



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”

**Nuevas perspectivas en procesos
organocatalizados promovidos por enlace
de hidrógeno**

Tesis Doctoral

Judith Martín Rodríguez

2021



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Nuevas perspectivas en procesos organocatalizados promovidos por enlace de hidrógeno	Inglés: Novel insights in organocatalyzed processes promoted by hydrogen bonding

2.- Autor	
Nombre: Judith Martín Rodríguez	DNI/Pasaporte/NIE
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: Departamento de Química Orgánica e Inorgánica	

RESUMEN (en español)

La presente Tesis Doctoral se encuadra en los campos de la Organocatálisis y la Química Supramolecular. En ella, de manera general, se ha llevado a cabo una búsqueda de nuevos sistemas organocatalíticos cuya actividad se basa en el establecimiento de interacciones de enlace hidrógeno.

En el primer Capítulo se investiga en profundidad el modo de acción de un sistema catalítico prolina/sal de guanidinio, empleado con éxito en trabajos anteriores. Como modelo se adopta la reacción aldólica cruzada entre α,α -dicloroacetona y aldehídos aromáticos, para dar lugar a las correspondientes α,α -dicloro- β -hidroxicetonas. Haciendo un uso extensivo de experimentos 2D RMN, particularmente DOSY, se ha puesto de manifiesto cómo la prolina y la sal de guanidinio forman agregados supramoleculares de diferente tamaño, asociados por enlace de hidrógeno, cuyo papel es determinante en el curso de la reacción. De este modo, y por primera vez, se ha esclarecido el papel que juegan tanto el aminoácido como el aditivo en este tipo de transformaciones. Los resultados de este trabajo se encuentran recogidos en un artículo: *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 188–198.

En el segundo Capítulo se propone el diseño, síntesis y evaluación de nuevos organocatalizadores asimétricos de naturaleza esteroidea. La propuesta está motivada por la eficiencia de estos derivados en procesos de reconocimiento molecular. Llevando esta idea original a buen término, se ha convertido, por primera vez, el ácido cólico en un receptor con capacidad para llevar a cabo la adición asimétrica de malonato de dimetilo sobre nitroestirenos en el interior de su cavidad. Los correspondientes productos de reacción se obtienen con elevado exceso enantiomérico. Además, se ha demostrado el mecanismo mediante el que opera este catalizador, a través de cálculos mecanocúanticos y experimentos de RMN. Los resultados de este trabajo han sido publicados en *Org. Lett.* **2019**, 21, 3994–3997.

Teniendo en cuenta el limitado volumen de la cavidad esteroidea, en el Capítulo tercero se plantea el estudio de la reacción de inserción de CO_2 en epóxidos. Se trata de sustratos pequeños capaces de anclarse en el seno de los organocatalizadores desarrollados anteriormente. Haciendo uso de estos esteroides, se ha puesto a punto una metodología exitosa que permite obtener carbonatos cíclicos con elevados rendimientos y bajo condiciones experimentales suaves y benignas. El sistema catalítico usado puede ser reciclado y reutilizado. De esta manera, se ha confirmado la versatilidad de las estructuras derivadas del ácido cólico como organocatalizadores. Los resultados obtenidos se encuentran en proceso de publicación.

Por último, en el cuarto Capítulo se implementa la reacción de inserción de CO_2 en epóxidos terminales promovida por una bis-amina esteroidea y TBAI, que ofrece resultados excelentes. Hasta el momento, las funciones amina habían sido señaladas como inhábiles para este tipo de transformación. Esta controversia nos ha motivado a llevar a cabo un estudio exhaustivo del modo en que opera nuestro esteroide. Así, se ha podido establecer cómo éste, que realmente es un pre-catalizador, se transforma in situ, en el curso de la reacción, en la especie catalítica activa, caracterizada como un ácido bis-carbámico. Los resultados de este trabajo de investigación se encuentran recogidos en *Org. Lett.* **2020**, 22, 6988–6992.



RESUMEN (en Inglés)

This Doctoral Thesis is framed in the fields of Organocatalysis and Supramolecular Chemistry. In it, in general, a search has been carried out for new organocatalytic systems whose activity is based on the establishment of hydrogen bonding interactions.

In the first Chapter, the mode of action of a proline / guanidinium salt catalytic system, used successfully in previous works, is investigated in depth. As a model, the cross aldol reaction between α , α -dichloroacetone and aromatic aldehydes is adopted, to give rise to the corresponding α , α -dichloro- β -hydroxyketones. Making extensive use of 2D NMR experiments, particularly DOSY, it has been revealed how proline and guanidinium salt form supramolecular aggregates of different sizes, associated by hydrogen bonding, whose role is determining in the course of the reaction. In this way, and for the first time, the role played by both the amino acid and the additive in this type of transformation has been clarified. The results of this work are found in an article: *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 188–198.

The second Chapter proposes the design, synthesis and evaluation of new asymmetric organocatalysts of steroidal nature. The proposal is motivated by the efficiency of these derivatives in molecular recognition processes. Taking this original idea to fruition, for the first time, cholic acid has become a receptor capable of carrying out the asymmetric addition of dimethyl malonate to nitrostyrenes inside its cavity. The corresponding reaction products are obtained with high enantiomeric excess. In addition, the mechanism by which this catalyst operates has been demonstrated, through mechano-quantum calculations and NMR experiments. The results of this work have been published in *Org. Lett.* **2019**, 21, 3994–3997.

Taking into account the limited volume of the steroidal cavity, the study of the CO₂ insertion reaction in epoxides is discussed in the third Chapter. They, CO₂ and epoxides, are small substrates capable of anchoring within the organocatalysts developed earlier. Making use of these steroids, a successful methodology has been developed that allows obtaining cyclic carbonates with high yields and under mild and benign experimental conditions. The used catalytic system can be recycled and reused. In this way, the versatility of structures derived from cholic acid as organocatalysts has been confirmed. The results obtained are currently in the process of being published.

Finally, the fourth Chapter implements the CO₂ insertion reaction in terminal epoxides promoted by a steroidal bis-amine and TBAI, which offers excellent results. Until now, the amine functions had been identified as unskilled for this type of transformation. This controversy has prompted us to conduct a comprehensive study of the way our steroid operates. Thus, it has been possible to establish how this steroid, which is really a pre-catalyst, is transformed in situ, in the course of the reaction, into the active catalytic species, characterized as a bis-carbamic acid. The results of this research work are found in *Org. Lett.* **2020**, 22, 6988–6992.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA**

Lista de abreviaturas y acrónimos

Δ	incremento
ΔG_f°	energía libre de Gibbs estándar de formación
ΔH°	variación de entalpía estándar
δ	desplazamiento químico
δ_{obs}	desplazamiento químico experimental observado
μL	microlitro
Å	ångström
Ac	acetilo
ac. sat.	disolución acuosa saturada
AcOEt	acetato de etilo
ADH	alcohol deshidrogenasa
Ar	arilo
atm	atmósfera
B	base
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	bencilo
Bu	butilo
°C	grado centígrado Celsius
cat.	catalizador
CFC	gas clorofluorocarbonado
cm	centímetro

Abreviaturas y acrónimos

cp	centipoise
D	coeficiente de difusión
d	día
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCM	diclorometano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DOSY	<i>Diffusion Ordered Spectroscopy</i>
E _a	energía de activación
<i>ed</i>	exceso diastereomérico
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
equiv	equivalente
ET	estado de transición
Et	etilo
FT-IR	espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier
G ₀	concentración inicial del huésped
GDH	glucosa deshidrogenasa
h	hora
H ₀	concentración inicial del receptor

Abreviaturas y acrónimos

HCFC	gas hidroclorofluorocarbonado
Het	heterociclo
HF	Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
K	constante cinética
K	grado Kelvin
K_a	constante de asociación
k_B	constante de Boltzmann
kcal	kilocaloría
K_d	constante de disociación
Kg	kilogramo
kJ	kilojulio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	metro
M	molar
may	mayoritario
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOAc	acetato de metilo
MeOH	metanol
mg	miligramo
MHz	megahertzio

Abreviaturas y acrónimos

min	minoritario
min	minuto
mL	mililitro
mM	milimolar
MPa	megapascal
Ms	mesilo
MTBD	<i>N</i> -metil-TBD
MW	peso molecular
NAC	<i>Near Attack Conformation</i>
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
OP	óxido de propileno
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
<i>p</i> TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
R	constante de los gases
<i>rac</i>	racémico
<i>rd</i>	relación de diastereoisómeros
Rdto	rendimiento
r_H	radio hidrodinámico

Abreviaturas y acrónimos

RMN	resonancia magnética nuclear
s	segundo
S_0	concentración del huésped sin complejar
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBABr	bromuro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBD	triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBDMS	tertbutildimetilsilil
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsilil
TOCSY	<i>Total Correlation Spectroscopy</i>
TOF	<i>Turnover Frequency</i>
TOF	<i>Turnover Frequency</i>
V	volumen

Índice

CAPÍTULO 1.....1

Estudio del mecanismo de la reacción de adición de α,α -dicloroacetona a aldehídos catalizada por el sistema prolina/sal de guanidinio

1.1 Antecedentes bibliográficos	3
1.2 Objetivos	23
1.3 Discusión de resultados	24
1.4 Conclusiones	64

CAPÍTULO 2.....67

Adición asimétrica de iones malonato sobre nitroestireno promovida por un catalizador esteroideo

2.1 Antecedentes bibliográficos	69
2.2 Objetivos	76
2.3 Discusión de resultados	77
2.4 Conclusiones	115

CAPÍTULO 3.....117

Inserción de CO_2 en epóxidos catalizada por un organocatalizador esteroideo

3.1 Antecedentes bibliográficos	119
3.2 Objetivos	131
3.3 Discusión de resultados	132
3.4 Conclusiones	152

Índice

CAPÍTULO 4:.....153

Revalorización de CO₂ mediante el umpolung de reactividad de un catalizador esteroideo

4.1 Antecedentes bibliográficos 155

4.2 Objetivos 161

4.3 Discusión de resultados 162

4.4 Conclusiones 197

CONCLUSIONES GENERALES.....199

ANEXO I.....205

Parte experimental

A. Condiciones generales 207

B. Capítulo 1 209

C. Capítulo 2 217

D. Capítulo 3 237

E. Capítulo 4 242

ANEXO II.....255

Publicaciones

CAPÍTULO 1

*Estudio del mecanismo de la reacción de
adición de α,α -dicloroacetona a aldehídos
catalizada por el sistema prolina/sal de
guanidinio*

Eur. J. Org Chem. **2019**, 188-198

1.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Durante las últimas décadas la demanda de productos químicos enantioméricamente puros ha crecido de manera exponencial debido a sus diversas aplicaciones comerciales en sectores como el farmacéutico, el cosmético o el agroalimentario. Ante este reto, la química orgánica contemporánea ha centrado gran parte de sus esfuerzos en el desarrollo de la catálisis asimétrica con el fin de dar cobertura a las necesidades de la sociedad.

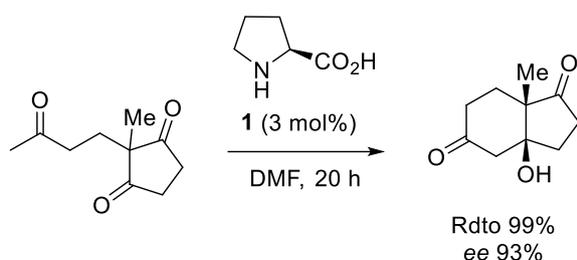
Tradicionalmente, la catálisis asimétrica ha empleado complejos de metales de transición (química organometálica) y enzimas (biocatálisis). Sin embargo, en las últimas dos décadas, entre ambos ha aparecido un tercer tipo de catalizadores: los organocatalizadores, con su correspondiente disciplina asociada, la organocatálisis asimétrica. Ésta consiste en la utilización de cantidades catalíticas o subestequiométricas de compuestos orgánicos sencillos que permiten llevar a cabo transformaciones químicas con elevada selectividad. Este tipo de catalizadores han destacado por presentar ciertas ventajas respecto a sus análogos organometálicos, como menor toxicidad, condiciones suaves de reacción, bajo impacto ambiental y ausencia de elementos metálicos, los cuales son susceptibles de contaminar el producto final. Ante las enzimas, los organocatalizadores se plantean como una alternativa más accesible en términos de precio y disponibilidad.

Los comienzos de la organocatálisis como una nueva disciplina de la química orgánica se pueden establecer en 1971, cuando se describió la primera reacción asimétrica catalizada por una molécula orgánica. La investigación consistía en una reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina, **1**, desarrollada por Hajos, Parrish, Eder, Sauer y Wiechert (Esquema 1).^{1,2} Con este ejemplo pionero, se mostraba cómo un producto natural con una estructura sencilla puede actuar como catalizador quiral con elevada enantioselectividad.

¹ (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.

² (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.

Antecedentes bibliográficos



Esquema 1. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Este avance fue ignorado durante tres décadas. En contraste, el desarrollo de la organocatálisis ha sido explosivo durante el último siglo, tal y como demuestra la publicación de un gran número de revisiones bibliográficas.³

Entre los procesos susceptibles de ser promovidos por organocatalizadores destaca la reacción aldólica, una de las transformaciones más renombradas de la química orgánica. Fue descubierta por Wurtz en 1872,⁴ aunque previamente Kane había descrito la reacción que en la actualidad se conoce como condensación aldólica.⁵ Esta transformación permite la formación de un enlace carbono-carbono entre un compuesto carbonílico enolizable, que actúa como nucleófilo, consigo mismo o con otro compuesto carbonílico, que actúe como electrófilo, para dar lugar a los correspondientes aldoles como productos de reacción. La deshidratación posterior de los productos aldólicos conlleva la obtención de compuestos α,β -insaturados. Adicionalmente, es posible crear uno o varios centros estereogénicos durante el transcurso de la reacción. Estas características han permitido a la reacción aldólica ser seleccionada históricamente como modelo para el desarrollo de nuevas metodologías y la comprobación de su eficacia, especialmente en procesos asimétricos.⁶

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

⁴ Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fy.* **1872**, *17*, 436–442.

⁵ Kane R. *Ann. Phys. Chem., Ser. 2* **1838**, *44*, 475.

⁶ (a) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1595–1601; (c) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew.*

Por su parte, la aminocatálisis asimétrica emplea como catalizadores quirales aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas nitrogenadas sintéticas.^{3j} Los orígenes de esta disciplina se remontan al siglo XIX,⁷ cuando se realizaron las primeras transformaciones empleando como catalizadores aminas primarias, secundarias y sus sales en la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas. Tras estos inicios, y durante un siglo, el desarrollo de la aminocatálisis fue exponencial, alcanzando un importante progreso tanto a nivel de número de especies utilizadas como en el estudio del mecanismo de las reacciones y del empleo de diferentes especies catalíticas. Actualmente, la aminocatálisis está considerada como uno de los métodos más importantes para muchas funcionalizaciones asimétricas de compuestos carbonílicos.

A nivel mecanístico se pueden diferenciar dos tipos de ciclos catalíticos para la aminocatálisis: los que transcurren a través de intermedios de tipo enamina y los que suceden mediante especies cargadas como las sales de iminio.⁸ La catálisis de tipo enamina consiste en una activación HOMO, en la cual se aumenta la energía correspondiente al orbital ocupado más alto de energía. En contraste, la catálisis basada en especies de iminio se define como una activación LUMO, es decir, una disminución de la energía del orbital molecular desocupado más bajo en energía. Se ha demostrado que, con frecuencia, estos dos tipos de activación son complementarios y pueden ser usados como alternativas en la misma transformación.

Las bases sentadas por la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,^{1,2} los experimentos llevados a cabo con anticuerpos catalíticos tipo aldolasa⁹ y las primeras transformaciones aldólicas asimétricas directas catalizadas por complejos metálicos,¹⁰ permitieron el desarrollo de un importante estudio en el año 2000. Esta investigación estableció la posibilidad de emplear aminas secundarias cíclicas quirales para catalizar la funcionalización de compuestos carbonílicos. Así, y de manera conjunta, List, Lerner y Barbas¹¹ describieron el empleo de una cantidad

Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 7506–7525; (d) Guillena, 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.

⁷ (a) Gundlich, C.; Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 169–171; (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.

⁸ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.

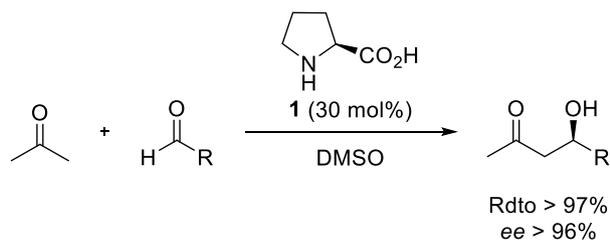
⁹ (a) Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131–8132; (b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 59–62.

¹⁰ Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871–1873.

¹¹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

Antecedentes bibliográficos

catalítica de (*S*)-prolina **1** para promover la reacción aldólica directa entre una cetona y diversos aldehídos, de manera asimétrica (Esquema 2).



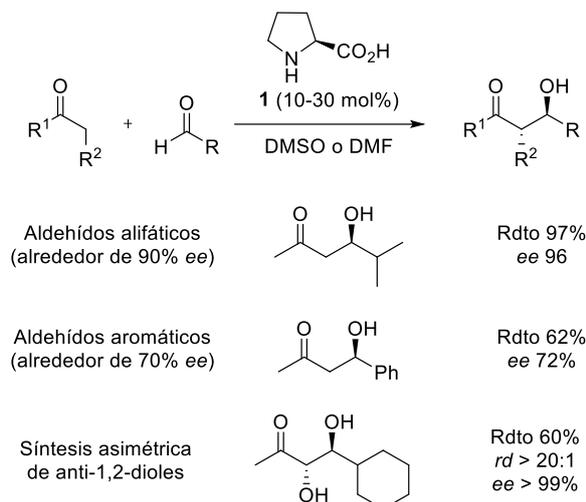
Esquema 2. Reacción aldólica intermolecular de List, Lerner y Barbas, catalizada por (*S*)-prolina.

Este trabajo, junto el desarrollo de otras reacciones asimétricas organocatalizadas como la reacción Diels-Alder, descrita por MacMillan,¹² supusieron el auge de la organocatálisis a lo largo de toda la década de los 2000, experimentando la reacción aldólica un nuevo salto evolutivo. Además del florecimiento de un nuevo campo de investigación los diversos estudios consiguieron establecer que, tanto la catálisis tipo enamina como la basada en especies iminio, son maneras genéricas de activación de compuestos carbonílicos. Así, numerosos trabajos han perseguido el objetivo de desarrollar reacciones aldólicas asimétricas catalíticas empleando aminas como catalizadores. Dentro de este campo destacó el empleo de prolina, un aminoácido sencillo natural que consigue imitar a la perfección la catálisis enzimática. Los excelentes resultados obtenidos le han otorgado la denominación de la “enzima más simple” de la naturaleza.¹³

¹² Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

¹³ (a) Gröger, H.; Wilken, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532; (b) Movassaghi, M. *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.

Debido a dicha similitud con las enzimas,^{6a} el grupo de investigación de Lerner y Barbas descubrió mecanismos muy similares entre las reacciones aldólicas catalizadas por éstas y por el aminoácido en cuestión, lo que mostró la estrecha relación existente entre el mecanismo de reacción establecido para las aldolasas de tipo I y el propuesto para la catálisis de (*S*)-prolina en la reacción aldólica. Por ello, se sugirió el uso de prolina como catalizador para la aldolización directa asimétrica e intermolecular de compuestos carbonílicos, pudiendo emplear aldehídos como aceptores y diferentes tipos de cetonas como dadoras, incluyendo sustratos cíclicos (Esquema 3).¹⁴



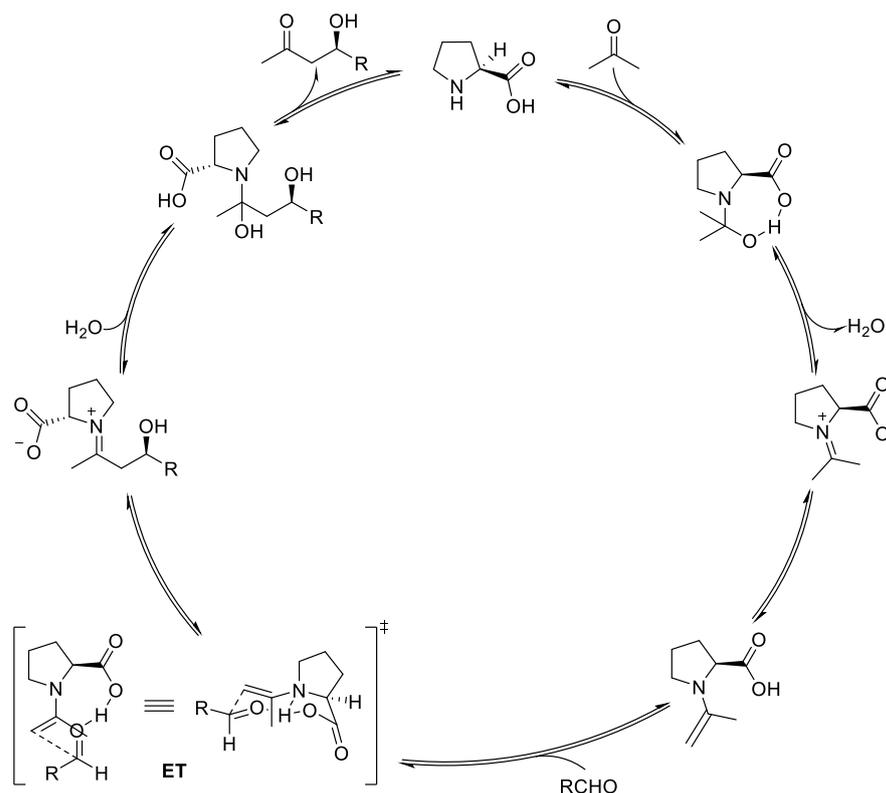
Esquema 3. Ejemplos representativos de reacciones aldólicas catalizadas por (*S*)-prolina entre cetonas y diferentes aldehídos.

Considerando el aspecto mecanístico, la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina entre aldehídos y acetona, sucede a través de un mecanismo basado en intermedios de tipo enamina. Esta propuesta fue corroborada por numerosos estudios mecanísticos y cálculos mecanocuánticos DFT.¹⁵ La propuesta aceptada es la que se muestra en el Esquema 4.

¹⁴ (a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; (b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.

¹⁵ (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283; (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; (c) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; (d) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5839–5842; (e) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766–5768.

Antecedentes bibliográficos



Esquema 4. Mecanismo propuesto por List, Lerner y Barbas para la aldolización asimétrica intermolecular de la acetona.

La popularidad de la prolina como organocatalizador se debe a las ventajas que presenta este aminoácido natural frente a otros catalizadores. Algunas de ellas son su nula toxicidad, bajo precio, fácil accesibilidad a sus dos enantiómeros y aplicabilidad bajo condiciones suaves en un amplio rango de reacciones orgánicas,¹⁶ potencialmente a escala industrial. Sin embargo, también es necesario remarcar las limitaciones inherentes de la misma, comunes a otros aminoácidos, tales como su pobre solubilidad en disolventes orgánicos (excepto en disolventes polares como DMF o DMSO), su baja reactividad ante determinados sustratos y el desarrollo de reacciones secundarias o parásitas no deseadas. Todas estas limitaciones desembocan en la necesidad de utilizar altas cargas de catalizador para obtener conversiones aceptables.

¹⁶ (a) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591; (b) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493; (c) Kotsuki, H.; Ikishima, H. *Heterocycles* **2008**, *75*, 757; (d) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666–1688; (e) Mandalapu, D. *Synlett* **2015**, *26*, 707–708; (f) Liu, J.; Wang, L. *Synthesis* **2017**, *49*, 960–972.

Con el objetivo de superar dichas limitaciones una de las tácticas utilizadas es la modificación de la estructura de la prolina. Para diseñar los nuevos esqueletos derivados del ya existente se planifica la nueva estructura a partir de cálculos teóricos. La síntesis de una nueva generación de catalizadores *de novo* supone una aproximación clásica, donde la nueva estructura es evaluada en términos de rendimiento, diastereoselectividad y/o enantioselectividad de los productos de reacción obtenidos. Si su eficiencia no es la deseada, o existe un margen de mejora, se realiza un nuevo diseño de la estructura y posterior síntesis de la nueva generación de organocatalizadores, los cuales volverán a ser testados en los mismos términos que el catalizador anterior. Esta estrategia resulta poco atractiva para la industria al tratarse de un método iterativo que implica un elevado esfuerzo sintético asociado a la preparación de los nuevos catalizadores y su posterior evaluación en las reacciones catalíticas, desembocando en importantes costes económicos y temporales. En la Figura 1 se muestran algunas de las estructuras que han sido empleadas en procesos organocatalíticos, todas ellas derivadas de la prolina.

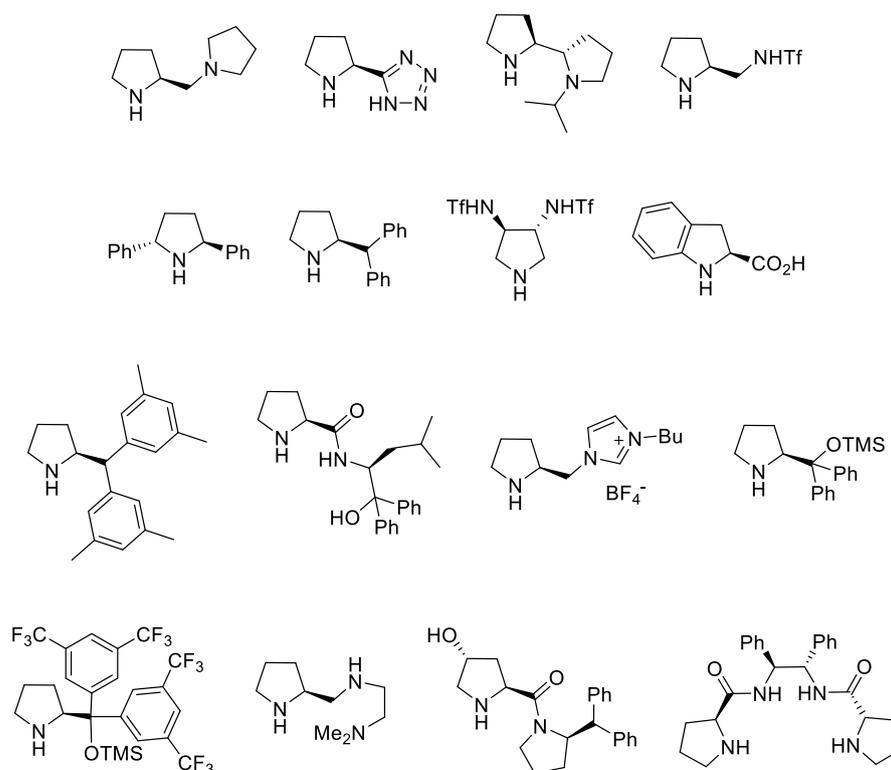


Figura 1. Ejemplos de estructuras derivadas de prolina utilizadas como organocatalizadores.

Antecedentes bibliográficos

Una aproximación alternativa a la anteriormente planteada consiste en la adición de sustancias sencillas y fácilmente accesibles como aditivos a las reacciones catalizadas por un compuesto ya conocido,¹⁷ de manera ideal prolija. De esta manera, aunque es necesario reevaluar el comportamiento del nuevo sistema catalítico en las condiciones de reacción, se consigue eludir el esfuerzo sintético referido anteriormente. Adicionalmente, esta estrategia permite la construcción fácil de una librería de sistemas catalíticos,¹⁸ ya que es posible variar los aditivos, que pueden ser testados de forma paralela en una misma reacción.

En el caso particular de la prolina, varias investigaciones han centrado sus esfuerzos en la búsqueda de aditivos que incrementen la reactividad, eficiencia y selectividad de este potencial organocatalizador. Dichos aditivos se añaden en cantidades catalíticas o subestequiométricas. La reacción aldólica es el sistema más utilizado como reacción modelo para evaluar su efecto. Así pues, se ha demostrado que la participación de sales inorgánicas con propiedades de ácidos de Lewis,¹⁹

¹⁷ (a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369–4372; (b) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420–2423; (c) Tanaka, F.; Thayumanavan, R.; Mase, N.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 325–328.

¹⁸ (a) Ding, K.; 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.

¹⁹ (a) Majewski, M.; Niewczas, I.; Palyam, N. *Synlett* **2006**, *2006*, 2387–2390; (b) Penhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 159–162; (c) Karmakar, A.; Maji, T.; Wittmann, S.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11024–11029.

ácidos de Brønsted,²⁰ agua,²¹ alcoholes,²² ureas,²³ tioureas,²⁴ sales de tiouronio,²⁵ sales de imidazolio²⁶ y aminas secundarias²⁷ permiten la mejora de resultados respecto a los obtenidos en el trabajo original de List,¹¹ tanto en términos de rendimiento como de selectividad. Aunque a nivel mecanístico no está perfectamente descrito el funcionamiento de los anteriores aditivos,²⁸ se ha podido establecer como hipótesis la generación de una red intermolecular de enlaces de hidrógeno entre la función ácido carboxílico de la prolina, el propio aditivo y los sustratos de la reacción. De esta manera el estado de transición de la reacción se encuentra estabilizado, siempre que se utilice un disolvente aprótico y apolar para que no exista competencia con el medio. Basándose en esta hipótesis, Demir y colaboradores justificaron las excelentes diastereo y enantioselectividades del

²⁰ (a) Wu, Y.-S.; Chen, Y.; Deng, D.-S.; Cai, J. *Synlett* **2005**, 2005, 1627–1629; (b) Tang, M.; Tong, L.; Ju, L.; Zhai, W.; Hu, Y.; Yu, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5180–5183.

²¹ (a) Nyberg, A.; Usano, A.; Pihko, P. *Synlett* **2004**, 1891–1896; (b) Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1411–1414; (c) Pihko, 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; (e) Aitken, D.; Capitta, F.; Frongia, A.; Gori, D.; Guillot, R.; Ollivier, J.; Piras, P.; Secci, F.; Spiga, M. *Synlett* **2011**, 2011, 712–716; (f) Jha, A.; Inani, H.; Easwar, S. *Synlett* **2017**, 28, 1473–1477.

²² (a) Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9510–9512; Zhou, Y.; Shan, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1671–1677; (c) Hu, X.; Shan, Z.; Peng, X.; Li, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2474–2478; (d) Luo, J.; Tan, R.; Kong, Y.; Li, C.; Yin, D. *Chinese J. Catal.* **2012**, 33, 1133–1138; (e) Paladhi, S.; Das, J.; Samanta, M.; Dash, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3370–3376; (f) Fang, L.; Lin, W.; Chen, C. *Chinese Chem. Lett.* **2018**, 29, 1223–1225.

²³ (a) 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; (b) Fuentes, J. A.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Clarke, M. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1997; (c) Lapuerta, I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7229–7237; (d) Eymur, S.; Tasci, E.; Uyanik, A.; Yilmaz, M. *Turk. J. Chem.* **2020**, 44, 1278–1284.

²⁴ (a) Reis, Ö.; Eymur, S.; Reis, B.; Demir, A. S. *Chem. Commun.* **2009**, 1088–1090; (b) Companyó, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6564–6568; (c) Wang, W. H.; Abe, T.; Wang, X. B.; Kodama, K.; Hirose, T.; Zhang, G. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2925–2933; (d) Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6503–6517; (e) Ma, G.; Bartoszewicz, A.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3114–3122; (f) Demir, A. S.; Basceken, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 515–525; (g) Demircan, E.; Eymur, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 443–448; (h) Cho, E.; Lee, H.; Kim, T. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, 36, 410–412; (i) Ramachary, D. B.; Shruthi, K. S.; Madhavachary, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 6413–6418; (j) Hang, Z.; Zhu, J.; Lian, X.; Xu, P.; Yu, H.; Han, S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 80–83; (k) Xu, L.; Wang, F.; Huang, J.; Yang, C.; Yu, L.; Fan, Y. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4076–4080; (l) Yu, H.; Xu, P.; He, H.; Zhu, J.; Lin, H.; Han, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 257–265.

²⁵ Cho, E.; Kim, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6470–6473.

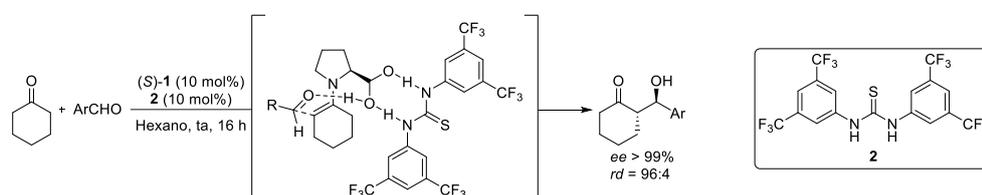
²⁶ Porcar, R.; Ríos-Lombardía, N.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; Garcia-Verdugo, E.; Isabel Burguete, M.; Luis, S. V. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2596–2601.

²⁷ (a) Yu, H.; Liu, M.; Han, S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8380–8384; (b) Yu, L.; Luan, J.; Xu, L.; Ding, Y.; Xu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6116–6119; (c) Johnson, S.; Tanaka, F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 259–264; (d) Nagaraju, S.; Paplal, B.; Sathish, K.; Giri, S.; Kashinath, D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4200–4204.

²⁸ Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 4006–4123.

Antecedentes bibliográficos

sistema catalítico prolina/tiourea de Schreiner (**2**) mediante un estado de transición en el que se postula una asociación supramolecular^{24a} [prolina-tiourea de Schreiner] sustentado mediante enlaces de hidrógeno establecidos entre el grupo tiourea del aditivo y el grupo ácido carboxílico del aminoácido. La supuesta estabilidad de este complejo explicaría la alta selectividad observada para la reacción aldólica (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina/tiourea de Schreiner y estado de transición propuesto.

Considerando este trabajo, parece evidente que la creación de una red supramolecular entre la prolina y el aditivo a través de sus grupos funcionales es esencial para conseguir superar las limitaciones del aminoácido como organocatalizador. Por ello, los posibles nuevos aditivos deben ser moléculas con capacidad para actuar como receptores de ácidos carboxílicos y carboxilatos. Como posible candidato, nuestro grupo consideró de manera pionera las sales de guanidinio, ácidos conjugados de las guanidinas.

Las guanidinas son una familia de compuestos orgánicos cuya estructura general es (R₁R₂N)(R₃R₄N)C=NR₅. El enlace central de este grupo funcional corresponde a una imina, cuyo carbono está conectado a dos átomos de nitrógeno aminales (Figura 2).

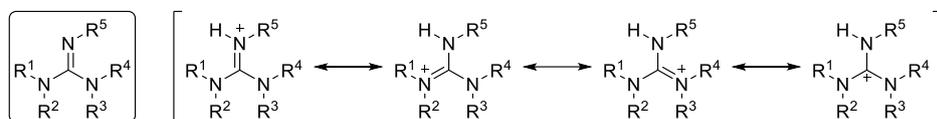


Figura 2. Estructura general de las guanidinas y posibles estructuras resonantes del catión guanidinio correspondiente.

La alta basicidad de las guanidinas viene determinada por la gran estabilidad termodinámica de sus ácidos conjugados, las sales de guanidinio. Estas moléculas presentan estructuras que permiten deslocalizar la carga positiva entre los tres átomos de nitrógeno y el carbono central. De esta manera, la sal correspondiente a la guanidina más sencilla (R₁-R₅ = H) presenta un pK_a de 13.6.

Las sales de guanidinio poseen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno a través de los nitrógenos aminales. La dirección de estas interacciones está influenciada por los sustituyentes de la guanidina. En el caso de los cationes tetrasustituídos la estructura puede adoptar distintos conformémeros en función de factores estéricos y estereoelectrónicos determinados por sus sustituyentes. Los conformémeros posibles son (*E,E*), (*E,Z*) y (*Z,Z*), cada uno de ellos con diferentes direcciones para los enlaces de hidrógeno que se puedan establecer (Figura 3).

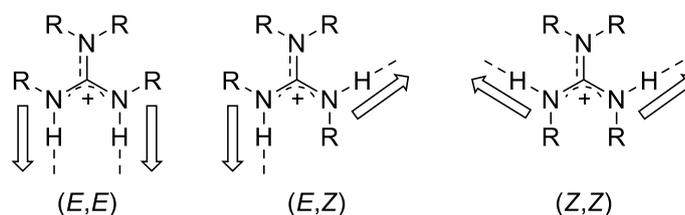


Figura 3. Conformaciones posibles para un catión guanidinio general tetrasustituído, indicando, mediante flechas, la dirección de los posibles enlaces de hidrógeno.

En el caso de una sal de guanidinio lineal, como la representada de forma genérica en la Figura 3, los tres conformémeros posibles se pueden interconvertir a través de la rotación de los enlaces C-N. Sin embargo, al considerar el caso de una sal de guanidinio cíclica, donde se produce una restricción del giro, sólo existe un único conformémero y, por tanto, los motivos dadores de hidrógeno presentan una geometría fijada en el espacio. Debido a lo anterior, las guanidinas en las que los tres átomos de nitrógeno se encuentran insertados en una estructura bicíclica de decalina presentan una elevada rigidez y restricción conformacional. Un ejemplo es la guanidina 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno **3** (TBD). Cuando el TBD se encuentra protonado, su correspondiente catión guanidinio **4** presenta únicamente el conformémero (*E,E*), donde los dos hidrógenos ácidos están preorganizados según un patrón dador-dador de enlace de hidrógeno. Esta orientación permite establecer dos interacciones no covalentes paralelas con una molécula que presente un motivo aceptor-aceptor complementario, como puede ser un anión carboxilato o ácidos carboxílicos.²⁹ De esta manera, el complejo que se forma está estabilizado tanto por interacciones de enlace de hidrógeno primarias y secundarias como por interacciones coulombicas, consecuencia de la formación de un par iónico neutro (Figura 4). Como resultado de ello este tipo de complejos supramoleculares [guanidinio·carboxilato] presentan elevadas constantes de asociación si se compara con los complejos

²⁹ (a) Fitzmaurice R. J., Kyne G. M., Douheret D., Kilburn J. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 7, 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.

Antecedentes bibliográficos

[urea-carboxilato] o [tiourea-carboxilato], incluso cuando se trabaja en medios polares competitivos frente al enlace de hidrógeno.³⁰

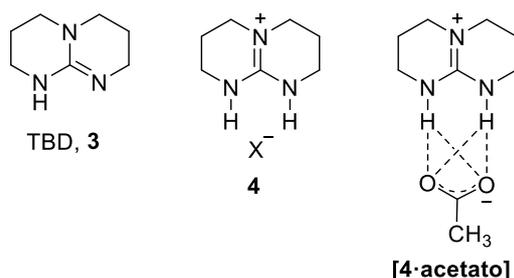


Figura 4. Estructura de la guanidina TBD (**3**), su correspondiente sal (**4**) y el complejo supramolecular [guanidinio-acetato] indicando las correspondientes interacciones de enlaces de hidrógeno.

Considerando todo lo anterior, las sales de guanidinio derivadas de TBD poseen un gran potencial para actuar como aditivos en aquellas reacciones organocatalizadas por prolina. Al presentar el TBD las ventajas de ser comercial y barato, nuestro grupo de investigación ha preparado una batería de sales de guanidinio, **4a-i**, con aniones que presentan distintas geometrías, volúmenes estéricos y propiedades electrónicas (Figura 5).

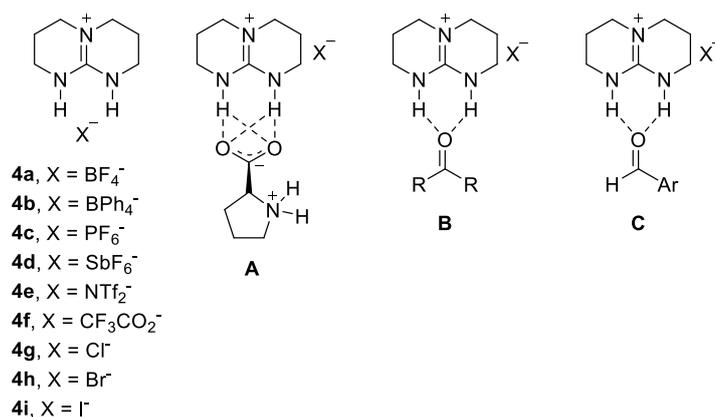


Figura 5. Sales de guanidinio derivadas de TBD (**4**) estudiadas como aditivos para la prolina. Posibles interacciones de la estructura guanidinio con la función carboxilato de (*S*)-prolina (**A**), la función carbonilo de la cetona (**B**) o el aldehído aromático (**C**).

Se propuso como hipótesis la capacidad de la sal de guanidinio **4** para establecer dos enlaces de hidrógeno con la función carboxilato de la prolina (Figura 5, modelo A) así como con el motivo carbonilo de una cetona (Figura 5, modelo B) y de un

³⁰ Linton, B.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6027–6038.

aldehído aromático (Figura 5, modelo C), acrecentando el carácter electrófilo de los mismos. También se tuvo en consideración la posible participación del contraanión de la sal **4**, el cual podría tener un papel determinante en el transcurso de las reacciones en las que participan estos aditivos.

Inicialmente se estudiaron las interacciones entre (*S*)-prolina **1** y la sal de guanidinio **4a** en disolución. Para ello se preparó una muestra de **4a** en acetona-*d*₆ a una concentración 75 mM y se registró el espectro ¹H RMN resultante (Figura 6, espectro A). Seguidamente se preparó una muestra análoga conteniendo una mezcla equimolar de (*S*)-**1** y **4a** en acetona-*d*₆ a una concentración de 75 mM y se registró el nuevo espectro (Figura 6, espectro B). Al realizar la comparación de ambos se pudo observar un desapantallamiento de 0.87 ppm de la resonancia correspondiente a la función NH de la sal de guanidinio tras la adición del aminoácido. Adicionalmente, se detectó la aparición de señales correspondientes a (*S*)-prolina en el espectro B. En este aspecto es importante remarcar que la prolina es completamente insoluble en acetona-*d*₆ en ausencia de la sal de guanidinio. Así, este experimento permitió confirmar la existencia del complejo [prolina·sal de guanidinio] en el cual se establece una interacción específica a través de enlaces de hidrógeno, validando la propuesta del modelo A de la Figura 5. La formación del complejo [**1**·**4a**] favorece la solubilidad de la prolina en acetona-*d*₆.

Antecedentes bibliográficos

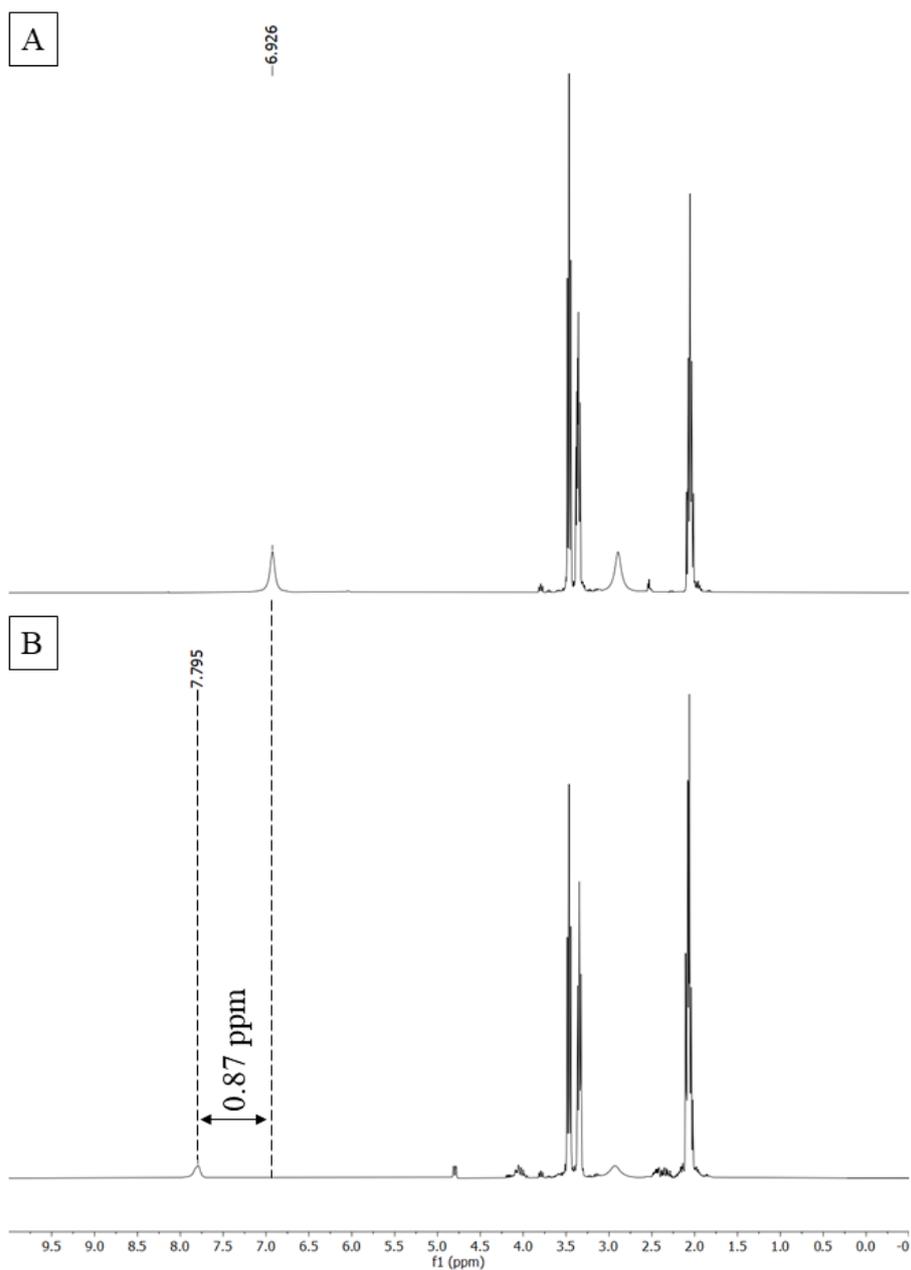
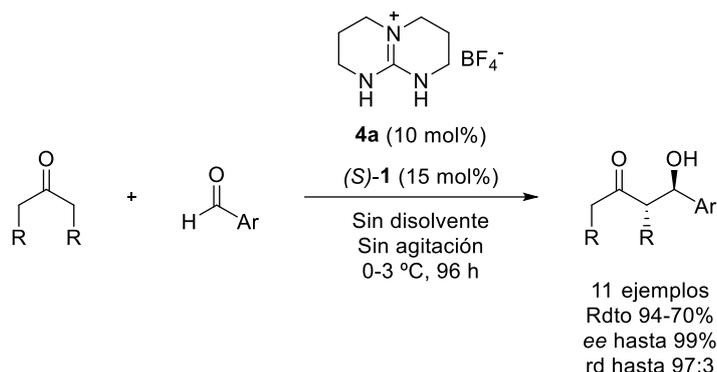


Figura 6. Espectros ¹H RMN (300 MHz) de la sal de guanidinio **4a**, 75 mM en acetona-*d*₆ (superior, A) y de la sal de guanidinio **4a** con (*S*)-prolina, 75 mM en acetona-*d*₆ (inferior, B). El desplazamiento de la señal asignable a la función NH de la sal de guanidinio **4a** se encuentra señalado.

Tras la confirmación de la formación de un complejo supramolecular entre la prolina y las sales de guanidinio derivadas de TBD, nuestro grupo de investigación estudió la aplicación de este sistema catalítico en la reacción aldólica cruzada clásica entre diferentes cetonas y aldehídos aromáticos o heteroaromáticos. De todas las sales ensayadas el tetrafluoroborato de guanidinio **4a** exhibió los mejores resultados y los correspondientes aldoles se aislaron con elevados rendimientos además de excelentes diastereo y enantioselectividades.³¹ Las condiciones de reacción obtenidas para el sistema catalítico (*S*)-**1/4a** fueron extremadamente suaves, al no requerir ni disolvente ni agitación, pudiéndose llevar a cabo la reacción en tubos de ensayo cerrados situados en el interior de una nevera estándar, a una temperatura entre 0 y 3 °C (Esquema 6).



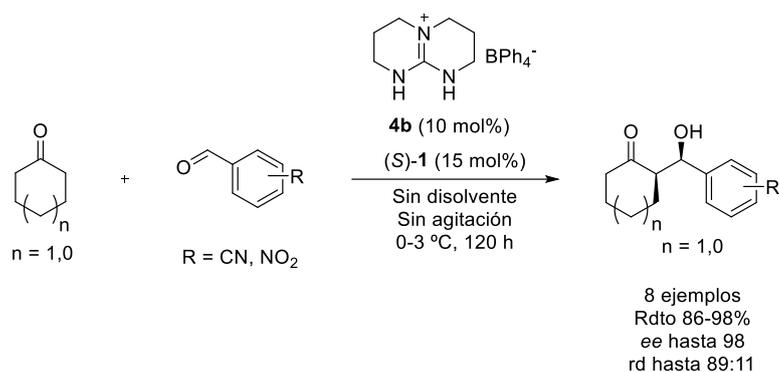
Esquema 6. Síntesis de aldoles con el sistema catalítico (*S*)-prolina **1**/sal de guanidino **4a**.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio con el fin de dilucidar el papel del contraanión de las sales de guanidinio **4** en la reacción aldólica. Para ello, se seleccionó como modelo la reacción aldólica entre la ciclohexanona y el 4-nitrobenzaldehído. Al realizar la reacción con tetrafenilborato de guanidinio **4b** en lugar de tetrafluoroborato de guanidinio **4a**, sorprendentemente se observó que el producto mayoritario correspondía al aldol *sin* en vez del *anti* (Esquema 7).³² El protocolo de la reacción permitió, de nuevo, desarrollar las reacciones en tubos de ensayo cerrados situados en el interior de una nevera a una temperatura entre 0 y 3 °C, sin agitación de ningún tipo. La metodología se extendió con excelentes resultados a la ciclopentanona y aldehídos aromáticos con grupos nitro y ciano situados en distintas posiciones del anillo aromático.

³¹ Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032–3035.

³² Martínez-Castañeda, Á.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375–10381.

Antecedentes bibliográficos



Esquema 7. Síntesis de aldoles *sin* con el sistema catalítico (*S*)-prolina **1**/sal de guanidinio **4b**.

Es necesario destacar que al repetir la reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina **1** en ausencia del aditivo **4b**, la conversión decayó drásticamente y se desarrolló con una baja diastereoselectividad favorable a la configuración *anti*. Por otra parte, el aldol *sin* obtenido en ausencia de la sal **4b** presentó una configuración absoluta (*S,S*), opuesta a los productos obtenidos con el sistema catalítico completo, lo que remarca la importancia del tetrafenilborato de guanidinio **4b** al ser el aditivo el responsable de la estereopreferencia de la reacción aldólica.

Considerando los resultados obtenidos para el aldehído 2-nitrobenzaldehído, el grupo se planteó el reto de obtener las cuatro posibles configuraciones espaciales. Esta estrategia se basó en una correcta elección del sistema catalítico, mediante la combinación de (*S*)-**1** o (*R*)-**1** junto a una sal de guanidinio, bien tetrafluoroborato de guanidinio **4a** o tetrafenilborato de guanidinio **4b**.³² Se pudieron obtener los cuatro diastereoisómeros con una excelente selectividad y con alto rendimiento (Figura 7). Es necesario señalar que la enantioselectividad se encuentra fijada por la configuración absoluta de la prolina mientras que la sal de guanidinio es la responsable de controlar la diastereoselectividad.

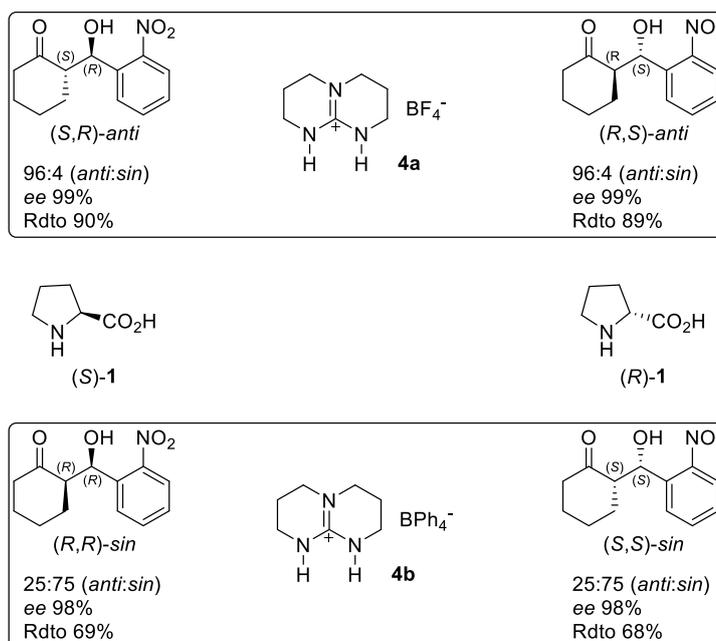
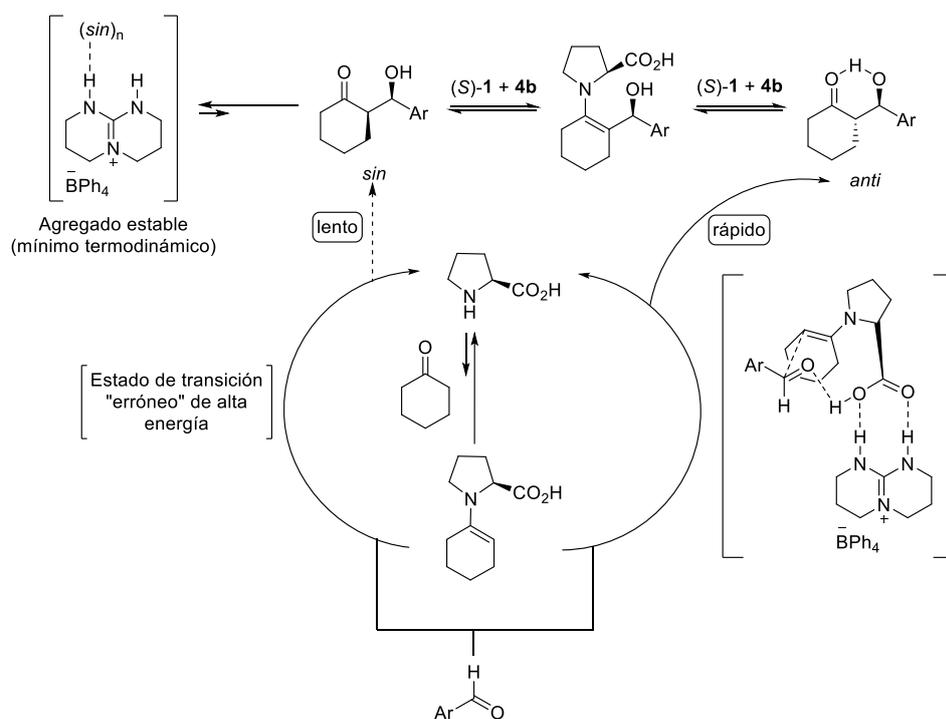


Figura 7. Combinaciones de (*S*)- o (*R*)-prolina y sal de guanidinio **4a** o **4b** para la preparación de las todas las posibles configuraciones espaciales del aldol representado.

Con el fin de racionalizar estas observaciones, se llevaron a cabo estudios cinéticos, cálculos teóricos (con el Dr. Francisco J. González; Universidad de Oviedo) y otros experimentos, recogiendo datos suficientes para poder establecer una propuesta mecanística. Así, se estableció que los conformeros *anti* provienen de un estado de transición tipo Zimmerman-Traxler,³³ estabilizado mediante la formación de un complejo supramolecular, de estequiometría 1:1, entre el catión guanidinio y la prolina. Por otro lado, se estableció que los aldoles *sin* se forman a través de un estado de transición “erróneo” de alta energía, de manera lenta y en pequeña cantidad. También se propuso que en ambos diastereoisómeros se encuentran en equilibrio, y pueden interconvertirse uno en otro a través de un intermedio común tipo enamina en el que se ha perdido un centro estereogénico, que es recuperado tras la hidrólisis (Esquema 8).

³³ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

Antecedentes bibliográficos

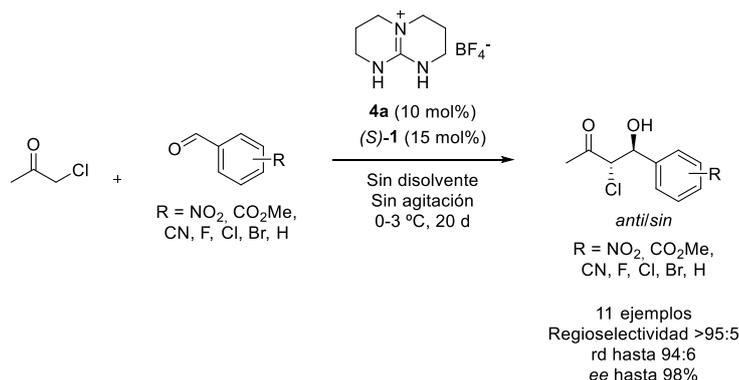


Esquema 8. Propuesta mecanística para la reacción aldólica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos catalizada por el sistema (S)-prolina **1**/tetrafenilborato de guanidinio **4b**.

Sin embargo, los cálculos DFT pusieron de manifiesto que los aductos *anti* son significativamente más estables que los correspondientes isómeros *sin*, estabilizándose los primeros a través de la formación de un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de la cetona y el grupo hidroxilo en posición β . Este hecho parece ir en contra de la evidencia experimental, según la cual cabría esperar una mayor estabilidad termodinámica del conformero *sin*. Alcanzado este punto, para explicar la inusual diastereoselectividad de nuestra transformación se consideró que el conformero *sin*, en las condiciones de reacción, es capaz de formar una red extensa de múltiples enlaces de hidrógeno, tanto con el catión como con el anión de la sal de guanidinio **4b**, que hace que el agregado resultante sea más estable que el propio aldol *anti*. Agregados similares ya han sido observados por el grupo en otras reacciones aldólicas.³⁴ Este postulado permitió también racionalizar los altos valores de exceso enantiomérico observados para ambos conformeros.

³⁴ Martínez-Castañeda, Á.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1976–1981.

Así pues, y utilizando la experiencia adquirida en el desarrollo de la reacción aldólica cruzada intermolecular entre cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos,^{31,32} nuestro grupo se planteó extender esta metodología al empleo de cloroacetona. De este modo se puso a punto un protocolo donde se suspendió (*S*)-prolina **1** (15 mol%), tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (10 mol%) y diferentes aldehídos aromáticos o heteroaromáticos en cloroacetona (10 equiv), la cual actuaría de reactivo y medio de reacción, evitando la utilización de disolventes. Se trabajó en un vial de reacción a una temperatura entre 0 y 3 °C dentro de un frigorífico estándar de laboratorio y sin ningún tipo de agitación mecánica, durante 20 días. Como resultado, se obtuvieron las correspondientes clorohidrinan con excelentes regio, diastereo y enantioselectividades (Esquema 9).³⁵



Esquema 9. Síntesis de clorohidrinan con el sistema catalítico (*S*)-prolina **1**/sal de guanidinio **4a**.

Estos resultados corroboraron la robustez y la reproducibilidad de esta metodología organocatalítica, ya que las reacciones llevadas a cabo sin la presencia de la sal de guanidinio **4a** dieron lugar a clorohidrinan con regio y diastereoselectividades menores, así como enantioselectividades muy pobres. Estos experimentos destacaron las virtudes de este tipo de aditivos en la reacción aldólica catalizada por prolina.

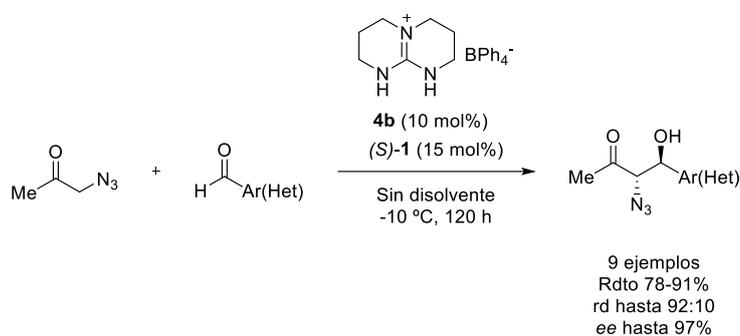
Alentados por este éxito, el grupo de investigación se planteó la síntesis de estructuras densamente funcionalizadas, como las α -azido- β -hidroxicetonas, moléculas de elevado valor al poder ser utilizadas como sintones en la construcción de otras de mayor complejidad.³⁶ La estrategia que se planteó para la obtención de estos compuestos fue una reacción aldólica cruzada entre α -azidocetona y aldehídos no enolizables. Las condiciones finales de reacción consistieron en la suspensión de

³⁵ Martínez-Castañeda, Á.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188–5190.

³⁶ Patonay, T.; Kónya, K.; Juhász-Tóth, É. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2797–2847.

Antecedentes bibliográficos

(*S*)-prolina **1** (10 mol%), tetrafenilborato de guanidinio **4b** (15 mol%) y un aldehído (1 equiv), en azidoacetona (10 equiv) a una temperatura de -10 °C durante 120 horas. Siguiendo este protocolo, se obtuvieron las correspondientes α -azido- β -hidroxicetonas de manera cuantitativa, con total regioselectividad y una buena diastereo y enantioselectividad (Esquema 10).³⁷



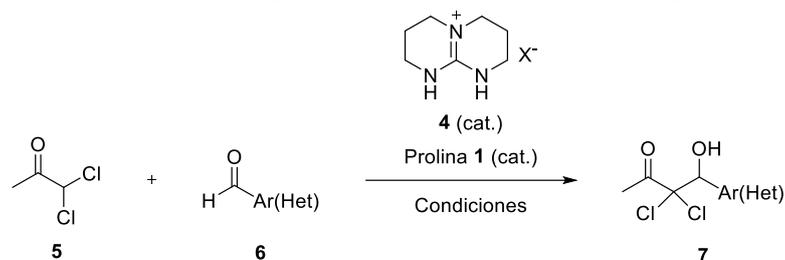
Esquema 10. Síntesis de α -azido- β -hidroxicetonas con el sistema catalítico (*S*)-prolina **1**/sal de guanidinio **4b**.

Nuevamente, para la comprobación de la necesidad del aditivo **4b**, se realizaron distintos experimentos de control en ausencia del cocatalizador observándose una importante reducción de la conversión, así como unos valores de diastereoselección más pobres que los anteriormente obtenidos. De esta manera, se confirmó la importancia de la adición de la sal de guanidinio. Ésta ya no solo es capaz de mejorar la capacidad catalítica y la selectividad de la prolina, sino que permite el desarrollo de transformaciones inéditas, como la que se ha mostrado en el Esquema 10, que no es posible llevar a cabo utilizando de manera exclusiva el aminoácido.

³⁷ Martínez-Castañeda, Á.; Kędziora, K.; Lavandera, I.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2598.

1.2 OBJETIVOS

Tras la exitosa aplicación del sistema catalítico prolina/sal de guanidinio a diversas reacciones aldólicas cruzadas, todas con excelentes resultados, nos propusimos seguir explorando nuestra metodología en la síntesis de moléculas altamente funcionalizadas. En esta ocasión el objetivo fue la síntesis de α,α -dicloro- β -hidroxicetonas, **7**, resultantes de la transformación entre la α,α -dicloroacetona **5** y aldehídos aromáticos o heteroaromáticos **6** (Esquema 11). De igual modo, se propuso como objetivo el estudio de su mecanismo en profundidad, con el propósito de clarificar la función que juega el aditivo en la reacción que se produce.



Esquema 11. Síntesis de α,α -dicloro- β -hidroxicetonas, **7**, con el sistema catalítico prolina **1**/sal de guanidinio **4**.

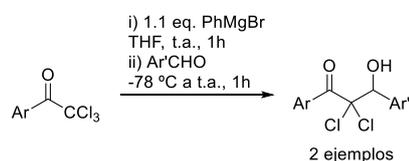
Discusión de resultados

1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

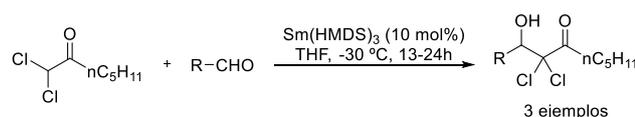
Tras marcar el objetivo de ampliar el rango de aplicación del sistema catalítico cooperativo prolina/sal de guanidinio se pretendió desarrollar una metodología de obtención de α,α -dicloro- β -hidroxicarbonilos **7**, de elevado valor sintético. El interés de este tipo de compuestos se debe a que están densamente funcionalizadas, lo que los convierte en sintones derivables a otros productos de mayor complejidad.

En contraste con la preparación de los correspondientes ésteres,³⁸ el número de metodologías desarrolladas para la síntesis de estos compuestos **7** no es amplio. En ellas es habitual el uso de reactivos organometálicos³⁹ o especies reactivas de metales de transición,⁴⁰ lo que restringe su aplicabilidad al producirse problemas de incompatibilidad con ciertos grupos funcionales de alta sensibilidad. Cabe destacar que cuando se comenzó esta investigación existía un único estudio a cerca de la preparación de α,α -dicloro- β -hidroximetilcetonas, donde se describen únicamente dos ejemplos (Esquema 12).⁴¹

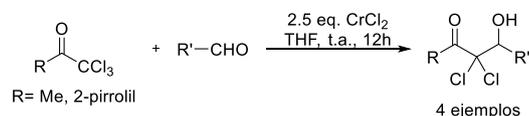
a) Hall y colaboradores



b) Shibasaki y colaboradores



c) Falck y colaboradores



Esquema 12. Metodologías para la preparación de α,α -dicloro- β -hidroxicetonas.

Para iniciar el estudio de la reacción del Esquema 11 se tomó como sustrato modelo 4-nitrobenzaldehído **6a** evitándose el uso de cualquier disolvente orgánico, a excepción de la utilización de un exceso de la α,α -dicloroacetona **5**, la cual actúa

³⁸ Concellón, J. M.; Huerta, M.; Llavona, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4665–4667.

³⁹ Essa, A. H.; Lerrick, R. I.; Çiftçi, E.; Harrington, R. W.; Waddell, P. G.; Clegg, W.; Hall, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5793–5803.

⁴⁰ Sasai, H.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2661–2664.

⁴¹ Falck, J. R.; Bandyopadhyay, A.; Barma, D. K.; Shin, D.-S.; Kundu, A.; Krishna Kishore, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3039–3042.

simultáneamente como reactivo y medio de reacción. Esta estrategia se utilizó en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación con excelentes resultados.^{31,32,35,37}

Inicialmente, y considerando nuestra experiencia previa con este tipo de sistemas catalíticos,^{35,37} se suspendió (*S*)-prolina **1** (15 mol%), tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (10 mol%) y 4-nitrobenzaldehído **6a** en un exceso moderado de α,α -dicloroacetona **5** (10 equiv. respecto al aldehído). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 días, dando lugar a la correspondiente α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona **7a** con una conversión del 14% junto al aldehído de partida **6a** (54%) y productos secundarios no identificables (Tabla 1, entrada 1). La cetona **7a** obtenida fue racémica, a pesar de que se empleó un organocatalizador quiral.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para el sistema catalítico prolina **1**/sal de guanidinio **4a** en la síntesis de la cetona **7a**.^a

Entrada	Conversión (%) ^b
1 ^{c,e}	14
2 ^{d,e}	97
3 ^d	>99 (91)
4 ^{d,f}	13

^a Condiciones generales de reacción: 4-nitrobenzaldehído **6a** (0.2 mmol), dicloroacetona **5** (2.0 mmol), prolina **1** (15 mol%), **4a** (10 mol%), sin disolvente. Las mezclas de reacción se dejaron en el interior de una nevera estándar (0-3 °C) sin agitación durante 20 días. ^b Determinado mediante espectroscopía ¹H RMN sobre el crudo de reacción empleando CHBr₃ (9 μ L, 0.103 mmol) como patrón interno. Entre paréntesis, rendimiento aislado del producto en forma analíticamente pura. ^c Reacción realizada en presencia de (*S*)-**1**. ^d Reacción realizada en presencia de *rac*-**1**. ^e Reacción agitada a 0 °C durante 20 días. ^f Reacción realizada sin la adición de la sal de guanidinio **4a**.

Discusión de resultados

Teniendo en cuenta la falta de enantioselectividad del proceso se decidió llevar a cabo la misma transformación con *rac*-**1** y la correspondiente sal de guanidinio **4a**, en condiciones análogas. Sorprendente e inesperadamente el producto **7a** alcanzó una conversión de 97% (Tabla 1, entrada 2). Al tratarse de un tiempo de reacción relativamente largo se realizaron diversos experimentos con el fin de poder trabajar empleando tiempos menores. Sin embargo, o bien no se alcanzó conversión total o se obtuvo una mezcla compleja como crudo de reacción. Considerando la duración de 20 días para conversión completa, se suspendió el aldehído **6a**, la *rac*-**1** (15 mol%) y la sal de guanidinio **4a** (10 mol%) en dicloroacetona **5**, en un tubo cerrado y éste, a su vez, se dejó dentro de una nevera estándar de laboratorio a una temperatura entre 0 y 3 °C sin ninguna fuente de agitación mecánica ni orbital. Bajo estas condiciones el aldol **7a** se obtuvo en una conversión superior al 99%, siendo aislado en su forma analítica pura con un rendimiento del 91% tras ser filtrado por sílica (Tabla 1, entrada 3).

Cuando se utilizó como catalizador únicamente *rac*-**1** en las condiciones de reacción anteriores la transformación se volvió extremadamente lenta, alcanzando únicamente una conversión del 13% del aldol **7a** tras 20 días (Tabla 1, entrada 4). Este hecho demostró la necesaria participación de la sal de guanidinio **4a** en el curso de la reacción, haciendo posible una transformación que no es favorable con la única contribución de la prolina, como ya ha sido reportado con anterioridad en otros ejemplos.³¹

Al considerar que ni la α,α -dicloroacetona **5** ni el aldehído **6a** presentan ningún tipo de información estereoquímica resultaba intrigante el hecho de que la reacción aldólica cruzada fuese ineficiente con (*S*)-**1** pero tuviese lugar de manera efectiva con la forma racémica del aminoácido **1**. Tras una profunda y exhaustiva revisión de la literatura no se encontraron otros sistemas catalíticos con un comportamiento similar. Por ello, se consideró que este fenómeno requería ser estudiado al tratarse de una situación atípica.²⁸ Asimismo, resultaba una ocasión idónea para completar los estudios mecanísticos del papel de los aditivos en las reacciones cocatalizadas por el sistema prolina/sal de guanidinio. Este conocimiento permitiría alcanzar las herramientas necesarias para diseñar sistemas catalíticos cooperativos más eficientes, particularmente en reacciones asimétricas.⁴²

Se decidió diseñar diferentes experimentos con el fin de clarificar la naturaleza de la especie catalítica involucrada en esta transformación. Los estudios planteados se subdividen en dos grupos que persiguen dos metas distintas: (a) la determinación de la actividad catalítica del sistema cooperativo prolina/sal de guanidinio, (b) el

⁴² Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.

análisis profundo de las diferencias entre las mezclas de reacción que implican la participación de (*S*) o *rac*-prolina.

1.3.1 Estudio de actividad catalítica del sistema prolina/sal de guanidinio

Para poder determinar la actividad catalítica del sistema se llevaron a cabo una serie de experimentos en las condiciones optimizadas (Tabla 1, entrada 3), adicionando 4-nitrobenzaldehído **6a** sobre la cetona **5**, en presencia de la sal de guanidinio **4a** (10 mol%) y diferentes mezclas de prolina (15 mol%) en las que varía el exceso enantiomérico del aminoácido utilizado. Estas mezclas del aminoácido se prepararon a partir de *rac*-**1** a la que se añadió una cantidad calculada de aminoácido enantiopuro, bien (*S*) o (*R*), en función del exceso enantiomérico requerido.

De los resultados obtenidos, representados en la Figura 8, se observó que existe un importante efecto no lineal negativo para esta transformación.⁴³ La obtención del producto **7a** se vio severamente perjudicada cuando el aminoácido empleado como catalizador superaba el umbral de $\pm 25\%$ *ee*, tanto para prolina enriquecida en el enantiómero (*S*) como en el (*R*). En cada uno de los experimentos representados en la Figura 8 el producto α,α -dicloro- β -hidroxicetona **7a** obtenido fue racémico y, sorprendentemente, la transformación cuantitativa se alcanzó únicamente al emplear una combinación de *rac*-prolina y sal de guanidinio **4a**.

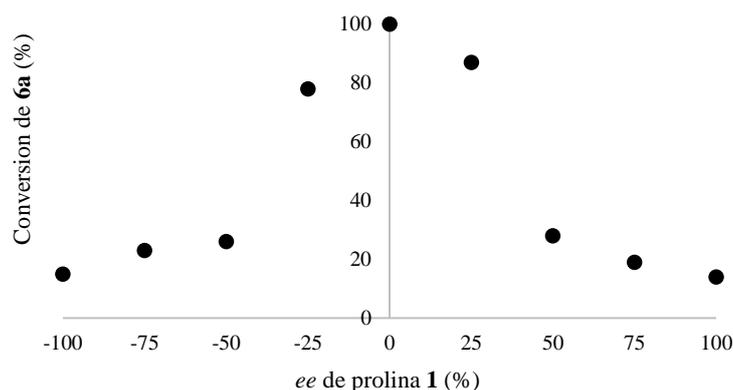
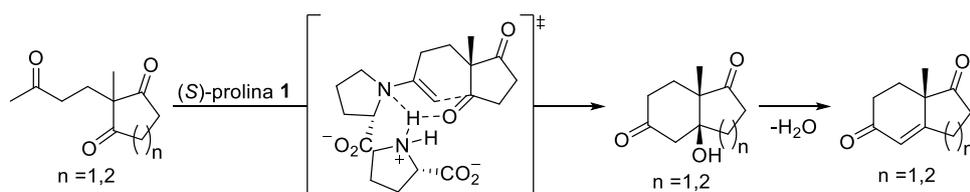


Figura 8. Representación de la conversión del 4-nitrobenzaldehído **6a**, en α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona **7a**, frente al exceso enantiomérico de la prolina utilizada como catalizador. +100% *ee* implica (*S*)-(+)-prolina enantiopura, mientras -100% *ee* indica (*R*)-(-)-prolina enantiopura. Los puntos representados son la media de dos experimentos individuales.

⁴³ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494.

Discusión de resultados

Con anterioridad, y en un intento de comprender el mecanismo de la reacción aldólica catalizada por prolina, los grupos de Agami y Kagan observaron efectos no lineales en este tipo de transformaciones aplicadas a la preparación de cetonas Wieland-Miescher.⁴⁴ Sus resultados determinaban un exceso enantiomérico del producto menor del esperado. Para poder explicar los datos obtenidos se planteó la participación de más de una unidad de prolina en los estados de transición implicados en estas transformaciones (Esquema 13). Así pues, propusieron un mecanismo a través de un intermedio de tipo enamina, proveniente de la primera unidad de prolina y cuya configuración absoluta será la que fije la distribución espacial del producto. La segunda unidad de prolina necesaria tendría un papel de asistencia al estado de transición para poder dar lugar al producto final, como agente de transferencia de protones.

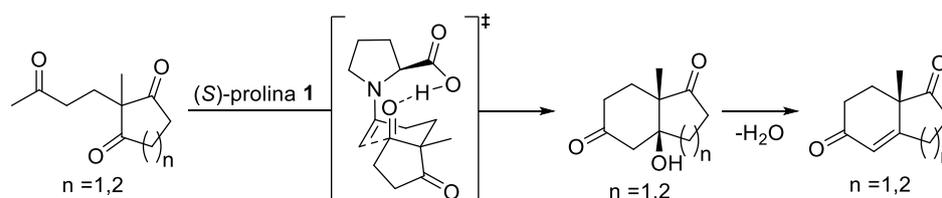


Esquema 13. Estado de transición propuesto por Agami y colaboradores para la reacción aldólica intramolecular catalizada por (S)-prolina **1** (Referencia 44).

Sin embargo, recientes estudios experimentales y teóricos llevados a cabo por List y Houk contravinieron este supuesto, determinando que la reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina presenta una cinética de primer orden y una relación lineal entre los excesos enantioméricos del catalizador y el producto. De este estudio se dedujo la participación de una única molécula de prolina en el mecanismo, el cual transcurre a través de una enamina según un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler (Esquema 14).⁴⁵

⁴⁴ (a) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *1*, 441–442; (b) Puchot, C.; Agami, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357; (c) Agami, C.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2037–2042; (d) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501–1504; (e) Agami, C.; Puchot, C. *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341–343.

⁴⁵ Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.



Esquema 14. Estado de transición propuesto por List y colaboradores para la reacción aldólica intramolecular catalizada por (*S*)-prolina **1** (Referencia 45).

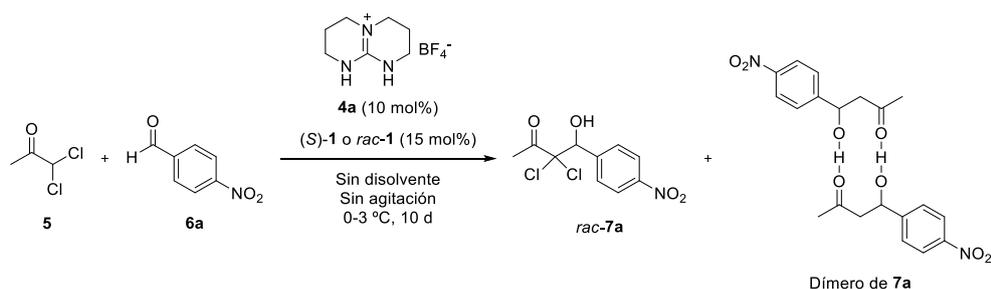
1.3.2 Experimentos *Diffusion Ordered Spectroscopy* (DOSY)

Con el propósito de comprender la naturaleza del sistema catalítico se decidió estudiar el transcurso de la reacción aldólica cruzada entre α,α -dicloroacetona **5** y 4-nitrobenzaldehído **6a** mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) trabajando con campos magnéticos altos. Para ello, se prepararon diferentes muestras que contenían cetona **5** (4.0 mmol), aldehído **6a** (0.4 mmol), tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (0.04 mmol), y prolina (0.06 mmol, bien (*S*)-**1** o *rac*-**1**) en tubos cerrados, que se colocaron en el interior de un refrigerador estándar de laboratorio a una temperatura en torno a 0-3 °C, sin ningún tipo de agitación mecánica. Después de 10 días, las mezclas de reacción eran homogéneas a la vista, pero, por precaución, su contenido fue filtrado a través de algodón y transferido a un tubo de RMN, incluyendo un capilar coaxial conteniendo óxido de deuterio.⁴⁶ Afortunadamente, y a pesar de que las muestras contenían un exceso de un medio no deuterado (α,α -dicloroacetona, **5**), se consiguió registrar un espectro de ¹H RMN con buena resolución a 600 MHz, lo que permitió inferir diferencias entre la composición de la muestra que contenía (*S*)-prolina y la que contenía *rac*-prolina. La relación entre el aldehído no reaccionado **6a** y el producto de reacción, β -hidroxicetona **7a**, fue de 28:72 para la reacción catalizada por *rac*-prolina mientras que esta relación se invirtió en la reacción catalizada por (*S*)-prolina (72:28). Además, se observó una

⁴⁶ Iwashita, T.; Konuma, T.; Harada, E.; Mori, S.; Sugase, K. *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 729–733.

Discusión de resultados

cantidad significativa de producto secundario, que fue identificado como una especie dimérica derivada de la hidroxiketona **7a** (Esquema 15).



Esquema 15. Mezclas de reacción analizadas mediante ^1H RMN tras 10 días de reacción.

Las mismas muestras se retornaron de nuevo al refrigerador y después de 10 días más se utilizaron para registrar nuevos espectros de ^1H RMN. De este modo, transcurridos 20 días en total, la muestra que contenía *rac*-prolina mostró una conversión casi completa (**6a**:**7a**, 5:95), mientras que aquella que contenía el aminoácido quiral prácticamente no había progresado, tal y como se puede observar en la Figura 9.

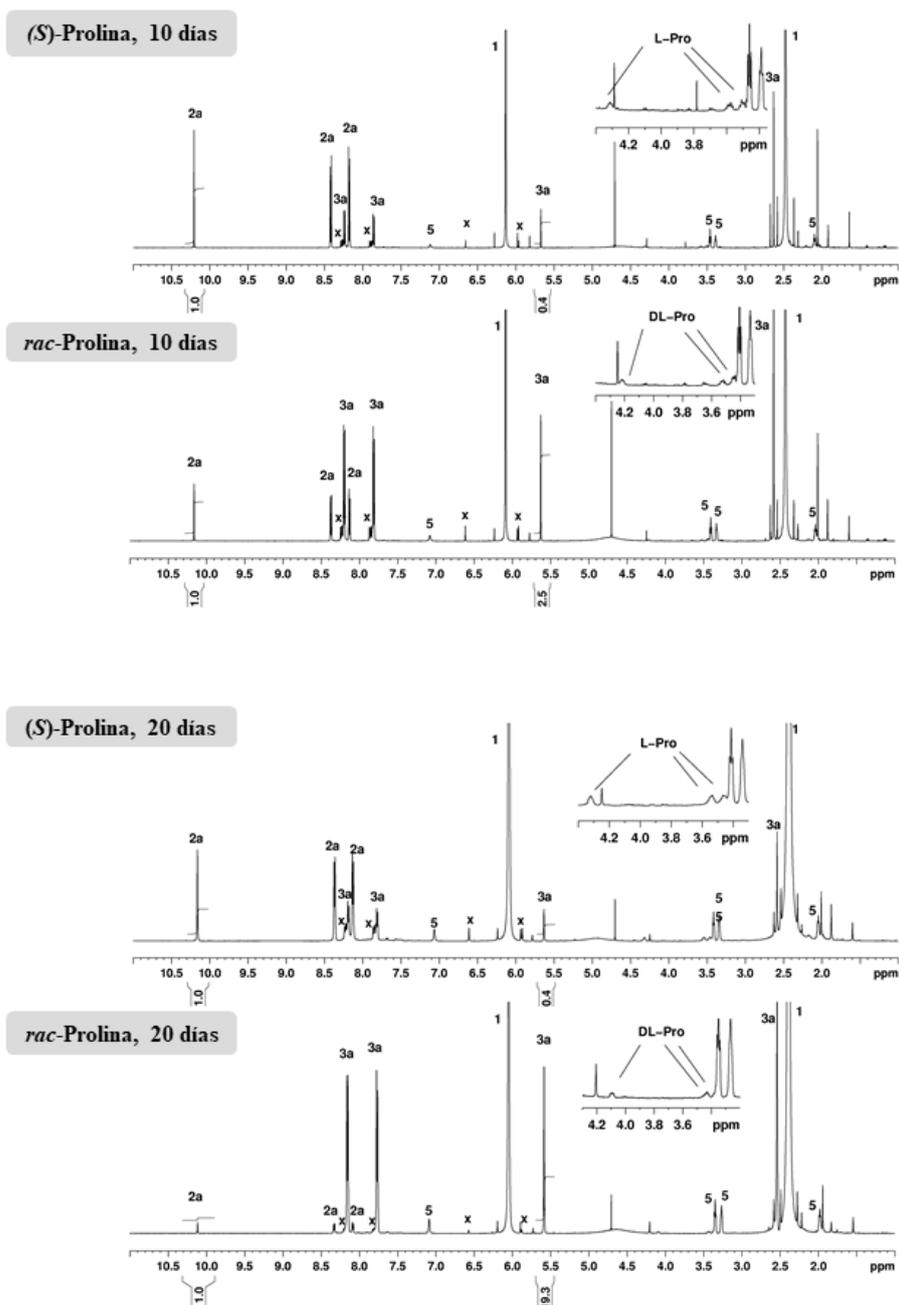


Figura 9. Espectros de ^1H RMN (600 MHz, 298 K) registrados después de 10 días (superior) y 20 días (inferior). La asignación de las señales de dicloroacetona **5**, aldehído **6a**, aducto aldólico **7a**, sal de guanidinio **4a**, y prolina **1** se indica en el espectro, donde se incluyen las ampliaciones de las señales pertenecientes a la prolina.

Discusión de resultados

Una observación más detallada del espectro representado en la Figura 9 reveló más diferencias. Los desplazamientos químicos de las señales asignadas a los átomos de hidrógeno que definen el estereocentro de la prolina son diferentes en cada una de las mezclas de reacción, con un desapantallamiento de 0.2 ppm para la muestra que contiene (*S*)-prolina. Esta discrepancia, aunque pequeña, es bastante significativa ya que el organocatalizador, (*S*)-prolina o *rac*-prolina, y la sal de guanidinio **4a** están presentes en la misma cantidad en ambas muestras analizadas. De este modo, se consideró llevar a cabo experimentos de espectroscopía de ^1H y ^{19}F RMN DOSY de las mezclas catalizadas por *rac*-prolina y (*S*)-prolina tratando de confirmar la existencia de agregados moleculares participantes en el proceso catalítico que explicasen las diferencias experimentales observadas.

Los experimentos DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy)⁴⁷ son una herramienta de la espectroscopía de RMN que permite estimar el tamaño de una molécula en disolución a partir de su coeficiente de difusión, lo que ha permitido aplicarla con éxito en la identificación y estudio de interacciones mediante enlaces de hidrógeno⁴⁸, y en la detección de dímeros y otros estados de agregación.⁴⁹ El coeficiente de difusión (*D*) de una molécula medido en una muestra de RMN es una propiedad traslacional que la ecuación Stokes-Einstein (Ecuación 1) relaciona con el radio hidrodinámico de la molécula en disolución.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_H}$$

D: coeficiente de difusión ($\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
 k_B : constante de Boltzmann ($\text{Kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$)
T: temperatura absoluta (K)
 η : viscosidad del medio ($\text{cp} = \text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
 r_H : radio hidrodinámico (m)

Ecuación 1. Ecuación de Stokes-Einstein.

Como se deduce de la Ecuación 1, si dos moléculas de distinto tamaño están presentes en la disolución que va a ser analizada, se puede establecer una relación inversa entre el cociente de sus coeficientes de difusión y sus radios hidrodinámicos

⁴⁷ (a) Johnson, C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203–256; (b) Morris, K. F.; Johnson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139–3141.

⁴⁸ (a) Kapur, G. S.; Cabrita, E. J.; Berger, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7181–7185; (b) Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, S142–S148; (c) De Carvalho, E. M.; Velloso, M. H. R.; Tinoco, L. W.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Magn. Reson.* **2003**, *164*, 197–204; (d) Brand, T.; Cabrita, E. J.; Berger, S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 159–196; (e) Díez, J.; Gimeno, J.; Merino, I.; Rubio, E.; Suárez, F. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4868–4881.

⁴⁹ (a) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228–10229; (b) Viel, S.; Mannina, L.; Segre, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2515–2519; (c) Schlörer, N. E.; Cabrita, E. J.; Berger, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 107–109; (d) Allouche, L.; Marquis, A.; Lehn, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7520–7525; (e) Pérez, A.; De Saá, D.; Ballesteros, A.; Serrano, J. L.; Sierra, T.; Romero, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10271–10279.

$(D_a/D_b = r_{Hb}/r_{Ha})$. Además, considerando que las dos moléculas tienen una forma esférica, esta relación puede ser extendida a la relación volumétrica entre ambas,⁵⁰ $[(D_a/D_b) = (V_{Hb}/V_{Ha})^{1/3}]$, incluso se puede estimar la relación entre el peso molecular de las mismas $[(D_a/D_b) = (MW_b/MW_a)^{1/3}]$.

Con el fin de evaluar la naturaleza de las especies presentes en las mezclas de reacción se llevaron a cabo experimentos de espectroscopía de ^1H y ^{19}F DOSY a dos muestras de RMN que contenían tetrafluoroborato de guanidinio **4a** y prolina, bien *rac*-prolina (muestra **M1**) o (*S*)-prolina (muestra **M2**), disueltos en α,α -dicloroacetona **5**, en la misma proporción que la utilizada en los experimentos de la Tabla 1, entrada 3. Adicionalmente, se consideró el empleo de tetrafluoroborato de tetrabutilamonio (NBu_4BF_4), **8**, como compuesto de referencia para estudiar la influencia que ejercen los motivos NH del catión de guanidinio sobre el comportamiento de la prolina en términos de difusión. A diferencia del catión guanidinio de la sal **4a**, NBu_4^+ no posee motivos NH y, como consecuencia, no puede establecer contactos mediante enlace de hidrógeno ni con el anión BF_4^- ni con la prolina, por lo que está presente en disolución como una unidad monomérica discreta. Así, el cálculo del radio de NBu_4^+ mediante DOSY y su correlación con los datos reportados en la bibliografía, en caso de ser semejantes, permitirían confirmar la rigurosidad de las medidas realizadas. De este modo, se preparó un segundo par de muestras en las condiciones mencionadas anteriormente, pero reemplazando la sal de guanidinio **4a** por NBu_4BF_4 **8** (muestras **M3** y **M4**). Finalmente, se prepararon dos disoluciones estándar que contenían o tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (0.04 mmol) (muestra **M5**) o NBu_4BF_4 **8** (0.04 mmol) (muestra **M6**), en ambos casos disueltos en α,α -dicloroacetona **5** (4.0 mmol).

La Tabla 2 y la Tabla 3 recogen los coeficientes de difusión medidos por ^1H y ^{19}F DOSY y los radios hidrodinámicos de las especies detectadas en disolución para las muestras **M1**, **M2** y **M5** (Tabla 2) y **M3**, **M4** y **M6** (Tabla 3). El cálculo de los radios hidrodinámicos se llevó a cabo a través de la ecuación de Stokes-Einstein. Para ello, previamente, se determinó la viscosidad del medio de reacción, α,α -dicloroacetona, 1.168 cp, empleando para tal efecto un viscosímetro Ostwald (ver Anexo I).

⁵⁰ (a) Valentini, M.; Pregosin, P. S.; Riegerger, H. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2000**, 4507–4510; (b) Crutchfield, C. A.; Harris, D. J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 463–468; (c) Ciancaleoni, G.; Di Maio, I.; Zuccaccia, D.; Macchioni, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 489–496; (d) Biasiolo, L.; Belpassi, L.; Ciancaleoni, G.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Polyhedron* **2015**, *92*, 52–59.

