas intra- e intermoleculares.<sup>30d</sup>

En base a la observación de que la prolina con frecuencia no es totalmente soluble en disolventes orgánicos, Swaminathan y colaboradores sugirieron un mecanismo de aldolización heterogéneo sobre la superficie cristalina de la prolina (Figura 6).<sup>32</sup> Sin embargo, esto es discutible teniendo en cuenta que muchas de las reacciones aldólicas catalizadas por prolina sí son completamente homogéneas.

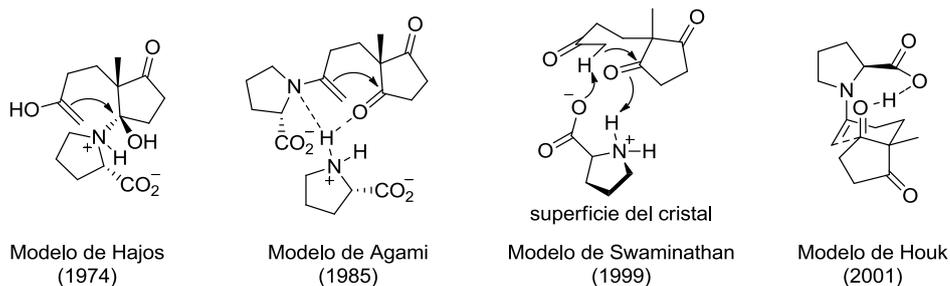
---

*Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912. (d) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17. (e) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2475-2479. (f) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839-5842. (g) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.

<sup>31</sup> Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294-11302.

<sup>32</sup> Rajapogal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1631-1634.

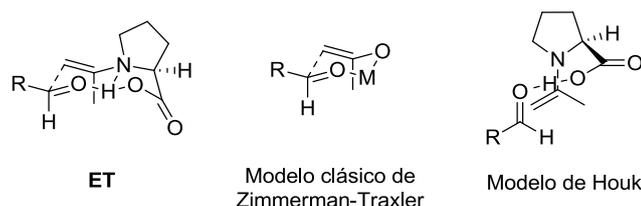
Finalmente, estudios teóricos llevados a cabo por el grupo de Houk confirmaron el mecanismo basado en intermedios tipo enamina con la participación de una sola molécula de prolina, donde la activación del carbonilo aceptor se produce a través de enlace de hidrógeno con la función carboxilato de la prolina (Figura 6).<sup>30b,c</sup> Este es el modelo aceptado en la actualidad y concuerda con el mecanismo original propuesto por Spencer para la aldolización intramolecular catalizada por piperidina y pirrolidina.<sup>16</sup>



**Figura 6:** Mecanismos propuestos para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

En base a todas estas contribuciones, en el caso de la reacción aldólica intermolecular entre la acetona y diferentes aldehídos descrita por List, Lerner y Barbas,<sup>4</sup> la enantioselectividad del proceso fue explicada con un estado de transición (ET) como el que se muestra en el Esquema 7. Dicho estado de transición puede ser descrito como una versión en ausencia de metal del modelo clásico de Zimmerman-Traxler,<sup>33</sup> el cual explica satisfactoriamente las estereoselectividades de reacciones aldólicas de enolatos metálicos. Además, el modelo del estado de transición concuerda con el calculado por Houk para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Figura 7).

<sup>33</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923.



**Figura 7:** Estados de transición propuestos para la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina.

### 3.- Tipos de Aminocatálisis

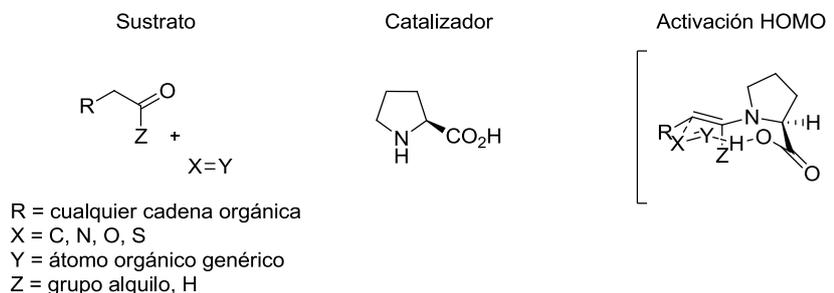
Actualmente la aminocatálisis está considerada como uno de los métodos más importantes para muchas funcionalizaciones asimétricas de compuestos carbonílicos. En este aspecto, a lo largo de la última década se han descubierto o identificado diferentes modos de activación.<sup>34</sup>

- Catálisis tipo enamina: El descubrimiento de la reacción aldólica intramolecular enantioselectiva catalizada por prolina<sup>17,18</sup> marcó el inicio en este campo, sin embargo su modo de activación subyacente no fue explotado en otras reacciones hasta 30 años más tarde. Fue en el año 2000, con el importante trabajo de List, Lerner y Barbas,<sup>4</sup> cuando se mostró su aplicabilidad como un modo de activación genérico. Se trata de una activación HOMO, en la que se aumenta la energía del orbital ocupado más alto en energía (HOMO).

Mecanísticamente, la catálisis tipo enamina se puede describir como una catálisis bifuncional, ya que el catalizador (en nuestro caso prolina) posee un grupo amino que interactúa con una cetona como sustrato para formar un intermedio tipo enamina, pero al mismo tiempo también reacciona con un electrófilo a través de enlaces de hidrógeno o bien por atracción electrostática.

<sup>34</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.

Este modo de activación se usa en la actualidad en numerosos procesos enantioselectivos de  $\alpha$ -funcionalización de carbonilos (Figura 8).<sup>21</sup>



**Figura 8:** Modo de activación en catálisis tipo enamina.

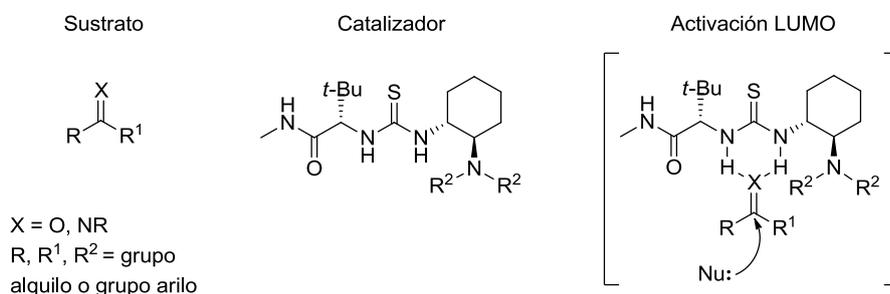
- Catálisis por enlaces de hidrógeno: A comienzos de los años 80, diferentes investigaciones descubrieron varios procesos asimétricos catalíticos en los que se sugerían que la activación de un sustrato y la organización del estado de transición del proceso ocurrían a través de interacciones por enlaces de hidrógeno bien definidos.<sup>35</sup> Aunque estos estudios fueron apreciados en su momento, se consideraron como excepciones basándose en la idea de que los enlaces de hidrógeno no eran suficientemente activantes o direccionales para su uso en catálisis asimétrica. Este razonamiento fue refutado por dos artículos publicados en los años 1998 y 1999, cuando Jacobsen<sup>36</sup> y Corey,<sup>37</sup> de manera independiente, llevaron a cabo una variante de la reacción de Strecker que empleaba organocatalizadores con enlaces de hidrógeno bien definidos que activaban iminas electrófilas. Basadas en este principio, se han desarrollado

<sup>35</sup> (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430. (b) Oku, J. I.; Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 229-230. (c) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.

<sup>36</sup> Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

<sup>37</sup> Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

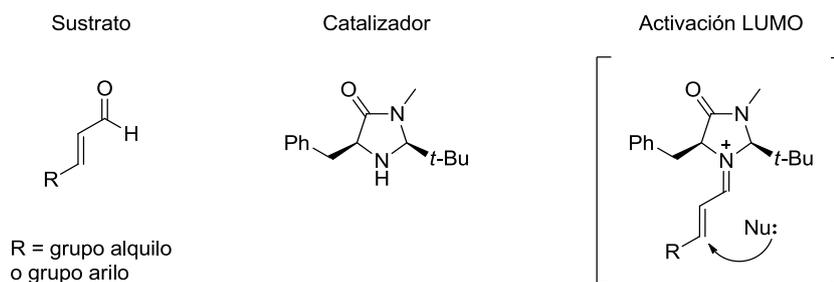
muchas reacciones asimétricas nuevas.<sup>38</sup> En este caso, se trata de una activación LUMO, en la que se disminuye la energía del orbital molecular desocupado más bajo en energía (LUMO) (Figura 9).



**Figura 9:** Modo de activación en catálisis por enlaces de hidrógeno.

- Catálisis basada en especies de iminio: Este tipo de catálisis fue el primer modo de activación organocatalítico diseñado y se introdujo como una estrategia general para síntesis orgánica asimétrica. Está basado en la capacidad de aminas quirales para actuar como catalizadores enantioselectivos en diferentes transformaciones que tradicionalmente empleaban ácidos de Lewis. El concepto está fundado en la hipótesis mecanística de que la formación reversible de iones iminio a partir de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y aminas quirales podría emular la dinámica de equilibrio y electrónica  $\Pi$ -orbital que son inherentes a la catálisis con ácidos de Lewis. Es decir, se trata de una activación LUMO, disminuyendo la energía del orbital molecular desocupado más bajo en energía (LUMO). Con una familia de catalizadores imidazolidinonas bien definida, la catálisis a través de especies iminio es empleada en la actualidad en numerosos protocolos altamente enantioselectivos (Figura 10).<sup>2h</sup>

<sup>38</sup> Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

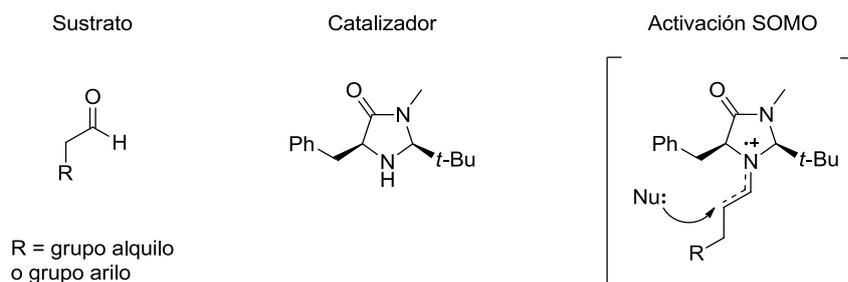


**Figura 10:** Modo de activación en catálisis con especies de iminio.

- Catálisis SOMO: Fue introducida por el grupo de investigación de MacMillan en el año 2006, y está basada en la idea de que la oxidación monoeléctrica de una enamina rica en electrones genera selectivamente un catión radical reactivo con tres electrones  $\Pi$ . La electrofilia del orbital molecular ocupado por un solo electrón (SOMO) de este intermedio, le permite reaccionar fácilmente con una gran variedad de compuestos débilmente nucleófilos a través del carbono  $\alpha$  de la enamina inicial, formándose así los correspondientes productos.<sup>39</sup> La aplicación de este principio en un sistema catalítico que usa aminas secundarias quirales y un oxidante monoeléctrico adecuado ha tenido gran éxito, lo que abre nuevas vías de catálisis en la  $\alpha$ -funcionalización asimétrica de compuestos carbonílicos. Aunque la catálisis SOMO constituye uno de los modos de activación descubiertos recientemente, ya se han llevado a cabo diversas transformaciones enantioselectivas que complementan aquellas realizadas mediante catálisis tipo enamina (Figura 11).<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Narasaka, K.; Okauchi, T.; Tanaka, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1992**, 92, 2099-2102.

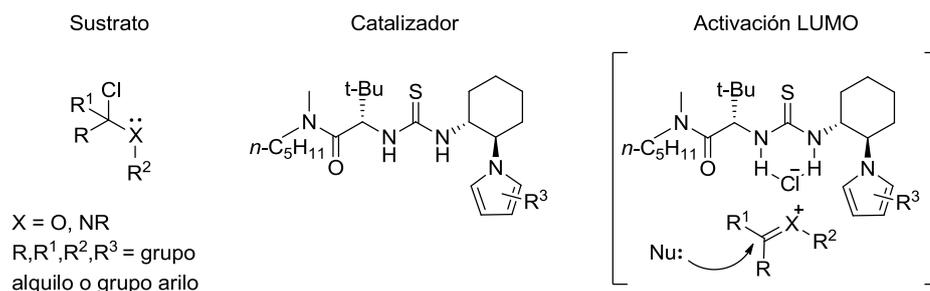
<sup>40</sup> (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582-585. (b) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004-7005. (c) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 398-399.



**Figura 11:** Modo de activación en catálisis SOMO.

- Catálisis a través de contra-iones: Recientemente Jacobsen desarrolló una forma conceptualmente nueva de activación organocatalítica que dirige adiciones altamente enantioselectivas en iones generados transitoriamente.<sup>41</sup> En el ejemplo del sistema representado en la Figura 12, las tioureas empleadas como catalizadores quirales, capaces de formar fuertes complejos con los iones haluro, ionizan los débiles enlaces carbono-cloro de las cloroamidas y cloroacetales para generar un par iónico transitorio. El complejo aniónico [catalizador·cloruro] resultante actúa como un contra-ión quiral, dirigiendo la aproximación de los nucleófilos a una sola cara de un enantiómero de las especies catiónicas transitorias. Los estudios iniciales destacan que este tipo de activación es capaz de transferir la información estereoquímica desde el catalizador al sustrato con una alta fidelidad. Aunque se trata de un modo de activación descubierto recientemente, tiene el potencial para resolver muchos de los problemas persistentes en catálisis asimétrica (Figura 12).

<sup>41</sup> (a) Raheem, I.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404-13405. (b) Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198-7199.



**Figura 12:** Modo de activación en catálisis a través de contra-iones.

Estos estudios, junto con todos sus precedentes, sentaron la base desde la cual, un enorme y novedoso campo de investigación ha despegado. En este aspecto, nuestro trabajo se centrará en la catálisis tipo enamina en reacciones aldólicas directas asimétricas. Muchas de las reacciones que hemos visto en aminocatálisis transcurren a través de un ciclo catalítico con intermedios de reacción tipo enamina, o mediante un ciclo catalítico con especies cargadas (sales de iminio), si bien ha quedado demostrado que estos dos tipos de activación son con frecuencia complementarios y pueden ser usados como alternativas en la misma transformación.

#### 4.- La reacción aldólica asimétrica

La reacción aldólica<sup>42</sup> es una de las transformaciones más renombradas en química orgánica. Fue descubierta por Wurtz en el año 1872,<sup>43</sup> aunque previamente Kane había descrito lo que actualmente se conoce como condensación aldólica.<sup>44</sup> Esta transformación permite la formación de un enlace carbono-carbono por reacción de un compuesto carbonílico enolizable,

<sup>42</sup> *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1-2; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

<sup>43</sup> Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436-442.

<sup>44</sup> Kane, R. *Ann. Phys. Chem., Ser. 2* **1838**, 44, 475.

actuando como nucleófilo consigo mismo o bien con otro compuesto carbonílico que actuaría como electrófilo, dando lugar a los correspondientes aldoles. La deshidratación de los productos aldólicos permite llegar a los compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados, proceso conocido como condensación aldólica. Además del nuevo enlace carbono-carbono formado, se pueden crear uno o varios centros estereogénicos en el curso de esta reacción. Por esta razón, la reacción aldólica ha sido históricamente elegida como reacción modelo para comprobar la eficacia de nuevas metodologías, en especial procesos asimétricos.

La indiscutible relevancia de la reacción aldólica ha hecho que el descubrimiento de metodologías asimétricas para esta reacción no sólo haya ampliado su alcance y aplicabilidad, sino que también haya proporcionado una nueva visión en aspectos estereoquímicos importantes para otras reacciones de formación de enlaces carbono-carbono.<sup>45</sup>

En general, las metodologías disponibles para la reacción aldólica asimétrica se pueden agrupar en las siguientes categorías:<sup>46</sup>

- Reacción aldólica asistida por un auxiliar quiral basada en el uso de cantidades estequiométricas del compuesto quiral.<sup>47</sup>
- Reacciones aldólicas tipo Mukaiyama,<sup>48</sup> catalizadas por un ácido de Lewis quiral y reacciones aldólicas catalizadas por una base de Lewis.<sup>49</sup>

---

<sup>45</sup> (a) Machajewski, D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595-1601. (c) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525. (d) Guilena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249-2293. (e) Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131-173. (f) Bisai, V.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541-4580.

<sup>46</sup> Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.

<sup>47</sup> (a) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1-200. (b) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126. (c) Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 157-169. (d) Hanessian, S.; Gomtsyan, A.; Malek, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5623-5631.

<sup>48</sup> Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357-389.

<sup>49</sup> (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432-440. (b) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8837-8847.

- Reacciones aldólicas directas catalizadas por un complejo heterobimetálico bifuncional tipo ácido de Lewis/base de Brønsted.<sup>27,50</sup>
- Reacciones aldólicas catalizadas por enzimas aldolasa<sup>51</sup> y anticuerpos.<sup>26,52</sup>

Una característica significativa de las dos últimas metodologías es el empleo de compuestos carbonílicos como sustratos donores en la reacción aldólica, mientras que las dos primeras metodologías requieren algún grado de preactivación de los sustratos involucrados.

En base a diferentes estudios<sup>3a,53</sup> donde quedaba demostrado el gran potencial y la aplicabilidad que podrían ofrecer, nos centramos en las reacciones aldólicas de la última categoría mencionada anteriormente, y dentro de la misma, en la catálisis con aminas, cuya evolución y gran florecimiento durante los últimos años ya ha sido mostrada a lo largo de esta introducción.

### ***5.- La prolina como aminocatalizador en la reacción aldólica***

Durante los últimos años, se han llevado a cabo un gran número de estudios intentando desarrollar reacciones aldólicas asimétricas catalíticas mediante mecanismos basados en aminas. La catálisis con prolina, un simple aminoácido natural, imita eficazmente el concepto de catálisis enzimática y los excelentes resultados obtenidos han hecho que este aminoácido sea considerado como la “enzima más simple” de la naturaleza.<sup>54</sup> La estrecha relación existente entre el mecanismo de reacción para las aldolasas de tipo I<sup>55</sup> y el propuesto para

<sup>50</sup> Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003-12004.

<sup>51</sup> (a) Gijssen, H. J. M.; Qiao, L.; Fitz, W.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 443-473. (b) Schoevaart, R.; Van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6940-6943.

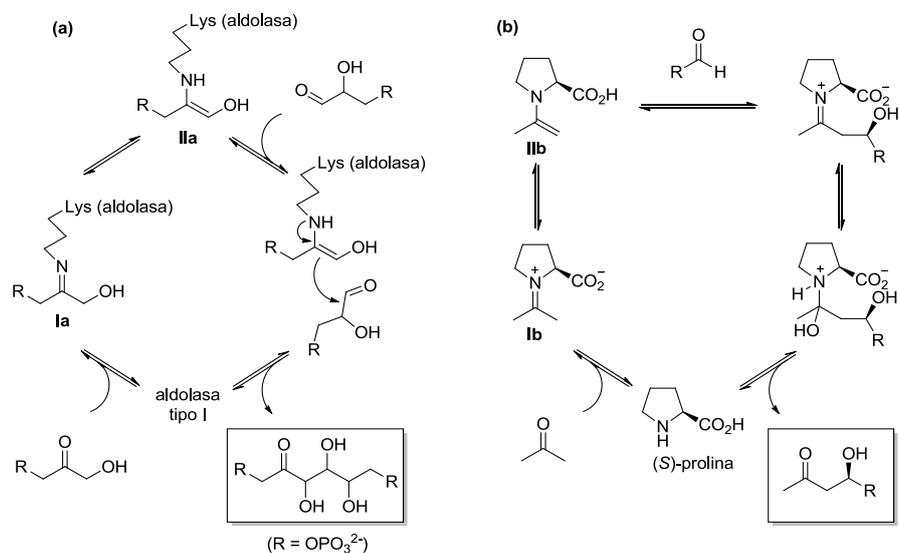
<sup>52</sup> (a) Hoffmann, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatikova, S.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2769-2779. (b) Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Chem. Commun.* **2001**, *8*, 769-770.

<sup>53</sup> (a) List, B. *Synlett* **2011**, 462-463. (b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

<sup>54</sup> (a) Gröger, H.; Wilken, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 529-532. (b) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904-1905.

<sup>55</sup> Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374.

la reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina<sup>4</sup> se puede observar en el Esquema 10.



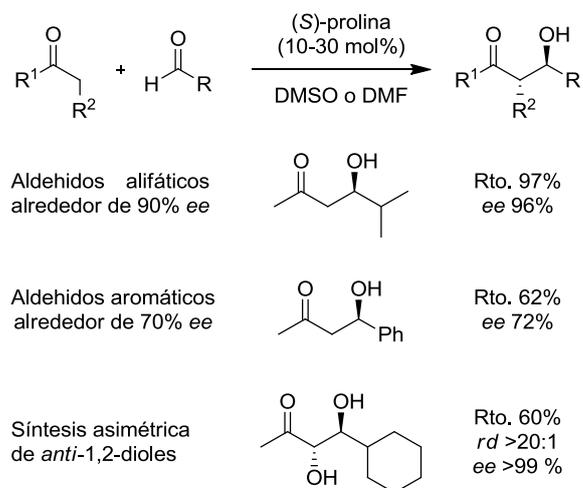
**Esquema 7:** Ciclos catalíticos para la reacción aldólica directa catalizada por una aldolasa de tipo I (a) o por (*S*)-prolina (b).

En ambos casos la formación de los intermedios tipo enamina **IIa** y **IIb**, respectivamente, representa el paso inicial de la transformación. Los procesos comienzan por reacción de las correspondientes cetonas con el grupo amino de la enzima o de la prolina. La posterior conversión de los intermedios tipo enamina, con un aldehído, junto con la liberación del catalizador tras un proceso de hidrólisis da lugar a los productos aldólicos deseados.

Sin embargo, existe una diferencia entre ambos ciclos catalíticos en la secuencia de formación de las enaminas, intermedios clave en estas reacciones aldólicas. En el caso de las aldolasas de tipo I, se utiliza la función amino primaria de la enzima para la formación de una imina neutra (**Ia**), mientras que

la síntesis de la enamina transcurre a través de una especie de iminio cargada (**1b**) cuando se parte de la (*S*)-prolina.

En este aspecto, el grupo de investigación de Lerner y Barbas descubrió mecanismos muy cercanos entre las reacciones aldólicas catalizadas por enzimas y por prolina, siendo la activación de la enamina el paso clave en ambas estrategias. Así, sugerían el empleo de la prolina como catalizador para la aldolización directa asimétrica e intermolecular de compuestos carbonílicos. De esta forma, la prolina cataliza las reacciones aldólicas asimétricas intermoleculares con aldehídos aceptores y diferentes tipos de cetonas donoras, incluyendo sustratos cíclicos (Esquema 11).<sup>46,56</sup>



**Esquema 8:** Reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina entre cetonas y diferentes aldehídos.

Desde el punto de vista mecanístico, estas reacciones ocurren a través de un ciclo catalítico basado en intermedios tipo enamina, tal y como se ha

<sup>56</sup> (a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Costello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.

detallado anteriormente en el Esquema 7 de la presente Memoria. Los altos niveles de reactividad y selectividad inducidos por la (S)-prolina se deben a la presencia en su estructura de dos grupos funcionales complementarios: grupo amino y grupo ácido. La nucleofilia asociada al grupo amino de la prolina facilita la condensación con un sustrato carbonílico, mientras que el grupo ácido es capaz de establecer interacciones por enlace de hidrógeno con electrófilos. Este proceso será explicado en mayor detalle más adelante.

Teniendo en cuenta toda la bibliografía a nuestro alcance, se pueden destacar algunas características importantes de este tipo de reacciones catalizadas por prolina:

- La prolina no es tóxica, es barata, y fácilmente disponible en sus dos formas enantioméricas.
- Estas reacciones no requieren condiciones inertes y funcionan a temperatura ambiente o temperaturas muy suaves.
- No se requiere una modificación previa de los sustratos carbonílicos como puede ser la desprotonación o la silylación.
- El catalizador (prolina) es efectivo en disolventes orgánicos polares como alcoholes, DMF, DMSO, agua y mezclas, por lo que puede ser eliminado mediante una extracción acuosa.
- Potencialmente, las reacciones pueden ser llevadas a cabo a escala industrial.

A pesar de todas estas características favorables, la prolina por sí sola presenta también algunos inconvenientes importantes, como pueden ser:

- Pobre rendimiento en reacciones aldólicas directas con aldehídos aromáticos.
- Muy limitada solubilidad y reactividad en disolventes orgánicos no polares.

- Posibles reacciones co-laterales que hacen que sea necesario el uso de grandes cantidades de catalizador, incluso del 50 mol%, para alcanzar conversiones aceptables.

Para subsanar estos problemas no deseados, se pueden adoptar diferentes soluciones. Principalmente dos:

A) Modificación de la prolina o síntesis de catalizadores de *novο*: en este aspecto se han dedicado grandes esfuerzos al diseño cuidadoso y la síntesis de nuevos catalizadores para ser probados en las reacciones aldólicas. La evaluación de tales catalizadores en términos de reactividad, selectividad y alcance de la reacción permite juzgar su eficacia y proponer una segunda generación de catalizadores más activos, normalmente basados en el diseño original. Aunque este enfoque ha permitido descubrir catalizadores que arrojan resultados espectaculares en la reacción aldólica, el gran esfuerzo sintético necesario y el tiempo consumido en este proceso iterativo imponen grandes limitaciones. Se ha comprobado que antes de conseguir un buen catalizador, muchos análogos del diseño propuesto tienen que ser normalmente preparados y evaluados. Un brevísimo resumen de los cientos de catalizadores que han sido utilizados en la reacción aldólica organocatalizada se muestra en la Figura 13:

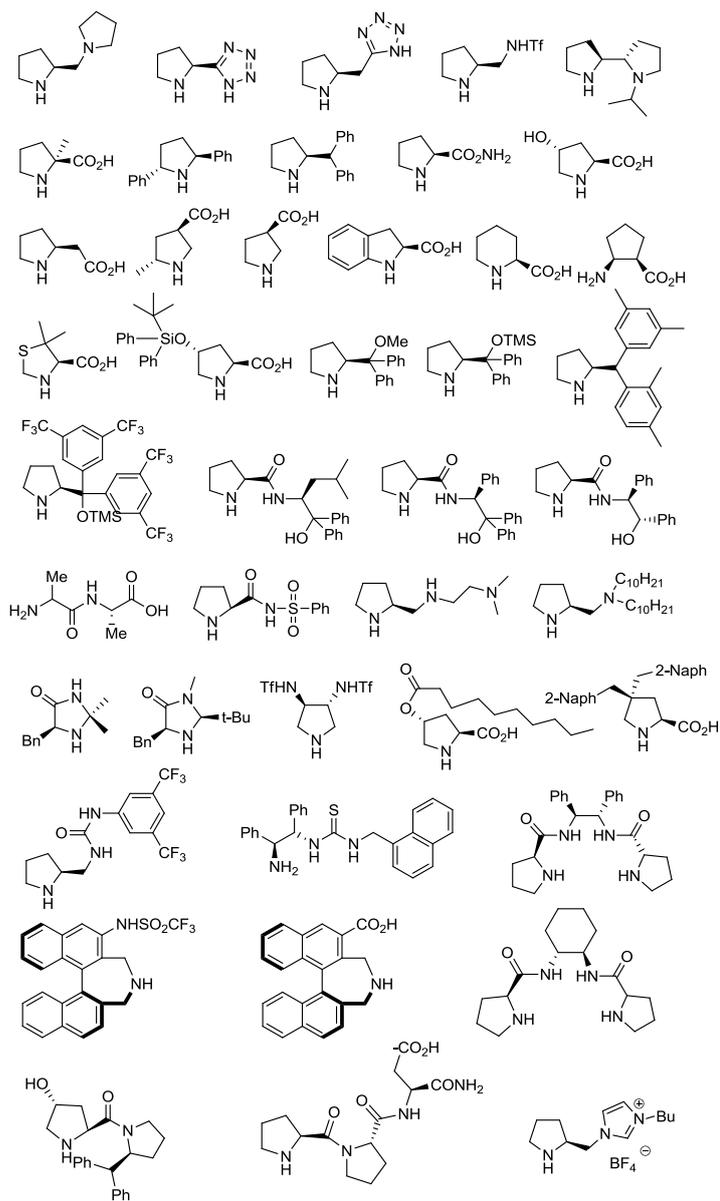
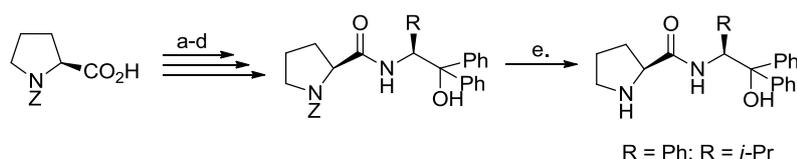


Figura 13: Ejemplos de organocatalizadores usados en la reacción aldólica asimétrica.

En la actualidad muchos de estos catalizadores se encuentran disponibles comercialmente, sin embargo, su elevado precio supone un inconveniente importante a tener en cuenta.<sup>57</sup>

Si bien algunos de estos derivados son comerciales, muchos otros requieren un gran trabajo sintético que limita aún más su utilización. Entre los numerosos ejemplos observados en la Figura 13, se pueden detallar algunos a modo de demostración de su complejidad. Así, se han sintetizado diferentes catalizadores a partir de la (*S*)-Prolina y varios β-aminoalcoholes con la presencia de dos grupos fenilo geminales en el carbono β (Esquema 12).<sup>58</sup>

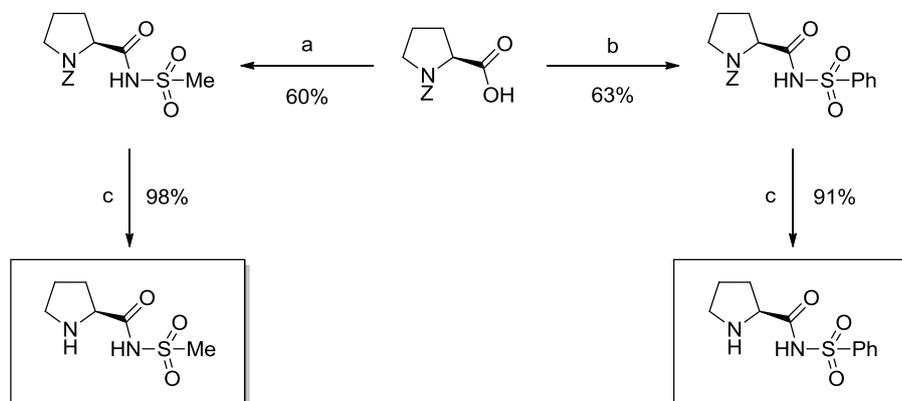


**Esquema 9:** Síntesis de varias prolinamidas. Reactivos y condiciones: (a)  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C; (b) Cloroformiato de etilo, 0 °C, 15 min; (c) Aminoalcohol ópticamente puro, *ta*, 5 h; (d) Filtración, recristalización ( $AcOEt$ ); (e) Ácido fórmico, 0 °C a *ta*, 10 h.

<sup>57</sup> La (*S*)-Prolina es un catalizador comercial muy accesible. El precio por 100 g es de 108,50 €. Algunos ejemplos representativos de la gran diferencia en cuanto a coste entre éste y otros organocatalizadores se refleja a continuación: (*S*)-(-)-5-(Pirrolidinil)-1*H*-tetrazol (500 mg-183,00 €); ácido (*S*)-(-)-indolina-2-carboxílico (5 g-228,00 €); ácido (*R*)-(-)-pirrolidina-3-carboxílico (1 g-399,50 €); el conocido catalizador de Jørgensen, (*S*)- $\alpha,\alpha$ -bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter (5 g- 215,00 €). ([http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=16264947.](http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=16264947))

<sup>58</sup> Vishnumaya, M. R.; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4097-4099.

Otro ejemplo destacable es la síntesis de diferentes acil-sulfonamidas, las cuales podrían mejorar la solubilidad de la prolina y actuar como alternativas en reacciones organocatalíticas (Esquema 13).<sup>59</sup>



**Esquema 10:** Síntesis de acil-sulfonamidas derivadas de la prolina. Reactivos y condiciones: (a) Metanosulfonamida, EDCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 48 h; (b) Bencenosulfonamida, EDCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 48 h; (c) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, ta, 20 h.

<sup>59</sup> Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96.

**B) Empleo de aditivos<sup>2p,45d,60</sup> simples y fácilmente disponibles** en reacciones que utilizan organocatalizadores baratos y comerciales (idealmente prolina), cuyo comportamiento es así re-evaluado bajo estas nuevas condiciones. Este último enfoque es claramente beneficioso para evitar tediosas síntesis químicas y permitiría construir librerías de sistemas catalíticos,<sup>61</sup> simplemente cambiando los aditivos empleados. Actualmente existen numerosos estudios dirigidos a la búsqueda de diferentes aditivos que puedan acelerar la velocidad de reacción e incrementar la diastereo- y enantioselectividad de las reacciones aldólicas catalizadas por prolina.

---

<sup>60</sup> (a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369-4372. (b) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420-2423. (c) Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 325-328. (d) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735. (e) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543. (f) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawai, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417. (g) Zotova, N.; Moran, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2765-2769. (h) Companyó, X.; Viciano, M.; Rios, R. *Mini Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 1-9. (i) Thorat, P. B.; Goswami, S. V.; Khade, B. C.; Bhusare, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6083-6086. (j) Liu, L. Y.; Wang, B.; Zhu, Y.; Chang, W. X.; Li, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 533-542.

<sup>61</sup> (a) Ding, K. L.; Ishii, A.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 497-501. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 284-310. (c) Bolm, C.; Tanyeli, C.; Grenz, A.; Dinter, C. L. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 649-656. (d) Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 790-793. (e) Gennari, C.; Piarulli, U. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071-3100.



# Capítulo 1



## **Antecedentes**

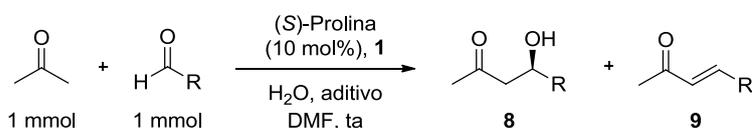


Teniendo en cuenta las ventajas que ofrece la alternativa **B**, comentada en la última parte de la Introducción, decidimos orientar nuestro trabajo al empleo de aditivos para minimizar los inconvenientes y ampliar las limitaciones que presenta la prolina como organocatalizador. En este sentido, se ha demostrado que la adición de cantidades catalíticas o subestequiométricas de agua<sup>62</sup> en la reacción aldólica organocatalizada por prolina mejora los resultados respecto a los obtenidos cuando las reacciones son llevadas a cabo con prolina por sí sola. Así mismo, Pikho y colaboradores demostraron que el agua puede acelerar las reacciones aldólicas entre cetonas y aldehídos catalizadas por prolina, permitiendo llevarlas a cabo con cantidades estequiométricas tanto de la cetona donora como del aldehído aceptor, mejorando de este modo la economía global del proceso (Tabla 1).<sup>62a,c</sup>

---

<sup>62</sup> (a) Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pikho, P. M. *Synlett* **2004**, 1891-1896. (b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411-1414. (c) Pikho, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317-328. (d) Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101.

**Tabla 1:** Efecto del agua en reacciones aldólicas estequiométricas entre acetona y diferentes aldehídos catalizadas por prolina.

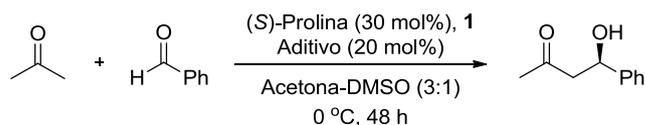


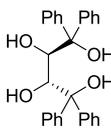
Entrada	R	Tiempo (d)	H <sub>2</sub> O (mol%)	<b>8</b> (%)	<i>ee</i> (%)	<b>9</b> (%)
<b>1</b>	<i>i</i> -Pr	9	0	31	90	<1
<b>2</b>	<i>i</i> -Pr	9	100	42	92	4
<b>3</b>	Ph	3	0	30	71	2
<b>4</b>	Ph	3	100	45	63	3
<b>5</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	0	10	58	<1
<b>6</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	500	41	66	<1

La Química Supramolecular se ha convertido en una herramienta muy útil para la construcción de nuevos sistemas catalíticos. En los últimos años, varios grupos de investigación han estudiado la posibilidad de utilizar interacciones no covalentes para obtener nuevos catalizadores. En particular, los enlaces de hidrógeno son una de las fuerzas más dominantes en las interacciones moleculares y el reconocimiento en sistemas biológicos. Sin embargo, el empleo de este tipo de interacciones para el diseño de organocatalizadores no ha sido muy estudiado hasta el momento, debido quizás a la suposición de que los enlaces de hidrógeno, siendo mucho más débiles que los enlaces covalentes, no serían capaces de controlar la fuente de estereoselectividad.

En base a ésto, se ha demostrado que la adición de dioles quirales<sup>63</sup> ofrece beneficios en términos de eficacia y estereoselectividad en las reacciones aldólicas catalizadas por prolina. Shan y colaboradores investigaron dioles quirales como el BINOL (**10**) o derivados del tartrato **11**, los cuáles proporcionan mayores rendimientos y enantioselectividades cuando son empleados como aditivos en la reacción, tal y como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Efecto de la adición de dioles quirales en reacciones aldólicas catalizadas por prolina empleando acetona.

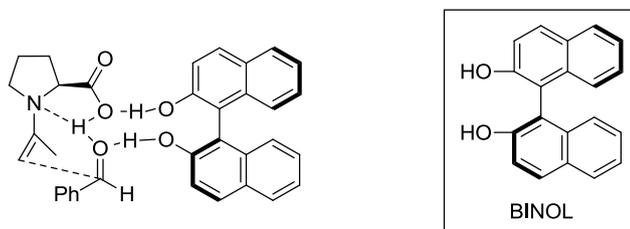


Entrada	Aditivo	Rto. (%)	ee (%)
<b>1</b>	sin aditivo	43	72
<b>2</b>	( <i>R</i> )-BINOL (+)- <b>10</b>	52	91
<b>3</b>	( <i>S</i> )-BINOL (-)- <b>10</b>	52	94
<b>4</b>	Rac-BINOL <b>10</b>	50	76
<b>5</b>		40	96

Sorprendentemente, el uso de (*R*)- o (*S*)-BINOL no afecta a la estereoquímica observada en la reacción. A pesar de ello, cuando se emplea BINOL racémico, la enantioselectividad decrece drásticamente (Tabla 2, entrada 4). Por otro lado, cuando se usa prolina racémica, incluso en presencia

<sup>63</sup> (a) Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510-9512. (b) Zhou, Y.; Shan, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1671-1677.

de dioles enantiopuros, la inducción quiral observada es muy pobre. En base a estos resultados, los autores atribuyen a la prolina la inducción quiral en la reacción aldólica, dónde los aditivos lo único que harían es mejorar la habilidad inductiva del organocatalizador a través de la formación de un sistema supramolecular mediante interacciones por enlace de hidrógeno (Figura 14).

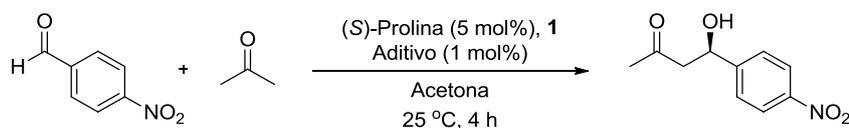


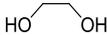
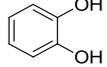
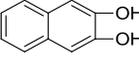
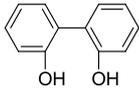
**Figura 14:** Estado de transición supramolecular sugerido y estructura del BINOL.

De igual modo, se ha estudiado también el empleo de otros dioles y difenoles en este tipo de reacciones. El uso de estos aditivos reduce la cantidad de prolina necesaria y permite llevar a cabo las reacciones en ausencia de disolvente. Entre todas las opciones probadas, el catecol (1,2-dihidroxibenceno), resultó ser el aditivo más eficaz (Tabla 3, entrada 3).<sup>64</sup> La formación de dos enlaces de hidrógeno entre el catecol y el aldehído promueve la activación del mismo obteniéndose un aumento notable en el rendimiento del producto aldólico.

<sup>64</sup> Jianqing, L.; Rong, T.; Yu, K.; Chengyong, L.; Donghong, Y. *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 1133-1138.

**Tabla 3:** Efecto de la adición de dioles y difenoles en reacciones aldólicas catalizadas por prolina empleando acetona como cetona.



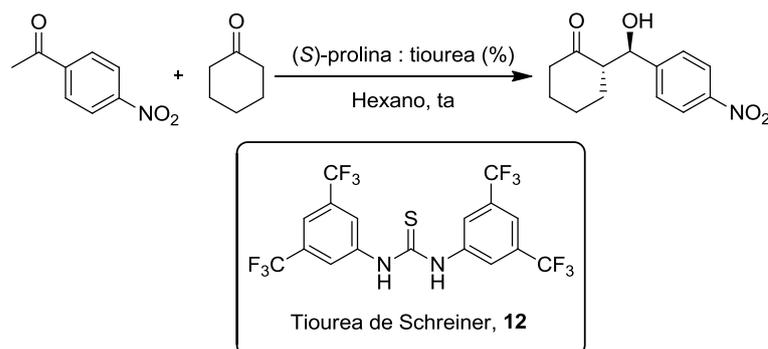
Entrada	Aditivo	Rto. (%)	ee (%)
1	sin aditivo	74	73
2		84	72
3		92	75
4		92	74
5		90	71

En el año 2008, Schreiner y colaboradores describieron el uso de la tiourea **12** (encabezamiento Tabla 4) como un co-catalizador eficaz en la alcoholisis de óxidos de estireno.<sup>65</sup> En este artículo, Schreiner emplea una combinación cooperativa de ácido mandélico y tiourea, resultando un sistema catalítico eficaz para obtener los productos deseados con altas conversiones. Poco después, Demir y colaboradores demostraron que el complejo prolina-tiourea de Schreiner podía catalizar reacciones aldólicas asimétricas directas en disolventes no polares con elevadas diastereo- y enantioselectividades (*rd* >94:6

<sup>65</sup> Well, T.; Kotke, M.; Kleiner, C. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513-1516.

y *ee* >99%), mejores que las obtenidas con la prolina por sí sola.<sup>66</sup> Los excelentes resultados obtenidos demuestran el enorme efecto que tiene la tiourea en la reactividad y selectividad del proceso, incluso en un medio de reacción no polar menos convencional, sin la necesidad de trabajar a bajas temperaturas (Tabla 4).

**Tabla 4:** Reacción aldólica directa enantioselectiva co-catalizada por prolina y tiourea de Schreiner **12** como aditivo.

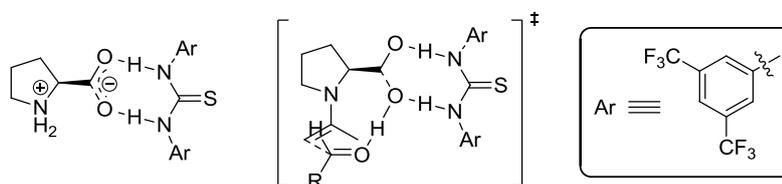


Entrada	(S)-Prolina: <b>12</b> (%)	Tiempo (h)	Conversión (%)	<i>anti:syn</i> (%)	<i>ee</i> (%)
<b>1</b>	20:0	36	24	68:32	83
<b>2</b>	20:20	12	99	90:10	99
<b>3</b>	10:10	16	96	90:10	99

Aunque el papel jugado por estos aditivos en el mecanismo de la reacción no ha sido aún completamente esclarecido, parece evidente proponer, al menos en disolventes no polares, el establecimiento de una red supramolecular de interacciones por enlace de hidrógeno en el estado de transición entre la función

<sup>66</sup> (a) Reis, Ö.; Eymur, S.; Reis, B.; Demir, A. S. *Chem. Commun.* **2009**, 1088-1090. (b) Demir, A. S.; Eymur, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 405-409.

carboxilato de la prolina, el correspondiente aditivo (en este caso, la tiourea de Schreiner), y los sustratos (Figura 15).



**Figura 15:** Estructura propuesta para el complejo prolina-tiourea; y estado de transición supramolecular sugerido para las reacciones aldólicas promovidas por dicho complejo.

De forma análoga a lo observado con la tiourea de Schreiner, se han llevado a cabo numerosos estudios empleando diferentes ureas bifuncionales,<sup>67</sup> tioureas<sup>68</sup> e imidazoles<sup>69</sup> como aditivos, debido a su conocida habilidad para enlazarse de forma fuerte y bien definida con carboxilatos, observando en todos los casos efectos beneficiosos en términos de reactividad y selectividad en las reacciones aldólicas directas catalizadas por prolina.

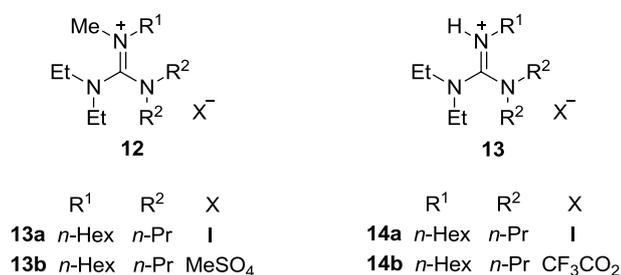
Siguiendo esta breve revisión de los aditivos investigados hasta el momento, podemos destacar que también se ha observado un importante incremento tanto en el rendimiento, como en la diastereo- y enantioselectividad de la reacción aldólica directa catalizada por prolina cuando se emplean líquidos

<sup>67</sup> Poe, S. L.; Bogdan, A. R.; Mason, B. P.; Steinbacher, J. L.; Opalka, S. M.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1574-1580.

<sup>68</sup> (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220. (b) Companyó, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564-6568. (c) El-Hamdouni, N.; Companyó, X.; Rios, R.; Moyano, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1142-1148. (d) Wang, W. H.; Abe, T.; Wang, X. B.; Kodama, K.; Hirose, T.; Zhang, G. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2925-2933. (e) Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503-6517. (f) Demir, A. S.; Basceken, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 515-525.

<sup>69</sup> Porcar, R.; Ríos-Lombardía, N.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; García-Verdugo, E.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2596-2601.

iónicos. En este punto se encuentran ejemplos variados, como puede ser el uso del conocido bmim[BF<sub>4</sub>] (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio),<sup>70</sup> así como la utilización de diferentes líquidos iónicos soportados en una resina de cloruro de polivinilideno (PVDC),<sup>71</sup> obteniéndose los productos aldólicos deseados con rendimientos de hasta el 99%, diastereoselectividades superiores a 94:6 y excelentes enantioselectividades, superiores al 98%. En este apartado, debemos resaltar un importante trabajo en el que se muestra el efecto de la adición de sales de guanidinio hexasustituidas **13**, o pentasustituidas **14**, como líquidos iónicos (Figura 16), observándose un incremento notable en el rendimiento y el exceso enantiomérico en la reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina (Tabla 5).<sup>72</sup>

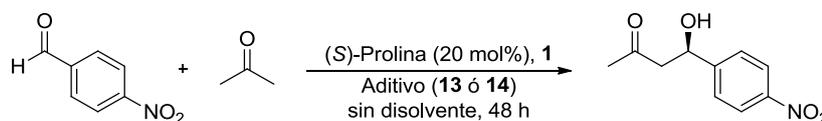


**Figura 16:** Sales de guanidinio hexasustituidas (**13**) o pentasustituidas (**14**), empleadas como líquidos iónicos en la reacción aldólica catalizada por prolina

<sup>70</sup> Reddy, K. R.; Chakrapani, L.; Ramani, T.; Rajasekhar, C. V. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4301-4307.

<sup>71</sup> Zhang, X.; Zhao, W.; Qu, C.; Yang, L.; Cui, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 468-473.

<sup>72</sup> Shah, J.; Blumenthal, H.; Yacob, Z.; Liesbscher, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1267-1270.

**Tabla 5:** Reacción aldólica directa catalizada por prolina en presencia de los líquidos iónicos **13** ó **14**.

Entrada	Líquido iónico	Temp. (°C)	Rto. (%)	ee (%)
<b>1</b>	sin aditivo	-25	6	70
<b>2</b>	<b>13a</b>	-25	43	80
<b>3</b>	<b>13a</b>	-50	26	>99
<b>4</b>	<b>13b</b>	-50	18	>99
<b>5</b>	<b>14a</b>	-25	50	76
<b>6</b>	<b>14b</b>	-25	54	82

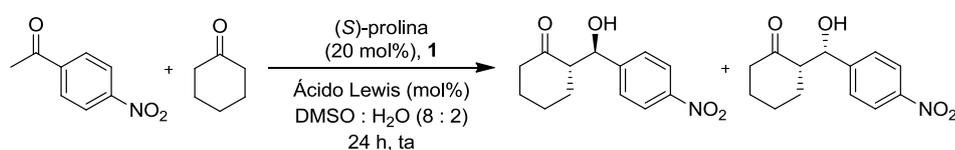
Se han llevado a cabo también diferentes estudios demostrando que algunos ácidos de Brønsted y de Lewis son aditivos adecuados en este tipo de reacciones.<sup>73</sup> Así, se han desarrollado reacciones aldólicas asimétricas en medio acuoso catalizadas por prolina, empleando ácido canforsulfónico como co-catalizador, exhibiendo una alta reactividad y valores de moderados a excelentes en términos de enantioselectividad.<sup>73a</sup>

Por otro lado, se han probado sistemas metal-aminoácido para comprobar su utilidad en diferentes transformaciones orgánicas, incluida la reacción aldólica. Así, los estudios a cargo de Darbre, Reymond, y colaboradores, fueron pioneros en la realización de reacciones aldólicas en medios acuosos catalizadas

<sup>73</sup> (a) Wu, Y. S.; Chen, Y.; Deng, D. S.; Cai, J. *Synlett* **2005**, 1627-1629. (b) Majewski, M.; Niewczas, I.; Palyam, N. *Synlett* **2006**, 2387-2390. (c) Penhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 159-162. (d) Karmakar, A.; Maji, T.; Wittmann, S.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11024-11029.

por complejos Zn-(aminoácido)<sub>2</sub>.<sup>74</sup> Estos trabajos revelaban que el mejor catalizador era el complejo Zn-(prolina)<sub>2</sub>, alcanzando valores de conversión cuantitativos y un exceso enantiomérico del 56% en la reacción aldólica entre 4-nitrobenzaldehído y acetona.<sup>74a</sup> Recientemente, el grupo de Penhoat investigó reacciones aldólicas entre ciclohexanona y varios aldehídos aromáticos catalizadas por prolina, empleando combinaciones de diferentes ácidos de Lewis compatibles con agua como co-catalizadores, resultando ser las sales cloradas de los elementos del grupo 12 los mejores aditivos en este caso (Tabla 6).<sup>73c</sup>

**Tabla 6:** Efecto de varios ácidos de Lewis en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído.

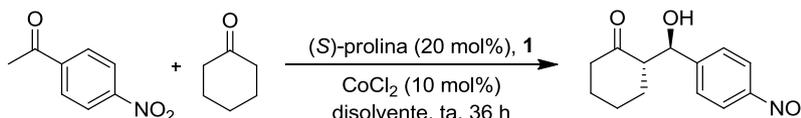


Entrada	Ácido de Lewis (mol%)	Conversión (%)	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee anti</i> (%)
1	sin aditivo	>99	2.5:1	40
2	ZnCl <sub>2</sub> (20 mol%)	>99	9:1	96
3	ZnCl <sub>2</sub> (10 mol%)	>99	16:1	>99
4	HgCl <sub>2</sub> (20 mol%)	>99	16:1	96
5	CdCl <sub>2</sub> (20 mol%)	>99	11:1	94

<sup>74</sup> (a) Darbre, T.; Machuqueiro, M. *Chem. Commun.* **2003**, 1090-1091. (b) Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Reymond, J.-L.; Darbre, T. *Chem. Commun.* **2004**, 1540-1541. (c) Fernandez-Lopez, R.; Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Darbre, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5268-5276. (d) Kofoed, J.; Reymond, J.-L.; Darbre, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1850-1855. (e) Kofoed, J.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 1482-1501.

De la misma forma, Reiser y colaboradores demostraron la eficacia del sistema  $\text{CoCl}_2$ /*(S)*-prolina (1:2), capaz de promover la reacción aldólica directa entre cetonas (tanto cíclicas como acíclicas) y aldehídos en metanol, o DMSO, en ambos casos con excelentes rendimientos y con elevadas diastereo- y enantioselectividades (Tabla 7).<sup>73d</sup>

**Tabla 7:** Efecto del  $\text{CoCl}_2$  en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por prolina.



Entrada	Aditivo	Disolvente	Rto. (%)	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee anti</i> (%)
<b>1</b>	sin aditivo	DMSO	89	1.7:1	89
<b>2</b>	$\text{CoCl}_2$	DMSO	76	8:1	92
<b>3</b>	sin aditivo	MeOH	89	3:1	58
<b>4</b>	$\text{CoCl}_2$	MeOH	91	10:1	98

Además, también se han realizado estudios espectroscópicos de resonancia magnética nuclear para investigar la influencia de la basicidad de diferentes aminas, usadas como aditivos en la estabilización de los intermedios tipo enamina típicos de las reacciones catalizadas por prolina.<sup>75</sup> Fueron seleccionadas varias aminas terciarias como aditivos variando la basicidad de las mismas, como por ejemplo, *N*-metilmorfolina (NMM), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trietilamina (TEA), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU).

<sup>75</sup> Schmid M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3362-3370.

Adicionalmente, también se empleó una amina secundaria como la piperidina (PIP) y una azida débilmente básica como es la azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ).

En los últimos años, la inmovilización y el reciclado de la prolina han sido objeto de gran interés. Varios tipos de soportes, tales como polímeros,<sup>76</sup> sílica,<sup>77</sup> líquidos iónicos,<sup>78</sup>  $\beta$ -ciclodextrina,<sup>79</sup> resina de Merrifield,<sup>80</sup> magnetita,<sup>81</sup> y recientemente óxido de grafeno,<sup>82</sup> han demostrado ser útiles en la inmovilización de la prolina y sus derivados.

A la vista de todo lo expuesto hasta el momento, nuestro trabajo se orientará al empleo de aditivos para minimizar las desventajas del empleo de la prolina como organocatalizador. De especial relevancia son los estudios en los que se utilizan las diariltiouras,<sup>66</sup> debido a su conocida habilidad para enlazarse de forma fuerte y bien definida con carboxilatos.

---

<sup>76</sup> (a) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Notoa, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397-1405. (b) Gruttadauria, M.; Salvo, A. M. P.; Giacalone, F.; Agrigento, P.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5437-5444. (c) Calogero, S.; Lanari, D.; Orrù, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Catal.* **2011**, *282*, 112-119.