Tabla 2. Datos de los experimentos de ^1H y ^{19}F DOSY RMN realizados sobre las muestras **M1**, **M2**, **M5**.^a

	Muestra M1 ^b			Muestra M2 ^c			Muestra M5 ^d		
	(<i>rac</i> -prolina + sal de guanidinio 4a)	((<i>S</i>)-prolina + sal de guanidinio 4a)	(sal de guanidinio 4a)	(<i>rac</i> -prolina + sal de guanidinio 4a)	((<i>S</i>)-prolina + sal de guanidinio 4a)	(sal de guanidinio 4a)	(<i>rac</i> -prolina + sal de guanidinio 4a)	((<i>S</i>)-prolina + sal de guanidinio 4a)	(sal de guanidinio 4a)
	$\log D$ (m^2/s)	D ($10^{-10} \text{m}^2/\text{s}$)	r_H (Å)	$\log D$ (m^2/s)	D ($10^{-10} \text{m}^2/\text{s}$)	r_H (Å)	$\log D$ (m^2/s)	D ($10^{-10} \text{m}^2/\text{s}$)	r_H (Å)
Guanidinio ⁺	-9.40	3.98	4.69	-9.41	3.89	4.80	-9.31	4.89	3.81
Guanidinio ⁺ NH	-9.04	9.12	-	-9.19	6.46	-	-9.29	5.13	3.64
BF_4^-	-9.30	5.01	3.73	-9.36	4.36	4.28	-9.28	5.25	3.56
Prolina	-9.55	2.82	6.63	-9.62	2.40	7.79	-	-	-
Disolvente ^e	-9.00	-	-	-9.00	-	-	-9.00	-	-

^a Condiciones generales: los experimentos DOSY fueron llevados a cabo en un espectrómetro de 400 MHz, a 298 K. DOSY es medido en escala logarítmica. La exactitud de la medida es ± 0.01 unidad. ^b Muestra **M1**: preparada con tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (0.04 mmol) y *rac*-prolina (0.06 mmol), disueltos en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^c Muestra **M2**: preparada con tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (0.04 mmol) y (*S*)-prolina (0.06 mmol), disueltos en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^d Muestra **M5**: preparada con tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (0.04 mmol), disuelto en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^e El coeficiente de difusión del disolvente fue similar en los tres experimentos, garantizando que la viscosidad del medio no cambió. De este modo, las diferencias observadas entre las muestras **M1**, **M2** y **M5** son consecuencia de interacciones intermoleculares.

Tabla 3. Datos de los experimentos de RMN DOSY ^1H y ^{19}F realizados sobre las muestras **M3**, **M4**, **M6**.^a

	Muestra M3 ^b			Muestra M4 ^c			Muestra M6 ^d		
	$\log D$ (m^2/s)	D (10^{-10} m^2/s)	r_{H} (Å)	$\log D$ (m^2/s)	D (10^{-10} m^2/s)	r_{H} (Å)	$\log D$ (m^2/s)	D (10^{-10} m^2/s)	r_{H} (Å)
NBu_4^+	-9.40	3.98	4.69	-9.40	3.98	4.69	-9.40	3.98	4.69
BF_4^-	-9.29	5.13	3.64	-9.30	5.01	3.73	-9.27	5.37	3.48
Prolina	-9.59	2.57	7.27	-9.60	2.51	7.44	-	-	-
Disolvente ^e	-9.00	-	-	-9.00	-	-	-9.00	-	-

^a Condiciones generales: los experimentos DOSY fueron llevados a cabo en un espectrómetro de 400 MHz, a 298 K. DOSY es medido en escala logarítmica. La exactitud de la medida es ± 0.01 unidad. ^b Muestra **M3**: preparada con NBu_4BF_4 **8** (0.04 mmol) y *rac*-prolina (0.06 mmol), disueltos en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^c Muestra **M4**: preparada con NBu_4BF_4 **8** (0.04 mmol) y (*S*)-prolina (0.06 mmol), disueltos en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^d Muestra **M6**: preparada con NBu_4BF_4 **8** (0.04 mmol), disuelto en α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (4.0 mmol). ^e El coeficiente de difusión del disolvente fue similar en los tres experimentos, garantizando que la viscosidad del medio no cambió.

Discusión de resultados

Los picos de cruce del espectro DOSY proporcionan el valor del coeficiente de difusión ($\log D$) de la molécula a la que pertenecen las señales observadas en el espectro de ^1H RMN. Cuando el espectro de ^1H RMN corresponde a una mezcla de compuestos, las señales de dicho espectro monodimensional se resuelven en la dimensión vertical del espectro DOSY de acuerdo con su coeficiente de difusión, de modo que las resonancias pertenecientes a una misma molécula, complejo o par iónico aparecen alineadas en una fila con un único valor de $\log D$. Las siguientes figuras reproducen los espectros registrados para la muestra **M3** (Figuras 10 y 12), la muestra **M4** (Figuras 11 y 12) y la muestra **M6** (Figura 13).

En los correspondientes espectros de ^1H DOSY para las muestras **M3** y **M4** (Figuras 10 y 11), se pudo observar cómo el aminoácido difunde más lento que el catión NBu_4^+ de la sal **8**. Esta observación es compatible con que la prolina se encuentre agregada en una especie de mayor tamaño que el catión NBu_4^+ . Los valores de los coeficientes de difusión medidos para *rac*-prolina y (*S*)-prolina correspondieron a especies en disolución cuyos radios hidrodinámicos serían 7.27 Å y 7.44 Å, respectivamente (Tabla 3). Estos valores son significativamente superiores a los radios calculados desde las estructuras de rayos X del aminoácido [$r_{\text{X-ray}}$ (*rac*-**1**) = 3.187 Å, y $r_{\text{X-ray}}$ ((*S*)-**1**) = 3.218 Å],⁵¹ y, por consiguiente, para el valor esperado de unidades monoméricas discretas de prolina en disolución. Así, estos resultados respaldaron la hipótesis de que *rac*-prolina y (*S*)-prolina exhibiesen un alto nivel de autoagregación molecular en disolución de α,α -dicloroacetona, pudiendo calcular el nivel de agregación a partir de los datos del compuesto de referencia NBu_4BF_4 .

En este sentido, los datos obtenidos en los espectros de ^1H y ^{19}F DOSY para la sal **8** en disolución de α,α -dicloroacetona (Tabla 3, muestra **M6**) concordaron con lo que cabría esperar para la difusión del catión NBu_4^+ y el anión BF_4^- por separado (Figura 13). Además, el radio hidrodinámico calculado a partir del espectro de ^{19}F DOSY (Figura 13) para el anión BF_4^- ($r_{\text{H}} = 3.48$ Å) presenta un valor muy próximo al radio calculado para este mismo anión mediante difracción de rayos X de la sal NPr_4BF_4 (3.43 Å), estructuralmente análoga a la sal utilizada como compuesto de referencia.⁵²

El análisis de los espectros ^1H DOSY de las muestras **M3** (Figura 10), **M4** (Figura 11) y **M6** (Figura 13) también mostró que el coeficiente de difusión del catión tetrabutilamonio (NBu_4^+) no estaba influenciado por la presencia de *rac*-

⁵¹ (a) Seijas, L. E.; Delgado, G. E.; Mora, A. J.; Fitch, A. N.; Brunelli, M. *Powder Diffr.* **2010**, *25*, 235–240; (b) Myung, S.; Pink, M.; Baik, M. H.; Clemmer, D. E. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **2005**, *61*, 506–508.

⁵² (a) Giuseppetti, G.; Mazzi, F.; Tadini, C.; Ferloni, P.; Zabinska, G.; Torre, S. *Kristallogr.* **1997**, *212*, 367–371; (b) Zhao, Y. H.; Abraham, M. H.; Zissimos, A. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7368–7373.

prolina o (*S*)-prolina, ya que presentó el mismo valor en los tres casos: $\log D_{\text{NBu}_4} = -9.40$ m²/s (Tabla 3). Así, la interacción de NBu₄⁺ con el agregado del aminoácido quedó descartada, pudiéndose tomar el catión NBu₄⁺ como una referencia válida para estimar el tamaño de los clústeres de prolina que se han mencionado anteriormente.

Discusión de resultados

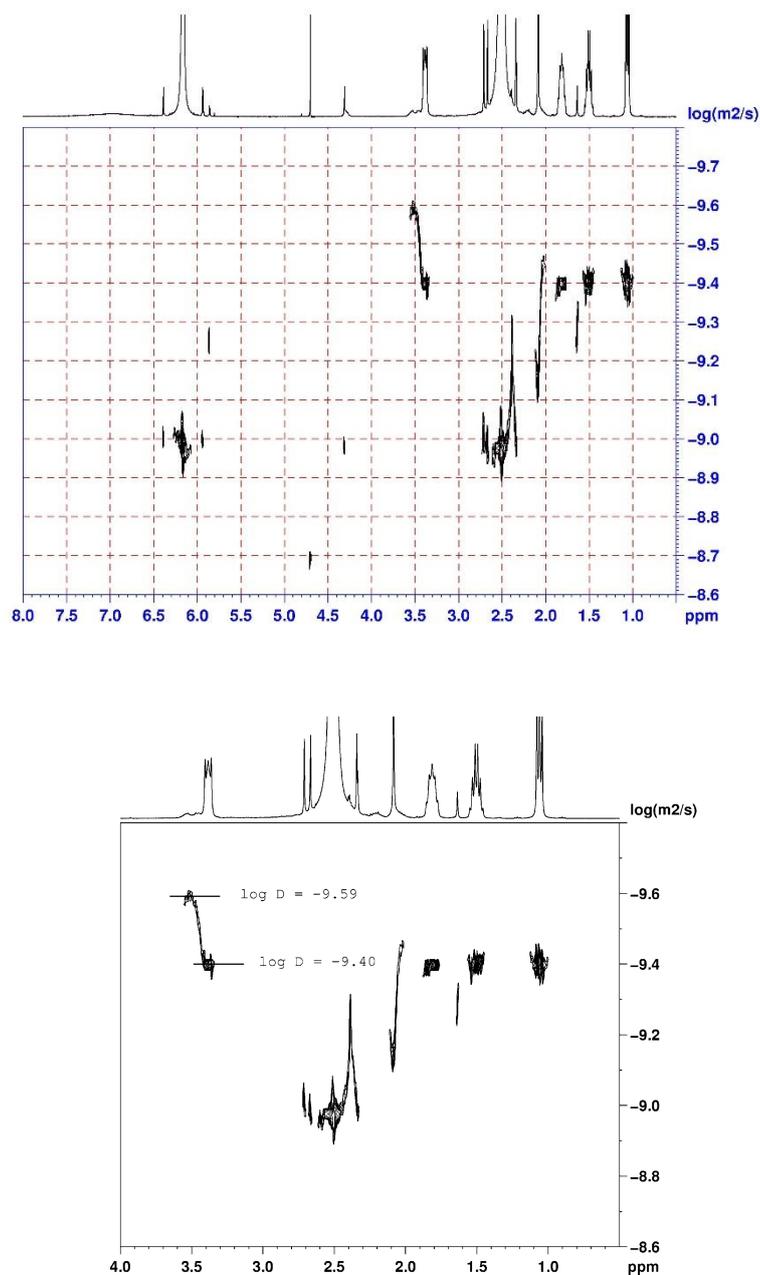


Figura 10. Superior: espectro ¹H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M3**. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para *rac-1* (log *D* = - 9.59) y el catión NBu₄⁺ de la sal **8** (log *D* = - 9.40).

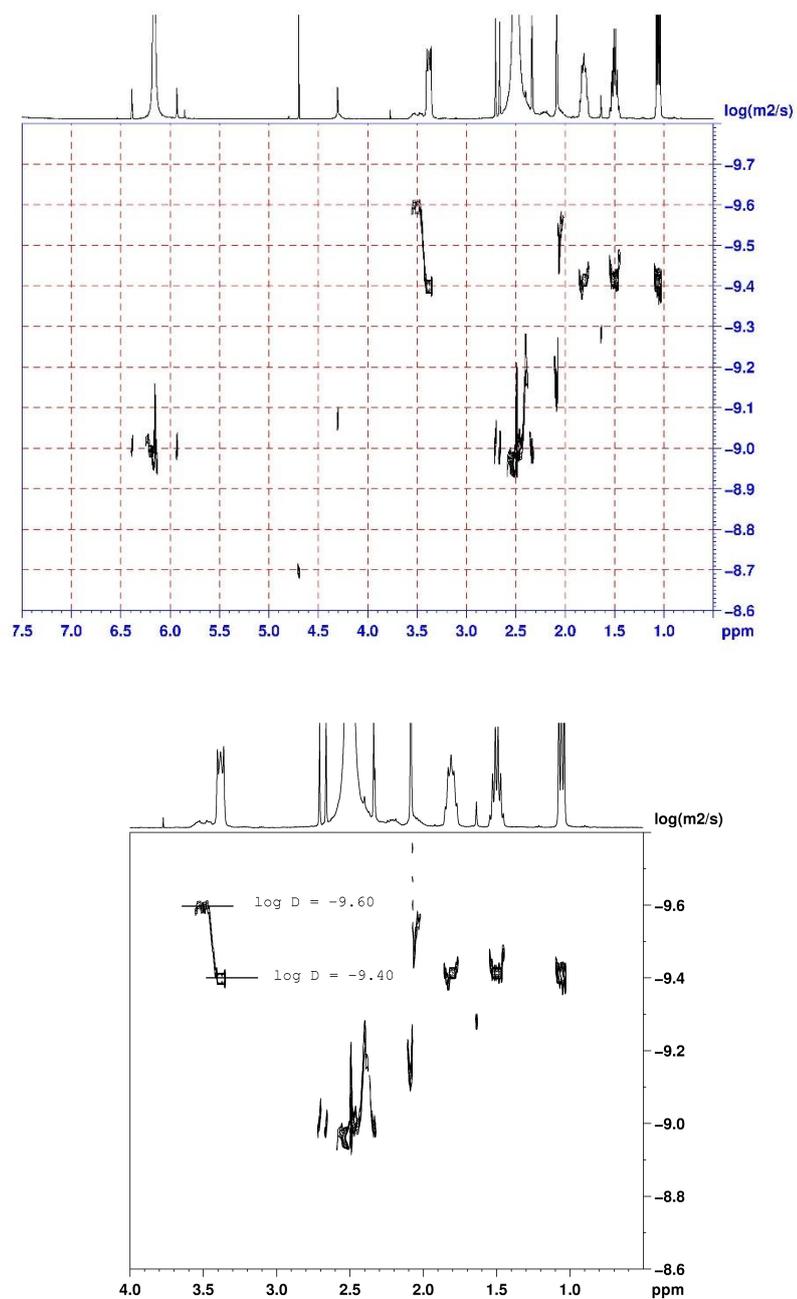


Figura 11. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M4**. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para (*S*)-**1** ($\log D = -9.60$) y el catión NBu_4^+ de la sal **8** ($\log D = -9.40$).

Discusión de resultados

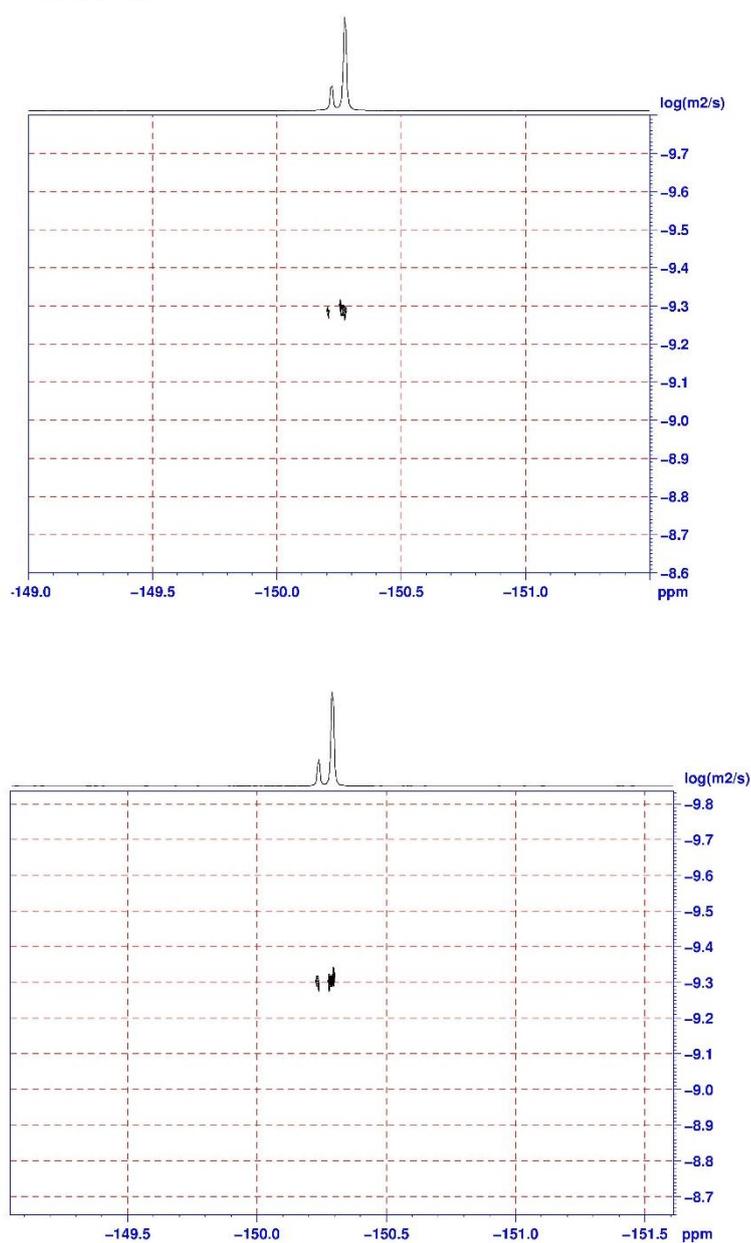


Figura 12. Superior: espectro ¹⁹F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M3**. Inferior: espectro ¹⁹F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M4**. En ambos espectros se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF₄⁻ de la sal **8** (log $D = -9.29$ para la muestra **M3** y log $D = -9.30$ para la muestra **M4**).

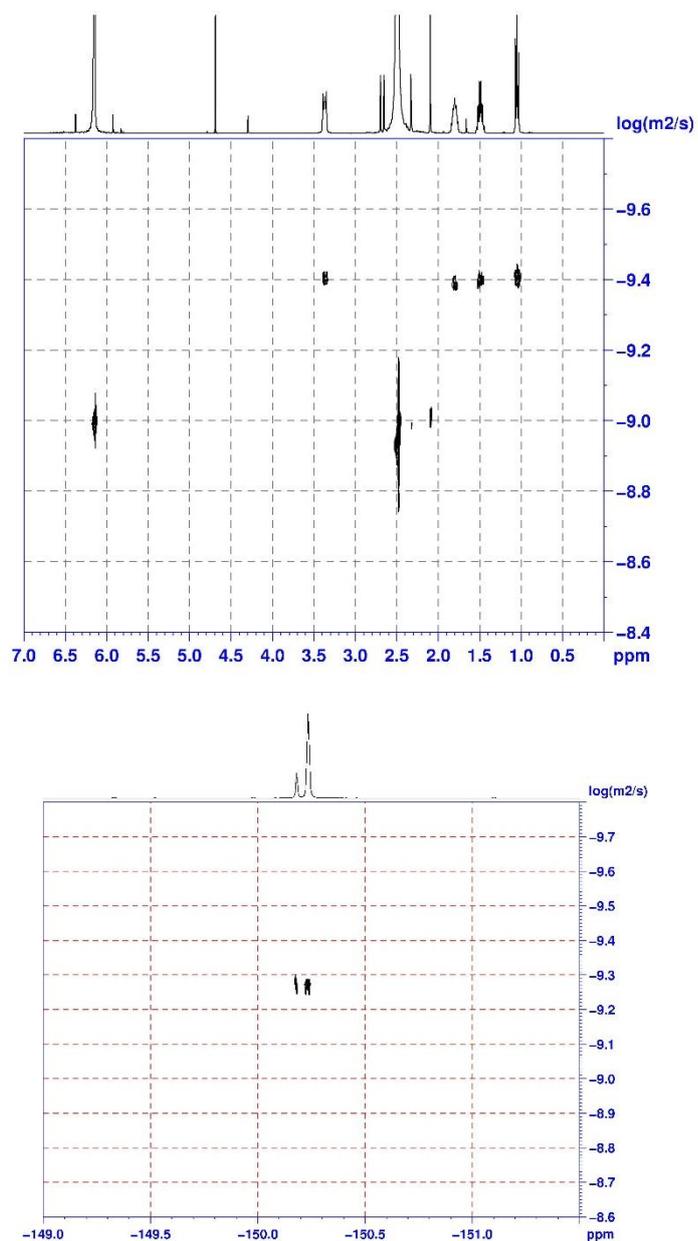


Figura 13. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M6**, en el que se estima el coeficiente de difusión para el catión NBU_4^+ de la sal **8** ($\log D = -9.40$). Inferior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M6**, en el que se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF_4^- de la sal **8** ($\log D = -9.27$).

Discusión de resultados

La relación $(D_{\text{NBu}_4}/D_{\text{rac-pro}})^3 = (\text{MW}_{\text{rac-pro}}/\text{MW}_{\text{NBu}_4})$ permitió estimar un peso molecular para el agregado de *rac*-prolina de $\text{MW}_{\text{rac-pro}} = 242.46 \times (3.98/2.57)^3 = 900.51$ g/mol. Este número es cerca de ocho veces el peso molecular de una unidad de prolina ($900.51/115.13 = 7.82$). Al realizar el mismo cálculo para la disolución conteniendo (*S*)-prolina, la relación $(D_{\text{NBu}_4}/D_{\text{(S)-pro}})^3$ estimó un peso molecular $\text{MW}_{\text{(S)-pro}} = 242.46 \times (3.98/2.51)^3 = 966.65$ g/mol, valor que también está en concordancia con un agregado de ocho unidades de prolina ($966.65/115.13 = 8.40$). De estos resultados se pudo determinar que la prolina, en solución de α,α -dicloroacetona **5**, está presente como un octámero autoasociado tanto en las muestras que contienen el aminoácido racémico como aquellas que presentan la forma enantiopura.

La autoasociación de aminoácidos está documentada en la literatura y se ha estudiado principalmente a través de técnicas de espectrometría de masas.⁵³ La autoasociación en clústeres octaméricos ha sido estudiada en profundidad para la serina,^{53a} mientras que los octámeros de (*S*)-prolina han sido detectados previamente en espectrometría de masas con ionización de “cold spray”.^{53b} Tras una exhaustiva revisión de la literatura, no se encontraron trabajos en los que se identificasen clústeres de prolina mediante espectroscopía de RMN. Por ello, nuestro estudio complementaría las técnicas ya existentes a la vez que permitiría obtener una mayor comprensión del fenómeno de asociación en disolución.

Tras determinar que las dos especies de prolina se encuentran, en disolución de α,α -dicloroacetona, como autoagregados de ocho unidades, se decidió estudiar el fenómeno de difusión de muestras que contuvieran tetrafluoroborato de guanidinio **4a**, distintivo del sistema catalítico completo. Al realizar experimentos de ¹H y ¹⁹F DOSY sobre el conjunto de muestras **M1**, **M2** y **M5**. Se estudió la interacción entre las dos especies que forman el sistema catalítico, prolina y sal de guanidinio, al mismo tiempo que se analizaron las diferencias entre las muestras con el aminoácido quiral y el racémico. Analizando los correspondientes espectros de ¹H DOSY, se detectó que, tanto en el caso de *rac*-prolina (Figura 14) como en el de (*S*)-prolina (Figura 15), el aminoácido permaneció agregado. Sin embargo, en esta ocasión, los coeficientes de difusión del agregado homoquiral y del heteroquiral fueron significativamente diferentes. Es importante remarcar que el catión guanidinio exhibió un coeficiente de difusión inusual tanto en presencia de *rac*-prolina (**M1**) como en la muestra que contiene (*S*)-prolina (**M2**). Los valores obtenidos para ambas muestras (Tabla 2) fueron más pequeños que el correspondiente a la muestra donde no había aminoácido (**M5**). Estas observaciones concuerdan con un incremento del

⁵³ (a) Nanita, S. C.; Cooks, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 554–569; (b) Kunitura, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 347–350; (c) Julian, R. R.; Myung, S.; Clemmer, D. E. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 440–444; (d) Myung, S.; Fioroni, M.; Julian, R. R.; Koeniger, S. L.; Baik, M. H.; Clemmer, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10833–10839.

tamaño del ion guanidinio como consecuencia de la formación de interacciones de enlace de hidrógeno con los agregados de prolina, presumiblemente a través de los motivos NH característicos de la estructura del catión. Adicionalmente, esto proporcionó una explicación para los distintos tamaños observados para los agregados homoquiral y heteroquiral de prolina. Las diferencias en los coeficientes de difusión se atribuyeron a su distinta asociación con el catión guanidinio y no a una variación del número de monómeros del autoagregado. Esta situación resultó ser completamente opuesta a lo observado anteriormente en el conjunto de muestras **M3**, **M4** y **M6**, donde estaba presente la sal NBu_4BF_4 **8** en vez de la sal de TBD **4a**. En este caso, el catión NBu_4^+ de la sal **8** presentó los mismos coeficientes de difusión para las tres muestras, indicando la no existencia de interacciones entre el catión NBu_4^+ y los clústeres del aminoácido.

Realizando una observación detallada de los espectros mencionados (Figuras 14, 15 y 17), se pudo apreciar más diferencias entre las tres muestras en estudio (**M1**, **M2** y **M5**), en este caso respecto al comportamiento en disolución del anión BF_4^- que acompaña al catión guanidinio de la sal **4a**, y a los grupos NH de este último. El anión BF_4^- exhibió distintos coeficientes de difusión en las muestras **M1**, **M2** y **M5** (Tabla 2), siendo particularmente dispares los valores obtenidos para **M1** y **M2**. Comparando el valor medido para la muestra **M5**, donde no hay aminoácido, con los valores obtenidos para **M1** y **M2**, se pudo concluir que la presencia del agregado de (*S*)-prolina promueve una mayor disminución del coeficiente de difusión de BF_4^- frente a la generada por la presencia de agregados de *rac*-prolina. Estas observaciones son concordantes con el hecho de que el anión BF_4^- también esté involucrado en las interacciones que la estructura de guanidinio establece con los agregados de prolina como una consecuencia de las interacciones anión-catión propias de un par iónico. Asimismo, es importante señalar que la participación del anión BF_4^- en esta interacción fue mayor con el agregado homoquiral que con el clúster heteroquiral, tal y como se reflejó en los radios medidos para BF_4^- (Tabla 2) en los experimentos ^{19}F DOSY (Figura 16) para las muestras **M1** [$r_{\text{H}}(\text{BF}_4^-) = 3.73 \text{ \AA}$], y la muestra **M2** [$r_{\text{H}}(\text{BF}_4^-) = 4.28 \text{ \AA}$], al ser comparados con la muestra **M5** [$r_{\text{H}} = 3.56 \text{ \AA}$], donde no estaba presente el aminoácido en ninguna de sus posibles formas (Figura 17).

Discusión de resultados

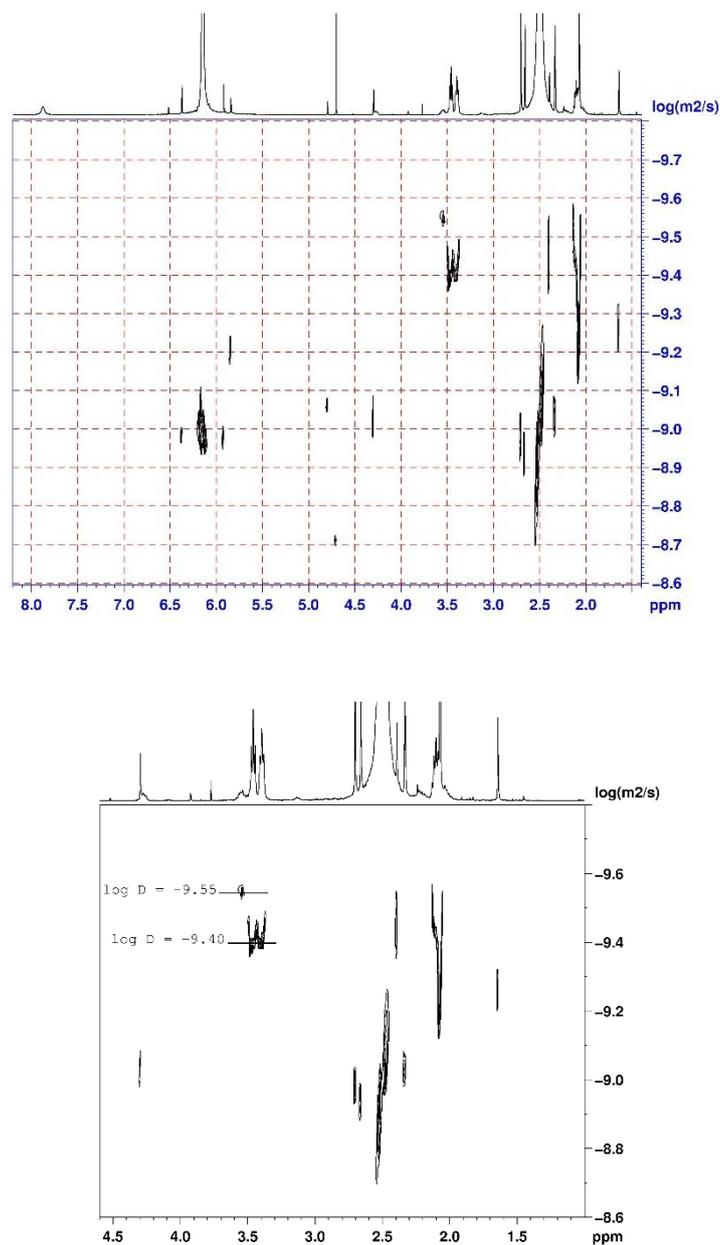


Figura 14. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M1**. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para *rac-1* ($\log D = -9.55$) y el catión guanidinio de **4a** ($\log D = -9.40$).

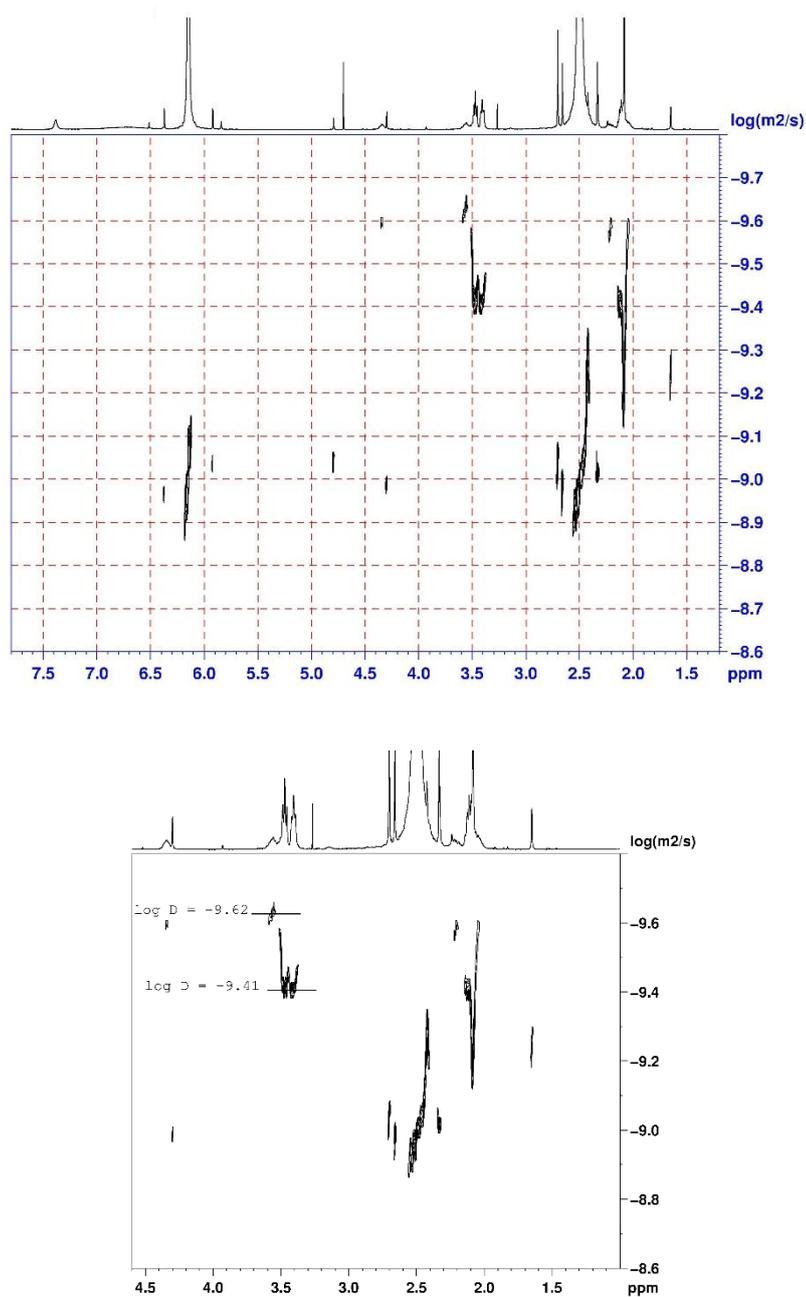


Figura 15. Superior: espectro ¹H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M2**. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para (*S*)-**1** (log D = - 9.62) y el catión guanidinio de **4a** (log D = - 9.41).

Discusión de resultados

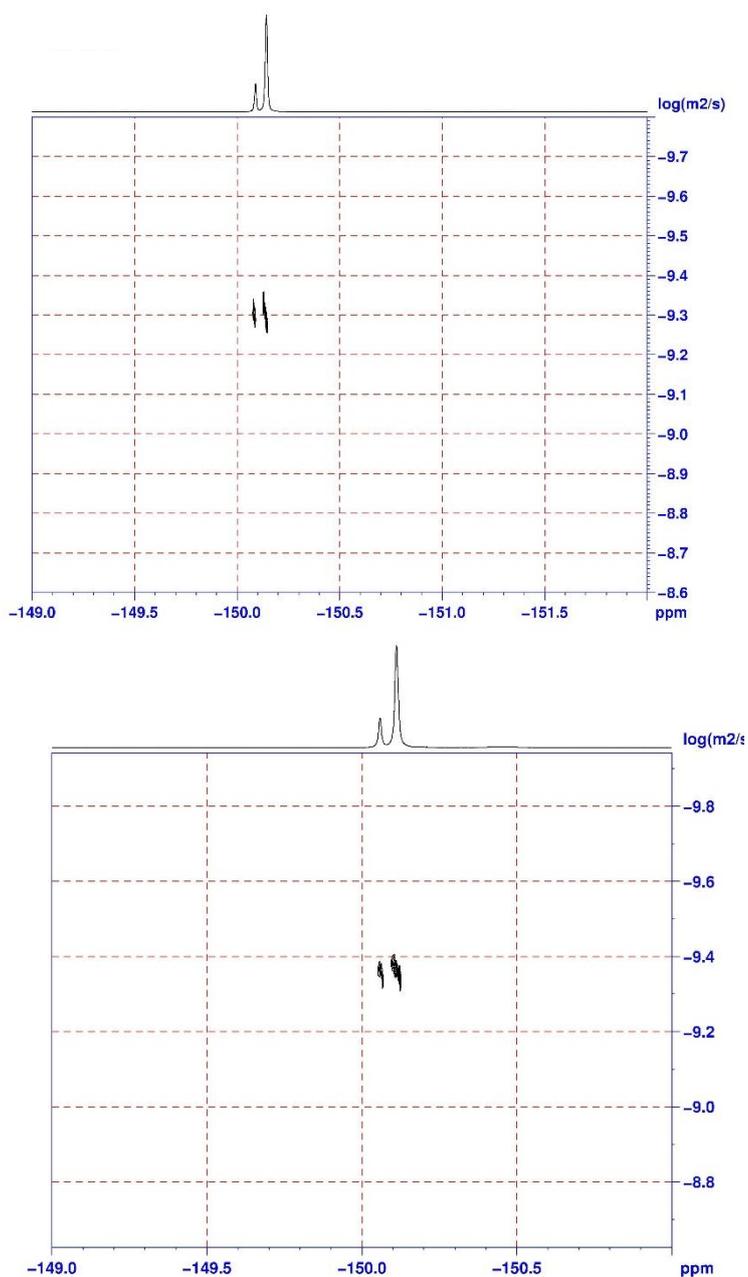


Figura 16. Superior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M1**. Inferior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M2**. En ambos espectros se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF_4^- de la sal de guanidinio **4a** ($\log D = -9.30$ para la muestra **M1** y $\log D = -9.36$ para la muestra **M2**).

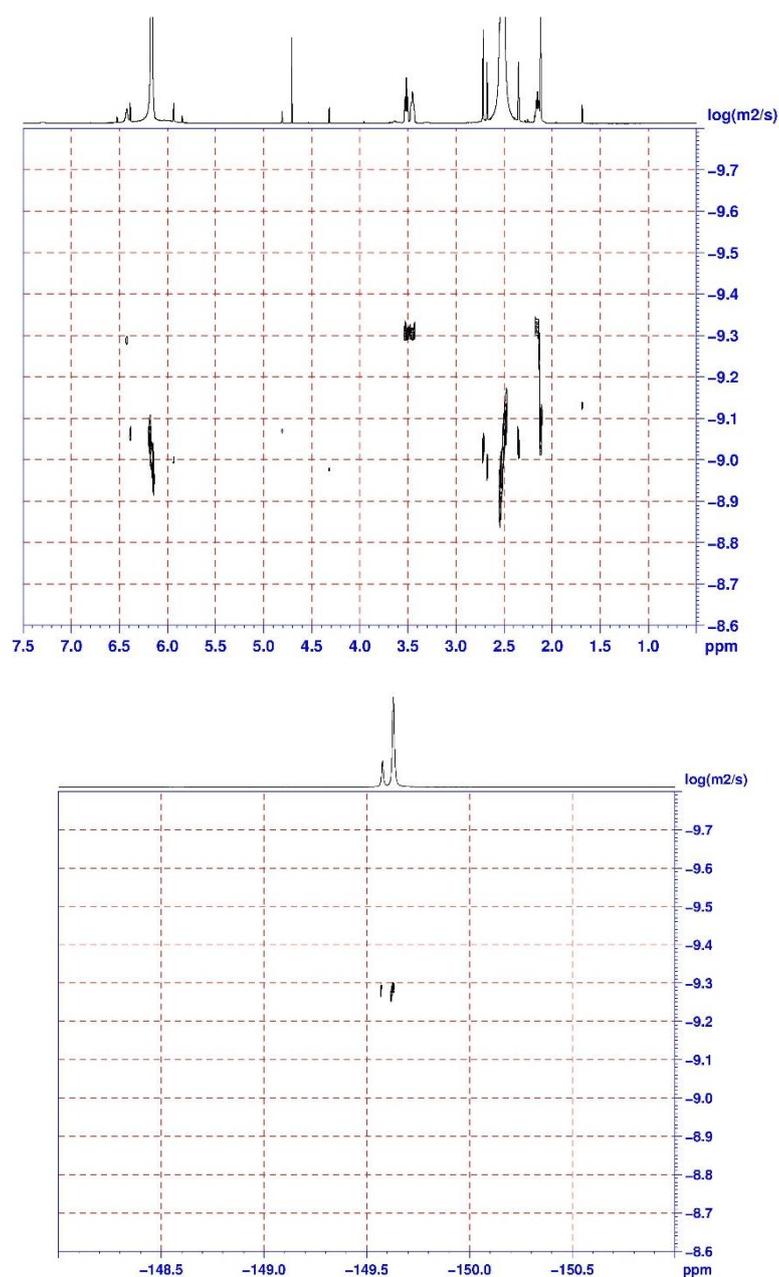


Figura 17. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M5**, en el que se estima el coeficiente de difusión para el catión guanidinio de la sal **4a** ($\log D = -9.31$). Inferior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M5**, en el que se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF_4^- de la sal de guanidinio **4a** ($\log D = -9.28$).

Discusión de resultados

Tras comprender que el anión BF_4^- presentaba un comportamiento diferente en función de la naturaleza del agregado del aminoácido, fue necesario revisar los datos correspondientes al catión para completar el conocimiento sobre el comportamiento de la sal de guanidinio **4a**. Analizando el espectro de las Figuras 14 y 15, se observó que las señales correspondientes a los motivos NH de la sal de guanidinio **4a** presentaban diferentes desplazamientos químicos ($\delta_{\text{NH}} = 7.87$ ppm para **M1**, y $\delta_{\text{NH}} = 7.37$ ppm para **M2**) a la vez que mostraban distintos coeficientes de difusión en función de si la sal estaba acompañada de agregados de *rac*- o (*S*)-prolina (Tabla 2). Estos datos respaldaron que los grupos NH en presencia de *rac*-prolina eran más lábiles que en presencia de (*S*)-prolina. A través del análisis de los espectros de ^1H y ^{19}F DOSY de los experimentos recogidos en las Figuras 14, 15, 16 y 17 se probó sólidamente que la sal tetrafluoroborato de guanidinio **4a** establece interacciones con los agregados octaméricos de prolina, tanto a través del catión como del anión. Además, se pudo determinar que la fuerza de esta interacción es mayor en el caso del autoagregado homoquiral de (*S*)-prolina que con el clúster resultante de la asociación de las unidades del aminoácido racémico.

Teniendo en cuenta las hipótesis desarrolladas a partir de los datos obtenidos en este estudio de la reacción aldólica cruzada (Tablas 2 y 3), era necesario la evaluación del efecto del sistema catalítico sobre el aldehído **6**. Para ello, se prepararon dos muestras que contenían el conjunto completo de reactivos de la reacción: sal de guanidinio **4a**, 4-nitrobenzaldehído **6a** y *rac*-prolina (muestra **M7**) o alternativamente (*S*)-prolina (muestra **M8**), disueltos en α,α -dicloroacetona **5** bajo las condiciones de reacción óptimas.

Se realizaron experimentos de ^1H y ^{19}F DOSY a ambas muestras, cuyos espectros se muestra en las Figuras 18 y 19, respectivamente. El análisis de los datos obtenidos en los experimentos mostró diferencias en el comportamiento de difusión del catión y el anión de la sal de guanidinio **4a** en cada una de las muestras medidas. Mientras que el coeficiente de difusión para el anión BF_4^- coincidió con el valor de su fragmento catiónico en la muestra **M8** ($\log D_{\text{BF}_4} = -9.50$ m²/s y $\log D_{\text{guanidinio}} = -9.50$ m²/s), el anión y el catión presentaron distintos valores para la muestra **M7** ($\log D_{\text{BF}_4} = -9.46$ m²/s y $\log D_{\text{guanidinio}} = -9.54$ m²/s). De acuerdo con la hipótesis previamente desarrollada, esta observación experimental puso de manifiesto cómo el fragmento catiónico de la sal de guanidinio **4a** estaría más disponible para establecer interacciones supramoleculares con el aldehído en presencia del agregado heteroquiral de prolina que en compañía del homoquiral. Complementariamente, los cambios en los radios hidrodinámicos serían consecuencia de las interacciones de enlace de hidrógeno con el aldehído, que se estimaron a través de la comparación de

los coeficientes de difusión relativos, descritos previamente en la literatura.⁵⁴ Para ello, se eligió el disolvente, α,α -dicloroacetona, como compuesto de referencia, un procedimiento que evita resultados erróneos derivados de las alteraciones en la viscosidad del medio, que afectaría a los coeficientes de difusión medidos. La relación $D_{\text{guanidinio}}/D_{\text{disolvente}}$ fue comparada antes y después de la adición de 4-nitrobenzaldehído **6a**, en los dos sistemas catalíticos, conteniendo *rac*- o (*S*)-prolina alternativamente. Se detectó un incremento del radio hidrodinámico de la sal de guanidinio ($r_{\text{guanidinio}}$), el cual se atribuyó de manera inequívoca a la formación de enlaces de hidrógeno con el aldehído y no a posibles cambios de viscosidad del medio de reacción.

Los experimentos revelaron que el incremento del tamaño del catión guanidinio de la sal **4a** fue notable en el caso de la reacción catalizada por *rac*-prolina, con un incremento del tamaño del 10% [$\Delta r_{\text{H}}(\textit{rac}) = 1.10$]. Por el contrario, este efecto no fue observado para la mezcla catalizada por (*S*)-prolina [$\Delta r_{\text{H}}(\textit{S}) = 1.00$]. Estos resultados confirmaron la existencia de una coordinación más efectiva del 4-nitrobenzaldehído **6a** con la estructura guanidinio de la sal **4a** en presencia del agregado heteroquiral del aminoácido que en presencia del clúster homoquiral.

⁵⁴ Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, S142–S148.

Discusión de resultados

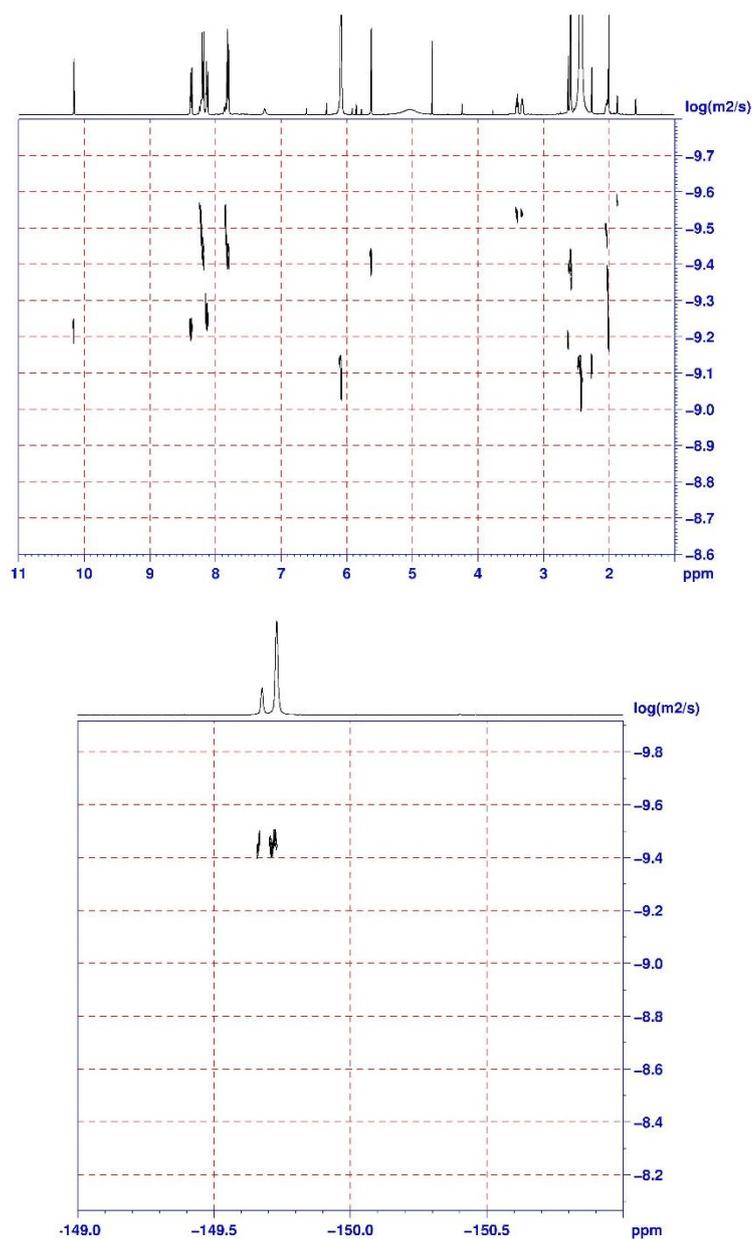


Figura 18. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M7**, en el que se estima el coeficiente de difusión para el catión guanidinio de la sal **4a** ($\log D = -9.54$). Inferior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M7**, en el que se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF_4^- de la sal **4a** ($\log D = -9.46$).

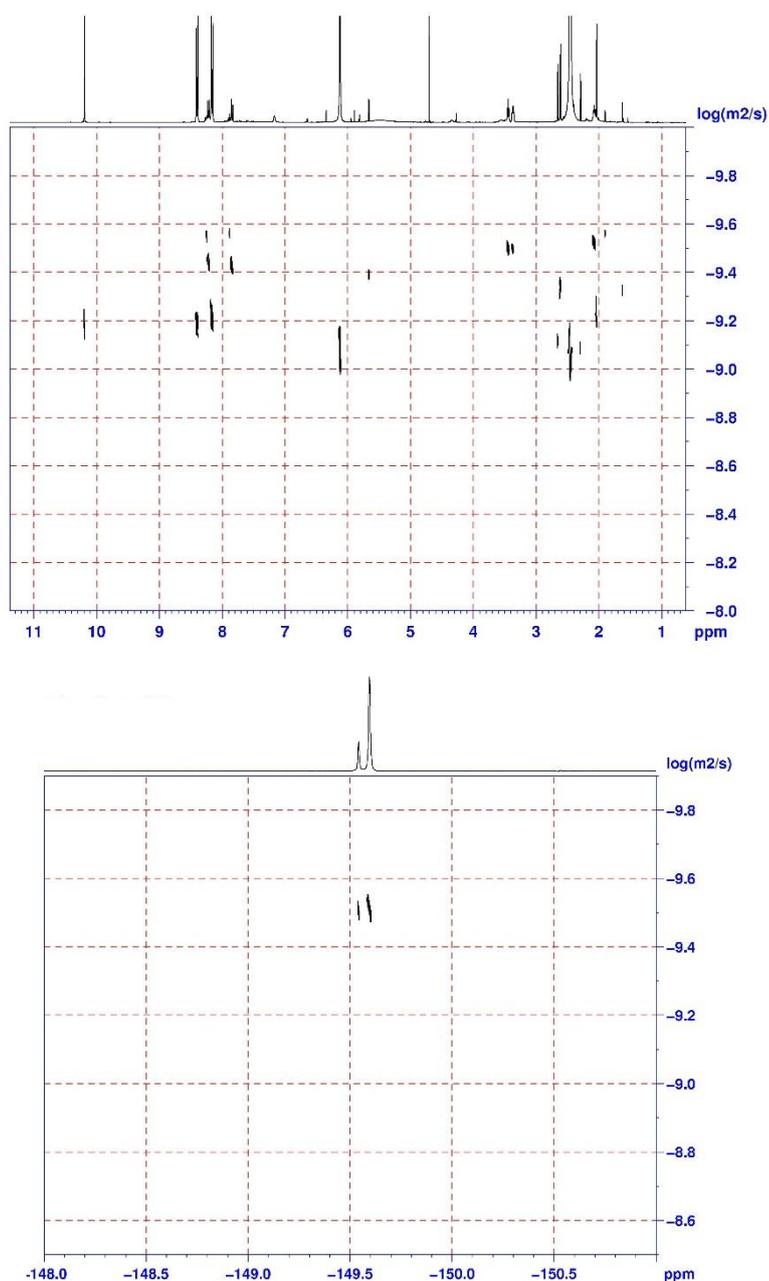


Figura 19. Superior: espectro ^1H DOSY RMN (400 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M8**, en el que se estima el coeficiente de difusión para el catión guanidinio de la sal **4a** ($\log D = -9.50$). Inferior: espectro ^{19}F DOSY RMN (376 MHz, 298 K) registrado para la muestra **M8**, en el que se estima el coeficiente de difusión encontrado para el anión BF_4^- de la sal **4a** ($\log D = -9.50$).

Discusión de resultados

Para recabar la máxima cantidad de información y con el fin de realizar una propuesta mecanística para este proceso, se decidió estudiar el comportamiento de la prolina por sí misma en α,α -dicloroacetona. Para ello, se preparó un conjunto de dos muestras conteniendo el aminoácido en la misma concentración presente en las mezclas de reacción: 0.06 mmol de *rac*-prolina (muestras **M9**), o (*S*)-prolina (muestra **M10**), en 4.0 mmol de α,α -dicloroacetona **5** recién destilada. Cuando se registró un espectro de $^1\text{H RMN}$ de estas muestras (Figura 20) se observó un segundo conjunto de señales minoritario, a parte de las señales esperadas para los correspondientes agregados de prolina. La relación en la que estaban presentes dicho grupo de señales era similar en ambas muestras, independientemente de la naturaleza del agregado presente en la mezcla. Tanto el desplazamiento químico como el patrón de desdoblamiento de estas señales permitió asignarlas a protones pertenecientes a una molécula de prolina.

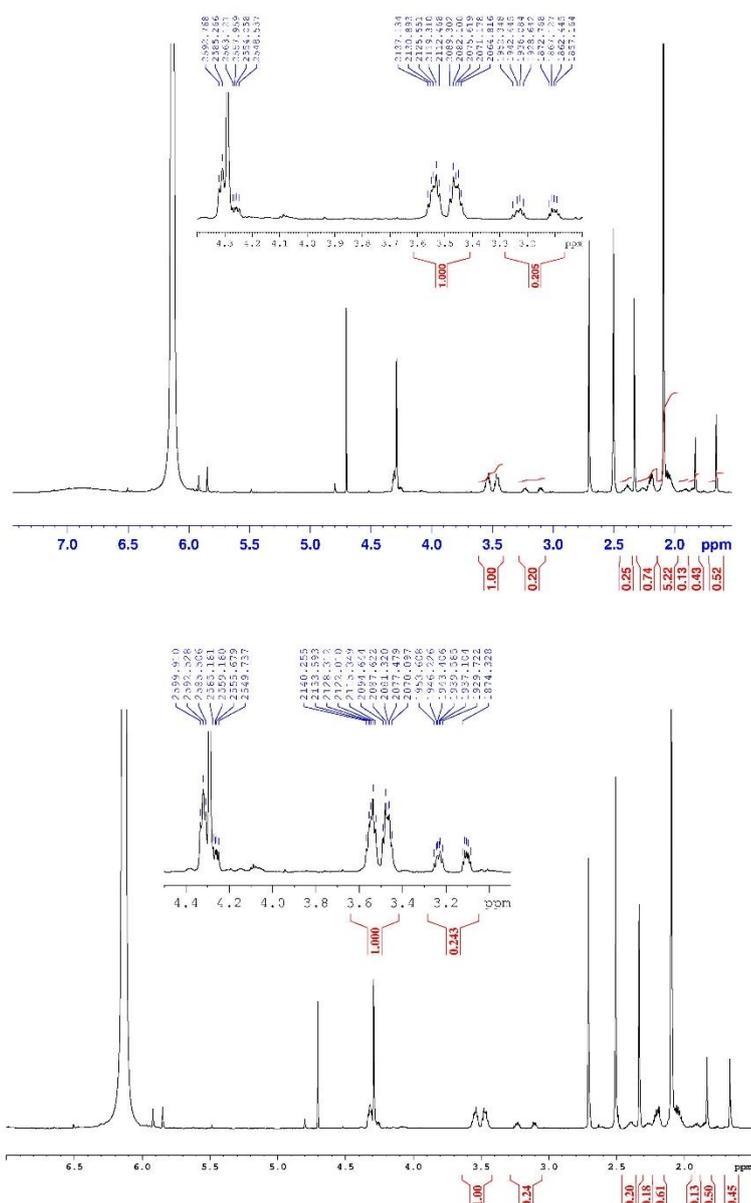
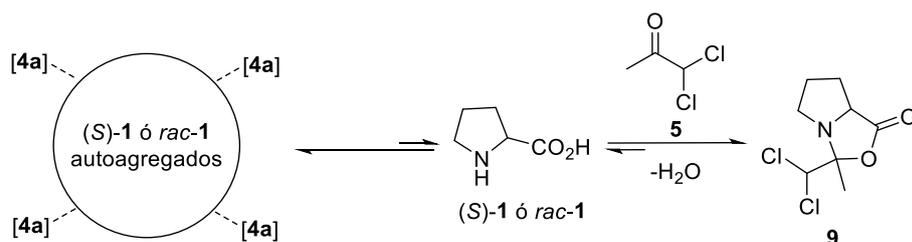


Figura 20. *Superior:* espectro ¹H RMN (600 MHz, 298 K) registrado con presaturación de la señal de disolvente a 2.50 ppm para la muestra **M9**. *Inferior:* espectro ¹H RMN (600 MHz, 298 K) registrado con presaturación de la señal de disolvente a 2.50 ppm para la muestra **M10**. En ambos espectros se muestra una expansión donde se observa el conjunto de señales minoritarias correspondientes a la oxazolidinona **9**.

Discusión de resultados

El espectro ^1H DOSY (Figuras 21 y 22) reveló que los coeficientes de difusión del conjunto de señales minoritario (min) eran muy diferentes a los valores correspondientes al grupo de señales mayoritario (may), pertenecientes a los agregados del aminoácido ($\log D_{\text{may}} = -9.59 \text{ m}^2/\text{s}$, $\log D_{\text{min}} = -9.25 \text{ m}^2/\text{s}$ en **M9**; $\log D_{\text{may}} = -9.60 \text{ m}^2/\text{s}$, $\log D_{\text{min}} = -9.21 \text{ m}^2/\text{s}$ en **M10**).

Con el fin de elucidar la estructura de este compuesto se realizó un estudio más profundo de espectroscopía de RMN, utilizando un equipo de campo alto. Se estudiaron las correlaciones ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C y se realizaron experimentos de efecto nuclear Overhauser (NOE) selectivo sobre ambas muestras **M9** y **M10**. El análisis de estos espectros permitió identificar el compuesto minoritario como la oxazolidinona **9** (Esquema 16), presente en ambas muestras como una mezcla de diastereoisómeros.⁵⁵ Así mismo, el valor de su coeficiente de difusión obtenido en el experimento ^1H DOSY permitió calcular su radio hidrodinámico ($r_{\text{H}} = 3.3 \text{ \AA}$, medido para la muestra **M9**). Este valor fue próximo al calculado para *rac*- y (*S*)-prolina mediante experimentos de difracción de rayos X,⁵¹ por lo que se pudo determinar que la especie **9** se encuentra como una unidad monomérica en disolución. Por el contrario, la mayor parte del aminoácido participa en la forma agregada anteriormente comentada. La formación de **9** puede ser explicada mediante un ataque nucleófilo de una unidad de prolina, separada del clúster, a la α,α -dicloroacetona utilizada como disolvente, con la consiguiente extrusión de una molécula de agua.



Esquema 16. Estructura de oxazolidinona **9** (mezcla de diastereoisómeros) identificada *in situ* en las muestras **M9** y **M10** mediante espectroscopía de ^1H RMN.

⁵⁵ Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.

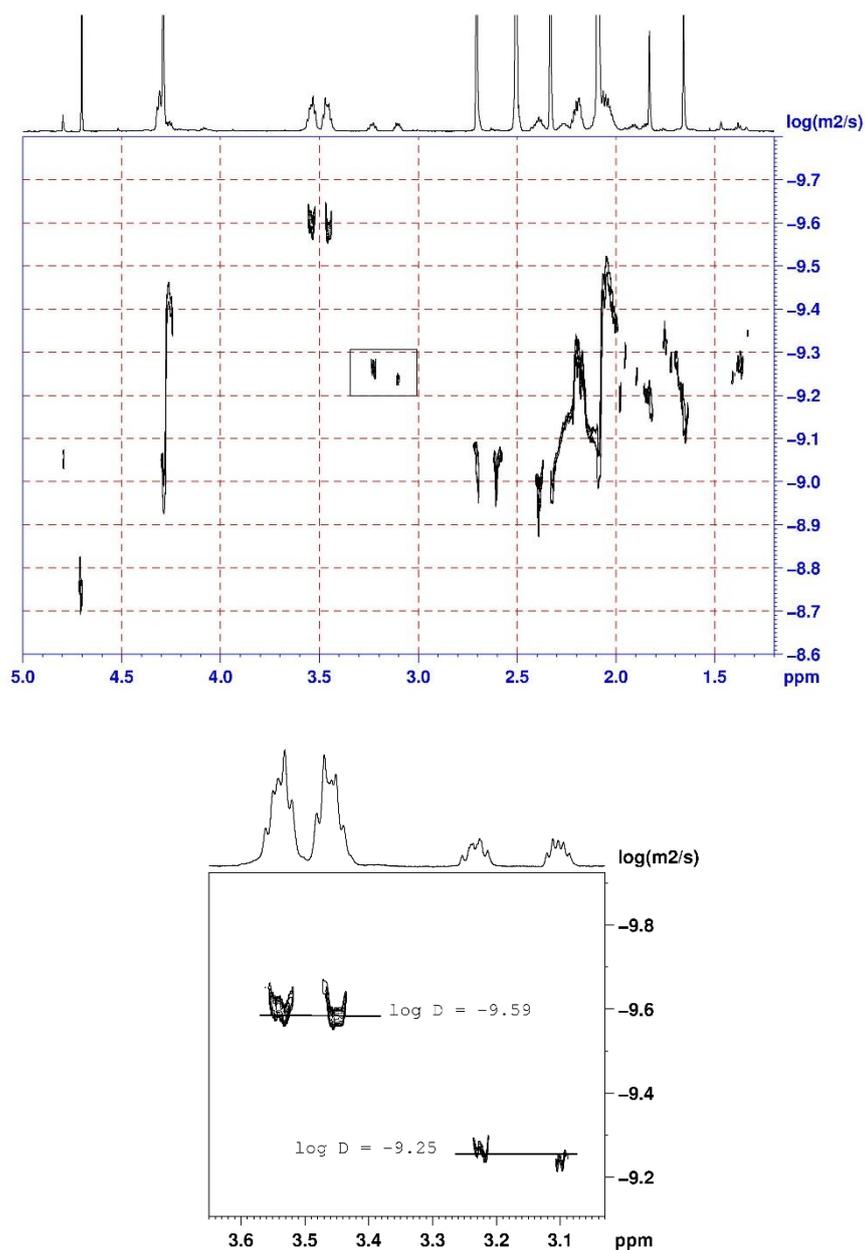


Figura 21. Superior: espectro 1H DOSY RMN (600 MHz, 298 K) registrado con presaturación de la señal de disolvente a 2.50 ppm para la muestra **M9**. Las señales correspondientes a **9** están recuadradas. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para *rac-1* ($\log D_{\text{may}} = -9.59$) y **9** ($\log D_{\text{min}} = -9.25$).

Discusión de resultados

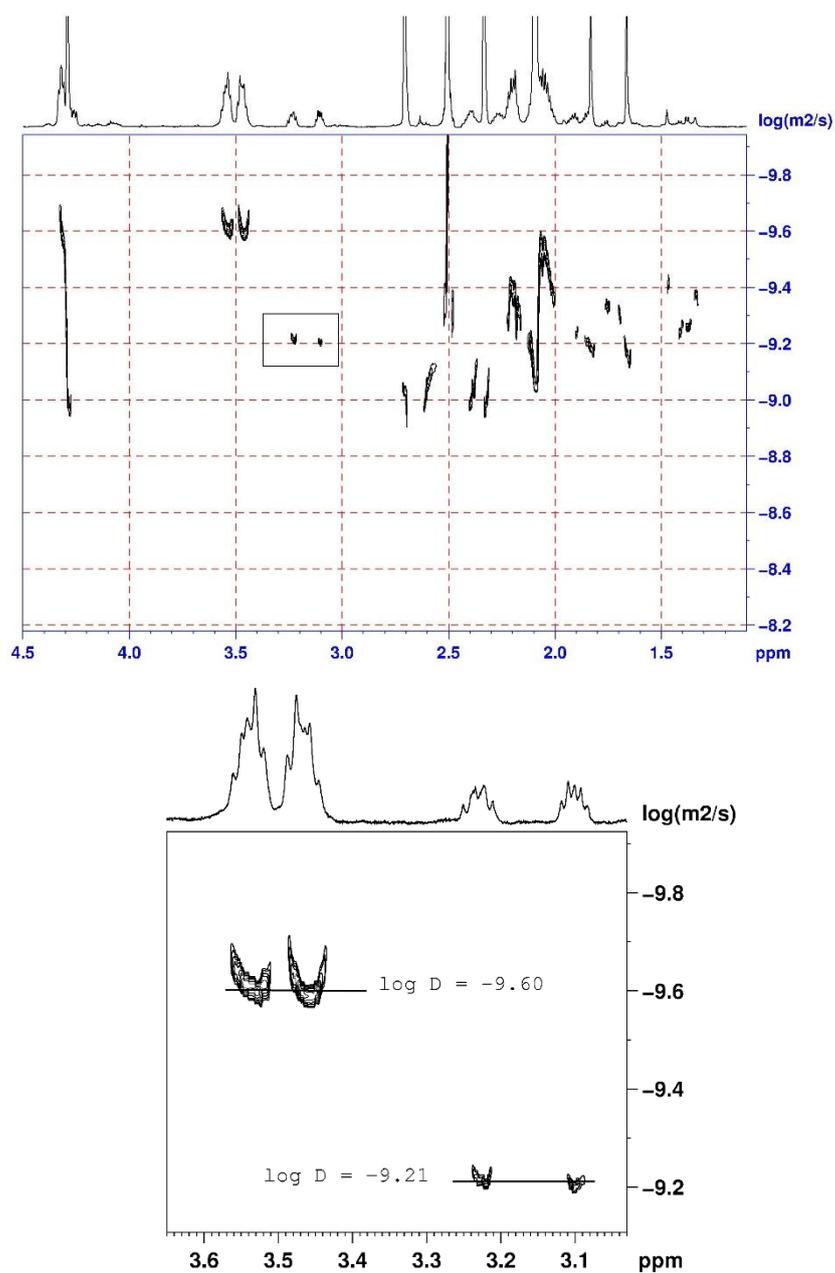


Figura 22. Superior: espectro ¹H DOSY RMN (600 MHz, 298 K) registrado con presaturación de la señal de disolvente a 2.50 ppm para la muestra **M10**. Las señales correspondientes a **9** están recuadradas. Inferior: expansión del espectro anterior, en el que se explicitan los coeficientes de difusión encontrados para (*S*)-**1** (log $D_{\text{may}} = -9.60$) y **9** (log $D_{\text{min}} = -9.21$).

A pesar de que la oxazolidinona **9** también fue detectada en las muestras de RMN que contienen el conjunto completo de reactivos, ésta no pudo ser estudiada mediante experimentos DOSY. Se considera que la oxazolidinona **9** está implicada en el mecanismo de la reacción, situación ampliamente aceptada en las aldolizaciones catalizadas por prolina descritas previamente en la literatura.⁵⁶

1.3.3 Propuesta mecanística

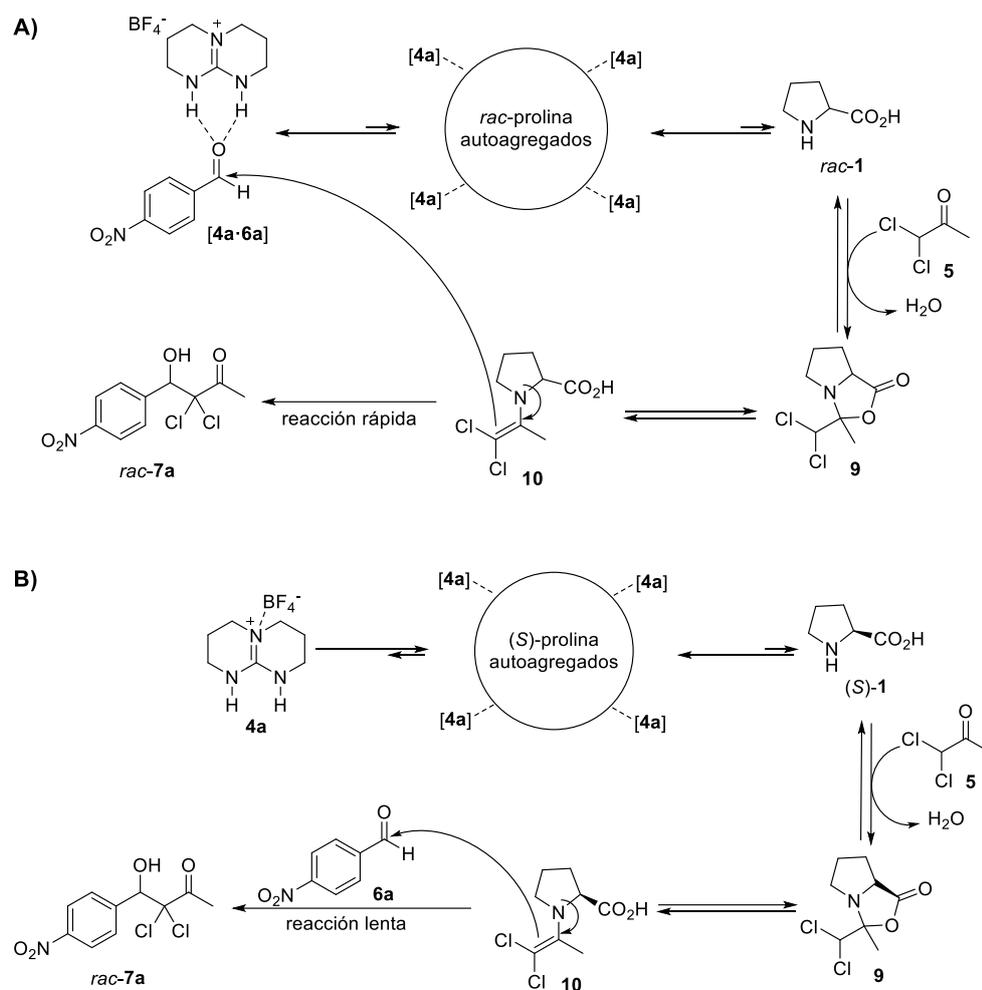
Considerando todos los datos obtenidos a través de los diversos experimentos de RMN, y en concreto con la técnica DOSY, se ha elaborado una propuesta mecanística tanto para la reacción aldólica llevada a cabo en presencia de prolina racémica como en el caso de prolina enantiopura (Esquema 17).

En el caso de la reacción catalizada por *rac*-prolina el aminoácido se encuentra en el medio de reacción en forma de agregados octaméricos, los cuales interactúan con la sal de guanidinio **4a** aunque con una fuerza de enlace lo suficientemente lábil como para que ciertas moléculas del aditivo estén disponibles. Éstas son las responsables de interactuar con el aldehído **6a** y así activarlo a través de la formación del complejo supramolecular [**4a**·**6a**]. De este modo se facilita el ataque de la especie enamina **10**, proveniente de la condensación de una molécula discreta de *rac*-**1** con otra de α,α -dicloroacetona **5**. Tras la extrusión de una molécula de agua se forma la oxazolidinona **9**. La evolución de este compuesto, detectado en las mezclas de reacción, permite obtener la especie enamina **10**, la cual será el nucleófilo que realice el ataque sobre el aldehído para así obtener el producto final α,α -dicloro- β -hidroxicetona **7a** a través de una reacción rápida.

Para la situación desarrollada en presencia de (*S*)-prolina la propuesta mecanística es muy similar, existiendo pequeñas diferencias que determinan la lentitud de la reacción con la que se obtiene el producto final **7a**, reflejada en una baja conversión. La principal divergencia consiste en la fortaleza del enlace que se establece entre el agregado del aminoácido quiral y la sal de guanidinio **4a**. Al ser de mayor fortaleza, los cationes guanidinio no están disponibles para interactuar con el aldehído y aumentar su electrofilia. De esta manera, el ataque de la especie enamina **10** se realiza sobre moléculas de aldehído **6a** no activadas, lo que desemboca en una velocidad de reacción más lenta y, por tanto, en la formación de una menor cantidad de α,α -dicloro- β -hidroxicetona **7a**.

⁵⁶ (a) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003; (b) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6373–6377; (c) Kanzian, T.; Lakhdar, S.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529.

Discusión de resultados



Esquema 17. Propuesta mecanística para la formación de α,α -dicloro- β -hidroxicetona, **7a**, a partir de 4-nitrobenzaldehído, **6a**, y dicloroacetona, **5**, en presencia de *rac*-prolina autoagregada (**A**, superior), o (*S*)-prolina autoagregada (**B**, inferior).

En trabajos anteriores de nuestro grupo,^{31,32} se había concebido que el papel de la sal de guanidinio **4** estaba relacionado con el aumento de la electrofilia del aldehído aromático. Esta activación se produciría a través de la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos NH de **4** con la función carbonilo del sustrato (Figura 5, modelo C). Los resultados anteriormente mencionados refuerzan esta hipótesis y han sido incorporados a la propuesta mecanística del Esquema 17 definiendo dos situaciones en función del catalizador empleado. En el caso del agregado de (*S*)-prolina se detectó una mayor intensidad de la interacción de la sal de guanidinio **4a**, tanto el catión como el anión, lo que dificultaría la posible activación del aldehído. Por el contrario, la interacción más débil de **4a** que se observó en el caso del clúster

heteroquiral desembocaría en una mayor disponibilidad del catión guanidinio, más accesible para la participación en otros eventos de reconocimiento molecular a través de enlaces de hidrógeno, como sería la interacción con aldehídos aromáticos, con su correspondiente incremento de electrofilia.

1.3.4 Generalización de la metodología

Para verificar la robustez y reproducibilidad del sistema catalítico cooperativo prolina/sal de guanidinio, se seleccionó un amplio conjunto de aldehídos aromáticos **6b-j** capaces de actuar como electrófilos frente a la α,α -dicloroacetona **5**. Los aldehídos **6b-j** presentaron diversos grupos funcionales y patrones de sustitución. Se hicieron reaccionar con la cetona **5** en las condiciones de reacción optimizadas previamente (Tabla 1, entrada 3). Las correspondientes α,α -dicloro- β -hidroxicetonas **7b-j** fueron aisladas con buenos rendimientos en todos los casos, siendo una metodología que es compatible tanto con grupos electrodonadores como electroattractores, así como con los factores estéricos que se pueden derivar de la disposición de los grupos funcionales sobre el anillo aromático. Cabe destacar que la metodología se pudo aplicar con éxito al caso del 3-piridilcarboxaldehído **6j**, un sustrato que suele causar dificultades en la reacción aldólica (Tabla 4, entrada 9). En este caso se obtuvo una excelente conversión del correspondiente aldol **7j**, lo que pone de manifiesto la robustez del protocolo desarrollado. Además, también se pudo llevar a cabo la reacción organocatalizada a una mayor escala, partiendo de 1 mmol de 4-nitrobenzaldehído **6a** (Tabla 4, entrada 10). Tras aplicar el protocolo habitual, se obtuvo la α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona deseada **7a** con una ligera caída de la conversión (88%). El producto se aisló con un rendimiento del 81% y el exceso de α,α -dicloroacetona **5** fue fácilmente retirado a través de una sencilla destilación del crudo de reacción, lo que permitiría su reutilización.

Discusión de resultados

Tabla 4. Síntesis de α,α -dicloro- β -hidroximetilcetonas **7** cocatalizada por *rac*-**1**/sal de guanidinio **4a**.^a

Entrada	Ar-CHO	Conversión (%) ^b
1	6b : 3-NO ₂ -C ₆ H ₄	96 (76)
2	6c : 2-NO ₂ -C ₆ H ₄	87 ^c
3	6d : 2,4-diNO ₂ -C ₆ H ₃	89 (80)
4	6e : 4-CN-C ₆ H ₄	91 (82)
5	6f : 4-CO ₂ Me-C ₆ H ₄	78 (61)
6	6g : 4-F-C ₆ H ₄	99 (66)
7	6h : 4-Cl-C ₆ H ₄	99 (69)
8	6i : 4-Br-C ₆ H ₄	65 (64)
9	6j : 3-piridil-C ₆ H ₄	90 (73)
10 ^d	6a : 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	88(81)

^a Condiciones de reacción: dicloroacetona **5** (2.0 mmol), ArCHO **6** (0.2 mmol), *rac*-**1** (0.03 mmol, 15 mol%), **4a** (0.02 mmol, 10 mol%) sin disolvente. Las mezclas de reacción se dejaron en el interior de una nevera estándar (0-3 °C) sin agitación durante 20 días ^b Determinado mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción, cuantificado frente a CHBr₃ (9 μ L, 0.103 mmol), empleado como patrón interno. El rendimiento aislado del producto, analíticamente puro, se da entre paréntesis. ^c El producto **7c** no pudo ser separado completamente del 2-nitrobenzaldehído sin reaccionar. ^d Se emplearon 4-nitrobenzaldehído **6a** (1.0 mmol) y dicloroacetona **5** (10 mmol).

Al obtener las cetonas **7** de manera racémica fue necesario plantearse una ruta que permitiera el acceso a compuestos quirales, de mayor interés sintético. La opción

elegida fue la bioreducción de la función cetona de los productos **7**, empleando una alcohol deshidrogenasa (ADH),⁵⁷ para dar lugar a los correspondientes α,α -diclorodialcoholes, compuestos altamente funcionalizados. Estas moléculas son de gran interés y no son fácilmente accesibles mediante otras rutas sintéticas. Para ello, en colaboración con el grupo del Dr. Vicente Gotor Fernández, se tomó como sustrato modelo la α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona **7a** y se realizó con ella un cribado de diferentes especies de alcohol deshidrogenasas. La enzima proveniente de *Ralstonia sp* (RasADH) en presencia de glucosa y glucosa deshidrogenasa (GDH) como sistema de reciclado del cofactor nicotinamida (NADPH),⁵⁸ ofreció los mejores resultados. Esta enzima ha mostrado anteriormente excelentes estereoselectividades en procesos de reducción de α,α -hidroxicetonas,⁵⁹ α -halocetonas⁶⁰ y α,α -dihalocetonas.⁶¹ Además esta especie de ADH ha registrado una elevada efectividad en la transformación de cetonas con sustituyentes voluminosos.⁶²

Aplicando el protocolo tradicional de bioreducción de la enzima RasADH se consiguió satisfactoriamente la reducción del sustrato **7a** a una mezcla equimolar de los diastereoisómeros correspondientes **11** y **12**, con una conversión del 78%. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante columna cromatográfica obteniéndose así los productos **11** y **12** de forma enantiopura, con un exceso enantiomérico del 99%, cada uno de ellos al ser analizados mediante HPLC quiral, siendo así evidente la estereoespecificidad de la reducción enzimática (Esquema 18).

⁵⁷ Zheng, Y.-G.; Yin, H.-H.; Yu, D.-F.; Chen, X.; Tang, X.-L.; Zhang, X.-J.; Xue, Y.-P.; Wang, Y.-J.; Liu, Z.-Q. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *101*, 987–1001.

⁵⁸ (a) Lavandera, I.; Kern, A.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; de Wildeman, S.; Kroutil, W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6003–6005; (b) Kulig, J.; Frese, A.; Kroutil, W.; Pohl, M.; Rother, D. *Biotechnol. Bioeng.* **2013**, *110*, 1838–1848.

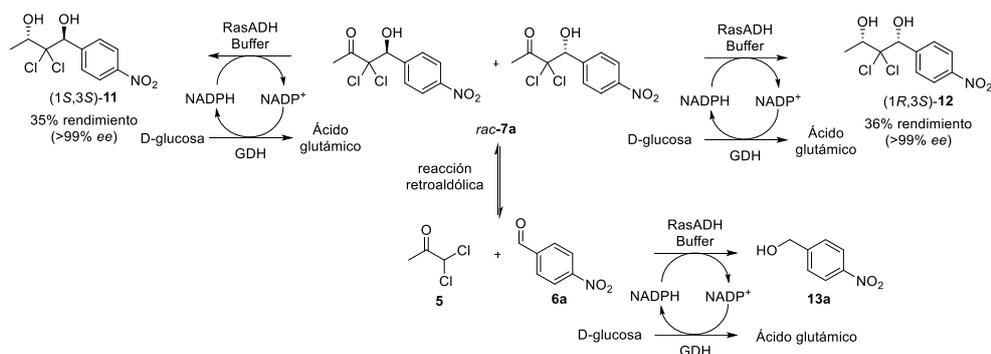
⁵⁹ Kulig, J.; Simon, R. C.; Rose, C. A.; Husain, S. M.; Häckh, M.; Lüdeke, S.; Zeitler, K.; Kroutil, W.; Pohl, M.; Rother, D. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1580.

⁶⁰ de Miranda, A. S.; Simon, R. C.; Grischek, B.; de Paula, G. C.; Horta, B. A. C.; de Miranda, L. S. M.; Kroutil, W.; Kappe, C. O.; de Souza, R. O. M. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 984–992.

⁶¹ Kędziora, K.; Bisogno, F. R.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Montejo-Bernardo, J.; García-Granda, S.; Kroutil, W.; Gotor, V. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1066–1072.

⁶² Man, H.; Kędziora, K.; Kulig, J.; Frank, A.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Rother, D.; Hart, S.; Turkenburg, J. P.; Grogan, G. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 356–365.

Discusión de resultados



Esquema 18. Bioreducción de la hidroxiketona **7a** con RasADH.

La configuración absoluta del compuesto **12** se determinó inequívocamente como (1*R*,3*S*) al considerar la estereopreferencia (*S*) en la reducción del grupo cetona por la enzima RasADH. Adicionalmente, se realizó una comparativa entre los datos obtenidos mediante espectroscopía de RMN para el compuesto **12** enantiopuro, producto de la bioreducción, con los correspondientes a una muestra racémica, obtenida mediante un protocolo químico. Para obtener **12** en forma racémica, se llevó a cabo la reducción de la α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona **7a** con un exceso de NaBH₄ en metanol a una temperatura de -10 °C durante 30 min, seguido de la pertinente purificación de crudo de reacción mediante cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 2:1). La disposición espacial relativa *sin* del compuesto **12** fue confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal (Figura 23).⁶³ Consecuentemente, la estructura del compuesto **11** se determinó como (1*S*,3*S*), con una configuración relativa *anti*.

⁶³ La estructura cristalográfica ha sido depositada en Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC: 1561245).



Figura 23. Representación de la estructura **12**, determinada mediante difracción de rayos X de monocristal. Los átomos se encuentran representados con diferentes colores (C: gris, N: azul, Cl: verde, O: rojo y H: blanco). Se omiten algunos de los átomos de hidrógeno para obtener una representación más clara.

1.4 CONCLUSIONES

Como continuación del trabajo realizado anteriormente en nuestro grupo, el par cooperativo *rac*-prolina/tetrafluorato de guanidinio derivado de TBD ha sido capaz de catalizar la reacción aldólica cruzada entre α,α -dicloroacetona y aldehídos aromáticos, dando lugar a las correspondientes α,α -dicloro- β -hidroxicetonas con excelentes rendimientos, siendo el primer ejemplo de síntesis organocatalizada de estos compuestos. Se trata de un protocolo simple y sostenible, ya que es capaz de alcanzar conversiones cuantitativas dentro de un tubo cerrado, en el interior de un frigorífico estándar, en ausencia de disolventes orgánicos y sin ninguna fuente de agitación. Se ha obtenido un amplio abanico de α,α -dicloro- β -hidroxicetonas al aplicar la metodología a diversos aldehídos aromáticos, demostrando la robustez y reproducibilidad de este protocolo.

Para obtener compuestos quirales, se ha realizado la bioreducción de una α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona, empleada como modelo, obteniéndose una mezcla equimolecular de los diastereoisómeros de los correspondientes diclorodiolos. Estos han sido separados mediante una cromatografía en columna y obtenidos de forma enantiopura. La configuración absoluta ha sido determinada a través de experimentos de RMN y confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal.

Ante el sorprendente hecho de que el sistema consistente en (*S*)-prolina y sal de guanidinio fracasara, se ha considerado esta situación como una oportunidad para el estudio en profundidad del mismo. Mediante técnicas de RMN ^1H y ^{19}F DOSY se ha detectado, por primera vez, la auto-organización de la prolina en agregados octaméricos en disolución, tanto homoquirales, derivados de (*S*)-prolina, como heteroquirales, formados a partir de *rac*-prolina. Aunque ambas prolinas se encuentren como agregados, se han detectado diferencias en los coeficientes de difusión y los radios hidrodinámicos de los mismos, las cuales han tenido consecuencias críticas en el desarrollo de la actividad catalítica observada. Particularmente, la presencia del clúster homoquiral del aminoácido induce a interacciones iónicas más intensas entre el catión de guanidinio derivado del TBD y su anión acompañante BF_4^- . Por el contrario, la especie heteroquiral forma un enlace de menor intensidad con la unidad de guanidinio. En consecuencia, la efectividad para activar al aldehído mediante enlaces de hidrógeno a través de los motivos NH del catión guanidinio es maximizada en la presencia del agregado de *rac*-prolina.

Estas interacciones han resultado ser las responsables últimas de la distinta actividad catalítica observada para el sistema racémico y quiral.⁶⁴

⁶⁴ Martín, J.; Merino, I.; Fanjul-Mosteirín, N.; Mendoza-Meroño, R.; García-Granda, S.; Concellón, C.; del Amo, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 188–198.

CAPÍTULO 2

*Adición asimétrica de iones malonato
sobre nitroestireno promovida por un
catalizador esteroideo*

Org. Lett. **2019**, *21*, 3994-3997

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La organocatálisis consiste en la aceleración de reacciones químicas mediante el empleo de pequeñas estructuras orgánicas formadas, principalmente, por átomos de C, H, O, N, S y P. En su versión asimétrica esta rama de la Química Orgánica ha demostrado ser una alternativa sostenible para la síntesis enantioselectiva de compuestos de interés al obtenerse excesos enantioméricos muy elevados.⁶⁵

Es común que el diseño de un nuevo organocatalizador asimétrico se inicie en torno a una estructura quiral ya conocida. Algunas de las más utilizadas son 1,2-diaminas, BINOL, (S)-prolina u otros aminoácidos naturales, y alcaloides derivados de la cinchona (Figura 24).

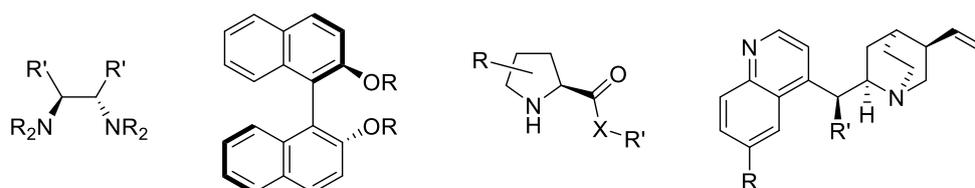


Figura 24. Estructura general de derivados de 1,2-diamina, BINOL, prolina, y alcaloides de la cinchona, utilizados tradicionalmente en la elaboración de organocatalizadores asimétricos.

Los productos naturales son compuestos orgánicos que suelen tener cierta complejidad estructural a la vez que presentan centros estereogénicos bien definidos, otorgando una quiralidad inherente a sus estructuras. Una amplia familia de productos naturales son los esteroides, que biológicamente presentan funciones estructurales, reguladoras y hormonales, como por ejemplo: el estradiol, la testosterona, la progesterona o la dexametasona (Figura 25). Todos los esteroides comparten un esqueleto común, que consiste en un armazón rígido de diecisiete átomos de carbono distribuidos en cuatro anillos fusionados, que definen una estructura tridimensional. Los tres anillos de ciclohexano se corresponden con la nomenclatura A, B y C mientras que el cuarto anillo, de ciclopentano, se referencia como D (Figura 25, recuadro). Las múltiples opciones de funcionalización de esta estructura son el origen del gran número de moléculas orgánicas que se pueden incluir dentro de esta familia.

⁶⁵ (a) Hughes, D. L. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 574–584; (b) Vogel, P.; Lam, Y. H.; Simon, A.; Houk, K. N. *Catalysts* **2016**, 6, 128.

Antecedentes bibliográficos

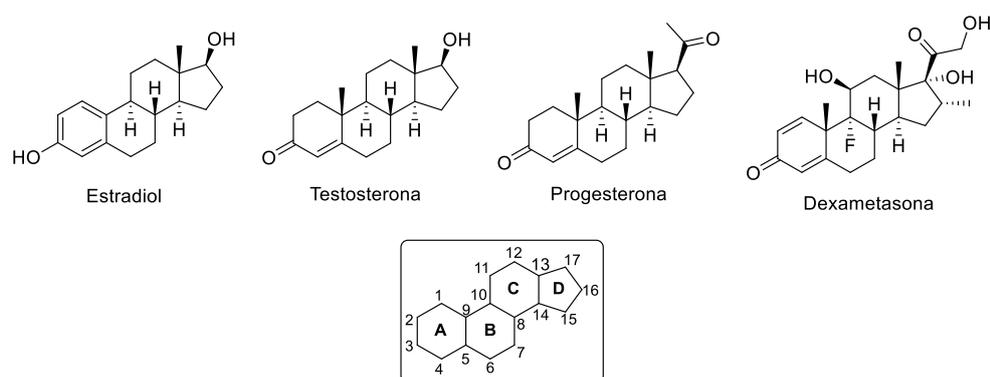


Figura 25. Estructura general de los esteroides, recuadrada con su numeración, y diversos ejemplos de esteroides.

Entre el amplio número de esteroides destaca el colesterol, ya que es uno de los componentes de las membranas plasmáticas en las células animales, y el responsable de la regulación de las propiedades fisicoquímicas de las mismas, principalmente de su fluidez. A nivel estructural, se caracteriza por presentar una insaturación en las posiciones C5 y C6, además de contar con un grupo hidroxilo sobre el carbono C3 y una cadena alifática ramificada en la posición C17 (Figura 26). Sin embargo, debido a su bajo grado de funcionalización, el colesterol no presenta gran interés como estructura quiral candidata a ser transformada en un organocatalizador.

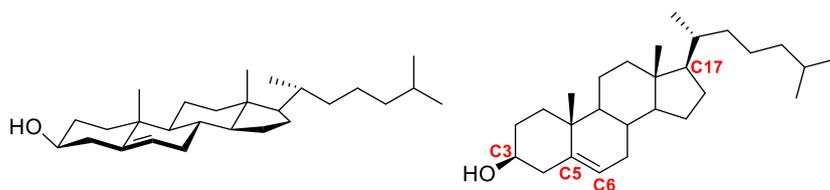


Figura 26. Estructura del colesterol.

Otra familia esteroidea muy interesante la constituyen los ácidos biliares, que son moléculas anfipáticas producidas en el hígado de los mamíferos a partir del colesterol y se encuentran presentes en la bilis desempeñando funciones metabólicas. Estas estructuras se caracterizan por la presencia, en su esqueleto, de una cadena lateral sobre C17, finalizada con un grupo funcional ácido carboxílico. Además, sus estructuras se encuentran decoradas con grupos hidroxilo, que definen los distintos ácidos biliares en función de su posición y su orientación espacial (Figura 27), si bien, común a todos ellos es la presencia de un grupo hidroxilo en la posición C3, original de la estructura del colesterol. Algunos de los ácidos biliares más importantes son el ácido litocólico, el ácido cólico (**14**), el ácido desoxicólico (**15**), el ácido quenodesoxicólico (**16**) y el ácido ursodesoxicólico (Figura 27).

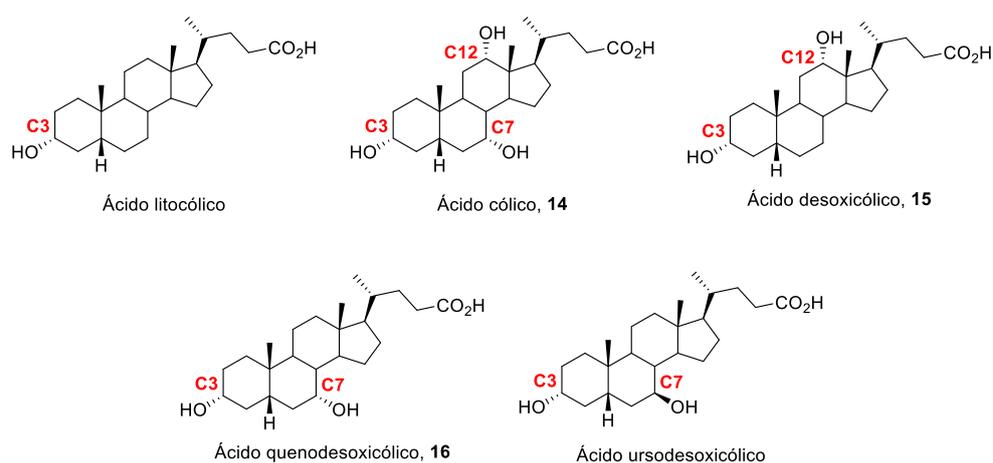


Figura 27. Estructuras de los principales ácidos biliares.

Entre estos ácidos biliares destaca el ácido cólico, **14**, siendo el que se produce en mayor cantidad en el hígado de los mamíferos. Se trata de un compuesto de origen natural, muy prometedor debido a su gran disponibilidad, a su coste asequible⁶⁶ y su interesante estructura (Figura 28) ya que dispone de tres grupos hidroxilo además del grupo ácido carboxílico situado en la cadena lateral. La unión entre los anillos A y B es *cis*, creando una estructura curva, que se traduce en la naturaleza anfipática de esta molécula. La parte hidrofóbica corresponde a la cara convexa β y es la que permite la solubilidad en entornos apolares, mientras que la cara α es la superficie cóncava donde se sitúan los grupos hidroxilos, siendo su naturaleza hidrofílica. Los grupos hidroxilo se encuentran distribuidos uniformemente a lo largo del armazón en las posiciones C3, C7 y C12, estando espaciados y sin contacto entre sí. El grupo 3α se presenta en posición ecuatorial y, en consecuencia, es más accesible que los restantes, situados en 7α y 12α , en posiciones axiales. La diferenciación química entre estos dos últimos grupos hidroxilo es posible debido a que una unidad CH_2 se encuentra en relación 1,3-diaxial respecto del grupo $7\alpha\text{-OH}$, estando por tanto más oculto e impedido que su análogo $12\alpha\text{-OH}$. Además de permitir la diferenciación de los tres grupos hidroxilos presentes, la curvatura de la estructura otorga una quiralidad inherente a la molécula.

⁶⁶ El precio es 1.07 €/g; Sigma-Aldrich, octubre de 2021.

Antecedentes bibliográficos

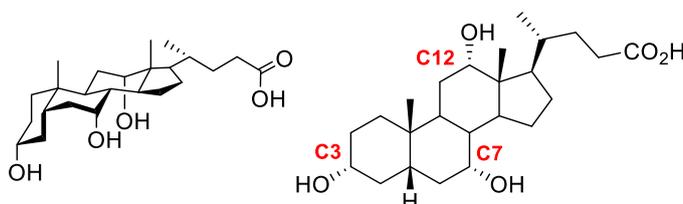


Figura 28. Estructura del ácido cólico (**14**).

A lo largo de las últimas décadas, el grupo de Davis⁶⁷ y otros⁶⁸ han demostrado las diversas formas en las que los derivados del ácido cólico pueden ser utilizados en Química Supramolecular como receptores de aniones, carbohidratos y carboxilatos quirales. Para tal efecto, las funciones hidroxilo han sido transformadas en grupos carbamato,⁶⁹ urea,⁷⁰ amida,⁷¹ sulfonamida,⁷² guanidina⁷³ o escuaramida,⁷⁴ demostrando las posibilidades, prácticamente ilimitadas, de funcionalización y diseño de este esteroide.

Pese al citado interés de las estructuras derivadas del ácido cólico en Química Supramolecular, es en cierto modo sorprendente que este esteroide no haya recibido

⁶⁷ (a) Brotherhood, P. R.; Davis, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3633–3647; (b) Davis, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2939–2951; (c) Davis, A. P.; Joos, J. B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143–156; (d) Davis, A. P. *Molecules* **2007**, *12*, 2106–2122.

⁶⁸ (a) Li, Z.; Yu, X. H.; Chen, Y.; Yuan, D. Q.; Chen, W. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13368–13375; (b) Li, Z.; Chen, Y.; Yuan, D. Q.; Chen, W. H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2831–2840.

⁶⁹ (a) Davis, A. P.; Perry, J. J.; Williams, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1793–1794; (b) Ayling, A. J.; Broderick, S.; Clare, J. P.; Davis, A. P.; Nieves Pérez-Payán, M.; Lahtinen, M.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2197–2203; (c) Amo, V. Del; Siracusa, L.; Markidis, T.; Baragaña, B.; Bhattarai, K. M.; Galobardes, M.; Naredo, G.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3320–3328; (d) Clare, J. P.; Ayling, A. J.; Joos, J.-B.; Sisson, A. L.; Magro, G.; Pérez-Payán, M. N.; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Smith, B. D.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10739–10746.

⁷⁰ (a) Siracusa, L.; Hurley, F. M.; Dresen, S.; Lawless, L. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4639–4642; (b) Koulov, A. V.; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Jain, M.; Boon, J. M.; Smith, B. D.; Li, H.; Sheppard, D. N.; Joos, J.-B.; Clare, J. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4931–4933; (c) Bhattarai, K. M.; del Amo, V.; Magro, G.; Sisson, A. L.; Joos, J.-B.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2335–2337; (d) Kim, K. S.; Kim, H.-S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12366–12370.

⁷¹ (a) Davis, A. P.; Pérez-Payán, M. N. *Synlett* **1999**, 1999, 991–993; (b) Whitmarsh, S. D.; Redmond, A. P.; Sgarlata, V.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2008**, 2, 3669.

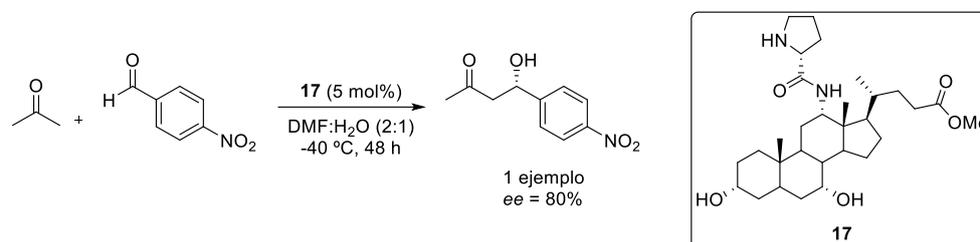
⁷² Ayling, A. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12716–12717.

⁷³ (a) Davis, A. P.; Lawless, L. J. *Chem. Commun.* **1999**, 9–10; (b) Lawless, L. J.; Blackburn, A. G.; Ayling, A. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2001**, 1329–1341; (c) Baragaña, B.; Blackburn, A. G.; Breccia, P.; Davis, A. P.; De Mendoza, J.; Padrón-Carrillo, J. M.; Prados, P.; Riedner, J.; De Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2931–2936.

⁷⁴ Li, Z.; Deng, L.-Q.; Chen, J.-X.; Zhou, C.-Q.; Chen, W.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11761–11769.

atención alguna en lo que respecta a la construcción de catalizadores asimétricos o ligandos basados en su estructura. Solamente caben mencionar un par de ejemplos.

Recientemente, el grupo de Iuliano ha desarrollado estructuras esteroideas tratando de utilizarlas como organocatalizadores asimétricos. Para tal efecto han incorporado una unidad de prolina sobre alguna de las posiciones C3, C7 o C12 del ácido cólico, a través de un enlace amida. Así, han preparado un amplio número de derivados, donde se combina la presencia de dicha unidad de prolina, en ambas formas espaciales, con grupos hidroxilo libres o protegidos. Los distintos organocatalizadores fueron examinados en la reacción aldólica cruzada entre acetona y 4-nitrobenzaldehído (Esquema 19) y observaron que tanto la actividad catalítica como la enantioselectividad del producto de reacción dependían de la configuración absoluta del aminoácido, y de la posición en la que éste se encontrara unido al esqueleto esteroideo. Los mejores resultados los obtuvieron con la estructura **17**, que presentaba el aminoácido sobre la posición C12 del esteroide, manteniendo los grupos hidroxilos en C3 y C7 sin protección.⁷⁵



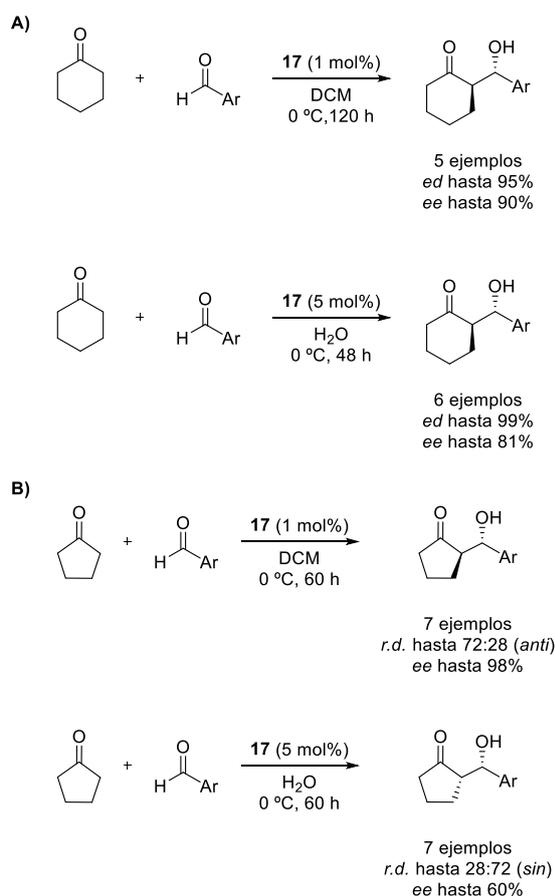
Esquema 19. Reacción aldólica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por el derivado del ácido cólico **17**, desarrollada por Iuliano y colaboradores (Referencia 75).

La reacción la generalizaron utilizando otras cetonas, como ciclohexanona (Esquema 20, A) y ciclopentanona (Esquema 20, B), las cuales reaccionaron con diversos aldehídos aromáticos dando lugar a excelentes resultados.⁷⁶ Estudiaron la influencia del disolvente para ambas cetonas, observándose los mejores resultados de conversión y enantioselectividad al emplear disolventes no competitivos frente al enlace de hidrógeno, tales como el diclorometano. También pudieron desarrollar la reacción aldólica en medio acuoso, mejorando la diastereoselectividad de la transformación a expensas de una mayor carga de catalizador. En el caso de emplear ciclopentanona, la elección del disolvente les permitió modificar la diastereoselectividad del producto de reacción, siendo favorable el diastereoisómero *anti* usando diclorometano y *sin* en el caso de emplear agua (Esquema 20, B).

⁷⁵ Puleo, G. L.; Masi, M.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1364–1375.

⁷⁶ Puleo, G. L.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2894–2900.

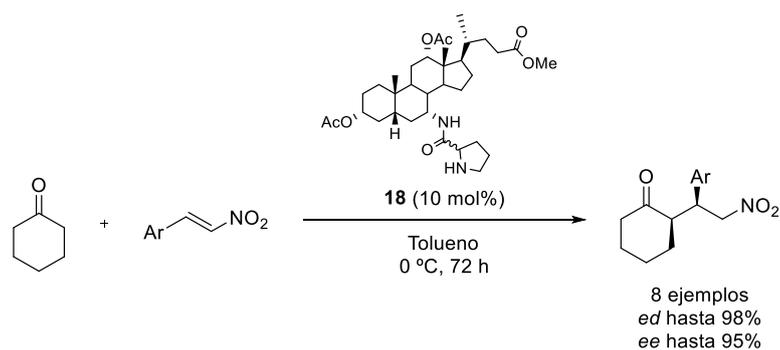
Antecedentes bibliográficos



Esquema 20. Reacción aldólica catalizada por el derivado del ácido cólico **23**, desarrollada por Iuliano y colaboradores (Referencia 76).

Ante este inicio prometedor, Iuliano y colaboradores decidieron explorar la reacción de adición Michael asimétrica entre ciclohexanona y β -nitroalquenos aromáticos (Esquema 21). En esta ocasión, seleccionaron derivados del ácido cólico que disponían de uno o dos motivos de prolina en las posiciones C7 y/o C12, en sus diversas combinaciones espaciales y al igual que en el trabajo anterior, estudiaron la influencia de la presencia de grupos hidroxilo en la estructura. Los mejores resultados los obtuvieron con el catalizador **18**. La disposición espacial relativa del producto de reacción fue *sin* en todos los casos, mientras que su exceso

enantiomérico dependió, de nuevo, de la configuración absoluta de la unidad de prolina incorporada al esteroide.⁷⁷



Esquema 21. Adición de Michael catalizada por el derivado del ácido cólico **18**, desarrollada por Iuliano y colaboradores (Referencia 77).

Pese a la relevancia de estos trabajos, los resultados indican que es la unidad de prolina la responsable de la enantioselectividad de los productos de reacción, mientras que la estructura esteroidal parece favorecer la catálisis, acelerando las reacciones, aunque en ningún caso es capaz de promoverlas por sí misma.

⁷⁷ Puleo, G. L.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2045–2050.

Objetivos

2.2 OBJETIVOS

Ante las capacidades de reconocimiento de aniones y carbohidratos recogidas en la bibliografía de los esteroides derivados de la familia del ácido cólico, nos propusimos investigar su capacidad como catalizadores asimétricos.

Contrariamente a los trabajos anteriormente citados de Iuliano y colaboradores,⁷⁵⁻⁷⁷ se propuso como objetivo el uso de esteroides derivados del ácido cólico como potenciales organocatalizadores, sin la incorporación de información quiral adicional. Así, se ha pretendido en todo momento que su actividad catalítica se desarrolle dentro de la cavidad del propio esteroide, capaz de actuar como un reactor asimétrico gracias a la quiralidad que le es propia al ácido cólico y sus derivados.

2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tras plantear la propuesta de utilizar el ácido cólico para el desarrollo de organocatalizadores asimétricos, inicialmente se preparó una batería de diferentes esteroides. Pretendiendo evitar grandes esfuerzos sintéticos se decidió decorar dichas estructuras con grupos hidroxilo, tanto libres como con diversos grupos protectores con diferente volumen estérico, o con grupos carbamato, con sustituyentes aromáticos. Ambos, los grupos hidroxilo y carbamato, son capaces de actuar como dadores de enlace de hidrógeno.

Para la obtención de este abanico de estructuras esteroideas se consideró la modificación de los tres vectores funcionalizables R_1 , R_2 y R_3 , presentes sobre las posiciones C3, C7 y C12 de la estructura del ácido cólico, respectivamente (Figura 29). Las diferentes transformaciones químicas fueron realizadas sobre estos tres vectores, para obtener las estructuras **19-31**, mostradas en la Figura 30.

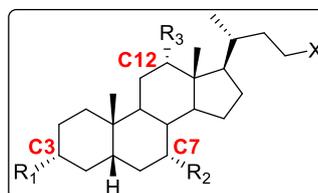
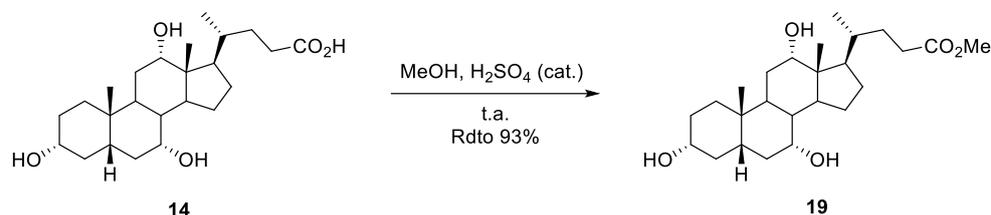


Figura 29. Estructura esteroidea inicial caracterizada por los vectores funcionalizables R_1 , R_2 y R_3 .

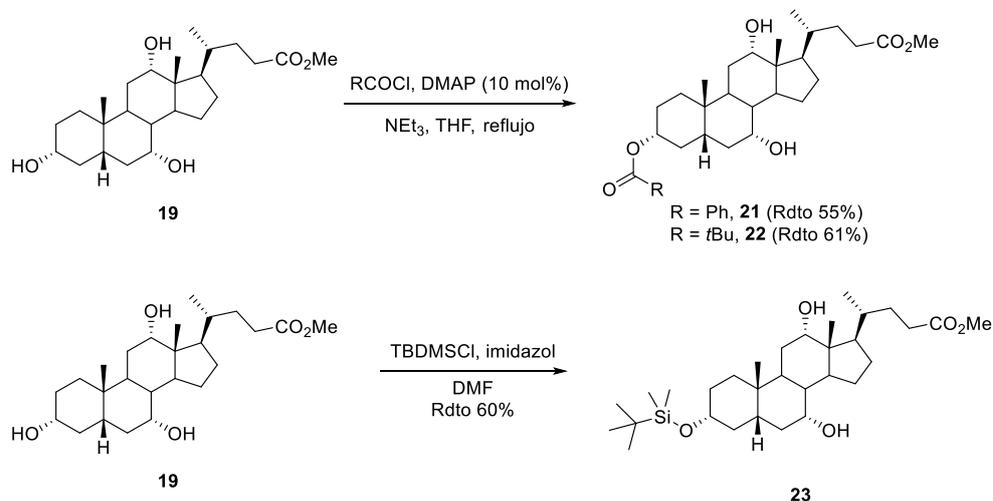
Los sustratos de partida seleccionados para la síntesis de **19-31** fueron el ácido cólico **14**, el ácido desoxicólico **15** y el ácido quenodesoxicólico **16**, mostrados previamente en la Figura 27 ya que los tres son compuestos comerciales y baratos.

La preparación del colato de metilo **19** y los dioles **20-24** se inició a partir del ácido cólico **14**, siguiendo metodologías previamente descritas o mediante transformaciones sintéticas convencionales. Por su parte, los derivados **21-23** se prepararon desde un precursor común, el colato de metilo **19**, el cual se obtuvo en una sola etapa de síntesis a partir de **14** (Esquema 22).⁷⁸



Esquema 22. Síntesis de colato de metilo **19** a partir del ácido cólico **14**.

A partir del compuesto **19**, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo sobre C3 mediante procedimientos convencionales, para obtener los derivados **21**, **22** y **23** (Esquema 23).⁷⁹



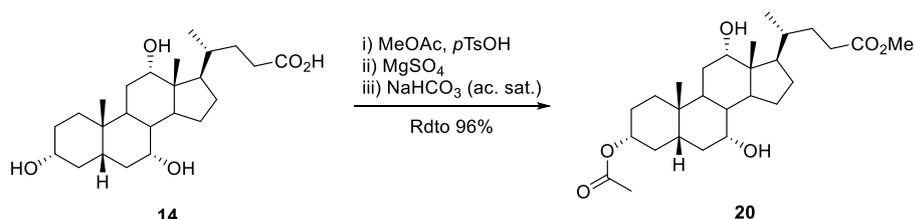
Esquema 23. Síntesis de los polioles **21-23** a partir del colato de metilo **19**.

⁷⁸ Fieser, L. F.; Rajagopalan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5530–5536.

⁷⁹ Wilson, C. P.; Webb, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 4007–4009.

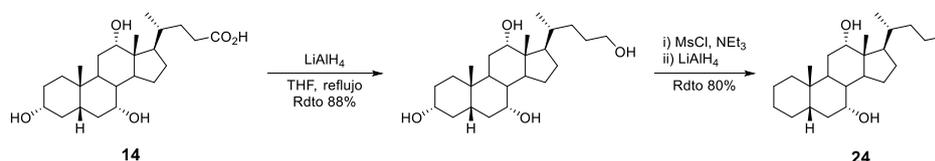
Discusión de resultados

La ruta que permite el acceso al poliol **20** se inició con el ácido cólico **14** y en una única etapa se consiguió la esterificación de la función ácido carboxílico y la protección de la función hidroxilo presente sobre el carbono C3 (Esquema 24).⁸⁰



Esquema 24. Síntesis del poliol **20** a partir del ácido cólico **14**.

En el caso del esteroide **24**, su síntesis abarcó tres etapas, partiendo del ácido cólico **14** (Esquema 25). La primera reacción consistió en la reducción del grupo ácido carboxílico al correspondiente alcohol mediante la adición de LiAlH₄. A continuación, se realizó una mesilación selectiva sobre el alcohol primario de la cadena lateral (C24) y el posicionado sobre C3. Posteriormente, se volvió a añadir LiAlH₄ para reducir los grupos hidroxilo anteriormente mesilados, dando lugar al esteroide **24**.⁸¹



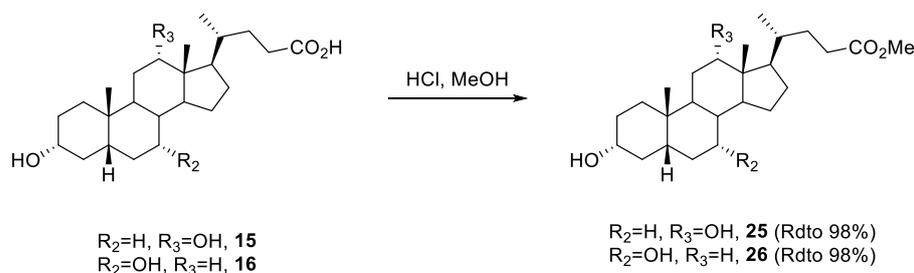
Esquema 25. Síntesis del derivado **24** a partir del ácido cólico **14**.

Paralelamente, el desoxicolato de metilo **25** y quenodesoxicolato de metilo **26** fueron sintetizados utilizando como sustratos de partida el ácido desoxicólico **15** y el ácido quenodesoxicólico **16**, respectivamente. El procedimiento fue el mismo para ambos compuestos y consistió en una esterificación con metanol en presencia de ácido clorhídrico concentrado (Esquema 26).⁸²

⁸⁰ del Amo, V.; Siracusa, L.; Markidis, T.; Baragaña, B.; Bhattarai, K. M.; Galobardes, M.; Naredo, G.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3320–3328.

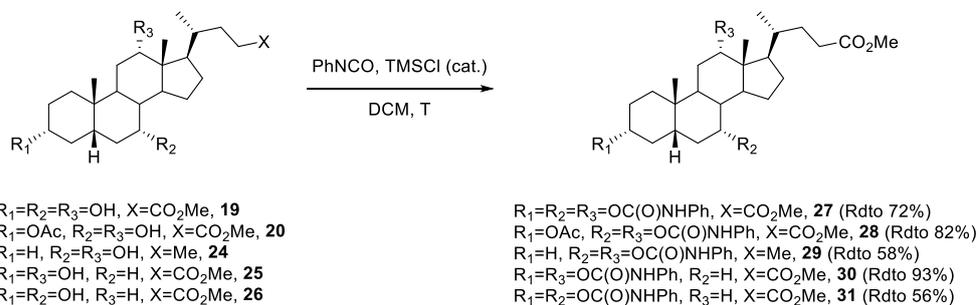
⁸¹ Zhang, Q.; Ma, X.; Ward, A.; Hong, W.-X.; Jaakola, V.-P.; Stevens, R. C.; Finn, M. G.; Chang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7023–7025.

⁸² Májer, F.; Sharma, R.; Mullins, C.; Keogh, L.; Phipps, S.; Duggan, S.; Kelleher, D.; Keely, S.; Long, A.; Radics, G.; Wang, J.; Gilmer, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 256–268.



Esquema 26. Síntesis de desoxicolato de metilo **25** y quenodesoxicolato de metilo **26** a partir de los correspondientes ácidos biliares **15** y **16**.

Todas las estructuras que presentan funciones carbamato, **27-31**, fueron obtenidas a partir de los polioles **19, 20, 24, 25** y **26**, siguiendo el mismo procedimiento, que consiste en la reacción con el correspondiente isocianato de fenilo, en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de trimetilsilano, en diclorometano seco y trabajando a diferentes temperaturas en función de la posición del grupo hidroxilo que se desea transformar (Esquema 27).⁸³



Esquema 27. Síntesis de los carbamatos esteroideos **27-31**.

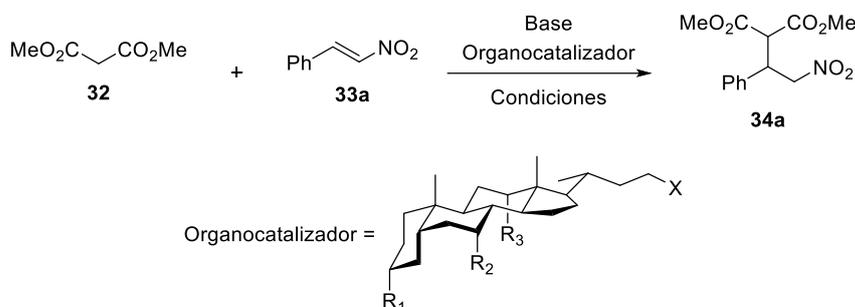
La síntesis de todos los derivados **19-31** emplea como sustratos de partida compuestos comerciales, requiriendo un esfuerzo sintético mínimo. Todos ellos se obtienen con buen rendimiento, en pocas etapas sintéticas y empleando procedimientos sencillos.

⁸³ (a) Fang, L.; Chan, W.-H.; He, Y.-B.; Kwong, D. W. J.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7640–7646; (b) Zhao, Z.-G.; Liu, X.-L.; Chen, Y.; Shi, Z.-C. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 481–484.

Discusión de resultados

2.3.1 Estudios preliminares

Inicialmente se comenzó la evaluación de las estructuras de la Figura 30 en diversas transformaciones químicas, tales como la reacción aldólica cruzada, la reacción de Henry y la adición de distintos nucleófilos sobre nitroolefinas, entre otras. De entre todas ellas, la única en la que se pudo registrar una mínima conversión al correspondiente producto de reacción resultó ser la adición tipo Michael de malonato de dimetilo, **32**, sobre nitroestireno **33a**, en presencia de una base (Esquema 28).



Esquema 28. Esquema general de la reacción de adición tipo Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a** catalizada por estructuras esteroideas.

La adición de Michael es una de las transformaciones que habitualmente se utilizan para evaluar nuevas familias de catalizadores. Se trata de una de las principales reacciones de formación de enlaces carbono-carbono de forma selectiva y fue descrita por Arthur Michael en 1891 como la adición de un enolato de una cetona o aldehído a la posición β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado.⁸⁴ Posteriormente, fue redefinida en 1935 por Kohler como una adición 1,4 de un carbono nucleófilo doblemente estabilizado a un compuesto carbonílico α,β -insaturado.⁸⁵ Entre los numerosos compuestos utilizados como aceptores de Michael, las nitroolefinas se presentan como una de las opciones más atractivas ya que el grupo nitro es un fuerte aceptor de electrones capaz de activar el doble enlace carbono-carbono. Adicionalmente, estos compuestos suscitan gran interés debido a la capacidad de transformación del grupo funcional nitro.⁸⁶ Además, en su versión asimétrica, los productos de la adición de Michael presentan una elevada funcionalización a la vez que se generan nuevos centros estereogénicos, siendo

⁸⁴ Michael, A.; Freer, P. C. *J. für Prakt. Chemie* **1891**, *43*, 390–395.

⁸⁵ Kohler, E. P.; Potter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1316–1321.

⁸⁶ (a) Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762; (b) Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis* **1988**, 833–847; (c) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423–434; (d) Fuji, K.; Node, M. *Synlett* **1991**, 603–610; (e) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **2001**.

empleados como sustratos para la síntesis de una gran variedad de compuestos biológicamente activos o de interés farmacéutico.⁸⁷

Para la reacción de adición de Michael se han desarrollado numerosos protocolos que incluyen catalizadores asimétricos que contienen iones metálicos,⁸⁸ y recientemente, también se han propuesto metodologías sostenibles, centrándose en el uso de organocatalizadores. Entre las estructuras utilizadas destacan los organocatalizadores bifuncionales, que permiten la activación simultánea de nucleófilos y electrófilos, al poseer, al mismo tiempo, propiedades ácidas y básicas, de tipo Brønsted o Lewis.⁸⁹ Estas estructuras han sido desarrolladas a partir del pequeño grupo de estructuras privilegiadas mostradas en la Figura 20, a las que se les incorporó motivos guanidinio,⁹⁰ urea/tiourea,⁹¹ escuaramida⁹² o 2-

⁸⁷ (a) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105; (b) Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185–9188.

⁸⁸ (a) Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215–10216; (b) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263; (c) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192–8193; (d) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700–3701; (e) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149; (f) Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958–9959.

⁸⁹ (a) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298; (b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051; (c) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197; (d) Wang, Y.; Lu, H.; Xu, P.-F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1832–1844.

⁹⁰ (a) Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454–1455; (b) Naicker, T.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Maguire, G. E. M.; Govender, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3331–3337.

⁹¹ (a) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483; (b) McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370; (c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125; (d) Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116–5119; (e) Li, X. J.; Liu, K.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J. A. *Synlett* **2008**, 3242–3246; (f) Camps, P.; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Rull, J.; Calvet, T.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 745–751; (g) Nemoto, T.; Obuchi, K.; Tamura, S.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 987–991; (h) Nigmatov, A. G.; Kuchurov, I. V.; Siyutkin, D. E.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3502–3505; (i) Reddy, B. V. S.; Swain, M.; Reddy, S. M.; Yadav, J. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8756–8765; (j) Hesticová, M.; Šebesta, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 901–905; (k) LeBailly, B. A. F.; Byrne, L.; Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2132–2136; (l) Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419–7431; (m) Durmaz, M.; Tataroglu, A.; Yilmaz, H.; Sirit, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 148–156; (n) Jiménez, E. I.; Narváez, W. E. V.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4470–4477; (o) Bécart, D.; Diemer, V.; Salaün, A.; Oiarbide, M.; Nelli, Y. R.; Kauffmann, B.; Fischer, L.; Palomo, C.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524–12532.

⁹² (a) Bae, H. Y.; Some, S.; Oh, J. S.; Lee, Y. S.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621–9623; (b) Wang, Y. F.; Chen, R. X.; Wang, K.; Zhang, B. Bin; Li, Z. B.; Xu, D. Q. *Green Chem.* **2012**, *14*, 893–895; (c) Bae, H. Y.; Song, C. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613–3619; (d) Rao, K. S.; Trivedi, R.; Kantam, M. L. *Synlett* **2015**, *26*, 221–227; (e) Tukhvatshin, R. S.; Kucherenko, A. S.; Nelyubina, Y. V.; Zlotin, S. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2981–2989.

Discusión de resultados

aminobenzimidazol,⁹³ todos ellos capaces de establecer interacciones de enlace de hidrógeno dobles.

Si se considera como reacción modelo la adición de Michael entre nitroestireno **33a** y malonato de dimetilo **32**, este tipo de estructuras citadas previamente son capaces de activar el electrófilo **33a** mediante la formación de un conjunto de enlaces de hidrógeno primarios y secundarios que se disponen de forma paralela. De esta manera, su electrofilia aumenta, siendo más susceptible al ataque por parte del anión del malonato **32'**, preformado como consecuencia de la acción de una base. La Figura 31 representa de manera paradigmática este modo de activación, tomando como grupo dador de enlace de hidrógeno una urea o tiourea.

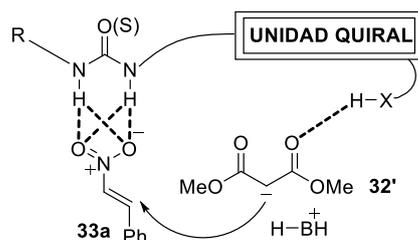


Figura 31. Modo general de activación de nitroestireno **33a** mediante enlaces de hidrógeno con un organocatalizador que incorpora un grupo funcional urea o tiourea.

Teniendo en cuenta los objetivos fijados previamente, el modo de activación de la familia de organocatalizadores esteroideos **19-31** se alejaría del planteamiento de la Figura 31. Para los derivados **19-31**, presentados en la Figura 30, nos planteamos la posibilidad de que la activación del nitroalqueno **33a** se produjera en su cavidad a través de la formación de múltiples enlaces de hidrógeno de forma simultánea y cooperativa, facilitando la preorganización de los reactivos (Figura 32). Al tratarse de un modo de activación cooperativo se evitó de forma deliberada la incorporación de grupos dadores de enlace de hidrógeno dobles (ureas, tioureas, etc), pudiéndose emplear dadores sencillos como alcoholes y carbamatos.

⁹³ (a) Zhang, L.; Lee, M. M.; Lee, S. M.; Lee, J.; Cheng, M.; Jeong, B. S.; Park, H. G.; Jew, S. S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3063–3066; (b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163–6168.

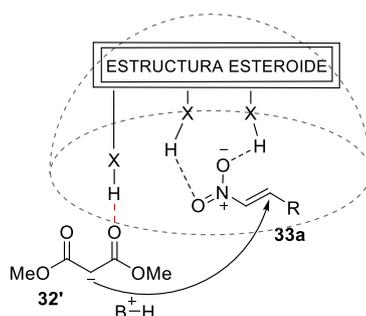


Figura 32. Modo general de activación de nitroestireno **33a** mediante la cooperación de múltiples enlaces de hidrógeno realizados desde la estructura esteroidea.

2.3.2 Optimización de condiciones de reacción

Para optimizar la reacción de adición tipo Michael catalizada por los esteroides **19-31**, se tomaron como sustratos modelo malonato de dimetilo **32** y β -nitroestireno **33a**. Se fijaron como condiciones iniciales de reacción el empleo NEt_3 como base, en una proporción de 0.1 equiv respecto al reactivo limitante, una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y diclorometano seco como disolvente.

Los resultados obtenidos (Tabla 5) mostraron que la mayor actividad catalítica se obtuvo con el triscarbamato **27**, tanto a nivel de conversión como de exceso enantiomérico del producto **34a** (Tabla 5, entrada 8). La configuración espacial absoluta de **34a** se confirmó como (*S*)-(+), mediante la comparación de los cromatogramas de HPLC quiral obtenidos experimentalmente con aquellos publicados en la literatura.⁹⁴

En general, los compuestos que mostraron un mejor desempeño en la reacción de adición tipo Michael fueron aquellos que presentaban grupos carbamato, **27**, **28** y **30** (Tabla 5, entradas 8-10). Este hecho podría ser esperado, ya que la función carbamato presenta una mayor capacidad dadora de enlace de hidrógeno que los grupos hidroxilo, presentes en los derivados **19-25** (Tabla 5, entradas 1-7), cuya actividad fue baja y, además, en todos los casos, dieron lugar al correspondiente producto de reacción **34a** en forma racémica.

⁹⁴ Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583–11592.

Discusión de resultados

Tabla 5. Evaluación de los potenciales catalizadores **19-25**, **27**, **28**, **30** (Figura 26) en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a**.^a

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (**32**) + $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$ (**33a**) $\xrightarrow[\text{DCM (seco, 0.5M), -78 }^\circ\text{C, 72 h}]{\text{19-25, 27, 28, 30 (10 mol\%), NEt}_3 (0.1 \text{ equiv.})}$ $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ (**34a**)

Entrada	Esteroido	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	19	25	<i>rac</i>
2	20	14	<i>rac</i>
3	21	17	<i>rac</i>
4	22	21	<i>rac</i>
5	23	23	<i>rac</i>
6	24	14	<i>rac</i>
7	25	23	<i>rac</i>
8	27	78	54
9	28	77	10
10	30	56	3

^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el catalizador esteroideo (0.02 mmol) se disolvieron en DCM seco (0.4 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.02 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroideo correspondiente. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Una vez seleccionado el derivado **27** como el más prometedor se decidió evaluar la influencia de la temperatura en el curso de la reacción (Tabla 6). A temperatura ambiente la reacción alcanzó una conversión moderada, registrándose una enantioselectividad muy baja (Tabla 6, entrada 1). Sorprendentemente, al realizar un descenso progresivo de la temperatura de reacción la conversión no se

vio disminuida, sino que se detectó un incremento progresivo al tiempo que se observó un aumento significativo del exceso enantiomérico del producto de reacción **34a**, siendo máximo a -78 °C (Tabla 6, entradas 2-6).

Tabla 6. Evaluación de la temperatura en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a** catalizada por el triscarbamato **27**.^a

COC(=O)CC(=O)OC (**32**) + O=[N]C=Cc1ccccc1 (**33a**) $\xrightarrow[\text{DCM (seco, 0.5M)}]{\text{27 (10 mol\%), NEt}_3 \text{ (0.1 equiv.)}}$ COC(=O)C(Cc1ccccc1)C(=O)OC (**34a**)

T, 48 h

Entrada	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1 ^d	t.a.	76	15
2 ^e	-10	58	26
3	-30	75	34
4	-50	90	47
5	-65	81	52
6 ^e	-75	78	54

^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.02 mmol) se disolvieron en DCM seco (0.4 mL) a la temperatura correspondiente, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.02 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 48 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción. ^d Reacción llevada a cabo durante 24 h. ^e Reacción llevada a cabo durante 72 h.

El incremento de conversión **33a**→**34a** registrado se debió a la existencia de reacciones secundarias a temperatura ambiente, tales como la polimerización de nitroestireno **33a**, que no permitía mantener el balance de materia entre reactivos y

Discusión de resultados

productos de reacción. Este proceso parásito fue ralentizado y minimizado con el descenso de la temperatura de reacción.

A continuación, se continuó el proceso de optimización evaluando la influencia del disolvente. Para ello se usaron desde disolventes completamente apolares hasta otros con características coordinantes, para poder evaluar así la importancia de las interacciones supramoleculares en el transcurso de la reacción (Tabla 7). Las mejores conversiones se obtuvieron con el empleo de disolventes aromáticos (Tabla 7, entradas 6-8), consiguiéndose en todos los casos conversión completa pero excesos enantioméricos bastante modestos. Excepcionalmente, el uso de tolueno como disolvente permitió registrar una conversión moderada, pero con un valor de enantioselectividad del producto **34a** muy prometedor (Tabla 7, entrada 1).

Tabla 7. Evaluación de diferentes disolventes en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a** catalizada por el triscarbamato esteroideo **27**.^a

COC(=O)CC(=O)OC + O=[N+]([O-])C=Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{-78 } ^\circ\text{C, 48 h}]{\text{27 (10 mol\%), NEt}_3 \text{ (0.1 equiv.)}}$
COC(=O)C(C(=O)OC)C(Cc1ccccc1)C(=O)[N+](=O)[O-]

Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	40	70
2	Hexano	10	14
3	CHCl ₃	10	30
4	THF	4	<i>rac</i>
5	Et ₂ O	52	12
6 ^d	<i>p</i> -xileno	>99	25
7 ^d	Benceno	>99	32
8 ^e	Clorobenceno	>99	36

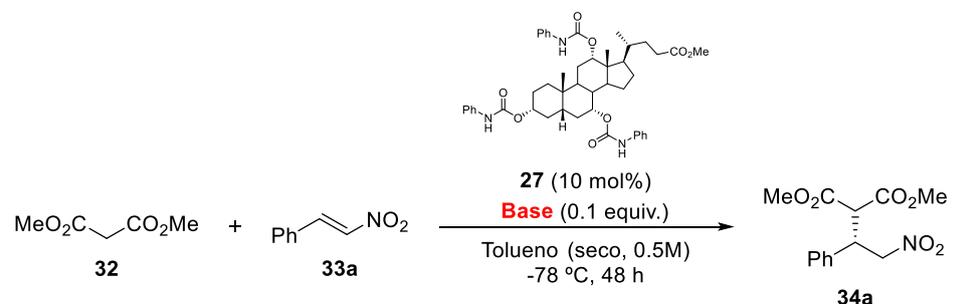
^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.02 mmol) se disolvieron en disolvente seco correspondiente (0.4 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.02 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 48 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción. ^d Reacción llevada a cabo a 0 °C. ^e Reacción llevada a cabo a -20 °C.

A continuación, se realizó un estudio sobre la naturaleza de la base empleada en la reacción (Tabla 8) y para ello, se seleccionaron diversas bases orgánicas y una base inorgánica como el K₂CO₃. Las reacciones donde participaron bases aromáticas alcanzaron una conversión nula (Tabla 8, entradas 2 y 5), mientras que una superbases como DBU dio lugar a la conversión más alta pero con un exceso enantiomérico del

Discusión de resultados

producto **34a** pobre (Tabla 8, entrada 4). El K_2CO_3 propició una conversión aceptable del producto de reacción sin ningún control sobre la estereoselectividad (Tabla 8, entrada 3). Finalmente, el mejor resultado, en lo que respecta al exceso enantiomérico del producto **34a**, se alcanzó con NEt_3 (Tabla 8, entrada 6), siendo por tanto esta última la base seleccionada para continuar la optimización del proceso.

Tabla 8. Evaluación de diferentes bases en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a** catalizada por triscarbamato esteroideo **27**.^a



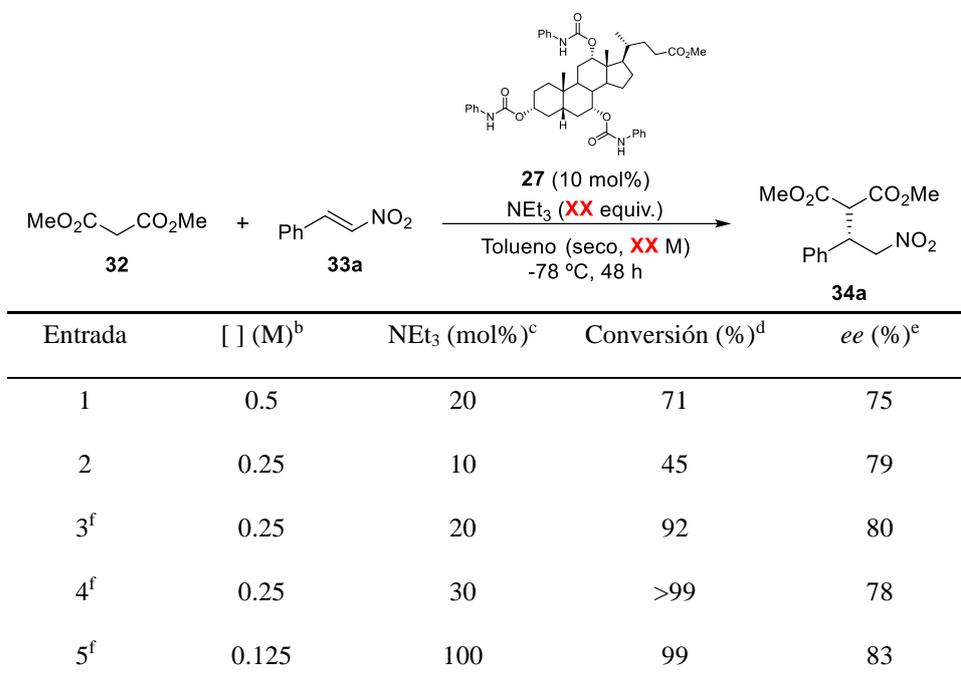
Entrada	Base	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	DIPEA	21	43
2	2,6-lutidina	0	-
3	K_2CO_3	55	<i>rac</i>
4	DBU	91	27
5	Piridina	0	-
6	NEt_3	40	70

^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.02 mmol) se disolvieron en tolueno seco (0.4 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y la base correspondiente (0.02 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 48 h antes de ser tratadas con NH_4Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía 1H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Una vez seleccionado tanto el catalizador como la base y el disolvente, fue necesario analizar la concentración de los reactivos, así como la proporción de base empleada respecto al reactivo limitante, el nitroestireno **33a** (Tabla 9). Así, los mejores resultados se obtuvieron empleando una concentración de nitroestireno

0.125 M y 1 equivalente de NEt_3 respecto a dicho reactivo (Tabla 9, entrada 5), obteniéndose una conversión prácticamente cuantitativa y un exceso enantiomérico del producto **34a** muy interesante, del 83%.

Tabla 9. Evaluación de las concentraciones y cantidad de base empleadas en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a** catalizada por el triscarbamato esteroideo **27**.^a



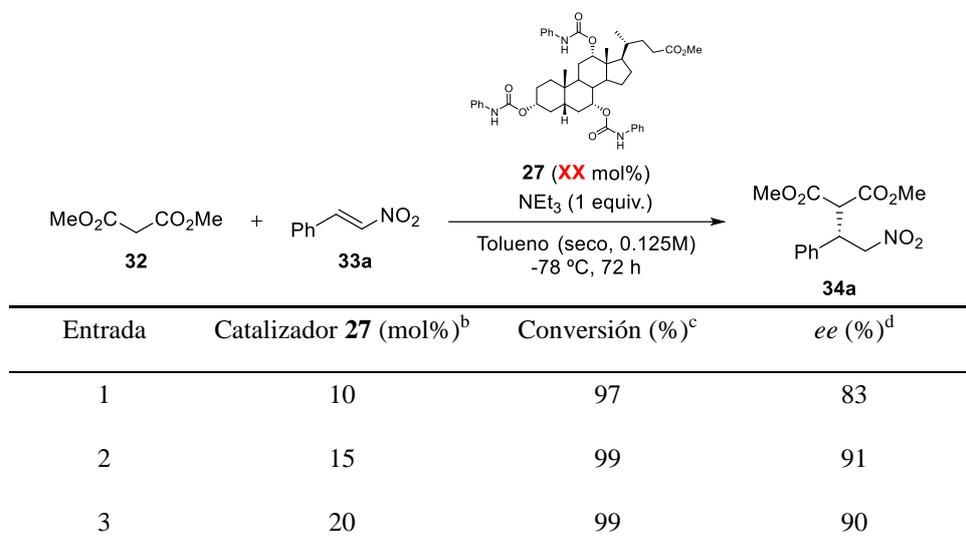
^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.02 mmol) se disolvieron en tolueno seco (de acuerdo con la concentración indicada) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt_3 seca (cantidad indicada). Las mezclas de reacción se agitaron durante 48 h antes de ser tratadas con NH_4Cl (ac., sat.). ^b Concentración de nitroestireno **33a** (reactivo limitante) en tolueno seco. ^c Cantidad de NEt_3 empleada, referida como mol% respecto al nitroestireno **33a**. ^d Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ^1H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^e Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción. ^f Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h.

Para finalizar el estudio de las variables experimentales implicadas en la reacción, se evaluó la carga de catalizador, con el objetivo de maximizar el exceso enantiomérico del producto **34a** (Tabla 10). El mejor resultado se obtuvo empleando 15 mol% de triscarbamato esteroideo **27** (Tabla 10, entrada 2), aunque se obtuvieron

Discusión de resultados

valores muy similares con cargas de catalizador más elevadas, del 20 mol% (Tabla 10, entrada 3).

Tabla 10. Estudio de la carga de catalizador (triscarbamato **27**) empleada en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a**.^a

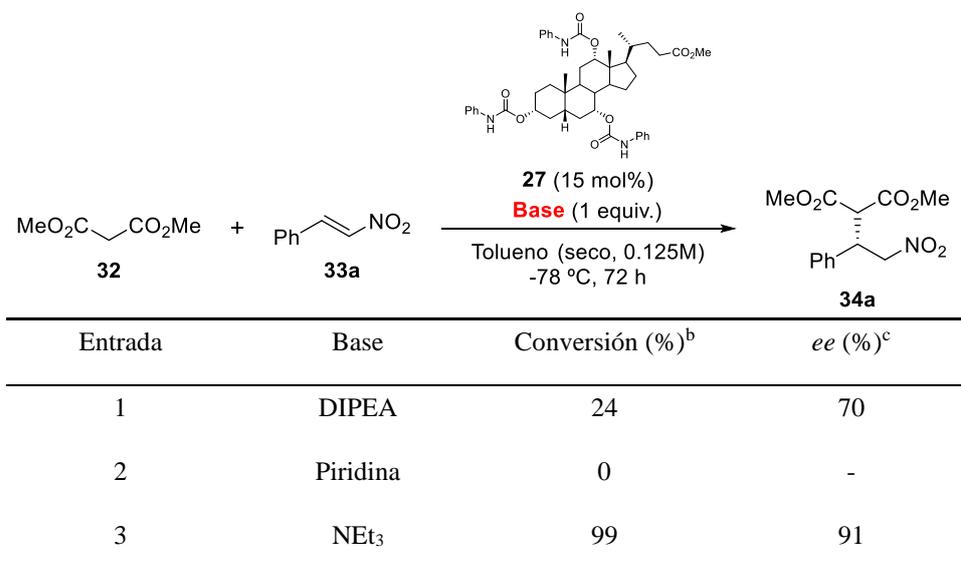


^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (cantidad indicada) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Cantidad empleada del esteroide **27** en la reacción, referida como mol% respecto al nitroestireno **33a**. ^c Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^d Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Tras este exhaustivo estudio de los parámetros experimentales, se establecieron como condiciones óptimas de reacción el uso de tolueno seco como disolvente, a una temperatura de -78 °C, una concentración de 0.125 M de nitroestireno (reactivo limitante), 1 equivalente de NEt₃ seca y una carga de catalizador **27** del 15 mol%. Con el fin de intentar aumentar aún más el exceso enantiomérico del producto de reacción **34a**, se decidió reevaluar la familia de estructuras esteroideas de la Figura 26 bajo las condiciones anteriormente descritas, así como algunas de las bases.

Para la reevaluación de las bases, se seleccionaron tres de ellas: una base aromática (piridina), así como dos alifáticas, con distinto volumen estérico (Tabla 11). Los mejores resultados de nuevo se obtuvieron con NEt₃ (Tabla 11, entrada 3).

Tabla 11. Reevaluación de diferentes bases bajo las condiciones de reacción óptimas, en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a**, catalizada por el triscarbamato esteroideo **27**.^a



^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.03 mmol) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y la base seca correspondiente (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH_4Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ^1H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Tras volver a confirmar la selección de NEt_3 como base, a continuación, se efectuó una reevaluación de todas las posibles estructuras esteroideas **19-31** bajo las condiciones de reacción descritas en la Tabla 11 (Tabla 12). Los resultados obtenidos concordaron con las tendencias observadas durante la primera evaluación. El derivado triscarbamato **27** demostró seguir siendo el esteroide con mayor actividad catalítica, así como el mejor controlando la enantioselectividad de la reacción, y permitiendo acceder de forma cuantitativa al producto **34a**, que registró un exceso enantiomérico del 91%. Cabe destacar que el producto de reacción pudo ser aislado, con un 94% de rendimiento (respecto del reactivo limitante **33a**), sin degradar su configuración espacial tras llevar a cabo un proceso de filtrado a través de gel de sílice (Tabla 12, entrada 9). Es reseñable que ningún otro esteroide fue capaz de promover la reacción de adición Michael con conversiones superiores al 15% y, como consecuencia de estas bajas conversiones, no se midió el exceso enantiomérico del producto de reacción **34a** en ninguno de los casos.

Discusión de resultados

Tabla 12. Reevaluación de los catalizadores basados en la estructura esteroidea **19-31**, bajo las condiciones de reacción óptimas, en la adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a**.^a

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (**38**) + $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$ (**39a**) $\xrightarrow[\text{Tolueno (seco, 0.125M), -78 }^\circ\text{C, 72 h}]{\text{25-37 (15 mol\%), NEt}_3 \text{ (1 equiv.)}}$ $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (**40a**)

Entrada	Esteroides	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	19	5	-
2	20	7	-
3	21	6	-
4	22	6	-
5	23	5	-
6	24	4	-
7	25	8	-
8	26	0	-
9	27	99 (94)	91
10	28	5	-
11	29	11	-
12	30	4	-
13	31	14	-

^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **19-31** (0.03 mmol) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. En la entrada 9, el rendimiento aislado del producto **34a** se indica entre paréntesis. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Tras comprobar que el derivado triscarbamato **27** continuaba siendo la estructura que permitía alcanzar los mejores resultados, se decidió evaluar la influencia que tendría sobre el curso de la reacción la introducción de distintos grupos funcionales sobre los anillos de fenilo del derivado **27**. Así, se concibió la síntesis de los esteroides **35-39**, representados en la Figura 33.

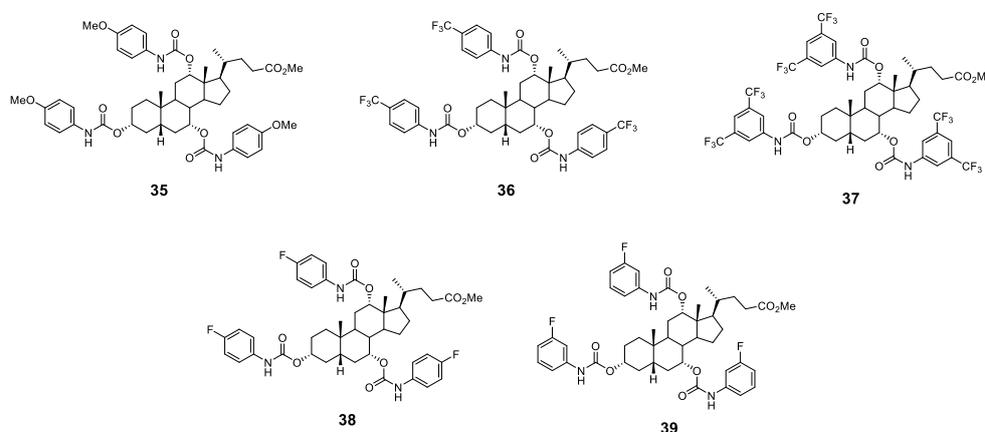


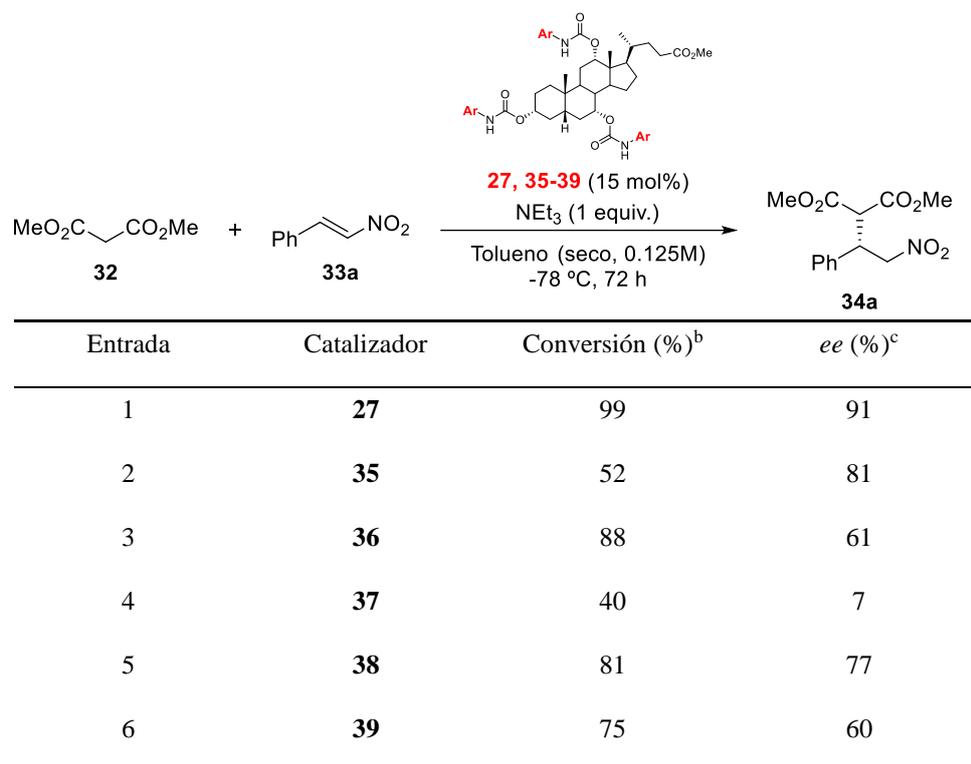
Figura 33. Estructuras esteroideas **35-39**, con la introducción de grupos funcionales en los anillos de fenilo de la función carbamato de las posiciones C3, C7 y C12.

Todos, **35-39**, fueron preparados a partir del colato de metilo **19**, por reacción con el correspondiente isocianato, en presencia de cantidades catalíticas de TMSCl, empleando DCM seco como disolvente, de acuerdo a un procedimiento similar al representado en el Esquema 27.

Los derivados **36-39** incorporan, como novedad, grupos funcionales fuertemente desactivantes (-F, -CF₃), capaces de retirar densidad electrónica del anillo aromático sobre el que se encuentran anclados. Este hecho se traduce en una mayor acidez de los grupos NH de las funciones carbamato y, por tanto, en una mayor disponibilidad para su donación en el establecimiento de enlaces de hidrógeno. Por el contrario, en el esteroide **35** se decidió incluir grupos metóxido, capaces de donar densidad electrónica por conjugación. A continuación, los nuevos compuestos **35-39** fueron examinados bajo las condiciones de reacción óptimas, previamente establecidas (Tabla 13).

Discusión de resultados

Tabla 13. Evaluación de la sustitución del anillo aromático del grupo carbamato de la estructura esteroide tripodal de los organocatalizadores **27**, **35-39** en la reacción de adición Michael de malonato de dimetilo **32** a nitroestireno **33a**.^a



^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27**, **35-39** (0.03 mmol) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt_3 seca (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH_4Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ^1H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Para nuestra sorpresa, estos esteroides **35-39** mostraron peores resultados en comparación con el derivado **27**, no pudiéndose establecer una relación satisfactoria de estructura-actividad. Una mayor capacidad de interacción supramolecular no se ve traducida en un mejor desempeño catalítico. Así, teniendo en cuenta todo lo anterior, los hechos experimentales parecen indicar que la reacción de adición tipo Michael entre malonato de dimetilo, **32**, y nitroestireno, **33a**, está simultáneamente controlada por factores tanto electrónicos como estéricos, y la naturaleza del

esteroide empleado como catalizador, así como su tamaño y la cavidad que éste define, son de vital importancia.

Finalizada la reevaluación de catalizadores y bases, se pudo concluir que las condiciones óptimas de reacción consistían en el empleo de 15 mol% del esteroide triscarbamato **27** como catalizador, nitroestireno **33a**, 0.125 M en tolueno seco, a una temperatura de -78 °C, usando 3 equivalentes de malonato de dimetilo **32** y uno de trietilamina seca. Bajo tales condiciones el producto deseado **34a** se obtuvo con una conversión cuantitativa y un exceso enantiomérico del 91% (Tabla 13, entrada 1), comparable al registrado por otras metodologías organocatalíticas.

2.3.3 Generalización de la metodología

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, se decidió investigar la robustez y la aplicabilidad de la metodología (Tabla 14). Inicialmente, se comprobó que, en ausencia del esteroide **27**, la presencia de NEt₃ fue insuficiente para el transcurso de la reacción entre **33a** y **32**, siendo la conversión del 3% (Tabla 14, entrada 2). Como cabía esperar, en este caso el producto de reacción **34a** se obtuvo de forma racémica. Teniendo en cuenta que esta reacción inespecífica entre **32** y **33a** no puede ser totalmente inhibida, incluso a -78 °C, queda de relieve la elevada diastereoselección que despliega la reacción de adición Michael cuando participa el esteroide **27** (Tabla 14, entrada 1), registrándose un exceso enantiomérico para **34a** del 91%, aún generándose producto racémico en el medio de reacción.

Discusión de resultados

Tabla 14. Síntesis de los aductos de Michael **34a-j** promovida por triscarbamato esteroideo **27**.^a

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ (**32**) + $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$ (**33a-j**)

 $\xrightarrow[\text{-78 } ^\circ\text{C, 72 h}]{\text{27 (15 mol\%), NEt}_3 \text{ (1 equiv.)}, \text{Tolueno (seco, 0.125M)}}$
 $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Ar})-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ (**34a-j**)

Entrada	Ar	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c
1	33a : C ₆ H ₅	94	91
2 ^d	33a : C ₆ H ₅	3	-
3	33b : 4-F-C ₆ H ₄	84	90
4	33c : 4-Cl-C ₆ H ₄	99	89
5 ^e	33d : 4-Br-C ₆ H ₄	80	90
6 ^e	33e : 4-OMe-C ₆ H ₄	76	80
7 ^e	33f : 4-Me-C ₆ H ₄	65	85
8 ^e	33g : 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	98	82
9 ^e	33h : 4-Ph-C ₆ H ₄	99	85
10	33i : 3-Cl-C ₆ H ₄	96	86
11 ^e	33j : 2-furil	71	73

^a Condiciones generales de reacción: nitroalqueno aromático **33a-j** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.03 mmol) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Rendimiento aislado del producto **34a-j** en forma analíticamente pura. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a-j** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción. ^d Reacción llevada a cabo en ausencia del esteroide **27**. ^e Las mezclas de reacción se agitaron durante 7 días.

Para establecer el alcance del protocolo desarrollado, se seleccionó un conjunto de nitroalquenos aromáticos **33b-j**, adornados con diversos grupos funcionales y exhibiendo distintos patrones de sustitución, que se hicieron reaccionar bajo las condiciones óptimas frente a malonato de dimetilo **32** (Tabla 14, entradas 3-11). Todos los ejemplos fueron desarrollados sin contratiempos, y los productos correspondientes **34b-j** se aislaron con rendimientos de altos a excelentes, con excesos enantioméricos robustos, que oscilaron desde 73 a 90%. Satisfactoriamente, el nitroalqueno heteroaromático **33j** resultó ser un sustrato adecuado para el catalizador esteroideo **27** (Tabla 14, entrada 11), siendo el único requerimiento un tiempo de reacción más prolongado. Algunos sustratos precisaron igualmente de un mayor tiempo de reacción para alcanzar rendimientos elevados debido a la limitada solubilidad del nitroalqueno aromático en el medio de reacción (Tabla 14, entrada 5-9, 11).

Estos ejemplos anteriores permitieron comprobar que la metodología es compatible tanto con grupos electrodonadores como electroattractores de densidad electrónica, así como con los factores estéricos derivados de los grupos funcionales dispuestos en el anillo aromático del nitroalqueno **33**. Excepcionalmente, nitroestirenos **33** que presentan anillos aromáticos sustituidos en la posición 2 (*orto*), o ésteres malónicos más voluminosos que el propio malonato de dimetilo **32** (p.ej. malonato de dietilo, o 2-metil malonato de dimetilo) no fueron aceptados por el esteroide **27**. Estas restricciones sugieren la existencia de una cavidad de dimensiones muy limitadas en cuyo interior se ha de desarrollar la transformación.

2.3.4 Estudios mecanísticos

Teniendo en cuenta la naturaleza de la estructura **27**, y las limitaciones observadas en la reacción de adición tipo Michael en la que participan sustratos voluminosos, se postuló que la reacción entre **32** y **33** sucede en el interior de la cavidad del esteroide tripoidal **27**. Para confirmar esta hipótesis, se diseñaron experimentos de espectroscopía de RMN con el fin de analizar las interacciones entre el catalizador **27** y los distintos compuestos implicados en la reacción de adición Michael. Si tales interacciones existiesen se perseguiría la medida de las constantes de asociación correspondientes.

Se inició la evaluación del sistema catalítico analizando la interacción entre el triscarbamato esteroideo **27** y nitroestireno **33a**. Para ello, se decidió realizar una valoración utilizando espectroscopía de ¹H RMN a una temperatura de 298 K, en tolueno-*d*₈. Como los compuestos **27** y **33a** son inertes al mezclarse, se podría asignar, sin atisbo de error, que cualquier cambio en el desplazamiento químico de las señales de RMN de ambas especies fuera consecuencia de un proceso de

Discusión de resultados

asociación entre **27** y **33a**, dotados de grupos con capacidad de reconocimiento molecular mutuo.

Para llevar a cabo estos experimentos, se preparó una disolución del esteroide **27** en tolueno- d_8 a una concentración de 50 mM y se registró su espectro de ^1H RMN (400 MHz). A continuación, se añadió una cantidad equimolar de nitroestireno **33a** registrándose el espectro ^1H RMN de la disolución resultante. Al comparar ambos espectros, se observó un desplazamiento de las señales correspondientes a los grupos N-H de los motivos carbamato situados en las posiciones C3, C7 y C12 del esteroide, con desplazamientos químicos $\delta = 6.19$ ppm, $\delta = 6.69$ ppm y $\delta = 6.53$ ppm, respectivamente. De esta manera, se infirió la formación del complejo [**27**·**33a**], lo que garantiza la entrada del nitroestireno **33a** dentro de la cavidad de **27** a través del establecimiento de una red de enlaces de hidrógenos cooperativos efectuados por las unidades carbamato (Figura 34).

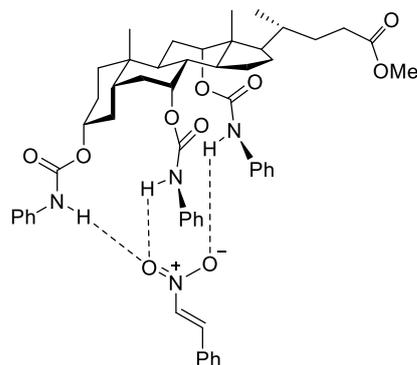


Figura 34. Modelo de asociación del complejo [**27**·**33a**].

Tras confirmar la incorporación del nitroestireno **33a** a la cavidad del catalizador **27**, se continuó la investigación con un estudio de ^1H RMN más completo, pretendiendo medir el valor de la constante de asociación (K_a) del complejo supramolecular [**27**·**33a**]. Para ello, se varió la concentración del huésped, el nitroestireno **33a**, desde 0 a 168 mM mientras que la concentración del receptor, el esteroide **27**, se mantuvo constante (50 mM) a lo largo de todo el estudio. Para la obtención de los datos necesarios para llevar a cabo los correspondientes cálculos se monitorizaron los cambios en el desplazamiento químico de las señales correspondientes a los motivos N-H de **27** respecto a la variación de la concentración de **33a**, resonancias correspondientes a los singletes anchos a $\delta = 6.53$ ppm y $\delta = 6.19$ ppm (Figura 35).

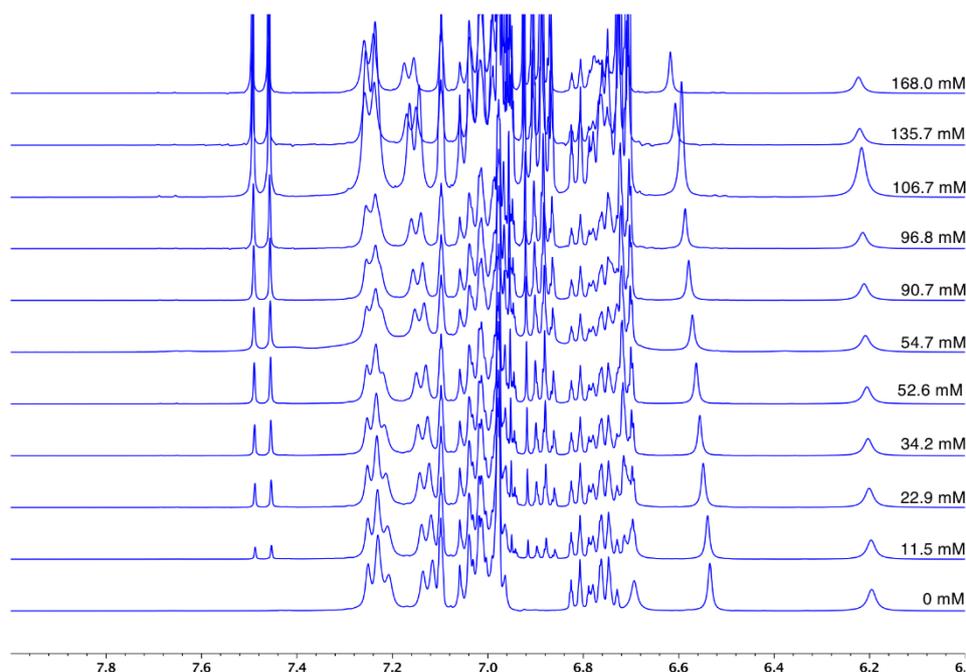


Figura 35. Representación apilada de los espectros de RMN (400 MHz, tolueno- d_8 , 298 K) del esteroide **27** (50 mM) junto con concentraciones crecientes de nitroestireno **33a**, indicadas a la derecha.

A través de un método no lineal se ajustaron los datos experimentales al modelo matemático que corresponde a la formación de un complejo de estequiometría 1:1⁹⁵ (Ecuación 2), haciendo uso de una hoja de cálculo Excel que incorpora la herramienta matemática “Solver”.⁹⁶

$$\delta_{obs} = \delta_G + \frac{\Delta\delta}{2G_0} \left[K_d + H_0 + G_0 - \sqrt{(K_d + H_0 + S_0)^2 - 4H_0G_0} \right]$$

Ecuación 2. Ecuación que determina la variación de δ_{obs} en la formación de un complejo supramolecular de estequiometría 1:1.

La Ecuación 2 permite inferir el valor de la constante de disociación, K_d , siendo δ_{obs} el desplazamiento químico experimental observado a una concentración inicial G_0 del huésped **33a** (*guest*), H_0 la concentración inicial del receptor **27** (*host*), S_0 la

⁹⁵ (a) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323; (b) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792–12805.

⁹⁶ Alternativamente puede usarse el programa creado por Pall Thordarson, disponible online y de forma gratuita a través del sitio web www.supramolecular.org. El valor de la constante de asociación calculado con nuestro programa fue concordante con el obtenido a través de la herramienta de Thordarson.

Discusión de resultados

concentración del huésped sin complejar, y $\Delta\delta$ la máxima variación del desplazamiento químico del complejo supramolecular [27·33a]. Por su parte, K_a se obtiene a partir de la siguiente expresión (Ecuación 3):

$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

Ecuación 3. Obtención de la constante de asociación K_a .

A partir de los datos experimentales se obtuvieron la Figuras 36, para la variación del desplazamiento químico del singlete a $\delta = 6.53$ ppm, y la Figura 37, para la variación del singlete a $\delta = 6.19$ ppm, desde las que se pudo calcular un valor de $K_a = 2\text{-}3 \text{ M}^{-1}$.

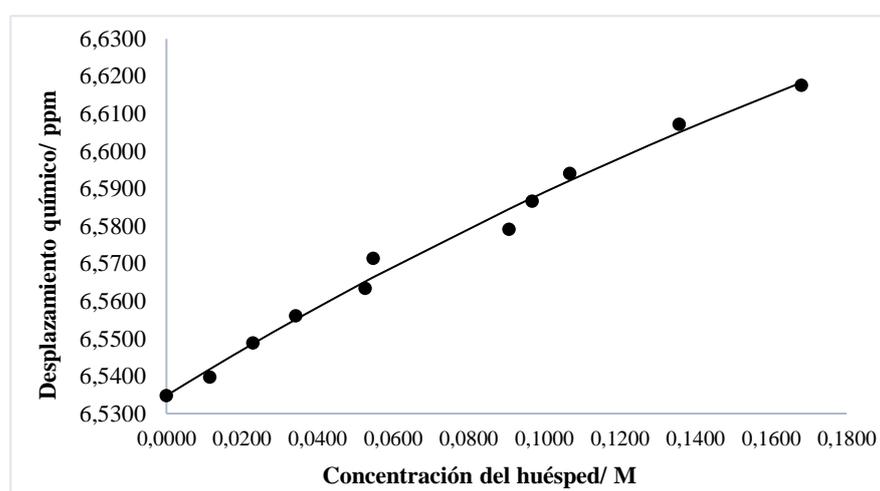


Figura 36. Gráfico de saturación que muestra el cambio del desplazamiento químico de la señal a $\delta = 6.535$ ppm, perteneciente al receptor esteroideo **27**, frente a la concentración creciente de **33a**. Los círculos representan los puntos obtenidos experimentalmente y la línea continua representa los valores del mejor ajuste según la Ecuación 2.

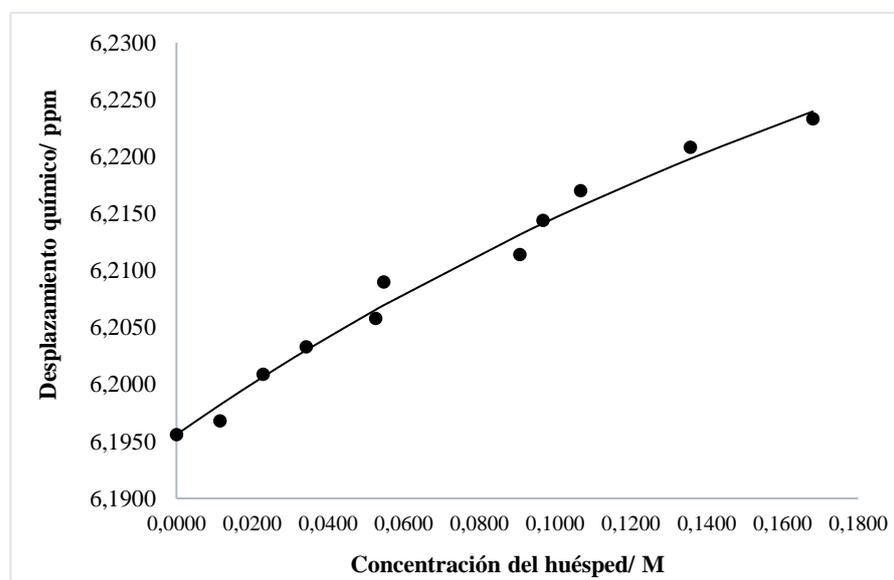


Figura 37. Gráfico de saturación que muestra el cambio del desplazamiento químico de la señal a $\delta = 6.196$ ppm, perteneciente al receptor esteroideo **27**, frente a la concentración creciente de **33a**. Los círculos representan los puntos obtenidos experimentalmente y la línea continua representa los valores del mejor ajuste según la Ecuación 2.

Discusión de resultados

Desafortunadamente, no fue posible medir la constante de asociación del complejo supramolecular [27·33a] a una temperatura más baja, idealmente aquella a la que se lleva a cabo la reacción (-78 °C). En este sentido hay que resaltar que incluso a 0 °C los espectros de ¹H RMN del receptor triscarbamato 27 presentaron un significativo desdoblamiento de señales atribuibles a la presencia de equilibrios conformacionales. Sin embargo, cabe esperar que de acuerdo a la ecuación de Van't Hoff (Ecuación 4), siendo la interacción receptor-sustrato exotérmica ($\Delta H^0 < 0$), el valor de la constante de asociación del complejo [27·33a] se incrementa cuanto más baja sea la temperatura.

$$\ln \frac{K_2}{K_1} = \frac{\Delta H^0}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

Ecuación 4. Ecuación de Van't Hoff, donde K_1 y K_2 son las constantes de equilibrio a las temperaturas absolutas T_1 y T_2 , respectivamente, ΔH^0 la variación de entalpía estándar y R la constante de los gases, siendo $T_1 < T_2$.

Una vez confirmada la interacción del nitroestireno 33a con la cavidad del esteroide 27, se decidió extender el estudio anterior al producto de reacción 34a. Para ello, primero se registró un espectro de ¹H RMN sobre una disolución del esteroide 27, con una concentración de 50 mM en tolueno-*d*₈. Seguidamente, se añadió una cantidad equimolar del producto 34a enantioenriquecido (91% *ee*) y se volvió a registrar el espectro a esta nueva disolución. La comparación de ambos espectros, Figura 38, demostró la ausencia de cambios apreciables en los desplazamientos químicos de los singletes a $\delta = 6.69$ ppm y $\delta = 6.53$ ppm, asignables a los motivos N-H de las unidades carbamato de 27 situadas en C7 y C12, respectivamente. En el caso de la señal que resuena a $\delta = 6.20$ ppm, correspondiente al grupo NH del carbamato sobre la posición C3, únicamente se apreció un cambio insignificante. Ante estas observaciones, se pudo concluir que no se produce una interacción efectiva entre el triscarbamato esteroideo 27 y el producto de reacción 34a, ya que no es un sustrato adecuado para la aparentemente estrecha cavidad del esteroide. Este importante hecho evitaría la inhibición o el envenenamiento del catalizador por parte del propio producto de la reacción.

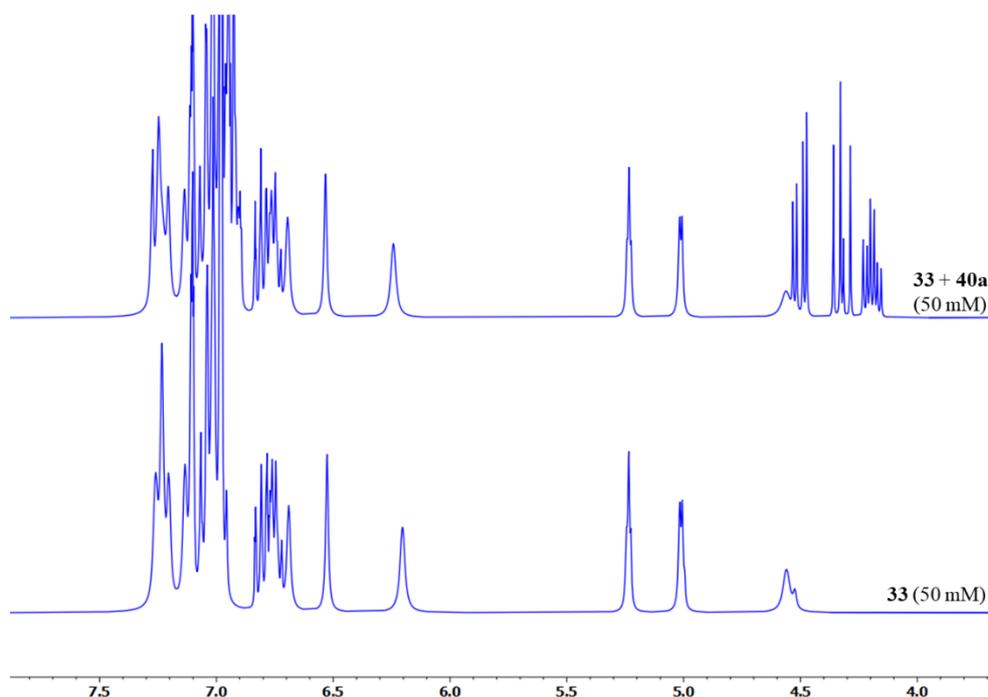


Figura 38. Representación apilada de los espectros de RMN (400 MHz, tolueno-*d*₈, 298 K) para el esteroide **27** (50 mM) y para una muestra que contiene cantidades equimolares de **27** y el producto de reacción (*S*)-**32a**.

2.3.5 Cálculos mecanocuánticos

Tras confirmar de manera experimental la interacción del nitroestireno **33a** con la cavidad del catalizador **27**, se llevaron a cabo una serie de cálculos mecanocuánticos DFT y HF, en colaboración con el grupo de investigación de Ángel Martín Pendás (Universidad de Oviedo).

Inicialmente, se calculó la estructura del esteroide **27** cuya energía, en fase gas, fuera mínima. Los resultados obtenidos determinaron que su arquitectura optimizada se asemejaba a la propia del ácido cólico **14**, por lo que el esqueleto esteroideo prácticamente no había sido alterado. Los tres motivos carbamato se orientan hacia la parte interior del armazón esteroideo, de manera que se forma una cavidad quiral perfectamente definida, similar a las detectadas en otros derivados tripodales.⁹⁷ Esta

⁹⁷ (a) Travaglini, L.; Bridgland, L. N.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4803–4805; (b) Natarajan, R.; Bridgland, L.; Sirikulajorn, A.; Lee, J.-H.; Haddow, M. F.; Magro, G.; Ali, B.; Narayanan, S.; Strickland, P.; Charmant, J. P. H.; Orpen, A. G.; McKeown, N. B.; Bezzu, C. G.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16912–16925; (c) Sisson, A. L.; Del Amo Sanchez, V.; Magro, G.; Griffin, A. M. E.; Shah, S.; Charmant, J. P. H.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6878–

Discusión de resultados

cavidad, decorada con los tres grupos dadores de enlace de hidrógeno, parece constituir el sitio activo del triscarbamato **27** (Figura 39).

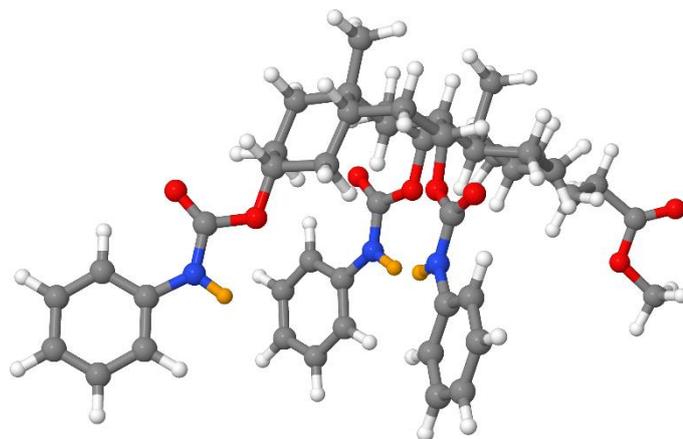


Figura 39. Representación, con el software Jmol, de la estructura optimizada (M06-2X/cc-pVDZ) del triscarbamato **27** en fase gas. Los átomos de C se representan en color gris, O en rojo, N en azul, H en blanco. Los átomos de H de las unidades carbamato se representan en color naranja.

Tras obtener la estructura de mínima energía del catalizador **27**, se realizaron cálculos DFT que determinaron que, en efecto, el nitroestireno **33a** es capaz de introducirse en su cavidad, pudiendo adoptar dos conformaciones de mínima energía, diferenciándose en la orientación adoptada por **33a**. De esta manera, se confirmó la formación del complejo supramolecular [**27·33a**], detectado anteriormente mediante espectroscopía de RMN. Los conformeros del complejo supramolecular [**27·33a**] se denominaron complejo I y complejo II (Figura 40). Ambos conformeros se ensamblan mediante interacciones de tipo enlace de hidrógeno e interacciones de apilamiento π - π . En el caso del complejo I, las interacciones de **27** con el nitroestireno **33a** se producen a través de los residuos NH de los grupos carbamato de las posiciones C3 y C7 del esteroide, mientras que para el conformero II se encuentran implicados los motivos localizados en C7 y C12. Se calcularon las energías netas de asociación para ambos conformeros a una

6881; (d) Barry, J. F.; Davis, A. P.; Nieves Pérez-Payan, M.; Elsegood, M. R. J.; Jackson, R. F. W.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Gude, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2849–2852; (e) Davis, A. P.; Pérez-Payán, M. N. *Synlett* **1999**, 991–993.

temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (195 K), siendo $-6.75\text{ kcal mol}^{-1}$ para el conformero I y $-3.90\text{ kcal mol}^{-1}$ para el conformero II.

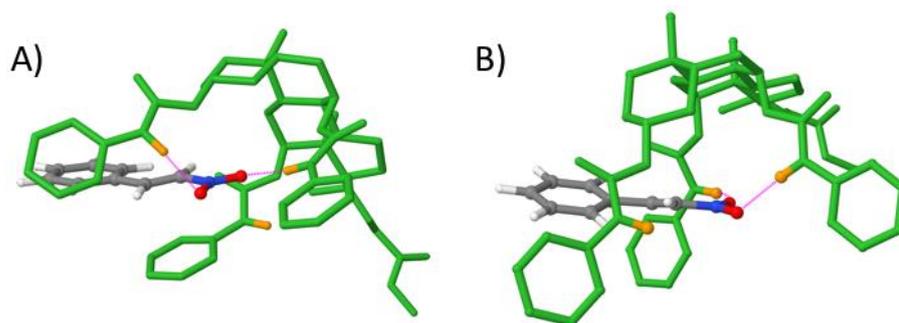


Figura 40. Representación, con el software Jmol, de las estructuras optimizadas de los complejos supramoleculares $[27\cdot 33a]$ conformero I (A) y conformero II (B) (M06-2X/cc-pVDZ). El esqueleto esteroideo está representado en color verde, omitiendo los átomos de H para mayor claridad. Los átomos de C se representan en color gris, los átomos de O en rojo, los átomos de N en azul, los átomos de H en blanco. Los átomos de H de los grupos carbamato se representan en color naranja. Los enlaces de hidrógeno están representados mediante una línea discontinua rosa.

Además, los cálculos también pusieron de manifiesto que las interacciones de enlace de hidrógeno que se establecen en los dos complejos $[27\cdot 33a]$ incrementan el carácter electrófilo del nitroestireno **33a**. De este modo aumenta la reactividad del mismo, y su propensión a sufrir un ataque nucleófilo. Así, se determinó que la acción catalítica de **27** se atribuye al incremento de la reactividad del electrófilo **33a** a la par que la preorganización de los reactivos alcanzada en el interior de la cavidad.

Para continuar con el estudio de las características de la cavidad de **27**, se realizaron cálculos mecanocúanticos que simularon la presencia de moléculas de MeOH en el medio de reacción. Éste es un disolvente competitivo, capaz de romper las interacciones supramoleculares de enlace de hidrógeno existentes en los complejos $[27\cdot 33a]$. Los resultados mostraron que el MeOH es capaz de incorporarse al interior de la cavidad del esteroide **27**, estableciendo una extensa red de interacciones de enlace de hidrógeno con los grupos carbamatos del mismo (Figura 41). De esta manera, el esteroide **27** no podría actuar como catalizador al estar ocupado su centro activo por las moléculas de MeOH.

Discusión de resultados

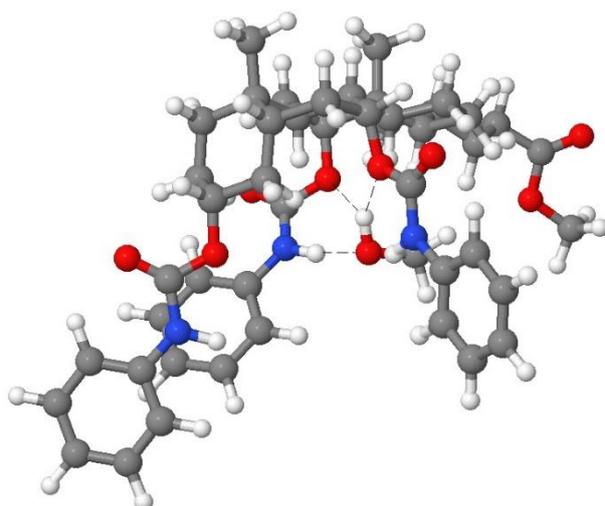
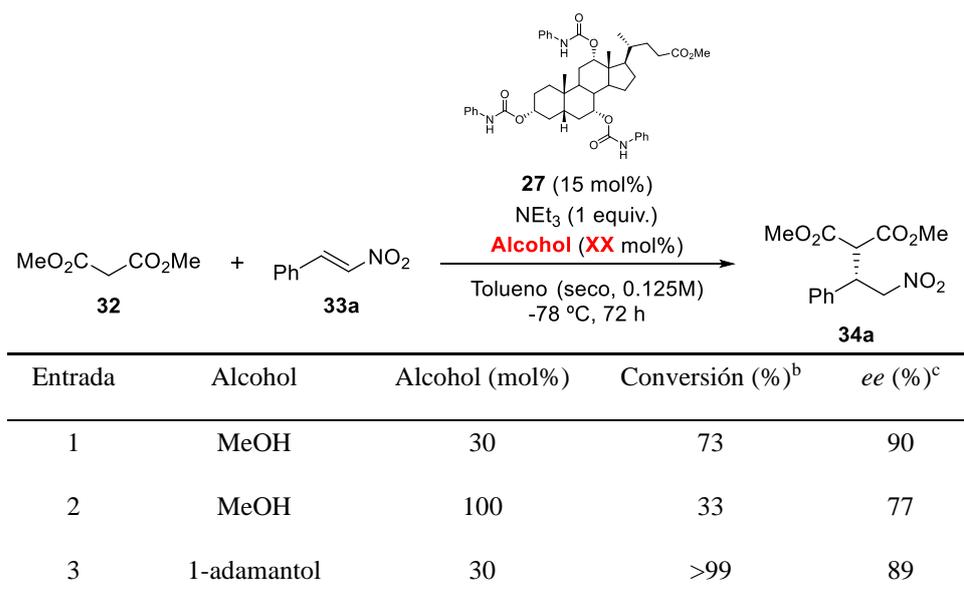


Figura 41. Representación, con el software Jmol, del complejo supramolecular [MeOH·27], optimizado con Gaussian09 (M06-2X/cc-pVDZ).

Para determinar el alcance experimental de estos resultados teóricos, se llevaron a cabo experimentos en los que se añadieron cantidades controladas de MeOH (Tabla 15). Para ello, inicialmente, se llevó a cabo una reacción de adición tipo Michael entre **33a** y **32** en presencia de **27** y NEt_3 , en las condiciones óptimas de reacción, añadiendo 30 mol% de MeOH (Tabla 15, entrada 1). Se registró un descenso de la conversión, de 94 a 73%, mientras que la enantioselectividad del producto **34a** se mantuvo prácticamente inalterada (90% *ee*). Por su parte, la adición de una cantidad estequiométrica de MeOH (Tabla 15, entrada 2) implicó una fuerte caída de conversión y cierto deterioro en el exceso enantiomérico del producto de reacción. Sin embargo, al emplear un alcohol más voluminoso, como 1-adamantol (Tabla 15, entrada 3), la conversión fue cuantitativa y se mantuvo el exceso enantiomérico de **34a**. Estos datos concuerdan con el tamaño restringido de la cavidad del triscarbamato **27**. Así, el 1-adamantol presenta un volumen estérico significativamente mayor que MeOH, por lo que, a pesar de presentar la misma función hidroxilo que le permitiría interactuar con los grupos carbamato, no es capaz de introducirse en la cavidad de **27**, evitando la inhibición de la actividad catalítica del esteroide.

Tabla 15. Evaluación de la adición de alcoholes a la reacción de adición Michael entre malonato de dimetilo **32** y nitroestireno **33a** catalizada por el triscarbamato esteroideo **27**.^a

^a Condiciones generales de reacción: nitroestireno **33a** (0.2 mmol) y el esteroide **27** (0.03 mmol) se disolvieron en tolueno seco (1.6 mL) a -78 °C, antes de ser añadidos malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol), NEt₃ seca (0.2 mmol) y el alcohol correspondiente (cantidad indicada). Las mezclas de reacción se agitaron durante 72 h antes de ser tratadas con NH₄Cl (ac., sat.). ^b Conversión del reactivo limitante **33a** en el producto **34a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Las señales de **34a** fueron integradas y cuantificadas frente a las resonancias propias del esteroide. ^c Exceso enantiomérico del producto **34a** determinado mediante HPLC quiral sobre los crudos de reacción.

Replegando todo lo anterior, es evidente que la reacción de adición tipo Michael entre **32** y **33a** tiene lugar en el interior de la cavidad del esteroide **27**, y ésta solo ocurre cuando dicha cavidad está libre. Así, tras comprender en profundidad el desempeño de la cavidad del esteroide **27**, se continuó el estudio teórico analizando la influencia que tiene el catalizador sobre la energía de activación de la etapa de formación del enlace C-C que conduce al producto de reacción **34a**. Esta etapa es la responsable de la configuración espacial de dicho producto. Para ello, primeramente se calculó la energía de activación de la reacción no catalizada, entre el anión resultante de la desprotonación de malonato de dimetilo, **32**⁻, y nitroestireno **33a**, obteniéndose un valor de +4.4 kcal/mol para formación del producto **34a**, tanto en su configuración (*R*) como (*S*) (Figura 42, perfil energético A). Por otro lado, para la reacción catalizada, el estudio se centró en el efecto catalítico de **27**, así como en

Discusión de resultados

la estereopreferencia en la formación del producto (*S*)-**34a**, observada experimentalmente. En este caso, los datos obtenidos para el perfil energético de la transformación mostraron un importante descenso en la energía de activación, cercano a 4 kcal/mol (Figura 42, perfil energético B). De acuerdo con los cálculos, la reacción catalizada por **27** implica un proceso con una barrera energética prácticamente nula, lo que confirmó el efecto catalítico del triscarbamato esteroideo.