<sup>77</sup> (a) Calderón, F.; Fernández, R.; Sánchez, F.; Fernández-Mayorales, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1395-1403. (b) Doyagüez, E. G.; Calderón, F.; Sánchez, F.; Fernández-Mayorales, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9353-9356. (c) Zamboulis, A.; Rahier, N. J.; Gehringer, M.; Cattoën, X.; Niel, G.; Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2880-2885. (d) Lu, A.; Smart, T. P.; Epps, T. H.; Longbottom, D. A.; ÓReilly, R. K. *Macromolecules* **2011**, *44*, 7233-7241.

<sup>78</sup> (a) Miao, W.; Chan, T. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711-1718. (b) Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093-3097.

<sup>79</sup> Huang, J.; Zhang, X.; Armstrong, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9073-9077.

<sup>80</sup> Li, J.; Yang, G.; Qin, Y.; Yang, X.; Cui, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 613-618.

<sup>81</sup> Yang, H.; Li, S.; WWang, X.; Zhang, F.; Zhong, X.; Dong, Z.; Ma, J. *J. Mol. Catal. A* **2012**, *363-364*, 404-410.

<sup>82</sup> Tan, R.; Li, C.; Luo, J.; Kong, Y.; Zheng, W. Yin, D. *J. Catal.* **2013**, *298*, 138-147.

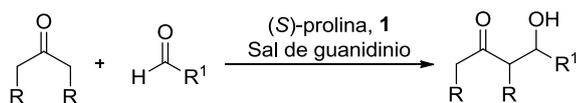
## **Objetivos**



Inspirados por las contribuciones citadas hasta el momento, y considerando la eficacia de las sales de guanidinio como receptores supramoleculares para el reconocimiento de ácidos carboxílicos y carboxilatos,<sup>83</sup> se contempló la posibilidad de utilizar estas especies como nuevos aditivos en la reacción aldólica organocatalizada por (*S*)-prolina (Esquema 11). Trabajos aparecidos recientemente en la bibliografía han puesto de manifiesto un considerable aumento en el rendimiento químico y en el exceso enantiomérico de los productos obtenidos en reacciones aldólicas directas catalizadas por (*S*)-prolina en las que se emplean diferentes líquidos iónicos basados en sales de guanidinio hexasustituidas o pentasustituidas.<sup>72</sup>

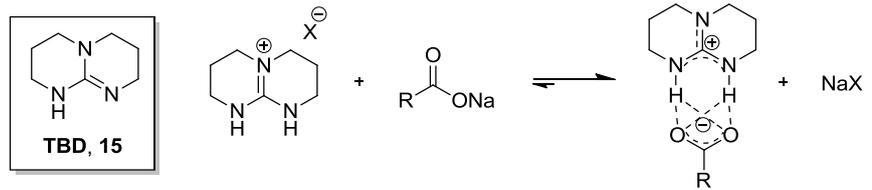
---

<sup>83</sup> (a) Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 841-864. (b) Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198-210. (c) Coles, M. P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659-3676. (d) Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784-3809.



**Esquema 11:** Reacción aldólica general catalizada por (*S*)-prolina empleando una sal de guanidinio como aditivo.

En base a estos antecedentes, en este proyecto nos propusimos estudiar el efecto de diversas sales de guanidinio derivadas del TBD (triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, **15**), como aditivos discretos en la reacción aldólica directa entre cetonas y aldehídos aromáticos catalizada por (*S*)-prolina. Cabe resaltar que la elección de las sales de TBD como aditivos no tuvo lugar de manera fortuita. Este tipo de sales de guanidinio, en las que los tres átomos de nitrógeno se encuentran insertados en una estructura bicíclica de decalina, presentan una elevada rigidez y restricción conformacional. Así, los dos hidrógenos ácidos de dichas sales se encuentran preorganizados de acuerdo con un patrón dador-dador de enlace de hidrógeno (DD), que les permite enlazarse, de manera no covalente, con funciones carboxilato, que presentan una estructura complementaria aceptor-aceptor (AA) (Esquema 12). De este modo, en el complejo [sal de guanidinio-carboxilato] pueden establecerse interacciones por enlace de hidrógeno tanto primarias como secundarias, reforzadas por interacciones coulombicas debido a la formación de un par iónico. Como resultado, este tipo de complejos presentan una elevada estabilidad, con altas constantes de asociación (incluso en disolventes polares y medios competitivos), mucho mayores que las de los complejos [urea-carboxilato] o [tiourea-carboxilato].



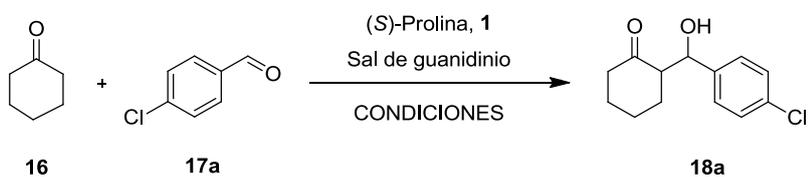
**Esquema 12:** Estructura del TBD 15 e interacción entre la sal de guanidinio y una función carboxilato.



## **Discusión de resultados**

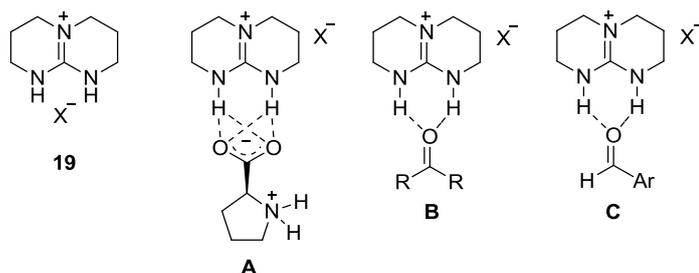


Nuestro sistema modelo inicial, para la evaluación y estudio de las sales de TBD como aditivos, consistió en la reacción aldólica llevada a cabo entre la ciclohexanona, **16**, y el 4-clorobenzaldehído, **17a**, en presencia de (*S*)-prolina y una sal de guanidinio derivada del TBD, para proporcionar el correspondiente aldol **18a**.



**Esquema 13:** Sistema modelo para el estudio de la reacción aldólica.

En busca de un proceso barato, ecológico y que pudiese ser fácilmente escalable, decidimos evitar el uso de cualquier disolvente orgánico, aparte de un moderado exceso de ciclohexanona, la cual actúa a su vez como reactivo y como medio de reacción.<sup>2p.84</sup> Bajo estas condiciones, proponemos que las sales de guanidinio podrían interaccionar formando un doble enlace de hidrógeno con la función carboxilato de la prolina (modelo **A**, Figura 17), al igual que con las funciones carbonilo de la cetona (modelo **B**, Figura 17), y/o el aldehído aromático (modelo **C**, Figura 17).



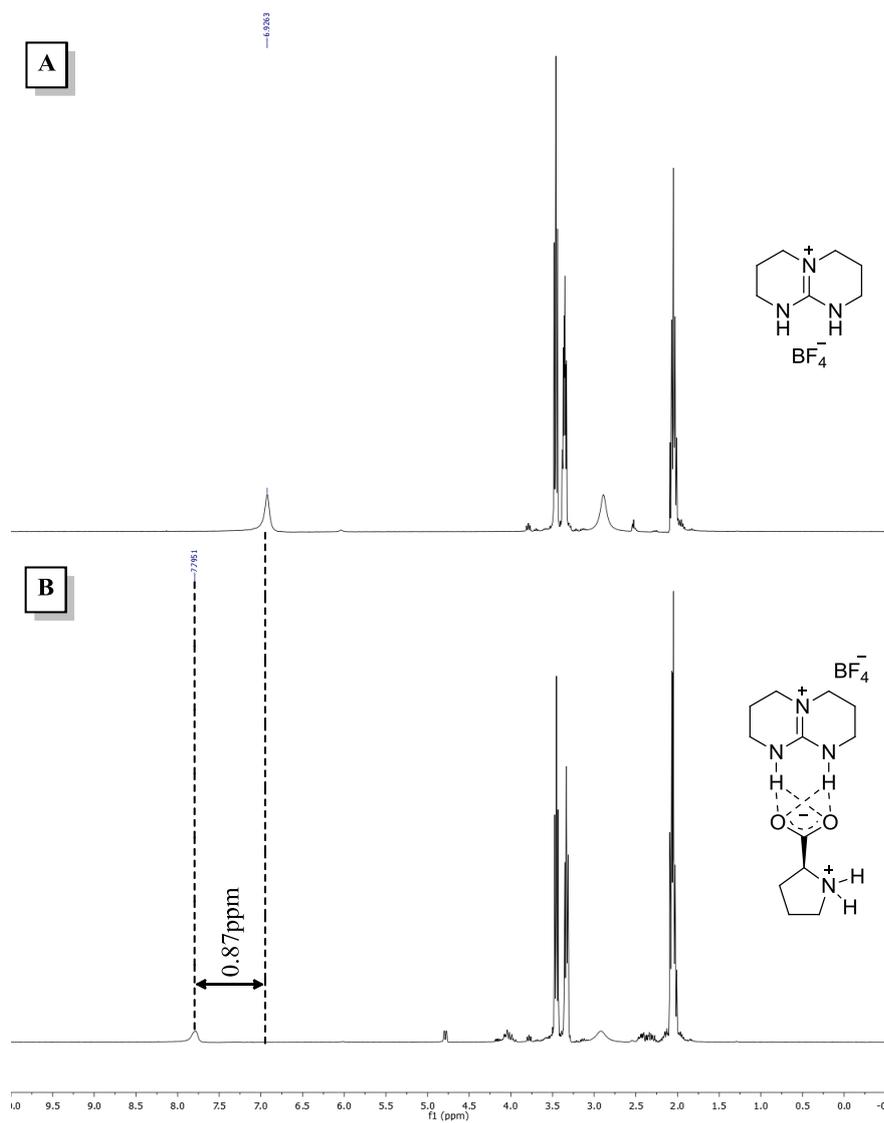
**Figura 17:** Sales de guanidinio derivadas de TBD **19**. Posibles interacciones con la función carboxilato de la (*S*)-prolina **A**, con la cetona **B**, o con el aldehído aromático **C**.

De acuerdo con el modelo **A**, el complejo supramolecular [prolina·sal de guanidinio] haría aumentar considerablemente el volumen del aminoácido, y por tanto es de esperar que también se modificase su comportamiento químico. El establecimiento de este complejo está posibilitado por el hecho de que la prolina en disolventes orgánicos neutros se encuentra en su forma *zwitteriónica*. Por otro lado, modos de interacción como **B** o **C**, incrementan la reactividad de

<sup>84</sup> (a) Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924-6926. (b) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4710-4722. (c) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467-2472. (d) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A. N.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123-1131. (e) Worch, C.; Bolm, C. *Synlett* **2009**, 2425-2428.

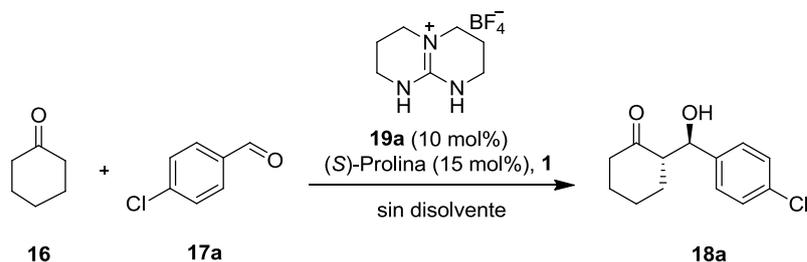
cetonas y aldehídos, también enlazados por enlaces de hidrógeno, al favorecer su carácter electrófilo. En una situación ideal, estas interacciones **A-C** podrían, en principio, modular a nuestro favor la reactividad y la selectividad de la prolina en la reacción aldólica.

Inicialmente, nos propusimos la preparación del tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, haciendo reaccionar una solución metanólica de la guanidina TBD **15** con  $\text{HBF}_4$  acuoso (preparación detallada en el Anexo I). A continuación, se examinaron las interacciones por enlace de hidrógeno entre la (*S*)-prolina y la sal de guanidinio **19a** en disolución. En primer lugar, se preparó una muestra de la sal de guanidinio **19a** en acetona- $d_6$  con una concentración 75 mM, recogiendo el espectro de  $^1\text{H}$  RMN resultante (Figura 18, espectro **A**). Tras esto, para comprobar el efecto que tendría la adición de la prolina a la mezcla, se preparó una muestra análoga incluyendo en este caso la sal de guanidinio **19a** y la prolina, ambas a una concentración de 75mM en acetona- $d_6$  (Figura 18, espectro **B**). De esta forma, se puede observar cómo tras la adición de la prolina la señal de los protones N-H de la sal de guanidinio en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparece más desapantallada, desplazándose 0.87 ppm, tal y como se muestra en la Figura 18. En este último espectro se observa, de igual modo, la aparición de resonancias atribuibles al aminoácido. En este sentido, es importante señalar que la prolina es completamente insoluble en acetona- $d_6$  en ausencia del agente complejante (sal de guanidinio). Estos datos recogidos confirman la existencia de una interacción específica por enlaces de hidrógeno en la formación del complejo [prolina-sal de guanidinio], validando de este modo el modelo de interacción **A** postulado en la Figura 17.



**Figura 18:** A) Espectro  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) de la sal de guanidinio **19a**, en acetona- $d_6$  (75mM). B) Espectro  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz) de la sal de guanidinio **19a** con (S)-prolina, en acetona- $d_6$  (75mM).

Una vez estudiada la formación del complejo [prolina·sal de guanidinio], nos propusimos evaluar este aditivo, **19a**, en nuestra reacción aldólica modelo (Tabla 8). Un blanco de reacción inicial (sin aditivo sal de guanidinio) demostró que el aldol **18a** era obtenido en un 94% de conversión y bajas diastereo- y enantioselecciones cuando una suspensión de 4-clorobenzaldehído **17a** (1.0 equiv.) y (*S*)-prolina **1** (15 mol%), en ciclohexanona **16** (10 equiv.), fue agitada vigorosamente durante 48 h a 20 °C en un tubo de ensayo cerrado (Tabla 8, entrada 1). Para nuestro asombro, cuando una mezcla de reacción similar fue tratada con tetrafluoroborato de guanidinio **19a** (10 mol%), el aldol **18a** fue obtenido con una conversión comparable, aunque con una diastereo- y enantioselectividad significativamente mayores, revelando así los efectos ventajosos del uso de este aditivo en la reacción aldólica (Tabla 8, entrada 2). Con el objetivo de mejorar más aún nuestro sistema catalítico, lo siguiente que nos planteamos fue el estudio del efecto de la temperatura en el curso de la reacción. Así, cuando la mezcla de reacción se agitó a 0 °C se obtuvo el aldol *anti*-**18a** con una elevada diastereoselectividad (93:7) y exceso enantiomérico (96%), aunque fue requerido un mayor tiempo de reacción (Tabla 8, entrada 3). Por otra parte, cuando se llevó a cabo la misma reacción, pero dejándola dentro de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura fijada entre 0 y 3 °C), se logró obtener el aldol **18a** con 96% de conversión, alta diastereoselectividad (*anti/syn* 94:6), y enantioselectividad (98%), sin necesidad de ningún tipo de agitación magnética o mecánica (Tabla 8, entrada 4). Con estas últimas condiciones se consiguieron los mejores valores de enantioselectividad. Aunque los resultados de las entradas 3 y 4 de la Tabla 8 son ciertamente comparables, la posibilidad de llevar a cabo la reacción aldólica en ausencia de agitación es muy atractiva, permitiendo obviar el uso de sistemas criogénicos, necesarios si se quiere mantener constante una temperatura de 0 °C durante 4 ó 5 días.

**Tabla 8:** Optimización de la reacción modelo utilizando la sal de guanidinio **19a** como aditivo.<sup>a</sup>

Entrada	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b> <sup>d</sup>	20	48	94	60:40	56
<b>2</b>	20	48	99	76:24	82
<b>3</b>	0	96	98	93:7	96
<b>4</b> <sup>e</sup>	0-3	96	96	94:6	98

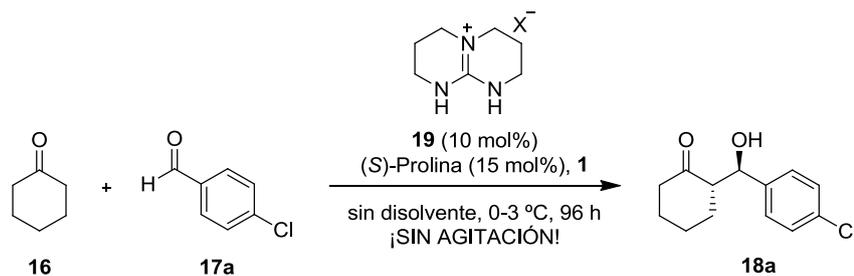
<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-clorobenzaldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (S)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en ausencia de disolvente. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico del diastereoisómero mayoritario, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Experimento en ausencia de aditivo. <sup>e</sup> La mezcla de reacción se dejó dentro de un frigorífico (0-3 °C) sin agitación.

La eficacia de la reacción aldólica es destacable en estas suaves condiciones, más aún teniendo en cuenta que la mezcla de reacción es heterogénea (ni la prolina ni el aldehído son totalmente solubles en el pequeño exceso de ciclohexanona empleado).

Debido al éxito obtenido con el tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, se decidió estudiar el posible efecto del contra-ión de la sal de guanidinio en el curso de la reacción. Así, a día de hoy hemos preparado y estudiado diferentes sales de guanidinio **19a-i**, modificando su contra-anión ( $X^-$ ; **a** =  $BF_4^-$ ; **b** =  $BPh_4^-$ ; **c** =  $B(4-ClC_6H_4)_4^-$ ; **d** =  $CF_3CO_2^-$ ; **e** =  $Cl^-$ ; **f** =  $Br^-$ ; **g** =  $I^-$ ; **h** =  $NTf_2^-$ ; **i** =  $PF_6^-$ ). Los métodos de preparación de las sales se encuentran detallados en el Anexo I).

Dada su diversa naturaleza, en cuanto a electronegatividad y geometría, esta colección de sales podría dar lugar a resultados muy dispares. Aunque todas las sales **19a-i** mejoran la eficacia de la prolina por sí sola en la reacción aldólica, en términos de diastereo- y enantioselectividad, hasta el momento la que mejores resultados ha dado ha sido la que incluye el anión tetrafluoroborato **19a** (las primeras sales estudiadas para este trabajo se muestran en la Tabla 9; más ejemplos detallados en el Anexo I).

**Tabla 9:** Tabla comparativa de las primeras sales de guanidinio **19** estudiadas.<sup>a</sup>

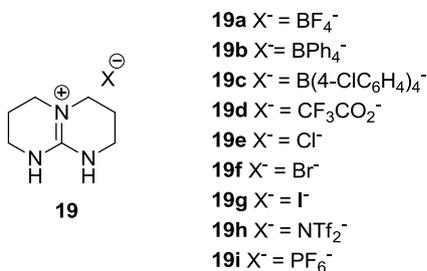


Entrada	X <sup>-</sup>	Conversión (%) <sup>b</sup>	rd ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19a</b> )	96	94:6	98
<b>2</b>	BPh <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19b</b> )	98	48:52	75, -67 <sup>d</sup>
<b>3</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ( <b>19d</b> )	92	75:25	77
<b>4</b>	Cl <sup>-</sup> ( <b>19e</b> )	60	77:23	87
<b>5</b>	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> ( <b>19i</b> )	94	84:16	86

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-clorobenzaldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), **19** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C) en ausencia de disolvente durante 96 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. Diastereoisómeros *anti* y *syn* identificados por comparación con compuestos similares previamente descritos en la bibliografía. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico del diastereoisómero mayoritario, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del aldol *anti* y *syn*, respectivamente.

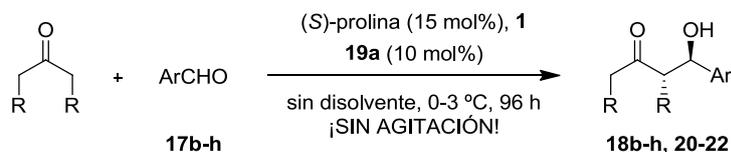
A lo largo de estos estudios hemos comprobado que la naturaleza del anión en las sales de guanidinio tiene un carácter decisivo. Así, se ha podido

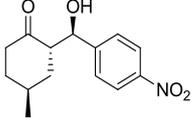
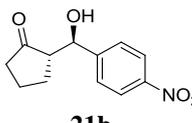
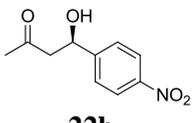
observar un comportamiento diferente para la sal de tetrafenilborato **19b**, la cual favorece la formación de los correspondientes aductos *syn* al ser utilizada como aditivo en las reacciones aldólicas organocatalizadas por prolina, hecho que estudiaremos con detalle a lo largo del Capítulo 2.



**Figura 19:** Sales de guanidinio derivadas del TBD empleadas en este trabajo.

Teniendo en cuenta estos resultados, decidimos estudiar el alcance de nuestra metodología. Así, la ciclohexanona **16** (u otras cetonas), en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, se hizo reaccionar con aldehídos aromáticos **17b-h**, con distintos grupos funcionales y patrones de sustitución (Tabla 10).

**Tabla 10:** Síntesis de los aldoles **18b-h**, **20-22**.<sup>a</sup>

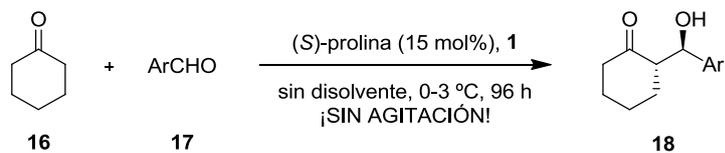
Entrada	ArCHO	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1<sup>e</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	92	92:8	99
<b>2<sup>e</sup></b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18c</b>	86	92:8	99
<b>3<sup>e</sup></b>	<b>17d</b> 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18d</b>	94	97:3	99
<b>4<sup>e</sup></b>	<b>17e</b> 2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18e</b>	87	95:5	98
<b>5<sup>e</sup></b>	<b>17f</b> 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18f</b>	94	96:4	98
<b>6<sup>e</sup></b>	<b>17g</b> 2-furil	<b>18g</b>	73	86:14	91
<b>7<sup>e</sup></b>	<b>17h</b> 2-tiofenil	<b>18h</b>	70	93:7	90
<b>8<sup>f</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		81	86:14:0:0 <sup>§</sup>	97
		<b>20b</b>			
<b>9<sup>h</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		84	74:26	98
		<b>21b</b>			
<b>10<sup>i</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		88	-	74
		<b>22b</b>			

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (S)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 96 horas. <sup>b</sup> Rendimiento aislado de los productos puros. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados. <sup>e</sup> Ciclohexanona **16** usada como cetona. <sup>f</sup> 4-metilciclohexanona usada como cetona. <sup>§</sup> Sólo se detectaron dos diastereoisómeros por <sup>1</sup>H RMN. <sup>h</sup> Ciclopentanona usada como cetona. <sup>i</sup> Acetona usada como cetona.

Los aldoles **18b-f**, derivados de la ciclohexanona (Tabla 10, entradas 1-5), fueron aislados con elevados rendimientos, y con muy altas diastereo- y enantioselectividades. Son particularmente relevantes los aldoles **18g** y **18h**, preparados a partir del 2-furfural (**17g**), y el 2-tiofenilcarboxaldehído (**17h**), los cuales son conocidos como sustratos complicados para ser empleados en la reacción aldólica. (Tabla 10, entradas 6-7). Por otro lado, la 4-metilciclohexanona pudo ser desimetrizada con éxito por medio de esta metodología, obteniéndose el correspondiente aldol **20b** con elevados valores de diastereo- y enantioselección, en un proceso donde se fija la configuración absoluta de tres centros estereogénicos mediante la formación de un único enlace C-C (Tabla 10, entrada 8). Las reacciones donde se emplea ciclopentanona (Tabla 10, entrada 9) y acetona (Tabla 10, entrada 10) como cetona de reacción, también fueron llevadas a cabo satisfactoriamente. En todos los casos se pudo comprobar que el exceso de cetona utilizado (10 equivalentes respecto al aldehído aromático) fue suficiente para actuar como reactivo y como medio de reacción.

Cabe resaltar que todas estas reacciones tienen lugar de forma suave, sin necesidad de condiciones inertes, en ausencia de disolvente adicional, sin agitación y empleando reactivos que no han sido previamente purificados o secados mediante destilación u otras técnicas (a excepción del 2-furfural y el 2-tiofenilcarboxaldehídos, los cuales requieren de una destilación previa a su utilización).

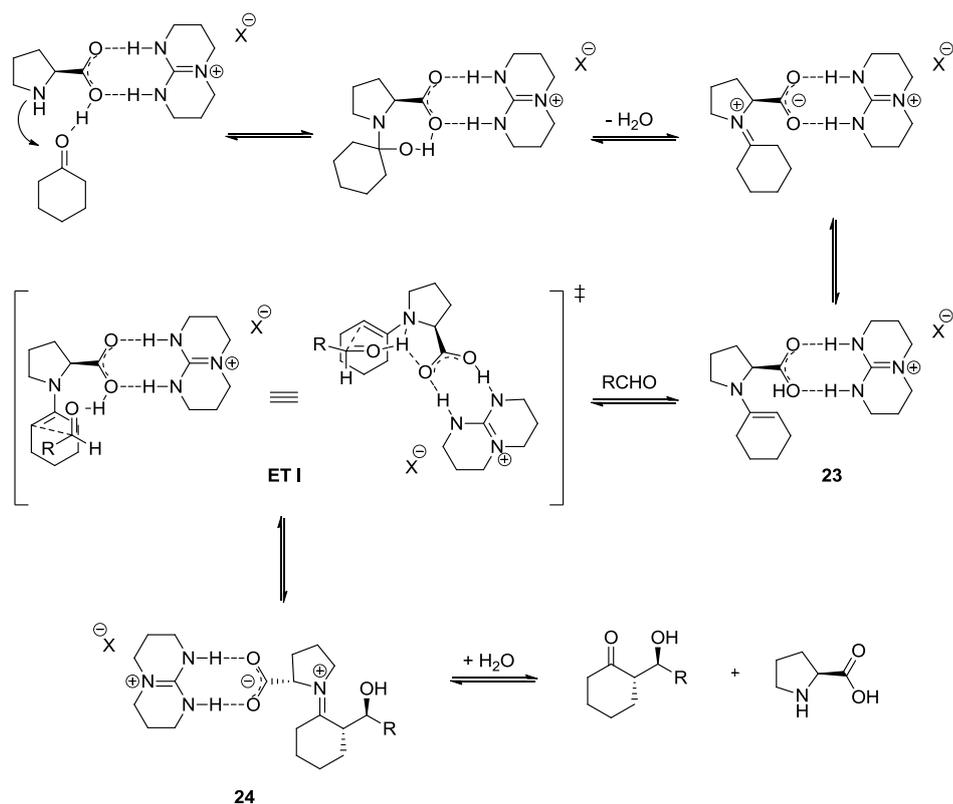
Para demostrar el efecto positivo de la sal de guanidinio **19a** en el curso de nuestras reacciones, se llevaron a cabo estas mismas transformaciones en ausencia de aditivo, es decir, sin sal de guanidinio y por tanto sólo con (*S*)-prolina como catalizador. De los resultados obtenidos se pudo comprobar que cuando las reacciones aldólicas se realizaron sin el aditivo **19a**, se obtuvieron menores conversiones, al igual que diastereoselectividades y excesos enantioméricos más pobres para todos y cada uno de los aldoles investigados (Tabla 11).

**Tabla 11:** Reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina, sin adición de la sal de guanidinio **19a**.<sup>a</sup>

Entrada	ArCHO	Producto	Conversión. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	<b>17a</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18a</b>	81	69:31	54
<b>2</b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	>99	85:15	- <sup>d</sup>
<b>3</b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18c</b>	56	76:24	95
<b>4</b>	<b>17d</b> 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18d</b>	26	69:31	94
<b>5<sup>e</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21b</b>	93	38:62	92

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 98 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico del diastereoisómero *anti*, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico no descrito. Impureza obstaculizando medida apropiada mediante HPLC. <sup>e</sup> Ciclopentanona usada como cetona.

Llegado este punto del proyecto, el siguiente paso fue intentar postular el mecanismo de nuestra reacción aldólica (Esquema 14).

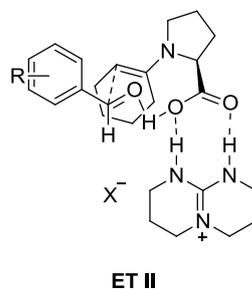


**Esquema 14:** Propuesta mecanística de la reacción.

En líneas generales, el mecanismo mostrado en el Esquema 14 corresponde a un ciclo catalítico típico de las reacciones de aminocatálisis. Tras la formación del intermedio tipo enamina **23**, éste ataca al correspondiente aldehído aromático formándose el enlace carbono-carbono que da lugar al intermedio **24**. Tras la hidrólisis en el medio de reacción se recupera el organocatalizador y se obtiene el producto final de reacción. Aunque este es el mecanismo generalmente aceptado para este tipo de reacciones, es difícil postular en qué puntos del mismo la sal de guanidinio participa activamente en

la reacción o, dicho de otra manera, en qué momentos el catión guanidinio estará unido a la prolina o bien a otro intermedio.

Como ya ha sido propuesto por otros autores,<sup>30</sup> la estereoquímica resultante de la reacción podría ser explicada considerando que ésta ocurre a través de un estado de transición tipo Zimmerman-Traxler. Por lo tanto, la formación de un complejo equimolar (de estequiometría 1:1) entre el catión guanidinio del aditivo **19a** y la (*S*)-prolina presente en solución estabilizaría el estado de transición tipo silla **ET II** (Figura 20) que conduce, después de la pertinente reacción, a los aldoles con la estereoquímica observada. Aún dando por válida esta hipótesis mecanística, dificultades tales como el papel jugado por el contra-ión de las sales de guanidinio **19** en el mecanismo de reacción no han sido aún esclarecidas y son objeto de investigaciones que se están desarrollando en nuestro laboratorio en la actualidad.



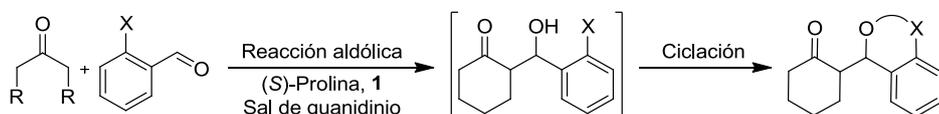
**Figura 20:** Estado de transición tipo Zimmerman-Traxler propuesto para explicar la estereoquímica observada en los aldoles **18**.

Es importante destacar que en los últimos años han aparecido algunos estudios que discuten el comportamiento de la prolina, y otros aminoácidos, en condiciones heterogéneas.<sup>85</sup> Hasta el momento parece aceptado que, en las reacciones heterogéneas en las que se utiliza prolina, existe una disolución

<sup>85</sup> Kellog, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 494-497.

saturada que se encuentra en equilibrio con una fase cristalina. Teniendo en cuenta esta consideración, creemos que, en nuestro sistema catalítico, hay una parte de (*S*)-prolina disuelta en la ciclohexanona (o en la cetona correspondiente que se haya empleado como reactivo y medio de reacción), y es ésta la que controla el curso de la reacción. De hecho, la formación del complejo supramolecular [prolina·sal de guanidinio] (Figura 17, modelo **A**), aumenta la solubilidad del aminoácido, favoreciendo así su reactividad, tal y como se ha demostrado en el experimento de  $^1\text{H}$  RMN discutido en la Figura 18 (espectro **B**).

Basados en los resultados positivos obtenidos con nuestra metodología, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo reacciones aldólicas directas catalizadas por nuestro sistema prolina/sal de guanidinio con aldehídos aromáticos funcionalizados en la posición 2, de modo que esta funcionalidad pudiese dar lugar a una reacción en cascada. Consideramos de manera preliminar, como dichas funcionalidades, grupos éster, ácido carboxílico y nitrilo, todos ellos recogidos en la bibliografía (Esquema 15). Los compuestos policíclicos resultantes son de gran interés ya que se encuentran presentes como parte de numerosos productos naturales con importantes aplicaciones biológicas.<sup>86</sup>

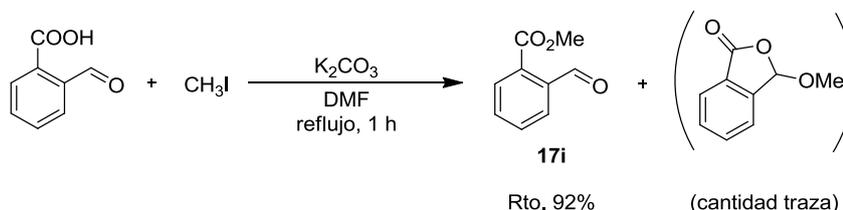


**Esquema 15:** Esquema general para la reacción aldólica co-catalizada por prolina y sal de guanidinio, y posterior reacción de ciclación en cascada.

<sup>86</sup> (a) Lin, G.; Chan, S. S.-K.; Chung, H.-S.; Li, S. L. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, 611-669. (b) Beck, J. J.; Chou, S.-C. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 891-900. (c) Xioang, M. J.; Li, Z. H. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 833-844.

Hasta el momento hemos estudiado tres aldehídos como sustratos de partida con el objetivo propuesto anteriormente: el 2-formilbenzoato de metilo (**17i**), el ácido 2-formilbenzoico (**17j**), y el 2-cianobenzaldehído (**17k**). A continuación se comentarán los resultados más relevantes obtenidos a día de hoy, tras intentar llevar a cabo la reacción aldólica y posterior ciclación, en una secuencia de uno o dos pasos dependiendo del sustrato de partida utilizado.

- 2-formilbenzoato de metilo (17i): en este caso en particular, el primer paso fue sintetizar el aldehído correspondiente, ya que éste no se encuentra disponible comercialmente. Para ello, y siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>87</sup> una mezcla de ácido 2-formilbenzoico, yodometano y carbonato potásico, se dejó agitar a reflujo de DMF durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub>, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita® y por último se eliminó el exceso de DMF en rotatoria, obteniéndose así el 2-formilbenzoato de metilo **17i** con un rendimiento del 92% (Esquema 16).



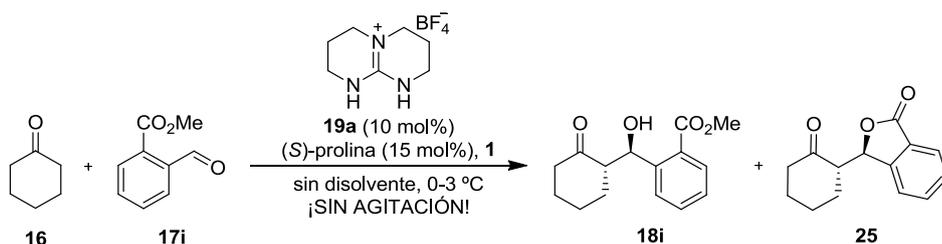
**Esquema 16:** Síntesis del 2-formilbenzoato de metilo **17i**.

Una vez sintetizado el aldehído de partida, decidimos intentar llevar a cabo la reacción aldólica asimétrica y posterior lactonización en un solo paso. Así, bajo nuestras mejores condiciones descritas en el presente Capítulo, la ciclohexanona **16**, en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, se hizo reaccionar con el 2-formilbenzoato

<sup>87</sup> Gaenzler, F. C.; Guo, C.; Zhang, Y.-W.; Azab, M. E.; Salem, M. A. I.; Fan, D. P.; Smith, M. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8781-8785.

de metilo **17i** durante 5 días dentro de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura fijada entre 0 y 3 °C) y sin ningún tipo de agitación. Se pudo observar la formación de una mezcla del producto aldólico **18i** (69%) y la lactona **25** (31%), sin llegar a la conversión completa del aldehído de partida (Tabla 12, entrada 1). A la vista de este resultado, decidimos realizar la misma transformación aumentando el tiempo de reacción, para comprobar si eramos capaces de observar la formación mayoritaria del producto **25** (Tabla 12, entradas 2-4).

**Tabla 12:** Síntesis de la (*R*)-3-((*S*)-2-oxociclohexil)-1(3*H*)-isobenzofuranona **25**, a través de un proceso secuencial reacción aldólica asimétrica-lactonización.<sup>a</sup>



Entrada	Tiempo (d)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Aldol <b>18i</b> (%) <sup>b</sup>	Ciclo <b>25</b> (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti/syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	5	93	69	31	-	-
<b>2</b>	6	97	65	35	-	-
<b>3</b>	11	98	23	77	-	-
<b>4</b>	21	>99	10	90	92:8	87 (95)

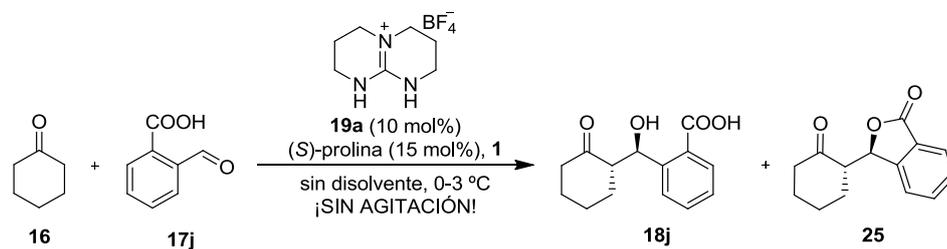
<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 2-formilbenzoato de metilo **17i** (1.0 equiv.), ciclohexanona **16** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina **1** (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros (*anti/syn*) para el producto ciclado **25**. Determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del producto ciclado *anti*-**25**, determinado por HPLC quiral del producto puro aislado. El exceso enantiomérico del producto *anti*-**25**, determinado por HPLC quiral del crudo de reacción se encuentra entre paréntesis.

Actualmente, las últimas condiciones mostradas en la Tabla 12 (entrada 4), son las que mejores resultados han proporcionado, consiguiéndose aislar la lactona **25** con un rendimiento moderado del 50%, y elevada diastereo- (*anti/syn* 92:8) y enantioselectividad. Hay que mencionar que se observa una disminución del exceso enantiomérico del producto tras ser purificado por columna cromatográfica ( $ee_{\text{crudo}}$  95%,  $ee_{\text{puro}}$  87%). La configuración absoluta de los productos se asignó por comparación con estudios previos descritos en la bibliografía.<sup>88</sup> Es importante destacar que cuando el aldehído **17i** se hace reaccionar con ciclohexanona, en presencia de (*S*)-prolina **1**, sin sal de guanidinio, no se produce la lactonización del correspondiente aducto aldólico **18i**.

- Ácido 2-formilbenzoico (17j): inspirados por los resultados obtenidos previamente con el 2-formilbenzoato de metilo empleando nuestro sistema catalítico (*S*)-prolina/sal de guanidinio, decidimos llevar a cabo los mismos experimentos utilizando el ácido 2-formilbenzoico **17j** como sustrato de partida. Así, y siguiendo nuestra metodología, una mezcla de ciclohexanona **16** (10.0 equiv.) y ácido 2-formilbenzoico **17j** (1.0 equiv.), en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, se dejó reaccionar durante 5 días dentro de un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C) sin ningún tipo de agitación. Se pudo observar la formación del producto ciclado (85%) con una diastereoselección moderada (*anti/syn* 67:33), aunque también una proporción de aldol correspondiente (15%) (Tabla 13, entrada 1). Se repitió el experimento modificando el tiempo de reacción obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 13 (Entradas 2 y 3).

---

<sup>88</sup> Zhang, H.; Zhang, S.; Liu, L.; Luo, G.; Duan, W.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 368-374.

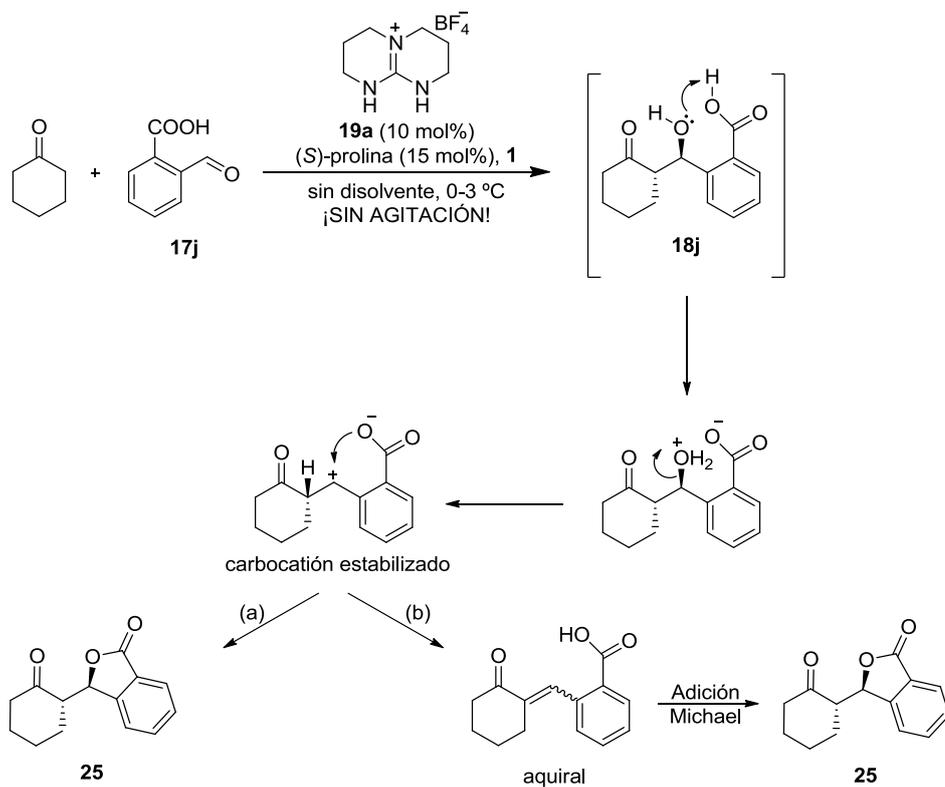
**Tabla 13:** Síntesis de la (*R*)-3-((*S*)-2-oxociclohexil)-1(3*H*)-isobenzofuranona **25** a través de un proceso secuencial reacción aldólica asimétrica-lactonización.<sup>a</sup>

Entrada	Tiempo (d)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Aldol <b>18j</b> (%) <sup>b</sup>	Ciclo <b>25</b> (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti/syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	5	>99	15	85	67:33	-
<b>2</b>	6	>99	0	100	67:33	36
<b>3</b>	11	>99	0	100	67:33	36

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: ácido 2-formilbenzoico (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros (*anti/syn*) para el producto ciclado **25**. Determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del producto ciclado *anti*-**25**, determinado por HPLC quiral del producto puro aislado.

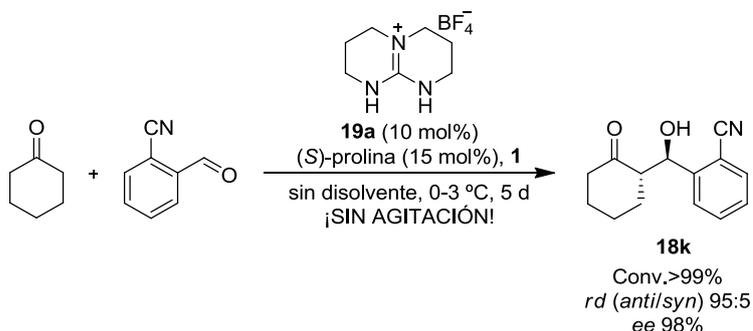
A la vista de dichos resultados, y teniendo en cuenta que el valor de la diastereoselectividad permanece constante independientemente del tiempo de reacción, decidimos aislar el producto ciclado obtenido tras 6 días de reacción y comprobar su exceso enantiomérico. En este caso se obtiene la lactona **25** con un bajo valor de enantioselectividad del 36%. Este pobre exceso enantiomérico puede ser explicado atendiendo al mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 17. Tras la formación del aldol intermedio **18j**, la pérdida de una molécula de agua, como buen grupo saliente, generaría un carbocatión estabilizado, ya que se encuentra en posición bencílica y recibe asistencia anquimérica del oxígeno de la función carboxilato. A partir de este intermedio la reacción podría transcurrir a través de dos vías de reacción; a) un ataque directo por la cara menos impedida nos permitiría obtener el producto ciclado **25** sin pérdida de enantioselectividad respecto al carbono C-2; b) por otro lado,

se podría formar el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, perdiéndose así la información quiral. Tras una posterior adición Michael se obtendría el producto de lactonización **25**. Por tanto, la competencia de estos dos procesos se refleja en la pérdida de exceso enantiomérico desde aldol intermedio **18j** hasta el producto ciclado **25** (Esquema 17).



**Esquema 17:** Mecanismo propuesto para la reacción aldólica del aldehído **17j** y ciclohexanona, y su posterior ciclación.

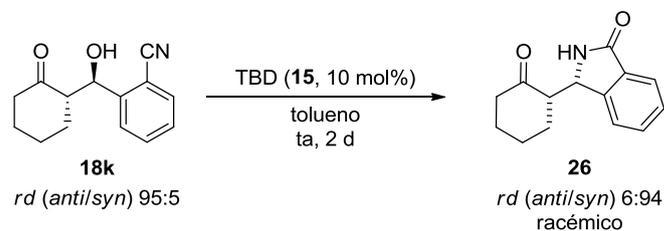
- 2-cianobenzaldehído (17k): de forma análoga a los ejemplos explicados anteriormente, un exceso de ciclohexanona **16** (10.0 equiv.) y 2-cianobenzaldehído **17k**, en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y tetrafluoroborato de guanidinio **19a**, se dejó reaccionar durante 5 días dentro de un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), sin ningún tipo de agitación. Al contrario de las reacciones llevadas a cabo sobre los aldehídos **17i** y **17j**, donde se obtenían mayoritariamente los productos resultantes de la reacción en cascada, en este caso se observó la formación exclusiva del aducto aldólico **18k** con conversión total y una elevada diastereoselección y enantioselección, determinados por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN y HPLC quiral respectivamente (Esquema 18).



**Esquema 18:** Síntesis del aldol **18k**, mediante reacción aldólica asimétrica co-catalizada por (*S*)-prolina y sal de guanidinio **19a**.

En vista de la imposibilidad de promover una reacción secuencial bajo nuestras condiciones de reacción óptimas nos propusimos llevar a cabo la ciclación del aducto aldólico **18k** previamente aislado. Así, el producto **18k** fue disuelto en tolueno y tratado con diferentes bases orgánicas a temperatura ambiente, obteniéndose en todos los casos la isoindolinona **26** con una relación de diastereoisómeros *anti/syn* cercana al 50:50. Sin embargo, cuando una cantidad catalítica de TBD (**15**, 10 mol%) se añadió sobre una disolución de

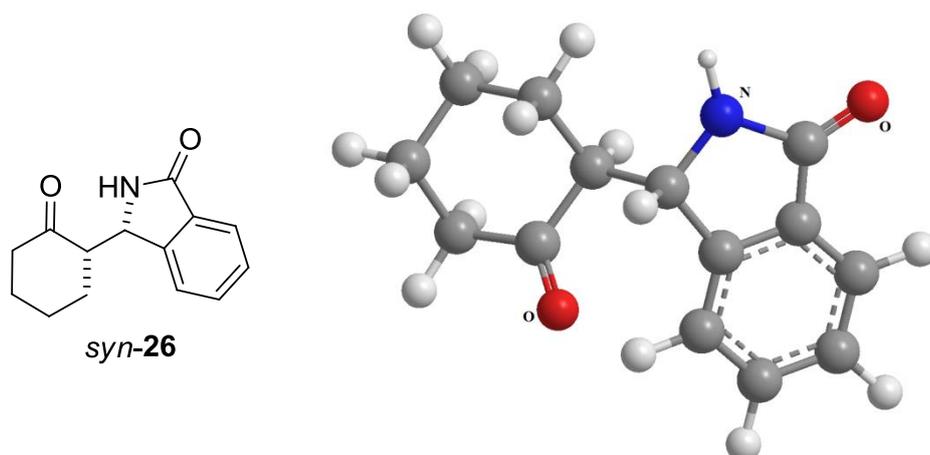
**18k** en tolueno se consiguió aislar el biciclo **26** con una excelente diastereoselección (*anti/syn* 6:94) (Esquema 19). Desafortunadamente, tal y como indicaron los análisis de HPLC quiral, la isoindolinona *syn*-**26** aislada de este modo resultó ser un compuesto racémico.



**Esquema 19:** Síntesis de la isoindolinona **26**.

La estructura del compuesto **26**, así como su disposición espacial relativa *syn*, fue asignada de manera inequívoca mediante análisis por difracción de Rayos X de monocristal<sup>89</sup> (Figura 21).

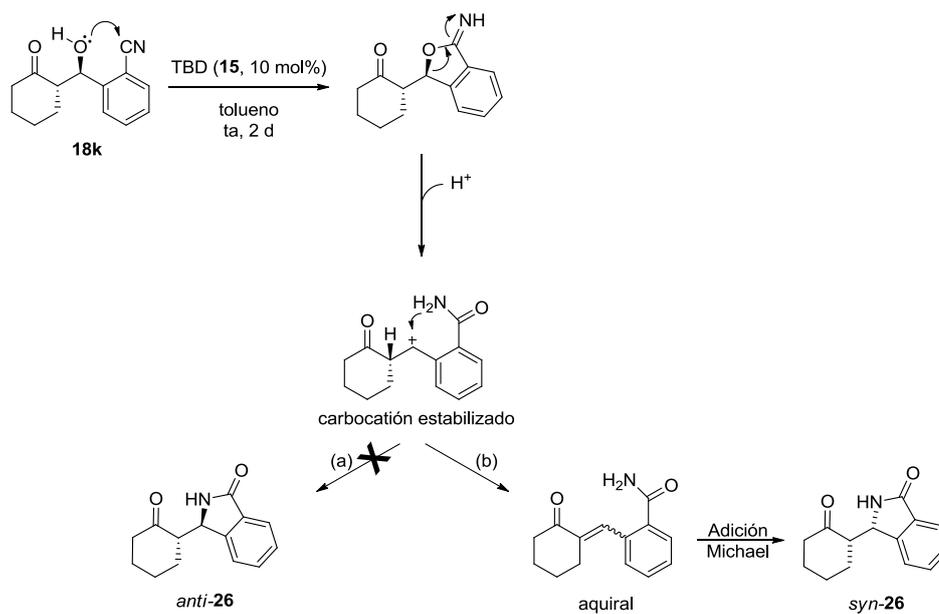
<sup>89</sup> El cristal se creció en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano. El autor quiere agradecer al Dr. Santiago García Granda y a la Dra. M. Rosario Díaz (Dpto. Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo) por la determinación de la estructura del compuesto **26** mediante análisis por difracción de Rayos X.



**Figura 21:** Estructura de Rayos X para el compuesto **26** donde se muestra su disposición espacial relativa *syn*.

La pérdida de información quiral sufrida en la transformación **18k**→**26** puede explicarse de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 20. Así, tras la desprotonación de la función alcohol del aldol **18k** por medio de la base (TBD, **15**) se produce un ataque intramolecular sobre el grupo nitrilo para dar lugar a un intermedio tipo iminolactona. La cesión de un protón por parte del ácido conjugado del TBD (sal de guanidinio) al grupo funcional iminoéster, y el posterior reagrupamiento de éste, da lugar al carbocatión estabilizado que se muestra en el Esquema 20. La eliminación de un protón en este carbocatión conduce a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada sin ninguna información quiral. La adición Michael intramolecular de la función amida soportada sobre el anillo aromático da lugar al producto final, la isoindolinona *syn*-**26**.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> (a) Angelin, M.; Vongviali, P.; Fischer, A.; Ramström, O. *Chem. Commun.* **2008**, 768-770. (b) Angelin, M.; Fischer, A.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3593-3595. (c) Angelin, M.; Rahm, M.; Fischer, A.; Brink, T.; Ramström, O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5882-5887.



**Esquema 20:** Mecanismo propuesto para la reacción aldólica del aldehído **17k** y ciclohexanona, y su posterior ciclación que explica la pérdida de información quiral

**- Conclusiones**

Se ha desarrollado e implementado una nueva metodología simple, ecológica, económica, eficaz y altamente selectiva para llevar a cabo reacciones aldólicas directas entre cetonas y aldehídos aromáticos, o heteroaromáticos, empleando (*S*)-prolina como catalizador quiral. Esta metodología utiliza cantidades catalíticas de sales de guanidinio derivadas del TBD. Es la primera vez que estas especies se usan como aditivos para la (*S*)-prolina en reacciones aldólicas organocatalizadas. Mediante este protocolo, se han conseguido obtener satisfactoriamente aldoles con elevados rendimientos, con muy altas diastereoselecciones (*anti/syn* entre 74:26 y 97:3) y excesos enantioméricos (74-99%).

Este método presenta numerosas ventajas, entre las que se puede destacar: posibilidad de trabajar en ausencia de disolvente, en tubos de ensayo cerrados en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio, sin la necesidad de ningún tipo de agitación, ni magnética ni mecánica, sin atmósfera inerte y con reactivos que no requieren purificación previa o secado.

Esta metodología se ha aplicado al estudio de reacciones organocatalíticas secuenciales.

# Direct Aldol Reactions Catalyzed by a Heterogeneous Guanidinium Salt/Proline System under Solvent-Free Conditions<sup>‡</sup>

Ángel Martínez-Castañeda, Belén Poladura, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón,\* and Vicente del Amo\*

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, C/Julian Clavería 8, 33006, Oviedo, Spain

ccf@uniovi.es; vdelamo@uniovi.es

Received April 5, 2011

## ABSTRACT



The combined activity of (S)-proline and an achiral cocatalyst (a TBD-derived guanidinium salt) allow direct aldol reactions to be carried out with high diastereoselectivity and enantioselectivity under solvent-free conditions with a rather simple reaction setup where stirring is not required.

The aldol reaction is certainly one of the most renowned transformations in organic synthesis.<sup>1</sup> However, since the breakthrough discovery of the first proline-catalyzed intermolecular aldol reaction by List, Lerner, and Barbas,<sup>2</sup> and the blossoming of general asymmetric organocatalyzed reactions<sup>3</sup> from the past decade, the aldol reaction is experiencing its second youth. Considering its ready

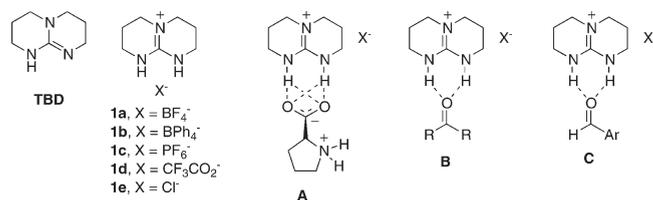
availability and low price, it is evident that (S)-proline would be a first-choice catalyst for preparing aldol adducts with high diastereo- and enantioselectivity. However, proline itself presents some major drawbacks, namely: poor performance in direct aldol reactions with aromatic aldehydes, rather limited solubility and reactivity in nonpolar organic solvents, and potential parasitic side reactions that make using high catalyst loadings necessary to achieve acceptable conversions. To avoid these undesired issues different solutions were adopted: (A) in fully rational approaches, large efforts are devoted to the careful design (computer aided) and synthesis of novel tailor-made catalysts to be ultimately tested on aldol reactions. Evaluation of such catalysts in terms of reactivity, selectivity, and reaction scope allows judging of their efficiency and to propose a second generation of more active catalysts, normally based on the original design. Although impressive catalysts have been discovered by this approach, the time-consuming nature of this iterative method may reveal limitations (it has to be noted that before having found a good catalyst many analogs of a proposed design are normally prepared and evaluated); (B) an alternative consists of adding simple, readily available additives<sup>4</sup> to reactions containing known catalysts (ideally proline), whose behavior is thus re-evaluated under these new conditions. This late approach is clearly beneficial in evading tedious

<sup>‡</sup> This work is dedicated to the memory of Professor José M. Concellón.

(1) For some recent monographs and reviews, see: (a) *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1–2; Mahrwald, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (b) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506. (c) Guilena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. (d) Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.

(2) (a) List, B.; Lerner, A. R.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260. (c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.

(3) For some authoritative reviews on organocatalysis, see: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (e) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (f) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (g) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (h) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. (i) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (j) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (k) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (l) Barbas, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 42. (m) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. (n) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (o) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145.



**Figure 1.** TBD-derived guanidinium salts **1a–e** used in this work. Possible doubly H-bonded motifs formed by interaction of the TBD-derived guanidinium salt with the carboxylate function of (*S*)-proline **A**, or the carbonyl moiety of a ketone **B**, or an aromatic aldehyde **C**.

chemical syntheses and would ultimately allow the construction of libraries of catalyst<sup>5</sup> systems by simply changing the additives of choice. In this sense, researchers have shown that the addition of catalytic or substoichiometric amounts of water,<sup>6</sup> chiral diols,<sup>7</sup> Schreiner's thiourea,<sup>8</sup> or other diarylthioureas<sup>9</sup> accelerates the reaction rate and increases the diastereo- and enantioselectivity of proline-catalyzed aldol reactions. Although a full-bodied picture of the role played by these additives in the reaction mechanism has not been disclosed, it seems clear that, in nonpolar solvents, a network of H-bonding interactions between the carboxylate function of proline, the corresponding additive, and the reaction substrates in the transition state is established.

Inspired by the aforementioned contributions, and considering the probed ability of guanidinium salts in binding carboxylic acids and carboxylates,<sup>10</sup> we contemplated the possibility of using guanidinium salts as new additives in the aldol reaction.<sup>11</sup> Herein, we report the results of the

proline-catalyzed intermolecular direct aldol reaction between ketones and aromatic aldehydes using TBD (triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene)-derived guanidinium salts **1a–e** (Figure 1) as additives.

The reaction between cyclohexanone, **2**, and 4-chlorobenzaldehyde, **3a**, to afford aldol **4a**, was used as a model system to screen different reaction conditions (Table 1). Looking for an inexpensive and green process, we decided to avoid the use of any organic solvent, apart from **2** (10-fold excess), which acts as both reagent and reaction media.<sup>12</sup> Under these conditions, we postulate that the guanidinium core of salts **1** could form doubly H-bonded motifs with the carboxylate function of proline (model **A**,

**Table 1.** Initial Screening of Conditions for the Formation of Aldol **4a**<sup>a</sup>

entry	temp (°C)	time (h)	conversion <sup>b</sup>	anti/syn <sup>b</sup>	ee % <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	20	48	94	60:40	56
2	20	48	99	76:24	82
3	0	96	98	93:7	96
4 <sup>e</sup>	0–3	96	96	94:6	98
5 <sup>d,e</sup>	0–3	96	81	69:31	54

<sup>a</sup> General conditions: **2** (4.0 mmol, 0.41 mL), **3a** (0.4 mmol) (*S*)-proline (15 mol %), **1a** (10 mol %), no solvent, reaction mixture was stirred. Results are determined as an average of two experiments. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy from crude reaction mixtures. *Anti* and *syn* diastereoisomers were identified by comparison with similar compounds previously described in the literature. <sup>c</sup> Enantiomeric excess of the major diastereoisomer, as determined by chiral HPLC on crude reaction mixtures. <sup>d</sup> No guanidinium salt **1a** was used. <sup>e</sup> The reaction mixture was left to stand inside a fridge (0–3 °C) with no stirring.

Figure 1), as well as with the carbonyl moieties of cyclohexanone (model **B**, Figure 1) and the aromatic aldehyde (model **C**, Figure 1), thus enhancing their electrophilicity. In ideal cases, these interactions could, in principle, modulate to our favor the reactivity and selectivity of proline in the aldol reaction. Nonetheless, we could also presume the participation of the anion counterpart X<sup>-</sup> of salts **1** in the reaction scheme. An early blank experiment showed that aldol **4a** was rendered in 94% conversion (60:40 *anti/syn*, 56% *ee*) when a suspension of 4-chlorobenzaldehyde **3a** (1.0 equiv) and (*S*)-proline (15 mol %), in cyclohexanone **2** (10 equiv), was vigorously stirred for 48 h at 20 °C inside a

(12) For recent examples of aldol reactions carried out under solvent-free conditions, see: (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A. N.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123. (b) Worch, C.; Bolm, C. *Synlett* **2009**, 2425. (c) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467. (d) Rodríguez, B.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924. (e) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 4710.

(4) For a high throughput screening of additives in organocatalyzed reactions, see: (a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369. (b) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420. (c) Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 325.

(5) (a) Gennari, C.; Piarulli, U. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 284. (c) Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 790. (d) Ding, K. L.; Ishii, A.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 497. (e) Bolm, C.; Tanyeli, C.; Grenz, A.; Dinter, C. L. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 649.

(6) (a) Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett* **2004**, 1891. (b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411. (c) Ward, D. E.; Jheengut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8347. (d) Pihko, P. M.; Laurikainen, P. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317.

(7) Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510.

(8) Reis, Ö.; Eymur, S.; Reis, B.; Demir, A. S. *Chem. Commun.* **2009**, 1088.

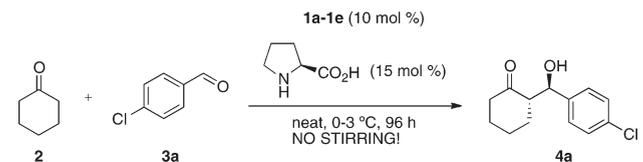
(9) (a) El-Hamdouni, N.; Companyó, X.; Rios, R.; Moyano, A. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 1142. (b) Companyó, X.; Valero, G.; Crovotto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 6564.

(10) Reviews: (a) Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609. (b) Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 841. (c) Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198. (d) Coles, M. P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659. (e) Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784.

(11) The Liebscher group has reported improvements in (*S*)-proline catalyzed aldol reactions using guanidinium salts and ionic liquids as solvents: (a) Shah, J.; Blumenthal, B.; Yacob, Z.; Liebscher, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1267. (b) Shah, J.; Liebscher, J. *Z. Naturforsch. B* **2011**, *66*, 88.

screwed-capped test tube (Table 1, entry 1). To our delight, when a similar reaction mixture was treated with tetrafluoroborate guanidinium salt **1a** (10 mol %), *anti*-aldol **4a**

**Table 2.** Screening of Different Guanidinium Salts **1b–e** as Additives in the Proline-Catalyzed Aldol Reaction<sup>a</sup>



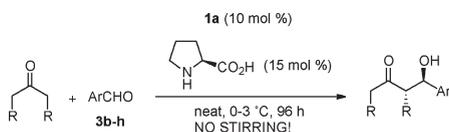
entry	guanidine salt	conversion <sup>b</sup>	anti/syn <sup>b</sup>	ee % <sup>c</sup>
1	<b>1b</b>	98	48:52	–75, –67 <sup>d</sup>
2	<b>1c</b>	94	84:16	86
3	<b>1d</b>	92	75:25	77
4	<b>1e</b>	60	77:23	87

<sup>a</sup>General conditions: **2** (4.0 mmol, 0.41 mL), **3a** (0.4 mmol), (*S*)-proline (15 mol %), guanidinium salt **1a–e** (10 mol %), no solvent, reaction mixture was left to stand 96 h inside a fridge (0–3 °C) with no stirring. Results are determined as an average of two experiments. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy from crude reaction mixtures. *Anti* and *syn* diastereoisomers were identified by comparison with similar compounds previously described in the literature. <sup>c</sup>Enantiomeric excess of the major diastereoisomer, as determined by chiral HPLC on crude reaction mixtures. <sup>d</sup>Enantiomeric excess of *anti* and *syn* aldol, respectively. Both *anti* and *syn* diols are obtained with the opposite absolute configuration.

was afforded with a comparable conversion although with a significantly higher diastereo- and enantioselectivity, revealing the advantageous effect of this additive (Table 1, entry 2). Aiming to improve further our catalytic system we next investigated the effect of temperature. Stirring the reaction mixture at 0 °C gives aldol *anti*-**4a** with high diastereoselectivity (93:7) and enantioselectivity (96%), although after a longer reaction time (Table 1, entry 3). Moreover, when a suspension of aldehyde **3a**, (*S*)-proline (15 mol %), and **1a** (10 mol %), in cyclohexanone, was left to stand for 96 h inside a standard laboratory fridge (temperature was set up and checked to be 0–3 °C), without needing any sort of stirring or mechanical agitation, aldol **4a** was produced in 96% conversion (*anti/syn* 94:6), peaking at 98% enantiomeric excess (Table 1, entry 4). When an analogous reaction was performed with 15 mol % of (*S*)-proline, with no additive **1a**, modest figures were observed for both the diastereo- and enantioselectivity of aldol **4a** (Table 1, entry 5). The efficiency of the aldol reaction is remarkable under these rather mild conditions taking into account that the reaction mixture is heterogeneous (neither proline nor aldehyde **3a** is fully soluble in the little excess of cyclohexanone used) and that it remains so all along the course of the reaction.

Other TBD-derived guanidinium salts **1b–e**, featuring anions with different electronegativities and geometries, were also investigated as additives (Table 2). Again, suspensions of aldehyde **3a** (0.4 mmol), (*S*)-proline (15 mol %), and either of a guanidinium salt **1b–e** (10 mol %), in

**Table 3.** (*S*)-Proline/Guanidinium Salt **1a** Cocatalyzed Synthesis of Aldols **4b–4h**, **5–7**<sup>a</sup>



entry	ArCHO	product	yield % <sup>b</sup>	anti/syn <sup>c</sup>	ee % <sup>d</sup>
1 <sup>e</sup>	<b>3b</b> 4-NO <sub>2</sub> Ph	<b>4b</b>	92	92:8	99
2 <sup>e</sup>	<b>3c</b> 4-CO <sub>2</sub> MePh	<b>4c</b>	86	92:8	99
3 <sup>e</sup>	<b>3d</b> 4-BrPh	<b>4d</b>	94	97:3	99
4 <sup>e</sup>	<b>3e</b> 2-OMePh	<b>4e</b>	87	95:5	98
5 <sup>e</sup>	<b>3f</b> 3-ClPh	<b>4f</b>	94	96:4	98
6 <sup>e</sup>	<b>3g</b> 2-furyl	<b>4g</b>	73	86:14	91
7 <sup>e</sup>	<b>3h</b> 2-thiophenyl	<b>4h</b>	70	93:7	90
8 <sup>f</sup>	<b>3b</b> 4-NO <sub>2</sub> Ph		81	86:14:0:0 <sup>g</sup>	97
9 <sup>h</sup>	<b>3b</b> 4-NO <sub>2</sub> Ph		84	74:26	98
10 <sup>f</sup>	<b>3b</b> 4-NO <sub>2</sub> Ph		88	-	74

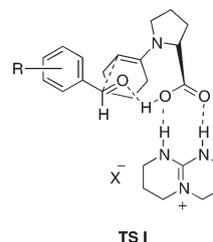
<sup>a</sup>General conditions: ketone (4.0 mmol), ArCHO (0.4 mmol), (*S*)-proline (15 mol %), **1a** (10 mol %), no solvent, reaction mixture was left to stand 96 h inside a fridge (0–3 °C) with no stirring. <sup>b</sup>Isolated yield of analytically pure products. <sup>c</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy from crude reaction mixtures. *Anti* and *syn* diastereoisomers were identified by comparison with similar compounds previously described in the literature. <sup>d</sup>Enantiomeric excess of isolated pure products, as determined by chiral HPLC on crude reaction mixtures. <sup>e</sup>Cyclohexanone, **2**, was used as ketone. <sup>f</sup>4-Methylcyclohexanone was used as ketone. <sup>g</sup>Only two diastereoisomers were detected by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. <sup>h</sup>Cyclopentanone was used as ketone. <sup>i</sup>Acetone was used as ketone.

cyclohexanone **2** (4.0 mmol, 0.41 mL), were left to stand for 96 h inside a laboratory fridge (0–3 °C) without stirring, before they were worked up and analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and chiral HPLC. From the collection of experiences outlined in Table 2 we can conclude that all the salts **1b–e** improve the efficiency of proline in the aldol reaction in terms of diastereo- and enantioselectivity. Salts **1b–e** are less efficient additives for the aldol reaction than the tetrafluoroborate salt **1a** previously examined. Satisfyingly, as we anticipated, participation of the tetraphenylborate derivative **1b** suffices for reverting the absolute configuration of both the *anti* and *syn* aldols **4a** without changing the source of chiral information ((*S*)-proline). Although the justification for this result is not clear for us, we believe the bulkiness of the anion forcing an alternative reaction mechanism.

To establish the scope of our aldol protocol a selection of aldehydes **3b–h** bearing diverse functional groups and substitution patterns were reacted with cyclohexanone (or other ketones) under our finest reaction conditions (Table 3). A 10-fold excess of the ketones investigated proved to be sufficient as reagent and reaction media (solvent). All reactions shown in Table 3 proceeded smoothly. Aldols **4b–f**, derived from cyclohexanone (Table 3, entries 1–5), were isolated in good or very good yield, and with very high diastereo- and enantioselectivity. Particularly relevant are aldols **4g** and **4h**, prepared from 2-furfural, **3g**, and 2-thiophenecarboxaldehyde, **3h**, respectively, which are challenging substrates for the direct aldol reaction (Table 3, entries 6–7). 4-Methylcyclohexanone was successfully desymmetrized by means of this methodology, affording aldol **5** with high diastereo- and enantioselectivity, in a process where the absolute configuration of three stereogenic centers is fixed (Table 3, entry 8). Reactions carried out with cyclopentanone or acetone were also successful. Aldol reactions performed without additive **1a** showed lower conversion, as well as poorer diastereoisomeric ratios and enantiomeric excesses, thus demonstrating the positive effect of this salt on the reaction course (see Supporting Information for details).

Different papers have appeared in the literature that give remarkable insights into the behavior of proline and other amino acids under heterogeneous conditions.<sup>13</sup> It has been accepted that, in the case of proline, a saturated solution lives in equilibrium with a crystalline phase. Taking this consideration as a working basis, we believe that, in our system, there is some (*S*)-proline dissolved in cyclohexanone (or alternatively the ketone used), and it controls the reaction

(13) For a discussion on the crystallization behaviour of proline and its role in asymmetric organocatalysis, see: Kellogg, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 494 and references therein.



**Figure 2.** Zimmerman–Traxler-type transition state proposed to explain the observed stereochemistry of aldols **4**.

course. Then, as proposed by other authors,<sup>2,8b,14</sup> the stereochemical outcome of the reaction could be explained considering that it operates through a Zimmerman–Traxler transition state. Therefore, the formation of a 1:1 complex between the guanidinium cation of additive **1a** and the solubilized (*S*)-proline would stabilize the chairlike transition state **TS I** (Figure 2) that leads to the observed aldols. Notwithstanding this mechanistic hypothesis, issues such as the role played by the anion counterpart of salts **1** in the reaction mechanism are still unclear and are the subject of further investigations currently underway in our laboratory.

In summary, we have developed and implemented a simple, green, efficient, and highly selective methodology for the direct aldol reaction of ketones with aromatic aldehydes using (*S*)-proline as a chiral catalyst. Catalytic amounts of TBD-derived guanidinium salts have been used for the first time as an additive for this reaction. This aldol protocol works under solvent-free conditions, in closed-cap test tubes placed inside a standard laboratory fridge, without agitation or mechanical stirring. The development of other enantioselective reactions promoted by guanidinium salts is ongoing in our laboratory and will be reported in due course.

**Acknowledgment.** We thank MICINN (CTQ2010-14959) for financial support. B.P., C.C., and V.d.A. thank MICINN for an FPI predoctoral fellowship, a Juan de la Cierva contract, and a Ramon y Cajal contract, respectively.

**Supporting Information Available.** General procedures, spectroscopic data, copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra, and chromatographic data for compounds **4a–h**, **5–7**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

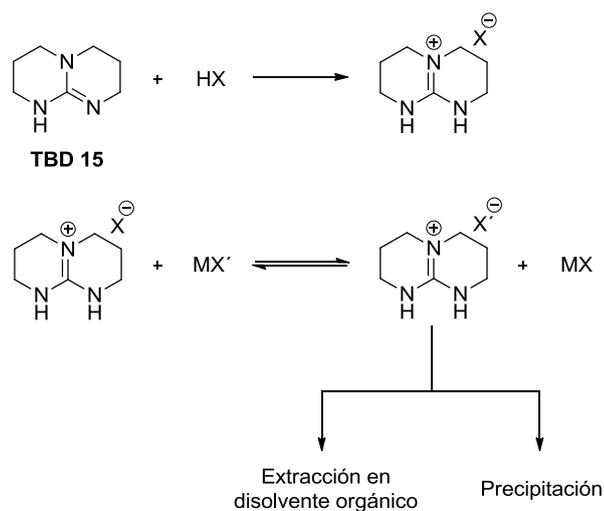
(14) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2475.

## **Anexo I**



### ***1.1.- Preparación de las sales de guanidinio 19***

Para la preparación de las sales de guanidinio estudiadas **19a-i** se han seguido dos posibles estrategias basadas, bien en la extracción en un disolvente orgánico, o en la precipitación de las propias sales, tal y como se refleja en el siguiente esquema general (Esquema 21):



**Esquema 21:** Esquema general para la preparación de las sales de guanidinio **19**.

### Tetrafluoroborato de guanidinio (**19a**)

Sobre una disolución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 300 mg, 2.16 mmol) en metanol (5 mL) a 0 °C se añade gota a gota HBF<sub>4</sub> (48% en peso en agua, 0.28 mL, 2.16 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 30 minutos antes de la evaporación del disolvente y los compuestos volátiles a presión reducida (bomba de alto vacío) para obtener la sal deseada **19a** (490 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro (líquido iónico).

### Tetrafenilborato de guanidinio (**19b**)<sup>91</sup>

Sobre una solución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 100 mg, 0.72 mmol) en 10 mL de HCl (10% ac.) se añade una disolución, previamente preparada, de NaBPh<sub>4</sub> (271 mg, 0.79 mmol) en 10 mL de agua destilada,

<sup>91</sup> Linton, B.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6027-6038.

observándose de inmediato la formación de un precipitado blanco. Este sólido se filtra a vacío y se lava con varias porciones de agua destilada para aislar la sal de guanidinio **19b** (140 mg, 55%) como un sólido blanco.

#### **Tetra(4-clorofenil)borato de guanidinio (19c)**

Sobre una solución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 42 mg, 0.3 mmol) en 1 mL de HCl (10% ac.) se añade una suspensión de tetra(4-clorofenil)borato de potasio (149 mg, 0.3 mmol) en H<sub>2</sub>O destilada (1 mL), observándose de inmediato la formación de un precipitado blanco. Este sólido se filtra a vacío y se lava con varias porciones de agua destilada para aislar la sal de guanidinio **19c** (109 mg, 61%) como un sólido blanco.

#### **Trifluoroacetato de guanidinio (19d)**<sup>91</sup>

Sobre una suspensión de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 70 mg, 0.50 mmol) en Et<sub>2</sub>O (5 mL) se adiciona gota a gota ácido trifluoroacético (92 mg, 60 µL, 0.81 mmol). La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 30 minutos observándose la formación de un precipitado en el medio de reacción. El sólido formado se filtra a presión reducida y se lava con varias porciones de Et<sub>2</sub>O para obtener la sal **19d** (193 mg, 94%) como un sólido blanco.

#### **Cloruro de guanidinio (19e)**

Sobre una disolución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 800 mg, 5.75 mmol) en 50 mL de Et<sub>2</sub>O, se adiciona una disolución saturada de HCl gaseoso en Et<sub>2</sub>O, dando lugar a la formación de un precipitado blanco. Este sólido (**19e**, 1.00 g, 98%) es aislado tras una filtración a vacío.

#### **Bromuro de guanidinio (19f)**

Sobre una disolución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 50 mg, 0.36 mmol) en MeOH (3 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona gota a gota HBr (48% en H<sub>2</sub>O, 1 mL). Se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, se agita vigorosamente durante 1 hora y se lleva a sequedad con ayuda de una bomba de vacío. El residuo así obtenido se disuelve en la mínima cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se precipita en Et<sub>2</sub>O. El precipitado formado se colecta

por filtración para dar lugar a la sal de guanidinio **19f** (52 mg, 66%) como un sólido ligeramente anaranjado.

#### **Yoduro de guanidinio (19g)**<sup>91</sup>

Sobre una disolución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 139 mg, 1.0 mmol) en H<sub>2</sub>O destilada (5 mL) se adiciona gota a gota HI (57% en H<sub>2</sub>O, 2 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente y se lleva a sequedad con ayuda de una bomba de vacío. El residuo anaranjado así obtenido se tritura en THF caliente para dar lugar a un sólido fino, de color ligeramente amarillento, que se colecta mediante filtración y se identifica como la sal de guanidinio **19g** (213 mg, 80%).

#### **Bis(trifluorometano)sulfinimida de guanidinio (19h)**

Sobre una disolución de triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 100 mg, 0.72 mmol) en HCl acuoso (10% v/v, 10 mL) se adiciona LiNTf<sub>2</sub> sólido (227 mg, 0.79 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agita vigorosamente durante 15 minutos. A continuación se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se mantiene la agitación 15 minutos más. Se transfiere la mezcla de reacción a un embudo de extracción y se separa la fase orgánica cuidadosamente. Los disolventes y volátiles se evacúan a vacío para dar lugar a la sal de guanidinio **19h** (238 mg, 79%) como un sólido blanco.

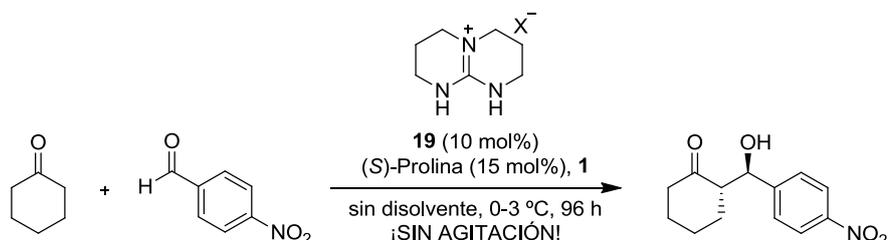
#### **Hexafluorofosfato de guanidinio (19i)**

Una disolución de NaPF<sub>6</sub> (134 mg, 0.80 mmol) y de la sal de guanidinio **19e** (126 mg, 0.72 mmol) en agua desionizada (10 mL), es añadida sobre 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 1 hora. La fase acuosa es cuidadosamente descartada y la fase orgánica se seca a presión reducida para dar lugar a la sal **19i** (189 mg, 92%) como un sólido blanco.

### 1.2.- Tabla comparativa de las sales de guanidinio **19**

Bajo las condiciones óptimas de reacción establecidas para nuestra metodología, se realizó un estudio comparativo de las diferentes sales de guanidinio derivadas del TBD preparadas (Tabla 14).

**Tabla 14:** Tabla comparativa de sales de guanidinio **19**.<sup>a</sup>



Entrada	X <sup>-</sup>	Conversión (%) <sup>b</sup>	rd ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19a</b> )	>99	92:8	99
<b>2</b>	BPh <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19b</b> )	>99	35:65	92 <sup>d</sup>
<b>3</b>	B(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19c</b> )	>99	83:17	96
<b>4</b> <sup>e</sup>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ( <b>19d</b> )	92	75:25	77
<b>5</b> <sup>e</sup>	Cl <sup>-</sup> ( <b>19e</b> )	60	77:23	87
<b>6</b>	I <sup>-</sup> ( <b>19g</b> )	99	89:11	94
<b>7</b>	NTf <sub>2</sub> <sup>-</sup> ( <b>19h</b> )	99	97:3	93
<b>8</b> <sup>e</sup>	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> ( <b>19i</b> )	94	84:16	86

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 96 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico del diastereoisómero *anti*, determinado por HPLC quiral sobre el producto puro aislado. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del diastereoisómero *syn*, determinado por HPLC quiral sobre el producto puro aislado. <sup>e</sup> 4-clorobenzaldehído empleado como aldehído en la reacción aldólica.

A la vista de los resultados obtenidos se puede concluir que el mejor aditivo para nuestro sistema catalítico es aquel que posee el anión tetrafluoroborato (**19a**), siendo el utilizado para estudiar el alcance de nuestra metodología. Hay que destacar que la sal de tetrafenilborato **19b**, permite

obtener los productos aldólicos *syn* con elevada enantioselectividad. Este hecho será investigado en profundidad a lo largo del Capítulo 2.

### ***1.3.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles 18a-e, 20-22***

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo tetrafluoroborato de guanidinio **19a** (9.1 mg, 0.04 mmol), (*S*)-prolina (6.9 mg, 0.06 mmol) y el aldehído sólido **17a-e** (0.4 mmol). Sobre esta mezcla se añade la cetona correspondiente (4.0 mmol), se cierra el tubo de ensayo y la suspensión resultante se deja reaccionar en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C), donde permanece durante 96 h sin ningún tipo de agitación. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción resultantes se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Tras la pertinente purificación mediante columna cromatográfica de dichos crudos de reacción se obtienen los aldoles puros **18a-e, 20-22**.

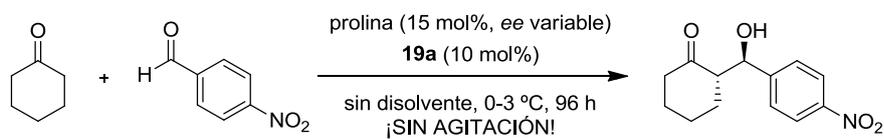
### ***1.4.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles 18f-h***

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo el tetrafluoroborato de guanidinio **19a** (9.1 mg, 0.04 mmol), y la (*S*)-prolina (6.9 mg, 0.06 mmol). Sobre esta mezcla se añade ciclohexanona (393 mg, 0.41 mL, 4.0 mmol) y, finalmente, el aldehído líquido **17f-h** (0.4 mmol), con la ayuda de una microjeringa. Se cierra el tubo de ensayo y la suspensión resultante se deja reaccionar en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C), donde permanece durante 96 h sin ningún tipo de agitación. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Tras la pertinente purificación mediante columna cromatográfica de dichos crudos de reacción se obtienen los aldoles puros **18f-h**.

### ***1.5.- Estudio de efectos no lineales***

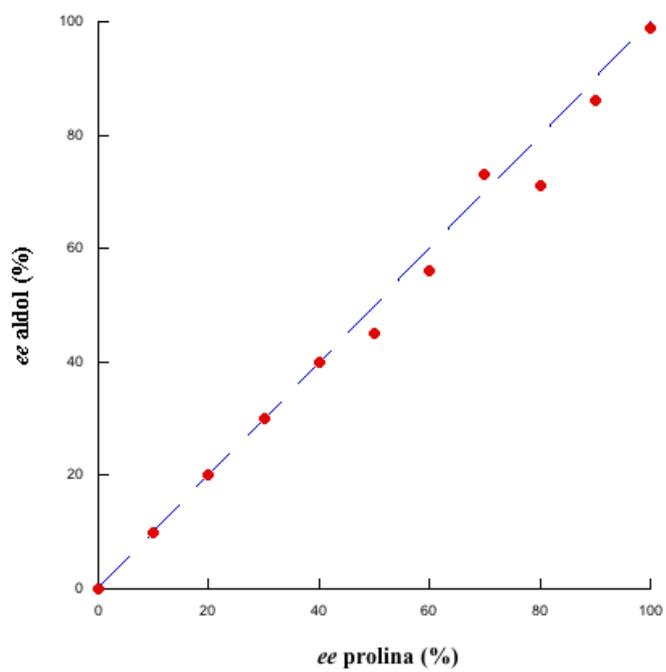
Algunos estudios previos muestran la presencia de efectos no lineales en las reacciones aldólicas catalizadas por prolina.<sup>66b</sup> Por tanto, decidimos investigar la posibilidad de la existencia de dichos efectos bajo nuestras condiciones experimentales de reacción. Así, se llevaron a cabo las reacciones aldólicas entre ciclohexanona **16** y 4-nitrobenzaldehído **17b** (Tabla 15 y Figura 22), o bien 4-bromobenzaldehído **17d** (Tabla 16 y Figura 23). En ambos casos se empleó la sal de guanidinio **19a** como aditivo y muestras de prolina con diferentes purezas enantioméricas (cuidadosamente preparadas a partir de (*S*)-prolina y prolina racémica). Los resultados recogidos en las tablas se resumen en la representación del *ee* de la prolina usada como organocatalizador *vs* el *ee* del producto.

**Tabla 15:** Reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído empleando mezclas de prolina con distinto *ee*.



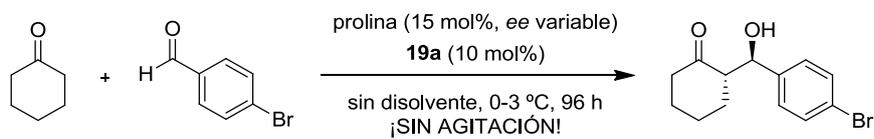
Entrada	$ee_{prolina}$ (%)	$ee_{aldol}$ (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	10	10
<b>2</b>	20	20
<b>3</b>	30	30
<b>4</b>	40	40
<b>5</b>	50	45
<b>6</b>	60	56
<b>7</b>	70	73
<b>8</b>	80	71
<b>9</b>	90	86
<b>10</b>	( <i>S</i> )-prolina	99

<sup>a</sup> Determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción



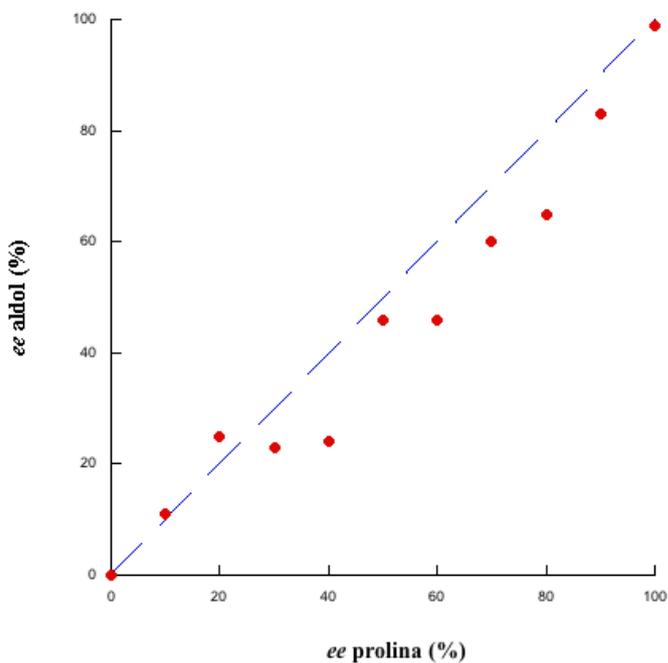
**Figura 22:** Representación del ee de la prolina usada como organocatalizador vs el ee del producto aldólico **18b**.

**Tabla 16:** Reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-bromobenzaldehído empleando mezclas de prolina con distinto *ee*.



Entrada	$ee_{\text{prolina}}$ (%)	$ee_{\text{aldol}}$ (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	10	11
<b>2</b>	20	25
<b>3</b>	30	23
<b>4</b>	40	24
<b>5</b>	50	46
<b>6</b>	60	46
<b>7</b>	70	60
<b>8</b>	80	65
<b>9</b>	90	83
<b>10</b>	( <i>S</i> )-prolina	99

<sup>a</sup> Determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción.



**Figura 23:** Representación del *ee* de la prolina usada como organocatalizador vs el *ee* del producto aldólico **18d**.

En vista de los resultados representados en las Figuras 22 y 23 se puede descartar la presencia de efectos no lineales, tanto positivos como negativos, en la correlación del valor de *ee* de la prolina empleada como catalizador, y el valor de *ee* de los productos aldólicos **18b** y **18d**. Este hecho, puede confirmar que es la prolina disuelta en el medio de reacción la especie activa capaz de llevar a cabo la catálisis en la reacción aldólica. Cabe recordar que la formación del complejo [prolina·sal de guanidinio **19**] mejora en gran medida la solubilidad del aminoácido en acetona, tal y como se demostró mediante el experimento representado y discutido en la Figura 18.



## **Capítulo 2**



## **Antecedentes**

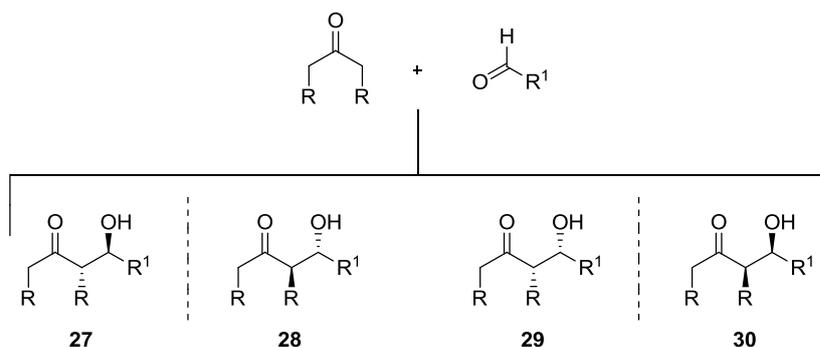


Normalmente, una reacción aldólica clásica directa entre una cetona y un aldehído proporciona un aducto aldólico con dos centros estereogénicos adicionales en posición  $\alpha$  y  $\beta$  (respecto al carbonilo de la cetona). Este hecho ofrece el potencial necesario para llevar a cabo síntesis estereodivergentes. Así, a partir de un par común de precursores sintéticos podrían formarse múltiples productos estereoisoméricos, tal y como se muestra en el Esquema 22. Para la reacción aldólica representada en dicho Esquema, se podrían elaborar cuatro productos **27-30**. Para cada par de sustratos cetona y aldehído, lo ideal sería disponer de un catalizador quiral accesible que permitiese obtener individualmente la matriz completa de productos **27-30**. En principio, los productos que son imágenes especulares uno del otro (enantiómeros; pares **27/28** y **29/30**), pueden ser preparados de forma individual si ambos enantiómeros del catalizador quiral se encuentran disponibles o pueden ser preparados químicamente.<sup>92</sup> El cumplimiento de este requisito, aparentemente

---

<sup>92</sup> Moteki, S. A.; Han, J.; Arimitsu, S.; Akakura, M.; Nakayama, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187-1190.

simple, no siempre resulta ser tan trivial. Así, por ejemplo, los alcaloides basados en la *cincona*, usados comúnmente como organocatalizadores, sólo disponen de una forma enantiomérica, siendo imposible acceder al otro enantiómero sino es con un gran esfuerzo sintético. En este punto, hay que destacar que es aún más complicado el control de la disposición estereoquímica relativa de los aductos aldólicos,<sup>93</sup> es decir la diastereoselectividad, empleando un único catalizador quiral.



**Esquema 22:** Esquema general para la reacción aldólica directa entre una cetona y un aldehído.

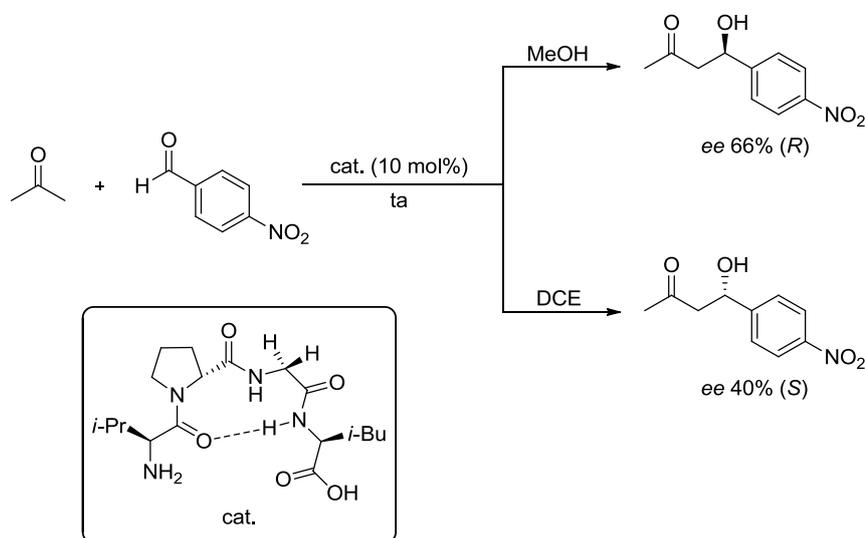
En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios con el fin de desarrollar métodos sintéticos que permitan obtener selectivamente cada uno de los enantiómeros de un compuesto, alcanzando así un estereocontrol completo de la reacción simplemente modificando las condiciones de la misma o con cambios en el catalizador.<sup>94</sup> En este aspecto, se ha investigado la influencia de la variación de los sustituyentes del catalizador y de la temperatura en diferentes

<sup>93</sup> (a) Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769. (b) Huber, J. D.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14552-14553. (c) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; SounYao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362-14363. (d) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779-3784. (e) Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382-4385.

<sup>94</sup> Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5595-5617.

reacciones asimétricas. En el caso de complejos metálicos quirales usados como catalizadores, se ha estudiado la naturaleza del centro metálico así como la coordinación de una gran variedad de ligandos.

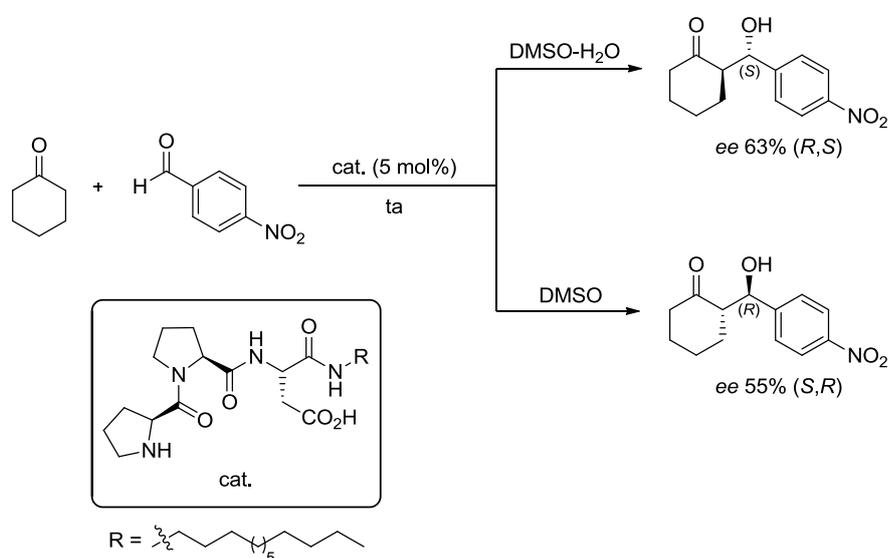
En la reacción aldólica en particular, de mayor interés para nuestro trabajo, se puede observar cómo los disolventes empleados no sólo influyen en la enantioselectividad del proceso sino que también lo hacen en la inducción asimétrica de la reacción. Así, en el año 2009, Da y colaboradores describieron una reacción aldólica asimétrica entre acetona y varios aldehídos catalizada por una serie de tetrapéptidos (que contienen una amina primaria terminal y un segmento conformacionalmente restringido), empleando ácido benzoico como aditivo.<sup>95</sup> Un disolvente altamente polar como el MeOH daba lugar a los aldoles de configuración (*R*), mientras que un disolvente apolar o débilmente polar como el 1,2-dicloroetano proporcionaba los aldoles (*S*) (Esquema 23).



<sup>95</sup> Wu, F.-C.; Da, C.-S.; Du, Z.-X.; Guo, Q.-P.; Li, W.-P.; Yi, L.; Jia, Y.-N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4812-4818.

**Esquema 23:** Inversión en la configuración del aldol mediante el cambio de disolvente en la reacción aldólica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído.

Del mismo modo, Messerer y Wennemers también investigaron el efecto del disolvente en reacciones aldólicas directas promovidas por catalizadores peptídicos.<sup>96</sup> En su estudio en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído (Esquema 24), el producto final se obtenía con diastereoselectividades aproximadamente 2:1 en favor del estereoisómero *anti* independientemente del disolvente empleado. Sin embargo, se producía una inversión en la enantioselectividad del producto aldólico final en función del empleo de DMSO o MeOH puros, o alternativamente mezclas de agua con DMSO o MeOH.



**Esquema 24:** Inversión en la enantioselectividad del producto final mediante el cambio de disolvente en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído.

<sup>96</sup> Messerer, M.; Wennemers, H. *Synlett* **2011**, 499-502.

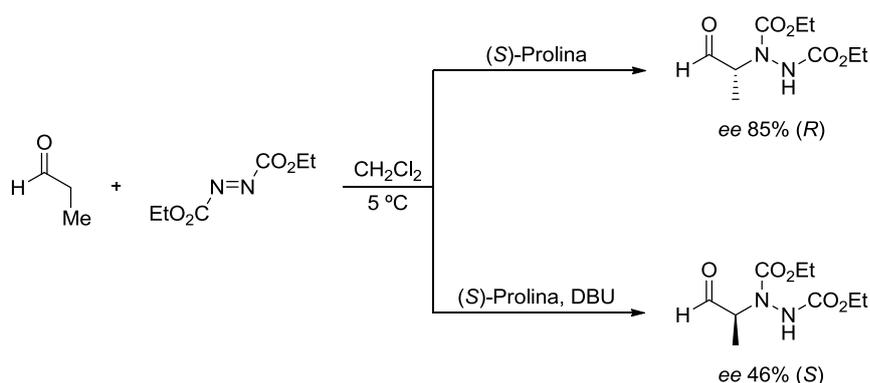
Como se ha comprobado a lo largo del Capítulo 1, la introducción de un aditivo en un sistema de reacción puede tener gran efecto en la reactividad y selectividad del proceso. En este aspecto, se han descrito varios trabajos que muestran enantioselectividades divergentes en una reacción a través del empleo de diferentes aditivos.<sup>97</sup>

En el año 2010, Blackmond, Armstrong, y colaboradores, observaron una inversión en la enantioselectividad del producto de reacción cuando llevaban a cabo la  $\alpha$ -aminación de aldehídos catalizada por prolina empleando aminas terciarias como aditivos.<sup>98</sup> En este estudio, los autores estudiaron la  $\alpha$ -aminación de propionaldehído con azodicarboxilato de dietilo utilizando (*S*)-prolina como catalizador en ausencia y en presencia de cantidades catalíticas de DBU. El empleo de esta base orgánica como aditivo inducía una inversión en la enantioselectividad del producto, desde un 85% del producto (*R*) a un 46% del producto (*S*) (Esquema 25).

---

<sup>97</sup> (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083-4084. (b) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5483-5488. (c) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593-4596. (d) Zhang, W.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3467-3476. (e) Furegati, M.; Rippert, A. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3947-3950. (f) Arseniyadis, S.; Subhash, P. V.; Valleix, A.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6138-6139. (g) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12206-12207.

<sup>98</sup> (a) Blackmond, D. G.; Moran, A.; Hughes, M.; Armstrong, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7598-7599. (b) Hein, J. E.; Burés, Y.-H.; Hughes, M.; Houk, K. N.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5644-5647.

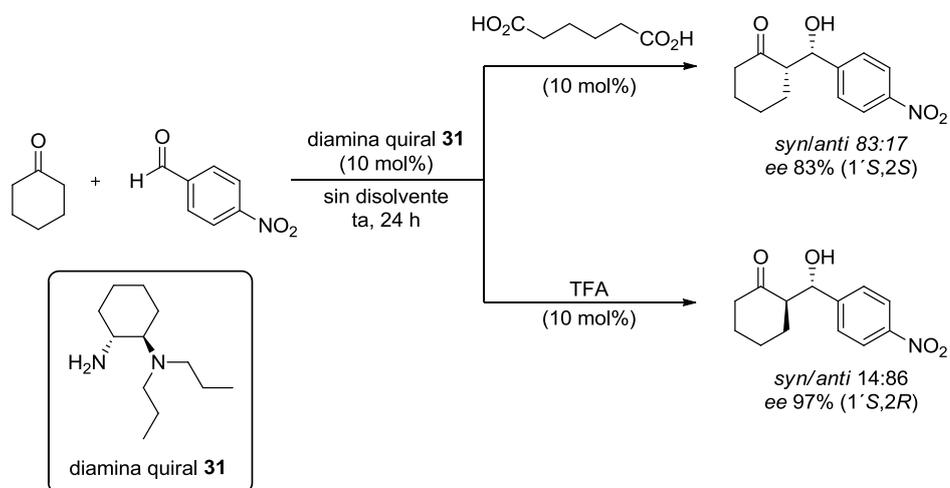


**Esquema 25:** Control de la enantioselectividad en la  $\alpha$ -aminación de propionaldehído con azodicarboxilato de dietilo catalizada por (S)-prolina y DBU como aditivo.

Un importante trabajo desarrollado por Yang y colaboradores en el año 2011 presenta un nuevo sistema catalítico para la reacción aldólica directa asimétrica.<sup>99</sup> Se trata de un ejemplo de reacción aldólica entre varias cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos, catalizada por la diamina quiral **31** y empleando diferentes ácidos como aditivos, que da lugar a los productos de configuración espacial *syn*. Hay que destacar que, hasta el momento, sólo se han llevado a cabo escasos estudios en reacciones aldólicas asimétricas que proporcionen dichos productos *syn*.<sup>100</sup> En este trabajo en concreto, los autores logran controlar la diastereoselectividad del proceso (con enantioselectividades de moderadas a buenas) cambiando el ácido carboxílico utilizado como aditivo (Esquema 26).

<sup>99</sup> Gao, J.; Bai, S.; Gao, Q.; Liu, Y.; Yang, Q. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6716-6718.

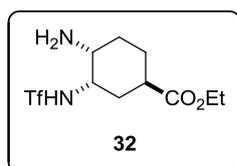
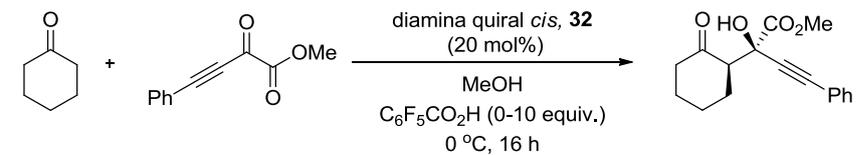
<sup>100</sup> (a) Pousse, G.; Le Cavalier, F.; Humphreys, L.; Rouden, J.; Blanchert, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3582-3585. (b) Zhou, P.; Luo, S.; Cheng, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1784-1790. (c) Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 993-997.



**Esquema 26:** Efecto de varios ácidos en reacciones aldólicas directas catalizadas por la diamina quiral **31**.

En el año 2012, Maruoka y colaboradores describieron reacciones aldólicas directas entre ciclohexanona y varias cetonas y  $\alpha$ -cetoésteres catalizadas por la diamina quiral *cis* **32**, donde el empleo de ácidos aquirales como aditivos inducía una divergencia en la enantioselectividad del proceso.<sup>101</sup> En este trabajo, los autores observaron que la estequiometría del ácido utilizado (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H) también tiene efecto en el curso de la reacción. Así, al llevar a cabo las reacciones en ausencia de aditivo se obtenían enantioselectividades elevadas. Sin embargo, el aumento en la cantidad de ácido empleado tenía como consecuencia mejores diastereoselectividades a la vez que peores valores de enantioselección, obteniéndose en estos casos el enantiómero opuesto como producto de reacción mayoritario (Esquema 27).

<sup>101</sup> Moteki, S. A.; Han, J.; Arimitsu, S.; Akakura, M.; Nakayama, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187-1190.



$C_6F_5CO_2H$ (equiv.)	Rto. (%)	<i>syn/anti</i>	ee (%)
0	63	8.1:1	94 ( <i>R,R</i> )
1	31	9.2:1	-42 ( <i>S,S</i> )
3	37	13:1	-58 ( <i>S,S</i> )
10	32	13:1	-60 ( <i>S,S</i> )

**Esquema 27:** Divergencia en la enantioselectividad de reacciones aldólicas controlada por ácidos empleados como aditivos.

## **Objetivos**



Como ya ha quedado patente en el Capítulo 1, el empleo de diferentes sales de guanidinio **19** derivadas del TBD **15** como aditivos discretos en la reacción aldólica directa entre cetonas y aldehídos aromáticos catalizadas por (*S*)-prolina mejora la eficacia de la misma en términos de diastereo- y enantioselectividad.

De especial relevancia es la sal derivada del tetrafenilborato **19b**, ya que su participación como aditivo en la reacción aldólica es suficiente para revertir la configuración absoluta del aldol final, y a diferencia del resto de sales probadas, nos permite obtener los aductos *syn* empleando la misma metodología. A la vista de este resultado, y dado el interés que supone poder preparar los productos aldólicos tanto *anti* como *syn* simplemente modificando el co-catalizador empleado, nos propusimos llevar a cabo un estudio detallado de la sal de guanidinio derivada del tetrafenilborato **19b** como aditivo en la reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina.



## **Discusión de resultados**



La capacidad de la prolina para catalizar reacciones aldólicas dando lugar a los aductos aldólicos *anti* está ampliamente reconocida. Sin embargo, como ya hemos explicado a lo largo de la Introducción, la prolina por sí sola presenta algunos inconvenientes como son: pobre rendimiento en reacciones aldólicas con aldehídos aromáticos, una limitada solubilidad en disolventes orgánicos no polares, y la posibilidad de dar lugar a procesos parásitos secundarios. En el Capítulo 1 se ha demostrado que el empleo de la sal de guanidinio **19a** como aditivo acelera la reacción e incrementa la diastereo- y enantioselectividad de los aldeos *anti* en reacciones aldólicas entre cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos catalizadas por prolina.<sup>102</sup> También se ha comprobado cómo la naturaleza del contra-anión en las sales de guanidinio derivadas del TBD probadas juega un papel decisivo en estos estudios. En este punto, hay que resaltar un comportamiento intrigante cuando se emplea la sal derivada del tetrafenilborato **19b** como co-catalizador de la prolina, la cual nos permite

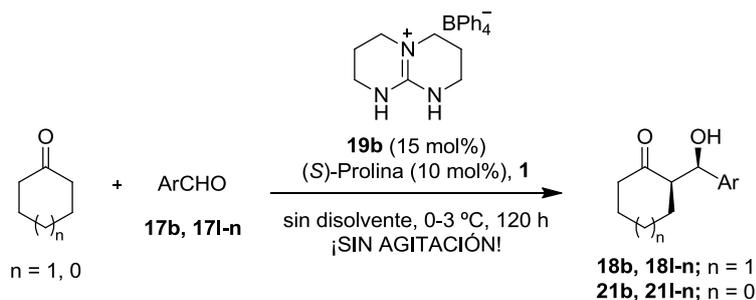
---

<sup>102</sup> Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032-3035.

acceder a los productos aldólicos *syn*. A la vista de estos resultados, decidimos profundizar más en esta característica y, para ello, utilizamos como sistema modelo la reacción aldólica directa entre ciclohexanona **16** y 4-nitrobenzaldehído **17b**, co-catalizada por (*S*)-prolina y la sal de guanidinio **19b**. De acuerdo con nuestra metodología descrita en el Capítulo 1, decidimos trabajar en ausencia de disolvente, empleando un moderado exceso de cetona como reactivo y medio de reacción. En primer lugar se llevó a cabo una optimización de la temperatura del proceso y de las estequiometrías utilizadas (Tablas detalladas en el Anexo II), llegando a la conclusión de que las condiciones óptimas de reacción eran las siguientes: cuando una suspensión de 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv), (*S*)-prolina (10 mol%) y sal de guanidinio **19b** (15 mol%) en ciclohexanona **16** (10.0 equiv), se dejaba reaccionar en un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C) durante 120 h, sin ningún tipo de agitación, se obtenía el correspondiente producto aldólico **18b** con conversión total, moderada diastereoselectividad (*anti/syn* 35:65) y excelente exceso enantiomérico (93% para el *syn*-**18b**) (Tabla 17, entrada 1). Bajo las condiciones de reacción optimizadas, se investigaron otros aldehídos representativos como posibles sustratos para esta reacción (Tabla 17, entradas 2-4). La elección de estos aldehídos (nitrados **17b**, **17l-m**; y el 4-cianobenzaldehído **17n**), se realizó por similitud con estudios previos en esta reacción,<sup>99</sup> lo que permitió llevar a cabo una comparación de los resultados obtenidos. Los productos obtenidos derivados de la ciclohexanona **18l-n** mostraron una estereoquímica favoreciendo la disposición *syn*, alcanzando una relación de diastereoisómeros *syn/anti* de 75:25 y un exceso enantiomérico superior al 90% (para los aductos *syn*). La configuración absoluta de los productos *syn*-**18** fue asignada como (*R,R*) por comparación con los datos de HPLC quiral descritos previamente en la bibliografía.<sup>99</sup> Hay que destacar, que a diferencia de la configuración (*S,S*) observada en el trabajo mencionado con anterioridad,<sup>99</sup> en nuestro caso obtenemos los aldoles con una configuración absoluta (*R,R*), menos habitual. Es importante señalar que hasta el momento sólo se han desarrollado escasos trabajos en la reacción aldólica directa asimétrica entre ciclohexanona y aldehídos para preparar productos *syn*. Con el fin de ampliar el alcance de nuestra metodología, se llevaron a cabo las mismas

transformaciones utilizando la ciclopentanona como cetona donora. Sin modificar las condiciones de reacción antes mencionadas se consiguieron aislar los productos derivados de la ciclopentanona **21b** y **21l-n** con buenos rendimientos y elevados valores de diastereo- y enantioselectividad (Tabla 17, entradas 5-8).

**Tabla 17:** Síntesis de aldoles *syn* derivados de ciclohexanona y ciclopentanona mediante reacción aldólica co-catalizada por (*S*)-prolina y sal de guanidinio **19b**.