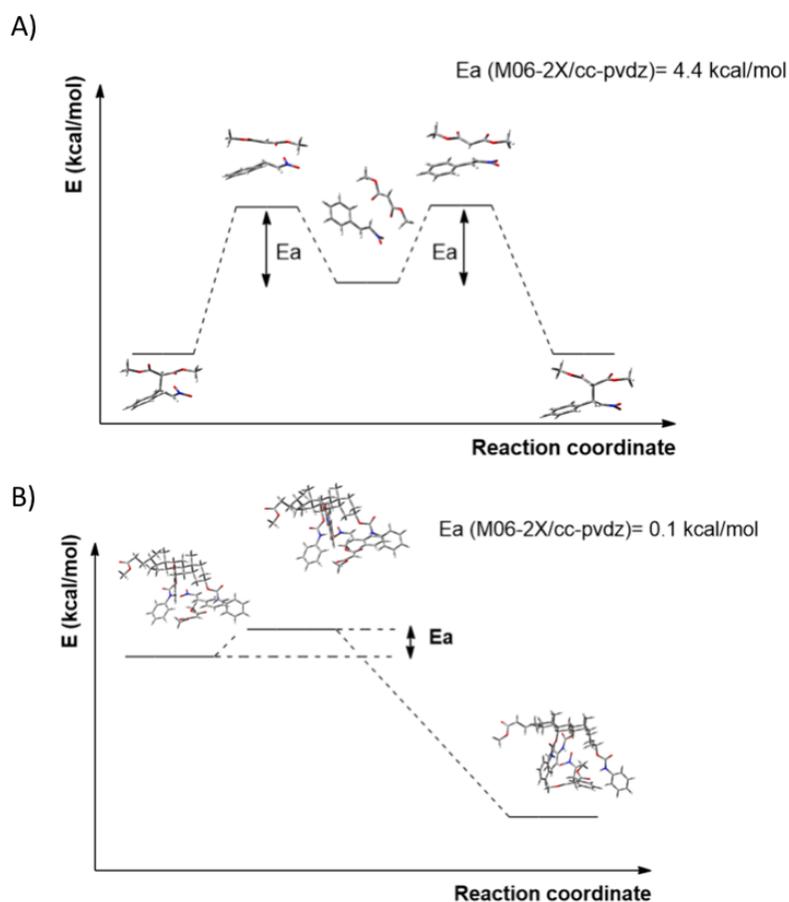


Figura 42. Representación del perfil energético de la reacción entre el anión **32'** y nitrostireno **33a**, sin catalizador (A) y catalizada por el esteroide **27** (B). Las energías de activación fueron calculadas a través de DFT según el nivel de teoría M06-2X/cc-pVDZ.

Tratando de comprender la estereopreferencia del proceso se calculó la geometría del estado de transición de mínima energía para el ataque nucleófilo del anión **32'** al nitrostireno **33a** en presencia del catalizador esteroideo **27** (Figura 43). Acorde a los datos obtenidos, la reacción asimétrica se produce en el interior de la cavidad del esteroide, donde el grupo NO_2 del nitrostireno **33a** se encuentra estabilizado mediante dos enlaces de hidrógeno, establecidos por los motivos NH de

los carbamatos situados en las posiciones C7 y C12 del esteroide. Por su parte, el grupo carbamato localizado en C3 es capaz de interactuar con el átomo de O del grupo carbonilo del anión **32'**. Mediante esta red supramolecular, el anión **32'** se encuentra impelido a confrontar la cara *si* del nitroestireno **33a**, por lo que el ataque nucleófilo da lugar al producto de reacción (*S*)-**34a**, en total concordancia con las observaciones experimentales.

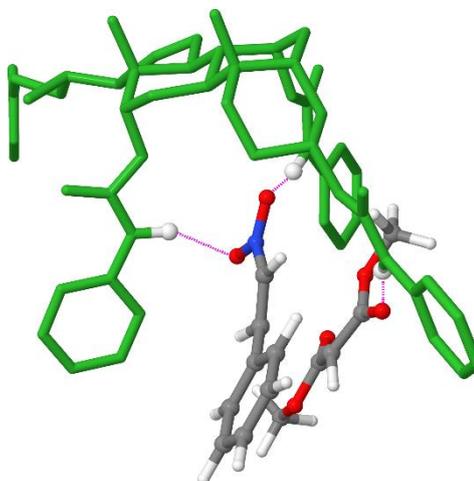


Figura 43. Representación, con el software Jmol, del estado de transición calculado para el ataque nucleófilo del anión del malonato de dimetilo (**32'**) al nitroestireno **33a**, catalizada por el esteroide **27**. El esqueleto esteroideo está representado en color verde, omitiendo los átomos de H para una mejor visualización. Los átomos de C se representan en color gris, los átomos de O en rojo, los átomos de N en azul y los átomos de H en blanco. Los átomos de H de los grupos carbamato se representan en color naranja. Los enlaces de hidrógeno se representan mediante líneas discontinuas de color rosa.

Habiendo constatado la efectividad catalítica del esteroide **27**, a continuación, nos propusimos caracterizar su modo de acción. De acuerdo con los cálculos, la cavidad del triscarbamato **27** es capaz de acomodar y preorganizar el anión **32'** y al nitroestireno **33a** dentro de su cavidad. Así, ambos reactivos se disponen según una configuración sorprendentemente cercana al correspondiente estado de transición de mínima energía que conduce a la formación del enlace C-C, y que había sido previamente calculado. Dicha disposición de los reactivos dentro de la cavidad del catalizador esteroideo se representa en la Figura 44.

Discusión de resultados

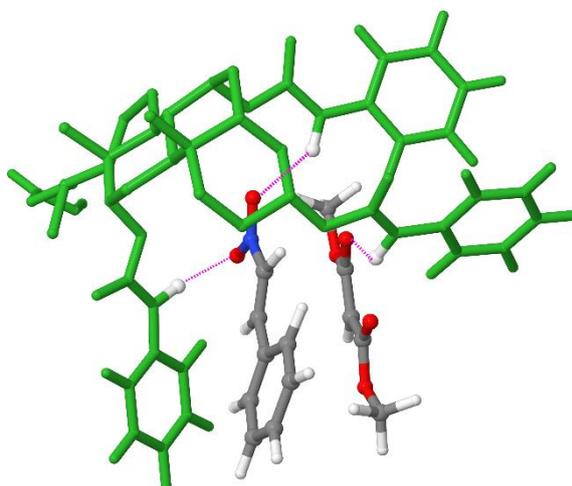


Figura 44. Representación, con el software Jmol, de la geometría calculada para la preorganización de los reactivos **32'** y **33a** dentro de la cavidad del esteroide triscarbamato **27**. El esqueleto esteroideo se representa en color verde, omitiendo los átomos de H para una mejor visualización. Los átomos de C se representan en color gris, los átomos de O en rojo, los átomos de N en azul y los átomos de H en blanco. Los átomos de H de los grupos carbamato se representan en color naranja. Los enlaces de hidrógeno se representan mediante líneas discontinuas de color rosa.

Es sobradamente conocido el efecto que tiene sobre la velocidad de una reacción la pseudo-intramolecularización de la misma. Siendo A y B dos centros reactivos cualesquiera, sobre dos moléculas distintas, el posicionamiento de ambos centros sobre la misma estructura, o su confinamiento, conlleva aceleraciones de hasta $1 \cdot 10^8$ unidades para la reacción de A con B.⁹⁸ En el rango superior se encuentran aquellos casos en los que A y B se disponen según una conformación-cercana-al-ataque, o, en inglés, *Near Attack Conformation* (NAC).⁹⁹

Los NACs pueden definirse como aquellas conformaciones en la que los reactivos que participan en una determinada reacción se ordenan según una disposición cercana a la que requiere el estado de transición de la misma. Dándole robustez a esta teoría, ha sido demostrado cómo la velocidad de dicha reacción mantiene una correlación directa con la fracción molar de los reactivos capaz de predisponerse según un NAC.¹⁰⁰

Los NACs implican disposiciones de reactivos muy cercanas, próximas a sus radios de Van der Waals ($\sim 3 \text{ \AA}$). De este modo conllevan un elevado coste entrópico.

⁹⁸ Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183–278.

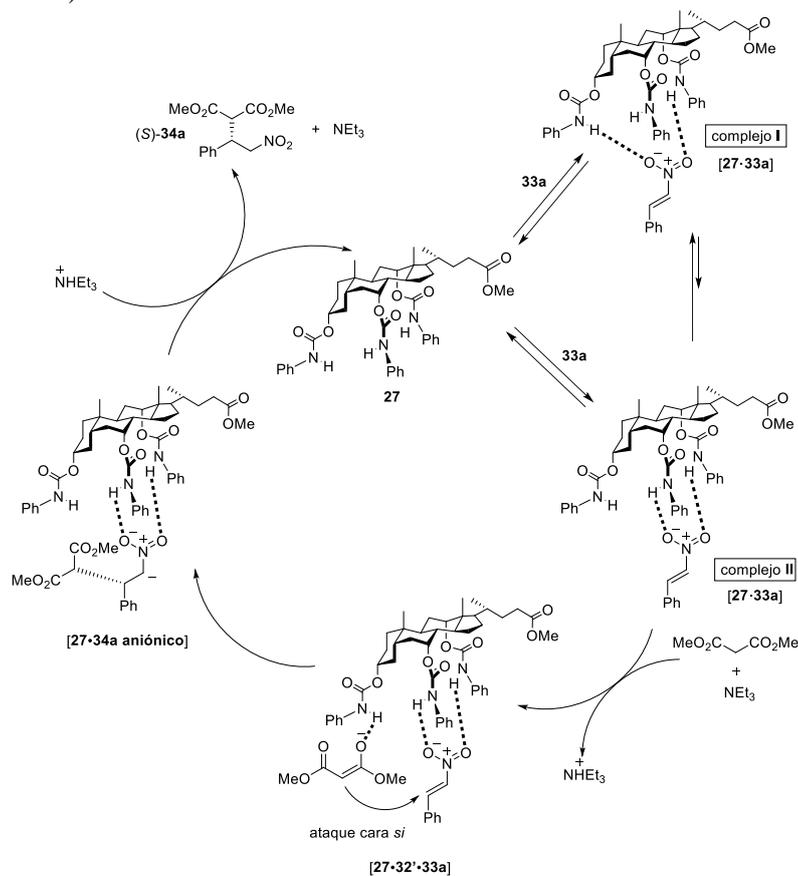
⁹⁹ Lightstone, F. C.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2595–2605.

¹⁰⁰ Bruice, T. C.; Lightstone, F. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 127–136.

En el caso particular de nuestro sistema catalítico, que opera según un NAC, los cálculos teóricos indican que el coste entrópico requerido por la preorganización de los reactivos **32'** y **33a** en el interior de la cavidad del esteroide **27** se ve sobradamente compensado por la estabilización entálpica del complejo supramolecular **[27·32'·33a]**. Este complejo se ensambla mediante fuertes interacciones de enlace de hidrógeno.

2.3.6 Propuesta mecanística

Considerando los datos obtenidos mediante los diversos experimentos de RMN, las observaciones experimentales y los cálculos mecanocuánticos, se ha elaborado la siguiente propuesta mecanística para la reacción asimétrica entre malonato de dimetilo **32** y nitroestireno **33a**, catalizada por el triscarbamato esteroideo **27** (Esquema 29).



Esquema 29. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de adición entre malonato de dimetilo **32** y nitroestireno **33a**, catalizada por el esteroide **27**. Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas discontinuas.

Discusión de resultados

El ciclo catalítico se inicia con la asociación del nitroestireno **33a** y el triscarbamato **27** para formar el agregado [**27·33a**], que puede disponerse según dos orientaciones distintas, denominados como los complejos I y II. El complejo I se caracteriza por la interacción con el grupo NO₂ de **33a** con los motivos NH de los carbamatos anclados en las posiciones en C3 y C12 del esteroide **27**, mientras que en el complejo II son responsables de las interacciones supramoleculares los grupos localizados en C7 y C12. Únicamente la disposición del complejo II permite la reacción entre **32** y **33a**, por lo que, de acuerdo con el principio de Curtin-Hammett, el equilibrio que relaciona ambos conformeros se desplaza eventualmente hacia la obtención del segundo de ellos, a pesar de que, según los cálculos, posee un mayor contenido energético que el complejo I.

De manera ajena al catalizador, se produce la formación del anión **32'** mediante la desprotonación del malonato de dimetilo **32** por la acción de la base (NEt₃). El anión se posiciona dentro de la cavidad del catalizador **27** mediante la interacción del átomo de O del grupo carbonilo con el motivo NH del grupo carbamato situado en la posición C3 del esteroide. De esta manera, **32'** queda enfrentado a la cara *si* de **33a** en el complejo ternario [**27·32'·33a**]. A continuación, se produce el ataque enantioselectivo del anión **32'** sobre el electrófilo **33a**, dando lugar a la formación del enlace C-C y generando un complejo aniónico, que es eventualmente protonado por el ácido conjugado de NEt₃. Debido a que el producto **34a** no es un sustrato admisible por la cavidad de **27**, tal y como ha sido demostrado mediante experimentos de espectroscopía de RMN, éste se libera, de manera que el catalizador queda disponible para efectuar un nuevo ciclo catalítico.

2.4 CONCLUSIONES

Por primera vez, una estructura esteroidea ha sido transformada en un receptor supramolecular que ofrece una disposición tridimensional óptima para promover una transformación asimétrica dentro de su cavidad. Consiste en un derivado del ácido cólico decorado con tres grupos carbamato anclados sobre las posiciones C3, C7 y C12 del esqueleto original. Como prueba de concepto, se ha demostrado su actividad en la reacción de adición de Michael entre diversos nitroalquenos y malonato de dimetilo, obteniéndose los correspondientes productos de reacción con buenos rendimientos y altas enantioselectividades. Es importante remarcar que ha sido la primera ocasión en la que grupos carbamato han sido utilizados como centros catalíticos en el transcurso de una transformación organocatalizada.¹⁰¹ Además, la estereoselectividad observada para la adición de tipo Michael es una consecuencia de la transmisión de la quiralidad inherente a la estructura esteroidea.

El modo de funcionamiento del organocatalizador esteroideo ha sido elucidado mediante cálculos mecanocuánticos y experimentos de RMN. El mecanismo consiste en una preorganización, y posterior confinamiento, de los reactivos en el interior de la cavidad del esteroide, asemejándose al modo de activación de enzimas como la *corismato mutasa*, capaz de operar mediante el establecimiento de múltiples contactos sustrato-enzima, distribuidos a lo largo de su sitio activo.¹⁰² De esta manera, se ha conseguido alcanzar una disposición de los reactivos cercana al estado de transición de la reacción (NAC), a través del establecimiento de tres enlaces de hidrógeno cooperativos. Los centros dadores de enlace de hidrógeno se encuentran segregados en el espacio, existiendo entre cada uno de ellos una separación de, al menos, once enlaces covalentes.

Al ser el ácido cólico un reactivo de coste asequible y cuya estructura es modificable de manera sencilla, consideramos que las opciones de desarrollo de nuevos organocatalizadores basadas en este esqueleto son numerosas, y que podrían ser examinados en otras transformaciones orgánicas asimétricas.

¹⁰¹ Concellón, C.; Martín, J.; Gallegos, M.; Fanjul-Mosteirín, N.; Costales, A.; Pendás, Á. M.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3994–3997.

¹⁰² (a) Garcia-Viloca, M.; Gao, J.; Karplus, M.; Truhlar, D. G. *Science* **2004**, *303*, 186–196; (b) Bruice, T. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3119–3139; (c) Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3210–3235.

CAPÍTULO 3

*Inserción de CO₂ en epóxidos catalizada
por un organocatalizador esteroideo*

3.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La atmósfera terrestre, uno de los responsables últimos del desarrollo de la vida en nuestro planeta, está compuesta por un conjunto de gases en proporciones definidas: N₂ (78%), O₂ (21%), Ar (0.9%), CO₂ (0.04%), junto a otros en cantidades traza (O₃, He, Xe). El balance de la concentración de estos gases es crucial para el mantenimiento de la temperatura terrestre. Sin embargo, las altas emisiones de CO₂ y de contaminantes como SF₆, gases clorofluorocarbonados (CFCs) o hidroclorofluorocarbonados (HCFCs), como consecuencia de actividades antropogénicas, han roto este sutil equilibrio. Este hecho altera la relación entre la radiación solar absorbida y la radiación térmica emitida, dando lugar al efecto invernadero¹⁰³ y el concomitante aumento paulatino de la temperatura de la Tierra, de consecuencias desastrosas: temperaturas extremas, desastres naturales frecuentes, deshielo de los casquetes polares, y subida del nivel del mar.¹⁰⁴

La concentración de CO₂ en la atmósfera ha aumentado su concentración desde 280 ppm, a mediados del siglo XVIII, a 410 ppm en la actualidad (Figura 45).¹⁰⁵ Este exceso de concentración no es asumible por los propios mecanismos naturales regulatorios de nuestro planeta, que ve peligrar la supervivencia de sus ecosistemas e incluso la vida en él.¹⁰⁶ Tratando de hacer frente a estas dramáticas consecuencias, la reducción de las emisiones de CO₂ se ha establecido como un objetivo prioritario en las agendas políticas de los principales países, desarrollándose tres estrategias como potenciales soluciones: i) la reducción de la cantidad de CO₂ producida gracias a una mejora de la eficiencia de la conversión energética; ii) el almacenamiento de CO₂; iii) la revalorización de CO₂ en productos y materiales de alto valor añadido.

¹⁰³ D. J. Jacob, *Introduction to Atmospheric Chemistry*, Princeton University Press, 1999.

¹⁰⁴ Walther, G.; Post, E.; Convey, P.; Menzel, A.; Parmesan, C.; Beebee, T. J. C.; Fromentin, J.; Hoegh-Guldberg, O.; Bairlein, F. *Nature* **2002**, *416*, 389–395.

¹⁰⁵ Hofmann, D. J.; Butler, J. H.; Tans, P. P. *Atmos. Environ.* **2009**, *43*, 2084–2086.

¹⁰⁶ Philander, S. *Encyclopedia of Global Warming and Climate Change*; SAGE Publications, 2008.

Antecedentes bibliográficos

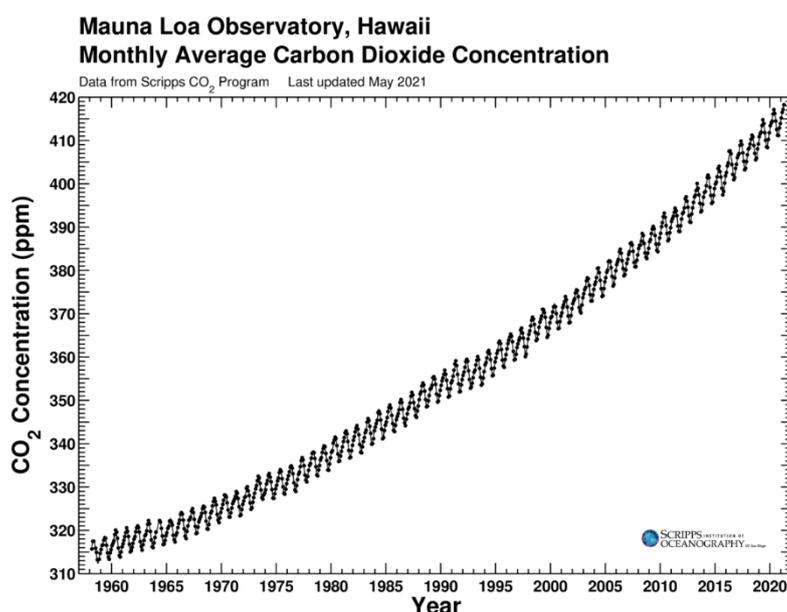


Figura 45. Curva de Keeling que representa la concentración de CO₂ en la atmósfera terrestre.¹⁰⁷

El CO₂ representa una fuente extensa, no tóxica y barata de un sintón C1 para la síntesis orgánica, siendo una alternativa más segura a otros reactivos como el fosgeno, el monóxido de carbono y los isocianatos. Como resultado, el desarrollo de procesos de revalorización de CO₂ ha recibido una gran atención por parte de la comunidad científica en la última década.¹⁰⁸ Sin embargo el CO₂ es una molécula de baja reactividad, ya que se trata de la forma más oxidada del carbono, siendo termodinámicamente estable, como manifiesta su alto valor de energía libre de Gibbs estándar de formación ($\Delta G_f^\circ = -394$ kJ/mol). Esta característica implica la necesidad del empleo de altas cantidades de energía para superar la barrera de activación del CO₂ (entre 209 y 293 kJ/mol, según el método de cálculo empleado¹⁰⁹), o el uso de

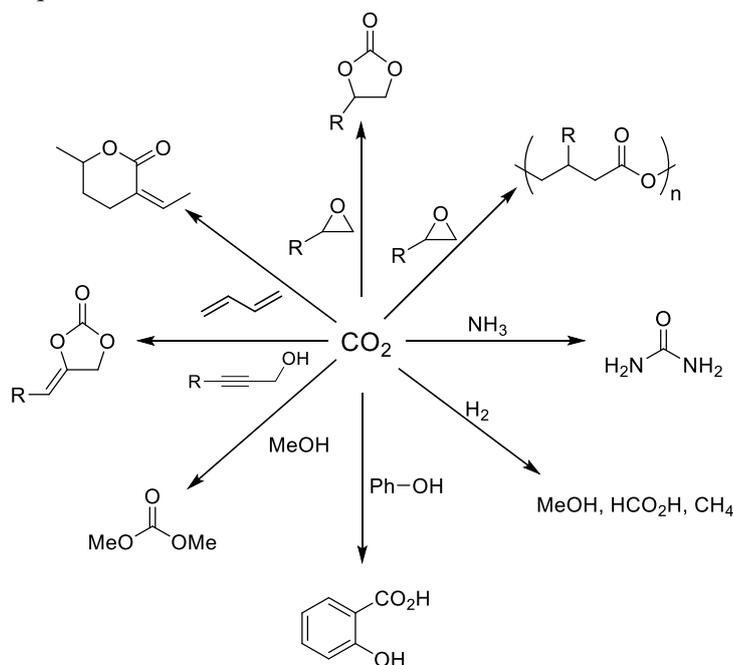
¹⁰⁷ https://scrippsco2.ucsd.edu/graphics_gallery/mauna_loa_record/.

¹⁰⁸ (a) Sakakura, T.; Choi, J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387; (b) Pescarmona, P. P.; Taherimehr, M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2169; (c) Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Angelini, A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709–1742; (d) Poliakoff, M.; Leitner, W.; Streng, E. S. *Faraday Discuss.* **2015**, *183*, 9–17; (e) Klankermayer, J.; Wesselbaum, S.; Beydoun, K.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7296–7343.

¹⁰⁹ (a) Guo, C. H.; Wu, H. S.; Zhang, X. M.; Song, J. Y.; Zhang, X. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6710–6723; (b) Wang, J.-Q.; Dong, K.; Cheng, W.-G.; Sun, J.; Zhang, S.-J. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1480; (c) Whiteoak, C. J.; Nova, A.; Maseras, F.; Kleij, A. W. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2032–2038; (d) Foltran, S.; Mereau, R.; Tassaing, T. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1585.

un catalizador que permita el desarrollo de reacciones de valorización de CO₂ para ser transformado en compuestos de alto valor añadido.¹¹⁰

Las reacciones orgánicas en las que la valorización de CO₂ puede ser aplicada son numerosas y diversas.¹¹¹ A pesar de la baja reactividad de CO₂ se ha desarrollado de manera satisfactoria un amplio abanico de procesos de síntesis de numerosos productos, tales como ácido fórmico, metanol, urea, ácido salicílico, carbonatos cíclicos y pigmentos, siendo algunas de estas metodologías implementadas por la industria (Esquema 30).¹¹²



Esquema 30. Ejemplos de síntesis de compuestos químicos de alto valor añadido empleando CO₂ como reactivo.

Los carbonatos cíclicos son uno de los principales productos obtenidos mediante una reacción de valorización de CO₂. Se trata de compuestos orgánicos de gran interés debido a sus múltiples aplicaciones como electrolitos de baterías de ion Li,¹¹³ disolventes orgánicos polares apróticos y no tóxicos para síntesis orgánica,¹¹⁴

¹¹⁰ (a) Zangeneh, F. T.; Sahebdehfar, S.; Ravanchi, M. T. *J. Nat. Gas Chem.* **2011**, *20*, 219–231; (b) Olajire, A. A. *J. CO₂ Util.* **2013**, *3–4*, 74–92.

¹¹¹ (a) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933; (b) Rafiee, A.; Rajab Khalilpour, K.; Milani, D.; Panahi, M. *J. Environ. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 5771–5794.

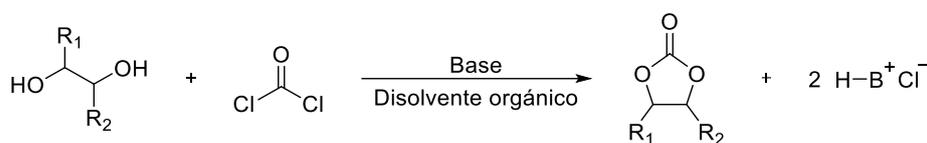
¹¹² Otto, A.; Grube, T.; Schiebahn, S.; Stolten, D. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 3283–3297.

¹¹³ (a) Meyer, W. H. *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 439–448; (b) Zhang, S. S. *J. Power Sources* **2006**, *162*, 1379–1394.

¹¹⁴ Schöffner, B.; Schöffner, F.; Verevkin, S. P.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4554–4581.

Antecedentes bibliográficos

e intermedios en la síntesis de polímeros, como policarbonatos¹¹⁵ o poliuretanos libres de isocianatos.¹¹⁶ Tradicionalmente, los carbonatos cíclicos de cinco miembros se han sintetizado a partir de la reacción entre fosgeno y 1,2-dioles en un disolvente orgánico, en presencia de una base para capturar las moléculas de HCl que se forman (Esquema 31).¹¹⁷



Esquema 31. Síntesis tradicional de carbonatos cíclicos empleando fosgeno y 1,2-dioles.

A pesar de que este procedimiento presenta una elevada eficiencia y se desarrolla bajo condiciones suaves, el empleo de fosgeno, un reactivo de alta toxicidad, prohibido en numerosos países, así como la producción de especies cloradas y el empleo de disolventes orgánicos, han motivado la búsqueda y desarrollo de metodologías alternativas para la síntesis de carbonatos cíclicos. Entre estos nuevos procedimientos destaca como una de las rutas sintéticas más atractivas la inserción de CO₂ en epóxidos, **40**, para dar lugar a los carbonatos cíclicos de cinco miembros, **41** (Esquema 32).¹¹⁸ El interés generado por esta transformación se debe a su economía atómica completa, su desarrollo sostenible en ausencia de disolventes orgánicos, así como la ausencia de reactivos tóxicos, características que le han permitido ser implementada en la producción industrial.¹¹⁹

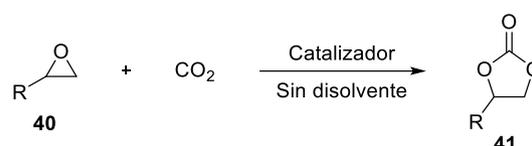
¹¹⁵ (a) Coates, G. W.; Moore, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6618–6639; (b) Darensbourg, D. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2388–2410; (c) Kember, M. R.; Buchard, A.; Williams, C. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 141–163; (d) Poland, S. J.; Darensbourg, D. J. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4990–5011.

¹¹⁶ (a) Rokicki, G.; Parzuchowski, P. G.; Mazurek, M. *Polym. Adv. Technol.* **2015**, *26*, 707–761; (b) Maisonneuve, L.; Lamarzelle, O.; Rix, E.; Grau, E.; Cramail, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12407–12439.

¹¹⁷ Nemirowsky, J. J. *Prakt. Chem.* **1883**, *28*, 439.

¹¹⁸ (a) Decortes, A.; Castilla, A. M.; Kleij, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9822–9837; (b) He, Q.; O'Brien, J. W.; Kitselman, K. A.; Tompkins, L. E.; Curtis, G. C. T.; Kerton, F. M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1513–1528; (c) Alves, M.; Grignard, B.; Mereau, R.; Jerome, C.; Tassaing, T.; Detrembleur, C. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 2651–2684; (d) Kindermann, N.; Jose, T.; Kleij, A. W. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 15; (e) Büttner, H.; Longwitz, L.; Steinbauer, J.; Wulf, C.; Werner, T. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 50; (f) Shaikh, R. R.; Pornpraprom, S.; D'Elia, V. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 419–450; (g) Dalpozzo, R.; Della Ca', N.; Gabriele, B.; Mancuso, R. *Catalysts* **2019**, *9*, 511.

¹¹⁹ (a) Fukuoka, S.; Kawamura, M.; Komiya, K.; Tojo, M.; Hachiya, H.; Hasegawa, K.; Aminaka, M.; Okamoto, H.; Fukawa, I.; Konno, S. *Green Chem.* **2003**, *5*, 497–507; (b) Han, Z.; Rong, L.; Wu, J.; Zhang, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13041–13045.



Esquema 32. Síntesis de carbonatos cíclicos, **41**, mediante la inserción de CO₂ en epóxidos, **40**.

La catálisis organometálica se presenta como la estrategia más eficiente para la inserción de CO₂ en epóxidos, pudiendo tener lugar tanto de forma homogénea como heterogénea, generalmente bajo condiciones suaves, con una carga de catalizador muy baja, permitiendo el desarrollo de la reacción a temperatura ambiente y baja presión de CO₂, con una elevada eficiencia y una alta selectividad.¹²⁰ Además del catalizador metálico para la transformación **40**→**41** suele ser necesaria la adición de un nucleófilo, tal como bromuro de tetrabutilamonio (TBABr), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) o cloruro de bis(trifenilfosfina)iminio, siendo determinantes para el desarrollo de la misma.

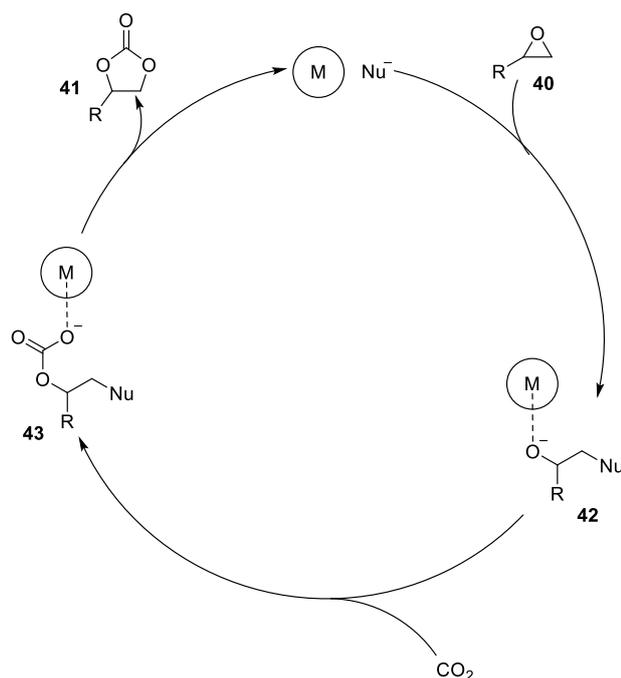
El mecanismo con el que operan este tipo de catalizadores ha sido estudiado de forma exhaustiva, existiendo uno generalmente aceptado, que se muestra en el Esquema 33.¹²¹ Éste se inicia con la activación del epóxido **40** por parte del catalizador organometálico mediante la interacción de un centro ácido de Lewis con el átomo de O del oxirano. A continuación, el cocatalizador añadido realiza el ataque nucleófilo sobre el átomo de C menos sustituido de **40**, provocando la apertura del anillo del epóxido para dar lugar a un intermedio haloalcóxido **42**. Éste sufre la inserción de CO₂ generando un halocarboxilato lineal, **43**, el cual se encuentra estabilizado por el centro metálico. Finalmente, se produce un proceso de sustitución

¹²⁰ (a) Comerford, J. W.; Ingram, I. D. V.; North, M.; Wu, X. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1966–1987; (b) Martín, C.; Fiorani, G.; Kleij, A. W. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1353–1370.

¹²¹ D'Elia, V.; Pelletier, J. D. A.; Basset, J.-M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1906–1917.

Antecedentes bibliográficos

a través de un cierre intramolecular en el cual se forma como producto deseado el correspondiente carbonato cíclico **41** (Esquema 33).



Esquema 33. Propuesta mecanística aceptada para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por una especie organometálica y un nucleófilo.

A pesar de ser capaces de llevar a cabo la síntesis de carbonatos cíclicos **41** en condiciones suaves y con una baja carga, este tipo de catalizadores metálicos son sensibles al aire y la humedad lo que en numerosas ocasiones obliga a llevar a cabo la transformación bajo estrictas condiciones anhídridas. Adicionalmente, el uso de compuestos organometálicos no es deseable en el desarrollo de metodologías sostenibles debido a la posibilidad de contaminación del producto final.

La organocatálisis se presenta como una alternativa accesible, no tóxica y que permite trabajar en condiciones no anhídridas en la inserción de CO₂ en epóxidos. A pesar de que este tipo de catalizadores presentan una menor actividad que sus análogos organometálicos y, en ocasiones, requieren condiciones más drásticas de presión y temperatura, un enorme número de metodologías han sido desarrolladas empleando organocatalizadores de manera satisfactoria en la síntesis de carbonatos cíclicos.¹²² El papel que juegan las diversas especies empleadas como organocatalizadores en esta reacción se puede clasificar según tres modos de acción:

¹²² (a) Fiorani, G.; Guo, W.; Kleij, A. W. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1375–1389; (b) Alves, M.; Grignard, B.; Mereau, R.; Jerome, C.; Tassaing, T.; Detrembleur, C. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 2651–2684.

i) la activación directa de CO₂; ii) la activación del epóxido; iii) la activación dual de ambos reactivos. A su vez, conforme a su naturaleza, los organocatalizadores pueden ser clasificados en tres grandes categorías: a) compuestos *N*-heterocíclicos; b) sales orgánicas y líquidos iónicos; c) polioles y compuestos polifenólicos.

Las bases orgánicas son los organocatalizadores más empleados en la inserción de CO₂ en epóxidos, destacando, dentro de su diversidad estructural, aquellas que presentan motivos *N*-heterocíclicos, siendo las más efectivas DMAP (4-*N,N*-dimetilaminopiridina) y las superbases derivadas de amidinas y guanidinas. Debido a las diferencias en lo que respecta al carácter básico de Lewis de estos compuestos, su papel catalítico es ligeramente distinto. En el caso de DMAP, ésta ha demostrado su eficiencia al ser empleada tanto en catálisis homogénea¹²³ como heterogénea¹²⁴ para la síntesis de carbonatos cíclicos, requiriendo altas temperaturas (120 °C) así como elevadas presiones (17-70 bar). Con el fin de suavizar estos requerimientos se ha ensayado la adición de cocatalizadores ácidos de Lewis, consiguiendo un efecto sinérgico con la presencia de fenoles.¹²⁵ El mecanismo de esta base orgánica no ha sido dilucidado aún, existiendo propuestas en las que se le atribuye la activación del epóxido **40** mientras que en otras se le otorga una activación dual de CO₂ y el oxirano.¹²⁶

Por otro lado, las superbases derivadas de amidinas, como DBU, junto a las provenientes de guanidinas, tales como TBD y *N*-metil-TBD (MTBD), también han sido exploradas como organocatalizadores en la inserción de CO₂ en epóxidos. Estas especies han sido empleadas como único catalizador en numerosas metodologías, siendo capaces de llevar a cabo la transformación de diferentes epóxidos, internos y terminales, en sus correspondientes carbonatos cíclicos, necesitando temperaturas de 140 °C y presiones de 50 bar.¹²⁷ Adicionalmente, se han desarrollado ejemplos de catálisis heterogénea empleando estas mismas especies, persiguiendo su reciclabilidad además de buscando condiciones de trabajo más suaves.¹²⁸ También, su elevada capacidad catalítica ha permitido su empleo como organocatalizadores en

¹²³ Sankar, M.; Tarte, N. H.; Manikandan, P. *Appl. Catal. A Gen.* **2004**, *276*, 217–222.

¹²⁴ Shiels, R. A.; Jones, C. W. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *261*, 160–166.

¹²⁵ Shen, Y.-M.; Duan, W.-L.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 337–340.

¹²⁶ Shen, Y. M.; Duan, W. L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, No. 14, 3080–3089.

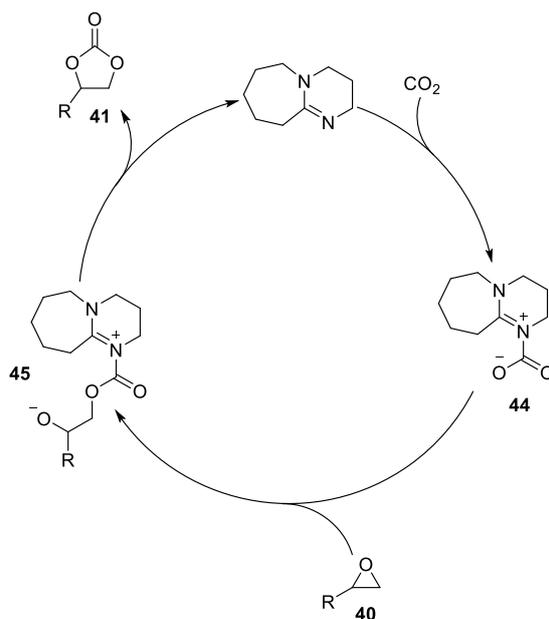
¹²⁷ Zhang, X.; Zhao, N.; Wei, W.; Sun, Y. *Catal. Today* **2006**, *115*, 102–106.

¹²⁸ Yu, K. M. K.; Curcic, I.; Gabriel, J.; Morganstewart, H.; Tsang, S. C. J. *Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 3863–3872.

Antecedentes bibliográficos

la síntesis de metanol mediante el acoplamiento reductivo de CO₂ con organosilanos¹²⁹ y organoboranos.¹³⁰

La actividad catalítica de estas superbases se ejemplifica en el Esquema 34, para el caso particular de DBU. Inicialmente el CO₂ se coordina a la superbase, formándose un aducto estable, **44**, el cual ha podido ser aislado y caracterizado, por lo que se considera que actúan mediante una activación del CO₂.¹³¹ La correspondiente especie activada de CO₂ es la responsable de realizar el ataque nucleófilo sobre el epóxido **40**, causando su apertura y dando lugar a un intermedio tipo alcóxido **45**, el cual evoluciona al carbonato cíclico de cinco miembros **41** mediante un cierre intramolecular (Esquema 34).



Esquema 34. Propuesta mecanística para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por DBU.

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) se caracterizan por presentar una naturaleza nucleófila muy elevada, siendo capaces de captar electrófilos para formar aductos estables, como en el caso de CO₂, cuya activación se desarrolla mediante

¹²⁹ Das Neves Gomes, C.; Jacquet, O.; Villiers, C.; Thuéry, P.; Ephritikhine, M.; Cantat, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 187–190.

¹³⁰ Das Neves Gomes, C.; Blondiaux, E.; Thuéry, P.; Cantat, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7098–7106.

¹³¹ (a) Heldebrant, D. J.; Jessop, P. G.; Thomas, C. a; Eckert, C. a; Liotta, C. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5335–5338; (b) Villiers, C.; Dognon, J. P.; Pollet, R.; Thuéry, P.; Ephritikhine, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3465–3468.

una reacción reversible que da lugar a una especie zwitteriónica NHC-CO₂.¹³² Este mecanismo ha permitido el desarrollo de metodologías altamente eficientes para la síntesis de carbonatos cíclicos **41** a partir de la inserción de CO₂ en epóxidos **40**.¹³³ Sin embargo esta clase de organocatalizadores tipo NHC son sensibles al aire y a la humedad, además de registrarse su descomposición a altas temperaturas. Con el fin de mejorar su estabilidad, así como su reciclado, numerosos catalizadores heterogéneos basados en NHCs han sido desarrollados mediante la utilización de soportes como sílica y polímeros orgánicos, alcanzando excelentes resultados incluso en condiciones muy suaves.¹³⁴

Por su parte, el empleo de sales orgánicas y líquidos iónicos representa un importante número de las metodologías organocatalíticas desarrolladas para la síntesis de carbonatos cíclicos **41**, en las cuales se han obtenido excelentes resultados.¹³⁵ Dentro de este amplio grupo se incluyen las sales de tipo haluro de amonio¹³⁶ y fosfonio¹³⁷ así como los líquidos iónicos funcionalizados con motivos fosfonio,¹³⁸ imidazolio,¹³⁹ piridinio^{139b} y pirrolidinio.¹⁴⁰ Adicionalmente numerosos ejemplos de líquidos iónicos han introducido grupos hidroxilo¹⁴¹ y ácido carboxílico,¹⁴² buscando con esta funcionalización extra mejorar la actividad catalítica al conseguir una activación del epóxido más eficiente. En la industria se ha empleado desde la década de los 50 TBABr en la síntesis de carbonato de etileno,

¹³² Zhou, H.; Zhang, W. Z.; Liu, C. H.; Qu, J. P.; Lu, X. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8039–8044.

¹³³ Kayaki, Y.; Yamamoto, M.; Ikariya, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4194–4197.

¹³⁴ (a) Zhou, H.; Wang, Y. M.; Zhang, W. Z.; Qu, J. P.; Lu, X. B. *Green Chem.* **2011**, *13*, 644–650; (b) Cho, H. C.; Lee, H. S.; Chun, J.; Lee, S. M.; Kim, H. J.; Son, S. U. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 917–919.

¹³⁵ (a) Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Fanizzi, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2561–2563; (b) He, Q.; O'Brien, J. W.; Kitselman, K. A.; Tompkins, L. E.; Curtis, G. C. T.; Kerton, F. M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1513–1528.

¹³⁶ (a) Sun, J.; Ren, J.; Zhang, S.; Cheng, W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 423–426; (b) Mampambath Dharman, M.; Choi, H. J.; Park, S. W.; Park, D. W. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 462–469; (c) Wang, J. Q.; Sun, J.; Cheng, W. G.; Shi, C. Y.; Dong, K.; Zhang, X. P.; Zhang, S. J. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 600–605.

¹³⁷ (a) He, L.-N.; Yasuda, H.; Sakakura, T. *Green Chem.* **2003**, *5*, 92–94; (b) Sakai, T.; Tsutsumi, Y.; Ema, T. *Green Chem.* **2008**, *10*, 337; (c) Song, Q.-W.; He, L.-N.; Wang, J.-Q.; Yasuda, H.; Sakakura, T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 110–115.

¹³⁸ Galvan, M.; Selva, M.; Perosa, A.; Noè, M. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 504–513.

¹³⁹ (a) Peng, J.; Deng, Y. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 639–641; (b) Kawanami, H.; Sasaki, A.; Matsui, K.; Ikushima, Y. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 896–897; (c) Girard, A.-L.; Simon, N.; Zanatta, M.; Marmitt, S.; Gonçalves, P.; Dupont, J. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2815–2825.

¹⁴⁰ Wong, W.-L.; Chan, P.-H.; Zhou, Z.-Y.; Lee, K.-H.; Cheung, K.-C.; Wong, K.-Y. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 67–70.

¹⁴¹ (a) Sun, J.; Zhang, S.; Cheng, W.; Ren, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3588–3591; (b) Wang, J.-Q.; Cheng, W.-G.; Sun, J.; Shi, T.-Y.; Zhang, X.-P.; Zhang, S.-J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2360–2367.

¹⁴² (a) Zhou, Y.; Hu, S.; Ma, X.; Liang, S.; Jiang, T.; Han, B. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *284*, 52–57; (b) Wei-Li, D.; Bi, J.; Sheng-Lian, L.; Xu-Biao, L.; Xin-Man, T.; Chak-Tong, A. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *470*, 183–188.

Antecedentes bibliográficos

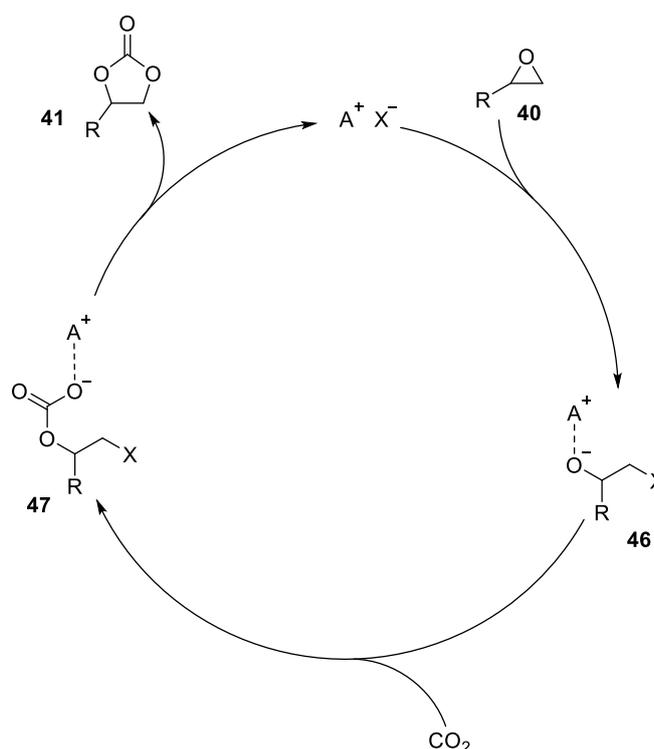
mientras que TBAI es el catalizador seleccionado para la obtención de carbonato de propileno.¹⁴³ Respecto a la catálisis heterogénea, se han llevado a cabo numerosos estudios de inmovilización de líquidos iónicos en soportes inorgánicos¹⁴⁴ y orgánicos,¹⁴⁵ con el objetivo de desarrollar un catalizador reciclable que permita el aislamiento del producto **41** mediante una simple filtración.

El mecanismo aceptado para estos organocatalizadores basados en sales orgánicas se caracteriza en la activación del epóxido **40** (Esquema 35). El anión, debido a su carácter nucleófilo, es el que realiza el ataque sobre el C menos sustituido del epóxido **40**. El alcóxido **46** originado tras la apertura del anillo se estabiliza mediante interacciones de par iónico desarrolladas por el catión de la especie catalítica.^{136c} Posteriormente se produce la inserción de CO₂ originando el intermedio **47** que, tras el cierre intramolecular, da lugar al correspondiente carbonato cíclico de cinco miembros **41** (Esquema 35). A pesar de ser este ciclo catalítico asumido para el modo de activación de estos compuestos, ciertos comportamientos peculiares pueden ser observados en función de la combinación seleccionada de catión y anión.

¹⁴³ (a) Cooper, J. F.; Myri, L. U.S. Patent No 2773070 **1956**; (b) Peppel, W. J. *Ind. Eng. Chem.* **1958**, *50*, 767–770.

¹⁴⁴ (a) Han, L.; Park, S.-W.; Park, D.-W. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 1286; (b) Han, L.; Choi, H.-J.; Choi, S.-J.; Liu, B.; Park, D.-W. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1023.

¹⁴⁵ (a) Dai, W.-L.; Chen, L.; Yin, S.-F.; Li, W.-H.; Zhang, Y.-Y.; Luo, S.-L.; Au, C.-T. *Catal. Letters* **2010**, *137*, 74–80; (b) Yang, Z.-Z.; Zhao, Y.-N.; He, L.-N.; Gao, J.; Yin, Z.-S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 519; (c) Watile, R. A.; Deshmukh, K. M.; Dhake, K. P.; Bhanage, B. M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1051; (d) Zhang, Y.; Yin, S.; Luo, S.; Au, C. T. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 3951–3957; (e) Ghazali-Esfahani, S.; Song, H.; Păunescu, E.; Bobbink, F. D.; Liu, H.; Fei, Z.; Laurenczy, G.; Bagherzadeh, M.; Yan, N.; Dyson, P. J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1584; (f) Zhang, W.; Wang, Q.; Wu, H.; Wu, P.; He, M. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4767–4774.



Esquema 35. Propuesta mecánica generalmente aceptada para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por una sal orgánica.

Por último, el desarrollo de organocatalizadores capaces de insertar CO₂ en epóxidos basados en estructuras polihidroxiladas o polifenólicas ha resultado de elevado interés. Se trata de especies presentes y accesibles en recursos renovables, siendo algunos ejemplos diferentes sacáridos, pirogalol, catecol, ácido tánico y ácido gálico.¹⁴⁶ Su actividad como organocatalizadores en la síntesis de carbonatos cíclicos se basa en su potencial para formar una extensa red de enlaces de hidrógeno que permite la activación del epóxido **40** así como la posterior estabilización de los intermedios de reacción que se generan a través de interacciones supramoleculares

¹⁴⁶ (a) Liang, S.; Liu, H.; Jiang, T.; Song, J.; Yang, G.; Han, B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2131–2133; (b) Whiteoak, C. J.; Nova, A.; Maseras, F.; Kleij, A. W. *ChemSusChem* **2012**, 5, 2032–2038; (c) Roshan, K. R.; Mathai, G.; Kim, J.; Tharun, J.; Park, G.-A.; Park, D.-W. *Green Chem.* **2012**, 14, 2933; (d) Sun, J.; Wang, J.; Cheng, W.; Zhang, J.; Li, X.; Zhang, S.; She, Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 654; (e) Roshan, K. R.; Jose, T.; Kathalikkattil, A. C.; Kim, D. W.; Kim, B.; Park, D. W. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, 467, 17–25; (f) Wilhelm, M. E.; Anthofer, M. H.; Cokoja, M.; Markovits, I. I. E.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *ChemSusChem* **2014**, 7, 1357–1360; (g) Alves, M.; Grignard, B.; Gennen, S.; Mereau, R.; Detrembleur, C.; Jerome, C.; Tassaing, T. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 4636–4643; (h) Sopeña, S.; Fiorani, G.; Martín, C.; Kleij, A. W. *ChemSusChem* **2015**, 8, 3248–3254; (i) Besse, V.; Illy, N.; David, G.; Caillol, S.; Boutevin, B. *ChemSusChem* **2016**, 9, 2167–2173.

Antecedentes bibliográficos

desarrolladas por los múltiples grupos hidroxilo.¹⁴⁷ Generalmente el empleo de cocatalizadores como sales de haluro o bases orgánicas es necesario para desempeñar una catálisis eficiente.

En los últimos años, se han combinado los diferentes modos de activación que pueden desarrollar los organocatalizadores en sistemas catalíticos binarios, empleando una molécula que presente grupos dadores de enlace de hidrógeno junto a una sal orgánica de haluro. De esta manera se consigue la activación del epóxido mediante interacciones supramoleculares a través de los motivos dadores mientras que el haluro realiza la apertura del anillo. Estos sistemas organocatalíticos binarios han permitido el desarrollo de metodologías para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** bajo temperaturas suaves y una presión de 1 atm de CO₂, obteniéndose excelentes resultados.¹⁴⁸

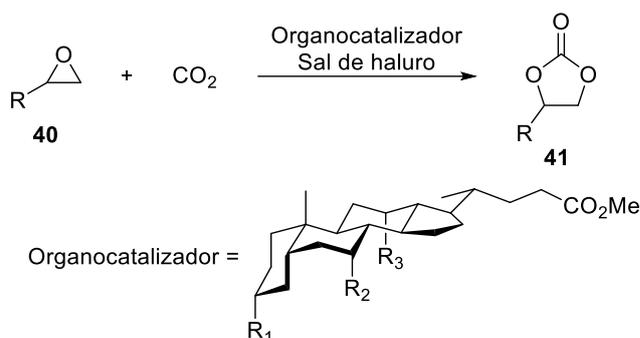
¹⁴⁷ Wang, J.-Q.; Sun, J.; Cheng, W.-G.; Dong, K.; Zhang, X.-P.; Zhang, S.-J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 11021.

¹⁴⁸ (a) Yang, Z.-Z.; Zhao, Y.-N.; He, L.-N.; Gao, J.; Yin, Z.-S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 519; (b) Liu, S.; Suematsu, N.; Maruoka, K.; Shirakawa, S. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4611–4615; (c) Liu, N.; Xie, Y.-F.; Wang, C.; Li, S.-J.; Wei, D.; Li, M.; Dai, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9945–9957; (d) Fanjul-Mosteirín, N.; Jehanno, C.; Ruipérez, F.; Sardon, H.; Dove, A. P. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10633–10640; (e) Li, Y.-D.; Cui, D.-X.; Zhu, J.-C.; Huang, P.; Tian, Z.; Jia, Y.-Y.; Wang, P.-A. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5231–5237.

3.2 OBJETIVOS

Tras realizar un profundo estudio de la actividad catalítica del triscarbamato **27** a lo largo del Capítulo 2, se ha dilucidado que la cavidad formada por la estructura esteroidea de los derivados del ácido cólico presenta un tamaño limitado que restringe la aplicabilidad de esta familia de organocatalizadores. Con el deseo de ampliar el abanico de transformaciones químicas en las que estas estructuras puedan ser empleadas, nos propusimos estudiar la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40**, para dar lugar a los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros **41**. La selección de esta reacción no es arbitraria, sino que está motivada por el tamaño reducido de los sustratos de la reacción, los oxiranos **40**, los cuales podrían ser capaces de introducirse en la cavidad de un organocatalizador esteroideo, permitiendo su activación mediante la interacción de enlaces de hidrógeno múltiples, cooperativos y simultáneos.

De esta manera, teniendo presente los antecedentes bibliográficos presentados anteriormente, se plantea el siguiente esquema general (Esquema 36). Se contempla el empleo de un sistema binario, compuesto por un catalizador esteroideo con capacidad para actuar como dador de enlaces de hidrógeno, y una sal de haluro de amonio.



Esquema 36. Propuesta para la síntesis de carbonatos cíclicos de cinco miembros, **41**, catalizada por un sistema binario constituido por un esteroide y una sal de tipo haluro de amonio.

3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con el objetivo de emplear una estructura esteroidea como organocatalizador en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos, se decidió evaluar algunos de los compuestos presentados en la Figura 30, los cuales presentan grupos dadores de enlace de hidrógeno en todos los casos. De entre ellos, diez esteroides fueron seleccionados, polioles o policarbamatos, con diferentes patrones de sustitución (Figura 46).

Las estructuras **19-20**, **22-23**, **25-28** y **30-31** se obtienen desde el ácido cólico **14**, el ácido desoxicólico **15** o el ácido quenodesoxicólico **16**. La síntesis de todos estos compuestos ha sido descrita a lo largo del Capítulo 2, en los Esquemas 22, 23, 24, 26 y 27.

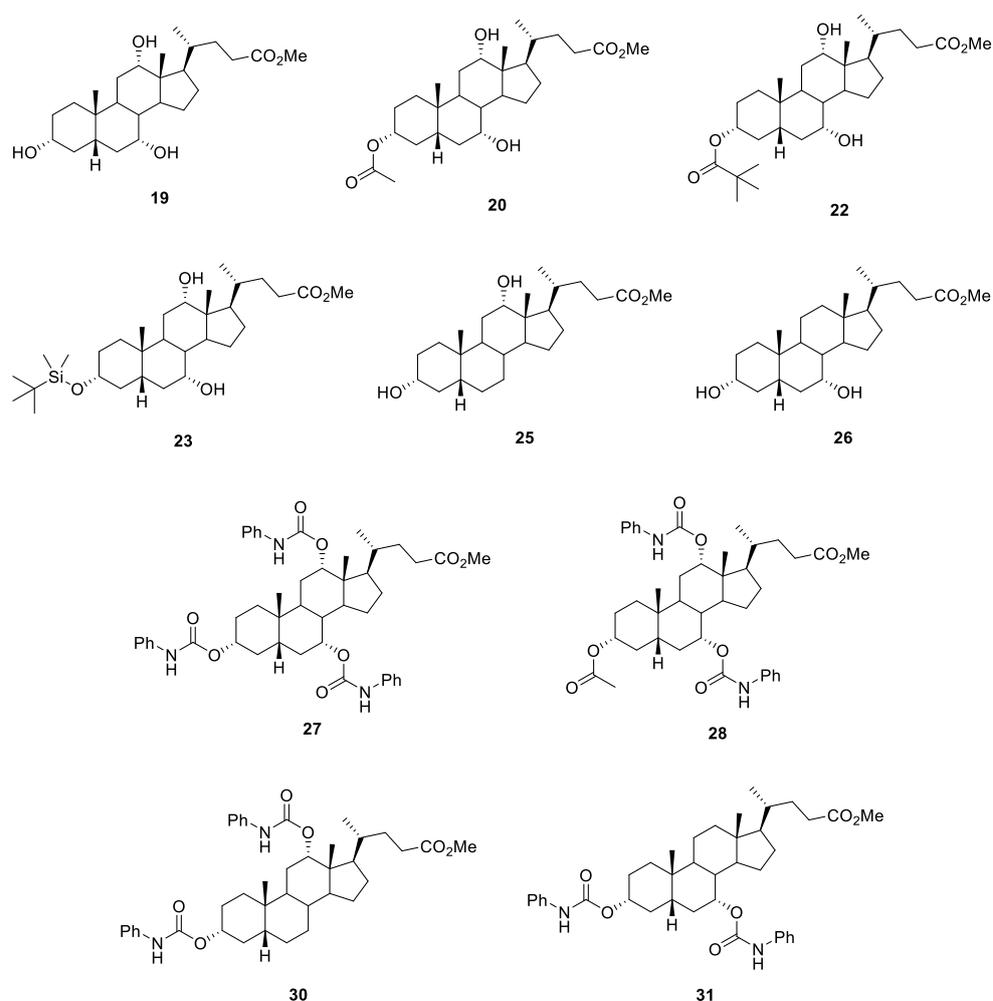


Figura 46. Estructuras esteroideas seleccionadas como organocatalizadores potenciales para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40**.

3.3.1 Optimización de las condiciones de reacción

Para la evaluación inicial de los esteroides presentados en la Figura 46 se fijaron las siguientes condiciones de reacción para la inserción de CO₂ en epóxidos. Como sustrato modelo se seleccionó óxido de estireno **40a**, que se utilizó como reactivo y medio de reacción, evitando el uso de cualquier disolvente orgánico. Se consideró una carga inicial del organocatalizador de 5 mol% así como la adición de una sal de amonio como TBAI, para que actúe como cocatalizador, empleando una carga igual que la del esteroide, 5 mol%. Se plantearon unas condiciones suaves de reacción, empleando una presión de CO₂ de 1 atm, obtenida mediante el uso de un globo estándar, trabajando a temperatura ambiente y durante un tiempo de reacción de 48

Discusión de resultados

horas. Bajo estas condiciones iniciales, se realizó el estudio de las estructuras esteroideas **19-20**, **22-23**, **25-28**, **30-31** como posibles especies catalíticas para la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 16.

Tabla 16. Evaluación de las estructuras esteroideas **19-20**, **22-23**, **25-28**, **30-31** (Figura 46) en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** a temperatura ambiente.^a

c1ccccc1C2OC2 + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente, 1 atm CO}_2, \text{ t.a., 48 h}]{\text{Esteroido (5 mol\%), TBAI (5 mol\%)}}$ c1ccccc1C2OC(=O)O2

40a **41a**

Entrada	Esteroido	Conversión (%) ^b
1	19	26
2	20	33
3	22	39
4	23	20
5	25	31
6	26	41
7	27	53
8	28	25
9	30	52
10	31	52

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **19-20**, **22-23**, **25-28**, **30-31** (87.5 μmol) y TBAI (32.2 mg, 87.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente, durante 48 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

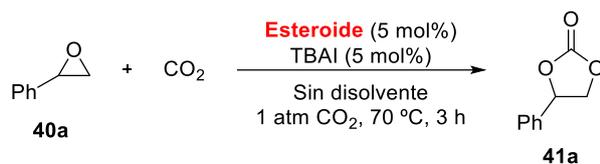
Se observó, de manera satisfactoria, que todos los esteroides ensayados fueron capaces de promover la síntesis del correspondiente carbonato cíclico **41a** a temperatura ambiente y a presión de 1 atm de CO₂, condiciones muy suaves y poco habituales en la literatura reportada hasta la fecha. La conversión fue superior al 20%

en todos los casos. Los policarbamatos **27**, **28**, **30** y **31** presentaron una actividad catalítica ligeramente superior (Tabla 16, entradas 7-10) respecto a la desarrollada por los polioles **19**, **20**, **22**, **23**, **25** y **26** (Tabla 16, entradas 1-6), asociada a la mayor capacidad del grupo carbamato para donar enlace de hidrógeno frente a la función hidroxilo. Este hecho experimental ya pudo ser constatado en el trabajo desarrollado en el Capítulo 2.

Buscando reducir el tiempo de reacción de la transformación, se decidió redefinir los parámetros experimentales de la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**, aumentando la temperatura de trabajo a 70 °C. Ante estas nuevas condiciones, se reanudó la evaluación de las estructuras esteroideas mostradas en la Figura 46 en tiempos de reacción de 3 horas (Tabla 17).

Discusión de resultados

Tabla 17. Evaluación de las estructuras esteroideas **19-20**, **22-23**, **25-28**, **30-31** (Figura 46) en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** a 70 °C.^a



Entrada	Esteroido	Conversión (%) ^b
1	19	31
2	20	33
3	22	33
4	23	23
5	25	26
6	26	43
7	27	38
8	28	34
9	30	44
10	31	51

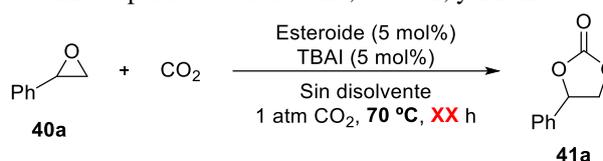
^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **19-20**, **22-23**, **25-28**, **30-31** (87.5 μmol) y TBAI (32.2 mg, 87.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 70 °C, durante 3 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Sorprendentemente, la conversión no se vio fuertemente afectada por la drástica reducción del tiempo de reacción, constatando que la actividad catalítica se mantenía o variaba en un pequeño intervalo. Tal y como ya se observó en la Tabla 16, los policarbamatos (Tabla 17, entradas 7-10) continuaron presentando mejores resultados que los ofrecidos por los polioles (Tabla 17, entradas 1-6), siendo los esteroides **27**, **30** y **31** aquellos que lograron mejores desempeños en ambos conjuntos de experimentos. Debido a su ligera superioridad como organocatalizadores, tanto a temperatura ambiente como a 70 °C, estas tres

estructuras esteroideas fueron seleccionadas para continuar con la evaluación de los parámetros experimentales de la reacción en estudio.

Tras conocer la influencia de la naturaleza del organocatalizador en el curso de la reacción, se consideró continuar con el estudio de la influencia del tiempo de reacción. Para tal efecto se decidió llevar a cabo la reacción de inserción de CO₂ en el epóxido **40a** a una temperatura de 70 °C por presentar un margen de mejora superior a las condiciones planteadas a temperatura ambiente (Tabla 18). Se ensayaron dos tiempos de reacción diferentes: 3 horas (Tabla 18, entradas 1-3) o 9 horas (Tabla 18, entradas 4-6).

Tabla 18. Evaluación del tiempo de reacción, a 70 °C, para la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por los esteroides **27**, **30** ó **31**, y TBAI.^a



Entrada	Esteroides	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	27	3	38
2	30	3	44
3	31	3	51
4	27	9	80
5	30	9	83
6	31	9	83

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **27**, **30** ó **31** (87.5 μmol), y TBAI (32.2 mg, 87.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 70 °C, durante el tiempo señalado, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

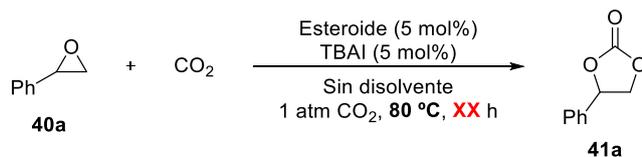
En todos los casos, se consiguió un aumento notable de la conversión al triplicar el tiempo de reacción, siendo ligeramente superiores los resultados obtenidos para las estructuras biscarbamato **30** y **31** (Tabla 18, entradas 5 y 6) respecto al esteroide triscarbamato **27** (Tabla 18, entrada 4). Sin embargo, el incremento del tiempo de

Discusión de resultados

reacción nunca permitió superar el 90% de conversión con ninguno de los organocatalizadores explorados.

Tratando de alcanzar conversiones aún más elevadas, se decidió aumentar la temperatura de la reacción en 10 °C, ya que la inserción de CO₂ en epóxidos presenta una fuerte dependencia de la temperatura de reacción y un incremento pequeño puede generar notables mejoras respecto a la conversión del producto de reacción **41a**. Al fijar la temperatura de reacción en 80 °C, fue necesario realizar una nueva evaluación del tiempo de reacción (Tabla 19).

Tabla 19. Evaluación del tiempo de reacción, a 80 °C, para la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por los esteroides **27**, **30** ó **31**, y TBAI.^a



Entrada	Esteroides	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	27	6	74
2	30	6	79
3	31	6	74
4	27	9	95
5	30	9	85
6	31	9	95
7	27	24	90
8	30	24	98
9	31	24	98

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **27**, **30** ó **31** (87.5 μmol), y TBAI (32.2 mg, 87.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante el tiempo señalado, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

El desarrollo de la reacción durante 6 horas permitió una mejora considerable de la conversión de **41a**, aunque ésta se mantuvo en valores inferiores al 90% con los tres esteroides evaluados (Tabla 19, entradas 1-3). Por ello, se aumentó el tiempo de reacción a 9 horas, alcanzando, de esta manera, conversiones excelentes para los tres organocatalizadores (Tabla 19, entradas 4-6). Persiguiendo una conversión aún más ambiciosa se alargó a 24 horas el tiempo de reacción, superando el 90% al emplear el triscarbamato **27** (Tabla 19, entrada 7) y siendo casi cuantitativa para los esteroides biscarbamato **30** y **31** (Tabla 19, entradas 8 y 9).

Tras fijar la temperatura a 80 °C y el tiempo de reacción a 24 horas, fue necesaria la evaluación de la carga del catalizador (Tabla 20). Al tratarse de un sistema catalítico binario, se requirió tener en cuenta tanto la carga del esteroide como la del cocatalizador, TBAI, además de la relación entre ambas.

Discusión de resultados

Tabla 20. Evaluación de la carga de los esteroides **27**, **30** y **31** y de la carga de TBAI en la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a

c1ccccc1C2OC2 + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente, 1 atm CO}_2, 80\text{ }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Esteroides } \mathbf{27}, \mathbf{30} \text{ ó } \mathbf{31} \text{ (XX mol\%)} \\ \text{TBAI (XX mol\%)}}$ c1ccccc1C2OC(=O)O2

40a **41a**

Entrada	Esteroides	(mol%)	TBAI (mol%)	Conversión (%) ^b
1	27	2.5	2.5	87
2	30	2.5	2.5	92
3	31	2.5	2.5	94
4	27	1	1	79
5	30	1	1	74
6	31	1	1	77
7	27	2.5	1	81
8	30	2.5	1	89
9	31	2.5	1	85
10	27	1	2.5	89
11	30	1	2.5	87
12	31	1	2.5	94

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **27**, **30** ó **31** (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) y TBAI (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 µL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar).^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

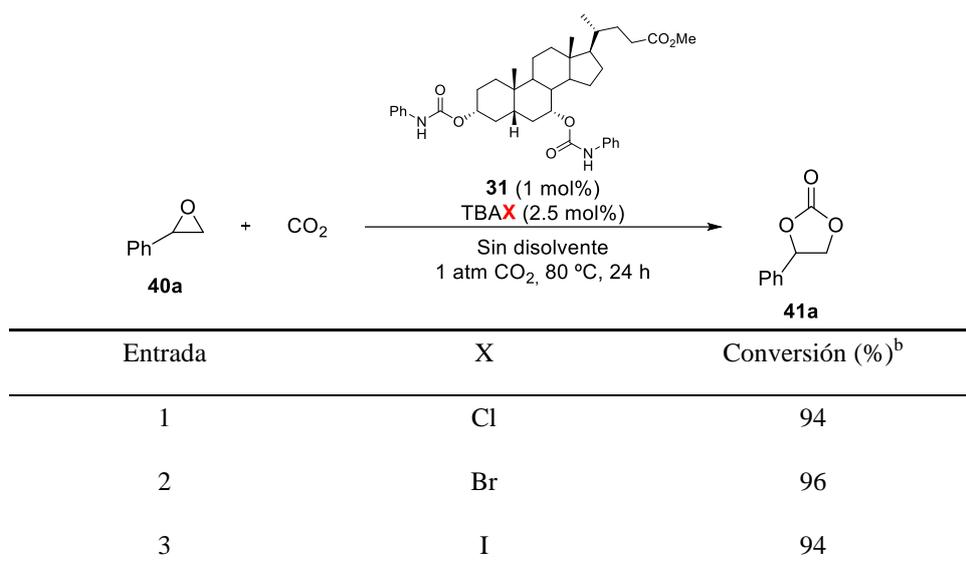
La reducción de la carga de cada uno de los componentes del sistema catalítico a 2.5 mol% produjo una disminución mínima de la conversión en el producto de reacción **41a**, manteniéndose en un rango en torno al 90% (Tabla 20, entradas 1-3). Sin embargo, el empleo de 1 mol% provocó un importante descenso de los valores

de conversión (Tabla 20, entradas 4-6), permitiendo así detectar el límite inferior para la carga del sistema catalítico. Persiguiendo el compromiso entre la carga del sistema catalítico y la conversión de la reacción, se seleccionó una variación entre la carga del esteroide y la de TBAI, empleando dos relaciones: 1/2.5 y 2.5/1 mol%. Se obtuvieron excelentes resultados al emplear ambas combinaciones para los tres esteroides ensayados (Tabla 20, entradas 7-12), pero inferiores a los resultados obtenidos con una carga de 2.5 mol% para ambos componentes del sistema (Tabla 20, entradas 1-3). En el caso del biscarbamato **31**, se alcanzó una conversión de 94% al emplear 1 mol% del esteroide **31** y 2.5 mol% de TBAI (Tabla 20, entrada 12). Gracias a este excelente resultado, que emplea una carga catalítica mínima, se seleccionó el esteroide **31**, que presenta dos grupos carbamato en las posiciones C3 y C7, como el organocatalizador para componer el sistema catalítico binario empleado en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.

Para finalizar el análisis de los parámetros experimentales de la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** se evaluó la influencia del anión de la sal de tetrabutilamonio que se emplea como cocatalizador de la transformación (Tabla 21).

Discusión de resultados

Tabla 21. Evaluación de la influencia del anión de la sal de tetrabutilamonio en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a



^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **31** (11.3 mg, 17.5 μmol) y TBAX (43.75 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

La variación del anión de la sal de tetrabutilamonio apenas provocó modificaciones en la conversión del producto de reacción **41a**, siendo la actividad del sistema catalítico binario prácticamente idéntico para la serie de halógenos. La sal de TBABr destacó por presentar una conversión de 96% (Tabla 21, entrada 2), ligeramente superior a los resultados obtenidos por las sales de cloruro y yoduro (Tabla 21, entradas 1 y 3). Por este motivo se empleó TBABr como cocatalizador para el sistema catalítico binario, además de por su coste más asequible, comparado con TBAI.

Para finalizar el estudio de los parámetros experimentales de la reacción de inserción de CO₂ en el óxido de estireno **40a**, se decidió evaluar el efecto sinérgico de los componentes del sistema catalítico binario. Con este objetivo se desarrolló la transformación en presencia de un único catalizador, el esteroide **31** o TBABr, empleando la misma carga utilizada en el sistema completo (Tabla 22).

Tabla 22. Evaluación de la actividad catalítica de cada uno de los componentes del sistema catalítico esteroide **31**/TBABr en la inserción de CO₂ en el óxido de estireno **40a**.^a

c1ccccc1C2OC2 + CO₂ $\xrightarrow{\text{Catalizador}}$ c1ccccc1C2OC(=O)O2
40a **41a**

Sin disolvente
1 atm CO₂, 80 °C, 24 h

Entrada	Catalizador (mol%)	Conversión (%) ^b
1 ^c	31 (1 mol%)	0
2 ^d	TBABr (2.5 mol%)	33

^a Condiciones generales de reacción: la especie catalítica correspondiente se suspendió en óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. ^c Empleo de **31** (11.3 mg, 17.5 μ mol) como único catalizador. ^d Empleo de TBABr (14.1 mg, 43.75 μ mol) como único catalizador.

El esteroide biscarbamato **31** por sí solo fue insuficiente para el desarrollo de la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** (Tabla 22, entrada 1), mientras que la sal TBABr presentó cierta actividad (Tabla 22, entrada 2), aunque notablemente inferior a aquella que se obtiene cuando se emplea el sistema catalítico completo (Tabla 21, entrada 2). De esta manera se confirmó la sinergia existente entre ambos componentes del sistema binario esteroide **31**/TBABr en la obtención del carbonato cíclico **41a**.

3.3.2 Generalización de la metodología

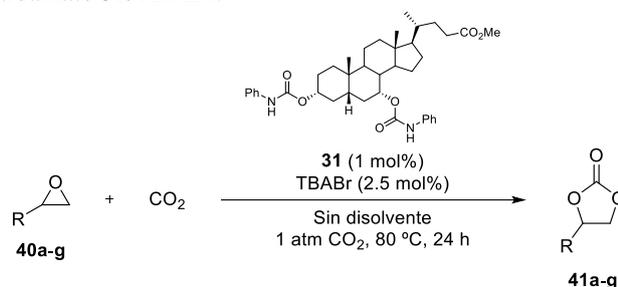
Tras finalizar la evaluación de los parámetros experimentales se pudo concluir que las condiciones óptimas consistían en el empleo de 1 mol% del esteroide biscarbamato **31** y 2.5 mol% del cocatalizador TBABr como sistema catalítico binario, ambos suspendidos en óxido de estireno **40a**, a una temperatura de reacción de 80 °C, durante 24 horas y a una presión de 1 atm de CO₂. De este modo, la obtención del correspondiente carbonato cíclico **41a** se produjo con una conversión prácticamente cuantitativa (Tabla 23, entrada 1).

Una vez encontradas las condiciones óptimas, se decidió investigar la robustez y versatilidad de nuestra metodología. Para ello se seleccionó un amplio abanico de epóxidos terminales, **40b-g**, que incorporan grupos funcionales con diversas propiedades electrónicas y volúmenes estéricos. Se llevaron a cabo las reacciones de

Discusión de resultados

inserción de CO₂ sobre dichos epóxidos en las condiciones anteriormente optimizadas, desarrollándose todas ellas sin ningún tipo de contratiempo, siendo las conversiones muy elevadas o cuantitativas en todos los casos (Tabla 23). Los productos correspondientes, **41b-g**, se aislaron con rendimientos de altos a excelentes, variando desde 63% hasta 96% (Tabla 23, entradas 2-7).

Tabla 23. Síntesis de carbonatos cíclicos **41a-g** promovida por el sistema catalítico binario esteroidee biscarbamato **31**/TBABr.^a



Entrada	R	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%) ^c
1	41a: C ₆ H ₅	97	96
2	41b: ⁿ C ₆ H ₁₃	97	89
3	41c: ⁿ C ₄ H ₉	100	67
4	41d: CH ₂ -O-alil	100	92
5	41e: CH ₂ -O-Bn	100	94
6	41f: CH ₂ Cl	100	63
7	41g: CH ₂ OH	99	73

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **31** (1 mol%) y TBABr (2.5 mol%) se suspendieron en el correspondiente epóxido **40a-g** (200 µL). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del epóxido **40a-g** en el correspondiente carbonato cíclico **41a-g**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. ^c Rendimiento aislado del producto **41a-g** en forma analíticamente pura.

Se ha comprobado, a través de los ejemplos realizados, que nuestra metodología es compatible con oxiranos con sustituyentes alifáticos (Tabla 23, entradas 2 y 3) así como con la presencia de diversos grupos funcionales (Tabla 23, entradas 4-7). En ningún caso ha sido necesario el empleo de ningún disolvente orgánico ni se ha requerido de un aumento de la presión de CO₂ para favorecer la reacción,

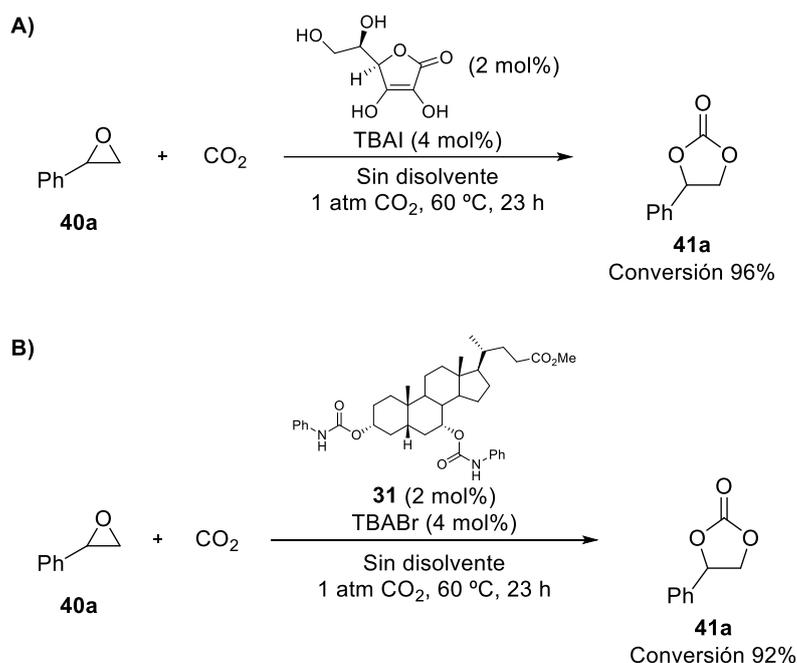
demostrando la versatilidad del sistema catalítico formado por el biscarbamato **31** y TBABr, que ha presentado una gran actividad catalítica en unas condiciones suaves de reacción.

Debido a la gran gama de organocatalizadores que han sido empleados en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos, cada uno con unas condiciones de reacción particulares, se han seleccionado dos metodologías descritas en la bibliografía con el propósito de poder establecer una comparativa entre nuestro sistema catalítico binario y dichos protocolos previamente desarrollados. La elección de las metodologías a comparar ha tenido en cuenta aquellas que transcurren con condiciones de reacción suaves, en las cuales se requiera una presión de 1 atm de CO₂, resultante del empleo de un globo estándar. Además, se han seleccionado sistemas catalíticos binarios en los que también se emplea un cocatalizador consistente en una sal de haluro. Para llevar a cabo la comparativa se tomaron las condiciones experimentales de cada uno de los trabajos seleccionados y se reprodujeron, sustituyendo el organocatalizador empleado en su caso por el biscarbamato esteroideo **31** y la sal de haluro correspondiente por TBABr.

La metodología desarrollada por D'Elia y colaboradores consiste en el empleo de ácido ascórbico junto a TBAI en unas condiciones de reacción que implican una presión de 1 atm de CO₂ y 60 °C, durante 23 h, pudiendo realizar la inserción de CO₂ en diversos epóxidos terminales.¹⁴⁹ Al emplear nuestro sistema catalítico bajo estas mismas condiciones experimentales se obtuvo una conversión de 92% para la inserción de CO₂ en óxido de estireno, **40a**, muy próxima a la reportada en la publicación original (96%) (Esquema 37).

¹⁴⁹ Arayachukiat, S.; Kongtes, C.; Barthel, A.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Wannakao, S.; Cavallo, L.; D'Elia, V. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 6392–6397.

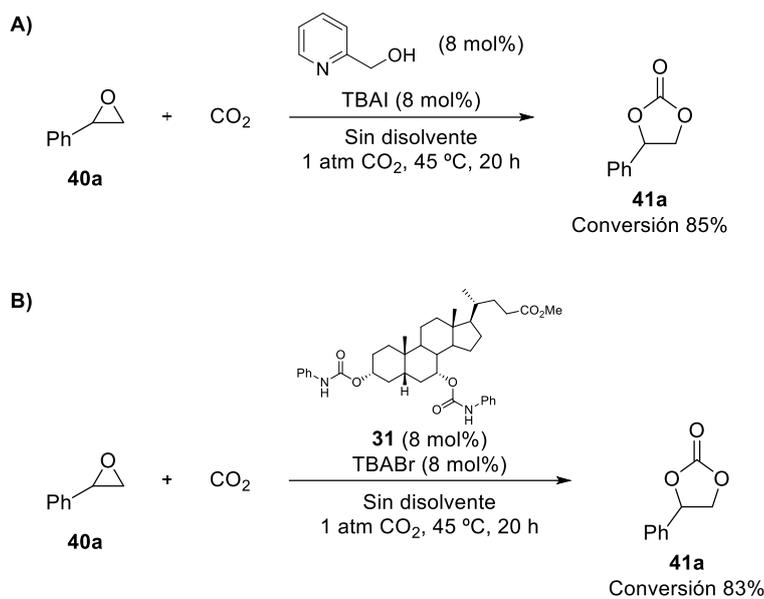
Discusión de resultados



Esquema 37. Comparativa del sistema catalítico **31**/TBABr (**B**, inferior) en las condiciones de reacción de la metodología desarrollada por D'Elia y colaboradores (**A**, superior, referencia 149).

Otro de los protocolos seleccionados para la comparación de nuestra metodología es el desarrollado por Hirose y colaboradores, que emplea un sistema catalítico binario formado por 2-piridilmetanol y TBAI bajo una presión de 1 atm de CO₂, a 45 °C durante 20 h.¹⁵⁰ La sustitución de este sistema catalítico por el biscarbamato **31** y TBABr permitió alcanzar una conversión de 83% en la inserción de CO₂ en óxido de estireno, **40a**, muy próxima a la reportada en el trabajo mencionado (85%) (Esquema 38).

¹⁵⁰ Wang, L.; Zhang, G.; Kodama, K.; Hirose, T. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1229–1233.



Esquema 38. Comparativa del sistema catalítico **31**/TBABr (B, inferior) en las condiciones de reacción de la metodología desarrollada por Hirose y colaboradores (A, superior, referencia 150).

De este modo se pudo concluir que los resultados obtenidos para nuestro sistema catalítico bajo las condiciones experimentales de otras metodologías permitieron la obtención del correspondiente carbonato cíclico **41a** en conversiones similares a las alcanzadas en las mismas, confirmando así la robustez y reproducibilidad de la combinación del bis-carbamato esteroide **31** y TBABr.

3.3.3 Reciclado del sistema catalítico binario

Para evaluar la estabilidad y fiabilidad del sistema catalítico compuesto por el bis-carbamato esteroide **31** y TBABr se consideró el estudio de la reutilización de los catalizadores. Para ello, se seleccionó 1,2-epoxihexano **40c** como sustrato modelo, debido a que su correspondiente carbonato cíclico **41c** presenta una baja temperatura de ebullición, 255 °C, lo que facilita el procedimiento. Se llevó a cabo la reacción de inserción de CO₂ sobre **40c** bajo las condiciones óptimas de la Tabla 23, entrada 3. Una vez completada la reacción, se realizó una destilación a presión reducida para aislar el correspondiente carbonato cíclico **41c**, quedando un residuo sólido depositado en el fondo del matraz de destilación. Este sólido, que se correspondió con los catalizadores **31** + TBABr, fue empleado para la realización de un nuevo ciclo de reacción de inserción de CO₂ en 1,2-epoxihexano **40c** (Tabla 24).

Discusión de resultados

Tabla 24. Reciclado del sistema catalítico biscarbamato **31**/TBABr en la inserción de CO₂ en 1,2-epoxihexano **40c**.^a

CCCCC1OC1 + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente}]{\text{31 (1 mol\%)}, \text{TBABr (2.5 mol)}, \text{1 atm CO}_2, \text{80 }^\circ\text{C}, \text{24 h}}$ C4H9C1OC(=O)O1

Ciclo	Conversión (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	99	99	4.1
2	98	197	8.2
3	97	294	12.3
4	97	391	16.3
5	92	483	20.1
6	89	572	23.8

^a Dentro de un matraz de 10 mL, el catalizador **31** (10.7 mg, 16.6 μmol) y TBABr (13.4 mg, 41.5 μmol) se disolvieron en 1,2-epoxihexano **40c** (200 μL, 1.66 mmol). Se acopló un refrigerante a la boca del matraz y se cerró su salida con un septum, donde se insertó un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 24 h a una presión de 1 atm de CO₂. El sistema catalítico se recuperó mediante la destilación a presión reducida del producto **41c**. Seguidamente, se añadió un nuevo volumen de 1,2-epoxihexano **40c** y se llevó a cabo la siguiente reacción bajo las mismas condiciones experimentales.

^b Conversión del epóxido **40c** en el correspondiente carbonato cíclico **41c**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. ^c Turnover number acumulado. ^d Turnover frequency acumulado.

El sistema catalítico **31**/TBABr fue capaz de realizar seis ciclos sin observarse un descenso en la conversión del producto de reacción **41c**, lo que demostró la estabilidad del sistema binario así como su eficiencia en la inserción de CO₂ en el epóxido **40c**. En la Figura 47 se puede observar gráficamente cómo durante los cinco primeros ciclos la conversión se mantuvo en valores superiores al 90%, siendo en el sexto ciclo cuando se detectó un pequeño descenso a 89%.

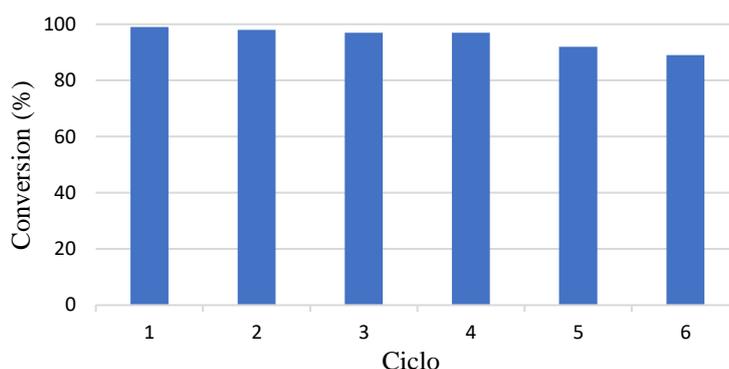


Figura 47. Representación de barras para la conversión de 1,2-epoxihexano **40c** en el correspondiente carbonato cíclico **41c**, durante el estudio de reciclado del sistema catalítico binario **31**/TBABr.

Otros parámetros para el estudio de un sistema catalítico son el *Turnover Number* (TON) y el *Turnover Frequency* (TOF). El TON se define como el número de moles de sustrato que una molécula de catalizador puede transformar previamente a inactivarse, siendo su valor ideal infinito. Su cálculo se realiza a través de la Ecuación 5.

$$TON = \frac{\text{mol de producto}}{\text{mol de catalizador}}$$

Ecuación 5. Cálculo de TON.

Adicionalmente, el TOF se define como el número de moles de producto transformados por el catalizador en una unidad de tiempo. La Ecuación 6 representa la expresión matemática que permite calcularlo.

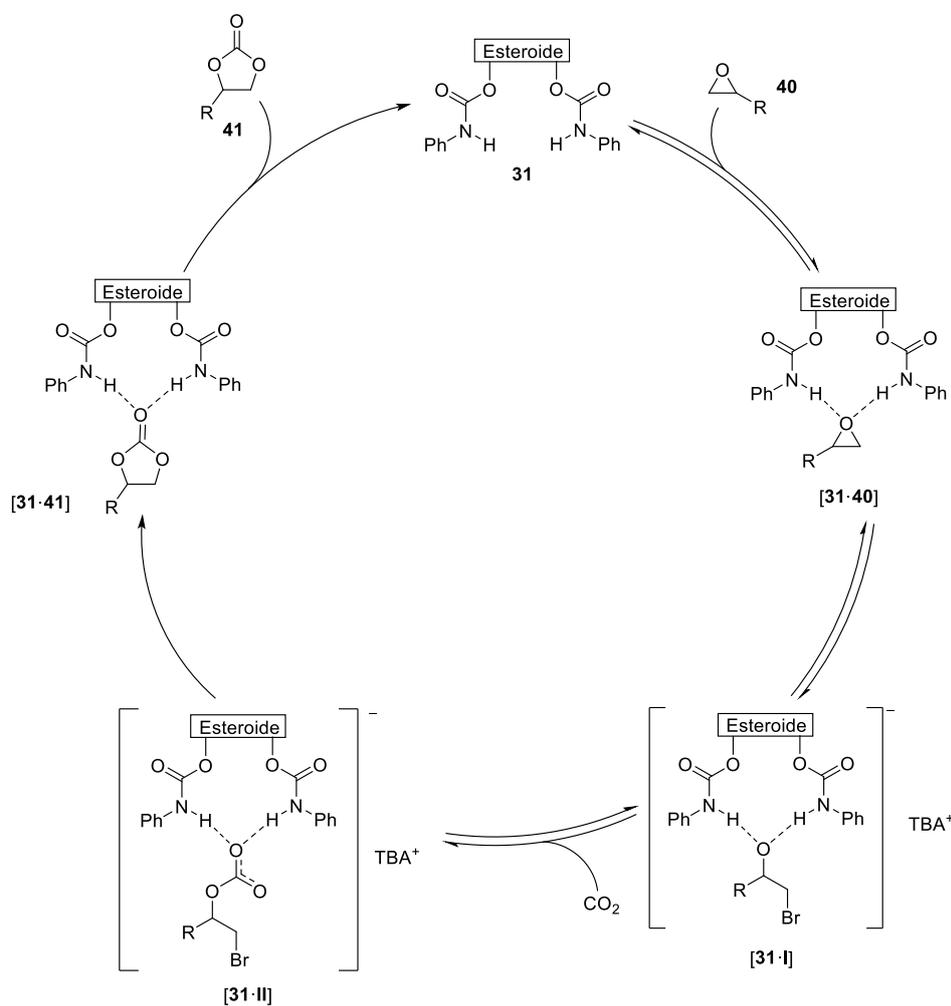
$$TOF = \frac{(\text{mol de producto}/\text{tiempo de reacción})}{\text{mol de catalizador}}$$

Ecuación 6. Cálculo de TOF.

Tras el sexto ciclo los valores obtenidos de TON y TOF acumulados para la reacción de inserción de CO₂ en 1,2-epoxihexano **40c** son de 572 unidades y 23.8 h⁻¹ (Tabla 24, entrada 6), respectivamente, siendo resultados elevados para cualquier sistema organocatalítico. De esta manera se volvió a demostrar la fiabilidad y robustez de la metodología que emplea el sistema catalítico binario biscalcarbamato esteroideo **31**/TBABr.

3.3.4 Propuesta mecanística

Considerando los datos experimentales obtenidos, se ha realizado una propuesta mecanística para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el esteroide **31** y TBABr para dar lugar a los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros **41** (Esquema 39).



Esquema 39. Propuesta mecanística para la inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el sistema binario **31**/TBABr. Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas discontinuas.

El ciclo catalítico se inicia con la activación del epóxido **40** mediante interacciones de enlace de hidrógeno, cooperativas y simultáneas, entre los motivos NH de los grupos carbamato situados en las posiciones C3 y C7 de la estructura

esteroidea **31** con el átomo de O del oxirano **40**. Dichas interacciones dan lugar a la formación del complejo supramolecular [**31·40**], de manera que el epóxido se inserta en el interior de la cavidad del esteroide **31**, tal y como se ha demostrado a lo largo del Capítulo 2. Tras la activación del oxirano **40**, se produce el ataque nucleófilo por parte del anión bromuro proveniente del cocatalizador TBABr, sobre el carbono menos sustituido, dando lugar al intermedio aniónico **I**, que se encuentra estabilizado mediante interacciones supramoleculares con el esteroide **31** en el complejo [**31·I**]. A continuación se realiza la inserción de CO₂ en el enlace C-Br, debido a su labilidad, y se genera un nuevo intermedio, **II**, que interacciona con el esteroide dando lugar al complejo [**31·II**]. Finalmente, se obtiene el carbonato cíclico de cinco miembros **41** tras producirse el cierre intramolecular que da lugar al producto, liberando el esteroide **31** que puede así reincorporarse en un nuevo ciclo catalítico.