Entrada	ArCHO	Producto	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>syn/anti</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1<sup>e</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	>99 (86)	65:35	93
<b>2<sup>e</sup></b>	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18l</b>	>99 (87)	66:34	96
<b>3<sup>e</sup></b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18m</b>	>99 (92)	75:25	98
<b>4<sup>e</sup></b>	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18n</b>	>99 (98)	65:35	91
<b>5<sup>f</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21b</b>	>99 (86)	77:23	96
<b>6<sup>f</sup></b>	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21l</b>	>99 (89)	76:24	95
<b>7<sup>f</sup></b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21m</b>	>99 (89)	89:11	94
<b>8<sup>f</sup></b>	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21n</b>	>99 (88)	76:24	95

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), cetona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (10 mol%), **19b** (15 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. Rendimiento aislado de los productos puros entre paréntesis. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por comparación con datos previamente descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados. <sup>e</sup> Ciclohexanona usada como cetona. <sup>f</sup> Ciclopentanona usada como cetona.

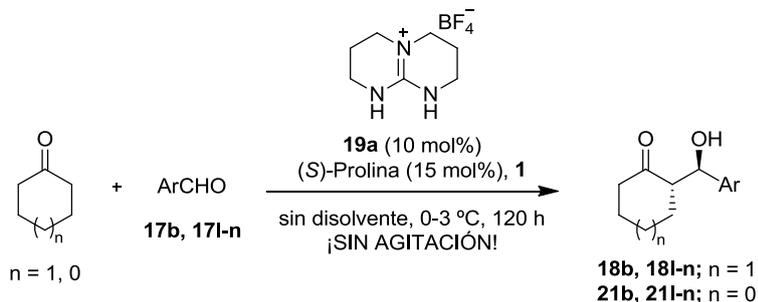
Las reacciones con ciclopentanona, al igual que las previamente descritas con ciclohexanona, proceden de forma suave, dando lugar a los aductos aldólicos con elevada diastereo- y muy alta enantioselectividad, confirmando así la robustez de esta transformación. La estereoquímica absoluta de los productos *syn*-**21** fue asignada inequívocamente como (*R,R*) por comparación del cromatograma de HPLC quiral para los compuestos **21b** y **21m** con aquellos previamente descritos en la bibliografía.<sup>103</sup> Hay que destacar que los resultados mostrados en la Tabla 17 son superiores en términos de enantioselección, y comparables respecto a la diastereoselectividad, a los descritos en el único ejemplo disponible de divergencia en la configuración espacial absoluta de los productos obtenidos mediante una reacción aldólica directa empleando un organocatalizador sintético. Dicha variación en la diastereoselectividad del proceso está controlada por los aditivos utilizados.<sup>99</sup>

Es importante remarcar que, bajo estas condiciones de reacción, si sustituimos el aditivo **19b** por la sal de guanidinio derivada del tetrafluoroborato **19a** en los experimentos presentes en la Tabla 17, podemos observar la formación preferente de los productos *anti*-**18** y *anti*-**21**, en ambos casos con elevados excesos enantioméricos (Tabla 18). Este hecho es especialmente relevante en el caso de los aldoles **21** derivados de la ciclopentanona, ya que el isómero *syn* es el que se obtiene normalmente en las reacciones aldólicas organocatalizadas.

---

<sup>103</sup> Da, C.-S.; Che, L.-P.; Guo, Q.-P.; Wu, F.-C.; Ma, X.; Jia, Y.-N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541-2546.

**Tabla 18:** Síntesis de aldoles *anti* derivados de ciclohexanona y ciclopentanona mediante reacción aldólica co-catalizada por (*S*)-prolina y sal de guanidinio **19a**.



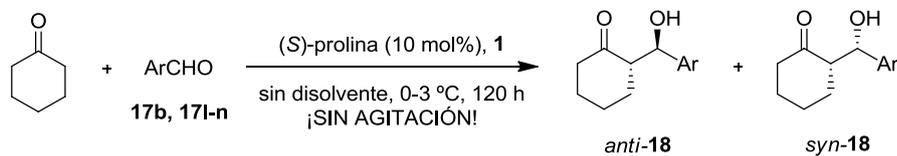
Entrada	ArCHO	Producto	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti/syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1<sup>e</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	>99 (92)	92:8	99
<b>2<sup>e</sup></b>	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18l</b>	>99 (98)	95:5	99
<b>3<sup>e</sup></b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18m</b>	>99 (98)	96:4	99
<b>4<sup>e</sup></b>	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18n</b>	>99 (98)	96:4	97
<b>5<sup>f</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21b</b>	>99 (84)	74:26	98
<b>6<sup>f</sup></b>	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21l</b>	>99 (77)	58:42	96
<b>7<sup>f</sup></b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21m</b>	>99 (80)	66:34	98
<b>8<sup>f</sup></b>	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21n</b>	>99 (75)	56:44	>99

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), cetona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. Rendimiento aislado de los productos puros entre paréntesis. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros *anti:syn* de los productos **18** y **21**, determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por comparación con datos previamente descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados. <sup>e</sup> Ciclohexanona usada como cetona. <sup>f</sup> Ciclopentanona usada como cetona.

Con el fin de comprobar el efecto de estos aditivos, se llevaron a cabo las mismas transformaciones en ausencia de las sales de guanidinio **19a** ó **19b**, es decir, empleando sólo prolina como catalizador, observándose en todos los

aldoles obtenidos una pobre conversión y unas diastereoselectividades significativamente inferiores (Tabla 19 y 20).

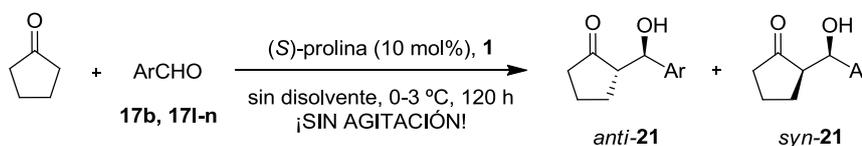
**Tabla 19:** Reacción aldólica directa entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos catalizada por (*S*)-prolina, en ausencia de las sales de guanidinio **19a** ó **19b**.



Entrada	ArCHO	Producto	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti</i> / <i>syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
1	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	68	66:34	92 (95)
2	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18l</b>	51	72:28	96 (89)
3	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18m</b>	76	90:10	99 (80)
4	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18n</b>	79	67:33	99 (80)

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (10 mol%) en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros *anti:syn* de los productos **18**, determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por comparación con datos previamente descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico de los productos *anti-18* determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados. El exceso enantiomérico de los productos *syn-18* se encuentra entre paréntesis (se observa una configuración preferente (*S,S*) para estos compuestos).

**Tabla 20:** Reacción aldólica directa entre ciclopentanona y aldehídos aromáticos catalizada por (*S*)-prolina, en ausencia de sal de guanidinio **19a** ó **19b**.

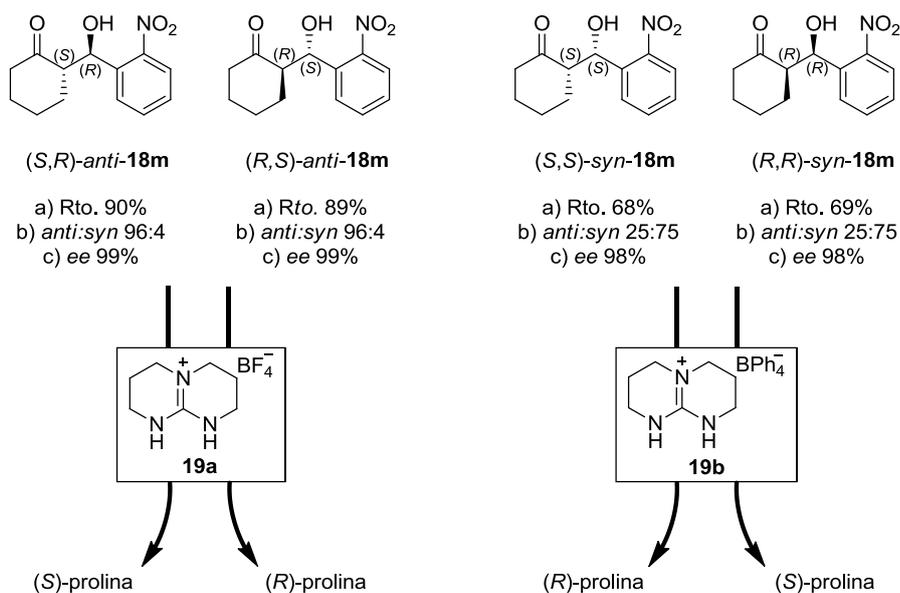


Entrada	ArCHO	Producto	Conversión (%) <sup>b</sup>	rd (anti/syn) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	<b>15b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19b</b>	49	34:66	93 (87)
<b>2</b>	<b>15i</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19i</b>	>99	50:50	97 (85)
<b>3</b>	<b>15j</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19j</b>	>99	59:41	98 (77)
<b>4</b>	<b>15k</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19k</b>	>99	40:60	91 (93)

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclopentanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros *anti:syn* de los productos **21**, determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por comparación con datos previamente descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico de los productos *anti-21* determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados. El exceso enantiomérico de los productos *syn-21* se encuentra entre paréntesis.

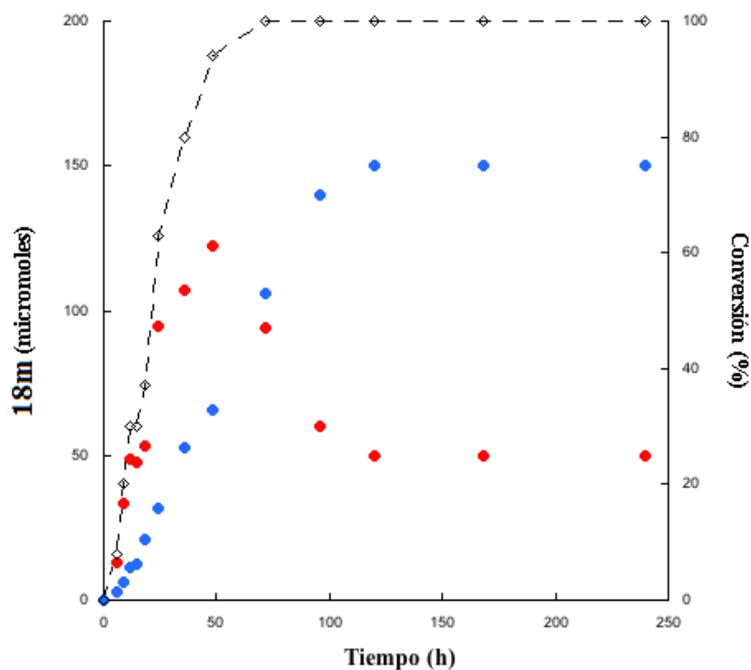
A la vista de estos resultados, y tomando como ejemplo el aldol **18m**, hay que resaltar que nuestra metodología nos permite acceder a los cuatro estereoisómeros posibles de este compuesto simplemente utilizando la combinación apropiada de (*R*) o (*S*)-prolina y la sal de guanidinio **19a** ó **19b** (Esquema 28). Mientras la prolina ejerce el enantiocontrol de la reacción, la sal de guanidinio empleada como aditivo controla la diastereoselección del proceso. Se ha de subrayar en este punto, que la química de diferentes organocatalizadores en reacciones aldólicas ha sido investigada en profundidad, y que ambos aldoles *anti* y *syn* se han podido preparar por separado con mejores resultados que los mostrados en la Tabla 17 mediante la elección del catalizador adecuado. Sin embargo, nuestro objetivo no consiste en presentar un trabajo sintético novedoso, sino una nueva metodología para reacciones aldólicas catalizadas por prolina, introduciendo una prueba de concepto: la elección

adecuada de un aditivo (en nuestro caso, una sal de guanidinio derivada del TBD) para un organocatalizador como la prolina, nos permite acceder a cualquier estereoisómero en un producto aldólico. Es importante señalar que, los diastereoisómeros *anti* y *syn* del producto **18m** son fácilmente separables mediante una columna cromatográfica simple sobre gel de sílice. De este modo, se puede acceder a cualquiera de las cuatro configuraciones espaciales posibles de este producto, simplemente eligiendo la configuración absoluta del organocatalizador (prolina) y el anión adecuado del aditivo (sal de guanidinio), tal y como se muestra en el Esquema 28.



**Esquema 28:** Combinaciones de (*R*) o (*S*)-prolina y aditivo **19a** ó **19b**, empleadas para la preparación de los cuatro estereoisómeros posibles del producto **18m**. a) Rendimiento (%) del producto puro aislado; b) Diastereoselección observada en los crudos de reacción; c) Exceso enantiomérico de los productos puros aislados.

Cualquier propuesta mecanística para las reacciones presentadas en la Tabla 17 debe dar cuenta de la inusual diastereoselectividad *syn* observada en los aductos aldólicos. Para obtener una mayor comprensión de estos procesos, decidimos seguir cuidadosamente la evolución de la reacción aldólica entre la ciclohexanona y el 2-nitrobenzaldehído **17m**, en presencia de (*S*)-prolina y el aditivo **19b**, para generar el producto **18m**, bajo nuestras mejores condiciones (Tabla 17, Entrada 3). En consecuencia, se llevaron a cabo una serie de reacciones en paralelo, conteniendo cada una de ellas 0.2 mmol del aldehído, y la cantidad indicada de los demás reactivos. Estas reacciones fueron trabajadas y analizadas por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN y por HPLC quiral tras determinados y estrictos períodos de tiempo. Es importante señalar que esta reacción aldólica no es totalmente homogénea a lo largo del tiempo y que la extracción y el análisis de pequeñas alícuotas produce resultados inconsistentes. La deconvolución de las resonancias apropiadas nos permitió calcular y representar la cantidad de aductos *syn-18m* y *anti-18m* generados en este proceso en función del tiempo, así como la conversión de la reacción (Figura 24).



**Figura 24:** Concentración vs perfil de tiempo para la formación de los aductos aldólicos **syn-18m** y **anti-18m** a partir de ciclohexanona y 2-nitrobenzaldehído **17m**, y evolución de la conversión vs tiempo. Cada punto es el resultado medio de dos reacciones individuales. Todos los experimentos fueron llevados a cabo bajo las siguientes condiciones de reacción: ciclohexanona (2.0 mmol), aldehído **17m** (0.2 mmol), (*S*)-prolina (0.02 mmol), **19b** (0.03 mmol) en ausencia de disolvente. La mezcla de reacción se dejó en un frigorífico estándar (0-3 °C) sin agitación. El aldol **syn-18m** se representa en micromoles (eje izquierdo, puntos azules). El aldol **anti-18m** se representa en micromoles (eje izquierdo, puntos rojos). Cada aldol puede alcanzar un máximo de 200 micromoles. La conversión se representa en porcentaje (eje derecho, puntos abiertos).

Analizando la Figura 24, podemos concluir que al inicio de la reacción el aducto *anti*-**18m** se forma a una mayor velocidad en comparación con el *syn*-**18m**. Este hecho puede ser esperado teniendo en cuenta el rol admitido para la (*S*)-prolina, que actúa como organocatalizador con selectividad *anti* en la reacción aldólica. Con el paso del tiempo, el aldol *anti*-**18m** se va convirtiendo gradualmente en el aldol *syn*-**18m**, el cual, después de 70 h aproximadamente, es el producto mayoritario en el medio de reacción. Tras unas 120 h la reacción alcanza un situación de equilibrio, y en ese punto la población de aductos *syn* y *anti* refleja la diastereoselectividad indicada en la Tabla 17, entrada 3 (*syn:anti* 75:25). Es importante destacar, que los excesos enantioméricos de los aldoles *anti*-**18m** (*ee* 99%, configuración (*S,R*)) y *syn*-**18m** (*ee* 98%, configuración (*R,R*)) permanecen constantes para cada experimento representado en la Figura 24, independientemente de los valores de conversión de la reacción.

Intrigados por estos resultados, decidimos evaluar la estabilidad relativa de los productos de la reacción. Las geometrías del par *anti* y *syn* de los aductos **18m**, **21b** y **211-n**, fueron optimizadas a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G\*. Estos cálculos teóricos mostraron que los productos *anti* son siempre más estables que los correspondientes aductos *syn*, a diferencia de lo que se podía pensar en función de los resultados observados hasta el momento. (Cálculos y estructuras de los aldoles detallados en el Anexo II).<sup>104</sup>

Para intentar entender en detalle el proceso de equilibrio inesperado que convierte gradualmente el producto *anti*-**18m** en el *syn*-**18m**, se diseñaron e implementaron una serie de experimentos que se representan en el Esquema 20. Así, una suspensión del aldol puro *anti*-**18m** previamente preparado (0.2 mmol, *anti:syn* 96:4, *ee* 99%), (*S*)-prolina (0.02 mmol) y tetrafenilborato de guanidinio **19b** (0.03 mmol), en ciclohexanona (2.0 mmol), se dejó reaccionar durante 10 días en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), sin ningún tipo de agitación ni magnética ni mecánica (Esquema 29, reacción *a*). Como resultado de este experimento se pudo observar la formación del aldol (*R,R*)-*syn*-**18m**

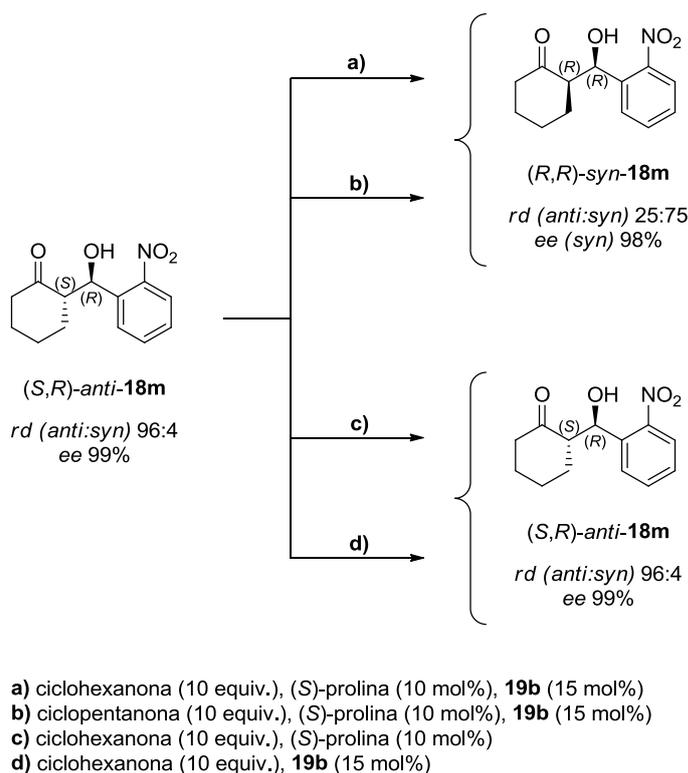
---

<sup>104</sup> El autor de esta Tesis quiere agradecer al Prof. Francisco Javier González Fernández (Universidad de Oviedo) por la realización de los cálculos computacionales recogidos en esta Memoria.

como único producto de reacción mostrando una relación *anti:syn* de 25:75 y un *ee* del 98%, de acuerdo con los valores indicados en la Tabla 17, entrada 3. Este hecho también fue observado cuando se llevó a cabo un experimento bajo las mismas condiciones de reacción empleando ciclopentanona como cetona de reacción (Esquema 29, reacción *b*). En este caso, no se observa la formación de los aldoles que incorporan el resto ciclopentilo, lo que descarta un proceso aldólico/retro-aldólico y la posible equilibración de los aldoles *anti-18m* y *syn-18m* mediante esta vía.<sup>105</sup> Por otra parte, los experimentos *c* y *d* del Esquema 29 confirman que ni la acción de la (*S*)-prolina, ni la acción del aditivo **19b** por sí solos, es suficiente para modificar la estereoquímica del aldol **18m**.

---

<sup>105</sup> Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1976-1981.



**Esquema 29:** Experimentos con el aldol (S,R)-anti-18m para comprender mejor el mecanismo de formación de los aldoles syn con nuestra metodología.

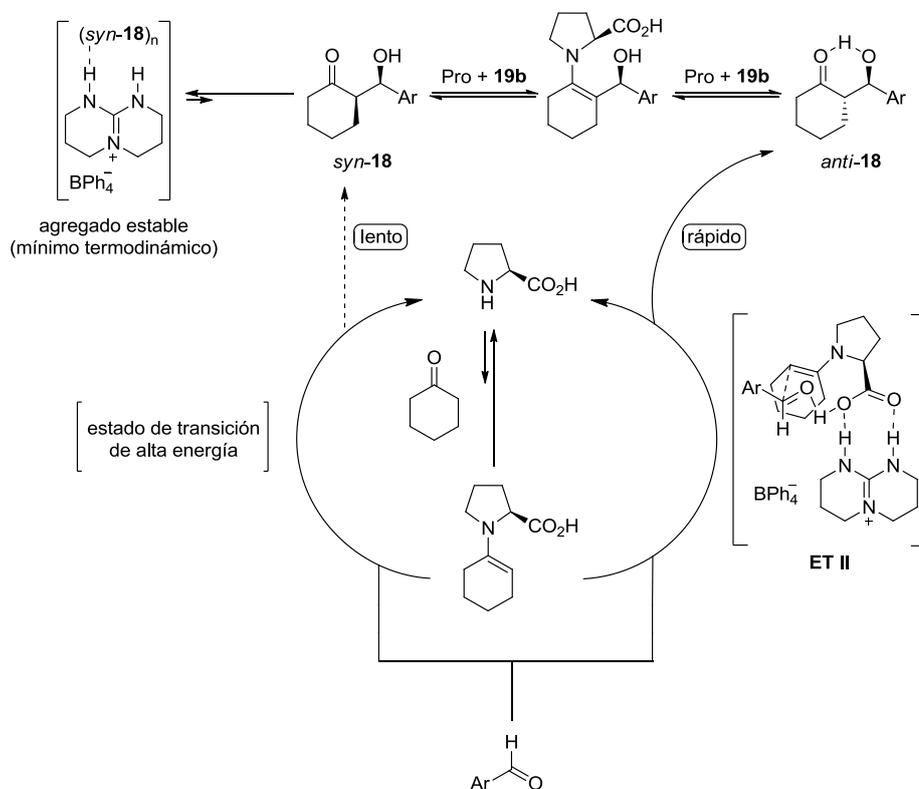
Por lo tanto, en base a las observaciones experimentales presentadas en los Esquemas 28 y 29, proponemos un mecanismo de reacción como el que se muestra en el Esquema 30. Por un lado, como ya ha sido propuesto por otros autores, la formación de los aldoles *anti* puede ser explicada considerando un estado de transición tipo Zimmerman-Traxler.<sup>30</sup> Por consiguiente, creemos que el establecimiento de un complejo 1:1 entre el catión guanidinio del aditivo **19b** y la correspondiente enamina, formada a partir de la cetona cíclica y la (S)-prolina, estabilizaría el estado de transición **ET II** (como ya se ha explicado en la Figura 20, en el Capítulo 1). En este aspecto, como ya hemos descrito

previamente,<sup>102</sup> los aldoles *anti* así formados presentan una elevada diastereoselectividad y pureza enantiomérica. Por otro lado, los aldoles *syn* se formarían más lentamente, en una cantidad mínima, a través de un estado de transición de alta energía. Mientras los aldoles *anti* parecen ser más estables en fase gas, de acuerdo con los cálculos computacionales realizados (Figura 25 y 26, presentes en el Anexo II),<sup>106</sup> los isómeros *syn* poseen una menor energía libre bajo nuestras condiciones de reacción. Esta interpretación se ve apoyada por los datos proporcionados en la Figura 24 y el Esquema 29 (experimento “a”). Ya que la posibilidad de una secuencia directa aldólica/retro-aldólica puede ser descartada (Esquema 29, reacción “b”), el canal que conecta ambos diastereoisómeros consistirá probablemente en un intermedio típico prolina-enamina, seguido de una hidrólisis. Si este es el caso, la alta enantiopureza de los productos aislados **18** y **21** refleja la integridad estereoquímica del estereocentro C3 (C-OH). De todos modos, para aclarar el proceso de equilibrio, queda por establecer por qué los diastereoisómeros *syn* pueden ser los productos más estables bajo las condiciones de reacción aplicadas. Las geometrías de los aductos optimizadas a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G\* (Figura 25 y 26, en el Anexo II) muestran cómo los compuestos *anti*, y particularmente el *anti-18m*, están estabilizados por fuertes enlaces de hidrógeno intramoleculares con valores de 6.3-12.5 kJ/mol. Bajo las condiciones de reacción específicas las interacciones intramoleculares más débiles calculadas para los compuestos *syn* se sustituyen por enlaces de hidrógeno intermoleculares más fuertes. Teniendo en cuenta el efecto clave jugado por los contra-aniones de nuestros aditivos, parece razonable pensar que si se reemplaza el anión tetrafluoroborato, fuertemente unido al catión, por el anión tetrafenilborato, de mayor tamaño, esto permita al núcleo bicíclico de la sal de guanidinio **19b** participar en las redes de enlace de hidrógeno con los aldoles *syn*. También puede añadirse que, a pesar de que todas las reacciones en las que participa el aditivo **19b** son homogéneas a simple vista, no se puede descartar la aparición de agregados cristalinos que aparten los aductos *syn* del medio de reacción, favoreciendo así

---

<sup>106</sup> Cálculos realizados en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo a cargo del Profesor Francisco Javier González Fernández.

su formación.<sup>85</sup> Si bien el mecanismo ilustrado en el Esquema 20 es sólo una hipótesis, ésta satisface todas las observaciones experimentales presentadas en la Figura 24 y en el Esquema 29.



**Esquema 30:** Propuesta mecanística para la reacción aldólica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos co-catalizada por (*S*)-prolina y la sal de guanidinio **19b**.

Hay que señalar que la diastereoselectividad *syn* observada para los aldóles **18** y **21**, originada a partir de un proceso de equilibrio como el que se muestra en la Figura 24, no se podría predecir teniendo en cuenta la naturaleza de los catalizadores utilizados y los sustratos involucrados por separado. De hecho, es la consideración de toda una red compleja resultante de la

coexistencia simultánea de aldoles *anti* y *syn*, (*S*)-prolina, especies de guanidina y guanidinio, aldehído aromático, cetona cíclica, enaminas, todo ello presente en el medio de reacción en cierta medida, al igual que sus interacciones (incluyendo contactos supramoleculares)<sup>107</sup> y competencia, su diferente solubilidad, solvatación, etc., lo que hace posible que se produzcan procesos como este. A la vista de estos resultados, creemos que este tipo de enfoque, una estrategia de Química de Sistemas, y el estudio de las propiedades que surgen de colecciones o sistemas de compuestos (por ejemplo, sistemas catalíticos),<sup>108</sup> puede ser de gran beneficio para ciertas áreas como la organocatálisis. El Capítulo 5 volverá a incidir en este aspecto.

---

<sup>107</sup> (a) Gasparini, G.; Martin, M.; Prins, L. J.; Scrimin, P. *Chem. Commun.* **2007**, 1340-1342. (b) Orrillo, A. G.; Furlan, R. L. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 211-214.

<sup>108</sup> (a) Kindermann, M.; Stahl, I.; Reimold, M.; Pankau, W. M.; von Kiedrowski, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6750-6755. (b) Ludlow, R. F.; Otto, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 101-108. (c) Nitschke, J. R. *Nature* **2009**, *462*, 736-738. (d) von Kiedrowski, G.; Otto, S.; Herdewijn, P. *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1-6. (e) Hunt, R. A. R.; Otto, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 847-858.

**- Conclusiones**

Se ha desarrollado una metodología eficaz, en la que el empleo de la prolina como único catalizador quiral permite controlar el curso estereoquímico de la reacción aldólica directa asimétrica entre ciclohexanona, o ciclopentanona, y aldehídos aromáticos. La elección del anión (tetrafluoroborato ó tetrafenilborato) de la sal de guanidinio aquiral derivada del TBD usada como aditivo de la prolina, permite la preparación de ambos aductos aldólicos *anti* y *syn* con elevada enantioselectividad. El origen de la diastereoselectividad *syn* reside en un proceso de equilibrio inusual acoplado a un ciclo catalítico tipo enamina típico en las reacciones aldólicas catalizadas por prolina. Se han llevado experimentos encaminados a determinar el mecanismo involucrado en este proceso, así como cálculos DFT.



# Switching Diastereoselectivity in Proline-Catalyzed Aldol Reactions

Ángel Martínez-Castañeda, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón,\* and Vicente del Amo\*

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006, Oviedo, Spain

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** The choice of the anion of an achiral TBD-derived guanidinium salt, used as cocatalyst for proline, allows reacting cycloketones with aromatic aldehydes and preparing either *anti*- or *syn*-aldol adducts with very high enantioselectivity. As a proof of principle, we show how the judicious choice of an additive allows individual access to all possible products, thus controlling the stereochemical outcome of the asymmetric aldol reaction. The origin of the *syn* diastereoselectivity unfolds from an unusual equilibrium process coupled to the enamine-based catalytic cycle standard for proline.

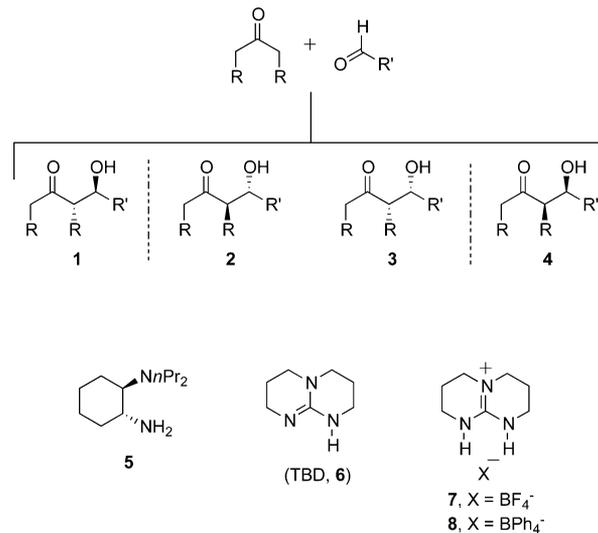
## INTRODUCTION

Carboligation processes (C–C bond-forming reactions) are essential for assembling the backbone of complex organic molecules from small and simple building blocks. Among the dozens of possible reactions available to the organic chemist, the catalytic asymmetric aldol reaction constitutes one of the most powerful methodologies for the stereocontrolled formation of carbon–carbon bonds in the synthesis of enantiopure compounds.<sup>1</sup> Although impressive metal-based methodologies were known, the breakthrough discovery of the first proline-catalyzed intermolecular aldol reaction, due to List, Lerner and Barbas,<sup>2</sup> encouraged researchers to find out novel organocatalytic protocols for such transformations.<sup>3</sup>

Ordinarily a classical direct aldol reaction between a ketone and an aldehyde affords an aldol adduct bearing two additional stereogenic centers on its  $\alpha$ - and  $\beta$ - position (Scheme 1). This fact offers the potential for stereodivergent product generation, as multiple stereoisomeric products can be derived from a common pair of synthetic precursors. Four products 1–4 can be drawn for the reaction sketched in Scheme 1. For every pair of ketone and aldehyde substrates, it would be ideal to have at hand a single chiral catalyst that would allow addressing individually the full matrix of products 1–4. In principle, all mirror image products can be individually provided if both enantiomers of a chiral catalyst are available or can be chemically prepared.<sup>4</sup> Fulfilling this requirement is not always trivial (i.e., cinchona-based alkaloids, commonly used organocatalysts, do not present an accessible enantiomeric form). It is still more challenging controlling the relative stereochemical disposition<sup>5</sup> of aldol adducts (diastereoselectivity) using a single chiral catalyst. To our knowledge, only one recent example has appeared in the literature reporting a stereochemical switch in organocatalyzed aldol reactions, employing the synthetic chiral diamine 5.<sup>6</sup>

Herein, we demonstrate the ability of different achiral triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 6)-derived guanidinium salts (7 and 8) to modulate the reactivity of proline in direct aldol reactions between cyclic ketones and aromatic aldehydes, giving rise to diastereodivergent pathways. Considering that the

**Scheme 1. General Scheme for a Direct Aldol Reaction between a Ketone and an Aldehyde: Structures of Organocatalyst 5, TBD 6, and Additives 7 and 8**



(*S*) and (*R*) enantiomers of proline are both readily available, the choice of the proline configuration and the nature of the additive (7 or 8), allows access to individually to all possible products 1–4 represented in Scheme 1.

## RESULTS AND DISCUSSION

The ability of proline to catalyze aldol reactions, rendering *anti*-aldol adducts, is widely recognized. However, proline itself presents some major drawbacks: poor performance in direct aldol reactions with aromatic aldehydes, rather limited solubility and reactivity in nonpolar organic solvents, and potential parasitic side processes. In a previous contribution, we have shown that the addition of a catalytic amount of tetrafluor-

Received: September 26, 2012

Published: October 26, 2012

oborate TBD-derived guanidinium salt **7** accelerates the reaction rate, and increases the diastereo- and enantioselectivity of *anti*-aldols, in proline-catalyzed aldol reactions between cyclic ketones and aromatic aldehydes.<sup>7</sup> Additive **7** also allowed carrying out proline-catalyzed direct aldol reactions employing chloroacetone.<sup>8</sup> The nature of the anion in the guanidinium salts proved to be decisive in these studies. We observed an intriguing behavior for the tetraphenylborate salt **8**, which rendered *syn*-aldols when it was used as cocatalyst for proline. We aimed to explore further this feature, and the direct aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde, **9a**, cocatalyzed by (*S*)-proline and salt **8**, was studied as a model system. In accordance to our previously developed methodologies, we decided to work under solvent-free conditions, employing a moderate excess of ketone as reagent and reaction media. A screening of reaction temperatures (Supporting Information (SI), Table S1) and stoichiometries (SI, Table S2) unveiled an optimum protocol: when a suspension of 4-nitrobenzaldehyde **9a** (1.0 equiv), (*S*)-proline (10 mol %) and TBD-derived tetraphenylborate guanidinium salt **8** (15 mol %), in cyclohexanone (10.0 equiv), was allowed to react for 120 h at 0–3 °C, with no stirring,<sup>9</sup> the corresponding aldol adduct **10a** was rendered in full conversion, with moderate *syn*-diastereoselectivity (65:35 *syn/anti*) and excellent enantioselectivity (93% *ee*, for *syn*-**10a**) (Table 1, entry 1). The absolute stereochemical configuration of product *syn*-**10a** was assigned as (*R,R*) by comparison of the chiral HPLC trace of this compound with data previously reported in the literature.<sup>6</sup> Under the optimized conditions, other representative aldehydes **9b–d** were tested as substrates for this reaction (Table 1,

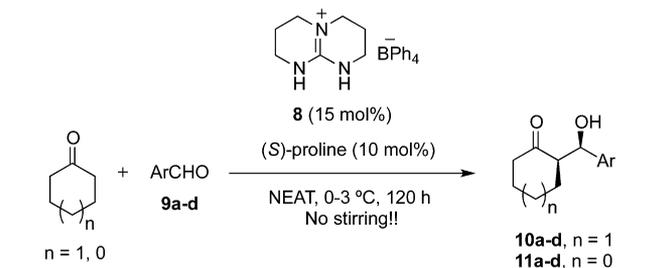
entries 2–4). Products **10b–d** display a preferential *syn*-stereochemistry, peaking the *syn/anti* ratio at 75:25, and have an enantiomeric excess above 90% (for the *syn*-adducts). It has to be noted that only limited work has been done on the catalytic direct asymmetric aldol reaction of cyclohexanone with aldehydes to afford *syn* products. To expand the scope of our reaction, we also explored cyclopentanone as ketone donor. Without altering conditions, 4-nitrobenzaldehyde **9a** was reacted, isolating the expected cyclopentyl aldol **11a** in very high yield, with good diastereoselectivity (77:23 *syn* to *anti*) and excellent enantioselectivity (96% *ee*, for *syn*-**11a**). Again, aldehydes **9b–d** were tested as substrates (Table 1, entries 6–8). Their reactions proceeded smoothly, affording the aldol adducts with high diastereo- and very high enantioselectivity, confirming the robustness of this transformation. The absolute stereochemistry of products *syn*-**11** was assigned unambiguously as (*R,R*) by comparison of the chiral HPLC chromatogram for compounds **11a** and **11c** with those previously reported in the literature.<sup>10</sup> The results of Table 1 are superior in terms of enantioselectivity, and of comparable diastereoselectivity, to the sole example describing an additive-mediated diastereoswitch in direct aldol reaction employing a synthetic organocatalyst.<sup>6</sup>

It is important to remark that, under rather closed reaction conditions, replacing additive **8** by the tetrafluoroborate guanidinium salt **7** in the experiments presented in Table 1 results in the preferential formation of the corresponding products *anti*-**10**, or *anti*-**11**, with very high enantiomeric excesses (see SI, Tables S3 and S4). It is relevant for cyclopentanone-derived products **11**, where the *syn* isomer is usually obtained in organocatalyzed aldol reactions. Moreover, when additives **7** or **8** do not participate in the proline-catalyzed aldol reaction, under our reaction conditions, adducts **10a–d** and **11a–d** are rendered with poor conversion and significantly low diastereoselectivity (SI, Tables S5 and S6).

Taking as example aldol **10c**, all four possible stereoisomers of this compound were accessed by our methodology picking out the appropriate combination of either (*R*)- or (*S*)-proline, and either guanidinium salt **7** or **8** (Figure 1, and SI). While proline exerts the enantiocontrol on the reaction, the guanidinium salt additive controls the diastereoselection of the process. It has to be emphasized that the chemistry of different organocatalysts in aldol reactions has been explored to extenuation, and that both *anti*- and *syn*-aldol products have been separately studied and prepared with much better results than those of Table 1 by choosing the right catalyst. It is far from our objective of presenting a synthetic work, a novel methodology for proline-catalyzed aldol reactions, but introducing a proof of principle: the judicious choice of an additive for the most widely known off-the-bench organocatalyst, proline, allows us to gain access to either stereoisomer of an aldol product.

Any mechanistic proposal for the reactions presented in Table 1 must account for the unusual *syn* diastereoselectivity observed for the resulting aldol adducts. To gain further insight into these processes, we decided to follow the evolution of the aldol reaction between cyclohexanone and 2-nitrobenzaldehyde **9c**, in the presence of (*S*)-proline and additive **8**, to render product **10c**, under our finest reaction conditions (Table 1, entry 3). Accordingly, a battery of reactions was set up in parallel containing each 0.2 mmol of aldehyde **9c**, and the indicated quantity of the other reagents. These reactions were strictly quenched, worked up and analyzed by <sup>1</sup>H NMR

**Table 1.** (*S*)-Proline/Guanidinium Salt **8** Cocatalyzed Synthesis of *syn*-Aldols Derived from Cyclohexanone or Cyclopentanone<sup>a</sup>



entry	ArCHO	product	conversion [%] <sup>b</sup>	d.r. <sup>c</sup>	ee [%] <sup>d</sup>
1	<b>9a</b> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10a</b>	>99 (86)	65:35	93
2	<b>9b</b> 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10b</b>	>99 (87)	66:34	96
3	<b>9c</b> 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	>99 (92)	75:25	98
4	<b>9d</b> 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10d</b>	>99 (98)	65:35	91
5	<b>9a</b> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11a</b>	>99 (86)	77:23	96
6	<b>9b</b> 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11b</b>	>99 (89)	76:24	95
7	<b>9c</b> 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11c</b>	>99 (89)	89:11	94
8	<b>9d</b> 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11d</b>	>99 (88)	76:24	95

<sup>a</sup>Reaction conditions: ketone (2.0 mmol), ArCHO (0.2 mmol), (*S*)-proline (0.02 mmol), **8** (0.03 mmol), no solvent. The reaction mixture was left to stand for 120 h inside a fridge (0–3 °C) with no stirring.

<sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures. Isolated yield of analytically pure products **10/11** is given in brackets. <sup>c</sup>Diastereoisomeric ratio of *syn*- to *anti*-**10/11** determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures and identified by comparison with data previously described in the literature.

<sup>d</sup>Enantiomeric excess of aldol adducts *syn*-**10/11** as determined by chiral HPLC on analytically pure samples.

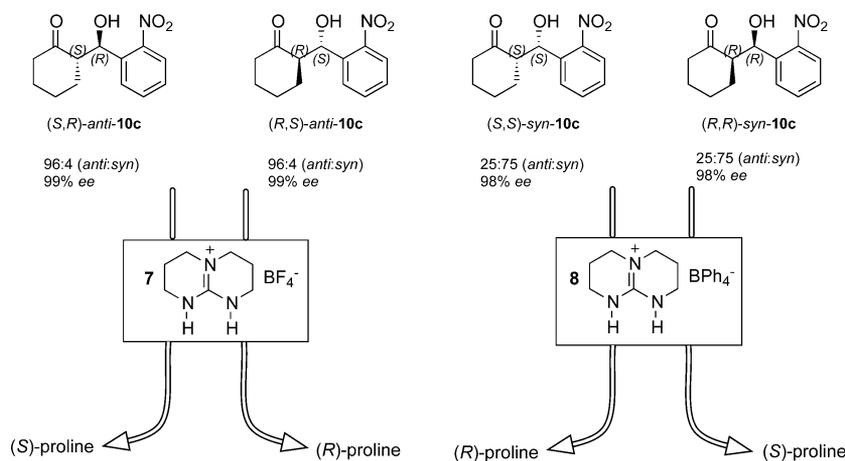


Figure 1. Combinations of either (*S*)- or (*R*)-proline, and additive 7 or 8, employed for the preparation of all possible stereoisomers of product 10c.

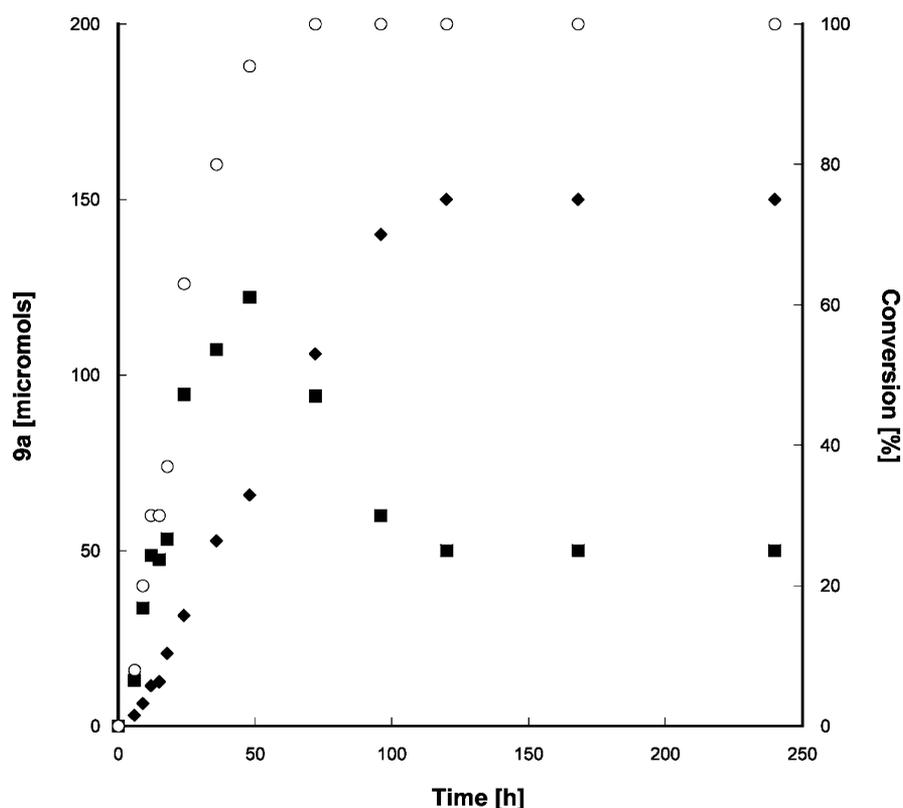
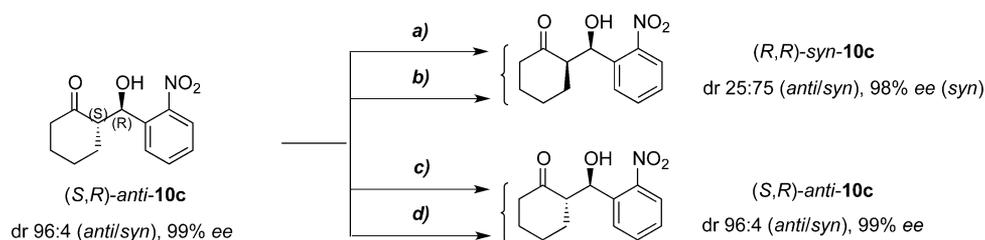


Figure 2. Concentration vs time profile for the formation of aldol adducts *syn*-10c and *anti*-10c from cyclohexanone and 2-nitrobenzaldehyde 9c, and evolution of reaction conversion vs time. Every point is the average result of two individual reactions. All the experiments were carried out under the following reaction conditions: cyclohexanone (2.0 mmol), aldehyde 9c (0.2 mmol), (*S*)-proline (0.02 mmol), 8 (0.03 mmol), no solvent. The reaction mixture was left to stand inside a fridge (0–3 °C) with no stirring. Aldol *syn*-10c is represented in micromoles (left axis, filled diamonds). Aldol *anti*-10c is represented in micromoles (left axis, filled squares). A maximum quantity of 200 micromoles can be reached by either aldol. Conversion is represented in percentage (right axis, open circles).

spectroscopy and chiral HPLC after particular times.<sup>11</sup> Deconvolution of the appropriate resonances allowed calculating and plotting the amount of adducts *syn*-10c and *anti*-10c featured in this process against time, as well as the reaction conversion (Figure 2).

Analyzing Figure 2, it can be concluded that at the start of the reaction, adduct *anti*-10c is formed at a faster rate compared to *syn*-10c. This observation is to be expected from the admitted role of (*S*)-proline acting as organocatalyst in aldol reactions selective for *anti* adducts. Product *anti*-10c is

gradually converted with time into aldol *syn*-10c, which after around 70 h it is already the major product featured in the reaction media. At ≈120 h the reaction reaches equilibrium, the population of adducts *syn*- and *anti*-10c reflecting the diastereoselectivity indicated in Table 1, entry 3. Importantly, the enantiomeric excesses of aldols *anti*-10c (99% *ee*, (*S*,*R*) configuration) and *syn*-10c (98% *ee*, (*R*,*R*) configuration) are constant for every experiment represented in Figure 2, independently of reaction conversion values. Intrigued by these results, we decided to evaluate the relative stability of the

Scheme 2. Experiments on Aldol Adduct (*S,R*)-*anti*-10c to Gain Insight into the Mechanism of the Proline/Guanidinium Salt **8** Catalyzed Synthesis of *syn*-Aldols<sup>a</sup>

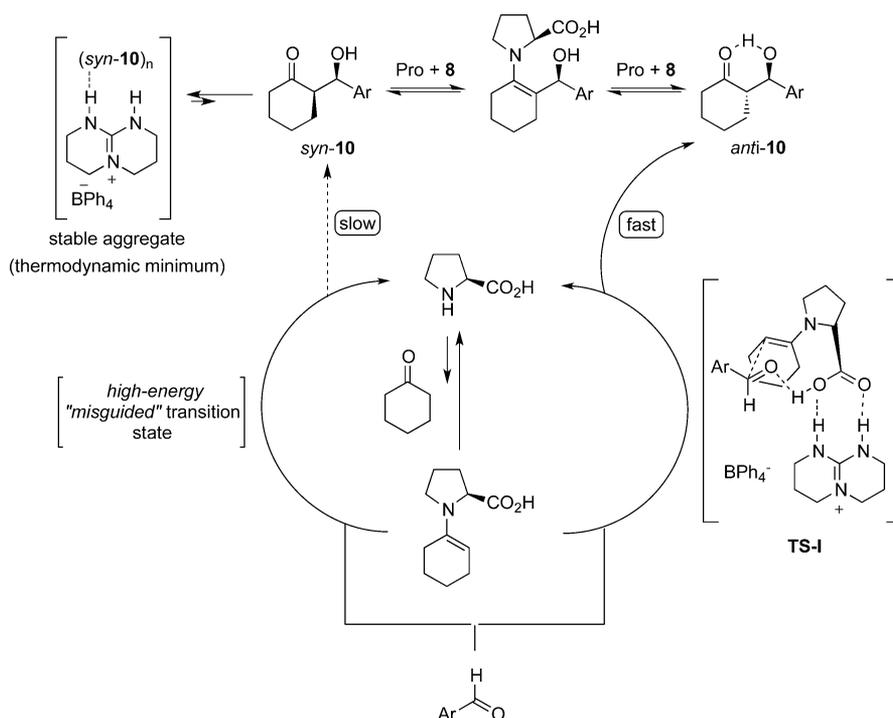
a): cyclohexanone (10 equiv), (*S*)-proline (10 mol%), **8** (15 mol%)

b): cyclopentanone (10 equiv), (*S*)-proline (10 mol%), **8** (15 mol%)

c): cyclohexanone (10 equiv), (*S*)-proline (10 mol%)

d): cyclohexanone (10 equiv), **8** (15 mol%)

<sup>a</sup>All the experiments were set up employing 0.2 mmol of aldol (*S,R*)-*anti*-10c as starting material. All the reaction mixtures were left to stand for 10 days inside a fridge (0–3 °C) with no stirring or mechanical agitation.



**Figure 3.** Mechanistic proposal for the (*S*)-proline/guanidinium salt **8** cocatalyzed direct aldol reaction between cyclohexanone and aromatic aldehydes.

reaction products. The geometries of the *anti* and *syn* pair of adducts **10c** and **11a–c** were fully optimized at the B3LYP/6-31G\* level of theory. To our wonder, these calculations showed that the *anti* adducts are always more stable than their corresponding *syn* partners (see SI).

Further experiments were designed and implemented to shed light on the unanticipated equilibrium process that converts aldol *anti*-10c into *syn*-10c (Scheme 2). A suspension of preformed pure aldol *anti*-10c (0.2 mmol, d.r. 96:4 *anti/syn*, 99% *ee*), (*S*)-proline (0.02 mmol), tetraphenylborate guanidinium salt **8** (0.03 mmol), in cyclohexanone (2.0 mmol) was allowed to react for 10 days, at 0–3 °C, with no agitation or stirring (Scheme 2, reaction a). Aldol (*R,R*)-*syn*-10c was rendered as sole reaction product displaying a d.r. 25:75 (*anti*/

*syn*) and 98% *ee*, a similar figure as that represented in Table 1, entry 3. A comparable reaction outcome was experienced when preformed aldol *anti*-10c (d.r. 96:4 *anti/syn*, 99% *ee*), was treated with (*S*)-proline and additive **8** in the presence of cyclopentanone under similar reaction conditions (Scheme 2, reaction b). Aldols incorporating a cyclopentyl moiety were not observed in this later experiment, thus ruling out an aldol/retro-aldol process responsible for equilibrating species *anti*-10c and *syn*-10c.<sup>12</sup> Moreover, the experiments c and d from Scheme 2 confirm that neither the autonomous action of proline, nor the action of additive **8**, suffices for switching the stereochemistry of aldol **10c**.

On the basis of the experimental observations, presented in Figure 1 and Scheme 2, we adventure the following mechanistic

scheme (Figure 3). On the one hand, as proposed by other authors, the formation of *anti*-aldols could be explained considering a Zimmerman–Traxler-type transition state.<sup>13</sup> Therefore, we speculate that the establishment of a 1:1 complex between the guanidinium cation of additive **8** and the corresponding enamine, formed from the cyclic ketone and (*S*)-proline, would stabilize the chairlike transition state **TS-I** that leads to *anti* products. As we have previously studied,<sup>7</sup> *anti* aldols formed in this way present a very high diastereoselectivity and enantiomeric purity. On the other hand, *syn* aldols would be slowly formed, in minimal quantity, through a high-energy “misguided” transition state. While the *anti* aldols seems to be more stable in the gas phase, according to the calculations (SI, Figures S1, S2), the *syn* isomers possess lower free energy under our reaction conditions. The data provided in Figure 2 and Scheme 2 (experiment *a*) give a strong support for this interpretation. As the possibility of a direct aldol/retro-aldol sequence can be discarded (Scheme 2, reaction *b*), the channel that connects both diastereoisomers most probably consists of a common proline–enamine intermediate, followed by hydrolysis. If this is the case, the high enantiopurity of the isolated products **10** and **11** reflects the stereochemical integrity of the C3 (C–OH) stereocenter. Anyhow, to give a clarification for the equilibrium process, it remains to be established why *syn* diastereoisomers could be more stable products under the reaction conditions applied. The B3LYP76-31G\* optimized geometries of adducts (SI, Figures S1 and S2) show how the *anti* compounds, particularly *anti*-**10c**, are stabilized by strong intramolecular hydrogen bonds accounting for 6.3–12.5 kJ/mol. Under the specified reaction conditions the rather weak intramolecular interactions calculated for the *syn* compounds are replaced with stronger intermolecular hydrogen bonds. Keeping in mind the key effect played by the counteranions of our additives, it can be reasoned that replacing the tightly bound tetrafluoroborate anion with the large tetraphenylborate allows the bicyclic guanidinium core of salt **8** to participate in the hydrogen bonded networks with the *syn*-aldols. Also, it can be added that although all of the reactions in which additive **8** participates are homogeneous to the naked eye, we can not rule out the appearance of crystalline aggregates that would take *syn* adducts away from the reaction media, hence favoring their formation.<sup>14</sup> While the mechanism illustrated in Figure 3 is only a suggestion, it gives a full account for the experimental observations presented in Figure 2 and Scheme 2.

It is fair noting that the *syn* diastereoselectivity observed for aldols **10**, or **11**, originated from an equilibrium as that showed in Figure 2, could not be predicted taking into account the nature of the catalysts used and the substrates involved. It is however the consideration of the whole complex network resulting from the simultaneous coexistence of *anti*-aldols, *syn*-aldols, (*S*)-proline, guanidinium and guanidine species, aromatic aldehyde, cyclic ketone, enamines, all featured in the reaction media to some extent, their interactions (including supramolecular interactions<sup>15</sup>) and competition, their different solubility, solvation, etc., that makes it possible to figure out a processes of the like. We believe that this kind of approach, a systems chemistry strategy,<sup>16</sup> the study of the properties emerged from collections/systems of compounds (i.e., catalytic systems), can be of great benefit for areas such as organo-catalysis.