3.4 CONCLUSIONES

Por primera vez se ha empleado una estructura esteroidea como organocatalizador en la inserción de CO₂ en epóxidos, junto a TBABr, que actúa como cocatalizador, dando lugar a los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros con excelentes rendimientos. Esta estructura esteroidea consiste en un derivado del ácido cólico decorado con dos grupos carbamato anclados sobre las posiciones C3 y C7 de su esqueleto. La transformación se ha llevado a cabo con una baja carga catalítica de ambos componentes además de desarrollarse bajo condiciones suaves, empleando temperaturas inferiores a los 100 °C, una presión de 1 atm de CO₂ y sin emplear ningún disolvente orgánico. Adicionalmente, el sistema catalítico binario ha demostrado su robustez y fiabilidad al permitir su reciclado a lo largo de seis ciclos sin perder actividad ni mostrar signo alguno de degradación, obteniéndose altos valores de TON y TOF. De nuevo, los grupos carbamato han sido empleados como centros catalíticos, siendo los responsables de la activación de los epóxidos mediante interacciones de enlace de hidrógeno cooperativos y simultáneos, entre su átomo de O con los motivos NH. Con el empleo del biscarbamato esteroideo en esta reacción de valorización del CO₂ se han confirmado las opciones de desarrollo de las estructuras derivadas del ácido cólico como una nueva familia de organocatalizadores que presentan una amplia versatilidad.

CAPÍTULO 4

*Revalorización de CO₂ mediante el
umpolung de reactividad de un catalizador
esteroideo*

Org. Lett. **2020**, 22, 6988-6992

4.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Tal y como se ha expuesto de manera general a lo largo del Capítulo 3, la organocatálisis ha permitido desarrollar numerosas estrategias para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos pretendiendo obtener los correspondientes carbonatos cíclicos. Algunas de las ventajas que presentan este tipo de sistemas respecto a aquellos que emplean catalizadores metálicos son su baja toxicidad, su robustez y el no requerir condiciones de reacción inertes. Sin embargo, estos protocolos presentan limitaciones al mostrar una menor actividad. Por ello, las metodologías desarrolladas requieren unas condiciones de reacción drásticas, trabajando a una presión elevada y, en ocasiones, a altas temperaturas. Además, en la mayoría de los casos, la sola presencia del organocatalizador no es suficiente para la obtención de resultados óptimos, siendo necesaria la participación de aniones haluro, tal y como sucede en el caso del esteroide **31**.

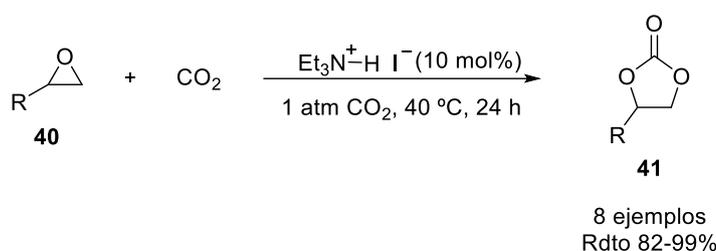
Pretendiendo suavizar las condiciones de reacción, el diseño de organocatalizadores bifuncionales se dibuja como una de las principales estrategias a seguir. Esta aproximación persigue la incorporación, en el mismo organocatalizador, de centros con reactividades complementarias, capaces de activar simultáneamente nucleófilos y electrófilos. Así, en el caso particular de la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos, los organocatalizadores bifuncionales capaces de facilitar este proceso se encontrarían decorados con funciones dadoras de enlace de hidrógeno (ácidos de Brønsted) a la vez que con unidades que permitirían el anclaje de un anión haluro. El primero sería capaz de polarizar el anillo de oxirano mientras que el segundo favorecería la apertura del mismo anillo. De este modo se busca lograr un efecto sinérgico en la promoción de un ciclo catalítico como el recogido en el Esquema 35. Adicionalmente se evita el empleo de sistemas catalíticos binarios.

Una solución evidente que da cuenta de lo anterior consiste en la incorporación de grupos haluro de amonio en los potenciales organocatalizadores. Los ejemplos que siguen, aparecidos recientemente en la bibliografía, tienen en cuenta este diseño.

El grupo de Shirikawa ha utilizado yoduro de trietilamonio, un organocatalizador bifuncional extremadamente sencillo, comercial y barato.¹⁵¹ Esta molécula, pese a su sencillez, es capaz de insertar CO₂ en epóxidos terminales bajo unas condiciones de reacción muy suaves (Esquema 40).

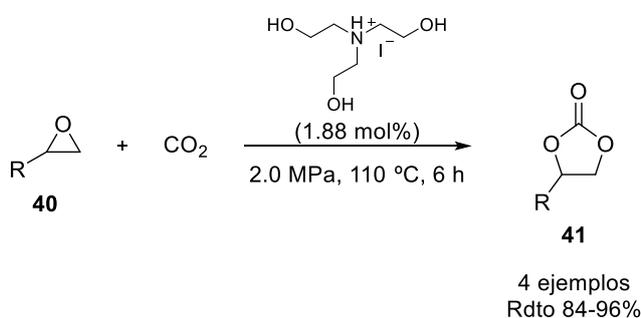
¹⁵¹ Kumatabara, Y.; Okada, M.; Shirakawa, S. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 7295–7301.

Antecedentes bibliográficos



Esquema 40. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por yoduro de trietilamonio (Referencia 151).

Otro ejemplo de catalizador bifuncional íntimamente relacionado con el anterior es el empleado en la metodología desarrollada por Sun y colaboradores, que presenta tres grupos hidroxilo y un anión yoduro en la misma molécula, los cuales son capaces de activar un epóxido **40** de manera cooperativa (Esquema 41).¹⁵² Pese a que los correspondientes carbonatos cíclicos se aislaron con un rendimiento óptimo la reacción requirió una elevada presión de CO₂ (2 MPa ≈ 20 atm).

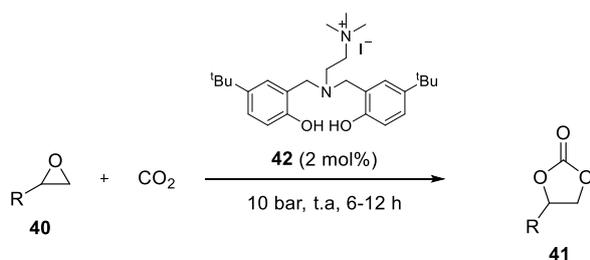


Esquema 41. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por yoduro de trietanolamonio (Referencia 152).

Con el mismo espíritu de los ejemplos anteriores, Kim y colaboradores sintetizaron una molécula de mayor complejidad estructural. El organocatalizador bifuncional **42** incorpora un anión yoduro, así como dos hidroxilos fenólicos (Esquema 42). De acuerdo con los autores, la preasociación del anión yoduro mediante el par iónico de la sal de amonio facilitó el transcurso de la reacción, al reducir el coste entrópico implicado en el establecimiento de los intermedios de reacción. De este modo se logró la inserción de CO₂ en epóxidos terminales bajo unas condiciones de reacción muy suaves.¹⁵³

¹⁵² Liu, M.; Li, X.; Liang, L.; Sun, J. *J. CO₂ Util.* **2016**, *16*, 384–390.

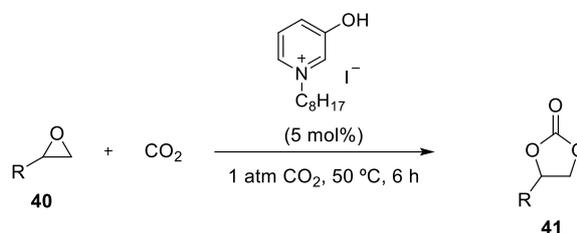
¹⁵³ Hong, M.; Kim, Y.; Kim, H.; Cho, H. J.; Baik, M.-H.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9370–9380.



6 ejemplos
Conversión 90-99%

Esquema 42. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el organocatalizador bifuncional **42** (Referencia 153).

Siguiendo con la misma idea, Al-Harrasi y colaboradores desarrollaron un catalizador bifuncional consistente en una sal de piridinio que incorpora un grupo hidroxilo sobre el anillo heteroaromático. Este grupo permite la activación del epóxido mientras que el anión haluro sobre el átomo de nitrógeno sería el responsable del ataque nucleófilo para realizar la apertura del anillo de oxirano. La reacción de inserción de CO₂ se llevó a cabo en unas condiciones de reacción muy suaves, tanto de temperatura como de presión (Esquema 43).¹⁵⁴



9 ejemplos
Conversión 81-98%

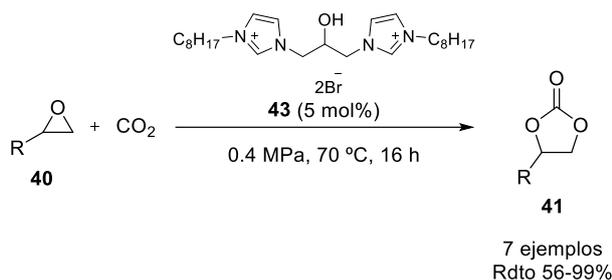
Esquema 43. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por yoduro de 3-hidroxi-*N*-octilpiridinio (Referencia 154).

Otro diseño de organocatalizadores bifuncionales es aquel que emplea el motivo imidazol para generar la sal correspondiente y así asociar el anión haluro a la estructura. El grupo de Kühn ha desarrollado bromuros de imidazolio funcionalizados con motivos hidroxilo. Las pruebas mecanísticas sugieren que la activación del epóxido tiene lugar a través de interacciones de enlace de hidrógeno por parte del grupo hidroxilo así como por los átomos de hidrógeno presentes en la posición C2 del anillo de imidazolio. Por ejemplo, el organocatalizador **43** fue capaz de promover la inserción de CO₂ tanto en epóxidos terminales como internos con

¹⁵⁴ Rostami, A.; Mahmoodabadi, M.; Hossein Ebrahimi, A.; Khosravi, H.; Al-Harrasi, A. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 4262–4268.

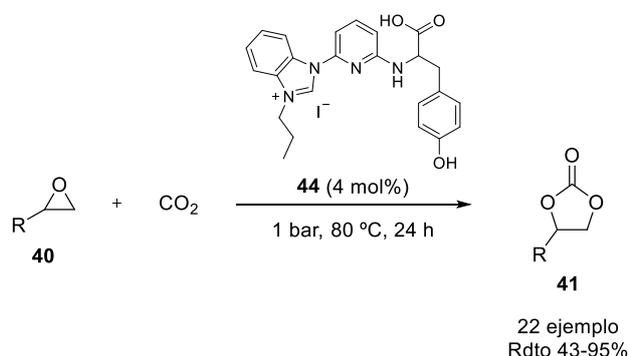
Antecedentes bibliográficos

excelentes resultados, siendo posible reutilizarlo a lo largo de 10 ciclos (Esquema 44).¹⁵⁵ Sin embargo, es importante señalar que la transformación **40**→**41** no tiene lugar a presión atmosférica.



Esquema 44. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el dibromuro de bisimidazolio **43** (Referencia 155).

Dai y colaboradores desarrollaron otro ejemplo de organocatalizador bifuncional monocomponente empleando sales de imidazolio. La estructura **44**, muy eficaz en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos, incorpora un grupo benzoimidazolio, acompañado de un anión yoduro y de un ácido carboxílico, ensamblados sobre un anillo de piridina. Diversas pruebas mecanísticas permitieron concluir que el grupo ácido es capaz de activar el epóxido, mientras el yoduro, por su parte, desprotona la posición C2 del anillo de benzaimidazolio para dar lugar al correspondiente carbeno *N*-heterocíclico (NHC). El NHC sería el encargado de activar el CO₂, que reaccionaría de forma pseudointramolecular con el epóxido activado. Esta metodología ha permitido la inserción de CO₂ en epóxidos terminales, internos y bicíclicos, con buenos resultados para todos los ejemplos (Esquema 45).¹⁵⁶

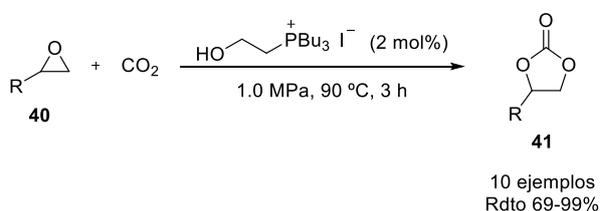


Esquema 45. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el organocatalizador multifuncional cooperativo **44** (Referencia 156).

¹⁵⁵ Anthofer, M. H.; Wilhelm, M. E.; Cokoja, M.; Drees, M.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 94–98.

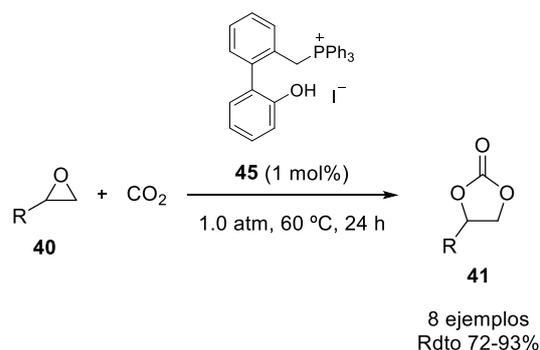
¹⁵⁶ Liu, N.; Xie, Y. F.; Wang, C.; Li, S. J.; Wei, D.; Li, M.; Dai, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9945–9957.

Además de los grupos amonio, las sales de fosfonio son otra de las principales funcionalidades empleadas en esta estrategia de sistemas monocomponente. Así, Büttner y colaboradores han preparado el yoduro de tri-*n*-butil-(2-hidroxiethyl)fosfonio, que ha demostrado ser un catalizador excelente para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos terminales bajo condiciones de reacción que requirieron el empleo de presiones elevadas (Esquema 46).¹⁵⁷



Esquema 46. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por yoduro de tri-*n*-butil-(2-hidroxiethyl)fosfonio (Referencia 157).

El grupo de Shirakawa ha presentado diferentes sales de triarilfosfonio cuaternarias, que tienen como motivo común un esqueleto de fenilfenol. La distancia entre el centro catiónico y la función hidroxilo demostró ser determinante de cara a obtener buenos resultados en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos terminales. Tras una cuidadosa optimización, el catalizador **45** permitió llevar a cabo dicha transformación bajo condiciones significativamente suaves (Esquema 47). Además, se pudo preparar **45** de forma enantiopura, persiguiendo llevar a cabo un proceso de resolución cinética sobre los epóxidos **40**, que no produjo resultados aceptables.¹⁵⁸



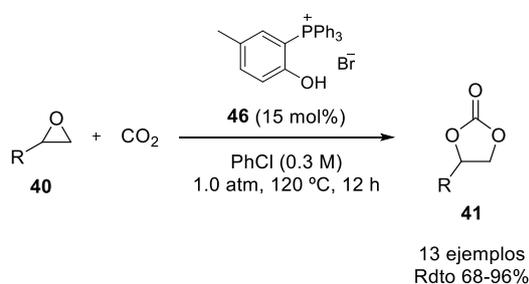
Esquema 47. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por el yoduro de fosfonio **45** (Referencia 158).

¹⁵⁷ Werner, T.; Büttner, H. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 3268–3271.

¹⁵⁸ Liu, S.; Suematsu, N.; Maruoka, K.; Shirakawa, S. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4611–4615.

Antecedentes bibliográficos

Por último, el grupo de investigación de Suga ha introducido el catalizador **46**, consistente en una unidad de *p*-cresol que incorpora un motivo de triarilfosfonio en posición 2, que se acompaña de un contraanión bromuro (Esquema 48). Este permite llevar a cabo la inserción de CO₂ en epóxidos terminales con excelentes resultados, incluso a gran escala. Sin embargo, este proceso requiere de una elevada carga de catalizador **46**, así como de alta temperatura y la necesidad ineludible de emplear clorobenceno como disolvente.¹⁵⁹



Esquema 48. Reacción de inserción de CO₂ en epóxidos **40** catalizada por yoduro de tetraarilfosfonio (Referencia 159).

En definitiva, a lo largo de estos ejemplos, se ha puesto de manifiesto el gran potencial que presentan los organocatalizadores bifuncionales en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos para dar lugar a carbonatos cíclicos de cinco miembros. La combinación de grupos catiónicos, que permitan fijar un anión haluro, con otras funcionalidades dadoras de enlace de hidrógeno en la misma molécula ha permitido el desarrollo de un gran número de metodologías, algunas de las cuales trabajan en condiciones muy suaves. De esta manera ha quedado demostrado que la sinergia que presentan los sistemas monocomponente es una potente estrategia para el desarrollo de nuevos protocolos de reacción con condiciones suaves, sostenibles y benignas con el entorno.

¹⁵⁹ Toda, Y.; Komiyama, Y.; Kikuchi, A.; Suga, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6906–6910.

4.2 OBJETIVOS

Los ejemplos anteriores han puesto de manifiesto la capacidad que tienen los sistemas monocomponente que emplean organocatalizadores bifuncionales para promover la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. De este modo se consigue evitar la adición externa de una sal de haluro, a la vez que se logra una mayor economía atómica.

Teniendo en cuenta tales antecedentes bibliográficos, nos planteamos la posibilidad de aplicar esta misma estrategia, desarrollando un organocatalizador bifuncional basado en ácido cólico, **20**, hábil para incorporar CO₂ en epóxidos sin la participación de ningún cocatalizador adicional.

4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Teniendo como objetivo el diseño de nuevos organocatalizadores bifuncionales basados en ácido cólico, hemos considerado la síntesis de una nueva familia de esteroides que incorporan en su estructura motivos amina primaria. De acuerdo a su disponibilidad sintética, consideramos los esteroides **47** y **48** como posibles candidatos (Figura 48). El primero, **47**, está decorado con dos funciones NH₂. Por otro lado, el segundo esteroide, **48**, dispone de solo una, si bien está acompañada de dos grupos carbamato, con capacidad para donar enlace de hidrógeno. En ambos casos, **47** y **48**, se ha considerado oportuno que las funciones NH₂ ocupen la cara α del esqueleto esteroideo, de modo que se preserve la integridad de la cavidad definida por las funciones sobre las posiciones C3, C7 y C12 del mismo. Convirtiendo las funciones NH₂ en sus correspondientes haluros de amonio se conseguiría acceder a potenciales organocatalizadores bifuncionales, **49** y **50**. Dichas estructuras aúnan motivos capaces de establecer interacciones de tipo enlace de hidrógeno (los propios cationes, o las funciones carbamato), a la vez que un nucleófilo (el anión haluro)

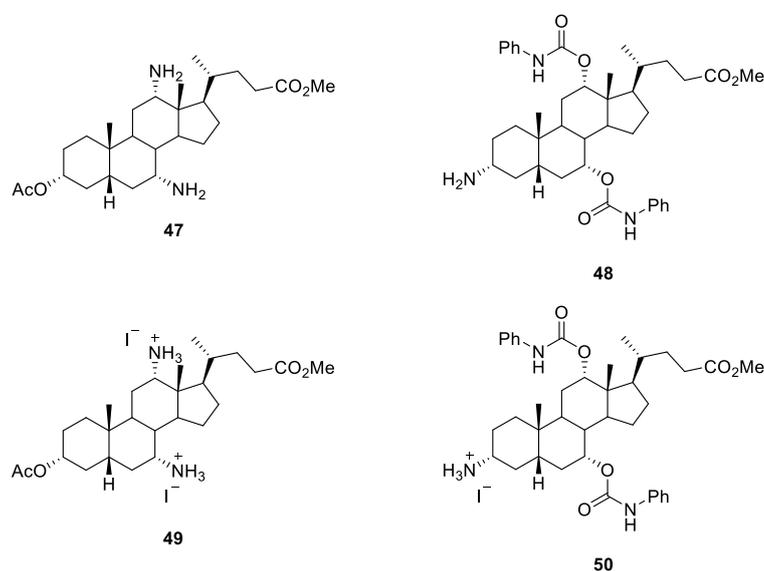
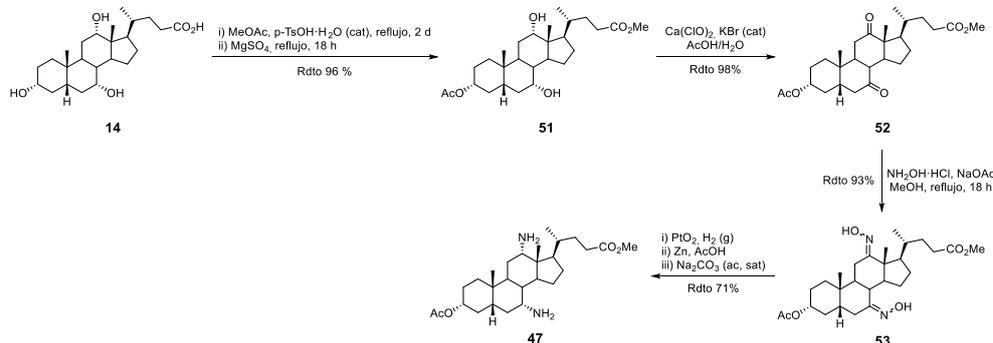


Figura 48. Estructura de los potenciales organocatalizadores bifuncionales **49** y **50**, y de sus precursores sintéticos **47** y **48**.

Para la síntesis de la bisamina **47** se siguió un procedimiento descrito anteriormente en la literatura,⁸⁰ que consta de cuatro etapas (Esquema 49). Así, partiendo del ácido cólico **14**, el primer paso consistió en la esterificación de la función ácido carboxílico, a la vez que en la protección regioselectiva del grupo hidroxilo sobre la posición C3 del esteroide para dar lugar al derivado **51**. A continuación, el diol **51** se trató con hipoclorito de calcio y bromuro de potasio, en cantidades catalíticas, en una mezcla de ácido acético y agua, generando la dicetona **52**. Seguidamente, el esteroide **52** se hizo reaccionar con hidrocloreto de hidroxilamina para dar lugar a la dioxima **53**. Finalmente se realizó la reducción secuencial del derivado bisoxima **53** con el catalizador de Adams, seguido de un tratamiento con Zn en polvo en medio ácido, dando lugar a la bisamina **47**. Es importante resaltar que esta transformación, **53**→**47**, tiene lugar de forma estereoselectiva, obteniéndose como producto mayoritario aquel que dispone las dos funciones amina orientadas hacia la cara α del esteroide.



Esquema 49. Síntesis del derivado esteroideo bisamina **47** a partir del ácido cólico **14**.

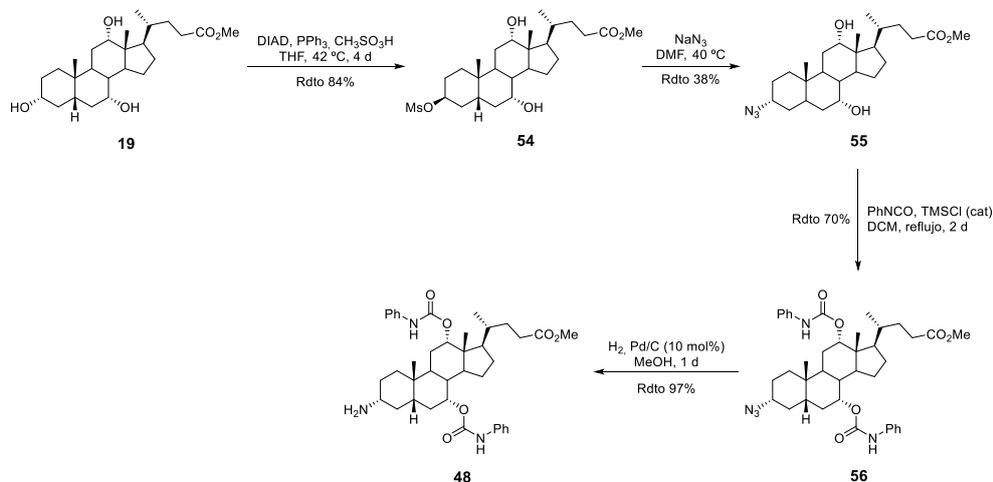
El procedimiento de obtención del derivado **48**, mostrado en el Esquema 50, ha sido desarrollado en el Trabajo Fin de Máster de Miguel Gallegos González (Universidad de Oviedo).¹⁶⁰ La ruta sintética consta de cuatro etapas, partiendo de colato de metilo **19**, cuya obtención se ha descrito en el Esquema 23 del Capítulo 2. Las dos primeras transformaciones siguieron procedimientos previamente reportados.¹⁶¹ Consistieron en la mesilación regioselectiva del grupo hidroxilo en la posición C3 del esteroide mediante una reacción de Mitsunobu, para dar lugar al intermedio **54**, en el que se ha invertido la configuración espacial de dicho grupo. A continuación, la sustitución nucleófila bimolecular del grupo mesilato con NaN₃ permitió acceder a **55**. La incorporación de los grupos carbamato sobre las posiciones C7 y C12 del derivado **55** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento análogo al del

¹⁶⁰ Gallegos González, M. Trabajo Fin de Máster "Síntesis y evaluación de organocatalizadores bifuncionales basados en esteroides", Universidad de Oviedo, **2019**.

¹⁶¹ Lawless, L. J.; Blackburn, A. G.; Ayling, A. J.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin I* **2001**, 1329–1341.

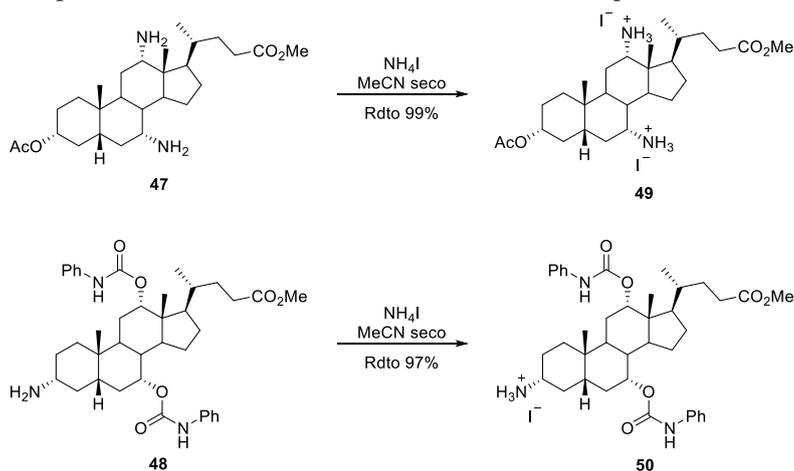
Discusión de resultados

Esquema 28, mencionado en el Capítulo 2, dando lugar al compuesto **56**. Para la obtención de la amina **48** se redujo la función azida de **56** bajo atmósfera de H₂ en presencia de cantidades catalíticas de Pd soportado en carbono.



Esquema 50. Síntesis del derivado **48** a partir de colato de metilo **25**.

Para obtener las sales de amonio **49** y **50**, se trataron los correspondientes precursores sintéticos, **47** y **48**, con NH₄I en acetonitrilo seco, alcanzándose un rendimiento prácticamente cuantitativo en ambos casos (Esquema 51).



Esquema 51. Síntesis de las sales de amonio **49** y **50**.

Los esteroides **49** y **50** (Figura 48) disponen sus funcionalidades de una forma preorganizada, definiendo una cavidad, tal y como se ha demostrado a lo largo del Capítulo 2.

4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción

Una vez sintetizadas las sales **49** y **50**, se decidió llevar a cabo el estudio de las mismas como posibles catalizadores para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. Como sustrato modelo se seleccionó óxido de estireno **40a**, que se utilizó como reactivo y medio de reacción, evitando el uso de cualquier disolvente orgánico. Se consideró una carga inicial del organocatalizador bifuncional de 5 mol% y unas condiciones suaves de reacción, empleando una presión de 1 atm de CO₂, obtenida mediante el uso de un globo estándar, una temperatura de 70 °C y un tiempo de reacción de 3 horas (Tabla 25).

Tabla 25. Evaluación de las sales de amonio **49** y **50** (Figura 48) en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a

c1ccc(cc1)C2OC2 + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente}]{\text{49 ó 50 (5 mol\%)}}$ c1ccc(cc1)C2OC(=O)O2
40a **41a**

1 atm CO₂, 70 °C, 3 h

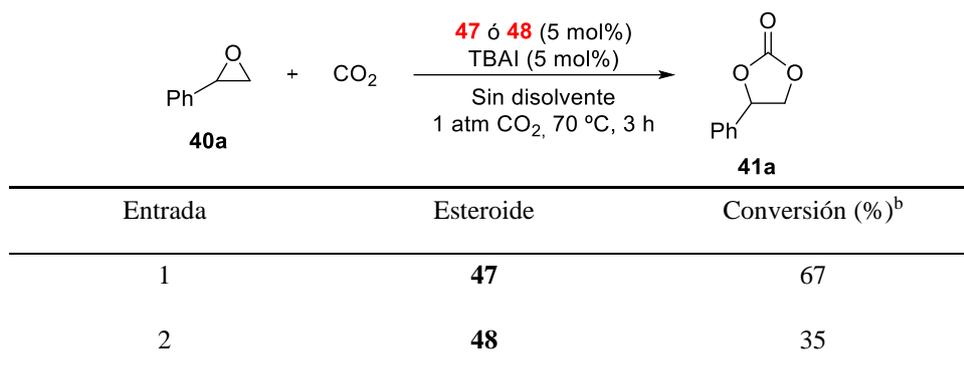
Entrada	Esteroides	Conversión (%) ^b
1	49	4
2	50	5

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **49** ó **50** (87.5 μmol) se suspendió en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 70 °C, durante 3 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Para nuestra sorpresa, ambas sales de amonio, **49** y **50**, presentaron una actividad catalítica muy baja (Tabla 25), siendo por tanto infructuoso el diseño de estos catalizadores bifuncionales. Pese a no satisfacer nuestro objetivo inicial, teniendo acceso a las aminas primarias **47** y **48**, se decidió estudiar estos compuestos en la transformación **40a**→**41a**. En este caso se añadió TBAI como cocatalizador, con una carga igual a la de los esteroides **47** y **48**, manteniendo inalterados el resto de parámetros experimentales (Tabla 26).

Discusión de resultados

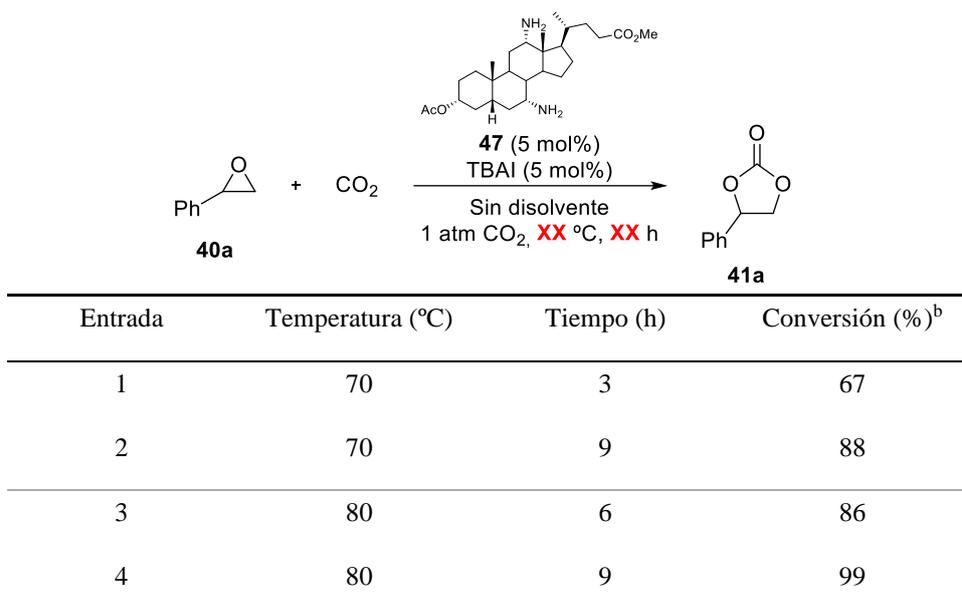
Tabla 26. Evaluación de las aminas esteroideas **47** y **48** (Figura 48) en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a



^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** ó **48** (87.5 μ mol) y TBAI (32.2 mg, 87.5 μ mol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 70 °C, durante 3 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Ambos sistemas catalíticos binarios presentaron conversiones muy superiores a las mostradas por las sales **49** ó **50** (Tabla 26). El catalizador más prometedor resultó ser la bisamina esteroidea **47** (Tabla 26, entrada 1). A la vista de los resultados obtenidos, muy interesantes debido a la suavidad de las condiciones experimentales empleadas, se decidió proseguir con la optimización de los parámetros de reacción para este sistema catalítico binario, abandonando en cierto modo la idea original que motivó esta investigación.

Así, con objeto de optimar los parámetros experimentales implicados en la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**, a continuación se analizó el efecto de la temperatura y el tiempo de reacción en esta transformación (Tabla 27). La temperatura del proceso es una de las variables con mayor repercusión sobre la conversión al producto de reacción, ya que, como es sabido, altas temperaturas facilitan la inserción de CO₂ para generar el carbonato cíclico.

Tabla 27. Evaluación de la temperatura y tiempo de reacción de la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por **47** y TBAI.^a

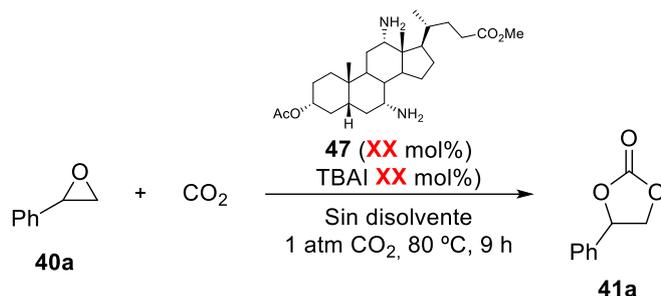
^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (40.5 mg, 87.5 μmol) y TBAI (32.2 mg, 87.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a la temperatura indicada, durante el tiempo señalado, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

A 70 °C, al triplicar el tiempo de reacción, se obtuvo una mejoría notable en la conversión al producto **41a** (Tabla 27, entrada 2). Sorprendentemente, con un incremento de temperatura de tan solo 10 °C, fue posible la reducción del tiempo de reacción a 6 horas manteniendo la efectividad de la transformación (Tabla 27, entrada 3). Intentando buscar un compromiso entre ambos parámetros, se alcanzó una conversión completa al emplear una temperatura de 80 °C durante 9 horas de reacción (Tabla 27, entrada 4).

El sistema catalítico empleado para la inserción de CO₂ en el epóxido **40a** consta de dos especies, la bisamina esteroidea **47** y la sal de haluro TBAI. Por ello, se consideró la evaluación de la cantidad empleada de cada uno de estos componentes, así como la relación entre ambos. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 28.

Discusión de resultados

Tabla 28. Evaluación de la carga de los catalizadores **47** y TBAI empleada en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a



Entrada	47 (mol%)	TBAI (mol%)	Conversión ^b
1	5	5	99
2	2.5	2.5	93
3	1	1	78
4	0.5	0.5	44
5	1	0.5	55
6	0.5	1	63

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) y TBAI (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 $^\circ$ C, durante 9 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Se observó una gran eficiencia para el sistema catalítico **47**/TBAI aunque se disminuyese la carga de ambos elementos hasta un 2.5 mol% (Tabla 28, entrada 2). Tratando de obtener condiciones más suaves, se investigó la disminución de la carga del sistema catalítico hasta su límite inferior, obteniéndose una caída drástica de la conversión de **40a** al emplear únicamente 0.5 mol% tanto de **47** como de TBAI (Tabla 28, entrada 4). Con el fin de mejorar estos resultados, se realizó una combinación de distintas cargas del esteroide **47** y TBAI con resultados poco favorables (Tabla 28, entradas 5 y 6). El empleo de 1 mol% de ambos elementos del sistema catalítico presentó el mejor compromiso entre la conversión de producto **41a** y las cantidades empleadas de esteroide y sal de haluro (Tabla 28, entrada 3).

Tras seleccionar la carga óptima de los catalizadores, se volvió a evaluar el tiempo de reacción con el objetivo de alcanzar conversión completa de **40a** al carbonato cíclico **41a** (Tabla 29). Trabajando a tiempos más largos se observó un incremento notable de la conversión empleando una carga catalítica de 1 mol% (Tabla 29, entradas 1 y 2). Para nuestra satisfacción, un tiempo de reacción de 24 horas permitió obtener el producto de reacción **41a** con conversión completa (Tabla 29, entrada 3).

Tabla 29. Reevaluación del tiempo de reacción de la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por el sistema catalítico **47**/TBAI.^a

40a + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente, 1 atm CO}_2, 80\text{ }^\circ\text{C, XX h}]{\text{47 (1 mol\%), TBAI (1 mol\%)}}$ **41a**

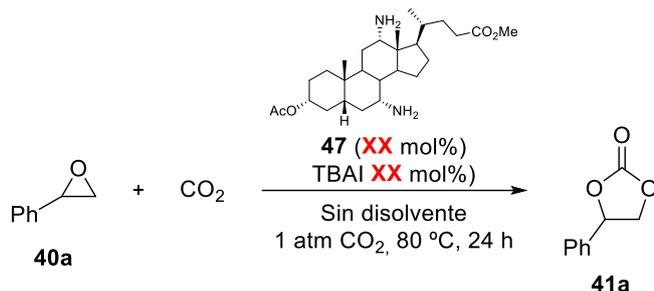
Entrada	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	12	81
2	18	86
3	24	99

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (8.1 mg, 17.5 μmol) y TBAI (6.5 mg, 17.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante el tiempo indicado, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Debido al empleo de un tiempo de reacción considerablemente mayor, fue necesario reevaluar las cantidades empleadas de los elementos del sistema catalítico (Tabla 30), persiguiendo siempre obtener conversión completa de **41a** bajo las condiciones de reacción más suaves y benignas posibles.

Discusión de resultados

Tabla 30. Reevaluación de la carga de catalizador bisamina **47** y TBAI empleada en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a

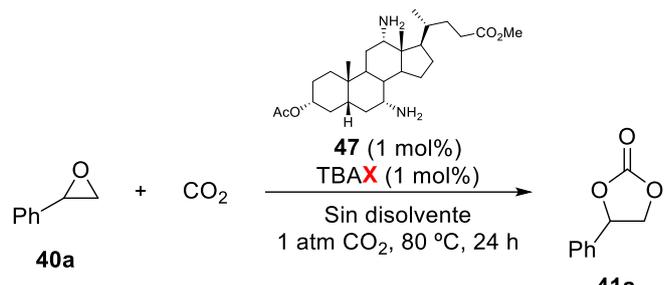


Entrada	47 (mol%)	TBAI (mol%)	Conversión (%) ^b
1	1	1	99
2	1	0.5	78
3	0.5	0.5	77
4	0.5	1	67

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) y TBAI (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 $^\circ$ C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Un aumento del tiempo de reacción, hasta 24 horas, permitió alcanzar conversiones notables al emplear cantidades catalíticas de la bisamina **47** y TBAI inferiores a 1 mol% (Tabla 30, entradas 2 a 4). Sin embargo, no fue posible igualar los resultados de conversión completa obtenidos con una carga de 1 mol% de cada componente (Tabla 30, entrada 1). Es por ello que se mantuvieron, en adelante, estas cantidades.

Tras obtener las condiciones óptimas de temperatura, tiempo de reacción y carga de catalizador, se consideró necesario evaluar la naturaleza de la sal empleada como catalizador en la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**. Se inició este estudio analizando el desempeño de diferentes haluros de tetrabutilamonio con el fin de dilucidar la influencia del anión en el curso de la reacción **40a**→**41a** (Tabla 31).

Tabla 31. Evaluación de la influencia del anión de las sales TBA⁺X⁻ en la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a


Entrada	X	Conversión (%) ^b
1	Cl	76
2	Br	89
3	I	99

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (8.1 mg, 17.5 μ mol) y TBAX (17.5 μ mol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar).^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

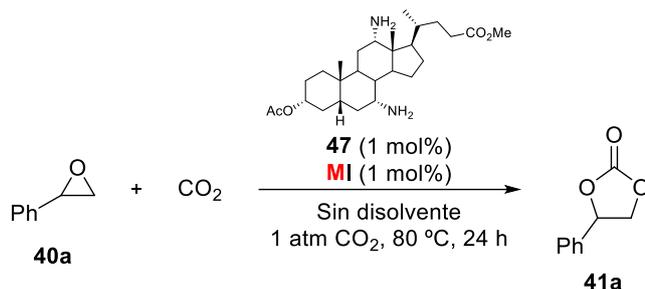
Los mejores resultados se obtuvieron para el sistema que emplea yoduro de tetrabutilamonio (Tabla 31, entrada 3). Además, se comprobó que la reactividad del anión haluro sigue la serie Cl < Br < I, pudiéndose razonar este orden en función de la nucleofilia y la habilidad como grupo saliente de cada anión.¹⁶² Estos factores influyen directamente en su disponibilidad para participar en el mecanismo de la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.

Conocido el efecto de la naturaleza del anión, se prosiguió el estudio analizando la influencia del catión. Por ello se seleccionó un conjunto de yoduros inorgánicos u orgánicos, con cationes que presentan volúmenes estéricos y capacidades coordinativas diferentes (Tabla 32).

¹⁶² Fanjul-Mosteirín, N.; Jehanno, C.; Ruipérez, F.; Sardon, H.; Dove, A. P. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10633–10640.

Discusión de resultados

Tabla 32. Evaluación de la influencia del catión de las sales MI en la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a



Entrada	M ⁺	Conversión (%) ^b
1	Na ⁺	5
2	K ⁺	4
3	⁺ NBu ₄	99
4	⁺ NEt ₄	81
5	⁺ NMe ₄	0

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (8.1 mg, 17.5 μmol) y MI (17.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Al emplear yoduros inorgánicos, cuyos correspondientes cationes poseen una gran capacidad de coordinación, se obtuvieron conversiones muy bajas de carbonato cíclico **41a** (Tabla 32, entradas 1 y 2). Estos resultados se pueden atribuir a una escasa disponibilidad del anión yoduro debido a las fuertes interacciones coulombicas presentes en este tipo de sales, que establecen pares iónicos íntimos, máxime en un medio orgánico poco polar, como **40a**. En el caso de las sales orgánicas, se pudo comprobar cómo la reducción del volumen del catión se vio reflejada así mismo en una menor conversión del producto de reacción (Tabla 32, entradas 4 y 5). Es importante hacer notar que la sal de tetrametilamonio inhibe completamente la reacción de inserción de CO₂ en el epóxido **40a** (Tabla 32, entrada 5), posiblemente como consecuencia de una coordinación íntima con el anión yoduro, lo que

disminuye la disponibilidad de éste para su participación en el mecanismo de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.¹⁶³

Finalizado el estudio de los parámetros experimentales de reacción, se planteó la necesidad de comprobar la actividad catalítica de cada uno de los componentes del sistema por separado (Tabla 33). Para ello, se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones óptimas, en presencia de un único elemento del sistema binario. Se observó una conversión baja al emplear únicamente TBAI como catalizador (Tabla 33, entrada 2), mientras que la presencia de la bisamina esteroidea **47** resultó insuficiente para promover la reacción de inserción de CO₂ (Tabla 33, entrada 1). De esta manera se confirmó el efecto sinérgico de ambos componentes del sistema catalítico binario.

Tabla 33. Evaluación de la actividad catalítica de cada uno de los elementos del sistema binario bisamina **47**/TBAI en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a

c1ccccc1C1OC1 + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente}]{\text{Catalizador (1 mol\%)}}$ c1ccccc1C1OC(=O)O1
40a **41a**
 1 atm CO₂, 80 °C, 24 h

Entrada	Catalizador	Conversión (%) ^b
1	47	0
2	TBAI	47

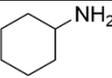
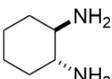
^a Condiciones generales de reacción: la especie catalítica (17.5 μmol) se suspendió en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

Para confirmar que la estructura esteroidea presenta un papel fundamental en la naturaleza catalítica del derivado **47**, se seleccionaron otras aminas primarias soportadas sobre anillos de ciclohexano: ciclohexilamina y *trans*-1,2-diaminaciclohexano, mímicas del esteroide **47**. Ambas fueron ensayadas en la reacción de inserción de CO₂ sobre óxido de estireno **40a** bajo las mejores condiciones experimentales (Tabla 34).

¹⁶³ (a) Park, D.; Moon, J.; Yang, J.; Lee, J. *Energy Convers. Manag.* **1997**, *38*, S449–S454; (b) Ju, H.-Y.; Manju, M.-D.; Kim, K.-H.; Park, S.-W.; Park, D.-W. *J. Ind. Eng. Chem.* **2008**, *14*, 157–160.

Discusión de resultados

Tabla 34. Evaluación de la actividad catalítica de otras aminas primarias en la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**.^a

Entrada	Catalizador	Conversión (%) ^b
1		34
2		40

Reaction scheme: **40a** (styrene oxide) + CO₂ $\xrightarrow[\text{Sin disolvente, 1 atm CO}_2, 80\text{ }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Amina (1 mol\%), TBAI (1 mol\%)}}$ **41a** (cyclic carbonate)

^a Condiciones generales de reacción: la amina primaria (17.5 μmol) y TBAI (6.5 mg, 1.75 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL , 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 $^\circ\text{C}$, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

En el caso de la ciclohexilamina, se alcanzó una conversión modesta (Tabla 34, entrada 1). Por su parte, el empleo de *trans*-1,2-diaminociclohexano permitió obtener resultados ligeramente superiores a los anteriores, 40% de conversión, pero muy alejados de los que se obtiene con el sistema **47**/TBAI (Tabla 34, entrada 2). Además, es importante hacer notar que el sistema catalítico *trans*-1,2-diaminociclohexano/TBAI tiene un peor desempeño en la inserción de CO₂ sobre **40a** que aquel que solo emplea TBAI (Tabla 33, entrada 2). Con estos experimentos se comprobó que la presencia de un grupo amina primaria, e incluso de dos en una misma molécula, no hace que ésta se comporte como un catalizador óptimo para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. Así, teniendo en cuenta lo expuesto en los Capítulos 2 y 3, consideramos que la estructura tridimensional del esteroide **47**, y la existencia de una cavidad rígida y preorganizada en el mismo, es la responsable última de su notable actividad catalítica.

4.3.2 Generalización de la metodología

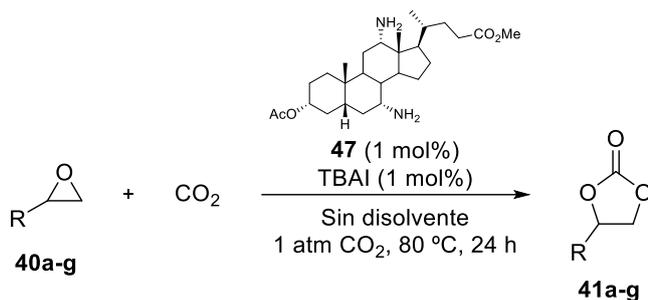
Finalizada la evaluación de los parámetros experimentales y de la naturaleza del sistema catalítico, se pudo concluir que las condiciones óptimas para la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno, **40a**, implican el empleo de 1 mol% del esteroide bisamina **47** y 1 mol% de TBAI, a una temperatura de 80 $^\circ\text{C}$, durante 24 horas y a una presión de 1 atm de CO₂. Bajo tales condiciones el carbonato cíclico

deseado **41a** se obtuvo con conversión prácticamente cuantitativa (Tabla 35, entrada 1).

Tras encontrar tales condiciones, se decidió investigar la robustez y aplicabilidad de nuestra metodología. Para ello se seleccionó una colección de epóxidos terminales, **40b-g**, que incorporan grupos funcionales con distinta naturaleza electrónica y estérica. Se llevaron a cabo las reacciones de inserción de CO₂ en dichos epóxidos en las condiciones anteriormente optimizadas (Tabla 35). Todos los ejemplos fueron desarrollados sin contratiempos, y los productos correspondientes, **41b-g**, se aislaron con rendimientos de altos a excelentes, variando desde 64% hasta 96%, existiendo, en todos los casos, un buen correlato entre la conversión de la reacción y el rendimiento del producto aislado en su forma analíticamente pura (Tabla 35, entradas 2-7).

Discusión de resultados

Tabla 35. Síntesis de carbonatos cíclicos **41a-g** promovida por el sistema catalítico binario **47**/TBAI.^a



Entrada	R	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%) ^c
1	41a: C ₆ H ₅	99	96
2	41b: ⁿ C ₆ H ₁₃	99	82
3	41c: ⁿ C ₄ H ₉	99	64
4	41d: CH ₂ -O-alil	93	92
5	41e: CH ₂ -O-Bn	99	95
6	41f: CH ₂ Cl	99	71
7	41g: CH ₂ OH	89	70
8 ^d	41a: C ₆ H ₅	94	74

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **47** (1 mol%) y TBAI (1 mol%) se suspendieron en el correspondiente epóxido **40a-g** (200 µL). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del epóxido **40a-g** en el correspondiente carbonato cíclico **41a-g**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. ^c Rendimiento aislado del producto **41a-g** en forma analíticamente pura. ^d Reacción a gran escala, en la que se empleó 1 mL (8.77 mmol) de óxido de estireno, **40a**.

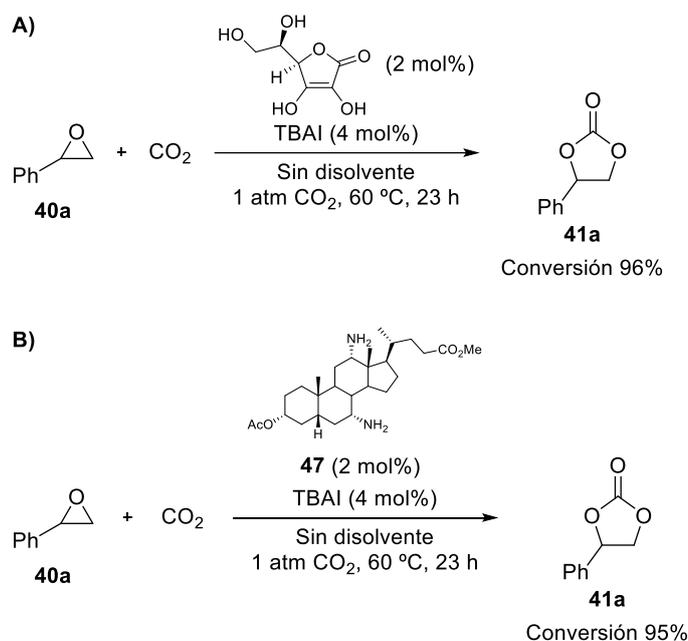
Estos ejemplos permitieron comprobar que la metodología es compatible con la presencia de sustituyentes alifáticos en el epóxido (Tabla 35, entradas 2 y 3) así como con diferentes grupos funcionales (Tabla 35, entradas 4-7), sin ser necesario en ningún momento un incremento de la presión de CO₂ ni el uso de ningún disolvente orgánico para facilitar el desarrollo de la reacción. Además, también se pudo llevar a cabo la misma a una mayor escala, partiendo de 1 mL de óxido de estireno **40a**, elegido como ejemplo (Tabla 35, entrada 8). Tras aplicar el protocolo habitual, se

obtuvo el correspondiente carbonato cíclico **41a** con una ligera caída de la conversión (94%), pudiéndose aislar con un rendimiento de 74% tras filtrar el crudo de reacción a través de gel de sílice para retirar de tal modo el catalizador **47** del carbonato cíclico deseado.

Cada uno de los organocatalizadores reportados en la bibliografía para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos presenta unas condiciones de reacción propias. Por ello, como ya hicimos en el Capítulo 3, resulta interesante seleccionar alguna metodología destacada para poder investigar el desempeño de nuestro sistema catalítico bajo las condiciones experimentales de la misma y, de esta manera, realizar una comparación efectiva. Los criterios considerados para la selección de las metodologías fueron los mismos empleados en el Capítulo anterior: presentar unas condiciones de reacción suaves, concretamente el empleo de 1 atm de CO₂, e implicar el uso de una sal de haluro que actúe como cocatalizador. Para llevar a cabo la comparación se tomaron las condiciones experimentales de cada uno de los trabajos seleccionados y se reprodujeron sustituyendo el organocatalizador característico por la bisamina esteroidea **47**.

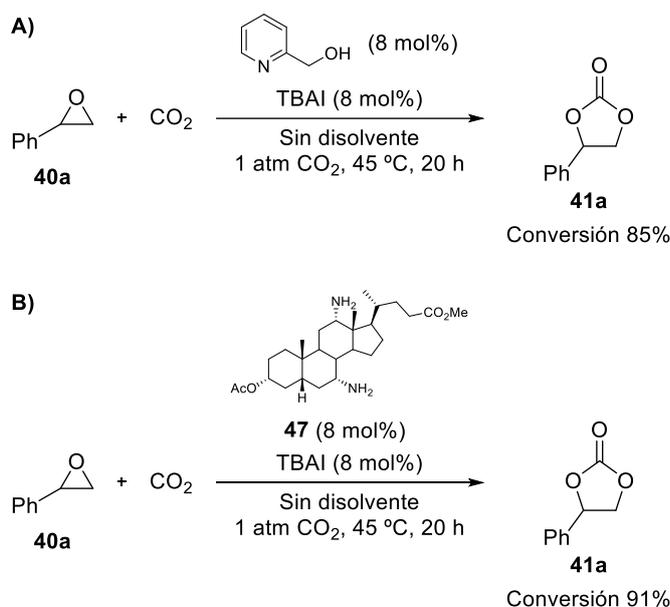
De nuevo, se consideró la metodología desarrollada por D'Elia y colaboradores.¹⁴⁹ Este protocolo consiste en el empleo de ácido ascórbico junto a TBAI como sistema catalítico binario bajo unas condiciones de reacción de 1 atm de CO₂, a 60 °C, durante 23 h. Empleando nuestro sistema catalítico bajo estas mismas condiciones experimentales se obtuvo una conversión de 95% para la inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a**, prácticamente idéntica a la reportada en la publicación original (96%) (Esquema 52).

Discusión de resultados



Esquema 52. Comparativa del sistema catalítico **47**/TBAI (B, inferior) en las condiciones de reacción de la metodología desarrollada por D'Elia y colaboradores (A, superior, Referencia 149).

Al igual que en el Capítulo 3, el segundo protocolo seleccionado ha sido desarrollado por Hirose y colaboradores.¹⁵⁰ Se caracteriza por el empleo un sistema catalítico binario formado por 2-piridilmetanol y TBAI, bajo unas condiciones experimentales de 1 atm de CO₂ a 45 °C, durante 20 h. La sustitución del organocatalizador por la bisamina esteroidea **47** permitió alcanzar una conversión de 91%, superior a la reportada en el trabajo previo (85%) (Esquema 53).



Esquema 53. Comparativa del sistema catalítico **47**/TBAI (B, inferior) en las condiciones de reacción de la metodología desarrollada por Hirose y colaboradores (A, superior, Referencia 150).

Tras el análisis de los resultados obtenidos para nuestro sistema catalítico en comparación con los de otras metodologías, se puede afirmar que éste presenta una actividad idéntica o superior a aquella de los sistemas originalmente reportados, a pesar de emplearse unas condiciones no coincidentes con las consideradas óptimas para la bisamina esteroidea **47** y TBAI.

4.3.3 Reciclado del sistema catalítico binario

Para evaluar la estabilidad y la robustez del sistema compuesto por la bisamina esteroidea **47** y TBAI se consideró estudiar la posible reutilización de los catalizadores. Para ello, se procedió de acuerdo a la metodología ya presentada en el Capítulo 3. Así, se seleccionó 1,2-epoxihexano **40c** como sustrato modelo, ya que su correspondiente carbonato cíclico **41c** posee una temperatura de ebullición baja, 255 °C, lo que facilita el procedimiento. Se llevó a cabo la reacción de inserción de CO₂ en **40c** bajo las condiciones óptimas de la Tabla 35, entrada 3. Tras finalizar la reacción, se realizó una destilación a presión reducida para aislar el correspondiente carbonato cíclico **41c**, quedando un residuo depositado en el fondo del matraz de destilación, el cual se correspondió con el sistema binario **47** + TBAI. Este sólido fue empleado para la realización de un nuevo ciclo de reacción de inserción de CO₂

Discusión de resultados

en 1,2-epoxihexano **40c**. Los resultados de la aplicación iterativa de este procedimiento se recogen en la Tabla 36 y en la Figura 49.

Tabla 36. Reciclado del sistema catalítico bisamina **47**/TBAI en la inserción de CO₂ en 1,2-epoxihexano **40c**.^a

Ciclo	Conversión (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	99	99	4.1
2	99	198	8.3
3	92	290	12.1
4	93	383	16.0
5	93	476	19.8
6	89	565	23.5

^a Dentro de un matraz de 10 mL, el catalizador **47** (7.7 mg, 16.6 μmol) y TBAI (6.1 mg, 16.6 μmol) se disolvieron en 1,2-epoxihexano **40c** (200 μL, 166 mg, 1.66 mmol). Se acopló un refrigerante a la boca del matraz y se cerró su salida con un septum, donde se insertó un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 24 h a una presión de 1 atm de CO₂. El sistema catalítico se recuperó mediante la destilación a presión reducida del producto **41c**. Seguidamente, se añadió un nuevo volumen de 1,2-epoxihexano **40c** y se llevó a cabo la siguiente reacción bajo las mismas condiciones experimentales.

^b Conversión del epóxido **40c** en el correspondiente carbonato cíclico **41c**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. ^c Turnover number acumulado. ^d Turnover frequency acumulado.

Durante los primeros cinco ciclos no se produjo una disminución notable de la conversión **40c**→**41c**, observándose solo en el sexto ciclo un decaimiento a valores inferiores a 90%. Este hecho demuestra la alta eficiencia y robustez del sistema catalítico **47**/TBAI, que puede ser reutilizado un mínimo de cinco veces.

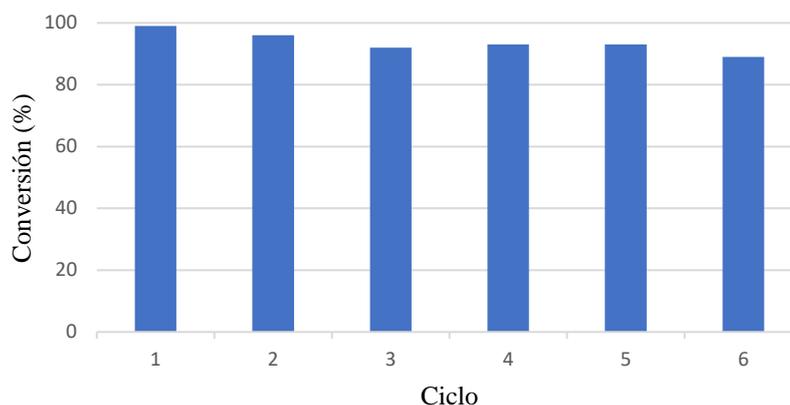


Figura 49. Representación de barras para la conversión de 1,2-epoxihexano **40c** en el correspondiente carbonato cíclico **41c**, durante el estudio de reciclado del sistema catalítico binario **47/TBAI**.

Otros parámetros de utilidad para constatar la eficiencia de un sistema catalítico son el *Turnover Number* (TON) y el *Turnover Frequency* (TOF), cuyo cálculo se realiza a través de las Ecuaciones 5 y 6, respectivamente (Capítulo 3). Los valores obtenidos de TON y TOF acumulados tras los seis ciclos de la reacción de inserción de CO₂ en 1,2-epoxihexano **40c** son de 565 unidades y 23.5 h⁻¹, respectivamente (Tabla 36, entrada 6). Estas cifras son notablemente elevadas para cualquier proceso organocatalítico, lo que demuestra que el sistema binario bisamina esteroidea **47/TBAI** es altamente eficaz.

4.3.4 Estudio de la actividad catalítica de la bisamina esteroidea **47**

La actividad catalítica observada para la bisamina esteroidea **47** fue una grata sorpresa. De acuerdo a los precedentes bibliográficos, los motivos amina primaria no han sido considerados grupos funcionales óptimos para promover, con buenos resultados, la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. Tsang y colaboradores han llevado a cabo un amplio estudio de diversas aminas como organocatalizadores de esta reacción, incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, con diferentes valores de pK_a.¹⁶⁴ Tras comprobar que no existía una correlación entre la basicidad del compuesto estudiado y su desempeño como catalizador se concluyó que las aminas primarias son las que presentan una menor actividad debido a su limitada capacidad de adsorción y desorción de CO₂. Únicamente bajo condiciones extremas

¹⁶⁴ Yu, K. M. K.; Curcic, I.; Gabriel, J.; Morganstewart, H.; Tsang, S. C. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 3863–3872.

Discusión de resultados

de temperatura y presión se consiguió alcanzar conversiones aceptables en la transformación epóxido→carbonato.¹⁶⁵

Por otro lado, algunas moléculas con funcionalidades amina primaria y/o secundaria han sido señaladas por su capacidad para capturar CO₂ de manera reversible, dando lugar a aductos zwitteriónicos tipo carbamato o ácido carbámico de elevada estabilidad termodinámica, que ha permitido en ciertos casos su aislamiento y caracterización.¹⁶⁶ Ocurre así con superbases como DBU,¹⁶⁷ TBD,¹⁶⁷ *N*-metil-TBD.¹⁶⁸ Una reactividad análoga ha sido observada en el caso de las guanidinas, que ha permitido su empleo como organocatalizadores en la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos.¹⁶⁹ La formación de los aductos mencionados anteriormente tiene como consecuencia la activación de la molécula de CO₂, lo que facilita su inserción en los intermedios de reacción tipo haloalcóxido, similares a los mostrados en el Esquema 34 del Capítulo 3.

Teniendo en cuenta estos precedentes, nos planteamos como primera hipótesis de trabajo la posibilidad de que las dos funciones amina primaria soportadas en el esteroide **47** fuesen capaces de capturar CO₂ para, posteriormente, incorporarlo a los epóxidos de uno u otro modo. Para confirmar esta hipótesis, se diseñó y se llevó a cabo un experimento donde se agitó una disolución saturada de la bisamina **47** en THF, recién destilado y desgasificado, bajo una presión de 1 atm de CO₂ durante toda la noche. Transcurrido este periodo de tiempo se observó la deposición de un sólido blanco, el cual fue decantado y secado, siendo posteriormente almacenado bajo atmósfera de CO₂. Esta especie, obtenida con un rendimiento de 47%, se postuló, tentativamente, como el ácido biscarbámico **57**. Al exponer el producto **57** al aire durante unas horas, o someterlo a vacío, se recuperó la especie bisamina esteroidea **47** sin ninguna señal de degradación (Esquema 54).

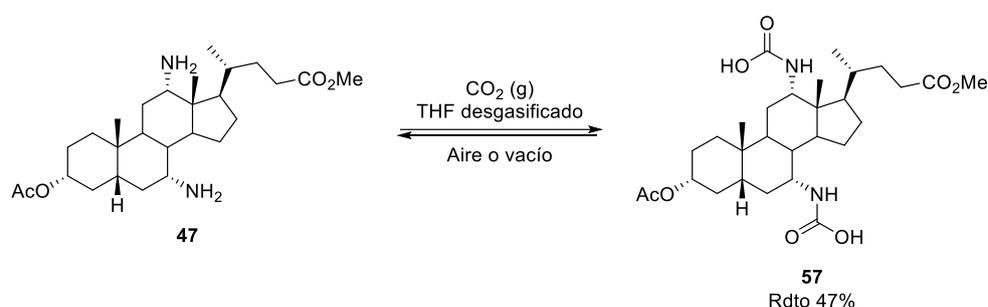
¹⁶⁵ (a) Roshan, K. R.; Kim, B. M.; Kathalikkattil, A. C.; Tharun, J.; Won, Y. S.; Park, D. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13664–13667; (b) Cho, W.; Shin, M. S.; Hwang, S.; Kim, H.; Kim, M.; Kim, J. G.; Kim, Y. *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *44*, 210–215; (c) Ryu, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*, 1033–1038; (d) Gao, J.; Li, L.; Cui, C.; Ziaee, M. A.; Gong, Y.; Sa, R.; Zhong, H. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13122–13127.

¹⁶⁶ (a) Yu, K. M. K.; Curcic, I.; Gabriel, J.; Tsang, S. C. E. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 893–899; (b) Yang, H.; Xu, Z.; Fan, M.; Gupta, R.; Slimane, R. B.; Bland, A. E.; Wright, I. *J. Environ. Sci.* **2008**, *20*, 14–27.

¹⁶⁷ Heldebrant, D. J.; Jessop, P. G.; Thomas, C. a; Eckert, C. a; Liotta, C. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5335–5338.

¹⁶⁸ Barbarini, A.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Mori, G.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2931–2934.

¹⁶⁹ (a) Mesías-Salazar, Á.; Martínez, J.; Rojas, R. S.; Carrillo-Hermosilla, F.; Ramos, A.; Fernández-Galán, R.; Antiñolo, A. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 3879–3886; (b) Kamphuis, A. J.; Picchioni, F.; Pescarmona, P. P. *Green Chem.* **2019**, *21*, 406–448.



Esquema 54. Síntesis del ácido biscarbámico **57** a partir de la bisamina esteroidea **47**.

Con el fin de verificar la naturaleza de **57**, se realizó la caracterización completa de este esteroide mediante espectroscopía de ^1H y ^{13}C RMN, así como con experimentos de correlación ^1H - ^1H TOCSY selectivo (ver Apéndice). Adicionalmente se registró el espectro FT-IR del compuesto **57** en una suspensión de nujol (Figura 50), que se pudo comparar con el correspondiente a la bisamina **47** (Figura 51), observándose, en la superposición de ambos (Figura 52), diferencias sutiles pero suficientemente concluyentes. Así, cabe destacar la aparición de nuevas bandas de tensión C=O en el compuesto **57**, vibrando en la región espectral característica de los grupos carboxilo y sus derivados, que son atribuibles a la incorporación de dos unidades de CO_2 .

Discusión de resultados

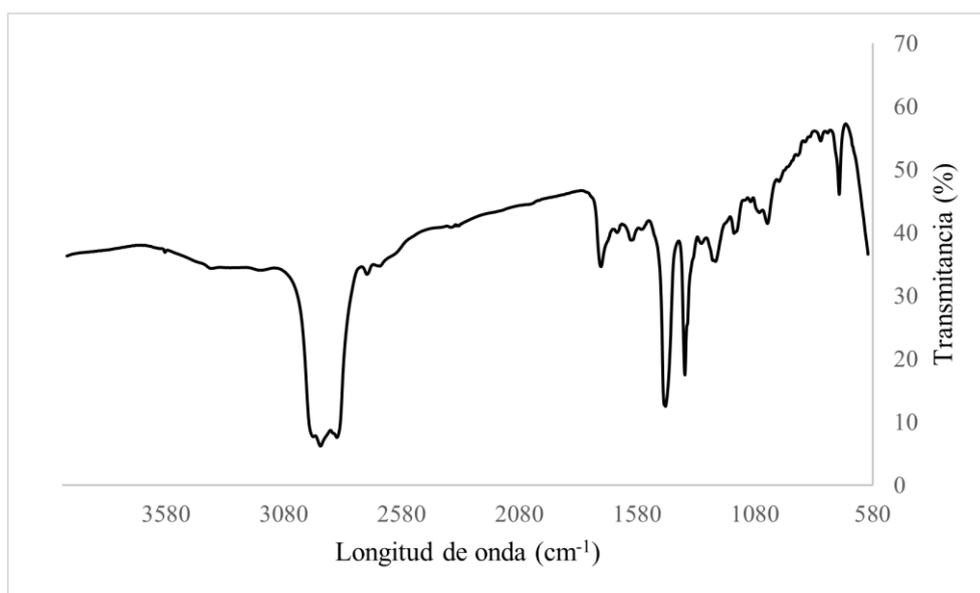


Figura 50. Espectro completo FT-IR del esteroide ácido bicarbámico **57** en suspensión de nujol.

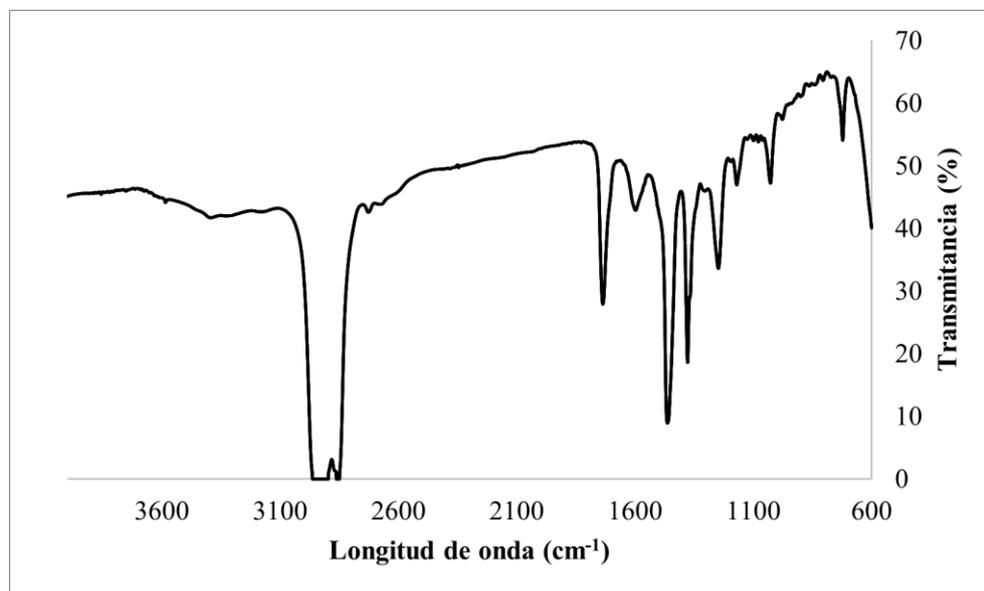


Figura 51. Espectro completo FT-IR del esteroide bisamina **47** en suspensión de nujol.

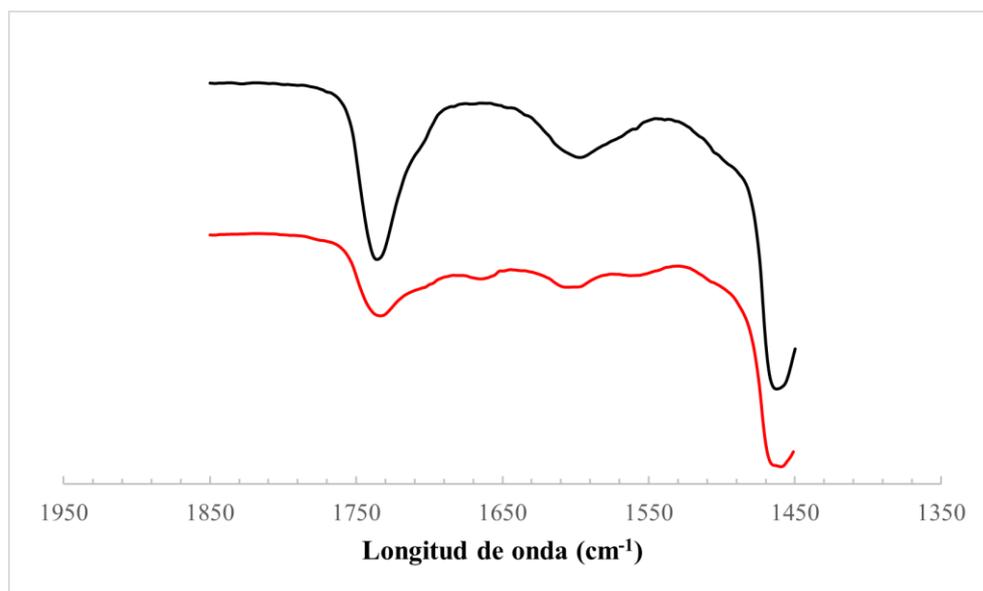
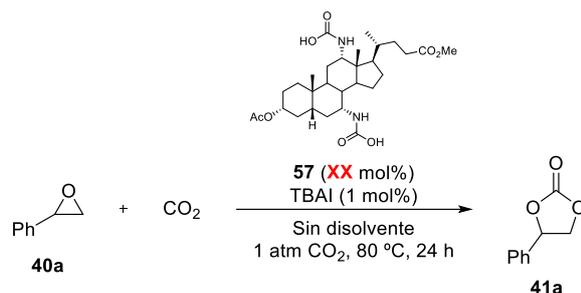


Figura 52. Comparación de los espectros FT-IR del ácido biscarbámico **57** (línea roja) y la bisamina **47** (línea negra), en la región entre 1950 y 1350 cm^{-1} , registrados en suspensión de nujol.

Al poder aislar el ácido biscarbámico **57** se decidió evaluar su actividad catalítica en la reacción de inserción de CO_2 en óxido de estireno **40a**, reemplazando a la bisamina **47** como organocatalizador (Tabla 37). Como se puede observar, cargas de **57** menores a 1 mol% ofrecen buenos resultados en términos de conversión del producto **41a**. Así, por ejemplo, el empleo de un 0.5 mol% de **57**, la mitad de la cantidad establecida como óptima para la bisamina **47**, apenas afectó a la conversión de la reacción, que se mantuvo en valores superiores al 95% (Tabla 37, entrada 1). Por el contrario, cabe recordar que su precursor, la bisamina **47**, cuando se empleó en tal cantidad sufrió una importante caída en su actividad catalítica (Tabla 30, entrada 4).

Discusión de resultados

Tabla 37. Estudio de la actividad catalítica del ácido biscarbámico **57**.^a



Entrada	57 (mol %)	Conversión ^b
1	0.50	96
2	0.25	72
3	0.10	68

^a Condiciones generales de reacción: el catalizador esteroideo **57** (cantidad indicada, referida como mol% respecto al epóxido **40a**) y TBAI (6.5 mg, 17.5 μmol) se suspendieron en óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron vigorosamente a 80 °C, durante 24 h, bajo 1 atm de CO₂ (globo estándar). ^b Conversión del óxido de estireno **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a**, determinada mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción.

El empleo de ácido biscarbámico **57** también permitió trabajar con cargas de catalizador de 0.25 mol% (Tabla 37, entrada 2) e incluso de 0.10 mol% (Tabla 37, entrada 3), ofreciendo conversiones significativas del producto de reacción **41a**. Esta metodología, que se ha desarrollado en condiciones de reacción muy suaves, junto a la posibilidad de poder reducir la carga de organocatalizador al emplear la especie **57**, permite compararla con protocolos análogos que implican el uso de catalizadores metálicos,¹⁷⁰ que exhibe una eficiencia similar.

La estructura del ácido biscarbámico **57** presenta cuatro unidades con capacidad para formar interacciones de enlace de hidrógeno con un aceptor: dos grupos NH y dos grupos OH. Este hecho nos hizo cuestionarnos el modo de coordinación del epóxido **40** y el esteroide **57**, siendo posible una interacción de cuatro contactos, a través de todos los grupos disponibles, o únicamente dos, mediante el empleo de los motivos NH del ácido carbámico o bien de los grupos OH (Figura 53). Como ha quedado probado en los Capítulos anteriores, estos contactos supramoleculares

¹⁷⁰ (a) Shaikh, R. R.; Pornpraprom, S.; D'Elia, V. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 419–450; (b) D'Elia, V.; Pelletier, J. D. A.; Basset, J.-M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1906–1917.

serían capaces de aumentar la electrofilia de los epóxidos **40**, que de este modo desarrollarían una mayor reactividad frente a la inserción de CO₂.

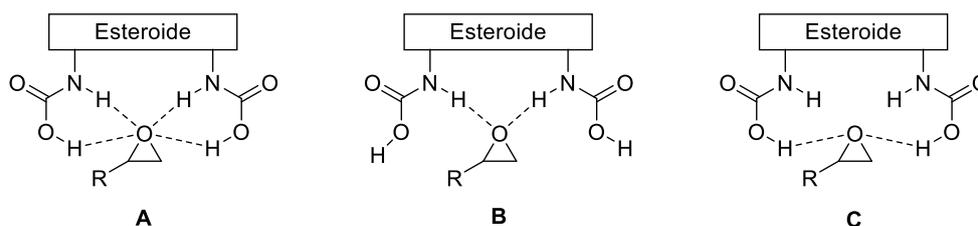
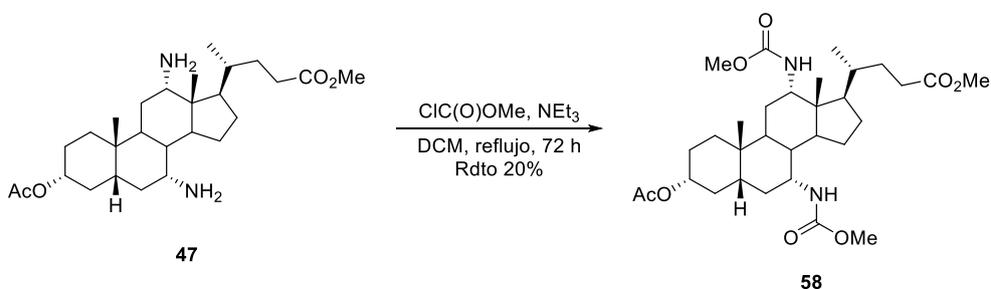


Figura 53. Modos de activación propuestos A-C para la interacción entre el ácido biscarbámico **57** y el epóxido **40**.

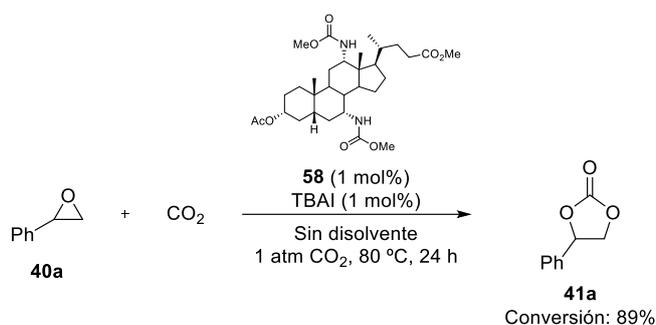
Con el fin de dilucidar cuál de los tres modelos A-C de la Figura 53 es el que participa en la activación del epóxido **40**, decidimos preparar el esteroide **58**. Tal y como se detalla en el Esquema 55, se accede a este compuesto con bajo rendimiento, por reacción de la bisamina **47** con cloroformiato de metilo en presencia de una base. El producto **58** dispone de dos funciones carbamato metílico. Mantiene dos motivos NH capaces de coordinar un epóxido según el modelo B de la Figura 53, estando sin embargo descartados los modelos A y C.



Esquema 55. Síntesis del esteroide **58** a partir de la bisamina **47**.

A continuación se llevó a cabo la reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** bajo las condiciones óptimas empleando como catalizador el esteroide **58** en presencia de 1 mol% de TBAI (Esquema 56). La conversión obtenida en este experimento fue de 89%, un valor no muy alejado del que se alcanza empleando la bisamina **47**. De este modo, parece razonable postular que el modo de coordinación del epóxido **40** con la especie **57** requiere tan solo dos contactos de enlace de hidrógeno, los cuales, presumiblemente, se establecen entre las funciones NH de los grupos carbamoilo del esteroide y el átomo de O del oxirano.

Discusión de resultados



Esquema 56. Reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por el derivado bis-carbamato **58**.

4.3.5 Estudio cinético de la reacción

Para profundizar en el estudio de nuestro sistema catalítico se diseñaron experimentos cinéticos. Se seleccionó óxido de estireno **40a** como sustrato modelo y se llevó a cabo su transformación en el correspondiente carbonato cíclico **41a** en presencia de diferentes sistemas, persiguiendo el objetivo de comprender el origen de la actividad catalítica de la bisamina **47** y TBAI. Los sistemas catalíticos analizados fueron TBAI, **47**/TBAI y **57**/TBAI.

El procedimiento empleado fue común, variando únicamente el sistema catalítico en estudio. Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo las condiciones de reacción óptimas, empleando óxido de estireno **40a** (200 μL, 211 mg, 1.75 mmol), en el que se suspendió 1 mol% del catalizador/es, respecto al epóxido **40a**. Las mezclas de reacción se calentaron a 80 °C durante un tiempo determinado y a una presión de 1 atm de CO₂, con un globo estándar. A continuación, los crudos de reacción se enfriaron rápidamente hasta temperatura ambiente y la conversión del epóxido **40a** en el correspondiente carbonato cíclico **41a** se determinó mediante espectroscopía de ¹H RMN sobre el propio crudo de reacción, empleando CDCl₃ como disolvente. Cada experimento se repitió en, al menos, dos ocasiones, para representar finalmente la conversión de epóxido **40a** en producto **41a** (su media aritmética) frente al tiempo de reacción.

El primer sistema catalítico que se estudió consistió en TBAI en solitario, el cual demostró ser capaz de promover la reacción de inserción de CO₂ en el epóxido **40a** por sí mismo, como ya se mostró en la Tabla 33, entrada 2. Los datos experimentales obtenidos en el estudio cinético (Figura 54) concuerdan con una cinética de pseudo-primer orden para la reacción en estudio (Figura 55).¹⁷¹ El ajuste

¹⁷¹ Clegg, W.; Harrington, R. W.; North, M.; Pasquale, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6828–6843.

de dichos datos al modelo matemático concreto permitió obtener la correspondiente constante cinética ($k = 1.4 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$).

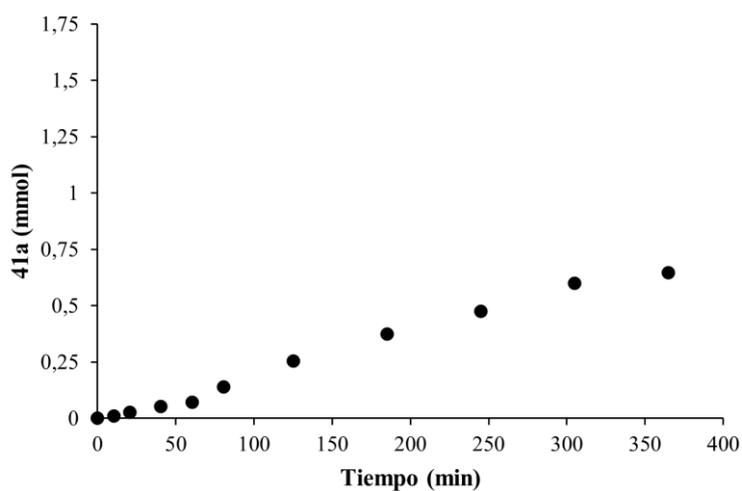


Figura 54. Estudio cinético de la transformación **40a**→**41a** catalizada por TBAI (1 mol%), empleando 1 atm de CO₂, a 80 °C, en el que se representa la cantidad de producto **41a** formado frente al tiempo de reacción. Cada punto de la gráfica es la media aritmética, al menos, dos experimentos.

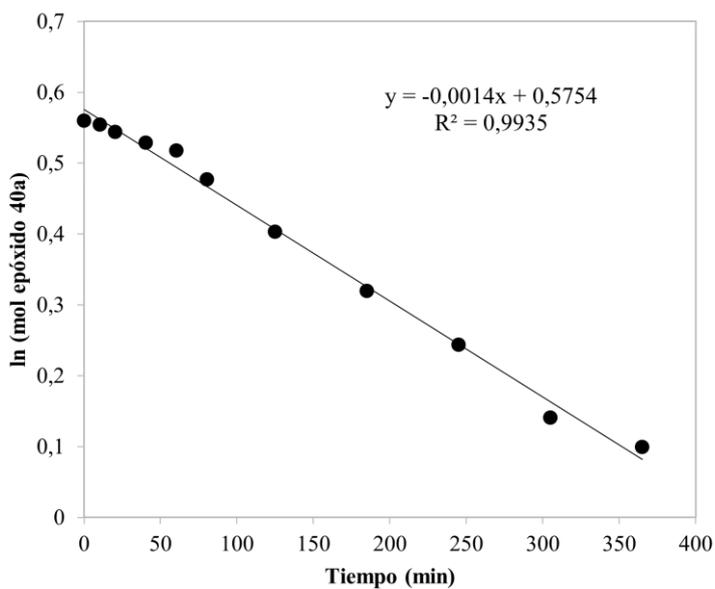


Figura 55. Ajuste lineal de los datos experimentales recogidos en la Figura 54 (puntos) a un modelo cinético de primer orden (línea continua).

Discusión de resultados

A continuación se analizó el sistema catalítico compuesto por la bisamina **47** y TBAI. Se observó que durante aproximadamente los primeros 25 min el curso de la reacción catalizada por el sistema binario **47**/TBAI seguía un desarrollo similar al registrado cuando se empleó TBAI (Figura 56). Pasado este periodo de tiempo se produjo un incremento de la velocidad de reacción. Este intervalo de tiempo inicial se relacionó con un periodo de inducción, atribuido a la formación del ácido biscarbámico **57** a partir de la bisamina **47**, *in situ*, en el propio medio de reacción. Para confirmar este postulado, se estudió la reacción de inserción de CO₂ en **40a** con el sistema catalítico compuesto por el ácido biscarbámico **57** y TBAI. El estudio cinético reveló que la reacción tenía lugar significativamente más rápido en presencia de este último sistema catalítico, al comparar los datos obtenidos con los estudios de los otros dos catalizadores (Figura 56). De esta manera, se pudo inferir que el derivado **57** es la especie catalítica activa en la inserción de CO₂ en epóxidos.

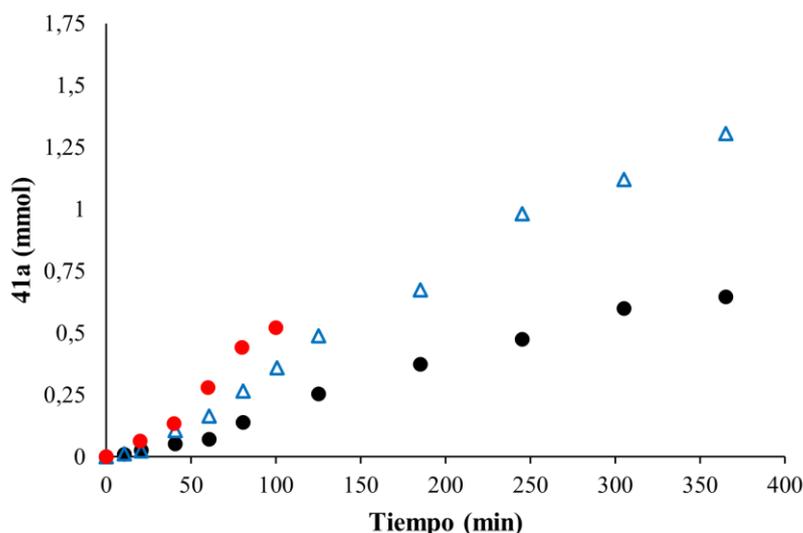
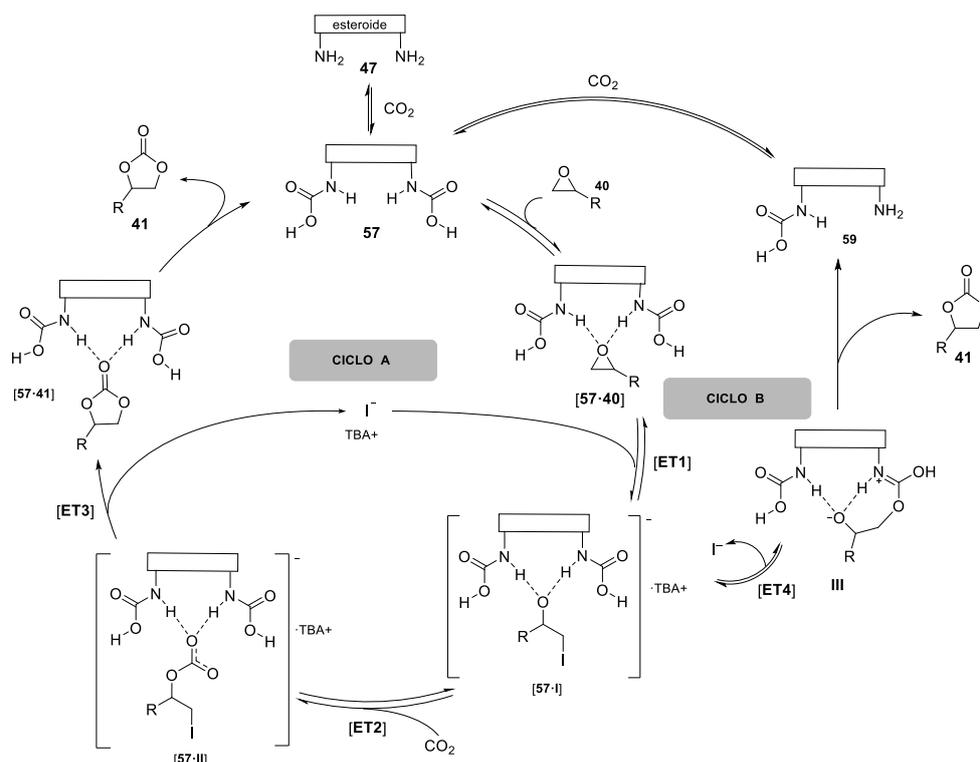


Figura 56. Gráfica comparativa de los estudios cinéticos para la transformación **40a**→**41a** catalizada por TBAI (círculos negros), TBAI/**47** (triángulos azules) y TBAI/**57** (círculos rojos).

4.3.6 Propuesta mecanística

Teniendo en cuenta los datos experimentales obtenidos se ha elaborado la siguiente propuesta mecanística para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos catalizada por el sistema binario bisamina esteroidea **47** y TBAI (Esquema 57). El curso de la reacción puede transcurrir a través de dos vías, el Ciclo **A** y el Ciclo **B**.



Esquema 57. Propuesta mecanística para la inserción de CO_2 en epóxidos **40** catalizada por el sistema binario **47**/TBAI. Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas discontinuas.

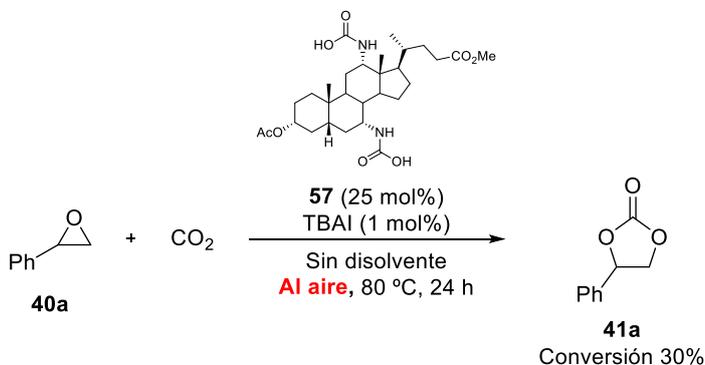
Inicialmente se forma la especie catalítica ácido biscarbámico **57**, *in situ*, a partir del precursor bisamina esteroidea **47**. A continuación comienza el Ciclo catalítico **A** con la activación del epóxido **40** mediante la complejación del mismo a través de enlaces de hidrógeno cooperativos y simultáneos, realizados entre el par de electrones libre del átomo de O perteneciente al epóxido **40** y las unidades NH de los grupos ácido biscarbámico situadas en las posiciones C7 y C12 del esteroide, formando el complejo supramolecular **[57-40]**. Una vez activado el epóxido se produce el ataque nucleófilo del anión yoduro del cocatalizador TBAI, sobre el carbono menos sustituido del epóxido **40**, dando lugar a un intermedio tipo yodoalcoxido **I**. Esta especie aniónica se encuentra estabilizada mediante interacciones de enlace de hidrógeno con el esteroide, dando lugar al complejo **[57-I]**. Seguidamente, se realiza la inserción de CO_2 en el enlace lábil C-I de la especie **I**, dando lugar a un nuevo intermedio de reacción, **II**, que también es capaz de formar un complejo **[57-II]**, estabilizado por interacciones supramoleculares con la especie catalítica **57**. Por último se produce un cierre de anillo intramolecular, para

Discusión de resultados

dar lugar al carbonato cíclico de cinco miembros **41**, liberándose tanto el anión yoduro como el esteroide **57**, que se reinsertan en el ciclo catalítico.