## CONCLUSIONS

To conclude, we have succeeded in using proline as a single chiral catalyst to control the stereochemical outcome of the asymmetric direct aldol reaction between cyclohexanone, or cyclopentanone, and aromatic aldehydes. The choice of the anion of an achiral TBD-derived guanidinium salt, used as cocatalyst for proline, allows preparation of either *anti*- or *syn*-aldol adducts with very high enantioselectivity. The origin of the *syn* diastereoselectivity unfolds from an unusual equilibrium process coupled to the enamine-based catalytic cycle standard for proline. This paper shows, as a proof of principle, how the right choice of an additive for proline allows a diastereoswitch in the aldol reaction. We are currently exploring different additives and reactions that allow proline, or other natural amino acids, for reversible diastereoswitching.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Remarks.** All commercially available reagents and solvents were used without further purification unless otherwise stated. Flash chromatography of reaction products was carried out using Silica 60A, particle size 230–400  $\mu\text{m}$ . Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on DC-Alufolien Kieselgel 60F<sub>254</sub> 0.2 mm plates, and compounds were visualized by UV fluorescence or 5% phosphomolybdic acid in methanol. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a 300 MHz spectrometer, using deuterated solvents, and were referenced internally to the residual solvent peak ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 77.36$  ppm) signal. Coupling constants (*J*-values) are given in hertz (Hz). The DEPT 135 technique was used to assign methylene (CH<sub>2</sub>) signals. Chemical shifts are reported as follows: value (number of protons, description of absorption, coupling constant(s) where applicable). NMR spectra assignment was aided by comparison with literature values for similar compounds. Chiral HPLC analyses were performed according to the conditions specified in the Supporting Information.

**Standard Procedure for the Synthesis of *anti*-Aldols 10a–d or 11a–d (SP1).** Tetrafluoroborate guanidinium salt **7**<sup>7</sup> (4.5 mg, 0.02 mmol), (*S*)-proline (3.5 mg, 0.03 mmol) and solid aldehyde **9a–d** (0.2 mmol) were weighed together inside a screw-capped test tube. Either cyclohexanone (196 mg, 0.21 mL, 2.0 mmol) or cyclopentanone (168 mg, 0.18 mL, 2.0 mmol) was added to the mixture, and the resulting suspension, placed on a test tubes grid, was allowed to stay for 120 h inside a standard fridge (temperature fixed at 0–3 °C) without agitation of mechanical stirring. The mixture was then quenched with NH<sub>4</sub>Cl (aq. sat.) and extracted with DCM (2  $\times$  15 mL), and the organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>). Solvents and excess of ketone were eliminated under reduced pressure. Crude reaction mixtures were filtered through a plug of silica gel to afford pure aldols *anti*-**10a–d** (cyclohexanone) or *anti*-**11a–d** (cyclopentanone).

**Standard Procedure for the Synthesis of *syn*-Aldols 10a–d or 11a–d (SP2).** Tetraphenylborate guanidinium salt **8**<sup>7</sup> (13.8 mg, 0.03 mmol), (*S*)-proline (2.3 mg, 0.02 mmol) and solid aldehyde **9a–d** (0.2 mmol) were weighed together inside a screw-capped test tube. The mixture of solids was finely grinded and homogenized before either cyclohexanone (196 mg, 0.21 mL, 2.0 mmol) or cyclopentanone (168 mg, 0.18 mL, 2.0 mmol) was added, and the resulting suspension, placed on a test tubes grid, was allowed to stay for 120 h inside a standard fridge (temperature fixed at 0–3 °C) without agitation of mechanical stirring. The mixture was then quenched with NH<sub>4</sub>Cl (aq. sat.) and extracted with DCM (2  $\times$  15 mL), and the organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>). Solvents and excess of ketone were eliminated under reduced pressure. Crude reaction mixtures were purified by flash chromatography, when required, to afford pure aldols *syn*-**10a–d** (cyclohexanone) or *syn*-**11a–d** (cyclopentanone).

**(*S*)-2-((*R*)-Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (*anti*-**10a**).**<sup>7</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 46 mg, 92% isolated yield: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.21$ – $8.18$  (2H, m), 7.52–7.47 (2H, m), 4.89 (1H, dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 2.63–2.30 (3H, m), 2.15–2.07 (1H, m), 1.85–1.52

(4H, m), 1.45–1.30 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 215.0 (C=O), 148.7, 147.9, 128.2 (2 x ArCH), 123.9 (2 x ArCH), 74.3, 57.5, 43.0, 31.1, 28.0, 25.0.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (syn-10a).**<sup>6,18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid, 42 mg, 86% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.21–8.18 (2H, m), 7.52–7.47 (2H, m), 5.48 (1H, s), 3.20 (1H, d,  $J$  = 3.1 Hz), 2.66–2.59 (1H, m), 2.52–2.33 (2H, m), 2.16–2.06 (1H, m), 1.89–1.80 (1H, m), 1.76–1.48 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.4 (C=O), 149.4, 147.4, 126.2 (2 x ArCH), 123.8 (2 x ArCH), 70.4, 57.1, 43.0, 28.2, 26.2, 25.1.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (anti-10b).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 49 mg, 98% isolated yield:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.20–8.11 (2H, m), 7.67–7.64 (1H, m), 7.53–7.48 (1H, m), 4.88 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 4.13 (1H, s), 2.66–2.29 (3H, m), 2.14–2.06 (1H, m), 1.85–1.53 (4H, m), 1.44–1.31 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 215.1 (C=O), 148.5, 143.6, 133.5, 129.6, 123.1, 122.3, 74.3, 57.4, 42.9, 31.0, 27.9, 24.9.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (syn-10b).**<sup>6,18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid, 43 mg, 87% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.18–8.10 (2H, m), 7.67–7.65 (1H, m), 7.54–7.49 (1H, m), 5.48 (1H, s), 3.20 (1H, s), 2.68–2.62 (1H, m), 2.51–2.34 (2H, m), 2.16–2.04 (1H, m), 1.88–1.49 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.5 (C=O), 148.6, 144.1, 132.3, 129.5, 122.4, 121.9, 70.2, 57.0, 42.9, 28.2, 26.2, 25.1.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (anti-10c).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 49 mg, 98% isolated yield:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.84–7.74 (2H, m), 7.65–7.59 (1H, m), 7.44–7.39 (1H, m), 5.43 (1H, d,  $J$  = 7.1 Hz), 3.84 (1H, s), 2.79–2.71 (1H, m), 2.47–2.27 (2H, m), 2.12–2.04 (1H, m), 1.89–1.54 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 215.2 (C=O), 149.0, 136.9, 133.4, 129.3, 128.7, 124.4, 70.0, 57.6, 43.1, 31.4, 28.1, 25.3.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (syn-10c).**<sup>6,18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid, 45 mg, 92% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.01–7.98 (1H, m), 7.84–7.81 (1H, m), 7.67–7.61 (1H, m), 7.45–7.39 (1H, m), 5.95 (1H, s), 3.29 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz), 2.91–2.84 (1H, m), 2.47–2.35 (2H, m), 2.14–2.04 (1H, m), 1.89–1.49 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.4 (C=O), 147.4, 137.3, 133.5, 129.9, 128.2, 125.0, 67.0, 55.1, 42.9, 28.3, 26.8, 25.1.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(4-cyanophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (anti-10d).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a white solid, 45 mg, 98% isolated yield:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64–7.61 (2H, m), 7.44–7.41 (2H, m), 4.82 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 4.06 (1H, s), 2.60–2.29 (3H, m), 2.13–2.05 (1H, m), 1.86–1.51 (4H, m), 1.40–1.23 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 215.1 (C=O), 146.7, 132.4, 128.1, 119.0, 111.9, 74.5, 57.4, 42.9, 31.0, 27.9, 25.0.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(4-cyanophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (syn-10d).**<sup>6,18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a white solid, 45 mg, 98% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64–7.61 (2H, m), 7.43–7.40 (2H, m), 5.42 (1H, s), 3.17 (1H, s), 2.63–2.53 (1H, m), 2.51–2.32 (2H, m), 2.16–2.03 (1H, m), 1.88–1.80 (1H, m), 1.74–1.48 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.5 (C=O), 147.3, 132.3 (2 x ArCH), 126.8 (2 x ArCH), 119.2, 111.1, 70.5, 57.1, 42.9, 28.2, 26.2, 25.1.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (anti-11a).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 39 mg, 84% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:10):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8.21 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 4.84 (1H, d,  $J$  = 9.1 Hz), 4.75 (1H, s), 2.52–2.17 (3H, m), 2.07–1.97 (1H, m), 1.79–1.51 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 222.5 (C=O), 149.0, 148.0, 127.7 (2 x ArCH), 124.1 (2 x ArCH), 74.8, 55.4, 39.0, 27.2, 20.7.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (syn-11a).**<sup>18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid,

40 mg, 86% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8.22–8.18 (2H, m), 7.54–7.50 (2H, m), 5.42 (1H, d,  $J$  = 2.9 Hz), 2.66 (1H, s), 2.51–1.65 (7H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 219.8 (C=O), 150.4, 147.5, 126.7 (2 x ArCH), 124.0 (2 x ArCH), 70.8, 56.4, 39.3, 22.8, 20.7.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (anti-11b).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 36 mg, 77% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:10):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8.25–8.15 (2H, m), 7.72–7.66 (1H, m), 7.56–7.51 (1H, m), 4.83 (1H, d,  $J$  = 9.3 Hz), 2.54–2.17 (3H, m), 2.08–1.98 (1H, m), 1.78–1.50 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 222.7 (C=O), 148.7, 144.0, 133.0, 129.8, 123.7, 122.0, 74.8, 55.4, 39.0, 27.3, 20.7.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (syn-11b).**<sup>18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid, 42 mg, 89% yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8.22–8.10 (2H, m), 7.70–7.66 (1H, m), 7.54–7.49 (1H, m), 5.41 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 2.52–1.93 (5H, m), 1.79–1.65 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 220.0 (C=O), 148.6, 145.3, 132.0, 129.7, 122.6, 120.9, 70.6, 56.4, 39.3, 22.7, 20.7.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (anti-11c).**<sup>19</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a yellow solid, 38 mg, 80% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:10):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 7.84–7.78 (2H, m), 7.67–7.62 (1H, m), 7.46–7.41 (1H, m), 5.44 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 4.47 (1H, s), 2.57–2.23 (3H, m), 2.10–1.97 (1H, m), 1.80–1.65 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 222.4 (C=O), 148.8, 136.6, 133.5, 129.3, 128.9, 124.4, 69.4, 55.8, 39.0, 26.9, 20.8.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (syn-11c).**<sup>19</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a yellow solid, 42 mg, 89% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 7.96 (1H, dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd,  $J$  = 7.9, 1.2 Hz), 7.67–7.62 (1H, m), 7.45–7.39 (1H, m), 5.89 (1H, d,  $J$  = 2.9 Hz), 2.74–1.65 (7H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 219.2 (C=O), 147.2, 138.9, 133.7, 128.9, 128.3, 124.8, 66.9, 55.1, 38.9, 23.2, 20.5.

**(S)-2-((R)-Hydroxy(4-cyanophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (anti-11d).**<sup>18</sup> Prepared according to SP1. Obtained as a white solid, 32 mg, 35% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:10):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.47 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 4.78 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 2.51–2.18 (3H, m), 2.06–1.96 (1H, m), 1.81–1.51 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 222.6 (C=O), 147.0, 132.7 (2 x ArCH), 127.6 (2 x ArCH), 119.0, 112.2, 75.0, 55.4, 39.0, 27.2, 20.7.

**(R)-2-((R)-Hydroxy(4-cyanophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (syn-11d).**<sup>18</sup> Prepared according to SP2. Obtained as a white solid, 38 mg, 88% isolated yield. Purified by flash chromatography (Hex/EtOAc, 3:1):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.64–7.61 (2H, m), 7.47–7.41 (2H, m), 5.35 (1H, d,  $J$  = 2.7 Hz), 2.73 (1H, s), 2.48–1.88 (5H, m), 1.77–1.65 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 219.9 (C=O), 148.5, 132.5 (2 x ArCH), 126.6 (2 x ArCH), 119.1, 111.4, 70.9, 56.3, 39.2, 22.7, 20.7.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### 📄 Supporting Information

Supporting tables and figures. Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra and HPLC plots for compounds 10a–d and 11a–d. Conformational study of compounds 10c and 11a–c. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### ✉ Corresponding Author

\*E-mail: [ccf@uniovi.es](mailto:ccf@uniovi.es); [vdelamo@uniovi.es](mailto:vdelamo@uniovi.es).

### 📌 Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2010-14959) for financial support. C.C. and V.d.A. thank MICINN for a Juan de la Cierva contract and a Ramón y Cajal contract, respectively. Dr. Francisco J. González (Universidad de Oviedo) is gratefully acknowledged for performing calculations on structures **10** and **11**, and for his valuable advice during the preparation of the manuscript.

## REFERENCES

(1) For some recent monographs, see: (a) *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vols. 1 and 2. (b) Pihko, P. M.; Ylioniemela-Sipari, S. M. In *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*; De Vries, J. G., Molander, G. A., Evans, P. A., Eds.; Thieme, Stuttgart, 2011; Vol. 2, pp 621–676. (c) Fessner W.-D. In *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Drauz, K., Gröger, H., May, O., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012; pp 857–917.

(2) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

(3) For some recent reviews on organocatalyzed transformations, with special emphasis to the aldol reaction, see: (a) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591. (b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87. (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. (d) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660. (e) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171. (f) Barbas, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47. (g) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755. (h) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189. (i) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158.

(4) For a recent example of a single chiral catalyst that allows obtaining either enantiomer of certain aldol adducts, see: Moteki, S. A.; Han, J.; Arimitsu, S.; Akakura, M.; Nakayama, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187–1190.

(5) (a) Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768–769. (b) Huber, J. D.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14552–14553. (c) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; SounYao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362–14363. (d) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779–3784. (e) Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382–4385.

(6) Gao, J.; Bai, S.; Gao, Q.; Liu, Y.; Yang, Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6716–6718.

(7) Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032–3035.

(8) Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 5188–5190.

(9) Small differences were appreciated, in terms of diastereo- and enantioselectivity of products, when reaction mixtures were stirred at 0 °C, or alternatively when they were left to stand inside a standard laboratory fridge (set up at the right temperature: 0–3 °C) without any sort of agitation. The later protocol, which is significantly straightforward and avoids using cryogenic baths when long reaction times are required, was adopted. Irreproducibility was not observed in these reactions under our final reaction conditions.

(10) Da, C.-S.; Che, L.-P.; Guo, Q.-P.; Wu, F.-C.; Ma, X.; Jia, Y.-N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541–2546.

(11) This aldol reaction is not fully homogeneous along time. Extraction and analysis of small aliquots produced inconsistent results.

(12) Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1976–1981.

(13) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.

(14) For a comprehensive review on the role of proline in asymmetric organocatalysis under heterogeneous conditions, see:

Kellogg, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 494–497 and references therein.

(15) (a) Gasparini, G.; Martin, M.; Prins, L. J.; Scrimin, P. *Chem. Commun.* **2007**, 1340–1342. (b) Orrillo, A. G.; Furlan, R. L. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 211–214.

(16) (a) Kindermann, M.; Stahl, I.; Reimold, M.; Pankau, W. M.; von Kiedrowski, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6750–6755. (b) Ludlow, R. F.; Otto, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 101–108. (c) Nitschke, J. R. *Nature* **2009**, *462*, 736–738. (d) von Kiedrowski, G.; Otto, S.; Herdewijn, P. *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1–6. (e) Hunt, R. A. R.; Otto, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 847–858.

(17) Linton, B.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6027–6038.

(18) Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 993–997.

(19) Fu, Y.-Q.; Li, Z.-C.; Ding, L.-N.; Tao, J.-C.; Zhang, S.-H.; Tang, M.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3351–3357.

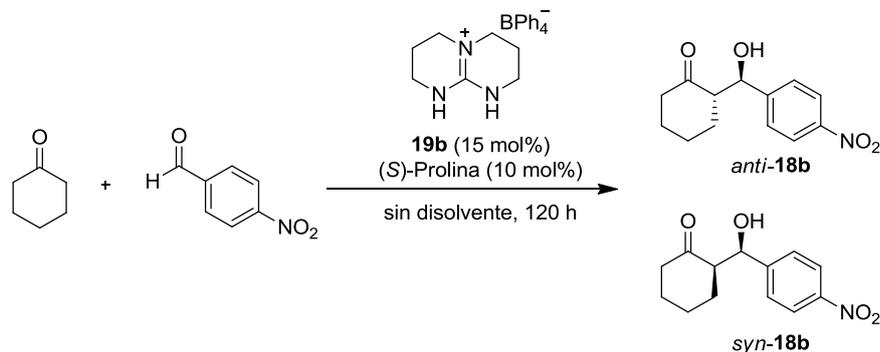


## **Anexo II**



### ***II.1.- Optimización de la temperatura en la reacción aldólica co-catalizada por (S)-prolina y sal de guanidinio 19b***

Empleando la metodología descrita en el Capítulo 1 para la reacción aldólica directa entre cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos catalizada por (S)-prolina, en la que se empleaba la sal de guanidinio **19a** como aditivo, decidimos basarnos en estas condiciones iniciales reemplazando el aditivo **19a** por la sal **19b** y optimizar en primer lugar la temperatura de la reacción. Así, una suspensión de 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.), (S)-prolina (15 mol%), sal de guanidinio **19b** (10 mol%), en ciclohexanona **16** (10 equiv), se hizo reaccionar a diferentes temperaturas durante 5 días y en ausencia de disolvente (Tabla 21).

**Tabla 21:** Optimización de la temperatura en la reacción aldólica co-catalizada por (S)-prolina y sal de guanidinio **19b**.<sup>a</sup>

Entrada	Temp. (°C)	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	-20	77	42:58	95
<b>2</b>	0	>99	37:63	93
<b>3</b>	20	>99	37:63	78
<b>4</b>	40	95	57:43	14 (78) <sup>d</sup>
<b>5</b> <sup>e</sup>	0-3	>99	35:65	92

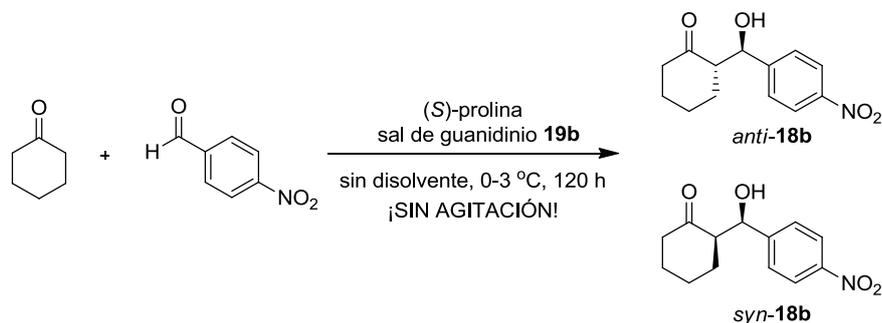
<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (S)-prolina (10 mol%), **19b** (15 mol%), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico del aldol *syn*-**18b**, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del aldol *anti*-**18b**, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción, dado entre paréntesis. <sup>e</sup> La mezcla de reacción se deja en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C) sin agitación magnética ni mecánica.

Observando los resultados de la Tabla 21, se pueden apreciar pequeñas diferencias en términos de diastereo- y enantioselectividad del producto **18b** cuando las mezclas de reacción fueron agitadas a 0 °C (Entrada 2), o alternativamente se dejaron en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (0- 3 °C) sin ningún tipo de agitación (Entrada 5). Se decidió utilizar este último protocolo, significativamente más sencillo y que evita el empleo de sistemas criogénicos necesarios para mantener la temperatura a 0 °C durante 5 días.

### ***II.2.- Optimización de las estequiometrías en la reacción aldólica co-catalizada por (S)-prolina y sal de guanidinio 19b***

Una vez comprobado el efecto de la temperatura en la reacción, nos planteamos estudiar cómo afectaría el empleo de diferentes estequiometrías de (S)-prolina y de sal de guanidinio **19b** bajo las condiciones establecidas hasta el momento. Así, una suspensión de 4-nitrobenzaldehído (1.0 equiv.), y diferentes cantidades de (S)-prolina y sal de guanidinio **19b**, en ciclohexanona **16** (10.0 equiv.), se dejó en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C) durante 5 días, en ausencia de disolvente y sin ningún tipo de agitación ni magnética ni mecánica. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 22.

**Tabla 22:** Optimización de las estequiometrías en la reacción aldólica co-catalizada por (*S*)-prolina y sal de guanidinio **19b**.



Entrada	( <i>S</i> )-prolina (mol%)	<b>19b</b> (mol%)	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	5	5	>99	35:65	89
<b>2</b>	10	10	>99	35:65	93
<b>3</b>	15	15	>99	35:65	94
<b>4</b>	20	20	>99	35:65	95
<b>5</b>	10	15	>99	35:65	94
<b>6</b>	15	10	>99	35:65	92

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), (*S*)-prolina, **19b**, en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 120 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros *anti:syn* para el producto **18b**, determinado por <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del aldol *syn-18b*, determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción.

Comparando los resultados obtenidos, se puede observar como la diastereoselectividad del proceso permanece constante en todos los casos y el exceso enantiomérico es similar salvo en la entrada 1. Decidimos optar como condiciones de reacción por la utilización de un 10 mol% de (*S*)-prolina y un 15 mol% de la sal de guanidinio **19b**, minimizando lo máximo posible el empleo del organocatalizador.

### ***II.3.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles anti-18 y anti-21***

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo tetrafluoroborato de guanidinio **19a**<sup>102</sup> (4.5 mg, 0.02 mmol), (*S*)-prolina (3.5 mg, 0.03 mmol) y el aldehído sólido **17b**, **17l-n** (0.2 mmol). Sobre esta mezcla se añade bien ciclohexanona (196 mg, 0.21 mL, 2.0 mmol) o ciclopentanona (168 mg, 0.18 mL, 2.0 mmol). Se cierra el tubo y la suspensión resultante se deja reaccionar en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C), donde permanece durante 120 h sin ningún tipo de agitación. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Tras la pertinente filtración de dichos crudos de reacción a través de gel de sílice, se obtienen los aldoles puros *anti-18* (ciclohexanona) o *anti-21* (ciclopentanona).

### ***II.4.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles syn-18 y syn-21***

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo tetrafenilborato de guanidinio **19b**<sup>91</sup> (13.8 mg, 0.03 mmol), (*S*)-prolina (2.3 mg, 0.02 mmol) y el aldehído sólido **17b**, **17l-n** (0.2 mmol). La mezcla de sólidos se tritura finamente y se homogeiniza. Sobre dicha mezcla se añade ciclohexanona (196 mg, 0.21 mL, 2.0 mmol), o ciclopentanona (168 mg, 0.18 mL, 2.0 mmol). Se cierra el tubo y la suspensión resultante se deja reaccionar en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C), donde permanece durante 120 h sin ningún tipo de agitación. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Tras la pertinente purificación mediante columna cromatográfica de

dichos crudos de reacción, se obtienen los aldeos puros *syn*-**18** (ciclohexanona) o *syn*-**21** (ciclopentanona).

### **II.5.- Estudio computacional**

Las estructuras de los diastereoisómeros *anti* y *syn* de los productos **21b**, **21l-m** fueron optimizadas a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G\*. Cada punto estacionario localizado fue caracterizado como un mínimo de energía mediante el cálculo de las frecuencias vibracionales armónicas. Además, las geometrías de los aductos **18m** y **21m** fueron optimizadas en el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G\*\* con el fin de comprobar la influencia de las funciones de Gauss empleadas en el cálculo de la estabilidad relativa de los isómeros *anti* y *syn*. Los cálculos fueron realizados empleando Gaussian09.<sup>109</sup>

Las energías libres relativas de Gibbs se recogen en la Tabla 23, y la geometría de las estructuras optimizadas se muestra en las Figuras 25 y 26.

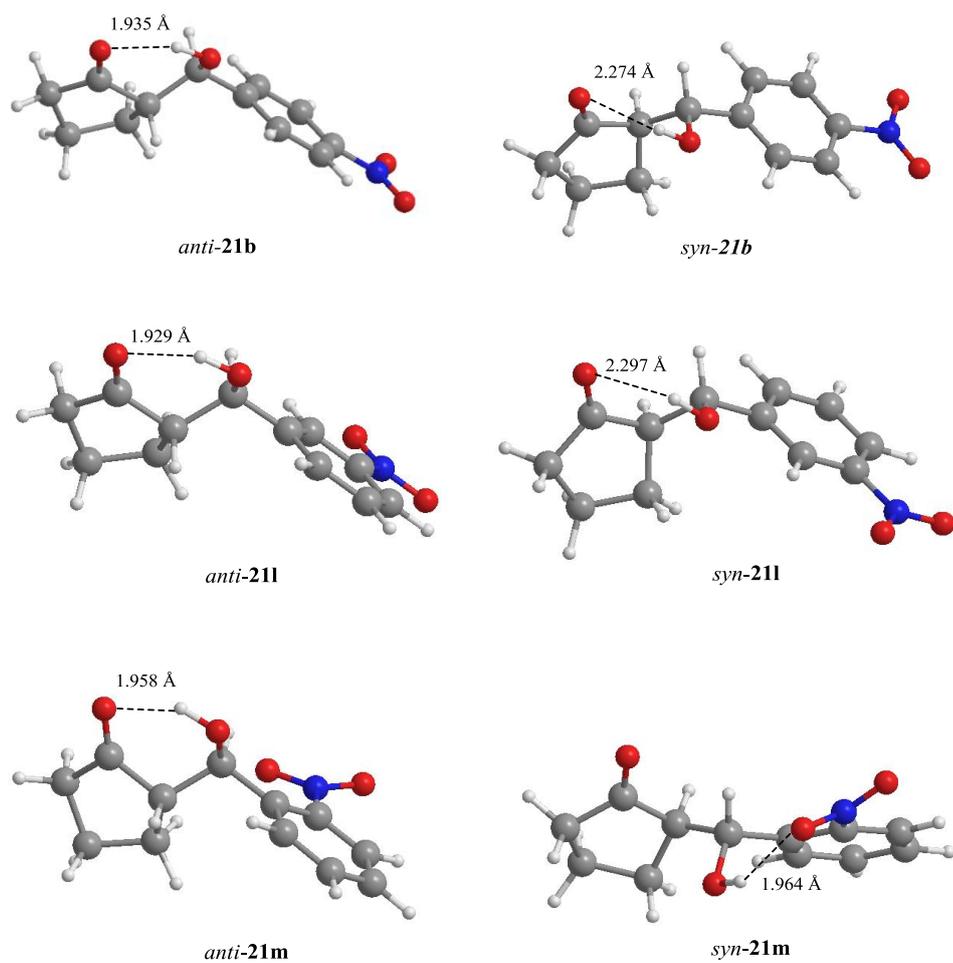
---

<sup>109</sup> Gaussian 09, Revision B.01, 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.; Peralta Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, K.; 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.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, 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, Inc.*, Wallingford CT, **2010**.

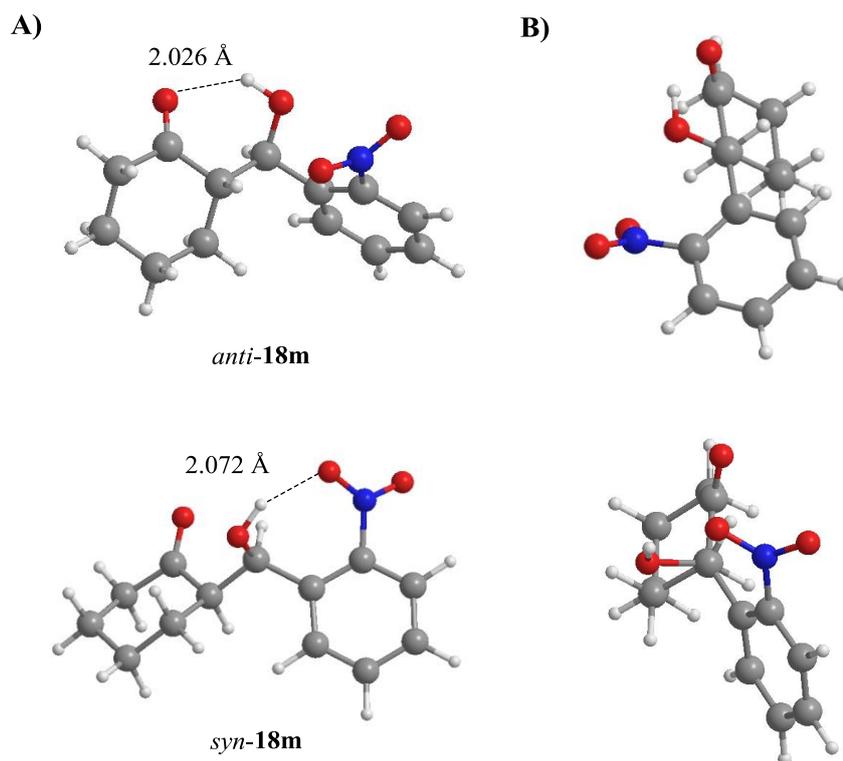
**Tabla 23:** Diferencia de energía para las estructuras optimizadas de los aldoles **18m** y **21b**, **21l-m**.

Nivel de cálculo	Producto	$\Delta G_{syn-anti}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
B3LYP/6-31G*	<b>21b</b>	+1.5
	<b>21l</b>	+1.9
	<b>21m</b>	+3.4
B3LYP/6-311++G**	<b>18m</b>	+3.0
	<b>21m</b>	+2.0
MP2/6-311++G**	<b>21m</b>	+3.1

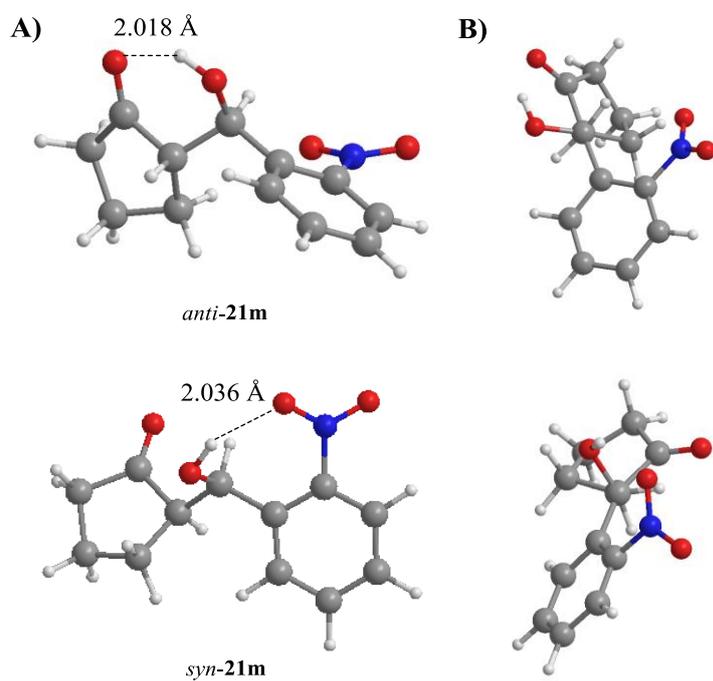
A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 23, se puede comprobar como los aductos *anti* son los isómeros más estables en todos los casos considerados, y en todos los niveles de cálculo estudiados. Las proyecciones de Newman a lo largo del nuevo enlace C-C formado en los productos **18m** y **21m** (Figura 26) muestran como la inestabilidad de los isómeros *syn* parece ser consecuencia del aumento de los efectos estéricos en dichas estructuras.



**Figura 25:** Estructuras de los aldoles **21b** y **211-m** optimizadas a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G\*. La línea punteada muestra el enlace de hidrógeno intramolecular predicho para cada estructura.



**Figura 26:** Estructuras de los aldoles *18m* y *21m* optimizadas a un nivel de cálculo *B3LYP/6-311++G\*\**. **A)** La línea punteada muestra el enlace de hidrógeno intramolecular predicho para cada estructura. **B)** Proyección de Newman, a través del nuevo enlace C-C formado, para cada estructura.



**Figura 26:** Estructuras de los aldoles **18m** y **21m** optimizadas a un nivel de cálculo *B3LYP/6-311++G\*\**. **A)** La línea punteada muestra el enlace de hidrógeno intramolecular predicho para cada estructura. **B)** Proyección de Newman, a través del nuevo enlace C-C formado, para cada estructura.

## **Capítulo 3**



## **Antecedentes**



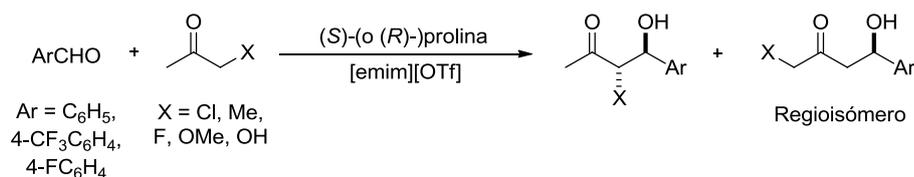
La construcción enantioselectiva de compuestos halogenados supone una operación sintética muy importante.<sup>110</sup> Así, compuestos quirales que contienen flúor en su estructura son muy valiosos en química médica, debido a que la sustitución selectiva átomos de hidrógeno en compuestos biológicamente activos por átomos de flúor a veces conduce a la mejora de la actividad biológica de dichos compuestos. Por otro lado, los compuestos clorados, bromados o iodados son bien conocidos como intermedios sintéticos muy útiles, debido a la alta capacidad de intercambio o de salida de sus átomos de halógeno. De este modo, una vez que se han sintetizado compuestos halogenados con centros halocarbono quirales, éstos pueden ser convertidos en varias moléculas enantiopuras.

Previamente a nuestro estudio sobre las reacciones aldólicas asimétricas entre cloroacetona y aldehídos aromáticos catalizadas por (*S*)-prolina, recogido en este Capítulo, sólo se había utilizado este organocatalizador para este tipo de reacciones en un trabajo descrito por el grupo de investigación de Kitazume en

---

<sup>110</sup> Shibatomi, K. *Synthesis* **2010**, 2679-2702.

el año 2003. En dicho trabajo se estudiaba la síntesis de materiales fluorados catalizada por prolina o por el anticuerpo tipo aldolasa 38C2 en líquidos iónicos.<sup>111</sup> Es importante tener en cuenta que en este ejemplo se lleva a cabo la reacción aldólica entre diferentes cetonas  $\alpha$ -sustituidas y varios aldehídos aromáticos catalizada por prolina, pero en ningún momento se hace una discusión acerca del curso estereoquímico de la reacción (excesos enantioméricos) (Esquema 31).

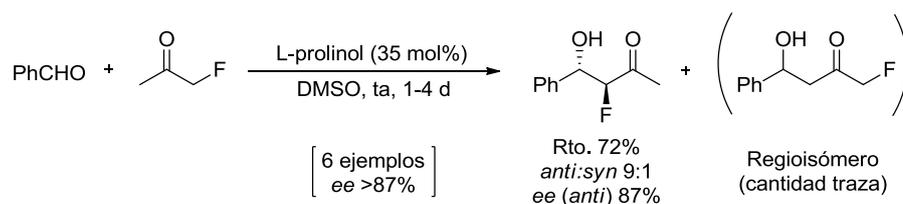


**Esquema 31:** Reacción aldólica entre cetonas  $\alpha$ -sustituidas y aldehídos aromáticos catalizada por prolina en líquidos iónicos.

Recientemente, Zhong y Barbas describieron una reacción aldólica directa catalizada por L-prolinol entre fluoroacetona y diferentes aldehídos, dando lugar a las *anti*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -hidroxicetonas con elevadas diastereo- y enantioselectividades (*ee* superiores al 87%), junto con cantidades traza del correspondiente regioisómero (Esquema 32).<sup>112</sup>

<sup>111</sup> Kitazume, T.; Jiang, Z.; Kasai, K.; Mihara, Y.; Suzuki, M. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *121*, 205-212.

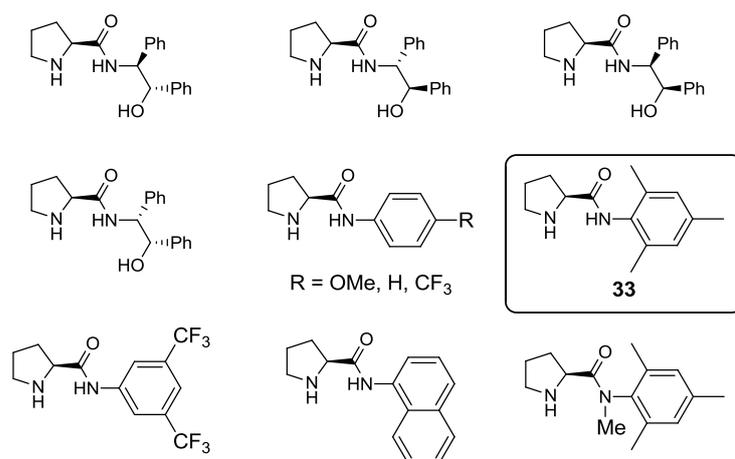
<sup>112</sup> Zhong, G.; Fan, J.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5681-5684.



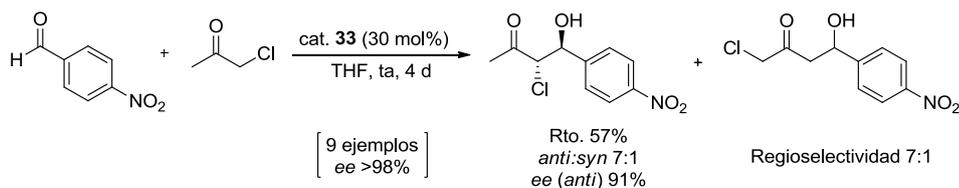
**Esquema 32:** Reacción aldólica entre fluoroacetona y benzaldehído catalizada por *L*-prolinol.

Poco después, en el año 2006, Gong y colaboradores describieron la reacción aldólica directa enantioselectiva entre cloroacetona y diferentes aldehídos aromáticos (Esquema 33).<sup>113</sup> En este estudio, se evaluó la eficacia catalítica de varias amidas derivadas de la (*S*)-prolina en la reacción aldólica entre 4-nitrobenzaldehído y cloroacetona. Si bien todas ellas catalizaban dicha reacción dando lugar a la correspondiente clorhidrina, *anti*-3-cloro-4-hidroxi-4-(4'-nitrofenil)-butan-2-ona, los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleaba la prolinamida **33** como catalizador (Figura 27 y Esquema 33).

<sup>113</sup> He, L.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron* **2006**, 62, 346-351.



**Figura 27:** Amidas derivadas de la (*S*)-prolina estudiadas por Gong y colaboradores como organocatalizadores en la síntesis de clorhidrinas.

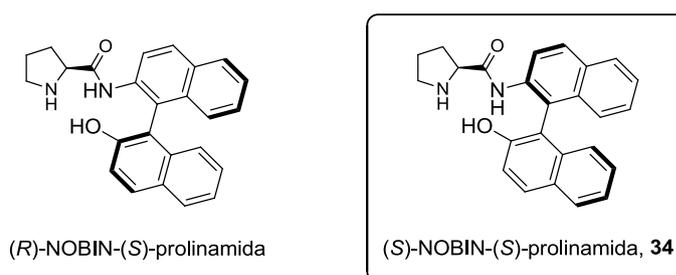


**Esquema 33:** Reacción aldólica entre cloroacetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **33**.

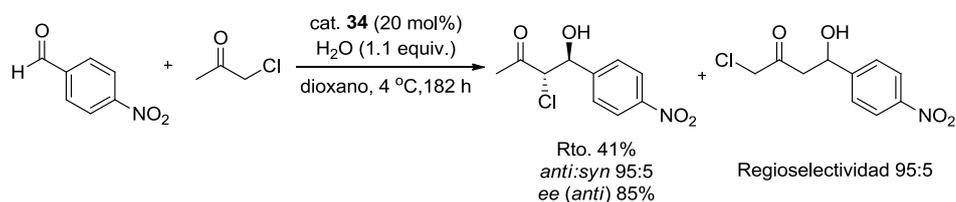
Con el fin de conseguir nuevos organocatalizadores eficaces en síntesis asimétrica, el grupo de investigación de Lattanzi diseñó compuestos derivados de la (*S*)-prolina con un elemento de quiralidad axial proporcionado por el (*R*)- y (*S*)-NOBIN, que se introdujo como resto amida (Figura 28).<sup>114</sup> Ambos

<sup>114</sup> Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Synlett* **2007**, 795-799.

diastereoisómeros mostraron ser eficaces, aunque bajo las condiciones de reacción optimizadas, las cuáles requieren la presencia de agua como aditivo,<sup>62</sup> el catalizador (*S*)-NOBIN-(*S*)-prolinamida (**34**) resultó ser el más estereoselectivo en reacciones aldólicas directas entre cetonas cíclicas y lineales y aldehídos aromáticos. El empleo de este catalizador también permitió llevar a cabo con éxito la reacción aldólica directa entre cloroacetona y diferentes aldehídos, dando lugar a las clorhidrinas *anti* con rendimientos moderados (Esquema 34).<sup>115</sup>



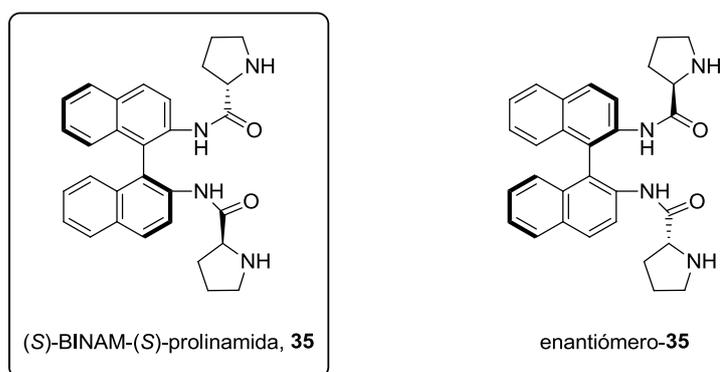
**Figura 28:** Prolinamidas basadas en el NOBIN.



**Esquema 34:** Reacción aldólica entre cloroacetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la (*S*)-NOBIN-(*S*)-prolinamida (**34**).

<sup>115</sup> Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886-11892.

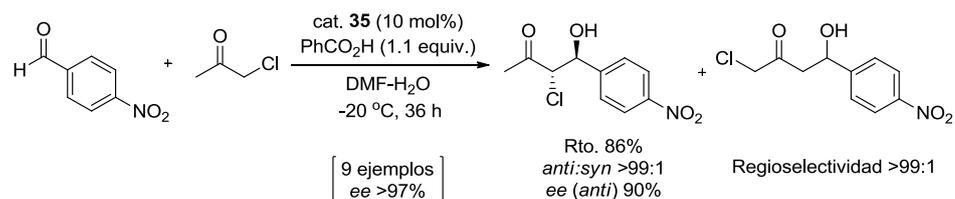
Recientemente, Carmen Nájera y colaboradores describieron una reacción aldólica organocatalítica que involucraba el empleo como catalizador de una amida derivada de la prolina con una estructura quiral axial de binaftilo (BINAM).<sup>116</sup> Los mejores catalizadores utilizados fueron la (*S*)-BINAM-(*S*)-prolinamida (**35**) y su enantiómero (Figura 29).<sup>117</sup> En este estudio se ha demostrado que la utilización de ácido benzoico como co-catalizador acelera la velocidad de reacción, permitiendo el uso de cetonas menos reactivas. También se ha descrito cómo este tipo de catalizadores pueden ser recuperados tras un simple proceso de extracción. Por tanto, el grupo de investigación de Nájera ha descrito una reacción aldólica entre cloroacetona y varios aldehídos en DMF acuoso, co-catalizada por BINAM-prolinamida **35** y ácido benzoico, generando las correspondientes *anti*- $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas con mejores rendimientos, regio-, diastereo- y enantioselectividades que con otros organocatalizadores utilizados hasta ese momento, tales como aminas aromáticas derivadas de prolinamidas (Esquema 35).<sup>113</sup>



**Figura 29:** Prolinamidas derivadas de BINAM empleadas en este estudio.

<sup>116</sup> Guillena, G.; Hita, M. C.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1272-1277.

<sup>117</sup> Guillena, G.; Hita, M. C.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 729-733.



**Esquema 35:** Reacción aldólica entre cloroacetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la (*S*)-BINAM-(*S*)-prolinamida (**35**).

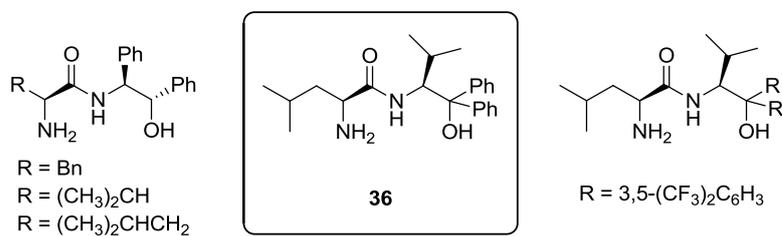
El grupo de investigación de Nájera también ha conseguido llevar a cabo estas reacciones empleando la misma metodología pero sin la necesidad de utilizar ningún disolvente. Así, el catalizador **35**, en combinación con ácido benzoico, puede ser utilizado en ausencia de disolvente y con agitación magnética con una gran variedad de cetonas y aldehídos. Este procedimiento permite reducir la cantidad de cetona necesaria, alcanzando los productos aldólicos en menores tiempos de reacción comparados con los resultados obtenidos empleando disolventes, y con altas regio-, diastereo- y enantioselectividades.<sup>118</sup>

Como se ha podido comprobar, la mayoría de las reacciones aldólicas directas organocatalíticas de halocetonas generan los aductos *anti*. En este sentido, el grupo de investigación de Gong ha descrito una reacción aldólica con selectividad *syn* entre una halocetona y *p*-nitrobenzaldehído (Esquema 36).<sup>119</sup> Para ello, dicho proceso es llevado a cabo con un nuevo tipo de organocatalizador, preparado a partir de un  $\alpha$ -aminoácido (L-Leucina) y un  $\beta$ -aminoalcohol (Figura 30). De esta forma, los autores mostraron cómo a partir de fluoroacetona o cloroacetona, las reacciones aldólicas con diferentes

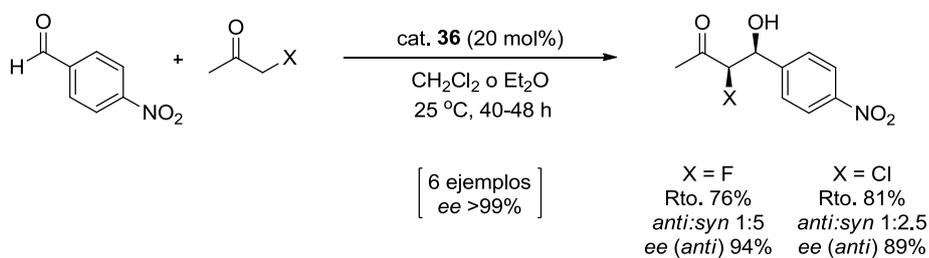
<sup>118</sup> (a) Guillena, G.; Hita, M. C.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2300-2304. (b) Guillena, G.; Hita, M. C.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933-5943.

<sup>119</sup> Xu, X.-Y.; Wang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247-4249.

aldehídos generan las halohidrinas deseadas con selectividad *syn* y con elevada enantioselectión.



**Figura 30:** Organocatalizadores con selectividad *syn* probados en este estudio.



**Esquema 36:** Reacción aldólica entre una haloacetona y 4-nitrobenzaldehído promovida por el catalizador **36**.

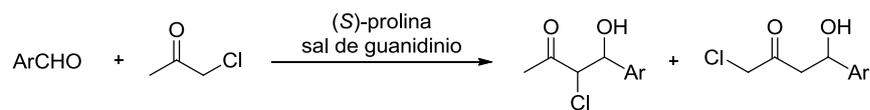
## **Objetivos**



En base a los antecedentes previos, donde se presentan los diferentes organocatalizadores usados en la reacción aldólica directa entre cloroacetona y aldehídos aromáticos,<sup>110-119</sup> y teniendo en cuenta nuestra experiencia en este campo, discutida en los dos primeros capítulos de la presente Memoria,<sup>102,120</sup> decidimos estudiar el comportamiento de nuestro sistema catalítico, (*S*)-prolina/sal de guanidinio **19**, en la reacción aldólica directa entre cloroacetona y aldehídos aromáticos (Esquema 37).

---

<sup>120</sup> Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 10375-10381.



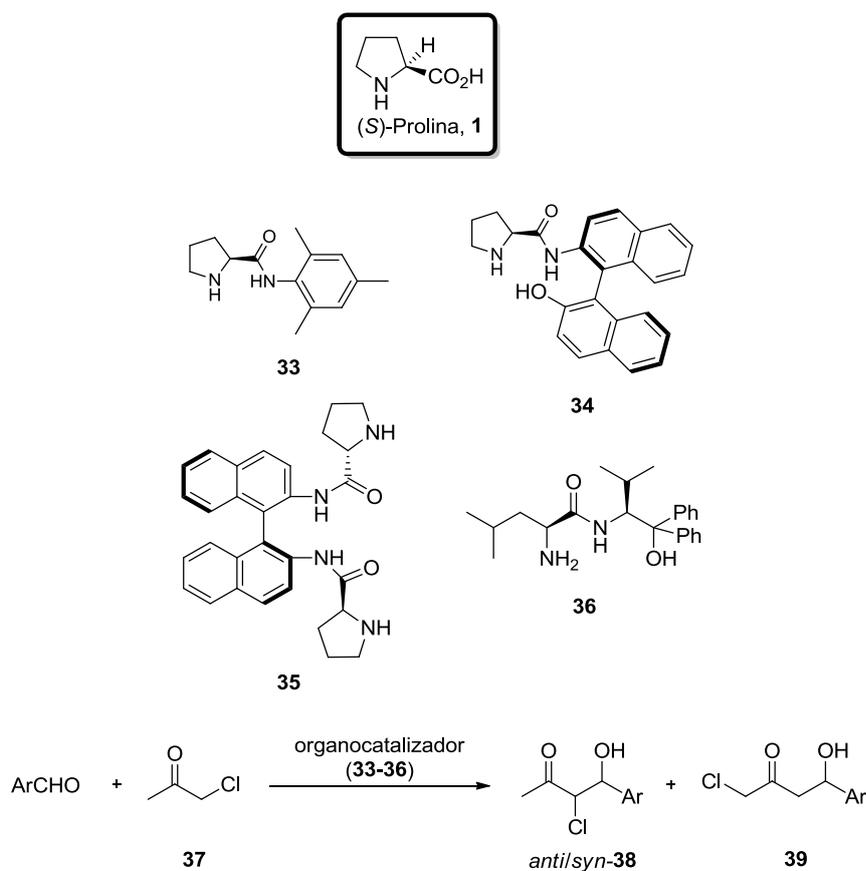
**Esquema 37:** Esquema general de la reacción aldólica directa entre cloroacetona y aldehídos aromáticos co-catalizada por  $(S)$ -prolina y una sal de guanidinio.

Es importante recalcar en este punto que, hasta el momento, esta reacción no podía ser llevada a cabo sólo con prolina. Por tanto, en este caso no estaríamos mejorando un proceso existente, sino que la participación de las sales de guanidinio derivadas del TBD utilizadas como aditivos, posibilitaría que las reacciones aldólicas directas asimétricas entre cloroacetona y varios aldehídos aromáticos catalizadas por prolina fuesen llevadas a cabo satisfactoriamente.

## **Discusión de resultados**



Hasta el momento, diferentes grupos de investigación han investigado los organocatalizadores, **33**,<sup>113</sup> **34**,<sup>115</sup> **35**<sup>116,118b</sup> y **36**,<sup>119</sup> en la reacción aldólica entre cloroacetona (**37**) y aldehídos aromáticos para obtener las clorhidrinas **38** y **39**, tal y como se muestra en el Esquema 38. Aunque las enantioselectividades alcanzadas en estos estudios son aceptables, la regioselectividad (**38/39**), y la diastereoselección de la reacción (*anti-38/syn-39*) es moderada, excepto en algunos ejemplos concretos. Hay que resaltar que la preparación de estos catalizadores, **33-36**, requiere de operaciones sintéticas laboriosas. Además, en el caso de los catalizadores **34** y **35**, éstos contienen estructuras quirales costosas, (*S*)-2-amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftilo ((*S*)-NOBIN) y (*S*)-2,2'-diamino-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINAM), respectivamente.



**Esquema 38:** Organocatalizadores empleados en la reacción aldólica directa entre cloroacetona y aldehídos aromáticos para la preparación de las clorhidrinas **38** y **39**.

Previamente, a lo largo del Capítulo 1, hemos discutido cómo la participación de cantidades catalíticas (10 mol%) de una sal de guanidinio aquiral derivada del TBD (tetrafluoroborato de guanidinio **19a**), mejora la reacción aldólica directa intermolecular catalizada por (*S*)-prolina entre aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, y varias cetonas. Los productos

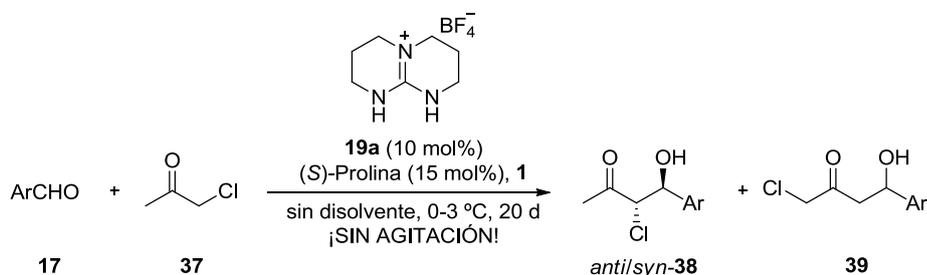
aldólicos deseados fueron obtenidos con excelente rendimiento, y con elevados excesos enantioméricos (hasta 99% de *ee*) y diastereoselectividades (*anti/syn* 97:3). Hay que destacar la simplicidad de este proceso, ya que se lleva a cabo en ausencia de disolvente, en tubos de ensayo cerrados, en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio y sin necesidad de ningún tipo de agitación, ni magnética ni mecánica.

Motivados por nuestros resultados previos, decidimos explorar el comportamiento de nuestro sistema catalítico, prolina/sal de guanidinio, en la reacción ilustrada en el Esquema 38, empleando para ello el 4-nitrobenzaldehído (**17b**) como sustrato modelo en los estudios preliminares. De este modo, de acuerdo con nuestras condiciones de reacción previamente descritas, cuando una suspensión de (*S*)-prolina (15 mol%), tetrafluoroborato de guanidinio **19a** (10 mol%) y 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.) en cloroacetona **37** (10.0 equiv.), se dejó reaccionar durante 20 días en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), sin la necesidad de ningún tipo de agitación ni magnética ni mecánica, se obtuvo una mezcla de clorhidrinas **38b** y **39b** con buena regio- (96:4, **38b/39b**), diastereo- (*anti-38b/syn-38b*, *rd* 91:9) y enantioselectividad (*ee* 98% para el *anti-38b*) (Tabla 24, entrada 2). El curso de la reacción fue cuidadosamente monitorizado por TLC, siendo necesarios 20 días para la desaparición total del aldehído **17b** del medio. Con el fin de acortar el tiempo de reacción, decidimos llevar a cabo una reacción análoga a temperatura ambiente y agitando, hasta la desaparición del aldehído de partida. Bajo estas condiciones, el proceso se completaba en tan sólo 6 días, sin embargo, experimentaba una disminución inaceptable en la selectividad del mismo, particularmente en términos de diastereoselectividad (Tabla 24, entrada 3).