El Ciclo catalítico **B** se presenta como una alternativa, donde la incorporación de CO₂ en el intermedio **I** se produce de forma pseudointramolecular, desde el complejo [57·I]. Esta vía requiere la participación del intermedio **III**, resultante del ataque nucleófilo de uno de los grupos ácido biscalbámico del esteroide **57** sobre el enlace lábil C-I, con la consiguiente liberación del anión yoduro. A continuación, el cierre intramolecular para la obtención del carbonato cíclico de cinco miembros **41** da lugar a una nueva especie esteroidea **59**, donde están presentes un único grupo amina y ácido carbámico. Este último derivado **59** puede regenerar la especie catalítica ácido biscalbámico **57** en presencia de CO₂.

Para determinar la viabilidad del Ciclo catalítico **B** se diseñó y se llevó a cabo un experimento en el que se suspendieron 25 mol% de catalizador ácido biscalbámico **57** (121 mg) y 1 mol% de TBAI (3.3 mg) en óxido de estireno **40a** (100 µL, 106 mg, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas, al aire, sin atmósfera de CO₂ (Esquema 58). El crudo de reacción resultante se analizó mediante espectroscopía ¹H RMN. Para nuestra sorpresa y agrado, se registró una conversión de 30%, al integrar las resonancias correspondientes al carbonato cíclico **41a** respecto a las propias del epóxido **40a**, tal y como se muestra en la Figura 57. Este sorprendente resultado confirma la posible transferencia de CO₂ al intermedio **I** desde el catalizador **57**. Según nos consta, un mecanismo de este tipo, la cesión intramolecular de una unidad de CO₂ desde el propio catalizador, no ha sido reportado previamente, por lo que constituye una importante novedad que será explotada en el grupo de investigación.



Esquema 58. Reacción de inserción de CO₂ en óxido de estireno **40a** catalizada por el ácido biscalbámico **57**, al aire, en ausencia de atmósfera de CO₂ gas.

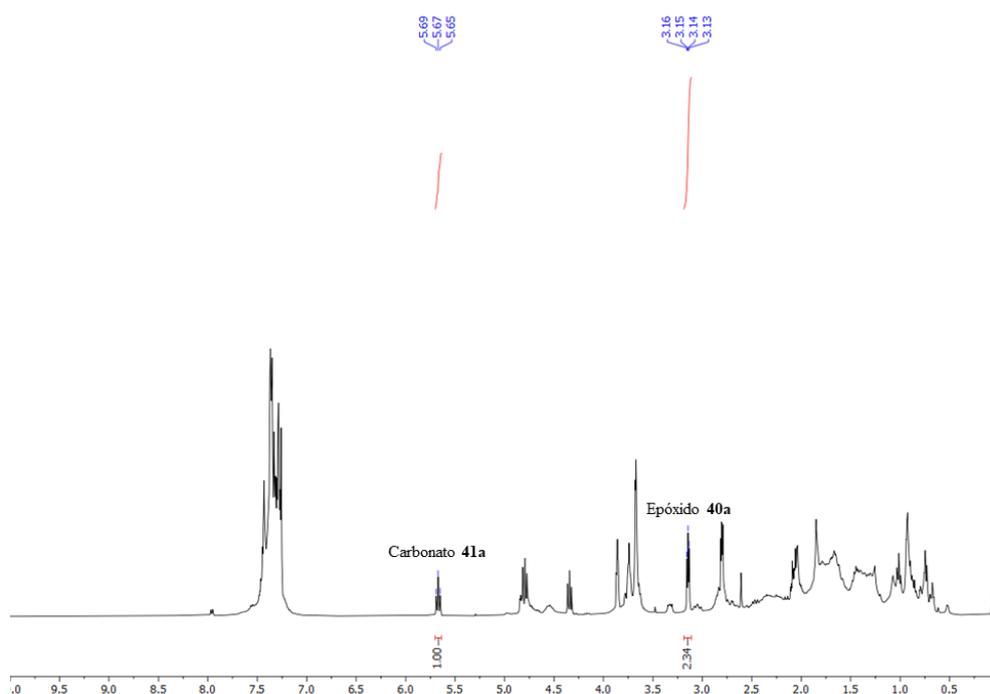


Figura 57. Espectro de ^1H RMN correspondiente al crudo de la reacción de inserción de CO_2 en óxido de estireno **40a**, catalizada por el esteroide **57** (25 mol%) y TBAI (1 mol%), al aire, sin atmósfera de CO_2 (Esquema 58).

4.3.7 Cálculos mecanocuánticos

Para confirmar la propuesta mecanística realizada, se llevaron a cabo una serie de cálculos mecanocuánticos y modelización molecular con técnicas DFT, en colaboración con el profesor Carlos Valdés (Universidad de Oviedo).

Con el fin de facilitar y reducir el coste computacional de este estudio teórico se realizó una simplificación sobre la estructura del ácido biscarbámico **57**, que consistió en la exclusión de la cadena alquílica de C22, dando lugar a un derivado esteroideo denominado como **57*** (Figura 58). Esta decisión está basada en la creencia de que este resto alquílico no participa en el ciclo catalítico, por lo que su supresión no conduciría a resultados erróneos pero sí aligeraría el tiempo de computación al disminuir el número de átomos del sistema.

Discusión de resultados

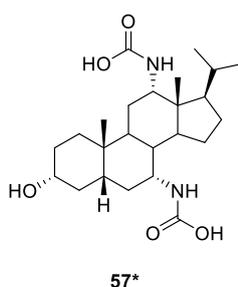


Figura 58. Estructura química de **57*** empleada en el estudio de modelización molecular.

La optimización de la geometría de los diferentes conformeros de **57*** reveló que aquel con menor energía, el más estable, presentaba las dos unidades NH, correspondientes a los grupos ácido carbámico, orientadas hacia la parte interior de la cavidad esteroidea, mientras que los motivos OH se dirigían hacia el exterior del armazón molecular (Figura 59). Dicha geometría es rígida y bien definida, con las funciones capaces de donar enlace de hidrógeno preorganizadas y dispuestas hacia el interior de la cavidad del esteroide, como ya ocurrió con el derivado triscarbamato **27** que se empleó como catalizador en el Capítulo 2.

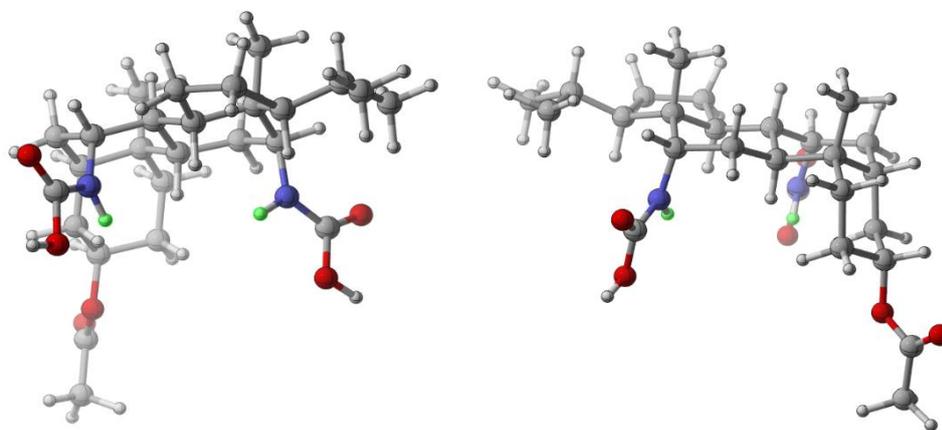


Figura 59. Estructura optimizada del esteroide **57***, optimizado con Gaussian09, al nivel de teoría B3LYP/6-31+G**.

En la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos la molécula de oxirano se introduce en la cavidad esteroidea, tal y como postulamos en el mecanismo desarrollado en el Esquema 57, siendo estabilizada mediante la formación de interacciones de enlace de hidrógeno. Los cálculos mecanocuánticos dan soporte a dicha propuesta. Así, los cálculos prevén la formación de un complejo supramolecular estable, [**57***·**OP**], en el que se ha usado óxido de propileno (**OP**) como modelo. Dicho complejo se encuentra, en efecto, ensamblado gracias a una

doble interacción de enlace de hidrógeno, entre las funciones NH de los residuos ácido carbámico y los electrones no enlazados del átomo de O del epóxido. Las distancias de enlace, 2.02 y 2.04 Å, son las ideales para un enlace de hidrógeno, así como la direccionalidad O:⋯H-N.

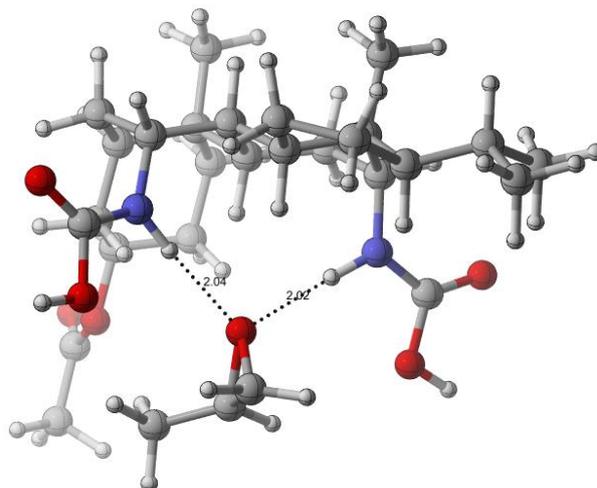


Figura 60. Representación del complejo supramolecular [57*·OP], optimizado con Gaussian09, al nivel de teoría B3LYP/6-31+G**.

Una vez optimizada la estructura del catalizador se llevó a cabo un análisis mecanocuántico de las energías de cada uno de los estados de transición implicados en el Ciclo A del mecanismo de reacción, tal y como se representa en el Esquema 57. Con los datos obtenidos se obtuvo el perfil energético mostrado en la Figura 61, del cual se pudo inferir que la inserción de CO₂ en el complejo supramolecular [57*·I] sería la etapa limitante del proceso, con una barrera energética de 15.9 kcal mol⁻¹. Por otro lado, la fuerza directriz de la reacción consistiría en la estabilidad termodinámica del carbonato cíclico de cinco miembros 41.

Discusión de resultados

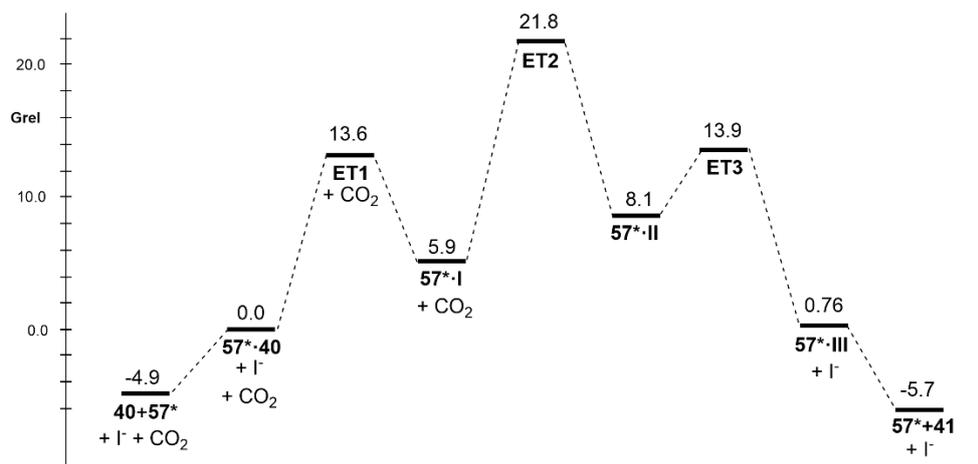


Figura 61. Perfil energético calculado para la inserción de CO₂ en óxido de propileno catalizado por el sistema binario 57* y I⁻.

Alternativamente, también se estudió el Ciclo **B** del mecanismo del Esquema 57. Cabe recordar que este mecanismo es el que estaría implicado en la reacción mostrada en el Esquema 68, en la que se pudo obtener el carbonato **41a** desde óxido de estireno, **40a**, en una atmósfera libre de CO₂. Computacionalmente se realizó el cálculo de la barrera energética para la formación del estado de transición **ET4** (Esquema 57, Ciclo **B**), obteniéndose un valor considerablemente superior al obtenido para **ET2** ($\Delta\Delta G = \Delta G(\mathbf{ET4}) - \Delta G(\mathbf{ET2}) - \Delta G(\text{CO}_2) = +5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$), correspondiente con la etapa limitante del Ciclo **A**. Como consecuencia de estos resultados se puede racionalizar que la transferencia intramolecular de CO₂ no operaría en presencia de una atmósfera de CO₂ externa aunque, eventualmente, podría ser considerada en ausencia del gas, siendo un mecanismo prometedor para el desarrollo de nuevas metodologías que consideren el empleo de CO₂ como reactivo.

4.4 CONCLUSIONES

De nuevo, se ha empleado el esqueleto del ácido cólico para el diseño, síntesis y evaluación de un organocatalizador capaz de promover la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. Este se caracteriza por incluir dos grupos amina primaria en su estructura. Sorprendentemente, y a pesar de que esta funcionalidad ha sido caracterizada como ineficaz en este tipo de transformación, nuestro organocatalizador ha presentado una elevada actividad catalítica en la inserción de CO₂ en diversos epóxidos usando TBAI como cocatalizador. Los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros se obtienen y se aíslan con excelentes rendimientos.¹⁷² Adicionalmente la metodología desarrollada ha empleado una baja carga de catalizador, así como condiciones suaves de presión y temperatura en ausencia de disolvente. Todas estas características la hacen comparable a ciertos sistemas metálicos. Los catalizadores pueden ser reciclados, permitiendo llevar a cabo al menos seis ciclos de reacción sin pérdida de actividad catalítica, originando altos valores acumulados de TON y TOF, lo que demuestra su robustez y eficacia.

El estudio de la inusual actividad catalítica de este esteroide ha permitido detectar la formación *in situ* de una especie estable ácido biscarbámico. Esto supone una inversión de la reactividad (*umpolung*) de las funciones amina primaria. Este compuesto ha sido caracterizado e identificado experimentalmente como la especie activa catalítica.

Tras el trabajo desarrollado a lo largo de los Capítulos 2 y 3, junto a la contribución de este Capítulo 4, se ha demostrado de una manera contundente que los derivados del ácido cólico son estructuras privilegiadas a tener en cuenta para el diseño de nuevos organocatalizadores. Su potencial se basa en su quiralidad inherente y su amplia capacidad de funcionalización. Así mismo se ha puesto de manifiesto su versatilidad como organocatalizadores al ser empleados en diversas transformaciones químicas, obteniéndose en todas ellas resultados excelentes.

¹⁷² Fanjul-Mosteirín, N.; Martín, J.; Valdés, C.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6988–6992.

CONCLUSIONES GENERALES

Conclusiones generales

En esta Tesis Doctoral, enmarcada en los campos de la Organocatálisis y la Química Supramolecular, se ha llevado a cabo la búsqueda de nuevos sistemas organocatalíticos cuya actividad se base en el establecimiento de interacciones de enlace de hidrógeno. Adicionalmente se ha perseguido el estudio en profundidad del mecanismo catalítico de estos nuevos organocatalizadores.

En el Capítulo 1, como continuación del trabajo realizado anteriormente en nuestro grupo, el par cooperativo *rac*-prolina/tetrafluorato de guanidinio derivado de TBD ha sido capaz de catalizar la reacción aldólica cruzada entre α,α -dicloroacetona y aldehídos aromáticos, dando lugar a las correspondientes α,α -dicloro- β -hidroxicetonas con excelentes rendimientos, siendo el primer ejemplo de síntesis organocatalizada de estos compuestos. Se trata de un protocolo simple y sostenible, ya que es capaz de alcanzar conversiones cuantitativas dentro de un tubo cerrado, en el interior de un frigorífico estándar, en ausencia de disolventes orgánicos y sin ninguna fuente de agitación. Para obtener compuestos quirales, se ha realizado la bio-reducción de una α,α -dicloro- β -hidroximetilcetona, empleada como modelo, obteniéndose una mezcla equimolecular de los diastereoisómeros de los correspondientes diclorodiolos, los cuales han sido separados y obtenidos de forma enantiopura, determinando su configuración absoluta a través de experimentos de RMN y difracción de rayos X de monocristal.

Ante el sorprendente hecho de que el sistema consistente en (*S*)-prolina y sal de guanidinio fracasara, se ha considerado esta situación como una oportunidad para el estudio en profundidad del mismo, empleando técnicas de RMN ^1H y ^{19}F DOSY. De este modo se ha detectado, por primera vez, la auto-organización de la prolina en agregados octaméricos en disolución, tanto homoquirales, derivados de (*S*)-prolina, como heteroquirales, formados a partir de *rac*-prolina. Aunque ambas prolinas se encuentren como agregados, se han detectado diferencias en los coeficientes de difusión y los radios hidrodinámicos de los mismos, siendo el origen de las diferencias en el desarrollo de la actividad catalítica observada. Particularmente, la presencia del clúster homoquiral del aminoácido induce a interacciones iónicas más intensas entre el catión de guanidinio derivado del TBD y su anión acompañante BF_4^- . Por el contrario, la especie heteroquiral forma un enlace de menor intensidad con la unidad de guanidinio. En consecuencia, la efectividad para activar al aldehído mediante enlaces de hidrógeno a través de los motivos NH del catión guanidinio es maximizada en la presencia del agregado de *rac*-prolina. Estas interacciones han resultado ser las responsables últimas de la distinta actividad catalítica observada para el sistema racémico y quiral.

En el Capítulo 2, se ha iniciado el estudio de una nueva familia de organocatalizadores derivados del ácido cólico. Por primera vez, una estructura

Conclusiones generales

esteroideal ha sido transformada en un receptor supramolecular que ofrece una disposición tridimensional óptima para promover una transformación asimétrica dentro de su cavidad. Consiste en un derivado del ácido cólico decorado con tres grupos carbamato anclados sobre las posiciones C3, C7 y C12 del esqueleto original. Como prueba de concepto, se ha demostrado su actividad en la reacción de adición de Michael entre diversos nitroalquenos y malonato de dimetilo, obteniéndose los correspondientes productos de reacción con buenos rendimientos y altas enantioselectividades. Es importante remarcar que ha sido la primera ocasión en la que grupos carbamato han sido utilizados como centros catalíticos en el transcurso de una transformación organocatalizada. Además, la estereoselectividad observada para la adición de tipo Michael es una consecuencia de la transmisión de la quiralidad inherente a la estructura esteroidea. El modo de funcionamiento del organocatalizador esteroideo ha sido elucidado mediante cálculos mecanocuánticos y experimentos de RMN, consistiendo su mecanismo en una preorganización, y posterior confinamiento, de los reactivos en el interior de la cavidad del esteroide. De esta manera, se ha conseguido alcanzar una disposición de los reactivos cercana al estado de transición de la reacción (NAC), a través del establecimiento de tres enlaces de hidrógeno cooperativos.

En el Capítulo 3, se ha buscado ampliar las transformaciones que puedan ser promovidas por un derivado del ácido cólico. Considerando las dimensiones reducidas de la cavidad generada por el esqueleto, se ha seleccionado la inserción de CO₂ en epóxidos debido al pequeño tamaño de sus sustratos. Por ello, por primera vez se ha empleado una estructura esteroidea como organocatalizador en la inserción de CO₂ en epóxidos, junto a TBABr, que actúa como cocatalizador, dando lugar a los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros con excelentes rendimientos. Esta estructura esteroidea consiste en un derivado del ácido cólico decorado con dos grupos carbamato anclados sobre las posiciones C3 y C7 de su esqueleto. La transformación se ha llevado a cabo con una baja carga catalítica de ambos componentes además de desarrollarse bajo condiciones suaves, empleando temperaturas inferiores a los 100 °C, una presión de 1 atm de CO₂ y sin emplear ningún disolvente orgánico. De nuevo, los grupos carbamato han sido empleados como centros catalíticos, siendo los responsables de la activación de los epóxidos mediante interacciones de enlace de hidrógeno cooperativos y simultáneos, entre su átomo de O con los motivos NH.

En el Capítulo 4, de nuevo, se ha empleado el esqueleto del ácido cólico para el diseño, síntesis y evaluación de un organocatalizador capaz de promover la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos. Este se caracteriza por incluir dos grupos amina primaria en su estructura. Sorprendentemente, y a pesar de que esta funcionalidad ha

Conclusiones generales

sido caracterizada como ineficaz en este tipo de transformación, nuestro organocatalizador ha presentado una elevada actividad catalítica en la inserción de CO₂ en diversos epóxidos usando TBAI como cocatalizador. Los correspondientes carbonatos cíclicos de cinco miembros se obtienen y se aíslan con excelentes rendimientos. Adicionalmente la metodología desarrollada ha empleado una baja carga de catalizador, así como condiciones suaves de presión y temperatura en ausencia de disolvente. Los catalizadores pueden ser reciclados, permitiendo llevar a cabo al menos seis ciclos de reacción sin pérdida de actividad catalítica, originando altos valores acumulados de TON y TOF, lo que demuestra su robustez y eficacia. El estudio de la inusual actividad catalítica de este esteroide ha permitido detectar la formación *in situ* de una especie estable ácido biscarbámico. Esto supone una inversión de la reactividad (*umpolung*) de las funciones amina primaria. Este compuesto ha sido caracterizado e identificado experimentalmente como la especie activa catalítica.

Tras el trabajo desarrollado a lo largo de los Capítulos 2, 3 y 4, se ha demostrado de una manera contundente que los derivados del ácido cólico son estructuras privilegiadas a tener en cuenta para el diseño de nuevos organocatalizadores. Su potencial se basa en su quiralidad inherente y su amplia capacidad de funcionalización. Así mismo se ha puesto de manifiesto su versatilidad como organocatalizadores al ser empleados en diversas transformaciones químicas, obteniéndose en todas ellas resultados excelentes.

ANEXO I

Parte experimental

A. Consideraciones generales

Todos los reactivos y disolventes disponibles comercialmente fueron empleados sin ningún tipo de purificación a menos que se especifique lo contrario. La α,α -dicloroacetona **5** fue destilada bajo presión reducida y almacenada en atmósfera de nitrógeno y resguardada la luz. Los aldehídos líquidos a temperatura ambiente (4-fluorobenzaldehído y 3-piridilcarboxaldehído) fueron destilados bajo presión reducida previamente a su uso. La sal de guandinio **4a** fue preparada siguiendo el procedimiento previamente descrito por nuestro grupo.³¹ El isocianato de fenilo fue destilado bajo presión reducida previamente a su uso. El THF fue destilado sobre sodio y benzofenona, el DCM fue destilado sobre P₂O₅ anhidro, el hexano y el tolueno fueron destilados sobre sodio hilado. La trietilamina fue destilada sobre CaH₂ y se almacenó en atmósfera de nitrógeno sobre tamiz molecular y el acetonitrilo fue destilado sobre CaH₂.

Las purificaciones por cromatografía de columna de los productos de reacción fueron realizadas empleando como soporte gel de sílice 60A, con un tamaño de partícula de 230-400 μm (Merk). La cromatografía de capa fina (TLC) fue realizada sobre placas DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ 0.2 mm (Merk) y los compuestos fueron visualizados mediante fluorescencia UV o con una solución de KMnO₄/K₂CO₃ en agua o una disolución al 5% de ácido fosfomolibdico en metanol.

Los espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN y ¹⁹F RMN fueron registrados en un espectrómetro de Bruker AC-300, Bruker AV-400 y Bruker AV-600, empleando disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) y están debidamente referenciados internamente mediante la señal del pico residual del disolvente ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.36$ ppm).¹⁷³ Las constantes de acoplamiento (*J*) se especifican en hertzios (Hz). La técnica DEPT 135 se empleó para la asignación de las señales de los grupos metileno (CH₂). Los desplazamientos químicos se muestran de la forma que sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, número de protones, constante(s) de acoplamiento cuando sea aplicable, asignación). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singlete, (d) = doblete, (t) = triplete, (q) = cuatriplete, (m) = multiplete.

Los espectros FT-IR fueron registrados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 y las muestras fueron preparadas en suspensión de Nujol.

¹⁷³ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

Condiciones generales

Los puntos de fusión fueron realizados en un aparato Gallekamp y se indican como valores sin corregir.

Las masas exactas para los nuevos compuestos fueron determinadas con un espectrómetro de masas de alta resolución (IMPACT II, BRUKER) en combinación con un analizador tipo cuadrupolo-tiempo de vuelo (TOF) equipado con un sistema de ionización por electrospray (ESI). El equipo emplea N₂ en la nebulización (2.4 Bar) y como gas desecante (250 °C, 6.0 L/min). Los espectros de masas fueron adquiridos en modo *full scan* (4 eV) con polaridad positiva.

El análisis de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se desarrolló en un instrumento HewlettPackard 1100 Series equipado con una bomba cuaternaria, empleando una columna Chiracel AD-H (250 x 4.6 mm) o una columna Chiracel OD-H (250 x 4.6 mm). La detección UV fue monitorizada a 220 nm ó 210 nm.

A lo largo de este Anexo I se muestran los procedimientos de síntesis de los compuestos implicados en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, así como la caracterización de los mismos, la cual se realizó de manera completa para aquellos compuestos que no se encuentren descritos en la literatura.

B. Capítulo 1

Condiciones experimentales para los experimentos de RMN

Transcurrido el tiempo establecido para la reacción bajo seguimiento, la mezcla de reacción se filtró a través de algodón y se transfirieron 300 μL a un tubo de RMN Wildmad 5mm de precisión. A continuación, se introdujo un tubo capilar lleno de D_2O y cerrado con un adaptador de capilares 5/2.5 mm (New Era) dentro del tubo de RMN, para el ajuste del lock.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AV600 con una frecuencia base de 600.15 MHz en ^1H y 150.91 MHz en ^{13}C equipado con una sonda 5mm-TXI- $^1\text{H}/\text{D}$ - $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -z-grad, y/o en un espectrómetro Bruker AV 400 con una frecuencia base de 400.13 MHz en ^1H , 376.45 MHz en ^{19}F y 100.61 MHz en ^{13}C equipado con una sonda directa 5 mm-TBO $^1\text{H}/\text{X}$ -BB/ $^{31}\text{P}/\text{D}$ -z-grad.

Todos los experimentos se adquirieron y procesaron con el software Bruker TOPSPIN 2.1. Los experimentos ^1H y ^{19}F DOSY se realizaron en el espectrómetro AV400. Para el núcleo de ^1H se empleó un pulso de 90 grados de 10.50 μs con un nivel de atenuación de -2 dB. El núcleo de ^{19}F se sintonizó a una frecuencia del transmisor de 376.45 MHz a través del canal de ^1H de la sonda y se detectó a través del módulo preamplificador X-BB. Al canal X-BB se le añadió un filtro D-stop y un filtro ^{13}C stop/ ^{31}P pass. En estas condiciones el pulso de 90 grados se calibró a 10.76 μs para un nivel de atenuación de 0 dB.

Los experimentos DOSY se adquirieron con la secuencia de pulsos ledbpgps2s, a una temperatura de 298K que se mantuvo mediante un flujo de aire de 535 l/h. Las medidas se realizaron sin giro de la muestra,¹⁷⁴ una vez comprobado que la inclusión del tubo capilar coaxial minimiza la convección en la muestra y sus posibles efectos en los resultados de la medida.⁴⁶ La fuerza del gradiente de campo magnético se calibró usando una muestra de D_2O para obtener un coeficiente de difusión de $1.90 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ para HDO.

El tiempo de difusión (D20) y la duración del gradiente (P30) se optimizaron previamente con la secuencia monodimensional ledbpgp2s1d hasta obtener un 1-5% de señal residual manteniendo una disminución progresiva de las intensidades de las señales. Para un experimento típico ^1H o ^{19}F DOSY los parámetros optimizados fueron $\text{P30} = 0.9\text{-}1.2 \text{ ms}$ y $\text{D20} = 200\text{-}300 \text{ ms}$. Se adquirieron 16 series con incremento lineal de la fuerza del gradiente de 5 a 95%. Para los experimentos de ^1H

¹⁷⁴ Esturau, N.; Sánchez-Ferrando, F.; Gavin, J. A.; Roumestand, C.; Delsuc, M. A.; Parella, T. *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 48–55.

Capítulo 1

DOSY se estableció TD = 16k, NS= 8-16, D1= 1s, mientras que para los experimentos ^{19}F DOSY los parámetros fueron TD = 24k, NS= 16-32, D1= 2s. En el procesado se aplicó llenado de ceros (SI = 32K) en la dimensión directa, mientras que la dimensión indirecta se procesó con el algoritmo estándar DOSY del software TOPSPIN. El coeficiente de difusión se midió en escala logarítmica con una precisión de ± 0.01 .

Determinación de la viscosidad de α,α -dicloroacetona **5**

La viscosidad de α,α -dicloroacetona **5** recién destilada fue medida a 25 °C empleando un viscosímetro de Oswald (modelo 509 03, diámetro del tubo capilar 0.3 mm, comprado a SI Analytics) situado dentro de un baño termostatzado. El equipo fue calibrado dos veces empleando agua destilada, con una viscosidad $\eta = 0.890$ cp. Conocida la viscosidad de un fluido A (η_A), su densidad (ρ_A) y el tiempo que emplea para fluir a través del viscosímetro de Oswald (t_A), la viscosidad relativa de un segundo fluido B puede ser inferida con la siguiente ecuación:

$$\eta_B = \eta_A \frac{\rho_A t_A}{\rho_B t_B}$$

Ecuación 7. Cálculo de la viscosidad relativa del fluido B respecto al fluido A.

Previamente a la medida de la viscosidad de **5**, la técnica fue validada mediante el cálculo de la viscosidad del ácido acético glacial a 25 °C. Se obtuvo un valor experimental de $\eta_{\text{exp}}(\text{AcOH}) = 1.138$ cp, concordante con el valor reportado ($\eta_{\text{teor}}(\text{AcOH}) = 1.139$ cp).¹⁷⁵

La viscosidad obtenida para α,α -dicloroacetona **5** fue $\eta = 1.168$ cp.

Procedimiento estándar para la síntesis de α,α -dicloro- β -hidroximetilcetonas **7a-j** (PE1)

Se pesan de forma conjunta en un tubo de ensayo con tapón de rosca tetrafluoroborato de guanidinio **4a** (4.5 mg, 0.02 mmol), *rac*-prolina **1** (3.5 mg, 0.03 mmol) y el aldehído **6a-j** (0.2 mmol). Se añade α,α -dicloroacetona **5** recién destilada (254 mg, 0.19 mL, 2.0 mmol) sobre la mezcla y la suspensión resultante se deja reaccionar durante 20 días en el interior de un frigorífico estándar de laboratorio (temperatura 0-3 °C) sin ningún tipo de agitación. La mezcla de reacción resultante es tratada con NH_4Cl (ac. sat.) y se extrae con DCM (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se secan con MgSO_4 y los disolventes y el exceso de cetona se eliminan bajo presión

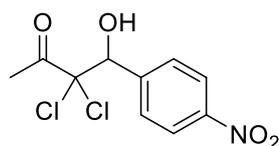
¹⁷⁵ Almanaque Bruker **2011**, página 80.

reducida. Los crudos de reacción obtenidos se purifican mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt), obteniéndose los aldeos **7a-j** analíticamente puros.

Capítulo 1

Caracterización de los compuestos 7a-j

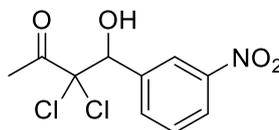
3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)buta-2-ona (7a)



7a

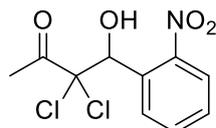
Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (51 mg, rendimiento aislado 91%). P_f 116-118 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.23 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArCH), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArCH), 5.50 (s, 1H, CH), 3.68 (s ancho, 1H, OH), 2.60 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.5 (C(O)), 148.5 (ArC), 142.9 (ArC), 130.6 (ArCH), 123.0 (ArCH), 87.9 (CCl₂), 76.3 (CHOH), 24.6 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 300 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₁₀H₉Cl₂NO₄ + Na]⁺ 299.9801, encontrada 299.9800.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(3-nitrofenil)butan-2-ona (7b)

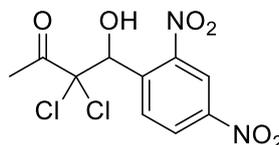


7b

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (42 mg, rendimiento aislado 76%). P_f 94-95 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.44 (s, 1H, ArH), 8.24 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.1 Hz, ArH), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.56 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 5.50 (s, 1H, CH), 3.68 (s ancho, 1H, OH), 2.61 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.6 (C(O)), 148.0 (ArC), 138.1 (ArC), 135.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 124.7 (ArCH), 124.2 (ArCH), 88.0 (CCl₂), 76.3 (CHOH), 24.6 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 300 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₁₀H₉Cl₂NO₄ + Na]⁺ 299.9801, encontrada 299.9800.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)butan-2-ona (7c)**7c**

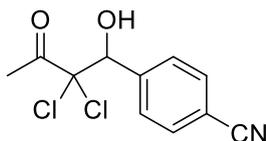
Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (45 mg, rendimiento aislado 80%). P_f 88-90 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz, ArH), 7.89 (dd, 1H, J = 8.2, 1.4 Hz, ArH), 7.68 (td, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz, ArH), 7.54 (td, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz, ArH), 6.59 (s, 1H, CH), 3.65 (s ancho, 1H, OH), 2.58 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 197.9 (C(O)), 132.3 (ArCH), 131.2 (ArCH), 130.1 (ArC), 129.6 (ArCH), 124.5 (ArCH), 124.1 (ArC), 88.1 (CCl_2), 69.4 (CHOH), 23.9 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 300 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$ 299.9801, encontrada 299.9800.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(2,4-dinitrofenil)butan-2-ona (7d)**7d**

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (52 mg, rendimiento aislado 80%). P_f 107-109 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.76 (d, 1H, J = 2.3 Hz, ArCH), 8.51 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz, ArCH), 8.31 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArCH), 6.66 (s, 1H, CHOH), 3.80 (s ancho, 1H, OH), 2.59 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 197.5 (C(O)), 149.7 (ArC), 148.2 (ArC), 137.0 (ArC), 133.5 (ArCH), 126.6 (ArCH), 119.9 (ArCH), 87.3 (CCl_2), 69.5 (CH), 24.1 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 345 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+$ 344.9652, encontrada 344.9650.

Capítulo 1

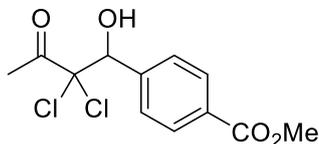
3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-cianofenil)butan-2-ona (7e)



7e

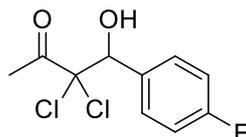
Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco (42 mg, rendimiento aislado 82%). P_f 86-88 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.69-7.67 (m, 4H, ArH), 5.44 (s, 1H, CH), 3.58 (s ancho, 1H, OH), 2.60 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.6 (C(O)), 141.1 (ArC), 131.7 (ArCH), 130.4 (ArCH), 118.9 (ArC), 113.1 (CN), 88.0 (CCl₂), 76.6 (CHOH), 24.6 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 280 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₁₁H₉Cl₂NO₂ + Na]⁺ 279.9903, encontrada 279.9903.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-metoxicarbonilfenil)butan-2-ona (7f)

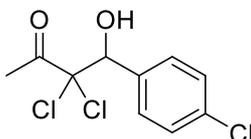


7f

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco (36 mg, rendimiento aislado 61%). P_f 110-111 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz, ArCH), 7.62 (d, 2H, J = 8.3 Hz, ArCH), 5.43 (s, 1H, CH), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.62 (s ancho, 1H, CHOH), 2.57 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.6 (C(O)), 167.1 (CO₂CH₃), 140.9 (ArC), 130.9 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.1 (ArCH), 88.6 (CCl₂), 76.9 (CHOH), 52.5 (CO₂CH₃), 24.8 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 313 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₁₂H₁₂Cl₂O₄ + Na]⁺ 313.0005, encontrada 313.0004.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-fluorofenil)butan-2-ona (7g)**7g**

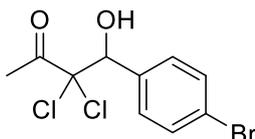
Preparada siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco (33 mg, rendimiento aislado 66%). P_f 69-71 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.55-7.50 (m, 2H, ArCH), 7.07 (t, 2H, J = 8.6 Hz, ArCH), 5.38 (s, 1H, CH), 2.58 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.9 (C(O)), 163.4 (d, 1C, J = 247.4 Hz, CF), 131.8 (d, 2C, J = 3.2 Hz, ArC), 131.3 (d, 2C, J = 8.3 Hz, ArCH), 115.0 (d, 2C, J = 21.4 Hz, ArCH), 88.8 (CCl_2), 76.8 (CHOH), 24.9 (CH_3). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -112.9. MS (ESI⁺): m/z (%) = 273 (15) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{FO}_2$ + Na]⁺ 272.9856, encontrada 272.9855.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-clorofenil)butan-2-ona (7h)**7h**

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco (37 mg, rendimiento aislado 69%). P_f 75-76 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.48 (d, 2H, J = 8.6 Hz, ArCH), 7.35 (d, 2H, J = 8.6 Hz, ArCH), 5.37 (s, 1H, CH), 3.49 (s ancho, 1H, CHOH), 2.58 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.7 (C(O)), 135.2 (ArC), 134.5 (ArC), 130.9 (ArCH), 128.2 (ArCH), 88.9 (CCl_2), 76.8 (CHOH), 24.9 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 289 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{O}$ + Na]⁺ 288.9560, encontrada 288.9560.

Capítulo 1

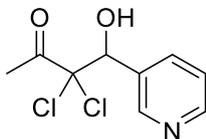
3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(4-bromofenil)butan-2-ona (7i)



7i

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco (40 mg, rendimiento aislado 64%). P_f 70-71 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.51 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArCH), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArCH), 5.35 (s, 1H, CH), 3.42 (s ancho, 1H, OH), 2.58 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.8 (C(O)), 135.0 (ArC), 131.2 (2 x ArCH), 123.5 (ArC), 88.7 (CCl₂), 76.8 (CH), 24.8 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 335 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₁₀H₉Cl₂BrO₂ + Na]⁺ 334.9055, encontrada 334.9031.

3,3-dicloro-4-hidroxi-4-(3-piridil)butan-2-ona (7j)

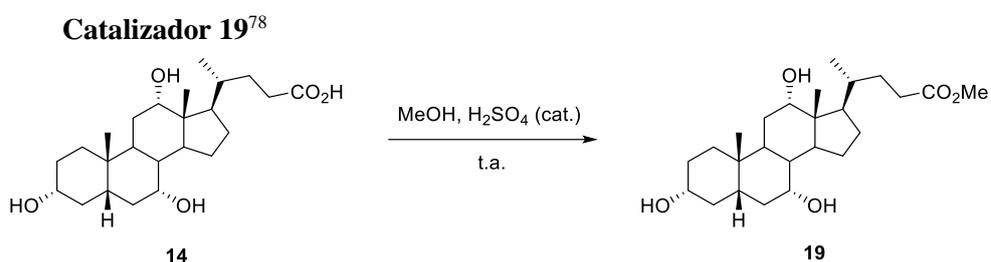


7j

Preparado siguiendo **PE1**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:1). Se obtuvo un sólido blanco (34 mg, rendimiento aislado 73%). P_f 115-117 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.71 (s, 1H, ArH), 8.58 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.36 (dd, 1H, *J* = 8.0, 4.0 Hz, ArH), 5.45 (s, 1H, CHOH), 4.19 (s ancho, 1H, OH), 2.60 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.4 (C(O)), 150.1 (ArCH), 149.7 (ArCH), 137.7 (ArCH), 132.7 (ArC), 123.4 (ArCH), 88.6 (CCl₂), 75.3 (CHOH), 24.9 (CH₃). MS (ESI⁺): m/z (%) = 234 (60) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [C₉H₉Cl₂NO₂ + Na]⁺ 234.0083, encontrada 234.0081.

C. Capítulo 2

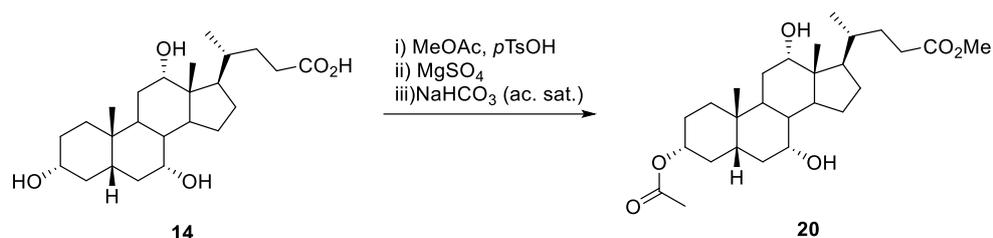
Procedimientos sintéticos y caracterización de los catalizadores 19-31



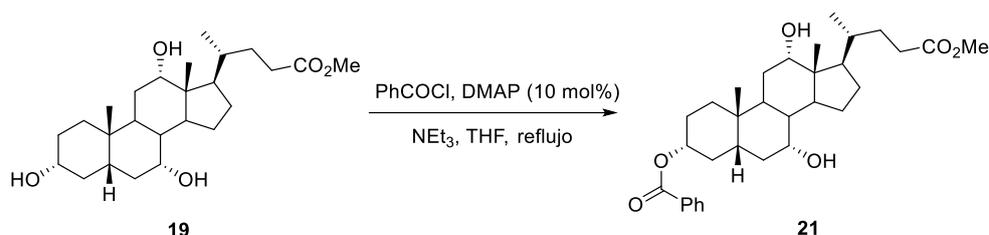
Se suspende el ácido cólico **14** (10 g, 24.48 mmol) en metanol seco (25.0 mL). Se añade H₂SO₄ (98%, 0.50 mL) sobre la disolución con agitación constante. La mezcla resultante se deja reaccionar a 30 °C durante 12 h con agitación vigorosa. La suspensión generada se filtra y se lava con metanol frío (3 x 25 mL). El sólido formado se seca a vacío. Se obtiene el esteroide **19** como un sólido blanco (9.52 g, rendimiento aislado 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.96 (s ancho, 1H, 12β-*H*), 3.84 (s ancho, 1H, 7β-*H*), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.44 (m, 1H, 3β-*H*), 0.97 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, 21-CH₃), 0.88 (s, 3H, 19-CH₃), 0.67 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.3 (C(O)), 73.6 (CH), 72.6 (CH), 68.9 (CH), 52.0 (CO₂CH₃), 47.4 (C), 46.8 (CH), 42.1 (CH), 41.8 (CH), 39.8 (CH), 39.6 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.7 (CH), 35.1 (C), 34.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.8 (CH), 23.6 (CH₂), 22.9 (19-CH₃), 17.7 (21-CH₃), 12.9 (18-CH₃).

Capítulo 2

Catalizador **20**⁸⁰



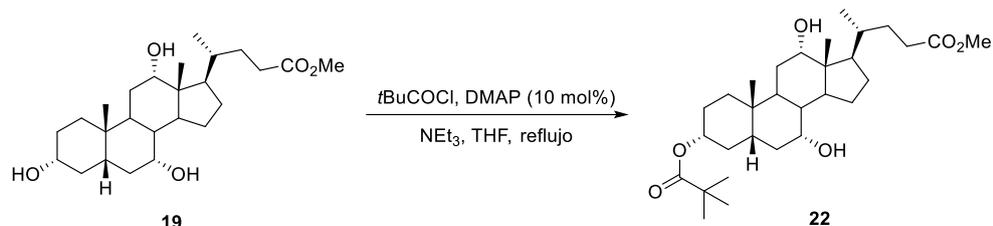
Se suspende ácido cólico **14** (62.00 g, 151.70 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (3.00 g, 15.70 mmol) en acetato de metilo (750 mL). La mezcla se refluxe durante 48 h. Se añade MgSO₄ (20 g, 166.15 mmol) a la disolución amarilla resultante y la mezcla se refluxe durante 12 h. Finalmente se añade una disolución de NHCO₃ (1.32 g, 15.70 mmol) en H₂O (15 mL) gota a gota y el sólido que se forma se filtra a través de sílica y se lava con AcOEt de manera abundante. La disolución obtenida se evapora bajo presión reducida. La espuma blanca resultante se recristaliza con AcOEt/Hexano, dando lugar al esteroide **20** como un sólido blanco (67.98g, rendimiento aislado 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.58 (m, 1H, 3β-*H*), 3.99 (s ancho, 1H, 12β-*H*), 3.85 (s ancho, 1H, 7β-*H*), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.18-2.41 (m, 4H), 2.01 (s, 3H, CH₃CO₂), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, 21-CH₃), 0.91 (s, 3H, 19-CH₃), 0.70 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (CO₂CH₃), 170.7 (CH₃CO₂), 74.3(CH), 72.9 (CH), 68.3 (CH), 51.5 (CO₂CH₃), 47.3 (CH), 46.6 (C), 42.1 (CH), 41.2 (CH), 39.7 (CH), 35.3 (CH₂), 35.1 (CH), 34.9 (CH₂), 34.7 (C), 34.4 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.9 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 26.7 (CH), 23.2 (CH₂), 22.5 (19-CH₃), 21.4 (CH₃CO₂), 17.4 (21-CH₃), 12.6 (18-CH₃).

Catalizador 21

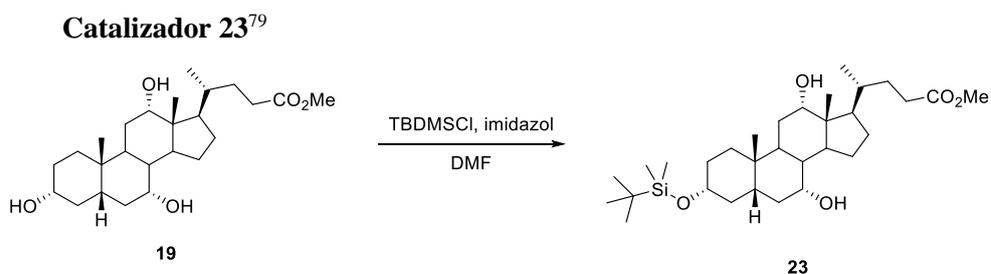
Se disuelve colato de metilo, **19** (300 mg, 0.71 mmol), DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol) y NEt_3 seca (0.15 mL, 109 mg, 1.07 mmol) en THF seco (5 mL). A la disolución resultante se añade cloruro de benzoilo (0.11 mL, 130 mg, 0.92 mmol) disuelto en 2 mL de THF seco. La mezcla obtenida se refluxe durante 24 h, eliminando los disolventes y los volátiles posteriormente. El crudo generado se extrae con AcOEt (15 mL). Se lava con HCl 0.1 M (ac. sat, 10 mL) y la fase orgánica resultante se seca con MgSO_4 . Se purifica mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 3:1) dando lugar al diol **21** como un sólido blanco (204 mg, rendimiento aislado 55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.03 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, ArCH), 7.53 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, ArCH), 7.41 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArCH), 4.83 (m, 1H, CHOR), 4.01 (s, 1H, CHOH), 3.88 (m, 1H, CHOH), 2.48 (q, 1H, $J = 12.6$ Hz, CH), 2.40-2.21 (m, 3H, CH + CH_2), 0.99 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.71 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.5 (CO_2CH_3), 166.5 (PhCO_2), 133.0 (ArCH), 131.2 (ArC), 129.9 (ArCH), 128.5 (ArCH), 75.2 (CHOR), 73.3 (CHOH), 68.6 (CHOH), 51.9 (CO_2CH_3), 47.6 (CH), 46.9 (C), 42.4 (CH), 41.6 (CH), 39.8 (CH), 35.6 (CH_2), 35.5 (CH), 35.2 (CH_2), 35.1 (C), 34.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.1 (CH), 23.5 (CH_2), 22.8 (CH_3), 17.7 (CH_3), 12.9 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 1075 (40) [M + M + Na]⁺, 549 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para $[\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Na}]^+$ 549.3192, encontrada 549.3187.

Capítulo 2

Catalizador **22**



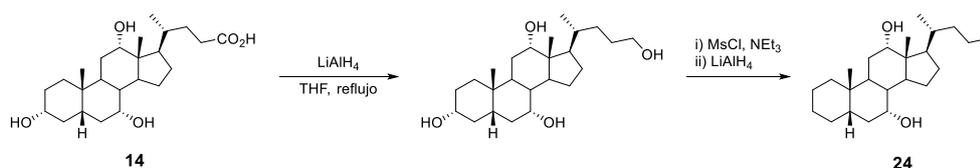
Se disuelve colato de metilo, **19** (300 mg, 0.71 mmol), DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol) y NEt_3 seca (0.15 mL, 1.07 mmol) en THF seco (5 mL). A la disolución resultante se añade cloruro de pivaloilo (0.11 mL, 111 mg, 0.92 mmol) disuelto en 2 mL de THF seco. La mezcla obtenida se refluxa durante 24 h, eliminando los disolventes y los volátiles posteriormente. El crudo resultante se extrae con AcOEt (15 mL). Se lava con HCl 0.1 M (ac. sat, 10 mL) y la fase orgánica obtenida se seca con MgSO_4 . Se purifica mediante columna cromatográfica (Hex/AcOEt, 3:1) dando lugar al diol **22** como un sólido blanco (220 mg, rendimiento aislado 61%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.56-4.48 (m, 1H, CHOR), 3.98 (m, 1H, CHOH), 3.84 (m, 1H, CHOH), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.40-2.19 (m, 4H, CH + CH_2), 1.15 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3), 0.69 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 178.6 ($t\text{BuCO}_2$), 175.1 (CO_2CH_3), 74.3 (CHOR), 73.4 (CHOH), 68.7 (CHOH), 51.9 (CO_2CH_3), 47.5 (CH), 46.9 (C), 42.4 (CH), 41.6 (CH), 39.7 (CH), 38.9 (C), 35.6 (CH), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 35.0 (C), 34.9 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 (CH), 27.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.8 (CH_3), 17.7 (CH_3), 12.8 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 545 (58) [$\text{M} + \text{K}$]⁺, 529 (48) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para $[\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Na}]^+$ 529.3505, encontrada 529.3500.



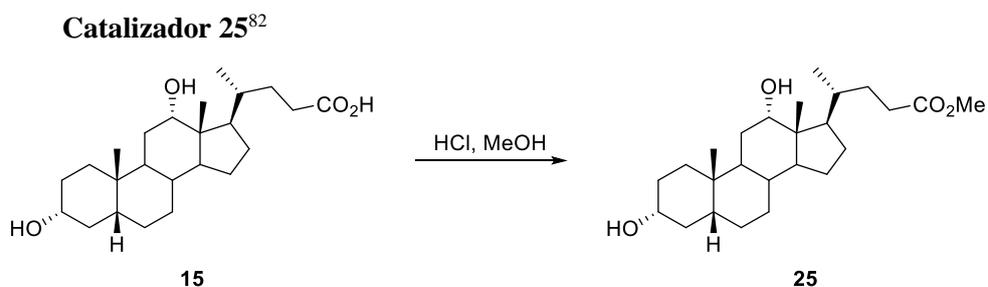
Se disuelve colato de metilo **19** (500 mg, 1.2 mmol) en DMF seca y a la disolución resultante se añade tert-butildimetilclorosilano (0.85 g, 5.6 mmol) e imidazol (1 g, 14.6 mmol). La mezcla se agita durante 24 h. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida para obtener un aceite, el cual solidifica durante las siguientes 18 h. El sólido obtenido se recrystaliza con diisopropiléter para dar el esteroide **23** como un sólido blanco (380 mg, rendimiento aislado 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.97 (m, 1H, 7β-*H*), 3.84 (m, 1H 12β-*H*), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.43 (m, 1H, 3β-*H*), 1.00-2.40 (m, 24H), 0.93 (d, 3H, 21-*H*), 0.83 (s, 12H, C(CH₃)₃ + 19-CH₃), 0.64 (s, 3H, 18-CH₃), 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.1 (C(O)), 73.3 (12β-CH), 68.7 (7β-CH), 51.9 (CO₂CH₃), 47.5 (CH), 46.9 (C), 42.5 (CH), 41.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 40.0 (CH), 35.8 (CH₂), 35.5 (CH), 35.1 (CH₂), 34.9 (C), 31.4 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.2 (CH), 26.4 ((CH₃)₃Me₂Si), 23.5 (CH₂), 23.0 (19-CH), 18.7 ((CH₃)₃C(CH₃)₂Si), 17.7 (21-CH), 12.9 (18-CH), -4.2 ((CH₃)₂(CH₃)₃Si).

Capítulo 2

Catalizador **24**⁸¹

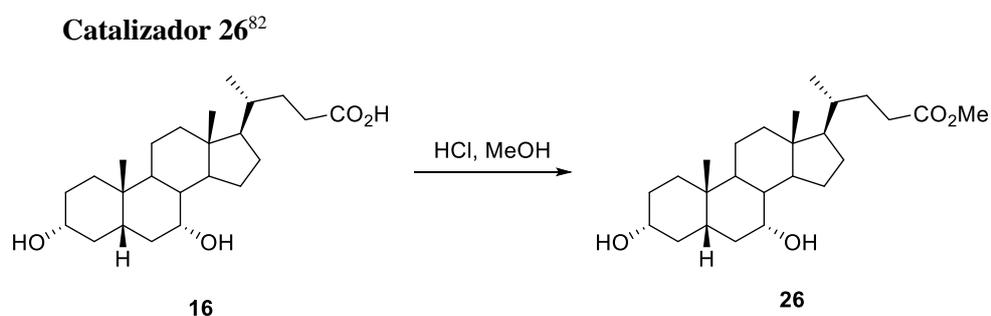


Se añade una disolución de ácido cólico **14** (15.03 g, 35 mmol) en THF seco (200 mL) gota a gota sobre una suspensión de LiAlH_4 (3.85 g, 100 mmol) en THF seco (100 mL) a 0 °C con una agitación vigorosa bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta hasta alcanzar el reflujo durante 12 horas. El crudo de reacción se trata con una disolución de NH_4Cl (ac. sat.) a temperatura ambiente. Seguidamente se acidifica con HCl 1N hasta alcanzar pH 1~2. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua y acetona para dar lugar a un sólido blanco. El sólido (17.4 g, 44.2 mmol) junto a trietilamina (11.8 g, 1166 mmol) se disuelven en THF seco (300 mL). A continuación, a la mezcla se añade una disolución de cloruro de metanosulfonilo (11.1 g, 97.2 mmol) en THF seco (100 mL) gota a gota a 0 °C. La disolución resultante se calienta lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la mezcla se trata con una disolución de NH_4Cl (ac. sat.). Los disolventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida y la fase acuosa restante se extrae con AcOEt . Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con Na_2SO_4 . La disolución se concentra a presión reducida y se obtiene un sólido. El sólido (25.6 g) se disuelve en THF seco y se le añade una disolución de LiAlH_4 (6.0 g, 158 mmol) en THF seco (300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 12 horas. El crudo de reacción se trata con NH_4Cl (ac. sat.) a temperatura ambiente y los disolventes orgánicos se eliminan bajo presión reducida. La fase acuosa se acidifica con HCl 1N hasta pH 1. Aparece un precipitado blanco que se filtra y se lava con agua y acetona. Se purifica mediante una cristalización con DCM /metanol para dar el esteroide **24** (12.8 g, rendimiento aislado 80%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.01 (s ancho, 1H), 2.20-1.80 (m, 5H), 1.78-1.00 (m, 23H), 0.98 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 0.90-0.85 (m, 6H), 0.70 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 72.8, 68.1, 47.0, 45.9, 42.8, 41.2, 39.1, 37.8, 37.1, 35.2, 34.5, 29.9, 27.7, 27.2, 27.2, 26.0, 22.8, 22.7, 20.7, 18.9, 16.9, 13.8, 11.9.

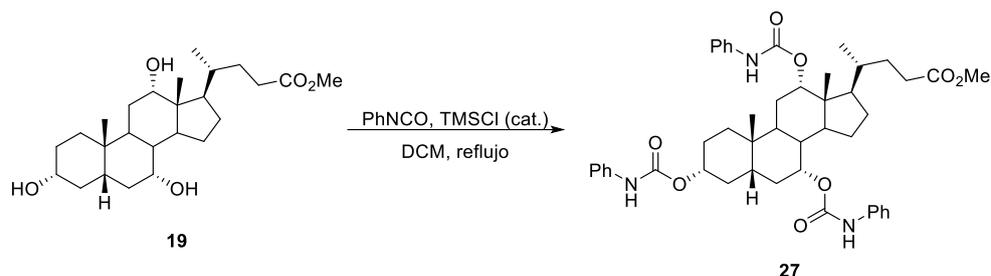


Se disuelve el ácido desoxicólico **15** (5 g, 12.7 mmol) en metanol (94 mL) y se añade gota a gota HCl concentrado (37%, 0.53 mL, 6.35 mmol). La mezcla de reacción se refluxe durante 8 horas. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y se obtiene el desoxicolato de metilo **25** como un sólido blanco (4.98 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.98 (m, 1H, 12β-*H*), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (m, 1H, 3β-*H*), 2.38 (m, 1H, 23-*H*), 2.24 (m, 1H, *CH*), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, 21-*H*), 0.91 (s, 3H, 19-*H*), 0.68 (s, 3H, 18-*H*). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.7 (C(O)), 73.0 (CH), 71.6 (CH), 51.4 (CH₃), 48.1 (CH), 47.1 (CH), 46.4 (C), 42.0 (CH), 36.3 (CH₂), 35.9 (CH), 35.2 (CH₂), 35.2 (CH), 34.0 (C), 33.5 (CH), 31.1 (CH₂), 30.8 (CH₂), 30.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.1 (CH₃), 17.2 (CH₃), 12.6 (CH₃).

Capítulo 2

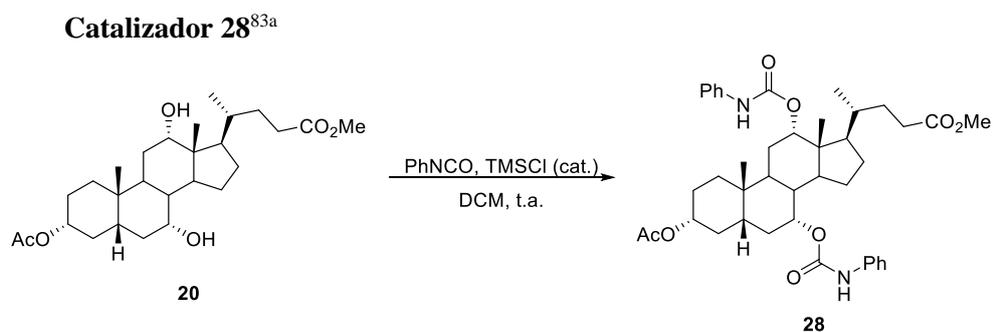


Se disuelve el ácido quenodesoxicólico **16** (5 g, 12.7 mmol) en metanol (94 mL) y se añade gota a gota HCl concentrado (37%, 0.53 mL, 6.35 mmol). La mezcla de reacción se refluxe durante 8 horas. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y se obtiene el quenodesoxicolato de metilo **26** como un sólido blanco (5.07 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.88 (m, 1H, 7 β -H), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.5 (m, 1H, 3 β -H), 0.96 (d, 3H, 21-CH₃), 0.92 (s, 3H, 19-CH₃), 0.67 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.36 (C(O)), 71.76 (3-CH), 68.26 (7-CH), 51.09 (OCH₃).

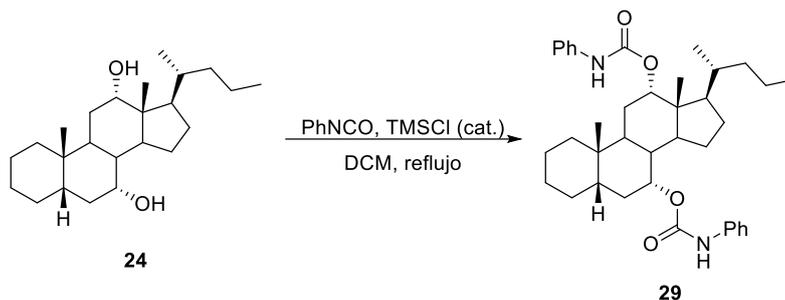
Catalizador **27**

Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N_2 , se disuelve colato de metilo **19** (800 mg, 1.90 mmol) en DCM seco (8 mL). A la disolución se añaden dos gotas de TMSCl recién destilado e isocianato de fenilo (0.93 mL, 1.02 g, 8.55 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida con una trampa de vacío. Al crudo obtenido se añaden 20 mL de DCM y se filtra para eliminar la materia insoluble. La disolución se lleva hasta sequedad, obteniéndose una espuma blanca que se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/1% AcOEt a DCM/2% AcOEt). Se obtiene el triscarbamato **27** como un sólido blanco (1.06 g, rendimiento aislado 72%). Previamente a su uso, el catalizador **27** fue liofilizado dos veces para eliminar agua y AcOEt incorporados en su cavidad. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.44-7.39 (m, 4H, ArH), 7.34-7.22 (m, 8H, ArH), 7.09-6.99 (m, 3H, ArH), 6.80 (s ancho, 1H, NH), 6.66 (s ancho, 1H, NH), 6.54 (s ancho, 1H, NH), 5.11 (s, 1H, CHOR), 4.96 (s, 1H, CHOR), 4.52 (m, 1H, CHOR), 3.61 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.34-2.27 (m, 1H, CH), 2.22-1.05 (m, 23H, $\text{CH}_2\text{s} + \text{CHs}$), 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.87 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.76 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.9 (CO_2CH_3), 153.4 (OC(O)NH), 153.3 (2 x OC(O)NH), 138.4 (ArC), 138.3 (ArC), 138.3 (ArC), 129.4 (ArCH), 129.4 (ArCH), 129.3 (ArCH), 123.8 (ArCH), 123.8 (ArCH), 123.7 (ArCH), 119.3 (C ancho, 2 x ArCH), 119.0 (ArCH), 76.9 (CHOR), 75.5 (CHOR), 72.5 (CHOR), 51.8 (CO_2CH_3), 47.8 (CH), 45.7 (C), 43.9 (CH), 41.1 (CH), 38.3 (CH), 35.3 (CH_2), 35.0 (CH), 35.0 (CH_2), 34.7 (C), 31.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.4 (CH), 27.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 12.6 (CH_3). MS (ESI⁺): m/z (%) = 818 (24) [$\text{M} + \text{K}$]⁺, 802 (100) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺. HRMS (ESI⁺): m/z calculada para [$\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8\text{Na}$]⁺ 802.4043, encontrada 802.4038.

Capítulo 2



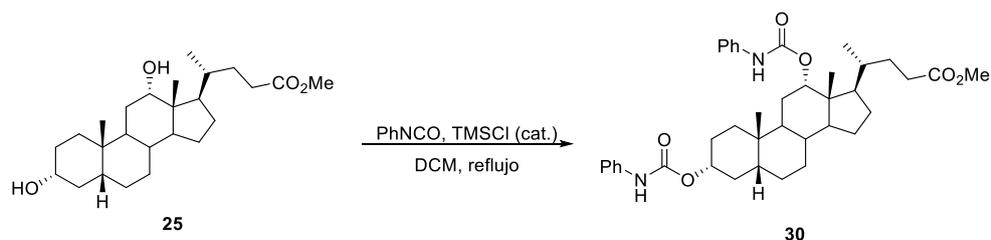
Se disuelve el esteroide **20** (260 mg, 0.56 mmol) en DCM seco y se añade una gota de TMSCl y isocianato de fenilo (123 μ L, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y se añade de nuevo isocianato de fenilo (123 μ L) agitando la reacción durante 24 horas más. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía de columna (Éter de petróleo/AcOEt, 3:1). Se obtiene el esteroide **28** como un sólido blanco (322 mg, rendimiento aislado 82%). ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.31-7.48 (m, 8H, ArH), 7.06-7.13 (m, 2H, ArH), 6.75 (s ancho, 1H, NH), 6.67 (s ancho, 1H, NH), 5.12 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.89 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.77 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.6, 170.3, 153.1, 152.9, 138.0, 129.0, 123.5, 118.6, 74.1, 71.9, 51.5, 47.4, 45.3, 43.6, 40.8, 37.9, 34.7, 34.6, 34.4, 31.5, 30.9, 30.7, 29.0, 27.1, 26.8, 25.8, 22.9, 22.5, 21.5, 17.5, 12.3.

Catalizador 29

Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N_2 , se disuelve el diol **24** (66 mg, 0.182 mmol) en DCM seco (1 mL). A la disolución se añade una gota de TMSCl recién destilado e isocianato de fenilo (44 μL , 48 mg, 0.40 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida con una trampa de vacío. Se forma una espuma blanca que se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/DCM, 1:1). Se obtiene el biscarbamato **29** como un sólido blanco (63 mg, rendimiento aislado 58%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47-7.44 (m, 4H, ArH), 7.36-7.32 (m, 4H, ArH), 7.09 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, ArH), 6.65 (s, 1H, NH), 6.56 (s, 1H, NH), 5.15 (s, 1H, CHOR), 4.94 (s, 1H, CHOR), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.88 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.83 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.78 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.2 (2 x OC(O)NH), 138.5 (2 x ArC), 129.3 (ArCH), 123.7 (ArCH), 119.1 (C ancho, 2 x ArCH), 77.2 (CHOR), 72.9 (CHOR), 48.3 (CH), 45.6 (C), 43.9 (CH), 43.0 (CH), 38.4 (CH_2), 38.3 (CH), 37.5 (CH_2), 35.4 (C), 35.3 (CH), 32.2 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.3 (CH), 27.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 23.6 (CH_3), 23.3 (CH_2), 21.7 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.2 (CH_3), 14.8 (CH_3), 12.6 (CH_3). MS (ESI $^+$): m/z (%) = 639 (11) $[\text{M} + \text{K}]^+$, 623 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para $[\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 623.3825, encontrada 623.3811.

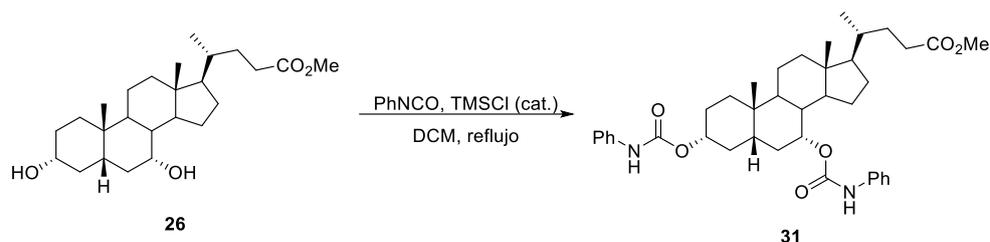
Capítulo 2

Catalizador **30**¹⁷⁶



Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂, se disuelve desoxicolato de metilo **25** (240 mg, 0.59 mmol) en DCM seco (2.5 mL). A la disolución se añade una gota de TMSCl recién destilado e isocianato de fenilo (0.14 mL, 155 mg, 1.30 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida con una trampa de vacío. Se forma una espuma blanca que se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/1% AcOEt). Se obtiene el biscarbamato **30** como un sólido blanco (200 mg, rendimiento aislado 50%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, *ArH*), 7.35-7.28 (m, 6H, *ArH*), 7.10-7.02 (m, 2H, *ArH*), 6.73 (s, 1H, *NH*), 6.48 (s, 1H, *NH*), 5.11 (s, 1H, 12β-*H*), 4.70-4.65 (m, 1H, 3β-*H*), 3.64 (s, 3H, *OCH*₃), 0.93 (s, 3H, 19-*CH*₃), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, 21-*CH*₃), 0.76 (s, 3H, 18-*CH*₃).

¹⁷⁶ Zhao, Z.-G.; Liu, X.-L.; Chen, Y.; Shi, Z.-C. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 481–484.

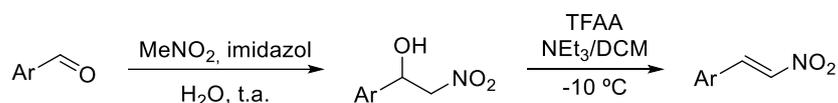
Catalizador **31**

Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N_2 , se disuelve quenodesoxicolato de metilo **26** (240 mg, 0.59 mmol) en DCM seco (2.5 mL). A la disolución se añade una gota de TMSCl recién destilado seguido de isocianato de fenilo (0.14 mL, 155 mg, 1.30 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida con una trampa de vacío. Se forma una espuma blanca que se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/1% AcOEt). Se obtiene el biscarbamato **31** como un sólido blanco (215 mg, rendimiento aislado 56%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.33-7.26 (m, 4H, ArH), 7.05 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, ArH), 6.75 (s ancho, 1H, NH), 6.58 (s ancho, 1H, NH), 4.89 (s, 1H, CHOR), 4.57 (m, 1H, CHOR), 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.39-2.32 (m, 1H, CH), 2.26-2.18 (m, 1H, CH), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.92 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.65 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.0 (CO_2CH_3), 153.7 (OC(O)NH), 153.5 (OC(O)NH), 138.7 (ArC), 138.3 (ArC), 129.4 (ArCH), 129.2 (ArCH), 123.6 (ArCH), 123.4 (ArCH), 118.9 (ArCH), 118.8 (ArCH), 75.7 (CHOR), 72.4 (CHOR), 56.0 (CO_2CH_3), 51.8 (CH), 50.7 (CH), 42.9 (C), 40.9 (CH), 39.6 (CH_2), 38.3 (CH), 35.5 (CH), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.9 (C), 34.3 (CH), 32.0 (CH_2), 31.3 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.8 (CH_2), 22.8 (CH_3), 20.9 (CH_2), 18.6 (CH_3), 12.0 (CH_3). MS (ESI $^+$): m/z (%) = 683 (12) [$\text{M} + \text{K}$] $^+$, 667 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 645 (4) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. HRMS (ESI $^+$): m/z calculada para [$\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$] $^+$ 667.3723, encontrada 667.3718.

Capítulo 2

Nitroalquenos **33a-j**

Los nitroalquenos **33a-f** y **33i-j** fueron adquiridos a Aldrich y se emplearon sin requerir alguna purificación. Los nitroalquenos **33g** y **33h** se prepararon siguiendo los procedimientos de la literatura,¹⁷⁷ resumidos en el siguiente esquema:



Procedimiento estándar para la síntesis de aductos de Michael enantioenriquecidos **34a-j** (PE2)

Se disuelve el nitroalqueno aromático **33a-j** (0.2 mmol) y el esteroide **27** en tolueno seco (1.6 mL) a -78 °C. Posteriormente se añade malonato de dimetilo **32** (0.6 mmol) y NEt₃ seca (0.2 mmol). Las mezclas de reacción se agitan durante 72 h (a menos que se indique otro tiempo de reacción) y se tratan con 2 mL de NH₄Cl (ac. sat.). El crudo orgánico se extrae con DCM (2 x 10 mL) y se seca con Na₂SO₄. Los volátiles se eliminan bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose los productos **34a-j** analíticamente puros.

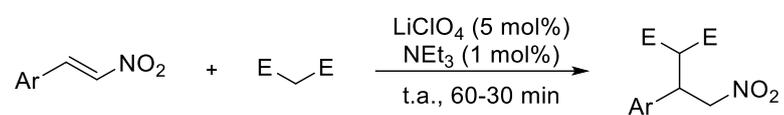
Procedimiento estándar para la síntesis del aducto de Michael enantioenriquecido **34a** a escala de 2 mmol (PE3)

En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve nitroestireno **33a** (298 mg, 2 mmol) y el esteroide **27** (234 mg, 0.3 mmol) en tolueno seco (16 mL) a -78 °C. Posteriormente se añade malonato de dimetilo **32** (793 mg, 0.69 mL, 6 mmol) y NEt₃ seca (202 mg, 0.28 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 72 h y se trata con 20 mL de NH₄Cl (ac. sat.). El crudo orgánico se extrae con DCM (2 x 30 mL) y se seca con Na₂SO₄. Los volátiles se eliminan bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose el producto deseado **34a** (533 mg, rendimiento aislado 95%) analíticamente puros y 91% *ee* determinado por HPLC.

¹⁷⁷ (a) Phukan, M.; Jyoti Borah, K.; Borah, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3068–3073; (b) Ferraro, A.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1561–1565.

Procedimiento estándar para la síntesis de aductos de Michael racémicos 34a-j (PE4)

Los productos racémicos **34a-j** necesarios para los análisis en cromatografía de HPLC se obtuvieron mediante el procedimiento sintético reportado en la literatura,¹⁷⁸ resumido en el siguiente esquema:

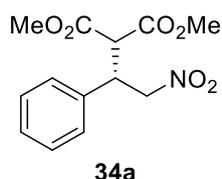


¹⁷⁸ Saidi, M. R.; Azizi, N.; Akbari, E.; Ebrahimi, F. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, 292, 44–48.

Capítulo 2

Caracterización de los compuestos 34a-j

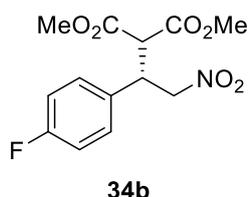
(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-feniletíl)malonato (34a)¹⁷⁹



Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (53 mg, rendimiento aislado 94%, 91% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.36-7.21 (m, 5H, ArH), 4.96-4.84 (m, 2H, CH₂), 4.28-4.21 (m, 1H, CH), 3.86 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.2 (CO₂), 167.6 (CO₂), 136.4 (ArC), 129.4 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.2 (ArCH), 77.6 (CH₂), 55.1 (CH), 53.4 (CH₃), 53.2 (CH₃), 43.3 (CH).

El producto **34a** se obtuvo con un máximo de 91% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, λ = 220 nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-fluorofenil)-etil)malonato (34b)¹⁸⁰



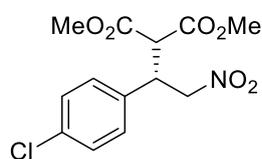
Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (50 mg, rendimiento aislado 84%, 90% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.24-7.18 (m, 2H, ArH), 7.01 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 4.94-4.79 (m, 2H, CH₂), 4.27-4.19 (m, 1H, CH), 3.83 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.0 (CO₂), 167.4 (CO₂), 162.8 (d, *J* = 247.9 Hz, ArC), 132.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 116.4 (d, *J* = 21.7 Hz), 77.7 (CH₂), 55.0, 53.4, 53.3, 42.6 (CH). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -113.1 (ArF).

¹⁷⁹ Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.

¹⁸⁰ Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148–11149.

El producto **34b** se obtuvo con un máximo de 90% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-clorofenil)-etil)malonato (34c)¹⁷⁹

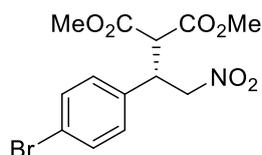


34c

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (62 mg, rendimiento aislado 99%, 89% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.18 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 4.94-4.80 (m, 2H, CH₂), 4.26-4.18 (m, 1H, CH), 3.82 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.9 (CO₂), 167.4 (CO₂), 135.0 (ArC), 134.8 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.6 (ArCH), 77.5 (CH₂), 54.8, 53.5, 53.3, 42.7.

El producto **34c** se obtuvo con un máximo de 89% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-bromofenil)-etil)malonato (34d)¹⁷⁹



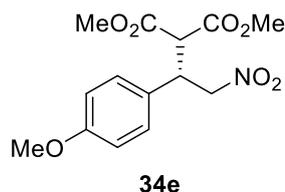
34d

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (58 mg, rendimiento aislado 80%, 90% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.12 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 4.94-4.80 (m, 2H, CH₂), 4.25-4.17 (m, 1H, CH), 3.82 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.9 (CO₂), 167.4 (CO₂), 135.5 (ArC), 132.6 (ArCH), 129.9 (ArCH), 122.9 (ArC), 77.4 (CH₂), 54.8, 53.5, 53.3, 42.7 (CH).

El producto **34d** se obtuvo con un máximo de 90% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, 25 °C.

Capítulo 2

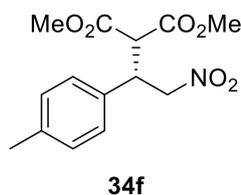
(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-metoxifenil)-etil)malonato (**34e**)¹⁷⁹



Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (47 mg, rendimiento aislado 76%, 80% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar*H*), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar*H*), 4.92-4.78 (m, 2H, CH₂), 4.22-4.15 (m, 1H, CH), 3.82 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.2 (CO₂), 167.6 (CO₂), 159.8 (ArC), 129.3 (ArCH), 128.2 (ArC), 114.7 (ArCH), 78.0 (CH₂), 55.5, 55.2, 53.3, 53.2, 42.6 (CH).

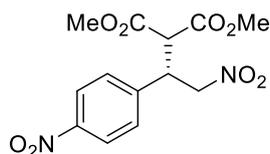
El producto **34e** se obtuvo con un máximo de 80% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, λ = 220 nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-metilfenil)-etil)malonato (**34f**)¹⁷⁹



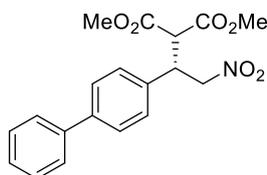
Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (38 mg, rendimiento aislado 65%, 85% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.11 (m, 4H, Ar*H*), 4.94-4.81 (m, 2H, CH₂), 4.24-4.16 (m, 1H, CH), 3.84 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.2 (CO₂), 167.6 (CO₂), 138.5 (ArC), 133.3 (ArC), 130.1 (ArCH), 128.0 (ArCH), 77.9 (CH₂), 55.2, 53.3, 53.2, 42.9 (CH), 21.4 (CH₃).

El producto **34f** se obtuvo con un máximo de 80% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)-etil)malonato (34g)¹⁸¹**34g**

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (64 mg, rendimiento aislado 98%, 82% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 5.00-4.88 (m, 2H, CH₂), 4.41-4.33 (m, 1H, CH), 3.88 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (CO₂), 167.1 (CO₂), 148.2 (ArC), 143.9 (ArC), 129.5 (ArCH), 124.5 (ArCH), 110.3 (CH₂), 54.5, 53.7, 53.5, 42.8 (CH).

El producto **34g** se obtuvo con un máximo de 82% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 80:20), flujo 1.0 mL/min, λ = 210 nm, 25 °C.

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(4-fenilfenil)-etil)malonato (34h)¹⁸²**34h**

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (71 mg, rendimiento aislado 99%, 85% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.58-7.54 (m, 4H, ArH), 7.46-7.41 (m, 2H, ArH), 7.37-7.30 (m, 3H, ArH), 5.01-4.88 (m, 2H, CH₂), 4.35-4.27 (m, 1H, CH), 3.92 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.1 (CO₂), 167.5 (CO₂), 141.4 (ArC), 140.4 (ArC), 135.4 (ArC), 129.1 (ArCH), 128.6 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.3 (ArCH), 77.6 (CH₂), 55.0 (CH₃), 53.3 (CH₃), 53.2 (CH₃), 42.9 (CH).

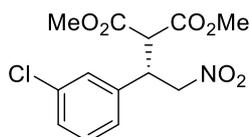
El producto **34h** se obtuvo con un máximo de 85% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 85:15), flujo 1.0 mL/min, λ = 220 nm, 25 °C.

¹⁸¹ Li, X. J.; Liu, K.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J. A. *Synlett* **2008**, 3242–3246.

¹⁸² Yang, L.; Zhao, L.; Zhou, Z.; He, C.; Sun, H.; Duan, C. *Dalt. Trans.* **2017**, 46, 4086–4092.

Capítulo 2

(S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(3-clorofenil)-etil)malonato (**34i**)¹⁸³

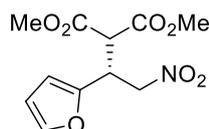


34i

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (61 mg, rendimiento aislado 96%, 86% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.26 (m, 2H, ArH), 7.24 (s ancho, 1H, ArH), 7.16-7.11 (m, 1H, ArH), 4.96-4.82 (m, 2H, CH₂), 4.26-4.19 (m, 1H, CH), 3.83 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.9 (CO₂), 167.3 (CO₂), 138.6 (ArC), 135.2 (ArC), 130.6 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.5 (ArCH), 126.4 (ArCH), 77.3 (CH₂), 54.8, 53.5, 53.3, 42.8 (CH).

El producto **34i** se obtuvo con un máximo de 86% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel AD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, λ = 220 nm, 25 °C.

(R)-dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonato (**34j**)¹⁷⁹



34j

Preparado siguiendo **PE2**. Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (38 mg, rendimiento aislado 71%, 73% ee). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.34 (m, 1H, ArH), 6.29 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.9 Hz, ArH), 6.22 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, ArH), 4.96-4.84 (m, 2H, CH₂), 4.42-4.35 (m, 1H, CH), 3.94 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.8 (CO₂), 167.5 (CO₂), 149.7 (ArC), 143.2 (ArCH), 110.9 (ArCH), 108.8 (ArCH), 75.6 (CH₂), 53.4, 53.4, 53.0, 37.2 (CH).

El producto **34j** se obtuvo con un máximo de 71% ee. La pureza óptica se determinó mediante HPLC con una columna chiracel OD-H (Hexano/2-propanol 90:10), flujo 1.0 mL/min, λ = 220 nm, 25 °C.

¹⁸³ García-García, P.; Zagdoun, A.; Copéret, C.; Lesage, A.; Díaz, U.; Corma, A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2006.

D. Capítulo 3

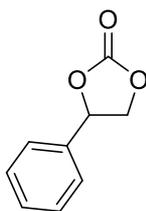
Procedimiento estándar para la síntesis de carbonatos cíclicos **41a-g** empleando el catalizador **31** y TBABr (PE5)

Dentro de un matraz de 10 mL, el esteroide **31** (0.01 equiv.) y TBABr (0.025 equiv.) se suspenden en 200 μ L del correspondiente epóxido **40a-g** (1 equiv.). Se acopla un refrigerante a la boca del matraz y se cierra su salida con un septum, donde se inserta un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agita y se calienta a 80 °C con un baño de aceite durante 24 h bajo 1 atm de CO₂. La conversión del epóxido **40** al correspondiente carbonato cíclico **41** se determina mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción, los cuales se purifican mediante cromatografía de columna (Hexano/Et₂O), obteniéndose los productos **41a-g** analíticamente puros.

Capítulo 3

Caracterización de los compuestos 41a-g

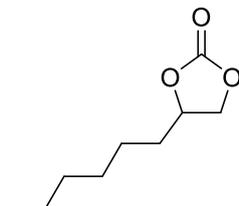
4-fenil-1,3-dioxolan-2-ona (41a)¹⁶²



41a

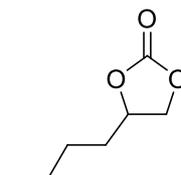
Preparado siguiendo **PE5**, a partir de óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 2:1). Se obtuvo un sólido blanco (275 mg, rendimiento aislado 96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48-7.41 (m, 3H, ArH), 7.38-7.35 (m, 2H, ArH), 5.68 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 4.80 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 4.35 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C(O)), 135.9 (C), 129.9 (ArCH), 129.4 (ArCH), 126.0 (ArCH), 78.1 (CH), 71.3 (CH₂).

4-hexil-1,3-dioxan-2-ona (41b)¹⁶²

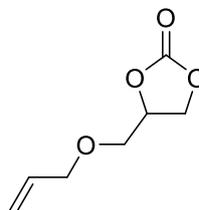


41b

Preparado siguiendo **PE5**, a partir de 1,2-epoxioctano **40b** (200 μ L, 168 mg, 1.31 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 2:1). Se obtuvo un aceite incoloro (200 mg, rendimiento aislado 89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.74-4.64 (m, 1H, CH), 4.51 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, CH), 4.05 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, CH), 1.79-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.27 (m, 8H, 4 x CH₂), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C(O)), 77.2 (CH), 69.5 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃).

4-butil-1,3-dioxan-2-ona (41c)¹⁶²**41c**

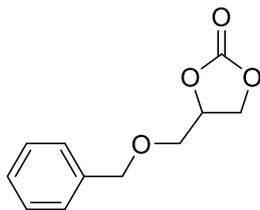
Preparado siguiendo **PE5**, a partir de 1,2-epoxihexano **40c** (200 μ L, 166 mg, 1.66 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 1:1). Se obtuvo un aceite incoloro (161 mg, rendimiento aislado 67%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.75-4.65 (m, 1H, CH), 4.52 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 4.07 (dd, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz, CH), 1.87-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 0.92 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C(O)), 77.2 (CH), 69.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

4-aliloximetil-1,3-dioxan-2-ona (41d)¹⁶²**41d**

Preparado siguiendo **PE5**, a partir de alilglicidiléter **40d** (200 μ L, 192 mg, 1.69 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 1:1). Se obtuvo un aceite incoloro (244 mg, rendimiento aislado 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.93-5.80 (m, 1H, CH₂=CH), 5.31-5.20 (m, 2H, CH₂=CH), 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.52-4.37 (m, 2H, CH₂), 4.06-4.04 (m, 2H, CH₂), 3.71-3.66 (dd, 1H, J = 11.0, 3.9 Hz, CH), 3.63-3.58 (dd, 1H, J = 11.1, 3.8 Hz, CH). ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.0 (C(O)), 133.8 (CH=CH₂), 118.1 (CH₂=CH), 75.1 (CH), 72.7 (CH₂), 69.0 (CH₂), 66.4 (CH).

Capítulo 3

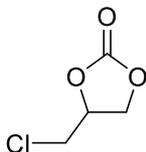
4-((Benziloxi)metil)-1,3-dioxan-2-ona (41e)¹⁶²



41e

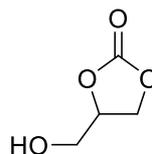
Preparado siguiendo **PE5**, a partir de bencilglicidiléter **40e** (200 μ L, 215 mg, 1.31 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 1:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (250 mg, rendimiento aislado 94%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.29 (m, 5H, ArH), 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.65-4.55 (m, 2H, CH₂), 4.49 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 4.41-4.37 (m, 1H, CH), 3.74-3.69 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.8 Hz, CH), 3.64-3.60 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.8 Hz, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.1 (C(O)), 137.1 (ArC *ipso*), 128.7 (ArC), 128.2 (ArC), 127.9 (ArC), 75.1 (CH), 73.8 (CH₂), 68.9 (CH₂), 66.4 (CH₂).

4-(Clorometil)-1,3-dioxolan-2-ona (41f)¹⁶²



41f

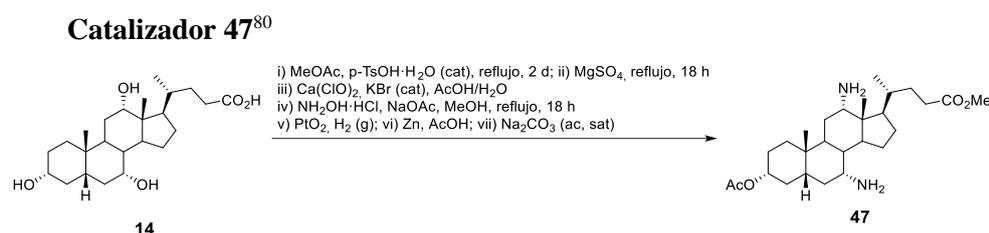
Preparado siguiendo **PE5**, a partir de epiclorohidrina **40f** (200 μ L, 234 mg, 2.56 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 1:1). Se obtuvo un aceite incoloro (220 mg, rendimiento aislado 63%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.00-4.92 (m, 1H, CH), 4.59 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, CH), 4.43-4.38 (m, 1H, CH), 3.81-3.70 (m, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.3 (C(O)), 74.4 (CH), 67.1 (CH₂), 43.7 (CH₂).

4-(Hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona (41g)¹⁶²**41g**

Preparado siguiendo **PE5**, a partir de glicidol **40g** (200 μ L, 223 mg, 3.02 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/Et₂O, 1:1). Se obtuvo un aceite incoloro (262 mg, rendimiento aislado 73%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.56-4.44 (m, 2H, CH₂), 4.02-3.97 (m, 1H, CH), 3.74-3.69 (m, 1H, CH), 2.47 (s ancho, 1H, OH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.5 (C(O)), 76.7 (CH), 65.9 (CH₂), 61.8 (CH₂).

E. Capítulo 4

Procedimientos sintéticos y caracterización de los catalizadores 47-58

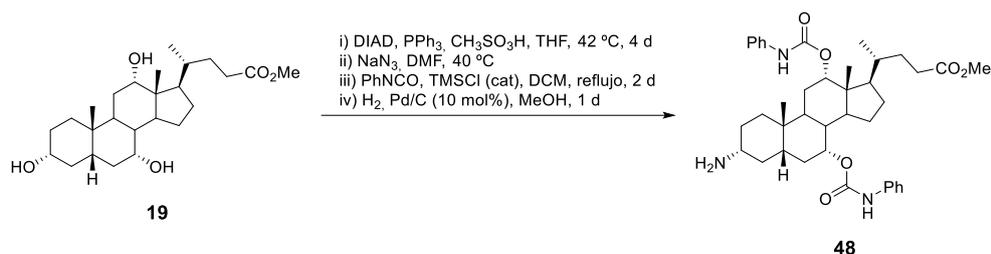


Se suspenden ácido cólico **14** (10 g, 24.48 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0.5 g, 2.45 mmol) en acetato de metilo (120 mL). La mezcla se refluxe durante 48 h y se deja que alcance la temperatura ambiente. A la disolución amarilla obtenida se añade Mg₂SO₄ (3.24 g, 26.92 mmol) y la mezcla resultante se refluxe durante 18 h. Se adiciona una disolución de NaHCO₃ (211 mg, 2.45 mmol) en H₂O (2.4 mL) gota a gota. La mezcla se filtra a través de gel de sílice y se lava con AcOEt (3 x 15mL). La disolución obtenida se lleva a sequedad bajo presión reducida. Se genera una espuma blanca que se purifica mediante una recristalización con AcOEt/hexano. Se obtiene el diol **51** como un sólido blanco (10.6 g). Se disuelve el diol **51** (10 g, 21.53 mmol) y unos pocos cristales de KBr en ácido acético (87 mL). A la mezcla resultante se le añade gota a gota una disolución de Ca(ClO)₂ (7.07 g, 32.3 mmol) en H₂O (100 mL) a 0 °C. El crudo de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se adiciona sobre una mezcla de agua y hielo bajo una agitación vigorosa. El sólido obtenido se filtra y se lava con H₂O para dar lugar a la dicetona **52** (9.8 g). Se suspenden la dicetona **52** (5 g, 10.86 mmol), acetato de sodio (4.45 g, 54.28 mmol) e hidroxilamina (2.26 g, 32.57 mmol) en metanol (109 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 h. Se obtiene una suspensión pálida que se enfría para generar un precipitado. Se recoge el sólido mediante filtración y se suspende en agua para volver a ser filtrado. El sólido blanco obtenido se corresponde con la bisoxima **53** (4.65 g). Una mezcla de bisoxima **53** (1.50 g, 3.06 mmol) y óxido de platino (IV) hidratado (catalizador de Adams) (150 mg) se agita en ácido acético glacial (6.5 mL) bajo 1 atm de H₂ durante 3 días a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador y el crudo se lava con ácido acético. Se añade zinc en polvo (3.00 g, 45.89 mmol) a la disolución resultante y la mezcla se agita durante 4 días a temperatura ambiente. A continuación, se retira el zinc mediante filtración. Los disolventes y los volátiles se eliminan bajo presión reducida, obteniéndose un aceite denso incoloro. Se añade una disolución de Na₂CO₃ (ac. sat.) hasta alcanzar un pH básico. Se obtiene una espuma blanca que se filtra, se lava minuciosamente con agua destilada y se seca, dando

lugar a la bisamina **47** como un sólido blanco (1.00 g, rendimiento aislado 71%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.59-4.49 (m, 1H, $3\beta\text{-H}$), 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.16 (s ancho, 1H, $7\beta\text{-H}$), 3.09 (s ancho, 1H, $12\beta\text{-H}$), 2.00 (s, 3H, CH_3CO_2), 0.95 (d, 3H, $J = 5.9$ Hz, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.72 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.7 (CO_2CH_3), 170.9 (CH_3CO_2), 74.5 (CH), 54.1 (CH), 51.6 (CH), 47.9 (CH), 47.7 (CH), 46.3 (C), 42.0 (CH), 41.7 (CH), 39.7 (CH), 36.1 (CH_2), 35.3 (CH), 35.2 (CH_2), 35.1 (C), 34.8 (C), 31.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.4 (C), 27.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.1 (CH), 23.7 (CH_2), 22.8 (CH_3), 21.6 (CH_3CO_2), 17.3 (CH_3), 13.7 (CH_3).

Capítulo 4

Catalizador 48

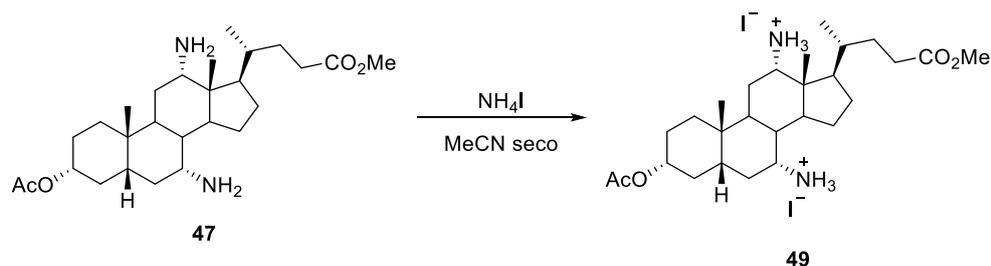


Se disuelven colato de metilo **19** (1.00 g, 2.37 mmol) y trifenilfosfina (1.87 g, 7.11 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de N₂. Se añade ácido metanosulfónico (0.46 g, 4.74 mmol) sobre la disolución y la mezcla resultante se calienta a 40 °C. Una vez alcanzada la temperatura se añade lentamente DIAD (1.44 g, 1.4 mL, 7.11 mmol) con agitación durante 10 minutos. Se genera una disolución ligeramente amarillenta que evoluciona a una suspensión blanca pasados 15 minutos. La mezcla resultante se agita a 40 °C durante 4 días. Posteriormente, se filtra la suspensión y el residuo resultante se lava varias veces con THF (3 x 15 mL). Los disolventes se eliminan bajo presión reducida dando lugar a un sólido aceitoso anaranjado. Se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 1:3), obteniéndose un sólido blanco espumoso **54** (1.00g, 2.00 mmol). Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve el sólido **54** (1.00g, 2.00 mmol) en DMF seca (10 mL). Se añade la azida de sodio (1.30 g, 20.00 mmol), generando una suspensión blanca. La mezcla se agita a 48 °C durante 2 días. El crudo de reacción se extrae con Et₂O (3 x 25 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavan con agua-hielo y se seca con MgSO₄. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y se obtiene un sólido espumoso blanco. Se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 3:1) y se obtiene un sólido blanco **55** (0.34 g, 0.76 mmol). Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂, se disuelve el esteroide obtenido **55** (1.00 g, 2.23 mmol) en DCM seco (9.0 mL). Se añade una gota de TMSCl recién destilado, seguido de isocianato de fenilo (0.61 mL, 0.66 g, 5.58 mmol) a la disolución. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 48 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida con una trampa de vacío. Se obtiene un sólido amarillo viscoso. El sólido se disuelve en la cantidad mínima de DCM (15 mL) y la disolución se enfría a 0 °C durante 5 minutos, apareciendo una suspensión. Se elimina el sólido mediante filtración y los disolventes se eliminan bajo presión reducida. Esta operación se repite 3 veces. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtiene un sólido blanco **56** (1.07 g, 1.56 mmol). El sólido obtenido **56** (0.817 g, 1.19 mmol) se disuelve en metanol seco (12 mL). Se añade cuidadosamente Pd/C (80 mg) para dar lugar a una disolución negra. Se purga el sistema con H₂ (g) y se

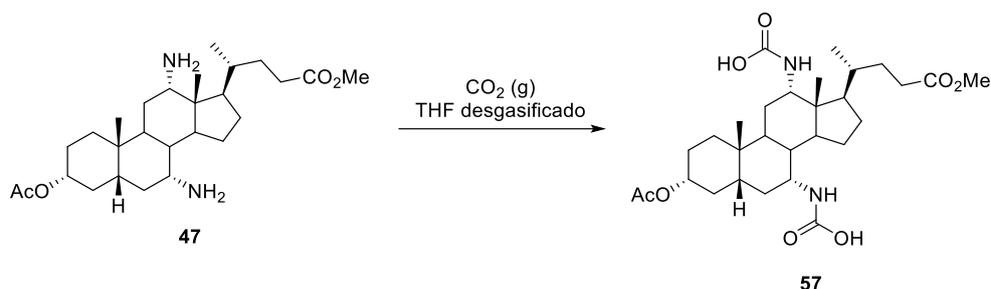
deja reacción bajo atmósfera de H₂ durante 1 hora. Se monitoriza el progreso de la reacción mediante TLC (DCM, 4% MeOH). El crudo de la reacción se filtra sobre celita y se lava con metanol seco (3 x 10 mL). Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y se obtiene el esteroide **47** como un sólido blanco (0.762 g, 1.15 mmol). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.51 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.33 (t, 4H, *J* = 8.2 Hz, Ar*H*), 7.06 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H*), 5.14 (s, 1H, NH), 4.92 (s, 1H, NH), 3.61 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.51 (s ancho, 2H, NH₂), 0.91 (s, 3H, 19-CH₃), 0.88 (d, 3H, *J* = 9 Hz, 21-CH₃), 0.76 (s, 3H, 18-CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.9 (CO₂CH₃), 153.5 (NHCO₂), 153.4 (NHCO₂), 138.9 (ArC), 138.6 (ArC), 129.3 (ArCH), 123.5 (ArCH), 123.4 (ArCH), 119.1 (ArCH), 118.8 (ArCH), 76.5 (CHOR), 72.0 (CHOR), 51.7 (CO₂CH₃), 51.4 (CHNH₂), 47.8 (CH), 45.6 (C), 43.8 (CH), 42.3 (CH), 38.3 (CH), 35.6 (CH₂), 35.0 (CH), 34.7 (C), 31.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 29.2 (CH), 27.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.3 (CH₂), 22.9 (CH₃), 17.9 (CH₃), 12.6 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 628 (1) [M + Na]⁺, 698 (1) [M + K]⁺, 660 (100) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para [C₃₉H₅₃N₃O₆H]⁺ 660.4007, encontrada 660.4009.

Capítulo 4

Catalizador 49



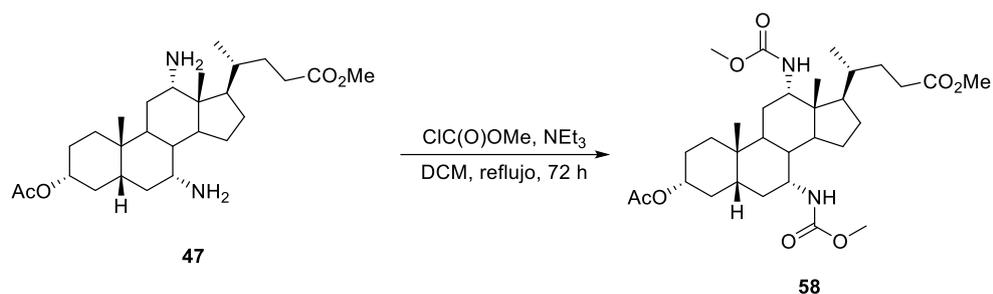
En un matraz de 10 mL, se disuelve el esteroide **47** (200 mg, 0.43 mmol) y NH_4I (127.8 mg, 0.88 mmol) en acetonitrilo seco (4.3 mL). La mezcla se refluje durante 8 horas. Seguidamente, se eliminan el disolvente y los volátiles bajo presión reducida. Se obtiene el catalizador **49** como un sólido amarillo (304 mg, rendimiento aislado 98%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 7.59 (m, 6H, 2 x NH_3), 4.51 (m, 1H, 3 β -H), 3.65 (s, 1H), 3.58 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.41-1.06 (m, 31H), 0.96 (d, 3H, $J = 5.7$ Hz, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 174.7 (CO_2CH_3), 170.6 (CH_3CO_2), 74.1 (CH), 55.3 (CH), 52.2 (CH), 49.4 (CH), 47.8 (CH), 45.1 (C), 42.0 (CH), 40.3 (CH), 36.4 (CH), 36.1 (CH), 35.3 (C), 35.2 (CH_2), 35.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.3 (CH_3), 24.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.0 (CH_3), 22.0 (CH_3), 17.4 (CH_3), 13.4 (CH_3). MS (ESI $^-$): m/z (%) = 127 (100) [I] $^-$, 381 (21) [I_3] $^-$, 717 (4) [$\text{M} - \text{H}$] $^-$. HRMS (ESI $^-$) m/z : [$\text{M} - \text{H}$] $^-$, calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4\text{I}_2$ 717.1631, encontrada 717.1631. MS (ESI $^+$): m/z (%) = 463 (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 232 (20) [$\text{M} + 2\text{H}$] $^{2+}$. HRMS (ESI $^+$) m/z : [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4$ 463.3536, encontrada 463.3530.

Catalizador 57

Se suspende la bisamina **47** (100 mg, 0.22 mmol) en THF desgasificado y recién destilado (10.8 mL) y la suspensión se pasa a través de filtros de jeringa de 13 mm (0.2 μm PTFE) hasta obtener una disolución limpia. La disolución se transfiere a un matraz de 25 mL cerrado con un septum y se desgasifica mediante 3 ciclos congelación-descongelación. Se enfría a 0 °C y se satura con CO₂. Se observa la formación de un precipitado blanco. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 12 horas en atmósfera de CO₂. Se deja que el precipitado se deposite y se retira la disolución sobrenadante. El sólido se seca con una corriente continua de CO₂ hasta evaporar el THF por completo. Se obtiene el ácido biscarbámico **57** como un sólido blanco (55 mg, rendimiento aislado 47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10.28 (s, 2H, NHCO₂H), 6.84 (s, 1H, NHCO₂H), 6.81 (s, 1H, NHCO₂H), 4.46 (m, 1H, 3 β -H), 3.83 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, 12 β -H), 3.57 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.43 (s ancho, 1H, 7 β -H), 2.34-1.98 (m, 9H), 1.82-1.11 (m, 24H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.86 (s, 3H, CH₃), 0.84 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 0.70 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 174.6 (C(O)O), 170.5 (C(O)O), 157.5 (C(O)NH), 157.3 (C(O)NH), 107.9 (C), 74.8 (CH), 53.7 (CH), 52.1 (CH), 48.7 (CH), 47.9 (CH), 45.3 (C), 43.9 (CH), 41.8 (CH), 37.1 (CH), 35.4 (CH₂), 35.1 (CH), 35.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 27.8 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.9 (CH₃), 22.0 (CH₃), 18.4 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Capítulo 4

Catalizador 58



Dentro de un matraz Schlenk bajo atmósfera de N_2 , se disuelve el esteroide **47** (200 mg, 0.43 mmol) en DCM seco (1 mL). Se añade NEt_3 (0.18 mL, 130.7 mg, 1.30 mmol) y se enfría la disolución a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añade gota a gota una disolución de cloroformato de metilo (0.10 mL, 122.3 mg, 1.30 mmol) en 1.2 mL de DCM seco. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 72 horas. Se trata la mezcla resultante con HCl 0.1 N y la fase orgánica obtenida se seca con Na_2SO_4 y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/ Et_2O , 5:1). Se obtiene el biscarbamato **58** como un sólido blanco (23 mg, rendimiento aislado 10%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.87 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, NH), 5.68 (s, 1H, NH), 5.55 (s, 1H, NH), 4.55 (m, 1H, CH), 4.07 (m, 1H, CH), 3.72-3.62 (m, 12H, 4 x OCH_3), 2.42 (m, 1H, CH), 2.26 (m, 1H, CH), 2.16-0.83 (m, 32H), 0.79 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 177.0 (C(O)), 170.5 (C(O)), 158.0 (C(O)), 156.7 (C(O)), 77.5 (C), 74.5 (CH), 53.8 (CH), 52.4 (CH), 52.1 (OCH_3), 51.9 (CH), 49.6 (CH), 48.0 (CH), 45.1 (OCH_3), 44.7 (CH), 41.5 (OCH_3), 37.3 (CH), 35.7 (CH), 35.3 (C), 35.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.8 (CH_3), 28.2 (CH), 27.3 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.0 (CH), 22.6 (CH), 21.6 (CH_3), 17.6 (CH_3), 13.8 (CH_3).

Procedimiento estándar para la síntesis de carbonatos cíclicos 41a-g empleando el catalizador 47 y TBAI (PE6)

Dentro de un matraz de 10 mL, el esteroide **47** (0.01 equiv.) y TBAI (0.01 equiv.) se suspenden en 200 μ L del correspondiente epóxido **40a-g** (1 equiv.). Se acopla un refrigerante a la boca del matraz y se cierra su salida con un septum, donde se inserta un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agita y se calienta a 80 °C con un baño de aceite durante 24 h bajo 1 atm de CO₂. La conversión del epóxido **40** al correspondiente carbonato cíclico **41** se determina mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción, los cuales se purifican mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt), obteniéndose los productos **41a-g** analíticamente puros.

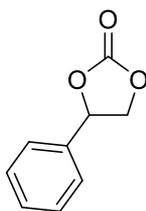
Procedimiento estándar para la síntesis del carbonato cíclico 41a a gran escala empleando el catalizador 47 y TBAI (PE7)

Dentro de un matraz de 50 mL, el esteroide **47** (40.6 mg, 88 μ mol) y TBAI (32.4 mg, 88 μ mol) se suspenden en 1 mL de óxido de estireno **41a** (1.05 g, 8.77 mmol). Se acopla un refrigerante a la boca del matraz y se cierra su salida con un septum, donde se inserta un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agita y se calienta a 80 °C con un baño de aceite, durante 24 h bajo 1 atm de CO₂. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 3:1) para obtener el producto **41a** como un sólido blanco (1.07 g, 6.51 mmol, rendimiento aislado 74%).

Capítulo 4

Caracterización de los compuestos 41a-g

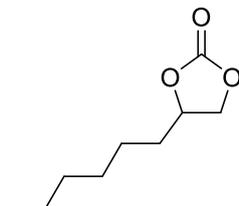
4-fenil-1,3-dioxolan-2-ona (41a)¹⁶²



41a

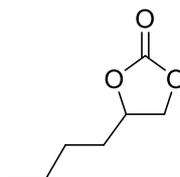
Preparado siguiendo **PE6**, a partir de óxido de estireno **40a** (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (278 mg, rendimiento aislado 96%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48-7.41 (m, 3H, ArH), 7.38-7.35 (m, 2H, ArH), 5.68 (t, 1H, J = 8.0 Hz, CH), 4.80 (t, 1H, J = 8.4 Hz, CH), 4.35 (t, 1H, J = 7.9 Hz, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C(O)), 135.9 (C), 129.9 (ArCH), 129.4 (ArCH), 126.0 (ArCH), 78.1 (CH), 71.3 (CH₂).

4-hexil-1,3-dioxan-2-ona (41b)¹⁶²

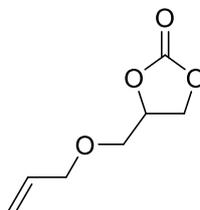


41b

Preparado siguiendo **PE6**, a partir de 1,2-epoxioctano **40b** (200 μ L, 168 mg, 1.31 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 5:1). Se obtuvo un aceite incoloro (185 mg, rendimiento aislado 82%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.74-4.64 (m, 1H, CH), 4.51 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 4.05 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 1.79-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.27 (m, 8H, 4 x CH₂), 0.87 (t, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C(O)), 77.2 (CH), 69.5 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃).

4-butil-1,3-dioxan-2-ona (41c)¹⁶²**41c**

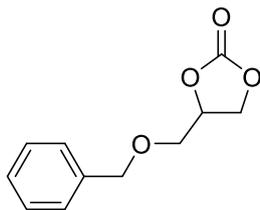
Preparado siguiendo **PE6**, a partir de 1,2-epoxihexano **40c** (200 μ L, 166 mg, 1.66 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un aceite incoloro (153 mg, rendimiento aislado 64%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.75-4.65 (m, 1H, CH), 4.52 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 4.07 (dd, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz, CH), 1.87-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.30 (m, 4H, 2 x CH₂), 0.92 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.2 (C(O)), 77.2 (CH), 69.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

4-aliloximetil-1,3-dioxan-2-ona (41d)¹⁶²**41d**

Preparado siguiendo **PE6**, a partir de alilglicidiléter **40d** (200 μ L, 192 mg, 1.69 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un aceite incoloro (244 mg, rendimiento aislado 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.93-5.80 (m, 1H, CH₂=CH), 5.31-5.20 (m, 2H, CH₂=CH), 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.52-4.37 (m, 2H, CH₂), 4.06-4.04 (m, 2H, CH₂), 3.71-3.66 (dd, 1H, J = 11.0, 3.9 Hz, CH), 3.63-3.58 (dd, 1H, J = 11.1, 3.8 Hz, CH). ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.0 (C(O)), 133.8 (CH=CH₂), 118.1 (CH₂=CH), 75.1 (CH), 72.7 (CH₂), 69.0 (CH₂), 66.4 (CH).

Capítulo 4

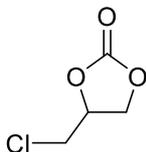
4-((Benziloxi)metil)-1,3-dioxan-2-ona (41e)¹⁶²



41e

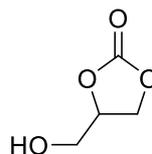
Preparado siguiendo **PE6**, a partir de bencilglicidiléter **40e** (200 μ L, 215 mg, 1.31 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido amarillo pálido (260 mg, rendimiento aislado 95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.29 (m, 5H, ArH), 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.65-4.55 (m, 2H, CH₂), 4.49 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 4.41-4.37 (m, 1H, CH), 3.74-3.69 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.8 Hz, CH), 3.64-3.60 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.8 Hz, CH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.1 (C(O)), 137.1 (ArC *ipso*), 128.7 (ArC), 128.2 (ArC), 127.9 (ArC), 75.1 (CH), 73.8 (CH₂), 68.9 (CH₂), 66.4 (CH₂).

4-(Clorometil)-1,3-dioxolan-2-ona (41f)¹⁶²



41f

Preparado siguiendo **PE6**, a partir de epiclorohidrina **40f** (200 μ L, 234 mg, 2.56 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1). Se obtuvo un aceite incoloro (248 mg, rendimiento aislado 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.00-4.92 (m, 1H, CH), 4.59 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, CH), 4.43-4.38 (m, 1H, CH), 3.81-3.70 (m, 2H, CH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.3 (C(O)), 74.4 (CH), 67.1 (CH₂), 43.7 (CH₂).

4-(Hidroximetil)-1,3-dioxolan-2-ona (41g)¹⁶²**41g**

Preparado siguiendo **PE6**, a partir de glicidol **40g** (200 μ L, 223 mg, 3.02 mmol). Purificado mediante columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 1:1). Se obtuvo un aceite incoloro (251 mg, rendimiento aislado 70%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.85-4.78 (m, 1H, CH), 4.56-4.44 (m, 2H, CH₂), 4.02-3.97 (m, 1H, CH), 3.74-3.69 (m, 1H, CH), 2.47 (s ancho, 1H, OH). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.5 (C(O)), 76.7 (CH), 65.9 (CH₂), 61.8 (CH₂).

ANEXO II

Publicaciones

Mechanistic Insight

Unraveling the Role of Supramolecular Additives in a Proline-Catalyzed Reaction

Judith Martín,^[a] Isabel Merino,^[b] Noé Fanjul-Mosteirín,^[a] Rafael Mendoza-Meroño,^[c] Santiago García-Granda,^[c] Carmen Concellón,^{*[a]} and Vicente del Amo^{*[a]}

Abstract: Various additives, typically based on molecules featuring H-bond donor motifs, have been essayed towards improving the catalytic properties of proline. However, their mode of action is not clear yet. By employing in situ ¹H and ¹⁹F NMR

DOSY experiments, the role of a tetrafluoroborate guanidinium salt in a novel proline-catalyzed cross-aldol reaction between α,α -dichloroacetone and aromatic aldehydes has been fully disclosed.

Introduction

Proline stands among the most popular organocatalysts. This naturally occurring amino acid is cheap, readily available in both enantiomeric forms, or as racemate, and can be employed in a fair range of organic transformations.^[1] In order to overcome the inherent limitations of proline (namely: poor solubility in organic solvents, low reactivity against some substrates, parasitic side reactions), our group has demonstrated how the addition of triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)-derived guanidinium salts as additives can enhance the reactivity and selectivity of this off-the-bench catalyst in transformations such as the aldol reaction.^[2] Also, the addition of such additives broadens the scope of proline. In this sense, we have previously reported the first proline-catalyzed asymmetric synthesis of chlorohydrins,^[3] as well as the first enantioselective preparation of α -azido- β -hydroxy ketones,^[4] both made feasible by the cooperation of a proline/guanidinium salt catalytic pair.

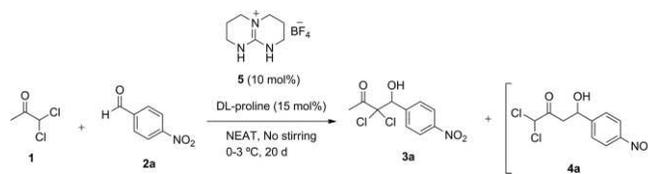
In this occasion we decided to explore the behavior of our proline/guanidinium salt system in the intermolecular cross-aldol reaction between α,α -dichloroacetone **1** and aromatic aldehydes **2**, to render α,α -dichloro- β -hydroxy ketones **3**. This simple reaction has permitted us to study its mechanism in depth, thus to clarify the function played by the additive in the reaction outcome.

Results and Discussion

4-Nitrobenzaldehyde **2a** was adopted as a model substrate (Table 1, heading). In accordance with our previous work we

evaded the use of any organic solvent, apart from an excess of ketone **1**, which acts as both reagent and reaction medium.

Table 1. Proline/guanidinium salt **5** co-catalyzed synthesis of α,α -dichloro- β -hydroxy methyl ketone derivative **3a**.^[a]



Entry	Conversion (%) ^[b]
1 ^[c,d]	14
2 ^[c]	97
3	>99 (91)
4 ^[e]	13

[a] Reaction conditions: dichloroacetone **1** (2.0 mmol), 4-nitrobenzaldehyde **2a** (0.2 mmol), *rac*-DL-proline (15 mol-%), **5** (10 mol-%), no solvent. Reaction mixtures were left to stand 20 d inside a standard laboratory fridge (0–3 °C) with no stirring. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures. Conversion of aldehyde **2a** (limiting reagent) into α,α -dichloro- β -hydroxy ketone **3a**, quantified against CHBr₃ (9 μ L, 0.103 mmol) used as analytical internal standard. Isolated yield of analytical pure product is given in brackets. [c] Reaction stirred at 0 °C for 20 d. [d] Reaction carried out with L-(S)-proline (instead of DL-proline) and guanidinium salt **5**. [e] Reaction carried out without the addition of guanidinium salt **5**.

Initially, considering our previous experience with this type of catalytic system,^[5–7] we suspended (S)-proline (15 mol-%), TBD-derived tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (10 mol-%), and 4-nitrobenzaldehyde **2a**, in a moderate excess of α,α -dichloroacetone **1** (10 equiv. respect to the aldehyde), and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 days, rendering the corresponding α,α -dichloro- β -hydroxy methyl ketone **3a** in 14 % conversion, amid unreactive aldehyde **2a** (54 %) and by-products (Table 1, entry 1). The ketone **3a** obtained was racemic. To our surprise, when *rac*-DL-proline and salt **5** were used as catalysts under analogous reaction conditions product **3a** was afforded in 97 % conversion (Table 1, entry 2). The forma-

[a] Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería 8, 33006, Oviedo, Spain
E-mail: ccf@uniovi.es
vdelamo@uniovi.es
http://dptoqoi.uniovi.es/

[b] Servicios Científico-Técnicos, Universidad de Oviedo, C/ Fernando Bongera s/n, 33006, Oviedo, Spain

[c] Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería 8, 33006, Oviedo, Spain

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801509>.

tion of regioisomer **4a** was not observed. Considering the reaction time needed for completion,^[5] we suspended aldehyde **2a**, DL-proline (15 mol-%), and guanidinium salt **5** (10 mol-%), in dichloroacetone **1**, in a close-capped tube, and it was left to stand for 20 d inside a standard laboratory fridge (temperature ranging 0–3 °C), without any sort of stirring or mechanical agitation. By this means, aldol **3a** was produced in >99 % conversion, being isolated in analytically pure form in 91 % yield (Table 1, entry 3). This rather straightforward and convenient protocol has been previously implemented by our group in other aldol reactions,^[2,3] avoiding the use of cryogenic baths for long time.

When *rac*-DL-proline was used as the sole catalyst under the former set of conditions the reaction turned to be rather slow, only 13 % of 4-nitrobenzaldehyde **2a** being converted into ketone **3a** (Table 1, entry 4). It demonstrates the necessity of the guanidinium salt on the reaction course, which makes possible a reaction that is not favourable with the single contribution of proline, as we have previously observed.^[2–4]

Considering that neither α,α -dichloroacetone, **1**, nor aldehyde **2a** possess any stereochemical information, it is intriguing the fact that the cross-aldol reaction is slow with L-proline but it works neatly with the racemic amino acid (Table 1, entries 1 and 2). To the best of our knowledge, there aren't other catalytic systems displaying a similar behavior and it is therefore a phenomenon worth exploring. Moreover, previous reports regarding the participation of other H-bond donor species (Brønsted acids,^[6] water,^[7] alcohols,^[8] ureas,^[9] thioureas,^[10] thiouronium salts,^[11] imidazolium salts,^[12] secondary amines^[13]) as additives in proline-promoted aldol reactions do not provide an insight on their mode of action. Filling up this gap would allow designing more effective cooperative catalyst/co-catalyst systems, which are not very much understood, particularly on asymmetric catalysis.^[14] Accepting the challenge we decided to clarify the nature of the catalytic species involved in our cross-aldol transformation from the following studies: A) an examination of the catalytic activity of several systems composed of guanidinium salt **5** accompanied by prolines of varying stereopurity; B) a thorough comparative NMR analysis of both the racemic and the enantiopure catalyzed reaction mixtures by in situ NMR reaction monitoring, including ¹H and ¹⁹F DOSY experiments.

A) According to our plan we set up a series of experiments, under our finest set of conditions (Table 1, entry 3), reacting ketone **1** with 4-nitrobenzaldehyde **2a**, in the presence of guanidinium salt **5** (10 mol-%) and different enantio-enriched prolines (15 mol-%).^[15] From the obtained results, represented in Figure 1, it appears that there is a significant negative non-linear effect for this transformation.^[16] The analysis of the data indicates a restriction for the enantiomeric excess of the proline used as catalyst: above a ± 25 % ee threshold for either (*S*- or (*R*)-enriched proline the formation of product **3a** is severely damaged. It is worth noting that α,α -dichloro- β -hydroxy ketone **3a** produced from every experiment represented in Figure 1 is racemic and, surprisingly, ketone **3a** is rendered in quantitative conversion only when *rac*-DL-proline and the guanidinium salt **5** are employed.

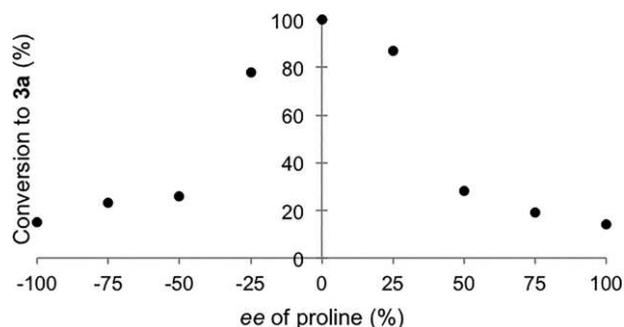


Figure 1. Plot of conversion of 4-nitrobenzaldehyde, **2a**, into α,α -dichloro- β -hydroxy methyl ketone **3a** (as determined by ¹H NMR of crude reaction mixtures), against the enantiomeric excess of the proline used as the catalyst. +100 % ee implies enantiopure (*S*)-(+)-proline, while –100 % ee indicates enantiopure (*R*)-(–)-proline. Plotted points are the average of two individual experiments. In all cases guanidinium salt **5** was used as co-catalyst.

The groups of Agami and Kagan have observed non-linear effects in intramolecular proline-catalyzed cross-aldol/Robinson annulation reactions towards the preparation of Wieland–Miescher ketones.^[17] Such observations were explained assuming the participation of more than one proline unit on the transition states involved in these transformations. More recently, careful experimental and theoretical studies carried out by List and Houk have contravened this assumption.^[18]

B) In order to gain further insight into our system we decided to study the course of the cross-aldol reaction between α,α -dichloroacetone, **1**, and 4-nitrobenzaldehyde, **2a**, by high-field NMR spectroscopy. Accordingly, samples featuring ketone **1** (4.0 mmol), aldehyde **2a** (0.4 mmol), tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), and either L-(*S*)-proline or DL-proline (0.06 mmol) were set up in close-capped test tubes and placed inside a standard laboratory fridge at 0–3 °C, with no stirring. After 10 days these mixtures were homogeneous to the naked eye. Their content was filtered through cotton wool and then transferred into NMR probes containing a coaxial capillary tube filled up with deuterium oxide. To our delight, despite having an excess of a non-deuterated medium (α,α -dichloroacetone, **1**), meaningful 600 MHz ¹H NMR spectra could be registered for these samples. The spectra confirmed differences in the composition of both reaction mixtures. The conversion of 4-nitrobenzaldehyde **2a** into product **3a** was higher for the reaction containing DL-proline as the organocatalyst: the ratio between unreacted aldehyde **2a** and β -hydroxyketone **3a** was 28:72 in the reaction catalyzed by DL-proline, whereas this ratio was inverted in the L-(*S*)-proline-catalyzed reaction (72:28) [see Figure SI_1 in the Supporting Information (SI) file]. Moreover, in the later case does also appear a significant amount of a reaction by-product.^[19] When ¹H NMR spectra were registered again after 20 d (Figure 2) it could be observed how the sample containing DL-proline had reacted almost to completion (**2a**:**3a**, 5:95), whereas the one containing the chiral amino acid catalyst didn't progress.

A close look at the spectra represented in Figure 2 reveals other subtle differences: the chemical shifts of the resonances assigned to the hydrogen atom borne on the stereogenic center of proline are different in each reaction mixture, with de-

L-Pro, 20 days

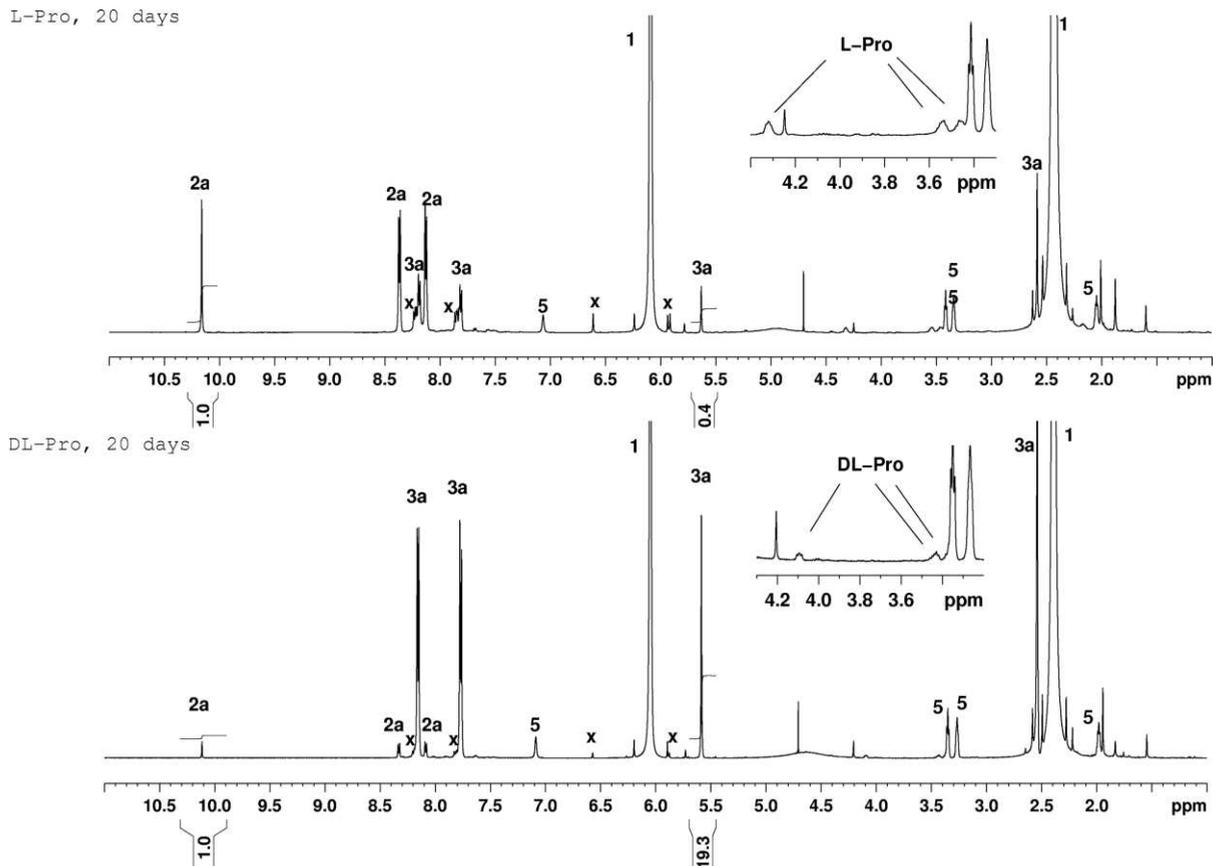


Figure 2. ^1H NMR spectra (600 MHz, 298 K) of samples containing α,α -dichloroacetone (4.0 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (0.4 mmol), tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), and either *L*-(*S*)-proline or *DL*-proline (0.06 mmol), registered after 20 d. Samples contain a coaxial capillary tube filled up with D_2O . Resonances attributable to dichloroacetone **1**, aldehyde **2a**, aldol adduct **3a**, guanidinium salt **5**, and proline are indicated in the spectra. **X** indicates a reaction by-product (reference 19). Expansions with the resonances of proline are included.

shieldings of 0.2 ppm registered for the sample that contains *L*-(*S*)-proline. This discrepancy, although small, is significant considering that the organocatalyst [*L*-(*S*)-proline, or *rac*-*DL*-proline] and the guanidinium salt **5** are present in the same quantity in both of the analyzed samples.

Taking into account these findings we considered carrying out ^1H and ^{19}F DOSY NMR experiments on the *DL*-proline and *L*-(*S*)-proline-catalyzed mixtures to evaluate the existence of molecular aggregates participating in the catalytic process that could account for the observed differences. Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY)^[20] is a useful NMR technique that permits estimating the size of a molecule in solution from its diffusion coefficient. It has been successfully applied in the identification and study of H-bond contacts,^[21] and the detection of dimers and other aggregation states.^[22] The measured diffusion coefficient of the molecule in the NMR sample is a translational property which the Stokes–Einstein equation relates to the hydrodynamic radius of the molecule in solution.^[23] If two different size molecules are present in the measuring solution, an inverse relationship between the ratio of their diffusion coefficients and their hydrodynamic radii ($D_a/D_b = r_{\text{Hb}}/r_{\text{Ha}}$) can be established. Moreover, considering that the two molecules have a spherical shape, this relation can be extended to a volume ratio between them,^[24] [$D_a/D_b = (V_b/V_a)^{1/3}$], and even a molecular weight can be also estimated [$D_a/D_b = (MW_b/MW_a)^{1/3}$].

In order to evaluate the nature of the catalytic species present in our reaction mixtures we considered carrying out ^1H and ^{19}F DOSY experiments in two NMR samples containing the tetrafluoroborate guanidinium salt **5** and either *DL*-proline [Sample 1 (**S1**)] or *L*-(*S*)-proline (**S2**) dissolved in α,α -dichloroacetone **1**, in the same proportion featured in the experiments of Table 1, entry 3, and those used for recording the ^1H NMR spectra shown in Figure 2 [α,α -dichloroacetone (4.0 mmol), tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), and proline (0.06 mmol)]. We also considered using NBu_4BF_4 as a reference compound to study the possible influence of the NH moieties present in the guanidinium cation on the diffusing behavior of proline. Accordingly, a second pair of NMR samples was also prepared in the conditions mentioned above but replacing the guanidinium salt **5** by NBu_4BF_4 (samples **S3** and **S4**). Finally, two standard solutions were prepared containing either tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), or NBu_4BF_4 (0.04 mmol), in α,α -dichloroacetone (4.0 mmol) (**S5** and **S6**, respectively). In contrast to the guanidinium cation of **5** NBu_4^+ does not possess NH moieties and, as a consequence, cannot establish H-bond contacts either with BF_4^- or proline, so will be present in solution as a discrete monomeric unit. Thus, calculating the radius of NBu_4^+ by DOSY and correlating it with that reported in the literature will allow judging the righteousness of our NMR measurements.

Table 2 and Table 3 summarize the diffusion coefficients measured by ^1H and ^{19}F DOSY and the hydrodynamic radii of the detected species in solution for the surveyed NMR samples, calculated by the Stokes–Einstein equation.

Figure 3 reproduces the ^1H DOSY plots registered for samples **S3** (top) and **S4** (bottom). The NMR signals in the chemical shift dimension are resolved in the indirect dimension according to their diffusion coefficient, which results in well-defined traces for each of the diffusing species. In the two spectra of Figure 3, it can be observed that the amino acid diffuses much slower than the NBu_4^+ cation of the salt, in agreement with proline species being larger than the NBu_4^+ cation. The diffusion coefficient values measured for DL-proline and L-(S)-proline accounts for species in solution whose hydrodynamic radius are 7.27 Å and 7.44 Å, respectively. These values are much larger than the radii calculated from their X-ray structures [$r_{\text{X-ray}}$ (DL-proline) = 3.187 Å, and $r_{\text{X-ray}}$ (L-proline) = 3.218 Å],^[25] and therefore than the value expected for a discrete monomeric proline unit in solution. These findings support the hypothesis of DL- and L-(S)-proline exhibiting a high degree of molecular self-aggregation within the α,α -dichloroacetone solution. The aggregation number can be derived from the reference compound NBu_4BF_4 . In this sense, the ^1H and ^{19}F DOSY data collected for the lone NBu_4BF_4 salt in solution (Table 2, **S6**) agree with the cation NBu_4^+ and the anion BF_4^- diffusing separately.

Furthermore, the hydrodynamic radius calculated from ^{19}F DOSY for the BF_4^- anion ($r_{\text{H}} = 3.48$ Å) is in agreement with the radius calculated for this anion (3.43 Å) from published X-ray diffraction data for the structurally related salt NPr_4BF_4 .^[26] The analysis of the DOSY spectra of samples **S3**, **S4** and **S6** also shows that the diffusion coefficient of the ammonium cation (NBu_4^+) is not influenced by the presence of DL-proline or L-(S)-proline, presenting in the three cases the same value: $\log D_{\text{NBu}_4} = -9.40$ m²/s (Table 2). Thus, an interaction of NBu_4^+ with the amino acid aggregate can be discarded. As a result, the cation NBu_4^+ can be established as a valid reference probe to estimate the size of the proline clusters.

The relationship $(D_{\text{NBu}_4}/D_{\text{DL-pro}})^{[3]} = (\text{MW}_{\text{DL-pro}}/\text{MW}_{\text{NBu}_4})$ allows estimating a molecular weight for the DL-proline aggregate (Table 2, **S3**) of about $\text{MW}_{\text{DL-pro}} = 242.46 \times (3.98/2.57)^{[3]} = 900.51$ g/mol, which is nearly eightfold the molecular weight of one proline unit (900.51/115.13 = 7.82). When the same calculation is carried out for the solution featuring L-(S)-proline (Table 2, **S4**), the ratio $(D_{\text{NBu}_4}/D_{\text{L-pro}})^{[3]}$ estimates a molecular weight $\text{MW}_{\text{L-pro}} = 242.46 \times (3.98/2.51)^{[3]} = 966.65$ g/mol. This number is also in agreement with an aggregation of 8 proline units ($966.65/115.13 = 8.40$). As a consequence, these results suggest that proline exists in the α,α -dichloroacetone solution as a self-associated octamer in samples prepared from either the racemic or the enantiopure amino acid.

Table 2. Data from ^1H and ^{19}F -DOSY NMR experiments performed on samples **S3**, **S4**, **S6**.^[a]

	Sample S3 ^[b]			Sample S4 ^[c]				Sample S6 ^[d]	
	$\log D$ (m ² /s)	(DL-proline + NBu_4BF_4)		$\log D$ (m ² /s)	(L-proline + NBu_4BF_4)			(NBu_4BF_4)	
		D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)		D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)	$\log D$ (m ² /s)	D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)
NBu_4^+	-9.40	3.98	4.69	-9.40	3.98	4.69	-9.40	3.98	4.69
BF_4^-	-9.29	5.13	3.64	-9.30	5.01	3.73	-9.27	5.37	3.48
Proline	-9.59	2.57	7.27	-9.60	2.51	7.44	-	-	-
Solvent ^[e]	-9.00	-	-	-9.00	-	-	-9.00	-	-

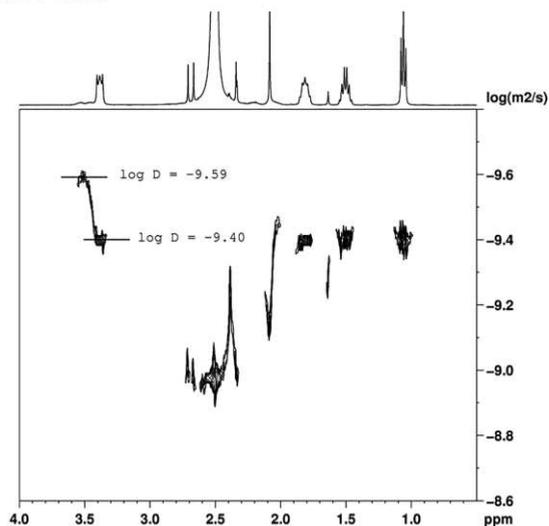
[a] General conditions: DOSY experiments were carried out on a 400 MHz spectrometer, at 298 K, under the conditions specified in the Experimental Section. NMR samples contain a coaxial capillary tube filled up with D_2O . Viscosity of α,α -dichloroacetone **1** was experimentally determined as $\eta = 1.168$ cp, employing an Ostwald viscosimeter (see SI for details). DOSY is measured in a logarithmic scale. The accuracy of the measurement is ± 0.01 unit. [b] Sample 3 (**S3**): prepared from NBu_4BF_4 (0.04 mmol) and DL-proline (0.06 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [c] Sample 4 (**S4**): prepared from NBu_4BF_4 (0.04 mmol) and L-(S)-proline (0.06 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [d] Sample 6 (**S6**): prepared from NBu_4BF_4 (0.04 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [e] The diffusion coefficient of the solvent is similar in the three experiments, ensuring that the viscosity of the media does not change.

Table 3. Data from ^1H and ^{19}F -DOSY NMR experiments performed on samples **S1**, **S2**, **S5**.^[a]

	Sample S1 ^[b]				Sample S2 ^[c]				Sample S5 ^[d]	
	$\log D$ (m ² /s)	(DL-proline + guanidinium salt 5)			$\log D$ (m ² /s)	(L-proline + guanidinium salt 5)			(guanidinium salt 5)	
		D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)		D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)	$\log D$ (m ² /s)	D (10^{-10} m ² /s)	r_{H} (Å)	
Guanidinium ⁺	-9.40	3.98	4.69	-9.41	3.89	4.80	-9.31	4.89	3.81	
Guanidinium ⁺ NH	-9.04	9.12	-	-9.19	6.46	-	-9.29	5.13	3.64	
BF_4^-	-9.30	5.01	3.73	-9.36	4.36	4.28	-9.28	5.25	3.56	
Proline	-9.55	2.82	6.63	-9.62	2.40	7.79	-	-	-	
Solvent ^[e]	-9.00	-	-	-9.00	-	-	-9.00	-	-	

[a] General conditions: DOSY experiments were carried out on a 400 MHz spectrometer, at 298 K, under the conditions specified in the Experimental Section. NMR samples contain a coaxial capillary tube filled up with D_2O . Viscosity of α,α -dichloroacetone **1** was experimentally determined as $\eta = 1.168$ cp, employing an Ostwald viscosimeter (see SI for details). DOSY is measured in a logarithmic scale. The accuracy of the measurement is ± 0.01 unit. [b] Sample 1 (**S1**): prepared from tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol) and DL-proline (0.06 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [c] Sample 2 (**S2**): prepared from tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol) and L-(S)-proline (0.06 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [d] Sample 5 (**S5**): prepared from tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol) in freshly distilled α,α -dichloroacetone **1** (4.0 mmol). [e] The diffusion coefficient of the solvent is similar in the three experiments, ensuring that the viscosity of the media does not change. Accordingly, the observed differences between samples **S1**, **S2** and **S5** is a consequence of intermolecular interactions.

Bu₄N BF₄ + DLPro



Bu₄N BF₄ + LPro

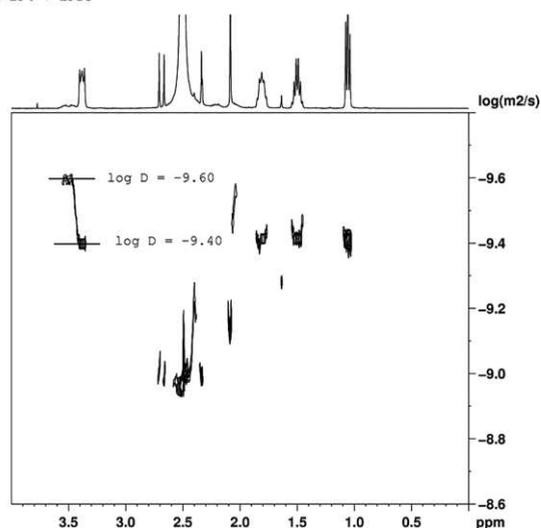


Figure 3. ¹H NMR DOSY spectra (400 MHz, 298 K) registered on samples containing NBu₄BF₄ (0.04 mmol), DL-proline (0.06 mmol), in α,α -dichloroacetone (4.0 mmol) (top, **S3** in Table 2); and NBu₄BF₄ (0.04 mmol), L-(S)-proline (0.06 mmol), in α,α -dichloroacetone (4.0 mmol) (bottom, **S4** in Table 2). The samples contain a coaxial capillary tube filled up with D₂O. DOSY is measured in a logarithmic scale. The accuracy of the measurement is ± 0.01 unit.

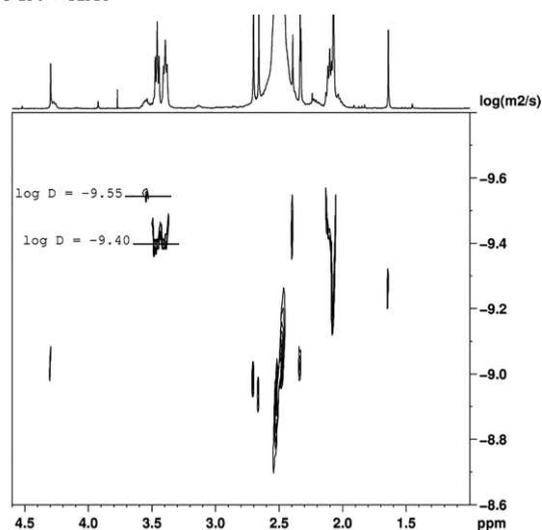
The self-association of amino acids is documented in literature and has been studied mainly through mass spectrometry techniques.^[27] Self-association in octameric clusters is well-established for serine,^[27a] while L-(S)-proline octamers have been previously detected through cold-spray ionization mass spectrometry.^[27b] To the best of our knowledge, proline clusters had not been previously identified by NMR spectroscopy so this work complements the existing techniques and allows studying the association phenomenon in solution.

Next we carried out the diffusion study on NMR samples containing the tetrafluoroborate guanidinium salt **5**, featured in our full catalytic system (Table 3, samples **S1**, **S2** and **S5**).

Figure 4 shows ¹H DOSY plots corresponding to samples **S1** [top; consisting of α,α -dichloroacetone (4.0 mmol), tetrafluoro-

borate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), DL-proline (0.06 mmol)] and **S2** [bottom; α,α -dichloroacetone (4.0 mmol), tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), and L-(S)-proline (0.06 mmol)]. Inspection of the DOSY spectra reveals that DL-proline and L-(S)-proline remain aggregated. However, in this occasion the measured diffusion coefficients for the homochiral and the heterochiral aggregates are significantly different. It is also worth remarking that the guanidinium cation displays unlike diffusion coefficients in the presence of DL-proline (sample **S1**) or in the sample containing L-(S)-proline (sample **S2**). Moreover, these later values are smaller in comparison to the one measured on sample **S5**, where there is no amino acid. This finding agrees with a size increment of the guanidinium ion as a consequence of the establishment of H-bond interactions

TBD-G BF₄ + DLPro



TBD-G BF₄ + LPro

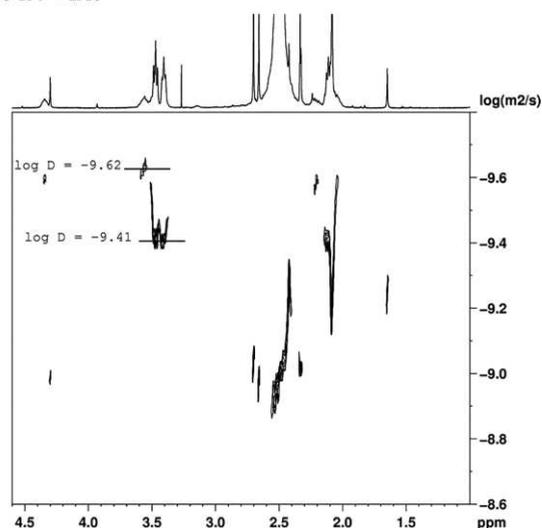


Figure 4. ¹H NMR DOSY spectra (400 MHz, 298 K) registered on samples containing tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), DL-proline (0.06 mmol), in α,α -dichloroacetone (4.0 mmol) (top, **S1** in Table 3); and tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (0.04 mmol), L-(S)-proline (0.06 mmol), in α,α -dichloroacetone (4.0 mmol) (bottom, **S2** in Table 3). The samples contain a coaxial capillary tube filled up with D₂O. DOSY is measured in a logarithmic scale. The accuracy of the measurement is ± 0.01 unit.

with the proline aggregates, presumably from the acidic NH moieties featured in the guanidinium core. It also gives an account on the different size of the homochiral and heterochiral proline aggregates, discussed above, which is a direct consequence of their association with the guanidinium cation rather than a variation in the number of aggregated proline monomers. It is worth recalling that, as it was discussed before, the NBu_4^+ cation of the salt NBu_4BF_4 presents the same diffusion coefficient in samples **S3**, **S4**, and **S6**, which indicates the lack of interactions between this cation and the amino acid clusters.

Additionally, more differences can be appreciated between the two NMR samples under study (Table 3, samples **S1** and **S2**) concerning the behavior in solution of the BF_4^- anion that accompanies the guanidinium core in salt **5**, and the NH groups of the later:

a) The BF_4^- anion displays different diffusion coefficient in either of the examined samples **S1**, **S2**, or **S5**. Particularly, the values obtained from **S1** and **S2** are significantly dissimilar. Comparing the number measured from sample **S5**, where there is no amino acid, with the values obtained from **S1** and **S2** (Table 3) it can be concluded that the presence of the L-(S)-proline aggregate promotes a stronger diminution in the diffusion coefficient of BF_4^- than the presence of the DL-proline aggregate does. These findings are in agreement with the BF_4^- anion being also engaged in the interactions that the guanidinium core establishes with the proline aggregates in the cases where they exist, as a consequence of anion-cation interactions. Moreover, it is important to signal out that the participation of the BF_4^- anion in this interaction is larger with the homochiral aggregate than with the heterochiral cluster, as it is reflected by the unlike enlargement of the hydrodynamic radii of BF_4^- measured by the ^{19}F NMR DOSY experiments on sample **S1** [Table 3, $r_{\text{H}}(\text{BF}_4^-) = 3.73 \text{ \AA}$], and sample **S2** [Table 3, $r_{\text{H}}(\text{BF}_4^-) = 4.28 \text{ \AA}$], when compared to sample **S5** [$r_{\text{H}}(\text{BF}_4^-) = 3.56 \text{ \AA}$].

b) The resonances corresponding to the NH motifs of the guanidinium salt **5** present different chemical shift ($\delta_{\text{NH}} = 7.87 \text{ ppm}$ for sample **S1**, and $\delta_{\text{NH}} = 7.37$ for sample **S2**) and display different diffusion coefficients depending on whether it accompanies the DL- or the L-(S)-proline aggregate (Table 3, samples **S1** and **S2**). It supports a more labile character of the NH groups in the presence of DL-proline than in the presence of L-(S)-proline.

Recapitulating, from our NMR study, it has been solidly proved that the tetrafluoroborate guanidinium salt **5** interacts with octameric proline aggregates through both the cation and the anion, being this interaction established in larger extension with the homochiral L-(S)-proline self-aggregate than with the heterochiral cluster resulting of the association of DL-amino acid units. The addition of salt **5** is crucial for our cross-aldol reaction to take place, as it has been manifested from the discussion of Table 1 (entries 3 and 4). Previously,^[2a] we had envisioned the guanidinium salt playing a role in enhancing the electrophilicity of aromatic aldehydes in cross-aldol reactions through the formation of H-bond arrays with their carbonyl function. Our recent findings back up this hypothesis: the more intense the interaction of guanidinium salt **5** (cation + anion) with the L-(S)-proline aggregate, the more hampered it is for activating the

aldehyde. On the contrary, a weaker interaction of **5** with the heterochiral cluster results in a guanidinium cation more accessible for participating in other H-bonding recognition events.

Pursuing this thesis, the effect of the catalytic system on the aldehyde **2a** was evaluated by ^1H and ^{19}F DOSY experiments carried out on NMR samples containing the full set of reagents: DL-proline, or alternatively L-(S)-proline, guanidinium salt **5**, 4-nitrobenzaldehyde **2a**, dissolved in α,α -dichloroacetone under the optimized reaction conditions (see DOSY spectra in Figures SI_16–23, and Table SI_1 in the SI file). As it was expected, the corresponding ^{19}F and ^1H DOSY spectra showed differences in the diffusing behavior of the cation and the anion of the guanidinium salt **5** in each of the NMR samples. While the diffusion

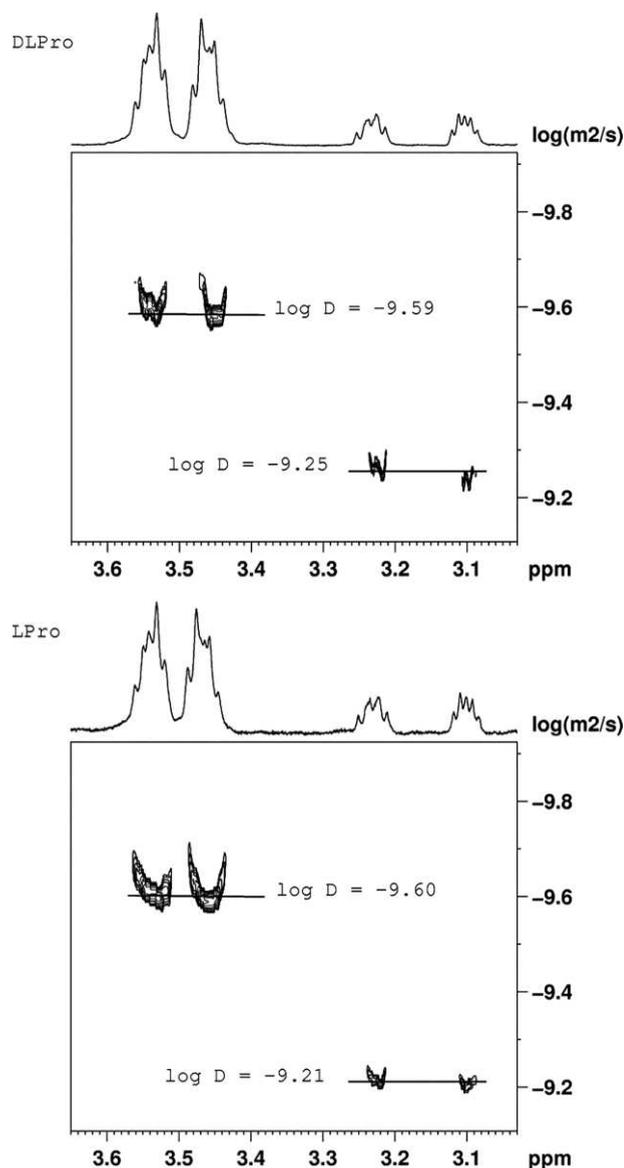


Figure 5. ^1H NMR DOSY spectra (400 MHz, 298 K) registered on sample **S7** [top, DL-proline (0.06 mmol), in freshly distilled α,α -dichloroacetone (4.0 mmol)] and on sample **S8** [bottom, L-proline (0.06 mmol), in freshly distilled α,α -dichloroacetone (4.0 mmol)]. Both samples contain a coaxial capillary tube filled up with D_2O . DOSY is measured in a logarithmic scale. The accuracy of the measurement is ± 0.01 unit.

coefficient of the BF_4^- anion matches the value of its cationic fragment in the L-(S)-proline catalyzed reaction ($\log D_{\text{BF}_4^-} = -9.50 \text{ m}^2/\text{s}$, and $\log D_{\text{guanidinium}} = -9.50 \text{ m}^2/\text{s}$), anion and cation display different values for the DL-proline-catalyzed process ($\log D_{\text{BF}_4^-} = -9.46 \text{ m}^2/\text{s}$; and $\log D_{\text{guanidinium}} = -9.54 \text{ m}^2/\text{s}$). In agreement with the former discussion, this experimental observation points out that the guanidinium cation fragment of salt **5** is more available to establish H-bonds contacts with the aldehyde in the presence of the heterochiral proline aggregate that in the company of the homochiral assembly. Complementarily, the changes in the hydrodynamic radii as a consequence of H-bonding interactions with the aldehyde were estimated through comparison of relative diffusion coefficients, as it has been described previously in the literature,^[21b] choosing the solvent as the reference compound. This procedure avoids misleading results derived from alterations in the viscosity of the medium, which would be reflected in the diffusion coefficients measured.

For both the DL- and L-(S)-proline catalytic systems, the ratio $D_{\text{guanidinium}}/D_{\text{solvent}}$ was compared before and after the addition

of 4-nitrobenzaldehyde **2a**, so that an increase of the hydrodynamic radius of the guanidinium salt $r_{\text{H(guanidinium)}}$ attributable to H-bonding with the aldehyde was obtained. The experiments reveal that a size increment for the guanidinium cation of salt **5** is noticed in the case of the DL-proline catalyzed reaction mixture, with a size increment of a 10% [$\Delta r_{\text{H}}(\text{DL}) = 1.10$]. On the contrary, this effect is not observed for the L-(S)-proline-catalyzed mixture [$\Delta r_{\text{H}}(\text{L}) = 1.00$] (see Table SI_2 in the SI file). Again, these results support a more effective coordination of 4-nitrobenzaldehyde **2a** with the guanidinium core of salt **5** in the presence of the heterochiral amino acid aggregate than in the presence of the homochiral cluster.

In the end, we decided to study the behavior of proline itself in α,α -dichloroacetone. For that means, we prepared two NMR samples containing the amino acid in the same concentration present in the reaction mixtures: 0.06 mmol of DL-proline (sample **57**), or L-(S)-proline (sample **58**), in 4.0 mmol of freshly distilled α,α -dichloroacetone **1**. Interestingly, apart from the expected NMR signals corresponding to the proline aggregates, a second minor set of signals was observed, in a similar ratio, for

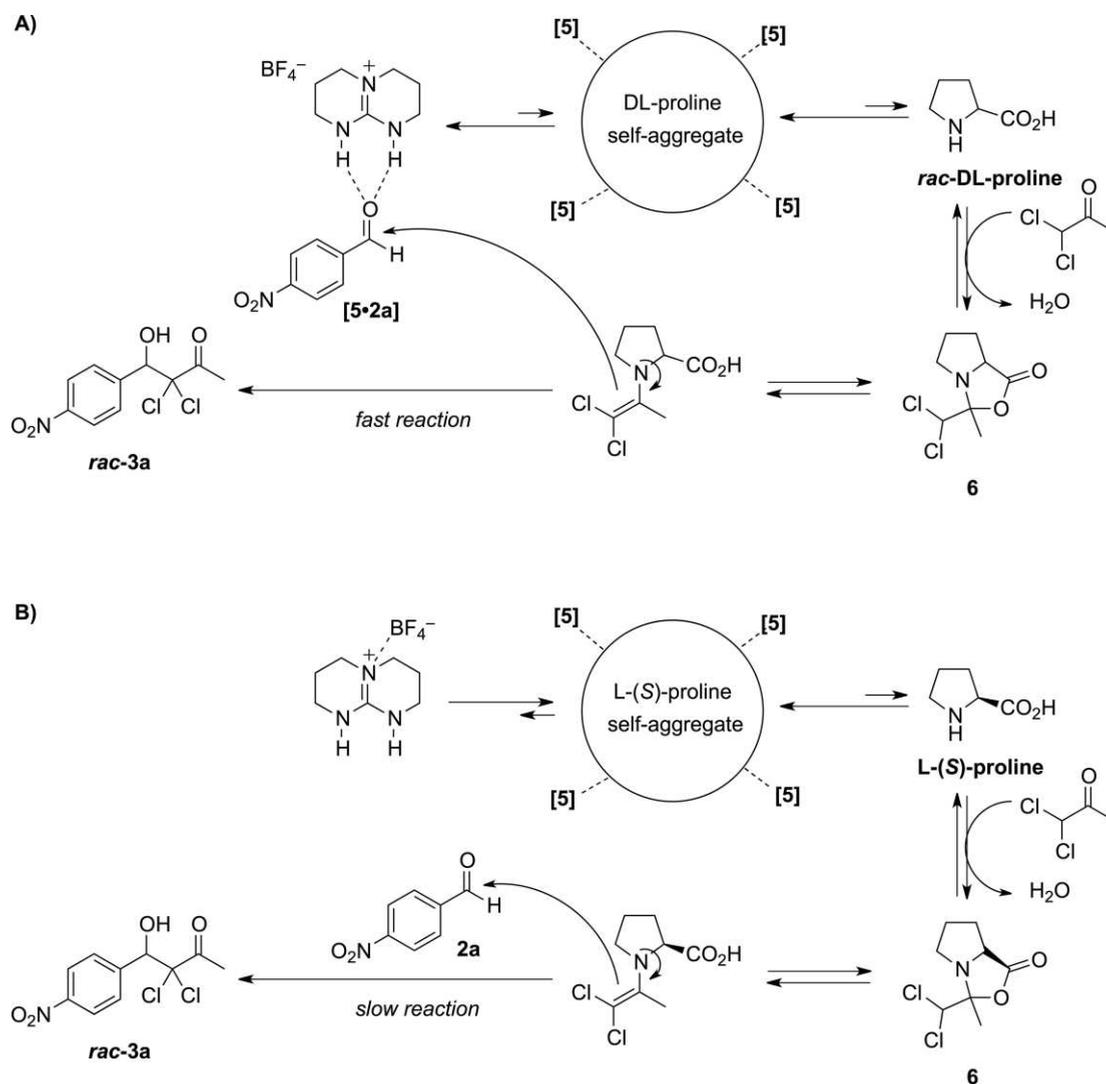


Figure 7. Mechanistic proposal for the formation of α,α -dichloro- β -hydroxyketone **3a** from 4-nitrobenzaldehyde **2a** and α,α -dichloroacetone in the presence of DL-proline self-aggregate (A, top), or L-(S)-proline self-aggregate (B, bottom).

both sample **S7** and **S8** (Figure 5). For those resonances, their chemical shift and line shape permit their assignment to protons belonging also to a proline molecule. The ^1H DOSY spectra revealed very different diffusion coefficients for the major and the minor set of signals ($\log D_{\text{major}} = -9.59 \text{ m}^2/\text{s}$, $\log D_{\text{minor}} = -9.25 \text{ m}^2/\text{s}$ in sample **S7**; and $\log D_{\text{major}} = -9.60 \text{ m}^2/\text{s}$, $\log D_{\text{minor}} = -9.21 \text{ m}^2/\text{s}$ in sample **S8**).

In order to elucidate the structure of this compound, an NMR study including ^1H - ^1H and ^1H - ^{13}C correlations, and selective NOE experiments, was performed on both samples **S7** and **S8** (Figures SI_24 to SI_36 in the SI file). Analysis of the spectra led us to identify the minor component of these samples as the oxazolidinone **6** represented in Figure 6, existing as mixture of diastereoisomers.^[28] Also, the value of its diffusion coefficients in the ^1H DOSY experiment led us to calculate the hydrodynamic radii of **6** ($r_{\text{H}} = 3.3 \text{ \AA}$, measured from sample **S7**), which is close to the radii calculated for DL- and L-(S)-proline from X-ray diffraction experiments.^[25] Hence, specie **6** can be assessed as a monomeric unit in solution. On the contrary most of the amino acid participates in the aggregated form already discussed. The formation of **6** can be explained by a nucleophilic attack of a proline unit, detached from the self-aggregated cluster, on the α,α -dichloroketone used as solvent with the extrusion of a molecule of water.

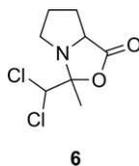


Figure 6. Structure of oxazolidinone **6** (mixture of diastereoisomers) identified in situ from samples **S7** and **S8** by ^1H NMR spectroscopy.

Although the oxazolidinone **6** was detected in the NMR samples containing the full set of reagents it could not be studied by DOSY. We believe it is implied in the mechanism of our reaction (Figure 7), as it is widely accepted for proline-catalyzed aldolizations.^[29] Tentatively, oxazolidinone **6** is in equilibrium with the enamine specie **7**, which is the nucleophile that attacks 4-nitrobenzaldehyde **2a**, somehow activated through H-bond contacts by the guanidinium cation of salt **5**, [**2a**·**5**],^[30] promoted by the presence of the DL-amino acid self-aggregate (Figure 7A).

To verify that the performance of our cooperative proline/guanidinium salt catalytic system was not exclusive of 4-nitrobenzaldehyde **2a** being selected as an electrophile, a set of aromatic aldehydes **2b-i**, displaying different functional groups and substitution patterns, were treated with ketone **1** under our finest reaction conditions (Table 4, entries 1–7). The reactions were satisfactory employing the racemic amino acid, but inefficient when they were attempted with the L-(S)-proline system. As it is outlined in Table 4 the corresponding α,α -dichloro- β -hydroxy methyl ketones could be isolated in good yield. Moreover, 3-pyridylcarboxaldehyde, **2j**, a challenging substrate for the aldol reaction, proved to be appropriate for our protocol (Table 4, entry 8).

Table 4. DL-Proline/guanidinium salt **5** co-catalyzed synthesis of α,α -dichloro- β -hydroxy methyl ketones **3**.^[a]

Entry	Ar-CHO	Conversion (%) ^[b]
1	2b , 3-NO ₂ -C ₆ H ₄	96 (76)
2	2c , 2-NO ₂ -C ₆ H ₄	87 ^[c]
3	2d , 2,4-diNO ₂ -C ₆ H ₃	89 (80)
4	2e , 4-CN-C ₆ H ₄	91 (82)
5	2f , 4-CO ₂ Me-C ₆ H ₄	78 (61)
6	2g , 4-F-C ₆ H ₄	99 (66)
7	2h , 4-Cl-C ₆ H ₄	99 (69)
8	2i , 4-Br-C ₆ H ₄	65 (64)
9	2j , 3-pyridyl	90 (73)

[a] Reaction conditions: dichloroacetone **1** (2.0 mmol), ArCHO (0.2 mmol), DL-proline (0.03 mmol, 15 mol-%), **5** (0.02 mmol, 10 mol-%), no solvent. Reaction mixtures were left to stand 20 d inside a standard laboratory fridge (0–3 °C) with no stirring. [b] Determined by ^1H NMR spectroscopy of the crude reaction mixtures. Conversion of aldehydes **2** (limiting reagent) into α,α -dichloro- β -hydroxy ketones **3**, quantified against CHBr₃ (9 μL , 0.103 mmol) used as analytical internal standard. Isolated yield of analytical pure product is given in brackets. [c] Product **3c** can not be fully separated from unreacted 2-nitrobenzaldehyde.

Conclusions

Summing up, a cooperative DL-proline/TBD-derived tetrafluoroborate guanidinium salt pair catalyzes the cross-aldol reaction between α,α -dichloroacetone and aromatic aldehydes, rendering the corresponding α,α -dichloro- β -hydroxy ketones in excellent yield. Surprisingly, the system consisting of L-(S)-proline and the guanidinium salt is unsuccessful. Accordingly, the catalytic activities of these two closely related but distantly effective systems has been studied by ^1H and ^{19}F DOSY NMR, a non-invasive technique that allows gaining insight into the behavior of different species in solution and the interactions that can establish one with another. By these means, the self-organization of proline in octameric aggregates has been detected in solution for the first time. Homochiral aggregates derived from L-(S)-proline and heterochiral aggregates formed from DL-proline have a dissimilar nature, supported by differences in terms of diffusion coefficients and hydrodynamic radii. Their unlikeliness has critical consequences on the observed catalytic performance. Particularly, the presence of the homochiral amino acid cluster induces larger ionic interactions between the TBD-derived guanidinium cation and its accompanying BF₄⁻ anion, and also interactions of the cation and the anion with the cluster. On the contrary, the heterochiral cluster causes a less engaged guanidinium unit. As a consequence, the effectiveness of the guanidinium core to activate the aldehyde through H-bonding contacts from its NH moieties is maximized in the presence of the DL-proline aggregate. These later interactions are ultimately

responsible for the catalytic activities observed for the racemic and the chiral system.

With this knowledge we are currently engaged in the study of other supramolecular and catalytic systems capable of being tuned by the incorporation of other additives decorated with H-bond donor or acceptor units. Results will be reported in due course.

Experimental Section

General: α,α -Dichloroacetone was freshly distilled under reduced pressure and stored, prevented from light, under nitrogen atmosphere. Aldehydes that are liquids at room temperature (4-fluorobenzaldehyde, 3-pyridyne carboxaldehyde) were distilled under reduced pressure prior to use. Other commercially available reagents and solvents were used without further purification. Guanidinium salt **5** was prepared following the methodology previously described by our group.^[2a] Flash chromatography of reaction products was carried out using Silica 60A, particle size 230–400 μm . Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on DC-Alufolien Kieselgel 60F254 0.2 mm plates, and compounds were visualized by UV fluorescence or with a solution of $\text{KMnO}_4/\text{K}_2\text{CO}_3$ in water. Melting points were obtained using Gallekamp melting point blocks and are quoted as uncorrected values.

Experimental Conditions for NMR Experiments: NMR spectra were recorded on a Bruker AV 600 spectrometer operating at 600.15 (^1H), 150.91 MHz (^{13}C), using a 5 mm TXI- $^1\text{H}/\text{D}$ - $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ probe with a z-gradient coil, or on a Bruker AV 400 spectrometer operating at 400.13 (^1H), 376.45 (^{19}F) and 100.61 MHz (^{13}C), using a 5 mm TBO $^1\text{H}/\text{X}$ -BB/ $^{31}\text{P}/\text{D}$ direct probe with a z-gradient coil, or on a Bruker AV 300 spectrometer operating at 300.13 (^1H), and 75.47 MHz (^{13}C), equipped with a 5 mm QNP ^1H - $^{13}\text{C}/^{19}\text{F}/^{31}\text{P}/\text{D}$ probe. After the desired time, mixtures were filtered through cotton wool and transferred into 5 mm Wilmad precision NMR tubes. Then, a capillary tube capped with a 5/2.5 mm capillary adapter (New Era), filled up with deuterium oxide for lock acquisition, was introduced inside the NMR sample.

All the experiments were acquired and processed with the TOPSPIN 2.1 Bruker NMR software. The ^1H and ^{19}F -DOSY experiments were performed on the AV400 spectrometer. For the ^1H nucleus, a 90 degree pulse of 10.50 μs for an attenuation level of -2 dB was used. The ^{19}F nucleus was tuned to a basic transmitter frequency of 376.45 MHz through the ^1H channel of the probe and detected through the X-BB preamplifier module. To the X-BB channel a D-stop filter and a ^{13}C stop/ ^{31}P pass filter were added. For these conditions the 90 degree pulse was calibrated to 10.76 μs for an attenuation level of 0 dB. The gradient unit of the spectrometer produce magnetic field pulsed gradients in the z-axis of 53.5 G/cm. The gradient strength was calibrated using a D_2O sample to obtain a diffusion coefficient of $1.90 \times 10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ for HDO. During the DOSY experiments, the temperature was set to 298 K and maintained with an air flow of 535 l/h. The experiments were acquired with the bipolar longitudinal eddy current delay pulse program (*ledbpgps2s*) in Bruker software. ^1H and ^{19}F DOSY experiments were acquired without spinning of the sample, since no convection effects were detected and no differences were observed when spinning was applied,^[31] because of the presence of the coaxial capillary tube.^[32] The diffusion time (D20) and the gradient duration (P30) were previously optimized with the *ledbpgps2s1d* sequence to get a 1–5 % of residual signal with the maximum strength, while observing a progressive decay of the signal intensities. For a typical ^1H or ^{19}F -

DOSY experiment P30 = was 0.9–1.2 ms and D20 = 200–300 ms. An eddy current delay (T_e) of 5 ms and a spoil gradient (P19) of 0.8 ms were used. The pulse gradients were increased from 5 to 95 % of the maximum strength in a linear ramp through 16 steps of 16K data points (for ^{19}F -DOSY) or 24K data points (for ^1H -DOSY). For the ^1H DOSY experiments the number of scans were 8–16 and a relaxation delay D1 = 1 s was used; for the ^{19}F -DOSY the number of scans were 16–32 and a relaxation delay D1 = 2 s was used. The direct dimension was zero-filled to 32K, fourier transformed and phase corrected. The diffusion dimension was processed with the standard Bruker DOSY algorithm. The diffusion coefficients were measured in a logarithmic scale and the accuracy of the reported values is ± 0.01 in that scale.

Standard Procedure for the Synthesis of α,α -Dichloro- β -hydroxy Methyl Ketones 3a–j (SP1): Tetrafluoroborate guanidinium salt **5** (4.5 mg, 0.02 mmol), *rac*-DL-proline (3.5 mg, 0.03 mmol) and aldehyde **2a–j** (0.2 mmol) were weighed together inside a screw-capped test tube. Freshly distilled α,α -dichloroacetone (254 mg, 0.19 mL, 2.0 mmol) was added to the mixture, and the resulting suspension, placed on a test tubes grid, was allowed to stay 20 d inside a standard laboratory fridge (temperature fixed at 0–3 $^\circ\text{C}$) without agitation or mechanical stirring. The mixture was then quenched with NH_4Cl (aq. sat.) and extracted with DCM (2 \times 15 mL), and the organic liquors were dried (MgSO_4). Solvents and excess of ketone were evacuated under reduced pressure. Crude reaction mixtures were filtered through a plug of silica gel, eluting with an EtOAc/hexane mixture, to afford analytically pure aldols **3a–j**.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one (3a): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a pale-yellow solid, 51 mg, 91 % isolated yield. Mp 116–118 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.23 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, ArCH), 7.74 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, ArCH), 5.50 (s, 1 H, CH), 3.68 (1 H, broad s, OH), 2.60 (s, 3 H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 198.5 [C(O)], 148.5 (ArC), 142.9 (ArC), 130.6 (ArCH), 123.0 (ArCH), 87.9 (CCl_2), 76.3 (CHOH), 24.6 (CH_3). MS (ESI $^+$): m/z (%) = 300 (100) [M + Na] $^+$. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$ 299.9801, found 299.9800.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(3-nitrophenyl)butan-2-one (3b): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a pale-yellow solid, 42 mg, 76 % isolated yield. Mp 94–95 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.44 (s, 1 H, ArH), 8.24 (dd, 1 H, J = 8.2, 2.1 Hz, ArH), 7.89 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.56 (t, 1 H, J = 8.2 Hz, ArH), 5.50 (s, 1 H, CH), 3.68 (1 H, broad s, OH), 2.61 (s, 3 H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 198.6 [C(O)], 148.0 (ArC), 138.1 (ArC), 135.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 124.7 (ArCH), 124.2 (ArCH), 88.0 (CCl_2), 76.3 (CHOH), 24.6 (CH_3). MS (ESI $^+$): m/z (%) = 300 (100) [M + Na] $^+$. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$ 299.9801, found 299.9800.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(2-nitrophenyl)butan-2-one (3c): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a pale-yellow solid, 45 mg, 80 % isolated yield. Mp 88–90 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (dd, 1 H, J = 7.9, 1.4 Hz, ArH), 7.89 (dd, 1 H, J = 8.2, 1.4 Hz, ArH), 7.68 (td, 1 H, J = 7.7, 1.4 Hz, ArH), 7.54 (td, 1 H, J = 7.7, 1.4 Hz, ArH), 6.59 (s, 1 H, CH), 3.65 (1 H, broad s, OH), 2.58 (s, 3 H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 197.9 [C(O)], 132.3 (ArCH), 131.2 (ArCH), 130.1 (ArC), 129.6 (ArCH), 124.5 (ArCH), 124.1 (ArC), 88.1 (CCl_2), 69.4 (CHOH), 23.9 (CH_3). MS (ESI $^+$): m/z (%) = 300 (100) [M + Na] $^+$. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$ 299.9801, found 299.9800.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(2,4-dinitrophenyl)butan-2-one (3d): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hex-

ane/EtOAc, 3:1). Obtained as a yellow solid, 52 mg, 80 % isolated yield. Mp 107–109 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.76 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArCH), 8.51 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 2.4 Hz, ArCH), 8.31 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, ArCH), 6.66 (s, 1 H, CHOH), 3.80 (1 H, broad s, OH), 2.59 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.5 [C(O)], 149.7 (ArC), 148.2 (ArC), 137.0 (ArC), 133.5 (ArCH), 126.6 (ArCH), 119.9 (ArCH), 87.3 (CCl₂), 69.5 (CH), 24.1 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 345 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₀H₈Cl₂N₂O₆ + Na]⁺ 344.9652, found 344.9650.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-cyanophenyl)butan-2-one (3e): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a white solid, 42 mg, 82 % isolated yield. Mp 86–88 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69–7.67 (m, 4 H, ArH), 5.44 (s, 1 H, CH), 3.58 (1 H, broad s, OH), 2.60 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.6 [C(O)], 141.1 (ArC), 131.7 (ArCH), 130.4 (ArCH), 118.9 (ArC), 113.1 (CN), 88.0 (CCl₂), 76.6 (CHOH), 24.6 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 280 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₁H₉Cl₂NO₂ + Na]⁺ 279.9903, found 279.9903.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-methoxycarbonylphenyl)butan-2-one (3f): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a white solid, 36 mg, 61 % isolated yield. Mp 110–111 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, ArCH), 7.62 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, ArCH), 5.43 (s, 1 H, CH), 3.91 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.62 (1 H, broad s, CHOH), 2.57 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.6 [C(O)], 167.1 (CO₂CH₃), 140.9 (ArC), 130.9 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.1 (ArCH), 88.6 (CCl₂), 76.9 (CHOH), 52.5 (CO₂CH₃), 24.8 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 313 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₂H₁₂Cl₂O₄ + Na]⁺ 313.0005, found 313.0004.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-fluorophenyl)butan-2-one (3g): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a white solid, 33 mg, 66 % isolated yield. Mp 69–71 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55–7.50 (m, 2 H, ArCH), 7.07 (t, 2 H, *J* = 8.6 Hz, ArCH), 5.38 (s, 1 H, CH), 2.58 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.9 [C(O)], 163.4 (1C, *J* = 247.4 Hz, CF), 131.8 (2C, *J* = 3.2 Hz, ArC), 131.3 (2C, *J* = 8.3 Hz, ArCH), 115.0 (2C, *J* = 21.4 Hz, ArCH), 88.8 (CCl₂), 76.8 (CHOH), 24.9 (CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = –112.9. MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 273 (15) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₀H₉Cl₂FO₂ + Na]⁺ 272.9856, found 272.9855.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-chlorophenyl)butan-2-one (3h): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a white solid, 37 mg, 69 % isolated yield. Mp 75–76 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, ArCH), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, ArCH), 5.37 (s, 1 H, CH), 3.49 (1 H, broad s, CHOH), 2.58 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.7 [C(O)], 135.2 (ArC), 134.5 (ArC), 130.9 (ArCH), 128.2 (ArCH), 88.9 (CCl₂), 76.8 (CHOH), 24.9 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 289 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₀H₉Cl₃O₂ + Na]⁺ 288.9560, found 288.9560.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(4-bromophenyl)butan-2-one (3i): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained as a white solid, 40 mg, 64 % isolated yield. Mp 70–71 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, ArCH), 7.41 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, ArCH), 5.35 (s, 1 H, CH), 3.42 (1 H, broad s, OH), 2.58 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.8 [C(O)], 135.0 (ArC), 131.2 (2 × ArCH), 123.5 (ArC), 88.7 (CCl₂), 76.8 (CH), 24.8 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 335 (100) [M + Na]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₁₀H₉Cl₂BrO₂ + Na]⁺ 334.9055, found 334.9031.

3,3-Dichloro-4-hydroxy-4-(3-pyridyl)butan-2-one (3j): Prepared according to **SP1**. Purified by flash chromatography (hexane/EtOAc,

1:1). Obtained as a white solid, 34 mg, 73 % isolated yield. Mp 115–117 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (s, 1 H, ArH), 8.58 (s, 1 H, ArH), 7.98 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.36 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 4.0 Hz, ArH), 5.45 (s, 1 H, CHOH), 4.19 (1 H, broad s, OH), 2.60 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.4 [C(O)], 150.1 (ArCH), 149.7 (ArCH), 137.7 (ArCH), 132.7 (ArC), 123.4 (ArCH), 88.6 (CCl₂), 75.3 (CHOH), 24.9 (CH₃). MS (ESI⁺): *m/z* (%) = 234 (60) [M + H]⁺. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd. for [C₉H₉Cl₂NO₂ + H]⁺ 234.0083, found 234.0081.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): The Supporting Information (SI) file contains: (a) Full ¹H and ¹⁹F DOSY NMR spectra of samples **S1–S6**; (b) ¹H and ¹⁹F DOSY NMR spectra of samples containing the catalytic system DL-proline/guanidinium salt and L-(S)-proline/guanidinium salt, and a Table summarizing the diffusion coefficients and hydrodynamic radii of all the species involved; (c) DOSY NMR experiments comparing the diffusion coefficient of guanidinium salt **5**, in the presence of DL- or L-proline, before and after the addition of 4-nitrobenzaldehyde **2a**; (d) Characterization of oxazolidinone **6** by in situ NMR experiments on samples **S7** and **S8**; (e) Copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for compounds **3a–j**.

Acknowledgments

We thank MICINN (CTQ2016-76829-R AEI/FEDER, UE, and MAT2016-78155-C2-1-R) for financial support. S. G-G. and R. M-M. acknowledge ERDP funding. C. C. expresses her gratitude to MICINN for the award of a “Ramón y Cajal” contract (RYC-2014-16021). We thank Servicios Científico Técnicos, Universidad de Oviedo, for allocating measuring time on the NMR spectrometers. The authors gratefully acknowledge Prof Eduardo Rubio for his useful guidance towards the preparation of the manuscript.

Keywords: Hydrogen bonds · NMR spectroscopy · Organocatalysis · Proline · Supramolecular chemistry

- [1] For recent comprehensive reviews on organocatalysis mediated by proline, see: a) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591; b) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles* **2008**, *75*, 493–529; c) H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *Heterocycles* **2008**, *75*, 757–797; d) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666–1668; e) D. Mandalapu, *Synlett* **2015**, *26*, 707–708; f) S. Khandelwal, Y. K. Tailor, M. Kumar, *Curr. Organocatal.* **2016**, *3*, 176–204; g) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960–972.
- [2] a) Á. Martínez-Castañeda, B. Poladura, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032–3035; b) Á. Martínez-Castañeda, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375–10381.
- [3] Á. Martínez-Castañeda, B. Poladura, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188–5190.
- [4] Á. Martínez-Castañeda, K. Keđziora, I. Lavandera, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, V. del Amo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2598–2600.
- [5] Any attempt to shorten the reaction time resulted in uncompleted reactions or in the formation of complex reaction mixtures.
- [6] Y. S. Wu, Y. Chen, D. S. Deng, J. Cai, *Synlett* **2005**, 1627–1629.
- [7] a) A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pikhov, *Synlett* **2004**, 1891–1896; b) M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411–1414; c) P. M. Pikhov, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328; d) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100–15101.
- [8] a) Y. Zhou, Z. Shan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510–9512; b) Y. Zhou, Z. Shan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1671–1677; c) L. Jianqing, T. Rong, K. Yu, L. Chengyong, Y. Donghong, *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 1133–1138.

- [9] S. L. Poe, A. R. Bogdan, B. P. Mason, J. L. Steinbacher, S. M. Opalka, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1574–1580.
- [10] a) Ö. Reis, S. Eymur, B. Reis, A. S. Demir, *Chem. Commun.* **2009**, 1088–1090; b) X. Companyó, G. Valero, L. Crovetto, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564–6568; c) W. H. Wang, T. Abe, X. B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G. Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2925–2933; d) S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503–6517; e) A. S. Demir, S. Basceken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 515–525; f) E. Demircan, S. Eymur, A. S. Demir, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 443–448.
- [11] E. Cho, T. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6470–6473.
- [12] R. Porcar, N. Ríos-Lombardía, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, E. García-Verdugo, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2596–2601.
- [13] L. Yu, J. Luan, L. Xu, Y. Ding, Q. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6116–6119.
- [14] L. Hong, W. S. Sun, D. X. Yang, G. F. Li, R. Wang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.
- [15] Mixtures of proline of varying stereopurity were prepared by mixing *rac*-D-proline with either the enantiopure (*S*)- or (*R*)- amino acid.
- [16] For a comprehensive review on nonlinear effects in catalysis see: T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 464–503.
- [17] a) C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 441–442; b) C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357; c) C. Agami, C. Puchot, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2037–2042; d) C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501–1504; e) C. Agami, C. Puchot, *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341–343.
- [18] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.
- [19] ¹H DOSY NMR experiments indicate that the reaction by-product **X** is a dimeric specie derived from hydroxyketone **3a**.
- [20] a) C. S. Johnson, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203–256; b) K. F. Morris, C. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139–3141; c) T. D. W. Claridge, *High Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 2nd ed., *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Elsevier Ed. Oxford, **2009**, chapter 9; d) G. A. Morris in *Diffusion Ordered Spectroscopy in Multidimensional Methods for the Solution State* (Eds.: G. A. Morris, J. W. Emsley), John Wiley and Sons, Chichester, **2010**, chapter 36.
- [21] a) G. S. Kapur, E. J. Cabrita, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7181–7185; b) E. J. Cabrita, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, S142–S148; c) E. M. de Carvalho, M. H. R. Velloso, L. W. Tinoco, J. D. Figueroa-Villar, *J. Magn. Reson.* **2003**, *164*, 197–204; d) T. Brand, E. J. Cabrita, S. Berger, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 159–196; e) J. Díez, J. Gimeno, I. Merino, E. Rubio, F. J. Suárez, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4868–4881.
- [22] a) I. Keresztes, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228–10229; b) S. Viel, L. Mannina, A. Segre, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2515–2519; c) N. E. Schlörer, E. J. Cabrita, S. Berger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 107–109; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 114–116; d) L. Allouche, A. Marquis, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7520–7525; e) A. Pérez, D. de Saa, A. Ballesteros, J. L. Serrano, T. Sierra, P. Romero, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10271–10279.
- [23] Stokes-Einstein equation: $D = (K_B T) / (6 \pi \eta r_H)$; with D = diffusion coefficient, K_B = Boltzmann constant, T = absolute temperature, η = solvent viscosity, r_H = hydrodynamic radius.
- [24] a) M. Valentini, P. S. Pregosin, H. Rügger, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4507–4510; b) C. A. Crutchfield, D. J. Harris, *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 463–468; c) G. Ciancaleoni, I. di Maio, D. Zuccaccia, A. Macchioni, *Organometallics* **2007**, *26*, 489–496; d) L. Biasiolo, L. Belpassi, G. Ciancaleoni, A. Macchioni, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, *Polyhedron* **2015**, *92*, 52–59.
- [25] a) L. E. Seijas, G. E. Delgado, A. J. Mora, A. N. Fitch, M. Brunelli, *Powder Diffr.* **2010**, *25*, 235–240; b) S. Myung, M. Pink, M.-H. Baik, D. E. Clemmer, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2005**, *61*, o506–o508.
- [26] The radius of the anion BF_4^- was calculated from the molecular volume of Pr_4NBF_4 , measured from its X-ray structure (G. Giuseppetti, F. Mazzi, C. Tadini, P. Ferloni, G. Zabinska, S. Torre, *Z. Kristallogr.* **1997**, *212*, 367–371) subtracting the Van der Waals volume of the cation NPr_4^+ (See Y. H. Zhao, M. A. Abraham, A. M. Zissimos, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7368–7373). A spherical shape was assumed for BF_4^- .
- [27] a) S. C. Nanita, R. G. Cooks, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 554–569; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 568–583; b) M. Kunimura, S. Sakamoto, J. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 347–350; c) R. R. Julian, S. Myung, D. E. Clemmer, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 440–444; d) S. Myung, M. Fioroni, R. R. Julian, S. S. Koeninger, M. H. Baik, D. E. Clemmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10833–10839.
- [28] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Tresauryala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- [29] a) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5117–5123; b) A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6373–6377; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6517–6521; c) T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526–9529; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9717–9720.
- [30] There is no evidence to support the guanidinium cation interacting with aldehyde **2a** through a particular array of two H-bonds. It is clear though that one interacts with the other, as it has been previously discussed.
- [31] N. Esturau, F. Sánchez-Ferrando, J. A. Gavín, C. Roumestand, M.-A. Delsuc, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 48–55.
- [32] T. Iwashita, T. Konuma, E. Harada, S. Mori, K. Sugase, *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 729–733. ORCID numbers: Dr Carmen Concellón: <http://orcid.org/Prof Santiago Garcia-Granda>: <http://orcid.org/>

Received: October 2, 2018

Mimicking Enzymes: Asymmetric Induction inside a Carbamate-Based Steroidal Cleft

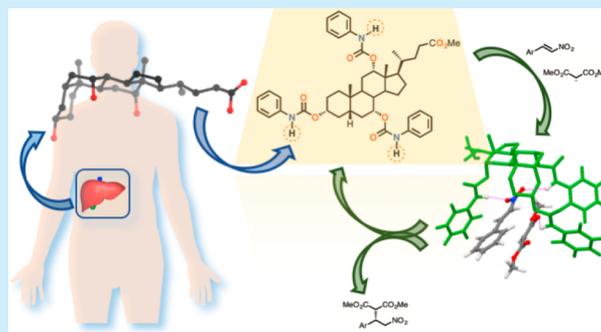
Carmen Concellón,^{*,†} Judith Martín,[†] Miguel Gallegos,[‡] Noé Fanjul-Mosteirín,[†] Aurora Costales,[‡] Ángel Martín Pendás,[‡] and Vicente del Amo^{*,†}

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

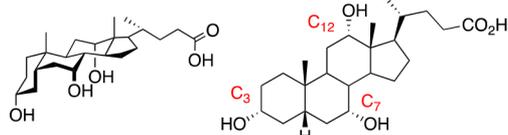
[‡]Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: Cholic acid has been elaborated into a carbamate-based tripodal architecture, which is able to promote an asymmetric organic transformation inside its chiral cavity. The nature of this steroidal catalyst has been disclosed by quantum-chemical calculations. It comprises the preorganization and confinement of the reagents within the cavity of the steroid to form a supramolecular complex held together by means of cooperative H-bond contacts. This operational mode resembles that of some enzymes.