A la vista de estos resultados, y sin necesidad de mayor optimización, se hizo reaccionar cloroacetona con una serie de aldehídos aromáticos **17**, con diferentes grupos funcionales y patrones de sustitución, bajo las condiciones de reacción descritas. (Tabla 24, entradas 1, 4-12). Todas las reacciones mostradas en la Tabla 24 ocurren de manera suave, con buena conversión y elevada regio-, diastereo- y enantioselectividad (*ee* >90% en todos los casos),

independientemente de la naturaleza del aldehído empleado, confirmando de esta forma la reproducibilidad y robustez de nuestro sistema catalítico en estas transformaciones.

**Tabla 24:** Síntesis de las clorhidrinas **38**.<sup>a</sup>

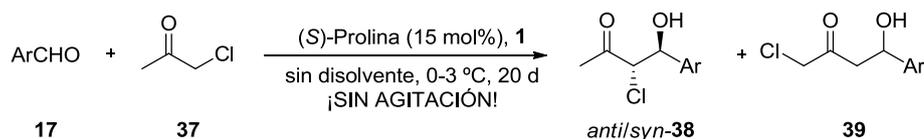


Entrada	ArCHO	Conv. (%) <sup>b</sup>	Regio. <sup>b</sup>	rd (anti:syn) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>17a</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	95:5	94:6	95
2	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	96:4	91:9	98
3 <sup>e</sup>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	99:1	83:17	95
4	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	99:1	91:9	97
5	<b>17d</b> 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	97:3	93:7	93
6	<b>17f</b> 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	96:4	93:7	96
7	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	96:4	92:8	97
8	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	>99:1	93:7	97
9	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	96:4	90:10	98
10 <sup>f</sup>	<b>17o</b> 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	92:8	94:6	94
11	<b>17p</b> 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	>99:1	90:10	92
12	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	98:2	93:7	94

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído **17** (1.0 equiv.), cloroacetona **37** (10.0 equiv.), (S)-prolina (15 mol%), **19a** (10 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 20 días. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. Conversión de los aldehídos **17** (reactivo limitante) en las clorhidrinas **38** y **39**. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por comparación con compuestos similares descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico de las clorhidrinas *anti*-**38** determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo a 25 °C y agitando durante 6 días. <sup>f</sup> La mezcla de reacción se dejó en un frigorífico (0-3 °C) sin agitación durante 14 días.

Hay que destacar que las reacciones aldólicas llevadas a cabo en ausencia del aditivo **19a** mostraron regioselectividades y relaciones de diastereoisómeros significativamente más pobres para las clorhidrinas **38**, al igual que peores excesos enantioméricos (Tabla 25).

**Tabla 25:** Reacción aldólica directa entre cloroacetona y aldehídos aromáticos catalizada por (*S*)-prolina, en ausencia de sal de guanidinio **19a**.<sup>a</sup>



Entrada	ArCHO	Conv. (%) <sup>b</sup>	Regio. <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti/syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	88:12	84:16	97
<b>2</b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	93:7	85:15	95
<b>3</b>	<b>17l</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	80:20	78:22	97
<b>4</b>	<b>17n</b> 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	85:15	83:17	96
<b>5</b>	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	94:6	84:16	92

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído **17** (1.0 equiv.), cloroacetona **37** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina (15 mol%), en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), en ausencia de disolvente durante 20 días. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Relación de diastereoisómeros *anti:syn* de las clorhidrinas **38**, determinado mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción e identificados por datos previamente descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico de las clorhidrinas *anti-38* determinado por HPLC quiral sobre los productos puros aislados.

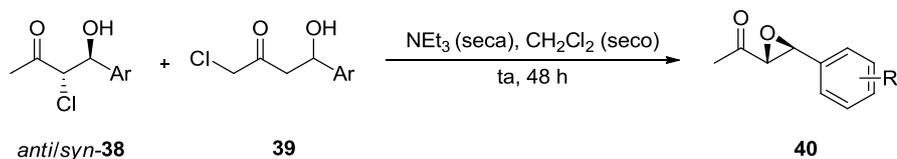
La configuración absoluta de las clorhidrinas *anti-38* fue asignada como (3*R*,4*S*) por comparación con el HPLC quiral para el compuesto *anti-38b* previamente descrito en la bibliografía.<sup>115</sup> Las clorhidrinas obtenidas **38**, tuvieron que ser caracterizadas a partir de los productos crudos de reacción como consecuencia de la imposibilidad para llevar a cabo su purificación por columna cromatográfica, bien a través de gel de sílice o alúmina. Por otra parte, se observó que el almacenamiento de los productos **38** a temperatura ambiente durante varios días provoca la epimerización de los centros estereogénicos, con

la consecuente disminución en los valores de selectividad recogidos en la Tabla 24. Con el fin de transformar estas  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38** en compuestos fácilmente aislables, contemplamos la posibilidad de acetilar los crudos de reacción bajo condiciones clásicas, utilizando para ello cloruro de acetilo (o anhídrido acético), y piridina (o trietilamina,  $\text{NEt}_3$ ) en un disolvente orgánico seco. Desafortunadamente, todos los esfuerzos resultaron infructuosos, obteniendo en todos los casos mezclas complejas de reacción.

A la vista de estos resultados, decidimos preparar las  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas **40** a partir de los crudos de  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas representativas a través de una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular, siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía,<sup>116</sup> o por tratamiento con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA; Tabla 26, entradas 1-6). De este modo, los epóxidos **40** fueron fácilmente aislados después de una rápida columna cromatográfica, obteniéndose los diastereoisómeros *trans* con configuración absoluta (*3R,4S*). Dicha configuración fue asignada por comparación de los valores de rotación óptica específica obtenidos para el compuesto **40q** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$  ( $c = 1.0$  en  $\text{CHCl}_3$ , *ee* 62%)), con aquellos previamente descritos en la bibliografía.<sup>111,121</sup> Además, una comparación del HPLC del epóxido **40q** (columna cromatográfica Chiralpak AD-H, hexano/2-propanol (98:2), flujo = 1.25 mL/min,  $\lambda = 220$  nm,  $t_{\text{r}}$  (min) = 8.8 (mayoritario), 10.9 (minoritario)), con aquel previamente descrito por el grupo de investigación de Nájera,<sup>116</sup> confirmó su configuración absoluta.

---

<sup>121</sup> Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725-2732

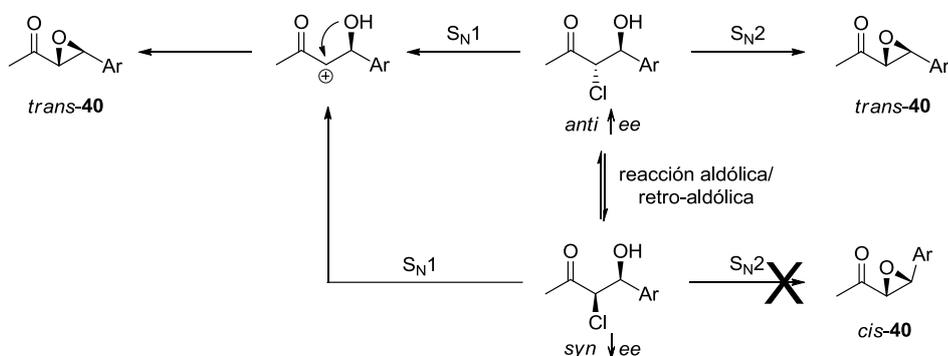
**Tabla 26:** Reacción de epoxidación de las  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38**.

Entrada	Ar	Producto	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40b</b>	59	70 (98)
<b>2<sup>c</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40b</b>	63	73 (95)
<b>3</b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40c</b>	66	82 (98)
<b>4</b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40m</b>	52	90 (97)
<b>5</b>	<b>17o</b> 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40o</b>	49	86 (94)
<b>6</b>	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>40q</b>	61	87 (94)
<b>7<sup>d</sup></b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40m</b>	55	85
<b>8<sup>d</sup></b>	<b>17o</b> 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40o</b>	33	79

<sup>a</sup> Rendimiento aislado de los productos puros calculado a partir de los correspondientes aldehídos **17**. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico de los epóxidos *trans* puros **40**, determinado por HPLC quiral. Exceso enantiomérico de las correspondientes *anti*- $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38**, dado entre paréntesis. <sup>c</sup> DIPEA utilizada en lugar de NEt<sub>3</sub>. <sup>d</sup> Epoxidación *in situ*: clorhidrinas preparadas como se muestra en la Tabla 20. La mezcla resultante tras 20 días en el frigorífico se deja calentar a temperatura ambiente, y luego se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, a continuación se añade NEt<sub>3</sub> seca y se deja agitando durante 48 h.

En nuestras manos, la enantioselectividad de los epóxidos **40** obtenidos de esta manera fue menor que la de las correspondientes *anti*- $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38**, indicadas en la Tabla 24. Un simple proceso de epimerización del estereocentro C3 (enlace C-Cl) no podría justificar la disminución del exceso enantiomérico tras el aislamiento de los epóxidos *trans*-**40**. En este aspecto, debe tenerse en cuenta que la epimerización de las clorhidrinas *anti*-**38** a las *syn*-**38**, seguida de una reacción S<sub>N</sub>2, daría como resultado los correspondientes epóxidos *cis*, los cuales no son detectados experimentalmente en las reacciones de epoxidación investigadas. En base a esta observación, puede ser propuesto que ambos diastereoisómeros, *anti* y *syn*, de las clorhidrinas **38**, con diferente *ee* para cada diastereoisómero,

proporcionen, tras el tratamiento con una amina como base, los epóxidos más estables *trans*-**40** a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2, o alternativamente mediante un mecanismo S<sub>N</sub>1. Teniendo en cuenta esta consideración, el exceso enantiomérico global de los epóxidos *trans*-**40** aislados, refleja la integridad estereoquímica del estereocentro C4 (C-OH) a partir de ambas clorhidrinas, *anti*-**38** y *syn*-**38** (Esquema 39). Sin embargo, estudios previos relacionados con la formación de α,β-epoxi cetonas<sup>122</sup> y ésteres,<sup>123</sup> a partir de sus correspondientes α-cloro-β-hidroxi derivados, proponen la participación de estos intermedios en un equilibrio dinámico aldólico/retroaldólico promovido por una base, acoplado a una reacción S<sub>N</sub>2 intramolecular, lo que proporciona una explicación alternativa a la selectividad observada en los epóxidos *trans* obtenidos.



**Esquema 39:** Explicación propuesta para la pérdida de enantioselectividad en la reacción de epoxidación.

En cualquier caso, y con el fin de mejorar esta transformación, estudiamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción aldólica y posterior reacción de epoxidación en una secuencia de un solo paso, es decir, sin el

<sup>122</sup> (a) Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375-6386. (b) Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, 605-609.

<sup>123</sup> Krafft, M. E.; Twiddle, S. J. R.; Cran, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1277-1280.

aislamiento y análisis de las clorhidrinas intermedias (Tabla 26, entradas 7 y 8). Los correspondientes epóxidos *trans*-**40** fueron aislados limpiamente, tras una rápida columna cromatográfica, con rendimientos y enantioselectividades comparables a los procesos realizados de manera secuencial (en dos pasos).

**- Conclusiones**

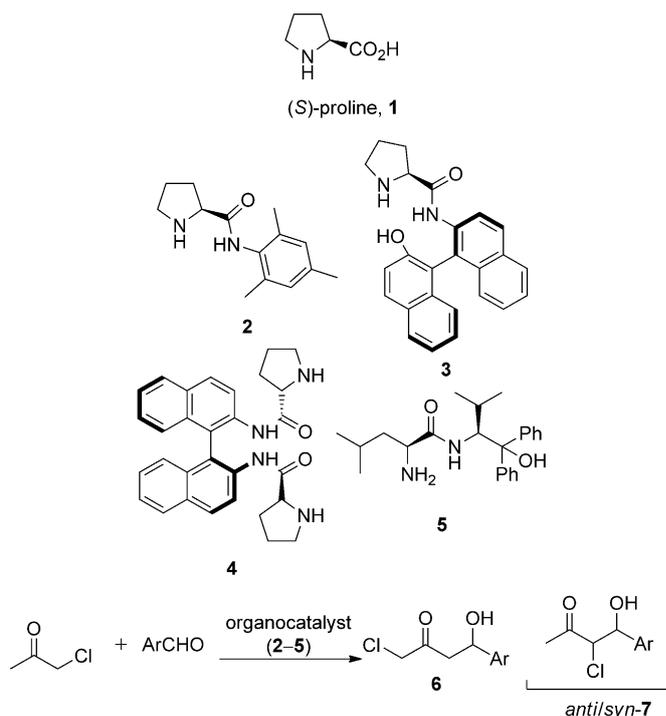
Se ha descrito una nueva metodología para llevar a cabo la reacción aldólica intermolecular entre cloroacetona y aldehídos aromáticos, permitiendo obtener las correspondientes  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas. Este protocolo emplea, por primera vez, cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y una sal de guanidinio derivada del TBD como aditivo para esta reacción. Los resultados obtenidos son mejores, en términos de regio-, diastereo- y enantioselectividad respecto a aquellos recogidos en estudios previamente descritos en la bibliografía, en los que se utilizan organocatalizadores que no son comerciales. Este procedimiento experimental es ecológico, permite trabajar en ausencia de disolvente, en tubos de ensayo cerrados en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio, sin necesidad de ningún tipo de agitación, ni magnética ni mecánica.

# Highly Enantioselective Proline-Catalysed Direct Aldol Reaction of Chloroacetone and Aromatic Aldehydes

Ángel Martínez-Castañeda, Belén Poladura, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón,\* and Vicente del Amo\*<sup>[a]</sup>

The discovery of the first proline-catalysed intermolecular aldol reaction in 2000 by List, Lerner, and Barbas<sup>[1]</sup> introduced a general interest in organocatalysed reactions. In the years to come, many hundreds of papers were produced inspired to some degree by this phenomenal discovery.<sup>[2]</sup> Proline (**1**) and other readily available natural amino acids were initially investigated as organocatalysts. With their limitations exposed, a breathtaking research rush took off, motivated by preparing novel tailor-made catalysts exhibiting improved reactivity and capable of mediating novel chemical processes, otherwise ineffective with proline. Impressive catalyst structures were found in this way. However, the huge effort required for their preparation makes most of these compounds unattractive in industry, which is unable to afford lengthy multistep syntheses of catalysts to be tested on a particular reaction. As an alternative, our research group<sup>[3]</sup> and others<sup>[4]</sup> have demonstrated the methods by which, in classical reactions, the addition of simple additives can enhance the reactivity and selectivity of an off-the-bench catalyst: proline. Herein, we report the first<sup>[5]</sup> proline-catalysed asymmetric synthesis of chlorohydrins, through the intermolecular aldol reaction between chloroacetone and aromatic aldehydes, made feasible by the participation of a guanidinium salt as an additive.

The organocatalytic stereoselective construction of halogenated chiral carbon centres is a challenging synthetic operation.<sup>[6]</sup> A collection of organocatalysts, **2**,<sup>[7]</sup> **3**,<sup>[8]</sup> **4**<sup>[9]</sup> and **5**,<sup>[10]</sup> has been tested on the direct aldol reaction of chloroacetone and aromatic aldehydes to give chlorohydrins **6** and **7**, as shown in Scheme 1. Although the enantioselectivities achieved are acceptable, the regioselectivity, **6/7**, and diastereoselectivity, *anti*-**7**/*syn*-**7**, of the reaction is modest, except in selected examples. It must be noted that the preparation



Scheme 1. Organocatalysts employed in the direct aldol reaction between chloroacetone and aromatic aldehydes to give chlorohydrins **6** and **7**.

of catalysts **2–5** requires elaborate synthetic manipulations and catalysts **3** and **4**, in particular, contain expensive chiral motifs, (*S*)-2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl ((*S*)-NOBIM) and (*S*)-2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl ((*S*)-BINAM), respectively.

In a previous contribution,<sup>[3]</sup> we disclosed that the participation of catalytic amounts (10 mol %) of achiral triazabicyclodecene (TBD)-derived guanidinium tetrafluoroborate **8** improved the proline-catalysed intermolecular direct aldol reaction of aromatic and heteroaromatic aldehydes with various ketones. The desired aldol products were obtained in excellent yield, with enantiomeric excesses (*ee* values) peaking at 99% and diastereoselectivities up to 97:3, favouring the *anti* configuration. This protocol is remarkably simple, taking place under solvent-free conditions, with no stirring, inside test tubes placed in a standard laboratory fridge.

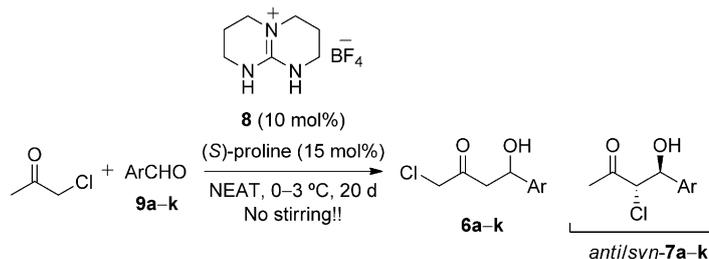
Motivated by these results, we decided to explore the behaviour of our catalytic guanidinium salt/proline system towards the reaction illustrated in Scheme 1. 4-Nitrobenzaldehyde

[a] Á. Martínez-Castañeda, B. Poladura, Dr. H. Rodríguez-Solla, Dr. C. Concellón, Dr. V. del Amo  
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006, Oviedo (Spain)  
Fax: (+34) 985-10-3448  
E-mail: ccf@uniovi.es  
vdelamo@uniovi.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201103667>. It contains detailed synthetic protocols, spectroscopic characterisation of chlorohydrins **7a–k** and epoxides **10a, c, d, f** and **k** and HPLC chromatograms.

hyde **9a** was selected as the model substrate for preliminary reactions. Satisfyingly, in accordance with our previous reaction conditions, when a suspension of (*S*)-proline (**1**; 15 mol%), **8** (10 mol%) and 4-nitrobenzaldehyde **9a** in chloroacetone was left to stand for 20 days<sup>[11]</sup> inside a standard laboratory fridge (temperature set up and checked to be 0–3 °C), without requiring any sort of stirring or mechanical agitation, a mixture of chlorohydrins **6a** and **7a** was produced with good regio- (96:4, **7a/6a**), diastereo- (*anti*-**7a**/*syn*-**7a**, d.r. 91:9) and enantioselectivity (98% *ee* for *anti*-**7a**; Table 1, entry 1). Aiming to shorten the reaction time, we

Table 1. (*S*)-Proline/guanidinium salt co-catalysed synthesis of chlorohydrins **7a–k**.<sup>[a]</sup>



ArCHO	Conversion [%] <sup>[b]</sup>	Regioselectivity <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[d]</sup>
1 <b>9a</b> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	96:4	91:9	98
2 <sup>[e]</sup> <b>9a</b> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	99:1	83:17	95
3 <b>9b</b> 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	96:4	92:8	97
4 <b>9c</b> 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	>99:1	93:7	97
5 <b>9d</b> 4-CO <sub>2</sub> Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	99:1	91:9	97
6 <b>9e</b> 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	96:4	90:10	98
7 <sup>[f]</sup> <b>9f</b> 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	92:8	94:6	94
8 <b>9g</b> 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	95:5	94:6	95
9 <b>9h</b> 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	96:4	93:7	96
10 <b>9i</b> 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	97:3	93:7	93
11 <b>9j</b> 2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	>99:1	90:10	92
12 <b>9k</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	98:2	93:7	94

[a] Reaction conditions: chloroacetone (4.0 mmol), ArCHO (0.4 mmol), (*S*)-proline (**1**; 15 mol%), **8** (10 mol%), no solvent. The reaction mixture was left to stand for 20 days inside a fridge (0–3 °C) with no stirring. [b] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures. Conversion of aldehydes **9** (limiting reagent) into chlorohydrins **6** and **7**. [c] Diastereoisomeric ratio of *anti*- to *syn*-**7** determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures and identified by comparison with similar compounds previously described in the literature (*anti*-diastereoisomers: references [7 and 9a]; *syn*-diastereoisomers: reference [10]). [d] Enantiomeric excess of chlorohydrins *anti*-**7** as determined by chiral HPLC of the crude reaction mixtures. [e] Reaction carried out at 25 °C and stirred for 6 days. [f] The reaction mixture was left to stand for 14 days inside a fridge (0–3 °C) with no stirring.

decided to follow an analogous reaction at room temperature until the disappearance of aldehyde **9a**. Under this set of conditions, the reaction was completed in 6 days, although at the expense of a severe and unacceptable drop in the selectivity figures, particularly in terms of diastereoselectivity (Table 1, entry 2).

Without further optimisation, a selection of aldehydes, **9b–k**, containing different functional groups and substitution patterns, were reacted with chloroacetone under our reaction conditions (Table 1, entries 3–12). All of the reactions shown in Table 1 proceeded smoothly, with good conversion

and high regio-, diastereo- and enantioselectivity, giving over 90% *ee* in all cases, independent of the nature of the aldehyde employed, thus, confirming the reproducibility and robustness of this transformation. Moreover, aldol reactions performed without additive **8** showed significantly poorer regio- and diastereoisomeric ratios for chlorohydrins **7**, as well as poorer enantiomeric excesses (see the Supporting Information for details).

Chlorohydrins **7a–k**<sup>[12]</sup> were characterised from the crude reaction mixtures as a consequence of their instability towards chromatography, either on silica gel or alumina. Furthermore, we observed that storing products **7** at room temperature for several days caused epimerisation of the stereogenic centres with a consequent decrease in the selectivity figures collected in Table 1. Intending to transform these  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketones into easily isolable compounds, we contemplated the possibility of acetylating **6** and **7** under classical conditions.<sup>[13]</sup> Unfortunately, all efforts to perform this reaction proved unfruitful and afforded complex reaction mixtures.

In view of these results, we decided to prepare  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones **10** from representative crude  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketones through an intramolecular S<sub>N</sub>2 reaction by following a literature procedure,<sup>[9a]</sup> or by treatment with *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA; Table 2, entries 1–6). Epoxides **10** were readily isolated after flash column chromatography as single *trans*-diastereoisomers of absolute configuration (3*R*,4*S*).<sup>[14]</sup> In our hands, the enantioselectivity of epoxides **10** obtained in this manner was lower than that of the corresponding *anti*- $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketones **7** outlined in Table 1. A simple epimerisation process of the C3

Table 2. Epoxidation reaction of representative  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketones **6** and **7**.<sup>[a]</sup>

Ar	Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>
1 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10a</b>	59	70 (98)
2 <sup>[d]</sup> 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10a</b>	63	73 (95)
3 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	52	90 (97)
4 4-CO <sub>2</sub> Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10d</b>	66	81 (98)
5 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10f</b>	49	86 (94)
6 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>10k</b>	61	87 (94)
7 <sup>[e]</sup> 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	55	85
8 <sup>[e]</sup> 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10f</b>	33	79

[a] Reaction conditions: a mixture of chlorohydrins **6** and **7** (0.4 mmol, ratio as obtained in the reactions presented in Table 1), dry NEt<sub>3</sub> (0.56 mmol), dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). [b] Isolated yield of analytically pure products calculated from the corresponding aldehydes **9**. [c] Enantiomeric excess of pure *trans*-epoxides **10** as determined by chiral HPLC. Enantiomeric excess of the corresponding *anti*- $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketone **7** is given in brackets. [d] DIPEA was used instead of dry NEt<sub>3</sub>. [e] Reaction conditions: chloroacetone (4.0 mmol), ArCHO (0.4 mmol), (*S*)-proline (**1**; 15 mol%), **8** (10 mol%), no solvent. The reaction mixture was left to stand for 20 days inside a fridge (0–3 °C) with no stirring. The resulting mixture was allowed to warm to RT, then diluted by pouring into dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), treated with dry NEt<sub>3</sub> (0.56 mmol) and stirred for 48 h.

stereocentre (C–Cl bond) cannot justify the reduction in *ee* upon isolation of *trans*-epoxides **10**. It must be noted that epimerisation of *anti*- to *syn*-chlorohydrins **7** and subsequent  $S_N2$  reaction would render the corresponding *cis*-epoxides, which are not detected experimentally in the epoxidation reactions investigated herein. Based on this observation, it can be postulated that both *anti* and *syn* diastereoisomers of chlorohydrins **7**, of varying *ee* for each diastereoisomer, afford, upon treatment with the amine base, the most stable *trans*-epoxides **10** through  $S_N2$ , or alternatively  $S_N1$ , mechanisms. With this concession, the overall *ee* for isolated *trans*-epoxides **10** reflects the stereochemical integrity of the C4 stereocentre (C–OH) from both *anti* and *syn* chlorohydrins **7**. Nonetheless, previous studies on the formation of related  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones<sup>[15]</sup> and esters,<sup>[16]</sup> from their corresponding  $\alpha$ -halo- $\beta$ -hydroxy derivatives, propose the participation of these intermediates in a base-promoted aldol/retro-aldol dynamic equilibrium coupled with irreversible intramolecular  $S_N2$  steps, which provides an alternative explanation for the observed selectivity for the *trans*-epoxides.

In either case and working towards improving this transformation, we studied the chances of carrying out the aldol and subsequent epoxidation reactions in a one-pot sequence, that is, with no isolation or analysis of the intermediate chlorohydrins<sup>[17]</sup> (Table 2, entries 7 and 8). The corresponding *trans*-epoxides were isolated cleanly, after flash column chromatography, in comparable yield and enantioselectivity.

In conclusion, we have developed a methodology for the direct intermolecular aldol reaction of chloroacetone and aromatic aldehydes to provide  $\alpha$ -chloro- $\beta$ -hydroxy ketones. This protocol employs for the first time catalytic amounts of (*S*)-proline, aided by the participation of a TBD-derived tetrafluoroborate guanidinium salt. The results obtained are better, in terms of yield and regio-, diastereo- and enantioselectivity than those reported with other sophisticated, non-commercially available organocatalysts. This procedure is experimentally simple and green, working without solvent, in test tubes placed inside a standard laboratory fridge without agitation or mechanical stirring. Experiments searching for new additives that allow proline, or other simple organocatalysts of its type, to promote organic reactions, which are not otherwise possible, are currently being investigated in our laboratory.

### Acknowledgements

We thank MICINN (CTQ2010-14959) for financial support. B.P., C.C. and V.d.A. thank MICINN for an FPI pre-doctoral fellowship, a Juan de la Cierva contract and a Ramón y Cajal contract, respectively.

**Keywords:** aldol reaction • guanidinium salts • organocatalysis • proline

- [1] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [2] For some authoritative reviews on organocatalysis, see: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; b) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; d) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; e) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; f) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; g) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819; h) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79; i) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; k) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; l) C. F. Barbas, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; m) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745; n) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; o) X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2009**, 6145.
- [3] A. Martínez-Castañeda, B. Poladura, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032.
- [4] a) Y. Zhou, Z. Shan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510; b) Ö. Reis, S. Eymur, B. Reis, A. S. Demir, *Chem. Commun.* **2009**, 1088; c) X. Companyó, G. Valero, L. Crovetto, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564; d) N. El-Hamdouni, X. Companyó, R. Rios, A. Moyano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1142; e) G. Ma, A. Bartoszewicz, I. Ibrahim, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3114.
- [5] The aldol reaction between chloroacetone and aromatic aldehydes has only been performed by using 50 mol% proline in ionic liquids as the solvent. Only two examples are reported. Enantiomeric excesses of the desired chlorohydrins are not described: T. Kitazume, Z. Jiang, K. Kasai, Y. Mihara, M. Suzuki, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 205.
- [6] K. Shibatomi, *Synthesis* **2010**, 2679.
- [7] L. He, Z. Tang, L. F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 346.
- [8] A. Russo, G. Botta, A. Lattanzi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886.
- [9] a) G. Guillena, M. d. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1272; b) G. Guillena, M. d. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933.
- [10] X.-Y. Xu, Y.-Z. Wang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247.
- [11] The course of the reaction was carefully monitored by TLC. The 20 days were required for the disappearance of aldehyde **9a** from the reaction media to be observed.
- [12] The absolute configuration of chlorohydrins *anti*-**7** was assigned to be (3*S*,4*S*) by comparison of the chiral HPLC trace for compound *anti*-**7a** to that previously reported in the literature (reference [8]).
- [13] AcCl (or Ac<sub>2</sub>O) and pyridine (or NEt<sub>3</sub>) in a dry organic solvent.
- [14] The absolute configuration of epoxides **10** was assigned to be (3*R*,4*S*) by comparison of the specific rotation values obtained for compound **10k**, ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –80.0 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>, 62% *ee*)) with those previously reported in the literature (reference [5] and T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725). Furthermore, a comparison of the HPLC trace of epoxide **10k** (Chiralpak AD-H column, hexane/*i*PrOH (98:2), 1.25 mL min<sup>–1</sup>,  $\lambda$  = 220 nm, *t*<sub>r</sub> = 8.8 (major), 10.9 min (minor)), with that previously reported in the literature (reference [9a]) authenticates its absolute configuration.
- [15] a) S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375; b) C. Peppe, R. P. das Chagas, *Synlett* **2006**, 0605.
- [16] M. E. Krafft, S. J. R. Twiddle, J. W. Cran, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1277.
- [17] Experimental procedures are detailed in the Supporting Information.

Received: November 21, 2011

Revised: February 24, 2012

Published online: March 20, 2012



## **Anexo III**



### **III.1.- Procedimiento general para la síntesis de las $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38****

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo tetrafluoroborato de guanidinio **19a**<sup>102</sup> (9.1 mg, 0.04 mmol), (*S*)-prolina (6.9 mg, 0.06 mmol) y el aldehído **17** (0.4 mmol). Sobre esta mezcla se añade cloroacetona **37** (0.32 mL, 4.0 mmol). Se cierra el tubo y la suspensión resultante se deja reaccionar en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C), donde permanece durante 20 días sin ningún tipo de agitación. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN.

**III.2.- Procedimiento general para la síntesis de los epóxidos 40**

Se disuelven las  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -hidroxicetonas **38** (0.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1 mL). Sobre la disolución se añade  $\text{NEt}_3$  (74  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol, 1.32 equiv.), o DIPEA (93  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol, 1.32 equiv.), y se deja agitando durante 48 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción resultante se le añade  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{HCl}$  (ac. 1N) y se agita vigorosamente durante 10 min. La emulsión se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y se lava con brine (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes se eliminan a presión reducida. Tras la pertinente purificación de dichos crudos de reacción mediante columna cromatográfica, se obtienen los epóxidos *trans*-**40** puros.

**III.3.- Procedimiento general para la síntesis de los epóxidos 40 in situ**

Las clorhidrinas se preparan tal y como se detalla en el apartado I del presente Anexo. Sin llevar a cabo el aislamiento de las mismas, la mezcla de reacción resultante tras 20 días en un frigorífico estándar de laboratorio se deja que alcance temperatura ambiente. Esta mezcla se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0.5 mL), sobre esta disolución se añade  $\text{NEt}_3$  seca (1.32 equiv.) y se deja agitar durante 2 días. A la mezcla de reacción resultante se le añade  $\text{HCl}$  (ac. 1N) y se agita vigorosamente durante 10 min. La emulsión se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y se lava con brine (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes se eliminan a presión reducida. Tras la pertinente purificación mediante columna cromatográfica de dichos crudos de reacción, se obtienen los epóxidos *trans*-**40** puros.

## **Capítulo 4**



## **Antecedentes**



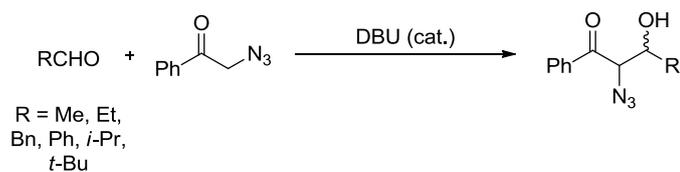
Las azidas son compuestos conocidos y utilizados en química orgánica sintética como precursores de aminas, fuente potencial de nitrenos, dipolos para cicloadiciones 1,3-dipolares y como materiales de partida para la preparación de fosforanos. En el caso particular de las  $\alpha$ -azidocetonas, éstas constituyen un grupo de compuestos con gran potencial sintético. El aumento de la acidez de los hidrógenos en posición  $\alpha$  ofrece otras posibilidades de reactividad, incluyendo la creación de nuevos enlaces C-C.<sup>124</sup>

En relación a nuestro trabajo, tan solo dos estudios han llevado a cabo la síntesis de  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas a partir de sus correspondientes  $\alpha$ -azidocetonas. Así, en 1995, Patonay y Hoffman describieron cómo la reacción de  $\alpha$ -azidocetonas con aldehídos, promovida por una base (DBU), proporcionaba una nueva vía para la síntesis  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas. Estas estructuras son pequeñas, muy funcionalizadas y poseen por tanto una gran utilidad sintética (Esquema 40).<sup>125</sup>

---

<sup>124</sup> Patonay, T.; Kónya, K.; Juhász-Tóth, É. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2797-2847.

<sup>125</sup> Patonay, T.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2368-2377.

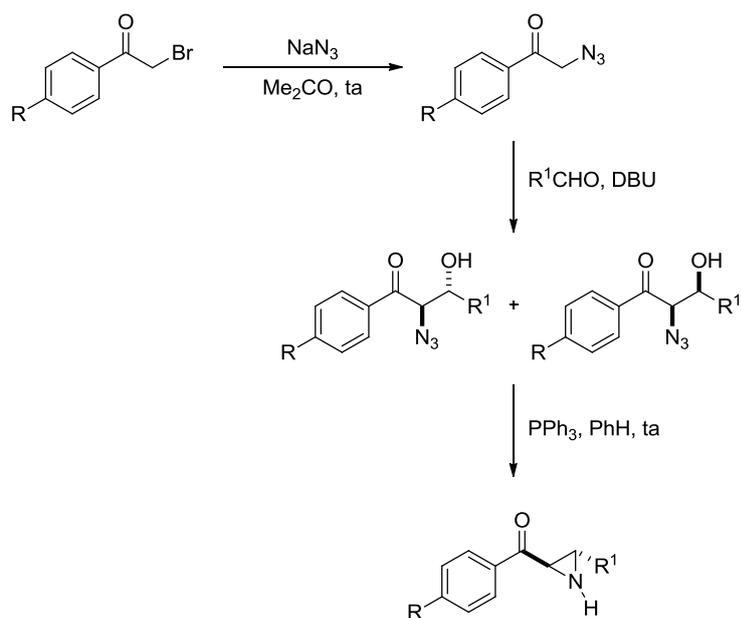


**Esquema 40:** Esquema general de la reacción aldólica entre una  $\alpha$ -azidocetona y aldehídos catalizada por DBU.

Años más tarde, en 2002, el grupo de investigación de Patonay mejoró la síntesis de  $\alpha$ -azidocetonas y demostró la utilidad de las mismas en la preparación de  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas cíclicas y heterocíclicas. El tratamiento de estas  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas con trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) permitió la obtención de 2-acilaziridinas (Esquema 41).<sup>126</sup>

---

<sup>126</sup> Patonay, T.; Juhász-Tóth, É.; Bényei, A. *Eur. J. Org.* **2002**, 285-295.



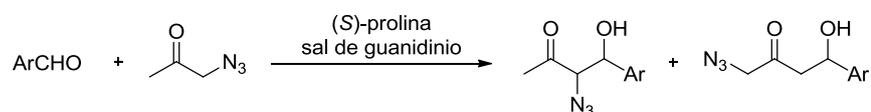
**Esquema 41:** Síntesis de  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas a partir de  $\alpha$ -azidocetonas, y su posterior transformación en aziridinas.



## **Objetivos**



Como continuación a los estudios presentados en los Capítulos 1-3,<sup>102,120,127</sup> nos planteamos investigar el empleo de otra cetona  $\alpha$ -funcionalizada, la  $\alpha$ -azidoacetona (**41**), en nuestras reacciones aldólicas organocatalizadas por el sistema prolina/sal de guanidinio, de acuerdo con el siguiente esquema general (Esquema 42).



**Esquema 42:** Esquema general de la reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y aldehídos aromáticos co-catalizada por (S)-prolina y una sal de guanidinio derivada del TBD.

<sup>127</sup> Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188-5190.



## **Discusión de resultados**



La  $\alpha$ -azidoacetona (**41**) no es comercial. Sin embargo, esta cetona puede ser preparada fácilmente, de manera cuantitativa, mediante la reacción de cloroacetona con un exceso de azida de sodio, tal y como se detalla en el Anexo IV.<sup>128</sup>

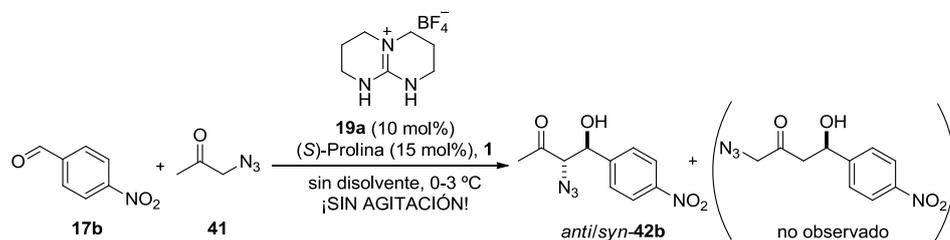
Inicialmente, como sistema modelo, y de acuerdo con nuestras condiciones previamente descritas, decidimos llevar a cabo la reacción aldólica entre 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.) y  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina (15 mol%) y tetrafluoroborato de guanidinio **19a** (10 mol%). Dichas reacciones se dejaron reaccionar durante 4 días en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C), sin ningún tipo de agitación. De esta forma, se obtuvo la correspondiente  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetona **42b**, con conversión total, y buena diastereo- (*anti/syn* 83:17) y enantioselectividad (*ee* 91% para el *anti*-**42b**) (Tabla 27, entrada 1).

---

<sup>128</sup> Modificación de la Patente: Purandare, A. V.; Grebinski, J. W.; Hart, A.; Inghrim, J.; Schroeder, G.; Wan, H. PCT Int. Appl. 2011028864, 10 Marzo 2011.

Hay que destacar que el producto mayoritario de la reacción, el aldol *anti*-**42b**, pudo ser aislado fácilmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Aunque dicha  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetona **42b** no ha sido preparada previamente, las configuraciones relativas, *anti*-**42b** y *syn*-**42b**, pudieron ser asignadas inequívocamente teniendo en cuenta el valor de las constantes de acoplamiento  $^3J_{H-H}$ , entre los protones sobre los carbonos C2 y C3, medidos en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los crudos de reacción ( $^3J_{\text{anti}} = 6.9$  Hz;  $^3J_{\text{syn}} = 3.3$  Hz).

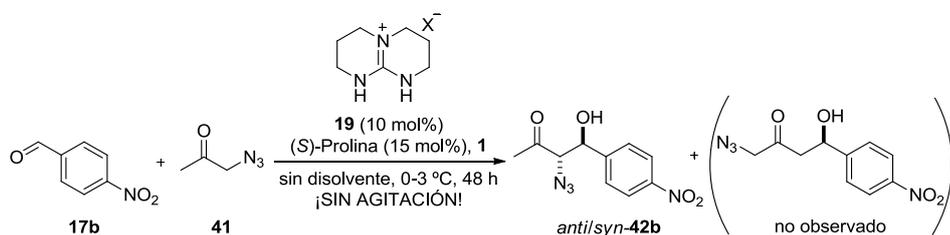
Teniendo en cuenta que la  $\alpha$ -azidoacetona **41** no es un reactivo comercial, nos planteamos reducir la cantidad de cetona utilizada con el fin de economizar el proceso. Así, se llevaron a cabo reacciones análogas empleando alternativamente 1.7 ó 5.0 equivalentes de cetona **41** (respecto al aldehído), observándose, en ambos casos, peores resultados en términos de diastereo- y enantioselectividad (Tabla 27, entradas 2 y 3). Seguidamente, nos propusimos disminuir el tiempo de reacción, llevando a cabo reacciones durante 24 y 48 horas. Aunque en ambas experiencias se obtuvo el aldol **42b** con conversión total, la disminución en los valores de diastereoselectividad fue igualmente inaceptable (Tabla 27, entradas 4 y 5). De igual modo, se llevó a cabo esta reacción aldólica a temperatura ambiente, con agitación magnética convencional, observándose la desaparición del aldehído de partida en tan solo 6 horas, pero dando lugar a valores de diastereo- y enantioselectividad mucho más pobres (Tabla 27, entrada 6). La modificación en las estequiometrías utilizadas de (*S*)-prolina y sal de guanidinio tampoco mejoró los resultados obtenidos hasta el momento (Tabla 27, entrada 7). En cualquier caso, es importante resaltar que bajo ninguna de las condiciones de reacción investigadas se observó la presencia del correspondiente regioisómero del aldol **42b**.

**Tabla 27:** Reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y 4-nitrobenzaldehído co-catalizada por (*S*)-prolina y tetrafluoroborato de guanidinio **19a**.<sup>a</sup>

Entrada	Tiempo (h)	Equiv. cetona	Conv. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	96	10	>99	83:17	91
<b>2</b>	96	1.7	83	74:26	79
<b>3</b>	96	5	>99	75:25	87
<b>4</b>	24	10	99	72:28	88
<b>5</b>	48	10	>99	75:25	91
<b>6<sup>d</sup></b>	6	10	>99	65:35	79
<b>7<sup>e</sup></b>	48	10	>99	76:24	-

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidoacetona **41** (equiv. indicados en la tabla), (*S*)-prolina **1** (15 mol%), **19a** (10 mol%), en ausencia de disolvente, en un firogorífico estándar (0-3 °C) sin agitación. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42b** determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo a 25 °C y agitando durante 6 horas. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo utilizando un 20 mol% de (*S*)-prolina. Exceso enantiomérico no determinado.

A la vista de estos resultados iniciales decidimos probar otras sales de guanidinio derivadas del TBD (estudiadas previamente) como posibles aditivos para la (*S*)-prolina. De todas las sales investigadas hasta el momento, la que mejores resultados ha proporcionado ha sido el tetrafenilborato de guanidinio **19b** (Tabla 28, entrada 2). De igual modo, también se probaron otros aminoácidos (L-fenilalanina y L-triptófano) como posibles alternativas a la prolina para llevar a cabo estas reacciones aldólicas (Tabla 28, entradas 6 y 7), mostrando en ambos casos conversiones muy bajas.

**Tabla 28:** Reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y 4-nitrobenzaldehído co-catalizada por (*S*)-prolina y diferentes sales de guanidinio **19**.<sup>a</sup>

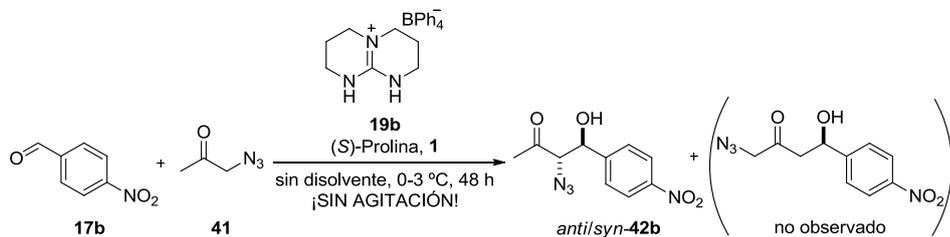
Entrada	X <sup>-</sup>	Conv. (%) <sup>b</sup>	rd ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19a</b> )	>99	75:25	91
<b>2</b>	BPh <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19b</b> )	>99	85:15	95
<b>3</b>	NTf <sub>2</sub> <sup>-</sup> ( <b>19h</b> )	>99	75:25	85
<b>4</b> <sup>d</sup>	Cl <sup>-</sup> ( <b>19e</b> )	>99	60:40	84
<b>5</b> <sup>d</sup>	B(4ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19c</b> )	>99	70:30	84
<b>6</b> <sup>e</sup>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19a</b> )	19	33:67	-
<b>7</b> <sup>f</sup>	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> ( <b>19a</b> )	30	26:74	-

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina **1** (15 mol%), **19** (10 mol%), en ausencia de disolvente en un frigorífico estándar (0-3 °C) sin agitación durante 48 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42b** determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo en condiciones análogas durante 72 horas. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo utilizando un 15 mol% de L-fenilalanina como catalizador. <sup>f</sup> Reacción llevada a cabo utilizando un 15 mol% de L-triptófano como catalizador.

Teniendo en cuenta los resultados recogidos en la Tabla 28, decidimos estudiar en profundidad la reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona **41** y 4-nitrobenzaldehído **17b**, co-catalizada por (*S*)-prolina y tetrafenilborato de guanidinio **19b**. Considerando nuestras condiciones previamente descritas, decidimos, en un principio, llevar a cabo estas reacciones en un frigorífico estándar de laboratorio (0-3 °C) sin ningún tipo de agitación. Tal y como se ha comprobado con anterioridad (Anexo II), el empleo de diferentes estequiometrías de (*S*)-prolina y sal de guanidinio puede afectar el curso de la reacción, por lo que fue el primer factor que nos propusimos optimizar (Tabla

29). Así, se investigaron diferentes estequiometrías, trabajando tanto con cantidades equimolares de prolina y sal de guanidinio **19b**, como con un exceso relativo de una u otra. Las mejores condiciones encontradas (Tabla 29, entrada 4) fueron similares a las utilizadas y discutidas en el Capítulo 2 (10 mol% de (*S*)-prolina y 15 mol% del tetrafenilborato de guanidinio **19b**).

**Tabla 29:** Optimización de la estequiometría en la reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y 4-nitrobenzaldehído co-catalizada por (*S*)-prolina y tetrafenilborato de guanidinio **19b**.<sup>a</sup>



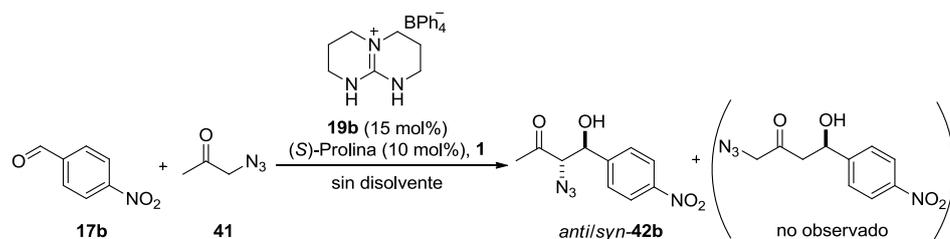
Entrada	( <i>S</i> )-prolina: <b>19b</b> (mol%)	Conversión (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	15:10	>99	85:15	95
<b>2</b>	5:5	>99	84:16	95
<b>3</b>	10:10	>99	85:15	96
<b>4</b>	10:15	>99	85:15	97
<b>5</b>	3:3	>99	73:27	93
<b>6</b>	2:2	97	73:27	- <sup>d</sup>
<b>7</b> <sup>e</sup>	5:15	>99	81:19	97
<b>8</b> <sup>e</sup>	5:10	>99	83:17	97
<b>9</b>	10:20	>99	83:17	98
<b>10</b>	15:20	>99	81:19	97

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina **1**, **19b**, en ausencia de disolvente en un frigorífico estándar (0-3 °C) sin agitación durante 48 horas. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42b** determinado por HPLC quirral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico no determinado. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo en condiciones análogas durante 72 horas.

Acto seguido, nos planteamos llevar a cabo las reacciones a temperaturas más bajas, con el fin de intentar mejorar aún más los valores de diastereo- y enantioselectividad del producto aldólico. Para ello, se llevaron a cabo las reacciones con agitación y empleando un criostato, necesario en estos casos

para mantener bajas temperaturas durante largos periodos de tiempo. Los resultados más relevantes de los experimentos realizados se recogen en la Tabla 30.

**Tabla 30:** Optimización de las condiciones generales para la reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y 4-nitrobenzaldehído co-catalizada por (*S*)-prolina y tetrafenilborato de guanidinio **19b**.<sup>a</sup>



Entrada	Tiempo (h)	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	72	-5	>99	86:14	97
<b>2</b>	72	-10	87	91:9	97
<b>3</b>	120	-10	>99	90:10	97 (94) <sup>d</sup>
<b>4<sup>e</sup></b>	120	-10	29	77:23	- <sup>f</sup>
<b>5</b>	144	-20	40	90:10	- <sup>f</sup>

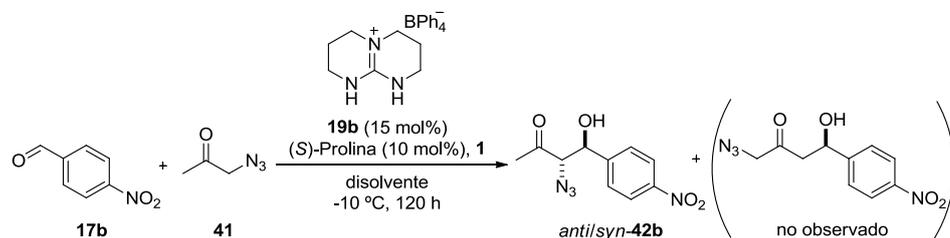
<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina **1** (10 mol%), **19b** (15 mol%), en ausencia de disolvente, agitando en un criostato. <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre los crudos de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti-42b* determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico del aldol *anti-42b* determinado por HPLC quiral sobre el producto puro aislado dado entre paréntesis. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo en ausencia de la sal de guanidinio **19b**. <sup>f</sup> Exceso enantiomérico no determinado.

Se puede concluir que al disminuir la temperatura de la reacción, las relaciones de diastereoisómeros y las enantioselectividades mejoran sustancialmente con respecto a los valores obtenidos al llevar a cabo las mismas reacciones a 0 °C (Tabla 30, entradas 1-3 y 5).

Para demostrar el efecto positivo del aditivo en estas reacciones, se llevó a cabo la misma transformación en ausencia de la sal de guanidinio, es decir, empleando sólo prolina como catalizador. De este modo, tras 5 días de reacción en un criostato a -10 °C, el aldol deseado **42b** se obtuvo con una baja conversión (29%), y con una diastereoselectividad significativamente menor (*anti/syn* 77:23) respecto a la reacción análoga en presencia del aditivo **19b** (Tabla 30, entrada 4).

También se estudió el efecto de diferentes disolventes en la reacción. El empleo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> daba una pobre conversión en el producto aldólico final **42b** (Tabla 31, entrada 1). Con la utilización de tolueno, la reacción no tuvo lugar (Tabla 31, entrada 2); y el uso de DMSO permitió obtener la  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetona **42b** con muy buena diastereo- y enantioselectividad (Tabla 31, entrada 3), comparable con los mejores resultados obtenidos hasta el momento. Sin embargo, hay que señalar que los resultados obtenidos cuando se empleó DMSO como disolvente fueron inconsistentes y difíciles de reproducir. Esta observación puede ser atribuida al hecho de que el medio de reacción se encuentra parcialmente congelado a la temperatura a la que esta transformación es llevada a cabo.

**Tabla 31:** Estudio de disolventes para la reacción aldólica directa entre  $\alpha$ -azidoacetona y 4-nitrobenzaldehído co-catalizada por (*S*)-prolina y tetrafenilborato de guanidinio **19b**.<sup>a</sup>



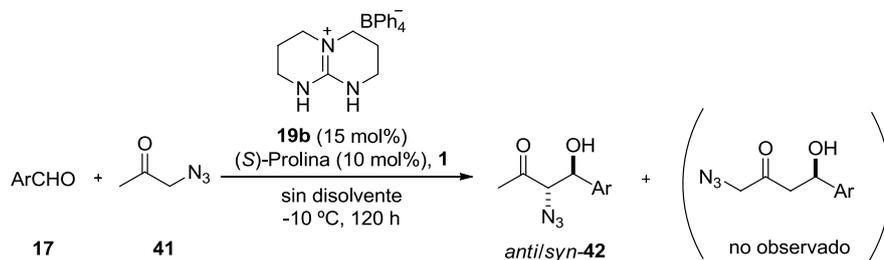
Entrada	Disolvente	Temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Conv. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>
<b>1</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-10	59	87:13	- <sup>d</sup>
<b>2</b>	Tolueno	-10	0	-	-
<b>3</b>	DMSO	-10	>99	89:11	99

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), (*S*)-prolina **1** (10 mol%), **19b** (15 mol%), agitando en un criostato a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el correspondiente disolvente (0.2 M respecto al aldehído **17b**). <sup>b</sup> Determinados mediante  $^1\text{H}$  RMN sobre los crudos de reacción. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42b** determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico no determinado.

Por lo tanto, las condiciones finales de reacción fueron: una suspensión de (*S*)-prolina (10 mol%), tetrafenilborato de guanidinio **19b** (15 mol%), 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.) en  $\alpha$ -azidoacetona **41** (10.0 equiv.), se hizo reaccionar agitando en un criostato a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 días obteniendo el correspondiente producto **42b** con buena diastereoselectividad (*anti/syn* 90:10) y exceso enantiomérico ( $ee_{\text{crudo}}$  97%,  $ee_{\text{puro}}$  94%). Hay que tener en cuenta, que tras la purificación por columna cromatográfica sobre gel de sílice se observa una disminución en la enantioselectividad del producto final aislado.

Con el fin de estudiar el alcance de nuestra metodología, bajo las mejores condiciones encontradas (Tabla 30, entrada 3), se hizo reaccionar la  $\alpha$ -

azidoacetona **41** en presencia de cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y tetrafenilborato de guanidinio **19b** con varios aldehídos aromáticos y heteroaromáticos **17**, con distintos grupos funcionales y patrones de sustitución (Tabla 32). Todas las reacciones tuvieron lugar de manera límpia, dando lugar a las  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas esperadas **42**, con buenos valores de diastereoselección a favor de los isómeros *anti*. De igual modo, dichos productos *anti-42* presentaron muy buenos valores de enantioselectión, lo que confirma la robustez y fiabilidad de esta metodología sintética.