Cholic acid, **1**, the archetypal bile acid scaffold, is a cheap, naturally occurring molecule, being one of the major bile acids produced by the liver of mammals (Figure 1). Equipped



Cholic acid (1)

Figure 1. General structure of cholic acid, **1**, with its numbering (in red).

with three codirected hydroxyl groups, it possesses an inherently chiral cavity that can be functionalized with ease. Making use of these properties, the groups of Davis¹ and others² have demonstrated ways in which this steroid can be converted into supramolecular receptors for anions and carbohydrates. Yet, to our knowledge, steroidal derivatives have never been elaborated into hosts capable of promoting asymmetric transformations within their architectures.³ Herein, we describe the ability of a tripodal cholate, decorated with carbamate units, to work as a synthetic enzyme, promoting an enantioselective reaction inside its chiral cavity by making use of a novel activation mode based on the action of spatially segregated but cooperative H-bonding interactions.

Following the standardized protocol for assessing the abilities of novel catalytic structures, we have first examined the Michael-type addition of dimethyl malonate, **2**, to nitroalkenes, **3**, in the presence of a base to render the

corresponding adducts **4**. This particular reaction is recognized as a general playground and a first test for such purposes. Catalysts previously employed on this transformation have been traditionally constructed from backbones such as BINOL, chiral 1,2-diamines, proline (or other amino acids), and cinchona alkaloids. These frameworks have been equipped with guanidinium,⁴ urea/thiourea,⁵ squaramide moieties,⁶ or 2-aminobenzimidazole.⁷ Such motifs are capable of activating nitroalkenes **3** through the formation of an array of two parallel and contiguous H-bond contacts. Figure 2A represents this activation mode exemplifying an urea/thiourea motif.

Staying away from the classical approach represented in Figure 2A, we envisioned the possibility of activating nitroalkenes **3** within the cavity of cholate derivatives

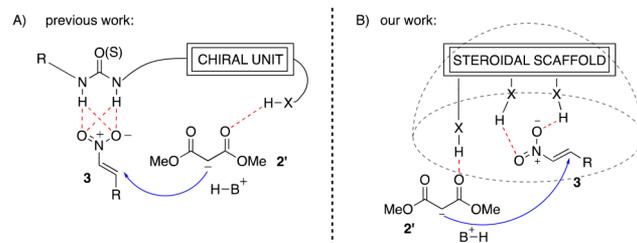


Figure 2. Classical activation mode of nitroalkenes **3** by H-bonding with catalysts containing, for example, a urea or thiourea moiety. Malonate anion **2'** attacks on the activated alkene (**A**, left). Our work: activation of nitroalkenes **3** by multiple cooperative H-bond contacts established from the cavity of a steroidal scaffold (**B**, right).

Received: April 3, 2019

Published: May 29, 2019

decorated with several single-H-bond donating points (Figure 2B). If these groups are arranged with an optimum topology and distance, forced by the preorganization of the steroidal backbone, they could activate nitroalkenes **3** through the establishment of simultaneous and cooperative, but spatially segregated, H-bond contacts. Therefore, as a consequence of their inherently chiral cavity, these supramolecular hosts might act as three-dimensional compartments capable of confining substrates and forcing them to react in an asymmetrical manner. Such an approach resembles the activation mode of some enzymes, such as chorismate mutase, which can fit and activate substrates within their active sites by means of multiple enzyme–substrate contacts, normally far apart in space.⁸

To pursue our concept we decided to prepare a collection of steroidal polyols and carbamates. Triol **5** (methyl cholate) and diols **6–10** were readily prepared from commercially available cholic acid, **1**, making use of previously described methodologies, or by conventional syntheses. Diol **11** corresponds to methyl deoxycholate, and **12** to methyl chenodeoxycholate. Phenyl carbamates **13–17** were easily afforded from some of these polyols (Figure 3). The Supporting Information (SI) contains the experimental details.

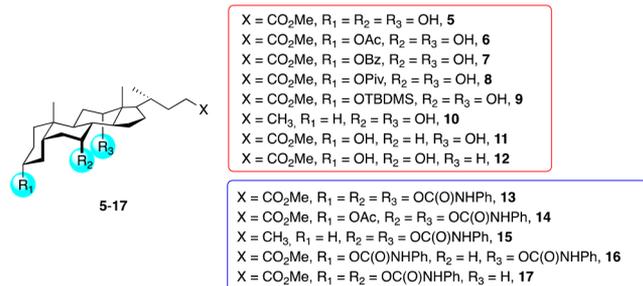


Figure 3. Structures of potential steroid-based catalysts **5–17**, prepared by modifying the functionalization vectors R₁, R₂, and R₃.

To our delight, after a profound screening of parameters (see the SI for details, Tables SI_1–SI_7) we found optimal conditions for the tripodal triscarbamate **13**. Thus, in the presence of steroid **13**, when a solution of nitrostyrene **3a** in dry toluene, at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was treated with **2** and dry NEt₃, the desired product **4a** was rendered in quantitative conversion and 91% ee (Table 1, entry 1). The stereochemical configuration of **4a** was confirmed as (*S*)-(+), by comparison with previously published HPLC data.⁹ In the absence of steroid **13**, the reaction between **2**, **3a**, and NEt₃ is inefficient (Table 1, entry 2). Catalyst **13** can be prepared in multigram scale from cholic acid **1** in two synthetic steps, with an overall yield of 71%.

To establish the scope of our protocol, a selection of aromatic nitroalkenes **3b–j**, bearing diverse functional groups and substitution patterns, were reacted with dimethyl malonate **2** under our best reaction conditions (Table 1, entries 3–11). The corresponding products **4b–j** could be isolated in good to high yield with reliable ee figures, ranging from 73 to 90%. Substrates such as *ortho*-substituted nitrostyrenes or larger malonate derivatives (i.e., diethyl malonate) are not tolerated by steroid **13**, which points to the existence of a tight and size-restrictive reaction pocket.

It is important to remark that, to our knowledge, it is the first occasion in which carbamate units have been used solely as supramolecular catalytic sites. In addition, amid steroidal

Table 1. Preparation of Michael Adducts **4a–j** Employing Cholic Acid-Derived Steroidal Triscarbamate **13**^a

entry	Ar	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	3a: C ₆ H ₅	94	91
2 ^d	3a: C ₆ H ₅	3	
3	3b: 4-FC ₆ H ₄	84	90
4	3c: 4-ClC ₆ H ₄	99	89
5 ^e	3d: 4-Br-C ₆ H ₄	80	90
6 ^e	3e: 4-OMeC ₆ H ₄	76	80
7 ^e	3f: 4-MeC ₆ H ₄	65	85
8 ^e	3g: 4-NO ₂ C ₆ H ₄	98	82
9 ^e	3h: 4-PhC ₆ H ₄	99	85
10	3i: 3-Cl-C ₆ H ₄	96	86
11 ^e	3j: 2-furyl	71	73
12 ^f	3a: C ₆ H ₅	73	90

^aGeneral reaction conditions: aromatic nitroalkene **3a–j** (0.2 mmol), and steroid **13** (0.03 mmol) were dissolved in dry toluene (1.6 mL), at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before dimethyl malonate **2** (0.6 mmol) and dry NEt₃ (0.2 mmol) were added. The reaction mixtures were stirred for 72 h and then quenched with NH₄Cl (aq, satd). ^bIsolated yield of analytically pure products **4a–j**. ^cEnantiomeric excess of analytically pure products **4a–j** as determined by chiral HPLC. ^dReaction carried out without steroid **13**, affording 3% conversion of **3a** into product **4a**. ^eReaction stirred for 7 days. ^fMeOH (0.06 mmol, 30 mol %) was added at the start of the reaction.

derivatives **5–17**, triscarbamate **13** possesses a unique topology of H-bond donors, laid out with the right pattern and optimum distances, which qualify this framework for promoting the reaction. Remarkably, these H-bond donors are separated one from each other by a minimum of 11 covalent bonds.

We postulate that the reaction between **2** and nitroalkenes **3** occurs inside the cavity of tripod **13**. To support this hypothesis, we considered carrying out a series of quantum chemical-calculations employing both Density Functional (DFT) and Hartree–Fock (HF) levels of theory. Initially, a study was undertaken to validate a set of functionals (B3LYP, M06-2X) and basis sets (cc-pVDZ, 6-31G*) in our system, employing the Gaussian09 program.¹⁰ The M06-2X¹¹/cc-pVDZ¹² combination afforded the best results; thus, it was chosen for the rest of the study (see the SI for details). Next, the structure of steroid **13** was computed. It displays an architecture resembling that of cholic acid, in which the steroidal backbone is barely altered. As anticipated, the carbamate moieties are oriented toward the inner part of the steroid giving rise to the formation of a well-defined chiral cavity, similar to that of other tripodal cholates.¹³ This cavity is decorated with three H-bond donating groups that constitute the active site of triscarbamate **13** (Figure SI_8). Isothermal NMR titration experiments proved that nitrostyrene **3a** docks within catalysts **13** by means of H-bonding interactions and allowed the quantification of a binding constant for the complex [3a·13] (Figures SI_1–SI_5). It was confirmed further by quantum-chemical calculations (Figure SI_9). Importantly, upon complexation, the reactivity of **3a** toward a nucleophilic attack, as revealed through its electrophilicity index (Table SI_9), is markedly enhanced as a consequence of

H-bond-mediated polarization.¹⁴ Pointing toward the same direction, adding at the start of the reaction substoichiometric amounts of MeOH, which competes for H-bonding, lowers the conversion of **3a** to the reaction product **4a**, without altering its ee (Table 1, entry 12). Quantum-chemical calculations reveal that MeOH inserts within the cavity of triscarbamate **13** by forming an extended network of H-bond interactions (for details, see Figures SI_14–SI_16). The so occupied steroidal cleft cannot operate as catalyst, and consequently, the reaction rate is affected and the conversion diminished. In addition, the background process between **2**, **3a**, and NEt₃ does not take place outside the cavity of **13**, as it would render racemic product **4a**, and as a consequence, its ee would be severely impacted.

Continuing with our study, the influence of steroid **13** in the activation energy of the C–C bond-forming step, which is liable for the spatial configuration of the reaction product, was evaluated. For the noncatalyzed reaction between **2'** and **3a** a mean activation energy of +4.4 kcal/mol (ΔG^\ddagger) was computed for the formation of either (*R*)- or (*S*)-**4a** in the gas phase (SI).¹⁵ For the catalyzed reaction, the catalytic effect as well as the stereopreference of triscarbamate **13** toward the formation of product (*S*)-**4a** were also studied by theoretical means. In this case, energy profile calculations showed a large decrease in the activation energy in the presence of the catalyst, leading to a virtually barrierless process (Figure SI_11 and SI_12), which supports the catalytic effect of our steroidal triscarbamate.

Figure 4B presents the minimum energy transition state (TS) found for the attack of dimethyl malonate anion **2'** to

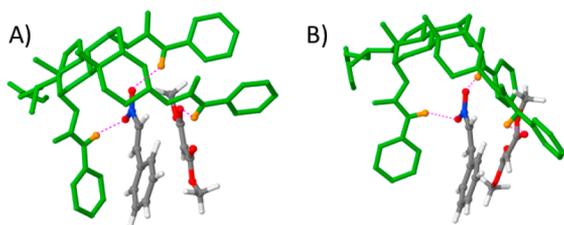


Figure 4. Representation (rendered with Jmol)¹⁷ of (A) the calculated geometry for the preorganized reagents **2'** and **3a** inside the cavity of steroidal triscarbamate **13**; (B) the calculated TS for the reaction between dimethyl malonate anion **2'** and nitrostyrene (**3a**) catalyzed by steroid **13**. The steroidal backbone is colored green (H atoms are omitted for clarity). C atoms are colored gray, O atoms are colored red, N atoms are colored blue, and H atoms are colored white. Carbamates' H atoms are colored orange. H-bonds are represented by pink dashed lines.

nitrostyrene **3a** in the presence of the steroidal catalyst **13**. According to the calculations, the asymmetric reaction takes place inside the cavity of the steroid orchestrated by two H-bond contacts, established between the NO₂ moiety of nitrostyrene **3a** and the N–H motifs of the carbamates borne on C7 and C12, and a third interaction, between the N–H of the C3 carbamate and one carbonyl O atom of anion **2'**. This set of supramolecular interactions constrains anion **2'** to confront the *si*-face of nitrostyrene **3a**, thus rendering product (*S*)-**4a**, in agreement with the experimental observations. Moreover, the nature of the catalytic phenomenon can be characterized by considering the initial placement of the reagents within the steroidal cleft. Anion **2'** and **3a** can be preorganized inside the cavity of **13** prior to the C–C bond-forming process (Figure 4A) in a disposition strikingly close to

the TS (Figure 4B), which can be regarded as a near-attack-conformation.¹⁶ According to the computational study the entropic cost associated with this preorganization is likely to be compensated by the stabilization of the supramolecular complex [13·2'·3a] through cooperative H-bond contacts (Table SI_11). In either case, all the interconverting supramolecular equilibria are funneled through the reactive complex [13·2'·3a], which evolves in an asymmetric manner toward product **4a**.

Last, NMR experiments and *in silico* calculations showed that product **4a** is not a suitable substrate for the cavity of **13**, so it frees the catalyst which can be reinserted into a new catalytic cycle. Considering all of the previous findings, a reaction mechanism is proposed (Figure 5).

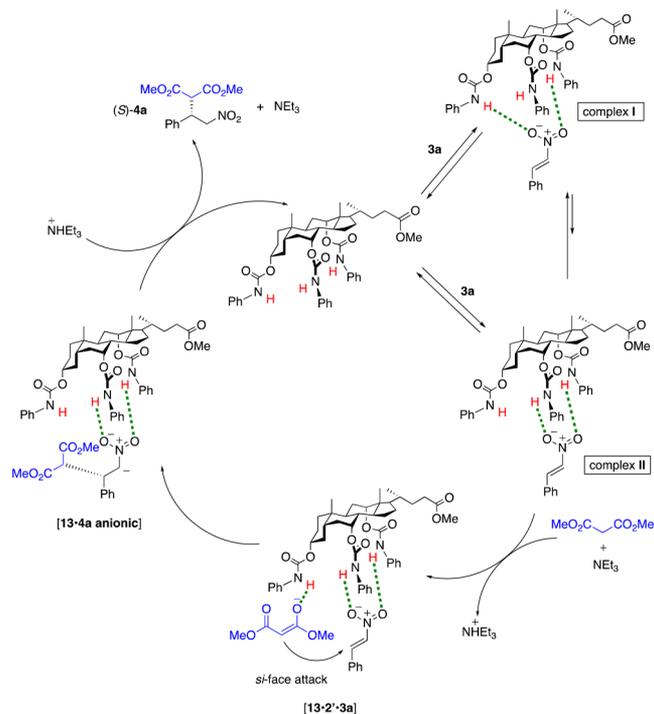


Figure 5. Reaction mechanism suggested for the addition of reaction between dimethyl malonate, **2**, and nitrostyrene, **3a**, catalyzed by the cavity of steroid **13**. H-bonds are represented by green dashed lines.

To conclude, for the first time a steroidal scaffold has been elaborated into a supramolecular host that offers an optimum three-dimensional setting for promoting an asymmetric transformation inside its cavity, thus mimicking the action of some enzymes. It consists of a cholic acid derivative decorated with three carbamate appendages. Remarkably, this is also the first occasion in which carbamate units have been disclosed as active sites in catalysis. The operational mode of our steroidal tripod has been elucidated with the aid of quantum-chemical calculations. It implies the preorganization and confinement of the reagents within the chiral cavity of the steroid in a conformation close to that of the TS, held up by three cooperative H-bond contacts.

Considering that cholic acid is rather inexpensive and that it can be functionalized with ease, we anticipate the use of this platform in the design, synthesis, and implementation of other structures, both for organocatalysis and homogeneous metal-based catalysis. We are currently working in this direction, and the results will be reported in due course.

■ ASSOCIATED CONTENT**■ Supporting Information**

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: [10.1021/acs.orglett.9b01170](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01170).

Experimental procedures, characterization of the products, NMR titration experiments, and quantum-chemical calculations (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION**Corresponding Authors**

*E-mail: ccf@uniovi.es.

*E-mail: vdelamo@uniovi.es.

ORCID

Vicente del Amo: [0000-0003-4237-2817](https://orcid.org/0000-0003-4237-2817)

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank CTQ2016-76829-R, CTQ2015-65790-P, AEI/FEDER, and UE for financial support. C.C. expresses her gratitude to MINECO for the award of a “Ramón y Cajal” contract (RYC-2014-16021). We gratefully acknowledge Dr. Dimas Suárez (Universidad de Oviedo) for his advice during the preparation of the manuscript.

■ REFERENCES

(1) For comprehensive reviews, see: (a) Brotherhood, P. R.; Davis, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3633. (b) Davis, A. P. *Molecules* **2007**, *12*, 2106. (c) Davis, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2939. (d) Davis, A. P.; Joos, J.-B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143. See also references cited therein.

(2) (a) Li, Z.; Yu, X.-H.; Chen, Y.; Yuan, D.-Q.; Chen, W.-H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13368. (b) Li, Z.; Chen, Y.; Yuan, D.-Q.; Chen, W.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2831.

(3) The group of Iuliano has decorated steroidal architectures with chiral L- and D-proline units to be used as organocatalysts in cross-aldol reactions or the Michael addition. The enantioenrichment of the reaction products is a consequence of the chirality of the amino acid units: (a) Puleo, G. L.; Masi, M.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1364. (b) Puleo, G. L.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2894. (c) Puleo, G. L.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2045.

(4) (a) Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454. (b) Naicker, T.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Maguire, G. E. M.; Govender, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 3331.

(5) (a) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481. (b) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367. (c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. (d) Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 5116. (e) Li, X.-J.; Liu, K.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Synlett* **2008**, 2008, 3242. (f) Camps, P.; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Rull, J.; Calvet, T.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 745. (g) Nemoto, T.; Obuchi, K.; Tamura, S.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 987. (h) Nigmatov, A. G.; Kuchurov, I. V.; Siyutkin, D. E.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3502. (i) Reddy, B. V. S.; Swain, M.; Reddy, S. M.; Yadav, J. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8756. (j) Hesticová, M.; Šebesta, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 901. (k) Le Bailly, B. A. F.; Byrne, L.; Clayden, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2132. (l) Jiménez, E. I.; Narváez, W. E. V.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419. (m) Durmaz, M.; Tataroglu, A.; Yilmaz,

H.; Sirit, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 148. (n) Jiménez, E. I.; Narváez, W. E. V.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4470. (o) Bécart, D.; Diemer, V.; Salaün, A.; Oiarbide, M.; Nelli, Y. R.; Kauffmann, B.; Fischer, L.; Palomo, C.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524.

(6) (a) Bae, H. Y.; Some, S.; Oh, J. S.; Lee, Y. S.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9621. (b) Wang, Y.-F.; Chen, R.-X.; Wang, K.; Zhang, B.-B.; Li, Z.-B.; Xu, D.-Q. *Green Chem.* **2012**, *14*, 893. (c) Bae, H. Y.; Song, C. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613. (d) Rao, K. S.; Trivedi, R.; Kantam, M. L. *Synlett* **2015**, 26, 221. (e) Tukhvatshin, R. S.; Kucherenko, A. S.; Nelyubina, Y. V.; Zlotin, S. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2981.

(7) (a) Zhang, L.; Lee, M.-M.; Lee, S.-M.; Lee, J.; Cheng, M.; Jeong, B.-S.; Park, H.-G.; Jew, S.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3063. (b) Almqvist, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Benigoa, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

(8) (a) García-Viloca, M.; Gao, J.; Karplus, M.; Truhlar, D. G. *Science* **2004**, *303*, 186. (b) Bruice, T. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3119. (c) Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3210.

(9) Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583.

(10) *Gaussian09*, Revision E.01: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H. et al. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

(11) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

(12) Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.

(13) For some recent examples, see: (a) Travaglini, L.; Bridgland, L. N.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4803. (b) Natarajan, R.; Bridgland, L.; Sirikulkajorn, A.; Lee, J.-H.; Haddow, M. F.; Magro, G.; Ali, B.; Narayanan, S.; Strickland, P.; Charmant, J. P. H.; Orpen, A. G.; McKeown, N. B.; Bezzu, C. G.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16912. (c) Sisson, A. L.; del Amo Sanchez, V.; Magro, G.; Griffin, A. M. E.; Shah, S.; Charmant, J. P. H.; Davis, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6878. (d) Barry, J. F.; Davis, A. P.; Pérez-Payán, M. N.; Elsegood, M. R. J.; Jackson, R. F. W.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Gude, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2849. (e) Davis, A. P.; Pérez-Payán, M. N. *Synlett* **1999**, 991.

(14) Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065.

(15) Taking into account the low polarity and dielectric constant of toluene, the effects of the solvent in both the interactions and geometries of the studied supramolecular complexes were considered to be small. Therefore, all the calculations were performed in the gas phase, neglecting the presence of the solvent.

(16) (a) Lightstone, F. C.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2595. (b) Bruice, T. C.; Lightstone, F. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 127.

(17) Jmol: an open source Java viewer for chemical structures in 3D, <http://www.jmol.org/>.



On the impact of a phosphoryl group in the recognition capabilities of 2-aminopyridines toward carboxylic acids

Miguel Gallegos¹ · Sara Gil-Guerrero² · A. Fernández-Alarcón¹ · Diego Bouzas-Ramos¹ · Judith Martín³ · Carmen Concellón³ · Vicente del Amo³ · J. M. Costa¹ · R. Mendoza-Meroño¹ · S. García-Granda¹ · Ángel Martín Pendás¹ · Aurora Costales¹

Received: 12 April 2019 / Accepted: 16 August 2019 / Published online: 3 September 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Inspired by natural molecular recognition processes, many research efforts have been routed in recent years toward the design of new host–guest molecular systems based on non-covalent interactions. Within this field, 2-aminopyridines (2APs) have been widely studied due to their tunable spectroscopic response in the presence of carboxylic acids. Herein, we present and analyze a novel family of 2AP core compounds based on 2-phosphorylamidopyridine (2PAP). Linear response time-dependent density functional theory (TD-DFT) has been used to characterize and model several spectroscopic properties of 2PAP. Our results, validated through experiments, show that TD-DFT can provide a reliable description of the electronic excited states of these aromatic systems. In addition, we have also studied the amino–imino tautomerization of 2AP and 2PAP in light of TD-DFT tools. We show that the presence of a carboxylic acid has a catalytic effect on the tautomerization reaction, which otherwise does not occur spontaneously at room temperature. These results suggest that this low-cost computational approach can be applied to more complex organic systems derived from 2-aminopyridine, paving the way for the development of potentially useful sensing materials and organic species for molecular recognition.

Keywords Molecular recognition · Amino–imino tautomerization · Fluorescence · 2-aminopyridines

1 Introduction

Molecular recognition, the specific interaction between guest and host molecules *via* non-covalent interactions [1], plays a key role in many biological processes. Important examples

include the pairing of nucleobases [2, 3] in deoxyribonucleic acid (DNA), standard enzyme–substrate recognition, antigen–antibody interactions and several steps in the neurotransmission pathway [4, 5]. Inspired by these processes, the last years have witnessed sustained research efforts in the design of artificial systems with tailored properties in self-assembly [6], host–guest chemistry [7, 8], supramolecular chemistry [9, 10] and molecular docking [11]. Among the different systems exhibiting this behavior, small organic molecular structure forming self-assembled structures or interacting with other molecules *via* hydrogen bonds (H-bond) have been thoroughly investigated [12–14].

In this context, functionalized aromatic frameworks showing alternating H-bond donor–acceptor (D–A) patterns have attracted considerable interest as they can play an instrumental role in different biological processes [11, 15, 16], and 2-aminopyridines (2APs) **1** (Fig. 1) have been the focus of an intense experimental [17–20] and theoretical [18, 19] research over the years. From the molecular recognition point of view, 2APs of general form (**1**) (see Fig. 1) endowed with D and A sites in their structure can recognize

Published as part of the special collection of articles derived from the 11th Congress on Electronic Structure: Principles and Applications (ESPA-2018).

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00214-019-2496-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Aurora Costales
costalesmaria@uniovi.es

¹ Department of Analytical and Physical Chemistry, University of Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

² Department of Physical Chemistry, University of Vigo, 36310 Vigo, Spain

³ Department of Inorganic and Organic Chemistry, University of Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

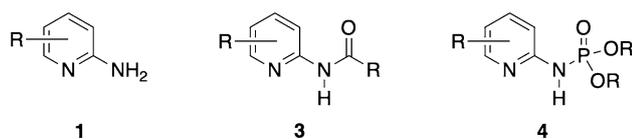


Fig. 1 General structure of 2-aminopyridine and its amido and phosphoryl derivatives

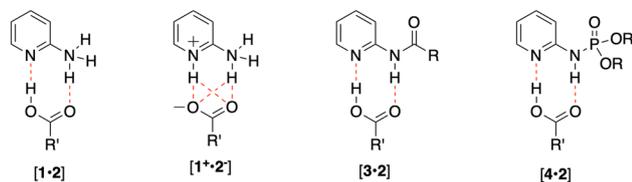


Fig. 2 2-Aminopyridine–carboxylic acid complexes illustrating the different stabilization mechanisms and structural modifications of the 2-aminopyridine core aimed at increasing the binding energy of these complexes

carboxylic acids **2** with a D–A pattern that mimics in a complementary way that of 2AP, leading to the formation of the supramolecular complex **[1•2]** (Fig. 2) stabilized *via* two H-bonds. Alternatively, a proton transfer reaction can also take place resulting in the formation of the **[1⁺•2⁻]** complex, the relative yield of both processes depending on the specific molecular structure of the 2AP and on the experimental conditions. Additionally, 2APs have interesting spectroscopic features, in particular their medium or high fluorescence [21] in a wide variety of experimental conditions, or their chemical versatility and synthetic accessibility [22], which makes them ideal fluorophores for a large number of applications [23]. The fluorescence properties of the 2-aminopyridine core have been known for many decades, and hence they have been widely exploited for analytical and sensing purposes [24, 25]. Of particular relevance is the modulation and flexibility of the spectroscopic properties of 2AP in the presence of carboxylic acids.

Aiming at optimizing the binding process of **[1•2]** complexes, Hamilton and others [26–28] resorted to structural modification of the 2AP core and replaced the amino unit of 2APs by a carboxamide moiety. The resulting amidopyridines **3** (Fig. 1), bearing a considerably more acidic proton at the amide group, are significantly more prone to participate in H-bonding phenomena. As a consequence, supramolecular complexes **[3•2]** (Fig. 2) display enhanced binding constants ($K = 100\text{--}200\text{ M}^{-1}$ at 298 K) in non-competitive organic solvents.

In order to increase the versatility and to enhance such modulation capabilities, we have synthesized for the first time a new family of 2AP derivatives **4** by introducing a phosphoryl group in the 2AP core **1** (Fig. 1). Such chemical modification enhanced the spectroscopic properties of these new

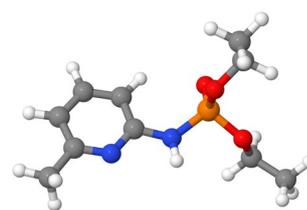


Fig. 3 Molecular structure of the 6-methyl-2-phosphorylamidopyridine investigated in this work, computed at B3LYP/aug-cc-pvdz

derivatives with respect to their simpler analogs. Motivated by these results, here we investigate the spectroscopic properties and the H-bonding ability of the structurally related 2PAP toward carboxylic acids. Early observations on this work have revealed that 2PAP is remarkably fluorescent, with a significantly larger change in quantum yield in the presence of a carboxylic acid than in the **1** or **3** counterparts. This, together with the existence of cheap and easy protocols for its synthesis and functionalization, suggests that this family of compounds has a great potential to increase the molecular recognition capability of the 2APs. As a characteristic feature of this family, we use the bare 6-methyl-2-phosphorylamidopyridine (6Me-2PAP, see Fig. 3) and explore its complexation with formic acid to show the change in the spectroscopic properties of this kind of compounds. We have thus studied the impact of the presence of the phosphoryl group on the amino–imino tautomerization process. In addition, and following the previous trends found in already reported studies with the 2AP analogs [29], we also address the impact that methyl substitution has on the spectroscopic properties of the 2PAP systems.

The article is organized as follows. First, we briefly present the basic features of the experimental fluorescence spectra of 2APs and their modification upon phosphorylation. The computational methodology used to rationalize them is then presented, starting with validation strategies in the simplest 2AP case. Once a compromise is chosen, we turn to analyze the effect of methyl substitution in the pyridine ring on the spectrum and continue by showing our results on a representative member of the 2PAP family. Finally, we propose an explanation of the effect of the phosphoryl group on the molecular recognizing abilities of the 2AP core compounds by considering the reaction path of the amino–imino tautomerization of 2AP and 6Me-2PAP in the presence/absence of formic acid. To conclude, we summarize the main conclusions and the outlook of this work.

2 Fluorescence of 2APs and 2PAPs

The two most important properties that a host–guest complex useful for molecular recognition purposes should display are: (i) a reasonable stability of the formed complex;

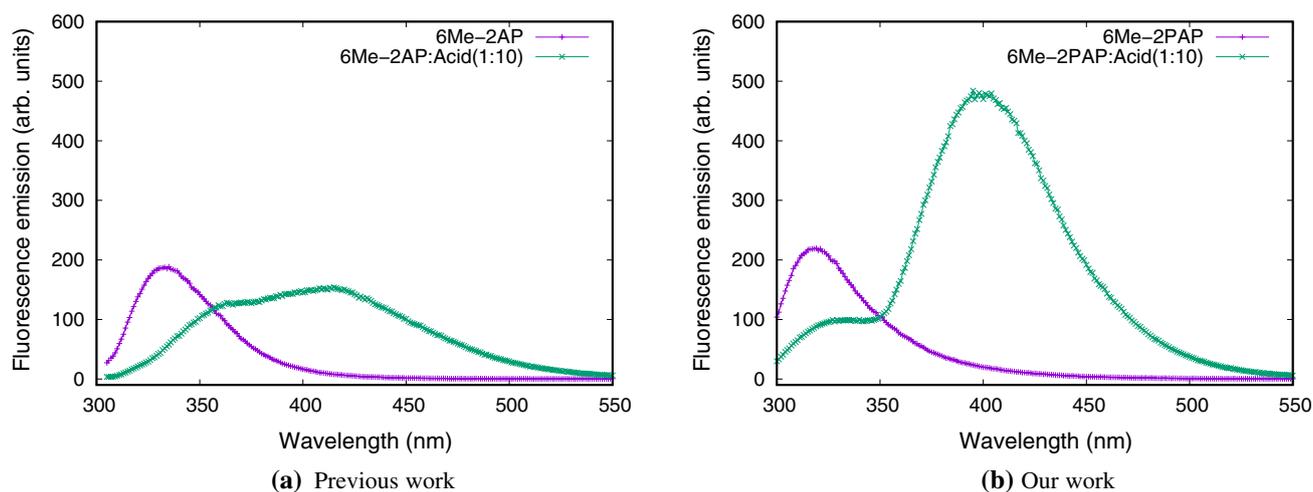


Fig. 4 Comparison of the experimental fluorescence spectra of 6Me-2AP (an already reported system [29]) and 6Me-2PAP (our novel compound) in the absence and presence of 10 equivalents of formic acid in dichloromethane solution

(ii) the existence of significant changes in a given measurable property between the isolated host and guest and the host–guest association. It is well known that the UV–Vis spectrum of 2APs displays a maximum of emission at $\lambda = 330$ nm.¹ The position and intensity of this band suffers a substantial change in the presence of carboxylic acids. For instance, Figure 4 shows the experimental emission spectra of 6Me-2AP together with its change upon addition of a 1:10 formic acid solution. The intensity of the original emission band at 330 nm decreases as formic acid is added and a new emission band centered at 404 nm appears. Phosphorylation significantly enhances the fluorescence. This is shown in the newly synthesized 6Me-2PAP compound. It is important to notice that the position of the bands is not widely affected by phosphorylation, but that the sensitivity of the 6Me-2PAP spectrum to the presence of formic acid increases drastically. The large observed difference in the spectroscopic behavior between the original 2AP and the novel family of 2-phosphorylamidopyridine compounds herein presented has motivated us to study these properties of 2PAP family members.

3 Computational methodology

We have used a simple computational approach based on density functional theory (DFT) together with an implicit solvation model to account for solvent effects. Specifically, we have calculated the ground state equilibrium structures of 2PAP and its methyl derivatives at the DFT level of theory employing the B3LYP [30–32] hybrid exchange–correlation

functional together with the aug-cc-pVDZ basis set [33]. The vertical excitation energies of the lowest-lying singlet excited states of interest were calculated using linear response (LR) TD-DFT [34], employing the same correlation–exchange functional and basis set. Solvent effects were incorporated using the continuum polarization model (PCM) approach [35, 36] using CH_2Cl_2 as solvent in the manner implemented in the Gaussian09 program [37]. Equilibrium and non-equilibrium solvent effects were computed when appropriate employing the conventional linear response and state-specific solvation formalism [38–41]. Using this calculation setup, both the ground and the lowest-lying singlet excited state equilibrium structures of 2PAP's were obtained and frequency calculations were performed to verify that the geometries found indeed correspond to a minimum of the potential energy hypersurface. Finally, the amino–imino tautomerization reaction in 6Me-2PAP was studied without and with the assistance of formic acid using the same computational approach.

In order to select an appropriate density functional to be used in the computational study of 2PAP, the spectroscopic properties of a reference system, 6-methyl-2-aminopyridine (6Me-2AP), were evaluated with a series of functionals at the TD-DFT level of theory.

Table 1 collects the predicted absorption and emission maxima (in nm/eV) of 6Me-2AP in a dichloromethane solution employing the cc-pVDZ and aug-cc-pVDZ basis set. The results suggest that among the studied functionals, B3LYP is the one that offers the best results in comparison with the experimental data: the values of the experimental absorption and emission wavelength maxima are found at 287 and 333 nm, respectively (see the ESI, section 4 for more details). We have thus chosen B3LYP in the following. Furthermore, the introduction of diffuse basis functions (aug-cc-pVDZ) in

¹ 200 μM in a DCM solution at room temperature.

Table 1 Computed transition frequencies and oscillator strengths for the absorption (f_{abs}) and for the emission (f_{ems}) of 6Me-2AP with a set of density functionals

Functional	Basis set	f_{abs}	f_{ems}	λ_{abs} (nm/ eV)	λ_{ems} (nm/eV)
B3LYP	cc-pvdz	0.107	0.136	267/4.64	306/4.05
B3LYP	aug-cc- pvdz	0.114	0.150	275/4.51	312/3.97
CAM- B3LYP	cc-pvdz	0.134	0.177	253/4.90	289/4.30
CAM- B3LYP	aug-cc- pvdz	0.141	0.186	261/4.75	297/4.17
HSE	cc-pvdz	0.115	0.147	262/4.73	300/4.13
HSE	aug-cc- pvdz	0.120	0.159	269/4.61	306/4.05
WB97X	cc-pvdz	0.144	0.190	249/4.98	285/4.35
WB97X	aug-cc- pvdz	0.152	0.201	256/4.84	294/4.22
WB97XD	cc-pvdz	0.132	0.174	254/4.88	290/4.28
WB97XD	aug-cc- pvdz	0.140	0.186	261/4.75	297/4.17
M062X	cc-pvdz	0.137	0.181	250/4.96	287/4.32
M062X	aug-cc- pvdz	0.142	0.188	259/4.79	297/4.17

Calculations are reported with the cc-pvdz and aug-cc-pvdz basis sets in dichloromethane

combination with the B3LYP functional yield the best overall results ($\lambda = 275$ nm for absorption and 312 nm for emission). Based on these findings, we considered the B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory as the optimal one to be employed within this study.

All the theoretical results presented have been backed up by experiments. In the supporting information, we collect a number of details on the synthesis (see the ESI section 10) and characterization of 2PAP compounds such as their X-ray structures, or their NMR and mass spectra (see the ESI section 2 and section 11, respectively). We also address the absorption and emission spectra of selected 2PAP and 2AP systems.

4 Results and discussion

4.1 Validation of the methodology

The effect of the methyl perturbation in the spectroscopic properties of the phosphorylamidopyridine skeleton was evaluated through TD-DFT calculations as indicated previously.

As shown in Table 2, the position of the methyl group within the aromatic ring leads to significant changes in the predicted oscillator strengths for both the emission and the absorption process evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ

Table 2 Experimental values of the fluorescence quantum yield (Φ) and calculated oscillator strengths for absorption (f_{abs}) and emission (f_{ems})

Molecule	f_{abs}	f_{ems}	Φ	λ_{abs}	λ_{ems}
2PAP	0.105	0.146	7%	256	293
3Me-2PAP	0.145	0.185	9%	251	304
4Me-2PAP	0.084	0.120	7%	259	292
5Me-2PAP	0.115	0.159	18%	268	304
6Me-2PAP	0.150	0.197	16%	261	295

level of theory. The introduction of a methyl group at position 4 leads to a decrease in the oscillator strengths, whereas, on the other hand, the presence of methyl groups in positions 3, 5 and 6 results in a net enhancement of the predicted oscillator strengths. These results, being in good agreement with experimental findings (see the ESI section 4 for more details), follow the already reported trends with the 2AP analogs [29, 42, 43], suggesting that the presence of the phosphoryl group does not significantly modify the way in which the methyl substitution of the aromatic ring affects the observed trend in the spectroscopic properties of the methyl substituted 2PAP derivatives.

However, the fluorescence quantum yield of 5Me-2PAP has been found to deviate significantly from this trend. Such deviation has already been previously described employing other computational methods in analogous systems [29, 43].

4.2 Characterization of the spectroscopic properties

The relative energy, oscillator strengths and electronic character of the four lowest-lying singlet excited states of 6Me-2PAP in CH_2Cl_2 computed as detailed above are collected in Table 3.

The maximum of the steady-state experimental lowest energy absorption band lies at 281 nm (4.41 eV) and compares reasonably well with the calculated vertical excitation to the optically allowed lowest-lying S_1 state (261 nm, 4.74 eV), see Fig. 5. This is a $^1(\pi, \pi^*)$ state mostly characterized by a HOMO–LUMO single excitation (see Fig. 6) which is essentially localized at the 2AP core. The second experimental absorption band located at 234 nm, (5.30 eV) also shows a reasonable agreement with the vertical excitation energy calculated for the second lowest-lying absorbing excited state, S_4 . This is also a $^1(\pi, \pi^*)$ state and lies at 224 nm (5.54 eV) above the ground state. Like S_1 , S_4 also exhibits a high degree of localization, although the latter is slightly more delocalized than S_1 , with some contributions existing at the P atom as the most important single excitation contribution involving the HOMO and LUMO+1 orbitals (see Fig. 6). Between these states there are two less

Table 3 Vertical excitation energies^a (ΔE , nm), oscillator strength (f) and character of the states^b of the four lowest-lying singlet excited states of 6Me-2PAP in CH_2Cl_2 calculated at the LR-TD-B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory

State	ΔE	f	Transition
S ₁	261 (281)	0.152	¹ (π, π^*) HOMO–LUMO
S ₂	238–	0.004	¹ (n, π^*) HOMO–1–LUMO
S ₃	226–	0.044	Mixed ^c HOMO–LUMO+2
S ₄	224 (234)	0.212	¹ (π, π^*) HOMO–LUMO+1

^a Experimental maximum of absorption in parentheses.

^b The largest singlet contribution is reported.

^c See text for details

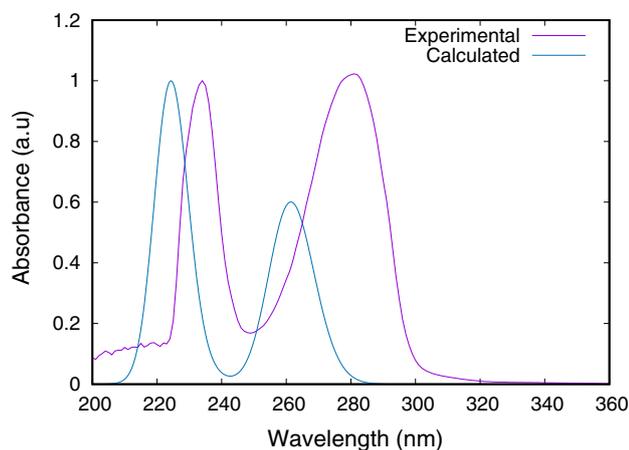


Fig. 5 LR-TD-B3LYP/aug-cc-pVDZ simulated absorption and experimental spectra for the 6Me-2PAP in CH_2Cl_2 . (See the ESI section 1.5 for details to obtain the theoretical spectrum)

bright ones: S₂ with ¹(n, π^*) character, and S₃ a mixed state that exhibits mainly diffuse (Rydberg) character but that also has contributions of a valence HOMO–LUMO+1 excitation. From the results obtained, it can be noticed that the energies of the bright excited states considered in the simulations are overestimated with respect to the experimental values, a fact that we ascribe to the well-known limitations of the PCM.

A comparison of the results obtained for 6Me-2PAP with those found for 2AP and 6Me-2AP (see the ESI, section 3) shows that the vertical excitation energies of the two lowest-lying absorbing excited states of 6Me-2PAP are very similar to those obtained for 2AP, with the largest difference found for the high-energy absorption band (S₄, ~ 0.18 eV). In addition, the character of the states does not change significantly. The main differences between the two systems are an increase in the relative emission intensity of S₁ in 6Me-2PAP as compared to that found in 2AP and the appearance in 2PAP of an extra dark state near degenerate with the higher-lying absorbing state (S₄).

These results point out that, despite the evident increase in the oscillator strengths, the addition of the PO–(OCH₂CH₃)₂ group to 2AP does not have a strong impact on the fundamental spectroscopic properties of the system, which very closely resemble those of the 2AP core structure. This is further substantiated if we consider the emission properties of 6Me-2PAP and 2AP. However, we have found that the computed emission energy at the S₁ equilibrium structure of 6Me-2PAP (295 nm, 4.21 eV) agrees reasonably well with that of 6Me-2AP (312 nm, 3.98 eV) being the nature of the emitting state the same (¹(π, π^*)). Furthermore, the main structural relaxation process responsible for the Stokes shift is, in both cases, the extension of the delocalization of the π -like orbitals involved in the de-excitation process. This is the result of structural changes mainly associated with the amino group (that adopts a planar conformation in the S₁ equilibrium structure instead of the pyramidalized one in the ground state equilibrium structure, in agreement with previous results [23]).

Both cases, 6Me-2AP and 6Me-2PAP, exhibit two absorption maxima. When they are excited at any of those, the same fluorescence emission maximum is obtained (see the ESI, Figs. S5 and S7) within the near UV region at 335 nm in agreement with Kasha's rule [44]. Following the previously mentioned procedure, we carried out the same study in the presence of formic acid and an equivalent behavior is observed as shown in Figs. S5 and S7. The effect of formic acid will be properly discussed in the next section. Note that the calculated S₁ energy is overestimated due to several theoretical shortcomings.

4.3 The carboxylic acid-assisted proton transfer reaction

The effect of the hydrogen bond assistance of simple carboxylic acids, such as formic acid, in the tautomerization reaction of the 2AP framework within the 6Me-2PAP scaffold has been studied by both experimental and theoretical means.

Experimentally (see the ESI Figure S5), upon the addition of formic acid the intensity of the main emission band of 6Me-2PAP (316 nm) is significantly decreased, while a new emission band (390 nm) associated with the formation of the host-guest complex appears. In contrast, the absorption spectrum (see the ESI Figure S4) is not significantly perturbed by the addition of such species.

In order to explain the previously mentioned experimental findings, the effect of the carboxylic acid assistance of formic acid in the amino–imino tautomerization of the 2AP framework within the 6Me-2PAP system, and hence its impact in the overall spectroscopic properties has been studied by means of TD-DFT calculations. The results reveal

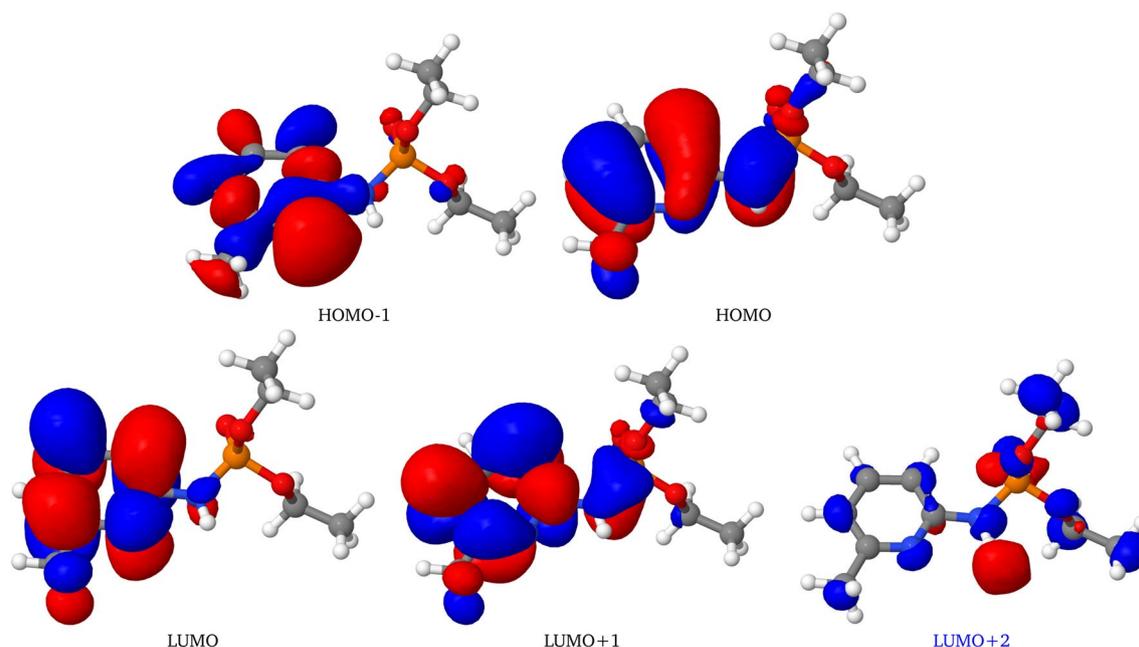


Fig. 6 Main frontier molecular orbitals of 6Me-2PAP. Rendered with Jmol, isovalue=0.02 a.u

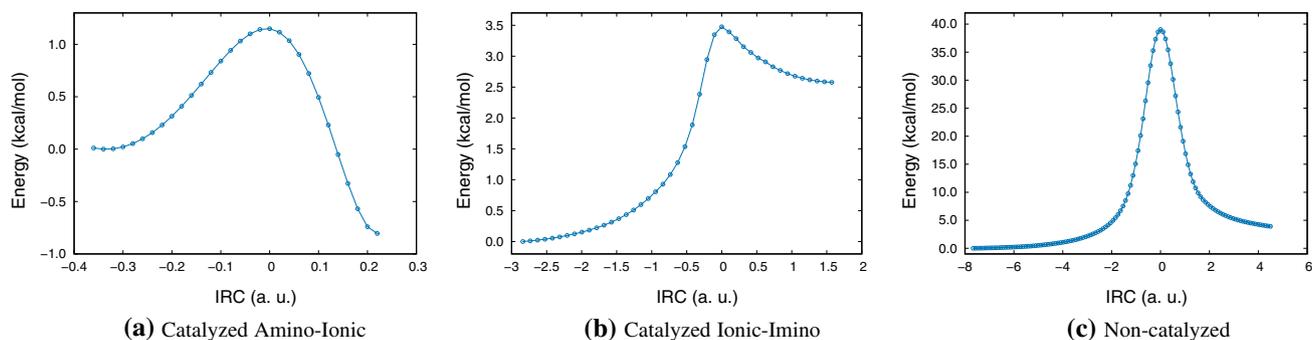


Fig. 7 Reaction paths for the bare and catalyzed amino-imino tautomerization of 6Me-2PAP

that, analogously to what it has been already reported for the 2AP system [45–48], the spontaneous tautomerization of 6Me-2PAP (see Fig. 7c) is not likely to occur in the ground state as reflected by a reasonably large activation energy of 39 kcal/mol. The transition state associated with this process is shown in Fig. 8a.

Regarding the stability of the amino-imino tautomers (in the absence of formic acid) of the 6Me-2PAP system, the amino species is more stable than the imino one by 3.91 kcal/mol. This result significantly differs from that observed for their 2AP analogs (see the ESI section 8), with a mean difference in energy between both tautomers of 11.48 kcal/mol. The higher stability of the amino form can be attributed to the aromatic character of the pyridinic ring, which otherwise is partially disturbed in the imino species. Similarly, the difference in energy between both species 2AP and

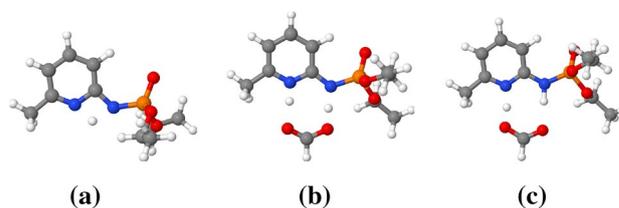


Fig. 8 Transition states for the bare and catalyzed amino-imino tautomerization of 6Me-2PAP. **a** Non-catalyzed amino-imino. **b** Catalyzed salt-imino and **c** catalyzed amino-salt. Rendered with Jmol

6Me-2PAP indicates that though in both cases the amino form is significantly more stable than the imino one, the presence of the phosphoryl group leads to a relative stabilization of the imino tautomer with respect to the amino one.

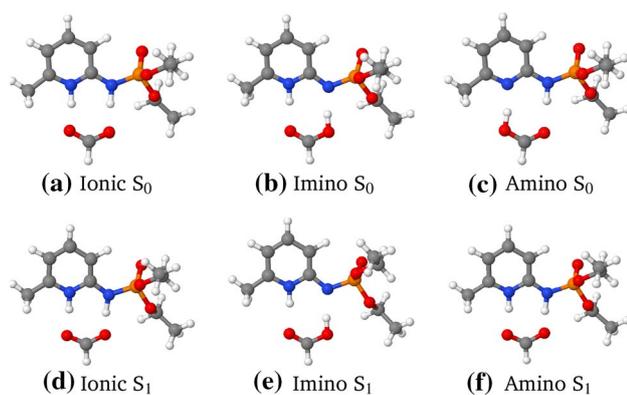


Fig. 9 Fundamental state and first lowest-lying equilibrium geometries of the hydrogen bonded and ionic supramolecular complexes

Such result could be rationalized by considering the ability of the phosphoryl moiety to partially delocalize electron density of the heterocyclic ring in the imino form, leading to a highly delocalized conjugated system. Analogously, the activation energy for the intramolecular proton transfer reaction in the presence of the phosphoryl group is significantly decreased for the non-assisted tautomerization by a total of 10 kcal/mol with respect to their simpler analogs (2AP). This also suggests that though the spontaneous intramolecular proton transfer reaction of the 6Me-2PAP system is unlikely to occur at room temperature, the existence of the phosphoryl moiety in the general pyridinic skeleton favors such tautomerization process. Considering the late transition state character of the activated complex involved in this transformation, being closer to the geometry of the product, this catalytic effect could be rationalized by accounting for the previously mentioned stabilization of the imino form in the presence of the phosphoryl group.

On the other hand, the presence of formic acid induces dramatic changes in the chemical transformation under scrutiny. Initially, a 6Me-2PAP–formic acid HB-assisted supramolecular complex (amino form) is produced, as shown in Fig. 9. Such species can easily lead, via single proton transfer reaction, to an ionic carboxylate–pyridinium species (see Fig. 9a and d for S_0 and S_1 , respectively). Similarly, this intermediate can experience with ease an additional proton transfer reaction yielding the corresponding 6Me-2PAP (imino)-formic acid HB-assisted supramolecular complex (see Fig. 9b and e for S_0 and S_1 , respectively). The activation energies for both, the former and the latter proton transfer reactions, are 1.19 kcal/mol and 3.5 kcal/mol, respectively (transition states are shown in Fig. 8), indicating that the presence of formic acid reduces the overall barrier by a factor of 10 with respect to the non-catalyzed reaction. These results, following a similar trend to that reported for 2-aminopyridines [49–51], clearly evidence the catalytic effect of

Table 4 Calculated absorption (λ_{abs}) and emission (λ_{ems}) maxima and computed oscillator strengths (f_{abs}), (f_{ems}) for the different 6Me-2PAP–formic acid supramolecular complexes

Supramolecular complex	f_{abs}	f_{ems}	λ_{abs}	λ_{ems}
Amino (HB)	0.168	0.225	271	332
Ionic	0.213	0.225	284	331
Imino (HB)	0.210	0.182	304	370

simple carboxylic acids in the amino–imino tautomerization reaction of 6Me-2PAP.

The results follow a similar trend to those observed for their simpler analogs which also experience a net catalytic effect in the presence of formic acid. Conversely, a comparison of the reaction energy profiles of both systems reveals the different nature of the intermolecular proton transfer reaction. According to our study, in the case of 2AP (the IRC path is shown in Figs. S17, S18a, and S18b), a quasi-concerted double proton transfer reaction (with a mean activation energy of 6.85 kcal/mol) is likely to occur in the presence of formic acid. These findings differ strongly from those obtained for 6Me-2PAP, in which two non-concerted single proton transfer reactions are likely to be responsible for the assisted intermolecular tautomerization. These observations indicate that the presence of the phosphoryl group does have an additional catalytic effect in the overall tautomerization, while also favoring the ionic form over the tautomeric ones in the presence of formic acid.

Similarly, in the presence of formic acid, 6Me-2PAP has a mean energy difference between the amino–imino tautomers of 1.8 kcal/mol, a value which is significantly lower than the 7 kcal/mol found for the 2AP system (see the ESI section 8 for more details). Once again, this confirms the ability of the phosphoryl moiety to further stabilize the imino species with respect to the amino tautomer.

These theoretical findings are in agreement with the observed perturbation in the spectroscopic properties of 6Me-2PAP–formic acid system. According to both experimental (Fig. S4) and computational results collected in Table 4 (admitting an offset of 0.18 eV), the new emission band at 390 nm is associated with the imino (HB) complex, proving that the spontaneous amino–imino equilibrium of the studied 6Me-2PAP systems can easily take place in the presence of formic acid. Furthermore, as shown in Fig. 9 the amino HB species in the S_1 (Fig. 9f state experiences the single proton transfer reaction leading to the carboxylate–pyridinium complex which is the same as the ionic form Fig. 9d), showing that such transformation could take place spontaneously in the first excited state.

Overall, our results stress the strong influence that the phosphoryl group has on the general amino–imino tautomerization of the 2AP core within the 2PAP derivatives,

which ultimately favors the partial formation of both the ionic and the imino species up to a much higher extent than on their 2AP analogs. Such findings are in accordance with the experimental results, proving the superior capabilities of this system to recognize simple carboxylic acids.

5 Conclusion

In this work, we have studied how the introduction of a phosphoryl (PO) group in the general 2AP skeleton modifies its fluorescence spectrum. According to our computational study, in good agreement with experimental findings, the phosphoryl group does not significantly affect the absorption and emission maxima (λ_{max}) of the bare 2AP system. On the other hand, the presence of such a simple group leads to an enormous enhancement of the fluorescence quantum yield in the presence of formic acid. These findings indicate that such chemical modification does modify the spectroscopic properties of the “non-amino” forms of 2PAP as a consequence of a proton transfer reaction. Overall, the results obtained in this work point out the promising capabilities of 2PAP systems and their derivatives as more effective recognition and sensing systems for both simple carboxylic acids and possibly more complex moieties bearing D-A patterns.

Acknowledgements We acknowledge financial support from Spanish MINECO/FEDER, Grants CTQ2015-65790-P and CTQ2016-76829-R and Principado de Asturias Government Grant FC-GRUPIN-IDI/2018/000117. C. C. expresses her gratitude to MINECO for the award of “Ramón y Cajal” contract (RYC-2014-16021). AFA thanks CONACyT/México for his scholarship 436154. We also thank Dr. P. Braña for fruitful discussions.

References

- Uhlenheuer D, Petkau K, Brunsveld L (2010) *Chem Soc Rev* 39(8):2817
- Hannon MJ (2007) *Chem Soc Rev* 36:280
- Dervan PB (2001) *Bioorg. Med Chem* 9:2215. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00262-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00262-0)
- Kruss S, Landry MP, Ende EV, Lima BM, Reuel NF, Zhang J, Nelson J, Mu B, Hilmer A, Strano M (2014) *J Am Chem Soc* 136(2):713
- Maness PF, Schachner M (2007) *Nat Neurosci* 10:19
- Zafar A, Gib SJ, Hamuro Y, Carr AJ, Hamilton AD (2000) *Tetrahedron* 56:8419
- Zhou J, Yu G, Huang F (2017) *Chem Soc Rev* 46:7021
- Yu G, Jie K, Huang F (2015) *Chem Rev* 115(15):7240
- Slater AG, Perdigão LMA, Beton PH, Champness NR (2014) *Acc Chem Res* 47(12):3417
- Leung M, Mandal AB, Wang CC, Lee GH, Peng SM, Cheng HL, Her GR, Chao I, Lu HF, Sun YC, Shiao MY, Chou PT (2002) *J Am Chem Soc* 124(12):4287
- Caballero NA, Meléndez FJ, Niño A, Muñoz-Caro C (2007) *J Mol Model* 13(5):579
- Schneider HJ (1994) *Chem Soc Rev* 23:227
- Kato Y, Conn MM, Rebek J (1995) *Proc Natl Acad Sci USA* 92(4):1208
- Perreault DM, Chen X, Anslyn EV (1995) *Tetrahedron* 51(2):353
- Mukherjee S, Majumdar S, Bhattacharyya D (2005) *J Phys Chem B* 109(20):10484
- Wickelgren I (2002) *Science* 297:178
- Weisstuch A, Testa AC (1968) *J Phys Chem* 72(6):1982
- Schultz T, Samoylova E, Radloff W, Hertel IV, Sobolewski AL, Domcke W (2004) *Science* 306:1765
- Wu R, Nachtigall P, Brutschy B (2004) *Phys Chem Chem Phys* 6:515
- Farmer JA, Campbell CT, Xu L, Henkelman G (2009) *J Am Chem Soc* 131(8):3098
- Rusakowicz R, Testa AC (1968) *J Chem Phys* 72(7):2680
- Londregan AT, Jennings S, Wei L (2010) *Org Lett* 12(22):5254
- Zhang F, Ai YJ, Luo Y, Fang WH (2009) *J Chem Phys* 130(14):144315
- Koner RR, Sinha S, Kumar S, Nandi CK, Ghosh S (2012) *Tetrahedron Lett* 53(18):2302
- Zengeya T, Gupta P, Rozners E (2012) *Angew Chem Int Ed* 51(50):12593
- Garcia-Tellado F, Goswami S, Chang SK, Geib SJ, Hamilton AD (1990) *J Am Chem Soc* 112(20):7393
- Vicent C, Fan E, Hamilton AD (1992) *Tetrahedron Lett* 33(30):4269
- Yang J, Fan E, Geib SJ, Hamilton AD (1993) *J Am Chem Soc* 115(12):5314
- Testa AC, Wild UP (1979) *J Phys Chem* 83(23):3044
- Vosko LWSH, Nusair M (1980) *Can J Phys* 58(8):1200
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37(2):785
- Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98(7):5648
- Dunning TH (1989) *J Chem Phys* 90(2):1007
- Ullrich CA (2011) *Time-dependent density-functional theory: concepts and applications*. OUP, Oxford
- Cramer CJ, Truhlar DG (1999) *Chem Rev* 99(8):2161
- Tomasi J, Mennucci B, Cammi R (2005) *Chem Rev* 105(8):2999
- PMID: 16092826
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA Jr, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Á, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) *Gaussian 09 Revision E.01*. Gaussian Inc., Wallingford, CT
- Cammi R, Mennucci B (1999) *J Chem Phys* 110(20):9877
- Cossi M, Scalmani G, Rega N, Barone V (2001) *J Chem Phys* 114:5691
- Gustavsson T, Bánász A, Lazzarotto E, Markovitsi D, Scalmani G, Frisch MJ, Barone V, Improta R (2006) *J Am Chem Soc* 128(2):607
- Improta R, Barone V, *Angew SF* (2007) *Chem Int Ed* 46:405
- Rautela R, Joshi H, Joshi N, Tewari N, Pant S (2012) *J Lumin* 132(8):2151
- Khan MFS, Wu J, Liu B, Cheng C, Akbar M, Chai Y, Memon A, Soc R (2018) *Open Sci* 5(2):171719
- Kasha M (1950) *Faraday Discuss* 9:14–19
- Inuzuka K, Fujimoto A (1990) *Bull Chem Soc Jpn* 63:971

46. Konijnenberg J, Huizer AH, Varma CAGO (1989) *J Chem Faraday Trans* 85(9):1539
47. Kitamura T, Hikita A, Ishikawa A, Fujimoto H (2005) *Spectrochim Acta Part A* 62:1157
48. Chai S, Zhao GJ, Song P, Yang SQ, Liu JY, Han KL (2009) *Phys Chem Chem Phys* 11:4385
49. Hung FT, Hu WP, Li TH, Cheng C, Pi-Tai C (2003) *J Phys Chem A* 107:3244
50. Catalán J, del Valle JC, Kasha M (1999) *Proc Natl Acad Sci* 96:8338
51. Douhal A, Guallar M, Moreno V, Lluch JM (1996) *Chem Phys Lett* 256:370

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Broadening the Scope of Steroidal Scaffolds: The Umpolung of a Bis-Primary Amine Precatalyst for the Insertion of CO₂ into Epoxides

Noé Fanjul-Mosteirín,[†] Judith Martín,[†] Carlos Valdés, Carmen Concellón,* and Vicente del Amo*



Cite This: *Org. Lett.* 2020, 22, 6988–6992



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

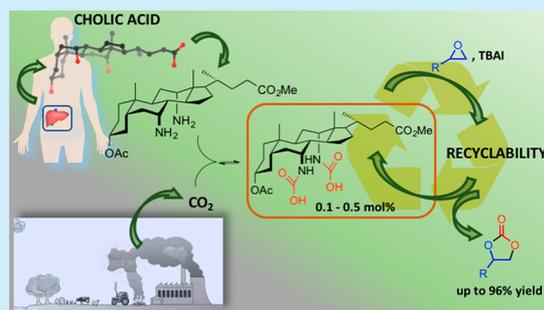


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: A cholic acid-based bis-primary amine is capable of promoting the insertion of CO₂ into epoxides with the cooperative aid of an iodide anion. This framework is transformed *in situ* into a bis-carbamic acid. The latter is the active catalytic species, operating through H-bonding interactions. Our system works with complete atom economy, under solvent-free, metal-free, and mild conditions. Also, it can be recycled.



The production of carbon dioxide as a consequence of anthropogenic activities has been identified as one of the main causes for the greenhouse effect and concomitant global warming. Different strategies for transforming CO₂ into different value-added products of synthetical and/or industrial interest have emerged during the past several decades.¹ Particularly well studied is the insertion of CO₂ into epoxides **1** to render cyclic carbonates **2** (heading of Table 1). This reaction can be assisted by heterogeneous or homogeneous catalytic systems, in most cases with the synergistic participation of halide anions.² Products **2** are widely used in many different applications.³

Recently, we have disclosed a cholic acid-based organocatalyst for the asymmetric Michael-type addition reaction.⁴ Expanding the scope and applicability of these scaffolds in organic synthesis, herein we introduce a steroidal diamino precatalyst, which is capable of promoting the insertion of CO₂ into epoxides with a significantly low loading under rather mild conditions. Additionally, this catalyst exhibits a novel mode of action.

Most of the organocatalysts reported for the **1** → **2** transformation are equipped with an ordered array of motifs capable of acting as H-bond donors⁵ and are accompanied by a halide anion.⁶ On that basis, we designed bis-ammonium salt **4** (Figure 1), derived from cholic acid **3** as a potential candidate for catalyzing this process. Compound **4** can be accessed easily from bis-amine **5**, previously reported in the literature.⁷ Platform **4** bears preorganized and co-directed H-bond donor motifs, which, in addition, define and configure a reactive cavity amenable for catalysis.⁴ Also, it incorporates two iodide anions. It is worth remarking that converting cholic acid into a successful catalyst of any type implies the re-evaluation of an inexpensive and readily bioavailable resource.

Initially, steroidal derivative **4** was investigated in terms of the insertion of CO₂ into styrene oxide (**1a**) to afford the corresponding five-membered cyclic carbonate **2a** (Table 1, entry 1). Pursuing a green methodology, we decided to avoid the use of any organic solvent apart from the epoxide, which was employed as the reagent and reaction media. First, 5 mol % catalyst **4** was used, under rather mild reaction conditions: 1 atm of CO₂ (a standard balloon) at 70 °C for 3 h. Displeasingly, a maximum conversion of 4% was observed. Alternatively, we decided to test steroid **5**. In this case, 5 mol % tetrabutylammonium iodide (TBAI) was also added. To our surprise, **5**, consisting of two primary amine groups, afforded promising preliminary results (Table 1, entry 2). This observation was somehow puzzling considering that primary amines have been consistently reported to be poor catalysts for the insertion of CO₂ into epoxides. For instance, the group of Tsang studied some primary amines, with varied pK_a values, as the sole catalyst for the insertion of CO₂ into propylene oxide (PO).⁸ Only under harsh conditions (*T* = 150 °C; *P* = 5 MPa) were acceptable conversions achieved. Subsequent studies point toward the same direction.⁹ Intrigued by this fact, and looking for the limits of bis-amine **5**, next we carried out a careful optimization of the reaction parameters involved in the **1a** → **2a** transformation (see the Supporting Information for details).

Received: July 30, 2020

Published: August 21, 2020



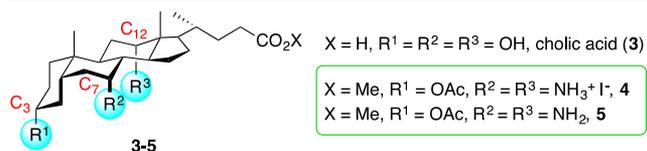
Table 1. Preparation of Cyclic Carbonates 2a–g Catalyzed by the 5/TBAI Binary System^a

entry	R	conversion (%) ^b	yield (%) ^c
1 ^d	1a, C ₆ H ₅	4	–
2 ^e	1a, C ₆ H ₅	67	–
3	1a, C ₆ H ₅	99	96
4 ^f	1a, C ₆ H ₅	47	–
5 ^g	1a, C ₆ H ₅	0	–
6	1b, ⁿ C ₆ H ₁₃	99	82
7	1c, ⁿ C ₇ H ₉	99	64
8	1d, CH ₂ -O-allyl	93	92
9	1e, CH ₂ -O-Bn	99	95
10	1f, CH ₂ Cl	99	71
11	1g, CH ₂ OH	89	70

^aReaction conditions: catalyst 5 (1 mol %) and TBAI (1 mol %) were suspended in the corresponding epoxide 1a–g (200 μL).

^bDetermined by ¹H NMR spectroscopy on crude reaction mixtures.

^cIsolated yield of analytically pure products 2a–g. ^dBis-ammonium salt 4 (5 mol %) was used as a catalyst. No TBAI was added. The reaction mixture was vigorously stirred for 3 h at 70 °C. ^eSteroid 5 (5 mol %) and TBAI (5 mol %) were used as catalysts. The reaction mixture was vigorously stirred for 3 h at 70 °C. ^fTBAI (1 mol %) was used as the sole catalyst. ^gBis-amine 5 (1 mol %) was used as the sole catalyst.

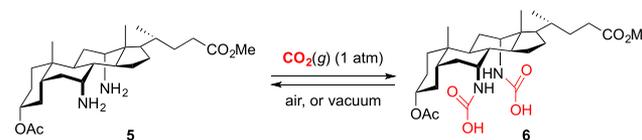
**Figure 1.** Structure of cholic acid 3 and derivatives 4 and 5.

Delightfully, a slight increase in temperature and a longer reaction time allowed the catalyst loading to be reduced to 1 mol % for both 5 and TBAI. By this means, 99% of epoxide 1a was converted into product 2a, which could be readily isolated in 96% yield (Table 1, entry 3).¹⁰ The sole participation of TBAI under similar reaction conditions afforded a significantly lower conversion, 47% (Table 1, entry 4), while steroid 5 itself was ineffective (Table 1, entry 5). Also, other primary amines and control experiments proved to be unsuccessful (see the Supporting Information). With this set of conditions in hand, a collection of epoxides 1b–g, bearing different functionalities, were investigated as substrates. In all cases, the corresponding cyclic carbonates could be isolated in good to excellent yields, ranging from 64% to 96% (Table 1, entries 6–11). It is worth highlighting the low catalyst loading of steroid 5 necessary for these reactions. Also, our methodology is solvent-free, metal-free, and operationally straightforward. Moreover, steroid 5 can be compared, in terms of performance, to other organocatalytic systems known to operate under related conditions (see the Supporting Information for details).¹¹

In addition, the 5/TBAI system was recycled and could be reutilized further, employing epoxide 1c as a substrate (see the Supporting Information). Six runs were accomplished without

jeopardizing the performance of the catalysts. After the sixth run, a cumulative turnover number (TON) of 565 units was displayed. Also, the turnover frequency (TOF) of catalyst 5 was >23 h⁻¹.¹² These numbers, markedly high for an organocatalyzed process, demonstrate the reliability and robustness of steroid 5.

Next, we decided to concentrate our efforts on shedding some light on the mode of action of bis-amine 5. Some primary and secondary amines are known to scavenge CO₂ to form fairly stable carbamates in a reversible manner.¹³ Additionally, CO₂ is absorbed easily into superbases such as DBU,¹⁴ TBD,¹⁴ and *N*-methyl TBD,¹⁵ forming stabilized zwitterionic carbamates. Other guanidines behave analogously.¹⁶ These species are thought to be involved in the activation of CO₂ and its coupling with epoxides. We contemplated steroidal bis-amine 5 forming the same type of adducts with CO₂, which, ultimately, would give an account of its enhanced reactivity. In this sense, we found that when a saturated solution of steroid 5 in freshly distilled and degassed THF was stirred overnight under 1 atm of CO₂ a bulky white precipitate crashed out. It was filtered off, washed, dried, and stored under a CO₂ atmosphere, to be characterized as bis-carbamic acid 6 (Scheme 1). A maximum 47% yield was isolated. Exposing

Scheme 1. CO₂ Trapping by Steroidal Bis-Amine 5

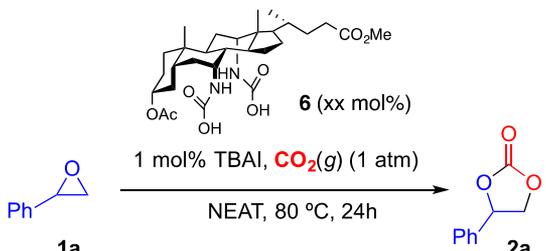
product 6 to air for a few hours, or subjecting it to vacuum, results in the recovery of pristine bis-amine 5. The transformation of steroid 5 into 6 implies an umpolung on the reactivity of the primary amine functions, where the N–H motifs become fairly acidic and are available for participating in H-bonding events.

Steroid 5 was replaced by bis-carbamic acid 6 in the 1a → 2a transformation. This allowed the loading of the organo-catalyst to be reduced to 0.5 mol % without compromising the reactivity of the system (Table 2, entry 1). A further decrease to 0.25 or 0.1 mol % still afforded significant conversions (Table 2, entry 3 or 4, respectively). Considering the mild reaction conditions utilized by our system, and its markedly low catalyst loading, steroid 6 approaches some monometallic-based catalysts described to date.^{2f,17}

The 1a → 2a transformation was examined further through kinetic studies (see the Supporting Information). When TBAI was used as the sole catalyst, the reaction obeyed pseudo-first-order kinetics.¹⁸ The reaction catalyzed by the 6/TBAI binary system was significantly faster. Interestingly, for the first 25 min, the reaction catalyzed by 5 and TBAI followed a course similar to that of the reaction promoted by TBAI alone. After this time, an increment in the reaction rate was observed. This lag period was attributed to the formation of bis-carbamic acid 6 *in situ* from precursor 5. Steroid 6 is the active catalytic species for the insertion of CO₂ into the epoxides.

Considering all of the information provided above, we tentatively suggest the following mechanism for our reaction (Scheme 2).

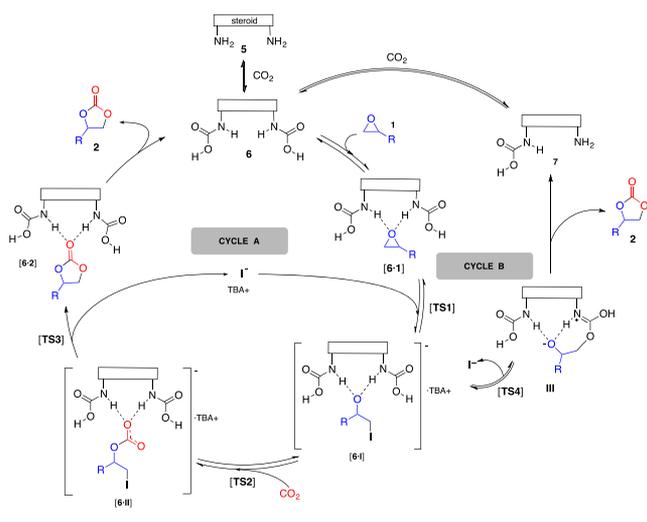
Bis-carbamic acid 6, formed *in situ* from precursor 5, is capable of complexing epoxide 1 through cooperative and

Table 2. Study of the Reactivity of Bis-Carbamic Acid 6^a


entry	6 (mol %)	conversion (%) ^b
1	0.50	96
2 ^c	0.50	61
3	0.25	72
4	0.10	68

^aReaction conditions: catalyst 6 and TBAI (6.5 mg, 17.5 μ mol, 1 mol %) suspended in styrene oxide (200 μ L, 211 mg, 1.75 mmol).
^bDetermined by ¹H NMR spectroscopy of crude reaction mixtures.
^cFor the blank reaction, bis-amine 5 was used instead of bis-carbamic acid 6.

Scheme 2. Mechanistic Proposal



simultaneous H-bonding interactions, established between the N–H units of the carbamic acid moieties and the lone pairs of the oxygen atom of the epoxide. An iodide anion, from TBAI, attacks the less substituted carbon of the epoxide within the [6·1] complex to render iodoalkoxide-type intermediate I, stabilized by H-bond contacts as the [6·I] anionic complex. Subsequently, CO₂ inserts into the labile C–I bond of I to give rise to intermediate II, also stabilized by supramolecular contacts ([6·II]). The last species evolves toward the desired five-membered cyclic carbonate 2 with the release of the iodide anion, reinserted into the catalytic manifold (Scheme 2, cycle A).

Alternatively, the incorporation of CO₂ into intermediate [6·1] can also occur in a pseudointramolecular manner. In this respect, an experiment was set up with styrene oxide 1a, TBAI (1 mol %), and bis-carbamic acid 6 (25 mol %), under air, at 80 °C for 24 h. Strikingly, 30% of 1a was converted into cyclic carbonate 2a (see the Supporting Information for details). It implies a formal delivery of CO₂ from preloaded organocatalyst 6. We suggest the participation of intermediate III, which evolves toward the desired five-membered cyclic carbonate 2 and species 7. Steroid 7, in the presence of

more CO₂, regenerates bis-carbamic acid 6 (Scheme 2, cycle B).

The mechanistic proposal presented above is in agreement with DFT molecular modeling studies carried out on the slightly simplified bis-carbamic acid 6*¹⁹ and PO.²⁰ Geometry optimizations of the different conformers of 6* revealed that the most stable one features both N–H groups pointing toward the inner part of the cavity defined by the steroid scaffold, while the carboxylic groups are directed outward. As expected, this conformation is well preorganized to interact with an epoxide inside the cavity with the simultaneous formation of two optimum H-bonds with each of the N–H groups of the carbamic acid functionalities (Figure 2). Such a complexation activates the epoxide toward the nucleophilic attack of the iodide anion.

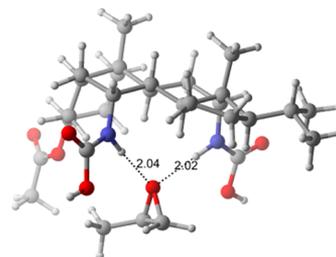


Figure 2. Three-dimensional structure of the [6*·PO] complex, with H-bonds highlighted, at the b3lyp/6-31+G** level.

Starting from the [6*·PO] complex, we depicted the complete reaction pathway for the formation of carbonate 2 in cycle A of Scheme 2. According to our calculations, the rate-determining step would be CO₂ insertion [$\Delta G(\text{TS2}) - \Delta G([\text{6}^*\cdot\text{I}]) = 21 \text{ kcal mol}^{-1}$], and the driving force of the process the high thermodynamic stability of cyclic carbonate 2 (Figure SI-8). Also, in light of our observations regarding the ability of 6 to promote the formation of the carbonate even in the absence of a CO₂ atmosphere, cycle B (Scheme 2) was explored. In this case, the transition state for the first step of this alternative pathway through transition state TS4 featured a Gibbs free energy barrier that is much higher than that of the pathway through TS2 [$\Delta\Delta G = \Delta G(\text{TS4}) - \Delta G(\text{TS2}) - \Delta G(\text{CO}_2)$] of 5.8 kcal mol⁻¹, which is the rate-determining step in the initially proposed catalytic cycle. Therefore, this type of intramolecular CO₂ transfer does not seem to operate in the presence of external CO₂, although it might eventually work in its absence. A mechanism such as that of cycle B opens new opportunities for this and other reactions in which CO₂ is used as a reagent.

In conclusion, we have implemented a cholic acid-based bis-primary amine precatalyst for the insertion of CO₂ into epoxides. Previously, these functions had been described as modest for this transformation. The unusual activity of our bis-amine platform relies on the *in situ* formation of a stable preorganized bis-carbamic acid species, identified experimentally as the active catalyst. Our system operates with a significantly low catalyst loading, under solvent-free, metal-free, and mild conditions, with complete atom economy. Moreover, it can be recycled a minimum of six times displaying high cumulative TON and TOF figures. This work, along with our previous contribution,⁴ allows one to envision steroidal platforms as privileged scaffolds for building up novel catalysts.

■ ASSOCIATED CONTENT**SI Supporting Information**

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c02537>.

Experimental procedures, characterization of the products, NMR data, and quantum chemical calculations (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION**Corresponding Authors**

Vicente del Amo – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain; orcid.org/0000-0003-4237-2817; Email: vdelamo@uniovi.es

Carmen Concellón – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain; Email: ccf@uniovi.es

Authors

Noé Fanjul-Mosteirín – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

Judith Martín – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

Carlos Valdés – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain;

orcid.org/0000-0002-6246-2994

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c02537>

Author Contributions

[†]N.F.-M. and J.M. contributed equally to this work.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank MINECO (CTQ2016-76829-R) for financial support. C.C. expresses her gratitude to MINECO for the award of a “Ramon y Cajal” contract (RYC-2014-16021). The authors extend thanks to Prof. Alfredo Ballesteros (Universidad de Oviedo) for his advice during the experimental work.

■ REFERENCES

(1) (a) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933. (b) Rafiee, A.; Rajab Khalilpour, K.; Milani, D.; Panahi, M. Trends in CO₂ conversion and utilization: a review from process systems perspective. *J. Environ. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 5771–5794. (2) For some recent and comprehensive reviews, see: (a) Decortes, A.; Castilla, A. M.; Kleij, A. W. Salen-complex-mediated formation of cyclic carbonates by cycloaddition of CO₂ to epoxides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9822–9837. (b) He, Q.; O'Brien, J. W.; Kitselman, K. A.; Tompkins, L. E.; Curtis, G. C. T.; Kerton, F. M. Synthesis of cyclic carbonates from CO₂ and epoxides using ionic liquids and related catalysts including choline chloride–metal halide mixtures. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1513–1528. (c) Alves, M.; Grignard, B.; Mereau, R.; Jerome, C.; Tassaing, T.; Detrembleur, C. Organocatalyzed coupling of carbon dioxide with epoxides for the synthesis of cyclic carbonates: catalyst design and mechanistic studies. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 2651–2684. (d) Kindermann, N.; Jose, T.; Kleij, A. W. Synthesis of carbonates from alcohols and CO₂. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 15. (e) Büttner, H.; Longwitz, L.; Steinbauer, J.; Wulf, C.;

Werner, T. Recent developments in the synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO₂. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 50. (f) Shaikh, R. R.; Pornpraprom, S.; D'Elia, V. Catalytic strategies for the cycloaddition of pure, diluted, and waste CO₂ to epoxides under ambient conditions. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 419–450. (g) Dalpozzo, R.; Della Ca', N.; Gabriele, B.; Mancuso, R. Recent advances in the chemical fixation of carbon dioxide: a green route to carbonylated heterocycle synthesis. *Catalysts* **2019**, *9*, 511.

(3) (a) Schäffner, B.; Schäffner, F.; Verevkin, S. P.; Börner, A. Organic carbonates as solvents in synthesis and catalysis. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4554–4581. (b) Meyer, W. H. Polymer electrolytes for lithium-ion batteries. *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 439. (c) Zhang, S. S. A review on electrolyte additives for lithium-ion batteries. *J. Power Sources* **2006**, *162*, 1379–1394. (d) Coates, G. W.; Moore, D. R. Discrete metal-based catalysts for the copolymerization of CO₂ and epoxides: discovery, reactivity, optimization, and mechanism. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6618–6639. (e) Darensbourg, D. J. Making plastics from carbon dioxide: salen metal complexes as catalysts for the production of polycarbonates from epoxides and CO₂. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2388–2410. (f) Kember, M. R.; Buchard, A.; Williams, C. K. Catalysts for CO₂/epoxide copolymerization. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 141–163. (g) Poland, S. J.; Darensbourg, D. J. A quest for polycarbonates provided via sustainable epoxide/CO₂ copolymerization processes. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4990–5011. (h) Rokicki, G.; Parzuchowski, P. G.; Mazurek, M. Non-isocyanate polyurethanes: synthesis, properties, and applications. *Polym. Adv. Technol.* **2015**, *26*, 707–761. (i) Maisonneuve, L.; Lamarzelle, O.; Rix, E.; Grau, E.; Cramail, H. Isocyanate-free routes for polyurethanes and poly-(hydroxy urethane)s. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12407–12439.

(4) Concellón, C.; Martín, J.; Gallegos, M.; Fanjul-Mosteirín, N.; Costales, A.; Pendás, A. M.; del Amo, V. Mimicking enzymes: asymmetric induction inside a carbamate-based steroidal cleft. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3994–3997.

(5) Fiorani, G.; Guo, W.; Kleij, A. W. Sustainable conversion of carbon dioxide: the advent of organocatalysis. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1375–1389.

(6) (a) Yang, Z.-Z.; Zhao, Y.-N.; He, L.-N.; Gao, J.; Yin, Z.-S. Highly efficient conversion of carbon dioxide catalyzed by polyethylene glycol-functionalized basic ionic liquids. *Green Chem.* **2012**, *14*, 519–527. (b) Liu, S.; Suematsu, N.; Maruoka, K.; Shirakawa, S. Design of bifunctional quaternary phosphonium salt catalysts for CO₂ fixation reaction with epoxides under mild conditions. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4611–4615. (c) Liu, N.; Xie, Y.-F.; Wang, C.; Li, S.-J.; Wei, D.; Li, M.; Dai, B. Cooperative multifunctional organocatalysts for ambient conversion of carbon dioxide into cyclic carbonates. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9945–9957. (d) Fanjul-Mosteirín, N.; Jehanno, C.; Ruipérez, F.; Sardon, H.; Dove, A. P. Rational study of DBU salts for the CO₂ insertion into epoxides for the synthesis of cyclic carbonates. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10633–10640. (e) Li, Y.-D.; Cui, D.-X.; Zhu, J.-C.; Huang, P.; Tian, Z.; Jia, Y.-Y.; Wang, P.-A. Bifunctional phase-transfer catalysts for fixation of CO₂ with epoxides under ambient pressure. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5231–5237.

(7) del Amo, V.; Siracusa, L.; Markidis, T.; Baragaña, B.; Bhattarai, K. M.; Galobardes, M.; Naredo, G.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. Differentially-protected steroidal triamines; scaffolds with potential for medicinal, supramolecular, and combinatorial chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3320–3328.

(8) Yu, K. M. K.; Curcic, I.; Gabriel, J.; Morganstewart, H.; Tsang, S. C. Catalytic coupling of CO₂ with epoxide over supported and unsupported amines. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 3863–3872.

(9) (a) Roshan, K. R.; Kim, B. M.; Kathalikkattil, A. C.; Tharun, J.; Won, Y. S.; Park, D. W. The unprecedented catalytic activity of alkanolamine CO₂ scrubbers in the cycloaddition of CO₂ and oxiranes: a DFT endorsed study. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13664–13667. (b) Cho, W.; Shin, M. S.; Hwang, S.; Kim, H.; Kim, M.; Kim, J. G.; Kim, Y. Tertiary amines: a new class of highly efficient organocatalysts for CO₂ fixations. *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *44*, 210–215. (c) Ryu, S. A density functional study of amine catalysts for CO₂ fixation into cyclic carbonates. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*,

1033–1038. (d) Gao, J.; Li, L.; Cui, C.; Ziaee, M. A.; Gong, Y.; Sa, R.; Zhong, H. Experimental and theoretical study for CO₂ activation and chemical fixation with epoxides. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13122–13127.

(10) A large-scale reaction was performed using 1 mL (8.77 mmol) of styrene oxide **1a**. A 94% conversion was observed. Product **2a** was isolated in 74% yield. See the [Supporting Information](#) for experimental details.

(11) (a) Arayachukiat, S.; Kongtes, C.; Barthel, A.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Wannakao, S.; Cavallo, L.; D'Elia, V. Ascorbic acid as a bifunctional hydrogen bond donor for the synthesis of cyclic carbonates from CO₂ under ambient conditions. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 6392–6397. (b) Wang, L.; Zhang, G.; Kodama, K.; Hirose, T. An efficient metal- and solvent-free organocatalytic system for chemical fixation of CO₂ into cyclic carbonates under mild conditions. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1229–1233.

(12) TON is defined by the quotient (number of moles of product)/(number of moles of catalyst). Alternatively, TOF = (number of moles of product/time)/(number of moles of catalyst).

(13) (a) Yu, K. M. K.; Curcic, I.; Gabriel, J.; Tsang, S. C. E. Recent advances in CO₂ capture and utilization. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 893–899. (b) Yang, H.; Xu, Z.; Fan, M.; Gupta, R.; Slimane, R. B.; Bland, A. E.; Wright, I. Progress in carbon dioxide separation and capture: a review. *J. Environ. Sci.* **2008**, *20*, 14–27.

(14) Heldebrant, D. J.; Jessop, P. G.; Thomas, C. A.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. The reaction of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) with carbon dioxide. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5335–5338.

(15) Barbarini, A.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Mori, G.; Sartori, G.; Sartorio, R. Cycloaddition of CO₂ to epoxides over both homogeneous and silica-supported guanidine catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2931–2934.

(16) (a) Mesias-Salazar, A.; Martínez, J.; Rojas, R. S.; Carrillo-Hermosilla, F.; Ramos, A.; Fernández-Galán, R.; Antinolo, A. Aromatic guanidines as highly active binary catalytic systems for the fixation of CO₂ into cyclic carbonates under mild conditions. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 3879–3886. (b) Kamphuis, A. J.; Picchioni, F.; Pescarmona, P. P. CO₂-fixation into cyclic and polymeric carbonates: principles and applications. *Green Chem.* **2019**, *21*, 406–448.

(17) For a comprehensive review, see: D'Elia, V.; Pelletier, J. D. A.; Basset, J.-M. Cycloadditions to epoxides catalyzed by group III–V transition-metal complexes. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1906–1917.

(18) Clegg, W.; Harrington, R. W.; North, M.; Pasquale, R. Cyclic carbonate synthesis catalysed by bimetallic aluminium–salen complexes. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 6828–6843.

(19) Structure **6***, missing the alkyl chain at C₂₂, which is not likely to participate in the catalytic process, was used as a simplified model for the calculations. See the [Supporting Information](#) for details.

(20) The calculations were carried out with the Gaussian09 package of programs employing the b3lyp functional and the 6-31+G** basis set for H, C, O, and N atoms, and the lanl2dz effective core potential for I.