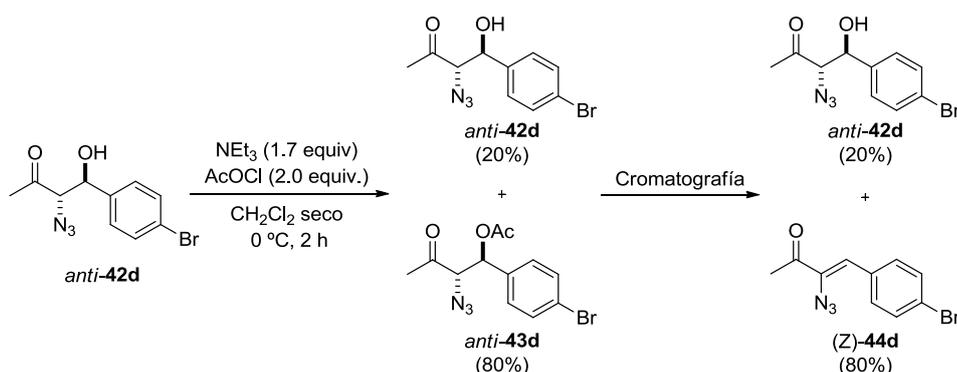
**Tabla 32:** Síntesis de  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas **42**.<sup>a</sup>

Entrada	ArCHO	Producto	Conv. (%) <sup>b</sup>	<i>rd</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup>
<b>1</b>	<b>17a</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42a</b>	98 (85)	90:10	97 (94)
<b>2</b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42b</b>	>99 (90)	90:10	97 (94)
<b>3<sup>e</sup></b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42c</b>	99 (83)	88:12	97 (95)
<b>4<sup>e</sup></b>	<b>17d</b> 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42d</b>	98 (84)	89:11	97 (95)
<b>5</b>	<b>17g</b> 2-furil	<b>42g</b>	>99 (78)	85:15	98 (93)
<b>6</b>	<b>17i</b> 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42i</b>	>99 (91)	90:10	97 (95)
<b>7</b>	<b>17m</b> 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42m</b>	99 (88)	90:10	- <sup>f</sup>
<b>8</b>	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>42q</b>	>99 (84)	90:10	97 (95)
<b>9</b>	<b>17r</b> 2-piridil	<b>42r</b>	>99 (78)	85:15	98 (93)

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **17b** (1.0 equiv.),  $\alpha$ -azidocetona **41** (10.0 equiv.), **(S)**-prolina **1** (10 mol%), **19b** (15 mol%), en ausencia de disolvente, agitando en un criostato a  $-10^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. Rendimiento aislado de los productos puros entre paréntesis. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42** determinado por HPLC quiral sobre el crudo de reacción. Exceso enantiomérico de los aldoles *anti*-**42** determinado por HPLC quiral de los productos puros aislados se encuentra entre paréntesis. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo agitando en un criostato a  $-10/-12^\circ\text{C}$  durante 6 días. <sup>f</sup> Exceso enantiomérico no determinado.

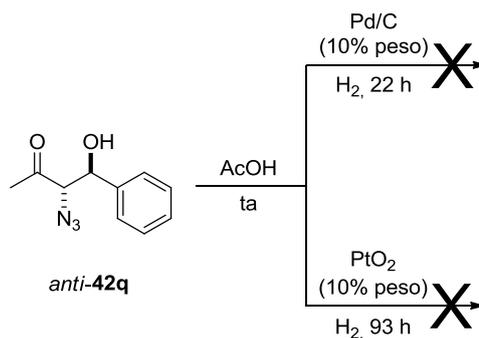
De cara a determinar la configuración estereogénica absoluta de los productos *anti*-**42**, en primer lugar, intentamos llevar a cabo la cristalización de alguno de ellos con la idea de poder realizar análisis por difracción de Rayos X. Lamentablemente, todos los esfuerzos encaminados a la cristalización de las  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas **42** resultaron infructuosos, ya que se aislaron como

aceites o sólidos de aspecto cerúleo. En consecuencia, se decidió llevar a cabo la derivatización química de estos aldeos, para intentar de nuevo una posterior cristalización. Así, se buscaron condiciones de reacción óptimas para la acetilación del sustrato *anti*-**42d**, conteniendo un átomo pesado en su estructura. Cuando la  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxiketona *anti*-**42d** fue tratada con  $\text{NEt}_3$  (1.7 equiv.) y  $\text{AcOCl}$  (2.0 equiv.), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, 2 horas, a  $0^\circ\text{C}$ , se observó en el crudo de reacción la formación del correspondiente producto acetilado *anti*-**43d** en un 80% de conversión, tal y como fue determinado por  $^1\text{H}$  RMN (Esquema 43). Desafortunadamente, los intentos de separación de ambos compuestos, *anti*-**42d** y *anti*-**43d**, mediante diferentes técnicas cromatográficas, condujeron a la eliminación del grupo acetoxi del producto *anti*-**43d**, dando lugar a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (*Z*)-**44d** de manera totalmente estereoselectiva (Esquema 43). De igual modo, se intentó llevar a cabo una reacción similar cambiando el agente de acilación por uno más voluminoso, el cloruro de *p*-bromobenzilo. En este caso, bajo todas las condiciones experimentales probadas, se obtuvieron mezclas complejas de compuestos.



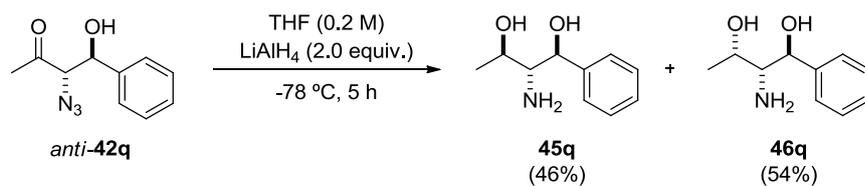
**Esquema 43:** Intentos de acetilación del producto *anti*-**42d**.

Ya que los intentos de cristalización y acilación investigados no tuvieron éxito, nos propusimos llevar a cabo reacciones de hidrogenación, sobre el sustrato *anti*-**42q**. Así, el aldol *anti*-**42q** y Pd/C (10% en peso), o alternativamente PtO<sub>2</sub> (10% en peso), se suspendieron en ácido acético glacial y se agitaron vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a diferentes temperaturas, concentraciones y tiempos de reacción. Todas estas experiencias produjeron complejas mezclas de reacción, desde las que no se pudieron separar productos de interés derivados del aldol *anti*-**42q** (Esquema 44).



**Esquema 44:** Intentos de hidrogenación del producto *anti*-**42q**.

A la vista de estos resultados, también se intentó llevar a cabo la reducción conjunta del grupo funcional azida y el carbonilo empleando LiAlH<sub>4</sub>. De este modo, cuando el producto *anti*-**42q** se disolvió en THF (0.2 M) a -78 °C y se trató con un exceso de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en Et<sub>2</sub>O) se obtuvo la correspondiente mezcla de aminodiolos **45q** y **46q**, sin selectividad (relación **45q**:**46q**, 46:54) (Esquema 45). Desafortunadamente, los productos **45q** y **46q** no pudieron ser separados entre sí por técnicas cromatográficas convencionales.



**Esquema 45:** Intento de reducción del producto **anti-42q** empleando LiAlH<sub>4</sub>.

En base a los fracasos cosechados hasta el momento en lo que respecta a poder determinar la configuración absoluta de los aldoles **anti-42** obtenidos mediante nuestra metodología, actualmente, en colaboración con el Dr. Iván Lavandera, se está estudiando una vía quimioenzimática que nos permita conseguirlo.<sup>129</sup>

Una vez encontrada y determinada la configuración absoluta de los productos **anti-42** se procederá a la publicación del presente trabajo.

<sup>129</sup> Cuetos, A.; Bisogno, F. R.; Lavandera, I.; Gotor, V. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2625-2627.

**- Conclusiones**

Como continuación a nuestro trabajo previo, se ha descrito una nueva metodología para llevar a cabo la reacción aldólica intermolecular entre  $\alpha$ -azidoacetona y aldehídos aromáticos, permitiendo obtener las correspondientes  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas. Esta metodología emplea, por primera vez, cantidades catalíticas de (*S*)-prolina y una sal de guanidinio derivada del TBD como aditivo para esta reacción.. Este procedimiento experimental es simple, ecológico, económico, y permite trabajar en ausencia de disolvente en tubos de ensayo cerrados..



## **Anexo IV**



***IV.1.- Procedimiento general para la preparación de la  $\alpha$ -azidoacetona 41***

En un matraz se disuelve cloroacetona **37** (1.0 equiv., 10 mmol, 1.6 mL), en aproximadamente 50 mL de acetona. A continuación, se añade azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ; 2.0 equiv., 20 mmol, 2.6 g) y se agita la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se filtra y se lava de forma abundante con acetona. Las aguas madres se evaporan en el rotavapor, y el aceite resultante se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lava con agua destilada (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes y compuestos volátiles se eliminan a presión reducida, obteniéndose la correspondiente  $\alpha$ -azidoacetona como un aceite ligeramente amarillo (625 mg, Rto. 96%).

***IV.2.- Procedimiento general para la síntesis de las  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas 42***

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo el tetrafenilborato de guanidinio **19b**<sup>91</sup> (6.9 mg, 0.015 mmol), y (*S*)-prolina (1.2 mg, 0.01 mmol). La

mezcla de sólidos se tritura finamente y se homogeiniza. Sobre dicha mezcla se añade  $\alpha$ -azidoacetona **41** (99 mg, 1 mmol) y el correspondiente aldehído **17** (0.1 mmol), se cierra el tubo y la suspensión resultante se agita en un criostato a -10 °C durante 120 h. A la mezcla de reacción resultante se le añade NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas, se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Tras la pertinente purificación mediante columna cromatográfica de dichos crudos de reacción se obtienen las  $\alpha$ -azido- $\beta$ -hidroxicetonas puras **42**.

## **PARTE II**



## **Introducción**

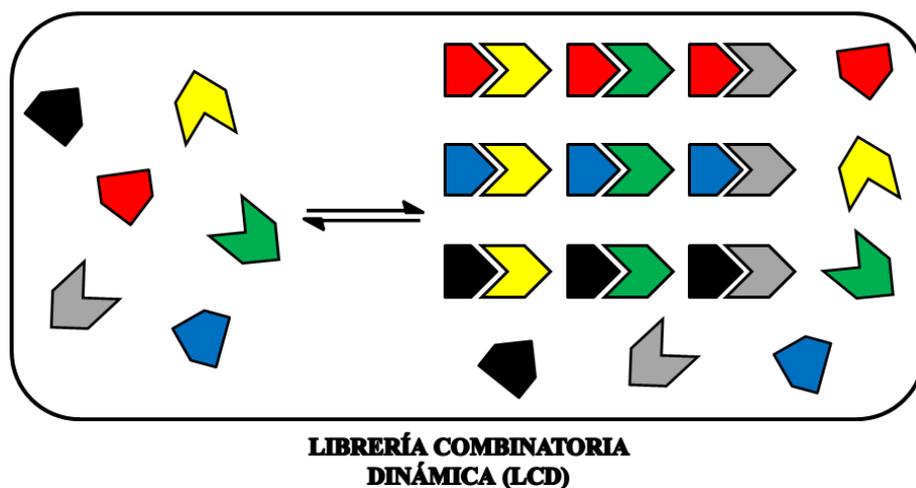


Tradicionalmente, a lo largo del siglo XX, la química orgánica sintética se ha centrado en el desarrollo de nuevas metodologías que han permitido la creación de enlaces covalentes con cada vez mayor control y selectividad. Este trabajo ha sido aplicado a la síntesis de numerosas estructuras químicas, con propiedades de interés, generalmente a través de la aplicación programada de una serie de reacciones, ya sea individualmente o en cascada, que permiten acceder a la estructura deseada. Hoy en día, con el reciente desarrollo de enfoques combinatorios para la generación de librerías de compuestos con fines de *screening*, la creación deliberada de mezclas ha empezado a ser popular dentro del campo de la química sintética (Química de Sistemas). De este modo, en contraste con las ideas sintéticas tradicionales, en las que las mezclas de compuestos son consideradas como una característica no deseada y deben ser eliminadas, la Química de Sistemas requiere como punto de partida la presencia de una mezcla de componentes y de interacciones entre ellos, resultando en una serie de propiedades que no son simplemente la suma de las propiedades de los componentes individuales que integran dicha mezcla.

En los últimos años, la química de formación de enlaces covalentes reversibles (química covalente dinámica (QCD))<sup>130</sup> ha empezado a ser explotada en la generación de redes o sistemas de compuestos que interaccionan entre ellos, conocidas como librerías combinatorias dinámicas (LCDs).<sup>130a</sup> Así, las LCDs pueden ser definidas como mezclas de diferentes compuestos que se interconvierten a través de reacciones químicas reversibles, que pueden incluir la formación y destrucción de enlaces covalentes, interacciones no covalentes o enlaces de coordinación metal-ligando, y que operan bajo control termodinámico, de modo que todos los componentes de la librería están en una situación de equilibrio químico (Esquema 46). Como se muestra en la LCD representada en el Esquema 46, los componentes de cualquier librería dinámica reaccionan entre sí, originando los productos resultantes de todas sus posibles combinaciones. Dado que las LCDs operan bajo control termodinámico, la distribución de dichos componentes de la librería se encuentra gobernada por sus energías libres relativas, y por tanto, aquellos procesos que sean capaces de manipular las relaciones entre dichas energías dentro de una LCD, pueden así influir en la distribución de los miembros que integran la librería.

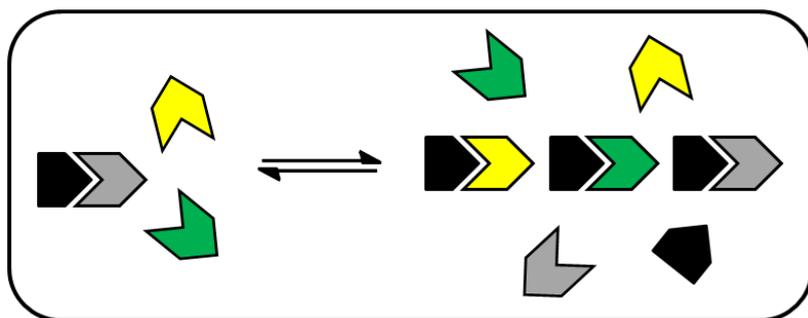
---

<sup>130</sup> (a) Lehn, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455-2463. (b) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 898-952. (c) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711. (d) Ladame, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 219-226. (e) del Amo, V.; Philip, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13304-13318.



**Esquema 46:** Modelo de formación de una librería combinatoria dinámica.

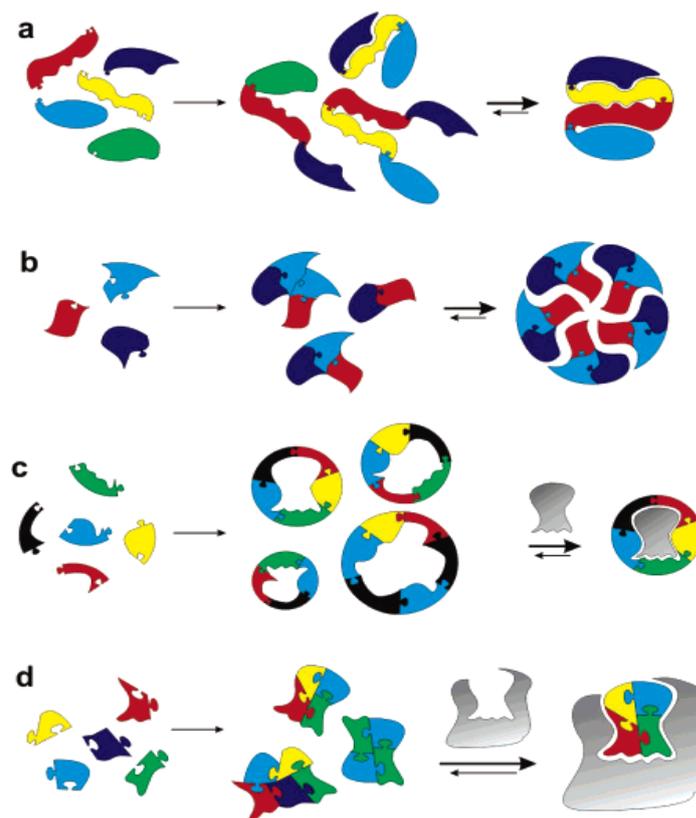
De igual modo, ya que los componentes de la librería se encuentran en equilibrio, si se consigue aislar cualquiera de los miembros de la LCD, y se somete a las condiciones iniciales de reacción, se obtiene una nueva librería combinatoria dinámica. Este tipo de experimentos ponen de manifiesto la reversibilidad de estos sistemas (Esquema 47).



**Esquema 47:** Reversibilidad del proceso en una librería combinatoria dinámica.

Una de las posibles aplicaciones de las LCDs es la identificación de la estructura más estable dentro de una mezcla de compuestos con diferentes propiedades conformacionales (*foldámeros*) (Figura 31a). Aquellas estructuras capaces de establecer las interacciones no-covalentes más favorables se formarán preferentemente a expensas de los miembros de la librería que carezcan de dicha estabilización. Por otro lado, la selección de miembros específicos de una librería puede ocurrir también a través de interacciones intermoleculares no covalentes entre miembros de la misma, así la composición de dicha librería se desplaza hacia aquellas estructuras más estables o agregados (Figura 31b). En el contexto actual, la característica más relevante de las LCDs es que la distribución de sus componentes puede ser influenciada por factores externos, es decir, los sistemas son direccionables. Por lo tanto, los cambios en la concentración de uno de los miembros de la librería influye en todos los demás, ya que la situación de equilibrio del sistema deriva de la suma de las estabilidades relativas de todas las especies. Así, si uno de los componentes de la LCD interactúa con una molécula presente en la mezcla mediante una interacción no covalente, su estabilidad y, por tanto, su concentración se incrementa a expensas del resto de miembros de la librería. A esta respuesta de las LCDs se le conoce como amplificación, definiéndose esta estrategia de selección como química combinatoria dinámica asistida por el receptor. De acuerdo con esto, la introducción de una plantilla de receptor anfitrión (*host*), o

de huésped (*guest*), dentro de una LCD capacitada para interactuar con diferentes componentes, tendrá como consecuencia una distribución de los miembros de la librería que favorezca la estructura que esté termodinámicamente más estabilizada por dicha plantilla. Este proceso es conocido como *casting* cuando se selecciona un receptor por la introducción externa de un huésped (Figura 31c), y se denomina *moldeado* cuando se introduce un receptor externo para un huésped determinado (Figura 31d).



**Figura 31:** Diferentes formas de seleccionar miembros específicos de una librería combinatoria dinámica basándose en interacciones no covalentes. a) foldámeros; b) autoagregación; c) casting; d) moldeado.

Hoy en día, la utilidad de las LCDs no puede ser cuestionada; estas librerías han mostrado tener gran potencial en el desarrollo de sensores,<sup>131</sup> en la preparación de estructuras químicas con enlaces mecánicos (catenanos y rotaxanos),<sup>132</sup> y en el descubrimiento de ligandos para receptores artificiales y biomoléculas de gran tamaño,<sup>133</sup> entre otros.

La primera condición necesaria para la creación de una LCD es encontrar un proceso reversible adecuado, el cuál debe cumplir una serie de requisitos: (i) ser reversible en una escala de tiempo razonable; (ii) ser compatible con las condiciones experimentales necesarias para llevar a cabo el proceso de selección de miembros de la librería; (iii) las condiciones de reacción deben ser suaves (considerando la cinética lenta de la formación de enlaces covalentes, normalmente es necesario hacer uso de catalizadores); (iv) debe garantizar la solubilidad de todos los miembros de la librería en el equilibrio, ya que cualquier material que no sea suficientemente soluble podría actuar como “pozo” termodinámico; (v) debería ser posible parar la reacción en un punto, con el fin de “congelar” cinéticamente la selección de uno o varios miembros de la librería permitiendo su aislamiento y manipulación; (vi) no debe interferir con otros procesos de la librería ni destruir la integridad química de los

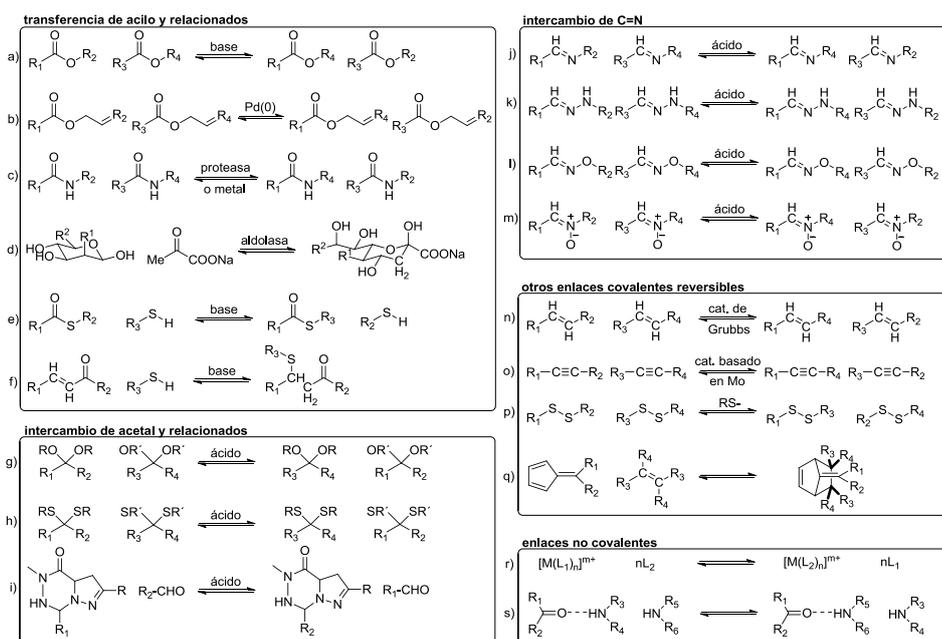
---

<sup>131</sup> Ejemplos recientes: (a) Kitamura, M.; Shabbir, S. H.; Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4479-4489. (b) Zhang, T.; Edwards, N. Y.; Bonizzoni, M.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11976-11984. (c) Rochat, S.; Gao, J.; Qian, X.; Zaubitzer, F.; Severyn, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 104-113. (d) Gao, J.; Granzhan, A.; Qian, X.; Severyn, K. *Chem. Commun.* **2010**, *30*, 5515-5517. (e) Rochat, S.; Severyn, K. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 595-599.

<sup>132</sup> Ejemplos recientes: (a) Larn, R. T. S.; Belenguer, A.; Roberts, S. L.; Naumann, C.; Jarroson, T.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. *Science* **2005**, *308*, 667-669. (b) West, K. R.; Ludlow, R. F.; Corbett, P. T.; Besenius, P.; Mansfeld, F. M.; Cormack, P. G. A.; Sherrington, D. G.; Goodman, J. M.; Stuart, M. C. A.; Otto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10834-10835. (c) Chung, M.-K.; White, P. S.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8683-8686. (d) Au-Yeung, H. Y.; Dan Pantos, G.; Sanders, J. K. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1257-1268. (e) Cougnon, F. B. L.; Au-Yeung, H. Y.; Dan Pantos, G.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3198-3207.

<sup>133</sup> Ejemplos recientes: (a) Ingerman, L. A.; Cuellar, M. E.; Waters, M. L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1839-1841. (b) Bhat, V. T.; Caniard, A. M.; Luksch, T.; Brenk, R.; Campopiano, D. J.; Greaney, M. F. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 490-497. (c) Müller-Graff, P.-K.; Szelke, H.; Severyn, K.; Krämer, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2327-2331. (d) Chung, M.-K.; Severyn, K.; Lee, S. J.; Waters, M. L.; Gagné, M. R. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 744-747.

miembros de la misma. Dado lo exigente de estas características, es lógico que las reacciones químicas reversibles utilizadas en sistemas covalentes dinámicos sean realmente escasas cuando se comparan con el gran número de procesos irreversibles encontrados en la química sintética clásica. Hasta el momento, en la generación de LCDs se han empleado reacciones de intercambio de enlaces disulfuro, reacciones de transferencia de grupos acilo (a partir de ésteres, tioésteres y amidas), reacciones de intercambio de acetales, reacciones de intercambio del enlace C=N (en iminas, hidrazonas, oximas, nitronas), metátesis de alquenos y alquinos, reacciones Diels-Alder/retro-Diels-Alder, reacciones de adición Michael/retro-Michael, y otros pocos ejemplos todos ellos recogidos en el Esquema 48.



**Esquema 48:** Reacciones reversibles utilizadas en química combinatoria dinámica: (a) transesterificación; (b) transalilesterificación; (c) transamidación; (d) intercambio aldólico promovido por enzimas; (e) transtioesterificación; (f) reacciones Michael/retro-Michael; (g) intercambio de acetales; (h) intercambio de tioacetales; (i) metátesis de pirazolotriazonas; (j) transiminaciones; (k) intercambio de hidrazonas; (l) intercambio de oximas; (m) intercambio de nitronas; (n) metátesis de alquenos; (o) metátesis de alquinos; (p) intercambio de enlaces disulfuro; (q) reacciones Diels-Alder/retro-Diels-Alder; (r) intercambios metal-ligando; (s) intercambios por enlace de hidrógeno.

## **Capítulo 5**



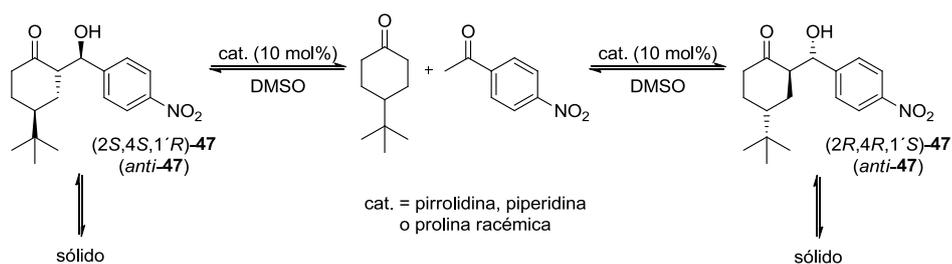
## **Antecedentes**



Como se ha podido comprobar en la Introducción de esta segunda parte de la Tesis Doctoral, las reacciones químicas reversibles utilizadas en sistemas covalentes dinámicos son escasas. Aunque está demostrado que las reacciones aldólicas organocatalizadas<sup>2</sup> ocurren de forma reversible, a través de mecanismos de reacción aldólica/retro-aldólica, solamente algunas contribuciones recientes<sup>134</sup> han explotado esta característica. Bolm y colaboradores describieron un proceso de enantioenriquecimiento catalítico de un producto aldólico en presencia de aminas secundarias aquirales o racémicas en una reacción iterativa aldólica/retro-aldólica (Esquema 49).

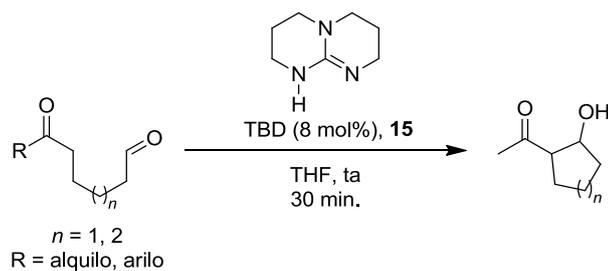
---

<sup>134</sup> Flock, A. M.; Reucher, C. M. M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3918-3921.



**Esquema 49:** Enantioenriquecimiento catalítico del producto aldólico anti-47 en presencia de aminas secundarias aquirales o racémicas.

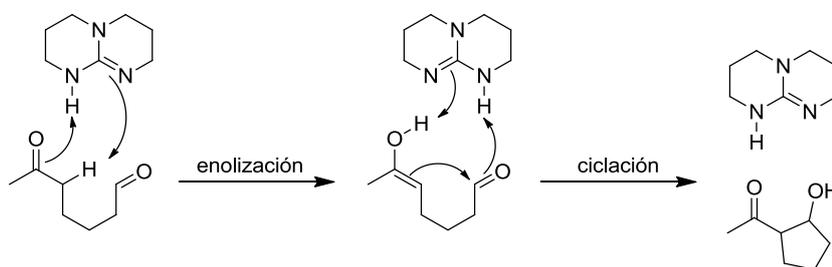
Para el trabajo desarrollado en el presente Capítulo, tiene especial relevancia el estudio llevado a cabo por Mioskowski y Baati en el año 2008,<sup>135</sup> en el que se llevaron a cabo aldolizaciones intramoleculares 5- y 6-*enolexo* de cetoaldehídos catalizadas por triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD) con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 50).



**Esquema 50:** Reacción aldólica directa intramolecular de cetoaldehídos catalizada por TBD.

<sup>135</sup>Ghobril, C.; Sabot, C.; Mioskowski, C.; Baati, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4104-4108.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron racionalizados poco después en una publicación conjunta con el grupo de investigación de Himo.<sup>136</sup> En el estudio mencionado, se utilizaron cálculos DFT con el fin de examinar el mecanismo de reacción de la aldolización directa de cetoaldehídos catalizada por TBD.<sup>136,137</sup> Así, se consideraron tres posibles mecanismos, donde los cálculos realizados mostraban que el TBD (**15**) cataliza la reacción a través de una secuencia en dos pasos: una primera etapa de enolización del cetoaldehído, que tiene lugar a través de una abstracción-donación de protones concertada; y un segundo paso de cierre del anillo, donde la formación del enlace C-C y la transferencia de protones desde el enol al aldehído ocurre de igual modo de manera concertada (Esquema 51). De este modo, el TBD (**15**) actúa como un catalizador bifuncional.

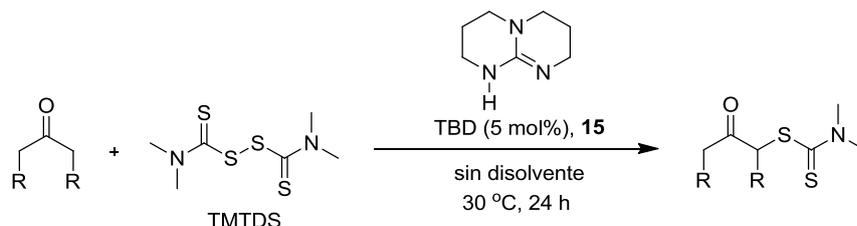


**Esquema 51:** Mecanismo propuesto recientemente para la aldolización de cetoaldehídos catalizada por TBD.

<sup>136</sup> Hammar, P.; Ghobril, C.; Antheaume, C.; Wagner, A.; Baati, R.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4728-4736.

<sup>137</sup> Ghobril, C.; Hammar, P.; Kodepelly, S.; Spiess, B.; Wagner, A.; Himo, F.; Baati, R. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1573-1581.

Esta base (TBD), también ha sido estudiada por nuestro grupo de investigación como catalizador en la reacción de  $\alpha$ -sulfenilación de cetonas empleando el disulfuro de tetrametiltiuram (TMTDS) como reactivo electrófilo.<sup>138</sup> Esta metodología, suave, eficaz y sencilla, permite obtener los productos deseados con alto rendimiento (Esquema 52). De acuerdo con este protocolo de  $\alpha$ -sulfenilación, cetonas proquirales (ciclohexanonas sustituidas en posición 4) pueden ser desimetrizadas con elevados valores de diastereoselección.



**Esquema 52:** Reacción de  $\alpha$ -sulfenilación de cetonas catalizada por TBD.

<sup>138</sup> Poladura, B.; Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6438-6446.

## **Objetivos**



Inspirados por el trabajo de Mioskowski y Baati,<sup>135</sup> en el que se llevan a cabo aldolizaciones intramoleculares 5- y 6-*enolexo* de cetoaldehídos catalizadas por TBD (**15**), y basándonos en nuestros estudios recientes,<sup>102,120,139</sup> relacionados con la investigación de diferentes sales de guanidinio derivadas del TBD como aditivos en la reacción aldólica catalizada por prolina, hemos considerado prestar atención a esta base,<sup>140</sup> barata y fácilmente disponible, como posible catalizador para la reacción aldólica intermolecular entre cetonas y aldehídos aromáticos. Si se encuentran condiciones de reacción suaves, que operen con baja cantidad de catalizador, se estudiará la posibilidad de generar LCDs de aldoles haciendo uso de esta metodología.<sup>141</sup>

---

<sup>139</sup> Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188-5190.

<sup>140</sup> Algunas revisiones sobre la química de guanidinas: (a) Ishikawa, T.; Kumamoto, T. *Synlett* **2006**, 737-740. (b) Leow, D.; Tan, C.-H. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488-507. (c) Coles, M. P. *Chem. Commun.* **2009**, 3659-3676. (d) Leow, D.; Tan, C.-H. *Synlett* **2010**, 1589-1605. (e) Fu, X.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8210-8222.

<sup>141</sup> Mase, N.; Barbas III, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043-4050, y las referencias incluidas en dicho artículo.



## **Discusión de resultados**



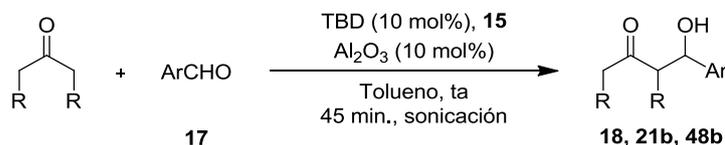
Inicialmente, nuestra idea fue buscar un sistema suave y simple, capaz de catalizar la reacción aldólica directa entre cetonas y aldehídos aromáticos con conversión total haciendo uso de la guanidina TBD (**15**) como organocatalizador. Nuestra reacción modelo para el estudio de las diferentes condiciones experimentales fue la reacción entre ciclohexanona, **16**, y 4-clorobenzaldehído, **17a**, un aldehído que no es demasiado reactivo. Los primeros experimentos llevados a cabo demostraron que, cuando una disolución de 4-clorobenzaldehído (**17a**) y ciclohexanona (**16**), en THF, era agitada durante 5 días en presencia de cantidades catalíticas de TBD **15** (10 mol%), se obtenía el correspondiente aldol **18a** en un 71% de conversión (Tabla 33, entrada 1). De forma análoga, cuando una disolución del aldehído **17a** (1.0 equiv.), ciclohexanona (10.0 equiv.), y un 10 mol% de TBD en tolueno (0.2 M respecto a **17a**), se agitaba a temperatura ambiente durante 5 días, el aldol deseado **18a** se obtenía de forma limpia en un 98% de conversión como una mezcla de diastereoisómeros, sin diastereoselectividad significativa (Tabla 33, entrada 2). Con el propósito de reducir el tiempo de reacción, decidimos investigar el efecto que tendría la incorporación de un ácido de Lewis a nuestro sistema

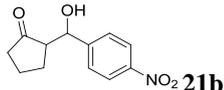
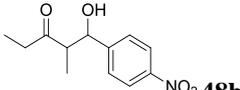
catalítico. En este aspecto, se han estudiado varios ácidos de Lewis, tales como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Al(OR)}_3$ , y mientras la mayoría de ellos dan lugar a productos de deshidratación (cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas), en nuestro caso la adición de un 10 mol% de alúmina neutra ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), un ácido de Lewis muy suave y heterogéneo, nos permitió obtener el aldol deseado **18a** de forma cuantitativa en 3 horas (Tabla 33, entrada 3). Atendiendo a este resultado, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción aplicando sonicación, con el fin de acelerar aún más el proceso. Así, cuando la reacción se hizo en un baño de ultrasonidos, el aldol **18a** se obtuvo de forma cuantitativa en tan sólo 45 minutos (Tabla 33, entrada 4). Una vez comprobado el efecto de la adición de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis como la alúmina neutra y de la sonicación en nuestro sistema, lo cual nos permitió reducir drásticamente los tiempos de reacción, decidimos comprobar el alcance de nuestro método utilizando un disolvente polar como el agua. Para nuestra sorpresa, el sistema catalítico TBD- $\text{Al}_2\text{O}_3$  resultó ser también efectivo cuando se empleó agua destilada como disolvente (Tabla 33, entradas 5-7). Con todos estos resultados, llevamos a cabo experimentos en blanco que confirmaron que la alúmina neutra por sí sola, sin TBD, no es capaz de catalizar la reacción aldólica en ningún disolvente y bajo ninguna de las condiciones experimentales probadas hasta el momento.



reacciones en las que participan aldehídos pobres en electrones presentan un inconveniente (Tabla 34, entradas 3-5), ya que no toleran que el proceso se lleve a cabo bajo sonicación, lo cual da lugar a mezclas complejas como crudos de reacción.

**Tabla 34:** Reacción aldólica intermolecular catalizada por TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en tolueno.<sup>a</sup>

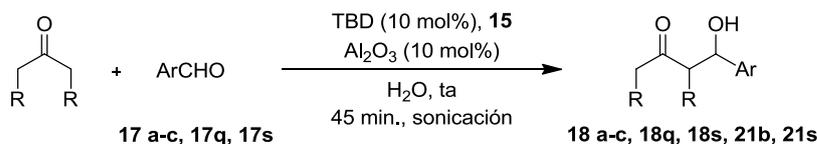


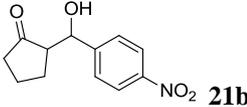
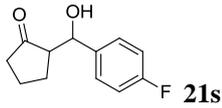
Entrada	ArCHO	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>	anti/syn <sup>c</sup>
<b>1<sup>d</sup></b>	<b>17a</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18a</b>	85	47:53
<b>2<sup>d</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	70	42:58
<b>3<sup>d,e</sup></b>	<b>17f</b> 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18f</b>	92	45:55
<b>4<sup>d,e</sup></b>	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>18q</b>	97	50:50
<b>5<sup>d,e</sup></b>	<b>17s</b> 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18s</b>	95	50:50
<b>6<sup>d</sup></b>	<b>17t</b> 3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18t</b>	98	44:56
<b>7<sup>f</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		75	38:62
<b>8<sup>g</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		78	50:50

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: cetona (10.0 equiv.), aldehído **17** (1.0 equiv.), tolueno (0.15 M respecto a **17**), 45 min., ta, sonicación. <sup>b</sup> Rendimiento aislado de los productos puros **18**, **21** y **48**, purificados mediante columna cromatográfica sobre sílica gel. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre los crudos de reacción. <sup>d</sup> Ciclohexanona usada como cetona. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo durante 3 horas a ta sin sonicación. <sup>f</sup> Ciclopentanona usada como cetona. <sup>g</sup> 3-Pentanona usada como cetona.

Esta metodología también nos ha permitido llevar a cabo reacciones aldólicas catalizadas por el sistema heterogéneo TBD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en un disolvente polar como el agua (Tabla 35). Hemos podido obtener los correspondientes productos aldólicos **18a-c**, **18q**, **18s** (derivados de la ciclohexanona; Tabla 35,

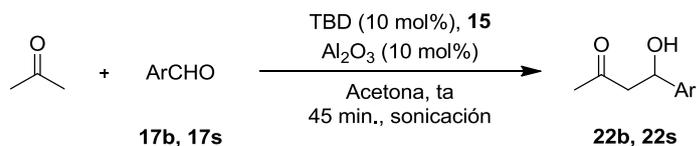
entradas 1-5), y **21b** y **21s** (derivados de la ciclopentanona; Tabla 35, entradas 6-7), con excelentes rendimientos, casi cuantitativos. Hay que destacar, que estos aldeos se obtienen de forma muy limpia, con la gran ventaja de no necesitar ningún tipo de purificación final. A diferencia de los aldeos observados en la Tabla 34, donde la disposición *syn* estaba ligeramente favorecida en la mayoría de los ejemplos, hay que resaltar que cuando la reacción se lleva a cabo en agua destilada es la configuración *anti* la que está favorecida (excepto para el aldol **21b**, Tabla 35, entrada 7). Dentro de los aldeos presentes en la Tabla 35, debemos hacer especial referencia al producto **18c** (Tabla 35, entrada 5), el cual, a pesar de tener un grupo éster como grupo funcional en el anillo aromático, no sufre hidrólisis durante el curso de la reacción.

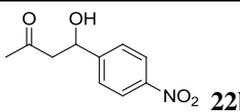
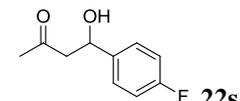
**Tabla 35:** Reacción aldólica intermolecular catalizada por TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en agua.<sup>a</sup>

Entrada	ArCHO	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>	anti/syn <sup>c</sup>
<b>1<sup>d</sup></b>	<b>17a</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18a</b>	98	52:48
<b>2<sup>d</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18b</b>	98	57:43
<b>3<sup>d</sup></b>	<b>17c</b> 4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18c</b>	92	60:40
<b>4<sup>d</sup></b>	<b>17q</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>18q</b>	97	58:42
<b>5<sup>d</sup></b>	<b>17s</b> 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18s</b>	95	59:41
<b>6<sup>e</sup></b>	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>21b</b>	98	43:57
<b>7<sup>e</sup></b>	<b>17s</b> 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>21s</b>	98	57:43

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: cetona (10.0 equiv.), aldehído **17** (1.0 equiv.), agua destilada (0.15 M respecto a **17**), 45 min., ta, sonicación. <sup>b</sup> Rendimiento aislado de los productos puros **18** y **21**, los cuales se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros. <sup>c</sup> Determinados mediante <sup>1</sup>H RMN sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> Ciclohexanona usada como cetona. <sup>e</sup> Ciclopentanona usada como cetona.

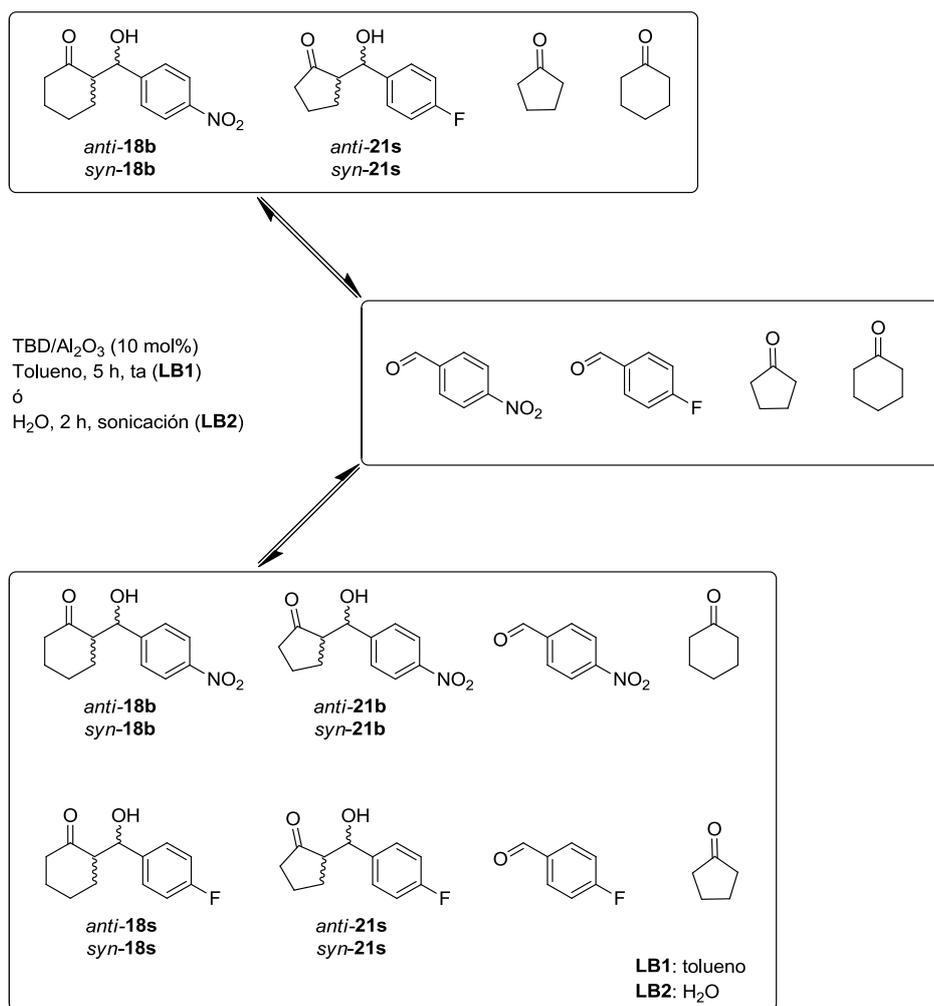
Con el fin de profundizar aún más en el alcance de nuestro sistema catalítico TBD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, decidimos llevar a cabo las reacciones aldólicas utilizando acetona como reactivo, llegando a los correspondientes aldoles **22b** y **22s**, con buenos rendimientos (Tabla 36). En esta ocasión, la acetona fue utilizada también como disolvente, bajo las condiciones de sonicación descritas hasta el momento. Es conocido que estos productos aldólicos sufren con facilidad procesos rápidos de deshidratación, dando lugar a las correspondientes enonas. Teniendo esto en cuenta, hay que mencionar que el aldol **22s** fue preparado con un buen rendimiento, del 79%, en una escala significativa de 4 mmol.

**Tabla 36:** Reacción aldólica intermolecular catalizada por TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en acetona.<sup>a</sup>

Entrada	ArCHO	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>17b</b> 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>22b</b>	60
2 <sup>c</sup>	<b>17s</b> 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 <b>22s</b>	79

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: aldehído aromático (1 equiv.), acetona como reactivo y disolvente (0.2 M respecto a **17b** y **17s**), 45 min., ta, sonicación. <sup>b</sup> Rendimiento aislado de los productos puros **22**, tras ser purificados por columna cromatográfica. <sup>c</sup> Reacción llevada a cabo en una escala de 4 mmol.

Una vez optimizadas las condiciones de nuestro sistema catalítico y comprobado su alcance, nos propusimos estudiar la reversibilidad de la reacción aldólica bajo nuestras condiciones experimentales. De este modo, se diseñaron y llevaron a cabo los siguientes experimentos: mezclas equimolares del aldol **18b** derivado de la ciclohexanona (0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), y del aldol **21s** derivado de la ciclopentanona (0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), fueron agitadas, o bien durante 5 horas en tolueno (2 mL), o sonicadas durante 45 minutos en agua destilada (2 mL), en presencia de ciclohexanona (1.5 mmol, 10 equiv.), ciclopentanona (1.5 mmol, 10 equiv.), y cantidades catalíticas de TBD (0.03 mmol) y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.03 mmol), para generar las correspondientes librerías **LB1** y **LB2**, respectivamente (Esquema 53). Hay que resaltar que estos experimentos están hechos en condiciones análogas a las descritas en las Tablas 34 y 35, de modo que los resultados obtenidos puedan ser comparados.



**Esquema 53:** Preparación de las librerías combinatorias dinámicas **LB1** y **LB2**, a través de un proceso aldólico/retro-aldólico mediado por cantidades catalíticas de  $\text{TBD-Al}_2\text{O}_3$ .

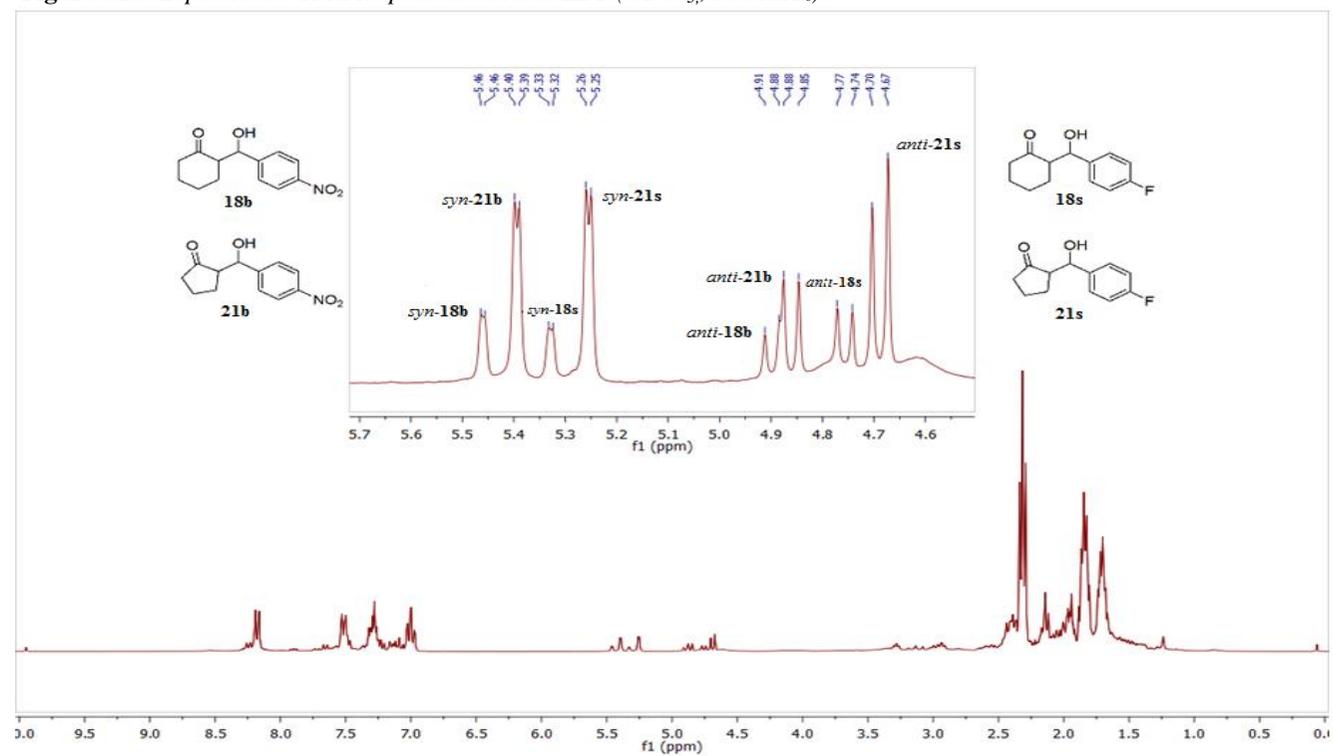
En el experimento que se muestra en el Esquema 53 se debe utilizar un exceso de cetona para garantizar la formación final de los productos aldólicos

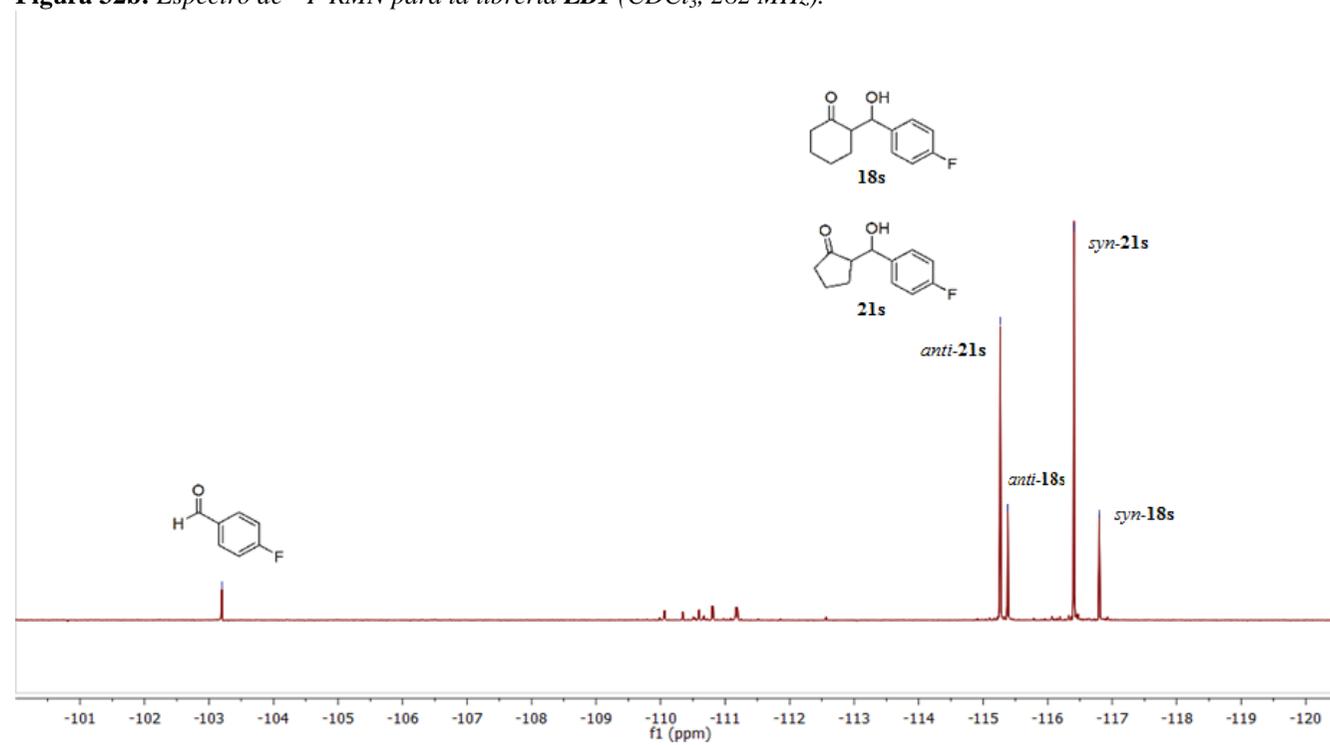
con conversión total. Para poder “congelar” el proceso de intercambio, y por tanto la población de los diferentes componentes de la librería, los catalizadores (TBD/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) son eliminados del medio trabajando la reacción con una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y realizando una extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De esta forma, se llevó a cabo el análisis de las librerías **LB1** y **LB2** por espectroscopía  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN (muestras preparadas en  $\text{CDCl}_3$ ), confirmando así la presencia de los ocho posibles productos aldólicos esperados. Hay que tener en cuenta que las mezclas de los aldoles en  $\text{CDCl}_3$  son inertes y no se han observado los procesos de intercambio en ausencia de los catalizadores (TBD/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Estos experimentos confirman que las librerías se forman a través de un proceso de recombinación mediante un mecanismo aldólico/retro-aldólico. Es importante destacar que la formación de productos secundarios no deseados es insignificante en estos experimentos, tal y como se muestra la colección de espectros recogida en la Figura 32(a-d).

El análisis detallado de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN (Figura 32a-d) permite describir la cantidad presente de cada uno de los miembros de las librerías **LB1** y **LB2** dentro de las mismas. Conocido el desplazamiento químico de los aldoles **18b**, **18s**, **21b** y **21s**, preparados previamente de forma individual como se describe en la Tabla 35, se pueden utilizar estos valores como referencia para la identificación de cada uno de ellos dentro de las librerías **LB1** y **LB2**. Por otro lado, para conocer la proporción/concentración de cada aldol dentro de las librerías, se analizan las áreas (integrales) de las resonancias características, en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN (región ampliada de la Figura 32a y 32c, que corresponde al protón  $\text{CH-OH}$  de cada uno de los aldoles), y en los espectros de  $^{19}\text{F}$  RMN (Figura 32b y 32d), actuando de forma análoga en ambas librerías **LB1** y **LB2**. Teniendo en cuenta que el desplazamiento químico en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN varía ligeramente (presumiblemente debido a interacciones por enlace de hidrógeno), y que las señales para todos los aldoles se encuentran muy próximas entre sí, en primer lugar se identifican los aldoles **18s** y **21s** haciendo uso de los espectros de  $^{19}\text{F}$  RMN (Figura 32b y 32d), cuyas señales son inequívocas cuando se comparan con dichos aldoles preparados individualmente (Tabla 35). Así, se calcula la proporción de los aldoles *anti-18s*, *syn-18s*, *anti-21s*, *syn-21s* y del 4-

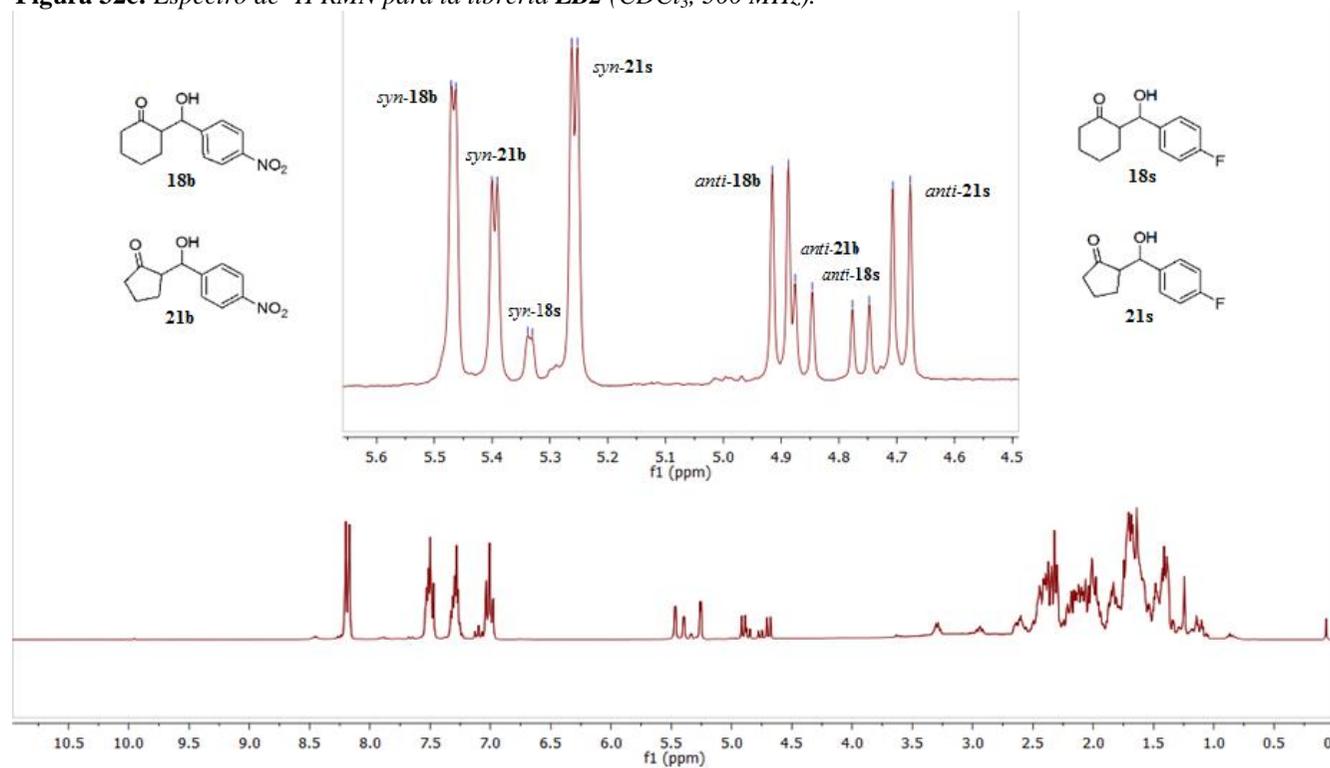
fluorobenzaldehído presente. Ya que el valor de las integrales debe de ser el mismo tanto en los espectros de  $^1\text{H}$  como de  $^{19}\text{F}$  RMN, se pueden identificar estos aldoles **18s** y **21s** en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN. Una vez identificados los aldoles fluorados, y conociendo el desplazamiento químico de todos los aldoles de forma individual, se actúa por descarte para obtener los restantes *anti*-**18b**, *syn*-**18b**, *anti*-**21b** y *syn*-**21b** en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN, comprobando de forma satisfactoria que se corresponden con los valores esperados. Con los compuestos identificados, y conocidas las áreas de cada uno de ellos, se puede calcular la distribución de cada uno de los aldoles, y su concentración dentro de las librerías **LB1** y **LB2**, tal y como queda reflejado en la Tabla 37 y en las Figuras 33 y 34.

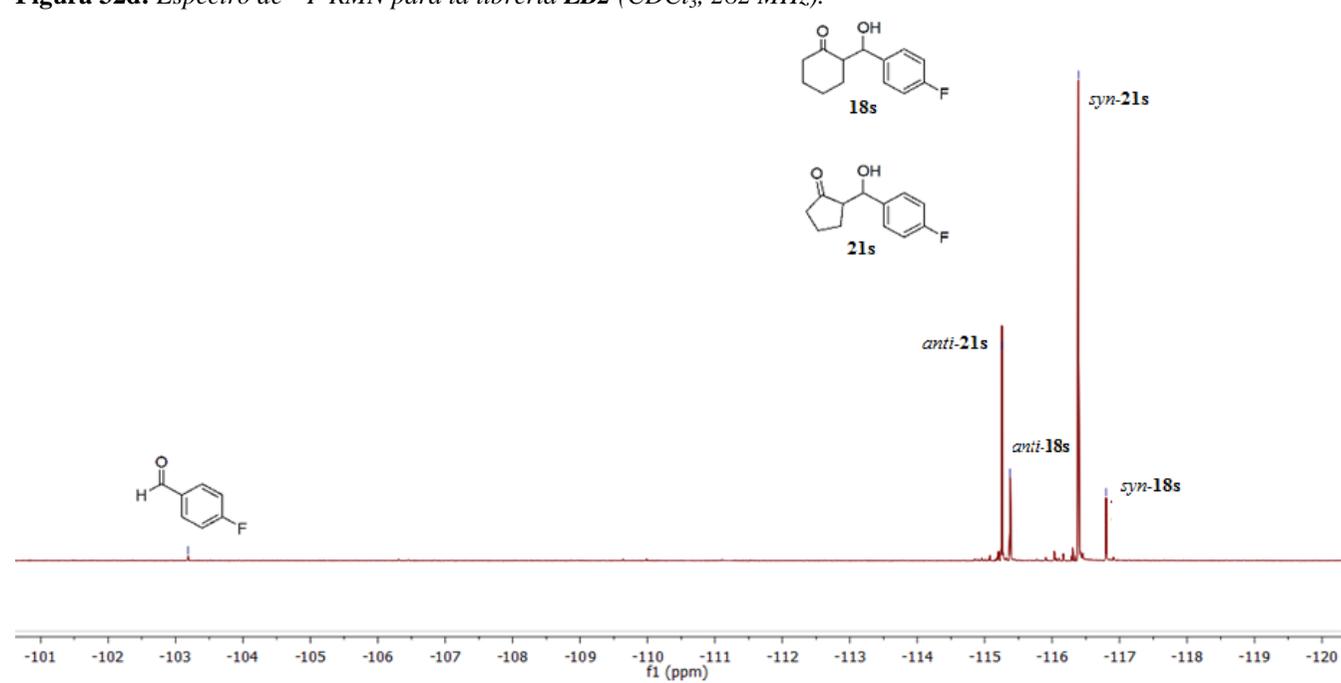
**Figura 32a:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la librería **LBI** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**Figura 32b:** Espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN para la librería **LBI** ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz).

**Figura 32c:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la librería **LB2** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



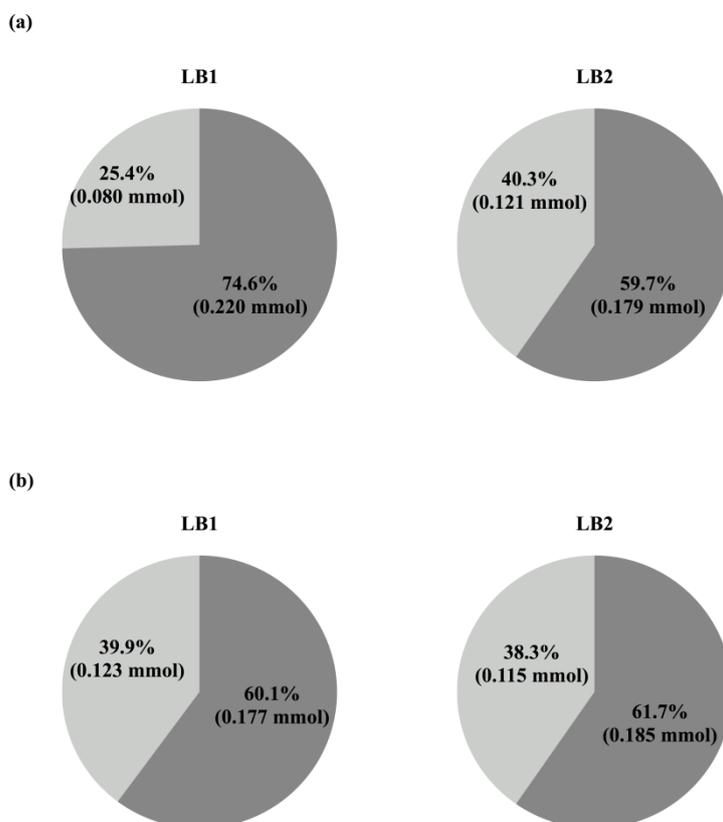
**Figura 32d:** Espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN para la librería **LB2** ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz).

Tal y como se ha detallado, la deconvolución apropiada de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y flúor, permite la identificación, el cálculo (Tabla 37), y la representación de la concentración de cada uno de los aldoles que se forman en ambas librerías (Figura 33). Estos experimentos se realizaron también a tiempos de reacción más largos (durante una noche para **LB1** y durante 5 horas para **LB2**), mostrando en ambos casos la misma distribución de los miembros de la librería que en las condiciones inicialmente descritas (durante 5 horas para **LB1** y durante 2 horas para **LB2**). Estos resultados confirman que las proporciones mostradas en la Tabla 37 corresponden a las posiciones reales de equilibrio (mínimos de energía) para **LB1** y **LB2**. Cabe resaltar que en ninguno de los casos se observó la descomposición de los productos aldólicos en los diferentes tiempos de reacción experimentados.

**Tabla 37:** Distribución de los componentes en las librerías dinámicas **LB1** y **LB2**.<sup>a</sup>

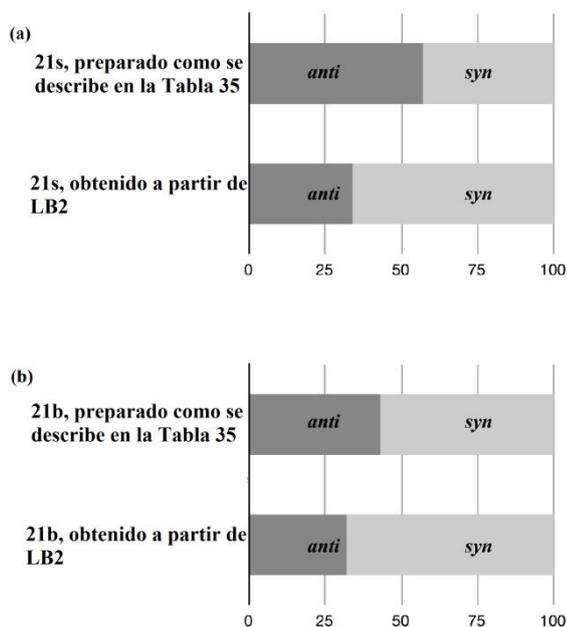
Compuesto	[ ] en <b>LB1</b> (mM) <sup>b</sup>	[ ] en <b>LB2</b> (mM) <sup>b</sup>
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	0	0.04
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	2.5	0.5
<i>anti</i> - <b>18b</b>	7.4	19.1
<i>syn</i> - <b>18b</b>	11.7	28.0
<i>anti</i> - <b>18s</b>	8.8	8.0
<i>syn</i> - <b>18s</b>	9.6	5.0
<i>anti</i> - <b>21b</b>	19.3	8.9
<i>syn</i> - <b>21b</b>	36.6	18.5
<i>anti</i> - <b>21s</b>	23.3	21.0
<i>syn</i> - <b>21s</b>	30.8	40.5

<sup>a</sup> Librerías **LB1** y **LB2** preparadas como se detalla en el Anexo V. <sup>b</sup> Los volúmenes de ciclohexanona y ciclopentanona fueron ignorados para calcular las concentraciones de los aldoles.



**Figura 33:** (a) Gráfico circular que representa el porcentaje y los milimoles (entre paréntesis, sobre un valor máximo de 0.3 mmol) de los aldeoles derivados de la ciclopentanona (gris oscuro) frente a los aldeoles derivados de la ciclohexanona (gris claro), en las librerías combinatorias dinámicas **LB1** (izquierda) y **LB2** (derecha), respectivamente. (b) Gráfico circular que representa el porcentaje y los milimoles (entre paréntesis, sobre un valor máximo de 0.3 mmol) de los aldeoles syn (gris oscuro) frente a los aldeoles anti (gris claro), en las librerías combinatorias dinámicas **LB1** (izquierda) y **LB2** (derecha), respectivamente.

Observando detenidamente los datos de la Tabla 37, se pudo confirmar que las concentraciones de los diferentes aldeos en las librerías **LB1** y **LB2** son diferentes. En primer lugar, es importante señalar la preferencia de **LB1** para seleccionar aquellos aldeos derivados de la ciclopentanona, cuya población es tres veces superior a la de los aldeos derivados de la ciclohexanona (Figura 33a). Este hecho revela la mayor estabilidad termodinámica en tolueno de las estructuras **21b** y **21s** con respecto a los aldeos **18b** y **18s**, derivados de la ciclohexanona. De igual modo, en ambas librerías, los aldeos *syn* se encuentran favorecidos a expensas de aquellos con configuración *anti* (Figura 33b). En este aspecto, en la librería **LB2** particularmente, los aldeos **21b** y **21s** derivados de la ciclopentanona presentan un ratio *anti/syn* aproximadamente de 1:2 (Figura 34). Atendiendo a estos resultados, y comparándolos con los experimentos iniciales recogidos en la Tabla 35, para el aldol **21s** especialmente, esta relación *anti/syn* es significativamente diferente cuando se obtiene mediante la librería **LB2** que cuando es preparado de manera individual bajo condiciones análogas, tal y como se muestra en la Tabla 35, entrada 6 (Figura 34a).



**Figura 34:** (a) Gráfico de barras que compara el porcentaje de los diastereoisómeros *anti* (gris oscuro) y *syn* (gris claro) del aldol **21s** obtenido como se indica en la Tabla 35 (barra superior) o mediante la librería **LB2** (barra inferior), respectivamente. (b) Gráfico de barras que compara el porcentaje de los diastereoisómeros *anti* (gris oscuro) y *syn* (gris claro) del aldol **21b** obtenido como se indica en la Tabla 35 (barra superior) o mediante la librería **LB2** (barra inferior), respectivamente.

Esta selectividad del aldol **21s** nos muestra cómo ciertas propiedades (por ejemplo, la diastereoselectividad), las cuales en principio no podrían ser predichas teniendo en cuenta los subcomponentes de un sistema por separado, pueden emerger incluso de pequeñas redes o sistemas de moléculas que se interconvierten de manera reversible, interaccionan a través de contactos

supramoleculares,<sup>142</sup> y compiten por un catalizador y por diferentes *building blocks*. De acuerdo con estos resultados obtenidos, se puede concluir que en la generación de las LCDs aquí estudiadas, el sistema de aldeos **18b**, **18s**, **21b**, **21s** se encuentra controlado termodinámicamente a través de procesos de equilibrio que dan lugar al set más estable de productos. De este modo, creemos que este tipo de enfoque, una estrategia de Química de Sistemas,<sup>143</sup> la creación deliberada de mezclas o colecciones de compuestos, las cuales son comúnmente evitadas en síntesis orgánica clásica, puede abrir nuevas vías de trabajo en áreas que actualmente se encuentran en crecimiento, como puede ser la organocatálisis. Hoy en día, en nuestro grupo de investigación, se están llevando a cabo experimentos destinados a intentar acoplar diferentes reacciones irreversibles a nuestras librerías combinatorias dinámicas, de modo que se puedan seleccionar miembros específicos de dichas librerías mediante control cinético.<sup>90a,144</sup>

---

<sup>142</sup> (a) Gasparini, G.; Martin, M.; Prins, L. J.; Scrimin, P. *Chem. Commun.* **2007**, 1340-1342. (b) Orrillo, A. G.; Furlan, R. L. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 211-214.

<sup>143</sup> Discusión de la química y las posibilidades de sistemas complejos (Química de Sistemas): (a) Kindermann, M.; Stahl, I.; Reirno, M.; Pankau, W. M.; von Kiedrowski, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6750-6755. (b) Ludlow, R. F.; Otto, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 101-108. (c) Nitschke, J. R. *Nature* **2009**, *462*, 736-738. (d) von Kiedrowski, G.; Otto, S.; Herdewijn, P. *J. Syst. Chem.*, **2010**, *1*, 1-6. (e) Hunt, R. A. R.; Otto, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 847-858.

<sup>144</sup> (a) Vongvilai, P.; Angelin, M.; Larsson, R.; Ramström, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 948-950. (b) Sadownik, J. W.; Philip, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9965-9970. (c) Turega, S. M.; Lorenz, C.; Sadownik, J. W.; Philip, D. *Chem. Commun.* **2008**, 4076-4078. (d) Vongvilai, P.; Ramström, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14419-14425. (e) Vongvilai, P.; Linder, M.; Sakulsombat, M.; Humble, M. S.; Berglund, P.; Brinck, T.; Ramström, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6592-6595.

### - Conclusiones

Se ha desarrollado un nuevo sistema catalítico (TBD/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), mediante el cual se puede llevar a cabo, de forma sencilla y eficaz, la síntesis de aldoles en agua y en disolventes orgánicos no polares. Este proceso es rápido y permite acceder a la preparación de librerías dinámicas de aldoles que se interconvierten a través de un proceso de reacción aldólica/retro-aldólica. Hay que tener en cuenta que la reacción aldólica es una transformación que no ha sido ampliamente considerada hasta el momento para la construcción de librerías combinatorias dinámicas (LCDs).

Mediante la creación de dichas LCDs de aldoles se ha demostrado cómo niveles moderados de selectividad pueden emerger de este sistema básico de moléculas, controlado termodinámicamente, donde las interacciones supramoleculares entre los miembros de la librería, la competición por el catalizador y por los diferentes *building blocks* juegan un papel esencial. Los diferentes miembros de la librería, capaces de interactuar e interconvertirse entre ellos, se aproximan a la situación de equilibrio de forma compleja, donde finalmente se obtiene el set de productos más estable termodinámicamente. Este Capítulo describe una prueba de concepto que muestra como la Química de Sistemas es un enfoque viable para los procesos organocatalizados.

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 1976

www.rsc.org/obc

PAPER

## TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: a novel catalytic system for dynamic intermolecular aldol reactions that exhibit complex system behaviour†

Ángel Martínez-Castañeda, Humberto Rodríguez-Solla, Carmen Concellón\* and Vicente del Amo\*

Received 28th September 2011, Accepted 19th December 2011

DOI: 10.1039/c2ob06648c

The heterogeneous system TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> is an efficient catalyst for the intermolecular aldol reaction between ketones and aromatic aldehydes. This system operates with low catalysts loading (10%), in water or organic solvents, and with short reaction times. The desired aldol products are rendered cleanly. Experiments confirmed that this aldol protocol is reversible, and allowed for the preparation of dynamic combinatorial libraries (DCLs) of interconverting aldols. Analysis of these DCLs showed up how properties such as diastereoselectivity can emerge unpredictably from the library when it is considered as a whole.

### Introduction

In recent years, the chemistry of the reversible covalent bond (dynamic covalent chemistry (DCC)<sup>1</sup>) has been exploited in the generation of dynamic combinatorial libraries (DCLs).<sup>2</sup> DCLs can be defined as mixtures of different interconverting compounds operating under thermodynamic control. That is, the entire distribution of library components is governed by their relative free energies, and so, processes that are capable of altering the free energy relationships within the DCL can ultimately influence the distribution (population) of the integrating library members. Nowadays the utility of DCLs cannot be questioned: these libraries have shown considerable potential in the development of sensors,<sup>3</sup> the preparation of interlocked chemical architectures<sup>4</sup> and the discovery of ligands for artificial receptors and large biomolecules,<sup>5</sup> among others.

An obvious condition to create a DCL is to find an appropriate reversible process, which has to fulfil a number of prerequisites. Firstly, it has to be reversible on a reasonable time scale under mild experimental conditions (considering the slow kinetics of the covalent bond formation it is often necessary to make use of catalysts) and, it cannot interfere with other processes of the library or destroy the chemical integrity of the library members. Accordingly, the reversible reactions suitable for DCC are rare compared to the large number of irreversible processes found in classical synthetic chemistry. To our knowledge, disulfide exchange reactions, acyl transfer reactions (from esters, thioesters, and amides), acetal exchange reactions, C=N exchange

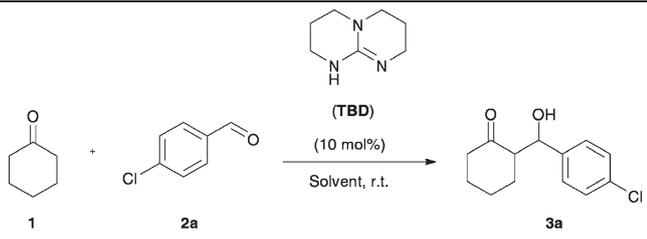
reactions (imines, hydrazones, oximes, nitrones), alkene and alkyne metathesis, Diels–Alder/retro-Diels–Alder reactions, Michael addition/retro-Michael reactions, and very few others only have been used to generate DCLs to date. In this communication we report an efficient catalytic system that promotes fast and efficient dynamic aldol reactions between ketones and aromatic aldehydes allowing for the preparation of DCLs of aldols in water or, alternatively, in non-polar organic solvents.<sup>6</sup> Although organocatalyzed<sup>7</sup> aldol reactions are admittedly reversible, known to proceed through aldol/retro-aldol reaction channels, only recent contributions<sup>8</sup> have exploited this character.

### Results and discussion

Initially, we looked for a simple and mild system capable of catalyzing the direct aldol reaction between ketones and aromatic aldehydes to full conversion. The reaction between cyclohexanone, **1**, and 4-chlorobenzaldehyde, **2a**, a not too reactive aldehyde, was used as a model system to screen different reaction conditions. Inspired by the work of Mioskowski and Baati<sup>9</sup> on triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)-catalyzed intramolecular 5- and 6-*enolexo* aldolizations of ketoaldehydes in THF, and based on our recent finding of TBD-derived guanidinium salts as suitable additives for proline-catalyzed aldol reactions,<sup>10</sup> we turned our attention to this inexpensive, readily available, guanidine base.<sup>11</sup> Early experiments showed that aldol **3a** was rendered in 71% conversion when a solution of aldehyde **2a** and cyclohexanone, **1**, in THF, was stirred for 5 days in the presence of 10 mol % TBD (Table 1, entry 1). After several trials toluene turned out to be a better solvent for this reaction. When a solution of aldehyde **2a** (1 equiv.) and cyclohexanone (10 equiv.) containing 10 mol% of TBD was stirred for 5 days in toluene (0.2 M for **2a**) at room temperature, the desired aldol adduct **3a** was obtained cleanly in 98% conversion as a mixture of

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain. E-mail: ccf@uniovi.es, vdelamo@uniovi.es; Tel: +34 (0) 985 10 3457 +34 (0) 985 10 3075

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c2ob06648c

**Table 1** Initial screening of conditions for the formation of aldol **3a**<sup>a</sup>


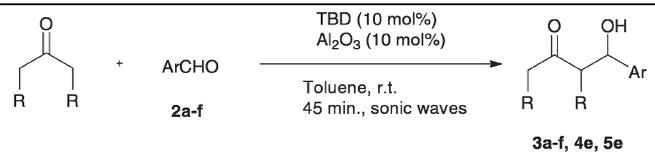
Entry	Solvent	Time	<i>Anti/syn</i> <sup>b</sup>	Conversion (%) <sup>b</sup>
1	THF	5 days	40 : 60	71
2	Toluene	5 days	47 : 53	98
3 <sup>c</sup>	Toluene	3 h	47 : 53	99
4 <sup>d</sup>	Toluene	45 min	47 : 53	99
5	H <sub>2</sub> O	3 h	63 : 37	84
6 <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> O	3 h	52 : 48	99
7 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O	45 min	51 : 49	99

<sup>a</sup> General conditions: **1** (10 equiv.), **2a** (1 equiv.), solvent (0.2 M for **2a**).  
<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis from crude reaction mixtures. *Anti* and *syn* diastereoisomers were identified by comparison with similar compounds previously described in the literature. <sup>c</sup> Neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mol%) was used as co-catalyst. <sup>d</sup> Neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mol%) was used as co-catalyst. The reaction mixture was sonicated.

diastereoisomers, with no significant diastereoselectivity (Table 1, entry 2). Aiming to shorten the reaction time we investigated the effect of incorporating a Lewis acid (l.a.) to our catalytic system. Whereas most of the l.a. explored led to dehydration products ( $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones), addition of 10 mol% of neutral alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), a rather mild heterogeneous l.a., quantitatively afforded aldol **3a** in 3 h (Table 1, entry 3). Moreover, when this reaction was performed under sonic waves a strong acceleration was observed, the desired aldol **3a** being quantitatively formed in 45 min (Table 1, entry 4). To our surprise, the catalytic system TBD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was also effective when distilled water was used as solvent (Table 1, entries 5–7). Blank experiments confirmed that Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> itself, with no TBD, was unable to catalyze the aldol reaction in any solvent and under neither of the conditions experienced.

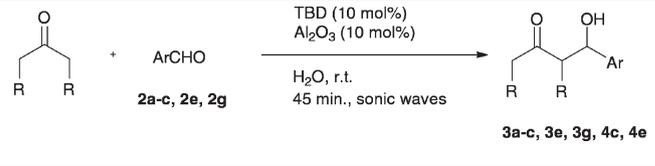
Following this methodology, employing toluene as solvent, a collection of aldols **3a–f** (derived from cyclohexanone, Table 2, entries 1–6), **4e** (from cyclopentanone, Table 2, entry 7) and **5e** (from 3-pentanone, Table 2, entry 8), could be prepared in optimum yield after purification by flash chromatography. All these aldols were isolated as a mixture of diastereoisomers with low levels of diastereoselectivity, the *syn*-disposition being slightly favoured. In general, the reaction tolerates a wide diversity of electron-donating or electron-withdrawing functional groups anchored on either position of the aromatic ring. Reactions carried out on electron poor aldehydes (Table 2, entries 3–5) do not tolerate sonication, leading to complex crude reaction mixtures.

Similarly, TBD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-catalyzed aldol reactions were performed in water (Table 3). Products **3a–c**, **3e**, **3g**, **4c** and **4e** were obtained in high yields in a process where purification is no longer required. It is significant to point out that the *anti*-configuration of these aldols was slightly favoured (except for **4e**, Table 3, entry 7), as opposed to those presented in Table 2.

**Table 2** Scope of the TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-catalyzed intermolecular aldol reaction in toluene<sup>a</sup>


Entry	Ar	Product	<i>Anti/syn</i> <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3a</b>	47 : 53	85
2 <sup>d</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3b</b>	50 : 50	97
3 <sup>d,e</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	50 : 50	95
4 <sup>d,e</sup>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	44 : 56	98
5 <sup>d,e</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	42 : 58	70
6 <sup>d</sup>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3f</b>	45 : 55	92
7 <sup>f</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4e</b>	38 : 62	75
8 <sup>g</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5e</b>	50 : 50	78

<sup>a</sup> General reaction conditions: ketone (10 equiv.), **2a–f** (1 equiv.), toluene (0.15 M for **2a–f**), 45 min, rt, sonic waves. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR on crude reaction mixtures. <sup>c</sup> Isolated yield of pure products **3**, **4** and **5** purified by flash chromatography on silica gel. Products **3**, **4** and **5** were isolated as a mixture of diastereoisomers. <sup>d</sup> Cyclohexanone was used as ketone. <sup>e</sup> Reaction was carried out for 3 h at rt without sonication. <sup>f</sup> Cyclopentanone was employed as ketone. <sup>g</sup> 3-Pentanone was employed as ketone.

**Table 3** Scope of the TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-catalyzed intermolecular aldol reaction in water<sup>a</sup>


Entry	Ar	Product	<i>Anti/syn</i> <sup>b</sup>	Yield (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3a</b>	52 : 48	98
2 <sup>d</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3b</b>	58 : 42	97
3 <sup>d</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	59 : 41	95
4 <sup>d</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	57 : 43	98
5 <sup>d</sup>	4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3g</b>	60 : 40	92
6 <sup>e</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4c</b>	57 : 43	98
7 <sup>e</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4e</b>	43 : 57	98

<sup>a</sup> General reaction conditions: ketone (10 equiv.), **2a–f** (1 equiv.), distilled water (0.15 M for **2a–f**), 45 min, rt, sonic waves. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR on crude reaction mixtures. <sup>c</sup> Isolated yield of pure products **3** and **4**. Products **3** and **4** were isolated as a mixture of diastereoisomers. <sup>d</sup> Cyclohexanone was used as ketone. <sup>e</sup> Cyclopentanone was employed as ketone.

Aldol **3g**, equipped with an ester group, does not suffer from hydrolysis during the course of the reaction.

Aldols **6c** and **6e**, prepared from acetone, were also rendered in good yield by means of our methodology (Table 4). In this occasion, acetone has to be used as reagent and solvent under sonication. This type of aldol adduct are known to suffer rapid dehydration to afford the corresponding enones. In this respect, aldol **6c** was prepared in 79% yield in a significant 4.0 mmol scale.

In order to study the reversibility of the aldol reaction under our experimental conditions, thus the ability to give rise to

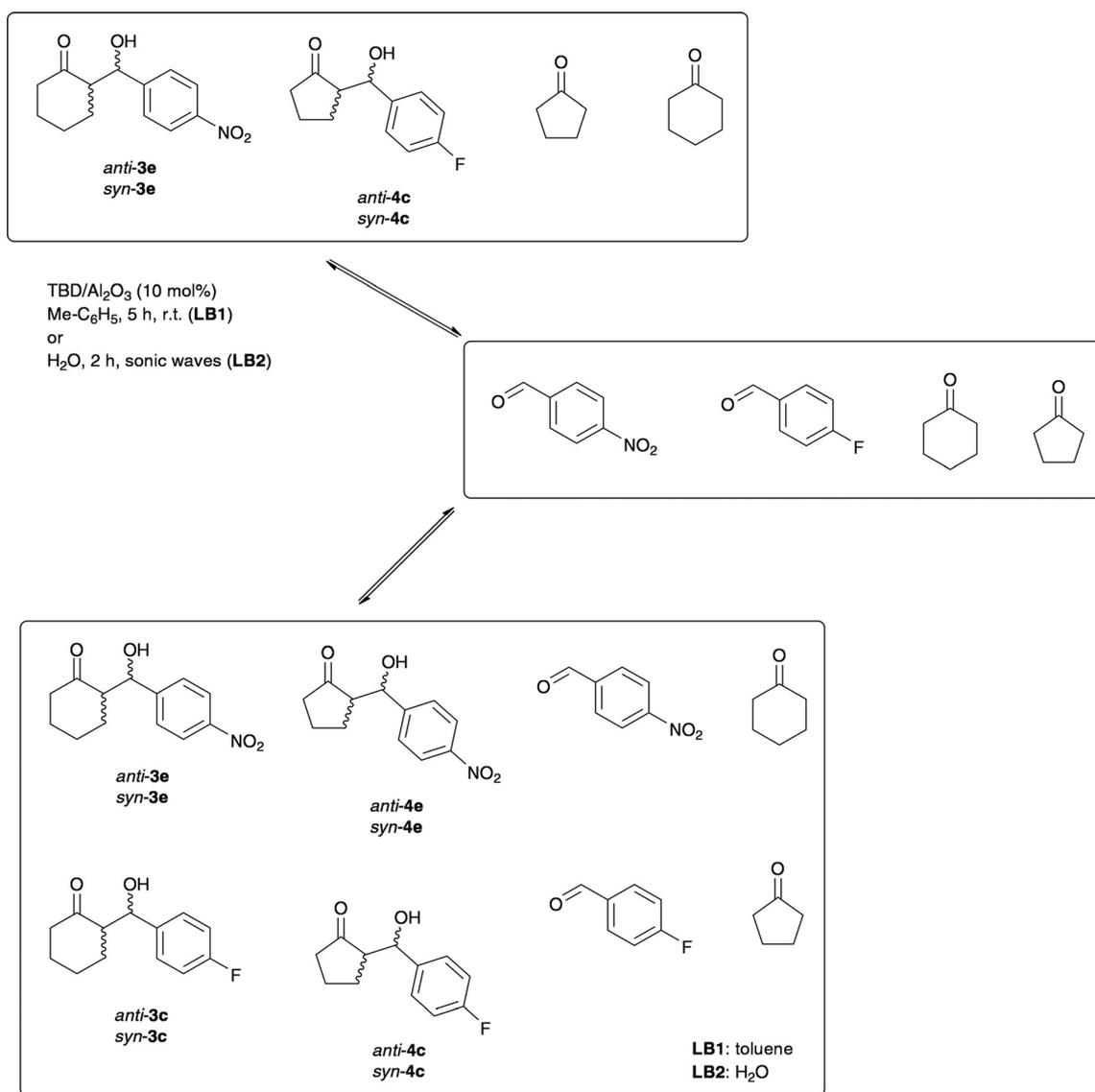
**Table 4** TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-catalyzed intermolecular aldol reaction with acetone<sup>a</sup>

Entry	Ar	Product	Yield (%) <sup>b</sup>
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6e</b>	60
2 <sup>c</sup>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6c</b>	79

<sup>a</sup> General reaction conditions: aromatic aldehyde (1 equiv.), in neat acetone (0.2 M for **2**), 45 min, rt, sonic waves. <sup>b</sup> Isolated yield of pure products **6** after flash chromatography. <sup>c</sup> Reaction carried out on a scale of 4.0 mmol.

DCLs, we designed and implemented the following experiment: equimolar mixtures of the cyclohexanone-containing aldol **3e** (0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), and cyclopentanone-containing aldol **4c** (0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), were stirred for 5 h, in toluene (2 mL), or sonicated for 2 h in water (2 mL), in the presence of cyclohexanone (1.5 mmol, 10 equiv.), cyclopentanone (1.5 mmol, 10 equiv.), TBD (0.03 mmol) and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.03 mmol)

to generate libraries **LB1** and **LB2**, respectively (Scheme 1). Excess of ketones must be added to guarantee full conversion to the desired aldol products. To “freeze” the exchanging process, and the population of the different library components, the catalysts were removed by a standard work up. Analysis of **LB1** and **LB2** by <sup>1</sup>H and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy (samples reconstituted in CDCl<sub>3</sub>)<sup>12</sup> confirmed the presence of the eight possible aldol products expected to occur from recombination through an aldol/retro-aldol mechanism. It is important to point out that the presence of undesired side products is negligible amid the mixtures of aldols. Deconvolution of the appropriate resonances allowed identification, calculation (Table 5), and plotting the concentration of each aldol featured in both of the libraries (Fig. 1). Experiments carried out for longer reaction times (overnight for **LB1**, and 5 h for **LB2**) showed up an identical distribution of library members in each library. It confirms that the ratios outlined in Table 5 correspond to truly equilibrium positions (energy minimums) for **LB1** and **LB2**. Decomposition of the aldol products was not observed in the reaction times experienced.

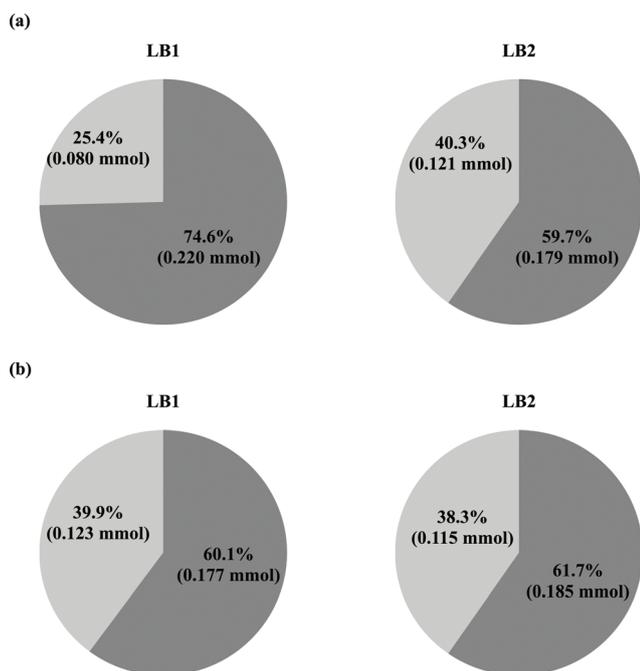


**Scheme 1** Preparation of dynamic libraries **LB1** and **LB2** through an aldol/retro-aldol process mediated by catalytic amounts of TBD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**Table 5** Distribution of components in dynamic libraries **LB1** and **LB2**<sup>a</sup>

Compound	[ ] in <b>LB1</b> (mM) <sup>b</sup>	[ ] in <b>LB2</b> (mM) <sup>b</sup>
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	0	0.04
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO	2.5	0.5
<i>Anti</i> - <b>3e</b>	7.4	19.1
<i>Syn</i> - <b>3e</b>	11.7	28.0
<i>Anti</i> - <b>3c</b>	8.8	8.0
<i>Syn</i> - <b>3c</b>	9.6	5.0
<i>Anti</i> - <b>4e</b>	19.3	8.9
<i>Syn</i> - <b>4e</b>	36.6	18.5
<i>Anti</i> - <b>4c</b>	23.3	21.0
<i>Syn</i> - <b>4c</b>	30.8	40.5

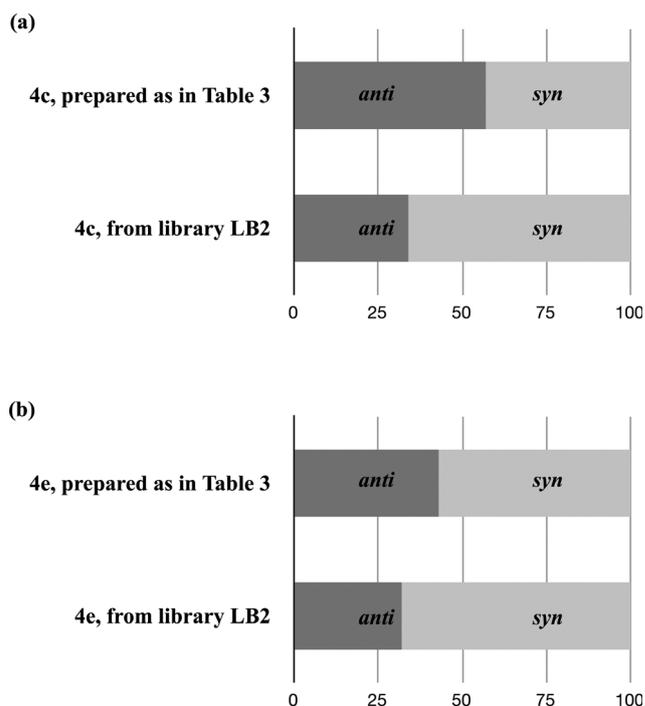
<sup>a</sup> Libraries **LB1** and **LB2** were prepared as detailed in the experimental section. <sup>b</sup> Volumes of cyclohexanone and cyclopentanone were ignored for calculating the concentration of aldols.



**Fig. 1** (a) Pie-chart graphic representing the percentage and mmols (in brackets, of a maximum of 0.3 mmol) of cyclopentyl aldols (dark grey) versus cyclohexyl aldols (light grey) in DCLs **LB1** (left) and **LB2** (right), respectively. (b) Pie-chart graphic representing the percentage and mmols (in brackets, of a maximum of 0.3 mmol) of *syn* aldols (dark grey) versus *anti* aldols (light grey) in DCLs **LB1** (left) and **LB2** (right), respectively.

A look at Table 5, gathering the results from the previous experiments, confirms that the concentrations of aldols in libraries **LB1** and **LB2** are unlike. Firstly, it is important to note the preference of **LB1** for selecting cyclopentyl aldols, which are populated in a 3-fold excess with respect to the cyclohexyl ones (Fig. 1a). It reveals the larger thermodynamic stability in toluene of structures **4c** and **4e** with respect to the cyclohexyl aldols **3c** and **3e**.

Although in both libraries the *syn* aldols are favoured at expense of those with an *anti* configuration (Fig. 1b), particularly in **LB2**, the cyclopentyl aldols **4c** and **4e** present an *anti/syn*



**Fig. 2** (a) Bar-chart graphic comparing the percentage of *anti* (dark grey) and *syn* (light grey) diastereoisomers of aldol **4c** obtained as indicated in Table 3 (top bar) or in library **LB2** (bottom bar), respectively. (b) Bar-chart graphic comparing the percentage of *anti* (dark grey) and *syn* (light grey) diastereoisomers of aldol **4e** obtained as indicated in Table 3 (top bar) or in library **LB2** (bottom bar), respectively.

ratio of around 1 : 2 (Fig. 2). For **4c**, this relationship is significantly different from that obtained for the same aldol when it is prepared separately under analogous reaction conditions, as in Table 3, entry 6 (Fig. 2a). This selectivity for **4c** shows how properties (*i.e.* diastereoselectivity), which could not be predicted in principle by taking into account the subcomponents of the network in isolation, can emerge even from small system/network of interconverting molecules, interacting through supramolecular contacts,<sup>13</sup> competing for a catalyst and for molecular building blocks. Accordingly, the system of aldols **3c**, **3e**, **4c**, **4e**, involved in thermodynamically controlled reactions, approaches equilibrium in a complex way to render the most stable set of products from the network as a whole. We believe that this kind of approach, a Systems Chemistry strategy,<sup>14</sup> the deliberate creation of mixtures/collections of compounds, commonly avoided in classical organic synthesis, may open untrodden paths for hot areas such as organocatalysis.

## Conclusion

Summarizing, herein we have developed a novel catalytic system (TBD/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), which is rather straightforward and effective for the synthesis of aldols in water and non-polar organic solvents (toluene). The transformation is fast, allowing the preparation of pools of aldols interconverting through an aldol/retro-aldol sequence, a reaction that has not yet been broadly considered in the construction of DCLs. We have demonstrated how moderate levels of diastereoselectivity, which unfortunately could not be

anticipated, can emerge from basic thermodynamically-controlled network of molecules when supramolecular interactions between the library members, and competition for the catalyst and for molecular building blocks come to play. The interconverting library members approach equilibrium in a complex way to render the thermodynamically most stable set of products from the network as a whole entity. This manuscript discloses a comprehensible proof of principle showing that a Systems Chemistry approach is workable. Experiments aiming to couple an irreversible reaction to our DCLs, capable of selecting<sup>15</sup> specific library members, are currently being investigated in our laboratory.

## Experimental

All commercially available reagents and solvents were used without further purification. Samples of TBD were taken from a Schlenk flask stored in the dark under argon atmosphere. Flash chromatography of reaction products, when required, was carried out using Silica 60A, particle size 230-400 micron (Merck). Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on DC-Alufohlen Kieselgel 60F<sub>254</sub> 0.2 mm plates (Merck) and compounds were visualised by UV fluorescence or 5% phosphomolybdic acid in methanol. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>19</sup>F NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 or a Bruker DPX-300 spectrometer, using deuterated solvents and were referenced internally to the residual solvent peak ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 77.36$  ppm) signal,<sup>16</sup> or to CFCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{F}} = 0.00$  ppm) for <sup>19</sup>F spectra. Coupling constants (*J*-values) are given in Hertz (Hz). The DEPT 135 technique was used to assign methylene (CH<sub>2</sub>) signals if necessary. NMR spectra assignment was aided by comparison with literature values for similar compounds.

### Standard procedure for the synthesis of aldols (as in Tables 2 and 3)

A suspension of triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) and neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3.1 mg, 0.03 mmol) in toluene (2 mL), or alternatively distilled water (2 mL), was prepared inside a closed test tube. The corresponding aromatic aldehyde (0.3 mmol) and ketone (3.0 mmol) were added sequentially to the former suspension. The reaction mixture was then sonicated for 45 min before it was poured onto NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 15 mL). The organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents and volatiles evaporated under reduced pressure to afford crude material, which were purified further, only if required, by a brief filtration through a plug of silica gel.

### Standard procedure for the synthesis of acetone-derived aldols (as in Table 4)

Either 4-nitrobenzaldehyde (0.4 mmol), or 4-fluorobenzaldehyde (0.4 mmol), was added to a suspension of triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 5.6 mg, 0.04 mmol) and neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4.1 mg, 0.04 mmol) in acetone (2 mL) inside a closed test-tube. The reaction mixture was then sonicated for 45 min before it was poured onto NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (10 mL) and was extracted with

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 15 mL). The organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents and volatiles evaporated under reduced pressure to afford crude material, which were purified further by flash chromatography on silica gel.

### Standard procedure for the synthesis of dynamic library LB1

A mixture of cyclohexanone-derived aldol **3e** (37.4 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57 : 43) and cyclopentanone-derived aldol **4c** (31.2 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57 : 43), weighed in closed a test tube, were dissolved in toluene (2 mL). Cyclohexanone (148 mg, 156  $\mu$ L, 1.5 mmol), cyclopentanone (126 mg, 132  $\mu$ L, 1.5 mmol), triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) and neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3.1 mg, 0.03 mmol) were added to the former solution and it was vigorously stirred for 5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (10 mL), and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 15 mL). The organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents and volatiles evaporated under reduced pressure to afford a solid material, which was redissolved in CDCl<sub>3</sub> and analyzed by <sup>1</sup>H and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy.

### Standard procedure for the synthesis of dynamic library LB2

To a suspension of cyclohexanone-derived aldol **3e** (37.4 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57 : 43) and cyclopentanone-derived aldol **4c** (31.2 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57 : 43), in distilled water (2 mL), cyclohexanone (148 mg, 156  $\mu$ L, 1.5 mmol), cyclopentanone (126 mg, 132  $\mu$ L, 1.5 mmol), triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) and neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3.1 mg, 0.03 mmol) were added sequentially. This mixture was sonicated for 2 h before it was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (10 mL), and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 15 mL). The organic liquors were dried (MgSO<sub>4</sub>), and the solvents and volatiles evaporated under reduced pressure to afford a solid material, which was redissolved in CDCl<sub>3</sub> and analyzed by <sup>1</sup>H and <sup>19</sup>F NMR spectroscopy.

## Acknowledgements

The authors thank MICINN (CTQ2010-14959) for financial support. C. C. and V. d. A. thank MICINN for a Juan de la Cierva contract, and a Ramón y Cajal contract, respectively. We gratefully thank Dr Francisco J. González (Universidad de Oviedo) for his useful discussions and advice.

## References

- (a) J.-M. Lehn, *Chem.-Eur. J.*, 1999, **5**, 2455–2463; (b) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders and J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 898–952; (c) P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders and S. Otto, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3652–3711; (d) S. Ladame, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 219–226; (e) V. del Amo and D. Philp, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 13304–13318.
- J.-M. Lehn, *Chem.-Eur. J.*, 1999, **5**, 2455–2463.
- For recent selected examples, see: (a) S. Rochat and K. Severin, *J. Comb. Chem.*, 2010, **12**, 595–599; (b) J. Gao, A. Granzhan, X. Qian and K. Severin, *Chem. Commun.*, 2010 (30), 5515–5517; (c) S. Rochat, J. Gao, X. Qian, F. Zaubitzer and K. Severin, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 104–113; (d) T. Zhang, N. Y. Edwards, M. Bonizzoni and E. V. Anslyn,

- J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11976–11984; (e) M. Kitamura, S. H. Shabbir and E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4479–4489.
- 4 For recent selected examples, see: (a) F. B. L. Cougnon, H. Y. Au-Yeung, G. Dan Pantos and J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 3198–3207; (b) H. Y. Au-Yeung, G. Dan Pantos and J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1257–1268; (c) M.-K. Chung, P. S. White, S. J. Lee and M. R. Gagné, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 8683; (d) K. R. West, R. F. Ludlow, P. T. Corbett, P. Besenius, F. M. Mansfeld, P. A. G. Cormack, D. G. Sherrington, J. M. Goodman, M. C. A. Stuart and S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10834–10835; (e) R. T. S. Lam, A. Belenguer, S. L. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto and J. K. M. Sanders, *Science*, 2005, **308**, 667.
- 5 For recent selected examples, see: (a) M.-K. Chung, K. Severin, S. J. Lee, M. L. Waters and M. R. Gagné, *Chem. Sci.*, 2011, **2**, 744–747; (b) V. T. Bhat, A. M. Caniard, T. Luksch, R. Brenk, D. J. Campopiano and M. F. Greaney, *Nat. Chem.*, 2010, **2**, 490–497; (c) P.-K. Müller-Graff, H. Szelke, K. Severin and R. Krämer, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 2327–2331; (d) L. A. Ingeman, M. E. Cuellar and M. L. Waters, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 1839–1841.
- 6 N. Mase and C. F. Barbas III, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4043–4050, and references therein.
- 7 For some recent reviews on organocatalyzed transformations, with special emphasis to the aldol reaction, see: (a) W. Notz, F. Tanaka and C. F. Barbas, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580; (b) J. Seayad and B. List, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 719; (c) B. List, *Chem. Commun.*, 2006, 819; (d) G. Lelais and D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, 2006, **39**, 79; (e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471; (f) A. Dondoni and A. Massi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4638; (g) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone and G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138; (h) C. F. Barbas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 42; (i) Z. Shao and H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2745; (j) S. Bertelsen and K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178; (k) X. Liu, L. Lin and X. Feng, *Chem. Commun.*, 2009, 6145.
- 8 A. M. Flock, C. M. M. Reucher and C. Bolm, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 3918–3921.
- 9 C. Ghobril, C. Sabot, C. Mioskowski and R. Baati, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4104.
- 10 A. Martínez-Castañeda, B. Poladura, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón and V. del Amo, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3032–3035.
- 11 For some recent reviews on the chemistry of guanidines, see: (a) T. Ishikawa and T. Kumamoto, *Synlett*, 2006, 737; (b) D. Leow and C.-H. Tan, *Chem.–Asian J.*, 2009, **4**, 488; (c) M. P. Coles, *Chem. Commun.*, 2009, 3659; (d) D. Leow and C.-H. Tan, *Synlett*, 2010, 1589; (e) X. Fu and C.-H. Tan, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 8210–8222.
- 12 Mixtures of aldols in CDCl<sub>3</sub> are inert, exchange processes were not observed in the absence of the catalysts.
- 13 (a) G. Gasparini, M. Martin, L. J. Prins and P. Scrimin, *Chem. Commun.*, 2007, 1340; (b) A. G. Orrillo and R. L. E. Furlan, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 211.
- 14 For a discussion on the chemistry and possibilities of complex systems (Systems Chemistry), see: (a) M. Kindermann, I. Stahl, M. Reimold, W. M. Pankau and G. von Kiedrowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 6750; (b) R. F. Ludlow and S. Otto, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 101–108; (c) J. R. Nitschke, *Nature*, 2009, **462**, 736–738; (d) G. von Kiedrowski, S. Otto and P. Herdewijn, *J. Syst. Chem.*, 2010, **1**, 1; (e) R. A. R. Hunt and S. Otto, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 847–858.
- 15 (a) S. M. Turega, C. Lorenz, J. W. Sadownik and D. Philp, *Chem. Commun.*, 2008, 4076; (b) J. W. Sadownik and D. Philp, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9965; (c) P. Vongvilai, M. Angelin, R. Larsson and O. Ramström, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 948; (d) M. Angelin, P. Vongvilai, A. Fischer and O. Ramström, *Chem. Commun.*, 2008, 768; (e) P. Vongvilai and O. Ramström, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 14419; (f) P. Vongvilai, M. Linder, M. Sakulsombat, M. S. Humble, P. Berglund, T. Brinck and O. Ramström, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 6592.
- 16 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7512.

## **Anexo V**



**V.1.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles 18, 21 y 48**

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) y alúmina neutra ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 3.1 mg, 0.03 mmol). Sobre esta mezcla se añade tolueno (2 mL), o alternativamente agua destilada (2 mL). A continuación, se adiciona secuencialmente el correspondiente aldehído aromático **17** (0.3 mmol) y la cetona (3.0 mmol), formándose una suspensión. Se cierra el tubo, y la mezcla de reacción se sónica durante 45 minutos en un baño de ultrasonidos. Posteriormente, se añade una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac. sat., 10 mL) y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se secan con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes y compuestos volátiles se eliminan a presión reducida para dar lugar a los correspondientes crudos de reacción, los cuales son purificados, en caso de ser necesario, mediante una filtración a través gel de sílice. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante  $^1\text{H}$  RMN.

**V.2.- Procedimiento general para la síntesis de los aldoles 22, derivados de la acetona**

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 5.6 mg, 0.04 mmol) y alúmina neutra (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 4.1 mg, 0.04 mmol). Sobre esta mezcla se añade acetona (2 mL). A continuación, se adiciona 4-nitrobenzaldehído **17b** (0.4 mmol) o 4-fluorobenzaldehído **17s** (0.4 mmol), formándose una suspensión. Se cierra el tubo, y la mezcla de reacción se sonica durante 45 minutos en un baño de ultrasonidos. Posteriormente, se añade una disolución de NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 10 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. A partir de los crudos de reacción se calcula la relación de diastereoisómeros (*rd*) de los productos mediante <sup>1</sup>H RMN. Dichos crudos son purificados por columna cromatográfica sobre gel de sílice para dar lugar a los aldoles puros **22**.

**V.3.- Procedimiento general para la síntesis de la librería dinámica LB1**

Se disuelve en tolueno (2 mL) una mezcla del aldol **18b** derivado de la ciclohexanona (37.4 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57:43) y el aldol **21s** derivado de la ciclopentanona (31.2 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), pesados previamente en un tubo de ensayo. Sobre la suspensión formada se adiciona secuencialmente ciclohexanona (148 mg, 156 µL, 1.5 mmol), ciclopentanona (126 mg, 132 µL, 1.5 mmol), triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) y alúmina neutra (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 3.1 mg, 0.03 mmol). Se cierra el tubo y se agita la mezcla de reacción vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una disolución de NH<sub>4</sub>Cl (ac. sat., 10 mL) y se realiza una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes y compuestos volátiles son eliminados bajo presión reducida para dar lugar a un sólido, el cual se vuelve a disolver en CDCl<sub>3</sub> (0.7 mL) y se analiza por <sup>1</sup>H y <sup>19</sup>F RMN.

**V.4.- Procedimiento general para la síntesis de la librería dinámica LB2**

Sobre una suspensión del aldol **18b** derivado de la ciclohexanona (37.4 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57:43) y el aldol **21s** derivado de la ciclopentanona (31.2 mg, 0.15 mmol, *anti/syn* 57:43), en agua destilada (2 mL), se adiciona secuencialmente ciclohexanona (148 mg, 156  $\mu$ L, 1.5 mmol), ciclopentanona (126 mg, 132  $\mu$ L, 1.5 mmol), triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno **15** (TBD, 4.2 mg, 0.03 mmol) y alúmina neutra ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 3.1 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción resultante se sonica durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. Posteriormente, se añade una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac. sat., 10 mL) y se realiza una extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y los disolventes y compuestos volátiles son eliminados bajo presión reducida para dar lugar a un sólido, el cual se vuelve a disolver en  $\text{CDCl}_3$  (0.7 mL) y se analiza por  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN.