

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

“Organocatalizadores en los que se simula un
agujero oxianiónico”

“Organocatalysts in which an oxyanion hole is simulated”

Memoria presentada por Ángel Luis Fuentes de Arriba para optar al grado de “Doctor Europeo” en Ciencias Químicas por la Universidad de Salamanca.

En Salamanca, junio de 2014.

Ángel Luis Fuentes de Arriba



D. Joaquín Rodríguez Morán, catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, D. Luis Manuel Simón Rubio, profesor contratado doctor del Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Salamanca y Dña. Victoria Alcázar Montero, profesora titular del Departamento de Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente de la Universidad Politécnica de Madrid, certifican:

Que la Tesis Doctoral, con el título “Organocatalizadores en los que se simula un agujero oxianiónico” presentada por D. Ángel Luis Fuentes de Arriba para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Salamanca, con fecha junio de 2014.

Fdo.: Joaquín Rodríguez
Morán

Fdo.: Luis Manuel Simón
Rubio

Fdo.: Victoria Alcázar
Montero

Fdo.: Ángel Luis Fuentes de Arriba

A mi familia y amigos

*“Es más bonito el camino que te lleva hacia una meta
que el propio hecho de conseguir la meta en sí”*

Carlos Moyà

AGRADECIMIENTOS

Todo esto comenzó gracias a una beca de colaboración que no sabía con quién pedir. El caso es que un buen día aparecí en el despacho de Quino para pedirle consejo y desde entonces el laboratorio se convirtió en mi segundo hogar. Creo que fue la ilusión con la que me explicó que soñaba con poder crear una enzima artificial la que me convenció para que me quedara allí. Desde entonces, no tengo palabras suficientes para agradecerte todo lo que has hecho por mí en este tiempo. Aunque hemos pasado temporadas buenas y malas, siempre nos hemos apoyado el uno en el otro, siempre has tenido un consejo para mí, una palabra de aliento o un chiste para hacerme sonreír. Gracias por todo lo que me has enseñado y por todo lo que has hecho por mí. Y no dudes de que, tarde o temprano, volveré y conseguiremos nuestra ansiada enzima artificial.

Fue durante dicha beca de colaboración, entre valoración y valoración en el Bruker, donde te vi por primera vez. Desde entonces, Victoria, te has convertido en una persona muy especial para mí, por todo lo que me has ayudado, animado, por la paciencia que has tenido conmigo,... por estar siempre pendiente de mí, tanto que hasta te convirtieron en mi madre adoptiva... El laboratorio fue mucho más frío y aburrido sin ti. Muchas gracias por ser como eres, esta tesis no hubiera sido tesis sin ti.

Durante esos primeros meses, había una persona que se pasaba el día en el despacho de Quino escribiendo publicaciones. Muñiz, aunque al poco tiempo dejaste el laboratorio, sin embargo, siempre estuviste cercano a mí. Ya fuera desde Tarragona, Madrid o Chile, por teléfono, Skype o mail encontrabas la ocasión para recordarme que no se debe trabajar solo en un laboratorio. Siempre dejaste en un lugar secundario tus obligaciones para corregir cualquier cosa que te mandara y encontrar la coma, punto o espacio que faltaba. Así que, una parte de esta tesis también es tuya.

Aún recuerdo cómo, durante los primeros años, siempre que nos atascábamos Quino y yo en el laboratorio bajábamos a contarle nuestras penas a César, quien enseguida sacaba un papel y se ponía a garabatearnos nuevas opciones. César, gracias por estar siempre ahí cuando te he necesitado, cuando no funcionaba el Bruker, cuando tenía una ecuación con tropecientas incógnitas que resolver o una gráfica que representar...y cuando tenía cualquier duda. Y siempre con una sonrisa en la boca. Y gracias por fichar a Angélica. Chica-masas: la verdad es que fue un placer bajar a Masas y charlar contigo, saludarte desde el Bruker, apostar cuál sería nuestro siguiente exceso enantiomérico, bajar centrifugadoras desde el ático o hacer excursiones suicidas por las Quilamas... Fue una pena que tu beca se acabara tan pronto, te eché de menos.

Y fue en el servicio de Espectrometría de Masas de César, una mañana de septiembre, donde conocí por primera vez a Simón, recién llegado de Cambridge. Me habían contado maravillas de él y, con toda la razón: es una persona excepcional, tanto, que se convirtió en mi modelo a seguir. Muchas gracias por confiar en mí y preocuparte por mí. Gracias por llevarme de congreso a París y porque sin tus ánimos no me hubiera ido de estancia. Muchas gracias por tener siempre la puerta de tu despacho abierta para mí y por lanzar unos cálculos tras otros...*If only everything in life was as reliable as Luis Simón...*

En estos primeros meses también me presentaron a Paqui, responsable del Servicio de Difracción de Rayos X, mujer trabajadora al 100 %, capaz de conseguir que cristales diminutos difractaran lo suficiente para devolvernos una estructura. Muchas gracias Paqui porque siempre lo intentaste por pequeños que fueran los cristales.

Todo novato que entra en el departamento tiene que realizar el curso de Resonancia Magnética Nuclear. Ahí fue donde te conocí por primera vez, Anna, y donde me intentaste convencer que había que echarle más cloroformo al tubo, que no se podían mezclar disolventes deuterados ni hacerle espectros a tubos con "pececillos". Muchas gracias por pelearte por mis estructuras "que no relajaban

bien” y por toda tu ayuda. Gracias también por sacrificar vacaciones por rellenar el nitrógeno del Bruker, gracias a ti conseguiremos que sea el más longevo del mundo. Gracias también a Sergio, “chico-RMN”, por ajustarme el cloroformo cada vez que necesité el Varian. Fue una pena que la beca no durara más.

Lo cierto es que durante los primeros meses me sentía un poco solo en el laboratorio y envidiaba el buen ambiente que había en el laboratorio de al lado. Sin embargo, siempre estaban ahí cada vez que necesitaba una cosa, para organizar *group meetings* o para compartir congresos. Gracias Soledad por estar siempre a mi lado. Gracias Pablo por ese congreso en Oviedo, por las cenas de becarios en la sala de ordenadores hasta las tantas y por ser como eres, ojalá pudieras heredar un día ese laboratorio que tanto te gusta. Gracias Andrés por tu optimismo, por los buenos momentos en el frontón y por tu alma reivindicativa. Gracias Raquel por todo tu cariño, ojalá encuentres tiempo para acabar la tesis. Gracias David Benito por tu química imaginativa.

Con el tiempo fue apareciendo más gente. Gracias David G. Seisdedos, Rebeca y Tere (adoptada temporalmente de química-física), porque por fin tuve compañeros de laboratorio con los que compartir penas y alegrías, muchas gracias por la compañía. También a Silvia, aunque tu paso fue fugaz y casi no coincidimos. Gracias a Isabel y Ramón, porque las tardes de los viernes fueron menos solitarias con vosotros. Gracias Belén por dejarme colaborar contigo y enseñarme a medir valoraciones, y a Marina, por tu paciencia con Belén y conmigo con el fluorímetro, por tu alegría y optimismo.

También en el laboratorio de al lado se incorporaba más gente. Gracias David Clemente por todas tus palabras de ánimo, por tu ayuda, y por esos momentos de guitarrero en la facultad hasta las tantas. Gracias Maribel, Alejandro, Elisabeth y Matthias. Aunque no compartí mucho tiempo con vosotros, hicisteis que los *San Alberto* y las cenas en la sala de ordenadores fueran más animadas.

Aunque oficialmente realizaba la Tesis en el Departamento de Química Orgánica, apenas pasaron unos meses fui “adoptado” por el departamento de Química Analítica. Muchas gracias a todos y todas, de corazón, por acogerme como un analítico más, por permitirme acompañaros en cafés, cenas, cañas y fiestas hasta las tantas. Gracias Sarita, por compartir el congreso de Granada conmigo. Gracias Josemi, por las tardes de fútbol 7 y las cañas de después. Gracias Gloria, por todos tus consejos y tu amistad, no se me ha olvidado que tengo pendiente una visita a La Coruña. Gracias Lara por tu alegría, por tus palabras de ánimo y por enseñarme que no todo en la vida es química. Gracias Sara por tu sinceridad, por decir las cosas como las piensas y por esos dos conciertos de despedida. Gracias Raquel, ojos negros, por estar cerca de mí aunque estuviéramos lejos, por las noches de *messenger* durante la estancia, por los cafés en la máquina de los sábados y por todo tu cariño, mua. Gracias María, guapa, lista y madridista, por tener siempre una sonrisa en la boca. Gracias Ana, aunque siempre serás Valentina, por entenderme, por tu compañía las tediosas tardes de Escuela de Idiomas y por ser como eres, ¡no cambies nunca! Gracias Maite, por tus palabras de ánimo, por “huesitos” y “RR”, espero que vuelvas a rematar la tesina. Gracias Rosa y Leticia, por vuestra alegría y buen humor. Gracias también a Casas (prometo no volver a contaminar tus muestras con tolueno) y a Miguel, Patricia, Marta, Pedro, CrisFer, CrisGil y CrisPe. Gracias Milton por todos tus ánimos y por tu amistad a pesar de mi carácter.

Cabe destacar también que en este tiempo la cafetería de la facultad se convirtió en una extensión más del laboratorio: lugar donde discutir la síntesis de la siguiente molécula sobre una servilleta delante de una coca-cola. Esto no hubiera sido posible sin Vicente, “*Zidane de la hostelería*” y “*catedrático del fútbol*”, por todo lo que me has enseñado, por tu amistad, por guardarme los pinchos de las 7 de la tarde y por esos desayunos geniales. Gracias también a Estrella, no solo por tus exquisitas comidas, bocatas y tortilla de patatas, sino por ser como eres, gran amiga y mejor persona, gracias por cuidarme, preocuparte y estar pendiente de mí, por querer que fuera tu ojito derecho y también por darme un toque de atención cuando me estresaba demasiado, como solo hacen las personas que te quieren. Sé que aunque me vaya, seguiremos juntos. Gracias también a Alberto Lamas, Pirri o Sergi Roberto para los

amigos, por estar siempre pendiente de nosotros en el bar y por aguantar por las tardes hasta que bajaba a rematar los pinchos.

Llegó el momento de irse de estancia...y elegí Oxford...I would like to thank Professor Darren J. Dixon for the opportunity he gave me to spend three fabulous months in his research group in Oxford. It was an unforgettable experience for me. I am enormously acknowledged to Marta G. Núñez, because if you had not been there, I would not have gone. Thank you very much because you trust on me and all your help, not only with accommodation but also in the lab and with the postdoc!, and also thank you Dave, maybe one day we will be lab mates again. Thank you so much to Filippo Sladojevich, who was not only an excellent supervisor for me whom I learnt a lot of chemistry, but also a great friend. I wish we could work together someday. Thank you all of you, who helped me a lot in the lab and you accepted me as one of your own: Pavol, Eddy, Ben, Dave, Meiling, Swarup, Andrew, Alison, Michael, Isabelle, Iacovos and also Alba (although you were not in the DJD lab).

Cuando volví al laboratorio me encontré que se estaba llenando de gente, ¡ya no cabíamos! Llegó Sofía desde Lisboa y nos hizo internacionales, muchas gracias por tu compañía. María, con la que compartí la recolección de gramos de compuestos por el rotavapor, la mesa, el suelo... Muchas gracias por permitirme formar parte de tu trabajo. También Omayra, muchas gracias por esa sonrisa permanente que alegra el laboratorio, por tu compañía en el congreso de San Sebastián y por todos los buenos ratos. Te dejo como sucesora... ¡muchacha suerte!... y... ¡cuídame a Quino! Además, se incorporó Laura, muchas gracias por poner un poco de orden en el laboratorio y estar siempre pendiente de destilar disolventes. Llegaron los gemelos, Fran y Ángel, muchas gracias por toda vuestra ayuda, por trabajar codo con codo conmigo, por muchos de los receptores de esta tesis, por estar siempre dispuestos para pasarme esta y aquella receta y, sobre todo... por los partidos de frontenis. Nos hicisteis mejores. Muchas gracias, porque sé que puedo contar con vosotros para cualquier cosas. Sois grandes. Gracias también a Olga, porque colaboraste conmigo en la síntesis de muchos huéspedes. Siento que tu paso por aquí no fuera más agradable, ojalá pudiera haber hecho algo más por ayudarte. Lo siento. Pero seguro que el futuro te deparará cosas grandes, mucha suerte.

Víctor y Leire, vuestro paso por aquí fue más breve de lo que me hubiera gustado, pero bueno, cada uno sigue su camino y... ¿quién sabe si nos volveremos a encontrar? Gracias Víctor por ser como eres, porque contigo el laboratorio fue mucho más divertido y las horas se pasaban más rápido entre chistes, bromas y rimas. Gracias sobre todo por la compañía los sábados. Eres un tío grande y llegarás lejos... ¡muchacha suerte! Gracias Leire por irradiar esa alegría en el laboratorio y por quedarte hasta las tantas, así me sentía menos solo cuando daban las 9 y pico de la noche... Ojalá hubieras podido quedarte más tiempo por aquí. Eso sí, si alguna vez tengo mi propio grupo de investigación te buscaré para ficharte. Gracias también a Álvaro (que también has colaborado en este trabajo) y a Pablo, aunque vuestro paso haya sido un poco fugaz por el laboratorio, dejasteis huella, espero que volváis a hacer la tesina. Gracias también a todos los que han pasado por el masas de César y han compartido café con nosotros: a Pili, por todos tus ánimos y por ese remedio a base de zanahoria y miel contra la tos, ya verás como a partir de ahora va todo mucho mejor; gracias también a Diego, Tamara, Alba y Borja.

Gracias también a todos los que aún seguís por aquí, Sara (¡¡¡bueeenoooo!!!) ¡por fin una guijuelense en el laboratorio!, mucha suerte con la tesina, ¡ya la tienes acabada!; Antonio (por aquellos viernes por la tarde de beca de colaboración) y Guillermo, por continuar experimentando con este receptor que le va a dar al grupo muchas alegrías.

Y gracias a todos los profesores del departamento. Gracias Josefa por confiar en mí, por tu sinceridad y por todos tus consejos para que disfrutara más de la vida, ¡cuánta razón tienes! Gracias Cruz por estar siempre pendiente de mí y permitirme formar parte de tu trabajo. Gracias Rosa, Paco, Manolo y Chema por vuestras palabras de ánimo. Gracias también Jorge Cuéllar, Patricia y Alexandra, por esa

colaboración fructífera en el tema del biodiésel, creo que fue muy positiva para ambos y que nos enriquecimos mutuamente.

Gracias también a todos los becarios de Villabajo, por vuestra paciencia esperando a que acabara de ajustar el cloroformo en el Varian y por la compañía en los congresos. Ojalá llegue el día en que no estemos separados y Villarriba y Villabajo sean todo uno.

Esta tesis no hubiera sido posible sin el trabajo de Marisol y Marisa. Muchas gracias por encargarnos de todo el papeleo, por estar siempre pendientes de qué formulario teníamos que firmar, facturas que pagar, etc. Sin vosotras todo esto hubiera sido un caos. Gracias también a M^a José, por estar siempre dispuesta a llenarme el bote del cloroformo deuterado, por controlar que siempre tuviéramos disolventes y todo el material a punto y porque tú también sacrificaste tu tiempo libre para llenar de nitrógeno el Bruker.

Lo cierto es que es difícil seguir un orden cronológico en los agradecimientos, porque muchas de las personas a las que les estoy agradecido han convivido conmigo durante todos estos años. Mención especial merecen todos los que, afortunadamente, me habéis mostrado que hay una vida fuera del laboratorio:

Gracias Tere y Jorge, porque la amistad adquirida durante la carrera se mantuvo en estos años de doctorado. Gracias por los momentos de café donde contarnos nuestras penas y donde desconectar del trabajo diario. Muchas gracias también a M^a Jesús, Luis y Raquel Louçao, porque aunque nos veamos con poca frecuencia, siempre habéis sido un apoyo desde la distancia.

Gracias Cristina González-Maza, por tu amistad de toda la vida, por estar siempre ahí para un café, un batido, una peli o un concierto de Loquillo. Gracias por el viaje a Oporto y por animarme siempre que lo he necesitado. Gracias Cristina Encinas por todas esas San Silvestres, excursiones y partidos de fútbolín, gracias por ser una persona encantadora y por los grandes momentos que hemos compartido. Gracias Pepe Cerveró, porque fuiste el culpable de que me apuntara a la moda del *running* y por tus sabios consejos en este tramo final de la tesis. ¡Ojalá pudieras estar aquí! Gracias Beatriz por todo tu apoyo y comprensión constante, por animarme y prestarme tu ayuda, por las conversaciones por Skype... Gracias por preocuparte por mí. Gracias Carmen Plaza, porque por culpa de la tesis Quino pasó menos tiempo contigo y Sara, sin embargo, no te importó. Gracias por organizar esas fantásticas excursiones, ideales para desconectar del laboratorio y por todo tu ánimo y frases de apoyo: *"En esta vida, si no se es persistente, no se consigue nada"*.

Aunque os haya dejado para el final, en realidad os conozco desde hace casi 11 años y prácticamente desde que llegué a Salamanca os convertisteis en mi segunda familia. Muchas gracias Diego, Soledad y Juan. Gracias por cuidar de mí, por estar pendientes, por la compañía, por no dejarme solo y por dejarme formar parte de vuestros grandes momentos. Gracias Diego por estar siempre pendiente del papeleo, las becas, los impresos... Sin ti a mi lado creo que se me hubieran pasado todos los plazos. Gracias por tu paciencia conmigo y sobre todo por darme un toque de atención cuando más lo necesitaba, como sólo los amigos de verdad saben hacer. Gracias Soledad, la mejor química orgánica que conozco. Al estar cerca de mí, en el laboratorio de al lado, siempre me diste tranquilidad. Gracias por todo tu cariño, tus palabras de ánimo, por tu confianza, por escucharme cuando estaba hecho un lío y no sabía qué decidir. Gracias por los paseos, excursiones, cenas, baños en el Puente Congosto... no sé cómo te lo podré agradecer. Gracias Juan, la persona más increíble que conozco, por estar siempre ahí, por todos tus consejos y ayuda, por cuidar de mí, por los correos, sms y *whatsapps* con un mensaje de ánimo. Todo el mundo sabe que eres una persona excepcional y, para mí, ha sido un lujo poder compartir alegrías, tristezas y confidencias... contigo, no cambies nunca por favor.

Gracias Oscar por estar siempre a mi lado en estos años, por poner un poco de sentido común en mi cabeza de cabra loca, por escucharme y porque siempre encontraste momentos para hacerme desconectar del trabajo, una pena que no pudiéramos compartir piso más tiempo. Gracias papá y mamá, por todo lo que habéis trabajado, luchado y sacrificado para que yo haya podido llegar hasta aquí. Nunca podré agradeceros todo lo que habéis hecho por mí. Muchas gracias por vuestra comprensión, por todos los fines de semana que esperabais que fuera a veros y me quedaba trabajando y siempre sin ningún reproche; sin vosotros a mi lado yo no sería nada.

Para ser políticamente correcto (o incorrecto), creo que también es necesario mencionar a los evaluadores del Ministerio y de la Junta de Castilla y León que financiasteis solo una parte de este trabajo y que considerasteis que parte de la tesis que aquí se presenta no debería haber existido. Gracias también porque, a pesar de ponérselo difícil, nos hicisteis más fuertes.

Gracias a todos aquellos que haya olvidado mencionar y que habéis compartido estos años conmigo y habéis hecho que este trabajo fuera posible.

ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos.....	XIX
INTRODUCCIÓN.....	1
- Introducción.....	3
- Antecedentes en nuestro grupo de investigación.....	11
- Objetivos.....	17
CAPÍTULO 1: Catalizadores derivados de L-prolina para reacciones aldólicas.....	19
1.1 Introducción.....	21
1.1.1. Ventajas de la prolina como catalizador.....	35
1.1.2. Desventajas de la prolina como catalizador.....	36
1.1.3. Otros catalizadores empleados en la reacción aldólica intramolecular.....	37
1.2. Métodos y resultados.....	41
1.2.1. Síntesis de catalizadores derivados de xanteno.....	41
1.2.2. Estudios catalíticos.....	45
1.2.3. Síntesis de prolinamidas.....	46
1.2.4. Estudios catalíticos en la preparación de la cetona de Hajos-Wiechert.....	47
1.2.5. Estudio de los intermedios de reacción en la preparación de la cetona de Hajos-Wiechert.....	48
1.2.6. Estudios catalíticos en la preparación de la cetona de Wieland-Miescher.....	50
1.2.7. Estudio de los intermedios de reacción en la preparación de la cetona de Wieland-Miescher.....	51
1.3. Conclusiones.....	55
1.4. Experimental.....	57
CAPÍTULO 2: Estudio del mecanismo de la reacción aldólica catalizada por prolinamidas.....	65
2.1. Introducción.....	67
2.2. Métodos y resultados.....	71
2.2.1. Estudios mecanísticos en CDCl ₃	71
2.2.1.1. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida 20	71
2.2.1.2. Aislamiento de las imidazolidinonas.....	74
2.2.1.3. Influencia de la acidez del NH de la prolinamida en la formación de las imidazolidinonas.....	78
2.2.1.4. Influencia de distintos aditivos en la velocidad de formación de las imidazolidinonas.....	79
2.2.2. Estudios mecanísticos en deuteroacetona.....	81
2.2.2.1. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida 20	81
2.2.2.2. Estudios de deuteración y de formación de la enamina.....	84
2.2.2.3. Estudios de reactividad de la imidazolidinona 23	87
2.2.3. Estudios mecanísticos en deuterometanol.....	91
2.2.3.1. Reacción entre la imidazolidinona 23 y 4-nitrobenzaldehído.....	91
2.2.4. Reacción entre la imidazolidinona 30 y distintos aldehídos.....	92
2.2.5. Estudios de racemización del aldol 25 en CDCl ₃	93
2.2.6. Deuteración en CD ₃ OD: Mecanismo énico.....	96
2.2.7. Formación de la sal de iminio.....	97
2.2.8. Medida de la acidez mediante valoraciones competitivas.....	99

2.2.9. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en condiciones catalíticas.....	100
2.2.10. Propuesta de mecanismo de reacción.....	103
2.3. Conclusiones.....	109
2.4. Experimental.....	111
CAPÍTULO 3: Organocatalizadores derivados de <i>trans</i>-1,2-ciclohexanodiamina.....	117
3.1. Introducción.....	119
3.2. Métodos y resultados.....	127
3.2.1. Preparación de la urea 39	127
3.2.2. Preparación de ureas.....	128
3.2.3. Preparación de carbamoíl derivados.....	129
3.2.4. Preparación de tiocarbamoíl derivados.....	130
3.2.5. Preparación de sulfonamidas.....	130
3.2.6. Preparación directa (" <i>one-pot</i> ") del carbamato 47 a partir de la urea 39	131
3.2.7. Preparación de otros derivados de la ciclohexanodiamina a partir del compuesto 47	131
3.2.8. Propiedades catalíticas de los organocatalizadores sintetizados.....	133
3.3. Conclusiones.....	139
3.4. Experimental.....	141
CAPÍTULO 4: Catalizadores para reacciones de transesterificación.....	149
4.1. Introducción.....	151
4.1.1. Catalizadores utilizados en la obtención de biodiésel.....	155
4.1.2. Los reactivos de Twitchell.....	160
4.2. Métodos y resultados.....	161
4.2.1. Síntesis del catalizador de Twitchell.....	161
4.2.2. Propiedades catalíticas de los reactivos de Twitchell.....	162
4.2.3. Ácidos sulfónicos lipófilos.....	164
4.2.4. Influencia del contenido de ácidos grasos libres en el aceite.....	167
4.2.5. Influencia del contenido de agua.....	168
4.2.6. Influencia de la proporción metanol/triglicérido.....	170
4.2.7. Influencia de la cantidad de catalizador.....	171
4.2.8. Influencia de la temperatura.....	171
4.2.9. Influencia del tipo de aceite.....	172
4.2.10. Recuperación del catalizador.....	172
4.2.11. Medida de la acidez del biodiésel.....	175
4.2.12. Estudio del mecanismo de reacción.....	176
4.2.13. Catalizadores con dos grupos sulfónicos.....	185
4.2.14. Otros catalizadores.....	199
4.2.14.1. Catalizadores con dos y tres grupos sulfónicos.....	199
4.2.14.2. Catalizadores basados en ácidos fosfónicos.....	201
4.2.14.3. Catalizadores con un hidroxilo nucleófilo.....	202
4.3. Conclusiones.....	205
4.4. Experimental.....	207
CAPÍTULO 5: Receptores tripodales derivados de benzofurano.....	217
5.1. Introducción.....	219
5.1.1. El modelo de tres puntos.....	220
5.1.2. Antecedentes previos.....	223
5.2. Métodos y resultados.....	227
5.2.1. Preparación del esqueleto de benzofurano.....	227

5.2.2. Funcionalización del esqueleto para crear un análogo de agujero oxianiónico.....	236
5.2.3. Estudio de las propiedades supramoleculares del receptor 94	245
5.2.4. Estudio del reconocimiento enantioselectivo del receptor 94	249
5.2.5. Búsqueda del huésped quiral.....	255
5.2.6. Resolución de la mezcla racémica del receptor 94	266
5.2.7. Estructura de los complejos.....	271
5.3. Conclusiones.....	283
5.4. Experimental.....	285
CAPÍTULO 6: Nuevos receptores derivados de benzofurano.....	303
6.1. Introducción.....	305
6.2. Métodos y resultados.....	307
6.2.1. Receptor con menor impedimento estereo.....	307
6.2.2. Receptor con más dadores de enlace de hidrógeno.....	309
6.2.3. Receptor enólico.....	313
6.2.3.1. Síntesis y propiedades.....	313
6.2.3.2. Resolución de la mezcla racémica por extracción enantioselectiva.....	322
6.2.3.3. Resolución de la mezcla racémica por cristalización fraccionada.....	329
6.2.3.4. Extracción de aminoácidos y derivados.....	334
6.2.4. Otros receptores.....	345
6.3. Conclusiones.....	355
6.4. Experimental.....	357
CAPÍTULO 7: Catalizadores bifuncionales derivados de benzofurano.....	375
7.1. Introducción.....	377
7.2. Métodos y resultados.....	379
7.2.1. Síntesis del receptor 149	379
7.2.2. Resolución del receptor 149	383
7.2.3. Síntesis del receptor 182	386
7.2.4. Resolución del receptor 182	387
7.2.5. Estudio de las propiedades del receptor 182	394
7.2.5.1. Extracción de aminoácidos.....	395
7.2.5.2. Estudios de catálisis.....	401
7.2.5.2.1. Reacción de Diels-Alder.....	401
7.2.5.2.2. Adiciones de Michael.....	402
7.2.5.2.3. Reacción aldólica.....	403
7.2.5.2.4. Morita-Baylis-Hillman.....	403
7.2.5.2.5. Adición de alcohol a epóxidos y tetrahidropiranos.....	404
7.2.5.2.6. Transesterificación.....	406
7.2.5.2.7. Alcoholisis de anhídridos.....	405
7.2.5.2.8. Resolución cinética dinámica de azlactonas.....	406
7.2.5.2.8.1. Estudio cinético.....	412
7.2.5.2.8.2. Estudio de catálisis.....	415
7.2.6. Preparación de un catalizador soluble en disolventes apolares.....	420
7.3. Conclusiones.....	423
7.4. Experimental.....	425
ANEXO A.1.....	431
A.1.1. Técnicas instrumentales y cromatográficas.....	433
A.1.2. Publicaciones científicas.....	437
ANEXO A.2. Espectroscopia y Espectrometría.....	483

Contenido del CD:

Con esta memoria se adjunta un CD en el que se ha incluido una versión digitalizada de la Tesis Doctoral en castellano y en inglés. También se acompañan los espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, MS o HRMS de todos los compuestos nuevos sintetizados. En el caso de los receptores, se adjuntan los espectros bidimensionales COSY, HMQC, HMBC y ROESY. También se recogen las tablas de los datos cristalográficos y los resultados del refinamiento.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

α : poder rotatorio

A: amperio

Å: Ångström

ác: ácido

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ala: alanina

Ar: anillo aromático

Arg: arginina

Asn: asparagina

Asp: ácido aspártico

AZ: azlactona

B3LYP: Becke, Lee Yang and Parr “*hybrid functional which defines the exchange functional as a linear combination of HF, local and gradient-corrected exchange terms*”.

Bn: bencilo

Boc: *tert-butyloxycarbonyl* (*terc*-butoxicarbonil)

Bz: benzoílo

c: concentración (g/100 mL)

cat: catalizador

Cbz: *carboxybenzyl* (benciloxicarbonil)

CCD: *charge-coupled device* (dispositivo de cargas eléctricas interconectadas)

CoA: coenzima A

COSY: *correlation spectroscopy* (espectroscopia de correlación).

CPK: modelos moleculares creados por R. Corey, L. Pauling y W. Koltun.

cuant: cuantitativo

δ : desplazamiento químico

d: doblete

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

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

DCC: díciclohexilcarbodiimida

dcha: derecha

dd: doble doblete

DFT: *density functional theory* (teoría del funcional de la densidad)

Diglime: dietilenglicoldimetiléter.

DMAP: dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

dt: doble triplete

E: electrófilo

ee: exceso enantiomérico

EI: ionización por impacto electrónico

eq/equiv: equivalente

ESI: ionización por electrospray

ET: estado de transición

exp: experimental

Glu: ácido glutámico

Gly: glicina

h: horas

HFPA: ácido hexafluorofosfórico

His: histidina

HMBC: *heteronuclear multiple bond correlation* (experimentos de correlación heteronuclear hidrógeno-carbono a dos o tres enlaces)

HMPA: hexametilfosforamida

HMQC: *heteronuclear multiple quantum correlation* (experimentos de correlación heteronuclear hidrógeno-carbono a un enlace)

HOMO: *highest occupied molecular orbital* (orbital molecular ocupado más alto en energía)

HPLC: *high performance liquid chromatography* (cromatografía líquida de alta resolución)

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución

Hz: hercio

iPr: isopropilo

iPrOH: isopropanol

IR: infrarrojo

izda: izquierda

J: constante de acoplamiento

K_{as}: constante de asociación

kcal: kilocalorías

λ: longitud de onda

Leu: leucina

LUMO: *lowest unoccupied molecular orbital* (orbital molecular vacío de menor energía)

Lys: lisina

m: multiplete

min: minutos

Ms: mesilo (metanosulfonilo)

MS: *mass spectrometry* (espectrometría de masas)

Nu: nucleófilo

o: orto

ORTEP: *oak ridge thermal-ellipsoid plot program* (representación con los elipsoides de agitación térmica)

p: para

PCM: *polarizable continuum model* (modelo de polarización continua)

P. f.: punto de fusión

Ph: *phenyl* (fenilo)

Phe: fenilalanina

PheGly: fenilglicina

pK_a: logaritmo con signo negativo de la constante de disociación ácida

ppm: partes por millón

Pro: prolina

pTsOH: ácido *para*-toluensulfónico

q: cuartete

ref: referencia

refl: reflujo

Rend: rendimiento

R_f: factor de retención

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de Protón

ROESY: *rotating frame Overhauser effect spectroscopy* (determinación de proximidad espacial entre hidrógenos por efecto Overhauser)

s: singlete

Ser: serina

S_N2: sustitución nucleofílica bimolecular

t: *terc*

t: triplete

t.a.: temperatura ambiente

t_{1/2}: tiempo de vida media

TBA: tetrabutilamonio

td: triplete de dobletes

t-Bu: *terc*-butilo

TFA: ácido trifluoroacético

TfOH: ácido triflico (ácido trifluorometanosulfónico)

THF: tetrahidrofurano

Thr: treonina

TLC: *thin layer chromatography* (cromatografía en capa fina)

TOF: *time-of-flight* (cuadrupolo-tiempo de vuelo)

trig: trigonal

Ts: tosilo

Tyr: tirosina

UAKS: *united atom topological model* (modelo topológico de átomo unido)

u: unidad de masa atómica

UV: ultravioleta

% w/w: % *weight/weight* (% peso/peso)

% v/v: % volumen/volumen

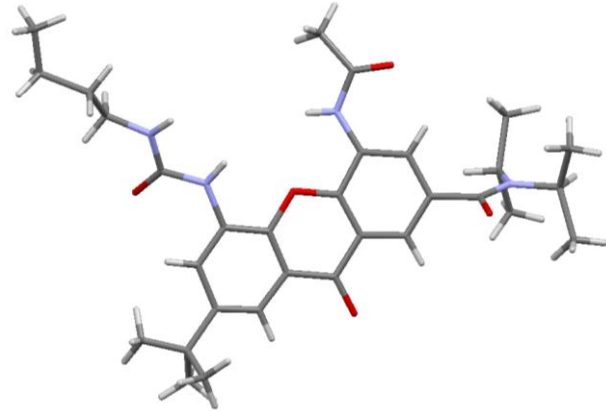
V: voltio



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

INTRODUCCIÓN



Introducción

Desde sus orígenes, el hombre siempre ha intentado imitar a la naturaleza, y no sólo en la idea de volar como las aves o bucear como los peces. En 1941, el ingeniero suizo George Mestral inventó el Velcro® después de quitarle a su perro una especie de cardo y observar cuidadosamente como se había enredado en su pelo. Actualmente, existe una intensa investigación que ha llevado a la invención de nuevos materiales con propiedades increíbles, gracias a una cuidadosa observación de la naturaleza: así, la piel del tiburón ha servido para crear nuevos materiales que disminuyen el rozamiento con el agua o impiden el crecimiento de bacterias, los termiteros se han utilizado como inspiración para construir nuevos sistemas de ventilación y la tela de araña para crear chalecos antibalas.¹ Sin embargo, no se trata de una simple copia de la naturaleza, sino que el hombre se inspira en lo que ve en los seres vivos y luego lo modifica o mejora: así, un Boeing 747 no es sólo un pájaro a mayor escala, sino que el hombre ha tomado la idea fundamental de emplear alas, como las de aves e insectos, encontrando otras formas de generar la potencia necesaria para volar.²

¹ Benyus, J. M. *Biomimicry: Innovation Inspired by Nature*; William Morrow & Company: New York, 1997.

² Ball, P. *Stories of the Invisible: A Guided Tour of Molecules*; Oxford University Press: Oxford, 2001.



R. Breslow

La química no se ha quedado atrás en esta tendencia y, ya en 1972, Ronald Breslow acuña el término de “Química Biomimética”³ para referirse a la parte de la química que se inspira en la forma en la que trabajan los sistemas vivos. El campo de la catálisis de las reacciones químicas no se ha mantenido ajeno a esta idea y desde sus inicios, los químicos orgánicos han intentado imitar a los catalizadores más eficientes conocidos: las enzimas.

Las enzimas son moléculas proteicas seleccionadas a lo largo de millones de años para catalizar reacciones químicas en la naturaleza. Están compuestas por entre centenas y miles de aminoácidos, aunque sólo unos pocos residuos están involucrados directamente en la catálisis. El resto de aminoácidos se encargan de generar una estructura tridimensional definida capaz de asociar un sustrato específico en el denominado “bolsillo hidrofóbico” mediante enlaces de hidrógeno, atracciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals, interacciones dipolares, etc.

Actualmente, todavía no existe un consenso sobre cómo las enzimas catalizan las reacciones químicas, habiéndose propuesto multitud de hipótesis diferentes: complementariedad enzima-sustrato, teoría del estado de transición, desestabilización del estado fundamental, formación de enlaces de hidrógeno de baja barrera, efecto túnel de protón, efecto cooperativo, etc. Probablemente varias de estas teorías sean complementarias, y el modo de acción por el que actúe una enzima determinada dependerá de su naturaleza.

En el año 2013, el Premio Nobel de Química fue concedido a Karplus, Levitt y Warshel por el desarrollo de “modelos multiescala para sistemas químicos complejos”. Una de las aplicaciones más relevantes y llamativas de estos modelos es, precisamente, el estudio de reacciones enzimáticas.⁴

Podría decirse que los “imitadores” de enzimas comienzan en los años 60 con los trabajos pioneros de Curtis,⁵ Busch,⁶ Jäger⁷ y Pedersen,⁸ describiendo macrociclos capaces de asociar cationes metálicos. Conceptualmente, estos sistemas pueden considerarse un modelo de los macrociclos existentes en la naturaleza (ionóforos, grupos hemo, porfirinas, etc.).

³ Breslow, R. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 553-580.

⁴ <http://www.nobelprize.org>, consultado en marzo 2014.

⁵ Curtis, N. F.; House, D. A. *Chem. and Ind.* **1961**, *42*, 1708-1709.

⁶ Curry, J. D.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 592-594.

⁷ Jäger, E. G. *Z. Chem.* **1964**, *4*, 437-438.

⁸ (a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496; (b) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.

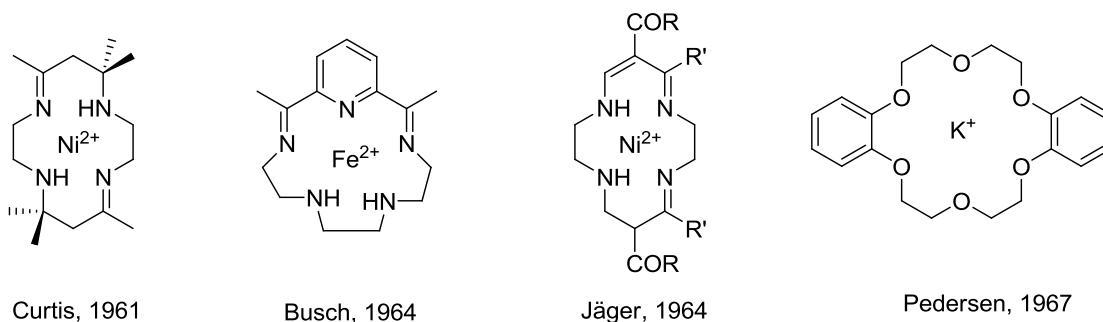


Figura 1. Macrociclos desarrollados por los grupos de Curtis, Busch, Jäger y Pedersen en los años 60.

Aquí hay que añadir el trabajo llevado a cabo por Donald Cram⁹ sobre ciclofanos macrocíclicos (en los años 50) y por Jean-Marie Lehn,¹⁰ sobre esferandos y carcerandos (en los años 60). Estas contribuciones pusieron de manifiesto que una molécula era capaz de interactuar con otra molécula produciendo un complejo o supermolécula mediante interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, pares iónicos, interacciones π - π , fuerzas de van der Waals, etc.

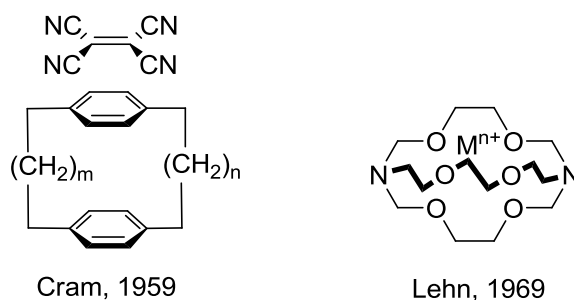


Figura 2. Macrociclos desarrollados por Cram y Lehn.

Estos trabajos establecieron las bases de la Química “Host-Guest” o Química Supramolecular,¹¹ la cual se vio consolidada tras la concesión del Premio Nobel de Química en 1987 a Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen “por el desarrollo y utilización de moléculas estructurales-específicas de alta selectividad”.



Donald J. Cram Jean-Marie Lehn Charles J. Pedersen

Esta nueva posibilidad de interacción entre moléculas para generar agregados supramoleculares suponía un acercamiento a la forma en la que las enzimas actúan en la naturaleza, formando un complejo enzima-sustrato y, rápidamente, comenzaron a desarrollarse moléculas capaces de asociar no sólo cationes metálicos, sino cualquier otro tipo de compuesto de interés, de forma similar a la enzima que asocia su sustrato.

⁹ Cram, D. J.; Bauer, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5971-5977.

¹⁰ (a) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2888; (b) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889-2892.

¹¹ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2ª ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2009.

Así, Breslow, en 1969,¹² utilizando ciclodextrinas, crea las primeras moléculas capaces de comportarse como enzimas. Surgen entonces otros muchos compuestos: calixarenos, ciclofanos, carcerandos, esferandos, etc. como hospedadores que simulan el bolsillo hidrofóbico de las enzimas a nivel molecular. Se buscaba asociar el sustrato por parte del catalizador de forma similar al modo en el que lo hacen las enzimas, que consiguen aumentos de velocidad de reacción del orden de 10^{10} gracias a que son capaces de colocar el sustrato cerca del centro activo en una orientación favorable.

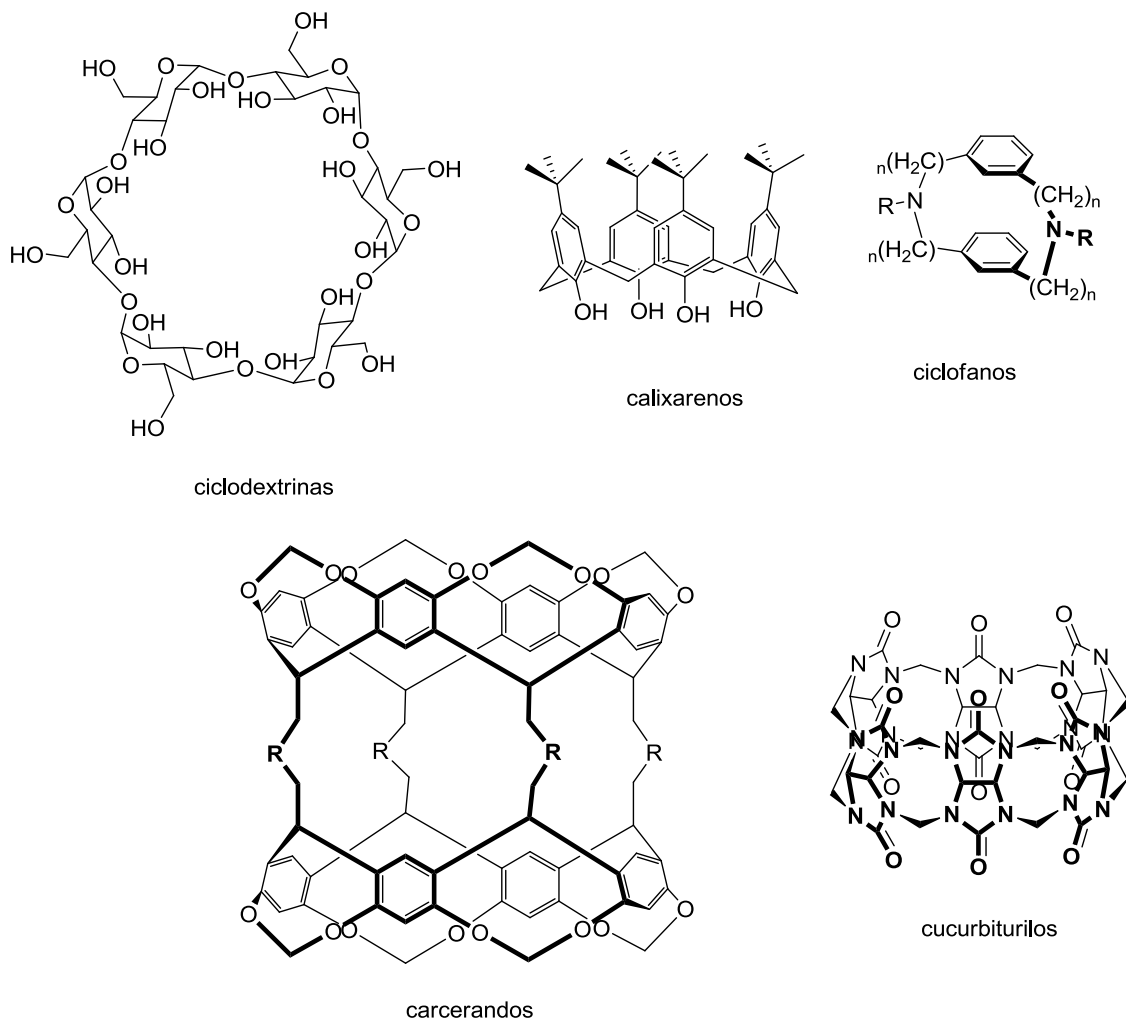


Figura 3. Moléculas que simulan el bolsillo hidrofóbico de las enzimas.

Además, sobre estas moléculas podían fijarse diferentes grupos que les proporcionaran actividad catalítica, del mismo modo que varios residuos en el centro activo de las enzimas les confieren actividad catalítica a éstas. Además, se comprobó que todos estos compuestos seguían cinéticas de Michaelis-Menten y, de hecho, comenzaron a denominarse “enzimas artificiales” (aunque actualmente este término se utiliza para designar a los compuestos que se obtienen por mutagénesis dirigida). Así, se han conseguido moléculas que imitan el modo de acción de multitud de enzimas, siendo capaces de llevar a cabo reacciones de hidrólisis (nucleasas, proteasas y quimotripsinas artificiales), esterificación, transesterificación

¹² Breslow, R.; Campbell, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3085-3085.

(transacilasas artificiales), condensación benzoínica (tiamina pirofosfato artificial), oxidaciones (metano monooxigenasa, citocromo P450 artificial), etc.

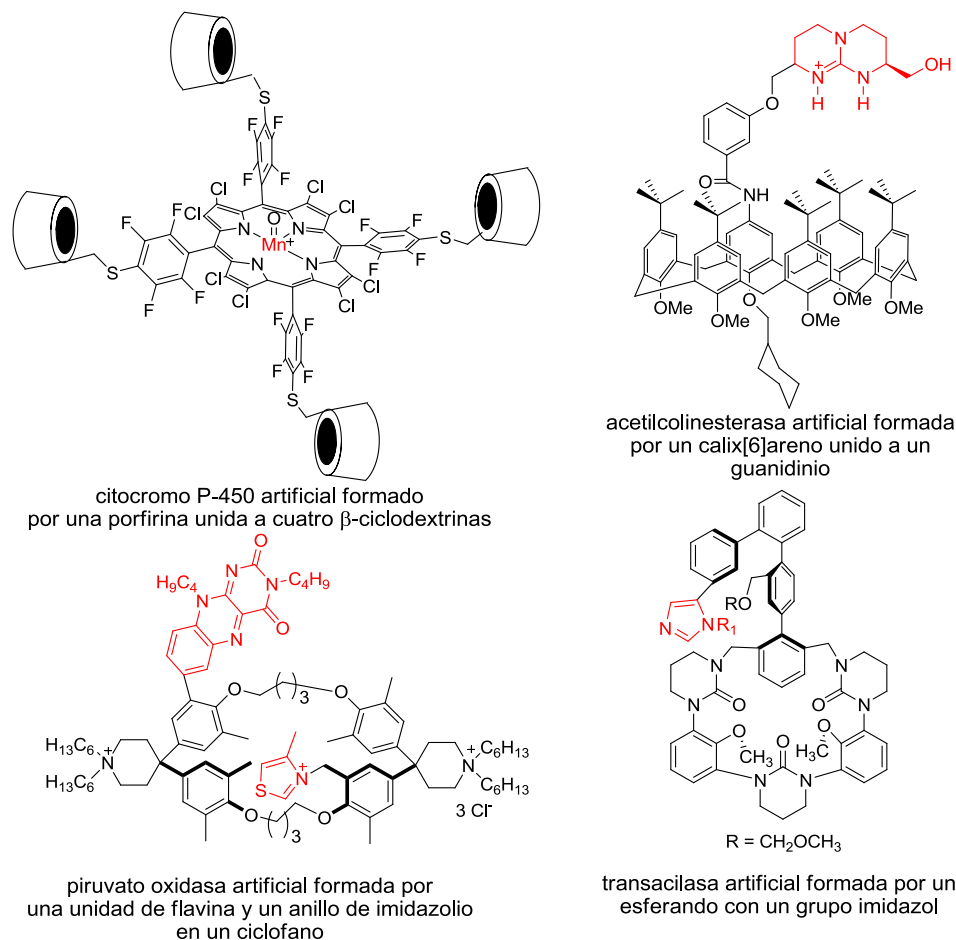


Figura 4. Algunos ejemplos de enzimas artificiales.¹³ En color rojo se muestra el grupo catalítico.

Los avances en este área han sido enormes, como se puede observar en varios artículos de revisión.¹⁴ Sin embargo, aún no se han conseguido velocidades de reacción comparables a las de las enzimas, por lo que este campo continúa en pleno desarrollo.

¹³ (a) Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057-5067; (b) Cuevas, F.; Di Stefano, S.; Magrans, J. O.; Prados, P.; Mandolini, L.; de Mendoza, J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3228-3234; (c) de Mendoza, J.; Alcázar, V.; Botana, E.; Galán, A.; Lu, G.; Magrans, J. O.; Martín-Portugués, M.; Prados, P.; Salmerón, A.; Sánchez-Quesada, J.; Seel, C.; Segura, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 577-582; (d) Magrans, J. O.; Ortiz, A. R.; Molins, A.; Lebouille, P. H. P.; Sánchez-Quesada, J.; Prados, P.; Pons, M.; Gago, F.; de Mendoza, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1712-1715; (e) Cram, D. J.; Lam, P. Y.-S.; Ho, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 839-841; (f) Mattei, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1555-1588.

¹⁴ (a) Breslow, R. *Artificial Enzymes*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; (b) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660-1733; (c) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734-1787; (d) Bjerre, J.; Rousseau, C.; Marinescu, L.; Bols, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *81*, 1-11; (e) Marinescu, L.; Bols, M. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2009**, *21*, 309-323; (f) Geibel, B.; Merschky, M.; Rether, C.; Schmuck, C. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Steed, J. W.; Gale, P. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2012; (g) Dong, Z. Y.; Luo, Q.; Liu, J. Q. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7890-7908; (h) Feiters,

En el año 2000, aparece una nueva forma de catalizar reacciones químicas que se suma a la catálisis por enzimas (naturales o artificiales) y compuestos organometálicos. Se trata de la “organocatálisis” o catálisis de reacciones químicas por parte de pequeñas moléculas orgánicas.¹⁵ En realidad, los organocatalizadores podrían considerarse también enzimas artificiales en las que se deja a un lado el entorno hidrofóbico de ciclodextrinas, calixarenos, ciclofanos, etc. imitando sólo el “centro activo”, de tal forma que apenas poseen dos o tres grupos funcionales, pero son suficientes para llevar a cabo la catálisis con buenas velocidades de reacción y excelentes excesos enantioméricos.

Aunque varios autores habían empleado alcaloides para catalizar diversas reacciones a principios y mediados del siglo XX,¹⁶ el suceso clave en la historia de la organocatálisis fue el descubrimiento, a principios de 1970, de la anelación asimétrica de Robinson de una tricetona por medio de una molécula tan simple como *L*-prolina.¹⁷

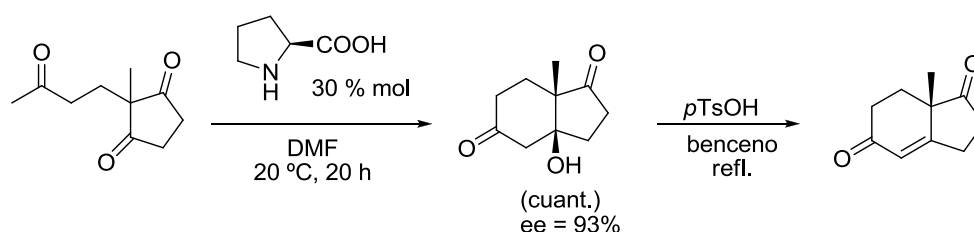


Figura 5. Condensación aldólica intramolecular mediada *L*-prolina.

Dicha cetona y otros análogos han resultado ser materiales de partida quirales muy importantes en la preparación de gran cantidad de compuestos de interés biológico y farmacéutico.¹⁸

M. C.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 375-384; (i) Motherwell, W. B.; Bingham, M. J.; Six, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4663-4686; (j) Karakhanov, E. E.; Maksimov, A. L.; Runova, E. A.; Kardasheva, Y. S.; Terenina, M. V.; Buchneva, T. S.; Guchkova, A. Y. *Macromol. Symp.* **2003**, 204, 159-173; (k) Vriezema, D. M.; Aragones, M. C.; Elemans, J. A. A. W.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1445-1489; (l) Bellia, F.; La Mendola, D.; Pedone, C.; Rizzarelli, E.; Saviano, M.; Vecchio, G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2756-2781; (m) Schuhle, D. T.; Peters, J. A.; Schatz, J. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2727-2745.

¹⁵ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

¹⁶ (a) Breiding, G.; Fajans, K. *Ber. Deutsch. Chem. Ger.* **1908**, 41, 752-763; (b) Vavon, M. M.; Peignier, P. *Bull. Soc. Fr.* **1929**, 45, 293; (c) Wegler, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 62-76; (d) Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1634-1660; (e) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22; (f) Helder, R.; Arends, R.; Bolt, W.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 25, 2181-2182; (g) Wynberg, H. *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87-129.

¹⁷ (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621; (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int., Ed. Eng.* **1971**, 10, 496-497.

¹⁸ Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249-2293.

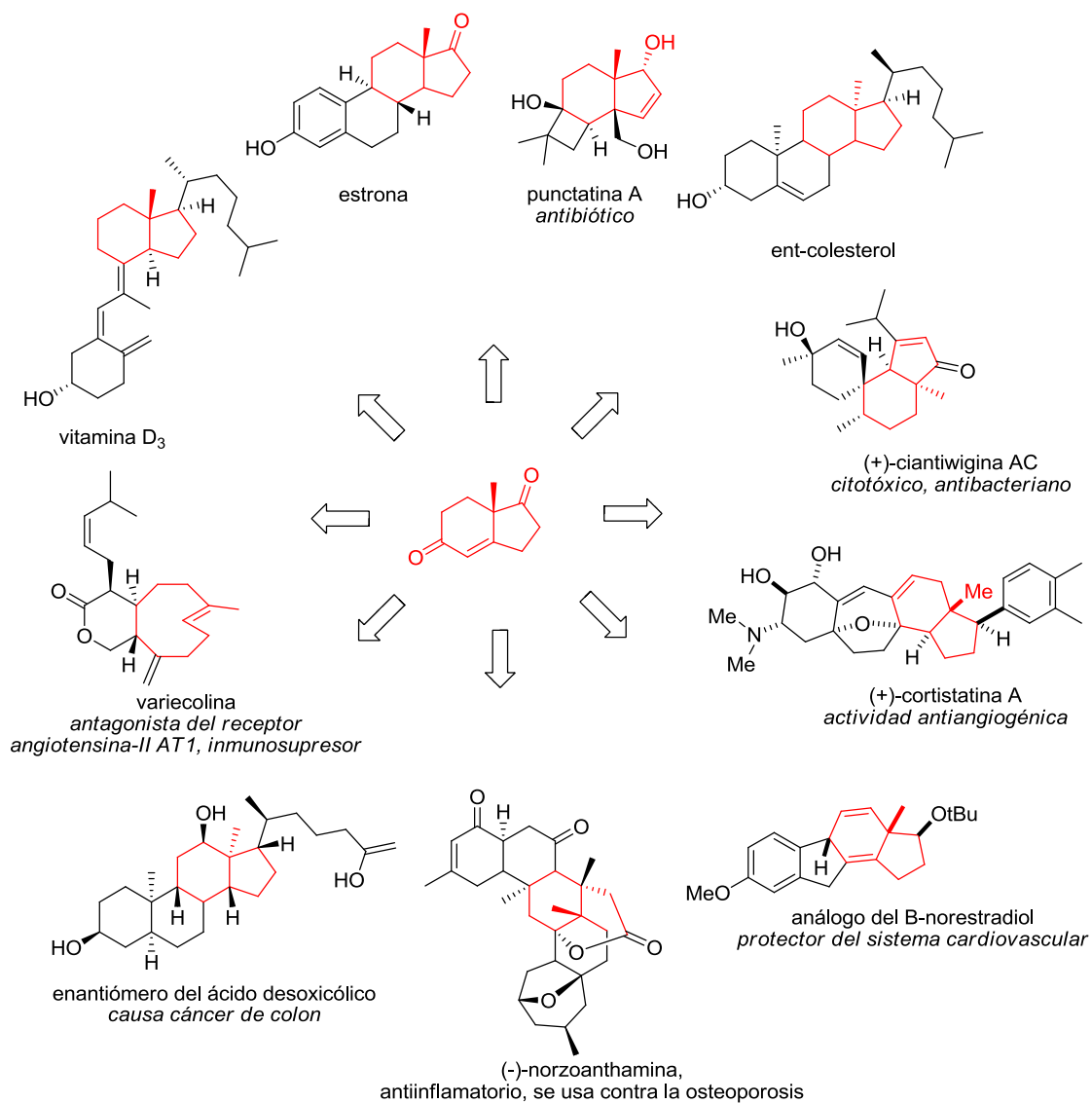


Figura 6. Compuestos con actividad biológica obtenidos a partir de la cetona de Hajos-Wiechert.

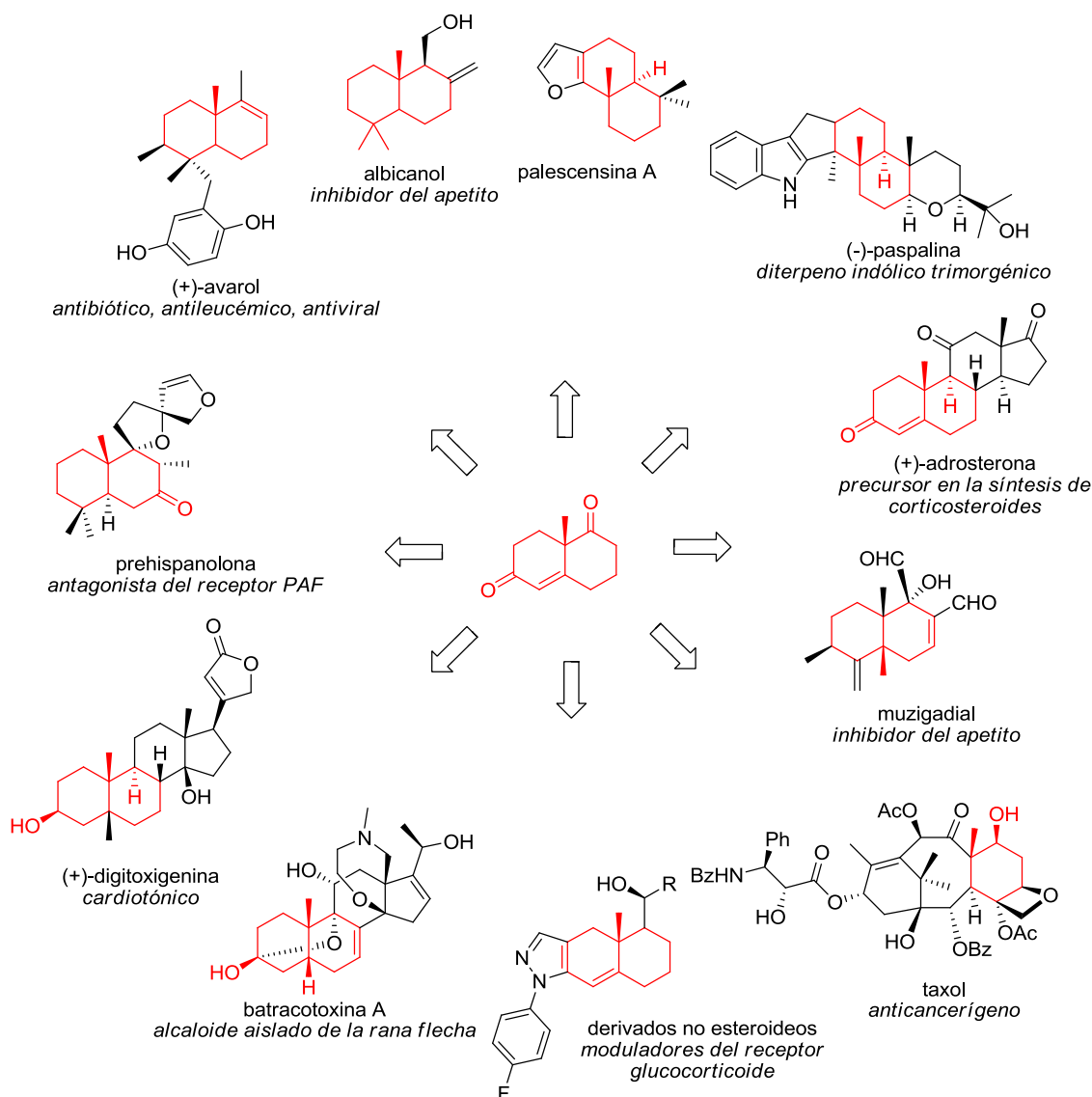


Figura 7. Compuestos con actividad biológica obtenidos a partir de la cetona de Wieland-Miescher.

Poco tiempo más tarde, la prolina demostró una gran versatilidad en diversas reacciones: aldólicas intermoleculares, Mannich, Michael, Diels-Alder, Baylis-Hillman, etc.¹⁹ de tal forma que Jacobsen la llegó a bautizar como “la enzima más sencilla”.²⁰

De hecho, su modo de acción en las reacciones aldólicas se asemeja al de las aldolasas tipo I, en las que un residuo de lisina forma una enamina que ataca al grupo carbonilo aceptor que está siendo activado por un grupo carboxilo de un residuo de ácido glutámico. En el caso de la prolina, el grupo amino y el grupo carboxilo están situados en la misma molécula.²¹

¹⁹ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

²⁰ Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904-1905.

²¹ Gröger, H.; Wilken, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 529-532.

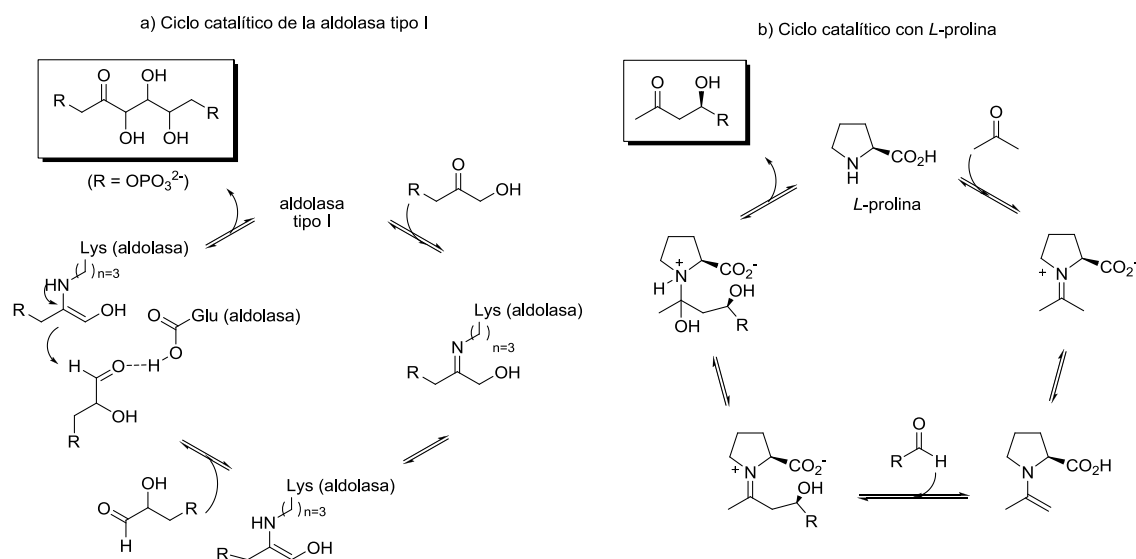


Figura 8. Ciclo catalítico de la reacción aldólica catalizada por una aldolasa tipo I (a) y L-prolina (b).

Antecedentes en nuestro grupo de investigación

Tradicionalmente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado catalizadores para distintas reacciones químicas cuyo modo de acción se basa en la formación de un asociado entre sustrato y receptor. De esta forma, el sustrato se encuentra activado para llevar a cabo la reacción en el entorno asimétrico del receptor, asegurando así enantioselectividad en el producto. Además, se intenta que en el estado de transición de la reacción el asociado sea más fuerte (hipótesis de Pauling), con intención de disminuir la barrera de activación y conseguir catálisis.

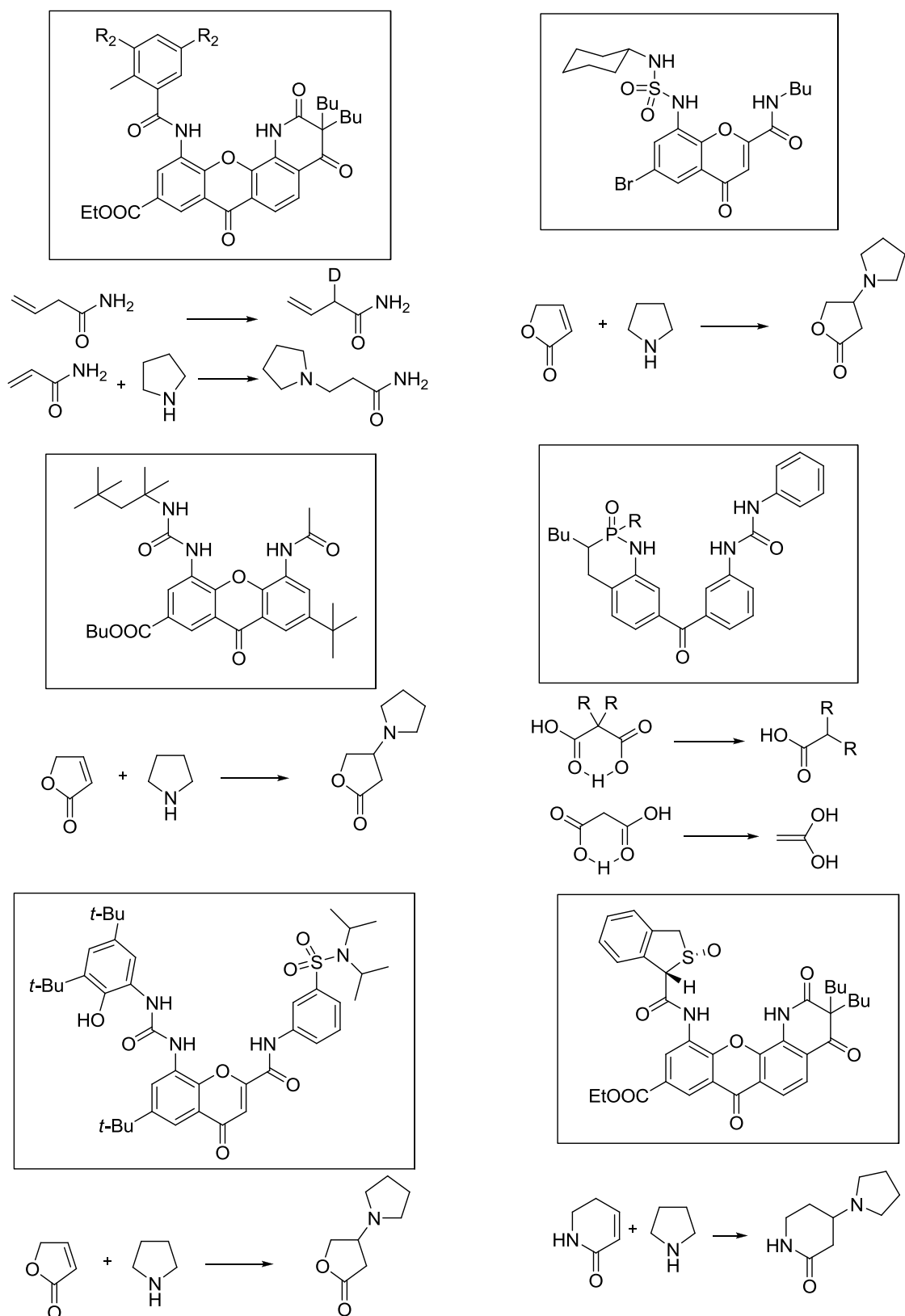


Figura 9. Algunos de los receptores preparados en el grupo y reacciones que catalizan.²²

²² (a) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *ARKIVOC* **2007**, 47-64; (b) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2397-2403; (c) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sáez, S.; Raposo, C.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1682-1701; (d) Crego, M.;

La mayor parte de las reacciones que hemos estudiado se basan en adiciones a compuestos carbonílicos insaturados en los que se genera un oxígeno cargado negativamente en el estado de transición. Para llevar a cabo la catálisis de estas reacciones se estudiaron, en primer lugar, las estrategias que emplean las enzimas para asociar compuestos carbonílicos y acelerar reacciones en las que se genera un oxígeno cargado negativamente. En la figura 10 se muestra el centro activo de varias enzimas capaces de asociar compuestos carbonílicos.²³

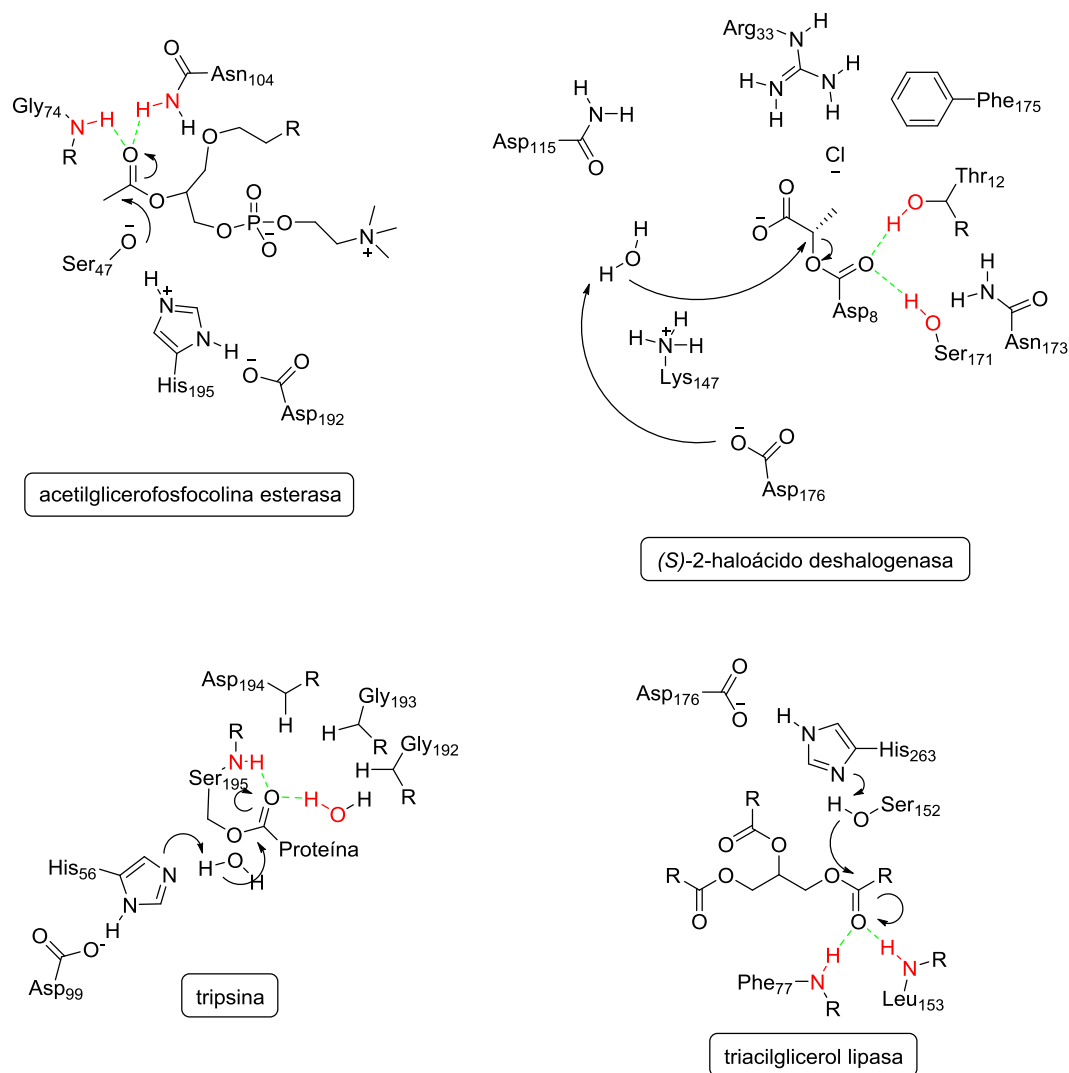


Figura 10. Centro activo de varias enzimas capaces de asociar compuestos carbonílicos en el que se muestra el agujero oxianiónico en color rojo.

Raposo, C.; Mussons, M^a L.; Berrocal, A.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Heterocycles* **1995**, *40*, 139-140; (e) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Fuentes de Arriba, Á.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1763-1768; (f) Raposo, C.; Almaraz, M.; Martín, M.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6947-6950; (g) Raposo, C.; Crego, M.; Partearroyo, A.; Mussons, M^a L.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1995-1998; (h) Raposo, C.; Luengo, A.; Almaraz, M.; Martín, M.; Mussons, M^a L.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12323-12332; (i) Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Mussons, M^a L.; Pérez, N.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7065-7068; (j) Crego, M.; Raposo, C.; Mussons, M^a L.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1929-1932.

²³ MACIE, Mechanism, Annotation and Classification in Enzymes, <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/MACIE/>, consultado en diciembre 2013.

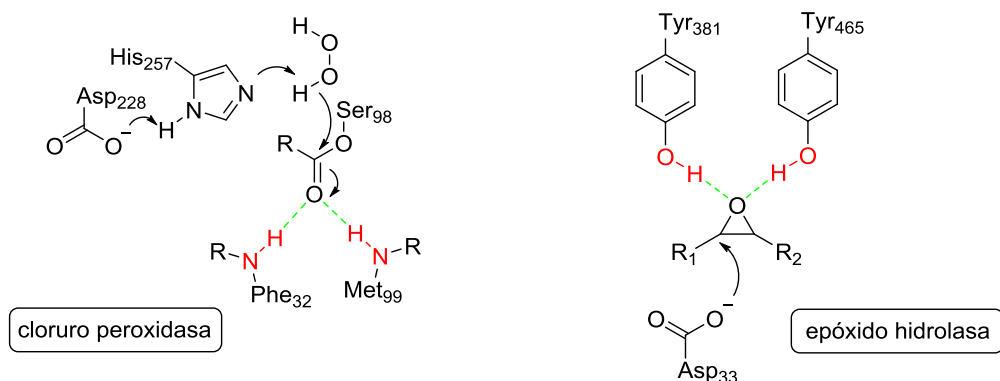


Figura 10 (continuación). Centro activo de varias enzimas capaces de asociar compuestos carbonílicos en el que se muestra el agujero oxianiónico en color rojo.

Como se puede observar en la figura anterior, todas estas moléculas poseen un mismo rasgo estructural, y es la presencia, en el bolsillo hidrofóbico, de dos grupos NH que forman dos enlaces de hidrógeno fuertes con un grupo carbonilo (aunque también existen enzimas capaces de formar tres enlaces de hidrógeno).²⁴ Es lo que se ha denominado “agujero oxianiónico” (“oxyanion hole”). El estudio del centro activo de las estructuras cristalinas de cientos de enzimas ha permitido obtener conclusiones importantes acerca de la geometría del agujero oxianiónico como, por ejemplo, que la distancia media entre los dadores de hidrógeno se sitúa entre 4,3 y 4,6 Å, que éstos pertenecen al esqueleto de la enzima y se sitúan en un entorno rígido o que el grupo carbonilo se sitúa preferentemente de forma perpendicular al plano determinado por los NHs.²⁵

Son muchos los organocatalizadores que, incluyendo ureas o tioureas, pretenden reproducir esta estructura de dos dadores de enlace de hidrógeno.²⁶ Sin embargo, la distancia entre los dadores de enlace de hidrógeno en ureas y tioureas no es comparable a la que presentan los NH involucrados en los agujeros oxianiónicos de enzimas. Por tanto, resulta interesante desarrollar organocatalizadores a través de esqueletos en los que los dos dadores de enlace de hidrógeno se encuentren en una disposición similar a la de los NH de los agujeros oxianiónicos naturales. Los derivados de xanteno desarrollados en nuestro grupo constituyen un buen ejemplo, y ya han mostrado excelentes constantes de asociación con el óxido de trifenilarsina o con trioctilfosfina, compuestos que pueden considerarse análogos de estados de transición carbonílicos. De hecho, han mostrado mejores asociaciones que la famosa tiourea de Schreiner y una buena actividad catalítica en la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y metilvinilcetona.²⁷

²⁴ (a) Lo, Y. C.; Lin, S. C.; Shaw, J. F.; Liaw, Y. C. *J. Mol. Biol.* **2003**, *330*, 539-551; (b) Zhu, X.; Larsen, N. A.; Basran, A.; Bruce, N. C.; Wilson, I. A. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 2008-2014; (c) Nachon, F.; Asojo, O. A.; Borgstahl, G. E. O.; Masson, P.; Lockridge, O. *Biochemistry* **2005**, *44*, 1154-1162; (d) Zhang, Y.; Kua, J.; McCammon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10572-10577.

²⁵ (a) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1831-1840; (b) Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1905-1913.

²⁶ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.

²⁷ Muñiz, F. M.; Alcázar Montero, V.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5050-5052.

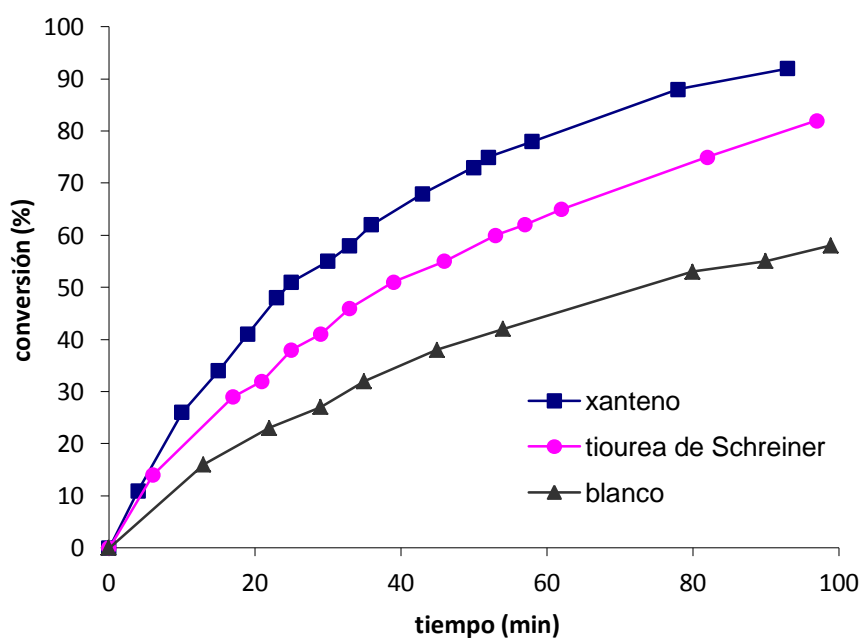
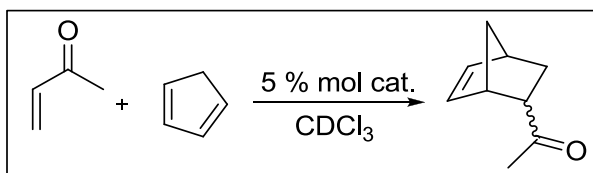
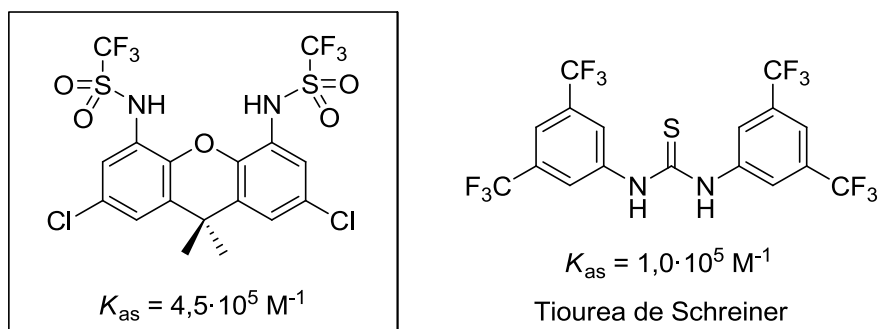
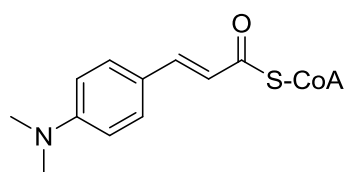


Figura 11. Receptor basado en un esqueleto de xanteno. Se muestra el valor de la constante de asociación con óxido de trifenilarsina en CDCl_3 a 20°C y la conversión de la reacción entre ciclopentadieno y metilvinilcetona.

El hecho de que su estructura se asemeje al centro activo de algunas enzimas se pone de manifiesto en la figura 12, en la que se ha superpuesto una xantona en el centro activo de una Enoil-CoA hidratasa.

Complejo con:



Superposición del centro activo con:

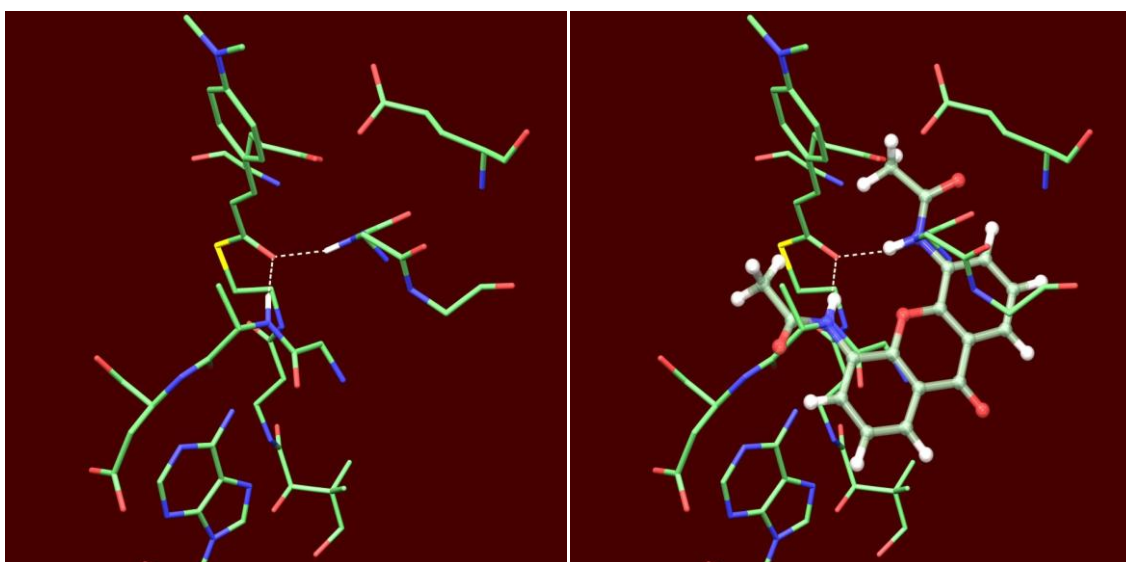
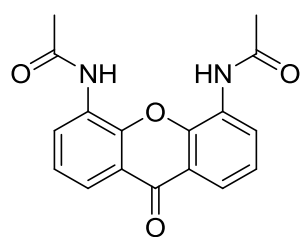


Figura 12. Representación donde se muestra el centro activo de una Enoil-CoA hidratasa ligado a un huésped, y superposición de un esqueleto de xantona (leyenda de colores: verde-carbono, rojo-oxígeno, amarillo-azufre, azul-nitrógeno, blanco-hidrógeno).

Objetivos

El trabajo que se presenta en esta Tesis Doctoral quiere ser una contribución más al desarrollo de nuevos catalizadores y, por qué no, de nuevas enzimas artificiales que, haciendo uso de un agujero oxianiónico, sean capaces de llevar a cabo la catálisis de diversas reacciones enantioselectivas con un interés aplicado.

Así, en la primera parte del trabajo se estudiará la funcionalización del esqueleto de xanteno para generar nuevos catalizadores para reacciones aldólicas. La idea es mantener dos NHs en la estructura del xanteno para crear el agujero oxianiónico idóneo para asociar un carbonilo. Además, se pretende incluir una molécula de prolina para tener un grupo básico capaz de generar una enamina con el carbonilo dador. También, se podrá afinar la acidez del agujero oxianiónico mediante la incorporación de grupos más o menos ácidos en la estructura.

Estos catalizadores se emplearán en la preparación de la cetona de Hajos-Wiechert, la cual, como se comentó anteriormente, se ha utilizado como material de partida en la preparación de compuestos de interés biológico.

Para confirmar la necesidad de utilizar catalizadores con estructura de agujero oxianiónico, posteriormente se desarrollarán nuevos organocatalizadores, más asequibles económicamente, para catalizar la misma reacción (Capítulo 1). La simplicidad de estos catalizadores permitirá llevar a cabo un estudio mecanístico de la reacción, la cual, a día de hoy, no está totalmente comprendida, existiendo algunos factores que permanecen en duda (Capítulo 2).

Este estudio mecanístico nos ayudará a comprender la falta de actividad de algunos catalizadores y preparar una nueva generación de derivados de ciclohexanodiamina con interesantes aplicaciones en la ciclación de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Además, se presentará un nuevo procedimiento sintético, más rápido y económico que los desarrollados hasta ahora, para la preparación de derivados de *trans*-ciclohexanodiaminas quirales (Capítulo 3).

En una segunda fase de este trabajo, se llevará a cabo un estudio de nuevas estructuras que sean capaces de generar un agujero oxianiónico adecuado, analizando binaftilos, naftalenos diferentemente sustituidos, carbazoles, etc. Además, se ampliarán las posibilidades catalíticas de los nuevos receptores aplicándolos a reacciones de transesterificación, en las que también es necesaria la asociación de un grupo carbonilo, en este caso un éster. Asimismo, se emplearán en una reacción de transesterificación con utilidad industrial, como es la generación de biodiésel. Ello implicará llevar a cabo un profundo estudio del mecanismo de esta reacción para poder utilizar los catalizadores más adecuados (Capítulo 4).

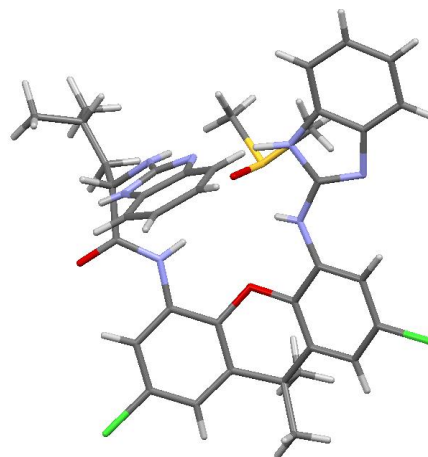
En la búsqueda de nuevos agujeros oxianiónicos, en la última parte de este trabajo se sintetizará un nuevo esqueleto quiral tripodal derivado de benzofurano, fácilmente funcionalizable, capaz de soportar en su estructura múltiples grupos funcionales. Estos nuevos receptores se aplicarán a la extracción enantioselectiva de aminoácidos y derivados (Capítulos 5 y 6) y también en la catálisis de varias reacciones de interés industrial, como puede ser la resolución cinética dinámica de azlactonas (Capítulo 7).



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 1: Catalizadores derivados de L-prolina para
reacciones aldólicas***



1.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado anteriormente, una de las reacciones que estableció las bases de esta nueva área de la organocatálisis fue la reacción aldólica intramolecular asimétrica catalizada por *L*-prolina.²⁸ La reacción fue llevada a cabo independientemente a principios de los años 70 por dos grupos de investigación. Hajos y Parrish (Hoffmann la Roche)²⁹ publicaron las reacciones aldólicas intramoleculares catalizadas por *L*-prolina de tricetonas como **1** y **4** para generar los aldoles **2** y **5** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. A continuación, la deshidratación de estos aldoles catalizada por ácido permitía obtener las enonas **3** y **6** sin pérdida de enantioselectividad. Hajos y Parrish consiguieron resultados mucho mejores para la ciclopentanodiona que para la ciclohexanodiona, como se puede observar en la figura 1.1.

²⁸ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

²⁹ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

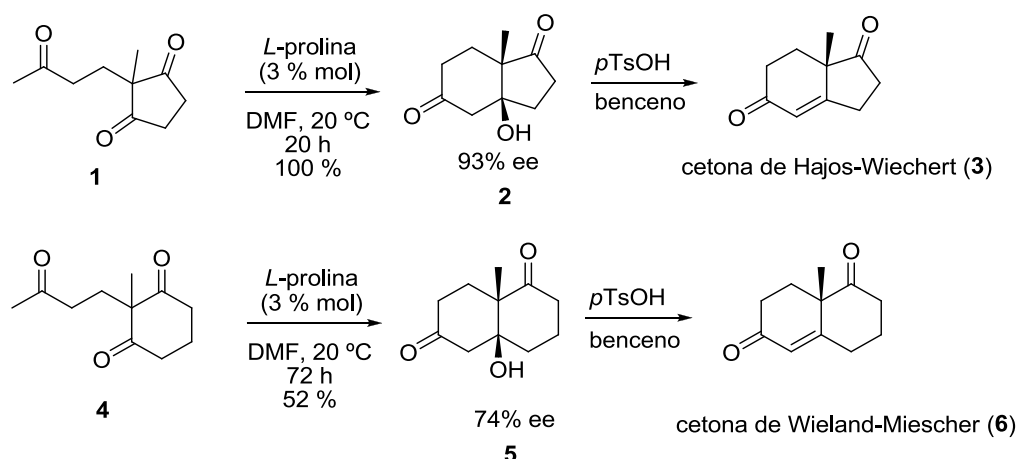


Figura 1.1. Reacciones de ciclación intramolecular llevadas a cabo por Hajos y Parrish con L-prolina.

Por otro lado, Eder, Sauer y Wiechert (Schering)³⁰ realizaron directamente la condensación hacia la enona, empleando L-prolina como catalizador y HClO₄ como co-catalizador ácido. Obtienen también buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

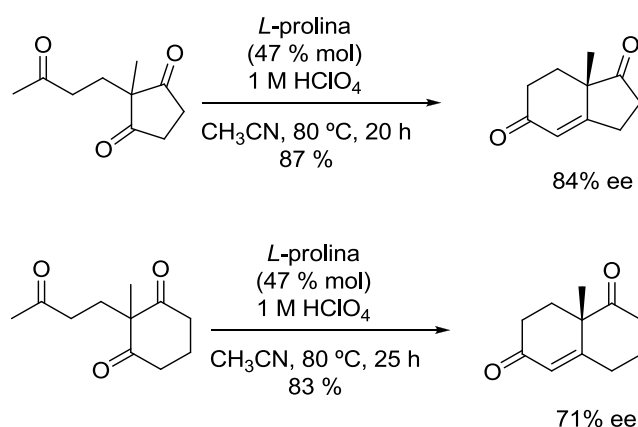


Figura 1.2. Reacciones de ciclación intramolecular llevadas a cabo por Eder, Sauer y Wiechert con L-prolina.

En lo que respecta al mecanismo de reacción, ha sido objeto de controversia prácticamente desde su descubrimiento. Hajos y Parrish plantearon, en un principio, dos mecanismos. Su primera propuesta se basaba en un intermedio tipo enamina protonada y anillo de oxazolidinona (figura 1.3), en el que se producía una transferencia de protón N-H-O. Sin embargo, en un primer momento lo desechan ya que, en los experimentos que llevaron a cabo con H₂O marcada con ¹⁸O, observaron una baja incorporación de dicho isótopo al producto de reacción, lo que no concordaría con un mecanismo similar al de las enzimas aldolasas, que requiere una hidrólisis posterior de la enamina formada para llevar a cabo la ciclación. Además, este mecanismo fue criticado más tarde debido a que una enamina protonada reduciría el carácter nucleofílico del enlace C=C.

³⁰ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1971**, *10*, 496-497.

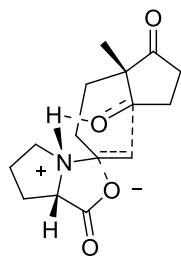


Figura 1.3. Propuesta mecanística realizada en un primer momento por Hajos y Parrish, actualmente rechazada.

La alternativa de Hajos y Parrish fue la activación de uno de los grupos carbonilo enantiotópicos del anillo como carbinolamina que, a continuación, sufre el ataque nucleofílico del enol de la cadena lateral (figura 1.4).

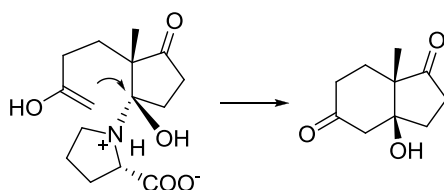


Figura 1.4. Segunda propuesta de Hajos y Parrish.

Sin embargo, resulta llamativo y extraño llevar a cabo una reacción S_N2 sobre un carbono terciario. De hecho, este mecanismo es rechazado posteriormente por Jung³¹ porque implicaría la retención de la configuración en un proceso tipo S_N2 , que es bien sabido que la invierte. Así, Jung, en 1976, y más tarde Eschenmoser,³² en 1978, fueron los primeros que propusieron un mecanismo basado en la formación de una enamina en la cadena lateral en el que estaba implicada una molécula de *L*-prolina.

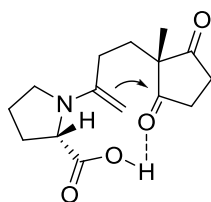


Figura 1.5. Mecanismo propuesto por Jung.

Más tarde, en 1984, Agami³³ propone un nuevo modelo en el que intervienen dos moléculas de *L*-prolina en el paso determinante de la enantioselectividad (figura 1.6). Una molécula se encargaría de llevar a cabo la formación de la enamina con el grupo carbonilo acíclico, mientras la otra molécula de *L*-prolina transportaría el protón hacia el alcóxido en

³¹ Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3-31.

³² Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108-3135.

³³ (a) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031-1038; (b) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501-1504; (c) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.

formación. Agami llega a esta conclusión basándose en los estudios cinéticos realizados y un supuesto efecto no lineal observado en la catálisis asimétrica.

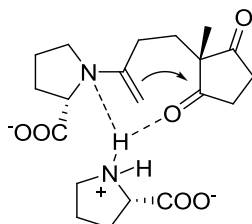


Figura 1.6. Mecanismo propuesto por Agami.

Swaminathan³⁴ propone en 1999 un nuevo mecanismo ácido/base concertado basado en catálisis heterogénea, debido a la baja solubilidad de la prolina en DMSO y CH₃CN, ya que observa que en ausencia de cristales de prolina en estos disolventes la reacción no tiene lugar (figura 1.7). Swaminathan plantea un modelo en el que sitúa la tricetona en el plano del papel y coloca la prolina perpendicular al mismo, de tal forma que el grupo carboxilato roba un protón en alfa al carbonilo de la cadena acíclica, atacando este carbono otro grupo carbonilo que está siendo activado por enlace de hidrógeno con el grupo amonio.

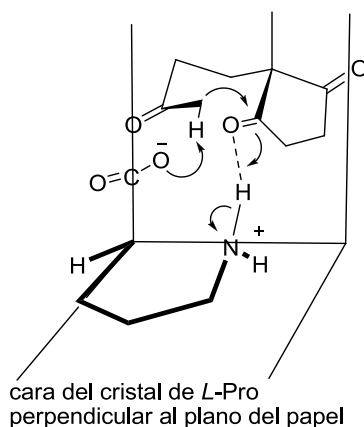


Figura 1.7. Mecanismo sugerido por Swaminathan.

Aunque en 1976 Jung había propuesto un mecanismo que implicaba una única molécula de prolina en un intermedio tipo enamina con la formación concertada del enlace C-C y la transferencia de protón del grupo carboxilo al carbonilo aceptor, este modelo había sido olvidado hasta que en el 2000, List, Lerner y Barbas,³⁵ en un trabajo pionero sobre reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por prolina, proponen un mecanismo similar (figura 1.8).

³⁴ Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1631-1634.

³⁵ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

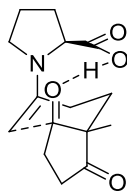


Figura 1.8. Modelo de Houk y List.

Este último mecanismo fue confirmado más tarde por Houk,³⁶ basándose en cálculos mecanocuánticos, poniendo de manifiesto que, de todos los estados de transición propuestos para la formación del enlace C-C, el de List, Lerner y Barbas (**D**) era el más estable, hasta 10,0 kcal/mol menos que el de la reacción no catalizada (**E**). El mecanismo que implica la forma zwitteriónica de la enamina (**B**) llega a ser 30,0 kcal/mol más desfavorable que el **D**, mientras que el de la carbinolamina (**A**) lo es en 12,0 kcal/mol (figura 1.9).

³⁶ (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912; (b) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.

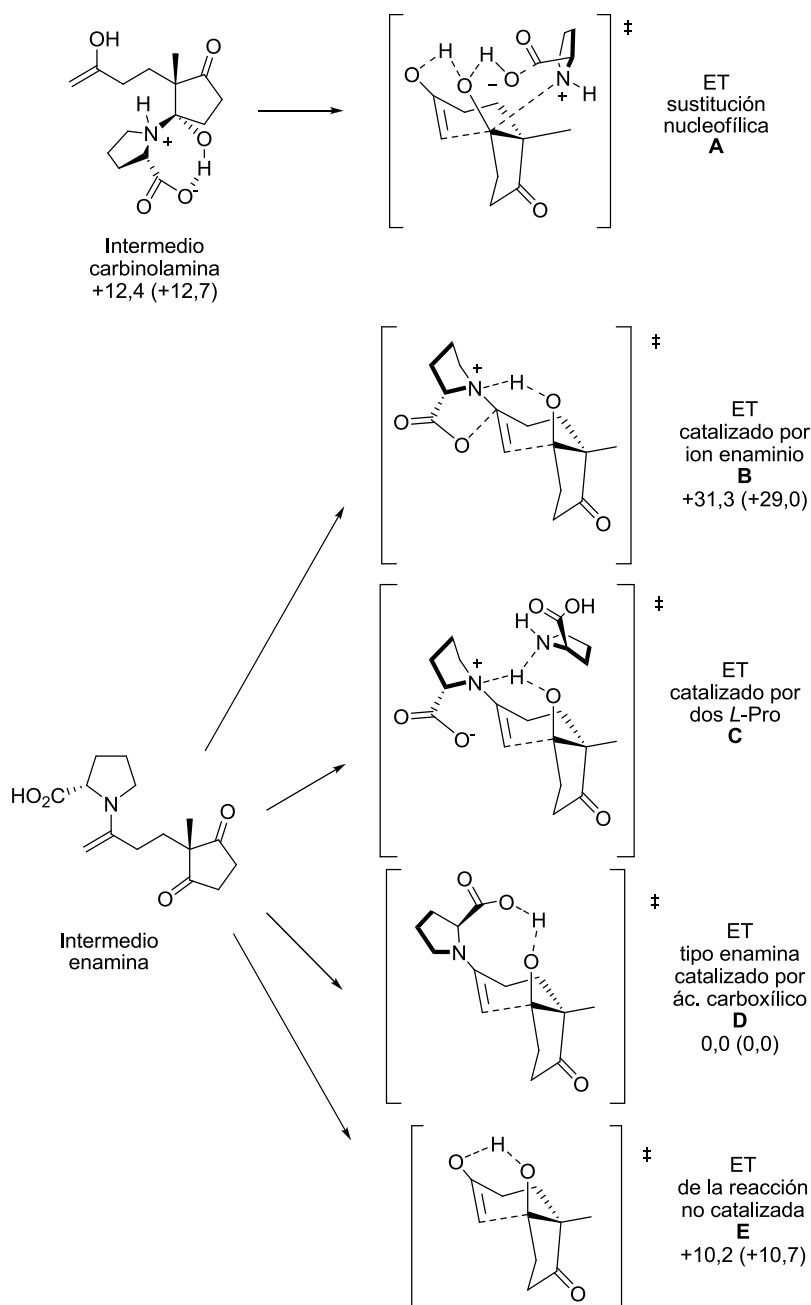


Figura 1.9. Energías relativas de varios estados de transición propuestos para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Los valores entre paréntesis incluyen las energías de solvatación en DMSO usando el modelo PCM/UAKS. A) Modelo de la carbinolamina propuesto por Hajos-Parrish; B) Modelo del intermedio tipo ión enamino rechazado en un primer momento por Hajos-Parrish; C) Modelo de Agami en el que intervienen dos moléculas de L-Pro; D) Modelo de Jung con intermedio tipo enamina; E) Reacción no catalizada.

En el siguiente esquema se muestra el mecanismo para la ciclación aldólica enantioselectiva de la tricetona **1** catalizada por L-prolina, junto con las energías relativas de los diferentes intermedios y estados de transición (en kcal/mol).

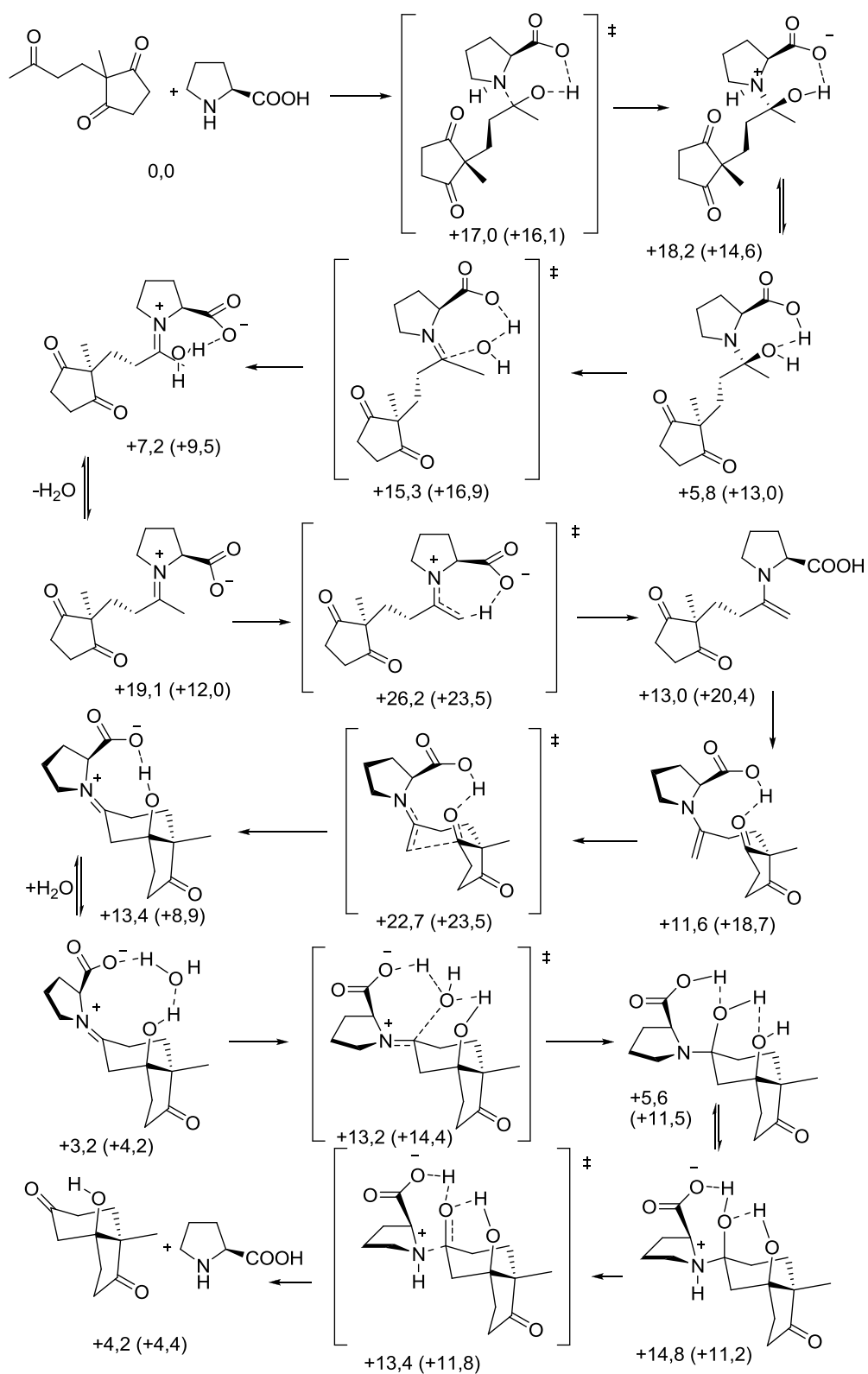


Figura 1.10. Mecanismo propuesto para la ciclación de 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclopentano-1,3-diona **1** catalizada por L-prolina. Valores de energía relativa en kcal/mol en el estado gaseoso. Los valores entre paréntesis incluyen la energía de solvatación en DMSO usando el modelo PCM/UAKS.

Según el mecanismo que propone Houk, una molécula de L-prolina es capaz de formar una enamina con el grupo carbonilo acíclico. Después, dicha enamina lleva a cabo un ataque nucleofílico enantioselectivo sobre uno de los grupos carbonilos del anillo, que está siendo activado mediante un enlace de hidrógeno con el grupo carboxilo de la prolina, aumentando de esta manera la electrofilia del carbonilo que va a ser atacado. Después de la formación del enlace C-C, tiene lugar la hidrólisis del iminio para dar lugar al producto de condensación aldólica y regenerar el catalizador.

Recientemente, la repetición cuidadosa de los experimentos llevados a cabo por Hajos y Agami ha puesto de manifiesto que las conclusiones iniciales de éstos estaban equivocadas, ya que pudo observarse la incorporación de ^{18}O (> 90 %) en el grupo carbonilo acíclico del producto final al llevar a cabo la reacción en agua enriquecida en ^{18}O . Además, también se demostró que los efectos de dilución y no lineales no eran tales.³⁷

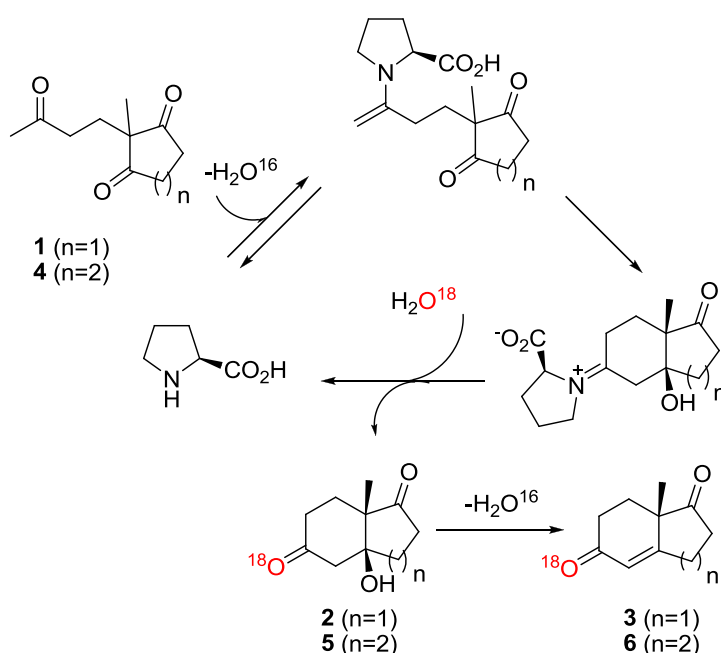


Figura 1.11. Si el mecanismo de Houk es cierto, la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert requiere la incorporación de ^{18}O en la cetona producto cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de agua enriquecida en ^{18}O .

Este último mecanismo propuesto es semejante al que llevan a cabo las enzimas aldolasas, en las que un residuo de lisina es capaz de formar una enamina con el grupo carbonilo dador y, a continuación, ataca el grupo carbonilo aceptor (figura 8, introducción).

La característica principal de la catálisis vía enamina es que es capaz de activar la nucleofilia de una cetona o un aldehído mediante la formación de una enamina, cambiando las características de la tautomería ceto/enólica y la energía del orbital molecular ocupado más alto en energía (HOMO). Mientras que la tautomería ceto/enólica está desplazada hacia la

³⁷ (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 16-17; (b) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5839-5842.

forma ceto, en el caso de la tautomería iminio/enamina, está desplazada hacia la enamina. Además, como el par de electrones de un átomo de nitrógeno está más alto en energía que el de un átomo de oxígeno, la energía del HOMO de la enamina se incrementa respecto al enol, aumentando su reactividad.³⁸

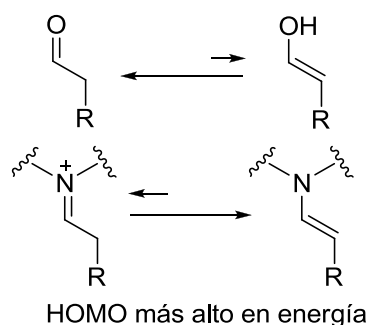


Figura 1.12. Activación de aldehídos mediante un aumento de la energía del HOMO a través de la formación de la enamina.

Sin embargo, a día de hoy, todavía se siguen planteando nuevos estudios para intentar explicar el mecanismo de la reacción aldólica vía enamina. Aunque el mecanismo propuesto por Houk parece bastante convincente y es el más aceptado actualmente, en la última década han seguido apareciendo publicaciones donde dicho mecanismo se pone en duda.

En 2007, Patil³⁹ comprobó que disolventes próticos, como el metanol, eran capaces de disminuir la energía de activación de la formación de la enamina, y sugirió para este proceso un mecanismo tipo “proton-relay” en el que participarían dos moléculas de metanol.

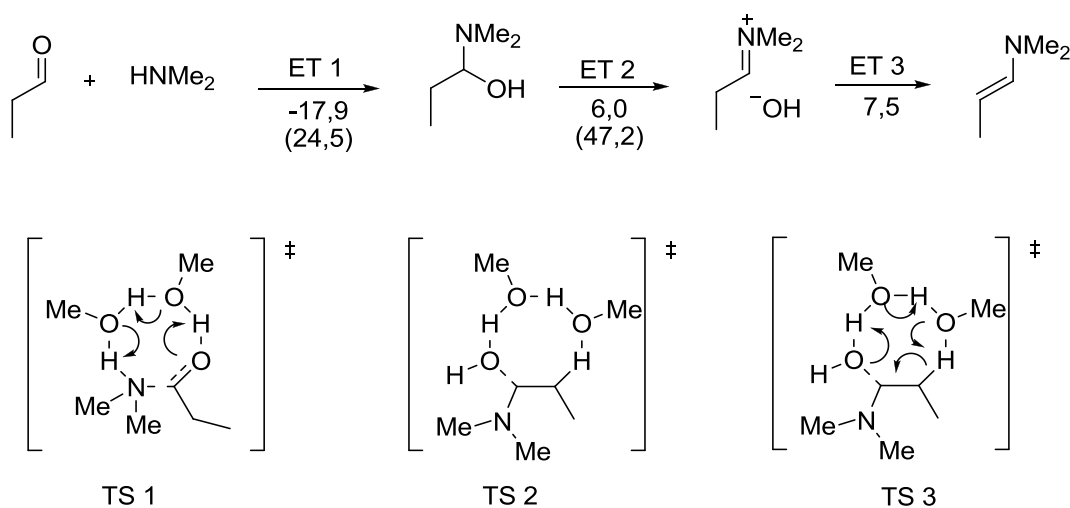


Figura 1.13. Energías de activación (kcal/mol) de la formación del hemiacetal, ion iminio y enamina en presencia y ausencia (valores entre paréntesis) de dos moléculas de metanol.

³⁸ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649.

³⁹ Patil, M. P.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8202-8215.

De hecho, el descubrimiento de ciertos intermedios de reacción, como oxazolidinonas, en la condensación aldólica intermolecular catalizada por prolina, provocó el surgimiento de nuevas teorías. En realidad, la formación de oxazolidinonas de aldehídos ya se conocía desde los años 80⁴⁰ y, ya en 2004, List^{37b} observa también la formación de oxazolidinonas de cetonas, mientras que la enamina propuesta en el mecanismo no se aísla, incluso es difícil de detectar en el caso de grupos carbonilo no activados (aunque algunos grupos dicen haberla caracterizado mediante espectrometría de masas).⁴¹ Sin embargo, sí se ha podido caracterizar la oxazolidinona de varias cetonas y calcular la constante de equilibrio.^{37b}

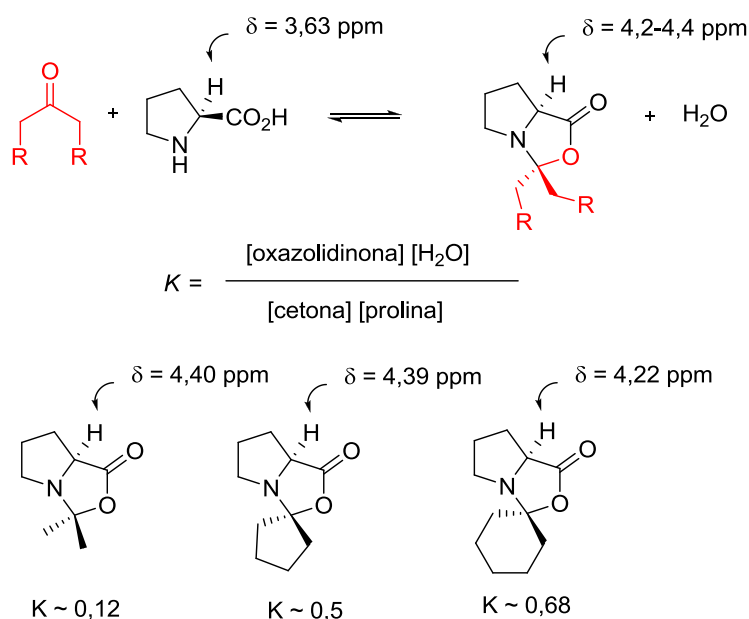


Figura 1.14. Las oxazolidinonas se forman a partir de cetonas y L-prolina en una reacción reversible, pudiéndose calcular la constante de equilibrio.

Aunque inicialmente las oxazolidinonas se propusieron como especies parásitas que se formaban en el equilibrio, ya que no eran capaces de promover la reacción aldólica,^{37b} otros autores consideran que podrían ayudar a mantener la prolina en disolución,⁴² e incluso le asignan un rol fundamental.⁴³ Así, los trabajos iniciales de Seebach⁴³ que, por otra parte, no han sido publicados hasta fechas recientes, ponen de manifiesto que la oxazolidinona de la ciclohexanona es capaz de abrirse en benceno deuterado si se añade al medio de reacción una sal, aparentemente inerte, como el bromuro de litio y que reacciona fácilmente con electrófilos (figura 1.14).

⁴⁰ (a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Sisti, M.; Bombieri, G.; Benetollo, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837-841; (b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390-5398; (c) Seebach, D.; Weber, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3315-3318.

⁴¹ Marquez, C.; Metzger, J. O. *Chem. Commun.* **2006**, 1539-1541.

⁴² (a) Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101; (b) Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klusmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312-16313; (c) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6373-6377.

⁴³ Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikozovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471.

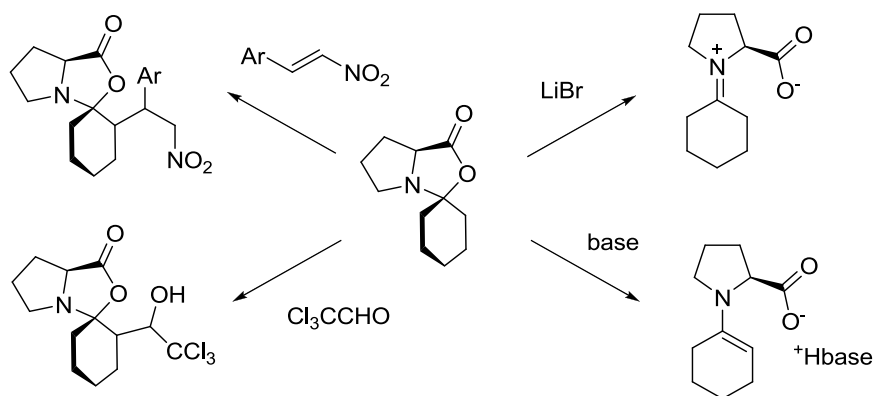


Figura 1.15. Reacciones de la oxazolidinona de la prolina y la ciclohexanona descritas por Seebach.

Además, sugiere que durante la ciclación el carboxilato de la prolina actúa como nucleófilo atacando el doble enlace de la enamina, al mismo tiempo que se produce la condensación aldólica. De esta manera, durante esta etapa de la reacción queda cerrado el anillo de la oxazolidinona (figura 1.16), lo que supone una alternativa al mecanismo propuesto por Houk y List. Puede argumentarse, no obstante, que no se ofrecen datos experimentales que lo apoyen adecuadamente.

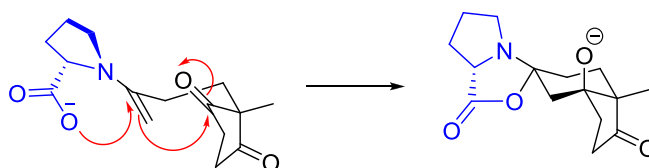


Figura 1.16. Mecanismo en el que la oxazolidinona es un intermedio real en el mecanismo de la reacción y no un equilibrio adyacente.

La estereoquímica del producto se explica por la formación de la oxazolidinona más estable en lugar del producto cinético que está favorecido por razones estereoelectrónicas. Basándose en observaciones en las que una base era capaz de catalizar la reacción de oxazolidinonas con electrófilos, Seebach considera que después de la desprotonación del grupo COOH a carboxilato, tiene lugar la adición *trans* de éste al doble enlace de la enamina en su conformación *s-cis*, generando una oxazolidinona con el sustituyente más grande en posición *exo*. En esta geometría, el electrófilo se aproxima al sustrato por la cara menos impedida, que corresponde a la contraria al carboxilato. Aunque la trayectoria más favorecida estereoelectrónicamente para la adición *trans* correspondería al ataque a la forma *s-trans* del enamino carboxilato, generaría una oxazolidinona con el sustituyente más grande en una posición impedida.

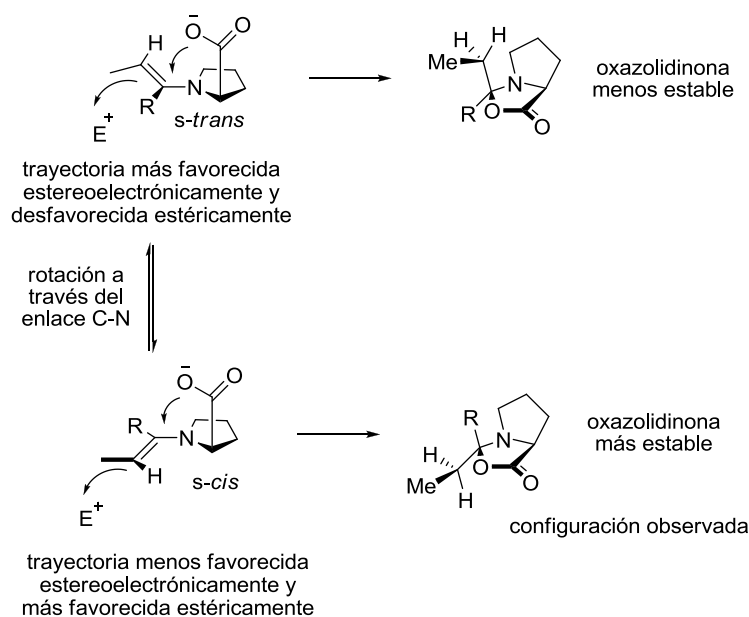


Figura 1.17. Modelo de Seebach para las adiciones de una cetona a un electrófilo (E^+) catalizadas por prolina.

Gschwind⁴⁴ ha sugerido que la formación de la enamina tiene lugar vía oxazolidinona y no a partir del ion iminio. Basa sus estudios en las especies que observa por RMN 1H en la condensación aldólica de propanal catalizada por prolina.

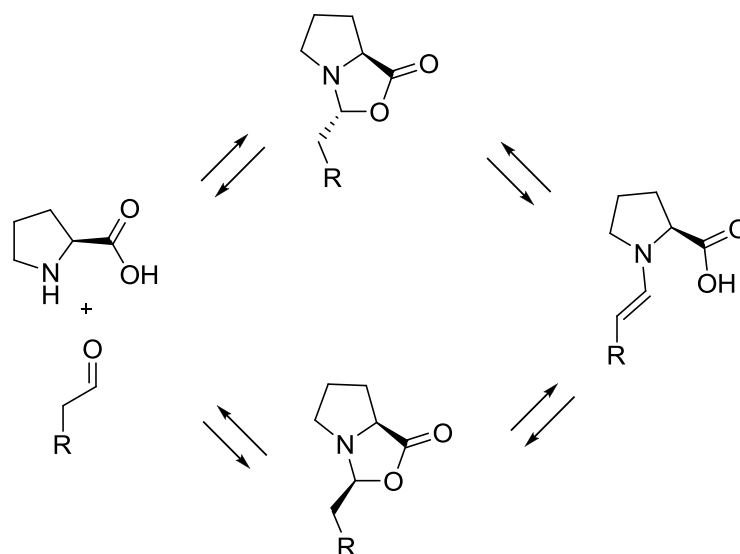


Figura 1.18. Mecanismo de formación de la enamina a partir de la oxazolidinona propuesto por Gschwind.

De todas formas, estas oxazolidinonas han sido empleadas por Vilarrasa⁴⁵ para llevar a cabo reacciones aldólicas con buenos excesos enantioméricos, aumentando de esta forma la incertidumbre sobre el papel real que juegan estos compuestos en la reacción aldólica.

⁴⁴ Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997-5003.

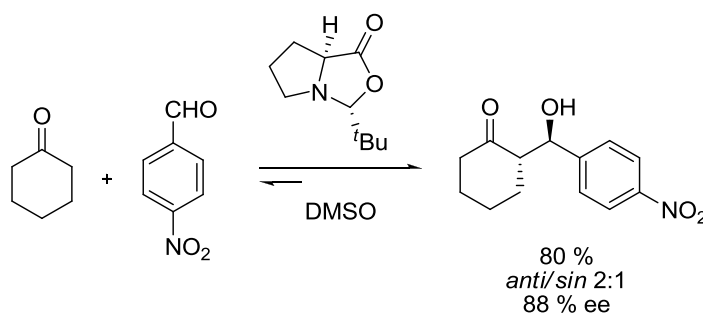


Figura 1.19. Reacción aldólica catalizada por una oxazolidinona.

Otro hecho que hay que tener en cuenta es que el mecanismo de Houk y List propone intermedios cargados que deberían estar fuertemente estabilizados en disolventes polares. Por tanto, sería de esperar que estas reacciones fuesen lentas en disolventes apolares. Sin embargo, éste no es el caso, ya que la reacción presenta velocidades similares en disolventes de polaridades tan dispares como el benceno, cloroformo o metanol, teniendo, por tanto, un comportamiento similar al de reacciones electrocíclicas. De hecho, la elección de disolventes polares como DMF, DMSO o incluso agua se justifica por la baja solubilidad de la prolina en disolventes apolares, pero no porque estos disolventes favorezcan la reacción.

En el mecanismo de Houk-List se requiere siempre la participación de un dador de protones para reducir la energía de activación del proceso. En caso contrario el alcóxido obtenido en la condensación aldólica conduciría a una barrera mucho mayor. Sin embargo, las prolinamidas catalizan la reacción a velocidades comparables a las de la prolina, pese a que carecen del protón ácido. Aunque pueda argumentarse que, pese a la gran diferencia de pK_a entre ácidos y amidas, el protón de la amida juega un papel similar al del ácido carboxílico, se sabe que el prolinol también actúa como catalizador de estos procesos⁴⁶ (produce un exceso enantiomérico del 17%). En este último caso, resulta difícil entender cuál es la ventaja en la transferencia del protón, dado que la protonación del alcóxido generado en la condensación aldólica generaría, a su vez, otro alcóxido sobre el prolinol de estabilidad similar. El hecho de que el éster metílico de la prolina catalice la reacción de manera análoga y con el mismo exceso enantiomérico que el prolinol⁴⁷ permite descartar la existencia de un fuerte enlace de hidrógeno de baja barrera como responsable de la aceleración de la reacción. En trabajos realizados en nuestro laboratorio⁴⁸ se confirman los resultados descritos en la bibliografía a través de estudios realizados con el éster butílico de la prolina: la asistencia quiral es pobre, pero la velocidad de reacción en cloroformo es, al menos, diez veces mayor que en el caso de prolinamidas.

Otro hecho curioso, y que aún no ha sido explicado, es que las reacciones catalizadas por prolina o sus ésteres generan, mayoritariamente, el mismo enantiómero, correspondiendo el ataque a la cara más impedida de la prolina, mientras que si se utilizan grupos más

⁴⁵ Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414-5418.

⁴⁶ Drauz, K.; Kleeman, A.; Martens, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 584-608.

⁴⁷ Nagasawa, K.; Takahashi, H.; Hiroi, K.; Yamada, S. I. *J. Pharm. Soc. Japan* **1975**, *95*, 33-45.

⁴⁸ de Arriba, Á. L. F.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841-4845.

voluminosos como las metilfenilprolinamidas (figura 1.20), la selectividad se invierte y el ataque tiene lugar ahora por la cara menos impedida de la prolina. En consecuencia, tanto el grupo éster como el alcohol del prolinol parecen acelerar la reacción, pero no es obvio el mecanismo por el que lo hacen.

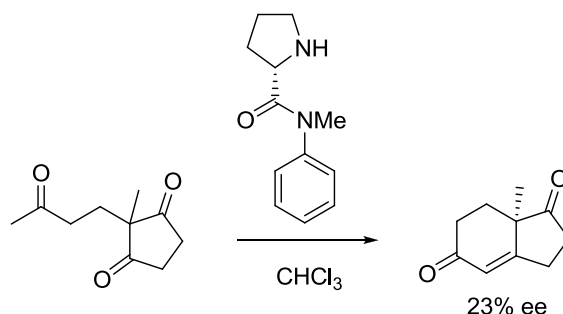


Figura 1.20. La prolinamida de la figura muestra una selectividad contraria a la de la prolina o su éster metílico en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Seebach⁴³ ha hecho notar también que en las reacciones aldólicas intermoleculares entre aldehídos y cetonas no simétricas, la condensación se produce siempre en el carbono más sustituido de la cetona, pese a la presencia de tensión alílica cuando la enamina se genera en esa posición. Hasta el momento no existe una buena explicación para este fenómeno. Además, en el caso de las prolinamidas, se puede obtener el efecto contrario.

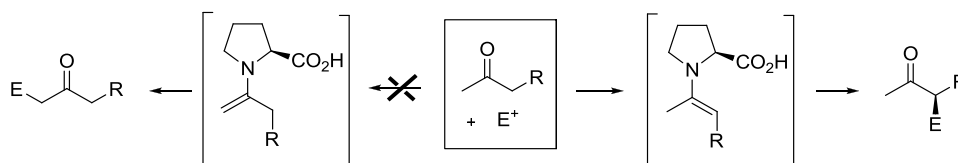


Figura 1.21. Reacción de una cetona asimétrica en la que sólo se obtiene reacción en el carbono más sustituido.

El propio Houk ha publicado recientemente, junto con Meyer,⁴⁹ un estudio de los efectos isotópicos observados tras preparar la cetona de Hajos-Wiechert enriquecida en el isótopo ^{13}C en determinadas posiciones. Los resultados muestran que la formación del enlace C-C no es determinante en la velocidad global de la reacción, sino que el paso limitante se encontraría en la formación de la carbinolamina inicial o de la sal de iminio.

⁴⁹ Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632-1633.

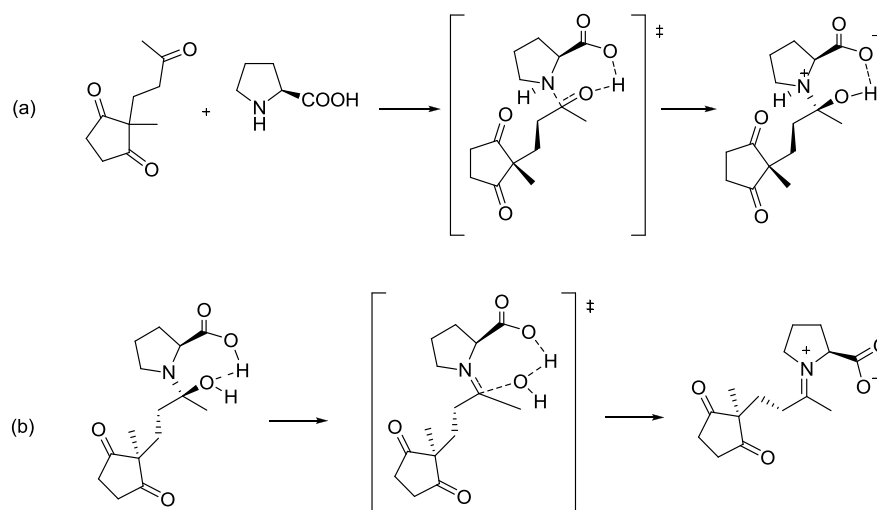


Figura 1.22. Posibles pasos limitantes de la velocidad de la reacción aldólica de la cetona **1** en presencia de L-prolina, según un estudio de efecto isotópico.

En consecuencia, si bien la naturaleza de los estados de transición de List y Houk que justifican la asistencia quiral de la reacción está ampliamente aceptada (con la excepción de alguna propuesta novedosa, como la de Seebach), aún se está lejos de esclarecer los procesos que, desde los reactivos, llevan hasta estos estados de transición (o los que, desde el producto de adición, conducen a la recuperación del catalizador y del aldol final). La velocidad global de la reacción y, eventualmente, la aplicabilidad de esta reacción depende de estos procesos. Un modelo correcto de esta reacción debe ser capaz de acomodar la existencia de intermedios como las oxazolidinonas y esclarecer su papel en la reacción, así como contemplar que estos fenómenos tengan lugar a través de rutas alternativas poco polares cuando se emplean medios incapaces de estabilizar las cargas generadas.

1.1.1. Ventajas de la prolina como catalizador²⁸

Existen varias razones por las que la prolina se ha convertido en una molécula tan importante en catálisis asimétrica. La prolina es un catalizador bifuncional dado que cuenta con un grupo carboxílico y un grupo amino. Estos dos grupos funcionales pueden actuar como ácido o base facilitando las transformaciones químicas de una manera concertada, similar a la catálisis enzimática. Además, la prolina puede utilizarse como ligando quiral bidentado capaz de formar complejos metálicos catalíticamente activos. Aunque todos estos criterios pueden aplicarse para el resto de aminoácidos, la prolina posee la particularidad de su anillo pirrolidínico con amina secundaria, lo que conlleva un mayor pK_a de su grupo amino en comparación con los aminoácidos primarios. Otra consecuencia del anillo pirrolidínico de la prolina es el sistema anular biciclo[3.3.0]octano (“estructura de libro abierto”) de sus complejos metálicos. Aunque la diferencia más importante de la prolina respecto a otros aminoácidos, es su efectividad en aminocatálisis de tipo base de Lewis, que facilita las transformaciones basadas en grupos iminio y enamina. De hecho, la nucleofilia de la prolina es también consecuencia del anillo de pirrolidina, que forma iones iminio y enaminas con compuestos carbonílicos mucho más

rápidamente que otras aminas, como ha puesto de manifiesto Mayr en su escala de nucleofilia.⁵⁰ Además, el carboxilato contribuye a la aminocatálisis de la prolina actuando como co-catalizador general de Brønsted, aunque otros autores también proponen que realiza una asistencia anquimérica en la adición de la enamina al grupo electrófilo.⁵¹

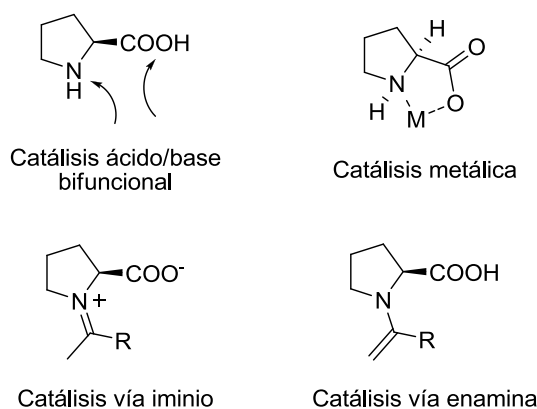


Figura 1.23. Modos de activación en la catálisis mediante prolina.

Las ventajas de la prolina como organocatalizador se enumeran a continuación:³⁵

- No es un catalizador tóxico, es barato y, además, fácilmente disponible en ambas formas enantioméricas.
- Las reacciones no requieren condiciones libres de humedad y pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente.
- No se requiere una modificación previa por parte de los sustratos carbonílicos como desprotonación o silylación.
- Es soluble en agua y puede recuperarse por extracción acuosa.
- Potencialmente, las reacciones pueden llevarse a cabo a escala industrial.

1.1.2. Desventajas de la prolina como catalizador

A pesar de que la prolina se ha empleado en una gran variedad de reacciones con resultados satisfactorios, presenta una serie de inconvenientes que pueden mejorarse mediante la introducción de algunos cambios en su estructura. Los problemas que presenta se resumen a continuación:

- Según el mecanismo de Houk y List, el grupo carboxilo de la prolina participa activando el grupo carbonilo que actúa como electrófilo. Si dicho mecanismo es cierto, la protonación del

⁵⁰ Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584-595.

⁵¹ Kanzian, R.; Lakhdar, S.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526-9529.

reactivo intermedio siempre se produce a partir del ácido carboxílico *sin*, cuando está comprobado que los ácidos carboxílicos *anti* son más estables debido a efectos estereoelectrónicos.⁵²

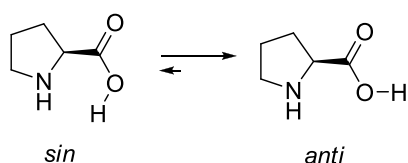


Figura 1.24. Conformaciones posibles del hidrógeno del grupo carboxilo de la prolina.

- La prolina manifiesta una estructura *zwitteriónica*, muy soluble en disolventes polares, pero con baja solubilidad en disolventes orgánicos apolares, usados en gran cantidad de reacciones químicas en las que la prolina podría resultar útil.

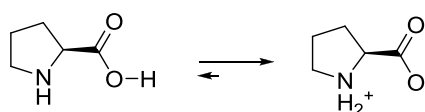


Figura 1.25. Equilibrio que muestra la forma *zwitteriónica* de la prolina.

- Para generar la enamina intermedia es necesario el ataque nucleofílico del nitrógeno de la prolina; sin embargo, la concentración de amina libre es muy baja debido a la alta acidez del grupo carboxilo de la prolina, que cede el protón al nitrógeno básico del anillo pirrolidínico.

- La comparación del mecanismo de acción de la prolina con el de las enzimas aldolasas tipo I pone de manifiesto que la geometría del centro activo es muy distinta.

1.1.3. Otros catalizadores empleados en la reacción aldólica intramolecular

Parece obvio, por tanto, buscar derivados de *L*-prolina que intenten contrarrestar los inconvenientes anteriores. Varios autores han intentado solucionar estos problemas empleando catalizadores con estructuras muy distintas, haciendo hincapié en el aumento de la solubilidad en disolventes orgánicos y en proporcionar un control adecuado de la acidez. Los resultados han sido muy dispares, como se muestra en la figura 1.26, para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert:

⁵² (a) Dale, J. *Stereochemistry and Conformational Analysis*; Verlag Chemie: New York-Weinheim, 1978; (b) Fausto, R.; Batista de Carvalho, A. E.; Teixeira-Dias, J. J. C.; Ramos, M. N. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1989**, *85*, 1945-1962.

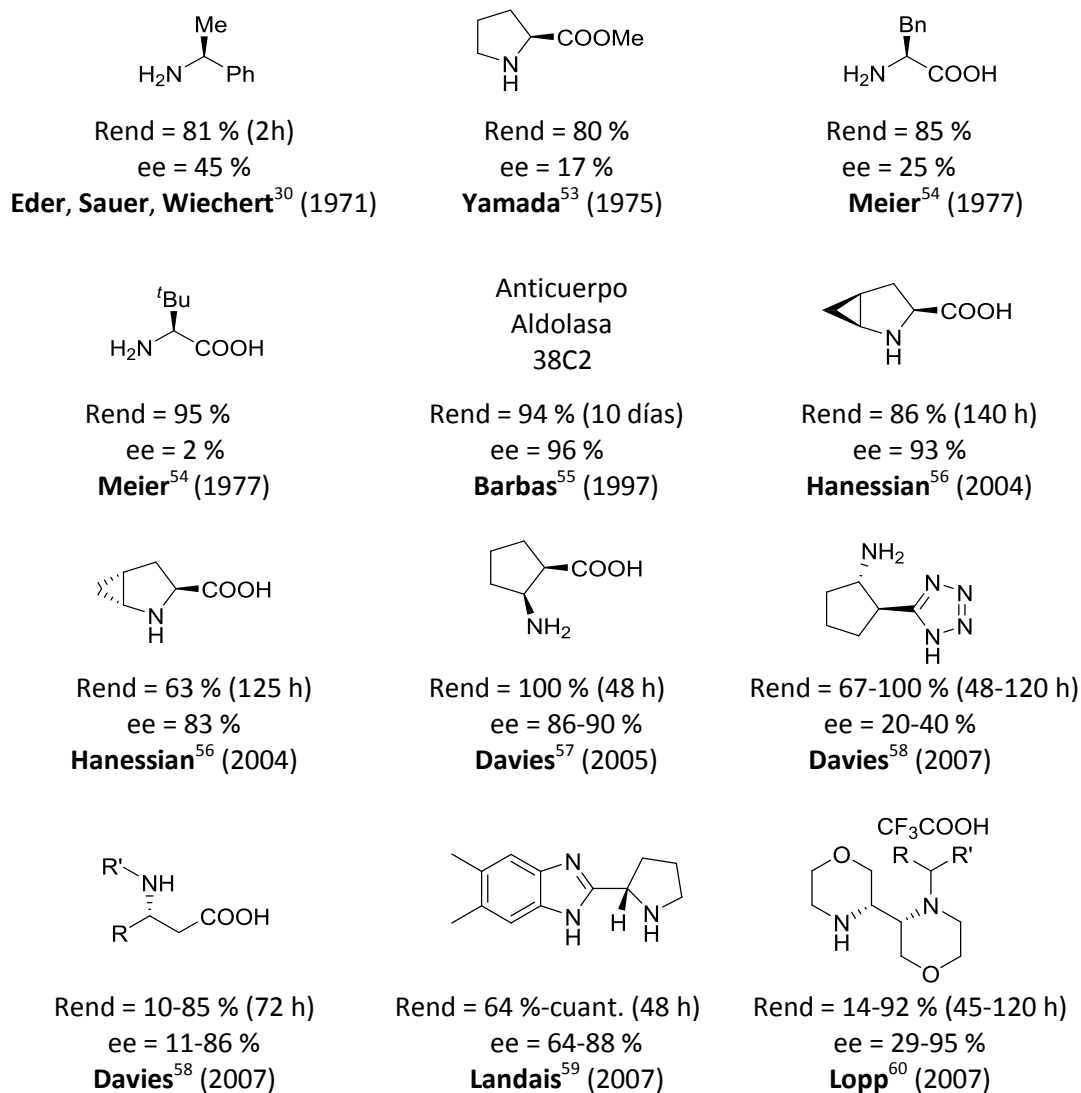


Figura 1.26. Distintos catalizadores usados en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

⁵³ Nagasawa, K.; Takahashi, H.; Hiroi, K.; Yamada, S. *Yakugaku Zasshi* **1975**, *95*, 33-45.

⁵⁴ Buchschacher, P.; Cassal, J.-M.; Fürst, A.; Meier, W. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2847-2755.

⁵⁵ Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131-8132.

⁵⁶ Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Warriar, J. S.; Hanessian, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1111-1115.

⁵⁷ Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802-3804.

⁵⁸ Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3190-3200.

⁵⁹ Lacoste, E.; Vaique, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J.-M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 167-177.

⁶⁰ Kanger, T.; Kriis, K.; Laars, M.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5168-5173.

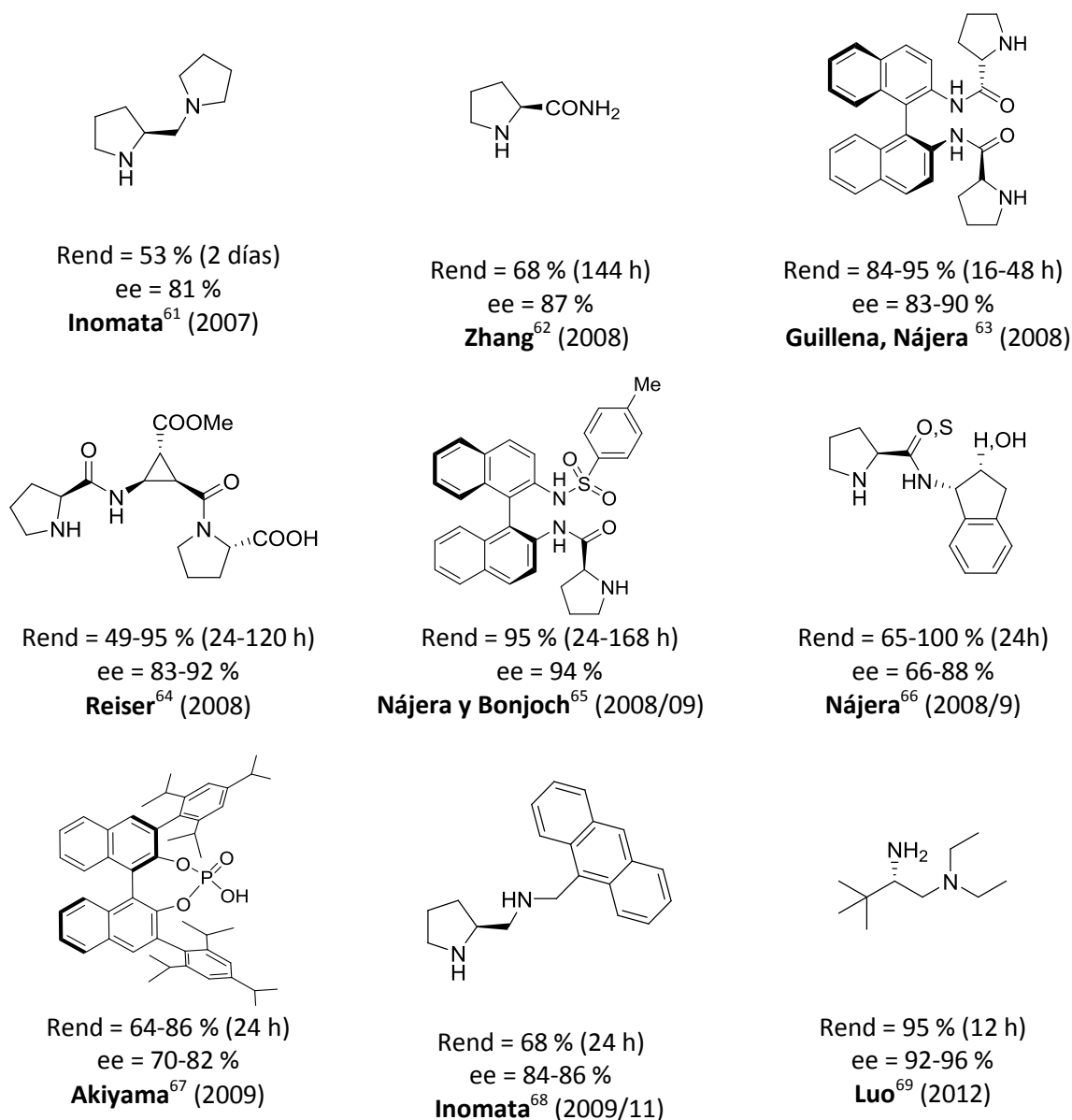


Figura 1.26 (continuación). Distintos catalizadores usados en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

⁶¹ Akahane, Y.; Inage, N.; Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 637-648.

⁶² Zhang, X. M.; Wang, M.; Tu, Y. Q.; Fan, C. A.; Jiang, Y. J.; Zhang, S. Y.; Zhang, F. M. *Synlett* **2008**, 2831-2835.

⁶³ Guillena, G.; Nájera, C.; Vióñez, S. F. *Synlett* **2008**, 3031-3035.

⁶⁴ D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3262-3265.

⁶⁵ (a) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Vióñez, S. F.; Guillena, G.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482-2490; (b) Guillena, G.; Nájera, C.; Vióñez, S. F.; *Synlett* **2008**, 3031-3035.

⁶⁶ (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123-1131; (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467-2472.

⁶⁷ Mori, K.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Noji, T.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9652-9654.

⁶⁸ (a) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1065-1078; (b) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1727-1737.

⁶⁹ Zhou, P.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2526-2530.

1.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

1.2.1. Síntesis de catalizadores derivados de xanteno

Como se ha comentado en la introducción, la prolina posee una serie de desventajas, en lo que respecta a solubilidad y geometría, que pueden solventarse realizando un diseño adecuado del catalizador. En la introducción ya se indicó que los xantenos podrían ofrecer un esqueleto muy adecuado para generar un agujero oxianiónico. Concretamente, en nuestro grupo de investigación ya se han empleado varios de estos derivados como receptores de ácidos carboxílicos, aniones y como sensores.⁷⁰ En la figura 1.27 se puede observar la estructura de rayos X de uno de estos xantenos. A la izquierda aparece señalado el agujero oxianiónico existente entre los dos NHs del mismo, con una distancia de 4,3 Å, muy semejante a la distancia promedio encontrada en la mayor parte de enzimas que emplean esta estrategia. En la figura de la derecha se puede corroborar la existencia de dicho agujero oxianiónico puesto que ambos NHs se encuentran formando sendos enlaces de hidrógeno con una molécula de DMSO (empleada como disolvente para obtener cristales adecuados para su análisis por rayos X) y que se encuentra perfectamente alojada en la cavidad, con enlaces de hidrógeno heteroátomo-heteroátomo N-H...O de 3,0 y 3,2 Å.

⁷⁰ (a) Muñiz, F. M.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Simón, L.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6179-6185; (b) Muñiz, F. M.; Simón, L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5350-5354; (c) Muñiz, F. M.; Alcázar, V.; Simón, L.; Raposo, C.; Calle, E.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1009-1015; (d) Muñiz, F. M.; Simón, L.; Sáez, S.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Sensors* **2008**, *8*, 1637-1644.

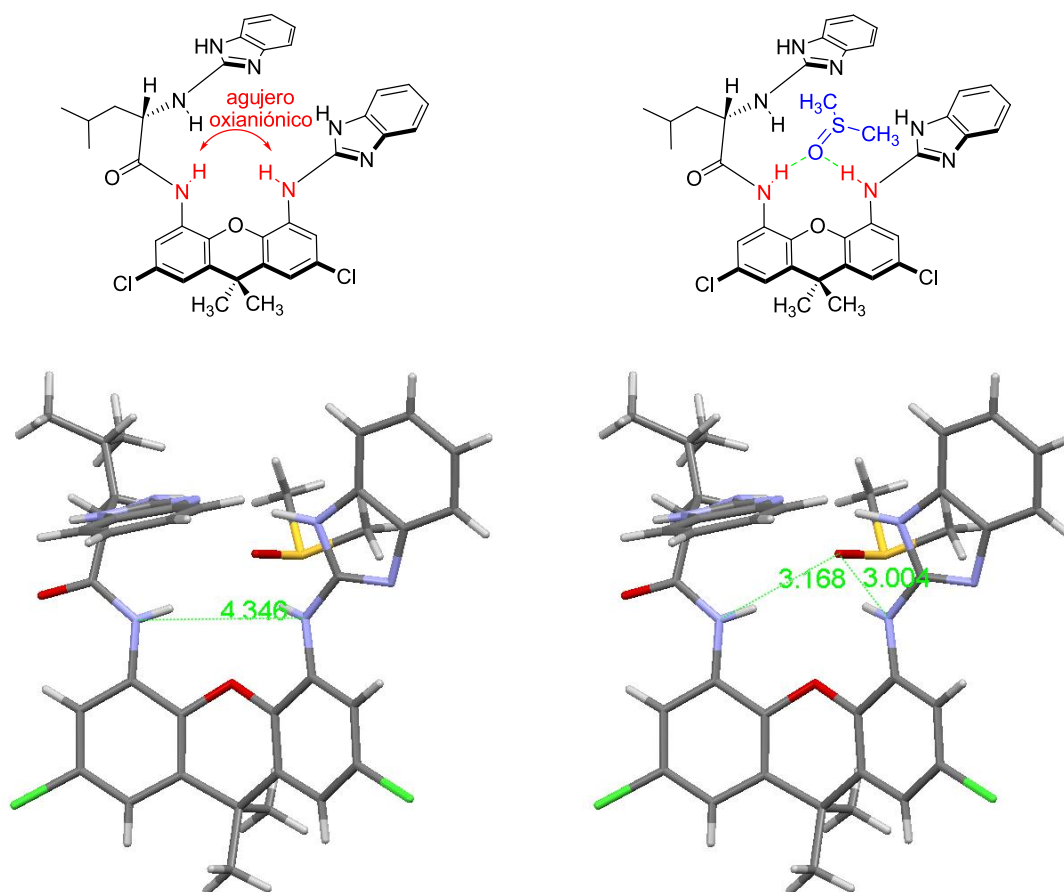


Figura 1.27. Estructura de rayos X de un derivado de xanteno.^{70a}

Una vez confirmada la capacidad de estos receptores para asociar grupos carbonilo, decidimos funcionalizarlos adecuadamente para catalizar reacciones aldólicas. Si el xanteno era capaz de asociar grupos carbonilo, la inclusión de una molécula de prolina en uno de los sustituyentes del esqueleto podría ser suficiente para generar la enamina en el grupo carbonilo dador. A continuación, dicha enamina atacaría al grupo carbonilo aceptor que se encontraría formando dos enlaces de hidrógeno con los NHs del xanteno.

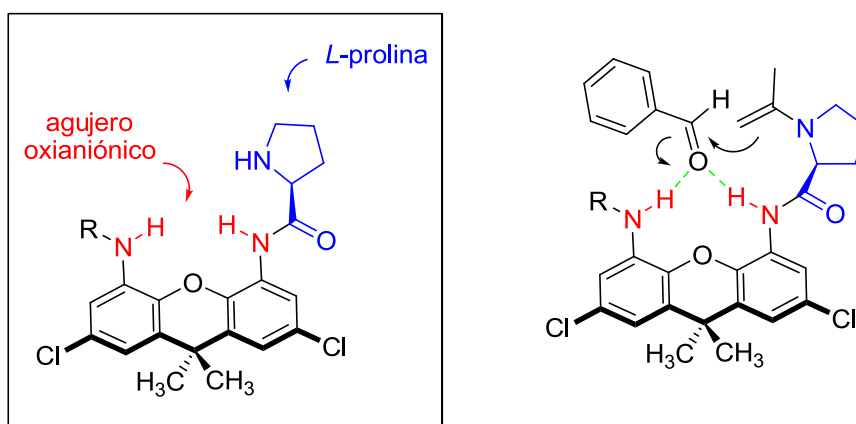


Figura 1.28. Catalizador propuesto basado en un esqueleto de xanteno y una unidad de prolina y modo de acción propuesto.

Además, sería posible afinar la acidez de uno de los NHs variando la naturaleza del grupo R. De esta manera, llevamos a cabo la síntesis de los siguientes compuestos:

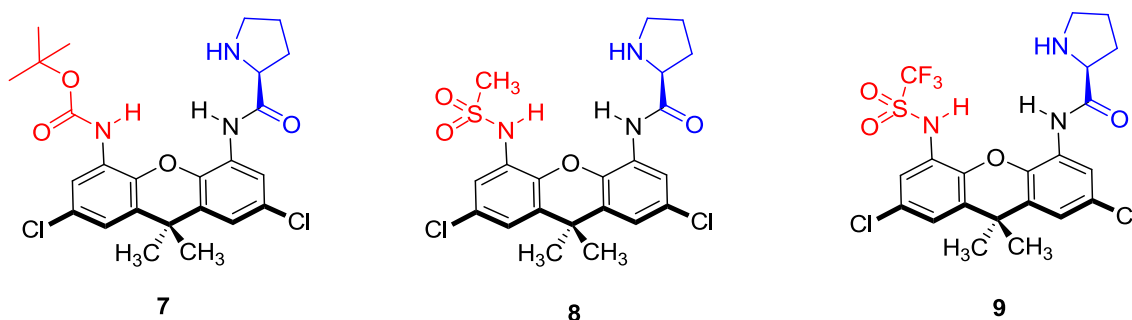


Figura 1.29. Catalizadores preparados 7-9.

La síntesis es bastante sencilla, a partir del xanteno monoprotectado, cuya preparación, que no es trivial, se ha optimizado en nuestro grupo de investigación.⁷¹

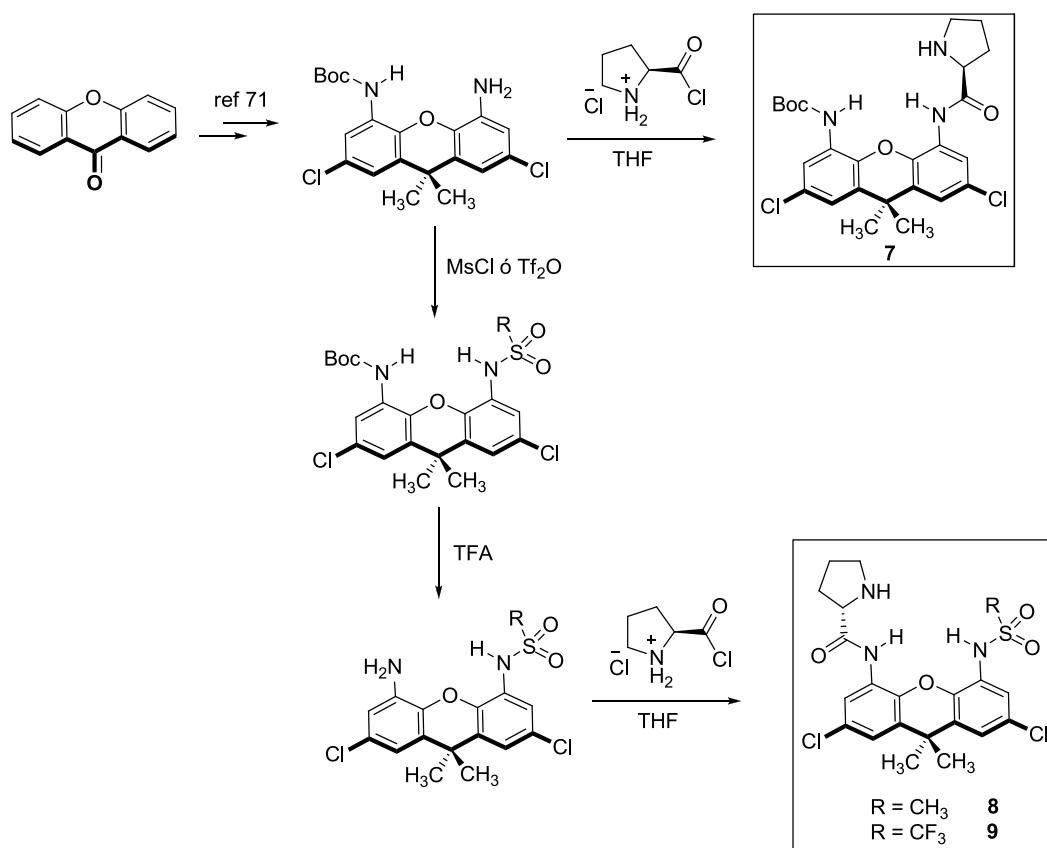


Figura 1.30. Síntesis de los catalizadores 7-9.

La reacción para introducir la prolina en el esqueleto de xanteno puede considerarse un avance respecto a las reacciones empleadas en la bibliografía. En nuestro caso, usamos el clorhidrato del cloruro de ácido de *L*-prolina. La reacción es fácil de controlar por cromatografía en capa fina y se completa en unos minutos.

⁷¹ Muñiz, F. M.; Simón, L.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 790-793.

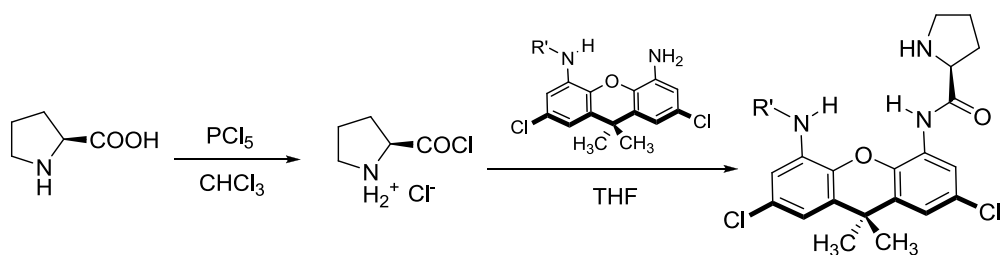


Figura 1.31. Síntesis empleada para la preparación de prolinamidas.

Esta reacción supone una ventaja evidente respecto a la síntesis empleada normalmente para la preparación de prolinamidas (figura 1.32),⁷² en la que se utiliza prolina con el amino protegido con el grupo *tert*-butoxicarbonil (Boc) y se activa el grupo carboxilo con etilcloroformiato o diciclohexilcarbodiimida (DCC). En nuestro caso, el clorhidrato del cloruro del ácido de la prolina posee el grupo amino protegido al estar protonado, y el grupo carboxilo se encuentra activado en forma de cloruro de ácido. Esta nueva síntesis es más sencilla, emplea reactivos más económicos y, además, es más rápida, puesto que el número de pasos es menor al evitar la protección-desprotección con el grupo Boc. Además, al encontrarse el segundo grupo amino del xanteno protegido como Boc, exigiría una desprotección selectiva antes de llevar a cabo la última reacción de funcionalización.

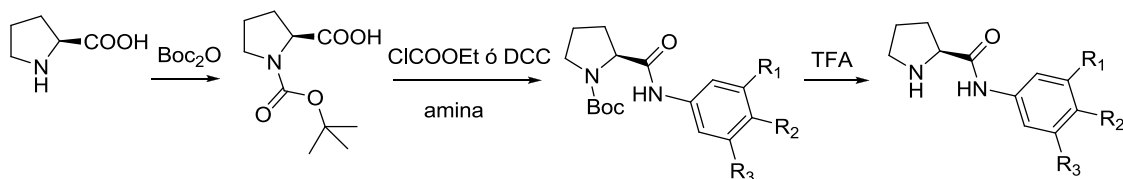


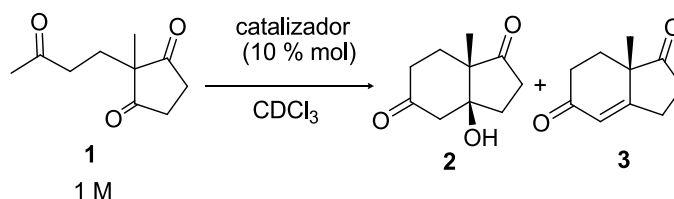
Figura 1.32. Síntesis empleada tradicionalmente para la preparación de prolinamidas.

⁷² (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5755-5760; (b) Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739-748; (c) Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402-2406.

1.2.2. Estudios catalíticos

A continuación probamos la actividad catalítica de los compuestos **7-9** en la ciclación intramolecular para la obtención de la cetona de Hajos-Wiechert, la cual se preparó según los métodos existentes en la bibliografía.²⁹ Los resultados obtenidos en lo referente a porcentajes de conversión, tiempos y enantioselectividades aparecen resumidos en la tabla 1.1.

Tabla 1.1. Resultados obtenidos en la reacción de preparación de la cetona de Hajos-Wiechert en CDCl_3 a $20\text{ }^\circ\text{C}$, con concentración 1 M de cetona **1** y 10% mol de catalizador.



entrada	catalizador	conversión (%)			tiempo (h)	ee (%)
		aldol 2	cetona 3	total		
1	7	56	14	70	332	98
2	8	58	33	91	97	80
3	9	16	82	98	66	97
4	9·HCl	15	76	91	318	99

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto unos excesos enantioméricos muy buenos aunque las velocidades de reacción fueron algo lentas. A la vista de los datos obtenidos puede observarse cierta influencia de la acidez del segundo NH del xanteno en la velocidad de reacción y en la enantioselectividad. Así, el catalizador **9** que posee el grupo triflato (NH más ácido) genera la mejor velocidad de reacción, siendo ésta menor al disminuir la acidez del segundo NH. No se observa, en cambio, una relación entre la acidez de dicho NH y el exceso enantiomérico, puesto que el catalizador **7** con el grupo Boc genera un ee del 98 %, el cual cae hasta el 80 % en el catalizador de la metanosulfonamida **8**, que posee un NH más ácido. En el caso de la triflamida **9**, que se caracteriza por tener el NH más ácido de los tres catalizadores, el exceso enantiomérico sólo llega al 97 %. Es destacable la entrada 4, en la que el catalizador de la triflamida **9** se utiliza como clorhidrato. En este caso se alcanza un ee del 99 %, aunque a costa de reducir en un factor de 5 la velocidad de reacción respecto al catalizador neutro. Al encontrarse protonada la amina encargada de generar la enamina, la cantidad de amina libre en el equilibrio es mucho menor, con lo que disminuye la velocidad. Por tanto, parece que la acidez del NH no tiene una influencia directa en la enantioselectividad de la reacción, aunque sí en la velocidad del proceso.

1.2.3. Síntesis de prolinamidas

Para intentar comprender la verdadera influencia que ejercía el segundo enlace de hidrógeno del xanteno y si realmente era necesario o no para aumentar en gran medida la velocidad de reacción y generar buenos excesos enantioméricos, sintetizamos varias prolinamidas aromáticas, algunas de las cuales habían sido empleadas ya en la reacción aldólica intermolecular, con resultados dispares.

La idea era, en ausencia del segundo NH ácido del xanteno, estudiar la influencia de la acidez del NH más cercano a la prolinamida, tanto en la velocidad de reacción, como en el exceso enantiomérico de las cetonas bicíclicas obtenidas. La acidez del NH es fácilmente modulable mediante el empleo de anillos aromáticos con distintos sustituyentes, dadores y atractores de electrones.

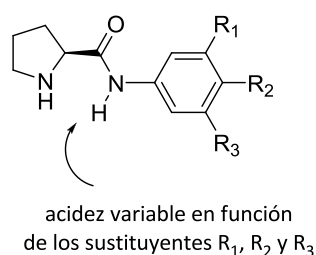


Figura 1.33. Prolinamidas cuyo NH posee una acidez variable dependiendo de los sustituyentes del anillo.

Empleamos el procedimiento sintético descrito anteriormente para preparar las prolinamidas **10-13**.

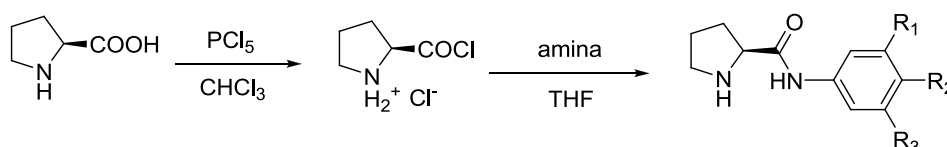


Figura 1.34. Síntesis empleada para la preparación de las prolinamidas.

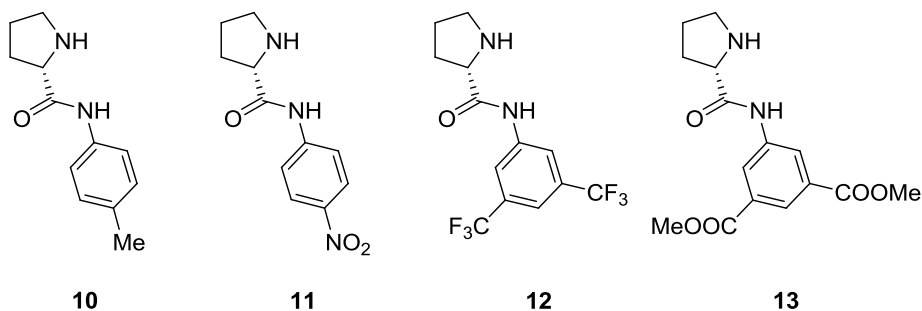


Figura 1.35. Prolinamidas estudiadas en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Para comprobar la verdadera influencia que ejerce este NH en la velocidad y enantioselectividad de la reacción, sintetizamos otros catalizadores que carecen de dicho NH, tales como una prolinamida con el nitrógeno doblemente sustituido (**14**) y el éster butílico de la prolina (**15**).

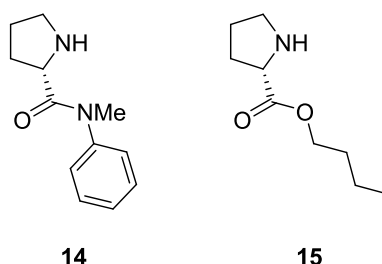
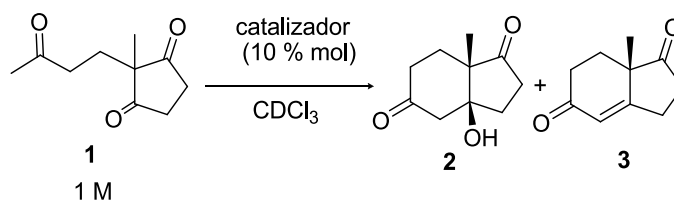


Figura 1.36. Catalizadores que carecen de NH de amida.

1.2.4. Estudios catalíticos en la preparación de la cetona de Hajos-Wiechert

En la tabla 1.2 se recogen los resultados obtenidos en lo referente a porcentajes de conversión, tiempos y enantioselectividades al llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular para la obtención de la cetona de Hajos-Wiechert.

Tabla 1.2. Resultados obtenidos en la reacción de preparación de la cetona de Hajos-Wiechert en CDCl_3 a 20 °C, con concentración 1 M de cetona **1** y 10 % mol de catalizador.



entrada	catalizador	conversión (%)			tiempo (h)	ee (%)
		aldol 2	cetona 3	total		
1	10	58	14	72	330	91
2	11	57	35	92	95	92
3	12	72	20	92	101	95
4	13	44	40	84	167	98
5	14	72	23	95	24	-23
6	15	52	46	98	18	17
7	L-pro	49	42	91	316	63

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad del enlace NH para lograr grandes excesos enantioméricos. Se puede observar como en el caso de los catalizadores de la amina secundaria **14** y el éster **15**, que carecen del NH, los excesos enantioméricos son inferiores al 24 %. Curiosamente, en el caso de **14**, la enantioselectividad lograda es contraria a la que genera la L-prolina. Es posible que el grupo metilo unido al nitrógeno dificulte el acercamiento del catalizador a la cetona que actúa como aceptor por la misma cara que tiene lugar en el resto de prolinamidas o en la prolina. Además, parece que al aumentar la acidez del NH mediante la introducción de grupos atractores de electrones en el anillo aromático, se incrementa el valor del exceso enantiomérico logrado (con un máximo del 98 % en el caso de la prolinamida **13**, con dos sustituyentes metoxicarbonilo en el anillo).

Curiosamente, las mayores velocidades de reacción se logran con los catalizadores que carecen de NHs **14** y **15**, aunque es probable que sigan un mecanismo distinto al de las prolinamidas, puesto que carecen del grupo NH.

1.2.5. Estudio de los intermedios de reacción en la preparación de la cetona de Hajos-Wiechert

Al llevar a cabo las reacciones anteriores en el tubo de RMN, pudimos observar la presencia de más señales que las correspondientes a reactivos, productos y catalizador. Como la catálisis vía enamina requiere varios pasos previos a la ciclación (la adición de la amina al carbonilo dador, la formación de una sal de iminio que posteriormente evoluciona hacia la enamina, etc.) decidimos realizar un estudio para intentar comprender a qué intermedios correspondían esas señales y, si de una forma u otra, afectaban a la velocidad de reacción.

Escogimos la Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ^1H) como técnica para realizar el seguimiento de la reacción, ya que nos permite visualizar casi a tiempo real lo que está ocurriendo en el seno de la disolución de manera que, una vez interpretadas las señales correspondientes a cada compuesto, se pueden calcular conversiones y analizar los productos intermedios. Además, el procedimiento es bastante práctico si la reacción transcurre en un tubo de RMN con disolventes deuterados.

Así, llevamos a cabo la reacción con 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclopentano-1,3-diona (**1**) en concentración 1,0 M y el catalizador **12** también en concentración 1 M, de manera que pudiéramos distinguir los distintos compuestos sin dificultad en el espectro. Decidimos trabajar a 0 °C para aislar los intermedios de reacción y evitar la eliminación. A las dos horas de reacción ya pueden diferenciarse tres compuestos distintos. Los porcentajes obtenidos por integración de las señales de RMN ^1H son: 12 % del material de partida **1**, 12 % del aldol **2** y un 76 % de un nuevo compuesto, probablemente la imidazolidinona **16**. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Seebach y List cuando trabajan con prolina, ya que habían caracterizado las oxazolidinonas de la prolina con varios aldehídos y cetonas.

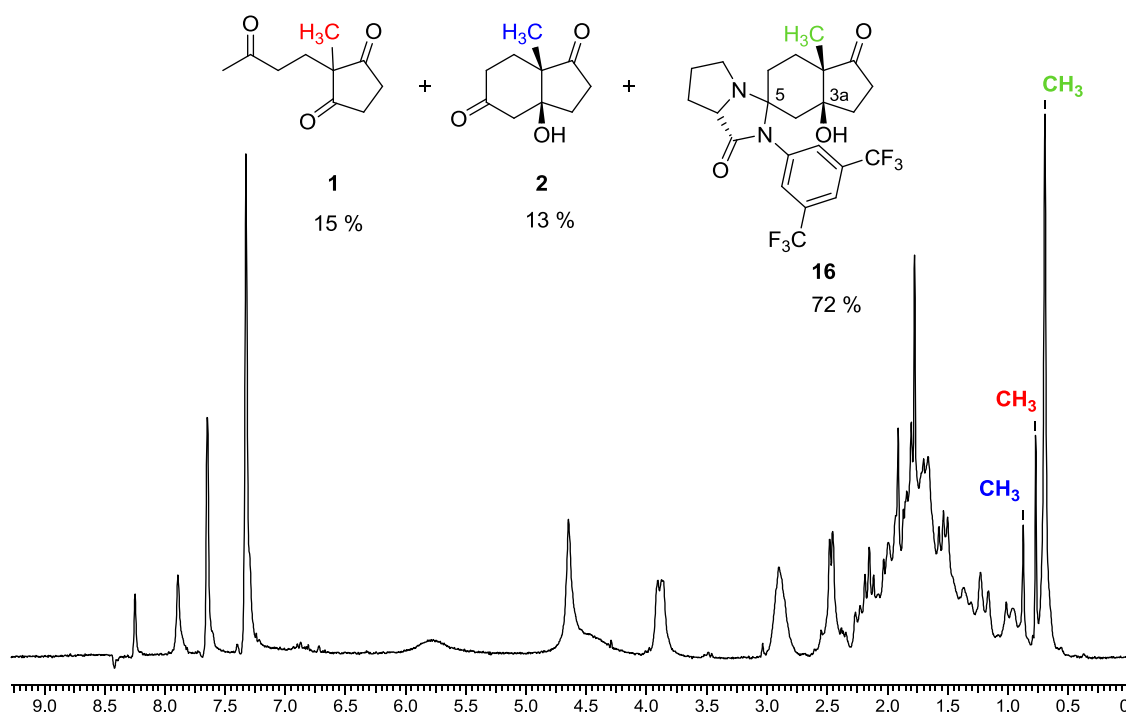


Figura 1.37. Compuestos obtenidos tras 109 minutos de reacción al mezclar 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclopentano-1,3-diona (**1**) con el catalizador **12** en CDCl_3 , ambos en concentración 1,0 M y a 0°C .

En un trabajo anterior, trabajando con tioprolinamidas, Gryko⁷³ obtiene las correspondientes tioimidazolidinonas (figura 1.38), aunque hasta ahora ningún autor las ha observado en el producto de reacción, sino en los materiales de partida (cetonas o aldehídos, y siempre en reacciones intermoleculares, como se muestra en la figura 1.38).

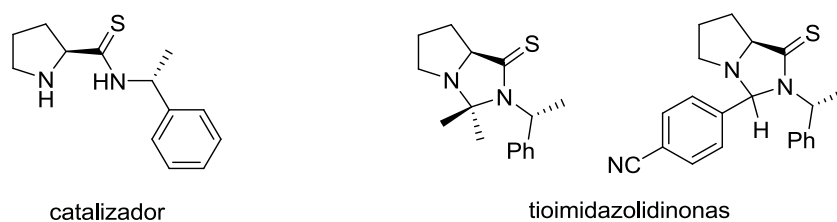


Figura 1.38. Catalizador empleado por Gryko y tioimidazolidinonas detectadas en la reacción aldólica intermolecular.

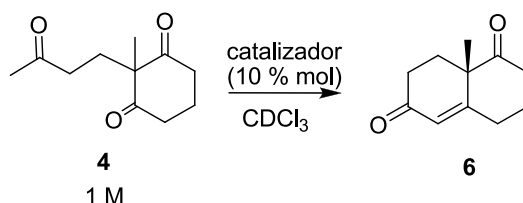
La estructura de la imidazolidinona **16** pudo elucidarse a partir de los espectros de protón y carbono obtenidos, así como del espectro de masas, que genera una señal a 491 u. Los dos carbonos cuaternarios, característicos de esta estructura, aparecen a 77,9 (C-5) y 82,5 ppm (C-3a) (ver parte experimental). Aunque los intentos por aislarla resultaron infructuosos, sí pudo identificarse apropiadamente (ver parte experimental).

⁷³ (a) Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipinski, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964-970; (b) Gryko, D.; Lipinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948-1952; (c) Gryko, D.; Lipinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864-3876.

1.2.6. Estudios catalíticos en la preparación de la cetona de Wieland-Miescher

También se llevó a cabo la reacción de obtención de la cetona de Wieland-Miescher⁷⁴ catalizada con un 10 % mol de las prolinamidas anteriores. Los resultados se resumen en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Resultados obtenidos en la reacción de preparación de la cetona de Wieland-Miescher en CDCl₃ a 20 °C, con concentración 1 M de cetona **4** y 10 % mol de catalizador.



entrada	catalizador	conversión 6 (%)	tiempo (h)	ee (%)
1	10	>99	7	94
2	11	94,4	7	87
3	12	>99	7	96
4	13	63,6	7	92
5	14	94,0	24	-0,2
6	15	82,6	17	11
7	L-Pro	19,4	118	60

En primer lugar, llama la atención que sólo se obtenga el producto de eliminación y no el aldol. Además, puede observarse como las reacciones son más rápidas que en el caso de la cetona de Hajos-Wiechert, lo que contrasta con la mayor parte de los resultados observados en la bibliografía, en los que parece que la reacción de obtención de la cetona de Wieland-Miescher es más lenta que en el caso de la cetona de Hajos-Wiechert.

En este caso no parece existir una relación clara entre la acidez del NH y la velocidad de reacción, aunque cuando la prolinamida carece de NH, como en el compuesto **14** (el nitrógeno de la pirrolidina se encuentra metilado), la velocidad es menor. En cuanto a los excesos enantioméricos, el catalizador que produce el mejor resultado es el **12** (con los dos grupos CF₃), aunque tampoco existe una relación clara con la acidez del NH: el catalizador **10** (derivado de la toluidina), en teoría menos ácido que el **13** (con dos grupos éster), genera la cetona de Wieland-Miescher con mayor exceso enantiomérico. En todo caso, los resultados son mejores que con L-prolina, que produce peores excesos enantioméricos y velocidad de

⁷⁴ La tricetona **4** fue sintetizada de acuerdo con la referencia 30.

reacción. En lo que respecta al catalizador **14**, en el que el grupo amino de la prolina está metilado, el compuesto obtenido es prácticamente racémico.

1.2.7. Estudio de los intermedios de reacción en la preparación de la cetona de Wieland-Miescher

Nuevamente observamos varios compuestos intermedios, por lo que, para seguir más detalladamente el progreso de la reacción, decidimos llevar a cabo un experimento con cantidades equimoleculares de reactivo y catalizador **12** (1,0 M) en CDCl_3 a 0°C , de manera que el avance de la reacción pudiera analizarse por RMN ^1H y RMN ^{13}C . Los primeros espectros pusieron de manifiesto la formación de la imidazolidinona **17** (ver figura 1.39), aunque casi simultáneamente comenzó a acumularse un nuevo compuesto, probablemente con la estructura indicada con el número **18**, como puede deducirse por la presencia de señales olefínicas (un singlete a 4,91 ppm (C-5) y un triplete ($J = 3,4$ y $4,9$ Hz) a 5,23 ppm (C-4) en RMN ^1H y a 99,5 ppm para el C-H en RMN ^{13}C).

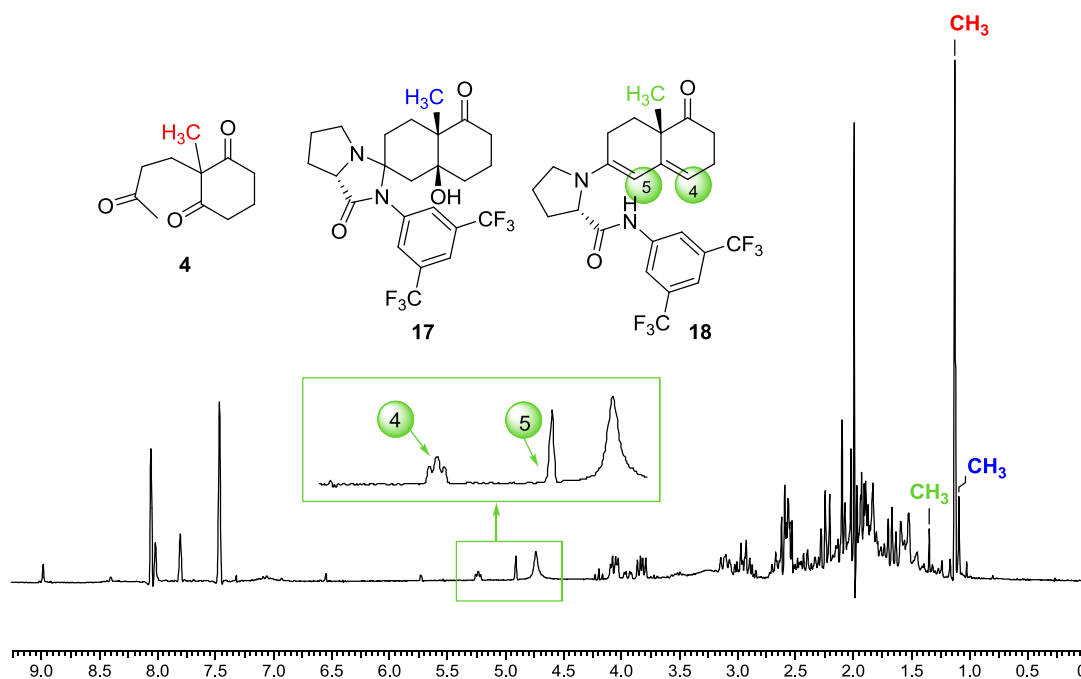


Figura 1.39. Compuestos identificados tras 57 minutos de reacción al hacer reaccionar 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclohexano-1,3-diona (**4**) con el catalizador **12** en CDCl_3 , ambos en concentración 1 M y a 0°C .

Después de 6 horas, la imidazolidinona **17** había desaparecido del medio de reacción, pero la enamina **18** estaba aún presente 24 horas después, en un 20 % respecto al producto de eliminación **6**.

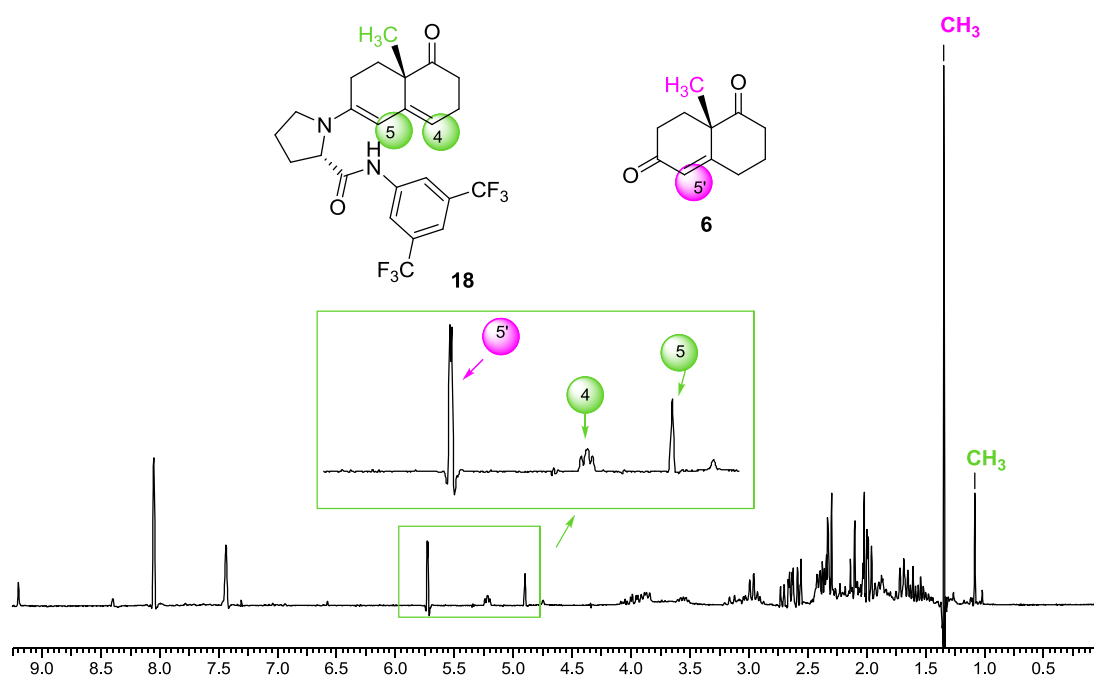


Figura 1.40. Compuestos identificados tras 6 horas de reacción al hacer reaccionar 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclohexano-1,3-diona (**4**) con el catalizador **12** en CDCl_3 , ambos en concentración 1 M y a 0°C .

Trabajando bajo condiciones descritas previamente por Stork,⁷⁵ pudo aislarse la enamina **19** derivada de la prolinamida de la anilina (para su completa caracterización ver parte experimental), que ya había sido observada por Swaminathan trabajando con *L*-prolina.³⁴ La importancia de este compuesto radica en que podría emplearse para la síntesis de esteroides y otros productos naturales, ya que la enamina formada permitiría la introducción enantioselectiva de distintos compuestos capaces de cerrar nuevos ciclos. De igual manera sería interesante probar la obtención de estas enaminas con la cetona de Hajos-Wiechert, ya que sería una forma muy adecuada de obtener esteroides con elevada enantioselectividad. Una propuesta se plantea en la figura 1.41.

⁷⁵ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

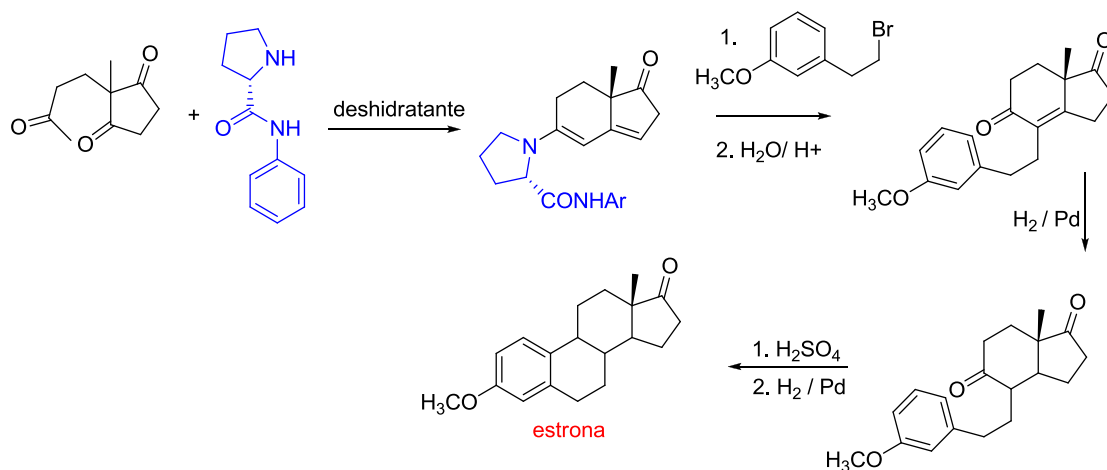


Figura 1.41. Posible forma de obtener esteroides enantioselectivamente utilizando la enamina derivada de la cetona de Hajos-Wiechert.

1.3. CONCLUSIONES

Como se predecía en la introducción, el esqueleto de xanteno ha mostrado ser un magnífico soporte para generar un agujero oxianiónico así como para soportar una molécula de prolina encargada de llevar a cabo la catálisis de reacciones aldólicas.

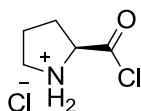
Así, se ha conseguido preparar la cetona de Hajos-Wiechert con una excelente enantioselectividad (hasta el 99 %). Intentando estudiar la influencia que ejerce uno de los NHs del agujero oxianiónico en la velocidad y enantioselectividad de la reacción sintetizamos varias prolinamidas aromáticas con grupos atractores y dadores de electrones en el anillo.

Por norma general, las prolinamidas con el NH más ácido han mostrado mejores excesos enantioméricos y velocidades de reacción (hasta el 98 % ee para la cetona de Hajos-Wiechert y 96 % ee para la cetona de Wieland-Miescher). Además, se ha puesto de manifiesto la necesidad del NH para generar altos excesos enantioméricos.

Al llevar a cabo estas reacciones se observó la formación de varios intermedios de reacción. Un estudio detallado del curso de la misma nos permitió caracterizar la imidazolidinona del aldol de la cetona de Hajos-Wiechert así como aislar la enamina de la cetona de Wieland-Miescher, la cual podría mostrar una aplicación interesante en la preparación de esteroides y derivados.

1.4. EXPERIMENTAL

- Clorhidrato del cloruro de ácido de *L*-prolina



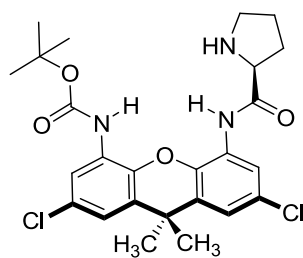
Se suspende PCl_5 (38,0 g; 182 mmol) en cloroformo (100 mL) bajo atmósfera de argón en un baño de hielo. Se añade *L*-prolina (20,0 g; 173 mmol) a la mezcla de reacción en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de 30 minutos, se filtra el sólido cristalino bajo atmósfera de argón y se seca a vacío. Se obtienen 25,3 g (149 mmol) de un sólido blanco con un rendimiento del 86 %.

Este compuesto es estable bajo atmósfera de argón y a -20 °C durante varios meses, pero no pudo caracterizarse debido a la facilidad con que se hidroliza.

- Procedimiento general para la preparación de las prolinamidas 7-15

Se disuelve la amina correspondiente (30 mmol) en THF anhidro (30,0 mL) bajo atmósfera de argón. Se añade el cloruro de ácido del clorhidrato de la *L*-prolina (6,80 g; 40 mmol) y se agita la mezcla unos minutos. La reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (TLC). Cuando la reacción ha finalizado, se añade una pequeña cantidad de H_2O (5,0 mL) para hidrolizar el exceso de cloruro de ácido. Se evapora el THF y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con una disolución de carbonato sódico saturado. Las fracciones orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2).

- *terc*-butil-2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(pirrolidin-2-carboxamido)-9*H*-xanten-4-ilcarbamato (7)



Sólido blanco; rendimiento: 75 %.

$[\alpha]_D^{20} = +72,5$ ($c = 1,30$; CHCl_3).

P. f.: 90-92 °C.

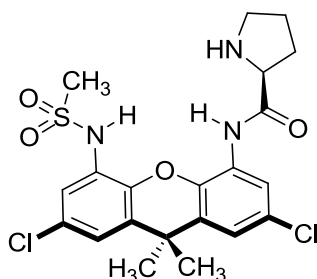
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 3H); 1,57 (s, 9H); 1,59 (s, 3H); 1,66-1,92 (m, 2H); 2,10-2,26 (m, 2H); 2,97-3,26 (m, 2H); 3,97 (dd, $J = 5,9$ y $7,8$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,33 (s, NH); 8,14 (1H, s); 8,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 10,84 (s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 26,5 (CH_2); 28,3 ($\text{CH}_3 \times 3$); 30,5 (CH_2); 31,0 (CH_3); 32,4 (CH_3); 34,9 (C); 47,7 (CH_2); 61,4 (CH); 81,5 (C); 117,4 (CH $\times 2$); 119,3 (CH); 120,0 (CH); 126,8 (C); 127,8 (C); 129,0 (C); 129,1 (C); 130,6 (C); 130,6 (C); 136,7 (C); 137,5 (C); 152,3 (C); 172,8 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3416, 3371, 3253, 3111, 29745, 2929, 2865, 1736, 1703, 1638, 1541, 1405, 1223, 1158, 879, 756.

HRMS (ESI) 506,1613 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 506,1608.

- *N*-(2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(metilsulfonamido)-9*H*-xanten-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (8)



Sólido espumoso blanco; rendimiento: 75 %.

$[\alpha]_D^{20} = +44,1$ ($c = 0,64$; CHCl_3).

P. f.: vidrio.

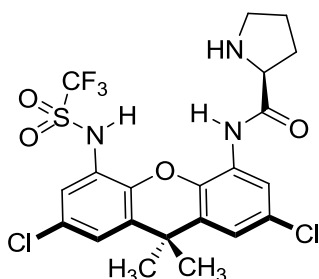
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,57 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,70-1,89 (m, 2H); 2,00-2,37 (m, 2H); 2,91-3,12 (m, 1H); 3,19-3,34 (m, 1H); 3,10 (s, 3H); 3,97 (dd, *J* = 5,1 y 9,0 Hz, 1H); 7,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 8,24 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 10,80 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 27,1 (CH₂); 30,7 (CH₂); 31,1 (CH₃); 32,8 (CH₃); 35,3 (C); 40,1 (CH₃); 47,9 (CH₂); 62,0 (CH); 118,0 (CH); 118,1 (CH); 120,4 (CH); 122,1 (CH); 126,3 (C); 127,0 (C); 129,6 (C); 129,8 (C); 130,6 (C); 132,1 (C); 137,6 (C); 138,1 (C); 173,1 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3358, 3260, 2975, 2923, 2865, 1690, 1619, 1534, 1431, 1346, 1268, 1236, 1165, 1106, 1015, 970, 873, 834, 730.

HRMS (ESI) 484,0859 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₂₄Cl₂N₃O₄S 484,0859.

- *N*-(2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(trifluorometilsulfonamido)-9*H*-xanten-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (9)



Sólido blanco; rendimiento: 77 %.

[α]_D²⁰ = -61,2 (*c* = 1,20; CHCl₃).

P. f.: 163-165 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,59 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,80-2,15 (m, 3H), 2,70-2,95 (m, 1H); 3,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 4,89 (dd, *J* = 7,8 y 8,2 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 9,46 (s, NH).

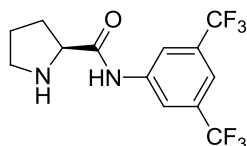
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 24,6 (CH₂); 29,0 (CH₃); 30,0 (CH₂); 34,7 (CH₃); 35,2 (C); 45,6 (CH₂); 61,1 (CH); 117,7 (CH); 121,5 (CH x 2); 125,8 (CH); 126,0 (C); 127,8 (C); 128,1 (C); 131,2 (C); 131,3 (C); 131,8 (C); 137,9 (C); 144,0 (C); 166,4 (C); 174,6 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3371, 3293, 3118, 2968, 2929, 1703, 1625, 1547, 1450, 1288, 1236, 1197, 1171, 1132, 1054.

HRMS (ESI) 538,0582 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₂₁Cl₂F₃N₃O₄S 538,0576.

- Los compuestos **10**^{72a} y **11**^{72,76} fueron preparados según el procedimiento general y sus propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.

- **(S)-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida (12)**



Aceite amarillo pálido; rendimiento: 68 %.

$[\alpha]_D^{25} = -37,2$ ($c = 1,33$; CHCl_3).

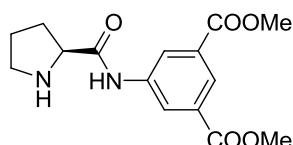
RMN ¹H (CDCl_3) δ (ppm): 1,74-1,81 (m, 2H); 2,01-2,14 (m, 1H); 2,15-2,30 (m, 1H); 2,95-3,20 (m, 2H); 3,90 (dd, $J = 9,0$ y $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,12 (s, 2H); 10,13 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl_3) δ (ppm): 26,5 (CH_2); 30,9 (CH_2); 47,6 (CH_2); 61,2 (CH); 117,3 (CH); 119,1 (CH x2); 126,1 (C x 2); 132,1 (C x 2); 139,4 (C); 174,3 (C=O).

IR (nujol, cm^{-1}): 3247, 2922, 1696, 1625.

HRMS (ESI) 327,0904 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_6$ 327,0927.

- **(S)-dimetil 5-(pirrolidin-2-carboxamido)isofталato (13)**



Sólido blanco; rendimiento: 69 %.

$[\alpha]_D^{25} = -30,2$ ($c = 1,12$; EtOH).

P. f.: 128-130 °C.

RMN ¹H (CDCl_3) δ (ppm): 1,73-1,80 (m, 2H); 1,90-2,30 (m, 2H); 2,90-3,10 (m, 2H); 3,85-3,96 (m, 1H); 3,94 (s, 6H); 8,40 (s, 1H); 8,46 (s, 2H).

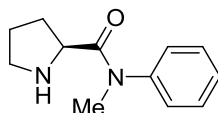
⁷⁶ Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 26,0 (CH_2); 30,9 (CH_2); 47,0 (CH_2); 51,8 ($\text{CH}_3 \times 2$); 61,0 (CH); 124,4 ($\text{CH} \times 2$); 125,3 (CH); 131,2 ($\text{C} \times 2$); 139,1 (C); 166,0 ($\text{C}=\text{O} \times 2$); 174,8 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (nujol, cm^{-1}): 2924, 2854, 1729, 1586, 1462.

HRMS (ESI): 307,1284 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ 307,1288.

- (*S*)-*N*-metil-*N*-fenilpirrolidin-2-carboxamida (**14**)



Sólido blanco; rendimiento: 83 %.

$[\alpha]_D^{25} = -37,8$ ($c = 1,29$; CHCl_3).

P. f.: 96-98 °C.

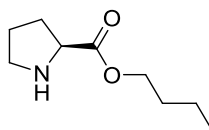
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,52-1,68 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,80-3,15 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,46-3,60 (m, 1H); 7,19 (dd, $J = 6,0$ y $1,4$ Hz, 2H); 7,35-7,43 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 26,9 (CH_2); 31,8 (CH_2); 38,0 (CH_3); 48,0 (CH_2); 58,8 (CH); 127,9 ($\text{CH} \times 2$); 128,3 (CH); 129,9 ($\text{CH} \times 2$); 143,3 (C); 174,6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (nujol, cm^{-1}): 2923, 2845, 1658, 1593, 1463, 1379, 1268, 1093, 730.

HRMS (ESI): 205,1323 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 205,1335.

- (*S*)-butil pirrolidin-2-carboxilato (**15**)



Se mezclan *L*-prolina (5,0 g; 43,4 mmol), cloruro de tionilo (5,0 mL; 68 mmol) y *n*-butanol (50,0 mL) y se calientan a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evapora y el residuo se extrae con acetato de etilo (50,0 mL) y se añade 100 mL de una disolución acuosa de carbonato sódico al 10 %. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora para obtener un compuesto aceitoso (85 % rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} = -37,9$ ($c = 1,38$; CHCl_3).

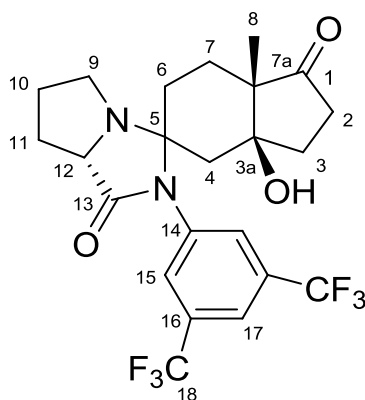
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,29-1,40 (m, 2H); 1,56-1,89 (m, 5H); 2,03-2,20 (m, 1H); 2,81-2,92 (m, 1H); 3,02-3,11 (m, 1H); 3,71 (dd, *J* = 5,8 y 8,8 Hz, 1H); 4,09 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,9 (CH₃); 19,3 (CH₂); 25,7 (CH₂); 30,5 (CH₂); 30,9 (CH₂); 47,3 (CH₂); 60,0 (CH); 64,9 (CH₂); 175,8 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 1469, 1677, 1742, 2858, 2917.

HRMS (ESI): 172,1326 (M + H)⁺, calculado para C₉H₁₈NO₂ 172,1332.

- (3a*S*,7a*S*,7a'*S*)-2'-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3a-hidroxi-7a-metildecahidrospiro[inden-5,3'-pirrolo[1,2-*c*]imidazol]-1,1'(2'*H*, 6*H*)-diona (**16**)



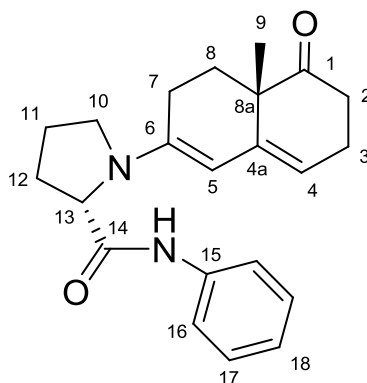
Se mezclan 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclopentano-1,3-diona (**1**) (224 mg; 1,23 mmol) y la prolinamida **12** (393 mg; 1,20 mmol) en 0,4 mL de CDCl₃. La mezcla, una vez disuelta, se transfiere a un tubo de RMN y se mantiene a 0 °C. Después de dos horas, el espectro de RMN ¹H revela la existencia de la imidazolidinona **16** con un 76 % de conversión, por integración de las señales de RMN ¹H.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (s, 3H, H-8); 1,50-2,50 (m, 14H); 3,10 (m, 2H, H-9); 4,10 (dd, 1H, H-12); 7,43 (s, 2H, H-15); 8,06 (s, 1H, H-17).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 19,0 (C-8); 24,9 (C-7); 25,4 (C-10); 28,9 (C-6); 29,2 (C-3); 30,6 (C-2); 33,4 (C-11); 42,8 (C-4); 47,1 (C-9); 52,3 (C-7a); 63,2 (C-12); 77,9 (C-3a); 82,5 (C-5); 122,0 (C-17); 122,7 (C-18, q, *J* = 275 Hz); 129,8 (C-15); 132,8 (C-16, q, *J* = 35 Hz); 137,2 (C-14); 176,3 (C-13); 217,8 (C-1).

MS (ESI): 491,3 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₅F₆N₂O₃ 491,18.

- (S)-1-((S)-4a-metil-5-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftalen-2-il)-N-fenilpirrolidin-2-carboxamida (**19**)



Se disuelven 2-metil-2-(3-oxobutil)-ciclohexano-1,3-diona (**4**) (530 mg; 2,70 mmol) y la prolinamida derivada de la anilina⁷⁷ (513 mg; 2,7 mmol) en tolueno (5 mL) y se mantienen a 40 °C y 20 mmHg durante 2 h. A medida que la reacción se hace más viscosa se añaden porciones adicionales de tolueno bajo atmósfera de argón. Una vez transcurridas las dos horas, se añade dietiléter (20 mL) y la mezcla se enfría a -80 °C. El producto precipita y se filtra bajo atmósfera de argón (los cristales funden antes de alcanzar la temperatura ambiente y se descomponen en presencia de oxígeno) y se seca a vacío (0,1 mmHg, 100 °C, 3h) para obtener la enamina **19** (600 mg, 65 % rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} = -124,0$ ($c = 0,62$; CHCl_3).

RMN ¹H (CDCl_3) δ (ppm): 1,20 (s, 3H, H-9); 2,74-1,58 (m, 12H); 3,20 (q, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-10); 3,58 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-10); 4,07 (dd, $J = 3,0$ y 9,0 Hz, 1H, H-13); 5,05 (s, 1H, H-5); 5,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H, H-4); 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-18); 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-17); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-16); 8,16 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl_3) δ (ppm): 22,2 (C-9); 23,9 (C-3, C-7, C-11); 28,9 (C-12); 31,3 (C-8); 35,7 (C-2); 44,8 (C-8a); 49,1 (C-10); 63,6 (C-13); 99,9 (C-5); 115,6 (C-4); 119,8 (C-18); 124,4 (C-17 x 2); 128,9 (C-16 x 2); 137,3 (C-4a); 139,5 (C-15); 142,3 (C-6); 172,1 (C-14); 215,4 (C-1).

IR (nujol, cm^{-1}): 3285, 2923, 1716, 694.

HRMS (ESI): 351,2054 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ 351,2067.

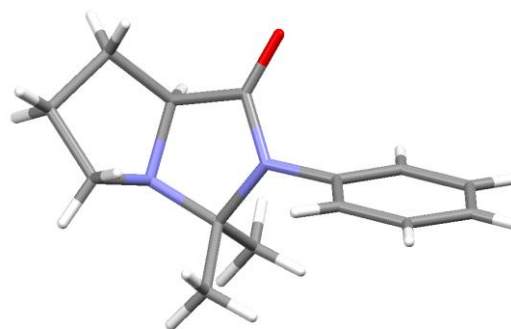
⁷⁷ Fue elegida por su simplicidad, preparada mediante el procedimiento general y sus propiedades espectroscópicas coinciden con las de la bibliografía: ref. 72.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 2: Estudio del mecanismo de la reacción
aldólica catalizada por prolinamidas***



2.1. INTRODUCCIÓN

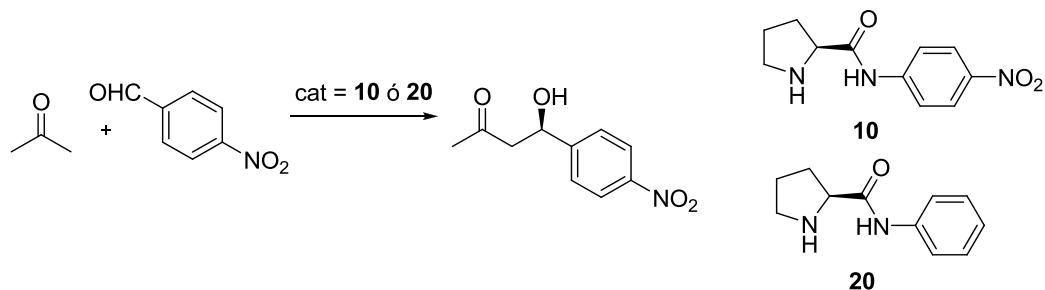
La formación de las imidazolidinonas y enaminas detectadas en la reacción aldólica intramolecular nos resultó bastante llamativa. Aunque en un principio cabría esperar que se tratara de compuestos con tiempos de vida media cortos, resultó sorprendente que se formaran en grandes porcentajes e incluso que se pudieran aislar. Llegado este punto, pensamos que incluso podrían ser claves en el mecanismo de la reacción, por lo que decidimos llevar a cabo una investigación más profunda sobre sus propiedades, su formación y reactividad.

Con el objetivo de intentar comprender la formación de los intermedios anteriores y su grado de participación en el mecanismo de reacción, realizamos varios experimentos trabajando con moléculas más sencillas. Elegimos la reacción aldólica intermolecular entre acetona y 4-nitrobenzaldehído (trabajando en concentraciones 1,0 M) y en distintos disolventes deuterados, con el fin de llevar a cabo un control exhaustivo de los distintos intermedios formados a lo largo del tiempo por RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Una primera búsqueda bibliográfica reveló, sin embargo, la existencia de resultados contradictorios para este tipo de reacciones. Incluso trabajando con un mismo catalizador, los

rendimientos y excesos enantioméricos varían mucho dependiendo de las condiciones de reacción y los aditivos empleados.

Tabla 2.1. Resultados distintos obtenidos en la reacción aldólica intermolecular entre acetona y 4-nitrobenzaldehído con las prolinamidas **10** y **20** (20 % mol).



entrada	catalizador	rendimiento (%)	ee (%)
1 ^a	10	80	39
2 ^b	10	80	54
3 ^c	10	76	72
4 ^b	20	88	8
5 ^d	20	87	15
6 ^a	20	88	37
7 ^c	20	68	71

^a 4-nitrobenzaldehído (0,5 mmol; 0,5 M) en acetona y catalizador (0,1 mmol; 0,1 M).⁷⁸

^b La reacción del aldehído (0,3 mmol; 1 equiv) con acetona (6,0 mmol; 20 equiv) se llevó a cabo en HMPA/H₂O en presencia del catalizador (0,06 mmol; 0,2 equiv).⁷⁹

^c La reacción se realizó en DMF con 4-nitrobenzaldehído (0,66 mmol; 1 equiv), catalizador (0,13 mmol; 0,2 equiv), acetona (13,2 mmol; 20 equiv) y TFA (0,066 mmol; 0,1 equiv).⁸⁰

^d 4-nitrobenzaldehído (2 mmol; 1 equiv), acetona (40 mmol; 20 equiv) en H₂O y como catalizador **20**·HBr (0,4 mmol; 0,2 equiv).⁸¹

El porqué de estas variaciones no está claro. Parece ser que el disolvente puede tener una importancia clave, así como la presencia de ácido o agua, aditivos que podrían ser fundamentales para evitar la formación de intermedios de reacción como imidazolidinonas. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, ni siquiera el mecanismo propuesto por Houk es capaz de resolver algunas cuestiones que aún hoy resultan enigmáticas. Por tanto, parece coherente comenzar con un estudio detallado del mecanismo de esta reacción. Con

⁷⁸ Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5755-5760.

⁷⁹ Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402-2406.

⁸⁰ Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739-748.

⁸¹ Chimni, S. S.; Singh, S.; Kumar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1722-1724.

acetona y 4-nitrobenzaldehído (compuestos modelo empleados en la bibliografía) como materiales de partida, realizamos un primer estudio de los intermedios de reacción formados, de la influencia del disolvente y la presencia de diferentes aditivos.

2.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

2.2.1. Estudios mecanísticos en CDCl_3

2.2.1.1. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20**

Comenzamos el estudio de la reacción intermolecular en las mismas condiciones que habíamos empleado en la reacción intramolecular para el estudio de la formación de las imidazolidinonas. El catalizador empleado, la prolinamida **20** que no presenta sustituyentes en el anillo aromático, se obtiene muy fácilmente en un solo paso, tratando anilina con el clorhidrato del cloruro de ácido de la prolina.

La reacción a estudiar se lleva a cabo mezclando los reactivos y el catalizador en cantidades equimoleculares y concentración 1,0 M en CDCl_3 . Después de 5 minutos, el espectro de RMN ^1H muestra distintos compuestos: pueden observarse las señales del aldehído, acetona y la prolinamida **20** de partida, pero además aparecen otros compuestos intermedios:

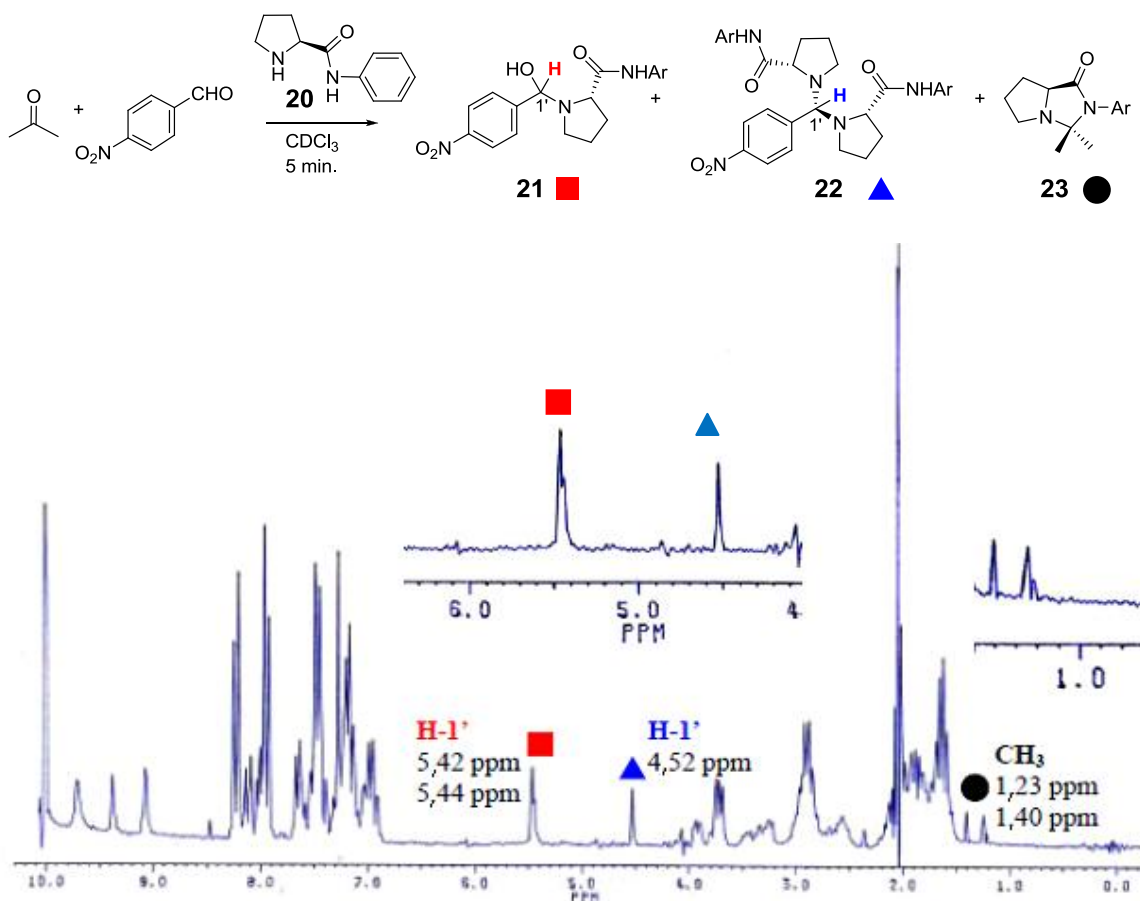


Figura 2.1. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en CDCl_3 catalizada por la prolinamida **20** después de 5 minutos.

Las señales observadas sugieren la presencia del producto de adición (**21**) de la prolinamida al 4-nitrobenzaldehído (dos singletes a 5,42 y 5,44 ppm correspondientes a los dos estereoisómeros posibles), el aminal (**22**) del 4-nitrobenzaldehído, formado por la introducción de dos moléculas de prolinamida (singlete a 4,52 ppm) y la imidazolidinona de la acetona (**23**) (2 singletes de los grupos metilo a 1,23 y 1,40 ppm), compuesto cíclico formado por la reacción entre la prolinamida **20** y acetona.

En los 5-15 minutos siguientes se puede observar cómo se genera una mayor cantidad del aminal **22** a costa del hemiaminal **21**. La proporción de imidazolidinona **23** continúa en aumento.

A los 25 minutos de reacción comienzan a aparecer señales nuevas. Éstas son todavía demasiado pequeñas como para ofrecer una interpretación fiable, pero los espectros posteriores pondrán de manifiesto que se trata de las imidazolidinonas del aldehído (**24a** y **24b**), el aldol (**25**) y las imidazolidinonas de este aldol (**26a** y **26b**). Estas nuevas señales continuarán creciendo en las horas siguientes mientras que las correspondientes al hemiaminal **21** y al aminal **22** reducen su intensidad.

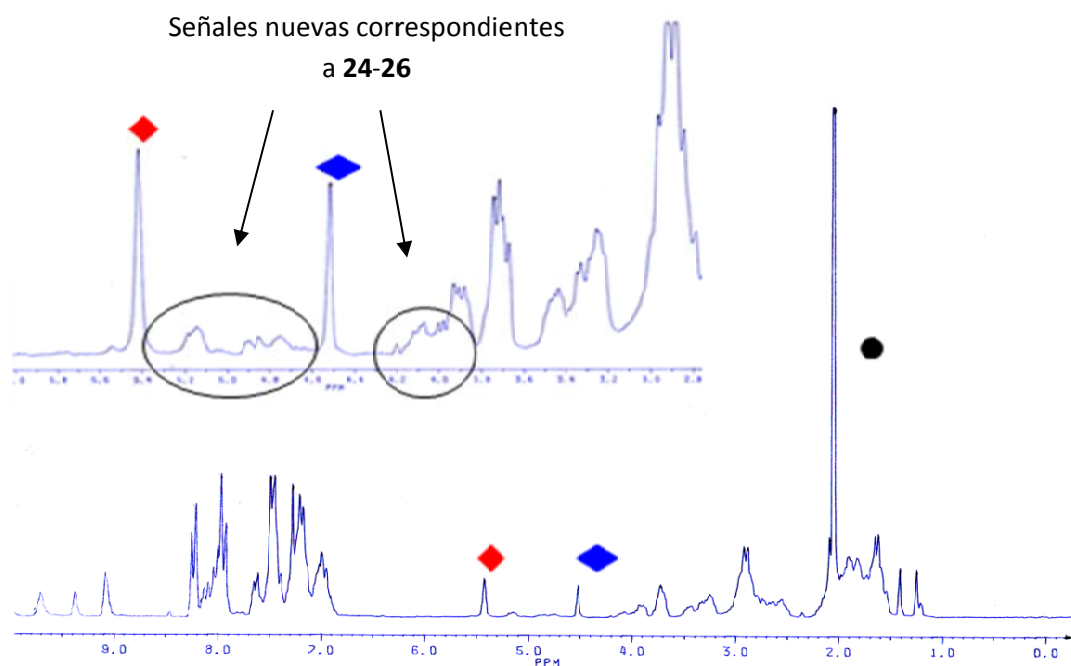
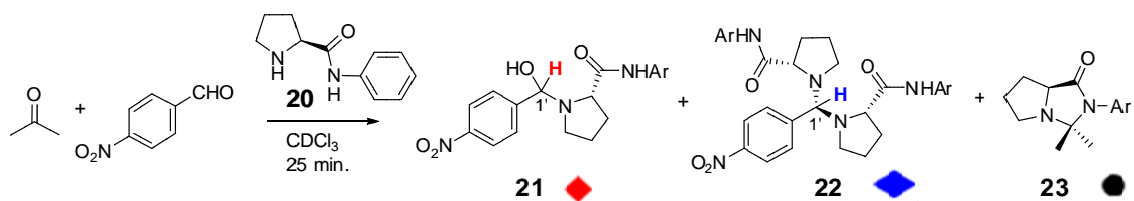


Figura 2.2. Espectro de RMN^1H correspondiente a la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en CDCl_3 catalizada por la prolinamida **20** después de 25 minutos.

Después de 16 horas ya no se observa el hemiaminal **21** en el medio de reacción y la proporción de aminoraldol **22** es mínima.

A los tres días ya no se aprecia la señal del aminoraldol **22** en el espectro, aunque aún puede observarse aldehído libre.

Después de 9 días las señales ponen de manifiesto la existencia de las imidazolidinonas del aldehído (56% de conversión) (**24a** y **24b**) (6,34 y 5,72 ppm, respectivamente), la imidazolidinona de la acetona (**23**) (4,05 ppm, 30% de conversión), el aldol **25** (5,1 ppm) y las imidazolidinonas de estos aldoles (**26a**, 4,87 ppm; **26b**, 5,13 ppm). Acetona y 4-nitrobenzaldehído se encuentran sólo a nivel de trazas.

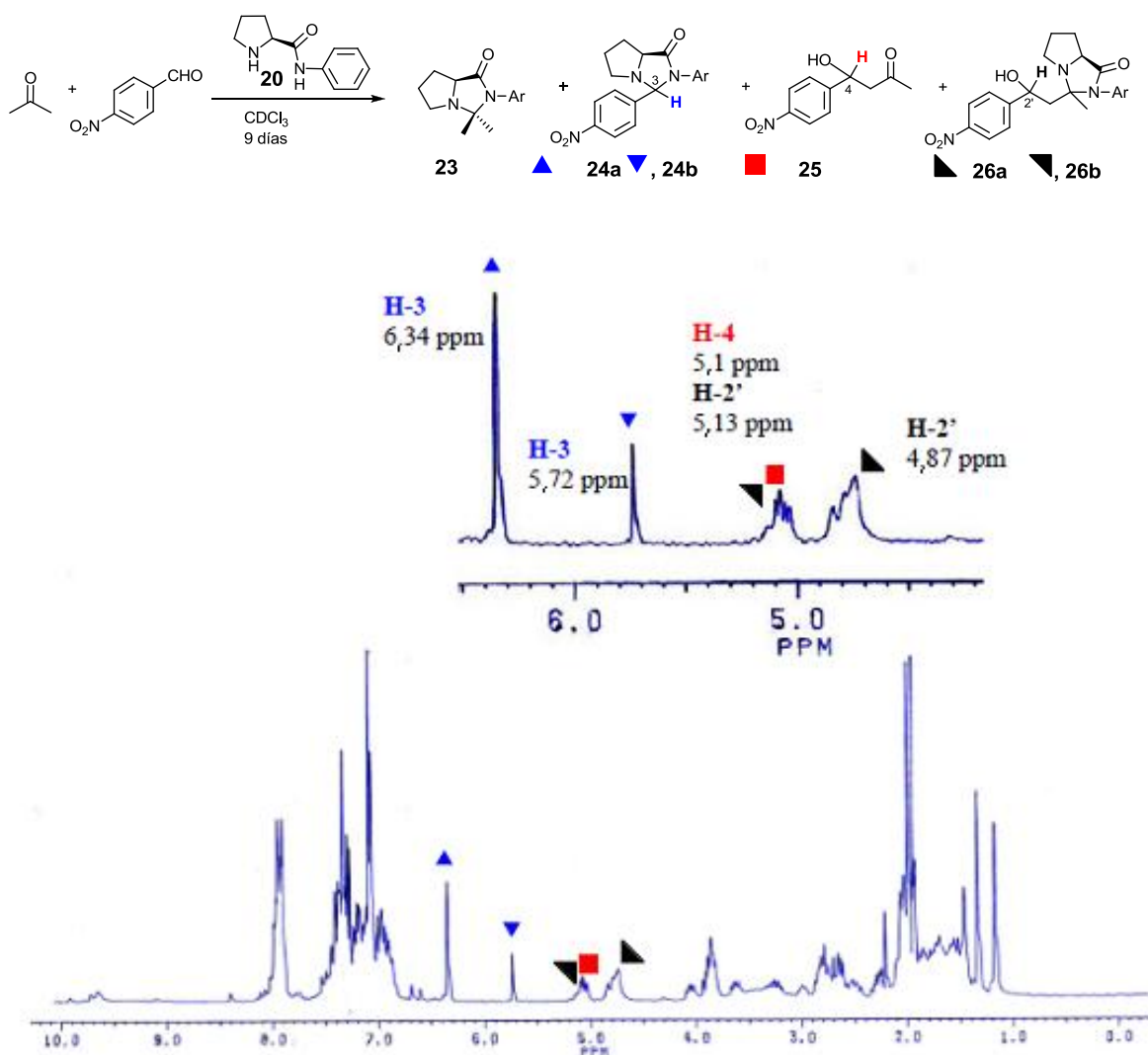


Figura 2.3. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en CDCl_3 catalizada por la prolinamida **20** después de 9 días.

2.2.1.2. Aislamiento de las imidazolidinonas

Los aductos del aldehído (**21** y **22**) son intermediarios de reacción inestables que se hidrolizan rápidamente y, por tanto, difíciles de aislar. Sin embargo, sí se logró aislar la imidazolidinona de la acetona (**23**) disolviendo la prolinamida **20** en acetona en presencia de un deshidratante como Na_2SO_4 o K_2CO_3 (ver parte experimental). Incluso pudimos obtener cristales adecuados para su análisis por rayos X.

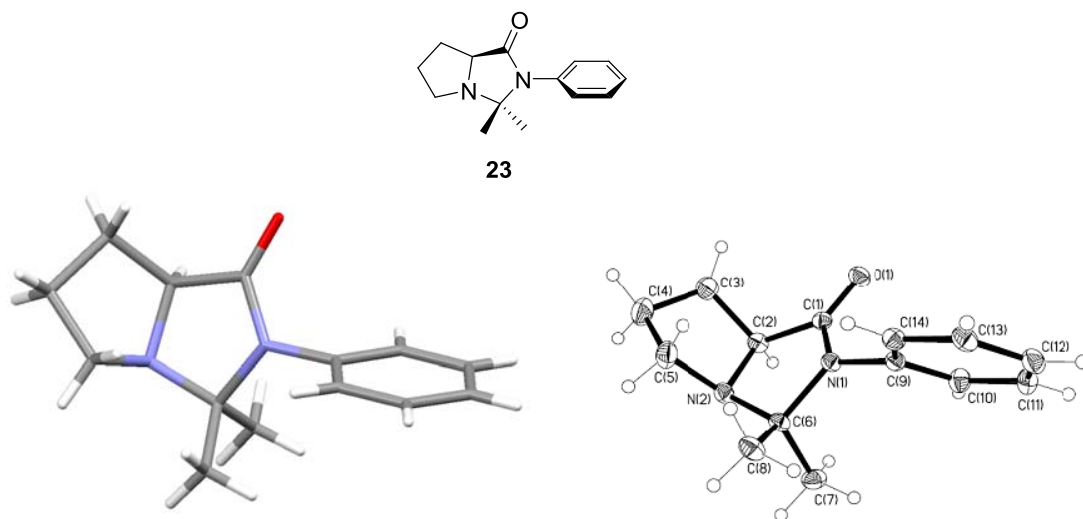


Figura 2.4. (Izda) Estructura de rayos X de la imidazolidinona **23** y (dcha) representación ORTEP.

Una característica interesante que puede observarse en esta estructura es la gran tensión que existe, debido al ángulo diédrico de casi 90° entre el anillo aromático de la anilina y el grupo carbonilo de la prolina, originando probablemente una gran pérdida de energía de conjugación. Esta misma característica se puede observar en disolución, al comparar los espectros de RMN ^1H de la prolinamida **20** y la imidazolidinona **23**: en esta última, los protones *orto* están fuertemente apantallados (7,12 ppm) respecto a los mismos protones en la prolinamida (7,69 ppm), en la que los protones *orto* experimentan el efecto anisotrópico del grupo carbonilo situado en el plano del anillo, provocando así su desapantallamiento en el espectro de RMN.

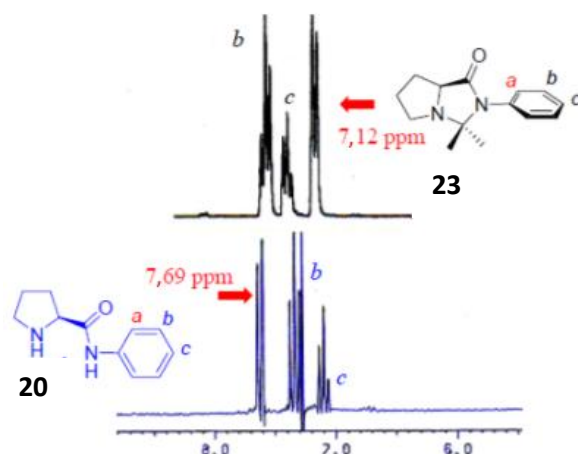


Figura 2.5. Región del espectro de RMN ^1H entre 6,0 y 8,5 ppm que muestra el apantallamiento de los protones en orto del anillo aromático de la imidazolidinona **23** (7,12 ppm) respecto a la prolinamida **20** (7,69 ppm).

También fue posible preparar las imidazolidinonas del 4-nitrobenzaldehído y la prolinamida **20**. La reacción se llevó a cabo mezclando ambos compuestos en deuteriocloroformo (para poder seguir el progreso de la reacción por RMN). La reacción es lenta, pero después de 9 días se obtiene una mezcla (5:1) de las dos imidazolidinonas (**24a**, **24b**).

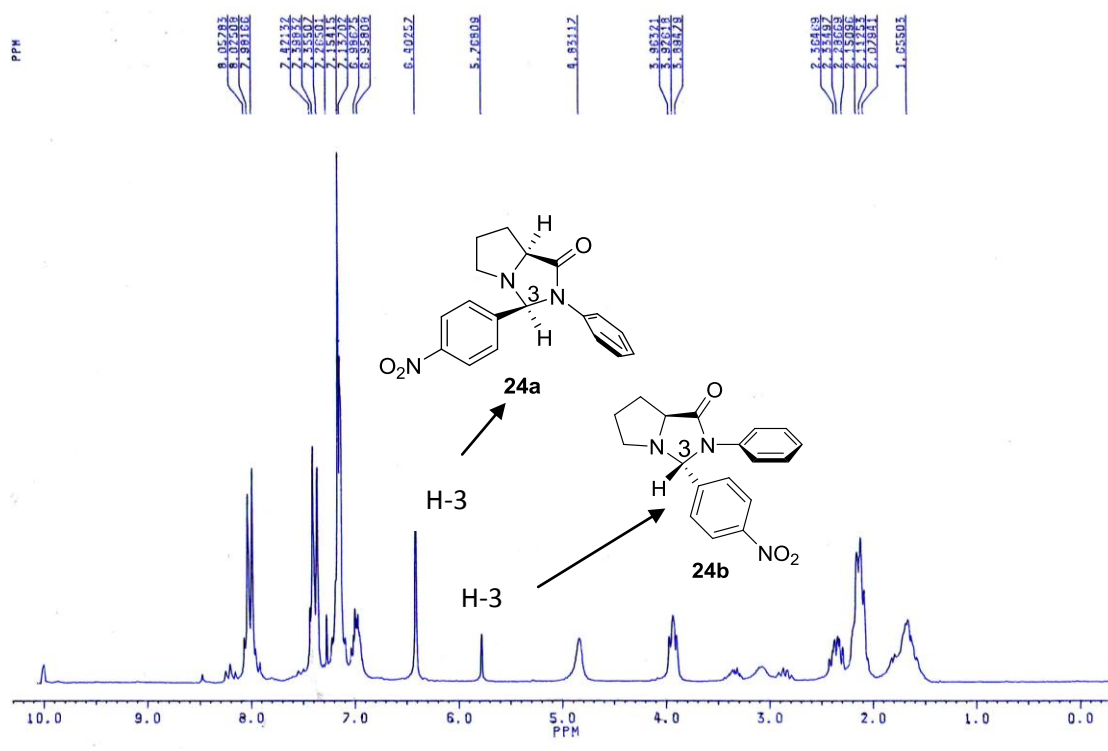


Figura 2.6. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de imidazolidinonas **24a** y **24b** formadas en la reacción entre 4-nitrobenzaldehído y la prolinamida **20** en CDCl_3 después de 9 días.

El compuesto mayoritario pudo purificarse por cristalización en CH_2Cl_2 /hexano, obteniéndose cristales adecuados para su análisis por rayos X, que pusieron de manifiesto una estructura con el anillo 4-nitrofenilo en posición *endo*. El espectro de RMN ^1H confirma esta estructura, puesto que se observa un gran apantallamiento de los protones H-5 de la prolina ($\Delta\delta = 0,6$ ppm), que experimentan el efecto anisotrópico provocado por el anillo aromático, situado justo debajo del grupo metileno (figura 2.8).

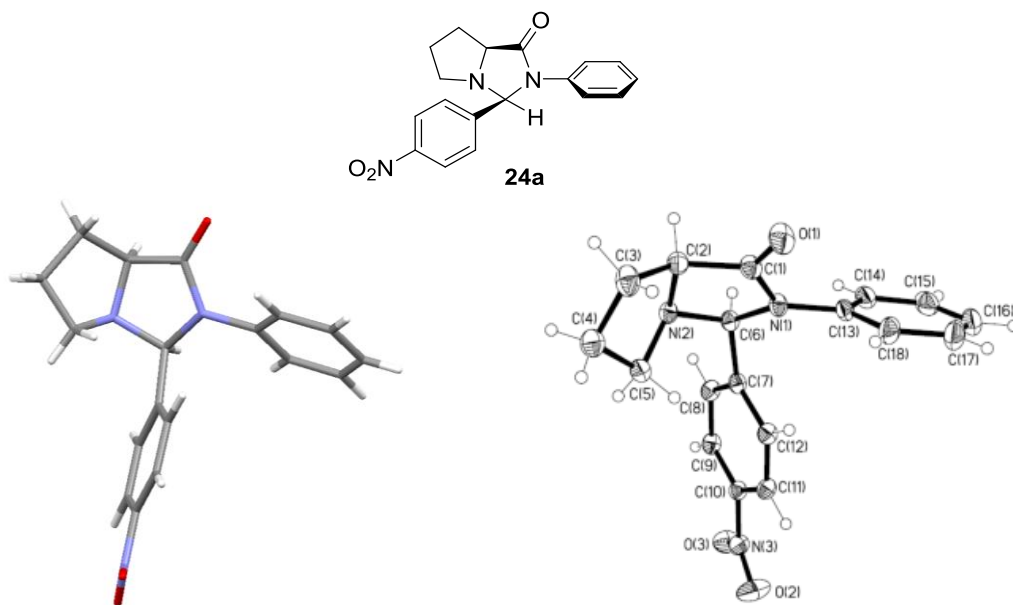


Figura 2.7. (Izda) Estructura de rayos X de la imidazolidinona **24a** y (dcha) representación ORTEP.

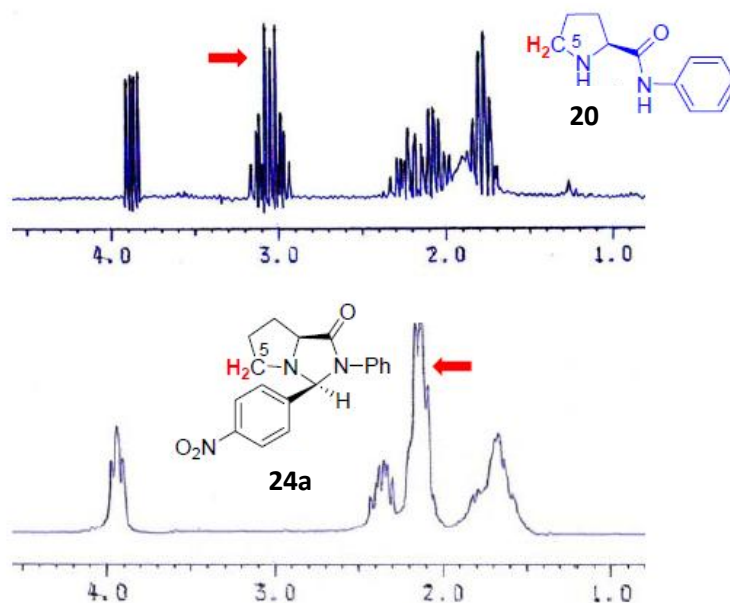


Figura 2.8. Región del espectro de RMN ^1H entre 1,0 y 4,5 ppm que muestra el apantallamiento de los protones H-5 del anillo pirrolidínico de la imidazolidinona **24a** respecto a la prolinamida libre **20**.

Por otro lado, la imidazolidinona inicialmente minoritaria se consiguió aislar en condiciones termodinámicas. La reacción entre la prolinamida **20** y 4-nitrobenzaldehído en ácido acético a 60-70 °C conduce a la mezcla termodinámica de los isómeros en equilibrio, lo que genera mayoritariamente el que posee el anillo de nitrofenilo en posición *exo*, mucho más estable termodinámicamente como consecuencia del menor impedimento estérico. Este hecho se pone de manifiesto en la estructura obtenida por rayos X para este compuesto.

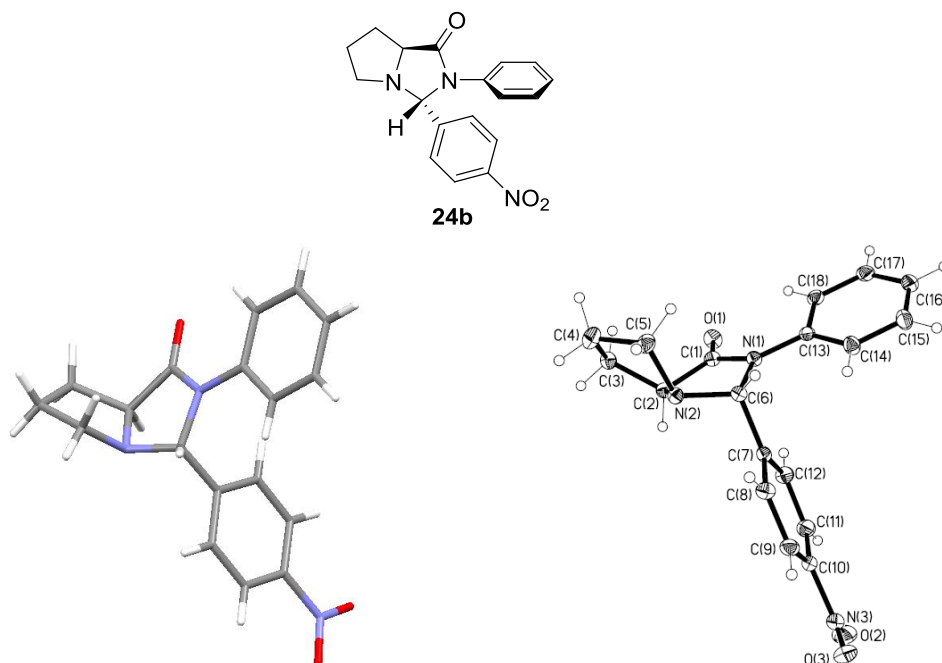


Figura 2.9. (Izda) Estructura de rayos X de la imidazolidinona **24b** y (dcha) representación ORTEP.

Es posible que cuando la reacción se lleva a cabo en CDCl_3 esté favorecida la ciclación desde la sal de iminio más estable: aquella que no sufre impedimento estérico entre los anillos aromáticos, aunque genere la imidazolidinona más impedida (**24a**), con el anillo 4-nitrofenilo en posición *endo*. Sin embargo, al utilizar condiciones más extremas se puede formar la imidazolidinona menos impedida a partir de la sal de iminio menos estable (**24b**).

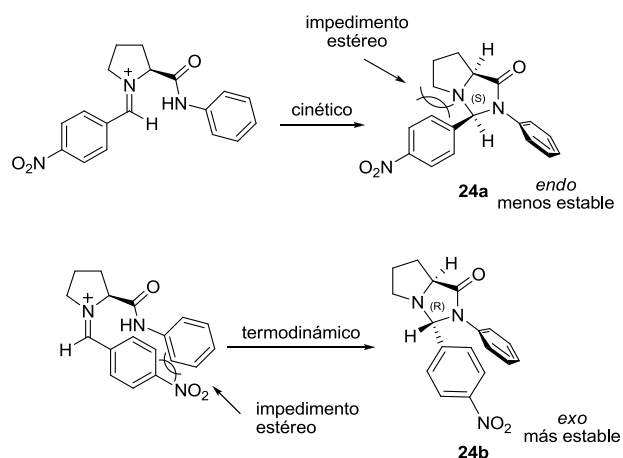


Figura 2.10. Formación de las imidazolidinonas de los aldehídos **24a** y **24b**.

2.2.1.3. Influencia de la acidez del NH de la prolinamida en la formación de imidazolidinonas

Independientemente de que sean intermedios reales en el medio de reacción o que correspondan sólo a equilibrios parásitos, las imidazolidinonas son los primeros compuestos que se detectan al mezclar acetona, 4-nitrobenzaldehído y la prolinamida **20**. Parece interesante, por tanto, intentar entender las condiciones de reacción bajo las que se forman y si las características de la prolinamida (tales como la acidez de su NH) poseen influencia en la velocidad de formación de la imidazolidinona de la acetona **23**. Para ello, se disolvieron varias prolinamidas en 0,4 mL de deuteroacetona. La reacción se llevó a cabo en un tubo de RMN de manera que su progreso pudo monitorizarse por RMN ^1H . Las prolinamidas que se estudiaron fueron las siguientes:

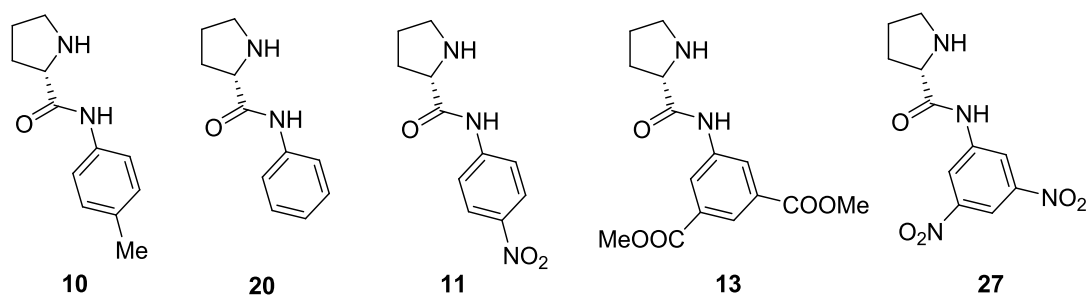


Figura 2.11. Prolinamidas testadas en la formación de la imidazolidinona de la acetona.

A continuación se midieron los tiempos de vida media de cada reacción, que se resumen en la tabla 2.2.

Tabla 2.2. Tiempos de vida media (minutos) de formación de la imidazolidinona con diferentes prolinamidas en deuteroacetona.

entrada	prolinamida	concentración (M)	$t_{1/2}$ (min)
1	10	0,08	36,0
2	20	0,08	27,0
3	11	0,06	4,5
4	13	0,05	8,7
5	27	0,05	5,0

A la vista de los resultados, parece que la acidez del NH posee cierta importancia en la velocidad de formación de la imidazolidinona, ya que los anillos aromáticos sustituidos con grupos nitro (catalizadores **11** y **27**) son los que presentan los tiempos de reacción más cortos, aunque tampoco existe una relación directa, ya que el derivado de la dinitroanilina **27**, muestra un tiempo de vida media de 5 minutos, mientras que el mononitroderivado reacciona algo más rápidamente con un tiempo de vida medio de 4,5 minutos.

2.2.1.4. Influencia de distintos aditivos en la velocidad de formación de las imidazolidinonas

El experimento anterior puso de manifiesto que la acidez del NH podría afectar a la velocidad de formación de las imidazolidinonas de manera que, al aumentar la acidez, se incrementaba la velocidad de formación de las mismas. El paso siguiente sería estudiar cuál es la influencia de un ácido externo en la formación de la imidazolidinona de la acetona.

Para ello, llevamos a cabo un conjunto de reacciones entre la prolinamida **20** y acetona deuterada en cloroformo, en las que se iba variando la concentración de ácido. En este caso empleamos ácido bromhídrico, que se incorporaba al medio de reacción como bromhidrato de la prolinamida **20**. Esta sal se obtiene fácilmente mezclando la prolinamida de la anilina y ácido bromhídrico acuoso en metanol, y evaporando posteriormente el disolvente. Manteniendo fija la concentración de prolinamida (4×10^{-2} M) y con un volumen total de disolvente de 0,4 mL (CDCl_3 con 25 % de acetona deuterada), se variaron las concentraciones relativas de ácido respecto a la prolinamida: 0, 16, 32, 49, 66, 83 y 100 %.

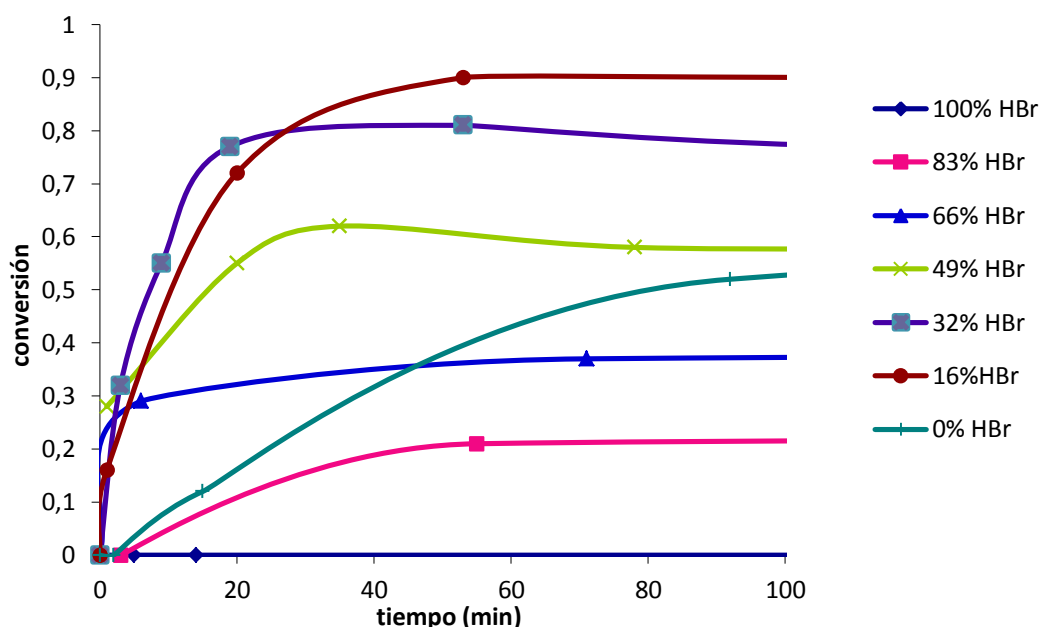


Gráfico 2.1. Influencia de la concentración de ácido en la velocidad de formación de la imidazolidinona **23**.

Como se puede observar en el gráfico anterior, un 100 % de ácido detiene completamente la reacción, pero una cierta cantidad acelera el proceso, de manera que la mayor velocidad de formación de la imidazolidinona se obtiene para una concentración de ácido del 16 %.

Probamos, además, la influencia de otros aditivos en la reacción: DABCO (18 % mol respecto a la prolinamida), LiBr (20 % mol respecto a la prolinamida) y Et_4NBr (16 % mol respecto a la prolinamida), observando que el LiBr proporciona una aceleración considerable de la reacción, del mismo orden de magnitud que la que es capaz de producir la presencia de un 16 % de HBr. En cambio, la presencia de una base como el DABCO disminuye la velocidad de reacción por debajo del blanco (gráfico 2.2). Es posible que trazas de ácido puedan catalizar

la reacción y que una base como el DABCO sea capaz de neutralizarlas, haciendo la reacción más lenta.

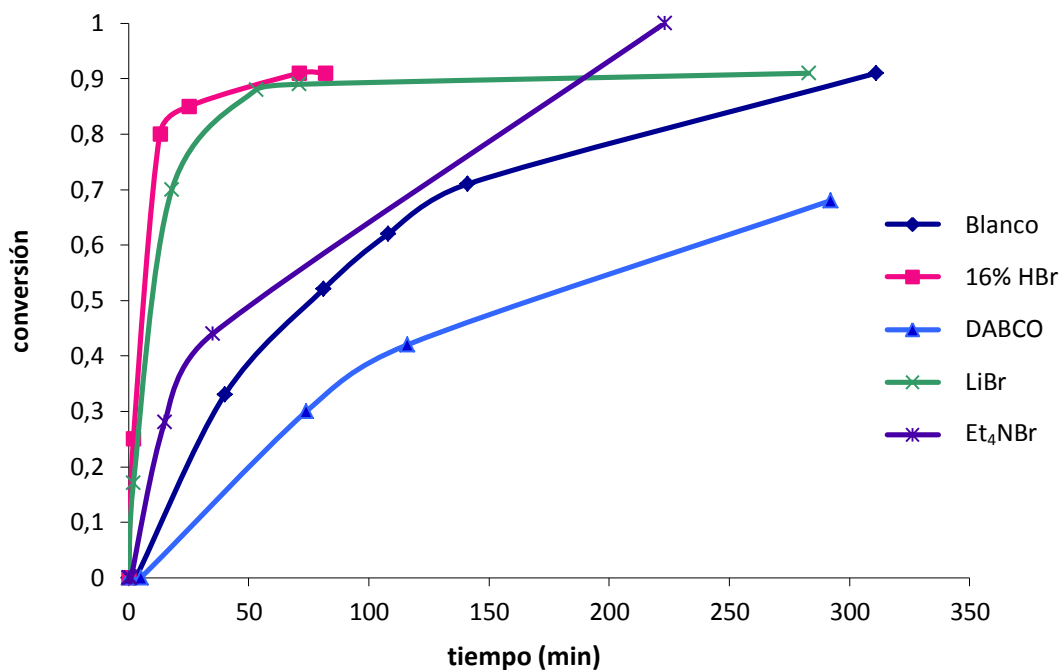


Gráfico 2.2. Representación gráfica de la conversión en la formación de la imidazolidinona **23** respecto al tiempo (en minutos) bajo la influencia de diferentes aditivos.

2.2.2. Estudios mecanísticos en deuteroacetona

2.2.2.1. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20**

A continuación decidimos estudiar la reacción en acetona deuterada, pensando que, al estar uno de los reactivos en exceso, podrían cambiar los intermedios de reacción. Además, muchos de los catalizadores descritos en bibliografía se prueban en estas condiciones, por lo que puede ser muy interesante estudiar detalladamente la reacción en este disolvente para intentar explicar las aparentes contradicciones que se han observado en la bibliografía.

En este caso, se disuelven la prolinamida **20** (1,0 M) y 4-nitrobenzaldehído (1,0 M) en 0,4 mL de acetona deuterada para poder monitorizar la reacción por RMN. Unos pocos minutos después de mezclar los reactivos puede observarse la formación de la imidazolidinona de la acetona **23**. En estas condiciones no se observa la formación de los aductos con el aldehído (**21** y **22**) ni de las imidazolidinonas (**24a** y **24b**), probablemente debido al gran exceso en que se encuentra la acetona. Después de 5 horas, la reacción prácticamente había finalizado, pudiendo detectarse el aldol **25**, la imidazolidinona **23** y las imidazolidinonas del aldol **26a** y **26b**, (en proporción 2:1; 30 % y 15 % de conversión, respectivamente).

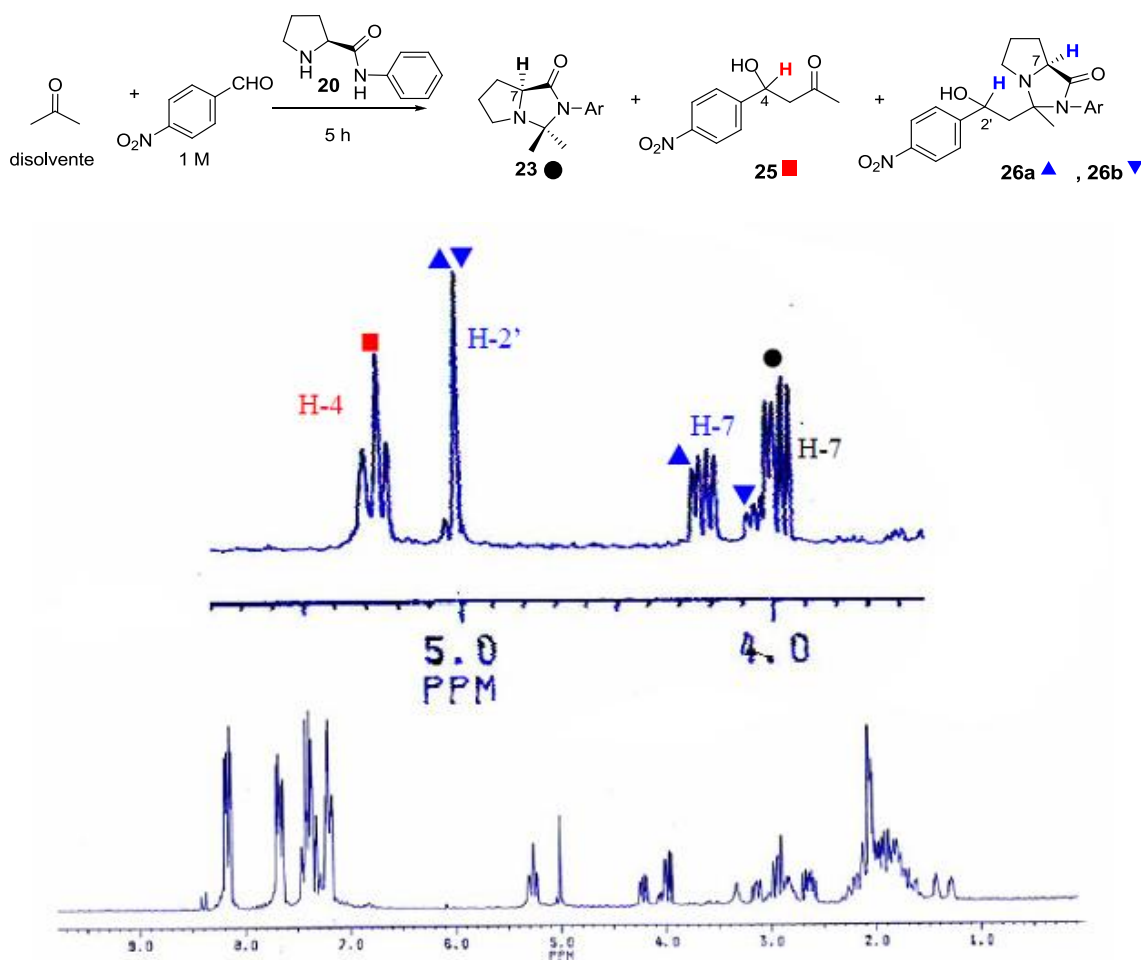


Figura 2.12. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción entre acetona (disolvente) y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20**, después de 5 horas.

De estas dos imidazolidinonas, la minoritaria sufre una transcarbonilación más rápida que la mayoritaria, es decir, se transforma más rápidamente para generar el producto aldólico **25**. Así, después de 20 horas, la imidazolidinona del aldol **26b** ya no se observó en el medio de reacción (figura 2.13).

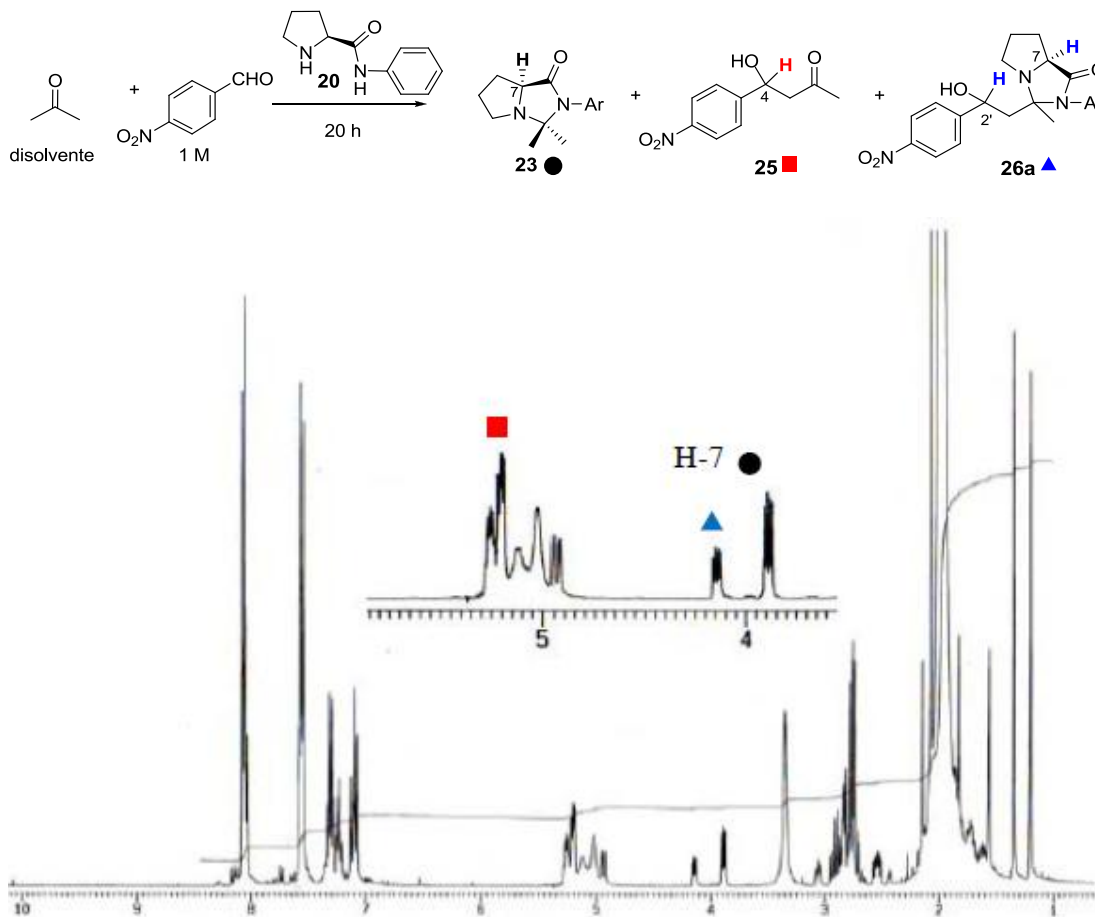


Figura 2.13. Espectro de RMN ¹H correspondiente a la reacción entre acetona (disolvente) y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20**, después de 20 horas.

Después de dos semanas, la imidazolidinona del aldol mayoritaria **26a** también se había transcarbonilado totalmente, puesto que sólo se detectó en el medio de reacción una mezcla del aldol **25** y la imidazolidinona de la acetona **23**.

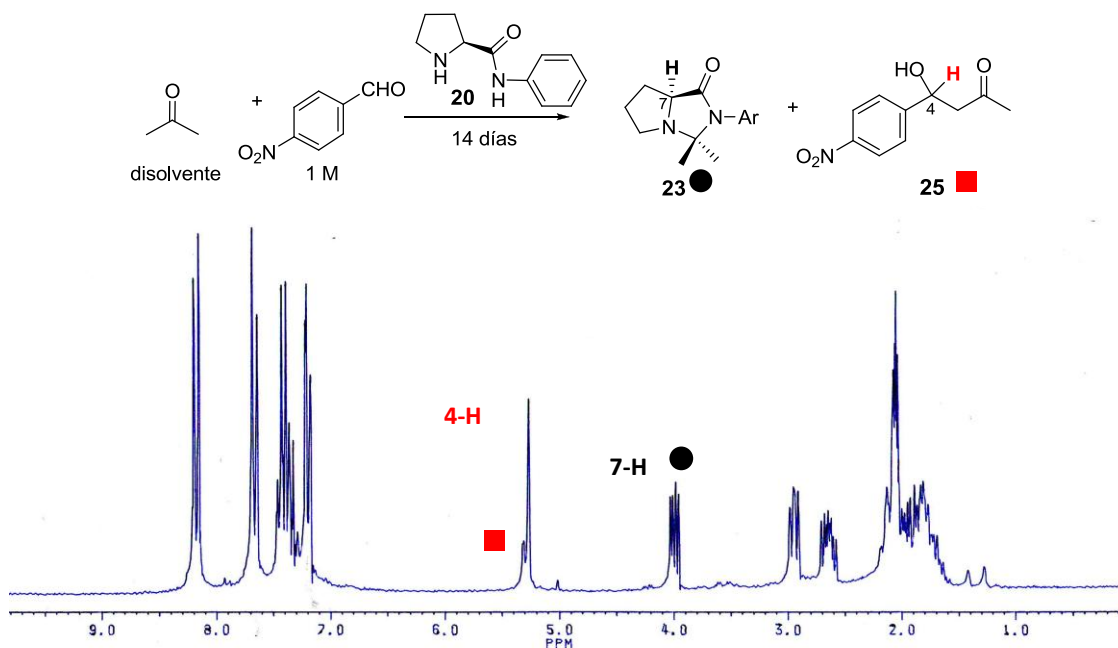


Figura 2.14. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción entre acetona (disolvente) y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20**, después de 14 días.

La estructura de las imidazolidinonas **26a** y **26b** se determinó gracias a los espectros de RMN, pudiéndose realizar una asignación inequívoca de todas las señales. Ambos compuestos muestran carbonos del aminal a 82,1 y 82,8 ppm. La comparación de los desplazamientos químicos de ^{13}C de los grupos metilo de **26a** (19,7 ppm) y **26b** (22,1 ppm) con los de la imidazolidinona de la acetona (**23**) (metilo *endo* a 23,7 ppm; metilo *exo* a 28,4 ppm) asignados con ayuda de correlaciones bidimensionales, pusieron de manifiesto que sólo el grupo metilo *exo* experimentaba la reacción aldólica, puesto que en cualquiera de las imidazolidinonas del aldol el grupo metilo que quedaba sin reaccionar era el que se encontraba en posición *endo*, el más apantallado de los dos metilos de la imidazolidinona **23**.

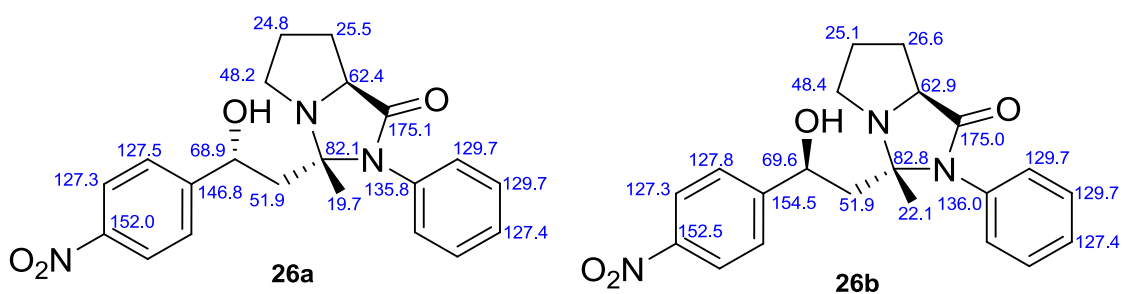


Figura 2.15. Asignaciones de RMN ^{13}C para las imidazolidinonas del aldol **26a** y **26b**.

2.2.2.2. Estudios de deuteración y de formación de la enamina

Ya que la imidazolidinona **23** es el primer producto que se genera cuando la reacción se lleva a cabo en deuterioacetona, se decidió estudiar este compuesto más detenidamente. La imidazolidinona generada en deuterioacetona (grado de deuteración: 99,8 %) debería mostrar átomos de deuterio en los grupos metilo. Incluso aunque estos deuterios pudieran intercambiarse fácilmente (por ejemplo, por un equilibrio ceto-enólico), la única fuente de ^1H lábiles es la propia prolinamida, que se encuentra en una pequeña proporción respecto de la acetona usada como disolvente. Sin embargo, al comienzo de la reacción pudo observarse como deuterios de ambos grupos metilo de la imidazolidinona fueron reemplazados por átomos de ^1H . Después de 45 minutos, la integración de la señal en el espectro de RMN ^1H correspondiente a estos átomos y la comparación con otras señales de la imidazolidinona permitió estimar que, en promedio, cada metilo de la imidazolidinona había incorporado 0,7 átomos de ^1H . Dado que los dos ^1H que introduce cada molécula de prolinamida deben encontrarse también en la molécula de agua generada a la vez que la imidazolidinona, estadísticamente se habría esperado un promedio de 0,75 átomos de ^1H en cada metilo de la imidazolidinona siempre que la formación de este compuesto no fuera reversible en esos primeros minutos. Si la formación de la imidazolidinona es reversible, la mayoría de los átomos de ^1H habrían acabado sobre grupos metilo de la acetona. De hecho, después de dos semanas, la integral de la señal de los átomos de ^1H se había reducido a 0,1.

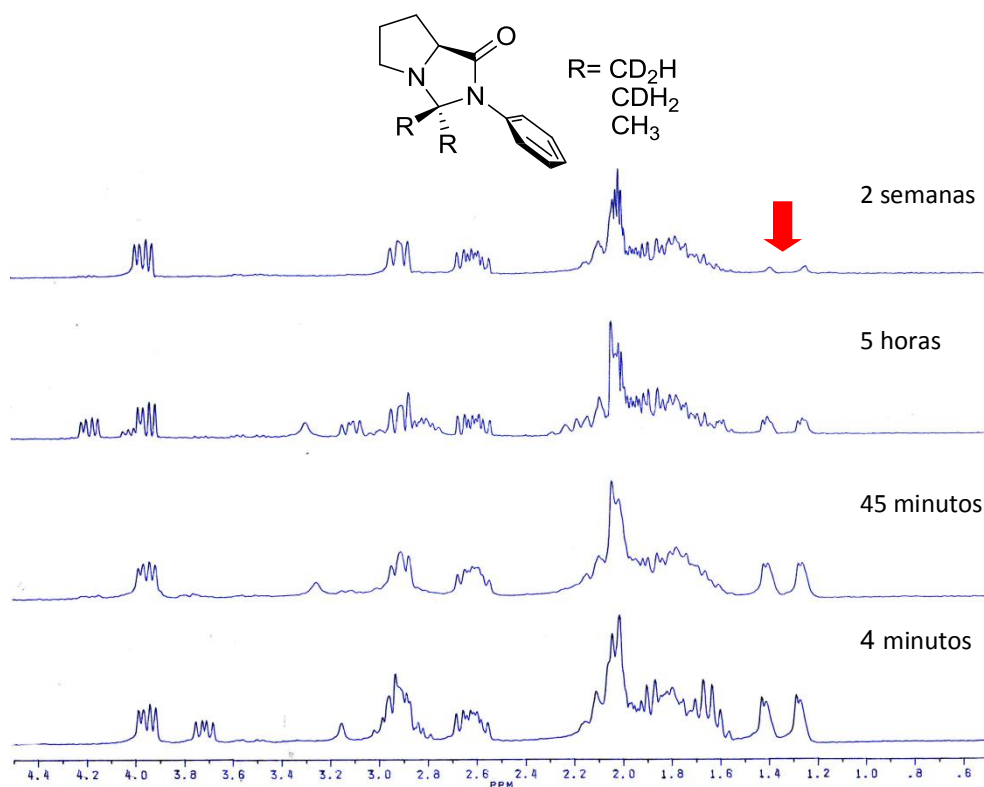


Figura 2.16. Región del espectro de RMN ^1H entre 0,6-4,4 ppm correspondiente a la reacción entre la prolinamida **20** y 4-nitrobenzaldehído en deuterioacetona a diferentes tiempos en los que se muestra el proceso de deuteración de los metilos de la imidazolidinona **23** (flecha).

Esto sería consistente con un mecanismo en el que se generan enaminas que pueden intercambiar los átomos de deuterio a una velocidad mayor a la que tiene lugar la formación de la imidazolidinona (figura 2.17). Una vez que se ha formado ésta, se detiene la incorporación de más átomos de deuterio.

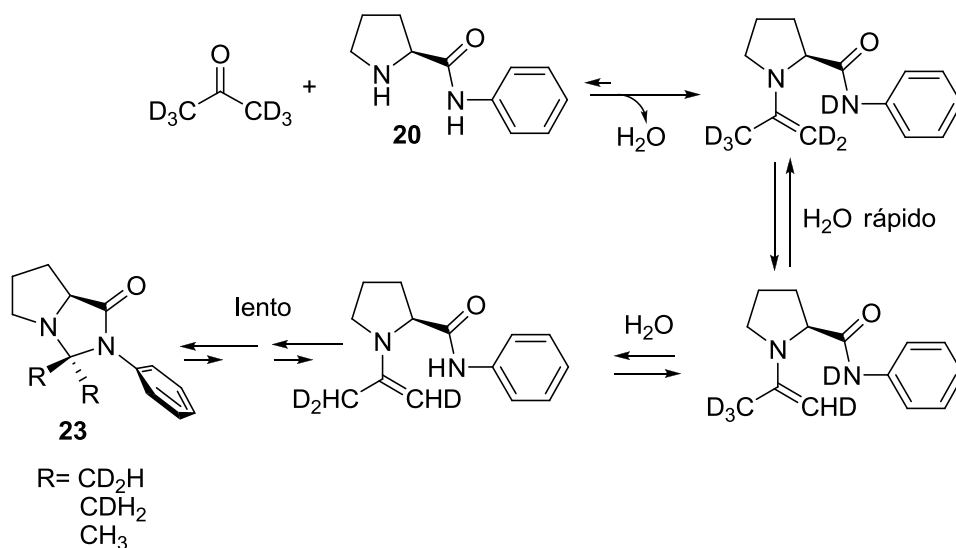


Figura 2.17. Formación de la imidazolidinona **23** (con diferentes grados de deuteración) en deuterioacetona.

La hipótesis anterior se corrobora por los resultados obtenidos al llevar a cabo la reacción entre butiraldehído (0,1 M) y la prolinamida **20** (0,1 M) en CDCl_3 . El producto inicial observado en RMN ^1H nada más mezclar los compuestos fue la enamina **28**. Sin embargo, a continuación se produce una ciclación lenta para generar las imidazolidinonas **29a** y **29b**, que son los productos estables que se acumulan en el medio de reacción. En este caso sólo la imidazolidinona **29b** más estable, con el grupo propilo en posición *exo*, pudo aislarse por equilibración en ácido acético a 60-70 °C.

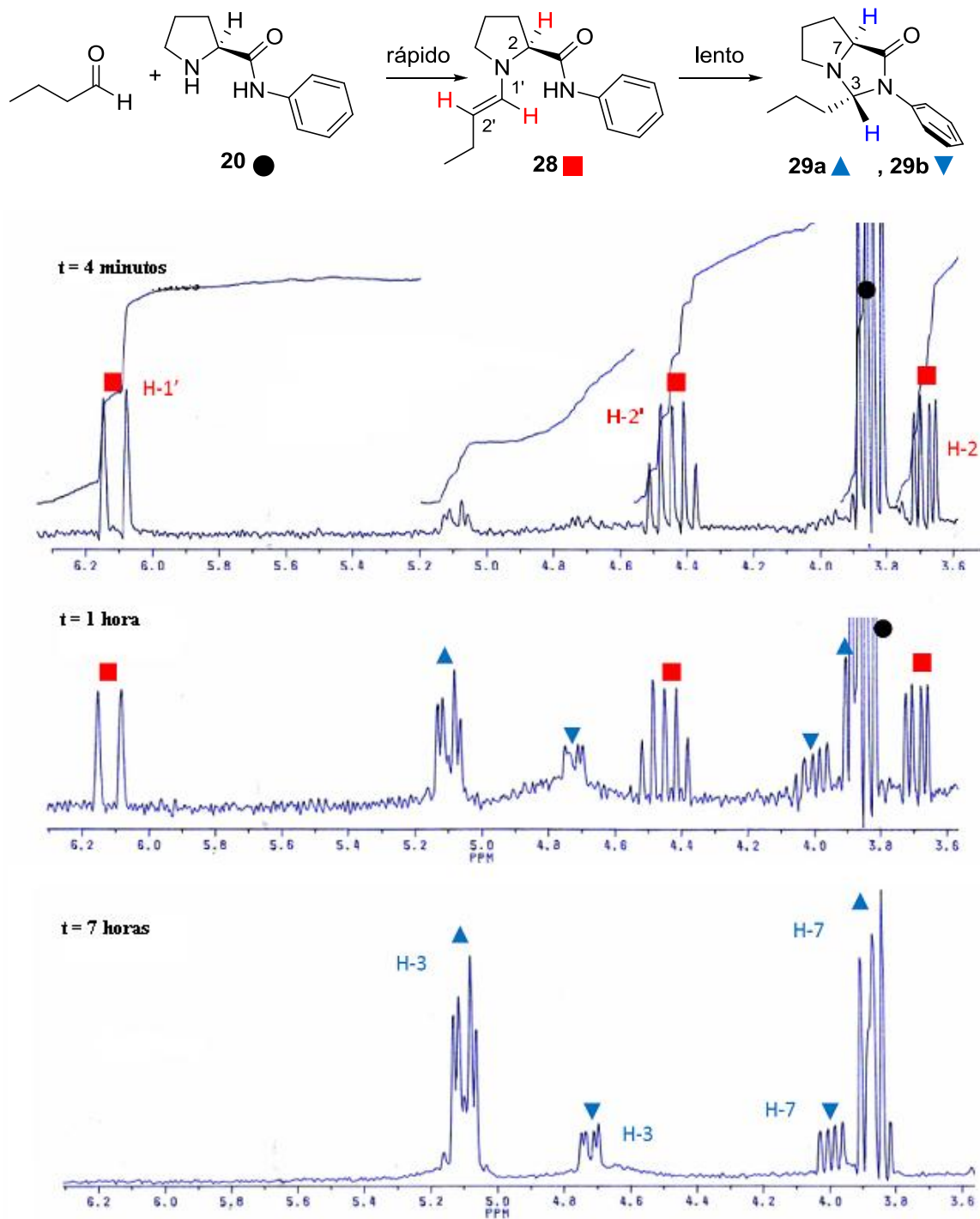


Figura 2.18. RMN ^1H (región 3,6-6,2 ppm) a diferentes tiempos de la reacción entre la prolinamida **20** (0,1 M) y n -butiraldehído (0,1 M) en CDCl_3 .

2.2.2.3. Estudios de reactividad de la imidazolidinona **23**

Gryko⁸² ha puesto ya de manifiesto que el empleo de tioimidazolidinonas produce reacciones más lentas y con menor enantioselectividad cuando la tioimidazolidinona se encuentra en condiciones equimoleculares con el aldehído (figura 2.19a). Sin embargo, cuando dicha tioimidazolidinona se emplea en condiciones catalíticas, los resultados en cuanto a velocidad de reacción y enantioselectividad son prácticamente iguales a los obtenidos con la tioprolinamida libre (figura 2.19b y c).

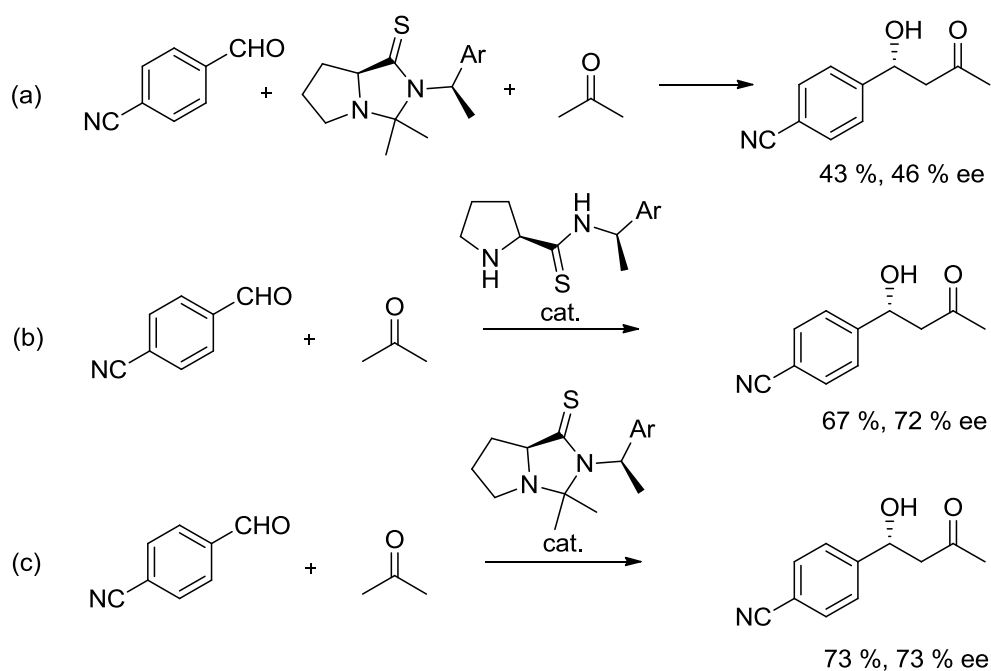


Figura 2.19. (a) Reacción entre 4-cianobenzaldehído y la tioimidazolidinona de la acetona en condiciones equimoleculares en acetona. (b) Reacción entre 4-cianobenzaldehído y acetona catalizada por una tioprolinamida. (c) Reacción entre 4-cianobenzaldehído y acetona catalizada por la tioimidazolidinona de la acetona.

Para intentar comprender mejor los resultados obtenidos por Gryko decidimos estudiar cuidadosamente la reacción anterior, pero con los derivados carbonílicos (prolinamida e imidazolidinona) en lugar de los correspondientes compuestos tiocarbonílicos (tioprolinamida y tioimidazolidinona). Para ello, llevamos a cabo la reacción entre la imidazolidinona **23** (1,0 M) y 4-nitrobenzaldehído (1,0 M) en acetona deuterada a 20 °C. La mezcla de reacción se introdujo en un tubo de RMN y se programó el espectrómetro para que realizara un espectro cada 20 minutos. De esta manera pudimos observar la aparición de las distintas especies a lo largo del tiempo.

El estudio de los espectros puso de manifiesto que la generación del aldol **26a** necesitaba un período de inducción, probablemente su formación tiene lugar de manera autocatalítica, siendo necesaria la presencia del grupo hidroxilo en el producto aldólico para acelerar la

⁸² (a) Gryko, D.; Lipinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948-1952; (b) Gryko, D.; Lipinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864-3876.

reacción (gráfico 2.3). De hecho, algunos autores⁸³ aseguran que la autocatálisis podría haber tenido un papel fundamental en las primeras reacciones aldólicas que introdujeron la homquiralidad en la Tierra.

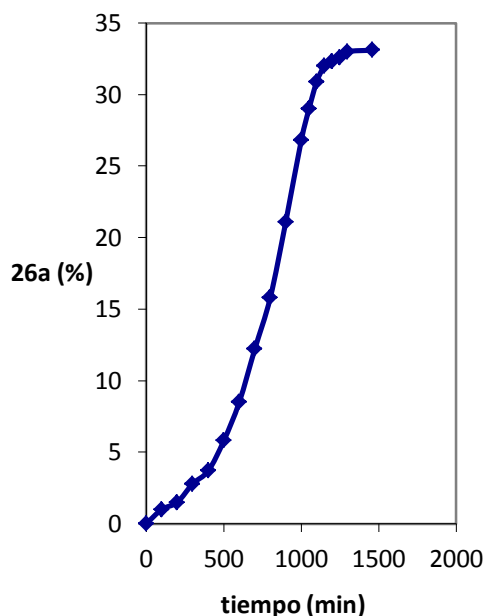
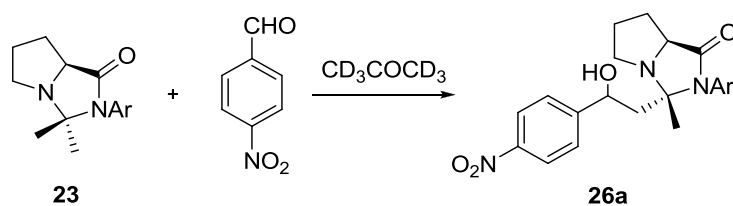


Gráfico 2.3. Generación del aldol **26a** en la reacción entre la imidazolidinona **23** (1,0 M) y 4-nitrobenzaldehído (1,0 M) en deuterioacetona a 20 °C.

Una vez observado que la presencia de un grupo hidroxilo en los productos aldólicos aceleraba la velocidad de reacción, decidimos comprobar si un grupo hidroxilo externo a la molécula tendría el mismo efecto. Así, se demostró que la presencia de agua catalizaba la reacción aldólica entre la imidazolidinona **23** (0,5 M) con 4-nitrobenzaldehído (0,8 M) en acetona deuterada.

Esta necesidad de agua en el medio de reacción podría explicar los resultados obtenidos por Gryko, ya que la reacción de la acetona con la prolinamida genera esta molécula de agua, que permite que la reacción sea eficiente; por el contrario, cuando se utiliza la tioimidazolidinona, el medio de reacción es anhidro, y se requiere el largo periodo de inducción para que el alcohol del aldol acelere la reacción.

⁸³ (a) Mauksch, M.; Wei, S. W.; Freund, M.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Orig. Life. Evol. Biosph.* **2010**, *40*, 79-91; (b) Mauksch, M.; Tsogoeva, S. B.; Wei, S. W.; Martynova, I. M. *Chirality* **2007**, *19*, 816-825; (c) Mauksch, M.; Tsogoeva, S. B.; Martynova, I. M.; Wei, S. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 393-396.

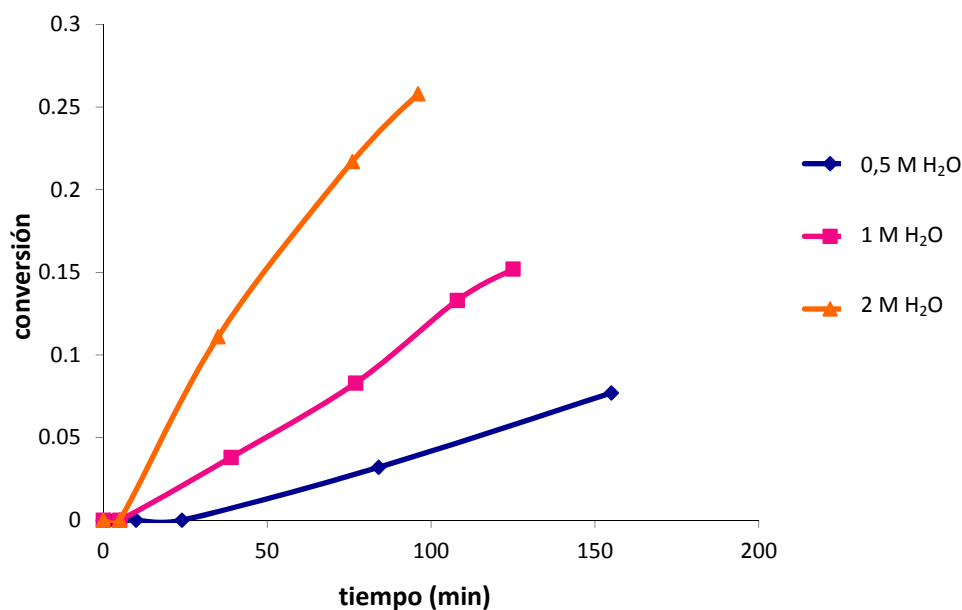


Gráfico 2.4. Reacción entre la imidazolidinona **23** y 4-nitrobenzaldehído en acetona deuterada en presencia de diferentes cantidades de H₂O.

A continuación se exploró el efecto de otros nucleófilos y ácidos como catalizadores (0,5-1,0 M) de la reacción aldólica entre la imidazolidinona **23** (1,0 M) y 4-nitrobenzaldehído (1,0 M) en deuterioacetona. Se espera que tanto nucleófilos como ácidos sean capaces de promover la apertura de la imidazolidinona para generar en un equilibrio la enamina, que es la especie reactiva capaz de llevar a cabo la reacción aldólica. Los resultados aparecen resumidos en la tabla 2.3 y el gráfico 2.5.

Tabla 2.3. Tiempos de vida media (en minutos) obtenidos con distintos catalizadores en la reacción entre la imidazolidinona **23** y 4-nitrobenzaldehído en deuterioacetona a 20 °C.

entrada	catalizador	$t_{1/2}$ (min)
1	-	700
2	4-nitrofenol	2
3	ácido decanoico	5
4	imidazol	28
5	dodecanotiol	31
6	fenol	46
7	H ₂ O	260

Se puede observar que nucleófilos como el dodecanotiol o el imidazol catalizan la reacción, pero también ácidos como el fenol, el 4-nitrofenol o el ácido decanoico. El 4-nitrofenol mostró una gran eficiencia, como puede observarse por el alto grado de deuteración en el grupo metileno de la imidazolidinona del aldol. Esto parece indicar que la apertura de la imidazolidinona para generar la enamina es muy rápida, lo que acelera en gran medida la velocidad de reacción.

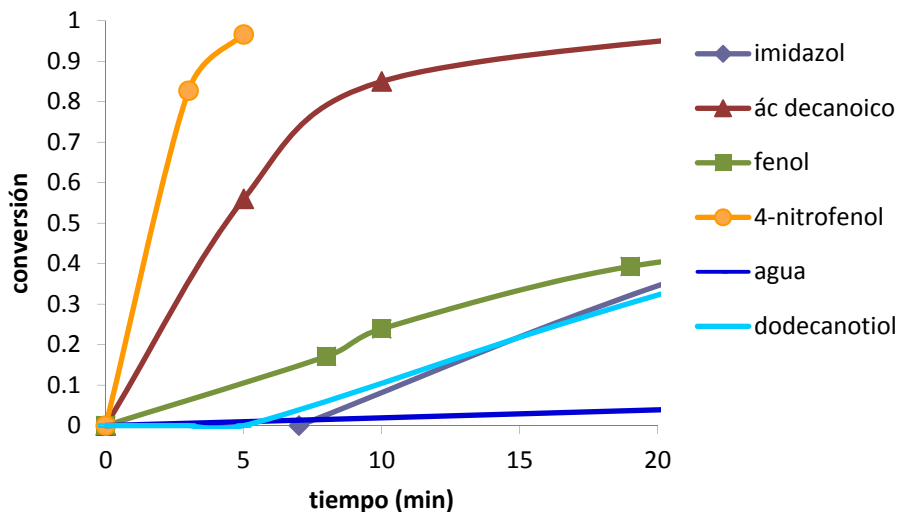


Gráfico 2.5. Reacción entre la imidazolidinona **23** y 4-nitrobenzaldehído en deuterioacetona catalizada por distintos compuestos.

Estudiamos también la reacción entre la imidazolidinona de la acetona **23** (0,5 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,8 M) catalizada por 4-nitrofenol (0,5 M) y dodecanotiol (0,5 M), pero esta vez en deuteriocloroformo. También se observa catálisis, pero la reacción es más lenta que cuando se emplea sólo 4-nitrofenol como catalizador: se produce más hidrólisis, y se observa la formación del hemitioacetal y del tioacetal del 4-nitrobenzaldehído (figura 2.20). La formación de estos compuestos liberaría agua, que hidroliza la imidazolidinona de la acetona, lo que permite observar en RMN ^1H la aparición de las señales características de la prolinamida libre y de acetona.

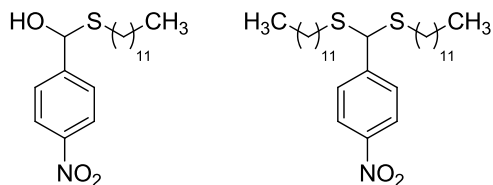


Figura 2.20. Especies intermedias observadas en la reacción entre la imidazolidinona **23** y 4-nitrobenzaldehído en CDCl_3 catalizada por 4-nitrofenol y dodecanotiol.

2.2.3. Estudios mecanísticos en deuterometanol

2.2.3.1. Reacción entre la imidazolidinona **23** y 4-nitrobenzaldehído

Los resultados anteriores ponen de manifiesto la necesidad de emplear un nucleófilo o un ácido para acelerar la reacción cuando se utiliza la imidazolidinona como reactivo. Probablemente, ambos aditivos sean capaces de promover la apertura de la imidazolidinona. Por tanto, resulta interesante estudiar la reactividad de dicha imidazolidinona en un disolvente como el metanol, que ya proporciona los grupos hidroxilo necesarios para acelerar el proceso. Para ello, llevamos a cabo la reacción entre la imidazolidinona **23** (0,5 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,5 M) en deuterometanol a 20 °C, observando la rápida formación de un equilibrio. Después de 14 horas se encuentra un 50 % de material de partida y un 50 % de producto (figura 2.21).

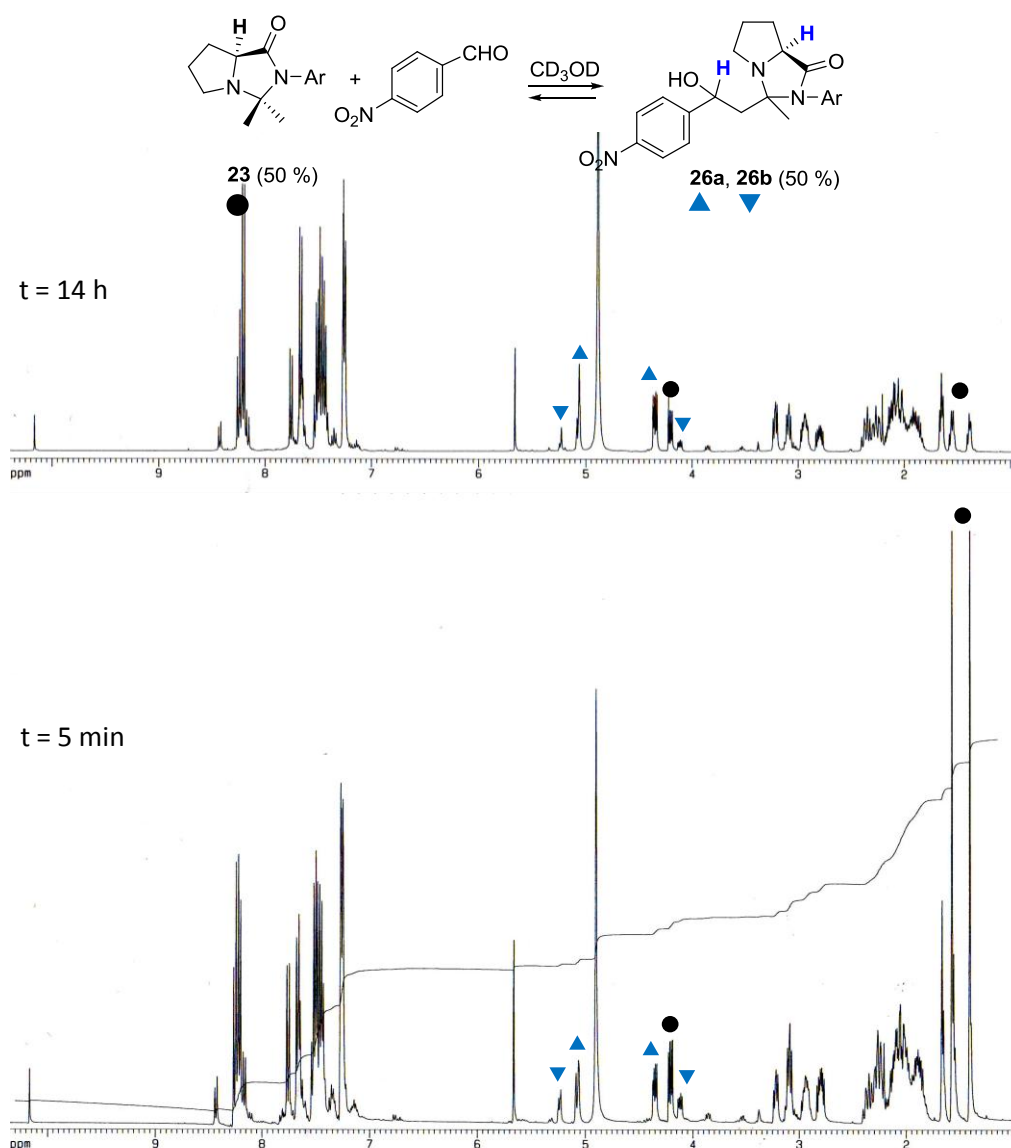


Figura 2.21. Reacción entre la imidazolidinona **23** (0,5 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,5 M) en deuterometanol después de 14 horas.

2.2.4. Reacción entre la imidazolidinona **30 y distintos aldehídos**

Pudimos comprobar que la naturaleza del aldehído afecta a este equilibrio, ya que se obtienen resultados distintos trabajando con aldehídos de distinta reactividad: 4-nitrobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído y *n*-butiraldehído. Empleamos la imidazolidinona **30**, derivada de la bis(trifluorometil)anilina, con el objetivo de comprobar, a su vez, si la reactividad de la misma era mayor que la de la imidazolidinona **23**.

Llevamos a cabo las reacciones en deuterometanol, de manera que pudo realizarse su monitorización por RMN ^1H , trabajando con concentraciones 0,25 M de la imidazolidinona **30** (figura 2.22) y 0,6 M de aldehído. En los espectros de RMN se observa que se produce reacción aldólica prácticamente tras mezclar los reactivos pero, tras alcanzar un equilibrio, se comienzan a formar imidazolidinonas del aldehído. El 4-nitrobenzaldehído es el aldehído que alcanza antes el equilibrio. Trabajando con butiraldehído no se observa reacción aldólica, sólo la formación de las imidazolidinonas del aldehído: primero la cinética y después la más estable termodinámicamente. Curiosamente, los trifluorometilos de la prolinamida no parecen ejercer un efecto apreciable en la velocidad de reacción respecto a los resultados obtenidos previamente para la imidazolidinona **23**.

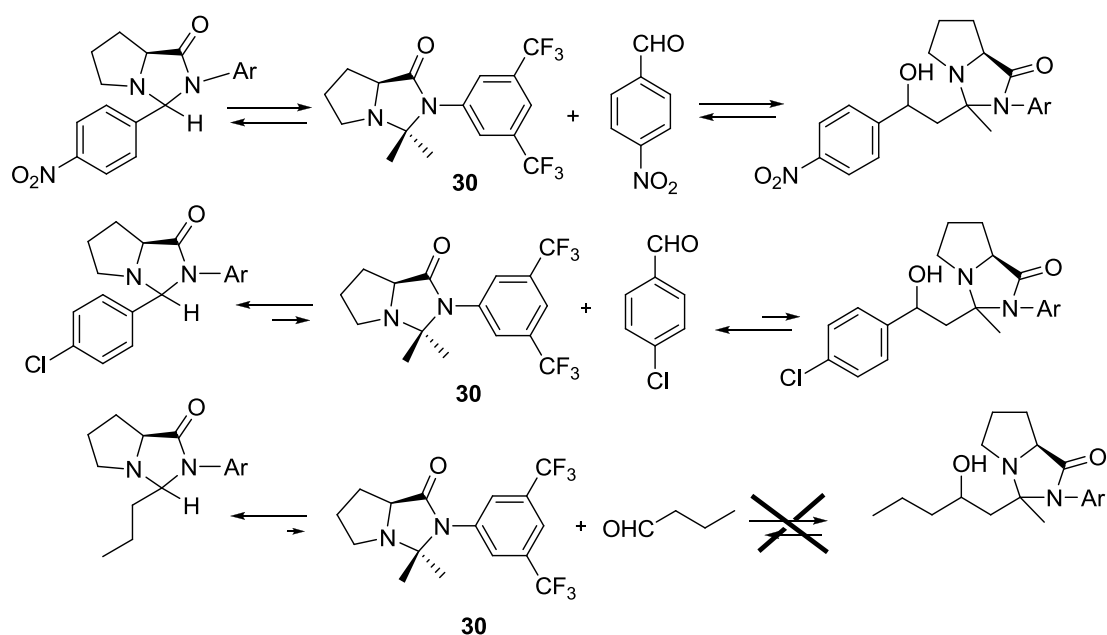


Figura 2.22. Reacciones entre la imidazolidinona **30** y distintos aldehídos en CD_3OD con el objetivo de estudiar la reactividad de los aldehídos en el equilibrio.

Estos experimentos ponen de manifiesto que la reacción aldólica entre la imidazolidinona **30** y distintos aldehídos es una reacción de equilibrio. El hecho de que éste se encuentre desplazado hacia uno u otro sentido depende enormemente de la reactividad del aldehído y del disolvente empleado. Como consecuencia, es probable que todos estos factores influyan decisivamente en el exceso enantiomérico del producto aldólico. Como se explica más adelante, el hecho de que la reacción de formación del enlace C-C sea un proceso de equilibrio provocará la racemización del producto aldol-imidazolidinona a no ser que esta reacción esté

seguida de otra irreversible que no afecte al centro quiral formado. La transcarbonilación de la imidazolidinona del producto es esta reacción irreversible, de modo que la obtención de excesos enantioméricos elevados requiere de condiciones en las que esta reacción tenga lugar rápidamente.

2.2.5. Estudios de racemización del aldol **25** en CDCl_3

Para comprobar esta hipótesis, decidimos hacer reaccionar el aldol enriquecido enantioméricamente **25** (1,0 M) con la prolinamida de la anilina **20** (1,0 M) en cloroformo deuterado, y seguir la evolución de la reacción con el tiempo. De esta manera pudimos estudiar la aparición de nuevos productos en el medio de reacción así como la posible variación del exceso enantiomérico (determinado por HPLC quiral, analizando una pequeña muestra del bruto de la reacción).

Los espectros de RMN ponen de manifiesto que se obtiene una mezcla de productos, debido a la reacción retroaldólica, pudiéndose observar las imidazolidinonas **23**, **24a,b** y **26a,b** e incluso acetona y 4-nitrobenzaldehído (figura 2.23) además de producirse la racemización del aldol inicial, como se refleja en la tabla 2.4.

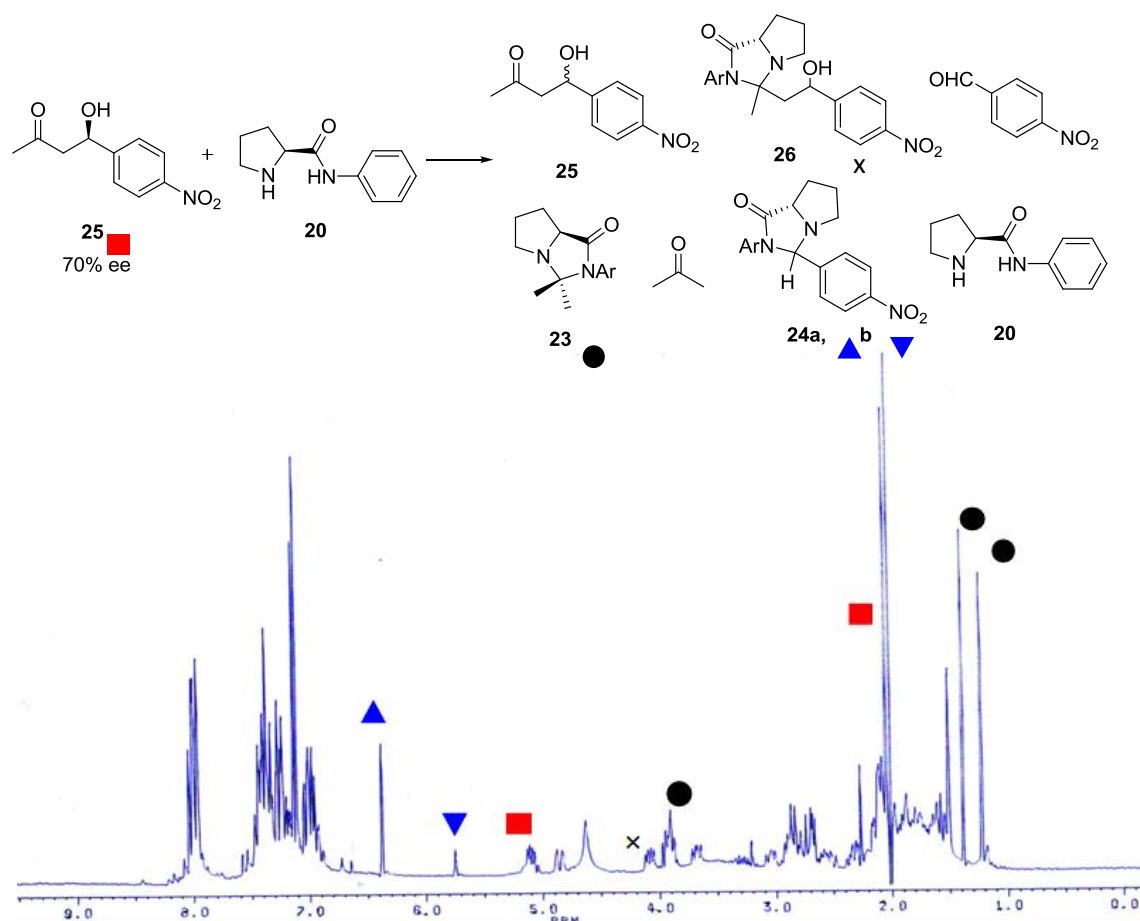


Figura 2.23. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción retroaldólica entre el aldol **25** enriquecido enantioméricamente y la prolinamida **20** después de 68 horas.

Tabla 2.4. Variación de la enantioselectividad en la reacción entre el aldol **25** (70 % ee) (1,0 M) y la prolinamida **20** (1,0 M) en CDCl₃.

entrada	t (min)	ee (%)
1	0	70
2	170	60
3	237	43
4	1188	6

Además, al llevar a cabo la reacción entre el aldol **25** racémico y la prolinamida **20** puede observarse la aparición de un exceso enantiomérico de hasta el 18 % en una primera fase de la reacción aunque, finalmente, al cabo de un largo período de reacción, el aldol vuelve a ser racémico. Este experimento confirma que uno de los aldoles reacciona más rápidamente con la prolinamida para generar la imidazolidinona correspondiente, que posteriormente conduce a la mezcla compleja de productos que se muestra en la figura 2.23.

Tabla 2.5. Variación de la enantioselectividad en la reacción entre el aldol **25** racémico (1,0 M) y la prolinamida **20** (1,0 M) en CDCl₃.

entrada	t (min)	ee (%)
1	0	0
2	14	1
3	66	8
4	144	18
5	4060	2

En realidad este resultado no es sorprendente si se tiene en cuenta la escasa fuerza motriz de las reacciones aldólicas. De hecho, al llevar a cabo la reacción entre la enamina **31** (0,16 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,16 M) en deuterocloroformo se observa la formación del aldol en los instantes iniciales, pero el producto final es el compuesto generado por la reacción de Mannich, en el que la presencia del fuerte enlace de carbonilo de la ciclohexanona hace que la reacción tenga fuerza motriz.

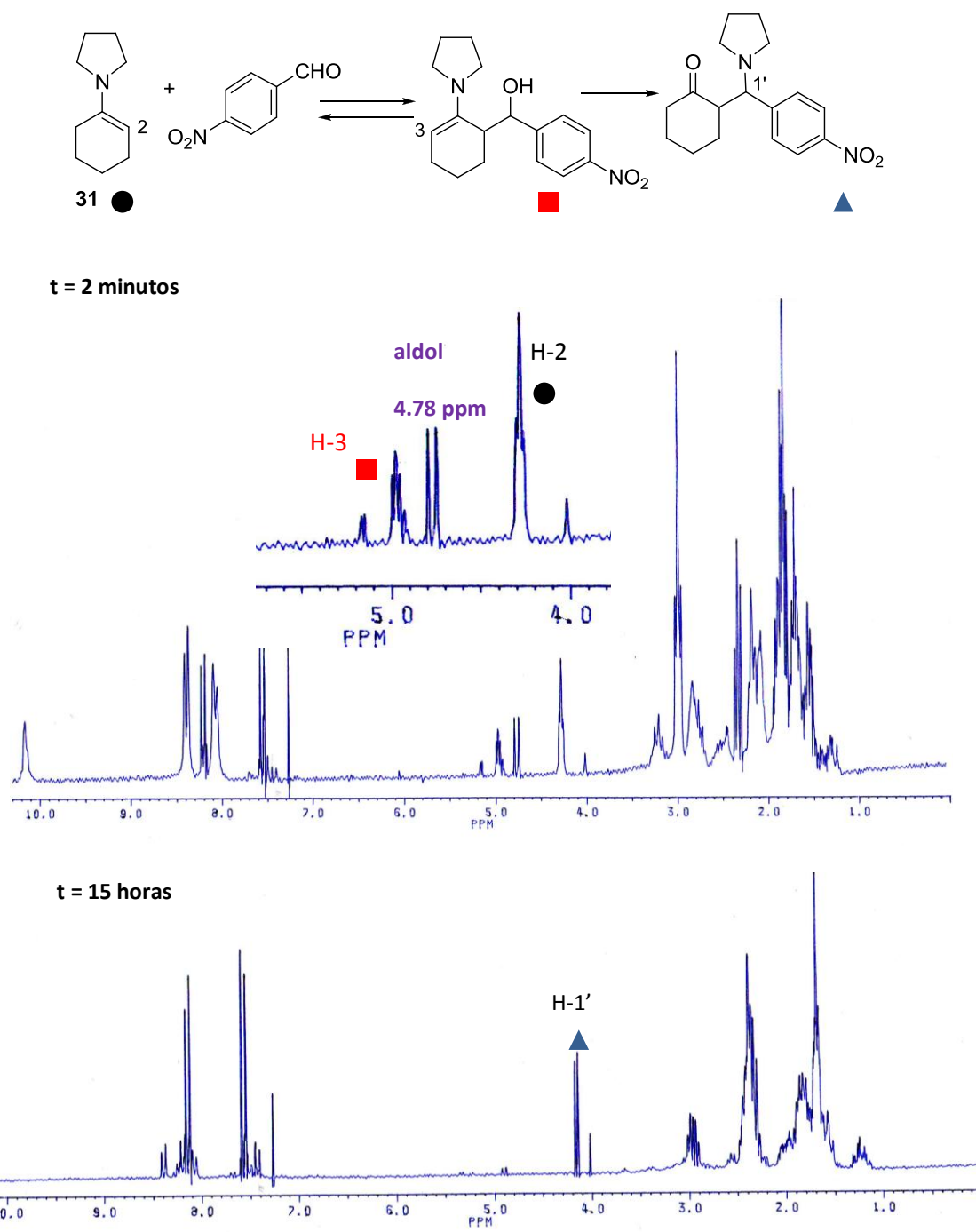


Figura 2.24. Espectro de RMN ^1H correspondiente a la reacción entre la enamina **31** (0,16 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,16 M) en CDCl_3 .

Este hecho podría explicar la ausencia de condensaciones aldólicas en los diferentes artículos de revisión sobre enaminas publicados hasta hace sólo unos años.⁸⁴ El notable éxito encontrado en la bibliografía actual corresponde a reacciones en las que la enamina se forma

⁸⁴ (a) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975-2050; (b) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363-3446.

en cantidades catalíticas y es siempre hidrolizada o sufre transcarbonilación inmediatamente después de la reacción aldólica.

2.2.6. Deuteración en CD₃OD: Mecanismo énico

Otra característica destacable de la reacción entre la imidazolidinona **23** (0,5 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,5 M) en deuterometanol fue el intercambio de deuterio: puede observarse en la forma e integral de las señales en RMN una gran incorporación de deuterio en el metilo de la imidazolidinona del aldol, mientras que el grado de deuteración fue inferior en el grupo metileno. Así, se aprecia como los metilos de las imidazolidinonas del aldol (**26a** y **b**) se encuentran parcialmente deuterados, mientras que el metileno no, ya que el protón H-2' de **26a** y **26b** se acopla con el CH₂, generándose en el espectro un doblete de dobletes. Si dicho metileno hubiera estado deuterado la señal de H-2' tendría que haber sido un singlete ancho, debido a que la constante de acoplamiento con el deuterio es mucho más pequeña que con el protón.

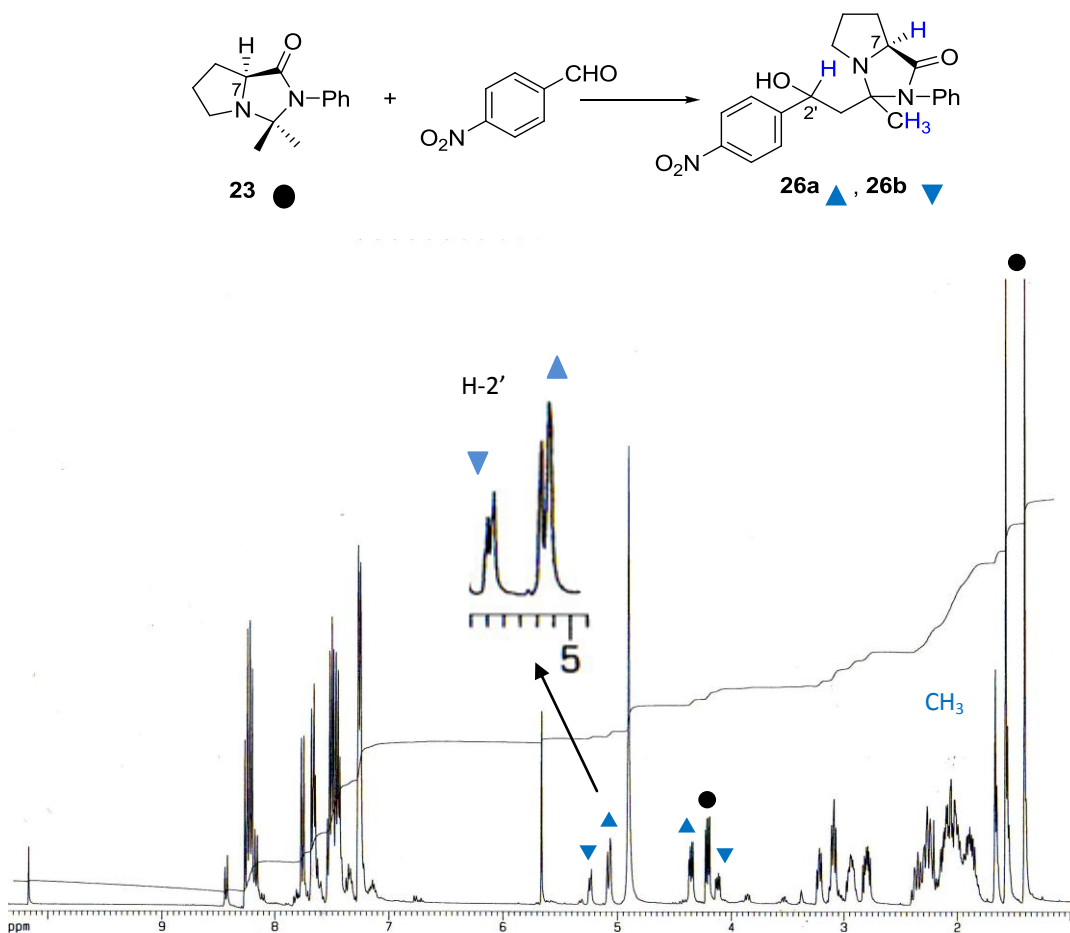


Figura 2.25. Espectro de RMN ¹H de la reacción entre la imidazolidinona **23** (0,5 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,5 M) en deuterometanol en el que se muestra el intercambio de deuterio en los metilos de la imidazolidinona.

Una posible explicación para esta incorporación selectiva del deuterio en el metilo de la cetona del aldol puede ser que durante la reacción se forme la enamina en el carbono α' , gracias a un mecanismo concertado tipo *énico*, en el que el NH de la prolinamida se limitaría a establecer un enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo del aldehído, estabilizando el estado de transición, tal como se muestra en la figura 2.26.

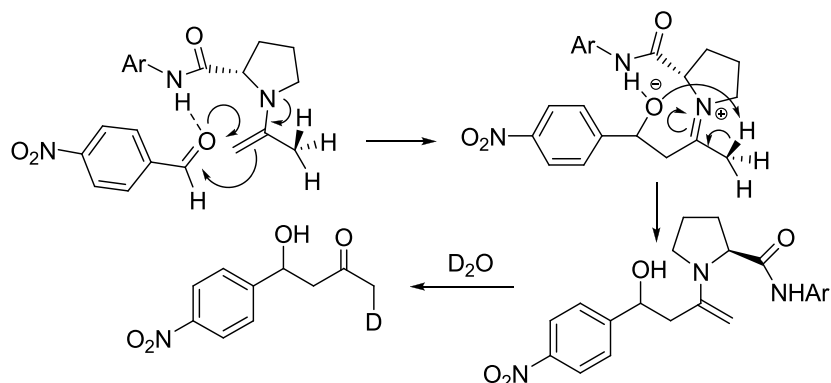


Figura 2.26. Posible mecanismo tipo *énico* para la reacción aldólica catalizada por prolinamidas.

2.2.7. Formación de la sal de iminio

Como ya se ha puesto de manifiesto en la tabla 2.1, la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20** produce excesos enantioméricos variables dependiendo de las condiciones de reacción, disolventes y aditivos empleados. Se ha demostrado también que la presencia de ácido influye decisivamente en la enantioselectividad. La formación de las imidazolidinonas **26a** y **26b** como intermedios de reacción en ausencia de ácido podría explicar los bajos excesos enantioméricos. Si dichas imidazolidinonas se encuentran en equilibrio con los materiales de partida y son ellas las que controlan la velocidad de reacción por ser el paso limitante la transcarbonilación o hidrólisis de estos compuestos, de acuerdo con el principio de Curtin-Hammett, serán ellas las que determinen los excesos enantioméricos obtenidos. Así, el producto aldólico inicial que se generaría con buena asistencia quiral en un principio, revertiría a los reactivos, perdiéndose parte de la enantioselectividad de los productos, como se puede observar en la representación esquemática de las energías de activación de la formación del enlace C-C y de la transcarbonilación o hidrólisis de las imidazolidinonas en la figura 2.27.

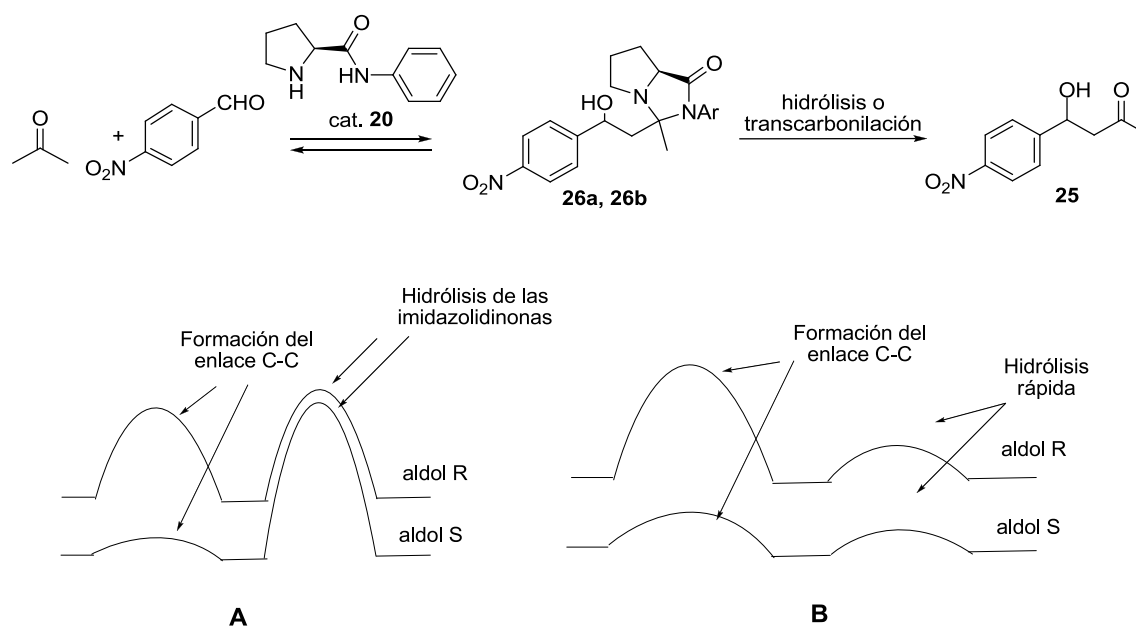


Figura 2.27. Las imidazolidinonas del aldol podrían actuar como intermedios en la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldeído catalizada por la prolinamida **20**. En la figura inferior se muestra un esquema del perfil de la energía de activación de la formación del enlace C-C y de la hidrólisis (o transcarbonylación) de las imidazolidinonas.

Dado que el catalizador no está diseñado para catalizar la hidrólisis (o transcarbonylación) de las imidazolidinonas, es de esperar la obtención de excesos enantioméricos pequeños. Por este motivo es importante que la hidrólisis (o transcarbonylación) de las imidazolidinonas sea rápida. La adición de un ácido como trifluoroacético, canforsulfónico o *p*-toluensulfónico podría solucionar este inconveniente, ya que bajo estas nuevas condiciones las imidazolidinonas no se acumulan en el medio de reacción. De hecho, al disolver la imidazolidinona **23** en CDCl_3 y añadir uno de estos tres ácidos pudo observarse la generación de la sal de iminio, además de la prolinamida protonada. Estos resultados ya han sido descritos por otros autores.⁸⁵

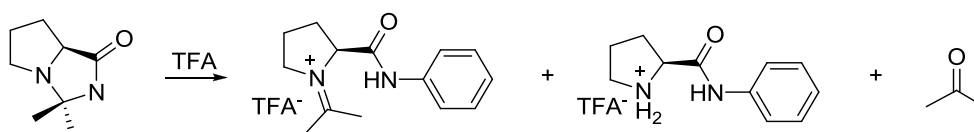


Figura 2.28. Sal de iminio y prolinamida protonada generadas a partir de la imidazolidinona **23** en CDCl_3 en presencia de TFA.

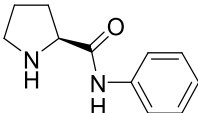
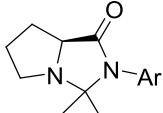
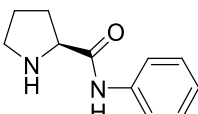
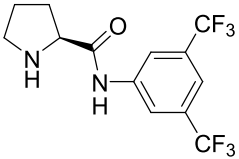
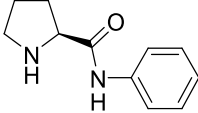
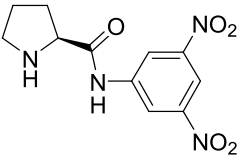

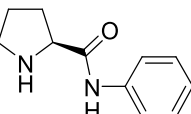
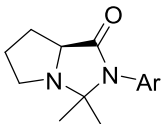


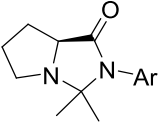
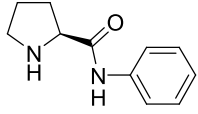

Sugerimos que la ausencia de imidazolidinonas en condiciones ácidas es debida a su bajo pK_a . Esto lo pudimos comprobar tras añadir ácido *p*-toluensulfónico a una mezcla de la prolinamida **20** y la imidazolidinona **23** en deuterocloroformo ya que, inicialmente, sólo se observó protonación en el nitrógeno de la prolinamida y, una vez que este compuesto estaba totalmente protonado, comenzó a protonarse la imidazolidinona.

⁸⁵ Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipinski, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964-970.

2.2.8. Medida de la acidez mediante valoraciones competitivas

Para intentar tener una idea del pK_a de la imidazolidinona llevamos a cabo varias valoraciones competitivas con distintos productos. Para ello se disuelven dos compuestos en $CDCl_3$ en un tubo de RMN y se van añadiendo cantidades crecientes de $pTsOH$ anhidro, haciendo un espectro de RMN 1H después de cada adición. La protonación del compuesto más básico provocará el desapantallamiento de sus señales. A medida que se añade más ácido comenzará la protonación del segundo compuesto, desplazando ahora sus señales a campos bajos en el espectro. A continuación, se representa gráficamente el desplazamiento sufrido por uno de los protones del compuesto más básico respecto al desplazamiento experimentado por el compuesto menos básico. El ajuste de estos puntos a una curva generada por un método de Monte Carlo permite obtener una constante competitiva entre las dos sustancias que nos dará una idea de la basicidad de un compuesto respecto al otro.

Tabla 2.6. Constantes competitivas obtenidas entre distintos compuestos, empleando imidazol, piridina y pirrolidina como referencia.

entrada	compuesto más básico	compuesto menos básico	constante competitiva
1			10000
2			1
3			1
4			1900
5			5,6
6			93
7			1,1

Los resultados obtenidos en la tabla anterior ponen de manifiesto la gran diferencia de basicidad existente entre la imidazolidinona **23** y la prolinamida **20**, siendo esta última mucho más básica. Además, la pirrolidina es, a su vez, mucho más básica que la prolinamida **20**, probablemente debido a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la amida y el N del anillo pirrolidínico. Otra característica llamativa es que la basicidad de la prolinamida prácticamente no cambia a pesar de la introducción de grupos atractores de electrones en el anillo aromático (entradas 2 y 3).

Para determinar la basicidad de la imidazolidinona **23** se hicieron valoraciones competitivas con compuestos de acidez conocida, como la piridina y el imidazol, encontrándose una relación con la piridina: $pK_a \text{ piridina} / pK_a \text{ imidazolidinona } 23 = 1,34$ mientras que con imidazol la relación fue prácticamente 1. En la figura 2.29 se observa una escala de basicidad aproximada entre los compuestos estudiados, situándose el más básico a la izquierda.

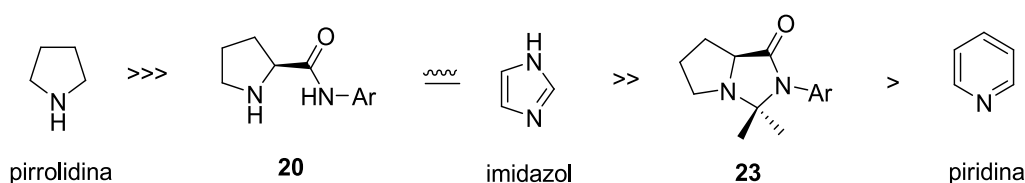


Figura 2.29. Escala de basicidad (en $CDCl_3$ a 20 °C) de diferentes compuestos, ordenados de mayor a menor basicidad de izquierda a derecha.

No hemos encontrado ninguna explicación que justifique la pequeña basicidad que presentan las imidazolidinonas, ya que no parece que presenten efectos anoméricos o algún otro tipo de efecto estereoelectrónico que demuestre que sean compuestos muchísimo menos básicos que la pirrolidina.

2.2.9. Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en condiciones catalíticas

Los estudios mecanísticos llevados a cabo hasta ahora ponen de manifiesto la necesidad de emplear un ácido o un nucleófilo en las reacciones aldólicas catalizadas por prolinamidas. Para comprobar la veracidad de esta afirmación en condiciones catalíticas decidimos llevar a cabo varios ensayos en la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida **20** empleando distintos aditivos. Como disolvente se empleó deuterioacetona, con el objetivo de analizar el progreso de la reacción por RMN. En la siguiente tabla se muestra la variación del exceso enantiomérico según las distintas condiciones de reacción:

Tabla 2.7. Excesos enantioméricos obtenidos al hacer reaccionar acetona deuterada (0,5 mL; 13,6 M) con 4-nitrobenzaldehído (0,68 M) empleando la prolinamida **20** como catalizador (10 % mol respecto al aldehído) con diferentes aditivos (% mol respecto al catalizador) a 20 °C.

entrada	aditivo (% mol)	ee (%)
1	-	10
2	H ₂ O (1990)	3-5
3	4-nitrofenol (100)	30
4	TFA (100)	62
5	TFA (100)+H ₂ O (1960)	46
6	TFA (100) a -19 °C	70
7	TFA (214)	22
8	TFA (86)	64
9	TFA (50)	62
10	Sin 20 , con TFA (10) ^a	-

^a En ausencia de **20**, y sólo con TFA, no hay reacción.

Los resultados obtenidos demuestran que la presencia de ácido es importante para obtener excesos enantioméricos elevados, alcanzándose 62 % ee cuando se emplea una concentración similar de TFA y de catalizador (entrada 4). La reducción de la temperatura de reacción provoca un aumento de la enantioselectividad, aunque a costa de reducir la velocidad de reacción (entrada 6). La presencia de 4-nitrofenol aumenta sólo ligeramente el exceso enantiomérico (entrada 3), mientras que el agua conduce al aldol prácticamente racémico (entrada 2). Se realizó, además, un ensayo en ausencia de catalizador y con 10 % mol de TFA (entrada 10), con el objetivo de comprobar si la sola presencia de ácido podía provocar la reacción aldólica y, con ello, la racemización del producto. Sin embargo, la presencia de ácido trifluoroacético como único catalizador no generó ninguna reacción.

Se estudiaron también otras prolinamidas cuyo NH poseía diferente acidez, tanto aromáticas (**12**, **20**, **32**, **33**), con distintos sustituyentes atractores de electrones, como alifáticas (**34**, **35**) (figura 2.30).

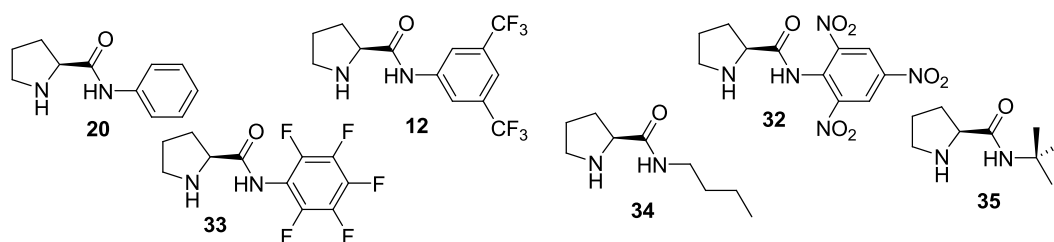


Figura 2.30. Prolinamidas empleadas como catalizadores (10 % mol) en la reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído.

Además, llevamos a cabo cada una de las reacciones con un equivalente de ácido trifluoroacético respecto al catalizador, y también en ausencia de ácido, para estudiar el efecto de éste tanto en la enantioselectividad como en la velocidad de reacción con los distintos catalizadores. Las condiciones de reacción fueron las anteriores: deuterioacetona como disolvente, 0,68 M de aldehído y 10 % mol de catalizador.

Tabla 2.8. Rendimientos y excesos enantioméricos (determinados por HPLC) obtenidos al llevar a cabo la reacción aldólica entre acetona deuterada (como disolvente, 13,6 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,68 M) con 10 % mol de catalizador.

entrada	catalizador	tiempo (h)	rendimiento (%)	ee (%)
1	20^a	70	21	10
2	20·TFA	5	21	61
3	12	12	31	2
4	12·TFA	11	35	65
5	32^b	2	>99	60
6	32·TFA	7	72	82
7	33^c	67	95	13
8	33·TFA	43	66	80
9	34^d	5	93	32
10	34·TFA	126	24	16
11	35^e	3	86	28
12	35·TFA	47	18	2

^a Resultados publicados con el mismo catalizador, ver referencias 78 y 81.

^b Resultados publicados con el mismo catalizador, ver referencia 80.

^c Resultados publicados con el mismo catalizador, ver referencia 79.

^d Resultados publicados con el mismo catalizador, ver referencia 86.

^e Resultados publicados con el mismo catalizador, ver referencia 78.

Los resultados obtenidos muestran nuevamente la necesidad del ácido para conseguir elevada enantioselectividad cuando se utilizan prolinamidas aromáticas. El efecto es bastante llamativo tanto con la prolinamida con grupos CF₃ **12**, en la que se produce un aumento del 2 al 65 % como con el catalizador derivado de pentafluoroanilina **33**, con un cambio del 13 al 80 % de exceso enantiomérico. El efecto del catalizador **20** es similar al obtenido con la prolinamida **12**, con dos grupos CF₃, en ambos casos se produce un aumento del exceso enantiomérico al emplear un equivalente de ácido, pero los valores no son muy elevados.

⁸⁶ Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2108-2119.

El caso de las prolinamidas no aromáticas es llamativo. Por una parte, la presencia de ácido trifluoroacético reduce la velocidad de reacción, al igual que en el caso de las prolinamidas aromáticas pero, al contrario que con las prolinamidas aromáticas, la enantioselectividad de la reacción se ve fuertemente reducida en presencia del ácido. En el caso de la prolinamida con el grupo butilo **34**, el exceso enantiomérico se reduce a la mitad, del 32 al 16 %. Para la prolinamida derivada de la *t*-butilamina **35**, el efecto es más dramático, puesto que el exceso enantiomérico disminuye del 28 % al 2 % en presencia de ácido. Esta prolinamida presenta, además, la característica de no formar imidazolidinonas en condiciones neutras, probablemente debido al impedimento estérico del grupo *t*-butilo.

Otro hecho que hay que tener en cuenta es que la presencia de ácido conduce a la aparición del producto de eliminación a partir del aldol **25**, mientras que la ausencia de ácido genera trazas del producto de doble condensación aldólica (figura 2.31).

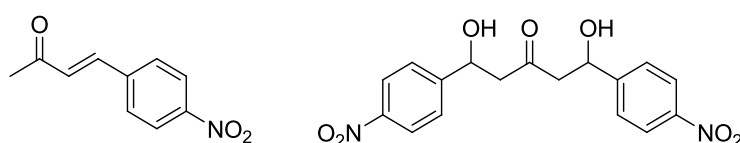


Figura 2.31. Otros productos que aparecen en la reacción aldólica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído.

2.2.10. Propuesta de mecanismo de reacción

Antes de proponer un mecanismo de reacción posible, decidimos estudiar el orden de la reacción de formación de la imidazolidinona de la acetona. Para ello, realizamos varios experimentos en los que variamos la concentración inicial de acetona (0,8 y 1,5 M), manteniendo fija la concentración de prolinamida **12** (0,2 M). Fuimos midiendo la conversión de aldol respecto al tiempo y, a continuación, realizamos una simulación a partir de esos datos de concentración (método de Euler), ajustando la constante de velocidad de forma que se aproximara lo mejor posible a los datos experimentales.

a) Reacción unimolecular en acetona y prolinamida.

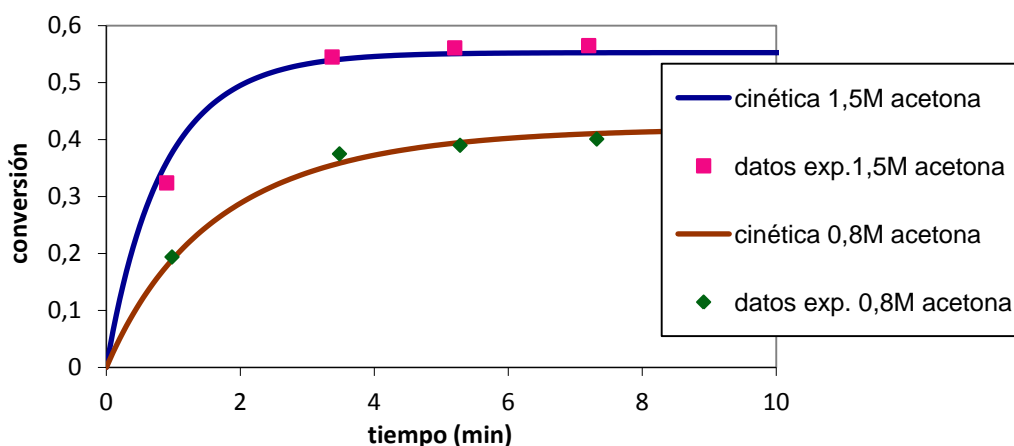


Gráfico 2.6. Reacción unimolecular en acetona y prolinamida, con una constante de velocidad $k = 0,8 M^{-1}min^{-1}$.

Puede observarse como la cinética predicha se ajusta muy bien a los datos experimentales para los dos valores de concentración.

b) Reacción bimolecular en acetona y unimolecular en prolinamida.

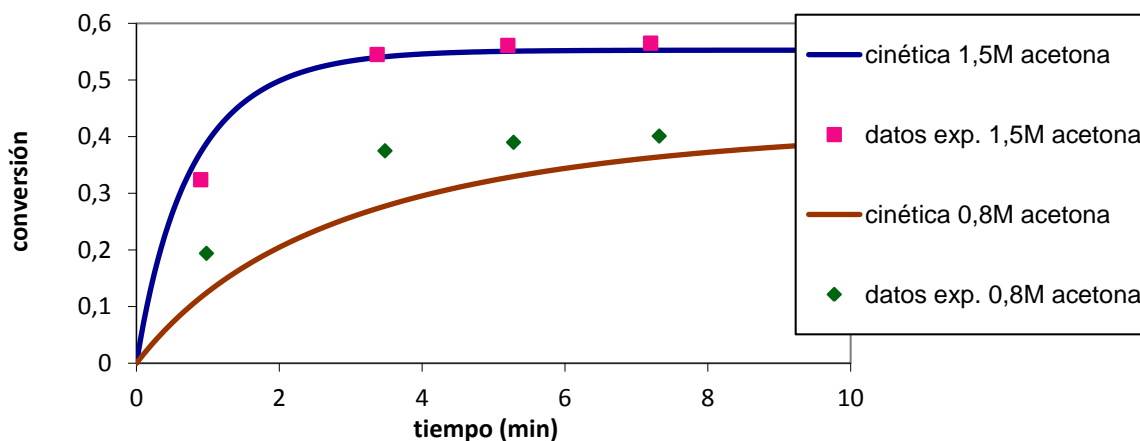


Gráfico 2.7. Reacción bimolecular en acetona y unimolecular en prolinamida, con una constante de velocidad $k = 0,6 M^{-2}min^{-1}$.

En este caso puede observarse como, aunque el ajuste de los datos experimentales a la cinética predicha concuerda bien para una concentración de acetona 1,5 M, dicho ajuste no se produce para 0,8 M trabajando con la misma constante de velocidad, por lo que podría deducirse que la reacción no es bimolecular en acetona.

c) Reacción unimolecular en acetona y bimolecular en prolinamida.

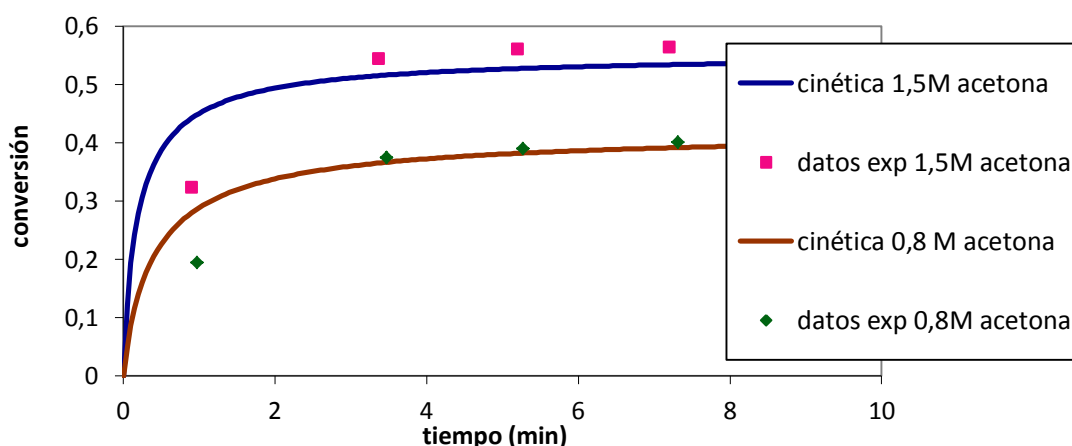


Gráfico 2.8. Reacción unimolecular en acetona y bimolecular en prolinamida, con una constante de velocidad $k = 14 \text{ M}^{-2} \text{ min}^{-1}$.

En este caso es imposible ajustar una curva que se aproxime a los puntos experimentales para ninguna de las dos concentraciones, por lo que podríamos resumir que a la vista de los resultados, la reacción tampoco sería bimolecular en la prolinamida.

Parece, por tanto, que la reacción es unimolecular en acetona y prolinamida.

A continuación, intentaremos justificar los experimentos de deuteración observados. En primer lugar, la reacción entre la prolinamida **20** y acetona deuterada generaría el producto de adición **36**, en un proceso lento. El compuesto **36** perdería una molécula de agua para generar la sal de iminio **37**, que se encuentra en equilibrio rápido con la enamina **38** y en equilibrio más lento con la imidazolidinona **23**, que es el compuesto que se acumula en el medio de reacción (figura 2.32).

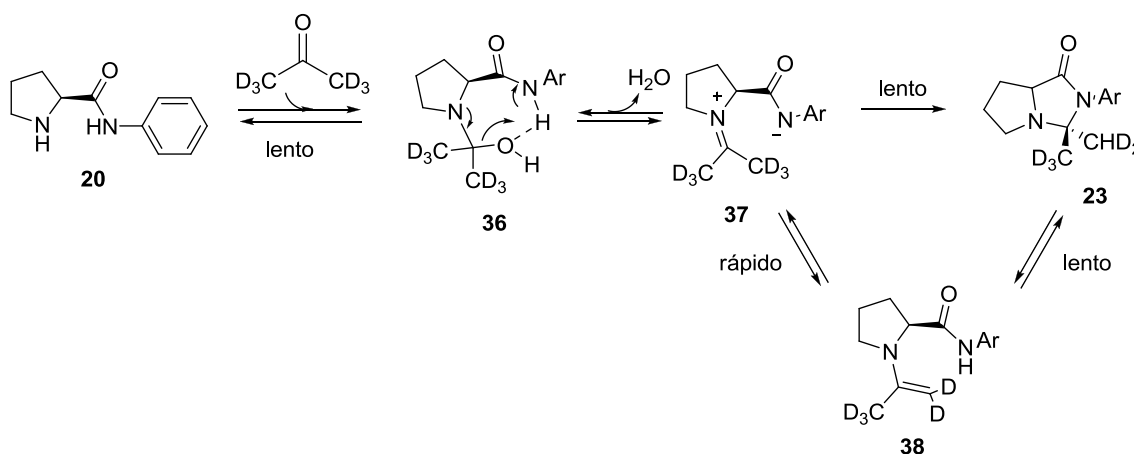


Figura 2.32. Equilibrio existente entre la prolinamida **20** y deuterioacetona.

El hecho de que seamos capaces de observar la incorporación de protones en los metilos deuterados de la deuterioacetona (ver espectros de la figura 2.16, página 84) podría explicarse si en la formación de la enamina interviene la molécula de agua que se produjo en la

formación de la sal de iminio **37**, de manera que esta molécula parcialmente deuterada, podría transportar un protón a los metilos de la deuterioacetona de la siguiente manera:

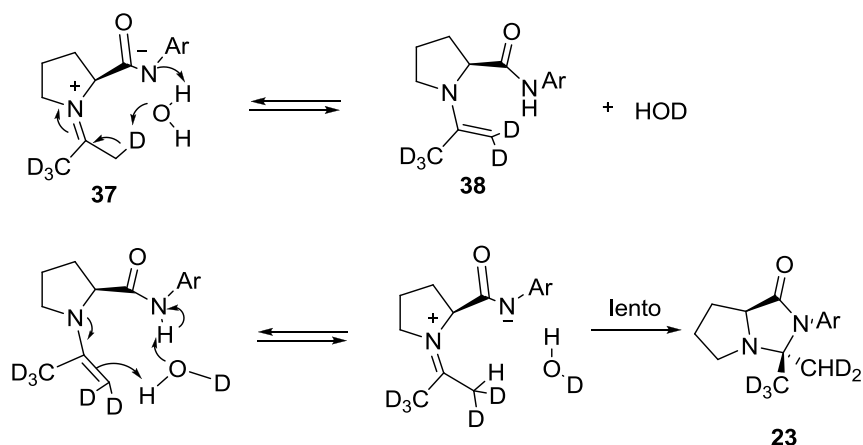


Figura 2.33. Formación de la enamina con la participación de una molécula de agua y posterior pérdida de deuterio en los metilos de la imidazolidinona.

Los experimentos llevados a cabo han puesto de manifiesto que la apertura de la imidazolidinona **23** se produce lentamente, sin embargo, la presencia de un nucleófilo o un ácido cataliza su apertura, provocando así que reaccione con un electrófilo como, por ejemplo, un aldehído. En el caso de la reacción llevada a cabo en CD₃OD pudimos observar, al principio de la reacción, deuteración en el metilo, pero no en el metileno, lo que explicamos con un mecanismo concertado tipo *énico*, después del cual el grupo metilo incorpora deuterios con la intervención de una molécula de CD₃OD.

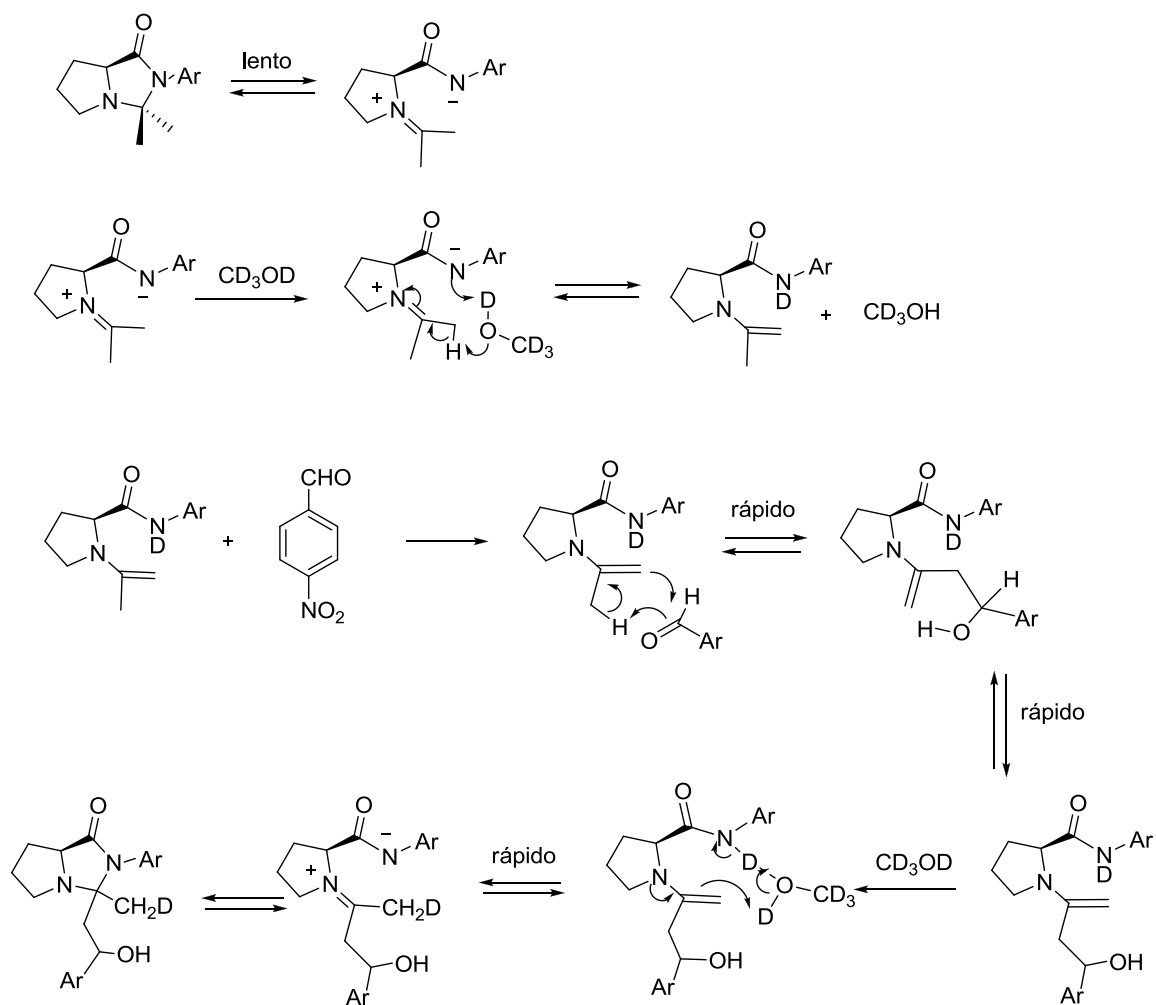


Figura 2.34. Formación de las imidazolidinonas **23a, b** en la reacción catalizada por CD_3OD y justificación de la deutерación en el metilo pero no en el metileno.

Aunque el mecanismo anterior no está completamente confirmado experimentalmente, creemos que es el más probable y, en todo caso, es muy distinto que el que se propone actualmente para la prolina, en el que no se contempla el mecanismo de tipo énico.

2.3. CONCLUSIONES

A lo largo de todo este capítulo se ha puesto de manifiesto la complejidad de una reacción aparentemente sencilla como la reacción aldólica. Esto explica los resultados tan dispares que habíamos encontrado en la bibliografía trabajando con los mismos catalizadores pero variando ligeramente las condiciones de reacción.

Un estudio detallado del mecanismo de reacción en diferentes disolventes ha revelado que se trata de una reacción de equilibrio en la que tiene lugar la formación de muchos compuestos intermedios: hemiaminales, aminaes e imidazolidinonas que modifican el equilibrio y la velocidad de reacción.

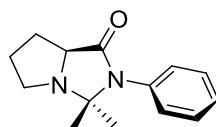
Aunque la participación de la enamina en la reacción ha quedado demostrada, obteniendo incluso su espectro de RMN (algo que no había sido descrito en la bibliografía), parece que la formación de imidazolidinonas diastereoméricas en los aldoles podría influir en el exceso enantiomérico de la reacción, puesto que al poseer diferente estabilidad se hidrolizan a distinta velocidad y es esta hidrólisis la que controla el exceso enantiomérico de la reacción.

Para solucionar este problema se ha comprobado que es necesaria la presencia de nucleófilos o ácidos que promuevan la apertura de las imidazolidinonas, de tal forma que, empleando las condiciones adecuadas, se ha conseguido alcanzar un exceso enantiomérico del 82 % en la reacción organocatalizada entre acetona y 4-nitrobenzaldehído.

2.4. EXPERIMENTAL

- Las prolinamidas **20**,^{78,80,87} **27**,⁸⁰ **32**^{79,88} y **33**⁸⁰ son compuestos conocidos que se prepararon según el procedimiento experimental descrito en el capítulo 1, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas con los datos existentes en la bibliografía.

- (**S**)-**3,3-dimetil-2-fenilhexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona (23)**



La prolinamida **20** (1,27 g; 6,68 mmol) se disuelve en acetona (10,0 mL) y se añaden Na₂SO₄ o K₂CO₃ anhidro (1,0 g). La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtra para eliminar las sales. Se evapora la acetona para obtener 1,13 g de un sólido (74 % de rendimiento) que se purifica por cristalización en acetona.

$[\alpha]_D^{25} = +46$ ($c = 0,98$; CHCl₃).

P. f.: 89-92 °C.

RMN ¹H (CD₃COCD₃) δ (ppm): 1,72 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 2,13 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 3,05 (m, 1H); 3,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,36 (dd, $J = 4,6$ y $9,6$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,72 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 7,82 (t, $J = 8$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (CD₃COCD₃) δ (ppm): 23,1 (CH₃); 25,3 (CH₂); 26,0 (CH₂); 27,8 (CH₃); 48,6 (CH₂); 63,4 (CH); 80,6 (C); 127,5 (CH x 2); 129,1 (CH x 3); 137,7 (C); 175,6 (C).

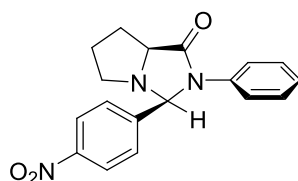
IR (nujol, cm⁻¹): 3059, 1690, 1378, 717.

HRMS (ESI): 253,1316 (M + Na)⁺, calculado para C₁₄H₁₈N₂ONa 253,1311.

⁸⁷ (a) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285-9289; (b) Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y.-A.; Park, H.-J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045-5048.

⁸⁸ Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402-2406.

- (3*S*,7*aS*)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilhexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-ona (**24a**)



En CDCl₃ (0,5 mL) se disuelve 4-nitrobenzaldehído (72 mg; 0,48 mmol) junto con la prolinamida **20** (94,7 mg; 0,50 mmol). El avance de la reacción puede controlarse por RMN ¹H. Después de 9 días se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se recrystaliza en CH₂Cl₂/undecano.

[α]_D²⁵ = +16,9 (c = 0,95; CHCl₃).

P. f.: 71-72 °C.

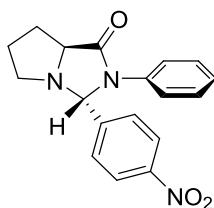
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,79 (m, 2H); 2,29 (m, 3H); 2,40 (m, 1H); 4,03 (dd, *J* = 3,4 y 8,4 Hz, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,28 (m, 4H); 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 25,1 (CH₂); 27,2 (CH₂); 49,2 (CH₂); 65,9 (CH); 78,2 (CH); 122,2 (CH x 2); 124,0 (CH x 2); 125,7 (CH); 129,2 (CH x 2); 129,6 (CH x 2); 137,2 (C); 141,9 (C); 148,3 (C); 176,7 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 1703, 1599, 1346, 729.

HRMS (ESI): 346,1174 (M + Na)⁺, calculado para C₁₈H₁₇N₃O₃Na 346,1168.

- (3*R*,7*aS*)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilhexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-ona (**24b**)



Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (0,42 g; 2,78 mmol) y la prolinamida **20** (0,52 g; 2,74 mmol) en ácido acético glacial (1,0 mL) y se calienta a 75-80 °C durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción se trata con una disolución acuosa de carbonato sódico (4 %) y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. El compuesto obtenido se purifica por recrystalización (CH₂Cl₂/undecano) para obtener el compuesto **24b** como sólido blanco con un 95 % de rendimiento.

$[\alpha]_D^{25} = -19,2$ ($c = 1,2$; CHCl_3).

P. f.: 159-161 °C.

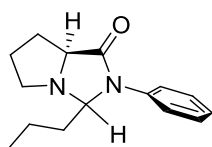
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,92 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,92 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 5,77 (s, 1H); 7,13 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 25,1 (CH_2); 27,9 (CH_2); 56,5 (CH_2); 64,7 (CH); 82,9 (CH); 121,5 (CH x 2); 124,5 (CH x 2); 125,9 (CH); 127,5 (CH x 2); 129,5 (CH x 2); 137,3 (C); 146,8 (C); 148,1 (C); 174,8 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3072, 1696, 1339, 827, 762.

HRMS (ESI): 324,1347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ 346,1343.

- (7a*S*)-2-fenil-3-propilhexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-ona (**29b**)



En ácido acético glacial (0,14 mL) se disuelve la prolinamida **20** (0,14 g; 0,74 mmol) y butiraldehído (0,28 mL; 3,10 mmol) y se calienta a 70-80 °C. Después, la disolución se neutraliza con carbonato sódico saturado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /acetato de etilo) obteniendo la imidazolidinona **29b** como un aceite amarillo pálido con un 80 % de rendimiento.

$[\alpha]_D^{25} = -31,4$ ($c = 2,5$; CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,51 (m, 3H); 1,83 (m, 2H); 2,10 (m, 3H); 2,70 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,98 (dd, $J = 4,7$ y 8,8 Hz, 1H); 4,71 (dd, $J = 3,4$ y 7,3 Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 8$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

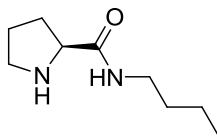
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 14,0 (CH_3); 18,4 (CH_2); 25,2 (CH_2); 27,9 (CH_2); 36,8 (CH_2); 56,7 (CH_2); 65,3 (CH); 82,7 (CH); 122,7 (CH x 2); 125,8 (CH); 129,4 (CH x 2); 137,3 (C); 174,3 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3059, 1696, 1488, 786.

HRMS (ESI): 245,1651 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 245,1648.

- Los compuestos **31**,⁸⁹ **35**⁷⁸ se prepararon de acuerdo al procedimiento experimental descrito en la bibliografía, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.

- **(S)-N-butilpirrolidin-2-carboxamida (34)**



Se disuelve el éster butílico de la prolina **15**⁹⁰ (0,5 g; 2,92 mmol) en butilamina (1,0 mL; 10,12 mmol) y se deja reaccionar durante 14 horas. A continuación se evapora a presión reducida la butilamina obteniéndose 450 mg de un aceite amarillo pálido, con un rendimiento del 91 %.

Los datos experimentales y espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁸⁶

Condiciones de reacción

- Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído

Reacción aldólica en deuterocloroformo: Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (75,28 mg; 0,5 mmol), la prolinamida **20** (94,15 mg; 0,5 mmol) y acetona (0,037 mL; 0,5 mmol) en CDCl₃ (0,463 mL) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ¹H.

Reacción aldólica en deutoacetona: Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (60,65 mg; 0,4 mmol) y la prolinamida **20** (76,55 mg; 0,4 mmol) en CD₃COCD₃ (0,4 mL; 5,44 mmol) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ¹H.

- Reacción entre la imidazolidinona 23 y 4-nitrobenzaldehído

Reacción aldólica en deuterometanol: Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (37,75 mg; 0,25 mmol) y la imidazolidinona **23** (57,50 mg; 0,25 mmol) en deuterometanol (0,5 mL) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ¹H.

Reacción aldólica en deutoacetona: Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (76,45 mg; 0,51 mmol) y la imidazolidinona **23** (116,83 mg; 0,51 mmol) en deutoacetona (0,5 mL) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ¹H.

⁸⁹ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

⁹⁰ El compuesto **15** se preparó en el capítulo anterior.

- Reacción entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en presencia de ácido trifluoroacético catalizado por los compuestos 12, 20, 32-35

Se disuelve 4-nitrobenzaldehído (51,3 mg; 0,34 mmol), el catalizador (0,034 mmol) y ácido trifluoroacético (2,6 μ L; 0,034 mmol) en deuteroacetona (0,5 mL) a temperatura ambiente. La reacción puede monitorizarse por RMN ^1H y los excesos enantioméricos se determinan por HPLC sobre la mezcla de reacción.

- Reacción entre butiraldehído y la prolinamida 20

Se disuelve la prolinamida **20** (9,58 mg; 0,05 mmol) y butiraldehído (4,5 mL; 0,05 mmol) en CDCl_3 (0,5 mL) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ^1H .

- Reacción entre la enamina 31 y 4-nitrobenzaldehído

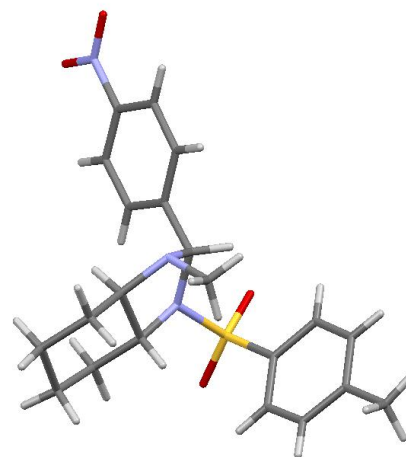
La enamina **31** (11,25 mg; 0,075 mmol) y 4-nitrobenzaldehído (11,33 mg; 0,075 mmol) se disuelven en CDCl_3 (0,45 mL) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción puede seguirse por RMN ^1H .



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 3: Organocatalizadores derivados de trans-
1,2-ciclohexanodiamina***



3.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los buenos resultados obtenidos con las prolinamidas descritas en el primer capítulo, creímos que sería posible mejorarlos. Las estructuras de rayos X de varias prolinamidas descritas en la bibliografía⁹¹ muestran que existe un enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidínico y el NH ácido de la amida de unos 2,6 Å (distancia heteroátomo-heteroátomo, figura 3.1).

Según la clasificación de enlaces de hidrógeno llevada a cabo por Jeffrey,⁹² se trataría de enlaces de hidrógeno entre moderados y fuertes.

Tabla 3.1. Clasificación de enlaces de hidrógeno realizada por Jeffrey.

	Fuerte	Moderado	Débil
Distancia dador-aceptor (Å)	2,2-2,5	2,5-3,2	3,2-4,0
Energía (kcal/mol)	40-14	15-4	<4
Tipo de enlace	Preferentemente covalente	Preferentemente electrostático	Electrostático

⁹¹ (a) Pieczonka, A. M.; Mloston, G.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1521-1530;

(b) Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739-748.

⁹² Jeffrey, G. A. *An introduction to hydrogen bonding*; Oxford University Press: New York, 1997.

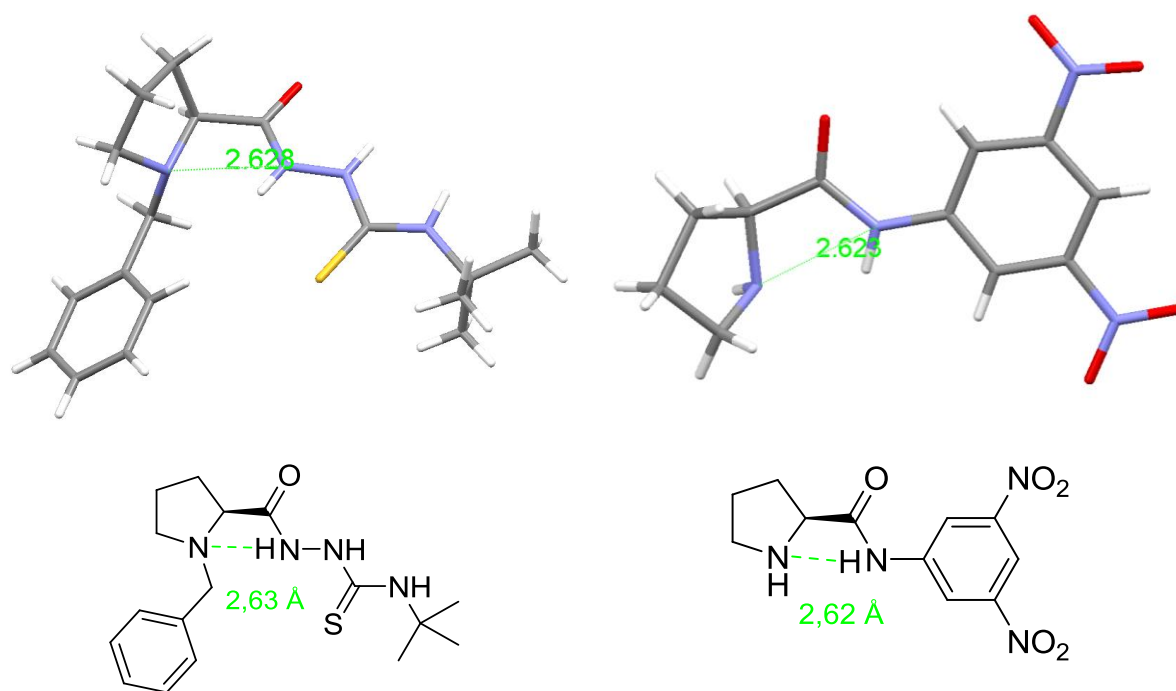


Figura 3.1. Estructura de rayos X de varias prolinamidas descritas en la bibliografía donde se puede observar la formación de un enlace de hidrógeno moderado entre el NH de la amida y el N del anillo pirrolidínico.

Nuestros resultados experimentales muestran también que las prolinamidas son mucho menos básicas que la pirrolidina (capítulo 2, tabla 2.6). Si el nitrógeno de la prolina es todavía más básico, el enlace de hidrógeno intramolecular puede explicar bien este efecto, ya que la protonación del nitrógeno pirrolidínico en la prolinamida conllevaría la pérdida del enlace de hidrógeno intramolecular. Puesto que la prolinamida pierde basicidad debido al enlace de hidrógeno, cabe esperar que también pierda mucha nucleofilia y que, en consecuencia, sea un catalizador mucho más pobre que una amina que carezca de enlace de hidrógeno. En consecuencia, podríamos mejorar los resultados con nuevos catalizadores en los que no existiera dicho enlace de hidrógeno intramolecular. Una primera búsqueda bibliográfica nos condujo a los derivados de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina. En éstos, los dos grupos amino ocupan posiciones ecuatoriales en el anillo ciclohexánico, que hacen que estén posicionados por encima y por debajo del plano del ciclohexano; en estas condiciones, la distancia entre ambos grupos amino dificulta la formación del enlace de hidrógeno.

La distancia entre ambos grupos amino depende mucho del derivado de la ciclohexanodiamina que se elija, pero siempre es superior a la existente en el caso de las prolinamidas. En la figura 3.2 se observa la estructura de rayos X del catalizador de Takemoto,⁹³ catalizador bifuncional para adiciones de Michael, basado en una *trans*-1,2-ciclohexanodiamina quiral que actúa como base y una tiourea que interviene activando el electrófilo.

⁹³ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.

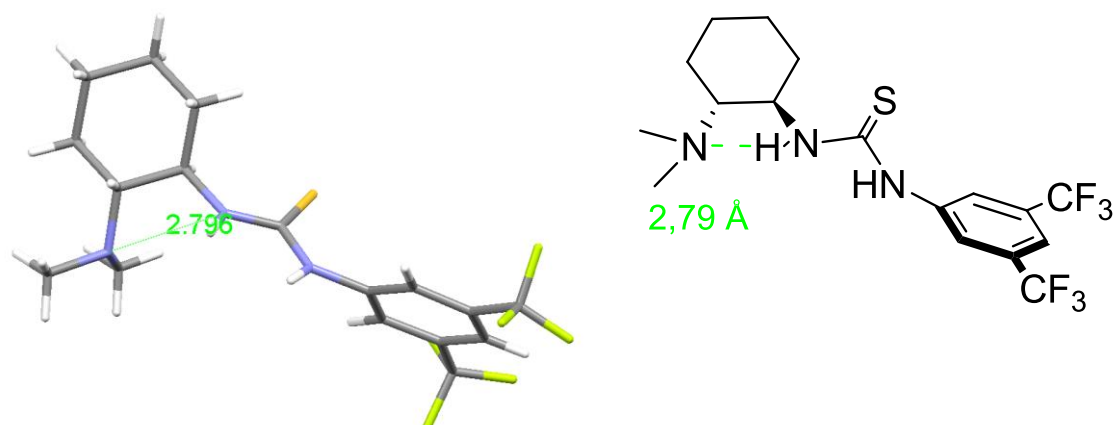


Figura 3.2. Estructura de rayos X del catalizador de Takemoto en la que se muestra el enlace de hidrógeno intramolecular entre uno de los NHs de la tiourea y el N dimetilado de la ciclohexanodiamina.

Otros derivados de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina han mostrado enlaces de hidrógeno todavía más débiles, con distancias heteroátomo-heteroátomo cercanas a 3 Å, como se puede observar en la figura 3.3.⁹⁴

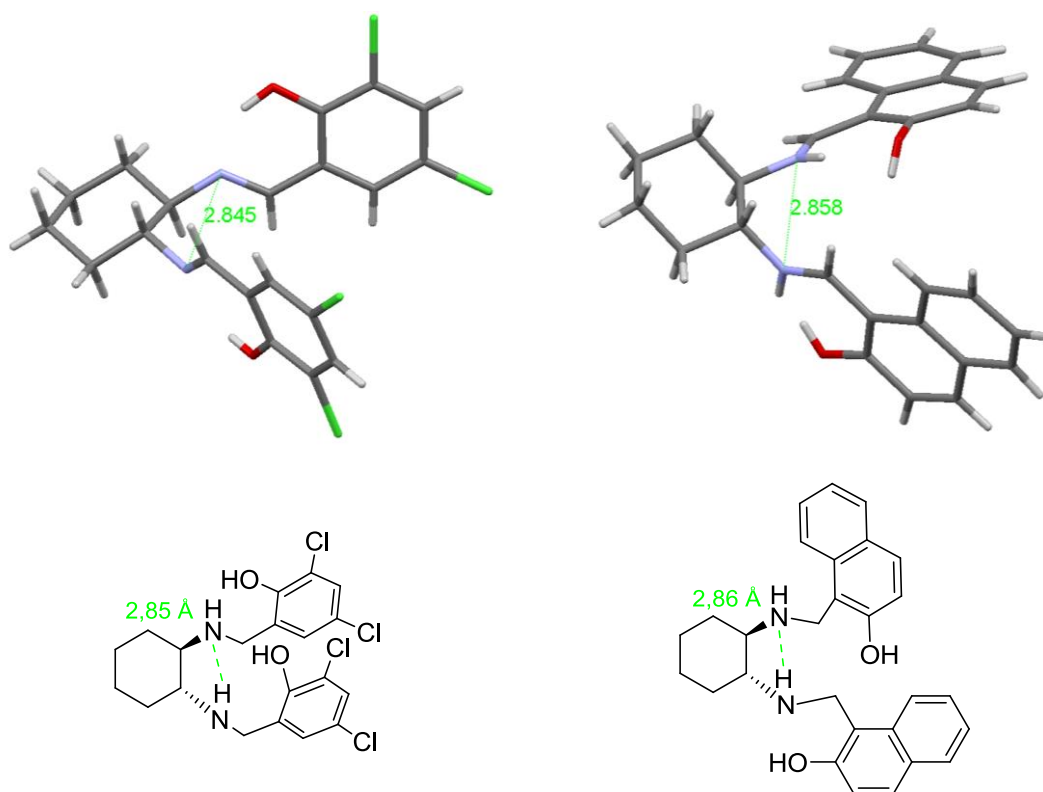


Figura 3.3. Estructuras de rayos X de derivados de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina con enlaces de hidrógeno intramoleculares cercanos a 3 Å.

⁹⁴ (a) Hadjoudis, E.; Rontoyianni, A.; Ambroziak, K.; Dziembowska, T.; Mavridis, I. M. *J. Photochem. Photobiol., A* **2004**, *162*, 521-530; (b) Galland, A.; Dupray, V.; Lafontaine, A.; Berton, B.; Sanselme, M.; Atmani, H.; Coquerel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2212-2217; (c) Kwit, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, U.; Gawronski, J.; Khlebnikov, A. F.; Kozhushkov, S. I.; Rauch, K.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8688-8695.

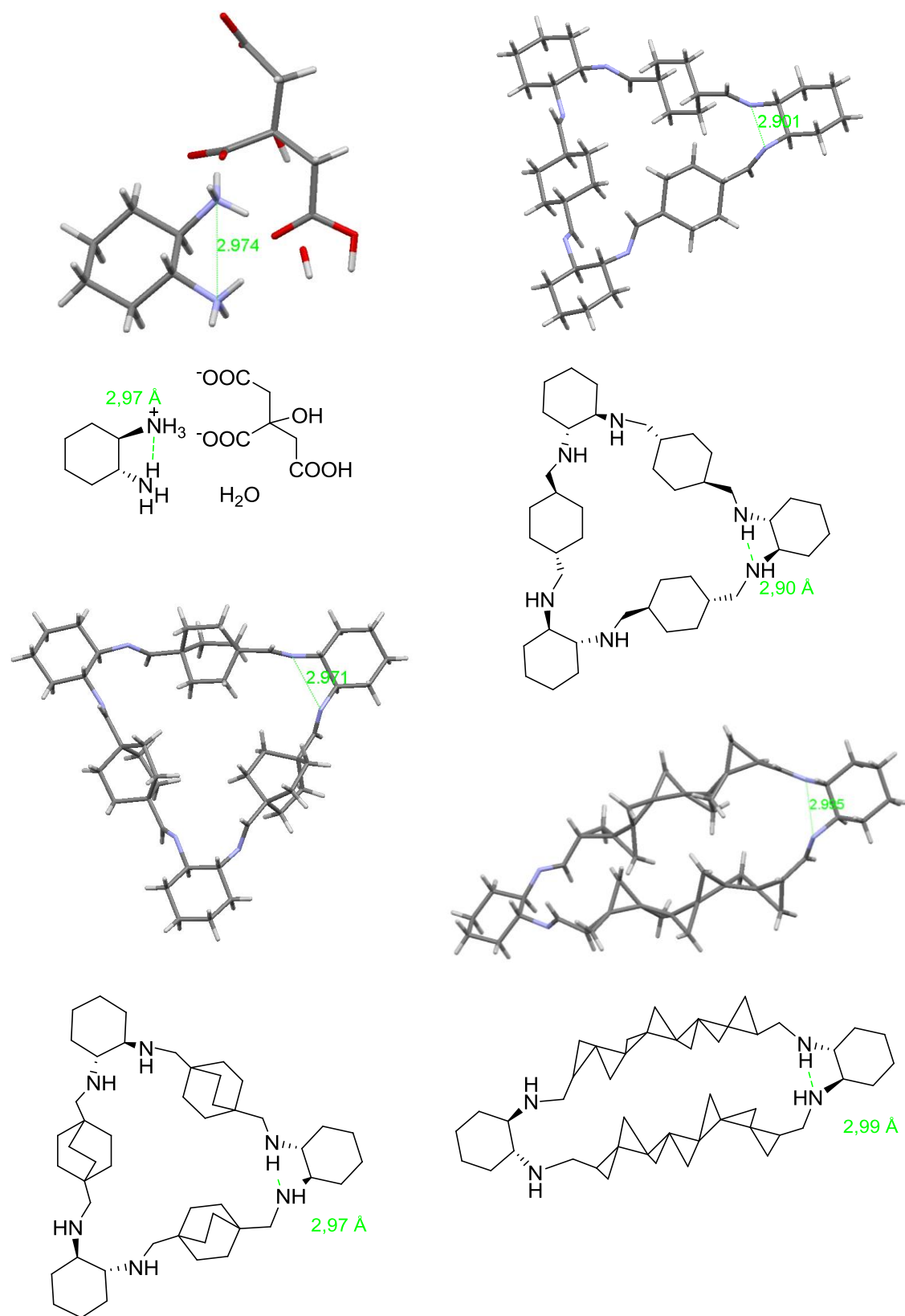


Figura 3.3. (Continuación) Estructuras de rayos X de derivados de trans-1,2-ciclohexanodiamina con enlaces de hidrógeno intramoleculares cercanos a 3 Å.

Las estructuras anteriores ponen de manifiesto que el fragmento de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina puede ser un buen punto de partida para diseñar nuevos organocatalizadores para reacciones aldólicas.

El catalizador de Takemoto no es, sin embargo, útil para condensaciones aldólicas vía enamina, puesto que al encontrarse el grupo amino doblemente metilado, no puede formar una enamina con el grupo carbonilo dador. Sin embargo, sí que sería atractivo dejar un grupo amino de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina sin metilar, mientras que el otro se podría acilar con diferentes grupos, con el objetivo de estudiar la influencia de la acidez del NH o poder incluir en esta parte de la molécula un agujero oxianiónico. En realidad, la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina ha sido ampliamente explotada como fuente de quiralidad en muchas reacciones orgánicas,⁹⁵ habiéndose preparado multitud de catalizadores bifuncionales que, al igual que el catalizador de Takemoto, combinan un grupo amino quiral con otra funcionalidad (tiourea, urea, sulfonamida, etc.).

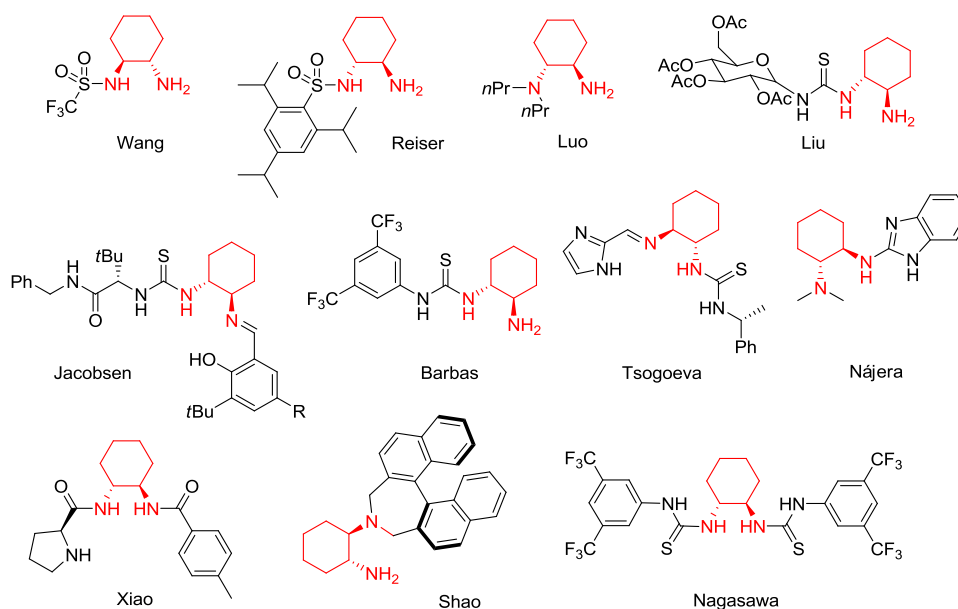


Figura 3.4. Algunos organocatalizadores derivados de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina.

⁹⁵ (a) Xue, F.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2194-2198; (b) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366-6370; (c) Uehara, H.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9848-9852; (d) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451-1453; (e) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 477-480; (f) Rasappan, R.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305-1308; (g) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1-13; (h) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074-3075; (i) Mei, K.; Jin, M.; Zhang, S.; Li, P.; Liu, W.; Chen, X.; Xue, F.; Duan, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2864-2867; (j) Wang, J.; Wang, X.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 1751-1753; (k) Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402-1409; (l) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170-7171; (m) Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923-925; (n) Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995-5000; (o) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Gomez-Bengoa, E.; Najera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163-6168; (p) Chen, J.-R.; Lu, H.-H.; Li, X.-Y.; Cheng, L.; Wan, J.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543-4545; (q) Peng, F.-Z.; Shao, Z.-H.; Pu, X.-W.; Zhang, H.-B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2199-2204; (r) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592; (s) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takagi, R.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9423-9429.

Aunque la formación de enlaces amida por reacción de aminas con cloruros de ácido es un procedimiento común en síntesis orgánica, la monoacilación de diaminas simétricas con alto rendimiento puede ser, en algunos casos, un proceso difícil, puesto que requieren una estrategia que depende de la monoacilación selectiva de uno de los grupos amino.⁹⁶ Una estequiometría 1:1 de diamina y agente acilante produce estadísticamente un 50 % de la monoamida deseada, un 25 % de la diamida y un 25 % de la diamina de partida (siempre que la nucleofilia del segundo NH₂ no se vea afectada porque el primer NH₂ esté acilado o no), lo que es aceptable sintéticamente si los tres compuestos son fáciles de separar y el agente acilante es barato. Por otra parte, en casos donde la diamina es un compuesto barato y volátil o fácilmente separable, la utilización de un gran exceso de este compuesto debería incrementar el rendimiento de monoamida. Sin embargo, debido a que la segunda reacción de acilación puede ser más rápida que la primera, el empleo de un exceso de diamina (a veces incluso como disolvente) produce mayoritariamente el producto diacilado.⁹⁷ Varias hipótesis se han propuesto para explicar este hecho, como una mezcla ineficiente de los reactivos (el producto monoacilado es más soluble que la diamina y se acila más fácilmente que ésta) o catálisis intramolecular por el primer grupo amida formado.

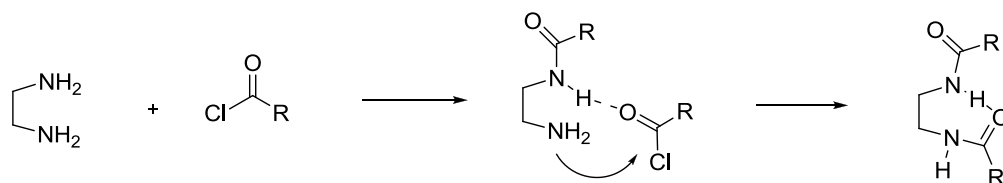


Figura 3.5. Catálisis intramolecular del primer grupo amida que favorecería la segunda acilación.

Sin embargo, ha sido posible efectuar la monoacilación trabajando con compuestos con menor reactividad como ésteres o carbonatos,⁹⁸ empleando efectos de agregación⁹⁹ o haciendo uso de impedimento estereo¹⁰⁰ aunque, a veces, como en este último caso, se requieren pasos adicionales de síntesis (figura 3.6).

⁹⁶ Jacobson, A. R.; Makris, A. N.; Sayre, L. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2592-2594.

⁹⁷ (a) Bergeron, R. J.; Garlich, J. R.; Stolorowich, N. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2997-3001; (b) Stoutland, O.; Helgen, L.; Agre, C. L. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 818-820; (c) Moore, T. S.; Boyle, M.; Thorn, V. M. *J. Chem. Soc.* **1929**, 39-51; (d) Lawson, W. B.; Leafer, M. D., Jr.; Tewes, A.; Rao, G. J. S. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1968**, *349*, 251-262; (e) Stahl, G. L.; Walter, R.; Smith, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285-2286.

⁹⁸ Tang, W.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6003-6006.

⁹⁹ Muñoz, F. M.; Simón, L.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 790-793.

¹⁰⁰ Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7807-7813.

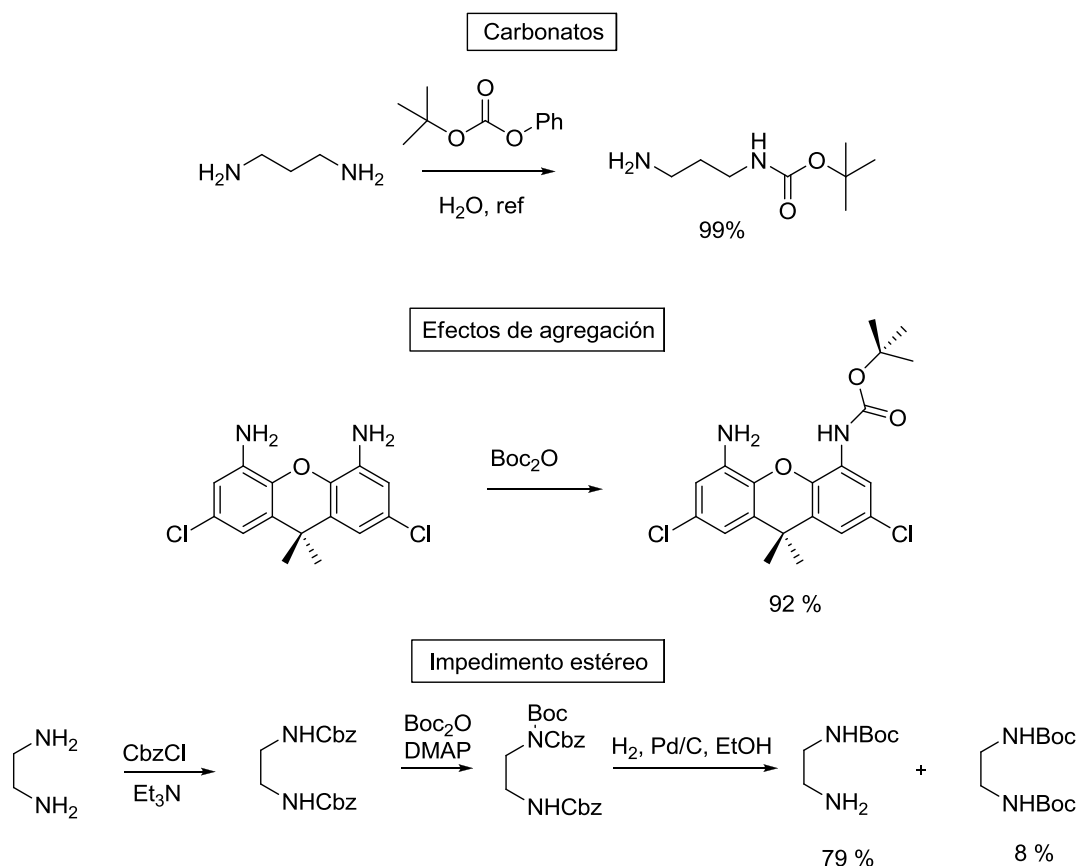


Figura 3.6. Varias estrategias distintas usadas en la monoacilación de diaminas.

La monoacilación de la ciclohexanodiamina puede conseguirse de varias formas. La mayoría de ellas son bastante laboriosas e implican varios pasos de síntesis, por lo que normalmente los rendimientos no son muy buenos. Por ejemplo, el método propuesto por Kim¹⁰⁰ implica, en un primer lugar, proteger ambas aminas con el grupo benciloxicarbonilo, después introducir un grupo Boc con Boc₂O en una de las aminas y, por último, desproteger los grupos Cbz mediante hidrogenolisis.

En este capítulo desarrollamos un método más rápido y barato para llevar a cabo la monofuncionalización de *trans*-1,2-ciclohexanodiaminas.

El procedimiento que hemos ideado se basa en la reactividad mostrada por la urea **39**, cuya formación descubrimos de forma casual al intentar monofuncionalizar la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina con carbonato de difenilo siguiendo el procedimiento descrito por Fang.⁹⁸

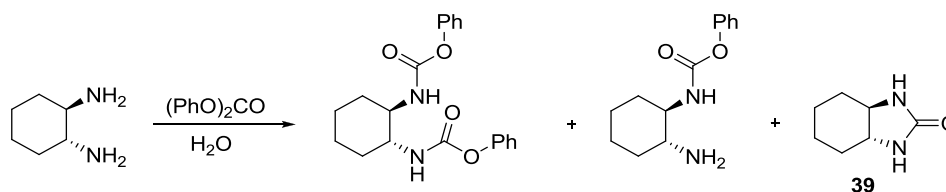


Figura 3.7. Descubrimiento de la formación de la urea **39**.

Ya que dicha urea posee los anillos fusionados en *trans*, pensamos que, en condiciones adecuadas, por ejemplo en medio ácido, debería ser muy reactiva frente a nucleófilos,¹⁰¹ ya que así liberaría la tensión que soporta por la fusión *trans* de los anillos. De esta manera, comprobamos que dicha urea podía abrirse en presencia de aminas, alcoholes y tioles, generando ureas, carbamatos y tiocarbamatos, respectivamente.

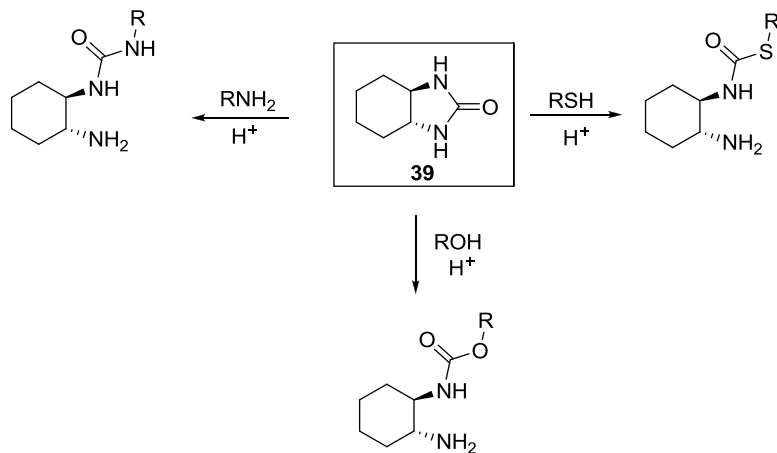


Figura 3.8. Reactividad mostrada por la urea **39** frente a diferentes nucleófilos.

¹⁰¹ Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8721-8724.

3.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

3.2.1. Preparación de la urea **39**

En la bibliografía existen varios métodos para llevar a cabo la síntesis de la urea cíclica **39**, como se muestra en la siguiente figura.

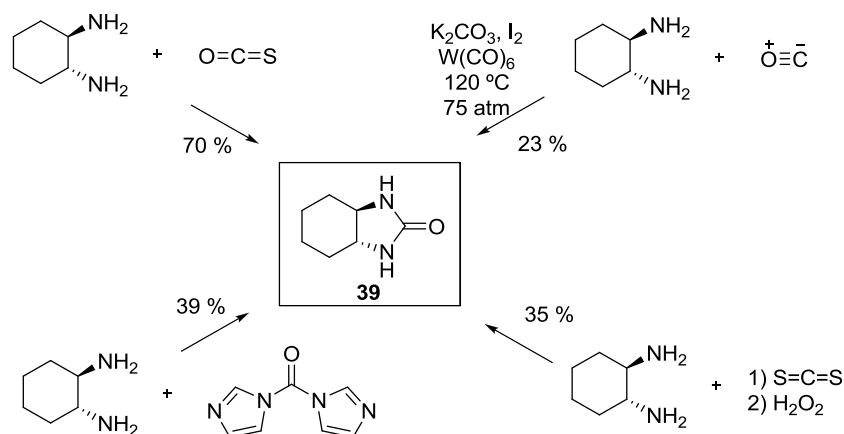


Figura 3.9. Métodos existentes en la bibliografía para la síntesis de la urea **39**.

Aunque cabría esperar que el método más directo fuese el tratamiento de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina con fosgeno o dietilcarbonato, estos reactivos conducen a la formación de polímeros en disolventes orgánicos y a la ausencia de reactividad en agua. Para conseguir la formación de la urea **39**, es necesario recurrir al sulfuro de carbonilo,¹⁰² sin embargo, este compuesto gaseoso es tóxico y caro. Otros intentos con sulfuro de carbono,¹⁰³ monóxido de carbono¹⁰⁴ o carbonildiimidazol¹⁰⁴ han generado rendimientos inferiores.

En nuestro caso, desarrollamos una síntesis alternativa más simple, con condiciones de reacción más suaves y con mayor rendimiento empleando carbonato de difenilo, compuesto además más barato que los utilizados en la bibliografía. El material de partida es el *L*-tartrato de (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina, que es la forma en que se obtiene habitualmente la (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina después de llevar a cabo la resolución quiral del racémico.¹⁰⁵

¹⁰² Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4419-4438.

¹⁰³ Apps, J. F. S.-L. *Synthesis and application of thiourea-S,S-dioxide derivatives*, Tesis Doctoral, Universidad de Warwick, 2008.

¹⁰⁴ Zhang, Y.; Forinash, K.; Phillips, C. R.; McElwee-White, L. *Green Chem.* **2005**, *7*, 451-455.

¹⁰⁵ Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763-2769.

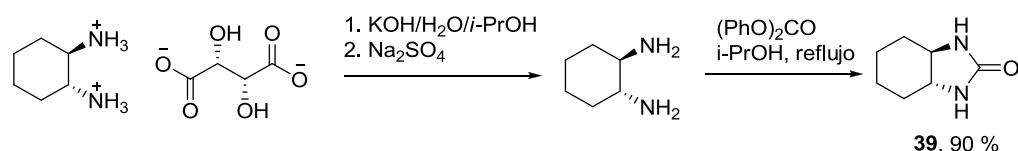


Figura 3.10. Preparación de la urea **39** a partir del L-tartrato de (R,R)-1,2-ciclohexanodiamina y carbonato de difenilo.

A continuación estudiamos la reacción de apertura de dicha urea con aminas, alcoholes y tioles.

3.2.2. Preparación de ureas

Como se comentó anteriormente, en medio ácido las aminas son capaces de promover la apertura de la urea **39**. El ácido es necesario para aumentar la electrofilia del carbonilo de la urea y facilitar su apertura. Sin embargo, en estas condiciones, sólo las aminas aromáticas son capaces de producir la apertura del ciclo. Las aminas alifáticas, más básicas que las anteriores, se encontrarían casi totalmente protonadas en el medio ácido de reacción, por lo que la concentración de amina libre necesaria para atacar a la urea sería muy pequeña. En cambio, las aminas aromáticas, al ser menos básicas, poseen una mayor concentración de amina libre en el equilibrio, por lo que son capaces de llevar a cabo la reacción. Así, hemos estudiado la apertura de la urea **39** con varios tipos de aminas aromáticas en presencia de ácido metanosulfónico, generando las correspondientes aminoureas (**40-44**).

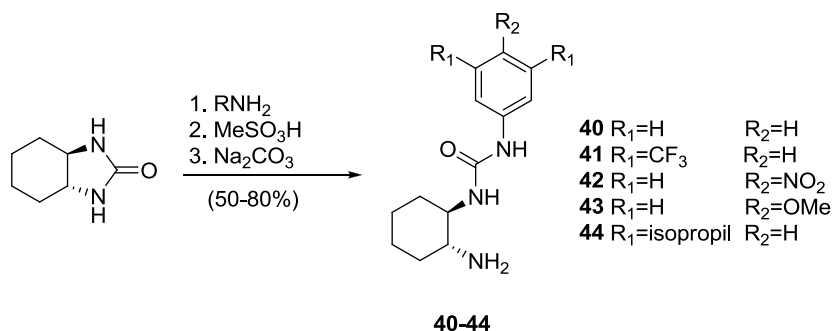


Figura 3.11. Preparación de ureas a partir de (R,R)-1,2-ciclohexanodiamina.

Como se puede observar en la figura 3.11, la reacción es bastante general para todo tipo de anilinas, incluyendo las que presentan sustituyentes atractores de electrones (**41**, **42**), dadores de electrones (**43**) e impedimento estéreo (**44**). Además, comprobamos que la apertura del anillo también puede llevarse a cabo sin ácido metanosulfónico, empleando el clorhidrato de la anilina correspondiente.

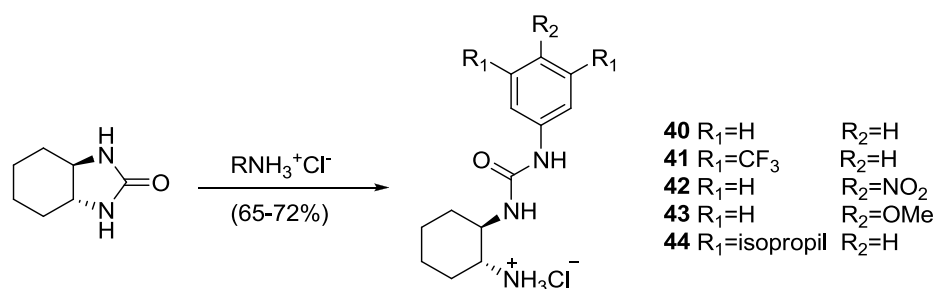


Figura 3.12. Preparación de clorhidratos de ureas a partir del clorhidrato de las anilinas.

En este caso, la reacción transcurre con rendimientos aceptables y el aislamiento de las correspondientes ureas se lleva a cabo fácilmente por precipitación del clorhidrato al añadir éter o hexano.

3.2.3. Preparación de carbamoíl derivados

La apertura de la urea **39** con alcoholes permite obtener monocarbamoílos (figura 3.13). El compuesto **45** se obtuvo haciendo reaccionar la urea **39** con MeOH/HCl.

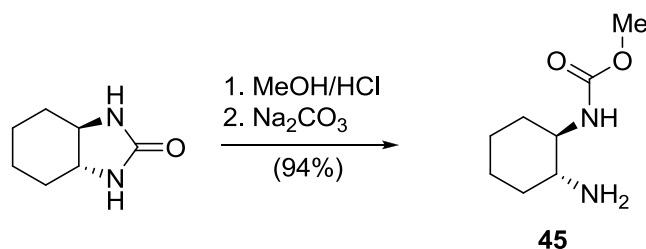


Figura 3.13. Obtención de monocarbamoíl derivados por reacción con metanol y cloruro de hidrógeno.

También se puede emplear ácido metanosulfónico. De esta manera llevamos a cabo la síntesis de los derivados carbamoílos **46** y **47** al hacer reaccionar la urea **39** con los correspondientes alcoholes.

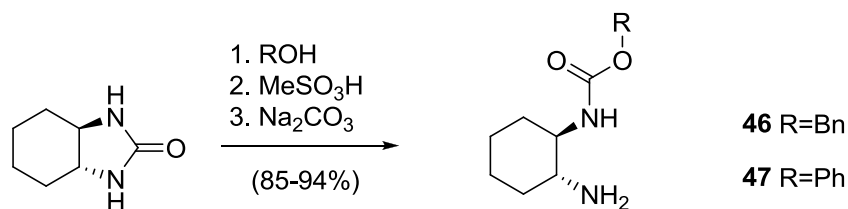


Figura 3.14. Obtención de otros monocarbamoíl derivados.

Estos derivados carbamoílos pueden emplearse como precursores de catalizadores basados en monoamidas y sulfonamidas, actuando el carbamoilo como grupo protector.

3.2.4. Preparación de tiocarbamoil derivados

Bajo las mismas condiciones, el dodecanotiol también es capaz de promover la apertura de la urea **39** para generar el tiocarbamoil derivado correspondiente **48**.

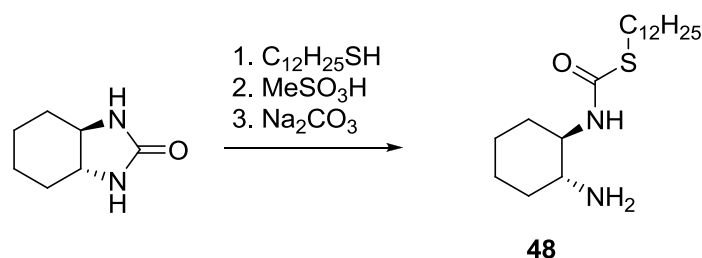


Figura 3.15. Monoprotección como tiocarbamoil derivados.

3.2.5. Preparación de sulfonamidas

Como se comentó anteriormente, los derivados monocarbamoilados de la (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina **45-47** pueden emplearse como precursores para sintetizar otros derivados mediante la incorporación de otro grupo funcional en el amino libre, pudiéndose desproteger a continuación el grupo carbamoilo fácilmente.

Así, partiendo del compuesto **45** o **46**, por reacción con cloruro de tosilo, se generan los compuestos **49** y **50**, los cuales pueden desprotegerse a continuación. La desprotección en medio básico de ambos compuestos generaría la sulfonamida **51**, organocatalizador empleado en la bibliografía.^{95f,106} En el caso del compuesto **49**, la desprotección también se puede llevar a cabo por desplazamiento nucleofílico.¹⁰⁷ Adicionalmente, este derivado **49** ofrece la posibilidad de generar el organocatalizador **51** metilado, mediante reducción del grupo carbamoilo con LiAlH_4 . Respecto al intermedio **50**, ofrecería la ventaja de poder llevar a cabo, también, la desprotección por hidrogenólisis.

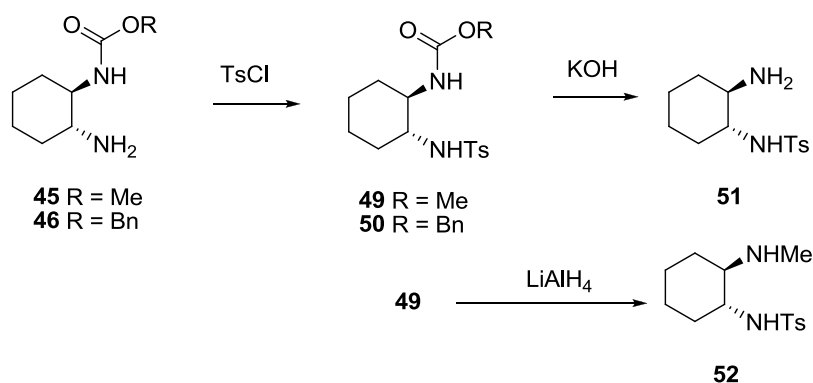


Figura 3.16. Transformación de derivados carbamoilados en sulfonamidas.

¹⁰⁶ (a) Jiang, Z.-Y.; Yang, H.-M.; Ju, Y.-D.; Li, L.; Luo, M.-X.; Lai, G.-Q. Jiang, J.-X.; Xu, L.-W. *Molecules* **2010**, *15*, 2551-2563; (b) Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2818-2822.

¹⁰⁷ Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113-118.

3.2.6. Preparación directa (“one-pot”) del carbamato **47** a partir de la urea **39**

Una vez conocida la reactividad de la urea **39** frente a diferentes nucleófilos y la reactividad y forma de desprotección de los distintos intermedios generados, mejoramos la síntesis de los derivados monocarbamoilados. Ya que en la preparación de la urea **39** a partir de (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina y difenilcarbonato se generan dos equivalentes de fenol, pensamos que este alcohol podría utilizarse *in situ* para producir el derivado monocarbamoilado correspondiente. Efectivamente, tras llevar a cabo la reacción de formación de la urea **39**, la adición de ácido metanosulfónico al medio de reacción promueve la apertura del anillo de la urea y genera el derivado carbamoilado **47**. Este compuesto es muy soluble en agua como sal del ácido metanosulfónico pero cristaliza con buen rendimiento como el correspondiente yodhidrato, tras la adición de yoduro potásico. Por tanto, es posible obtener los monocarbamoil derivados directamente de la ciclohexanodiamina de una manera práctica, rápida, sencilla y con muy buen rendimiento en un procedimiento directo (“one-pot”) a partir del tartrato de la ciclohexanodiamina (figura 3.17).

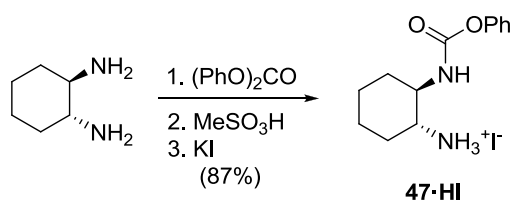


Figura 3.17. Síntesis directa (“one-pot”) del carbamato **47**.

3.2.7. Preparación de otros derivados de la ciclohexanodiamina a partir del compuesto **47**

Partiendo ahora del carbamato **47**, es posible preparar el tosil derivado **51**. Por tratamiento con cloruro de tosil y trietilamina en cloroformo se origina el derivado tosilado **53**, cuyo grupo fenilcarbamoilo se hidroliza en condiciones básicas suaves dando lugar a la sulfonamida **51**.

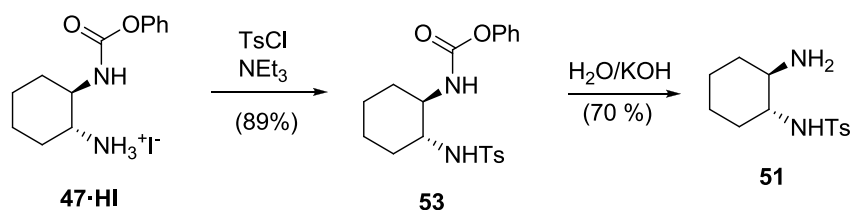


Figura 3.18. Preparación de la sulfonamida **51** a partir del carbamato **47**.

De igual manera, el intermedio **47** puede también benzoilarse en las mismas condiciones generando el compuesto **54**, que se hidroliza en condiciones básicas para producir la amida **55**.

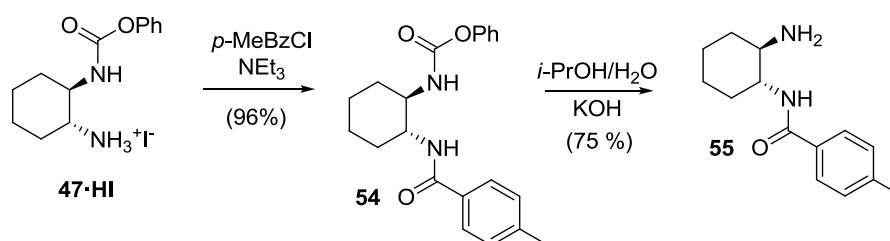


Figura 3.19. Preparación de la amida **55** a partir del carbamato **47**.

Muchos de los compuestos sintetizados hasta ahora a partir de (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina, como los compuestos **40**, **41** y **51**, han sido utilizados directamente como organocatalizadores^{95c,f,106,108} o como fragmentos de éstos^{95p,109} en la bibliografía en diversas reacciones.

En nuestro caso, para mejorar las propiedades de los derivados de (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina como organocatalizadores sintetizamos un compuesto al que incorporamos al esqueleto de ciclohexanodiamina un fragmento estructural que simula el agujero oxianiónico de las enzimas. Conocidas las propiedades de los derivados del ácido isoftálico en la asociación de grupos carbonilo,¹¹⁰ nos propusimos incluir el fragmento **56** en el compuesto **47**. El fragmento **56** se preparó de acuerdo con la bibliografía¹¹¹ según el procedimiento sintético de la figura 3.20. A continuación se sintetiza el cloruro de ácido de la monoamida del ácido isoftálico y se hace reaccionar con el carbamato **47** preparado directamente (*“one-pot”*). La desprotección del grupo carbamoilo en condiciones básicas permite obtener directamente la amina quiral **57**.

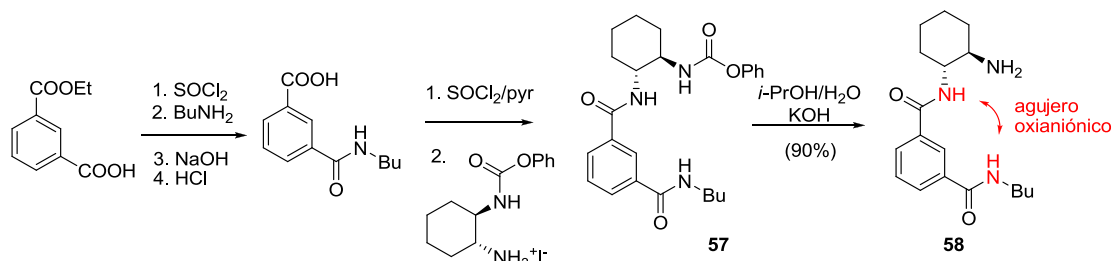


Figura 3.20. Síntesis de un organocatalizador con estructura de agujero oxianiónico **57**.

¹⁰⁸ Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2818-2822.

¹⁰⁹ (a) Sarkar, D.; Harman, K.; Ghosh, S.; Headley, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1051-1054; (b) Jiang, Z.-Y.; Yang, H.-M.; Ju, Y.-D.; Li, L.; Luo, M.-X.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X.; Xu, L.-W. *Molecules* **2010**, *15*, 2551-2563.

¹¹⁰ (a) Dixon, R. P.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365-366; (b) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221; (c) Muñiz, F. M.; Montero, V. A.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5050-5052.

¹¹¹ Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755-3762.

3.2.8. Propiedades catalíticas de los organocatalizadores sintetizados

En la bibliografía existen multitud de aminas quirales, derivadas de ciclohexanodiaminas, que han mostrado ser catalizadores eficientes de la reacción aldólica.¹¹² Sin embargo, en casi todas estas publicaciones los sustratos dadores que se emplean en la reacción aldólica intermolecular son cetonas cíclicas, hidroxicetonas o derivados de ácido pirúvico. Las publicaciones en las que se emplea acetona como dador son escasas.

Así, en primer lugar, decidimos probar algunos de nuestros catalizadores en la reacción aldólica intermolecular entre acetona y 4-nitrobenzaldehído. Sin embargo, las reacciones son muy lentas (a pesar de utilizar un equivalente de catalizador respecto al aldehído) y generan excesos enantioméricos muy pequeños, como se puede observar en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Excesos enantioméricos (determinados por HPLC) obtenidos con las aminas **51**, **52** y **55** (1 eq. respecto al aldehído) para la reacción entre CD_3COCD_3 (como disolvente, 13,6 M) y 4-nitrobenzaldehído (0,5 M) a 20 °C.

entrada	catalizador	ee (%)
1	51	1
2	52	11
3	52	3 ^a
4	52	17 ^b
5	55	4

^a En DMSO- d_6 como disolvente.

^b En DMSO- d_6 como disolvente y 0,2 M de ácido benzoico.

Pudimos observar que, en las condiciones de reacción, el nitrobenzaldehído reacciona rápidamente con la amina primaria del catalizador generando una imina que permanece en el medio de reacción (figura 3.21), lo que justificaría los bajos rendimientos y excesos enantioméricos (entradas 1 y 5).

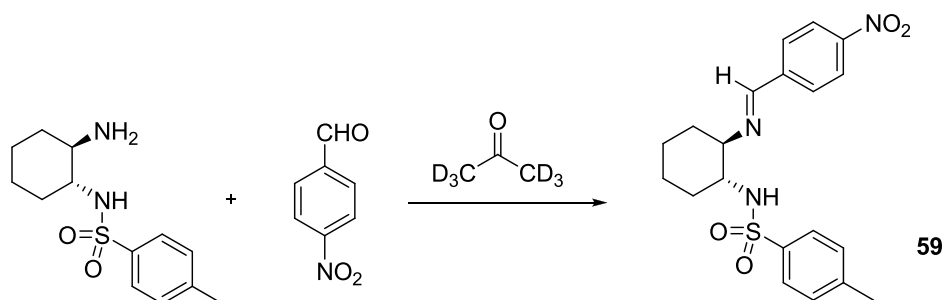


Figura 3.21. Formación de una imina entre el catalizador y 4-nitrobenzaldehído.

¹¹² (a) Raj, M.; Parashari, G. S.; Singh, V. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1284-1288; (b) Nakayama, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17666-17667; (c) Luo, S.; Xu, H.; Chen, L.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1775-1778; (d) Luo, S. Z.; Xu, H.; Li, J. Y.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074-3075; (e) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681-2684; (f) Liu, J.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wang, F.; Chen, X.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5654-5655.

La utilización de una amina secundaria en el catalizador debería evitar la formación no deseada de las iminas. Así, el catalizador **52**, que presenta una amina tosilada y la otra amina metilada mejora, de hecho, el exceso enantiomérico (entrada 2). Este catalizador es poco soluble en el medio de reacción, por lo que se utilizó DMSO- d_6 como disolvente. Sin embargo, en este medio se produjo una caída del exceso enantiomérico, probablemente porque el DMSO compite con la acetona por los enlaces de hidrógeno (entrada 3). La adición de ácido benzoico mejora ligeramente el exceso enantiomérico (entrada 4).

La utilización del catalizador **52** con la amina secundaria resuelve el problema de la formación de las iminas, pero genera, a su vez, imidazolidinonas, de una manera similar a como lo hacían las prolinamidas del capítulo anterior. Las imidazolidinonas intermedias dificultan el progreso de la reacción, haciendo que el proceso de catálisis sea pobre. Pudimos obtener cristales de la imidazolidinona del catalizador **52** y el nitrobenzaldehído. Estos cristales nos permitieron confirmar la estructura por difracción de rayos X (figura 3.22).

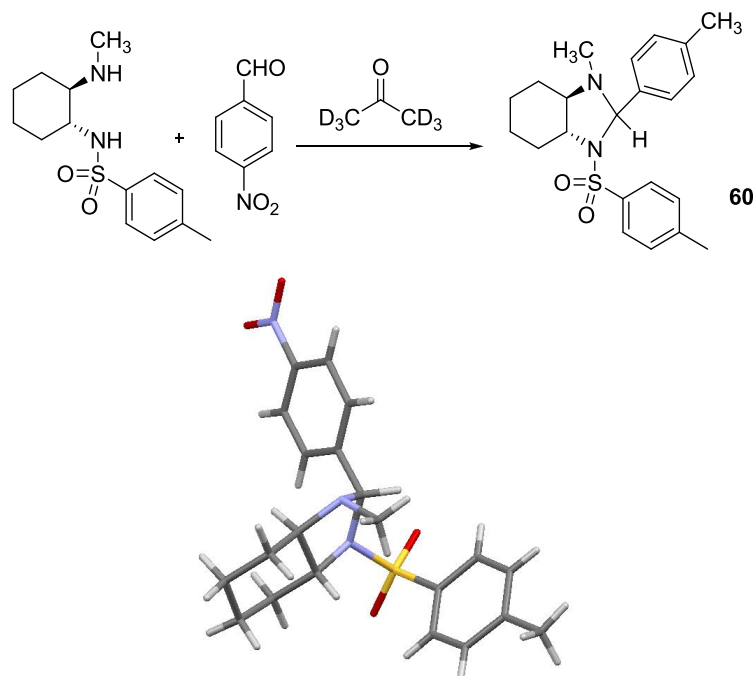


Figura 3.22. (Arriba) Formación de la imidazolidinona del catalizador **52** y (abajo) estructura de rayos X de dicha imidazolidinona.

Debido a que todos los problemas con los catalizadores anteriores radican en la presencia del aldehído como uno de los reactivos, buscamos una reacción que careciese de este grupo funcional. Por ello, estudiamos el efecto catalítico de la amina **52** (21 % mol) en la adición de acetona (13,6 M) a nitroestireno (0,55 M). En estas condiciones, la reacción se completa en unos 3-4 días y se genera un exceso enantiomérico del 31 %.

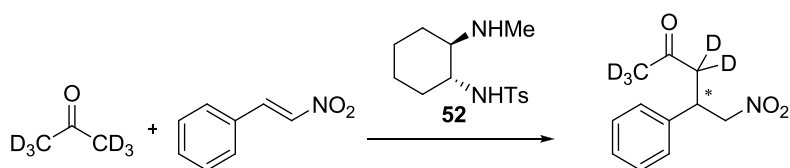
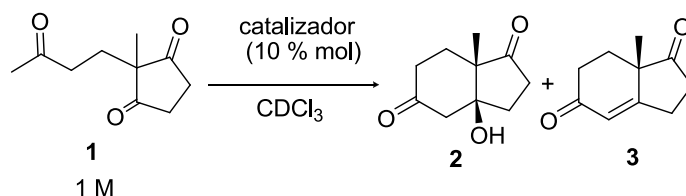


Figura 3.23: Reacción de acetona con nitroestireno catalizada por **52**.

Otra alternativa que nos pareció atractiva fue ensayar los catalizadores sintetizados en la preparación de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher, con la intención de mejorar los resultados que habíamos obtenido y que se han descrito en el capítulo 1.

Tabla 3.3. Resultados obtenidos en la reacción de preparación de la cetona de Hajos-Wiechert en CDCl_3 a $20\text{ }^\circ\text{C}$, con concentración $1,0\text{ M}$ de cetona **1** y 10% mol de catalizador.



entrada	catalizador	conversión (%)			tiempo (h)	ee (%)
		aldol 2	cetona 3	total		
1	41	47	49	96	46	96
2	42	49	46	95	123	96
3	46	69	12	81	123	82
4	51	9	3	12	284	82
5	52	22	3	25	120	70
6	55	23	73	96	123	84
7	58	73	20	93	94	91

Como se puede observar en la tabla 3.3, las ureas **41** y **42**, sustituidas con grupos atractores de electrones, mostraron muy buenos resultados en la preparación de las cetonas de Hajos-Wiechert (entradas 1 y 2), generando excesos enantioméricos del 96 %. El carbamato **46** produjo peor enantioselectividad, probablemente al carecer del segundo NH (entrada 3). En cuanto a la tosilamida **51**, produjo un exceso enantiomérico similar al catalizador **46**, aunque la velocidad de reacción se redujo considerablemente (entrada 4). La tosilamida **52**, que posee una amina secundaria, produce un exceso enantiomérico aún menor, aunque la velocidad de reacción se duplica respecto a la tosilamida primaria (entrada 5). Los resultados mejoraron con la amida **55** (entrada 6), alcanzándose valores semejantes a los del carbamato **46** (entrada 7). Con el catalizador **56**, que simula el agujero oxaniónico de las enzimas, el exceso enantiomérico vuelve a superar el 90 % (entrada 7), aunque los resultados no son tan buenos como en el caso de la urea **41**.

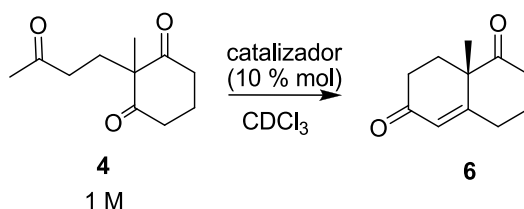
Estos resultados nos sugieren que es conveniente el segundo NH de las ureas para mejorar el exceso enantiomérico, puesto que los catalizadores **46**, **51**, **52** y **55**, que sólo poseen un NH, no superan el 84 % ee. Además, el lugar que ocupa este segundo NH en la molécula parece

importante, puesto que en el caso del catalizador **56** derivado del ácido isoftálico, sólo mejora el exceso enantiomérico de 84 a 91 % respecto al catalizador sin agujero oxianiónico, mientras que con las ureas **41** y **42** se alcanza un 96 % de exceso enantiomérico.

En cuanto a la velocidad de reacción, parece que también es conveniente la presencia de la urea en el catalizador, aunque algunos catalizadores más simples, como **46** y **55**, generan velocidades de reacción comparables a las de la urea **42** o el derivado del isoftálico **58**. De todas formas, el catalizador que ofrece los mejores resultados en cuanto a velocidad de reacción y también enantioselectividad es la urea **41**.

También probamos los catalizadores anteriores en la reacción de ciclación que conduce a la cetona de Wieland-Miescher. En este caso, se aisló la cetona **6** mediante columna sobre gel de sílice. Los resultados se resumen en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Resultados obtenidos en la reacción de preparación de la cetona de Wieland-Miescher en CDCl_3 a 20 °C, con concentración 1,0 M de cetona **4** y 10 % mol de catalizador.



entrada	catalizador	conversión (%)	rendimiento (%)	tiempo (h)	ee (%)
1	40	95	76	22	85
2	41	94	82	30	89
3	42	81	63	117	75
4	46	76	59	117	65
5	51	3	n.d.	161	61
6	52	24	n.d.	161	-11
7	55	94	77	44	91
8 ^d	58	100	85	16	95

^d Concentración 2,0 M de tricetona **4** y 10 % mol de catalizador.

En el caso de la cetona de Wieland-Miescher, las ureas **40-42** resultaron ser buenos organocatalizadores para esta reacción, mostrando excesos enantioméricos de entre el 75 % y el 89 % y tiempos de reacción cortos (entradas 1-3). Se puede observar un ligero aumento del exceso enantiomérico al aumentar la acidez del segundo NH de la urea por la introducción de

dos grupos CF₃. En el caso del derivado carbamoilado **46**, la enantioselectividad y el rendimiento se redujeron en comparación con las ureas anteriores (entrada 4), lo que indicaría la importancia del segundo NH para lograr buenos resultados. La sulfonamida **51**, que también carece del segundo NH, produjo un exceso enantiomérico similar al derivado carbamoilado **46**, aunque la velocidad de reacción disminuyó considerablemente (entrada 5). Para estudiar la influencia de una amina secundaria en la conversión y enantioselectividad llevamos a cabo una cinética con la sulfonamida **52**, la cual posee un metilo en el grupo amino. Sorprendentemente, este catalizador mostró la menor enantioselectividad y, además, con el enantiómero contrario (entrada 6). Afortunadamente, la amida **55** produjo un exceso enantiomérico del 91 % (entrada 7) a pesar de carecer del segundo NH como las ureas **40-42**. El mejor resultado en cuanto a exceso enantiomérico (95 %) se obtuvo con el derivado del ácido isoftálico **58**, el cual posee una geometría que simula el agujero oxianiónico de las enzimas. Además, se consiguió una conversión completa en sólo 16 horas trabajando a concentración 2,0 M de cetona **4** (entrada 8).

El buen resultado obtenido con el catalizador **58** en la reacción de obtención de la cetona de Wieland-Miescher es esperanzador, ya que este proceso suele presentar peores enantioselectividades que la reacción para generar la cetona de Hajos-Wiechert, para la cual ha resultado más sencillo encontrar organocatalizadores adecuados.¹¹³ Por otra parte, estos resultados muestran la gran importancia que tiene la geometría exacta de los dadores de enlaces de hidrógeno del catalizador.

¹¹³ (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123-1131; (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467-2472; (c) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Viozquez, S. F.; Guillena, G.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482-2490; (d) Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802-3804; (e) Lacoste, E.; Vaique, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J.-M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 167-177; (f) He, L. *Hecheng Huaxue (Chin. J. Synth. Chem.)* **2007**, *15*, 231-232; (g) Akahane, Y.; Inage, N.; Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 637-648; (h) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1065-1078; (i) D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3262-3265; (j) Guillena, G.; Hita, M. d. C.; Najera, C.; Viozquez, S. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933-5943; (k) Kanger, T.; Kriis, K.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5168-5173; (l) Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3190-3200; (m) Guillena, G.; Najera, C.; Viozquez, S. F. *Synlett* **2008**, *19*, 3031-3035; (n) Kriis, K.; Kanger, T.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett* **2006**, *11*, 1699-1702; (o) Nozawa, M.; Akita, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Synlett* **2007**, *4*, 661-663; (p) Zhang, X.-M.; Wang, M.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Jiang, Y.-J.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Synlett* **2008**, *18*, 2831-2835; (q) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031-1038; (r) Bui, T.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954.

3.3. CONCLUSIONES

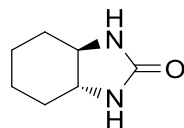
En este capítulo se ha presentado un nuevo procedimiento sintético para la monofuncionalización de derivados de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina, los cuales han sido ampliamente utilizados como organocatalizadores en la bibliografía.

Este método se basa en la gran reactividad que posee la urea cíclica de la *trans*-1,2-ciclohexanodiamina, debido a su tensión, frente a diferentes nucleófilos como aminas, alcoholes o tioles. Esto ha permitido obtener ureas, así como derivados carbamoilados y tiocarbamoilados.

Algunos de estos compuestos se han utilizado como organocatalizadores de diferentes reacciones, mostrando los mejores resultados en la reacción aldólica intramolecular para la preparación de las cetonas de Hajos-Wiechert (con excesos enantioméricos de hasta el 96 %) y Wieland-Miescher (95 % ee). Concretamente, un catalizador que combina el esqueleto de *trans*-1,2-ciclohexanodiamina con la presencia de un agujero oxianiónico ha resultado ser bastante prometedor. En esta estructura se evita la posible existencia de enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de amida y el nitrógeno básico, que sí podría estar presente en las prolinamidas sintetizadas en el capítulo 1, produciendo reacciones más lentas.

3.4. EXPERIMENTAL

- (3*aR*,7*aR*)-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (39)



El *L*-tartrato de la (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina¹¹⁴ (40,0 g; 150,8 mmol) y KOH (17,0 g; 303,6 mmol) se disuelven en H₂O (30,0 mL) para generar la amina libre. La mezcla de reacción se calienta hasta que todo el sólido se disuelve. A continuación, se añade isopropanol (100 mL) y la disolución se agita y se enfría en un baño de hielo para generar un precipitado de *L*-tartrato potásico. Para completar la precipitación y eliminar el agua se añade sulfato sódico pulverizado (40,0 g) y el precipitado se filtra. El sólido se lava con más isopropanol (2 x 20 mL) y se añade difenilcarbonato (35,0 g; 163 mmol) al filtrado, refluendo la disolución 30 minutos. Por arrastre en corriente de vapor y evaporación del agua se obtiene la urea **39**, que puede purificarse por recristalización en EtOH/H₂O (1:1) generándose 18,8 g (90 % de rendimiento) de un compuesto con las mismas propiedades físicas descritas en la bibliografía.¹¹⁵

- Procedimiento general para la preparación de las monoureas (40-44) con ácido metansulfónico (Procedimiento A)

A una mezcla de la urea **39** (0,31 g; 2,2 mmol) y la amina aromática correspondiente (2,2 mmol) en diglime (2 mL) se añade ácido metanosulfónico (0,15 mL; 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante una hora aproximadamente con agitación y bajo atmósfera de argón. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añade H₂O (10 mL) y Na₂CO₃ (2,0 g; 19 mmol), precipitando un sólido cristalino que se filtra para aislar el compuesto deseado. Si la urea no cristaliza espontáneamente, se añade dietil éter (2 mL) para producir la precipitación. Este procedimiento se ha llevado a cabo a escala de 2-15 mmol.

- Procedimiento general para la preparación de las monoureas (40-44) a partir de los clorhidratos de las aminas (Procedimiento B)

La urea **39** (0,40 g; 3,5 mmol) y el clorhidrato de la amina correspondiente (3,5 mmol) se calientan en diglime (2 mL) a 120 °C durante una hora, apareciendo un precipitado en el medio de reacción. El análisis por RMN ¹H de una alícuota confirma que la reacción ha acabado. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade dietil éter (10 mL). El sólido se filtra y seca a vacío (0,1 mmHg) calentando a 90 °C para eliminar completamente las trazas de diglime,

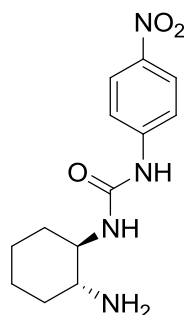
¹¹⁴ Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763-2369.

¹¹⁵ Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4419-4438.

generando las monoureas como sus clorhidratos. Este procedimiento se ha realizado a escala 1-5 mmol.

Las propiedades físicas y espectroscópicas de las ureas **40**,¹¹⁶ **41**¹¹⁷ y **43**¹¹⁴ coinciden con las descritas en la bibliografía.

- (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano-4-nitrofenilurea (**42**)



Sólido amarillo; rendimiento: 80 % (procedimiento A).

$[\alpha]_D^{20} = -13,3$ ($c = 0,4$; MeOH).

P. f.: 203-205 °C.

NMR ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 1,23-1,05 (m, 4H); 1,67-1,63 (m, 2H); 1,91-1,87 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 7,45 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H); 8,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H).

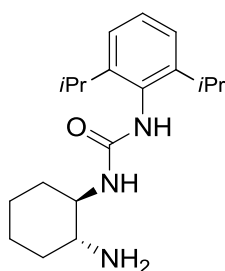
NMR ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 24,6 (CH₂); 24,8 (CH₂); 32,6 (CH₂); 34,4 (CH₂); 54,9 (CH); 55,5 (CH); 117,1 (CH x 2); 124,9 (CH x 2); 141,4 (C); 146,2 (C); 155,3 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3325, 1670, 1592, 1456, 1333.

HRMS (ESI): 279,1446 (M + H)⁺, calculado para C₁₃H₁₉N₄O₃ 279,1452.

¹¹⁶ Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Wong Chi Man, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 329-336.

¹¹⁷ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 477-480.

- (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano-2,6-diisopropilfenilurea (44)

Sólido blanco; rendimiento: 64 % (procedimiento B).

$[\alpha]_D^{20} = -23,9$ ($c = 14,2$, CHCl_3).

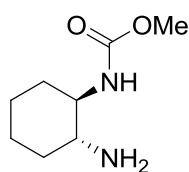
P. f.: La sustancia sublima sin fundir.

NMR ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,83-1,06 (m, 3H); 1,06-1,31 (m, 12H); 1,57-1,73 (m, 2H); 1,81-1,98 (m, 2H); 2,07-2,24 (m, 1H); 3,17-3,49 (m, 3H); 3,98 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 7,18-7,40 (m, 3H).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 23,5 ($\text{CH}_3 \times 2$); 24,6 ($\text{CH}_3 \times 2$); 25,3 (CH_2); 25,5 (CH_2); 28,6 ($\text{CH} \times 2$); 33,3 (CH_2); 35,0 (CH_2); 56,1 (CH); 57,4 (CH); 124,4 ($\text{CH} \times 2$); 129,3 (CH); 130,9 (C); 148,2 (C $\times 2$); 158,1 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3338, 3247, 2936, 1638, 1560, 1456.

HRMS (ESI): 318,2179 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}$ 318,2540.

- Metil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato (45)

La urea **39** (4,0 g; 28 mmol) y SOCl_2 (1,0 mL) se disuelven en 50,0 mL de metanol y la mezcla de reacción se calienta a 60-70 °C durante una hora, manteniéndose a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la disolución se concentra a presión reducida para generar 5,6 g (94 % rendimiento) del clorhidrato del compuesto **45**, del cual se libera la amina por tratamiento con Na_2CO_3 acuoso saturado y extracción con acetato de etilo.

$[\alpha]_D^{20} = -30,8$ ($c = 0,5$; CHCl_3).

P. f.: 87-89 °C.

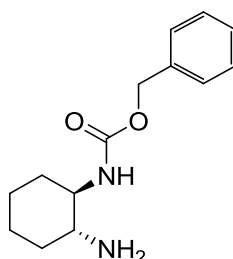
NMR ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,02-1,27 (m, 4H); 1,45-1,65 (m, 2H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,24-2,36 (m, 1H); 3,07-3,12 (m, 1H); 3,59 (s, 3H); 5,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 25,2 (CH_2); 25,3 (CH_2); 33,0 (CH_2); 35,4 (CH_2); 52,2 (CH_3); 55,4 (CH); 58,3 (CH); 157,5 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3370, 1703, 1599, 1462.

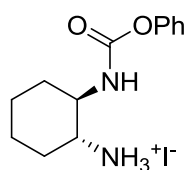
HRMS (ESI): 173,1292 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 173,1285.

- Bencil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato (46)



A una mezcla de la urea **39** (1,0 g; 7,1 mmol) y alcohol bencílico (1,0 g; 9,2 mmol) se añade ácido metanosulfónico (0,7 g; 7,2 mmol) y la reacción se calienta a 80 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua (50 mL) y dietiléter (50 mL) y las fases se separan. La fase acuosa se trata con Na_2CO_3 (2,0 g; 18 mmol) y el precipitado obtenido se filtra para obtener 1,5 g (85 % de rendimiento) del compuesto **46** deseado, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.¹¹⁸

- Fenil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato (47)



Inicialmente, el *L*-tartrato de la (*R,R*)-1,2-ciclohexanodiamina (10,02 g; 37,9 mmol) se hace reaccionar bajo las mismas condiciones descritas para la preparación de la urea **39**. Después de calentar a reflujo la mezcla con difenilcarbonato (8,11 g; 37,9 mmol) en 2-propanol, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se seca mediante destilación azeotrópica con benceno (100 mL). A esta mezcla de fenol y urea **39** se añade un equivalente de ácido metanosulfónico (2,5 mL) y la reacción se calienta a 110 °C con agitación durante una hora bajo atmósfera de argón. A continuación la disolución se enfría, se añade agua (30 mL), y el fenol se extrae con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase acuosa se enfría a 0 °C y se añade KI

¹¹⁸ Minarini, A.; Marucci, G.; Bellucci, C.; Giorgi, G.; Tumiatti, V.; Bolognesi, M. L.; Matera, R.; Rosini, M.; Melchiorre, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7311-7320.

(7,0 g; 42 mmol), obteniéndose un precipitado del yodhidrato del compuesto **47** (12,0 g, 87 % rendimiento).

$[\alpha]_D^{20} = -6,3$ ($c = 0,6$; CH₃OH).

P. f.: 187-189 °C.

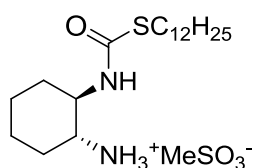
NMR ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 1,16-1,30 (m, 4H); 1,55-1,65 (2H, m); 1,84-1,94 (m, 2H); 3,03 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 6,97-7,06 (m, 3H); 7,15-7,22 (m, 2H).

NMR ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 23,7 (CH₂); 24,4 (CH₂); 29,9 (CH₂); 31,7 (CH₂); 53,1 (CH); 54,6 (CH); 121,8 (CH x 2); 125,6 (CH); 129,3 (CH x 2); 150,9 (C); 155,9 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3565, 3318, 1729, 1599, 1462.

HRMS (ESI): 235,1441 (M + H)⁺, calculado para C₁₃H₁₉N₂O₂ 235,1441.

- S-dodecil (1R,2R)-2-aminociclohexilcarbamotioato (**48**)



La urea **39** (200 mg; 1,4 mmol), dodecanotiol (1,0 mL, 4,2 mmol) y ácido metanosulfónico (0,1 mL) se calientan a 110 °C durante una hora. Pasado este tiempo, el análisis por RMN de una alícuota confirma que la reacción está acabada. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice con mezclas CH₂Cl₂/CH₃OH de polaridad creciente para generar 550 mg (68 %) del compuesto **48** como metanosulfonato.

$[\alpha]_D^{20} = -6,1$ ($c = 0,7$; MeOH).

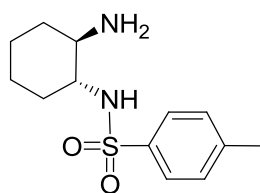
NMR ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H); 1,28 (m, 24H); 1,56-1,70 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,86 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,31 (m, 1H).

NMR ¹³C (CD₃OD) δ (ppm): 13,4 (CH₃); 22,6 (CH₂); 23,7 (CH₂); 24,4 (CH₂); 28,7 (CH₂); 29,1 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 29,6 (CH₂); 29,9 (CH₂ x 2); 30,4 (CH₂); 31,6 (CH₂); 31,9 (CH₂); 38,5 (CH₃); 52,9 (CH); 54,4 (CH); 169,6 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3353, 1664, 1458, 1367, 1207, 1035.

HRMS (ESI): 343,2781 (M + H)⁺, calculado para C₁₉H₃₉N₂OS 343,2778.

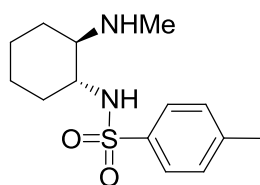
- ***N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-4-metilbencenosulfonamida (51)**



A una disolución del compuesto **47** como yodhidrato (1,11 g; 3 mmol) en cloroformo (30,0 mL), se añade cloruro de tosilo (0,69 g; 3,8 mmol) y trietilamina (0,8 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente 4 horas, siguiéndose el progreso de la reacción por TLC. Se añade piridina (1,0 mL) y agua (10,0 mL) para destruir el exceso de TsCl. A continuación se lava con HCl 2 M y se evapora el cloroformo para generar la sulfonamida **53** (1,04 g; 89 % rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación.

A una disolución de KOH (0,40 g; 7,1 mmol) en H₂O (10,0 mL) se añade el compuesto **53** (0,11 g; 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con HCl 12 M. A continuación, el fenol se elimina por arrastre en corriente de vapor y se lava con CHCl₃. Las dos fases se separan y se añade Na₂CO₃ a la fase acuosa hasta pH básico. La disolución básica se extrae con AcOEt (10 mL x 2) y el disolvente se evapora a presión reducida generando 0,06 g (70 % rendimiento) del compuesto **51**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.¹¹⁹

- **4-Metil-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexil)bencenosulfonamida (52)**



A una disolución del clorhidrato de la amina **45** (1,0 g; 4,8 mmol) en una mezcla 1:1 AcOEt/Na₂CO₃ acuoso saturado (8 mL), se añade cloruro de tosilo (0,95 g; 5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, siguiéndose el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez que la reacción ha acabado, se añade más AcOEt (10 mL) y agua (10 mL), se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para generar el compuesto **49** (1,48 g; 89 % rendimiento), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación.

A una suspensión de LiAlH₄ (0,2 g; 5,3 mmol) en THF anhidro (5 mL) y en un matraz de dos bocas equipado con un refrigerante de reflujo y bajo atmósfera de argón, se añade la sulfonamida **49** (0,5 g; 1,2 mmol). La mezcla se calienta a reflujo para completar la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de LiAlH₄ se destruye por adición

¹¹⁹ Balsells, J.; Mejorado, L.; Phillips, M.; Ortega, F.; Aguirre, G.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4135-4142.

cuidadosa de THF húmedo y después Na_2CO_3 acuoso (5 mL). El disolvente se evapora a vacío y las sales se extraen dos veces con AcOEt (15 mL x 2) obteniéndose 260 mg (80 % rendimiento) del compuesto **52** como un sólido amarillo.

$[\alpha]_D^{20} = -58,7$ ($c = 3,5$; CHCl_3).

P. f.: 99-101 °C.

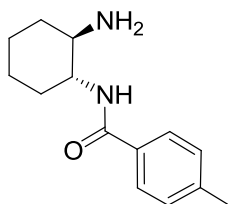
NMR ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,80-1,28 (m, 4H); 1,46-1,74 (m, 2H); 1,84-2,20 (m, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,55-2,75 (m, 1H); 3,44 (s ancho, 1H); 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 21,4 (CH_3); 24,4 (CH_2); 24,4 (CH_2); 30,1 (CH_2); 32,3 (CH_2); 32,4 (CH_3); 56,9 (CH); 61,7 (CH); 127,1 (CH x 2); 129,5 (CH x 2); 137,4 (C); 143,1 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3286, 2929, 2858, 1599, 1450, 1327, 1165, 1106.

HRMS (ESI): 283,1478 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 283,1475.

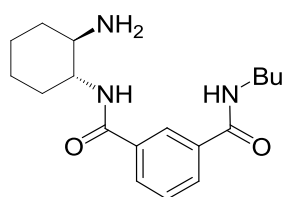
- *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-4-metilbenzamida (**55**)



A una disolución del yodhidrato del compuesto **47** (1,16 g; 3,2 mmol) en cloroformo (30,0 mL), se añade cloruro de tolilo (0,54 g; 3,5 mmol) y trietilamina (0,8 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente, monitorizándose el progreso de la reacción por TLC. A continuación se añade piridina (1,0 mL) y agua (10,0 mL) para destruir el exceso de cloruro de tolilo, se lava con HCl 2 M y se evapora el cloroformo para generar la amida **54** (1,11 g; 96 % rendimiento), la cual se puede usar en el siguiente paso sin necesidad de una mayor purificación.

A una disolución de KOH (1,0 g; 17,8 mmol) en 10 mL H_2O /100 mL isopropanol, se añade el compuesto **54** (1,0 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente monitorizándose por TLC, la hidrólisis tiene lugar en unos pocos minutos (aprox. 10 minutos). Después, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 2 M y el fenol se evapora por arrastre en corriente de vapor. La disolución remanente se trata con Na_2CO_3 acuoso hasta pH básico y se extrae con AcOEt para generar 0,47 g (75 %) del compuesto deseado **55**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.¹²⁰

¹²⁰ Wenjing, X.; Jiarong, C.; Haihua, L.; Xinyong, L., CN 1740152 A20060301, 2006.

- N¹-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-N³-butilisoftalamida (58)

La monobutilamida del ácido isoftálico¹²¹ (0,87 g; 3,9 mmol) se disuelve en cloruro de tionilo (5 mL) y se refluje hasta que cesa el desprendimiento de burbujas de HCl. Después, el disolvente se evapora a presión reducida. El cloruro de ácido se disuelve en AcOEt (5,0 mL) y se añade a una disolución de Na₂CO₃ saturado (10 mL) con hielo y agitación. A continuación, se añade el compuesto **47** como yodhidrato (1,1 g; 3,9 mmol) disuelto en acetato de etilo (10 mL). El progreso de la reacción puede monitorizarse por TLC. Después de la separación de las fases y evaporación del AcOEt, el residuo se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂, AcOEt 8:2) obteniéndose 1,22 g (72 % rendimiento) del derivado carbamoilado **57** que se usa en el siguiente paso sin más purificación.

A una disolución de KOH (1,0 g; 17,8 mmol) en 10 mL H₂O/100 mL isopropanol, se añade el intermedio carbamoilado **57** (1,0 g; 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y por TLC se observa que la hidrólisis tiene lugar en unos 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 2 M y el fenol se elimina por arrastre en corriente de vapor. La disolución se trata con Na₂CO₃ acuoso hasta pH básico y se extrae con AcOEt. El producto se purifica por cromatografía (metanol como eluyente) generando 0,63 g (90 % rendimiento) del compuesto deseado **58**.

$[\alpha]_D^{20} = -28,0$ ($c = 0,5$; CHCl₃).

P. f.: 65 °C.

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,93 (t, 3H); 1,23-1,56 (m, 6H); 1,60-1,74 (m, 4H); 1,94-2,20 (m, 2H); 2,56 (m, 1H); 3,39-3,48 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 6,70 (t ancho, NH,); 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, NH); 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,88-7,93 (m, 2H); 8,23 (s, 1H).

NMR ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,7 (CH₃); 20,1 (CH₂); 24,9 (CH₂ x 2); 31,5 (CH₂); 32,2 (CH₂); 35,0 (CH₂); 39,9 (CH₂); 54,6 (CH); 56,1 (CH); 125,3 (CH); 128,6 (CH); 130,1 (CH x 2); 134,6 (C); 134,8 (C); 167,0 (C); 167,1 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3286, 1631, 1540, 1365.

HRMS (ESI): 318,2176 (M + H)⁺, calculado para C₁₈H₂₈N₃O₂ 318,2176.

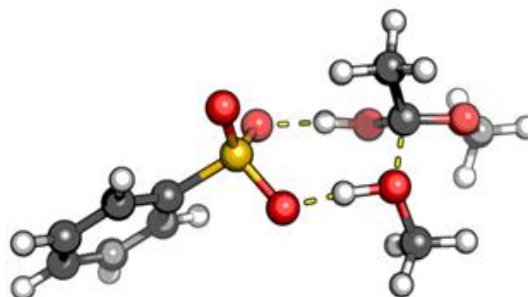
¹²¹ Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755-3762.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 4: Catalizadores para reacciones de
transesterificación***



4.1. INTRODUCCIÓN

Una vez estudiada la reacción aldólica para la preparación de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher, decidimos aplicar nuestros catalizadores con estructura de agujero oxianiónico en otras reacciones de interés. Nuevamente, una mirada hacia la forma en la que la naturaleza utiliza el agujero oxianiónico nos llevó a las enzimas lipasas, las cuales son capaces de catalizar la hidrólisis de ésteres mediante una combinación de tres aminoácidos conocida como “*triada catalítica*”. En esta estrategia, el éster que va a ser hidrolizado reacciona en primer lugar con el hidroxilo de un residuo de serina, el cual está activado como nucleófilo gracias a un enlace de hidrógeno con un imidazol de una histidina que, a su vez, es más básico de lo normal debido al enlace de hidrógeno que establece con el carboxilato de un residuo de ácido aspártico.

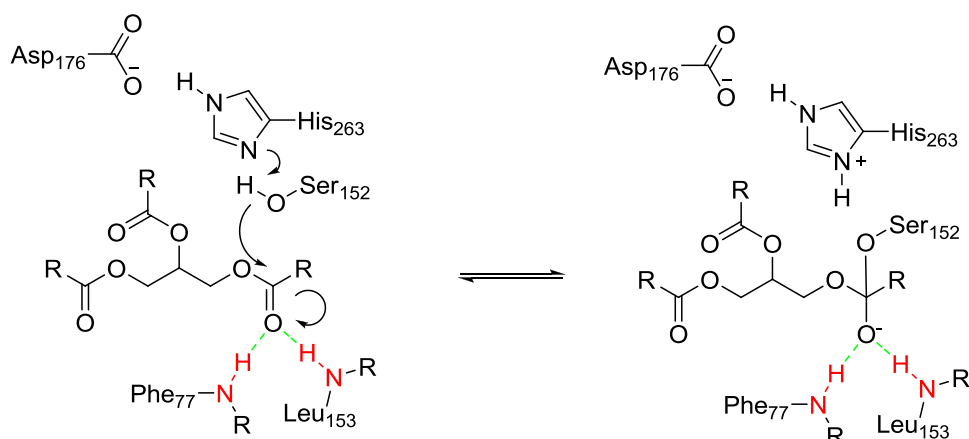


Figura 4.1. Mecanismo de hidrólisis de la triacilglicerol lipasa 1hpl en la que se muestra la triada catalítica y el agujero oxianiónico.

La idea es transformar una reacción trimolecular (en la que deberían interactuar éster, agua y enzima) en dos reacciones bimoleculares (en la que interactúan en un primer momento éster y enzima y, después, el éster (fijado a la enzima) con la molécula de agua). El resultado es un gran incremento de la velocidad de reacción. En el centro activo de la enzima existen además dos NHs formando un agujero oxianiónico para fijar el éster y estabilizar la carga negativa que se genera en el intermedio tetraédrico tras la adición de una molécula de agua al grupo éster.

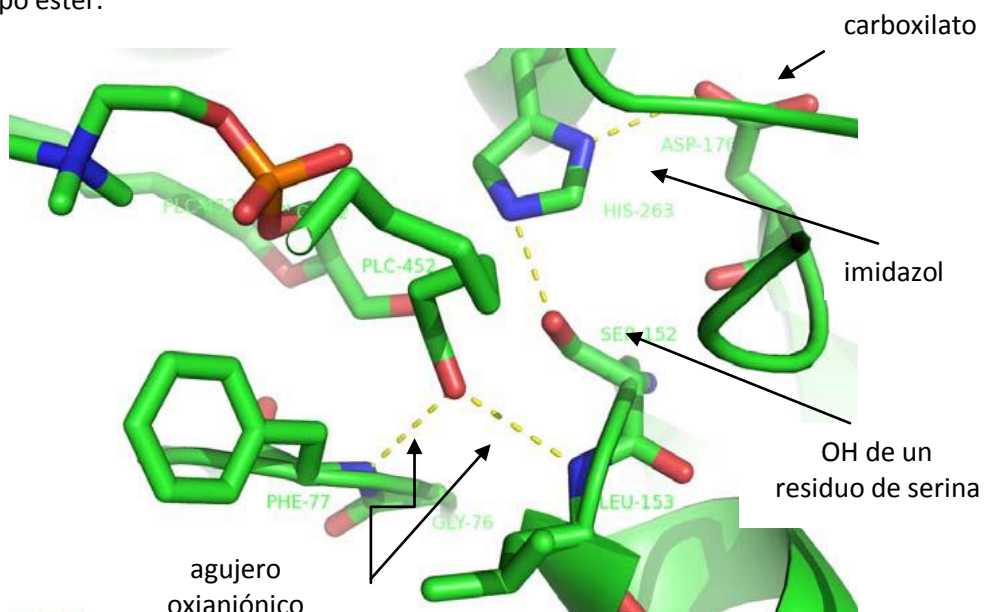


Figura 4.2. Centro activo de una enzima lipasa (1lpa) en el que se muestra la estructura de agujero oxianiónico asociando el carbonilo del huésped mediante dos enlaces de hidrógeno lineales que forman los NHs de los residuos de fenilalanina-77 y leucina-153.

Algunas enzimas, en vez de llevar a cabo la hidrólisis de ésteres, son capaces de transesterificarlos cuando el agua se sustituye por un alcohol. De esta forma, se pueden transformar los triglicéridos (ésteres de la glicerina y ácidos grasos) en los ésteres de los ácidos

grasos correspondientes al alcohol empleado para la transesterificación. Algunas células, como los adipocitos, emplean los triglicéridos como “almacén de energía”.¹²² Así, de forma semejante a ellas, los ésteres de alcoholes de cadena corta han sido utilizados por el hombre como reservorio de energía en forma de combustible, es lo que se ha denominado biodiésel.

La utilización del biodiésel como combustible surge como consecuencia de la preocupación por los problemas medioambientales generados por la emisión de gases que provocan efecto invernadero. Este hecho ha generado un mayor estudio e investigación de fuentes de energía alternativas para solucionar este problema.¹²³ Así, biocombustibles como la biomasa, el bioetanol y el biodiésel han adquirido recientemente una gran importancia. Concretamente, el biodiésel posee una serie de ventajas que justifican su desarrollo.¹²⁴

- El biodiésel es renovable y no contribuye al calentamiento global. Un análisis del ciclo de vida del biodiésel ha mostrado que las emisiones totales de CO₂ se reducirían en un 78 % cuando se compara con las emisiones del diésel convencional.¹²⁵
- Las emisiones de CO, hidrocarburos no quemados y partículas del biodiésel son menores que las del diésel (aunque las de NO_x son ligeramente mayores).
- Cuando se añade al diésel convencional en cantidades del 1,0-2,0 % mejora sus propiedades lubricantes.
- Disminuye (aunque no elimina) la dependencia del petróleo de importación.
- Proporciona un mercado para el exceso de producción de aceites vegetales y grasas animales.



Rudolf Diesel

Ya en 1900,¹²⁶ Rudolf Diesel mostró en una exhibición mundial en París el funcionamiento de un motor con aceite de cacahuete. Sin embargo, el uso directo de aceites vegetales como combustible tenía el problema de la formación de carbonilla, alta viscosidad y pobre ignición.¹²⁷ Para solucionar estos problemas, el mejor procedimiento es la transesterificación de aceites de origen vegetal o animal con alcoholes de cadena corta, como metanol o etanol, para obtener los

¹²² Darnell, J.; Lodish, H.; Baltimore, D. *Molecular Cell Biology*, 2ª ed.; W. H. Freeman and Company: New York, 1990.

¹²³ (a) European Parliament and the Council. Directive 2003/30/EC of the European Parliament and of the Council of 8 May 2003 on the promotion of the use of biofuels or other renewable fuels for transport. Official Journal of the European Union, 2003; (b) Demirbas, M. F.; Balat, M.; Balat, H. *Energy Convers. Manage.* **2011**, *52*, 1815-1828; (c) Lin, L.; Cunshan, Z.; Vittayapadung, S.; Xiangqian, S.; Mingdong, D. *Appl. Energy* **2011**, *88*, 1020-1031; (d) Janaun, J.; Ellis, N. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2010**, *14*, 1312-1320.

¹²⁴ Van Gerpen, J. *Fuel Process. Technol.* **2005**, *86*, 1097-1107.

¹²⁵ Sheehan, J.; Camobreco, V.; Duffield, J.; Graboski, M.; Shapouri, H. Life cycle inventory of biodiesel and petroleum diesel for use in an urban bus, final report for U.S. Dept. of Energy's Office of Fuel Development and the U.S. Dept. of Agriculture's Office of Energy, by the National Renewable Energy Laboratory, NREL/ SR-580-24089 (Mayo 1998).

¹²⁶ Kohse-Höinghaus, K.; Oßwald, P.; Cool, T. A.; Kasper, T.; Hansen, N.; Qi, F.; Westbrook, C. K.; Westmoreland, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3572-3597.

¹²⁷ Agarwal, A. K. *Prog. Energy Combust. Sci.* **2007**, *33*, 233-271.

correspondientes ésteres de ácidos grasos, generándose además glicerina como subproducto.¹²⁸ De hecho, la mayor parte de los procesos desarrollados a principios de los años 40¹²⁹ para la producción de biodiésel estaban encaminados a simplificar el método de obtención de glicerina durante la producción de jabones, es decir, el biodiésel era un subproducto generado en la separación de la glicerina. En plena II Guerra Mundial, la producción eficaz de glicerina era muy apreciada para la preparación de explosivos. Convirtiendo los aceites y grasas en ésteres metílicos, la glicerina podía separarse mucho mejor que con la simple hidrólisis de dichos triglicéridos, al ser mucho más densa que los ésteres metílicos. Después, éstos se hidrolizaban para producir jabones.¹²⁴

En 1942, Bradshaw^{129a-c} patentó un método en el que añadía 1,6 equivalentes de alcohol con un 0,1-0,5 % de NaOH o KOH. A 80 °C el proceso llegaba al 98 % de conversión obteniéndose glicerina de alta calidad. Sin embargo, existían una serie de desventajas en este proceso:¹³⁰

- Requería un exceso estequiométrico de alcohol para completar la reacción. Aunque la cantidad de alcohol puede disminuirse llevando a cabo la reacción en varios pasos, esto encarece el proceso.
- La presencia de agua en el alcohol aumentaba la generación de jabones, dificultando el proceso.
- La presencia de ácidos grasos libres en los aceites encarecía el procedimiento, ya que la transesterificación directa con NaOH generaba jabones que conducían a emulsiones, dificultando la separación de las fases. En este caso era necesario realizar un primer paso de esterificación de los ácidos grasos libres, normalmente por tratamiento con H₂SO₄. Todos estos pasos adicionales aumentaban los costes del proceso de producción.
- Se requería un ácido para neutralizar el NaOH, lo que encarecía el procedimiento y provocaba que la glicerina se obtuviera en presencia de sales, aumentando el coste de purificación de la glicerina, que es un producto importante para que el proceso sea rentable.

Sin embargo, no fue hasta finales de los años 70 y principios de los 80 cuando los altos precios del petróleo provocaron un creciente interés por el biodiésel, surgiendo nuevos estudios para intentar mejorar el proceso así como nuevos catalizadores.¹³¹

¹²⁸ (a) Ma, F.; Hanna, M. A. *Bioresour. Technol.* **1999**, *70*, 1-15; (b) Leung, D. Y. C.; Wu, X.; Leung, M. K. H. *Appl. Energy* **2010**, *87*, 1083-1095.

¹²⁹ (a) Bradshaw, G. B. *Soap* **1942**, *18*, 23-24, 69-70; (b) Bradshaw, G. B.; Meuly, W.C., U. S. Patent 2271619, 1942; (c) Bradshaw, G.B.; Meuly, W.C., U. S. Patent 2360844, 1944; (d) Arrowsmith, C. J.; Ross, J., U. S. Patent 2383580, 1945; (e) Allen, H. D.; Kline, W. A., U. S. Patent 2383579, 1945; (f) Percy, J. H., U. S. Patent 2383614, 1945; (g) Keim, G. I., U. S. Patent 2383601, 1945; (h) Trent, W. R., U. S. Patent 2383632, 1945; (i) Trent, W. R., U. S. Patent 2383633, 1945; (j) Dreger, E. E., U. S. Patent 2383596, 1945.

¹³⁰ Vicente, G.; Martínez, M.; Aracil, J. *Bioresour. Technol.* **2004**, *92*, 297-305.

¹³¹ (a) Macrae, A. R. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1983**, *60*, 291-294; (b) Sonntag, N. O. V. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1982**, *59*, 795-802; (c) Sonntag, N. O. V. *Bailey's Ind. Oil Fat Prod.*; Swern, D., Ed.; 4^a ed.; Interscience: New York, 1982; Vol. 2, pp 97-173; (d) Zardoya, J. M. *Química e Industria* **1980**, *26*, 173-175; (e) Sonntag, N. O. V. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1979**, *56*, 751-754; (f) Bhagade, S. S.; Nageshwar, G. D. *Chemicals & Petro-*

Antes de estudiar las posibilidades que ofrecen los catalizadores basados en agujeros oxianiónicos que se presentan en este trabajo para esta reacción, conviene hacer un estudio bibliográfico acerca de los compuestos que se han empleado hasta la fecha para la transesterificación de triglicéridos.

4.1.1. Catalizadores utilizados en la obtención de biodiésel

En general, los catalizadores utilizados para la producción de biodiésel se resumen en tres categorías: bases, ácidos y enzimas. Las enzimas^{128b} evitan la formación de jabones, el proceso de purificación es sencillo y han mostrado una buena tolerancia a los ácidos grasos libres presentes en el aceite. Sin embargo, su precio es demasiado elevado (aunque muchos grupos han intentado evitar este problema mediante la inmovilización de enzimas en diferentes soportes), los tiempos de reacción son largos y es complicado llevar la reacción hasta la conversión total de los reactivos.¹³²

Los catalizadores ácidos y básicos pueden clasificarse como homogéneos o heterogéneos, y sus ventajas y desventajas se resumen en la siguiente tabla.^{128b}

Chemicals Journal **1978**, 9, 3-12; (g) Joly, F.; Lang, J. P. *Revue Francaise des Corps Gras* **1978**, 25, 423-429; Sreenivasan, B. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1978**, 55, 796-805.

¹³² (a) Nelson, L. A.; Foglia, T. A.; Marmer, W. N. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1996**, 73, 1191-1195; (b) Shimada, Y.; Watanabe, Y.; Samukawa, T.; Sugihara, A.; Noda, H.; Fukuda, H. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, 76, 789-793; (c) Watanabe, Y.; Shimada, Y.; Sugihara, A.; Noda, H.; Fukuda, H.; Tominga, Y. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2000**, 77, 355-360; (d) Wu, W. H.; Foglia, T. A.; Marmer, W. N.; Phillips, J. G. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, 76, 517-521.

Tabla 4.1. Ventajas y desventajas de diferentes tipos de catalizadores usados en la producción de biodiésel.

Tipo	Ejemplo	Ventajas	Desventajas
Base			
Homogéneos	NaOH, KOH.	Alta actividad catalítica, bajo coste, cinéticas favorables, condiciones de operación modestas.	Requieren bajos contenidos en ácidos grasos libres, condiciones anhidras, formación de emulsiones, se generan desechos en la purificación.
Heterogéneos	CaO, CaTiO ₃ , CaZrO ₃ , CaO-CeO ₂ , CaMnO ₃ , Ca ₂ Fe ₂ O ₅ , KOH/Al ₂ O ₃ , KOH/NaY, Al ₂ O ₃ /KI, ETS-10 zeolita, K ₂ CO ₃ soportado sobre alúmina/sílice.	Benignos con el medio ambiente, reciclables, pocos problemas de residuos, separación fácil, alta selectividad, mayor tiempo de vida del catalizador.	Requieren bajos contenidos en ácidos grasos libres, condiciones anhidras, alta proporción molar metanol/aceite, alta temperatura y presión de reacción, limitaciones por la difusión, generan desechos de la purificación, alto coste.
Ácido			
Homogéneos	Ácido sulfúrico concentrado.	Cataliza la esterificación y la transesterificación simultáneamente, evita la formación de jabones.	Corrosión del equipo, generan desechos de la neutralización, difícil de reciclar, alta temperatura de reacción, largos tiempos de reacción, actividad catalítica pobre.
Heterogéneos	ZnO/I ₂ , ZrO ₂ /SO ₄ ²⁻ , TiO ₂ /SO ₄ ²⁻ , catalizadores sólidos ácidos basados en carbono, catalizadores derivados de carbohidratos, fosfato de vanadilo, ácido níobico, zirconia sulfatada, Amberlyst-15, Nafion-NR50.	Catalizan la esterificación y la transesterificación simultáneamente, reciclables, respetuosos con el medio ambiente.	Baja concentración de sitios ácidos, los microporos limitan la velocidad de reacción por la difusión, alto coste.
Enzimas	<i>Candida antártica fraction B lipasa</i> , <i>Rhizomucor mieher lipasa</i> .	Evitan la formación de jabones, no contaminantes, purificación sencilla.	Alto coste, desnaturalización.

Recientemente han surgido nuevos métodos para llevar a cabo la reacción de transesterificación:^{128b}

- El proceso "Biox co-solvent",¹³³ desarrollado por Boocock en 1996, en el que utiliza un cosolvente inerte para hacer el proceso monofásico.
- Reacción en condiciones supercríticas, llevando a cabo la reacción a alta presión y temperatura, no siendo necesaria la utilización de catalizador.¹³⁴
- Proceso *in situ*, desarrollado por Harrington y D'Arcy-Evans en 1985,¹³⁵ en el que las semillas se tratan directamente a alta temperatura y presión con una disolución de metanol en la que el catalizador se ha disuelto previamente.

Para que la producción de biodiésel a partir de aceites tenga sentido y sea rentable, las materias primas deben consistir en aceites no comestibles de bajo coste. No sería lógico ni ético emplear como combustible biodiésel preparado a partir de aceites usados en alimentación. Por otra parte, los aceites no comestibles de bajo coste suelen poseer altos contenidos en ácidos grasos libres, por lo que resultan especialmente inadecuados como materia prima cuando se pretenden utilizar catalizadores básicos. Además, como norma general, las plantas que los producen no suelen necesitar terrenos ricos en nutrientes para su cultivo, por lo que pueden emplearse tierras baldías que actualmente no están cultivadas. Otra opción es el empleo de aceites de cocina usados, que también suelen poseer altos contenidos en ácidos grasos libres así como gran cantidad de impurezas como proteínas, hidratos de carbono, etc. provenientes de las comidas en las que fueron empleados.

Recientemente, las algas han surgido como materia prima alternativa a los aceites. En algunas variedades hasta el 80 % de su peso seco está constituido por triglicéridos, por lo que pueden convertirse en un futuro en una posibilidad muy atractiva.¹³⁶

Todas estas materias primas con altos contenidos en ácidos grasos libres requieren catalizadores de tipo ácido para evitar pasos previos de esterificación que aumenten el coste de producción. Sin embargo, está descrito que los catalizadores ácidos producen transesterificaciones más lentas que los básicos (hasta 4×10^3 veces más lentas).¹³⁷ Intentando buscar una explicación a este hecho encontramos unas conclusiones sorprendentes en la hidrólisis de triglicéridos, que había sido muy estudiada hasta los años 50 debido a su importancia en la preparación de jabón y glicerina. Cabe destacar, entre otras, las contribuciones del español Lucio Lascaray. Las



Ignacio y
Lucio Lascaray

¹³³ Boocock, D. G. B.; Konar, S. K.; Mao, V.; Sidi, H. *Biomass Bioenergy* **1996**, *11*, 43-50.

¹³⁴ (a) Demirbas, A. *Energy Convers. Manage.* **2002**, *43*, 2349-2356; (b) Saka, S.; Kusdiana, D. *Fuel* **2001**, *80*, 225-231; (c) Han, H. W. Cao, W. L.; Zhang, J. C. *Process Biochem.* **2005**, *40*, 3148-3151; (d) Bunyakiat, K.; Makmee, S.; Sawangkeaw, R.; Ngamprasertsith, S. *Energy Fuels* **2006**, *20*, 812-817.

¹³⁵ Harrington, K. J.; D'Arcy-Evans, C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1985**, *24*, 314-318.

¹³⁶ (a) Chisti, Y. *Biotechnol. Adv.* **2007**, *25*, 294-306; (b) Banerjee, A.; Sharma, R.; Chisti, Y.; Banerjee, U. C. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2002**, *22*, 245-279.

¹³⁷ (a) Srivastava, A.; Prasad, R. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2000**, *4*, 111-133; (b) Formo, M. W. J. *Am. Oil Chem. Soc.* **1954**, *31*, 548-559.

conclusiones que se obtienen en estos estudios son las siguientes:¹³⁸

- La hidrólisis de triglicéridos es una reacción bifásica debido a la baja solubilidad del aceite y el agua.
- Los ésteres que poseen una solubilidad parcial en agua se hidrolizan en la fase acuosa siguiendo el mecanismo clásico de Ingold.¹³⁹ Las cinéticas muestran orden cero en los ésteres, ya que su concentración permanece constante debido a la solubilización continua desde la fase apolar a medida que se van disolviendo.
- Los ésteres que son poco solubles en agua, como los triglicéridos, prefieren reaccionar rápido en la fase apolar, sólo con una pequeña contribución de la fase acuosa. Se obtienen en este caso cinéticas complejas, las cuales poseen un periodo de inducción, seguido de la reacción rápida en el triglicérido y, finalmente, una reacción lenta debido al consumo de los reactivos.
- Los ácidos hidrofílicos, como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, prefieren llevar a cabo la reacción en la fase acuosa y, por tanto, son catalizadores poco efectivos en la hidrólisis de triglicéridos. Por otra parte, ácidos sulfónicos con una cadena hidrocarbonada larga (reactivos de Twitchell)¹⁴⁰ son buenos catalizadores de dicha reacción ya que prefieren disolverse en la fase del triglicérido.

De hecho, la transesterificación de triglicéridos con metanol en presencia de un catalizador ácido muestra un gran parecido con la reacción de hidrólisis descrita previamente. En este caso, la molécula de agua se sustituye por metanol, más lipófilo, pero la solubilidad mutua con el triglicérido es todavía pequeña y la reacción sigue siendo bifásica. Como en el caso de la hidrólisis, el triglicérido puede reaccionar con el metanol tanto en la fase polar como en la apolar. Los catalizadores hidrofílicos, como el ácido sulfúrico, producen la reacción más rápida en la fase del metanol. Esto se demuestra porque la velocidad de reacción es proporcional al volumen de metanol.¹⁴¹

Para estudiar por qué es tan lenta la reacción en medio ácido, decidimos realizar un experimento para medir la concentración de triglicérido en la fase del metanol. Para ello, en un tubo de RMN se introducen 0,5 mL de metanol deuterado y 0,5 mL de aceite de girasol. Se agita el tubo y a continuación se centrifuga para separar las fases. El metanol deuterado, menos denso que el aceite, sobrenada en éste, por lo que se extrae con una pipeta y se introduce en otro tubo de RMN. Integrando las señales del triglicérido en el metanol deuterado se puede observar que la relación triglicérido-metanol es 1,0:300 mol/mol, lo que significa que la cantidad de aceite disuelto en la fase del metanol es realmente pequeña. Esto explicaría la lentitud de la reacción catalizada por ácidos hidrofílicos, ya que la velocidad de reacción sería proporcional a la concentración de triglicérido por la concentración de metanol,

¹³⁸ (a) Suen, T. J.; Chien, T. P. *Ind. Eng. Chem.* **1941**, 33, 1043-1045; (b) Lascaray, L. *Ind. Eng. Chem.* **1949**, 41, 786-790.

¹³⁹ Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1032-1039.

¹⁴⁰ (a) Twitchell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 22-26; (b) Twitchell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, 28, 196-200; (c) Twitchell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, 29, 566-571.

¹⁴¹ Zheng, S.; Kates, M.; Dub, M. A.; McLean, D. D. *Biomass Bioenergy* **2006**, 30, 267-272.

pero en este caso, la concentración del primero es tan baja que hace que la reacción sea muy lenta.

El hecho de que la falta de solubilidad del triglicérido sea el problema principal puede demostrarse fácilmente comparando la velocidad de transesterificación con la de esterificación de ácidos grasos. Ya que los ácidos grasos son solubles en metanol, sufren la reacción de esterificación a una velocidad razonable y, así, esta reacción puede usarse en procesos industriales para la preparación de biodiésel. De hecho, al llevar a cabo la reacción de transesterificación de aceites con altos contenidos en ácidos grasos libres con catalizadores ácidos, el primer proceso que ocurre es la esterificación de los ácidos grasos libres, generando agua que disminuye, aún más, la solubilidad del triglicérido en metanol, haciendo la transesterificación todavía más difícil.

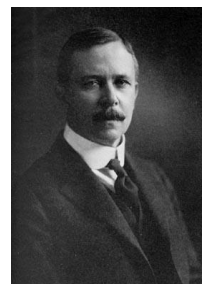
Al igual que en la hidrólisis de grasas, una buena alternativa puede ser activar la reacción en la fase apolar del triglicérido, ya que la concentración molar del metanol en esta fase (medida como en el experimento anterior, 1,0:0,4 mol/mol) es mucho mayor que la concentración de triglicérido en la fase polar. En este caso, la velocidad de reacción, proporcional a la concentración de metanol y triglicérido, sería mucho mayor que en el seno del metanol, donde el triglicérido actúa como reactivo limitante ralentizando la reacción.

Para poder aprovechar esta característica, el catalizador ácido debería disolverse preferentemente en la fase del triglicérido. Se puede conseguir que un ácido sulfónico prefiera disolverse en el triglicérido en lugar del metanol, donde experimenta ionización, si presenta una cadena alifática muy larga. Este tipo de catalizador se denomina “reactivo de Twitchell” y podría ser un buen candidato¹⁴⁰ ya que ofrecería una serie de ventajas interesantes en la preparación de biodiésel:

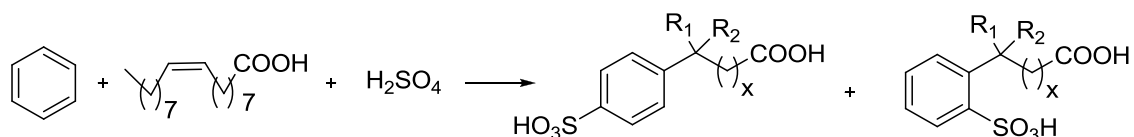
- Al tratarse de un catalizador ácido, la presencia de grandes cantidades de ácidos grasos libres (característicos de aceites no comestibles de bajo coste) tendría un pequeño efecto en la reacción de transesterificación.
- Pequeñas cantidades de agua (proveniente de la esterificación de los ácidos grasos, o de la baja calidad del metanol o de una grasa húmeda) permanecerán en la fase del metanol y apenas influirán en la cinética de la reacción que transcurre mayoritariamente en la fase apolar.
- Ya que el metanol se encuentra saturando la fase del triglicérido, su cantidad total no afectará la velocidad de reacción y, por tanto, puede minimizarse el volumen del mismo.
- La glicerina se obtiene en ausencia de sales facilitando sobremanera su purificación.

4.1.2. Los reactivos de Twitchell

Como se comentó con anterioridad, los reactivos de Twitchell utilizados en los años 50 para la hidrólisis de grasas consisten en ácidos sulfónicos con una cadena hidrocarbonada larga, que puede ser de varios tipos. Para su síntesis, en las primeras publicaciones Twitchell emplea ácido oleico, un hidrocarburo aromático (benceno o naftaleno) y ácido sulfúrico.¹⁴⁰



Ernst Twitchell



R₁ y R₂ = cadenas alquílicas de longitud variable
x = número de metilenos a determinar

Figura 4.3. Síntesis de los reactivos de Twitchell.

Poco después surgen nuevos procedimientos con diferentes materias primas, ya fuera cambiando el anillo aromático (xilenos, fenol)¹⁴² o sustituyendo el ácido oleico por triglicéridos, derivados de petróleo¹⁴³ o butanol.¹⁴⁴ Estos reactivos, que fueron comercializados con diferentes nombres, como Pfeilring, Neokontakt, Idrapid o Divuslon, actualmente están fuera de mercado y no pueden adquirirse comercialmente.

¹⁴² Sonntag, N. O. V. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1979**, 56, 729-732.

¹⁴³ Petrov, G. S.; Dimakov, S. I.; Taksa, F. T. *Seifensieder-Ztg.* **1927**, 54, 168-166, 182-184, 204-205, 221-222, 241-242, 261-262, 284-285.

¹⁴⁴ Fukuzumi, K.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc. Jpn. Ind. Chem. Sect.* **1951**, 54, 727.

4.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

4.2.1. Síntesis del catalizador de Twitchell

Tras llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de los reactivos de Twitchell, no encontramos ninguna publicación en la que dichos compuestos hubieran sido empleados para la transesterificación de triglicéridos con metanol. Por ello, decidimos llevar a cabo su síntesis empleando las condiciones descritas por Twitchell.¹⁴⁰ Los reactivos de Twitchell se suelen sintetizar a partir de los ácidos grasos insaturados correspondientes, pero se puede utilizar también el triglicérido directamente, ya que el ácido sulfúrico conduce a la hidrólisis de los ésteres. Por este motivo sintetizamos dos reactivos de Twitchell, **61** y **62** (figura 4.4) partiendo de aceite de oliva (debido a su alto contenido en ácido oleico), benceno/fenol y ácido sulfúrico. En estas condiciones, los dobles enlaces se protonan, alquilando los anillos aromáticos. Los compuestos aromáticos se usaron en exceso sobre su cantidad estequiométrica para prevenir la dialquilación. A pesar de esto, comprobamos que los reactivos de Twitchell consisten en mezclas complejas de compuestos, debido a los diferentes patrones de sustitución en el anillo aromático, y a la transposición de las cadenas alquílicas del ácido oleico.

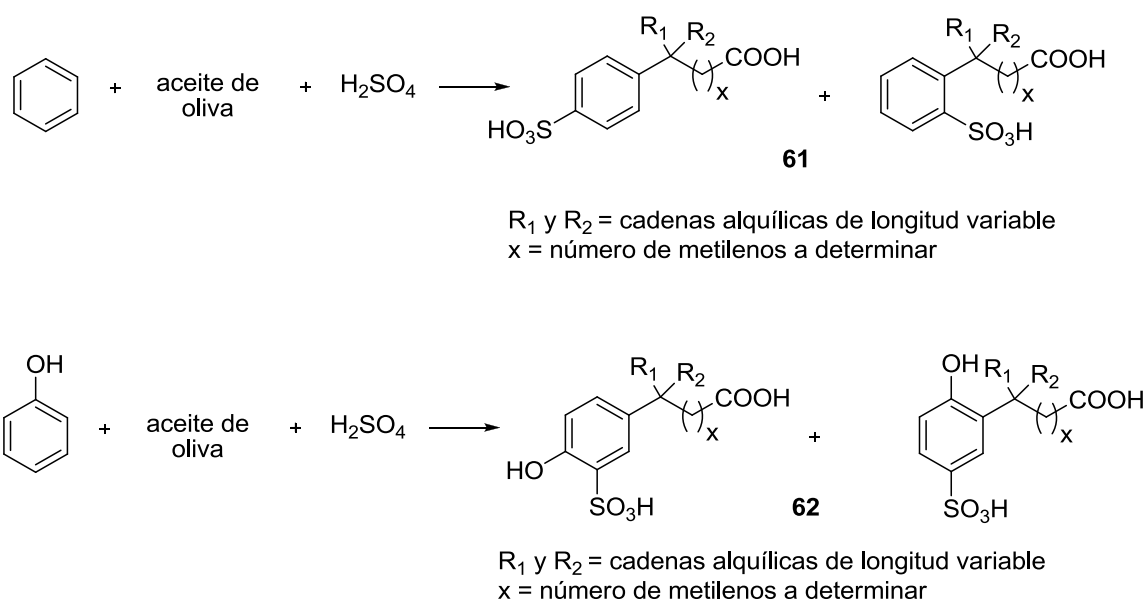


Figura 4.4. Síntesis de los reactivos de Twitchell.

De todas maneras, las porciones aromáticas de ambos reactivos de Twitchell **61** y **62** pueden reconocerse fácilmente en el espectro de RMN ^1H (ver parte experimental) y concuerdan con las estructuras mostradas en la figura 4.3.

4.2.2. Propiedades catalíticas de los reactivos de Twitchell

Las propiedades catalíticas de los reactivos **61** y **62** se probaron en la transesterificación de un aceite de girasol comercial y se compararon con las del ácido sulfúrico. Experimentalmente, el metanol (6 mmol) y el aceite (1 mmol) se hicieron reaccionar a 60 °C en presencia de 1 % peso de ácido sulfúrico (96 %) y de la misma cantidad molar de los reactivos de Twitchell **61** y **62**. La conversión del material de partida en el biodiésel se siguió mediante RMN ¹H. Los resultados se muestran en el gráfico 4.1.

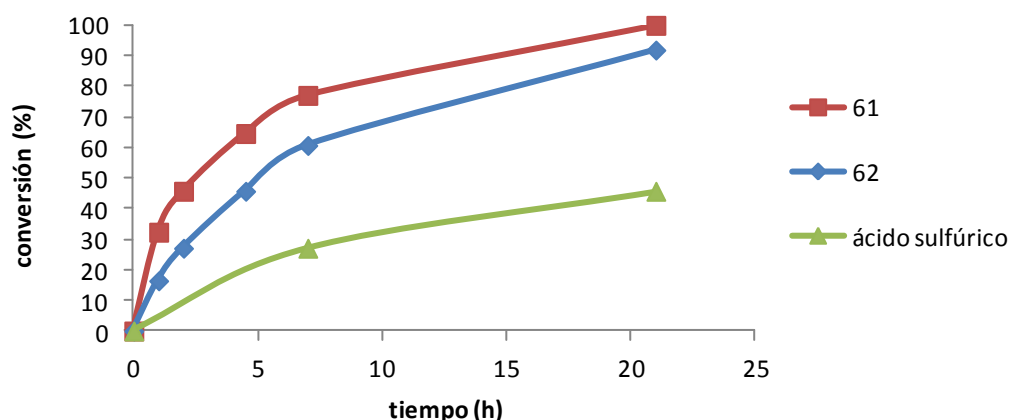


Gráfico 4.1. Transesterificación de aceite de girasol con un 1 % en peso de ácido sulfúrico y la misma cantidad molar de los reactivos de Twitchell **61** y **62**. La proporción molar de metanol a triglicérido fue de 6:1 y la temperatura 60 °C.

Como se puede observar, el ácido sulfúrico (de carácter hidrofílico) mostró una pequeña actividad catalítica (como se predijo anteriormente) mientras que el catalizador **61** derivado de benceno proporcionó los mejores resultados. El grupo fenólico del catalizador **62**, al incrementar la hidrofiliidad de la molécula, generó menores velocidades de reacción, debido al reparto en la fase acuosa que se muestra a continuación.

Está descrito que una de las razones de la pérdida de actividad catalítica de los reactivos de Twitchell en la hidrólisis de grasas es su reparto entre la fase acuosa y la fase oleosa, de tal manera que hasta un 45 % del catalizador puede quedarse en la fase acuosa.¹⁴² De esta manera, si la velocidad de reacción se reduce por una constante de partición desfavorable entre ambas fases, una manera sencilla de mejorar las propiedades catalíticas de los reactivos de Twitchell es añadir una pequeña cantidad de ácido sulfúrico a la fase acuosa. La presencia de un ácido fuerte disminuye la disociación del ácido sulfónico, incrementando la concentración del reactivo de Twitchell en la fase apolar.^{143,145} Además, la constante de reparto entre el metanol y el triglicérido puede ser, incluso, menos favorable que en el caso del agua, por lo que comprobamos el efecto de añadir ácido sulfúrico a la reacción catalizada por los

¹⁴⁵ Lascaray, L. J. *Am. Oil Chem. Soc.* **1952**, *29*, 362-366.

reactivos de Twitchell. Como se puede observar en el gráfico 4.2, las propiedades catalíticas de ambos reactivos de Twitchell **61** y **62** mejoran en presencia de un 1 % en peso de ácido sulfúrico, cuando se comparan con las condiciones previas.

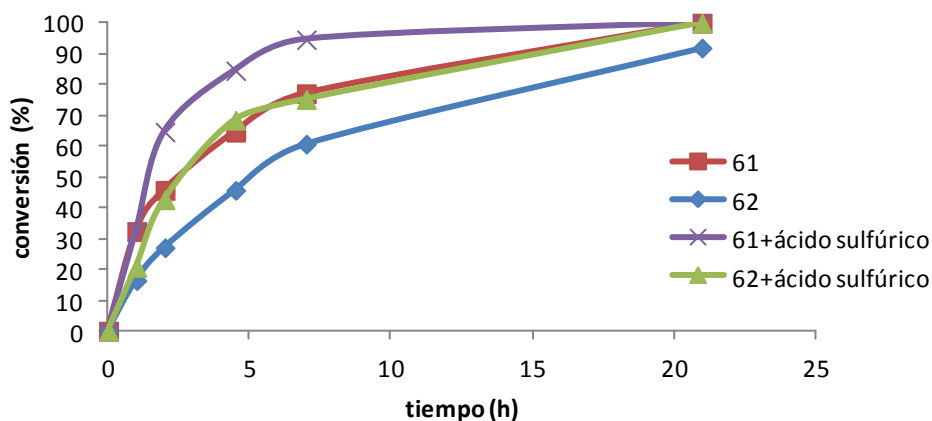


Gráfico 4.2. Transesterificación de aceite de girasol con los reactivos de Twitchell **61** y **62** en presencia y ausencia de un 1 % de ácido sulfúrico. La proporción molar de metanol a triglicérido se mantuvo 6:1 y la temperatura a 60 °C.

Sin embargo, el uso del ácido sulfúrico como aditivo posee algunos inconvenientes:

- El ácido sulfúrico es un compuesto sulfonante y deshidratante que puede transformar la glicerina en acroleína.¹⁴⁶
- La necesidad de separar el ácido sulfúrico de la fase polar incrementa el coste del proceso de transesterificación.
- El ácido sulfúrico es un reactivo corrosivo y, por tanto, requiere un equipamiento adecuado, más caro que el convencional.

Ya que el papel principal del ácido sulfúrico es sólo incrementar la constante de reparto del catalizador hacia la fase apolar, puede no ser necesario si se consiguen catalizadores altamente lipófilos con una constante de reparto que favorezca el triglicérido.

¹⁴⁶ (a) Adkins, H.; Hartung, W. H. *Organic Syntheses Coll.* **1941**, *1*, 15; (b) Adkins, H.; Hartung, W. H. *Organic Syntheses Coll.* **1926**, *6*, 1.

4.2.3. Ácidos sulfónicos lipófilos

Para confirmar esta hipótesis preparamos el catalizador **63**, cuya síntesis se encuentra descrita en la bibliografía.¹⁴⁷ Aunque la acilación de Friedel y Crafts conlleva una síntesis más larga en la que es necesario reducir el carbonilo, consideramos que era preferible a la alquilación convencional, que habría conducido a una mezcla compleja de productos derivados del reordenamiento del carbocatión.

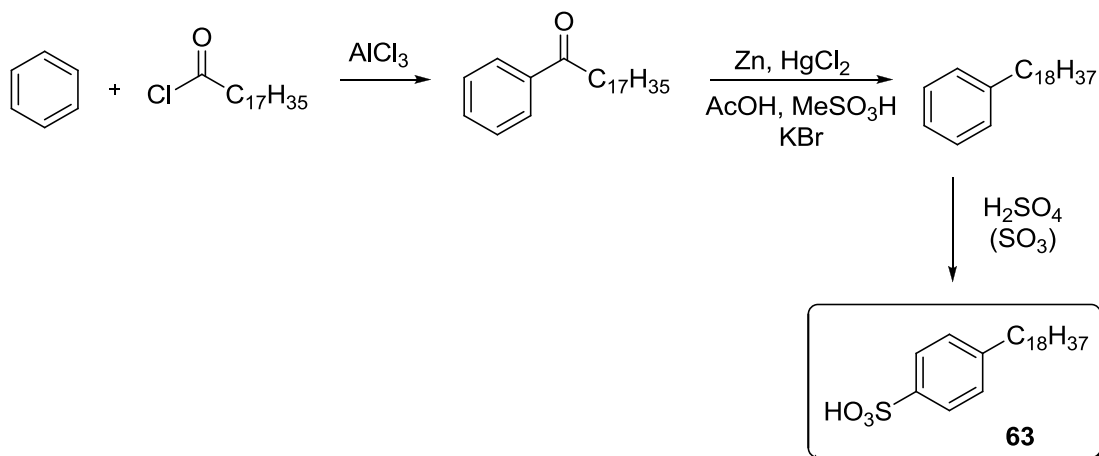


Figura 4.5. Síntesis y estructura del catalizador **63**.

El compuesto **63** debería ser más lipófilo que los reactivos de Twitchell, ya que no posee en su estructura el grupo carboxilo. Su actividad catalítica se probó en las mismas condiciones que los reactivos de Twitchell **61** y **62**, en presencia y ausencia de ácido sulfúrico, mostrando mejores resultados.

¹⁴⁷ Hu, C.; Wang, J.; Zhou, J.; Chen, H.; Shi, X.; Yang, H.; Xu, X.; Wang, Y.; Zhang, J.; Xiang, W., CN 101716475A20100602, 2010.

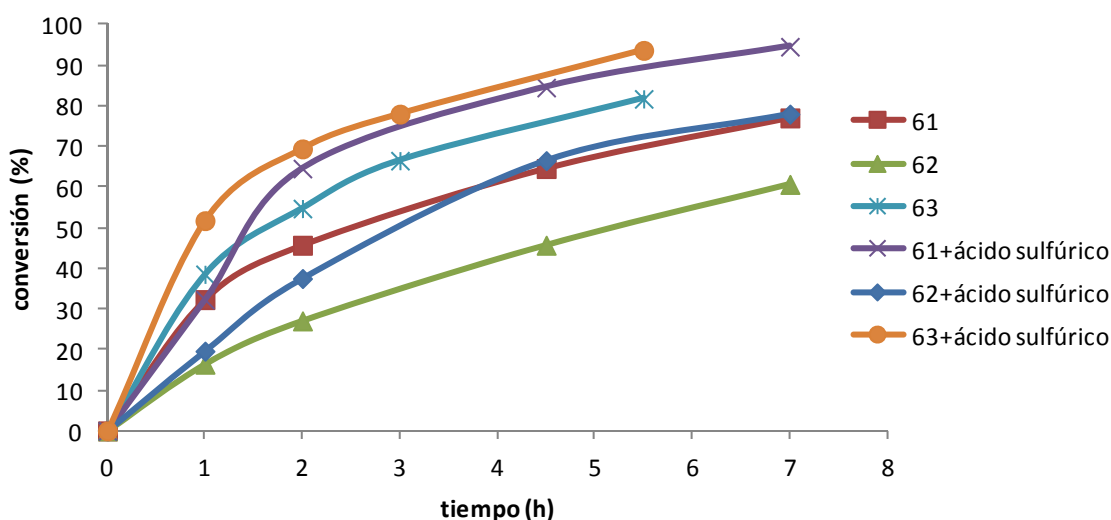


Gráfico 4.3. Transesterificación de aceite de girasol con los reactivos de Twitchell **61** y **62** y el catalizador **63**, en presencia y ausencia de un 1 % de ácido sulfúrico. La proporción molar metanol a triglicérido fue de 6:1 y la temperatura de 60 °C.

Para confirmar la relevancia de la lipofilia del catalizador, se midió la constante de reparto de dicho compuesto entre el aceite de girasol y el metanol mediante RMN ^1H . Para ello, en un tubo de RMN se disuelve el catalizador **63** (20,0 mg; 48,7 μmol) en deuterometanol (0,5 mL), se registra el espectro y las señales del catalizador se integran frente a los protones metílicos del disolvente. A continuación se añade 1,0 mL de aceite de girasol. Se agita y centrifuga para favorecer la decantación de las fases. Se extrae la fase de metanol, se introduce en otro tubo de RMN y se registra el espectro, se integran las señales del catalizador y se calcula la nueva concentración del catalizador en la fase del metanol deuterado, proporcionando la constante de reparto.

Tabla 4.2. Constantes de partición entre el metanol y el aceite de girasol calculadas por integración de las señales de RMN ^1H .

entrada	catalizador	constante de partición CD ₃ OD/aceite
1	63	9/1
2	64	1/1
3 ^a	64	6/4
4 ^b	65	2/98

^a CD₃OD con 10% v/v de D₂O. ^b Estimado.

Como se muestra en la tabla 4.2, el catalizador **63** aún prefiere la fase del metanol y, por tanto, es necesario un catalizador más lipófilo para mejorar los resultados.

Para ello, se procedió a la síntesis de un nuevo catalizador **64**, caracterizado por dos largas cadenas alifáticas de 16 y 17 carbonos (figura 4.6).

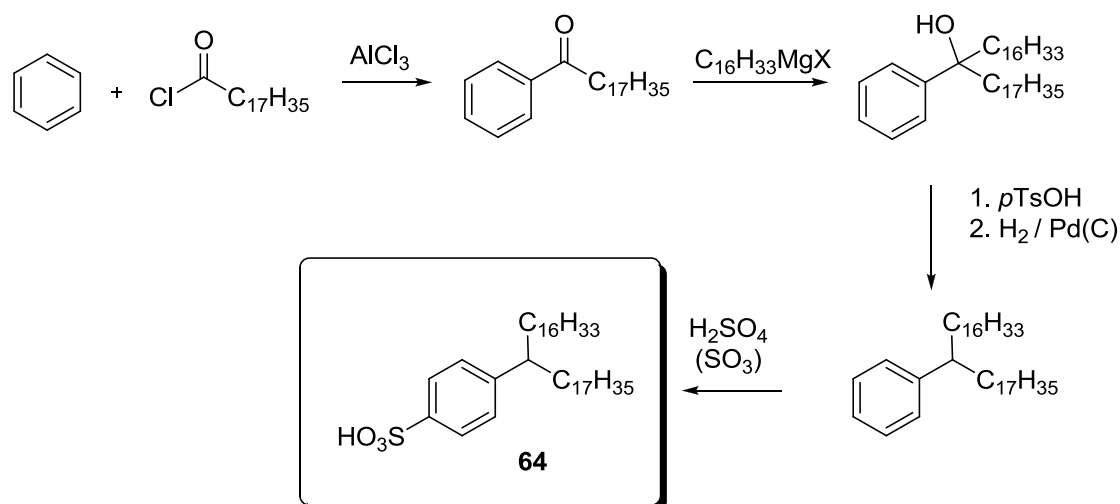


Figura 4.6. Síntesis del catalizador **64**.

Dicho catalizador mostró una constante de reparto con una afinidad similar por ambas fases: metanol y aceite (tabla 4.2, entrada 2). Sin embargo, si se tiene en cuenta el pequeño volumen de metanol usado en las condiciones de la reacción de transesterificación (0,67 mL de metanol para 2,5 g de aceite), la mayor parte del catalizador debería encontrarse en el aceite. Las propiedades catalíticas del catalizador **64** se muestran en el gráfico 4.4. De acuerdo con su mayor constante de partición, el compuesto **64** presenta una mayor actividad catalítica y la adición de ácido sulfúrico provoca un efecto menos pronunciado en la catálisis.

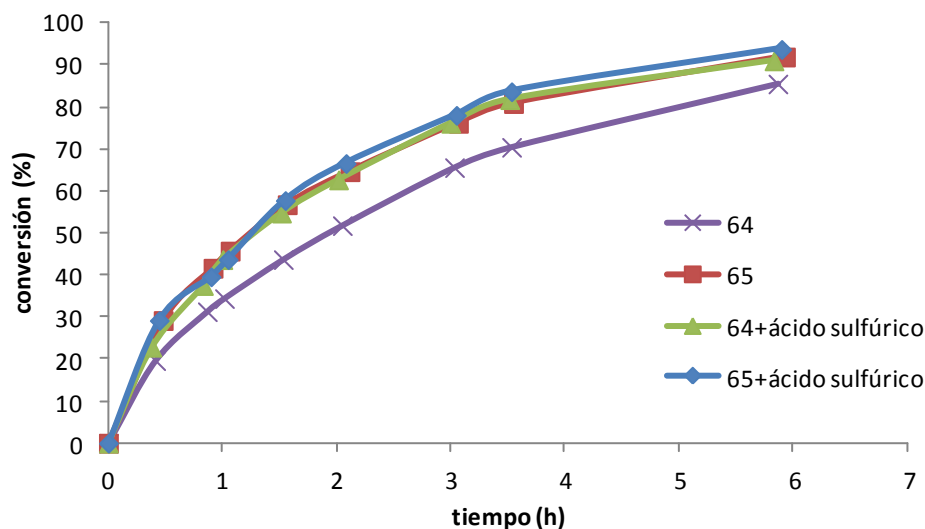


Gráfico 4.4. Transesterificación de aceite de girasol con los catalizadores **64** y **65**, en presencia y ausencia de ácido sulfúrico (1 % en peso). La proporción molar metanol/triglicérido fue 6:1 y la temperatura de 60 °C.

Sin embargo, no sabíamos si un aumento de la lipofilia del catalizador seguiría provocando una mejor constante de reparto a favor del aceite o si ya se había alcanzado el máximo reparto. Para ello, se sintetizó un catalizador mucho más lipófilo a partir del éster metílico del

ácido isoftálico, con cuatro cadenas hidrocarbonadas de 16 carbonos, como se muestra en la figura 4.7.

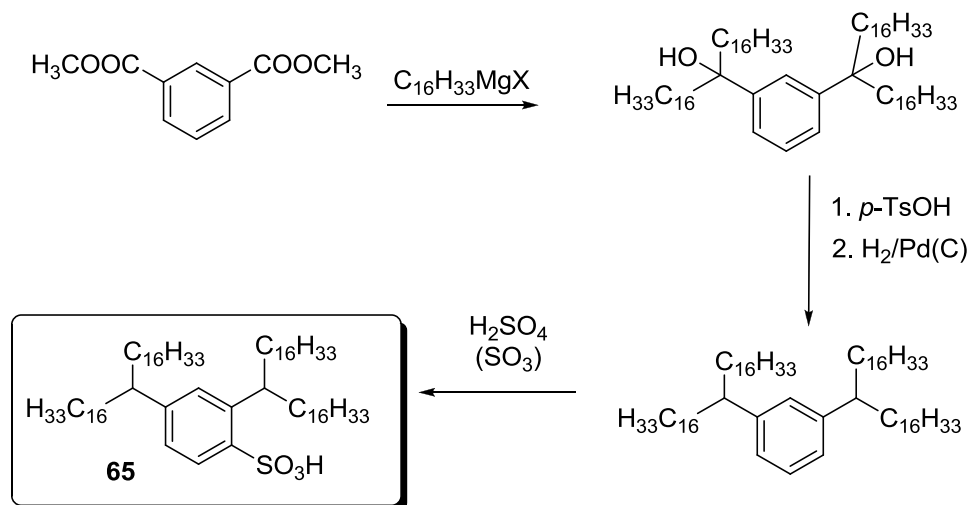


Figura 4.7. Síntesis del catalizador **65**.

El catalizador **65** resultó ser un compuesto cristalino con una pequeña solubilidad en metanol, pero con una constante de reparto muy favorable hacia la fase del triglicérido (tabla 4.2, entrada 4). En consecuencia, pudo observarse una velocidad de reacción mayor que con el catalizador **64**, con unos resultados similares a los de dicho catalizador combinado con un 1 % de ácido sulfúrico. De hecho, la adición de ácido sulfúrico al catalizador **65** apenas produjo mejora en su actividad catalítica, lo que indica que ya no es necesario aumentar la lipofilia del catalizador puesto que no implicaría un aumento de la velocidad de reacción.

Ya que los catalizadores **64** y **65** mostraron los mejores resultados, seleccionamos ambos para estudiar la influencia de diferentes factores en la reacción de transesterificación.

4.2.4. Influencia del contenido de ácidos grasos libres en el aceite

Como se señaló anteriormente, la presencia de ácidos grasos libres en el aceite hace que la transesterificación alcalina convencional sea inadecuada.¹⁴⁸ Sin embargo, este inconveniente no existiría utilizando catalizadores ácidos como **61-65**. Para corroborar esta afirmación, llevamos a cabo un estudio en el que realizamos la reacción de transesterificación del mismo aceite anterior, pero con diferentes cantidades de ácido esteárico añadido adicionalmente: 5, 10 y 20 % en peso respecto al aceite de girasol.

¹⁴⁸ (a) Markley, K. S. *Fatty acids*, 1ª ed.; Interscience: New York, 1960; (b) Canakci, M.; Van Gerpen, J. *Trans. Am. Soc. Agric. Eng.* **2001**, *44*, 1429-1436.

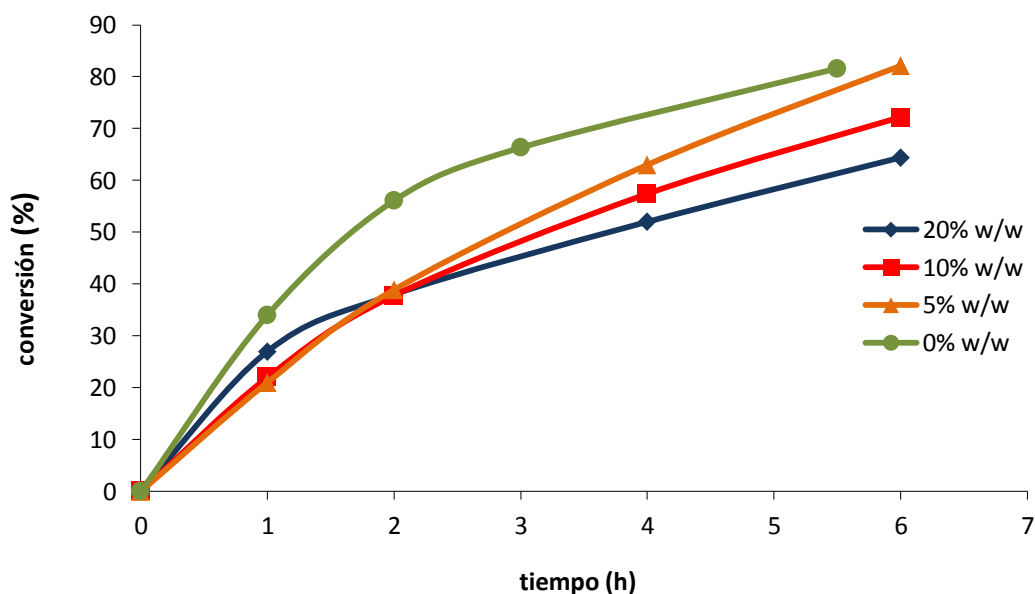


Gráfico 4.5. Transesterificación de aceite de girasol con el catalizador **64**, en presencia de aceite conteniendo 5, 10 y 20 % (en peso) de ácido esteárico. La proporción molar de metanol a triglicérido fue de 6:1 y la temperatura de 60 °C.

En el gráfico anterior puede observarse como la presencia de altos contenidos en ácidos grasos libres ejerce una pequeña influencia en la velocidad de reacción, a pesar de la generación de una cierta cantidad de agua debido a la esterificación de los ácidos grasos libres. De hecho, la esterificación de dichos ácidos es previa a la reacción de transesterificación y es lo que provoca que durante las primeras dos horas de reacción, la velocidad sea mayor para aquellas reacciones que poseen mayor contenido en ácidos grasos libres.

4.2.5. Influencia del contenido de agua

También se estudió la presencia de agua en el medio de reacción. Para ello llevamos a cabo la reacción de transesterificación catalizada por el compuesto **64** en ausencia y presencia de un 5, 10 y 20 % de agua (porcentaje en volumen respecto al metanol).

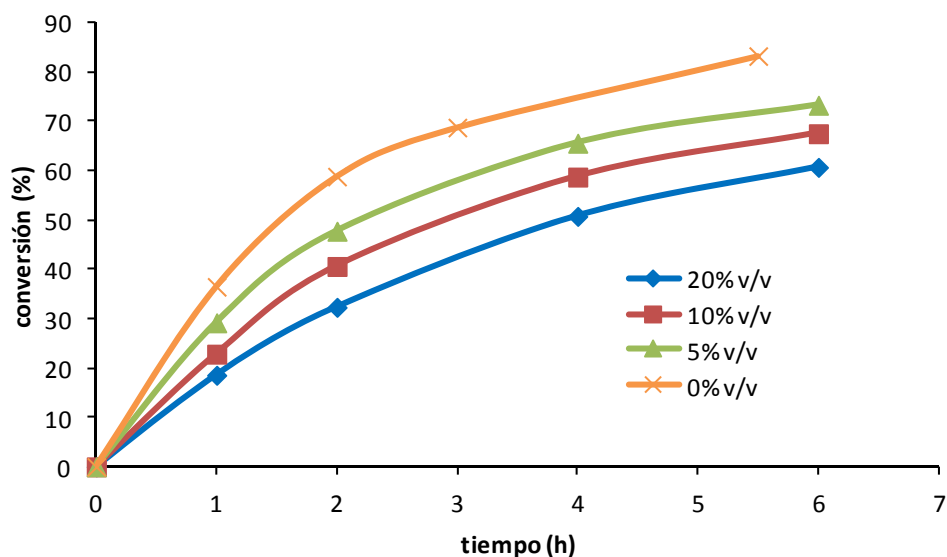


Gráfico 4.6. Transesterificación de aceite de girasol con el catalizador **64** en presencia de metanol con 5, 10 y 20 % (v/v) de agua. La proporción molar metanol/triglicérido fue de 6:1 y la temperatura de 60 °C.

A la vista de la gráfica anterior, la presencia de agua en el medio de reacción reduce ligeramente el rendimiento y la velocidad de reacción.

Sin embargo, el efecto del agua es menos pronunciado con el catalizador **65** que con el catalizador **64**, debido a que el primero posee dos cadenas hidrocarbonadas más, aumentando así su lipofilia, y disolviéndose perfectamente en la fase del triglicérido (gráfico 4.7).

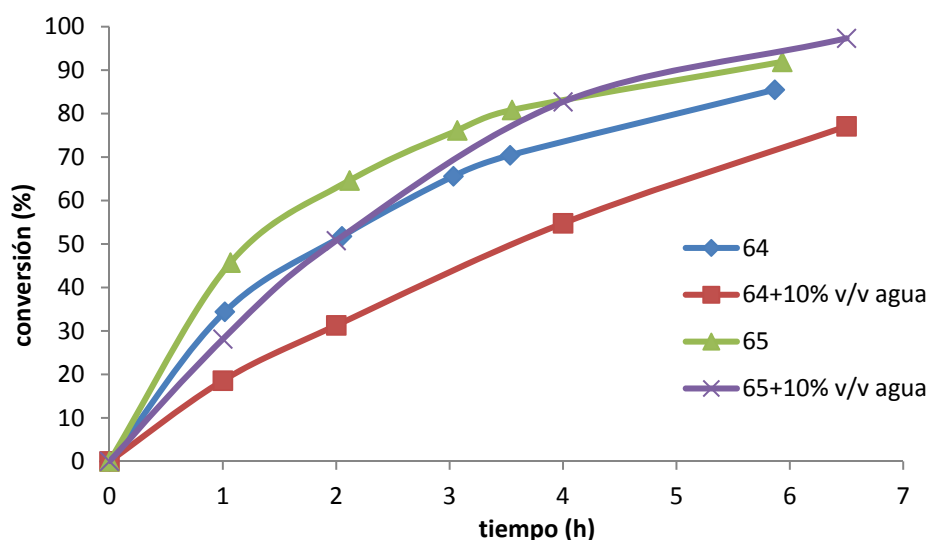


Gráfico 4.7. Transesterificación de aceite de girasol con los catalizadores **64** y **65** en presencia de metanol con 0, 10 % (v/v) de agua. La proporción molar metanol/triglicérido fue de 6:1 y la temperatura de 60 °C.

Estos resultados pueden explicarse mediante un cambio en la constante de reparto entre las fases del metanol y del triglicérido. En presencia de agua, la constante de partición para el catalizador **64** aumenta de 1/1 a 6/4 (tabla 4.2, entradas 2 y 3) a favor de la fase del metanol. Como la cantidad de catalizador presente en la fase del aceite es ahora menor, se espera una menor velocidad de reacción. Por otra parte, este efecto es menos acusado en el caso del catalizador **65**, más lipófilo, el cual prefiere la fase oleosa y, en consecuencia, es lógico esperar un menor efecto por parte del agua (gráfico 4.7). Ya que estos catalizadores son insolubles en agua, el efecto de ésta es de alguna manera sorprendente, pero puede explicarse teniendo en cuenta la basicidad de la molécula de agua que probablemente favorece la ionización del ácido sulfónico en la fase del metanol, al menos si se usa una cantidad relativamente pequeña de agua. En cualquier caso, el efecto del agua en esta reacción es relativamente pequeño.

4.2.6. Influencia de la proporción metanol/triglicérido

Una de las ventajas de emplear catalizadores que actúan en la fase apolar del triglicérido es que no requieren grandes excesos de metanol para conseguir buenas velocidades de reacción. Para comprobar este efecto, analizamos la influencia de sólo un pequeño exceso de metanol en la reacción catalizada por el compuesto **64**. Trabajando con una proporción metanol/triglicérido de solo 3,5:1, la reacción es ligeramente más rápida al principio. Este hecho está de acuerdo con una mayor concentración de catalizador en la fase apolar. Sin embargo, a medida que transcurre la reacción y se consume la mayor parte del metanol, la velocidad de reacción se reduce, de forma que a partir de tres horas, la reacción con proporción metanol/triglicérido 6:1 presenta ligeramente una mayor velocidad.

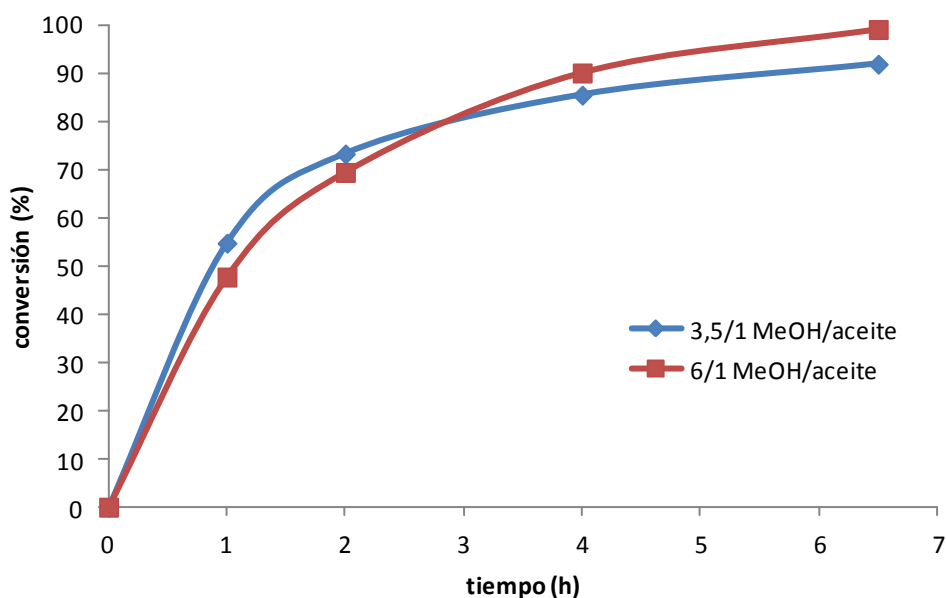


Gráfico 4.8. Transesterificación de aceite de girasol con el catalizador **64** y proporciones molares metanol a triglicérido de 3,5:1 y 6:1. La temperatura se mantuvo a 60 °C.

4.2.7. Influencia de la cantidad de catalizador

A la vista del gráfico 4.9, dentro del rango de concentraciones estudiado, la velocidad de reacción aumenta linealmente con la concentración de catalizador. Esto es interesante, puesto que es bien conocido que en las reacciones de hidrólisis con reactivos de Twitchell existe un efecto de saturación cuando la proporción de catalizador se encuentra en torno al 1 % (en peso).¹⁴⁵

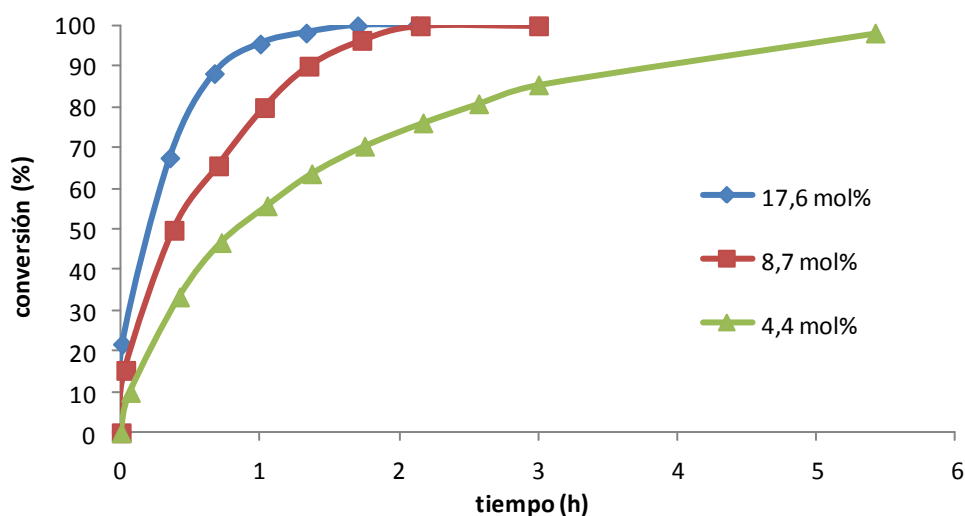


Gráfico 4.9. Transesterificación de aceite de jatropha con 4,4, 8,7 y 17,6 % mol del catalizador **65**. La proporción molar metanol a triglicérido fue de 6:1 y la temperatura 80 °C.

4.2.8. Influencia de la temperatura

En cuanto al efecto de la temperatura, pudo observarse que, como era de esperar, mayores temperaturas proporcionan mayores velocidades de reacción y, por tanto, menores tiempos de reacción. Trabajando a 80 °C con el catalizador **65**, la reacción está prácticamente acabada después de 90 minutos (gráfico 4.9).

También es posible trabajar a temperatura ambiente aunque, en este caso, se incrementan en gran medida los tiempos de reacción. En estas condiciones, el catalizador **65**, debido a su baja solubilidad no dio buenos resultados; sin embargo, sí que se obtuvieron grandes conversiones después de tres días con los catalizadores **63** (78 %) y **64** (97 %).

4.2.9. Influencia del tipo de aceite

Para comprobar que estos catalizadores lipófilos pueden ser utilizados en la preparación de biodiésel a partir de aceites de bajo coste, llevamos a cabo la reacción de transesterificación con aceite de *jatropha*, comparando la cinética con la del aceite de girasol. Como se puede observar en el gráfico 4.10, los resultados son muy similares en ambos casos, lo que indicaría que los catalizadores sintetizados son perfectos para llevar a cabo la reacción de transesterificación de aceites de bajo coste con altos contenidos en ácidos grasos libres.

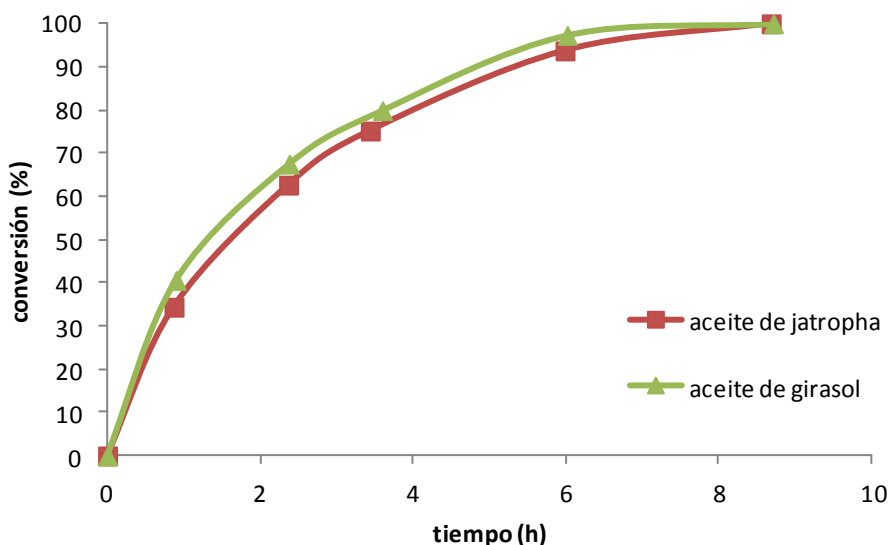


Gráfico 4.10. Transesterificación de aceite de *jatropha* y de girasol catalizada por el compuesto 65. La proporción molar metanol a triglicérido fue de 6:1 y la temperatura 60 °C.

4.2.10. Recuperación del catalizador

En las tecnologías de producción de biodiésel, la recuperación del catalizador es un factor muy importante debido a las razones siguientes:

- Los ácidos sulfónicos son corrosivos y pueden dañar el depósito del combustible o el motor.
- El contenido máximo de azufre en los combustibles está limitado.¹⁴⁹
- La acidez del biodiésel está estipulada en un máximo de 0,50 mg de KOH por gramo de biodiésel.¹⁵⁰
- El coste de la síntesis del catalizador hace que su recuperación sea importante para que el proceso global sea rentable económicamente.

¹⁴⁹ EN 590:2009.

¹⁵⁰ ASTM D 6751, EN 14214.

La separación del catalizador **64** del biodiésel fue llevada a cabo por adsorción del catalizador en una columna de sílice. Para una reacción en la que se mezclan 16,0 g de triglicérido y 1,0 g de catalizador, una vez que la reacción está acabada, la glicerina se separa del crudo del biodiésel por decantación. Al tratarse de un compuesto más denso, la glicerina decanta por debajo del biodiésel. Para purificarla solo es necesario evaporarla a presión reducida para eliminar restos de metanol.

A continuación se evapora el metanol de la fase del biodiésel y el líquido remanente (17,0 g) se disuelve en hexano o diésel comercial (32 mL) y se hace pasar a través de una pequeña columna de sílice. El catalizador, al poseer un grupo sulfónico altamente polar, protona los grupos básicos de la fase estacionaria y permanece adsorbido, mientras que el biodiésel (los ésteres metílicos de los ácidos grasos) es eluido de la columna. En principio, 10,0 gramos de sílice por gramo de catalizador son suficientes para proporcionar una limpia separación del catalizador. El biodiésel puede eluirse de la columna con hexano (32 mL) pero, en este caso, el disolvente tiene que evaporarse antes de la comercialización del biodiésel. Alternativamente, ya que el biodiésel se comercializa como una mezcla con diésel convencional, este último (32 mL) puede usarse para eluir el biodiésel, generando directamente el combustible comercial. En cualquiera de los casos, la cantidad final de biodiésel sería de 14,0 g. Finalmente, la elución con metanol (32 mL) permite la recuperación del catalizador (0,9 g), junto con ésteres metílicos (1,4 g), diglicéridos y monoglicéridos (0,7 g), mezcla que, tras evaporación del metanol, se utilizó directamente en una nueva reacción, no mostrando pérdida de la actividad catalítica respecto al catalizador original (gráfico 4.11).

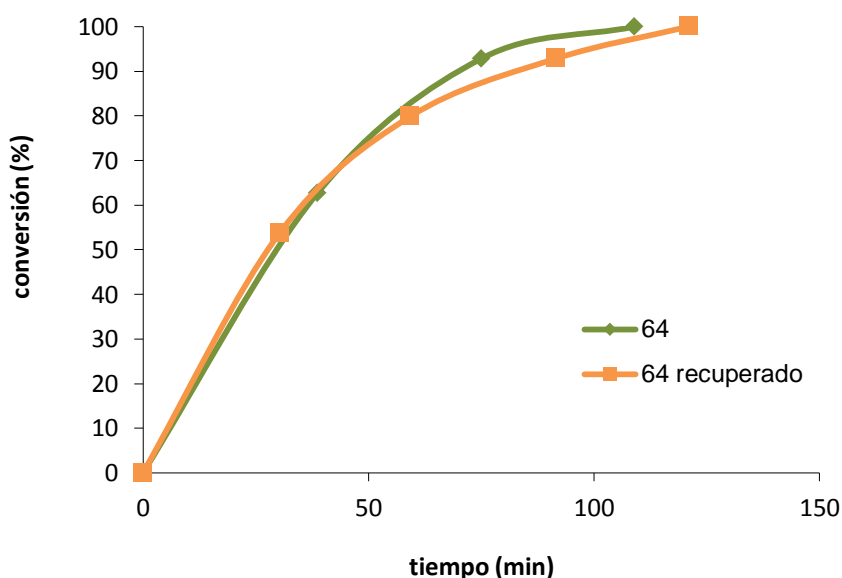


Gráfico 4.11. Transesterificación de aceite de girasol catalizada por un 18,5 mol % del compuesto **64** y del catalizador **64** después de su recuperación. La proporción molar metanol a triglicérido se mantuvo en 6:1 y la temperatura a 80 °C.

En la figura 4.8 se esquematiza el proceso de reacción y la recuperación del catalizador.

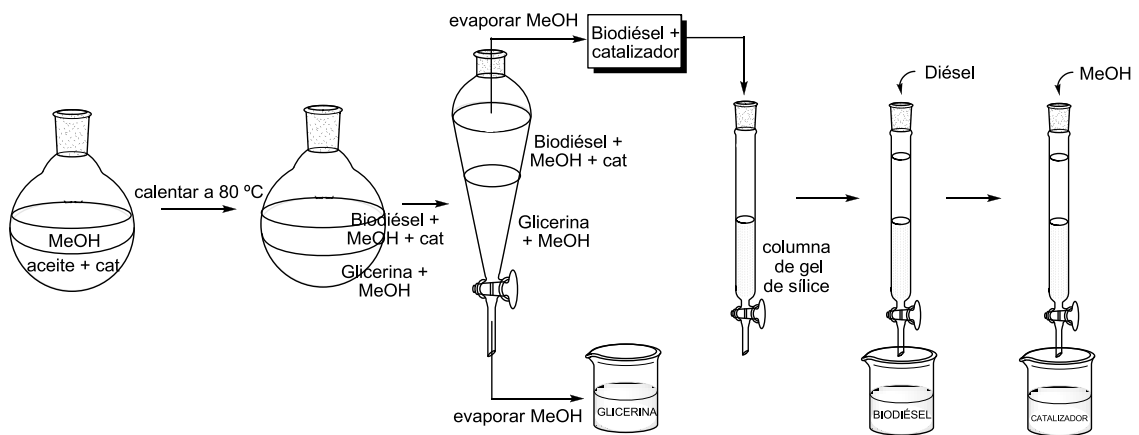
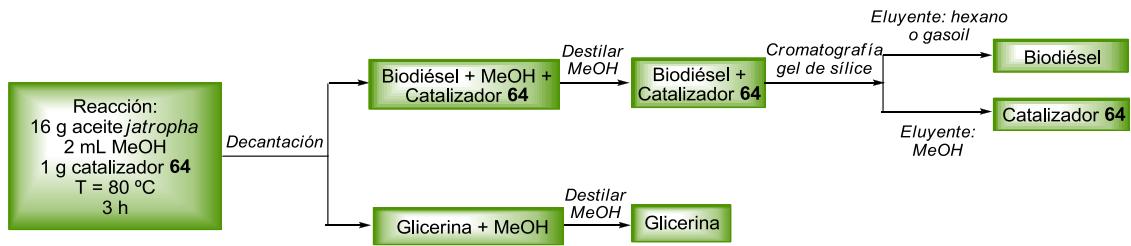


Figura 4.8. Esquema de la recuperación del catalizador 64.

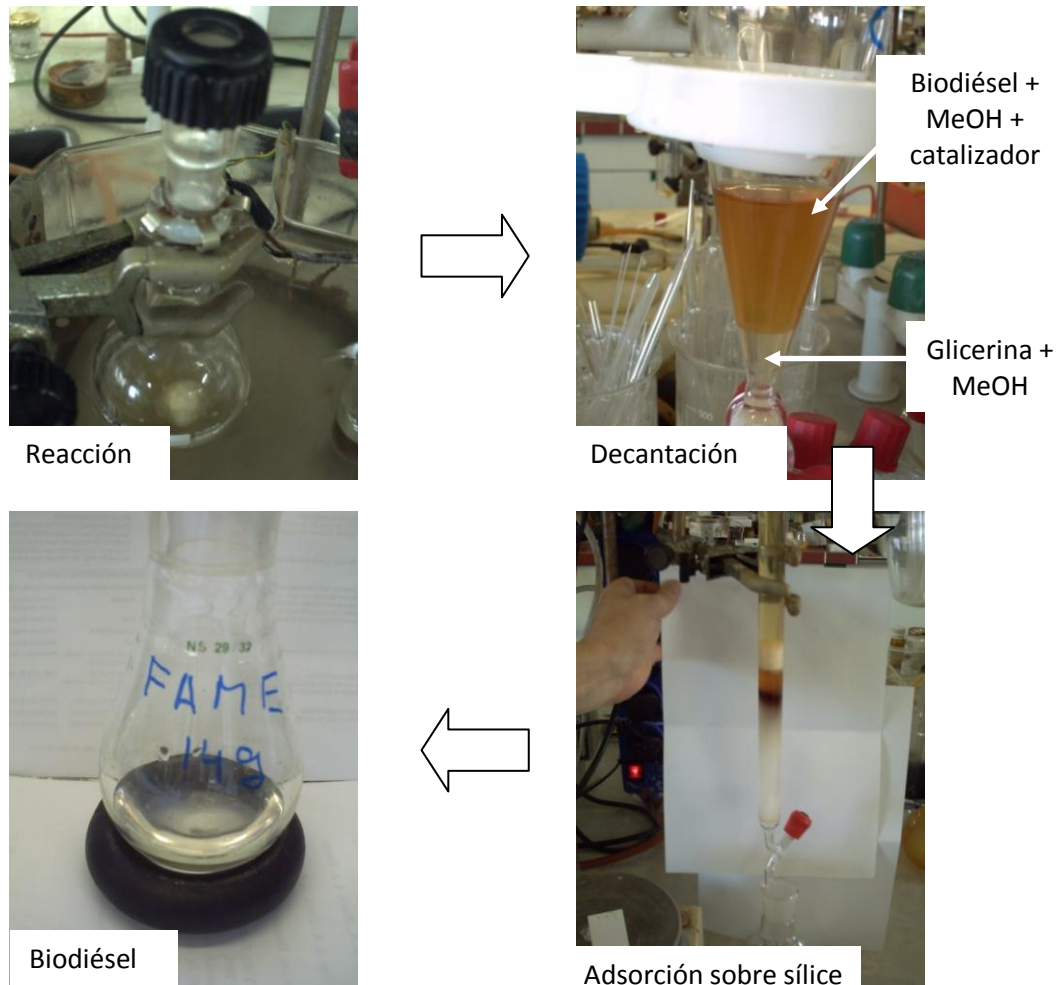


Figura 4.9. Fotografías del proceso de transesterificación y de la recuperación del catalizador.

4.2.11. Medida de la acidez del biodiésel

Para que el biodiésel pueda comercializarse es necesario que cumpla unos requisitos de calidad, y uno de ellos es que su acidez debe estar por debajo de un valor mínimo.

Utilizando como indicador naranja de metilo (pH de viraje 3,1-4,4) pudo observarse que el biodiésel crudo, obtenido nada más finalizar la reacción, poseía compuestos ácidos minerales o sulfónicos, pues viraba dicho indicador. Sin embargo, dicho viraje desaparecía después de llevar a cabo la adsorción sobre sílice para recuperar el catalizador.

La determinación del contenido ácido en el biodiésel se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la norma UNE-EN 14104,¹⁵¹ proporcionando una acidez de 0,16 mg KOH/g, un valor que cumple perfectamente los requerimientos de las normas ASTM D 6751 y EN 14214, según los cuales la acidez del biodiésel debe situarse por debajo de 0,5 mg KOH/g. Por otra parte, pudo comprobarse que la acidez del aceite de *jatropha* utilizado en la reacción era de 5,33-5,86 mg KOH/g.

¹⁵¹ UNE-EN 14104.

4.2.12. Estudio del mecanismo de reacción

Teniendo en cuenta que la reacción de transesterificación catalizada por nuestros ácidos sulfónicos lipófilos se realiza en un medio apolar, pensamos que podrían existir algunas diferencias con el mecanismo clásico, por lo que decidimos estudiar más a fondo el modo en el que los ácidos sulfónicos catalizan la reacción en un medio apolar. Para ello, llevamos a cabo varias cinéticas sustituyendo el triglicérido por un éster más sencillo, como es el AcOEt, con la intención de facilitar la interpretación de los espectros. Así, disolvimos AcOEt y MeOH en diferentes concentraciones en CDCl_3 , disolvente apolar que, al encontrarse deuterado, nos permitía llevar a cabo un análisis del progreso de la reacción prácticamente a tiempo real. Como catalizador ácido empleamos ácido trifílico (TfOH), soluble en cloroformo.

Así, preparamos varios tubos de RMN en los que mantuvimos constante la concentración de AcOEt y catalizador y fuimos variando la concentración de MeOH. En el siguiente gráfico se muestra cómo varía la concentración de AcOMe en función del tiempo según la concentración de MeOH.

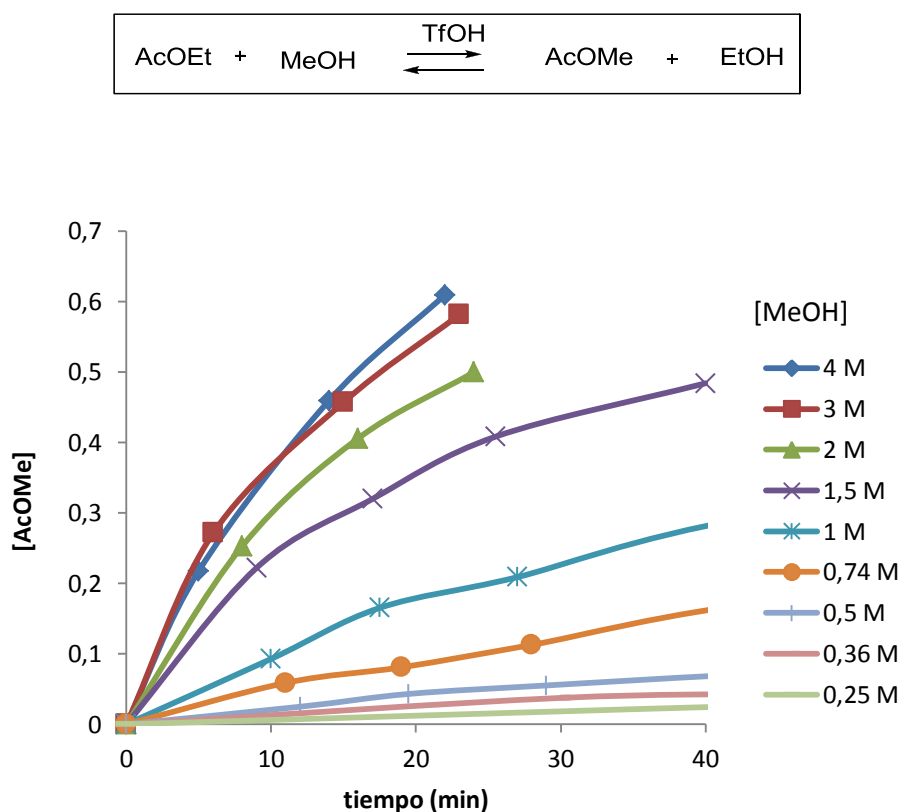


Gráfico 4.12. Variación de la concentración de AcOMe ($[\text{AcOEt}]_{\text{inicial}} = 1,0 \text{ M}$) respecto al tiempo en función de la concentración de MeOH (leyenda). La concentración de ácido trifílico se mantuvo constante en todos los tubos (1,13 M).

A continuación determinamos las velocidades iniciales de cada una de las cinéticas. En los momentos iniciales, la variación de la concentración de AcOMe respecto al tiempo se puede aproximar a una recta cuya pendiente corresponde a la constante de velocidad.

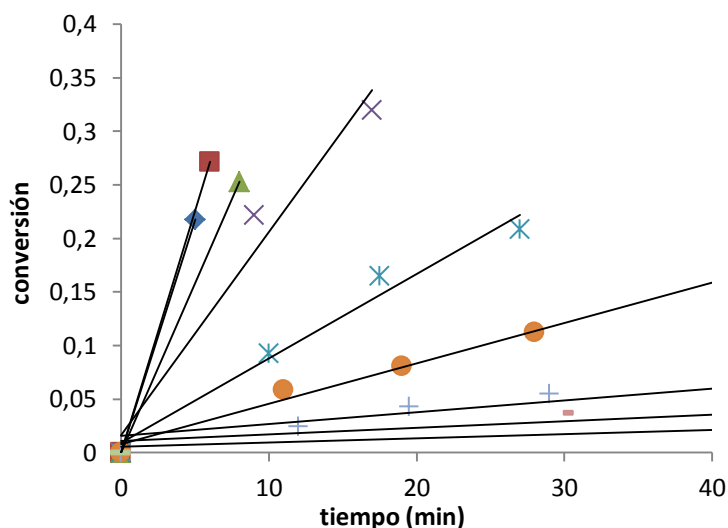


Gráfico 4.13. Determinación de las constantes de velocidad en los instantes iniciales.

Al llevar a cabo las reacciones en CDCl_3 es fácil conocer la concentración de cada una de las especies por integración. Además, se puede estimar el porcentaje de protonación del AcOEt y del MeOH en función de su desplazamiento. Así, se puede determinar la concentración de AcOEt y de MeOH protonado y de cada una de estas especies sin protonar.

De acuerdo al mecanismo clásico de transesterificación,¹³⁹ en el paso limitante de la velocidad de reacción una molécula de metanol ataca a una molécula de AcOEt protonado.

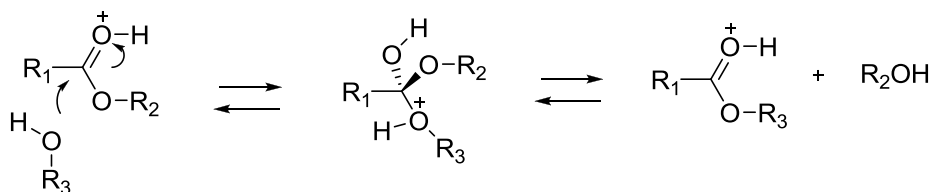


Figura 4.10. Mecanismo clásico de transesterificación.

Si este mecanismo fuera operativo, al representar la velocidad de reacción frente a la concentración de AcOEt protonado por la concentración de MeOH sin protonar se debería originar una línea recta. Sin embargo, se obtuvo una curva sigmoidea, como se puede observar en el gráfico 4.14.

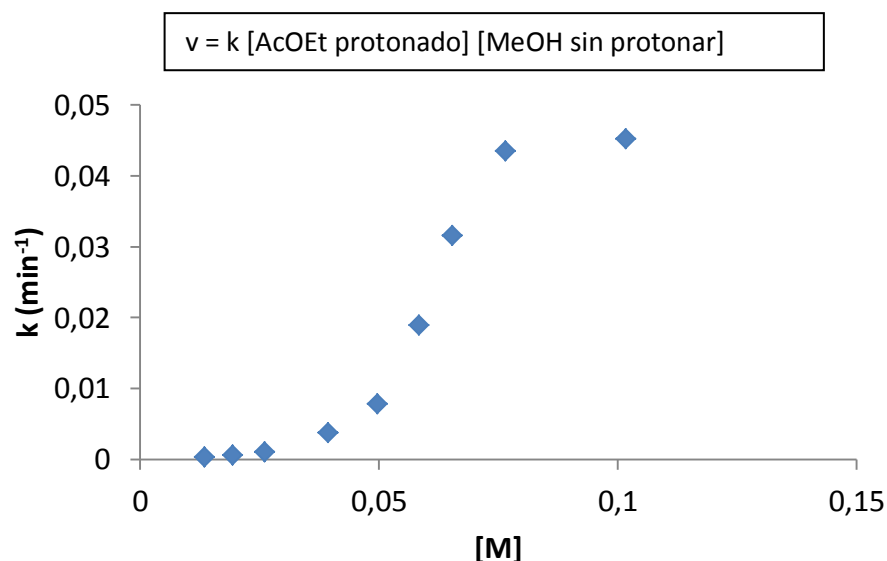


Gráfico 4.14. Representación gráfica de la velocidad de reacción de la transesterificación entre el acetato de etilo y el metanol respecto a la concentración de AcOEt protonado y MeOH neutro ($[M] = [\text{AcOEt protonado}] [\text{MeOH sin protonar}]$).

En ningún caso observamos velocidades de reacción proporcionales a la concentración de AcOEt protonado y MeOH como indicaría el mecanismo clásico. Sorprendentemente, el mejor ajuste se obtiene cuando se representa la velocidad de reacción frente a las concentraciones de las especies neutras.

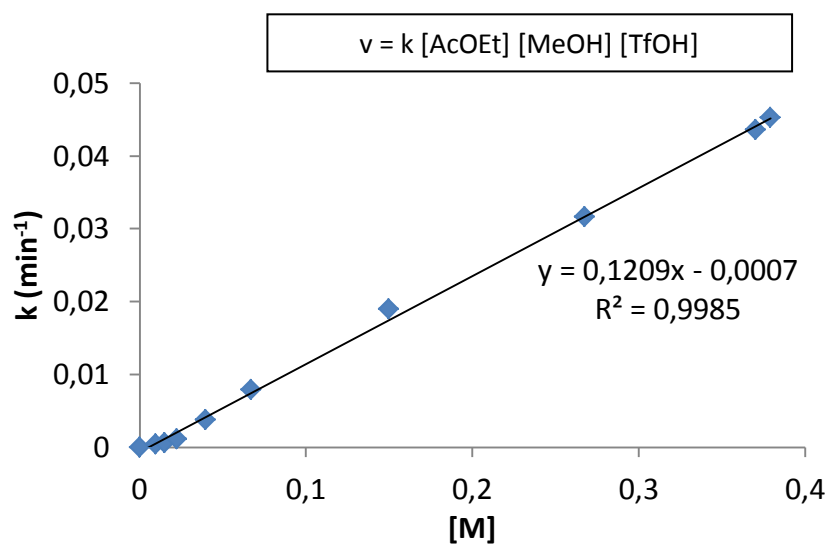


Gráfico 4.15. Representación gráfica de la velocidad de reacción de la transesterificación entre el acetato de etilo y el metanol respecto a la concentración de AcOEt, MeOH y ácido trifílico neutros ($[\text{AcOEt}] [\text{MeOH}] [\text{TfOH}]$).

Por tanto, pensamos que, quizá, en un medio apolar como el triglicérido, el mecanismo clásico de protonación del carbonilo podría no ser operativo. En estos disolventes poco polares es posible que las especies cargadas experimenten estados de agregación complejos que dificultan su reactividad. Éste es, por ejemplo, el caso de los alquil-litio, que deberían ser

compuestos muy nucleófilos, y no lo son, sin embargo en presencia de HMPA recuperan su nucleofilia, debido a que se rompen los agregados (figura 4.11).

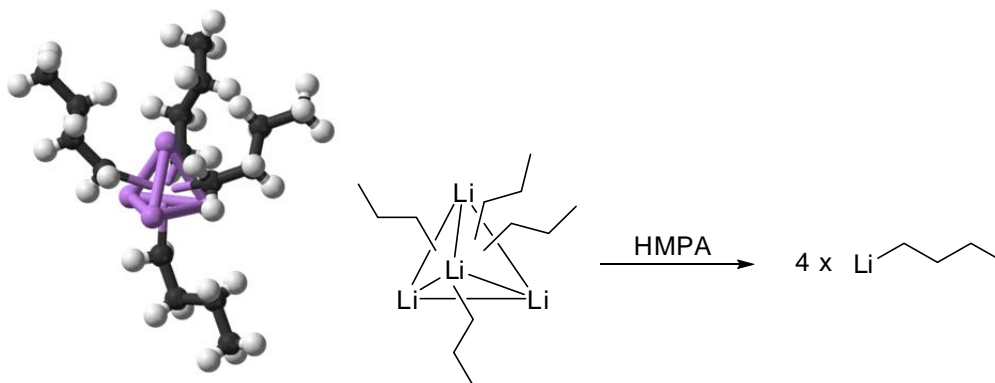


Figura 4.11. Agregado de BuLi formando un tetraedro y rotura del mismo en presencia de HMPA.

Por estos motivos creemos que podría ser operativo un mecanismo electrocíclico. En él, el protón del ácido sulfónico se encuentra formando un enlace de hidrógeno con el carbonilo del éster al mismo tiempo que el hidroxilo del alcohol establece otro enlace de hidrógeno con uno de los grupos sulfonilo del ácido sulfónico. De esta forma, se ve potenciada la electrofilia del éster al mismo tiempo que se aumenta la nucleofilia del metanol, activando simultáneamente electrófilo y nucleófilo para el ataque de éste sobre aquél. Así, el protón del alcohol pasa al ácido sulfónico al mismo tiempo que el protón del ácido sulfónico salta al intermedio tetraédrico. Por último, el intermedio tetraédrico evoluciona hacia el compuesto carbonílico.

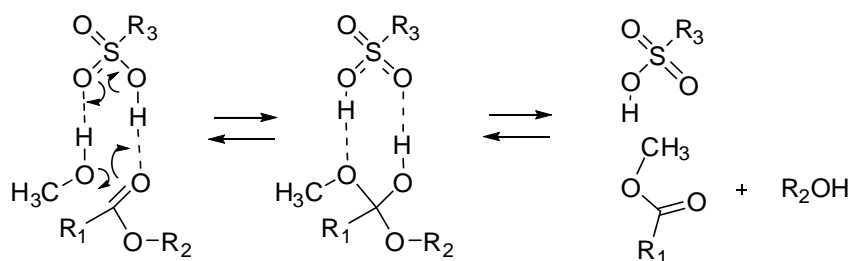


Figura 4.12. Mecanismo propuesto para la transesterificación en un medio apolar.

Hemos realizado otros experimentos que apoyan el mecanismo electrocíclico. En ellos hemos empleado ésteres aromáticos con distintos sustituyentes en el anillo. Cuando las reacciones de hidrólisis tienen lugar a través de un mecanismo de adición nucleofílica convencional al carbonilo, la bibliografía muestra que la naturaleza del sustituyente posee una gran importancia en la velocidad de reacción.¹⁵² Éste es el caso de las hidrólisis de benzoatos en medio básico. Así, por ejemplo, la relación de velocidades de hidrólisis entre el nitrobenzoato de metilo y el metoxibenzoato de metilo es de 150 (gráfico 4.16).

¹⁵² Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103.

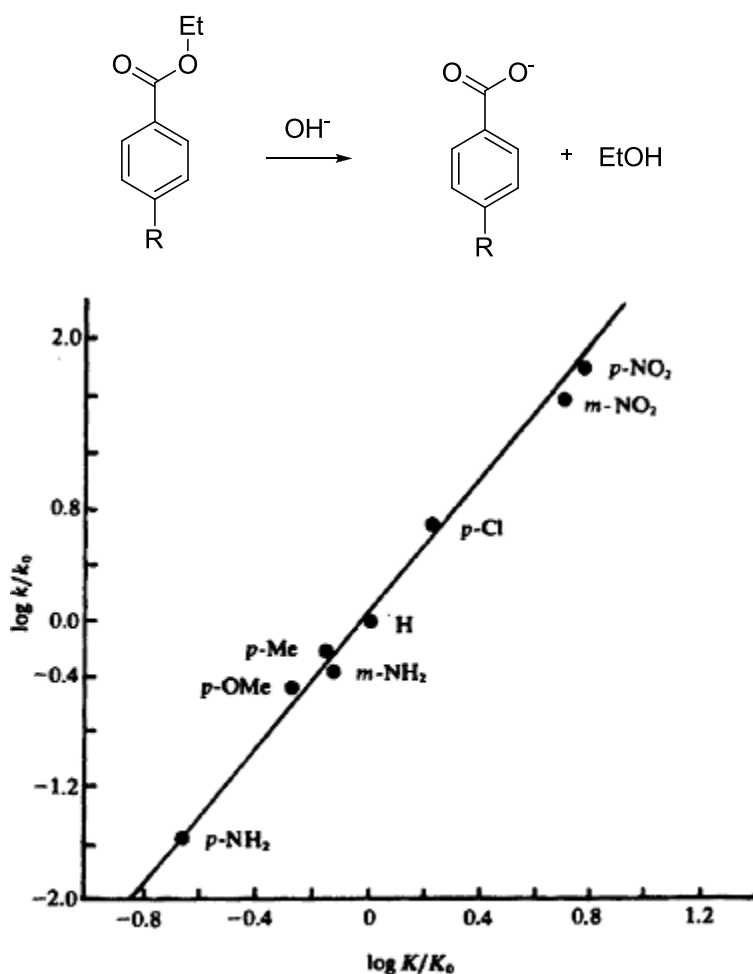


Gráfico 4.16. Correlación entre las constantes de disociación ácidas de diferentes ácidos benzoicos y la velocidad de hidrólisis alcalina de los correspondientes etil benzoatos.

Para llevar a cabo una comparación en condiciones ácidas, hemos elegido un éster con sustituyentes atractores de electrones y otro con un sustituyente dador, y hemos trabajado con un exceso de ácido *p*-toluensulfónico, de manera que los carbonilos de ambos ésteres se encuentren protonados (figura 4.12). En estas condiciones, el nitrobenzoato de metilo vuelve a ser más reactivo, como corresponde a un sustrato que debe tener un LUMO de menor energía, pero la diferencia de velocidades de hidrólisis es muy pequeña, solo un factor de 1,8, lo que parece indicar que el mecanismo no puede ser la adición nucleófila convencional al carbonilo. Un mecanismo electrocíclico, que depende de la asociación de los tres fragmentos, puede explicar mucho mejor la pequeña diferencia de reactividad.

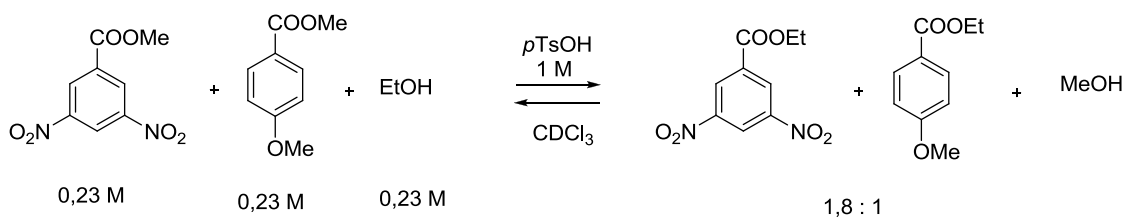
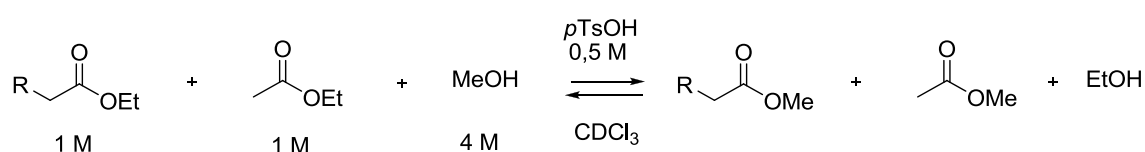


Figura 4.13. Reacción competitiva de transesterificación de ésteres con sustituyentes atractores y dadores de electrones.

También hemos estudiado la diferencia en la velocidad de transesterificación de ésteres alifáticos. La presencia de un átomo de cloro en el carbono alfa del éster se espera que reduzca la energía del LUMO y, en consecuencia, favorezca la adición nucleofílica convencional al carbonilo. Los resultados experimentales muestran el efecto contrario, el cloroacetato de etilo reacciona más lentamente que el acetato de etilo, y es el hidroxiacetato de etilo el que muestra la mayor velocidad de reacción. Aunque la diferencia de velocidades de reacción es muy pequeña, la explicación de la reactividad observada se ajustaría mejor al mecanismo electrocíclico, que depende de que se forme el enlace de hidrógeno entre el carbonilo y el ácido sulfónico. Según esto, el carbonilo del cloroacetato es el peor aceptor de enlaces de hidrógeno, debido al efecto atractor de electrones del átomo de cloro.

Tabla 4.3. Velocidad relativa de transesterificación de varios ésteres con distinta sustitución en alfa con respecto al acetato de etilo.



entrada	R	factor de velocidad
1	MeO	1
2	OH	2
3	Cl	<1

También se llevaron a cabo cinéticas para estudiar el efecto isotópico. Si el protón del metanol estuviera implicado en el paso limitante de la velocidad de reacción, ésta se vería afectada si se intercambia el protón por un deuterio. Sin embargo, al llevar a cabo la transesterificación de AcOEt (1,0 M) en CDCl₃ con MeOH y MeOD (3,0 M) con ácido *p*-toluensulfónico como catalizador (10 % mol) no se observó variación alguna en la velocidad de la reacción. Este resultado no apoya el mecanismo electrocíclico propuesto, pero creemos que por sí solo tampoco lo descarta.

Para estudiar la hipótesis de un mecanismo electrocíclico, se llevaron a cabo cálculos mecanocuánticos,¹⁵³ los cuales mostraron que es totalmente factible un estado de transición concertado para la transesterificación de ésteres en fase gas, que sería una forma de simular el medio apolar del triglicérido. Para el ácido bencenosulfónico, la barrera de activación es de 24 kcal/mol. Es necesario mencionar que los intentos por obtener estados de transición iónicos, en los que el carbonilo estuviera protonado, fueron infructuosos, pese a simular la presencia de disolventes poco polares por medio de modelos de solvatación convencionales. Solo cuando se incluían explícitamente moléculas de metanol o de éter en los cálculos se

¹⁵³ Cálculos mecanocuánticos llevados a cabo por el Dr. Luis Manuel Simón.

obtuvieron estados de transición, pero de alta energía. En cualquier caso, es improbable la presencia de estas moléculas adicionales en el medio apolar.

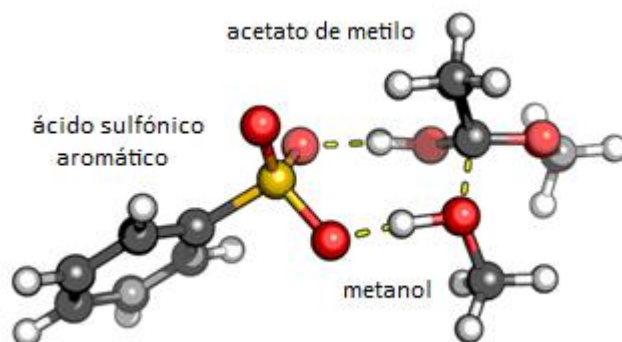


Figura 4.14. Estado de transición obtenido mediante cálculos moleculares para la reacción de transesterificación entre metanol y acetato de metilo (como compuesto modelo) catalizada por ácido bencenosulfónico (B3LYP/6-31G**).

Aunque un mecanismo electrocíclico para la hidrólisis de ésteres pueda parecer una propuesta inusual, este tipo de mecanismos ya se ha descrito en la bibliografía en casos similares. En 2007, Simón y Goodman¹⁵⁴ proponen un mecanismo electrocíclico para la polimerización de lactonas catalizada por guanidinas como la TBD (triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) en un medio apolar. La reacción es semejante a una transesterificación, y la guanidina actuaría como un catalizador bifuncional: por un lado aumentando la electrofilia del carbonilo mediante la formación de un enlace de hidrógeno y, por otro, como base robando el protón de la molécula de metanol que actúa como nucleófilo.

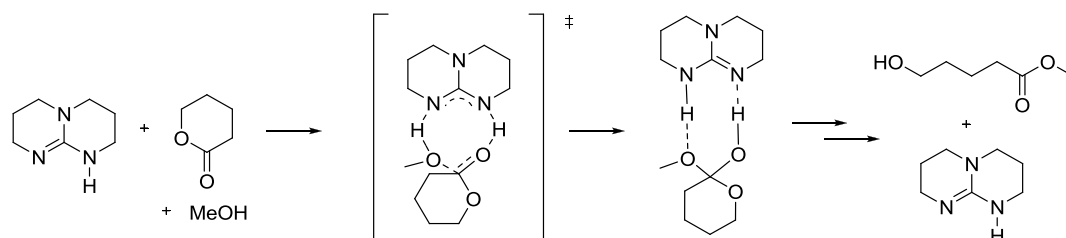


Figura 4.15. Reacción de polimerización de lactonas catalizada por TBD mediante un mecanismo electrocíclico.

En 2010, Bourissou y Maron¹⁵⁵ llevan a cabo un cálculo computacional de la polimerización de ϵ -caprolactona catalizada por ácidos sulfónicos y proponen un mecanismo similar al de la TBD, en el que el ácido sulfónico también actuaría como un catalizador bifuncional, cediendo un hidrógeno ácido y aceptando un enlace de hidrógeno del metanol. Los cálculos mecanocuánticos que se llevan a cabo muestran que la activación de la molécula de MeOH al formar un enlace de hidrógeno con el oxígeno básico del sulfónico reduciría la energía de activación de la adición nucleófila en 21,5 kcal/mol.

¹⁵⁴ Simón, L.; Goodman, J. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 9656-9662.

¹⁵⁵ Susperregui, N.; Delcroix, D.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D.; Maron, L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6581-6587.

Esto estaría de acuerdo con el hecho de que dos ácidos de distinta acidez (más de 10 unidades de pK_a de diferencia),¹⁵⁶ como el ácido metanosulfónico ($pK_a = 1,6$ en DMSO) y trifluorometanosulfónico ($pK_a = 0,3$ en DMSO) llevarán a cabo la polimerización de ϵ -caprolactona con velocidades semejantes.¹⁵⁷

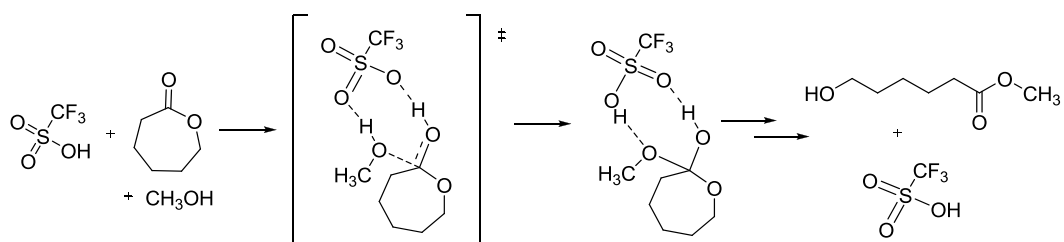


Figura 4.16. Reacción de polimerización de ϵ -caprolactona catalizada por ácido triflico mediante un mecanismo electrocíclico.

En la bibliografía aparecen muchas más reacciones en las que un ácido sulfónico podría actuar de manera electrocíclica, cediendo por un lado un protón ácido y captando otro protón en uno de sus grupos sulfonilo. En 2008, Norrby y Ellervik¹⁵⁸ llevan a cabo un estudio experimental y teórico de la sustitución aromática nucleofílica de β -naftol con propiltiol catalizada por ácido *p*-toluensulfónico. El mecanismo en disolventes polares se supone que es similar al de la reacción de Bucherer,¹⁵⁹ en el cual se forman especies cargadas. Sin embargo, cuando la reacción se realiza en disolventes no polares, este mecanismo no es operativo (energías de más de 200 kJ/mol). En la propuesta de estos autores, el ácido sulfónico tiene una doble participación: por un lado protonando el carbonilo y por otro aceptando un hidrógeno del tiol (figura 4.17).

¹⁵⁶ (a) Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463; (b) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Sulphonic Acids, Esters and their Derivatives*; John Wiley and Sons: New York, 1991; p 251.

¹⁵⁷ Gazeau-Bureau, S.; Delcroix, D.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D.; Navarro, C.; Magnet, S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782-3784.

¹⁵⁸ Jacobson, M.; Oxgaard, J.; Abrahamsson, C.-O.; Norrby, P.-O.; Goddard III, W. A.; Ellervik, U. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3954-3960.

¹⁵⁹ Bucherer, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 49-91.

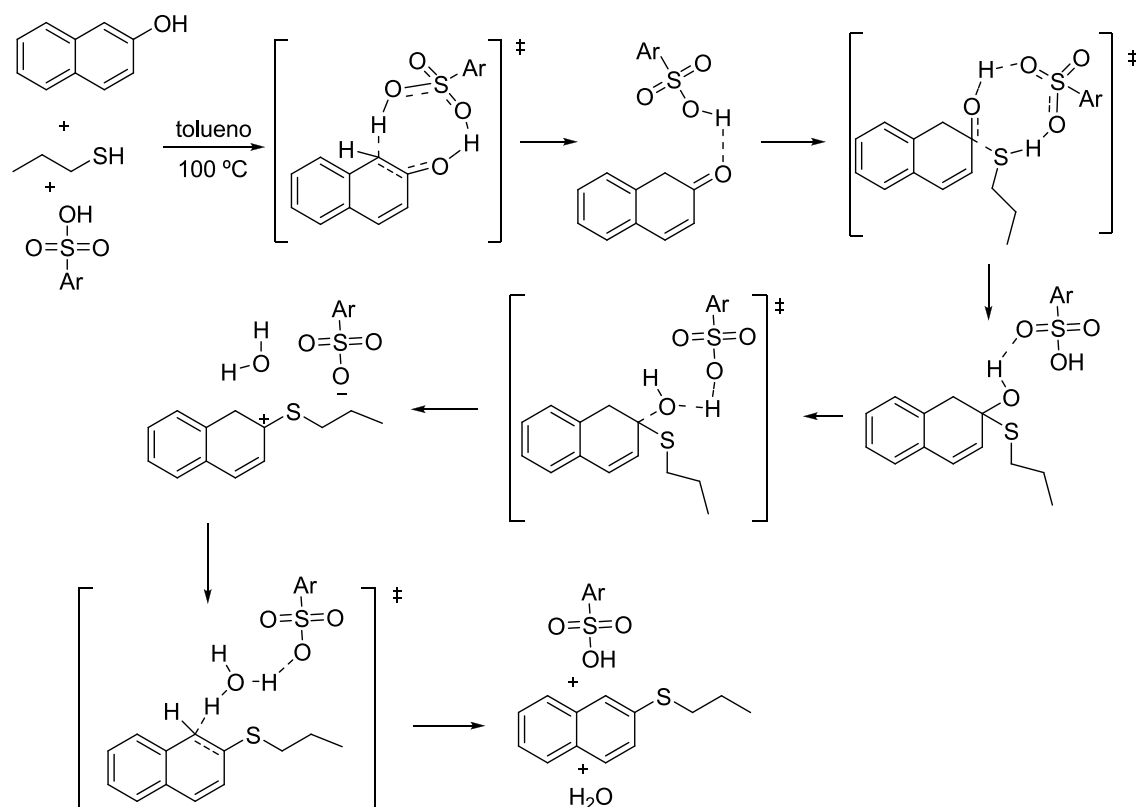


Figura 4.17. Reacción de sustitución nucleofílica aromática catalizada por ácido p-toluensulfónico.

En 2008, Yu¹⁶⁰ lleva a cabo un estudio similar para la adición de fenoles y aminas protegidas a olefinas catalizada por ácidos de Brønsted. El mecanismo que proponen implica un estado de transición concertado de ocho miembros para la adición del fenol o la amina al doble enlace.

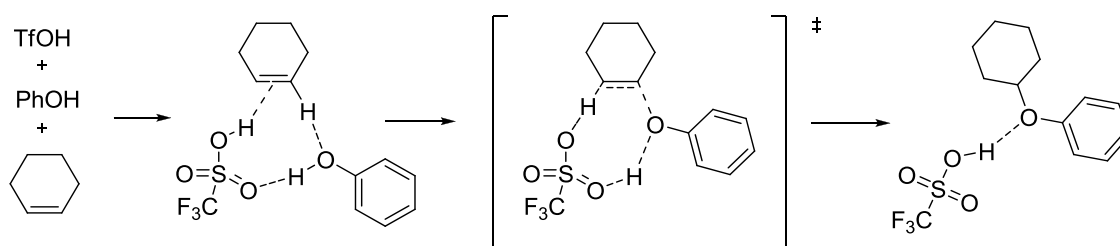


Figura 4.18. Reacción de adición de fenoles a dobles enlaces catalizada por ácido trifílico.

Este mecanismo electrocíclico también se ha propuesto para explicar la polimerización enantioselectiva de rac-lactida en presencia de ácidos binolfósforicos. Así, según Terada y Satoh,¹⁶¹ el ácido fosfórico activa el grupo carbonilo del monómero por un lado y, por otro, el grupo hidroxilo de la cadena que se propaga. Estas interacciones se ponen de manifiesto a través de los espectros de RMN e IR (figura 4.19).

¹⁶⁰ Li, X.; Ye, S.; He, C.; Yu, Z.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4296-4303.

¹⁶¹ Makiguchi, K.; Yamanaka, T.; Kakuchi, T.; Terada, M.; Satoh, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2883-2885.

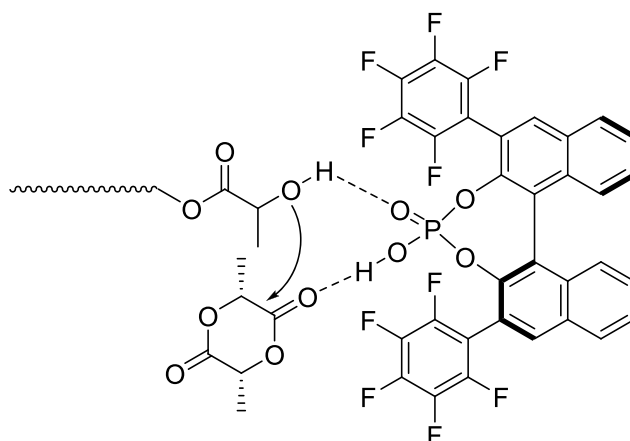


Figura 4.19. Mecanismo de reacción propuesto para la polimerización de *rac*-lactida catalizada por un ácido binolfosfórico.

Un mecanismo similar podría explicar la resolución cinética de hidroxiésteres y la desimetrización de γ -hidroxidiésteres llevada a cabo por Petersen.¹⁶²

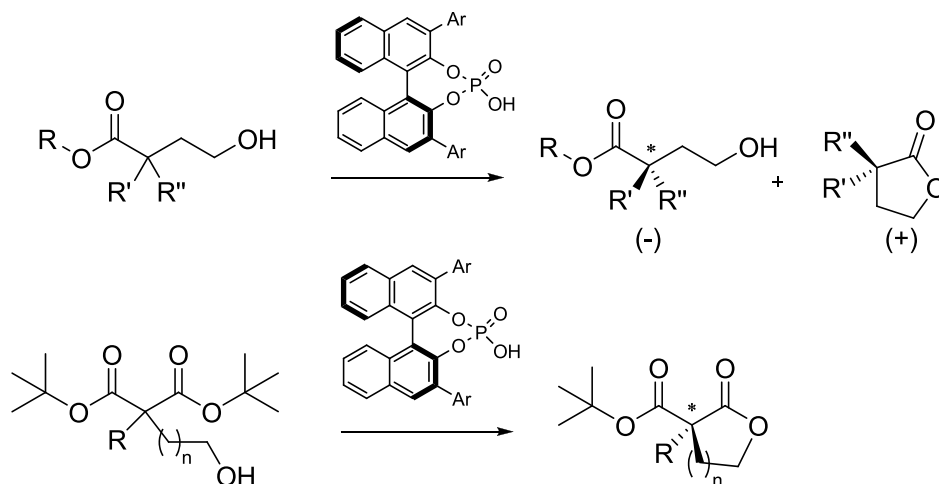


Figura 4.20. Otras reacciones catalizadas por ácidos binolfosfóricos según un mecanismo electrocíclico.

4.2.13. Catalizadores con dos grupos sulfónicos

A pesar de los buenos resultados obtenidos en la reacción de transesterificación con los catalizadores **63-65**, creemos que la concentración de asociado entre el catalizador y el éster es pequeña, debido a que los ácidos sulfónicos tienen una mayor tendencia a protonar el metanol respecto al carbonilo del éster, de acuerdo con los valores de pK_a .¹⁶³ Para comprobar este hecho llevamos a cabo una valoración competitiva por RMN 1H en $CDCl_3$ entre metanol y

¹⁶² (a) Qabaja, G.; Wilent, J. E.; Benavides, A. R.; Bullard, G. E.; Petersen, K. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1266-1269; (b) Wilent, J.; Petersen, K. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2303-2307.

¹⁶³ (a) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299; (b) Zhang, X. M.; Bordwell, F. G.; Van Der Puy, M.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3060-3066.

acetato de etilo añadiendo cantidades crecientes de ácido trifílico. En estas condiciones se observa una relación de constantes de 14 a favor de la protonación del metanol, por lo que la tendencia natural de formación de los enlaces de hidrógeno es contraria a la propuesta en el mecanismo electrocíclico en la fase apolar.

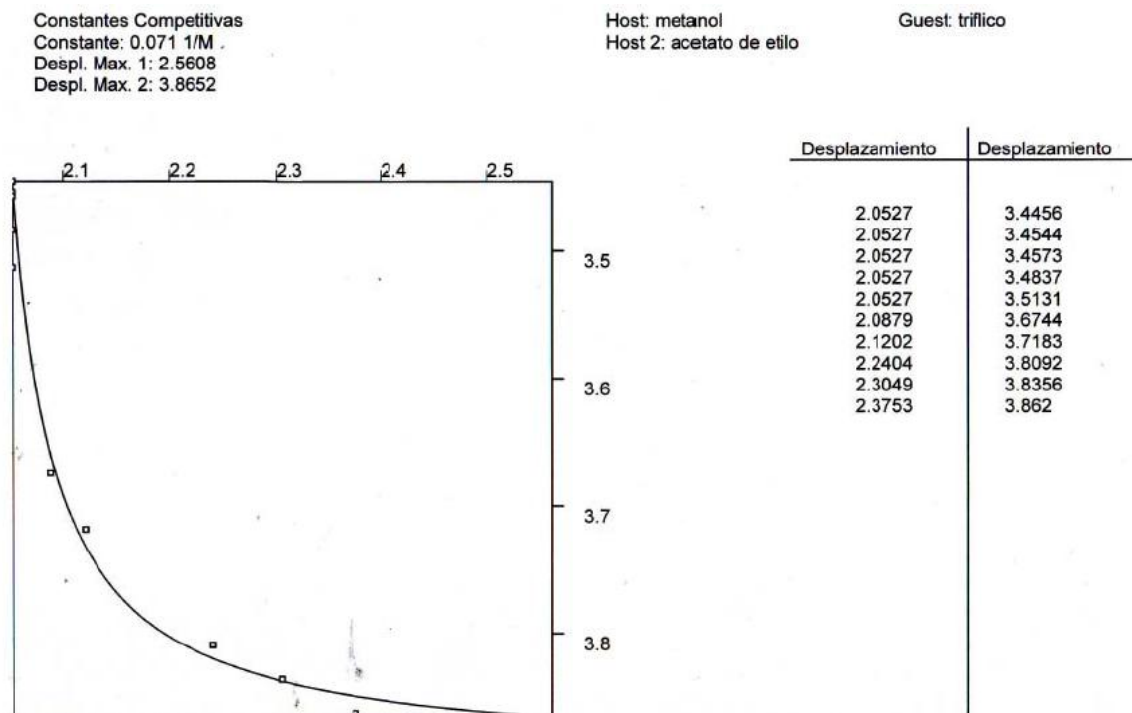


Figura 4.21. Valoración competitiva entre metanol y acetato de etilo frente a ácido trifílico ($CDCl_3$, 20 °C).

Este hecho es un inconveniente ya que, en el mecanismo propuesto, el ácido sulfónico debe formar un enlace de hidrógeno con el carbonilo del éster mientras que el metanol debe formar otro enlace de hidrógeno con uno de los grupos S=O del ácido sulfónico.

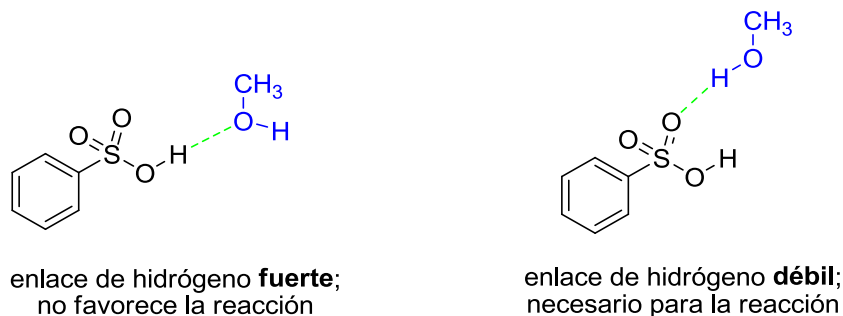


Figura 4.22. (Izda) Enlace de hidrógeno fuerte formado espontáneamente en un medio apolar y (dcha) enlace débil necesario para la transesterificación.

Según el mecanismo electrocíclico, para que la reacción tenga lugar es necesario formar un asociado entre uno de los carbonilos del triglicérido y el ácido sulfónico del catalizador. Para

hacernos una idea de la fortaleza de este asociado llevamos a cabo una valoración absoluta entre el catalizador **63** y acetato de etilo en CDCl_3 . Elegimos acetato de etilo para facilitar la interpretación de las señales de RMN. Por tanto, sobre una disolución del catalizador se fueron añadiendo cantidades crecientes de acetato de etilo, observando el desapantallamiento de las señales del catalizador. Representando el incremento de estos desplazamientos respecto a los equivalentes de acetato de etilo, se obtiene una constante de asociación de 34 M^{-1} .

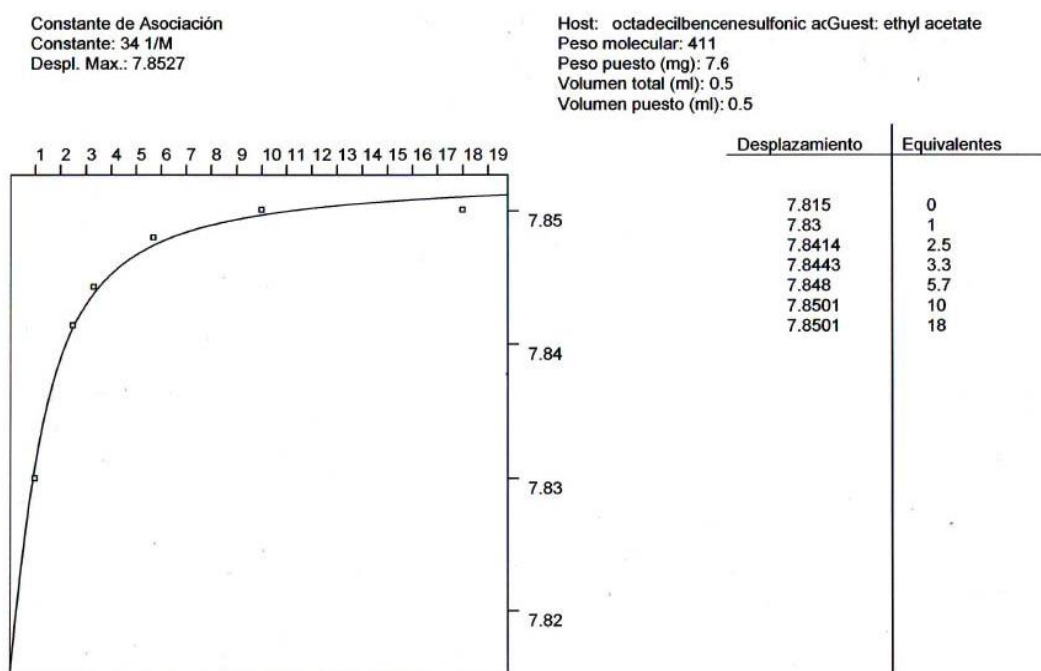


Figura 4.23. Valoración absoluta del catalizador **63** con acetato de etilo en CDCl_3 a 20°C .

El valor de la constante es suficientemente elevado para formar el asociado en el triglicérido puro; sin embargo, la presencia del metanol necesario para llevar a cabo la reacción reducirá la estabilidad de este asociado al romper el enlace de hidrógeno. Así, pensamos que ácidos sulfónicos con grupos funcionales extra para formar más enlaces de hidrógeno con el carbonilo del éster deberían presentar constantes de asociación mayores y, por tanto, mejorar la actividad catalítica.

Es aquí donde entra en juego el agujero oxaniónico de nuestros catalizadores. Sin embargo, casi todos los receptores diseñados en nuestro grupo de investigación poseen amidas o ureas en su estructura para generar NHs ácidos capaces de dar lugar a enlaces de hidrógeno. Tanto amidas como ureas poseen grupos carbonilo suficientemente básicos como para aceptar el protón del ácido sulfónico del catalizador, por lo que, de ser éste el caso, se perdería acidez en la disolución y la reacción se volvería lenta.

Una posible solución a este inconveniente sería el empleo de sulfonamidas como dadores de enlaces de hidrógeno, ya que no sufren protonación por los ácidos sulfónicos.

Así, la primera idea fue llevar a cabo la sulfonación del xanteno, que tan buenos resultados había ofrecido en nuestro grupo de investigación. Sin embargo, en este caso, la

funcionalización del xanteno con ácidos sulfónicos o sulfonamidas genera enlaces de hidrógeno intramoleculares, cerrándose el agujero oxianiónico, como se puede observar en la figura 4.24. Mediante modelización molecular hemos comprobado que, efectivamente, la cavidad está cerrada, siendo la barrera de activación de la transesterificación del orden de las 40 kcal/mol, mientras que la barrera que presenta el ácido bencenosulfónico es de sólo 24 kcal/mol. La formación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares justifica este fenómeno, ya que se pierden en el estado de transición.

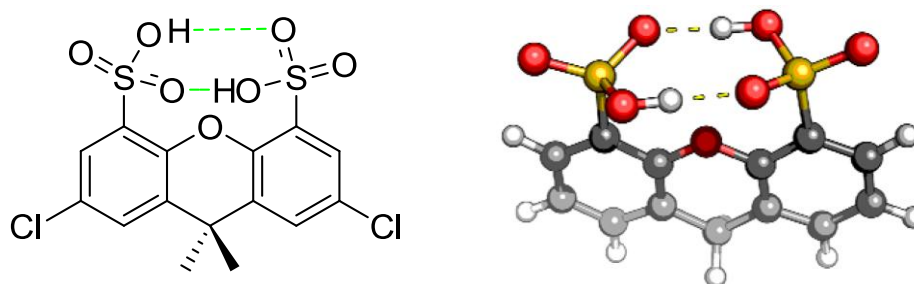


Figura 4.24. (Izda) Esqueleto de xanteno disulfonado y (dcha) modelización molecular de dicho compuesto en el que se muestran los enlaces de hidrógeno intramoleculares (B3LYP/6-31G**).

Para evitar la formación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares en el catalizador consideramos varios esqueletos, los cuales se muestran en la figura 4.25.

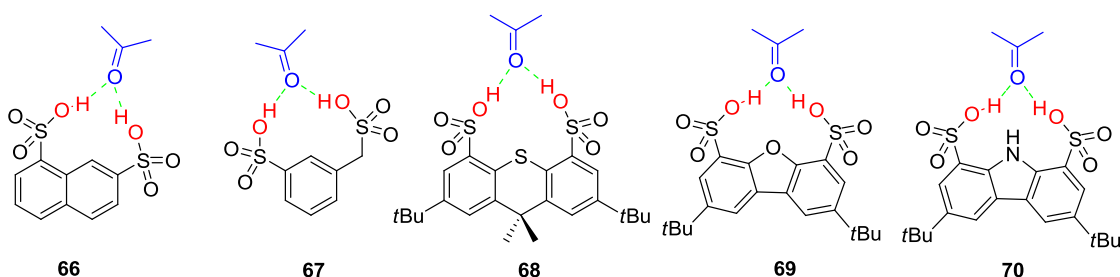


Figura 4.25. Otros esqueletos con dos grupos sulfónicos y una geometría similar a la de los agujeros oxianiónicos de las enzimas.

Los compuestos **66**, **68** y **69** resultaron difíciles de sintetizar, por lo que su preparación quedó pospuesta en un primer momento. En cuanto al receptor **67**, presentaba el inconveniente de los grados de libertad del grupo metileno, por lo que podría resultar, *a priori*, menos apropiado que el resto de catalizadores que poseen una estructura más rígida. Por todo ello, nos centramos en el carbazol, que es un compuesto comercial barato y fácil de funcionalizar. La mayor parte de carbazoles funcionalizados empleados en reconocimiento molecular tienen dos grupos amino en las posiciones 1 y 8, sin embargo, están demasiado separados para generar un agujero oxianiónico (figura 4.26). Para solucionar este problema decidimos sulfonar el carbazol. De esta forma se consigue hacer más estrecha la cavidad, acercándose más a las distancias usuales de los agujeros oxianiónicos de las enzimas.

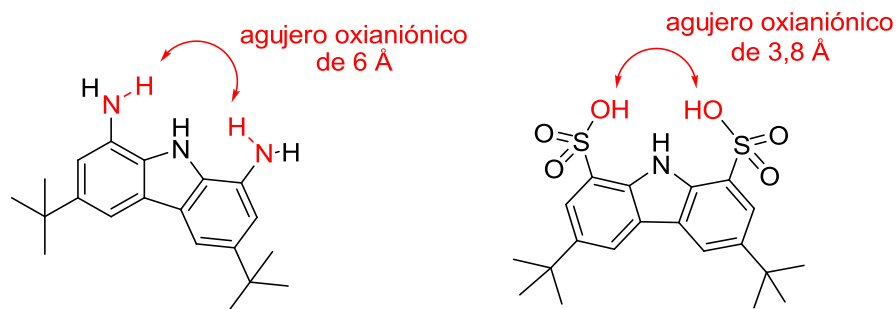


Figura 4.26. Posibles agujeros oxianiónicos a partir de carbazoles funcionalizados.

Puesto que la geometría exacta y la distancia entre los OHs del carbazoldisulfónico eran la clave para conseguir una catálisis adecuada, intentamos obtener la estructura cristalina del ácido carbazoldisulfónico. Conseguimos cristales adecuados de este compuesto por evaporación de una disolución en metanol/agua, y el estudio de difracción de rayos X nos mostró que el compuesto era prometedor. Se muestra en la figura 4.27 y se puede comprobar que los ácidos sulfónicos protonan moléculas de agua, por lo que este compuesto se obtiene como el disulfonato correspondiente. Al presentar los grupos sulfónicos carga negativa, se transforman en buenos aceptores de enlaces de hidrógeno, por lo que los oxígenos de los sulfonilos aparecen muy próximos al NH del carbazol (2,7 y 2,8 Å), con el que forman fuertes enlaces de hidrógeno. La distancia entre los oxígenos de los sulfonilos que tendrían que formar el agujero oxianiónico es corta, de solo 3,8 Å, pero un pequeño giro de los enlaces azufre-carbono, debería dejar el tamaño adecuado.

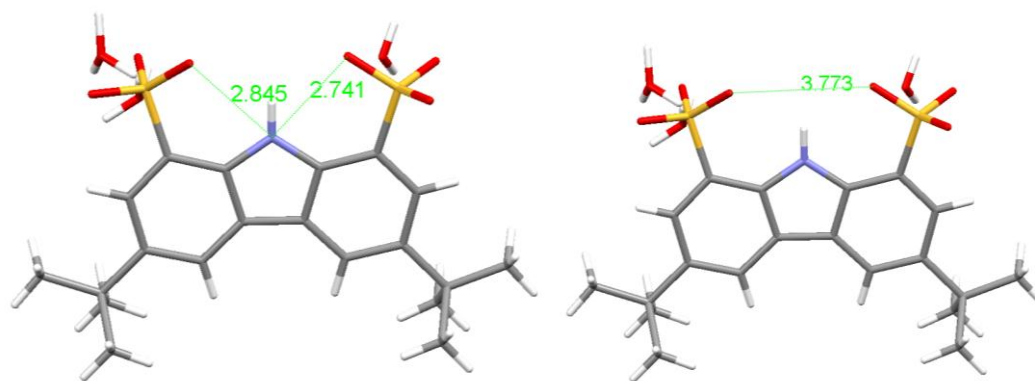


Figura 4.27. Estructura obtenida por difracción de rayos X del ácido carbazoldisulfónico **70**.

Puesto que el objetivo era conseguir el asociado con un carbonilo, en el que en el agujero oxianiónico se formarían los dos enlaces de hidrógeno, intentamos llevar a cabo la cristalización del ácido carbazoldisulfónico con varios huéspedes, en ausencia de agua. Para ello preparamos distintas disoluciones del receptor con acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acrilamida o cinamamida.

Tanto con acrilamida como con cinamamida conseguimos el objetivo de obtener cristales adecuados, pero el estudio de rayos X no mostró el carbonilo en la posición que deseábamos. La figura 4.28 muestra la representación de rayos X del complejo formado con cinamamida.

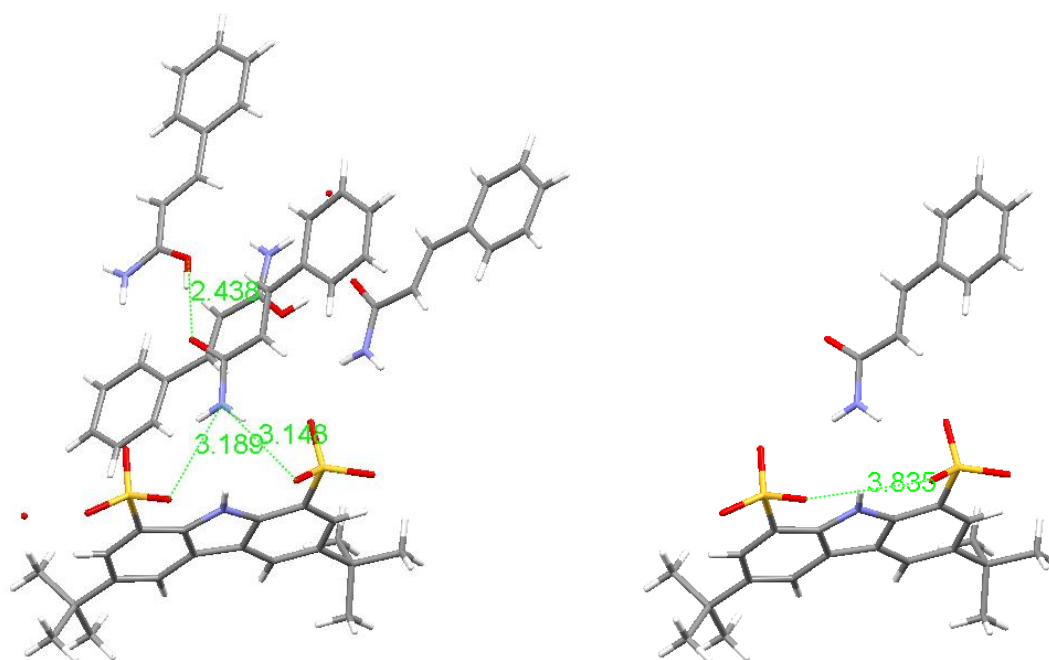


Figura 4.28. Estructura de rayos X del complejo formado entre cinamamida y el receptor disulfonado.

En el estado cristalino hay cesión del protón de uno de los grupos sulfónicos al carbonilo de la cinamamida (que hace enlace de hidrógeno con otro carbonilo de otra molécula de cinamamida), y es el grupo amino de la cinamamida protonada, que es un excelente dador de enlaces de hidrógeno, el que ocupa la posición correspondiente en el agujero oxianiónico, con distancias de 3,1 y 3,2 Å a los oxígenos de los grupos sulfonilo. La distancia entre los oxígenos de los sulfonilos es nuevamente pequeña, de 3,8 Å, porque cierran el enlace de hidrógeno intramolecular con el NH del carbazol, pero parece adecuada para un agujero oxianiónico, puesto que forma enlaces de hidrógeno con los NHs de la cinamamida.

Pese a que en el estado cristalino el ácido carbazoldisulfónico no asociaba el grupo carbonilo como habíamos esperado, llevamos a cabo un estudio previo en un tubo de RMN para conocer la actividad catalítica del receptor **70** en la transesterificación entre acetato de etilo y metanol.

El estudio cinético mostró que presentaba una actividad catalítica similar a la del ácido *p*-toluensulfónico, lo que nos resultó inicialmente sorprendente, ya que creíamos que podría asociar al carbonilo del éster con dos enlaces de hidrógeno.

Creemos que el motivo por el cual el carbazoldisulfónico **70** es un catalizador pobre para la reacción de transesterificación es porque asocia preferentemente la molécula de metanol, tal como se muestra en la figura 4.29.

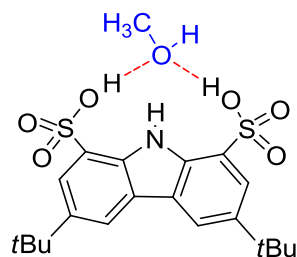


Figura 4.29. Complejo formado entre el ácido carbazoldisulfónico y metanol.

Hemos intentado medir la constante de asociación entre el metanol y el ácido carbazoldisulfónico **70**, sin embargo, no ha sido posible debido a que este receptor es muy insoluble en cloroformo. De todas maneras, la gran afinidad que presenta este compuesto por el metanol se ha podido confirmar porque la presencia de metanol en el cloroformo permite disolver justo un equivalente de ácido carbazoldisulfónico **70**.

En ausencia de un reactivo con la estructura del metanol, este catalizador sí que ha mostrado muy buenos resultados. Por ejemplo, cataliza muy bien la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y metilvinilcetona.¹⁶⁴ En esta reacción, el agujero oxaniónico solo puede elegir el asociado con el grupo carbonilo, que resulta activado debido a la formación de enlaces de hidrógeno o incluso a una transferencia parcial del protón del ácido sulfónico.

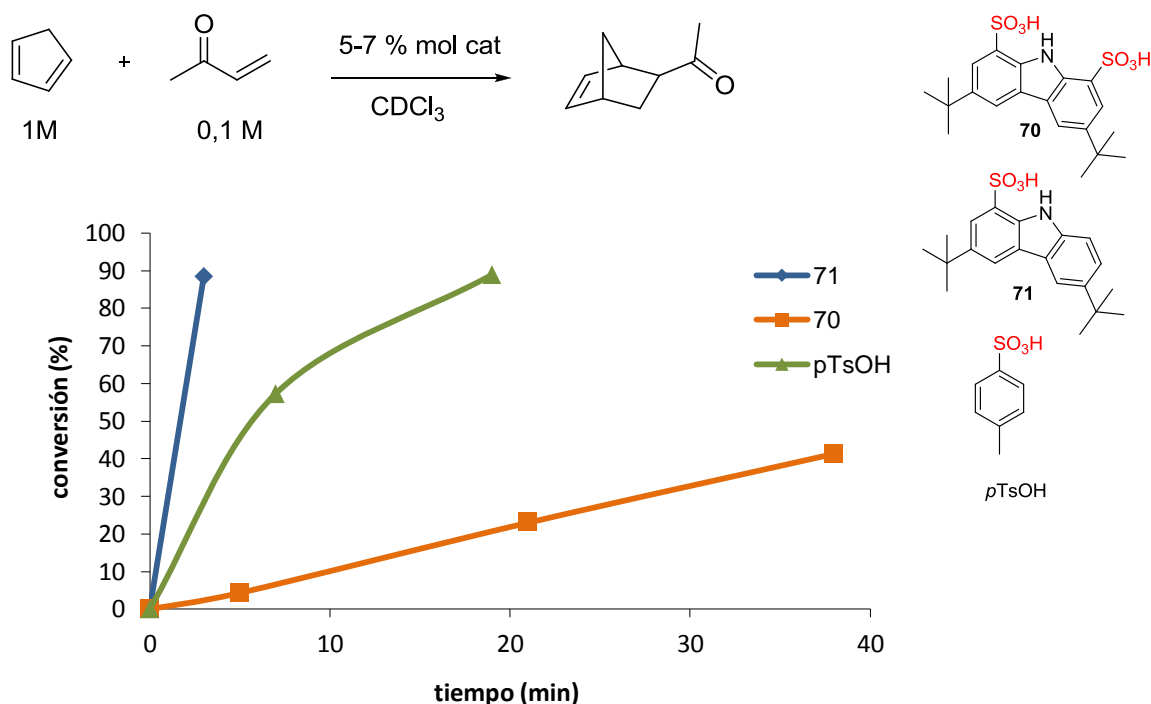


Gráfico 4.17. Reacción de Diels-Alder catalizada por **70**, **71** y pTsOH.

¹⁶⁴ H. Rubio, O. *Organocatalizadores para reacciones de Diels-Alder con estructura de agujero oxaniónico*; Trabajo Fin de Máster: Universidad de Salamanca, 2011.

En la figura anterior puede verse como la presencia de los dos ácidos sulfónicos sobre el carbazol es muy importante para que la actividad catalítica sea buena, ya que el ácido carbazolmonosulfónico es un catalizador peor que el ácido *p*-toluensulfónico, lo cual es lógico si tenemos en cuenta que el nitrógeno del carbazol debe actuar de grupo dador de electrones, reduciendo la acidez de sus ácidos sulfónicos.

Otro dato que apoya que el carbazol es un soporte adecuado para obtener un análogo de un agujero oxianiónico es que cuando los ácidos sulfónicos se sustituyen por sulfonamidas, se transforma en un excelente receptor de aniones, con constantes de asociación de hasta $7,9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.¹⁶⁵

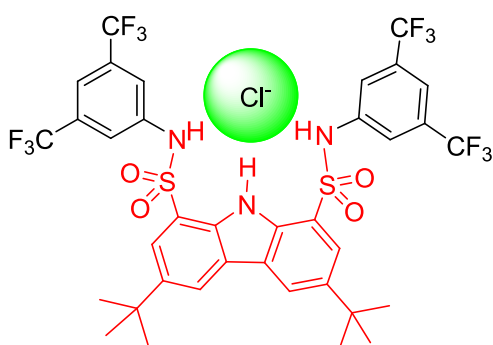


Figura 4.30. Receptor de aniones basado en un esqueleto de carbazol desarrollado en nuestro grupo de investigación.

El carbazoldisulfónico también lo hemos empleado como fragmento estructural de un macrociclo para la extracción enantioselectiva de aminoácidos.¹⁶⁶

¹⁶⁵ Fuentes de Arriba, Á. L.; Turiel, M. G.; Simón, L.; Sanz, F.; Boyero, J. F.; Muñiz, F. M.; Morán, J. R.; Alcázar, V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8321-8327.

¹⁶⁶ Turiel, M. G. *Receptores carbazólicos con funciones sulfonamida para la asociación de aniones*; Trabajo de Grado: Universidad de Salamanca, 2013.

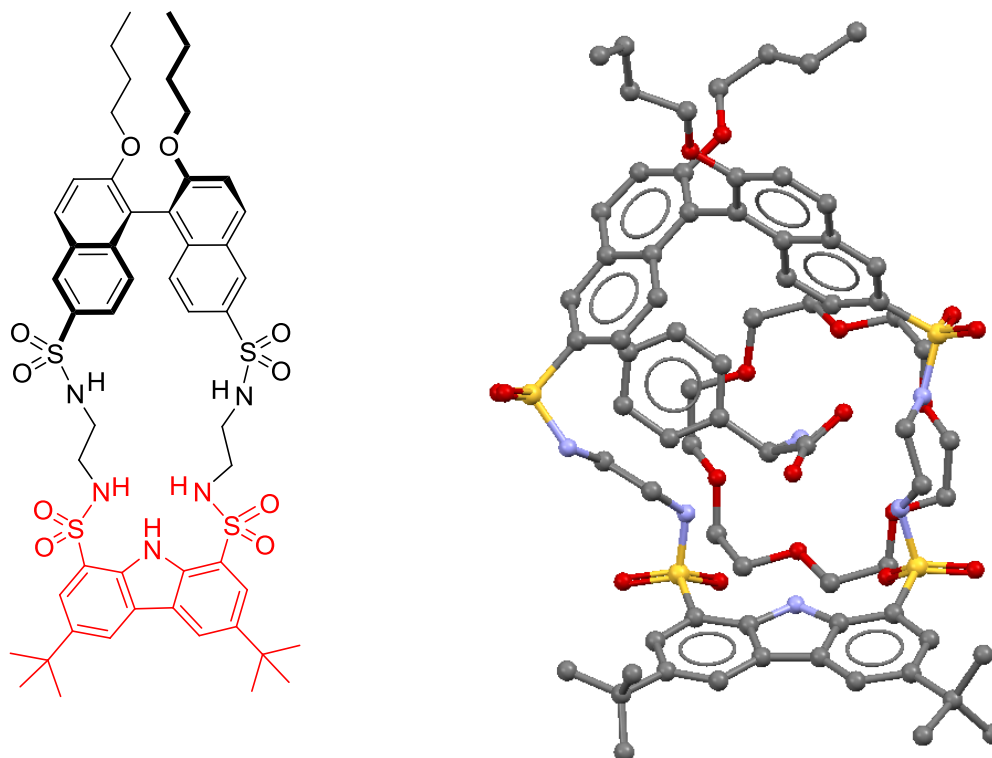


Figura 4.31. (Izda) Macrociclo formado por una unidad de carbazol y (dcha) estructura de rayos X en la que se observa el complejo formado con D-fenilglicina y éter 18-corona-6.

De acuerdo con los resultados mostrados anteriormente, el metanol compite con el carbonilo del éster por el receptor **70**. El oxígeno del metanol tiene una geometría relativamente parecida al carbonilo del éster, por lo que también se adapta bien al agujero oxianiónico. Al no formarse el enlace de hidrógeno entre el catalizador y el carbonilo del éster, que se ve desplazado por el metanol, se inhibe el efecto catalítico del ácido sulfónico.

Llegado este punto, pensamos que una forma de solucionar este problema sería proponer catalizadores que pudiesen formar enlaces de hidrógeno adicionales con los carbonilos del triglicérido, de manera que el efecto cooperativo de varios enlaces de hidrógeno podría aumentar la afinidad del catalizador por el triglicérido frente al metanol, evitando la competencia por este último.

Aunque podría esperarse que un catalizador muy activo en la transesterificación de triglicéridos fuera inactivo en la transesterificación de monoglicéridos, éste no es el caso, ya que de acuerdo a la bibliografía¹⁶⁷ el paso limitante de la transesterificación de triglicéridos es el primer ataque del alcohol; es decir, el paso de triglicérido a diglicérido es más lento que las reacciones de diglicéridos y monoglicéridos. Así, se han encontrado barreras de activación de 15,5 kcal/mol para la transformación de triglicéridos a diglicéridos y de 11,2 y 11,6 kcal/mol para las transformaciones de diglicérido a monoglicérido y de éste a glicerina, respectivamente. En el gráfico 4.18 se muestra cómo cambian las concentraciones de estas especies en una

¹⁶⁷ Freedman, B.; Butterfield, R. O.; Pryde, E. H. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1986**, *63*, 1375-1380.

reacción de transesterificación catalizada por ácido sulfúrico.¹⁶⁸ Puede apreciarse cómo los ésteres metílicos se obtienen más fácilmente que los diglicéridos, mientras que los monoglicéridos ni siquiera aparecen.

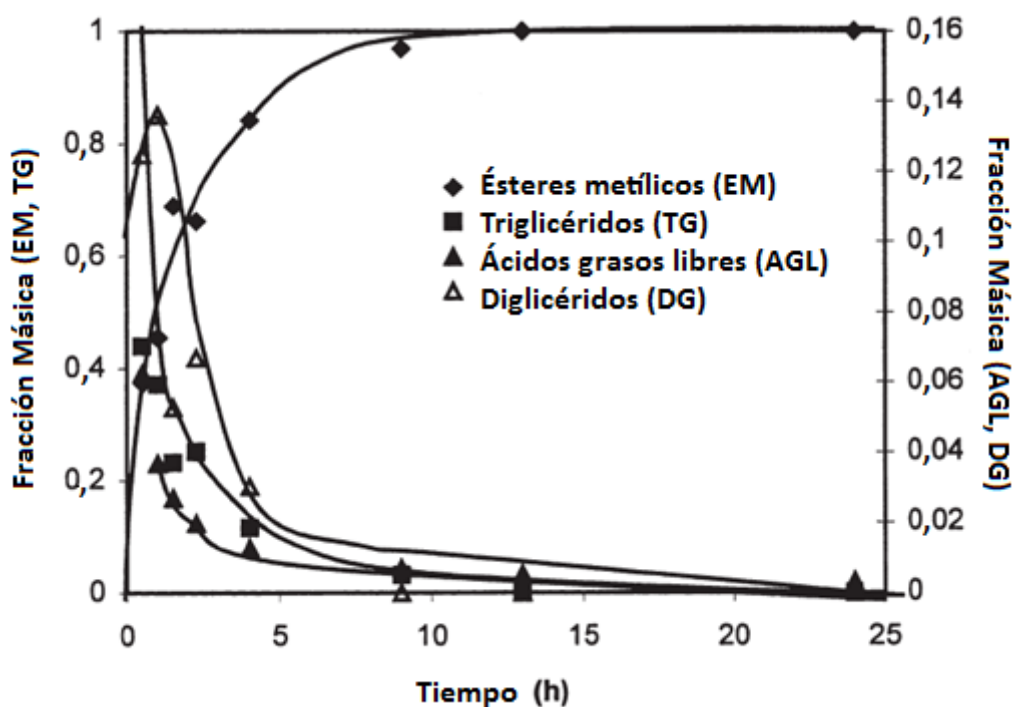


Gráfico 4.18. Representación gráfica de las concentraciones de triglicérido, diglicérido, ácidos grasos libres y ésteres metílicos respecto al tiempo en una reacción de transesterificación catalizada por ácido sulfúrico.

Para diseñar estos nuevos catalizadores es necesario conocer la geometría exacta que adopta el triglicérido en disolución. Hemos llevado a cabo varios estudios de modelización para analizar las posibles conformaciones del triglicérido, las cuales se aproximan bastante bien a las propuestas de la bibliografía.¹⁶⁹

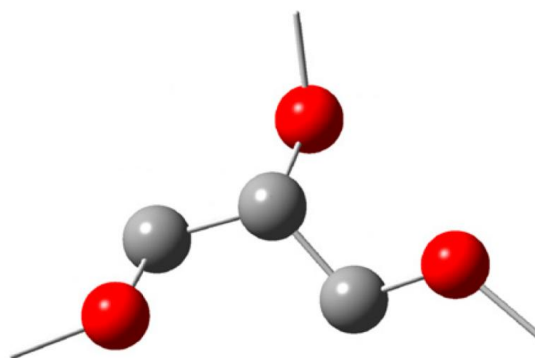


Figura 4.32. Conformación mayoritaria de los triglicéridos en disolución (DFT).

¹⁶⁸ Goff, M. J.; Bauer, N. S.; Lopes, S.; Sutterlin, W. R.; Suppes, G. J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2004**, *81*, 415-420.

¹⁶⁹ Limpanuparb, T.; Punyain, K.; Tantirungrotechai, Y. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2010**, *955*, 23-32.

En base a estos estudios de modelización, se propuso la preparación de varios ácidos disulfónicos, los cuales se muestran en la figura 4.33.

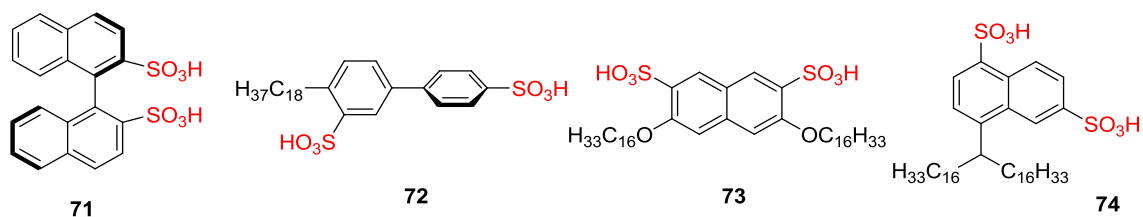


Figura 4.33. Ácidos disulfónicos estudiados en la transesterificación de triglicéridos.

La síntesis del compuesto **71** se llevó a cabo fácilmente a partir de 1,1'-binaftilo racémico según el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁷⁰ La preparación del resto de compuestos se resume en la figura 4.34.

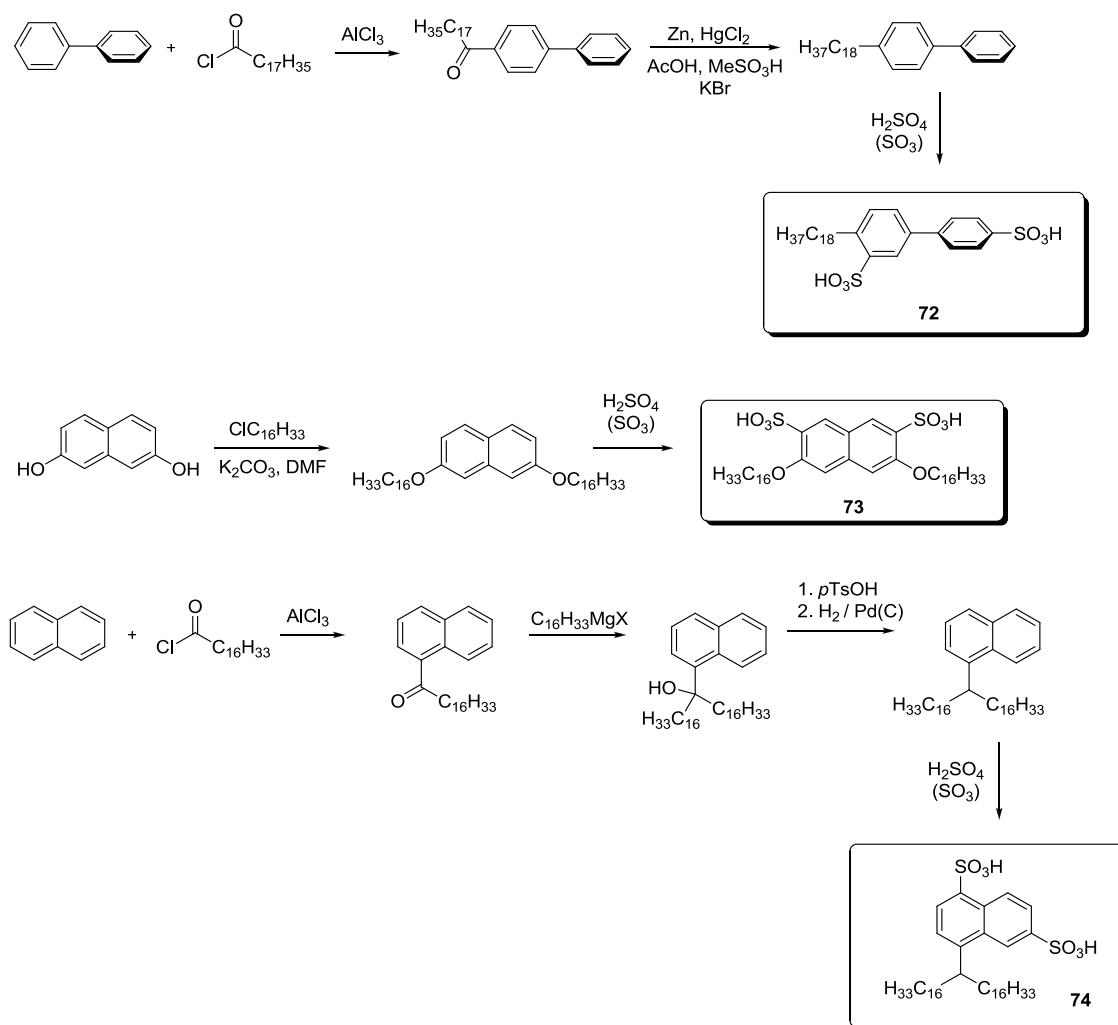


Figura 4.34. Síntesis de varios ácidos disulfónicos estudiados en la transesterificación de triglicéridos.

¹⁷⁰ García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363-4366.

Para facilitar la interpretación de los espectros de RMN, sustituimos los triglicéridos por triacetina (triacetato de glicerina), y llevamos a cabo el estudio de la actividad catalítica de los catalizadores anteriores **71-74** en la transesterificación de triacetina (1,6 M) con MeOH (4,9 M) con un 5 % mol de catalizador a 20 °C en CDCl₃. De esta forma es posible seguir el progreso de la reacción prácticamente a tiempo real con sólo hacer un espectro. Se empleó como referencia el catalizador **64**, el cual sólo posee un grupo ácido sulfónico.

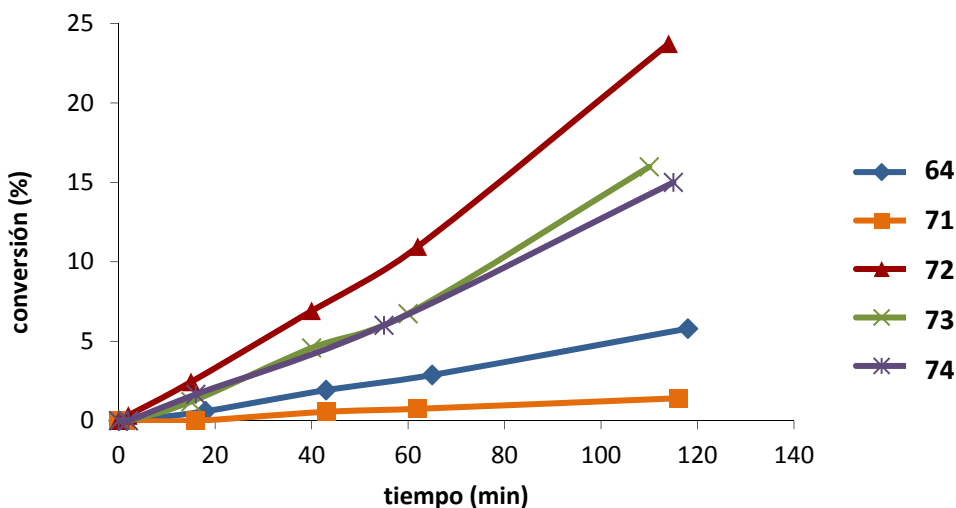


Gráfico 4.19. Transesterificación de triacetina con metanol catalizada por ácidos disulfónicos.

A la vista de los resultados sorprende que la actividad catalítica del catalizador **71** sea incluso menor que la del ácido sulfónico **64**, pero es probable que se forme un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos grupos sulfónicos que hace que la velocidad de reacción disminuya en gran medida.

En cuanto al catalizador **72**, se puede observar que mejora en gran medida la actividad catalítica de la referencia **64** (en un factor de 4), aunque quizás menos de lo esperado si tuviera lugar la asociación con dos grupos carbonilo de la triacetina.

Los catalizadores **73** y **74** poseen una actividad similar, triplicando la actividad catalítica. Sin embargo, se considera que el efecto de asociación es pequeño, porque por el simple hecho de poseer dos grupos sulfónicos se espera que la actividad catalítica se duplique. Por tanto, aunque se ha conseguido una mejora de la velocidad de reacción, creemos que con un diseño adecuado, sería posible que aumentara más.

Debido a que el catalizador **72** no es suficientemente soluble en el triglicérido, se introdujeron cadenas alquílicas más largas en su estructura (figura 4.35).

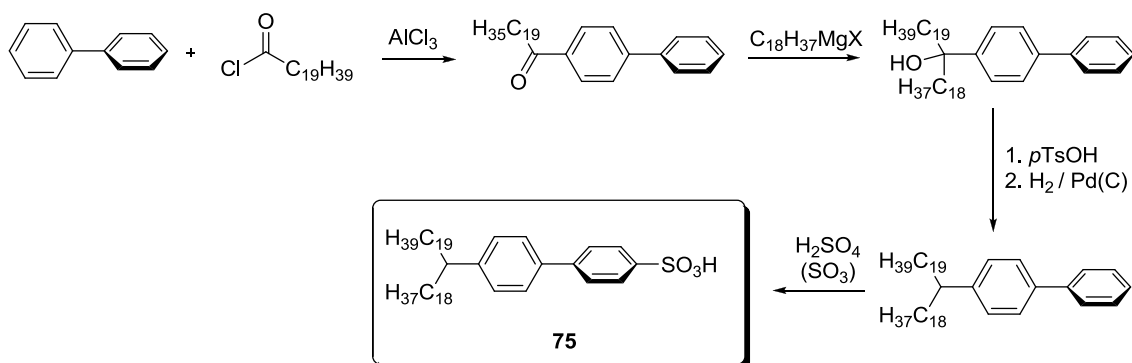


Figura 4.35. Catalizador **75** más lipófilo gracias a la introducción de dos cadenas alquílicas de 18 y 20 carbonos.

Este nuevo catalizador **75**, ya soluble en el triglicérido, se estudió en la transesterificación de aceite de girasol con metanol, observando, en estas condiciones, una mejora de la velocidad de reacción únicamente por un factor de 2. Parece, por tanto que el incremento en la asociación del triglicérido por el catalizador es pobre, y que la actividad catalítica sólo se duplica porque el catalizador posee dos grupos sulfónicos.

Una posible explicación es la formación de agregados. Así, cuando se llevó a cabo un espectro de RMN del catalizador **72** en cloroformo generó señales romas. La adición de metanol deuterado al tubo provocó la rotura de los complejos y la aparición de señales afiladas (figura 4.36).

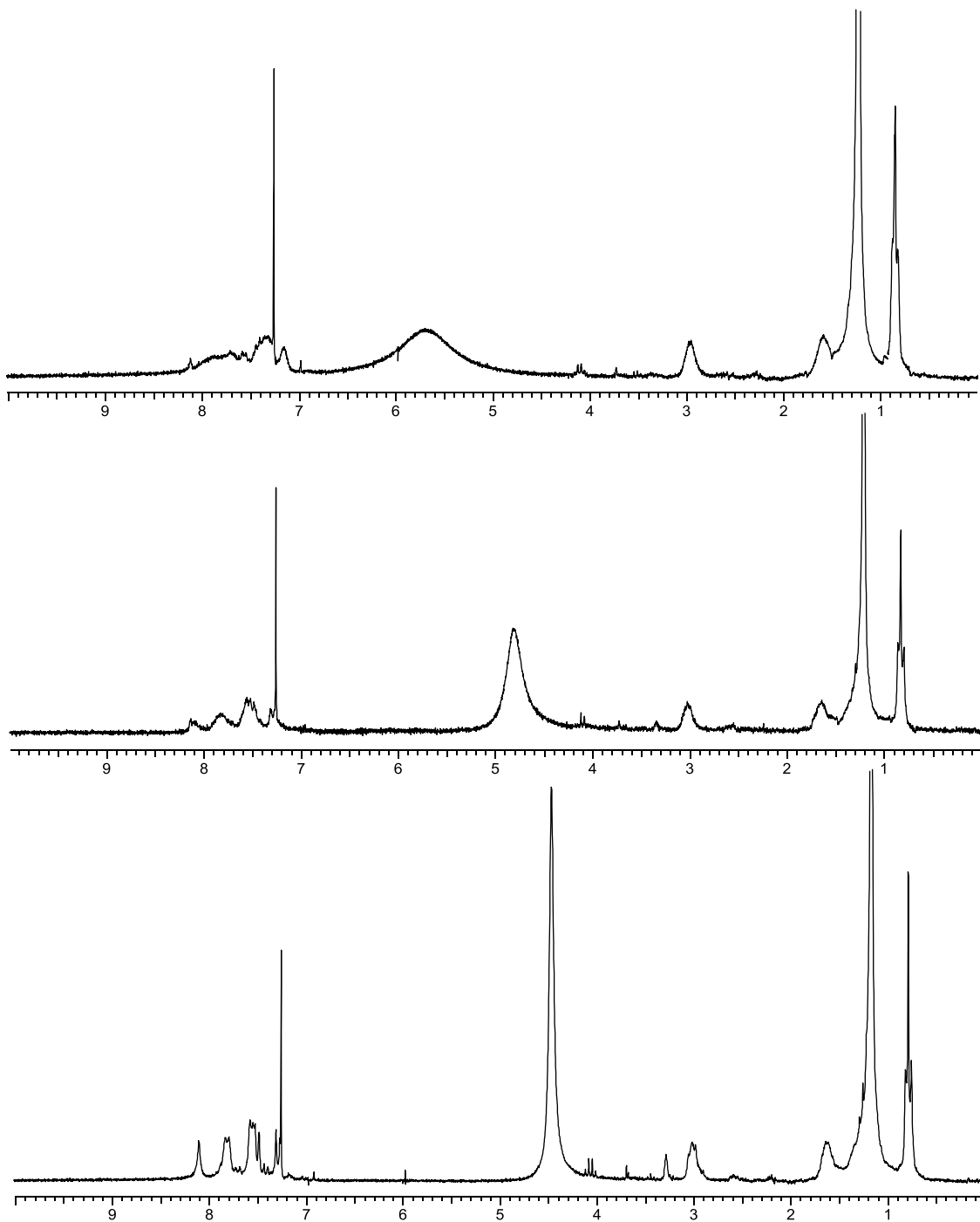


Figura 4.36. Espectros de RMN ^1H del receptor **72** en CDCl_3 en presencia de cantidades crecientes de CD_3OD , observándose cómo mejora la resolución de las señales.

4.2.14. Otros catalizadores

4.2.14.1. Catalizadores con dos y tres grupos sulfónicos

De acuerdo a los modelos moleculares CPK, el esqueleto de binaftilo podría ofrecernos una buena posibilidad de colocar dos grupos sulfónicos que se encargaran de asociar el triglicérido mediante la formación de enlaces de hidrógeno con dos grupos carbonilo del mismo. Así, llevamos a cabo la síntesis de los siguientes catalizadores:

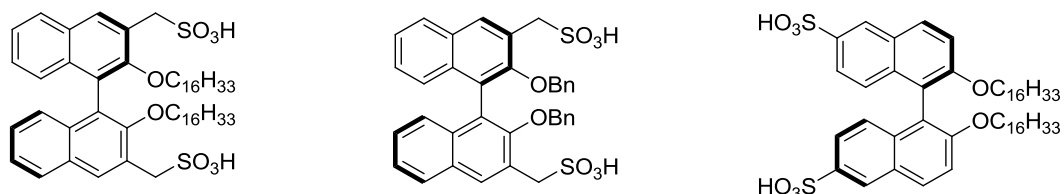


Figura 4.37. Síntesis de varios ácidos binaftil disulfónicos.

Sin embargo, no mejoraron los resultados obtenidos con los catalizadores anteriores.

Puesto que la presencia de dos grupos sulfónicos no había conseguido la eficacia esperada, pensamos en diseñar un catalizador con un tercer grupo sulfónico donde se potenciara la asociación con el triglicérido.

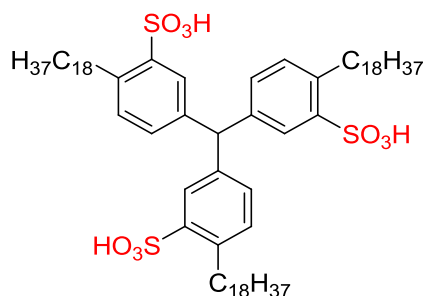


Figura 4.38. Estructura de un catalizador que incluye tres grupos sulfónicos.

El efecto del tercer enlace de hidrógeno debería ser muy importante en la estabilidad del asociado, dado que los dos primeros enlaces de hidrógeno tienen que compensar la pérdida de entropía asociada a los tres grados de libertad de traslación que desaparecen en el asociado y las rotaciones congeladas en el complejo. Por tanto, el tercer enlace de hidrógeno debería incrementar significativamente la constante de asociación, como ya se ha demostrado en nuestro grupo de investigación con otros receptores.¹⁷¹ Los cálculos mecanocuánticos mostraron que la geometría podía ser la adecuada para encajar con las conformaciones de baja energía de la triacetina, formándose tres enlaces de hidrógeno entre los grupos sulfónicos y los carbonilos de la triacetina.

¹⁷¹ (a) Crego, M.; Partearroyo, A.; Raposo, C.; Mussons, M. L.; López, J. L.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1435-1438; (b) Raposo, C.; Almaraz, M.; Pérez, N.; Martín, M.; Weinrich, V.; Grande, M.; Caballero, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1485-1488.

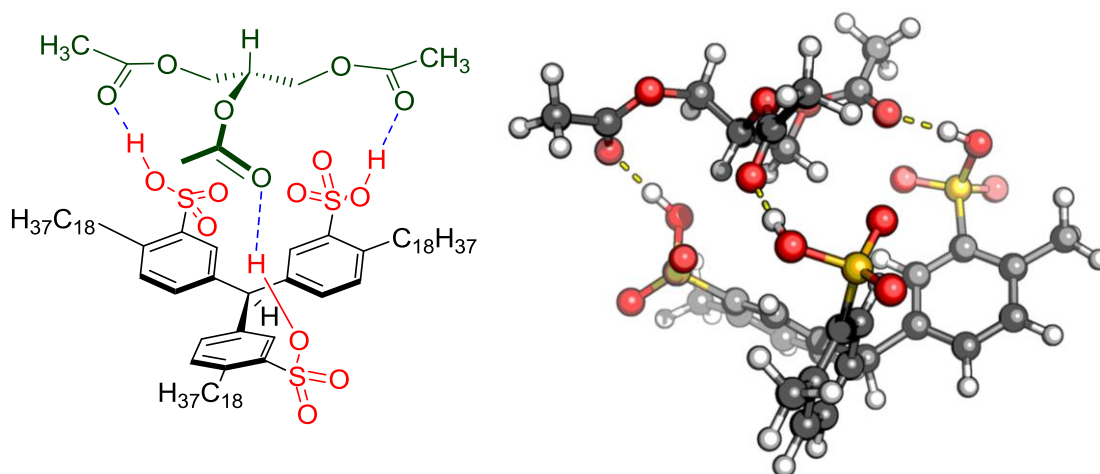


Figura 4.39. (Izda) Estructura propuesta para el complejo formado entre triacetina y el catalizador trisulfonado y (dcha) modelización del complejo anterior (B3LYP/6-31G**).

Sin embargo, al añadir cantidades creciente de este catalizador a una disolución de triacetina en CDCl_3 no se pudo observar desplazamiento de las señales. Probablemente el catalizador forme dímeros, de tal forma que los grupos sulfónicos de una molécula de catalizador prefieren formar un enlace de hidrógeno con otro grupo sulfónico de otra molécula en vez de con la triacetina. Este tipo de estructura se muestra en la figura 4.40.

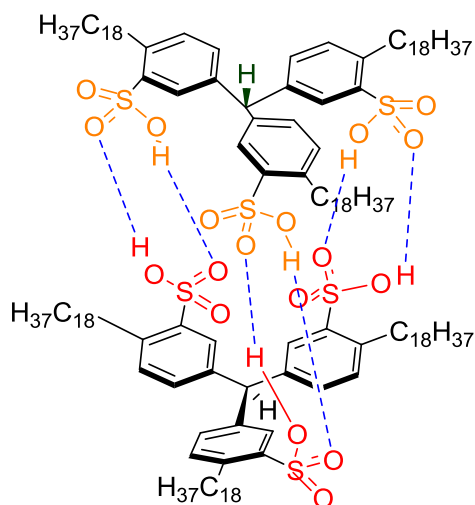


Figura 4.40. Agregado del ácido trisulfónico que reduce su actividad catalítica.

4.2.14.2. Catalizadores basados en ácidos fosfónicos

Hasta ahora, casi todos los catalizadores sintetizados han mostrado el problema de la protonación preferente del metanol respecto a la activación del grupo carbonilo del éster. Aunque hemos intentado solventar este problema mediante catalizadores que establecieran más enlaces de hidrógeno con el triglicérido, aún no hemos dado con una geometría en la que esta energía de estabilización sea mayor que la energía de protonación del metanol.

Pensamos que una forma en la que se podría solucionar este problema sería utilizar un ácido menos fuerte. Según el mecanismo electrocíclico por el que podrían transcurrir estas reacciones en un medio apolar, un ácido del tipo fosfórico podría catalizar la reacción tan bien como un ácido sulfónico. Como es un ácido menos fuerte que un ácido sulfónico, el enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo será más débil, aunque por el contrario, el enlace de hidrógeno entre el metanol y uno de los grupos fosforilo será más fuerte, por lo que ambos factores podrían compensarse.

Así, en primer lugar desarrollamos ácidos fosfónicos que en su estructura poseían otro grupo dador de enlace de hidrógeno, de manera que la asociación del grupo carbonilo fuera más fuerte.

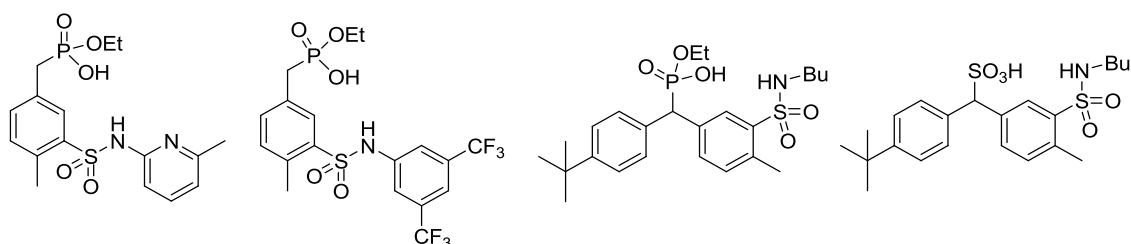


Figura 4.41. Catalizadores basados en ácidos fosfónicos y comparación con un ácido sulfónico.

Sin embargo, los resultados no fueron los esperados puesto que aunque generaban algo de catálisis, la aceleración de la reacción respecto al blanco era pequeña.

Decidimos entonces combinar en una misma estructura dos grupos fosfónicos, igual que se probó anteriormente con los grupos sulfónicos. Los catalizadores sintetizados se muestran en la figura 4.42. Nuevamente, los resultados obtenidos no fueron mejores a los anteriores.

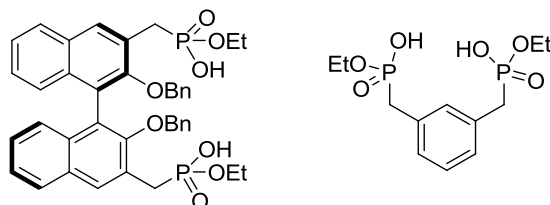


Figura 4.42. Catalizadores ácidos con dos grupos fosfónicos.

4.2.14.3. Catalizadores con un hidroxilo nucleófilo.

De acuerdo al mecanismo propuesto, el proceso de transesterificación requiere que en el estado de transición se encuentren simultáneamente triglicérido, alcohol y catalizador ácido. Como los choques trimoleculares se consideran virtualmente imposibles,¹⁷² esto solo se conseguiría mediante la formación de agregados. El inconveniente de estos agregados es que en el caso de la transesterificación son bastante ineficaces, puesto que el ácido sulfónico prefiere establecer un enlace de hidrógeno con el metanol en vez de hacerlo con el éster.

Las enzimas¹⁷³ han solucionado este problema transformando una reacción trimolecular en dos reacciones bimoleculares mediante la incorporación en el centro activo de un grupo hidroxilo (figuras 4.1 y 4.2) cerca del grupo que forma el agujero oxianiónico con el éster, de forma que el triglicérido inicial reacciona en primer lugar con el hidroxilo de la enzima para formar un compuesto intermedio que a continuación reacciona con una molécula de alcohol. La idea que pretendemos desarrollar sería colocar en un mismo esqueleto un grupo sulfónico y un hidroxilo para convertir una reacción trimolecular en dos reacciones bimoleculares y disminuir la entropía de traslación (que sería menos desfavorable en el estado de transición).

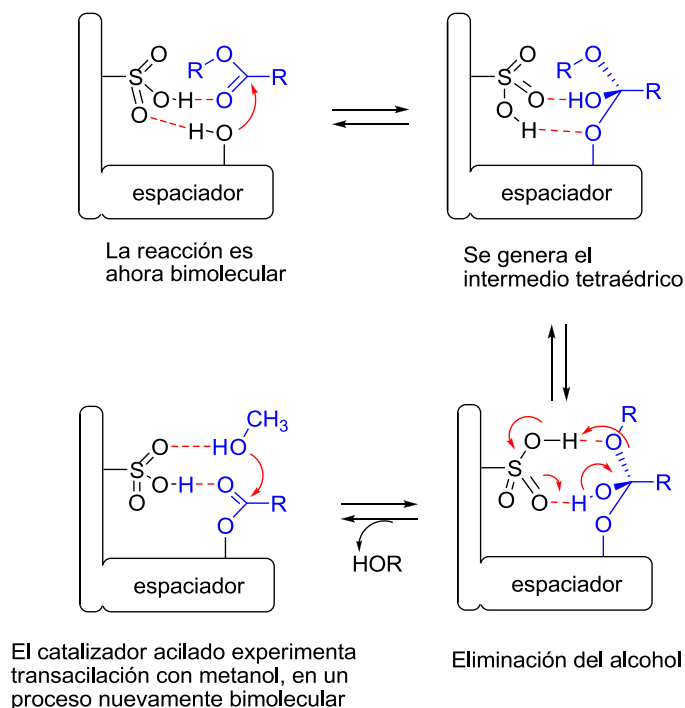


Figura 4.43. Representación gráfica de cómo un catalizador ácido con un grupo hidroxilo en la molécula transformaría una reacción trimolecular en dos reacciones bimoleculares.

Estudiamos varias moléculas con ayuda de las modelizaciones moleculares (B3LYP/6-31G**). En la figura 4.44 se muestran los estados de transición para el ataque del grupo hidroxilo intramolecular junto con las energías de los mismos (en kcal/mol).

¹⁷² House, J. E. *Principles of chemical kinetics*; 2ª ed.; Academic Press Elsevier: San Diego, 2007.

¹⁷³ Carter, P.; Wells, J. A. *Nature* **1988**, 332, 564-568.

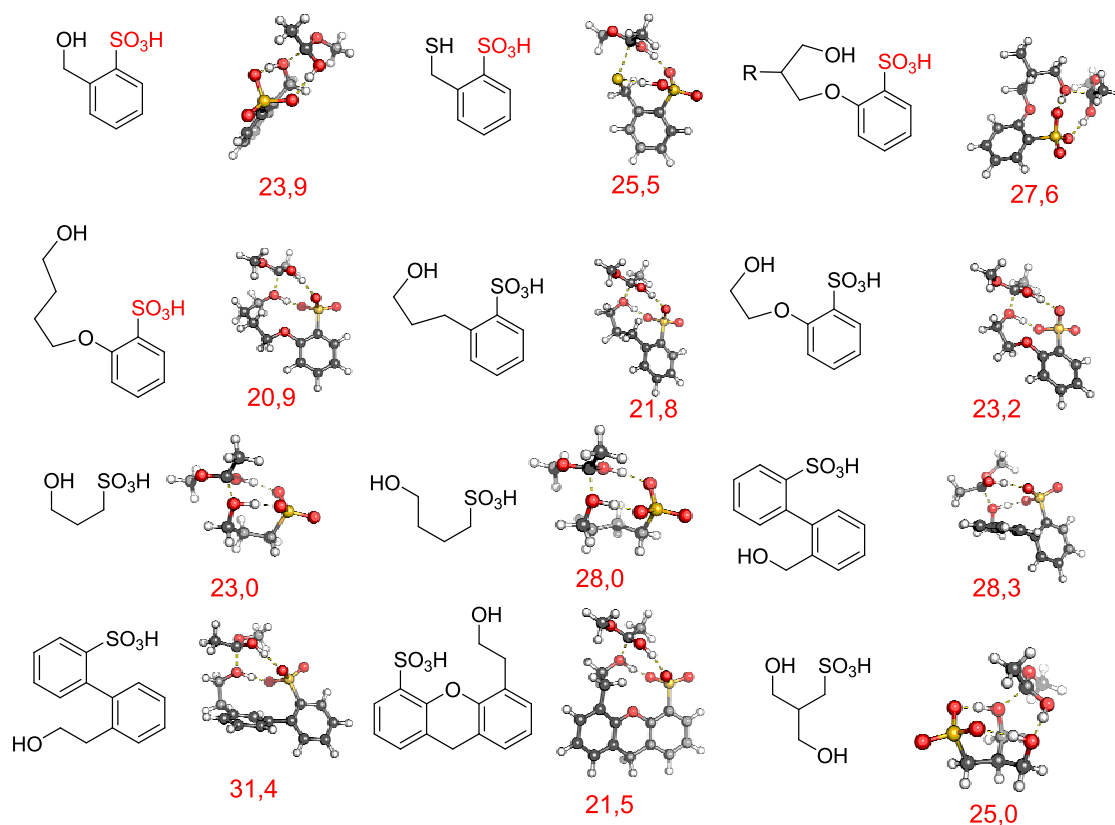


Figura 4.44. Catalizadores evaluados que constan de un grupo sulfónico y un grupo hidroxilo intramolecular junto con los estados de transición y las energías de los mismos (en kcal/mol).

A la vista de los resultados obtenidos, sintetizamos varios catalizadores, los cuales se muestran en la figura 4.45.

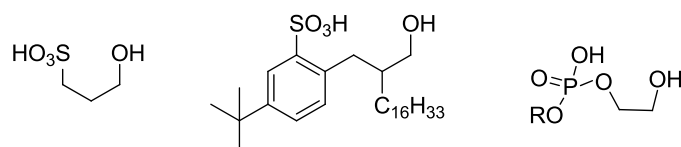


Figura 4.45. Catalizadores sintetizados.

Los resultados, sin embargo, no fueron los esperados, no encontrando mejoras apreciables de la velocidad de reacción. Probablemente el grupo hidroxilo se encuentra formando un enlace de hidrógeno con el grupo sulfónico disminuyendo su reactividad. Este enlace de hidrógeno, aunque podría considerarse más débil en el derivado con el ácido fosfónico, también desactiva el catalizador.

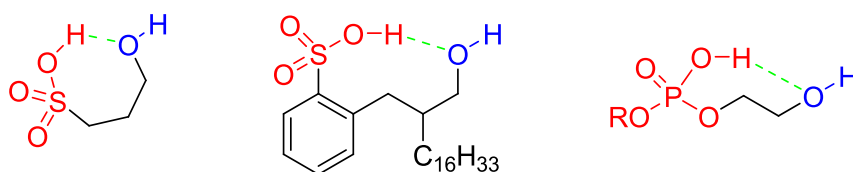


Figura 4.46. Posible explicación por la que se desactivarían dichos catalizadores.

De hecho, cuando se acetilaron los ácidos de la figura 4.46 y se trataron con metanol, se pudo observar que la transesterificación era muy rápida. Es probable que en ellos el enlace de hidrógeno intramolecular se fije sobre el carbonilo del éster (figura 4.47).

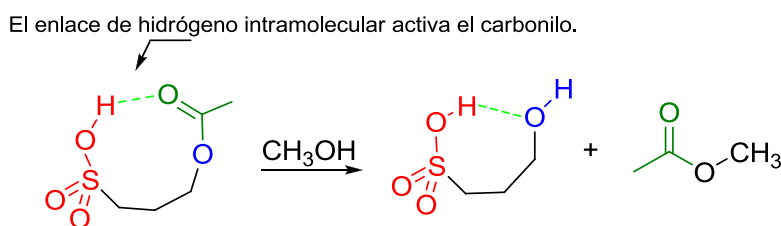


Figura 4.47. Metanolisis de un ácido hidroxisulfónico acetilado.

Además, puede que existan muchos grados de libertad en la rotación de los carbonos que separan el ácido sulfónico del grupo hidroxilo, los cuales sería necesario congelar en el estado de transición. De esta manera, podría ocurrir que la ventaja energética obtenida por el ataque intramolecular se perdiera debido a la entropía que supone congelar esos grados de rotación.

Hay que considerar que es probable que las energías de activación mostradas por los cálculos no sean del todo fiables debido a la dificultad de establecer la energía en el estado fundamental, en el que ya debe de existir algún tipo de interacción entre los reactivos mediante enlaces de hidrógeno que hace que se agreguen y que sea difícil de estimar su energía.

Como se ha podido observar a lo largo de este capítulo, el diseño de catalizadores que asocien preferentemente el triglicérido frente al metanol no es una cuestión trivial debido a la formación de asociados. Tampoco resulta fácil incluir nucleófilos adecuados en la estructura del ácido sulfónico que favorezcan la transesterificación. El diseño de catalizadores más eficientes requiere un nuevo trabajo teórico más profundo, que se espera llevar a cabo en el futuro.

4.3. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha intentado utilizar organocatalizadores con un agujero oxianiónico en su estructura para catalizar una reacción con importantes aplicaciones a nivel industrial como es la transesterificación de triglicéridos. Ello ha requerido realizar un profundo estudio de este tipo de reacciones, para poder utilizar catalizadores ácidos, que son los únicos que permitirían llevar a cabo la transesterificación de aceites de bajo coste con altos contenidos en ácidos grasos libres. Sin embargo, los catalizadores ácidos pueden parecer, a primera vista, menos atractivos porque generan reacciones más lentas que en el caso de los catalizadores básicos. Gracias a una cuidadosa revisión bibliográfica y a diferentes experimentos realizados, hemos comprendido el porqué de esta menor reactividad, que es la falta de solubilidad de los catalizadores ácidos en la fase del triglicérido. Una vez conocido este inconveniente, hemos sintetizado una serie de catalizadores basados en ácidos sulfónicos de lipofilicidad creciente, de tal forma que hemos podido establecer una relación entre el carácter lipófilo del catalizador y la velocidad de reacción, de tal forma que los compuestos con mayor número de cadenas alquílicas son los que han generado reacciones más rápidas.

Además, estos organocatalizadores se han mostrado prácticamente insensibles a la presencia de ácidos grasos libres o agua, por lo que son ideales para realizar la transesterificación de aceites de bajo coste con altos contenidos en ácidos grasos libres. Además, permiten trabajar a temperaturas por debajo del punto de ebullición del metanol y los tiempos de reacción son cortos.

El procedimiento de recuperación del catalizador, basado en un proceso de adsorción sobre gel de sílice, ha resultado ser completamente eficaz, de tal forma que el catalizador recuperado ha mostrado prácticamente la misma actividad catalítica que el catalizador original. En estas condiciones se obtiene un biodiésel con una acidez mucho menor al valor límite regulado, lo que lo hace poseer unas propiedades realmente buenas para su comercialización.

El estudio del mecanismo de la reacción nos ha mostrado varias sorpresas, puesto que hemos descubierto que, probablemente, en un medio apolar como el triglicérido, el mecanismo más probable por el que transcurre la reacción sea de tipo electrocíclico y transcurra a partir de las especies neutras en disolución.

En la última parte del capítulo hemos intentado mejorar los resultados de catálisis mediante la síntesis de diferentes compuestos en los que se simula el agujero oxianiónico de las enzimas, sin embargo, aunque algunos han mostrado buenos resultados, no han mejorado en gran medida la actividad catalítica de los ácidos sulfónicos lipófilos sintetizados en la primera parte del capítulo. Creemos que la formación de agregados fuertes entre dos o más moléculas del catalizador es la principal responsable de que se produzca este efecto, por lo que una posible solución podría ser la incorporación de diferentes grupos en el catalizador que dificulten la formación de auto-asociados.

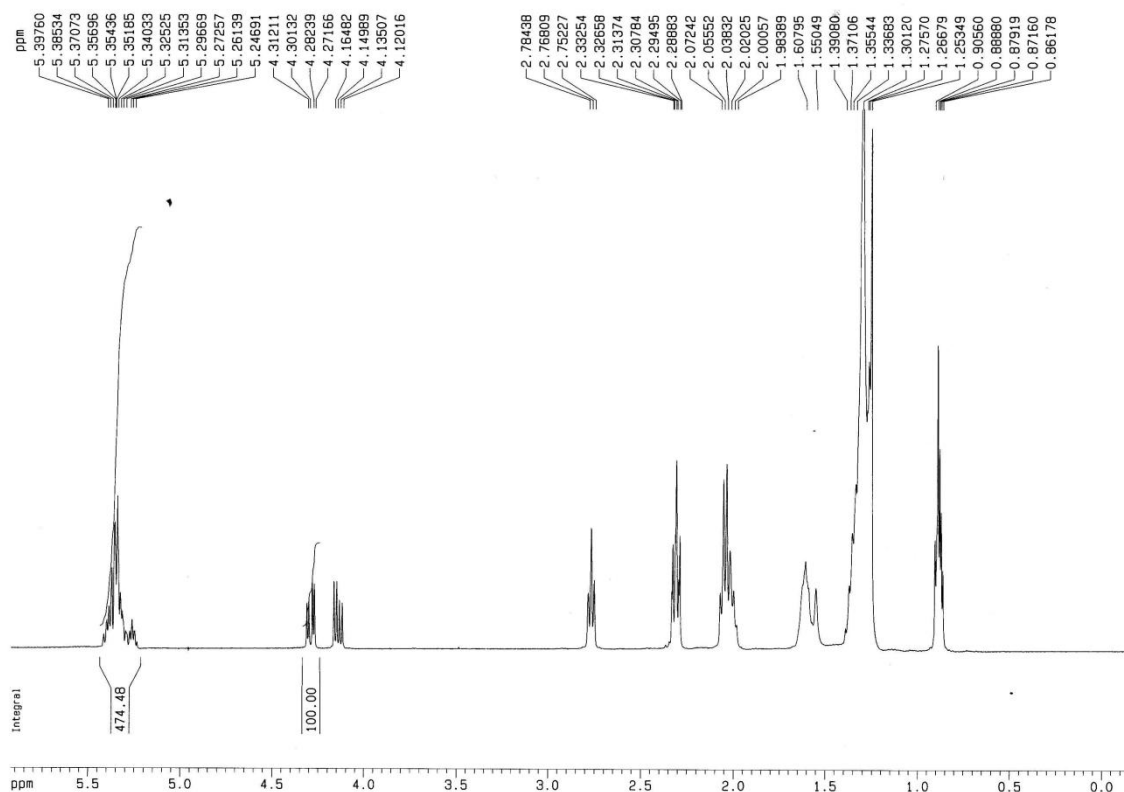
4.4. EXPERIMENTAL

- Procedimiento general para la reacción de transesterificación

Metanol (0,67 mL; 16,68 mmol) y triglicérido (2,5 g; 2,78 mmol) se hacen reaccionar en presencia del catalizador en un tubo de ensayo cerrado con un tapón roscado y equipado con *septum* además de un agitador magnético. La temperatura de la reacción se mantiene constante con un baño termostático. El progreso de la reacción se monitoriza mediante análisis de las alícuotas por RMN ^1H . La reacción, inicialmente bifásica, se torna homogénea en aproximadamente 15 minutos trabajando a 80 °C. Cerca del final de la reacción (tras 45 minutos a 80 °C), decanta la glicerina generando una nueva mezcla bifásica. La conversión fue medida por integración de las señales de la glicerina del triglicérido o a partir del grupo metilo del éster metílico de los ácidos grasos respecto al multiplete a 5,35 ppm correspondiente a los dobles enlaces y que puede tomarse como referencia.

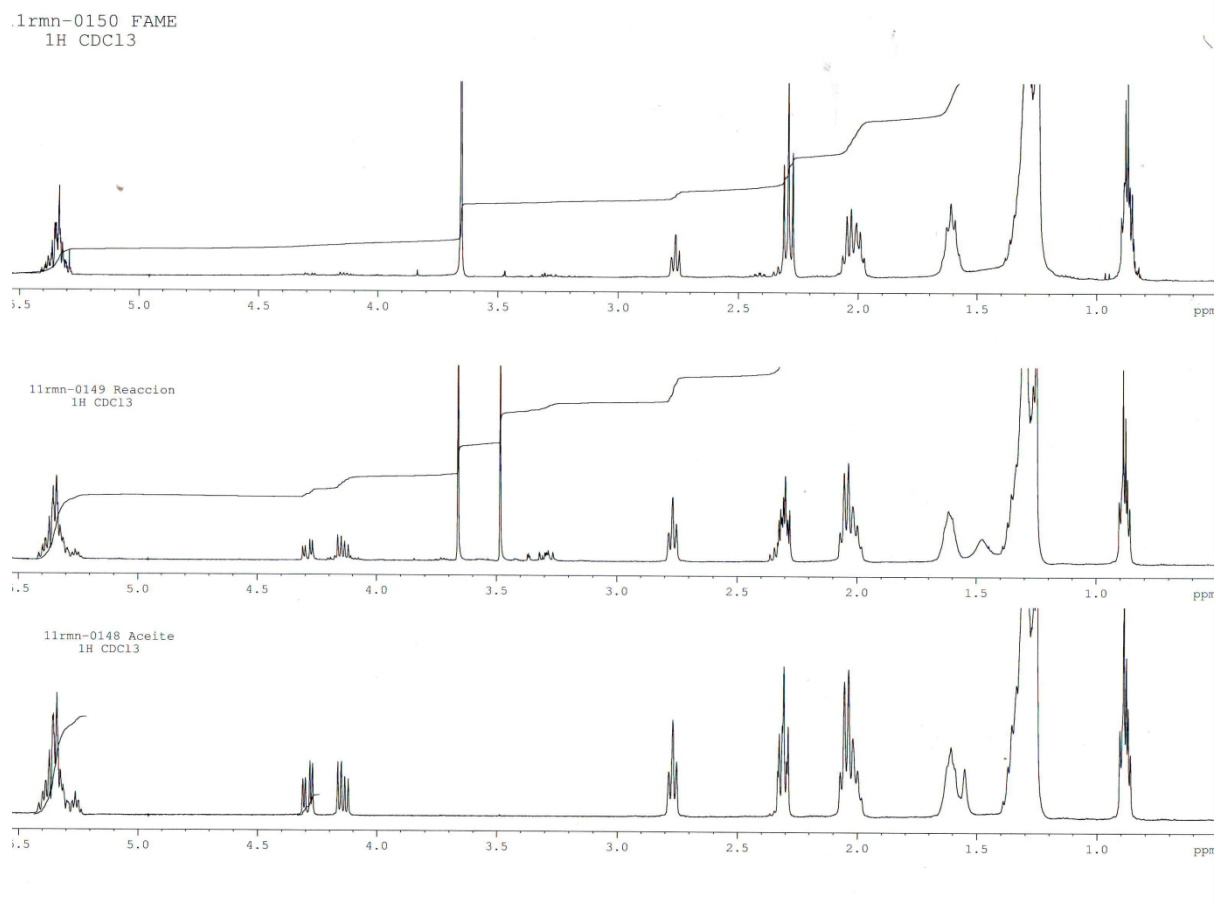
- Espectro de ^1H NMR del triglicérido donde se muestra la integral que se ha empleado para calcular las conversiones

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



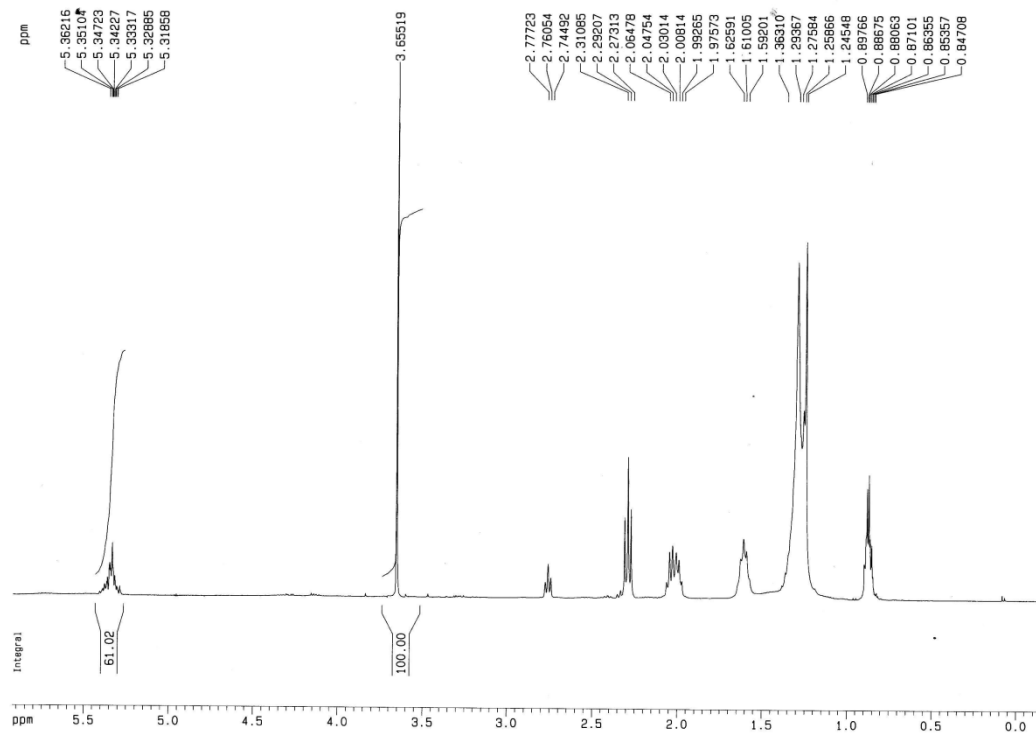
- Espectros de RMN ^1H donde se puede observar en orden ascendente el progreso de la reacción de transesterificación catalizada por el compuesto 64.

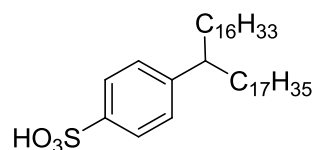
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



- Espectro de RMN ¹H de los ésteres metílicos de los ácidos grasos (FAMES)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



- Ácido 4-(tetratriacontan-17-il)bencenosulfónico (64)

Una disolución de 1-feniloctadecan-1-ona (26,5 g; 77 mmol)¹⁴⁷ en dietiléter (100 mL) se añade gota a gota sobre un reactivo de Grignard preparado a partir de una mezcla de 1-yodohexadecano (2,0 g; 5,7 mmol) y 1-clorohexadecano (27,6 g; 106 mmol) con virutas de magnesio (7,5 g) y un pequeño cristal de yodo en éter (80 mL). Después de la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la mezcla se añade sobre hielo y se acidifica con HCl 2 M. Se decantan las fases, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose 37,4 g del correspondiente alcohol, 17-feniltetratriacontan-17-ol, como un sólido blanco con un rendimiento del 85 %.

Dicho alcohol (13,7 g; 24 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (162 mg; 0,94 mmol) se calientan a reflujo en tolueno (280 mL) hasta que deje de destilar agua. La mezcla se lava con NaHCO₃ acuoso y el tolueno se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano como eluyente, obteniéndose 11,0 g del compuesto deshidratado con un rendimiento del 83 %.

Este compuesto insaturado (11,0 g; 19,9 mmol) se disuelve en etanol (40 mL) y se hidrogena en presencia de Pd/C (5 %) (450 mg) a temperatura ambiente y 4 bar de presión. Después de 12 h el catalizador se filtra y el disolvente se evapora. Una percolación a través de sílice con hexano genera 9,40 g del hidrocarburo saturado esperado, tetratriacontan-17-ilbenceno, con un rendimiento del 85 %.

Finalmente, se añade ácido sulfúrico fumante (20 % SO₃; 6,8 g) a una disolución de tetratriacontan-17-ilbenceno (9,40 g; 17 mmol) y cloruro de metileno seco (100 mL). Después de agitar 5 minutos, el análisis por RMN ¹H de una alícuota revela que la reacción ha acabado. A continuación se añade hielo a la mezcla de reacción y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre celulosa y el disolvente se evapora a presión reducida, aislándose 10,5 g del compuesto **64** como un sólido blanco con un rendimiento del 98 %.

P. f.: 33-35 °C.

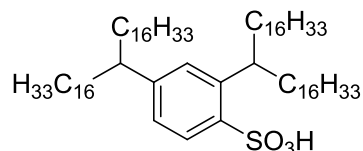
NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H); 1,25 (s ancho, 58H); 1,50 (m, 4 H); 2,50 (m, 1 H); 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H).

NMR ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (CH₃ x 2); 22,9 (CH₂ x 2); 27,8 (CH₂ x 2); 29,6 (CH₂ x 2); 29,8 (CH₂ x 19); 30,0 (CH₂ x 2); 32,2 (CH₂ x 2); 36,9 (CH₂ x 2); 46,3 (CH); 126,3 (CH x 2); 128,2 (CH x 2); 138,7 (C); 151,1 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3409, 2916, 2851, 1735, 1469, 1378, 1150, 1041, 1002.

HRMS (ESI): 679,5065 (M - H + Na) + Na⁺, calculado para C₄₀H₇₃Na₂O₃S 679,5070.

- Ácido 2,4-di(tritriacontan-17-il)bencenosulfónico (65)



Una disolución de isoftalato de dimetilo (3,9 g; 20,2 mmol) en dietiléter (30 mL) se añade gota a gota sobre un reactivo de Grignard preparado a partir de una mezcla de 1-yodohexadecano (2,1 g; 6 mmol) y 1-clorohexadecano (28,4; 109 mmol) con virutas de magnesio (8,0 g) y un pequeño cristal de yodo en éter (80 mL). Después de la adición, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se añade sobre hielo y se acidifica con HCl 2 M. Se decantan las fases y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose 19,9 g del correspondiente diol, 17, 17'-(1,3-fenilene)ditrtriacontan-17-ol, con un rendimiento del 89 %.

El diol (17,0 g; 16,5 mmol) se deshidrata con ácido *p*-toluensulfónico por calentamiento a reflujo en tolueno siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el catalizador **64**, obteniéndose 16,0 g del hidrocarburo insaturado con un rendimiento del 96 %.

La hidrogenación de este compuesto (7,0 g; 70 mmol) se lleva a cabo en THF (40 mL) bajo 4 bar de presión de hidrógeno a 40 °C con Pd/C (5 %) (500 mg) durante 12 h. El catalizador se elimina del medio de reacción por filtración, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por percolación sobre gel de sílice (hexano como eluyente) para proporcionar 6,1 g del hidrocarburo saturado, 1,3-di(tritriacontan-17-il)benceno, con un rendimiento del 86 %.

La sulfonación de este compuesto (6,1 g; 6 mmol) se lleva a cabo bajo las condiciones descritas previamente para el catalizador **64**, generando 6,2 g del compuesto esperado como un sólido blanco con un rendimiento del 96 %.

P. f.: 79-80 °C.

NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 12H); 1,25 (s ancho, 112 H); 1,60 (m, 8H); 2,51 (m, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (s, 1 H); 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

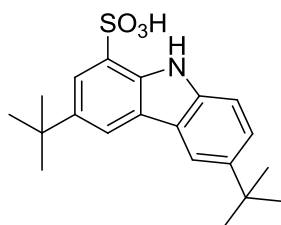
NMR ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14,3 (CH₃ x 4); 22,9 (CH₂ x 4); 27,6 (CH₂ x 4); 27,8 (CH₂ x 4); 29,6 (CH₂ x 4); 29,9 (CH₂ x 24); 30,0 (CH₂ x 4); 30,4 (CH₂ x 4); 32,2 (CH₂ x 4); 36,9 (CH₂ x 4); 37,1 (CH₂ x 4); 40,6 (CH); 46,2 (CH); 124,9 (CH); 127,7 (CH); 128,2 (CH); 135,7 (C); 146,5 (C); 151,8 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3403, 2916, 2365, 1599, 1456, 1378, 1314, 1164, 1074, 1002, 892, 710.

HRMS (ESI): 1128,0108 (M - H + Na) + Na⁺, calculado para C₇₂H₁₃₇Na₂O₃S: 1128,0078.

- El compuesto **70** se sintetizó según el procedimiento experimental descrito en la bibliografía.¹⁶⁵

- **Ácido 3,6-di-*tert*-butil-9*H*-carbazol-1-sulfónico (71)**



Se disuelve 3,6-di-*tert*-butil-9*H*-carbazol¹⁷⁴ (10,0 g; 35,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL). Mientras se agita a 0°C, se añade, gota a gota, 60 mL de una disolución 0,6 M de ácido clorosulfónico en CH₂Cl₂. A continuación, se evapora el disolvente y el compuesto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂ y AcOEt, obteniéndose el ácido monosulfónico deseado (10,7 g; 83%).

P. f.: 103-105 °C.

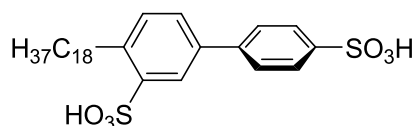
NMR ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (s, 9H); 1,31 (s, 9H); 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,84 (s, 2H); 8,04 (s, 1H).

NMR ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 31,9 (CH₃ x 3); 32,1 (CH₃ x 3); 111,0 (CH); 115,8 (CH); 120,6 (CH); 121,1 (CH); 122,2 (C); 122,6 (C); 124,5 (CH); 125,7 (C); 133,9 (C); 138,5 (C); 141,8 (C); 142,4 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3444, 3224, 2961, 2906, 1713, 1487, 1248, 1041.

HRMS (ESI): 360,1637 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₂₆NO₃S: 360,1628.

- **Ácido 4-octadecilbifenil-3,4'-disulfónico (72)**



La introducción de la cadena de 18 átomos de carbonos en el bifenilo se llevó a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del compuesto **63**.¹⁵⁸ La sulfonación de dicho compuesto (1,0 g; 2,5 mmol) se realizó disolviéndolo en 10 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C y añadiendo ácido sulfúrico fumante (20 % SO₃; 1,0 mL). En estas condiciones se genera el anhídrido. A continuación la mezcla de reacción se añade sobre hielo (5 g), se separan las fases, se decanta el cloruro de metileno y se evapora. Dicho filtrado se añade sobre una

¹⁷⁴ Yang, X.; Lu, R.; Gai, F.; Xue, P.; Zhan, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1088-1090.

disolución de 10 mL de dioxano con un 10 % de agua y se refluye durante dos horas para hidrolizar el anhídrido. A continuación se evapora a presión reducida, apareciendo un precipitado que se filtra, obteniendo el compuesto deseado (300 mg; 21 % rendimiento).

P. f.: 69-70 °C.

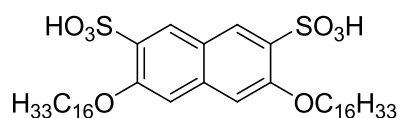
NMR ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 0,79 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,17 (s ancho, 30H); 1,54-1,73 (2H, m); 2,96-3,10 (2H, m); 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,46-7,64 (m, 3H); 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 8,11 (s, 1H).

NMR ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 14,0 (CH₃); 22,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,7 (CH₂); 29,7-29,8 (CH₂ x 10); 30,0 (CH₂); 31,1 (CH₂); 31,9 (CH₂); 32,6 (CH₂); 125,9 (CH); 126,2 (CH x 2); 126,8 (CH x 2); 129,0 (CH); 131,1 (CH); 136,7 (C); 141,1 (C); 141,6 (C x 2); 142,3 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3423, 2936, 2955, 2852, 1456, 1385, 1152.

MS (ESI): 282,2 (M - 2H)²⁻/2, calculado para C₃₀H₄₄O₆S₂/2 282,13.

- Ácido 3,6-bis(hexadeciloxi)naftaleno-2,7-disulfónico (73)



La alquilación del 2,7-dihidroxinaftaleno se llevó a cabo siguiendo las condiciones descritas en la bibliografía.¹⁷⁵ La sulfonación de dicho compuesto (0,5 g; 0,82 mmol) se realizó disolviendo dicho compuesto en 50 mL de CH₂Cl₂ y añadiendo ácido sulfúrico fumante (20 % SO₃; 0,5 mL) a 0 °C, trabajando la reacción de acuerdo a las condiciones utilizadas en la preparación del compuesto **64**.

P. f.: 54-55 °C.

NMR ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 0,79 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H); 1,18 (s ancho, 48H); 1,33-1,50 (m, 4H); 1,73-1,94 (m, 4H); 4,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H); 6,98 (s, 2H); 8,23 (s, 2H).

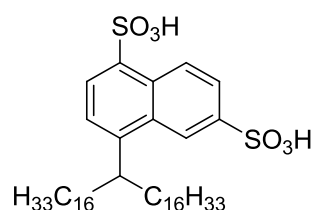
NMR ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 13,9 (CH₃ x 2); 22,6 (CH₂ x 2); 25,8 (CH₂ x 2); 28,6 (CH₂ x 2); 29,3 (CH₂ x 2); 29,3 (CH₂ x 2); 29,6 (CH₂ x 2); 29,6 (CH₂ x 14); 31,8 (CH₂ x 2); 69,0 (CH₂ x 2); 106,1 (CH x 2); 120,5 (C x 2); 130,2 (CH x 2); 130,7 (C); 138,7 (C); 155,4 (C x 2).

IR (nujol, cm⁻¹): 3410, 2916, 2845, 1658, 1132, 1061.

MS (ESI): 383,6 (M - 2H)²⁻, calculado para C₄₂H₇₀O₈S₂/2 383,23.

¹⁷⁵ Lohr, A.; Grüne, M.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3691-3705.

- **Ácido 4-(tritriacontan-17-il)naftaleno-1,6-disulfónico (74)**



La acilación del naftaleno y posterior reacción de Grignard se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental utilizado en la preparación del compuesto **64**. La sulfonación de dicho compuesto (1,17 g; 1,93 mmol) se realizó en 50 mL de CH₂Cl₂ con ácido sulfúrico fumante (20 % SO₃; 3,5 mL) siguiendo las condiciones descritas en la sulfonación del compuesto **72**.

P. f.: 23-25 °C.

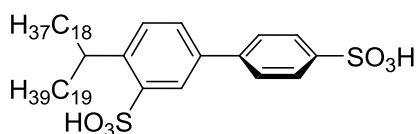
NMR ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 0,82 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H); 1,14 (s ancho, 17H); 1,20 (s ancho, 39H); 1,53-1,82 (m, 4H); 3,33-3,61 (m, 1H); 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

NMR ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 14,0 (CH₃ x 2); 22,6 (CH₂ x 2); 27,2 (CH₂ x 2); 29,3 (CH₂ x 2); 29,5 (CH₂ x 2); 29,6 (CH₂ x 2); 29,7 (CH₂ x 14); 29,9 (CH₂ x 2); 31,9 (CH₂ x 2); 36,1 (CH₂ x 2); 39,2 (CH); 121,4 (CH); 122,6 (CH); 122,9 (CH); 127,3 (CH); 127,5 (CH); 129,9 (C); 132,1 (C); 136,7 (C); 140,4 (C); 148,4 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3474, 2923, 2839, 1690, 1456, 1139, 1048.

MS (ESI): 374,4 (M - 2H)²⁺/2, calculado para C₄₃H₇₂O₆S₂/2 374,24.

- **Ácido 4-(octatriacontan-17-il)bifenil-3,4'-disulfónico (75)**



La acilación del binaftilo y posterior reacción de Grignard se llevó a cabo siguiendo las condiciones descritas en la preparación del compuesto **64**. A continuación, la sulfonación se realizó según las condiciones empleadas en la síntesis del compuesto **72**, purificándose el producto final mediante cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂-CH₃OH 10:1 (rendimiento del 22 %).

P. f.: 52-54 °C.

NMR ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 0,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H); 1,22 (s ancho, 70H); 2,98 (m, 1H); 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 8,06 (s, 1H).

NMR ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 14,3 ($\text{CH}_3 \times 2$); 22,9 ($\text{CH}_2 \times 2$); 26,7 ($\text{CH}_2 \times 2$); 29,6 ($\text{CH}_2 \times 2$); 29,9 ($\text{CH}_2 \times 23$); 30,4 ($\text{CH}_2 \times 2$); 32,1 ($\text{CH}_2 \times 2$); 33,4 ($\text{CH}_2 \times 2$); 38,4 (CH); 126,5 (CH $\times 2$); 127,1 (CH $\times 2$); 128,9 (CH); 131,7 (CH); 131,8 (CH); 136,9 (C); 140,4 (C); 140,5 (C); 141,9 (C); 142,6 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3436, 2929, 2845, 1645, 1463, 1165, 1041.

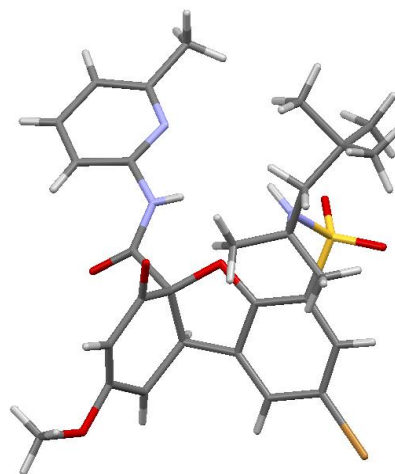
MS (ESI): 422,5 ($\text{M} - 2\text{H}$) $^2/2$, calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{84}\text{O}_6\text{S}_2/2$ 422,29.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 5: Receptores tripodales derivados de
benzofurano***



5.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha podido observar en los capítulos anteriores, en muchos casos los catalizadores propuestos para una determinada reacción no resultan tan eficaces como cabría esperar porque la asociación con el sustrato es poco eficiente.

Con la intención de mejorar los resultados obtenidos aumentando la asociación con el sustrato, decidimos llevar a cabo la síntesis de un nuevo esqueleto asimétrico tripodal, en el que colocar varios grupos funcionales que generen un agujero oxianiónico así como otras funcionalidades encargadas de facilitar la asociación del sustrato o la catálisis. La idea es intentar comprender de una forma lo más razonada posible el modo de interacción de los diferentes huéspedes con los distintos receptores derivados de este esqueleto para así poder predecir de una forma lógica, basándonos en las interacciones receptor-sustrato, qué tipo de moléculas puede asociar y qué reacciones podría catalizar.

El objetivo es, por lo tanto, sintetizar una estructura tridimensional que sea capaz de establecer, al menos, tres interacciones con el sustrato, las cuales asegurarían la unión de un sólo enantiómero, en el caso de sustratos quirales. Este modelo podría utilizarse en organocatálisis, puesto que permitiría llevar a cabo reacciones enantioselectivas, pero también

en reconocimiento molecular, al diferenciar un sólo enantiómero de una mezcla racémica de compuestos.

5.1.1. El modelo de tres puntos

En realidad, ya en 1948, Ogston¹⁷⁶ propone un modelo de tres puntos para explicar la formación enzimática estereoespecífica de α -cetoglutarato a partir de citrato. Estos compuestos aparecen en el ciclo del ácido cítrico, proceso empleado por los organismos aerobios para oxidar acetil-CoA y generar energía.¹⁷⁷ Según el ciclo propuesto en 1937 por Krebs y Johnson (figura 5.1), si se añade ácido acético marcado isotópicamente con ^{14}C al ciclo, éste condensará con oxalacetato de tal forma que uno de los grupos carboxilos del ácido cítrico quedará marcado y el otro no. Estos dos grupos carboxilo son los que darán lugar a los dos grupos carboxilo del α -cetoglutarato. Como ambos grupos carboxilo se consideraban indistinguibles, se esperaba que los dos grupos carbonilo del α -cetoglutarato quedaran marcados con ^{14}C . Sin embargo, en 1940, Evans y Slotin¹⁷⁸ demostraron que, en estas condiciones, solo aparecía marcado el carboxilo- γ del α -cetoglutarato. Esto causó una gran sorpresa, parecía que la nueva herramienta del marcaje isotópico con ^{14}C estaba poniendo en duda no sólo el ciclo del ácido cítrico, sino también la metodología empleada para estudiar el metabolismo enzimático.¹⁷⁹ Afortunadamente, en 1948, Ogston consiguió interpretar los datos del marcaje isotópico obtenidos por Evans y Slotin dentro del ciclo propuesto por Krebs y Johnson.



Alexander George Ogston

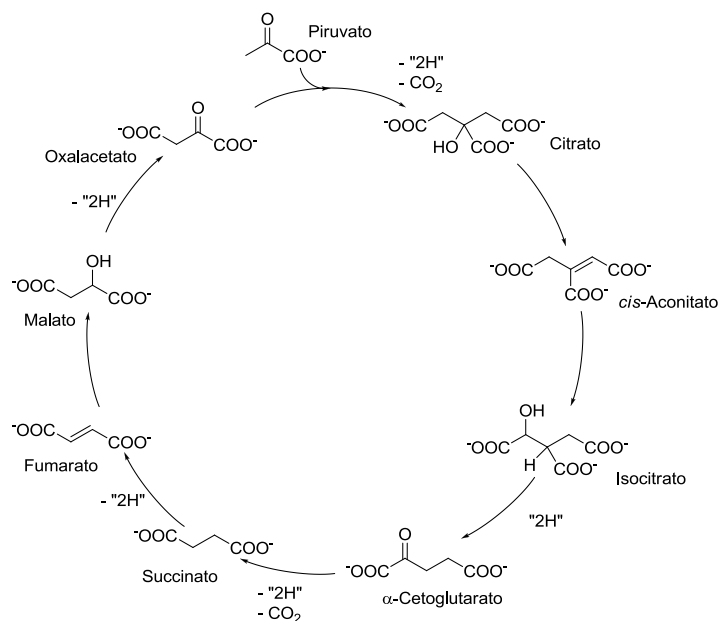


Figura 5.1. Ciclo del ácido cítrico propuesto por Krebs y Johnson en 1937.

¹⁷⁶ Ogston, A.G. *Nature* **1948**, 162, 963.

¹⁷⁷ Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Principles of Biochemistry*, 4^a ed.; W. H. Freeman: New York, 2004.

¹⁷⁸ Evans Jr., E. A.; Slotin, L. J. *Biol. Chem.* **1940**, 136, 301.

¹⁷⁹ Koshland Jr., D. E. *Biochemistry and Molecular Biology Education* **2002**, 30, 27-29.

Ogston propone que para que un receptor quiral sea capaz de discriminar entre dos especies enantioméricas, al menos tres puntos del receptor deben interactuar con tres puntos complementarios del compuesto que pretende hospedar.¹⁸⁰ Así, si tres posiciones complementarias de una enzima, A', B' y C' están colocadas de tal forma que sólo pueden unir específicamente tres grupos (A, B y C) de los cuatro sustituyentes de un carbono tetraédrico, la enzima asociará uno de los enantiómeros y será imposible la unión del otro isómero en las mismas posiciones. Sin embargo, la enzima también es capaz de diferenciar uno de los dos grupos A en un tetraedro C_{A_2BC} . Así, una molécula con dos grupos A también encajaría en la enzima en los lugares A', B' y C', pero sólo uno de los grupos A quedaría siempre en la parte de arriba del tetraedro, y el otro siempre estaría en la superficie A'. Por similitud de este tetraedro con una molécula de ácido cítrico, si sólo uno de los grupos A está marcado isotópicamente, todo el ^{14}C proveniente del acetato marcado isotópicamente irá a uno de los grupos carboxilo del α -cetoglutarato y no igualmente a los dos. De esta forma, los datos de Evans y Slotin pudieron explicarse aceptando el ácido cítrico como un intermedio clave del ciclo del ácido cítrico y, por tanto, respetando el ciclo propuesto por Krebs.

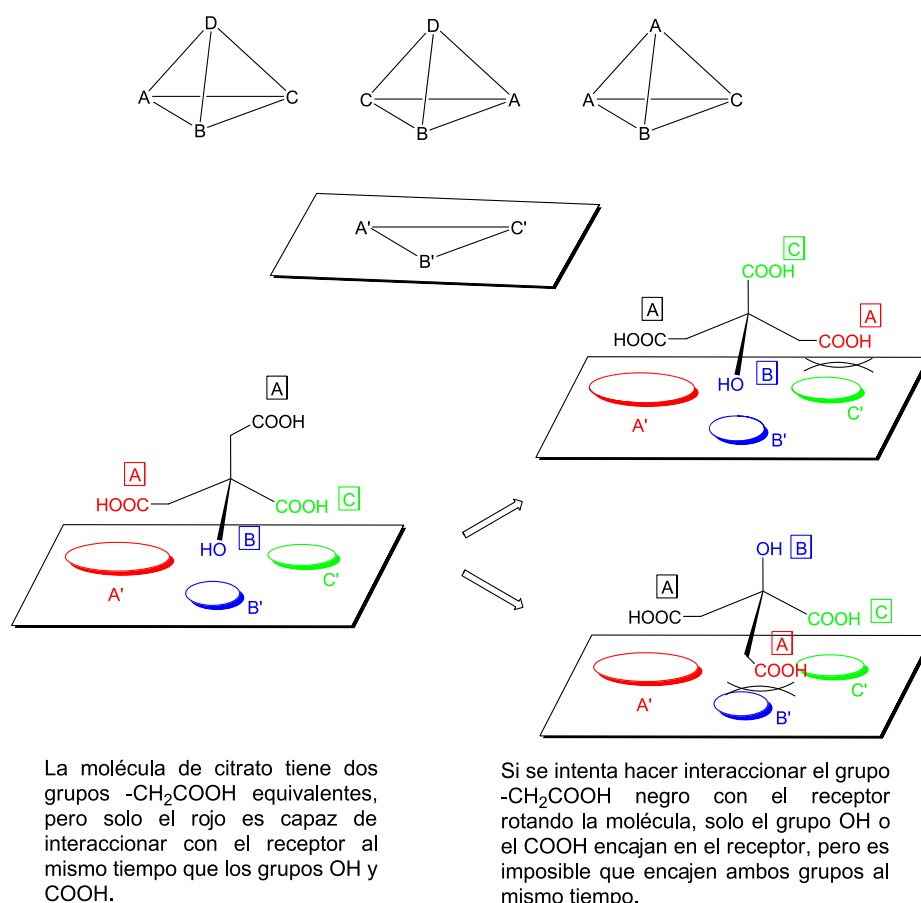


Figura 5.2. (Arriba) Modelo de tres puntos de Ogston; (abajo) ejemplo con citrato, sólo el complejo enzima-sustrato de la izquierda es efectivo.

De hecho, el concepto de que dos grupos idénticos sobre el mismo carbono pudieran distinguirse uno de otro en el espacio constituyó un concepto nuevo y provocativo,

¹⁸⁰ Davankov, V. A. *Chirality* **1997**, 9, 99-102.

rápido aceptado, por otra parte, y sentó las bases de la “proquiralidad”. En realidad, este mismo modelo ya había sido propuesto 15 años antes por Easson y Stedman¹⁸¹ para explicar la resolución de isómeros *D* y *L* en receptores de fármacos, aunque probablemente era desconocido por Ogston por falta de comunicación interdisciplinaria.¹⁸² Sin embargo, fue el modelo de Ogston el que se ha aceptado para la explicación de cómo las enzimas distinguen los enantiómeros *D* de los *L*. De todas formas, en 2000, Mesecar y Koshland,¹⁸³ estudiando el mecanismo del enzima isocítrico deshidrogenasa, descubrieron que el modelo de Ogston podría no ser del todo correcto (figura 5.3). Encontraron que tres grupos del carbono tetraédrico, por ejemplo, A, B y C del enantiómero *D* del sustrato (isocitrato) se unían a los mismos aminoácidos en la superficie de la enzima isocitrato deshidrogenasa (A', B' y C') que los del isómero *L*. Por tanto, un modelo de tres puntos no era suficiente para la distinción entre los dos enantiómeros. En este caso, la mayor diferencia era la orientación del cuarto grupo, D en el tetraedro C_{ABCD} que correspondería al OH en el carbono C₂ del ácido isocítrico. En el caso del isómero *L*, este OH está unido a la Arg-119 mientras que en el caso del isómero *D*, el OH está unido al ion Mg²⁺, el cual a su vez forma un complejo con Asp-311, Asp-283 y Asp-307 en una orientación completamente diferente. Mesecar y Koshland proponen un nuevo modelo de 4 puntos.

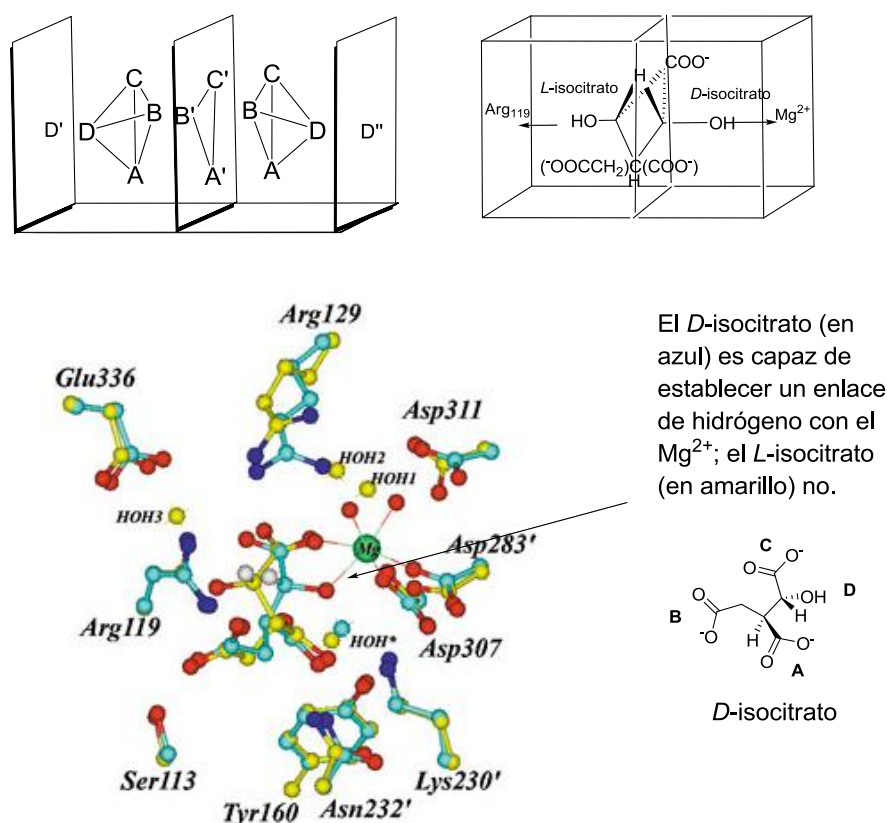


Figura 5.3. Modelo de cuatro puntos de Mesecar y Koshland.

¹⁸¹ Easson, I. H.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257-1266.

¹⁸² Koshland Jr., D. E. *Biochemistry and Molecular Biology Education* **2002**, 30, 27-29.

¹⁸³ Mesecar, A. D.; Koshland Jr., D. E. *Nature* **2000**, 403, 614-615.

5.1.2. Antecedentes previos

Tradicionalmente, nuestro grupo de investigación ha venido trabajando con un esqueleto tripodal derivado de benzoxanteno¹⁸⁴ con el que ha logrado buenos resultados en el reconocimiento molecular de derivados de aminoácidos, siendo capaz de lograr extracciones enantioselectivas con preferencias superiores a 10:1 para uno de los enantiómeros.

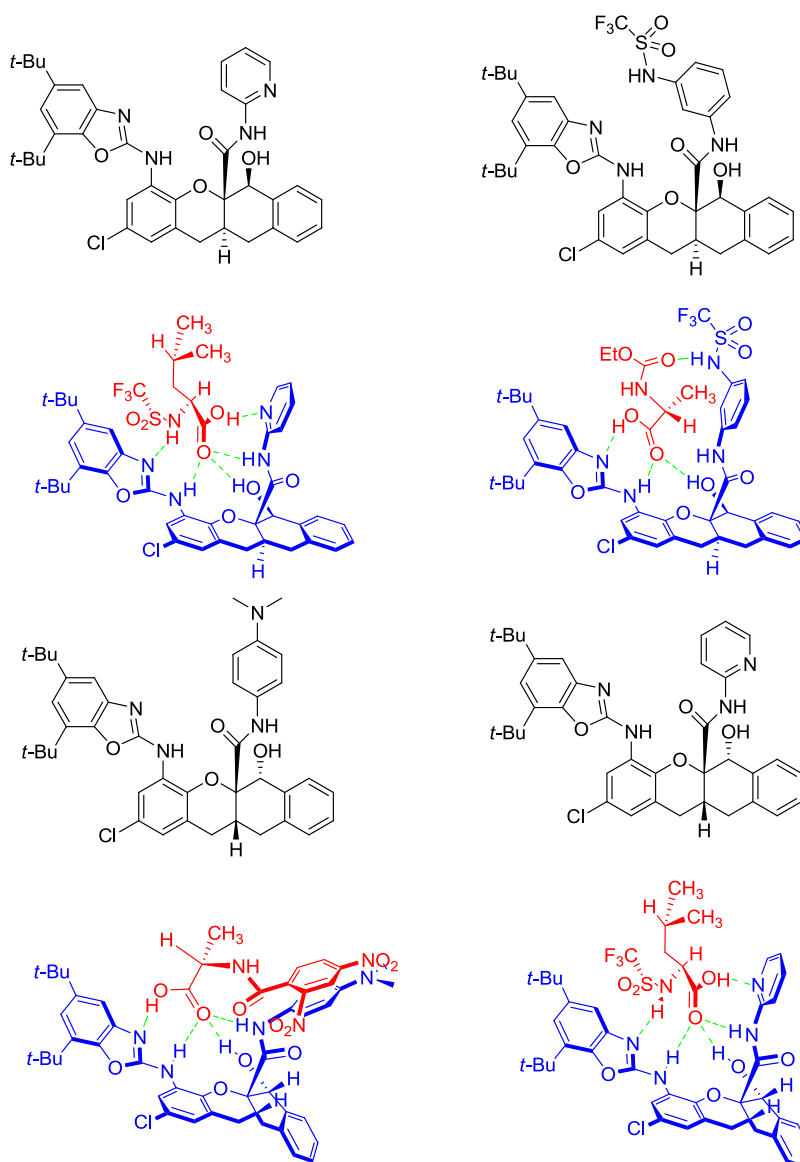


Figura 5.4. Varios receptores derivados de cis y trans benzoxanteno y sus complejos con derivados de aminoácidos.

¹⁸⁴ (a) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Chem. Commun.* **2004**, 426-427; (b) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1698-1702; (c) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Ruiz-Valero, C.; Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6883-6885; (d) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1155-1157; (e) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755-3762; (f) Oliva, A. I.; Simón, L.; Hernández, J. V.; Muñiz, F. M.; Lithgow, A.; Jiménez, A.; Morán, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, *2*, 1050-1052; (g) Pérez, E. M.; Oliva, A. I.; Hernández, J. V.; Simón, L.; Morán, J. R.; Sanz, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5853-5856; (h) Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Mussons, M^a L.; Pérez, N.; Caballero, M^a C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7065-7068.

Sin embargo, la síntesis de este esqueleto es laboriosa y da lugar a una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.

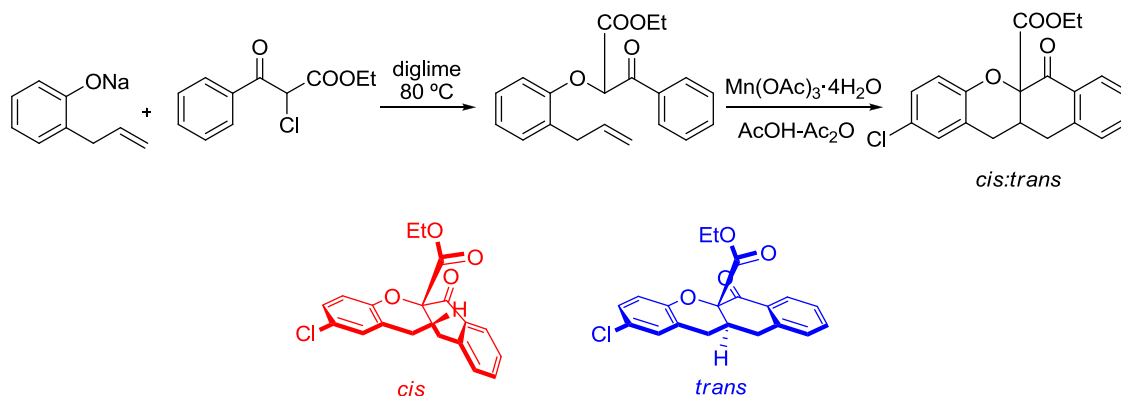


Figura 5.5. Síntesis de benzoxantenos que origina una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.

Por tanto, se decidió llevar a cabo la preparación de un nuevo receptor molecular cuya síntesis fuera más sencilla pero que siguiera permitiendo la incorporación de tres grupos funcionales en su estructura.

En un trabajo previo en el laboratorio¹⁸⁵ se había realizado la síntesis de un esqueleto de benzofurano que había resultado útil como receptor de sales sódicas de ácidos y aminoácidos lipófilos. Este esqueleto combinaba una parte encargada de llevar a cabo la asociación de un carboxilato y otra parte, compuesta por dos poliéteres, encargada de asociar el Na⁺.

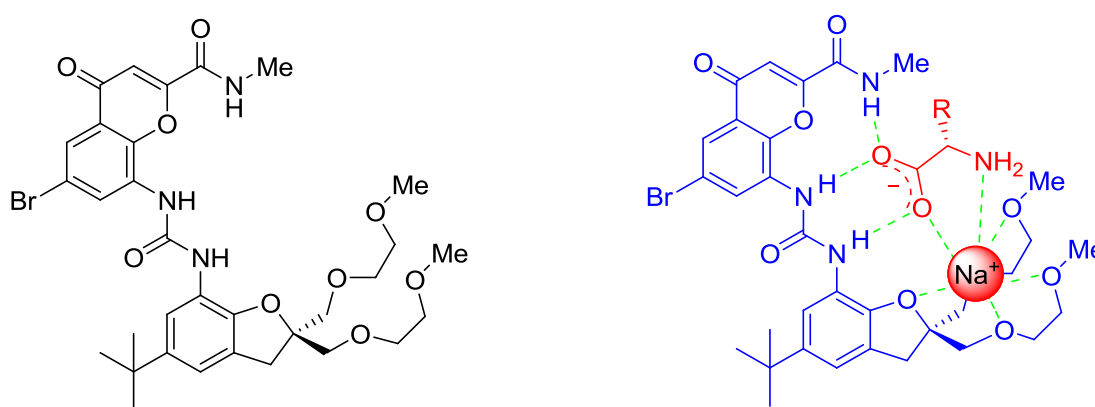


Figura 5.6. Receptor sintetizado en nuestro grupo y complejo formado con una sal sódica de un aminoácido.

Sin embargo, la presencia de los dos grupos éter con libre rotación supone un inconveniente debido a que la existencia de tantos grados de libertad y reducida rigidez del receptor contribuye a aumentar el coste entrópico relacionado con la asociación,¹⁸⁶ además de favorecer la adaptación del receptor para asociar ambos enantiómeros. Además, no se consiguió la asociación de aminoácidos en su estado zwitteriónico. Por otro lado, para el

¹⁸⁵ Pérez Payán, M^a N. *Síntesis de receptores de sales sódicas y potásicas de carboxilatos*; Trabajo de Grado: Universidad de Salamanca, 1994.

¹⁸⁶ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2^a ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2009.

problema que nos ocupa, ambos poliéteres son equivalentes, y sería necesario introducir un rasgo diferenciador entre ambos para crear un receptor enantioselectivo.

5.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

5.2.1. Preparación del esqueleto de benzofurano

A pesar de que el receptor de la figura 5.6 no parecía el más atractivo, sí que constituía un buen punto de partida, de forma que, con pequeñas modificaciones en su estructura, deberíamos ser capaces de conseguir un receptor más interesante. Así, con la intención de minimizar los problemas de libre rotación de los dos grupos éter sobre el anillo de furano, se decidió incorporar un anillo en la estructura que además solucionaba el problema de la equivalencia entre los dos grupos e introducía asimetría en la molécula.

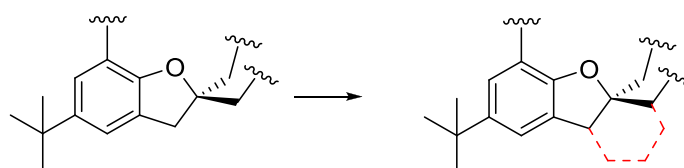


Figura 5.7. Esquema de la estrategia que se pretende seguir.

La preparación del benzofurano inicial **76** de la figura 5.8 está descrita en la bibliografía.¹⁸⁷ El tratamiento con bromo del benzofurano anterior halogena el anillo aromático en posición 4 y el bromuro de hidrógeno generado permite llevar a cabo limpiamente la transformación del hidroxilo en el bromuro correspondiente, tal como se muestra en la figura 5.8.

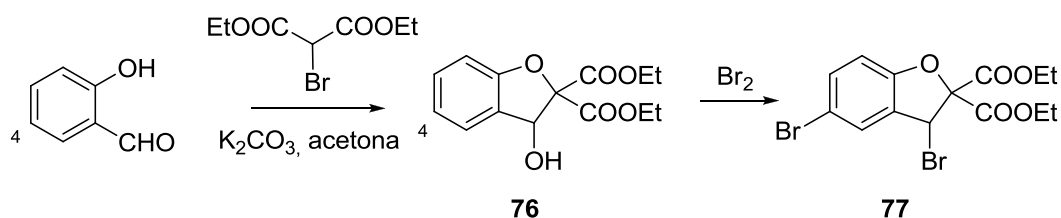


Figura 5.8. Síntesis del intermedio **77**.

Para generar un nuevo anillo sobre el esqueleto de benzofurano estudiamos la sustitución del átomo de bromo por un fragmento adecuado. Puesto que el bromuro en posición bencílica debe generar carbocationes fácilmente, elegimos inicialmente una alquilación de Friedel-Crafts. La reacción no transcurre fácilmente con benceno, pero la presencia de grupos activantes como $-OH$ o $-OMe$ en el fenol o en el anisol, respectivamente, hace que la reacción transcurra limpiamente para generar el producto de sustitución, tal como se muestra en la figura 5.9.

¹⁸⁷ Sargent, M. V.; Stransky, P. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1605-1610.

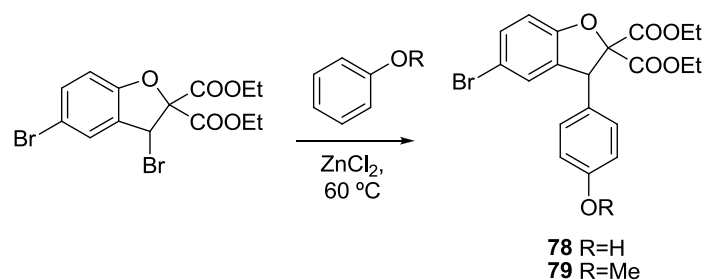


Figura 5.9. Alquilación de Friedel-Crafts.

Esperábamos que una acilación intramolecular de Friedel-Crafts sobre el anillo aromático generase sólo el estereoisómero con fusión *cis* entre los anillos pentagonales, dado que la fusión *trans* habría generado un compuesto fuertemente tensionado. Esta ciclación se estudió de varias maneras posibles, tal como se muestra en la figura 5.10 pero, en ningún caso, se consiguió la ciclación deseada, siendo el producto predominante de la reacción, en la mayoría de los casos, el compuesto de aromatización del anillo furánico, generado por pérdida de uno de los carboxilos de la molécula (figura 5.10 (e)).

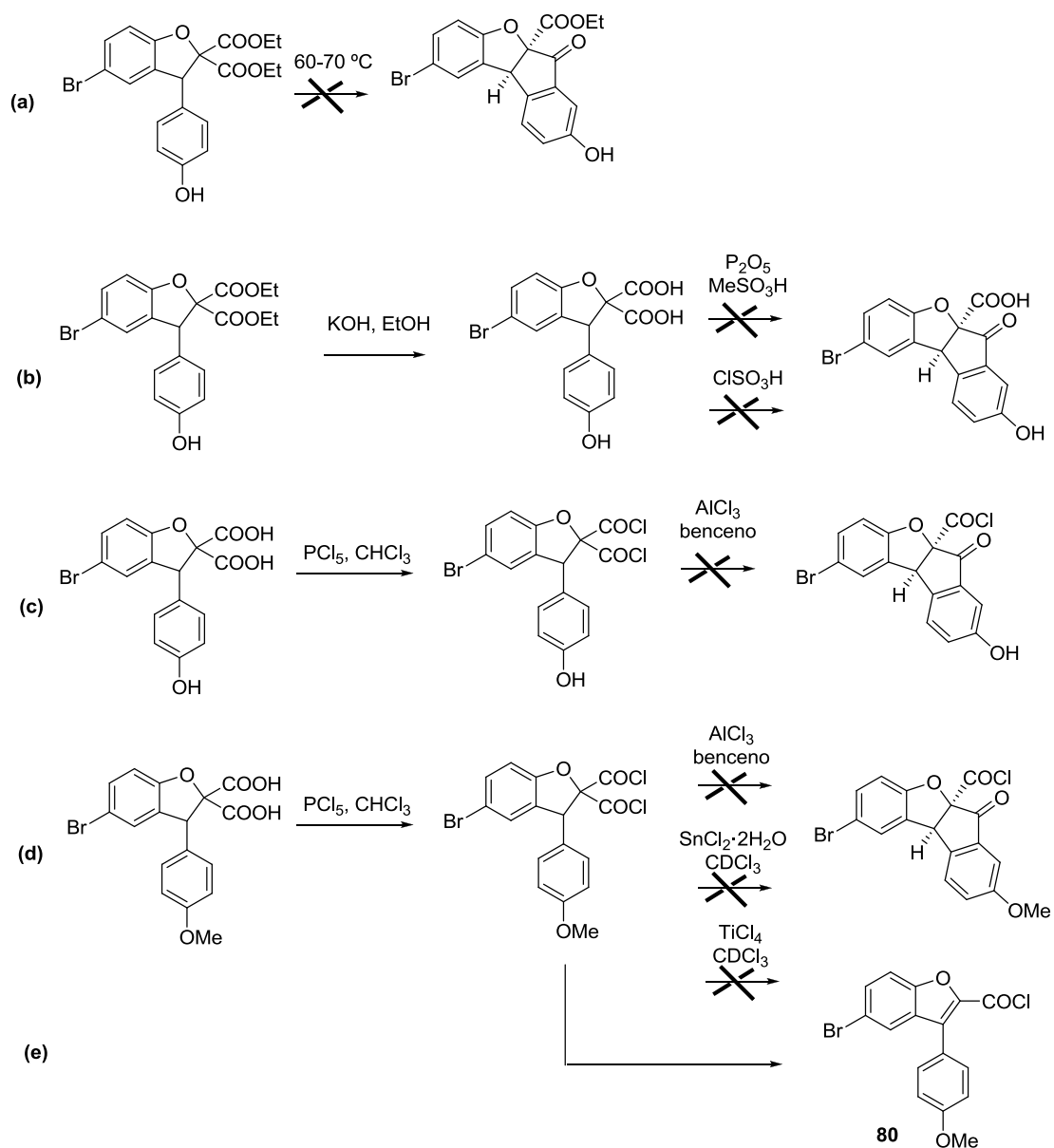
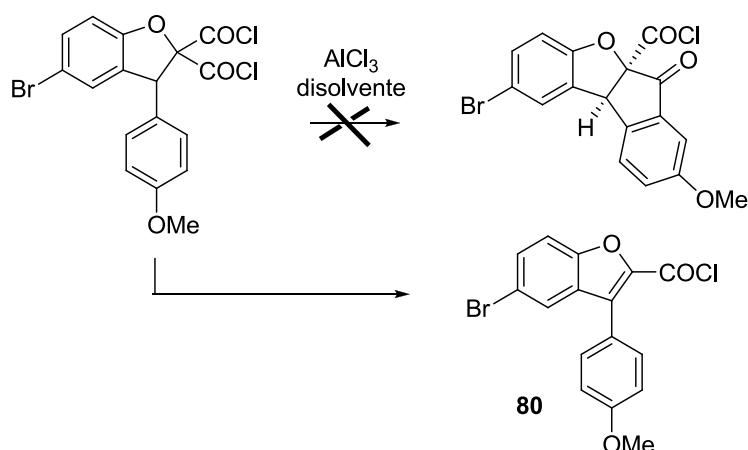


Figura 5.10. Intentos infructuosos de ciclación de los compuestos 78-79.

La utilización de diversos disolventes, tal como se muestra en la tabla 5.1, no condujo tampoco al compuesto de ciclación deseado:

Tabla 5.1. Estudio del disolvente.



disolvente	
Benceno	Mezcla de varios compuestos
CS ₂	80
Hexano	No se observa reacción

El hecho de que los compuestos anteriores no ciclen para generar la cetona pentagonal correspondiente nos pareció sorprendente ya que, de acuerdo con las reglas de Baldwin, debería corresponder a un proceso *5-exo-trig* permitido, tal como se muestra en la figura 5.11. De hecho, es fácil encontrar en la bibliografía ciclaciones semejantes.¹⁸⁸

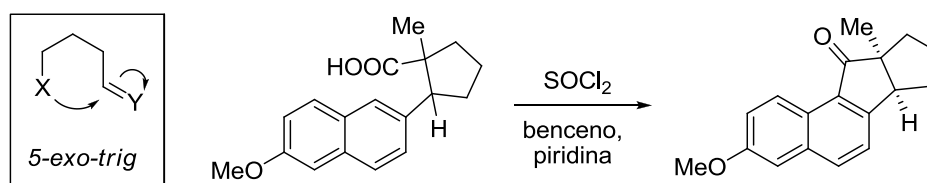


Figura 5.11. Ciclación que de acuerdo con las reglas de Baldwin debería corresponder a un proceso *5-exo-trig*.

Un factor que dificulta claramente la ciclación de los compuestos anteriores es la posición del oxígeno que utilizamos como grupo activante, ya que la ciclación tiene que producirse en la posición *meta*, cuando son las posiciones *orto* y *para* las que quedarían activadas por el citado átomo.

Con la intención de disponer de un anillo aromático en el que el grupo activante quedase colocado en la posición adecuada para facilitar la ciclación, estudiamos la reacción del bromo derivado **77** con otros anillos aromáticos. Encontramos que la reacción con anilinas era prometedora ya que, mientras que el fenol sustituye el átomo de bromo con C-alkilación, la toluidina prefiere reaccionar por el átomo de nitrógeno, generando así el compuesto **81**.

¹⁸⁸ Eglinton, G.; Nevenzel, J. C.; Scott, A. I.; Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2331-2335.

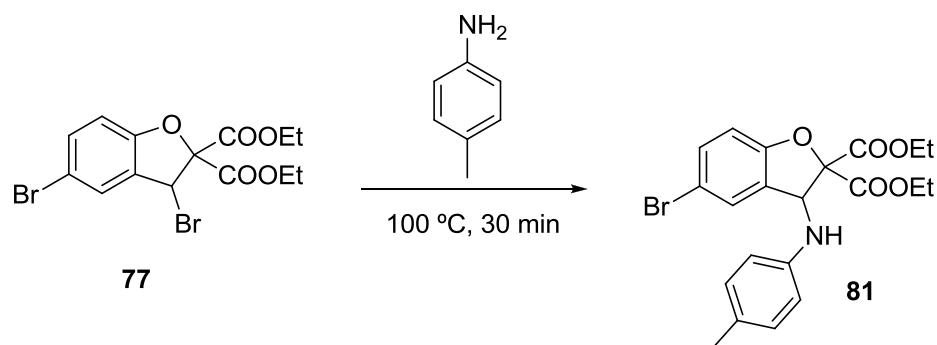


Figura 5.12. Introducción de una molécula de toluidina en el derivado **77**.

En el compuesto **81**, la reacción de acilación intramolecular de Friedel-Crafts debería generar el anillo hexagonal correspondiente, en el que el ataque electrófilo tiene lugar sobre el carbono de la posición *orto* al nitrógeno. Esta ciclación se puede clasificar como un proceso *6-exo-trig* de acuerdo con las reglas de Baldwin y, de hecho, hemos encontrado algunas ciclaciones semejantes en la bibliografía,¹⁸⁹ aunque en ninguna de ellas está involucrado un anillo de furano.

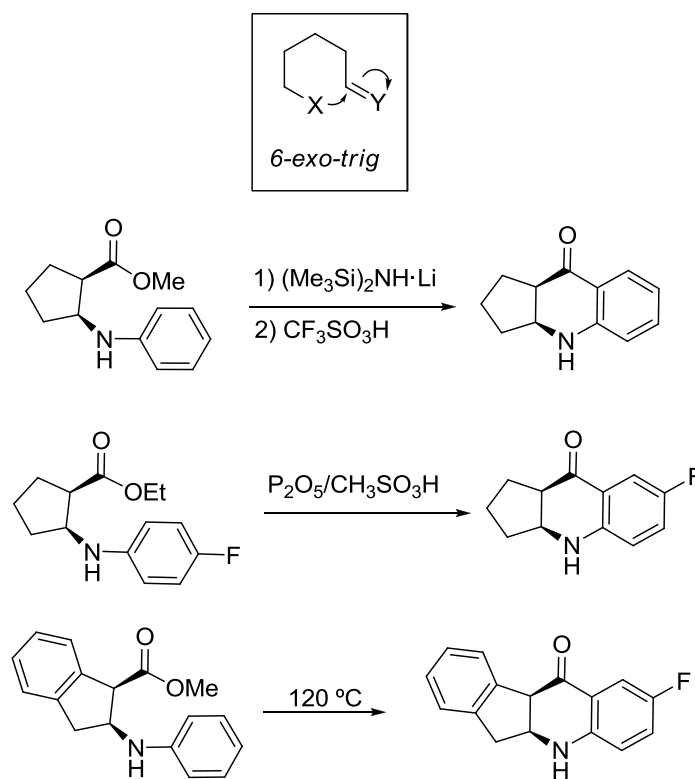


Figura 5.13. Ciclación 6-*exo-trig* y algunos ejemplos encontrados en la bibliografía.

¹⁸⁹ (a) Huang, X.; Brubaker, J.; Peterson, S. L.; Butcher, J. W.; Close, J. T.; Martinez, M.; MacCoss, R. N.; Jung, J. O. Siliphaivanh, P.; Zhang, H.; Aslanian, R. G.; Biju, P. J.; Dong, L.; Huang, Y.; McCormick, K. D.; Palani, A.; Shao, N.; Zhou, W., U. S. Patent 0329743, 2012; (b) Lee, C. G.; Lee, K. Y.; GowriSankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7409-7413.

Sin embargo, pese a que está ciclación es un proceso permitido según las reglas de Baldwin, no fue posible llevarla a cabo con el compuesto **81**. La figura 5.14 resume las condiciones que se estudiaron con este propósito.

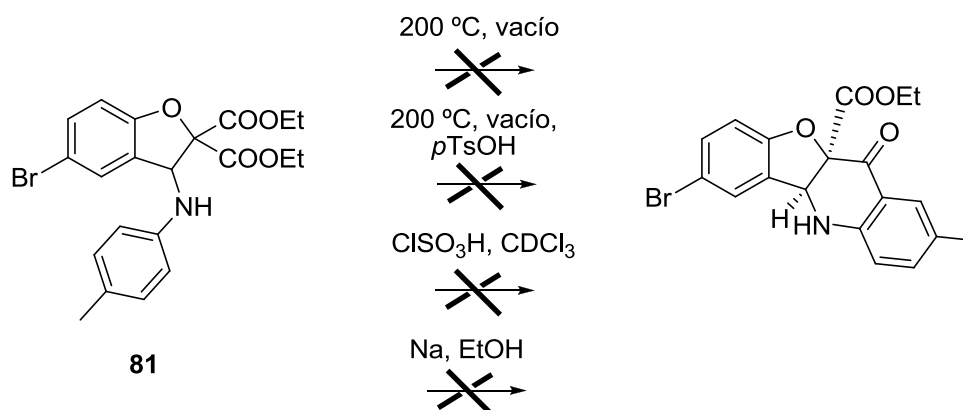


Figura 5.14. Intentos infructuosos de ciclación del compuesto **81**.

Debido a que las condiciones ácidas generan protonación de la amina y, en consecuencia, una pérdida de activación del anillo aromático, se llevó a cabo la acetilación del nitrógeno de la anilina, pero los resultados, en lo que se refiere a la ciclación, fueron igualmente negativos.

El grave problema que presentan estos derivados de la anilina es que, en presencia de un nucleófilo, el nitrógeno puede actuar de grupo saliente y, en consecuencia, se favorecen los productos de eliminación descarboxilativa, en los que se genera el furano aromático, tal como se muestra en la figura 5.15.

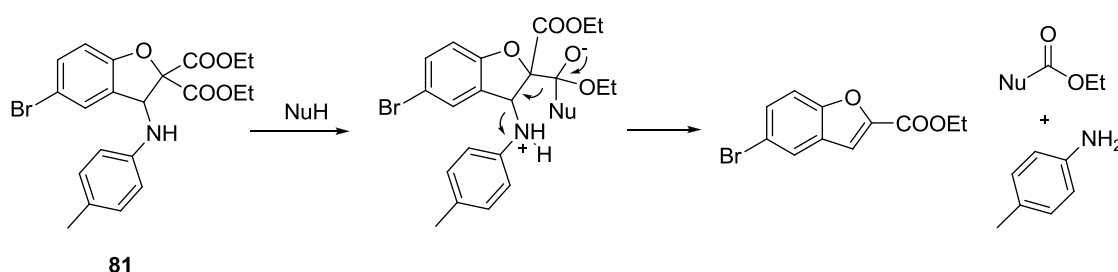
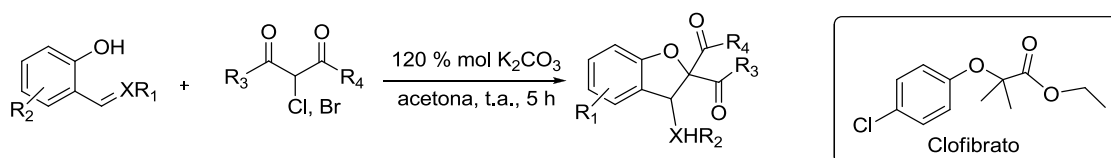


Figura 5.15. Eliminación descarboxilativa que conduce a furanos.

Debido a las dificultades que encontramos en las reacciones de ciclación llevamos a cabo un estudio bibliográfico que nos permitiese diseñar una síntesis alternativa. Este estudio nos condujo a un trabajo de Xie¹⁹⁰ en el que lleva a cabo la síntesis de varios benzofuranos mediante reacciones dominó promovidas por K_2CO_3 para la síntesis de derivados del *clofibrato*, un compuesto usado para controlar los altos niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre.

¹⁹⁰ Li, Q.-B.; Zhou, F.-T.; Liu, Z.-G.; Li, X.-F.; Zhu, W.-D.; Xie, J.-W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7222-7228.



$\text{XR}_1 = \text{CHCOCH}_3, \text{CHNO}_2, \text{NPH}, \text{O}$ $\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{COOEt}, \text{COCH}_3, \text{CH}_3, \text{OEt}$
 $\text{R}_2 = \text{H}, 5\text{-Br}, 5\text{-NO}_2, 4\text{-CH}_3\text{O}, 5\text{-Cl}$

Figura 5.16. Ciclación mediada por K_2CO_3 llevada a cabo por Xie.

La posibilidad de obtener directamente el compuesto **82** por reacción de compuestos comerciales como el salicilaldehído y el cloromalonato de dietilo nos pareció muy atractiva, ya que permite conseguir grandes cantidades de este compuesto de manera muy económica, por lo que llevamos a cabo su preparación.

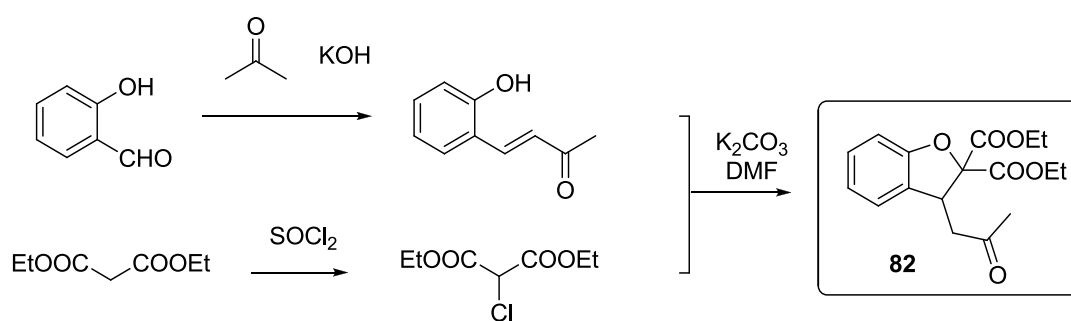


Figura 5.17. Síntesis del intermedio **82**.

Aunque la ciclación del compuesto **82** parece un proceso evidente en medio básico, Xie no describe este proceso, y tampoco lo hemos encontrado en la bibliografía, por lo que nos planteamos llevar a cabo un estudio de las mejores condiciones posibles para llevar a cabo la ciclación del intermedio **82**. Así, estudiamos diferentes bases, como se indica en la figura 5.18.

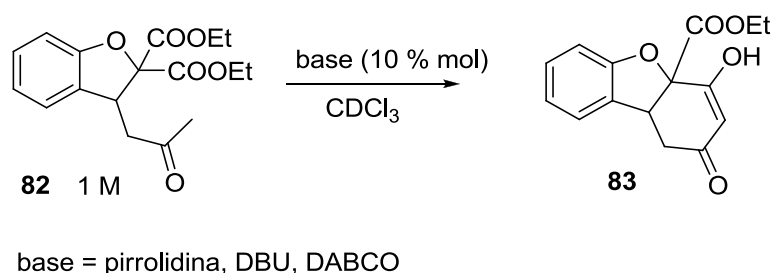


Figura 5.18. Intentos de ciclación del intermedio **82**.

Pudimos observar que bases débiles como la trietilamina o el DABCO no son capaces de promover la reacción, pero que sí es posible llevar a cabo la ciclación con DBU. Sin embargo, el rendimiento obtenido con esta última base nitrogenada no fue satisfactorio, por lo que preferimos llevar a cabo la ciclación en condiciones clásicas utilizando etóxido sódico. Con esta base la reacción transcurre rápidamente a temperatura ambiente. Durante la ciclación se requieren temperaturas bajas, ya que las temperaturas elevadas conducen a compuestos de

descarboxilación. Por otra parte, es esencial evitar la presencia de agua, ya que genera los carboxilatos, que evitan la ciclación.

Las condiciones óptimas se consiguieron secando el EtOH con ortoacetato de etilo y una traza de MeSO₃H y empleando Na en exceso (unos 5 equivalentes, 3,6 M aprox). Una vez generado el etóxido sódico, es necesario enfriar la disolución a 0 °C aproximadamente, antes de añadir el diéster. A continuación la mezcla se agita y la sal sódica del enolato precipita en el medio de la reacción.

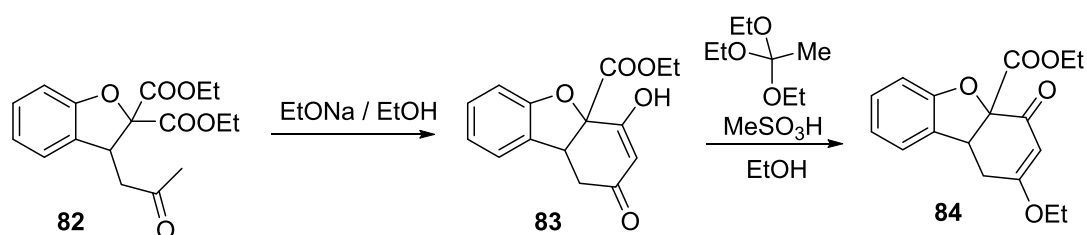


Figura 5.19. Ciclación con EtONa/EtOH.

La forma de neutralizar el medio básico para trabajar la reacción tampoco resultó trivial. El problema radica en que el enol obtenido tras acidular con ácido clorhídrico resulta parcialmente soluble en agua, debido a la elevada proporción de átomos de oxígeno frente a átomos de carbono que tiene esta molécula y, en el medio acuoso, el éster de la molécula se hidroliza muy rápidamente, dando lugar a un ácido que todavía es más hidrosoluble y que se descarboxila fácilmente. Para solucionar este inconveniente, se decidió transformar el enol en el enol éter correspondiente, con el objetivo de aumentar la lipofilia del compuesto. Para ello, se preparó una disolución de ortoacetato de etilo y MeSO₃H en etanol anhidro que se añadió sobre la mezcla anterior. El MeSO₃Na producido precipita, de tal manera que se puede filtrar, evaporar el filtrado y obtener el enol éter correspondiente. En estas condiciones siempre se obtiene el compuesto proveniente de la ciclación *cis* (figura 5.20) como pudimos confirmar por rayos X.

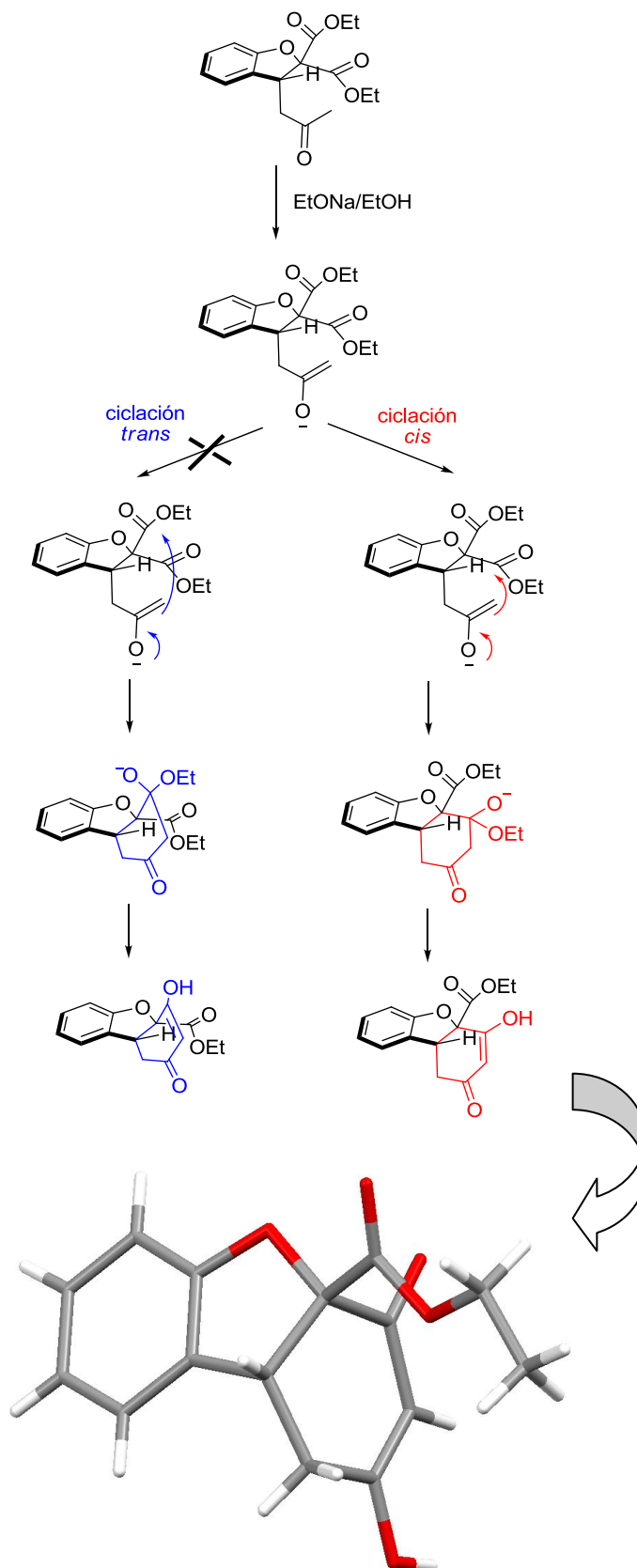


Figura 5.20. Ciclación con EtONa/EtOH en la que solo se obtiene el producto proveniente de la ciclación cis.

Una vez obtenido un esqueleto tricíclico asimétrico, en el que los carbonilos de los ésteres iniciales no son equivalentes porque uno se ha transformado en cetona, nos planteamos la introducción de los grupos funcionales adecuados para la simulación del agujero oxianiónico.

5.2.2. Funcionalización del esqueleto para crear un análogo de agujero oxianiónico

Aunque puedan parecer compuestos semejantes, la geometría del esqueleto de benzofurano preparado **84** es distinta a la del benzoxanteno con la que viene trabajando nuestro grupo de investigación en los últimos años (figuras 5.5 y 5.6). Esto implica que la formación del agujero oxianiónico no se puede llevar a cabo con los mismos grupos funcionales. Un estudio de modelización nos reveló que, en el caso de sustituir el benzofurano con un grupo amino de forma análoga al benzoxanteno, la distancia entre los NHs, de 5,06 Å, sería mayor que la distancia media en los agujeros oxianiónicos de las enzimas (4,3 Å), tal como se muestra en la figura 5.21 (a).

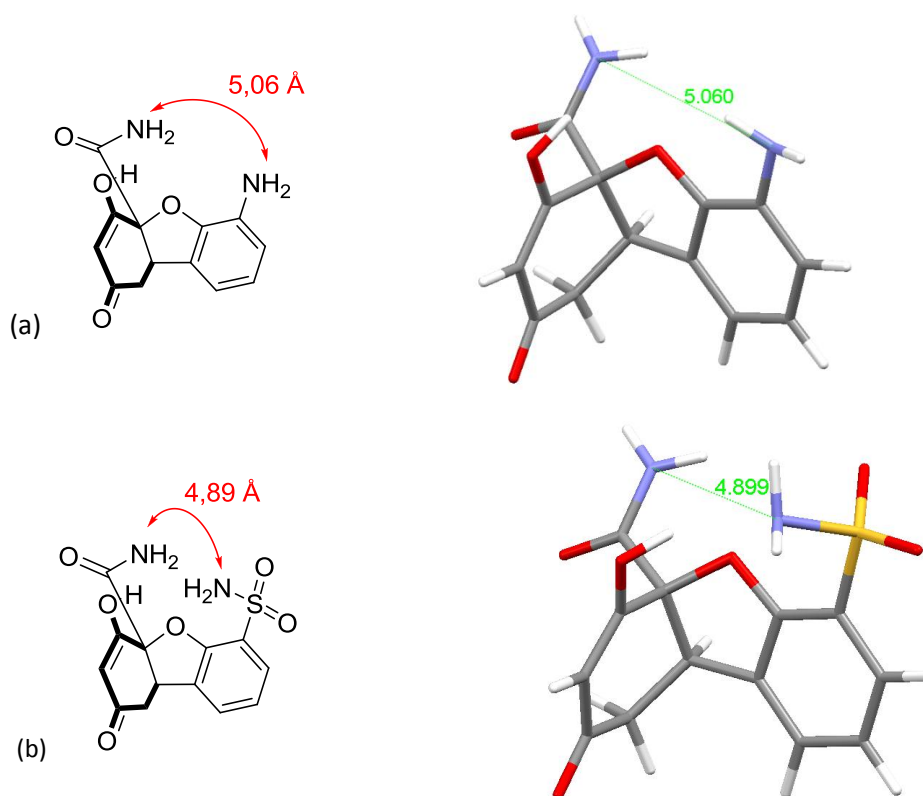


Figura 5.21. Distancia entre los grupos NH en dos posible receptores derivados de benzofurano.

En estas circunstancias, la asociación del carbonilo será débil, ya que los dos enlaces de hidrógeno presentarán un efecto cooperativo poco eficiente debido a la gran distancia que los separa.

Los modelos moleculares CPK nos mostraron que una buena solución para reducir la distancia entre los NHs que deben formar el agujero oxianiónico sobre el esqueleto de benzofurano era cambiar el patrón de sustitución, colocando una sulfonamida sobre el anillo bencénico (figura 5.21 (b)). Asumiendo que los NHs de la sulfonamida y de la amida se

encontrarían formando enlaces de hidrógeno intramoleculares con el oxígeno del furano, la distancia entre los NHs se reduciría hasta 5,89 Å, todavía algo elevada respecto al valor medio de las enzimas. Sin embargo, la molécula podría adoptar las dos conformaciones de la figura 5.22, con las distancias entre los NHs que se indican.

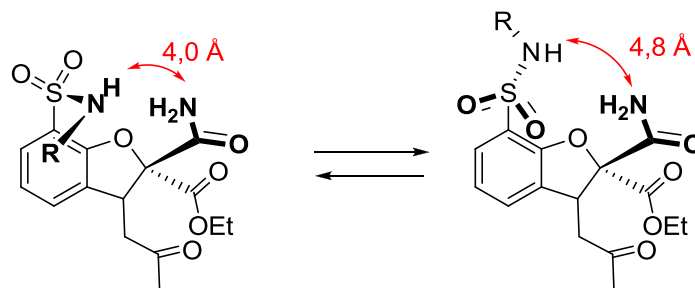


Figura 5.22. Dos posibles geometrías para el agujero oxianiónico de un receptor con esqueleto de benzofurano sustituido con una sulfonamida y la distancia entre los NHs.

En consecuencia, procedimos a funcionalizar la posición 6 del anillo bencénico por sulfonación. No obstante, la posición más reactiva en el anillo aromático del compuesto **84** frente a la sustitución electrofílica es la del carbono 8, por lo que es necesario bloquear esta posición. Para ello, llevamos a cabo varios ensayos con bromo y cloruro de *t*-butilo. Sin embargo, en todos ellos se produjo la descomposición de la molécula, probablemente por ataque al sensible éter vinílico como indica el hecho de que el análisis por espectroscopia de RMN ^1H revelaba la desaparición de la señal del protón sobre el doble enlace.

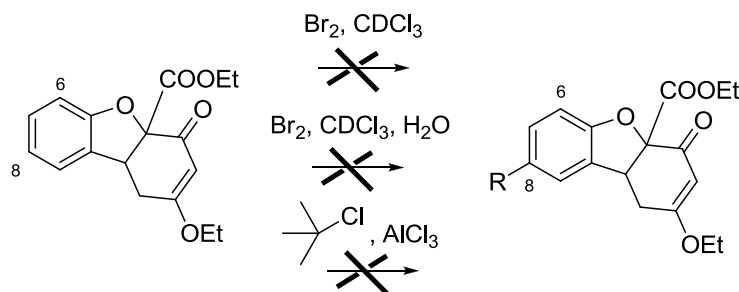


Figura 5.23. Protección de la posición 8.

Este inconveniente nos hizo replantearnos la síntesis, por lo que se decidió introducir el grupo bloqueante de la posición 4 del salicilaldehído antes de sintetizar la chalcona con acetona y KOH. Además, se decidió cambiar el malonato de dietilo por malonato de dimetilo para facilitar la cristalización de los diferentes intermedios ya que, además de ser una ventaja a la hora de trabajar la reacción, permitiría la obtención de rayos X, lo que es altamente recomendable para conocer la geometría exacta del receptor que se pretende preparar: distancias, ángulos de enlace, etc. A continuación, y para crear el agujero oxianiónico, nos planteamos la introducción de un grupo sulfonilo en *orto* al átomo de oxígeno del furano, sulfonilo que se transformaría en una sulfonamida con un NH ácido. Se eligió como amina la *t*-octilamina, que gracias al voluminoso grupo *t*-octilo reduce la solubilidad de los compuestos en agua, facilitando su extracción en disolventes orgánicos.

La síntesis se llevó a cabo por el procedimiento descrito en la figura 5.24.

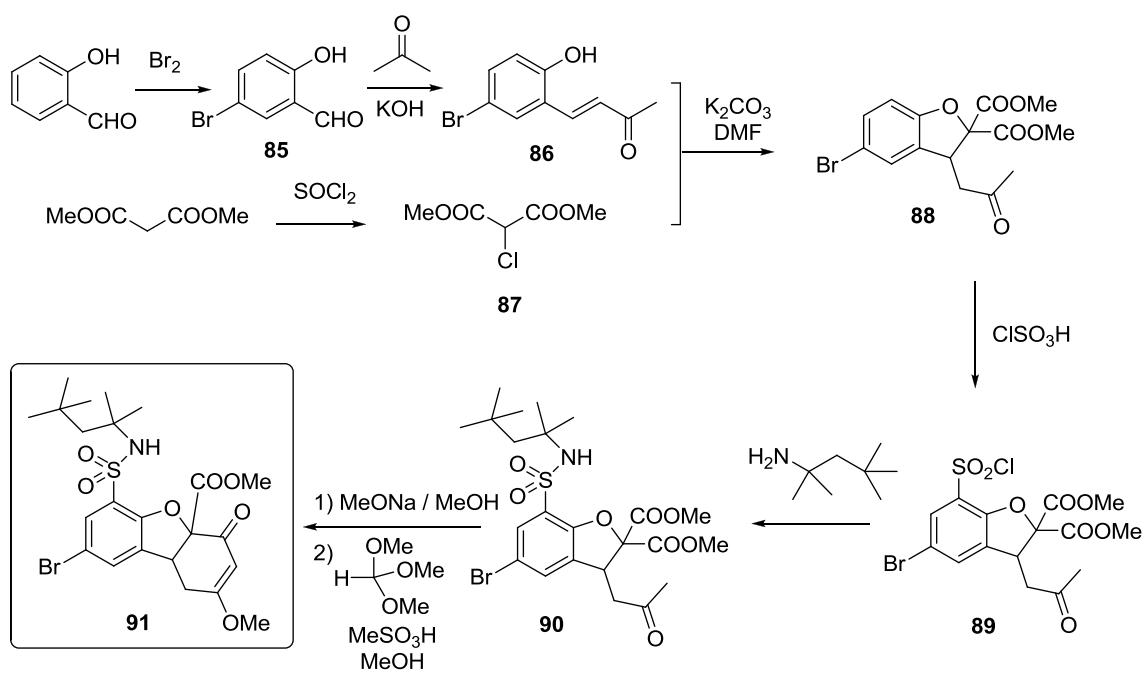


Figura 5.24. Síntesis del esqueleto **91**.

De esta forma, se consiguió la preparación del esqueleto básico.

El compuesto **91** anterior sólo presenta un dador de enlace de hidrógeno, por lo que no permite la simulación directa del agujero oxianiónico. Para obtener más dadores de enlaces de hidrógeno se pensó en reducir la cetona del compuesto **91** con NaBH_4 en MeOH. Curiosamente, el éster metílico también se reduce, dando lugar al compuesto **92**, el cual se purificó por cristalización, obteniéndose, además, cristales de suficiente calidad para su análisis por difracción de rayos X.

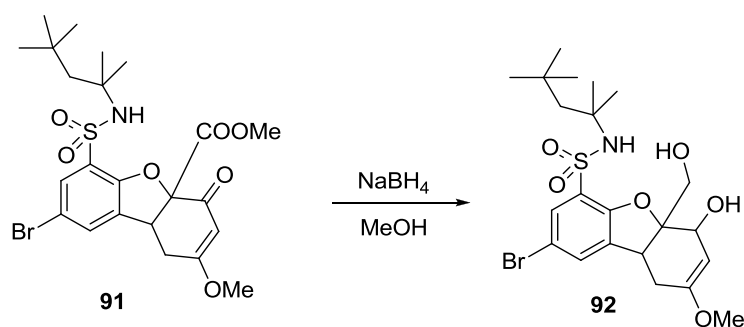


Figura 5.25. Reducción del intermedio **91**.

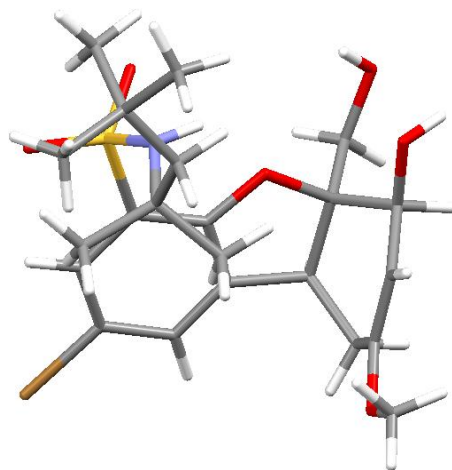


Figura 5.26. Estructura de rayos X del receptor **92**.

El estudio de difracción de rayos X nos ha permitido confirmar la estructura propuesta y establecer la configuración del hidroxilo sobre el anillo ciclohexénico, configuración que se genera por ataque *exo* del hidruro a la cetona por su cara menos impedida. Resulta curioso que el anillo ciclohexénico adopte una conformación de *pseudo-barca*, probablemente debido a que, de esta manera, el hidroxilo queda en posición ecuatorial.

Aunque la sulfonamida del receptor podría haber elegido cualquiera de los dos hidroxilos de la molécula para formar el agujero oxianiónico, el estudio de rayos X muestra que, en este caso, la elección recae sobre el hidroxilo proveniente de la reducción de la cetona.

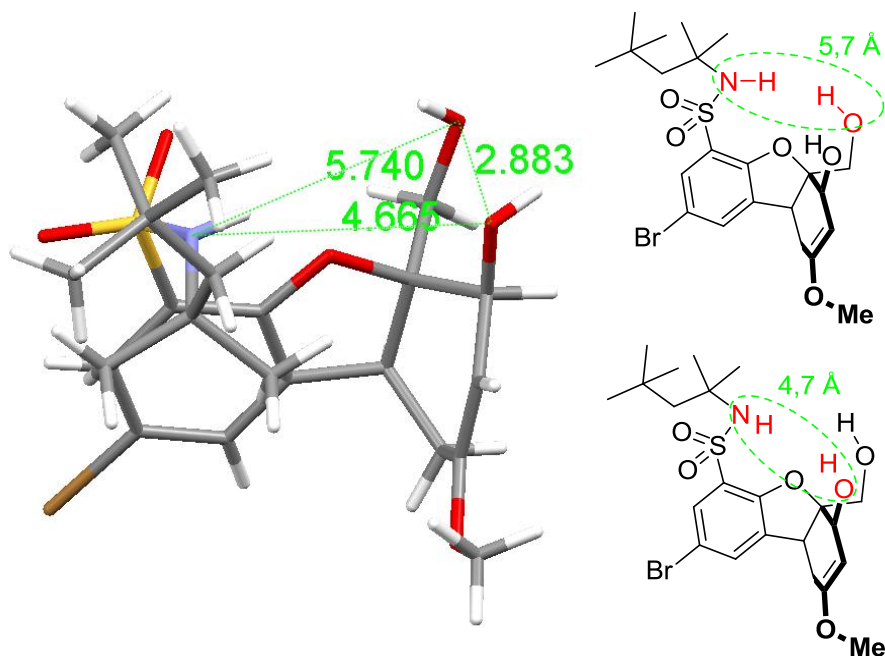


Figura 5.27. (Izda) Estructura de rayos X del receptor **92** y distancias heteroátomo-heteroátomo (en Å) entre el NH de la sulfonamida y los grupos hidroxilo, y entre el OH primario y el secundario; (dcha) los dos posibles agujeros oxianiónicos.

Como se puede observar en la figura 5.27, la distancia entre el NH de la sulfonamida y el OH secundario sobre el anillo ciclohexénico es de unos 4,7 Å, muy cercana a los valores existentes en los agujeros oxianiónicos de las enzimas, los cuales se mueven en valores en torno a 4,3 Å de media, según la bibliografía.¹⁹¹ Por tanto, aparentemente, el agujero oxianiónico formado entre estos dos grupos es muy bueno. La distancia entre el NH de la sulfonamida y el OH primario, de 5,7 Å, es demasiado grande para generar un agujero oxianiónico y, por el contrario, la distancia entre los dos hidroxilos es muy corta (2,9 Å), existiendo probablemente algún tipo de enlace de hidrógeno intramolecular entre ellos. La elección del hidroxilo secundario para la formación del agujero oxianiónico está favorecida en este caso, debido a que se encuentra sobre un sustituyente *pseudo*-axial, lo que le permite acercarse a la sulfonamida. En consecuencia, el hidroximetilo ocupa una posición *pseudo*-ecuatorial, lo que le aleja de la sulfonamida, justificando así la gran distancia de 5,7 Å que existe entre este grupo y el NH de la sulfonamida.

Al ampliar la celda unidad de la estructura obtenida por rayos X se observa la formación de un dímero, que justifica la existencia del agujero oxianiónico entre el NH de la sulfonamida y el OH secundario. En este caso el OH primario de otra molécula de receptor se encuentra incluido en el agujero oxianiónico formando sendos enlaces de hidrógeno con el NH y OH secundario. A su vez, el OH primario libre de la primera molécula está actuando como huésped de la segunda molécula de receptor. Además, el OH secundario de la primera molécula establece un enlace de hidrógeno de 2,8 Å con uno de los oxígenos del sulfonilo de la segunda molécula del dímero.

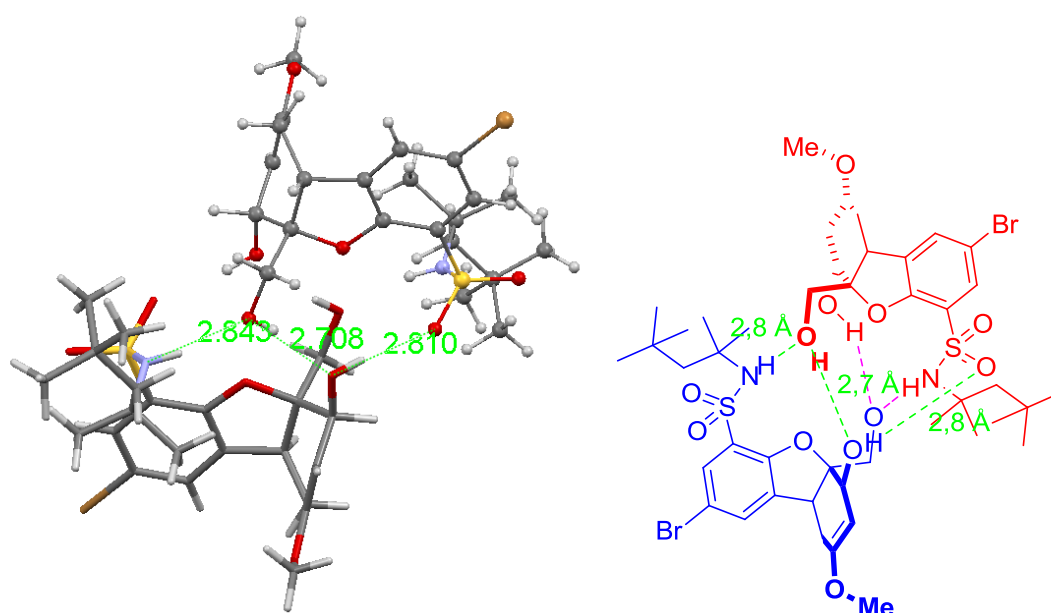


Figura 5.28. Dímero formado por dos moléculas del receptor **92** en el que se observa el agujero oxianiónico.

Además, los enlaces de hidrógeno formados, de 2,7 y 2,8 Å, son bastante buenos según la clasificación de Jeffrey (capítulo 3, página 119). Por tanto, el esqueleto formado es prometedor como agujero oxianiónico tripodal, dejando una cavidad en la que, potencialmente, tres

¹⁹¹ Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1831-1840.

dadores de enlace de hidrógeno podrían actuar conjuntamente para asociar un carbonilo, un anión o cualquier otro huésped similar.

Para mejorar las propiedades de este compuesto como receptor molecular nos planteamos sustituir el éster por un grupo funcional más atractivo que permitiera mayor número de interacciones. Para ello, se introdujo una molécula de metilaminopiridina en el grupo éster siguiendo la metodología ya descrita.¹⁸⁴ La introducción de un grupo básico permite crear un receptor bifuncional, de tal forma que una parte del esqueleto se comportaría como dador de enlaces de hidrógeno y otra parte como aceptor. De esta manera aumentarían las posibilidades de interacción con un mayor número de huéspedes.

En nuestro caso, no fue posible introducir la aminopiridina por hidrólisis del éster y formación del cloruro de ácido del compuesto **91**, dado que en estas condiciones se obtiene el producto de descarboxilación. Para evitar el problemático paso de la hidrólisis recurrimos a generar el anión de litio de la aminopiridina por tratamiento de ésta con BuLi en THF. La reacción del éster con este amiduro transcurre rápidamente a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, y genera la amidopiridina con un rendimiento aceptable. En este caso, no empleamos el intermedio **91** puesto que en estas condiciones el anión de la aminopiridina es probable que se adicione al doble enlace de la cetona conjugada, sustituyendo el éster metílico. De hecho, se observó que al tratar el intermedio **91** con butilamina se producía la aminólisis del éster y la sustitución del éster metílico por butilamina.

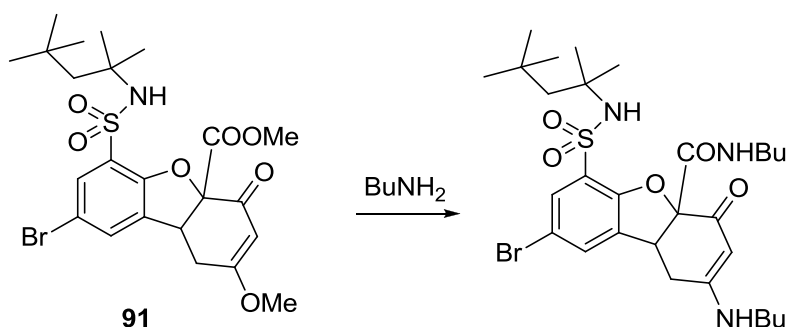


Figura 5.29. Aminólisis del éster y sustitución del éster metílico al tratar el intermedio **91** con butilamina.

Por este motivo, después de llevar a cabo la ciclación del compuesto **91**, se trabajó la reacción sobre una disolución acuosa de ácido metanosulfónico. El grupo *t*-octilo de la sulfonamida confiere propiedades lipófilas a la molécula previniendo los problemas de hidrólisis y descarboxilación que encontramos con el intermedio sin funcionalizar **83** (figura 5.19). Este enol **93** se puede tratar con el anión de litio de la aminopiridina para aminolizar el éster. En estas condiciones, el exceso de BuLi desprotona el enol, produciendo un enolato al que ya no puede adicionarse la aminopiridina. Después de neutralizar el medio de reacción, la adición sobre ortoformiato de metilo en MeOH permite obtener el éster metílico **94**.

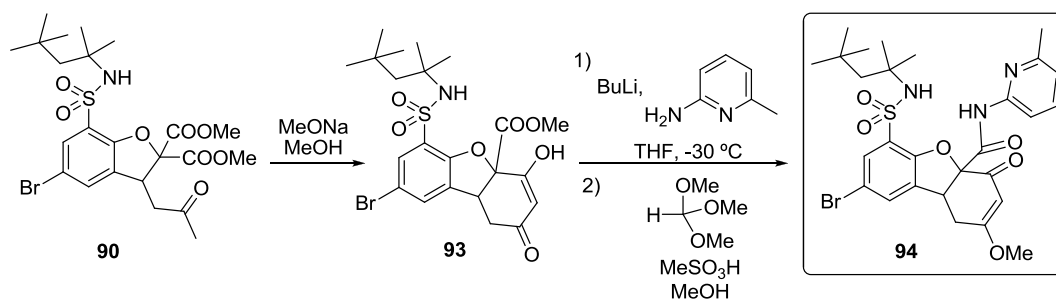


Figura 5.30. Obtención del receptor **94**.

Así, se ha conseguido un primer receptor tripodal con un agujero oxianiónico creado entre los dos NHs y, además, con varios grupos funcionales que podrían emplearse para el anclaje de distintas moléculas: un N básico del anillo de piridina y un grupo cetona.

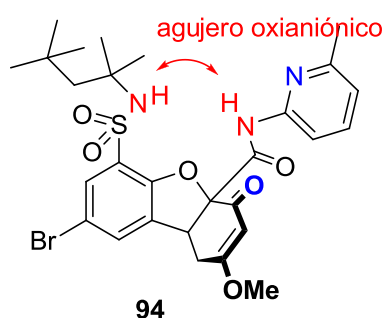


Figura 5.31. Receptor sintetizado en el que se muestra el agujero oxianiónico y los otros grupos funcionales.

Los intentos de cristalización de dicho compuesto en MeOH dieron buenos resultados, consiguiéndose cristales de suficiente tamaño para llevar a cabo su estudio por difracción de rayos X.

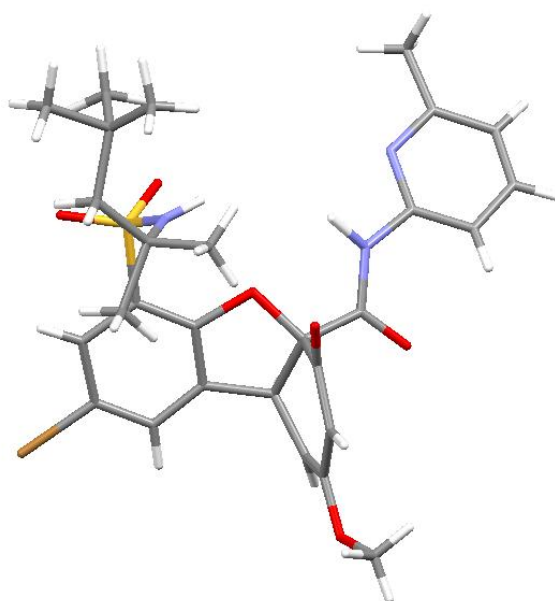


Figura 5.32. Estructura de Rayos X del receptor **94**.

La proyección del receptor **94** desde su parte superior presenta forma de estrella de tres puntas, en la que los NHs encargados de generar el agujero oxianiónico están situados entre dos de las puntas, mientras que el grupo cetona se colocaría en la tercera punta.

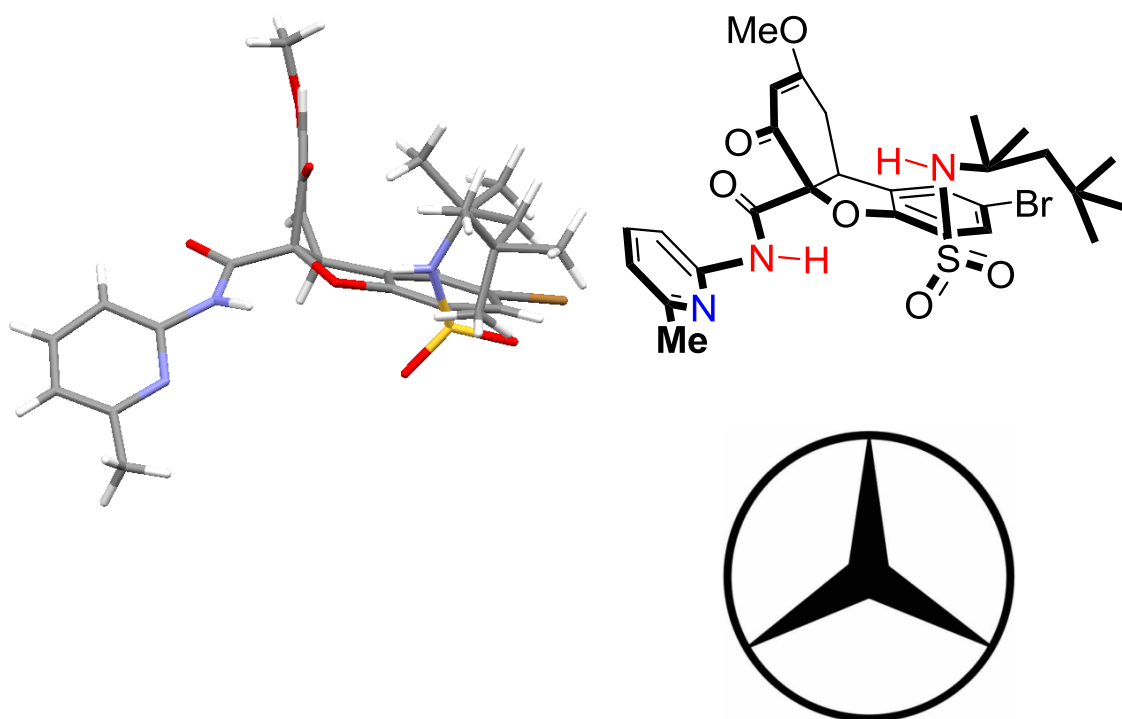


Figura 5.33. Vista superior del receptor **94**.

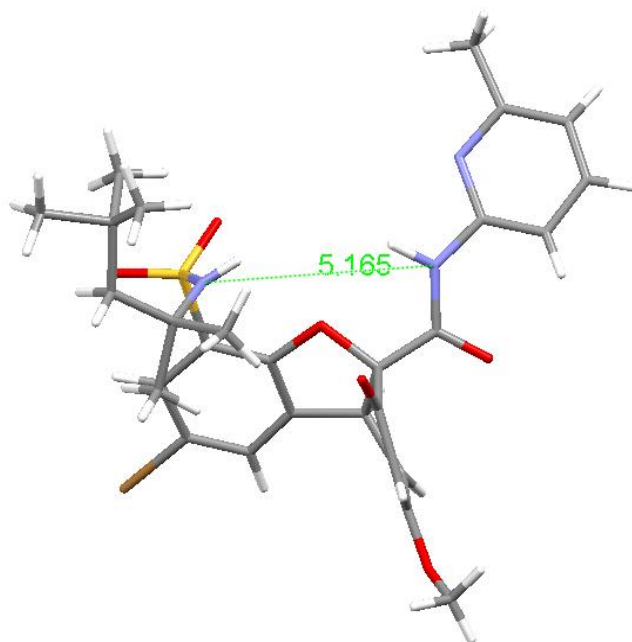


Figura 5.34. Estructura de rayos X en la que se muestra la distancia (heteroátomo-heteroátomo, en Å) entre los NHs encargados de generar el agujero oxianiónico.

El análisis de la estructura obtenida por rayos X nos mostró una distancia de 5,12 Å entre el NH de la sulfonamida y el de la amidopiridina, distancia demasiado grande para el tamaño que

suelen tener los agujeros oxianiónicos de las enzimas. De todas maneras, si se incorporan más moléculas en la celda unidad obtenida por rayos X se puede observar que, efectivamente, un átomo de O (correspondiente al éter metílico de otra molécula de receptor) se encuentra formando dos enlaces de hidrógeno con el NH de la sulfonamida y de la amidopiridina, con distancias N...O de 3,5 Å y 3,3 Å, respectivamente. La figura 5.35 muestra este rasgo estructural.

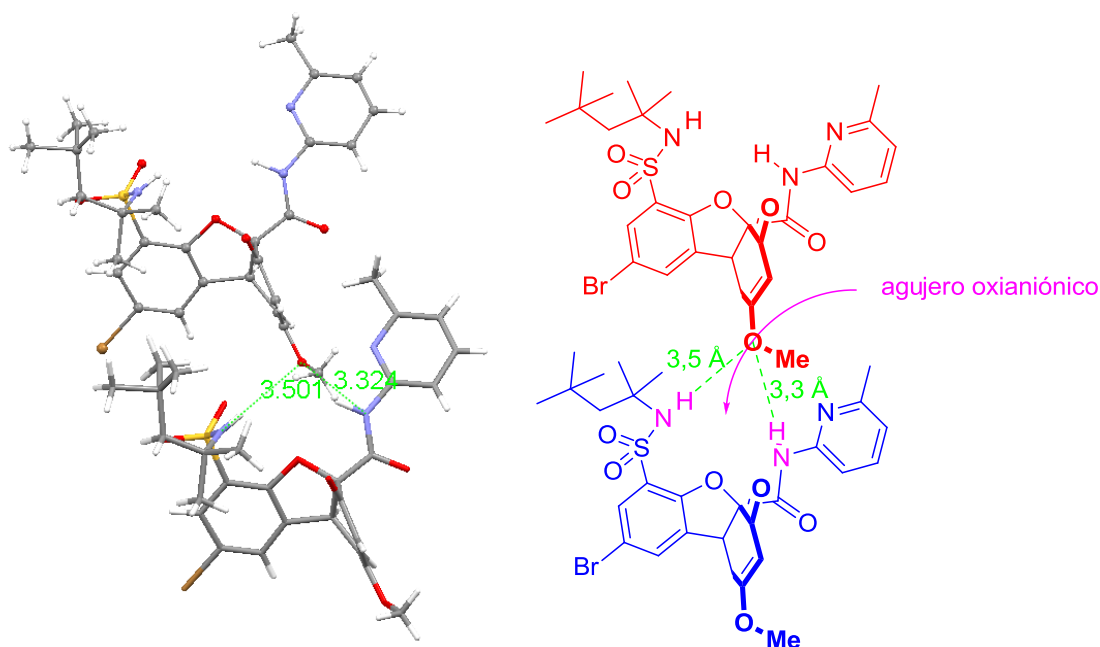


Figura 5.35. Estructura de rayos X en la que se muestra el agujero oxianiónico formado por una molécula de receptor y los enlaces de hidrógeno con el éter metílico de otra molécula de receptor.

Aunque dichos enlaces de hidrógeno pueden calificarse de moderados-débiles, en los estudios de rayos X existentes en proteínas se considera que puede existir un enlace de hidrógeno energéticamente significativo cuando la distancia dador-aceptor se encuentra cerca de 3,5 Å. Además, la fuerza de un enlace de hidrógeno no depende únicamente de su longitud, sino también de su linealidad, la naturaleza de su microentorno y la diferencia de pK_a de los ácidos conjugados de los átomos electronegativos que comparten el protón.¹⁹²

Este tipo de estructura, en la que el oxígeno del enol éter actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno, nos pareció sorprendente, ya que otros oxígenos de la molécula, tales como el del carbonilo de la carboxamida, son, en teoría, aceptores de enlaces de hidrógeno mucho mejores. Puesto que en el estado cristalino existen otras muchas fuerzas, además de los enlaces de hidrógeno, éstas deben compensar la ausencia de enlaces de hidrógeno más fuertes.

Por otra parte, la gran envergadura del agujero oxianiónico de esta estructura creemos que se debe a que al ser el oxígeno del éter vinílico un aceptor pobre de enlaces de hidrógeno, forma enlaces de hidrógeno muy largos. En caso de que el agujero oxianiónico encuentre un

¹⁹² Cleland, W. W.; Frey, P. A.; Gerlt, J. A. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 25529-25532.

huésped que sea un aceptor de enlaces mejor, puede adaptar fácilmente el tamaño de la cavidad para formar enlaces de hidrógeno más cortos, girando el enlace azufre-carbono de la sulfonamida. Los modelos moleculares muestran que es posible reducir el tamaño de la cavidad hasta una distancia de tan solo 4,0 Å entre el NH de la sulfonamida y el alcohol primario.

5.2.3. Estudio de las propiedades supramoleculares del receptor **94**

Se comenzó el estudio de las propiedades supramoleculares del receptor **94** con una valoración absoluta entre dicho receptor y el ácido acético, con el objetivo de conocer la estabilidad del asociado de este receptor con un ácido sencillo en el que se establecen interacciones solo con el agujero oxianiónico y la piridina.

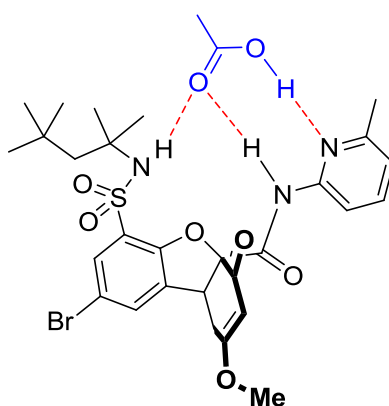


Figura 5.36. Estructura propuesta para el asociado entre el receptor **94** y el ácido acético.

En este caso, se disuelven 3,5 mg de receptor en 0,5 mL de CDCl_3 y se registra el espectro. A continuación se añade un volumen conocido de una disolución de ácido acético en CDCl_3 , también de concentración conocida ($2,9 \times 10^{-2}$ M) y se vuelve a registrar el espectro. Se continúan añadiendo volúmenes conocidos y registrando espectros hasta llegar a saturación. Se puede observar como a medida que se va añadiendo ácido acético se van desapantallando las señales correspondientes a la amidopiridina. Si se representa la variación del desplazamiento químico de una de estas señales respecto a los equivalentes de ácido acético añadidos se obtiene una representación gráfica, a partir de la cual, aplicando un método de ajuste no lineal basado en un algoritmo de Montecarlo, se puede obtener un valor para la constante de asociación, tal como se muestra en la figura 5.37. En este caso el valor es de 360 M^{-1} , relativamente pequeño, ya que los asociados sencillos entre amidopiridinas y ácidos carboxílicos muestran ya constantes alrededor de los cientos.¹⁹³ Sin embargo esta constante se encuentra dentro del orden de magnitud que se espera para un asociado estabilizado por tres enlaces de hidrógeno.

¹⁹³ Lindoy, L. F.; Atkinson, I. M. *Self-Assembly in Supramolecular Systems*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2000.

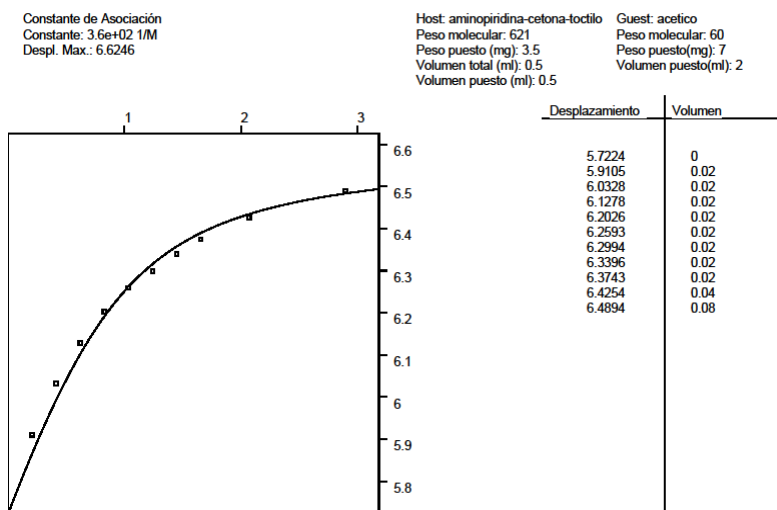


Figura 5.37. Valoración absoluta entre el receptor **94** y AcOH.

Hay varias razones que podrían justificar que el valor obtenido para la constante de asociación del receptor **94** sea inferior al esperado. Una de ellas es la formación de dímeros que el huésped tenga que romper antes de poder formar él su propio asociado. Si este es el caso, la energía necesaria para romper el dímero tiene que obtenerse de la propia energía de asociación con el huésped, por lo que se esperan constantes de asociación pequeñas. La figura 5.38 muestra una geometría plausible para la formación de un dímero del receptor **94** que estaría estabilizado por cuatro enlaces de hidrógeno.

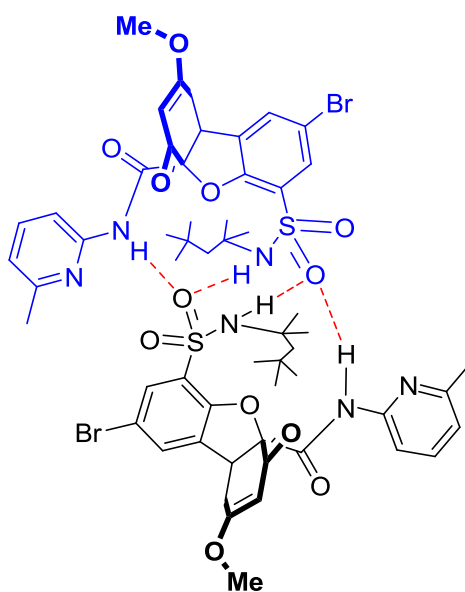


Figura 5.38. Dímero del receptor **94** estabilizado por cuatro enlaces de hidrógeno.

Para medir la constante de dimerización del receptor **94**, se llevó a cabo la dilución progresiva de una disolución (0,027 M) de dicho compuesto en CDCl_3 y se fueron registrando espectros. Si el receptor tuviera tendencia a autoasociarse, la formación de los dímeros tendría lugar en mayor proporción en las disoluciones más concentradas mientras que a medida que

se va diluyendo la disolución se irían rompiendo dichos dímeros y, en consecuencia, se observaría que las señales del receptor se van moviendo poco a poco. La representación gráfica de los valores obtenidos para los desplazamientos químicos del receptor **94** frente a su concentración permite obtener la constante de dimerización y, como se puede observar en la figura 5.39, el valor obtenido ($K = 13$) es relativamente pequeño y no creemos que deba afectar mucho a la constante de asociación con ácidos carboxílicos convencionales.

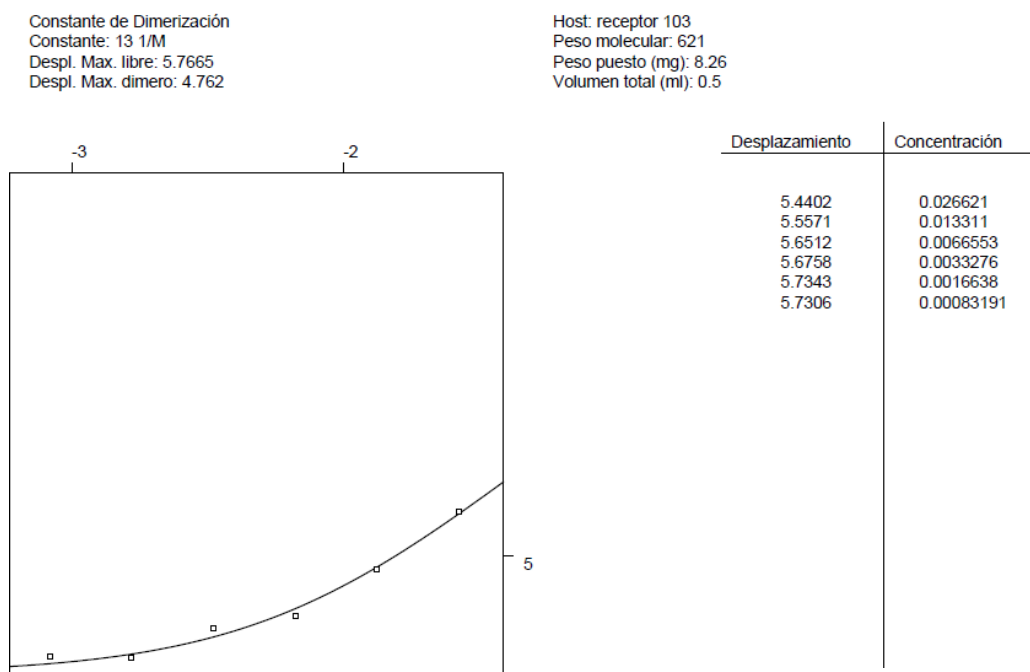


Figura 5.39. Constante de dimerización del receptor **94**.

Otra posibilidad que puede justificar que el valor de la constante de asociación con un ácido carboxílico sencillo sea pequeño, es la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en el receptor. Revisando la estructura de rayos X del receptor **94** es posible observar la presencia de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares con el átomo de oxígeno del furano. El NH de la amidopiridina está formando un enlace de hidrógeno fuerte de 2,7 Å con el O del furano, aunque el ángulo que forman los heteroátomos con el átomo de hidrógeno del nitrógeno (116°) es muy poco adecuado para la formación de un enlace de hidrógeno. En todo caso es posible que este NH genere enlaces de hidrógeno débiles con el huésped debido a la presencia del oxígeno del furano. Por el contrario, el NH de la sulfonamida se encuentra a 3,2 Å del átomo de O. Si tenemos en cuenta que, además, el ángulo que forman los dos heteroátomos con el nitrógeno vuelve a ser poco adecuado para la formación del enlace de hidrógeno, esta interacción no debe afectar en gran medida a la estabilidad del asociado con el ácido carboxílico. Un tercer posible enlace de hidrógeno entre el NH de la amidopiridina y el O de la ciclohexanona se puede descartar, ya que se encuentra a 3,5 Å.

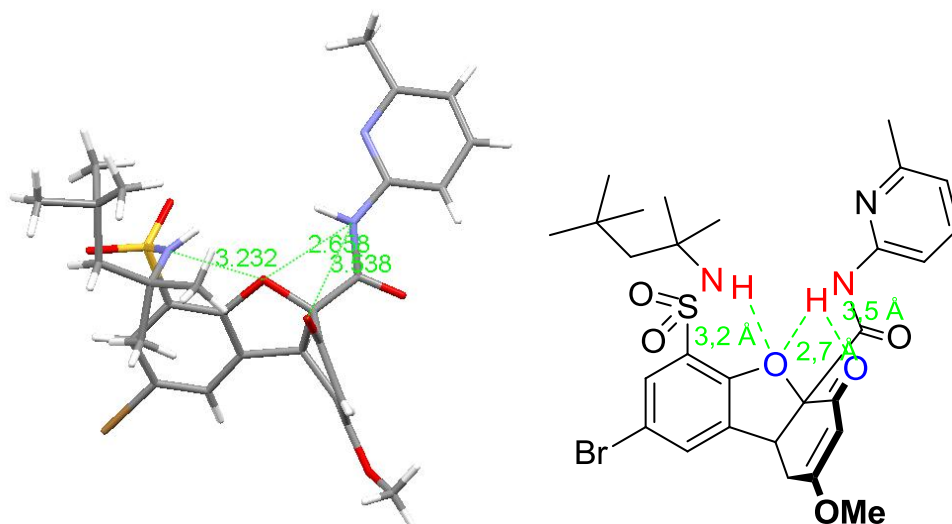


Figura 5.40. Estructura de rayos X en la que se muestran los enlaces de hidrógeno intramoleculares del receptor **94**.

Con objeto de cuantificar cómo afecta la presencia de estos enlaces de hidrógeno intramoleculares a la estabilidad de los asociados del receptor **94** con ácidos carboxílicos sencillos se llevaron a cabo varias valoraciones competitivas con ácido tricloroacético.

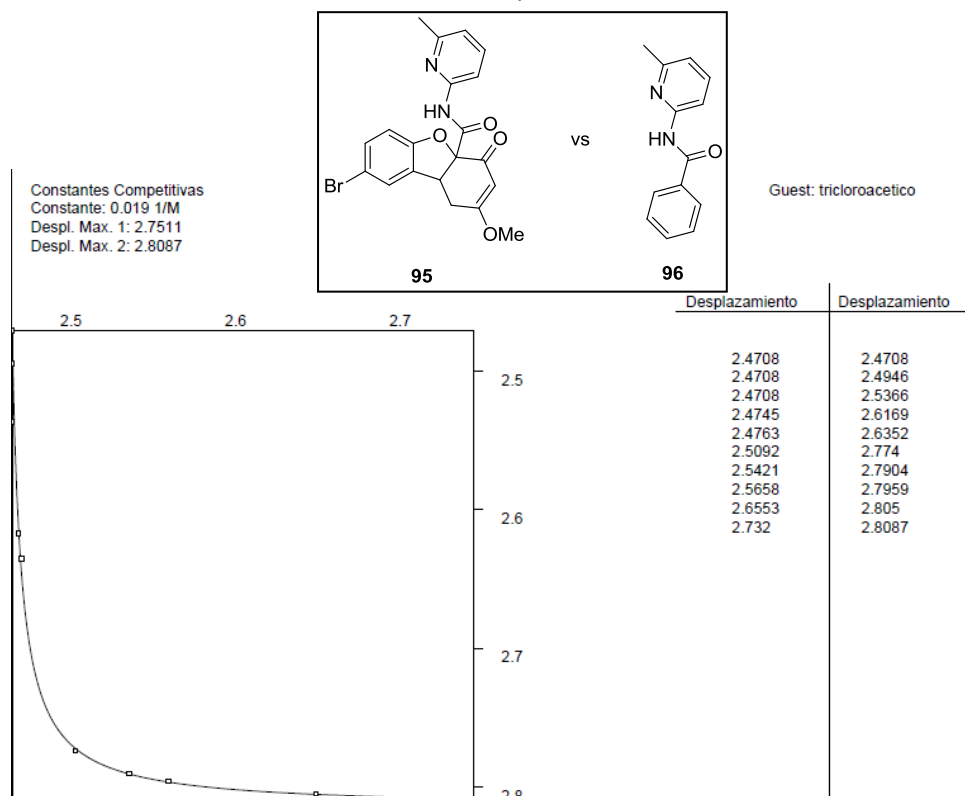


Figura 5.41. Valoración competitiva entre los compuestos **95** y **96** que pone de manifiesto la importancia del enlace de hidrógeno intramolecular.

La valoración competitiva entre el derivado furánico **95** y el bencil derivado **96** genera una constante relativa de $K = 53$ a favor del compuesto **96**, por tanto puede deducirse que el

enlace de hidrógeno existente entre el NH de la amidopiridina y el O furánico está dificultando la asociación del ácido.

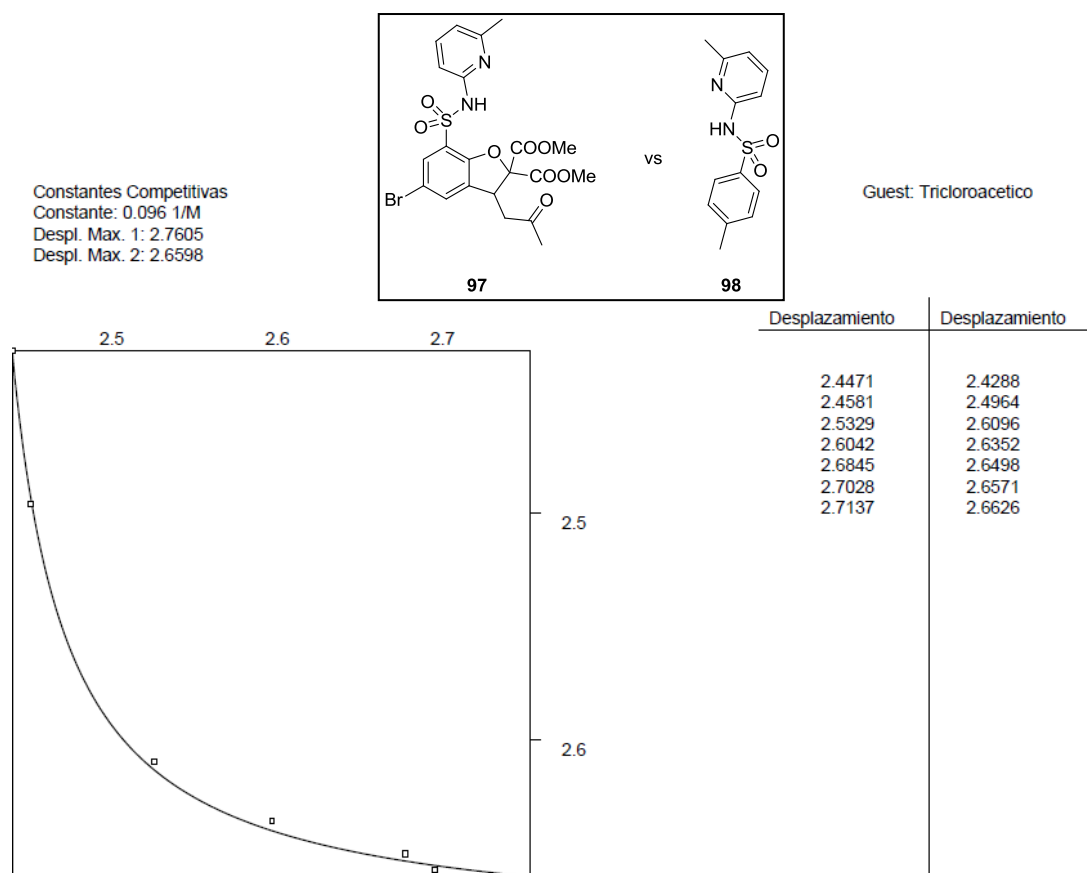


Figura 5.42. Valoración competitiva entre los compuestos **97** y **98**.

En cambio, la valoración realizada entre los compuestos **97** y **98** genera una constante de $K = 10$ a favor del derivado furánico. Por tanto, parece que puede despreciarse la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la sulfonamida y el oxígeno furánico.

5.2.4. Estudio del reconocimiento enantioselectivo del receptor **94**

El receptor molecular sintetizado posee dos centros quirales, sin embargo, como la ciclación es *cis* exclusivamente, en lugar de generarse una mezcla de cuatro diastereoisómeros, se obtiene la mezcla racémica al no haber introducido ningún elemento asimétrico durante la síntesis.

En la bibliografía existen multitud de métodos para llevar a cabo la separación de los enantiómeros de una mezcla racémica de un compuesto, como se resume en la figura 5.43.¹⁹⁴

¹⁹⁴ Schuur, B.; Verkuijl, B. J. V.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 36-51.

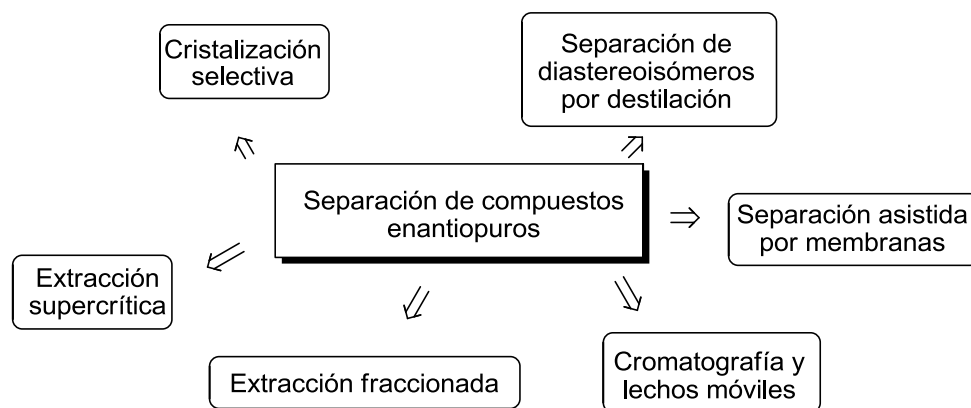


Figura 5.43. Métodos para la separación de compuestos enantiopuros.

A escala industrial, el método más empleado para obtener compuestos enantioméricamente puros a partir de mezclas racémicas es la cristalización,¹⁹⁵ aunque presenta una serie de inconvenientes, como baja versatilidad, rendimientos máximos del 50 %, etc. (con la excepción de la desracemización de Viedma). Esto ha conducido al desarrollo de otras técnicas, como la cromatografía o la electroforesis capilar, las cuales, sin embargo, aún son complicadas y caras de aplicar a gran escala (además, todas tienen rendimientos máximos del 50 %).¹⁹⁶ La cromatografía de partición por centrifugación¹⁹⁷ y la cromatografía de lecho móvil simulado¹⁹⁸ también se han utilizado en varias separaciones quirales a escala preparativa. Igualmente, las membranas se han empleado para llevar a cabo separaciones quirales; sin embargo, las velocidades de transporte son relativamente bajas, lo que requiere altas áreas de membrana y un delicado control de la presión.¹⁹⁹

En la extracción líquido-líquido, los mecanismos de transporte son la difusión y la convección, lo que posibilita altas velocidades de transporte²⁰⁰ además de permitir un fácil escalado para procesos industriales. Estas características hacen de la extracción líquido-líquido una técnica muy interesante para la separación de enantiómeros.

¹⁹⁵ (a) Bruggink, A. *Rational Design in Resolutions*, en *Chirality in Industry II*; Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, 1997; pp. 81-98; (b) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nogradi, M.; Palovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 519-536; (c) Fogassy, E.; Nogradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Palovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030; (d) Kozma, D. *CRC Handbook of Optical Resolutions Via Diastereomeric Salt Formation*; CRC Press LLC: Boca Raton, 2002; (e) Leeman, M.; Brasile, G.; Gelens, E.; Vries, T.; Kaptein, B.; Kellogg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1287-1290; (f) Viedma, C. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.

¹⁹⁶ (a) Davankov, V. A. *J. Chromatogr., A* **1994**, *666*, 55-76; (b) Jira, T.; Bunke, A.; Schmid, M. G.; Gubitz, G.; *J. Chromatogr., A* **1997**, *761*, 269-275; (c) Steensma, M.; Kuipers, N. J. M.; de Haan, A. B.; Kwant, G. *Chirality* **2006**, *18*, 314-328.

¹⁹⁷ Gavioli, E.; Maier, N. M.; Minguillon, C.; Lindner, W. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 5837-5848.

¹⁹⁸ (a) Francotte, E.; Leutert, T.; La Vecchia, L.; Ossola, F.; Richert, P.; Schmidt, A. *Chirality* **2002**, *14*, 313-317; (b) Zenoni, G.; Quattrini, F.; Mazzotti, M.; Fuganti, C.; Morbidelli, M. *Flavour Fragrance J.* **2002**, *17*, 195-202.

¹⁹⁹ (a) Maier, N. M.; Franco, P.; Lindner, W. *J. Chromatogr., A* **2001**, *906*, 3-33; (b) Afonso, C. A. M.; Crespo, J. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5293-5295; (c) Keurentjes, J. T. F.; Nabuurs, L. J. W. M.; Vegter, E. A. *J. Membr. Sci.* **1996**, *113*, 351-360; (d) Maximini, A.; Chmiel, H.; Holdik, H.; Maier, N. W. *J. Membr. Sci.* **2006**, *276*, 221-231; (e) Xie, R.; Chu, L. Y.; Deng, J. G. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1243-1263.

²⁰⁰ Viegas, R. M. C.; Afonso, C. A. M.; Crespo, J. G.; Coelhoso, I. M. *Sep. Purif. Technol.* **2007**, *53*, 224-234.

Decidimos estudiar las propiedades supramoleculares del receptor **94** para decidir que técnica sería factible para llevar a cabo su resolución. Nuestro grupo posee una gran experiencia en la resolución de la mezcla de enantiómeros de receptores mediante cromatografías preparativas sobre placas de sílice impregnadas con un huésped que posee distinta afinidad por cada uno de los enantiómeros del receptor.¹⁸⁴

En esta técnica, la idea básica es encontrar un huésped quiral que posea más afinidad por uno de los enantiómeros del receptor que por el otro, gracias a que, debido a la geometría del receptor, el huésped quiral “encaja” preferentemente en uno de los enantiómeros del receptor.

Para estudiar si el huésped elegido es adecuado para resolver la mezcla racémica del receptor, se puede realizar una valoración competitiva mediante Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ¹H). Para ello, se disuelven unos 2,0 mg del receptor racémico en 0,5 ml de CDCl₃ y se registra el espectro. A continuación se añade una pequeña cantidad del huésped quiral y se vuelve a registrar el espectro de protón. El huésped interaccionará con el receptor formando enlaces de hidrógeno, lo que provocará una variación en el desplazamiento químico de las señales del receptor en el espectro a la vez que su desdoblamiento (si el ambiente químico de ambos complejos es diferente para algún protón), puesto que los complejos formados entre el huésped quiral y el receptor racémico son diastereoméricos. A continuación, se añade más cantidad de huésped quiral al tubo de RMN y se vuelve a registrar el espectro. En este punto pueden darse varias situaciones:

- Si la preferencia por uno de los enantiómeros del receptor es muy grande, la mayor parte del huésped preferirá formar el complejo con ese enantiómero, produciendo un complejo muy fuerte, lo que provocará una gran variación en el desplazamiento de las señales de RMN de este complejo respecto a las del receptor puro. En cambio, el otro enantiómero del receptor formará un complejo muy débil con el huésped, permaneciendo las señales de dicho complejo prácticamente al mismo desplazamiento químico que las del receptor. A medida que se añade más huésped quiral al tubo de RMN se irá saturando el enantiómero del receptor que forma el complejo fuerte y llegará un punto en el que prácticamente la totalidad de ese enantiómero estará formando el complejo fuerte, por lo que sus señales de RMN apenas se moverán; en estos momentos, el exceso de huésped quiral se empieza a asociar con el otro enantiómero, provocando el movimiento de sus señales, mientras que las del complejo fuerte permanecen en su sitio.

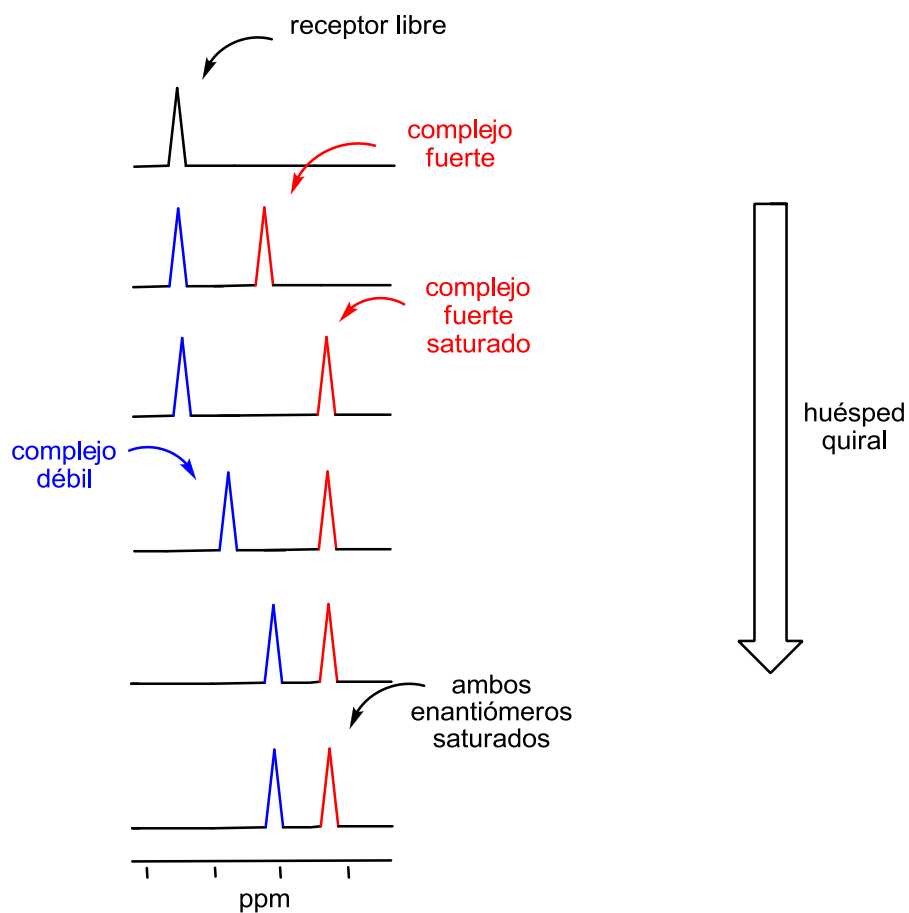


Figura 5.44. Representación esquemática de una valoración competitiva en la que uno de los enantiómeros del receptor posee mayor preferencia por un huésped quiral que el otro enantiómero.

- Si la preferencia por ambos enantiómeros es parecida, el huésped quiral formará complejos de la misma fortaleza con los dos enantiómeros del receptor, provocando el movimiento de los dos grupos de señales a la vez.

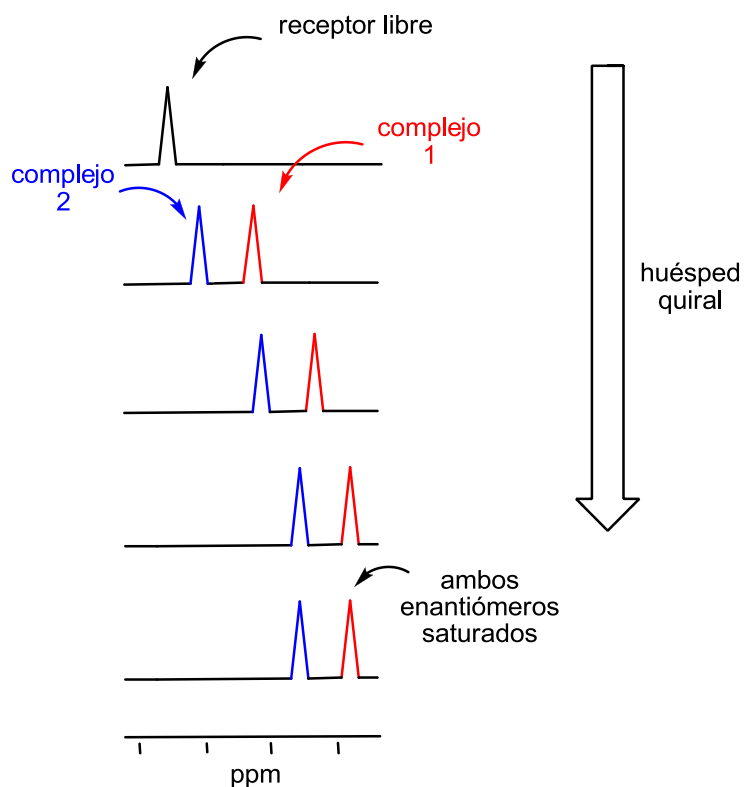


Figura 5.45. Representación esquemática de una valoración competitiva en la que los dos enantiómeros del receptor poseen preferencias parecidas por un huésped quiral.

- También puede ocurrir que las señales de la mezcla racémica de receptores no se desdoblén en presencia del huésped quiral. En este caso, lo habitual es que no exista reconocimiento enantioselectivo. Por último, si la adición del huésped no conduce a ningún movimiento de las señales del receptor, lo más probable es que no exista formación del complejo bajo las condiciones de concentración en las que se trabaja.

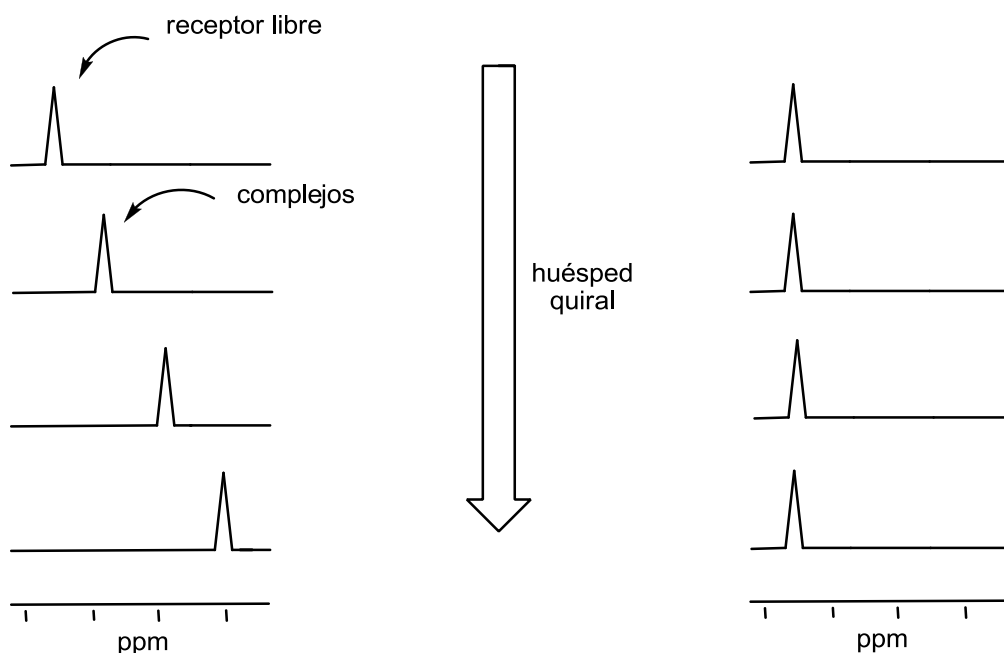


Figura 5.46. Representación esquemática de una valoración competitiva en la que no existe reconocimiento quiral (izda) y en la que no se forma el complejo (dcha).

Para cuantificar la preferencia del huésped quiral por uno de los enantiómeros del receptor, se representa la variación del desplazamiento químico que experimenta alguna de las señales correspondientes a los protones del receptor en uno de los complejos diastereoméricos frente a la variación de su desplazamiento en el otro complejo receptor-huésped. De esta forma, al aplicar un método de ajuste no lineal por un algoritmo de Montecarlo, es posible determinar el valor para la constante de asociación competitiva.²⁰¹

Una vez encontrado un huésped quiral adecuado que posea una gran preferencia por uno de los enantiómeros del receptor se puede intentar la resolución del mismo. De entre las opciones discutidas con anterioridad (cristalización, extracción, cromatografía quiral, etc.) la cromatografía preparativa quiral en gel de sílice destaca por la sencillez con que puede llevarse a cabo.

Para ello, en primer lugar se impregna una placa de TLC con una disolución del huésped quiral y a continuación se seca eliminando el disolvente. Acto seguido, con ayuda de un capilar o pipeta se deposita el receptor racémico en dicha placa y se eluye con un disolvente lo más apolar posible. A medida que el receptor asciende por capilaridad en la placa de sílice irá formando los dos complejos diastereoméricos con el huésped con el que se ha impregnado dicha placa. Normalmente, el complejo más fuerte se eluirá antes que el complejo débil, puesto que los grupos polares que podrían interaccionar con la sílice se encuentran ocupados con el huésped, por lo que dicho complejo se eluye fácilmente. El otro enantiómero del receptor, que posee poca afinidad por el huésped quiral, mantiene sus NHs y otros grupos polares interaccionando con la sílice, por lo que se queda retenido. De esta forma se obtendrían dos señales cuya separación depende de la constante de asociación competitiva entre los dos enantiómeros para ese determinado huésped. La polaridad del disolvente elegido

²⁰¹ Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.

juega también un papel importante, porque si el disolvente es muy polar competirá por los enlaces de hidrógeno entre el receptor y el huésped e impedirá la separación.

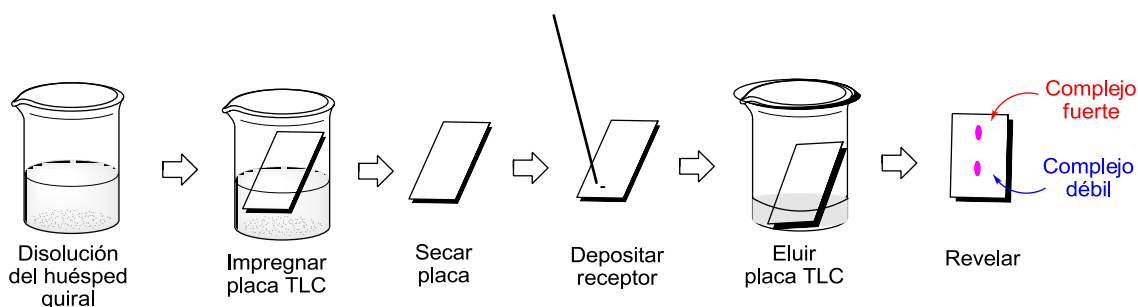


Figura 5.47. Esquema de la separación por cromatografía quiral.

Una vez que se hayan conseguido separar ambos enantiómeros por TLC, se procederá a repetir el procedimiento pero con más cantidad de receptor. Para ello, es necesario preparar placas de sílice de mayor tamaño (preparativas) impregnadas en el huésped quiral y eluirlas en una cubeta más grande. A continuación se aísla la sílice que tiene impregnada cada complejo por separado y se pasa por una columna de gel de sílice para obtener, ahora sí, uno sólo de los enantiómeros del receptor una vez separado del huésped correspondiente.

5.2.5. Búsqueda del huésped quiral

Ayudados por los modelos CPK²⁰² buscamos un huésped quiral que fuera capaz de resolver los dos enantiómeros del receptor sintetizado. Siguiendo la idea del modelo de tres puntos de Ogston mostrada al principio del capítulo, la estrategia es buscar una molécula que sea capaz de establecer tres interacciones distintas con nuestro receptor. Como se puede observar en la figura 5.48, nuestro receptor posee una amidopiridina que resultaría ideal para formar un complejo con un ácido carboxílico. El agujero oxaniónico que generan los dos NHs ácidos podría contribuir a la asociación del grupo carboxilo. Al mismo tiempo, los átomos de O de los grupos sulfonilo o de la cetona podrían proporcionar otro punto de unión. La tercera interacción podría venir determinada por algún grupo voluminoso presente en el huésped y que generara impedimento estereo con uno de los enantiómeros del receptor pero no con el otro.

²⁰² (a) Corey, R. B.; Pauling, L. *Review of Scientific Instruments* **1953**, *24*, 621-627; (b) Koltun, W. L., U. S. Patent 3170246, 1965.

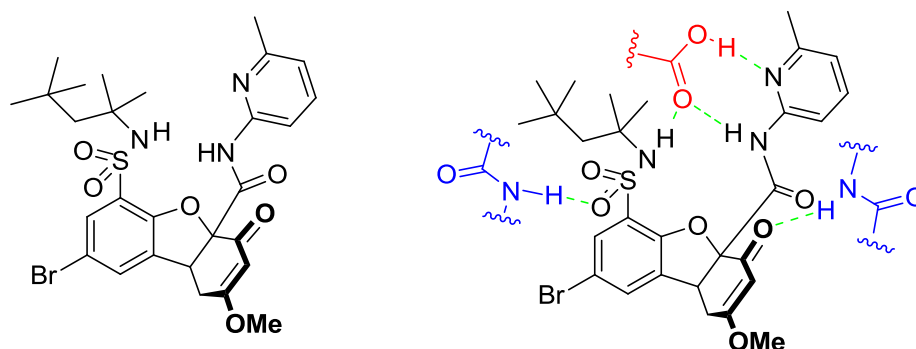


Figura 5.48. Receptor sintetizado y posibles puntos de interacción con un huésped quiral.

Los α -aminoácidos naturales, a excepción de la glicina, son moléculas quirales que poseen un grupo carboxilato y un grupo amonio. La protonación del grupo carboxilato generaría un ácido carboxílico adecuado para asociar la amidopiridina. Además, el grupo amonio puede funcionalizarse adecuadamente para generar amidas, sulfonamidas, ureas o tioureas que dejan un NH activo en la formación de enlaces de hidrógeno o incluso dos, y que podrían asociar a los oxígenos de los sulfonilos o al oxígeno de la cetona. Por otra parte, dependiendo del aminoácido utilizado, podemos estudiar el efecto que posee la cadena lateral del mismo, ya que es posible variar el tamaño de la misma; incluso se podrían utilizar otros aminoácidos que poseen grupos funcionales en su cadena lateral y, de esta forma, establecer un mayor número de interacciones con el receptor que mejoren la separación, si fuera necesario.

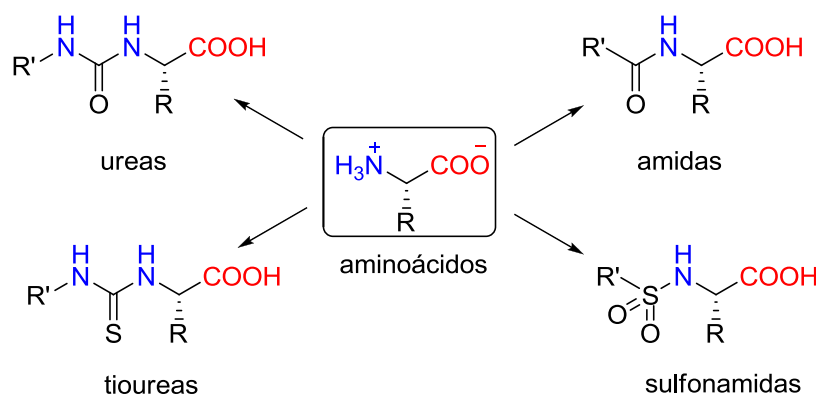


Figura 5.49. Huéspedes quirales derivados de α -aminoácidos.

Los huéspedes genéricos propuestos en la figura anterior pueden formar con la aminopiridina del receptor **94** enlaces de hidrógeno tipo Watson-Crick tal como se muestran en la figura 5.50, mientras que establecerían con la sulfonamida un modelo de enlaces de hidrógeno tipo Hoogsteen, también habituales en el ADN. En los enlaces de hidrógeno tipo Watson-Crick la relación dador-aceptor es 1,3-1,3 mientras que en los enlaces de hidrógeno tipo Hoogsteen esta relación es 1,3-1,4.²⁰³

²⁰³ (a) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737-738; (b) Hoogsteen, K. *Acta Crystallographica* **1963**, *16*, 907-916.

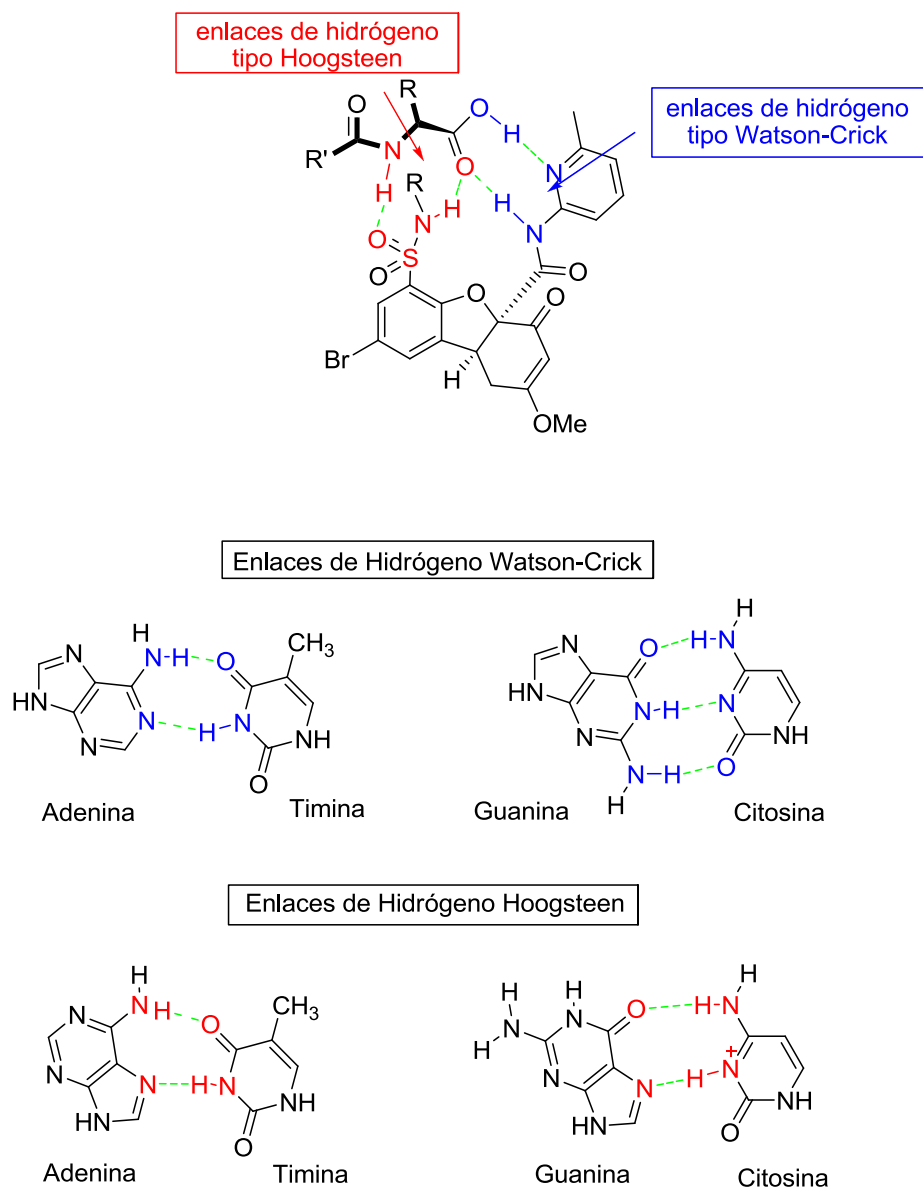


Figura 5.50. Modelos de enlaces de hidrógeno que puede establecer el receptor **94** y enlaces de hidrógeno tipo Watson-Crick y Hoogsteen habituales en el ADN.

Para confirmar que el NH de la posición alfa del derivado de aminoácido forma un enlace de hidrógeno con el receptor que incrementa su constante de asociación, estudiamos la constante de estabilidad de los asociados entre un ácido carboxílico normal y un derivado de un alfa aminoácido. Como ácido carboxílico sencillo elegimos el ácido fenilacético, debido a que es un sólido fácil de manipular y presenta un singlete a 3,66 ppm fácilmente reconocible en los espectros de RMN. El derivado de aminoácido que utilizamos fue el trifluoroacetato de la glicina, debido a que este compuesto no presenta quiralidad y, por tanto, no desdobra las señales de RMN del receptor **94**. Además, la presencia del grupo CF_3 debe potenciar el enlace de hidrógeno del NH. La valoración competitiva en deuteriocloroformo llevada a cabo en las condiciones estándar generó una constante relativa de 14 a favor del derivado del aminoácido.

Constantes Competitivas
 Constante: 14 1/M
 Despl. Max. 1: 4.3331
 Despl. Max. 2: 3.699

Host: ácido fenilacético
 Host 2: trifluoroacetato glicina

Guest: receptor 94

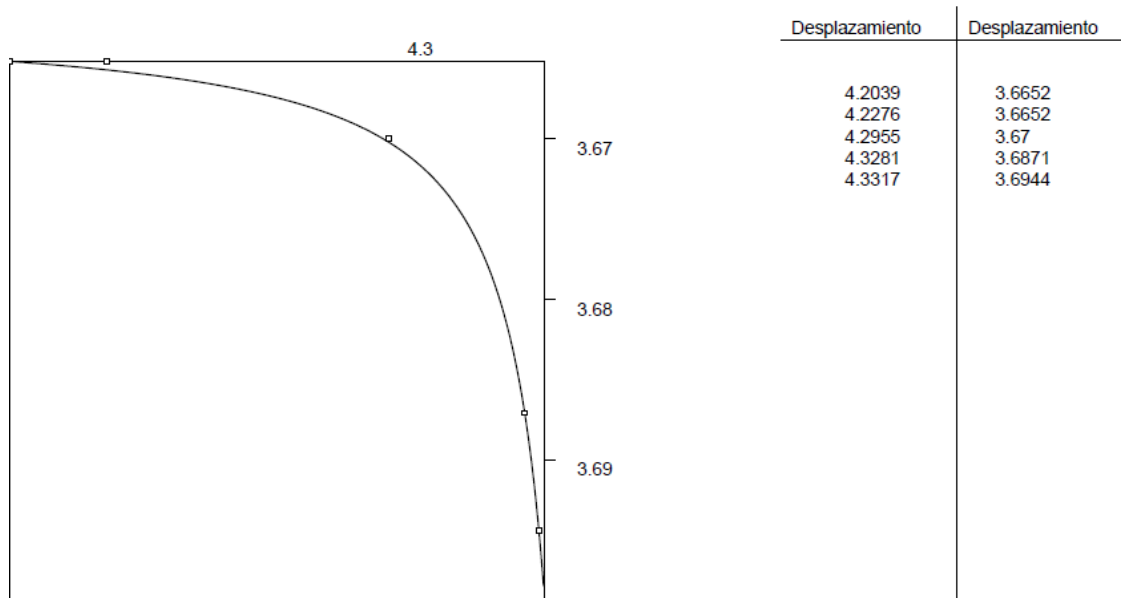


Figura 5.51. Valoración competitiva entre ácido fenilacético y el trifluoroacetato de la glicina.

Este experimento demuestra, en nuestra opinión, que con el derivado del aminoácido se forma un cuarto enlace de hidrógeno en el asociado, probablemente entre el NH de la posición alfa del huésped y el oxígeno del sulfonilo del receptor.

Por este motivo se estudiaron los siguientes huéspedes, que esperábamos tuvieran reconocimientos enantioselectivos con el receptor **94**.

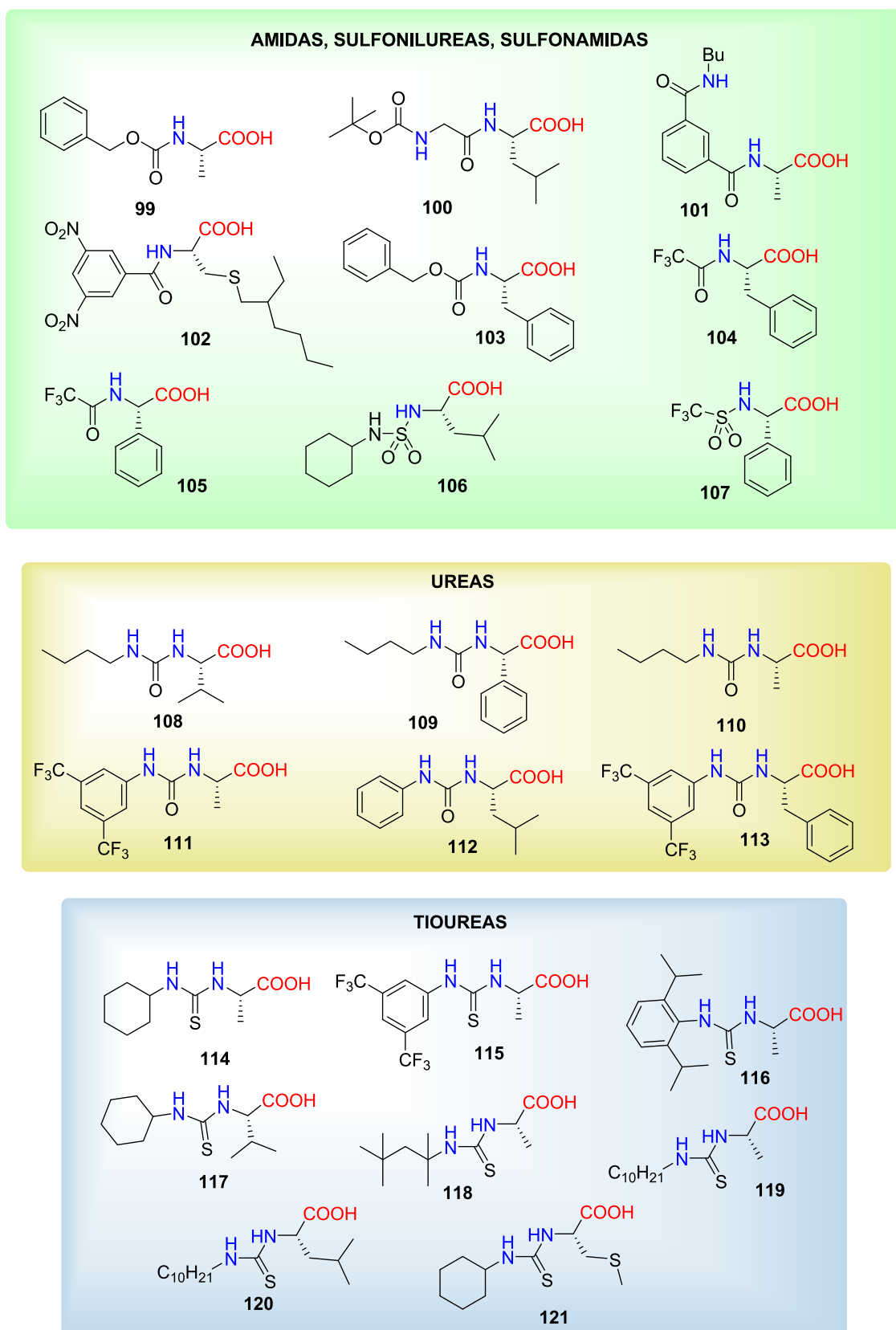


Figura 5.52. Huéspedes quirales estudiados.

Una vez obtenidos los huéspedes de las figuras anteriores, se midió su reconocimiento enantioselectivo con el receptor **94** llevando a cabo valoraciones competitivas, en las que se

obtiene el cociente entre las constantes de asociación de cada uno de los enantiómeros del receptor y un huésped enantioméricamente puro. En la tabla 5.2 se pueden observar los valores de las constantes competitivas obtenidas.

Tabla 5.2. Constantes de asociación competitivas entre los enantiómeros del receptor **94**.

entrada	huésped	<i>K</i>	entrada	huésped	<i>K</i>
1	99	1,3	13	111	1,6
2	100	2,1	14	112	1,3
3	101	1,9	15	113	1,5
4	102	1,0	16	114	6,6
5	103	1,7	17	115	3,5
6	104	2,2	18	116	2,5
7	105	1,4	19	117	2,3
8	106	(a)	20	118	2,0
9	107	1,1	21	119	6,0
10	108	1,5	22	120	4,2
11	109	1,0	23	121	2,5
12	110	4,2			

(a) No asocia receptor.

Como se puede observar en la tabla anterior, los valores obtenidos con las amidas son pequeños, oscilando entre 1,0 y 2,2.

El efecto de un incremento en la acidez de los NHs se estudió con la sulfonilurea **106** y la sulfonamida **107**. Los resultados con estos huéspedes fueron peores que con los que presentaban grupos carbonilo. Es probable que la forma espacial que adoptan estos compuestos no sea la adecuada, ya que las sulfonamidas presentan geometrías muy distintas a las amidas y que el NH de la sulfonamida del huésped no sea capaz de alcanzar el átomo de oxígeno del grupo sulfonilo o de la cetona.

Los modelos moleculares muestran que las ureas derivadas de aminoácidos pueden formar un enlace de hidrogeno adicional con el sulfonilo del receptor. Los asociados así obtenidos deber ser más estables y más rígidos, por lo que se espera un mayor reconocimiento enantioselectivo.

Los resultados de la tabla 5.2 ponen de manifiesto que la naturaleza de la cadena lateral posee una gran importancia puesto que, en el caso de los huéspedes **108** y **109** derivados de valina y fenilglicina, y por tanto con un grupo isopropilo y fenilo respectivamente, los valores de las constantes son pequeños. Sin embargo, la constante se eleva hasta 4,2 para el huésped **110**, derivado de alanina, que posee un grupo metilo en la cadena lateral. Cuando se intentó mejorar la constante relativa de asociación aumentando la acidez del NH de la urea mediante la incorporación de los grupos CF₃ atractores de electrones en la unidad de bistrifluorometilanilina, no se observó prácticamente desdoblamiento de las señales, probablemente debido a la presencia de algún tipo de enlace de hidrógeno intramolecular fuerte en el huésped.

El paso siguiente fue la utilización de tioureas como huéspedes, puesto que los NHs de las tioureas son más ácidos que los de las ureas (pK_a tiourea = 21,1; pK_a urea = 26,9 en DMSO)²⁰⁴ por lo que se espera que establezcan enlaces de hidrógeno más fuertes y por tanto complejos más estables.²⁰⁵ De hecho, la tiourea **114** proporcionó una constante de 6,6, superior a todas las medidas hasta ahora.

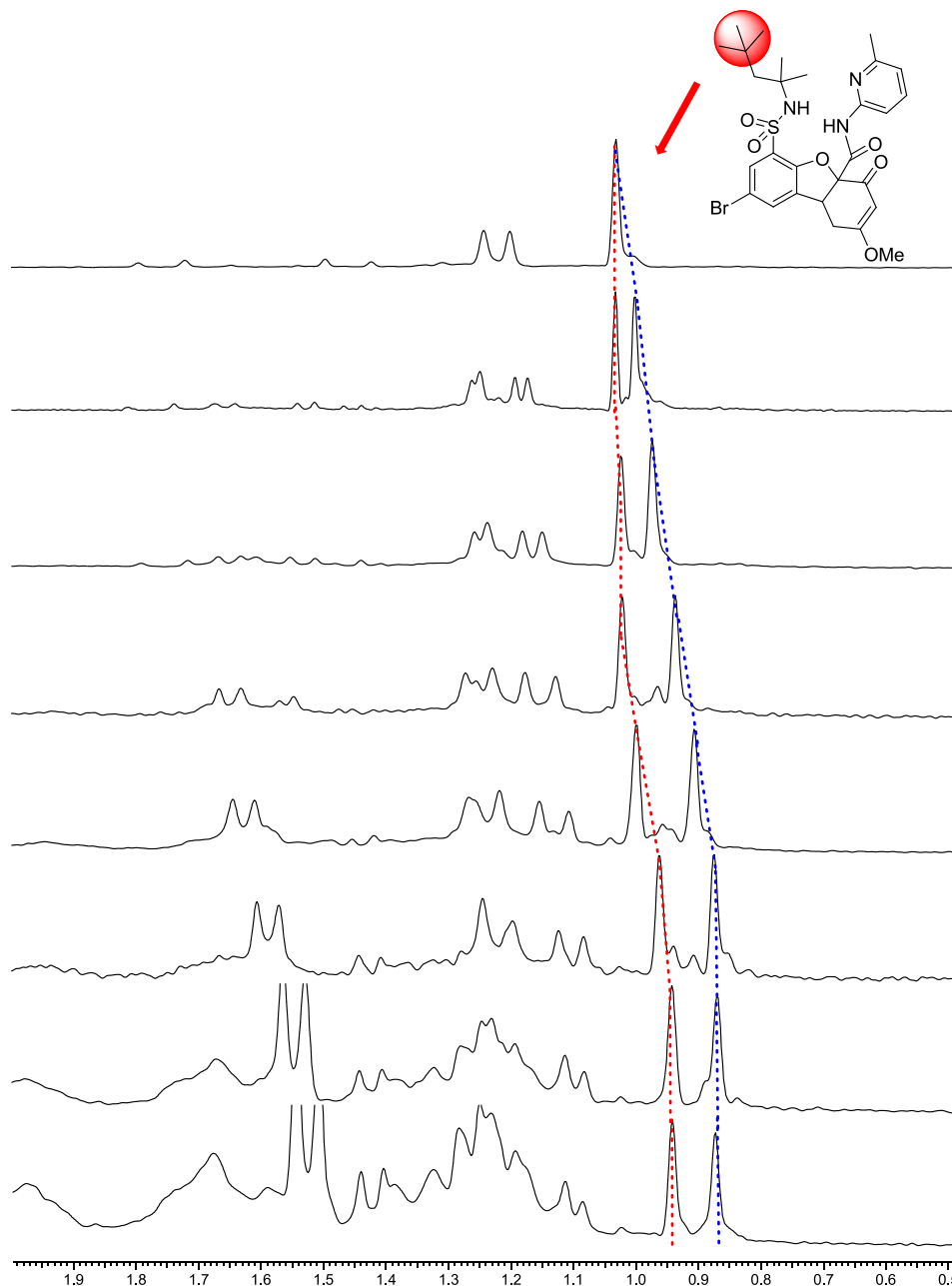


Figura 5.53. Región de los espectros de RMN ^1H (0,5-2,0 ppm) correspondiente a la valoración competitiva utilizando la tiourea **114** como huésped.

²⁰⁴ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

²⁰⁵ Gómez, D. A.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1495-1500.

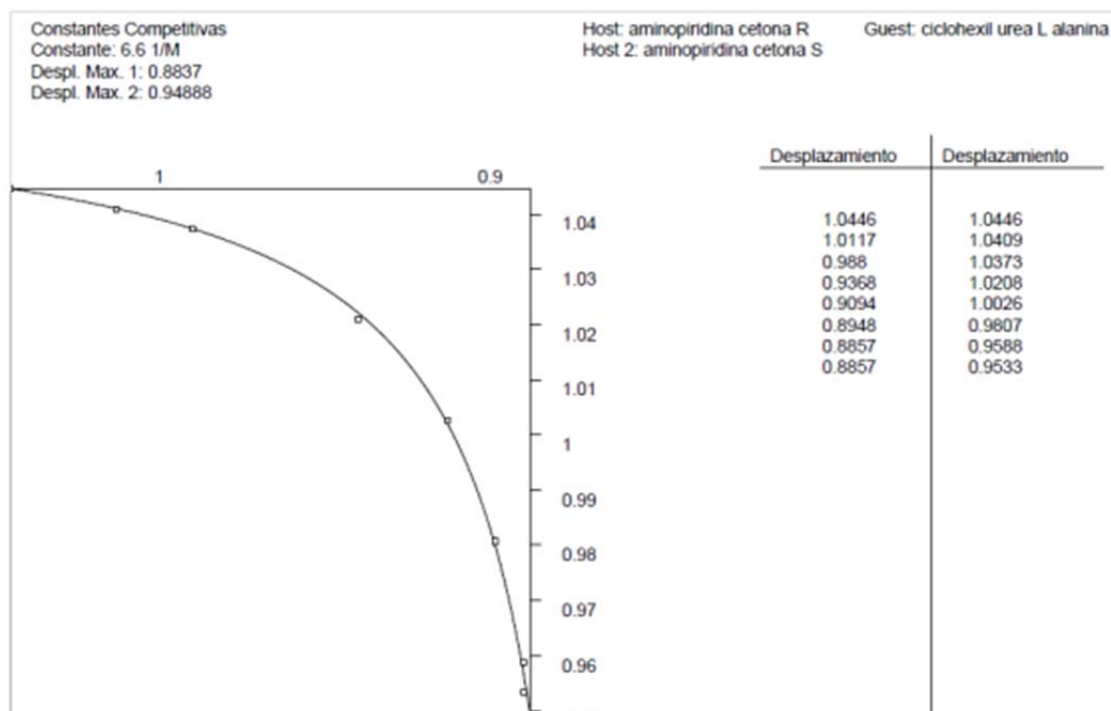


Figura 5.54. Representación gráfica de la variación de los desplazamientos de los grupos *t*-butilo correspondientes a la valoración competitiva entre los enantiómeros del receptor **94** y la tiourea **114**.

Sin embargo, cualquier intento de mejorar dicho valor mediante el aumento de la acidez del NH (**115**), o el incremento del impedimento estereo en posiciones cercanas al NH (**116**, **118**) o en la cadena lateral (**117**, **121**) resultó infructuoso. Pensamos entonces que, aunque en los primeros puntos de la valoración la disolución era homogénea, esto no era así hacia el final de la misma, debido a la insolubilidad de los huéspedes utilizados y que, por tanto, podría ocurrir que no se consiguieran medir los puntos finales de la valoración. En este caso no se conseguiría la curvatura necesaria en la gráfica para obtener un valor de la constante fiable, y los valores obtenidos podrían ser menores que el valor real. Para solucionar este problema se introdujeron largas cadenas alquílicas, de tal forma que aumentara la solubilidad de los huéspedes (**119**, **120**), sin embargo, los resultados no mejoraron.

Se estudiaron también otros compuestos quirales con un grupo carboxilo, como el ácido fenil-láctico o mandélico o con dos grupos carboxilo, como el ácido dibenzoiltartárico. También otros huéspedes como ácidos sulfónicos, sulfóxidos o imidas, que deberían ser capaces de establecer otro tipo de interacciones con el receptor. Aunque algunos de ellos son comerciales, en el caso de otros derivados fue necesaria su preparación.

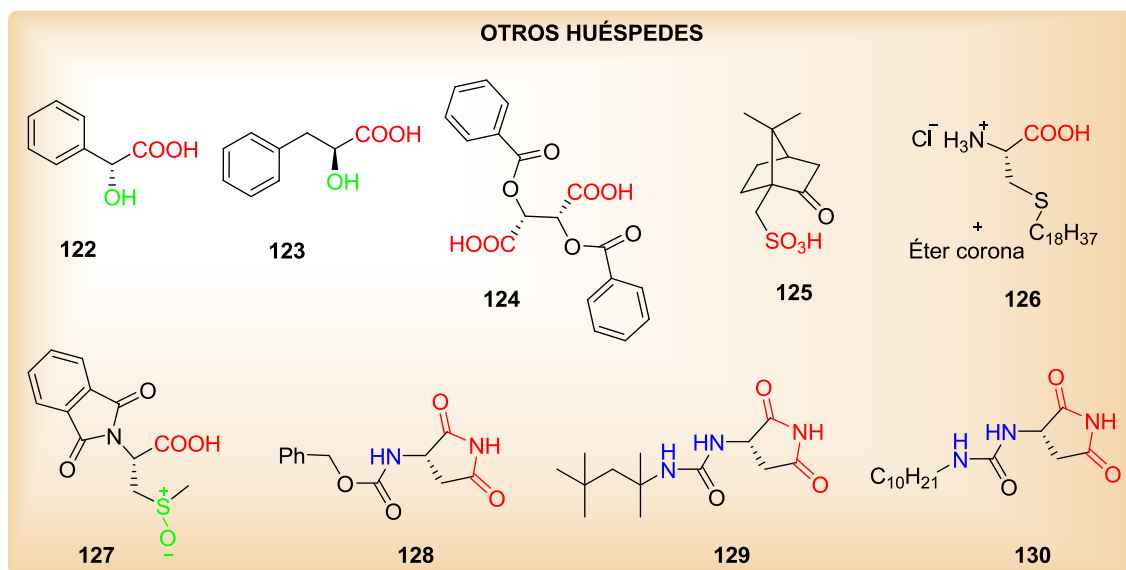


Figura 5.55. Otros huéspedes quirales.

En la siguiente tabla se recogen los valores de las constantes de asociación obtenidas con los huéspedes anteriores.

Tabla 5.3. Constantes de asociación competitivas entre los dos enantiómeros del receptor **94**.

entrada	huésped	K
1	122	1,3
2	123	1,1
3	124	1,5
4	125	1,0
5	126	(a)
6	127	(b)
7	128	(b)
8	129	(a)
9	130	1,0

(a) No asocia el receptor. (b) No desdobra las señales del receptor.

Las constantes competitivas con los huéspedes de la figura 5.55 no mejoraron los resultados anteriores de amidas, ureas y tioureas. Además, en muchos casos, era imposible llevar a cabo la valoración debido a la insolubilidad de los huéspedes. También nos resultó extraño obtener constantes cercanas a uno y, al mismo tiempo, observar que los desdoblamientos de las señales del receptor eran relativamente grandes, por lo que sospechamos que alguno de los valores obtenidos podía ser inferior al real. De hecho, las valoraciones competitivas anteriores llevadas a cabo por RMN son la forma más rápida de obtener datos preliminares de reconocimiento enantioselectivo, pero los valores obtenidos solo son precisos si la formación de los complejos son los únicos equilibrios que existen en la disolución. En caso de que tanto el receptor como el huésped puedan formar autoasociados, las ecuaciones utilizadas para calcular las constantes competitivas son incorrectas y su utilización puede generar errores grandes, falseando los datos obtenidos.

Una valoración que nos pareció llamativa fue la realizada con dibenzoiltartárico **124** como huésped, que producía grandes desdoblamientos de las señales del receptor durante la valoración y, en cambio, la representación de los valores obtenidos permitía obtener un valor de la relación de constantes de asociación de solo 1,5.

Puesto que un ácido como el dibenzoiltartárico es muy probable que forme autoasociados en la disolución de cloroformo, nos pareció lógico medir el reconocimiento quiral del receptor con este huésped por otro método que se puede aplicar siempre que los desdoblamientos de las señales del receptor sean grandes.

Para evitar la interferencia de otros equilibrios en la disolución, llevamos a cabo la medida del reconocimiento enantioselectivo formando los complejos a saturación. La valoración estándar de la mezcla de los enantiómeros del receptor **94** con ácido *L*-dibenzoiltartárico permite obtener los desplazamientos químicos correspondientes a los complejos fuerte y débil de ambos receptores. Si a continuación se realiza un nuevo experimento, en el que se adiciona a la mezcla de receptores enantioméricos el ácido dibenzoiltartárico racémico, se obtiene nuevamente la mezcla de los dos complejos diastereoméricos pero, en este caso, debido a que cada uno de los enantiómeros del receptor puede asociar ambos enantiómeros del huésped, se produce un promedio entre las señales de cada asociado, y ya no aparecen desdobladas. Puesto que el complejo más fuerte se genera en una mayor concentración, la señal promedio, obtenida en el experimento con el huésped racémico, se encuentra más próxima al desplazamiento químico del complejo fuerte.

La concentración relativa de complejo fuerte respecto al débil se puede conocer aplicando la siguiente ecuación:

$$K = \frac{[\text{complejo fuerte}]}{[\text{complejo débil}]} = \frac{\delta_x - \delta_{\text{complejo débil}}}{\delta_{\text{complejo fuerte}} - \delta_x}$$

Donde δ_x es el desplazamiento químico de la mezcla en equilibrio de huésped y receptor racémicos, $\delta_{\text{complejo fuerte}}$ es el desplazamiento químico correspondiente al complejo fuerte y $\delta_{\text{complejo débil}}$ el del complejo débil.

Los valores del desplazamiento del grupo *t*-butilo obtenidos en las dos valoraciones anteriores son 0,9131 ppm para el complejo fuerte, 0,9441 ppm para el complejo débil y 0,9204 ppm para el promedio obtenido con el ácido dibenzoiltartárico racémico.

Aplicando la ecuación anterior, obtenemos un valor para la constante de 3,2, mayor que el valor de 1,5 obtenido mediante el método estándar.

$$K = \frac{0,9204 - 0,9441}{0,9131 - 0,9204} = \frac{-0,0237}{-0,0073} = 3,2$$

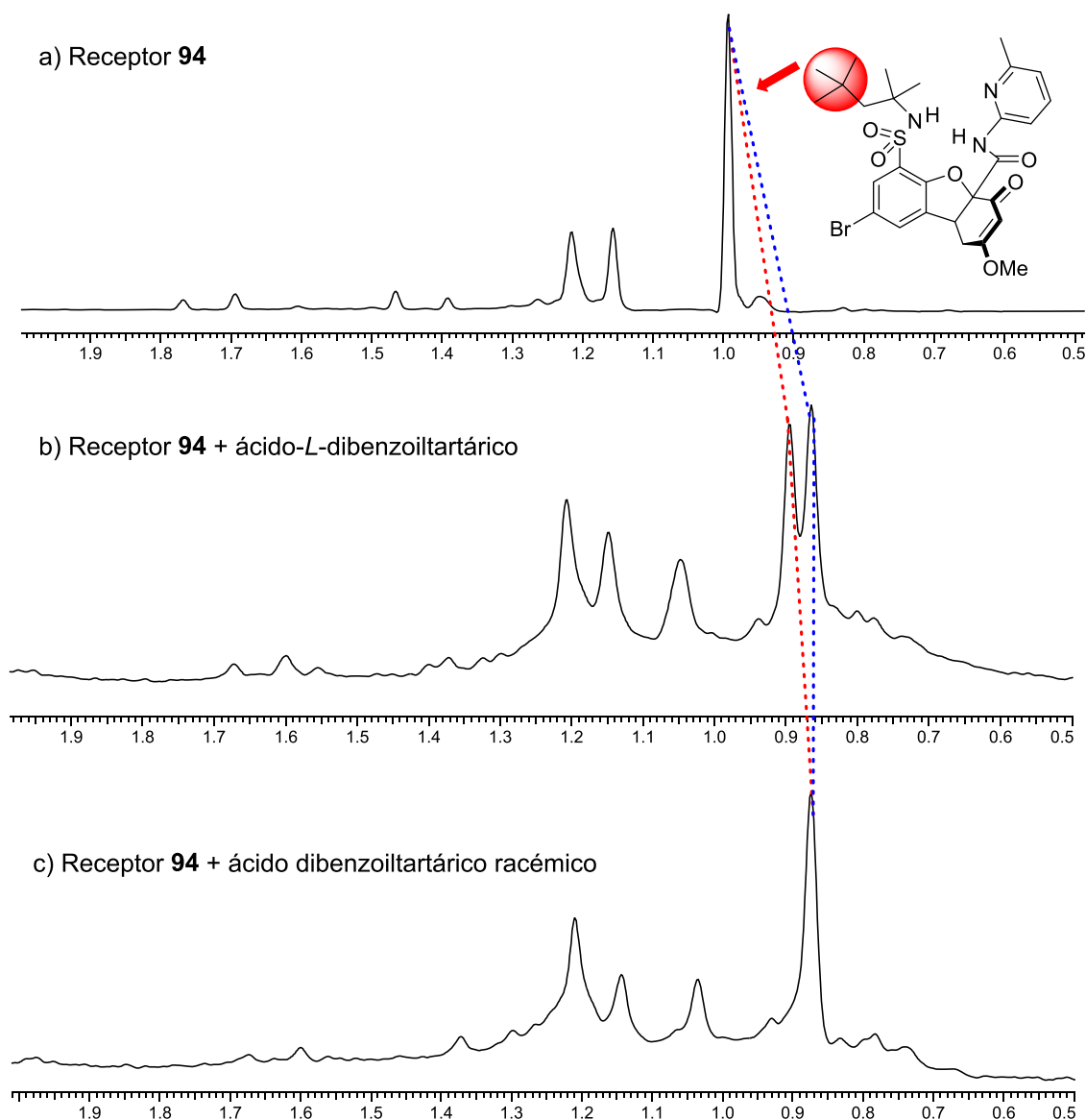


Figura 5.56. Espectros de RMN ^1H entre 0,5-2,0 ppm donde se aprecia el desdoblamiento del grupo *t*-butilo tras la adición de ácido-*L*-dibenzoiltartárico a saturación y cómo las señales se promedian con la adición de ácido dibenzoiltartárico racémico.

Por último, y antes de llevar a cabo la resolución del receptor **94** racémico, decidimos comprobar el efecto cooperativo del NH de la sulfonamida y el NH de la amida. Para ello, utilizamos el receptor **95**, que carece de la sulfonamida y, por tanto, del agujero oxianiónico. La valoración competitiva con ácido *L*-dibenzoiltartárico arrojó un valor para la constante de sólo 0,8, frente al 3,2 del receptor **94**. De igual forma, las valoraciones de este receptor con la amida **102** y la tiourea **114** apenas produjeron desdoblamiento de las señales. Por tanto, parece ser que sí es necesaria la presencia del NH de la sulfonamida del receptor para que exista reconocimiento enantioselectivo.

5.2.6. Resolución de la mezcla racémica del receptor 94

Tras estudiar las posibilidades de varios huéspedes en la separación de la mezcla racémica del receptor **94** mediante valoraciones por RMN ^1H , realizamos una selección de los compuestos más prometedores para llevar a cabo un estudio de la resolución de la mezcla racémica del receptor **94** por cromatografía preparativa mediante placas impregnadas con gel de sílice.

Hay que tener en cuenta que el huésped, además de presentar reconocimiento enantioselectivo, debe ser soluble en el disolvente en el que se va a llevar a cabo la cromatografía. La elección de estos disolventes está limitada por su polaridad, de tal forma que disolventes muy polares, que compiten fuertemente por los enlaces de hidrógeno, rompen los asociados, imposibilitando así la resolución de los enantiómeros del receptor. En la práctica, el disolvente que deseamos utilizar es cloroformo o cloruro de metileno ya que, en éstos, tenemos la garantía de que se forman los asociados (como sabemos del estudio que hemos llevado a cabo en CDCl_3 con anterioridad por RMN ^1H). En el caso de receptores que no se pueden eluir con los disolventes citados, se puede recurrir a añadir una pequeña cantidad de éter o acetato de etilo, pero hemos preferido evitar estos disolventes aunque ello conlleve tener que eluir varias veces las placas de cromatografía.

Abordamos el estudio impregnando placas de cromatografía como se indicó en la figura 5.47. Inicialmente comenzamos utilizando una disolución del huésped al 1 % en CH_2Cl_2 , a la que se adiciona la cantidad necesaria de metanol para conseguir la disolución total del huésped (el eluyente en el que se impregna la placa es irrelevante porque se evapora antes de llevar a cabo la cromatografía). Los huéspedes que seleccionamos para este primer estudio aparecen descritos en la figura 5.57.

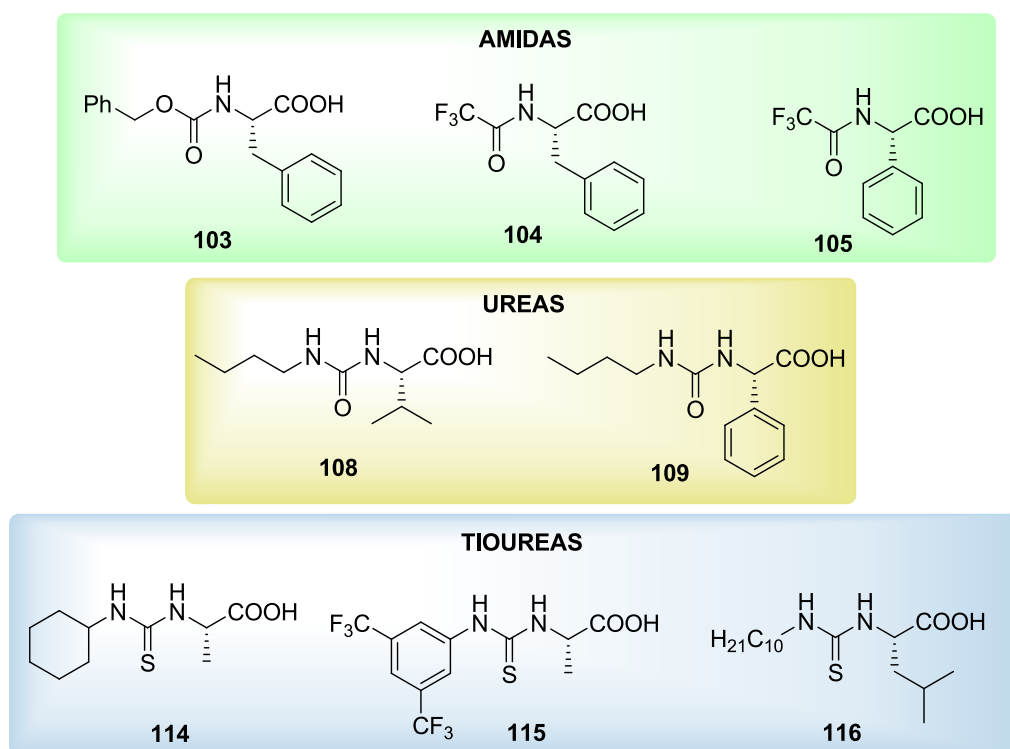


Figura 5.57. Huéspedes estudiados en la resolución de la mezcla racémica del receptor **94**.

Ninguno de los huéspedes mostrados en la figura 5.57 condujo, bajo estas condiciones, a una separación satisfactoria de los enantiómeros del receptor. Es posible que el receptor no presente una afinidad suficiente por estos huéspedes con respecto a la sílice de la fase estacionaria. Por este motivo, pasamos a incrementar la concentración de huésped en la disolución en la que se impregna la placa hasta el 2,5-10 % según el huésped empleado. En estas condiciones se estudió una nueva selección de huéspedes que se muestra en la figura 5.58.

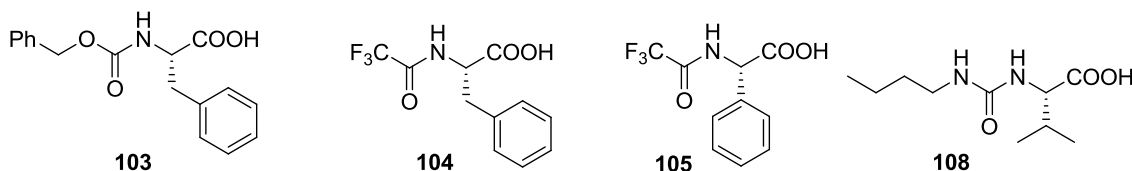


Figura 5.58. Selección de huéspedes estudiados en concentración del 2,5-10 %.

Los únicos compuestos que permitieron llevar a cabo una separación satisfactoria de los dos enantiómeros del receptor fueron el benziloxycarbonil derivado de la *L*-fenilalanina **103** y el trifluoroacetato de la *L*-fenilalanina **104**. La figura 5.59 muestra unas fotografías de las cromatografías en capa fina correspondientes a la separación del receptor **94** con los huéspedes anteriores.

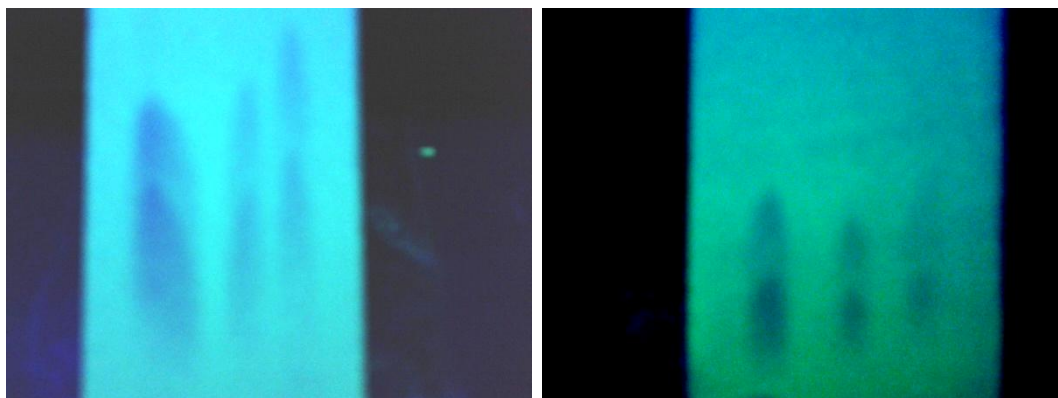


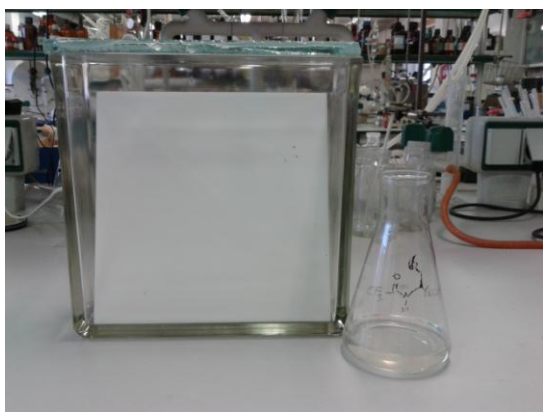
Figura 5.59. Cromatografías en capa fina de la mezcla racémica del receptor **94**, impregnadas con Cbz-L-Phe **103** (izda) y el trifluoroacetato de L-Phe **104** (dcha).

Puede resultar sorprendente que los dos huéspedes anteriores, que no presentan los mejores reconocimientos enantioselectivos obtenidos por RMN ^1H (constantes de 1,7 para el Cbz de la fenilalanina **103** y de 2,2 para el trifluoroacetato **104**) hayan sido los que han generado los mejores resultados en la práctica. Varios son los motivos que explican este comportamiento. El primero de ellos es que los huéspedes que absorben fuertemente en el ultravioleta impiden el revelado de las placas por fluorescencia, que es el método ideal cuando las placas presentan una elevada concentración de huésped. Éste es el caso de la ciclohexiltiourea de *L*-alanina **114**, que presentaba la mejor constante competitiva ($K = 6,6$). Las placas de cromatografía no producían fluorescencia alguna bajo la luz ultravioleta y otros medios de revelado, como ácido sulfúrico/vainillina, ácido sulfúrico/anisaldehído, permanganato potásico, ácido fosfomolibdico o yodo, no permiten diferenciar la zona del

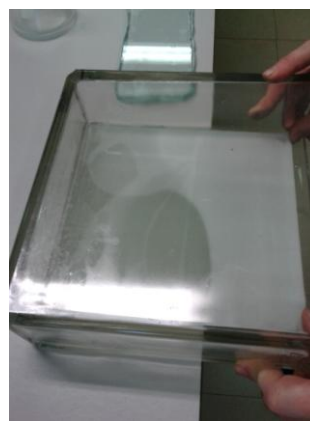
receptor sobre el fondo coloreado del huésped. Otros huéspedes que presentan más enlaces de hidrógeno como las ureas, y que deberían por ello presentar una mayor afinidad por el receptor, se asocian también más fuertemente a la sílice y este efecto dificulta la elución por el huésped que es la responsable de provocar la separación de las manchas.

En consecuencia, para llevar a cabo la separación de los enantiómeros del receptor a escala preparativa, tendríamos que decidir entre el benciloxicarbonil **103** y el trifluoroacetato **104** derivado de *L*-fenilalanina. De estos dos huéspedes elegimos el trifluoroacetato, porque con una cantidad mucho menor permite una resolución equivalente (1,5 % del trifluoroacetato frente al 5 % de Cbz-*L*-Phe). Además, el trifluoroacetato de *L*-fenilalanina **104** presenta una absorción en ultravioleta menor que la de Cbz-*L*-Phe, lo que facilita el revelado de las placas.

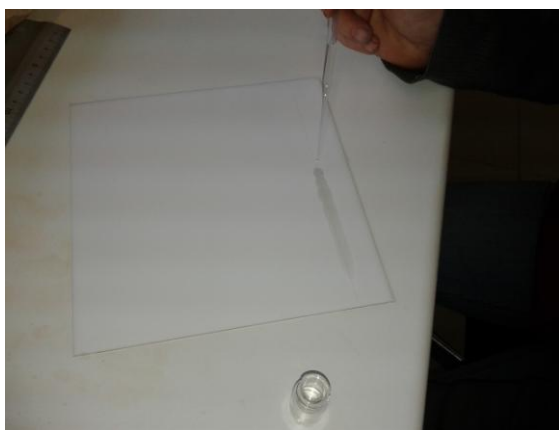
Para llevar a cabo la resolución preparativa de la mezcla racémica del receptor **94** se eluyó una placa preparativa con una disolución al 1,5 % del trifluoroacetato de *L*-Phe en CH₂Cl₂. Para ello, en primer lugar se preparó la disolución (figura 5.60.a) y se impregnó la placa con la misma (figura 5.60.b). Una vez evaporado el CH₂Cl₂, se cargó la placa con una disolución de 20 mg de receptor en 2.0 mL de CH₂Cl₂ (figura 5.60.c). A continuación, la placa se eluyó en cloruro de metileno (figura 5.60.d). Mediante revelado con una lámpara ultravioleta pudo seguirse la evolución de la elución (figura 5.60.e-h). Después, bajo la lámpara ultravioleta, se delimitó con un lapicero cada una de las manchas (figura 5.60.i) y se rascaron con una espátula (figura 5.60.j-k). Dicha sílice se introdujo en una columna con gel de sílice (figura 5.60.l) y se hizo pasar AcOEt, eluyéndose el complejo, a continuación se lavó con NaHCO₃ acuoso para romper el asociado, se decantó, secó y evaporó para obtener los enantiómeros libres del receptor **94**. La figura 5.60 muestra varias fotografías de este proceso además de la evolución de las franjas correspondientes a los dos enantiómeros del receptor **94**.



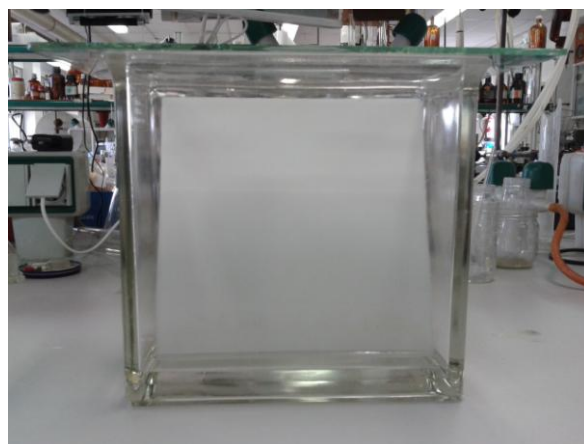
(a)



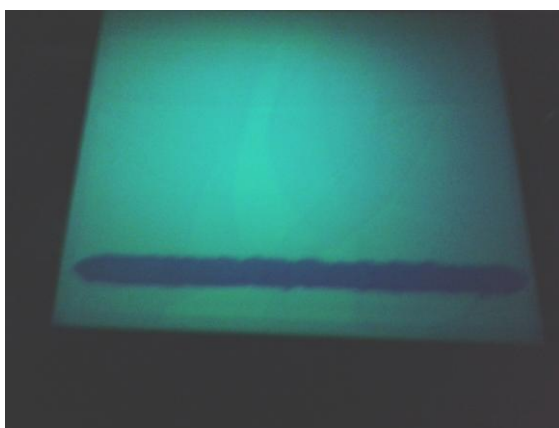
(b)



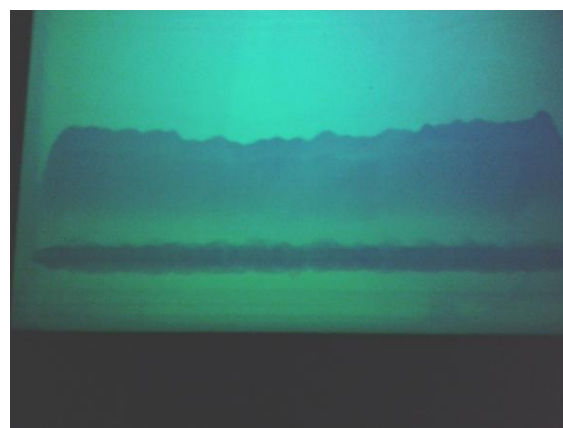
(c)



(d)

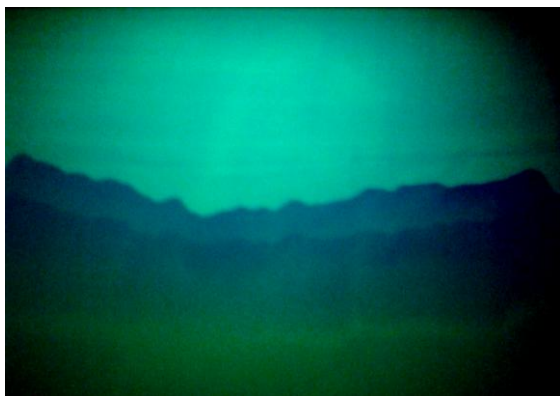


(e)



(f)

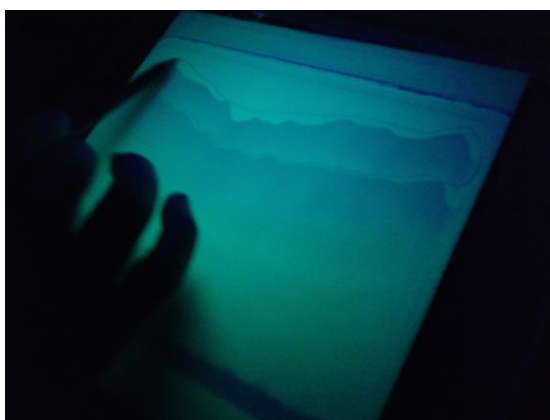
Figura 5.60. Separación de los enantiómeros del receptor **94** mediante cromatografía de gel de sílice impregnada con el trifluoroacetato de L-Phe **104** en una placa preparativa.



(g)



(h)



(i)



(j)



(k)



(l)

Figura 5.60 (continuación). Separación de los enantiómeros del receptor **94** mediante cromatografía de gel de sílice impregnada con el trifluoroacetato de L-Phe **104** en una placa preparativa.

De esta manera se separaron los dos enantiómeros, obteniéndose 8,2 mg del enantiómero del receptor **94** que origina el complejo fuerte ($[\alpha]_D^{20} = -61,1$ ($c = 0,82$; CHCl_3)) y 7,3 mg del enantiómero del receptor **94** que genera el complejo débil ($[\alpha]_D^{20} = +58,8$ ($c = 0,73$; CHCl_3)).

Una vez separados los enantiómeros medimos la constante de asociación absoluta del enantiómero del receptor que forma el complejo más estable con el trifluoroacetato de *L*-fenilalanina. Esta constante de asociación se midió por el procedimiento habitual, utilizando una concentración conocida del receptor **94** en deuterocloroformo, adicionando cantidades crecientes del huésped. Una vez registrados los espectros de RMN se utilizó la señal del *t*-butilo del receptor para calcular la constante de asociación. La representación gráfica de la variación del desplazamiento químico del *t*-butilo respecto a los equivalentes de huésped adicionado permite obtener, utilizando un programa que tiene en cuenta el efecto de dilución, el valor de 6700 M^{-1} . Con este dato, y conociendo la constante de asociación relativa entre los dos enantiómeros del receptor ($K = 2,2$), obtenemos una constante absoluta de 3350 M^{-1} para el asociado más débil.

Estos valores encajan bastante bien dentro del rango de valores que esperamos para la constante de asociación, si tenemos en cuenta que la constante absoluta con ácido acético es de 360 M^{-1} , y que el enlace de hidrógeno del NH del trifluoroacetil aminoácido incrementa la constante de asociación en un factor alrededor de 14.

5.2.7. Estructura de los complejos

Disponemos de una gran cantidad de datos de RMN para discutir la posible geometría de estos complejos. Los movimientos que experimentan las señales de los receptores enantioméricos varían notablemente en función de los huéspedes utilizados, lo que dificulta mucho la interpretación, pero es posible hacer varias generalizaciones.

1.- La formación de los asociados con huéspedes ácidos provoca desapantallamientos en las señales aromáticas de la amidopiridina, siendo en general el triplete, la señal que experimenta el mayor movimiento.

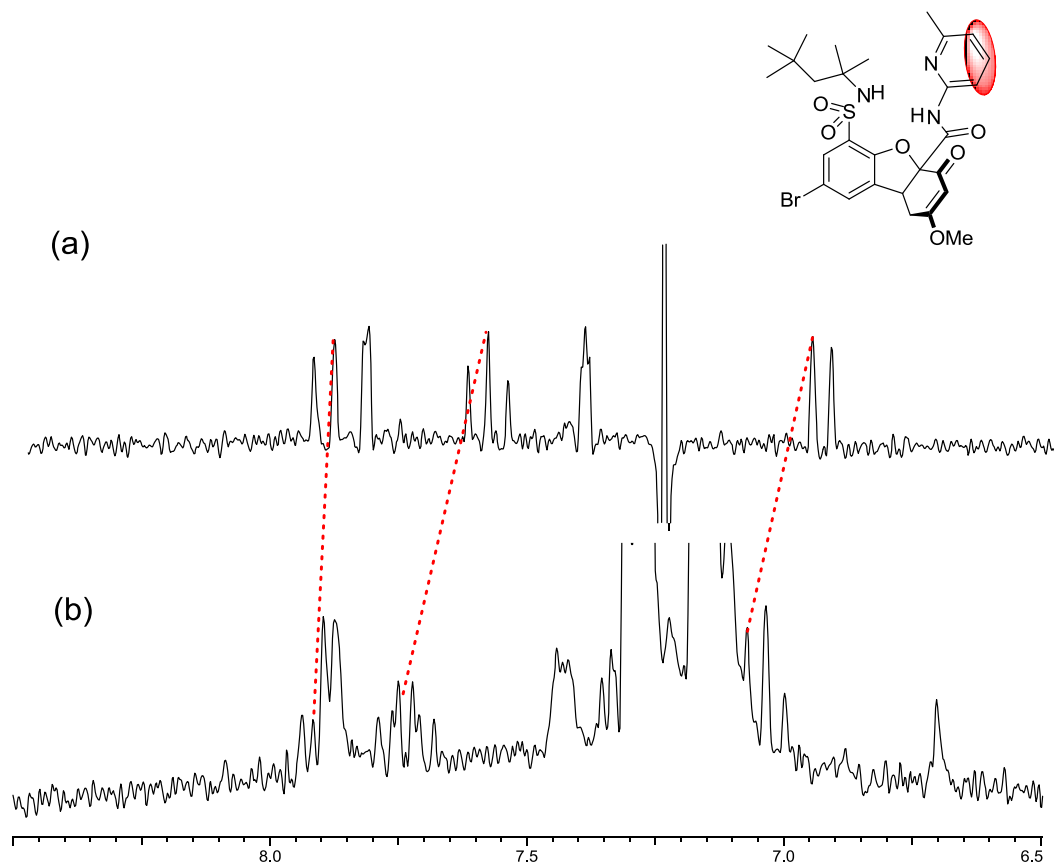


Figura 5.61. Señales aromáticas de la amidopiridina antes (a) y después (b) de la adición del trifluoroacetato de L-Phe **104**.

Es especialmente fácil de visualizar el movimiento del metilo de la amidopiridina, que en el complejo fuerte se mueve a campos bajos desde 2,48 ppm hasta 2,54 ppm, mientras que en el complejo débil acaba en 2,44 ppm.

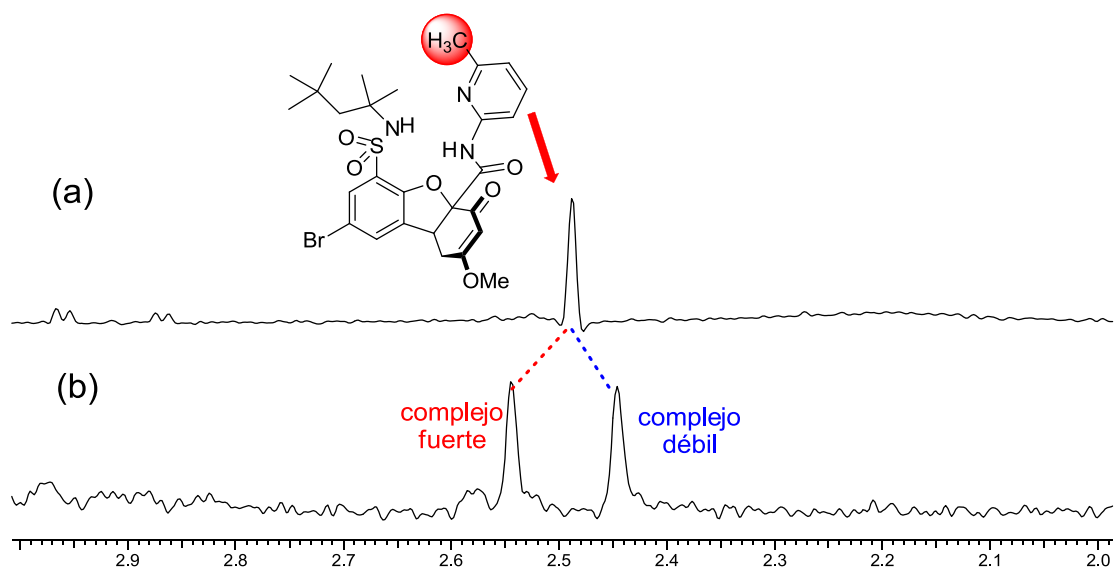


Figura 5.62. Señales del metilo de la amidopiridina antes (a) y después (b) de la adición del trifluoroacetato de L-Phe **104**.

2.- La adición de huéspedes tiene como consecuencia producir un fuerte desapantallamiento de los NHs del receptor. Por ejemplo, en el caso de la valoración con el trifluoroacetato de L-Phe **104**, el NH de la sulfonamida comienza a 5,87 ppm y la adición del huésped lo desdobra, acabando un enantiómero a 6,77 ppm y el otro a 7,21 ppm. Este hecho confirma la participación de los NHs en el agujero oxaniónico donde, debido a la proximidad de los pares de electrones no enlazantes del carbonilo del ácido, experimentan un fuerte desapantallamiento.

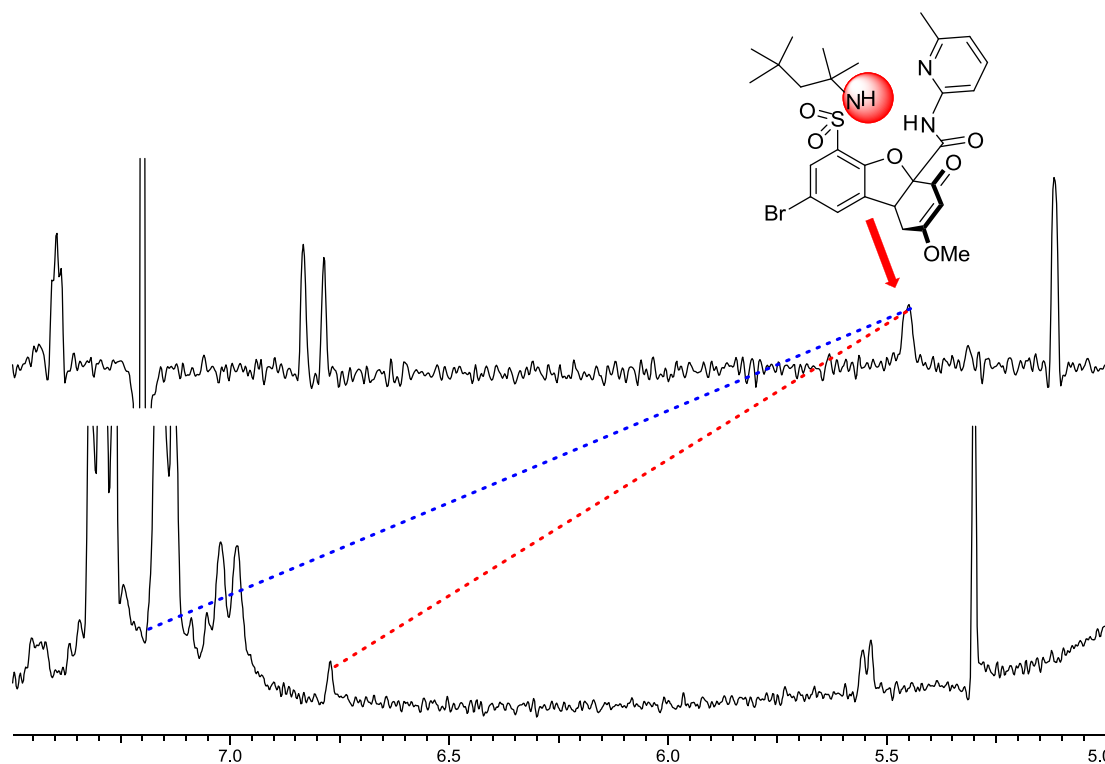


Figura 5.63. NHs del receptor **94** antes y después de la adición de trifluoroacetato de L-Phe **104**.

3.- La adición de un huésped sencillo como ácido acético produce un pequeño apantallamiento del *t*-butilo. Este apantallamiento se puede explicar porque el *t*-butilo queda parcialmente dentro del cono de apantallamiento del carbonilo del huésped. Las demás señales se apantallan también aunque su apantallamiento sea menos significativo.

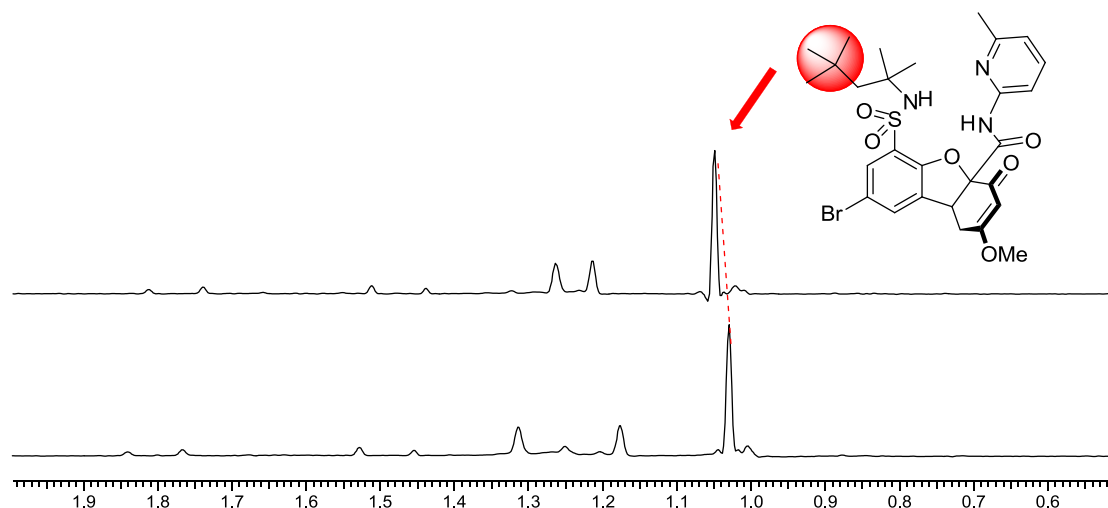


Figura 5.64. Leve apantallamiento experimentado por el grupo *t*-butilo del receptor **94** tras la adición de ácido acético.

4.- Huéspedes como el ácido *L*-láctico, que solo presentan un único grupo carboxilo en su estructura, apantallan ligeramente el grupo *t*-butilo (de 1,04 a 0,97 ppm) provocando un pequeño desdoblamiento (0,01 ppm).

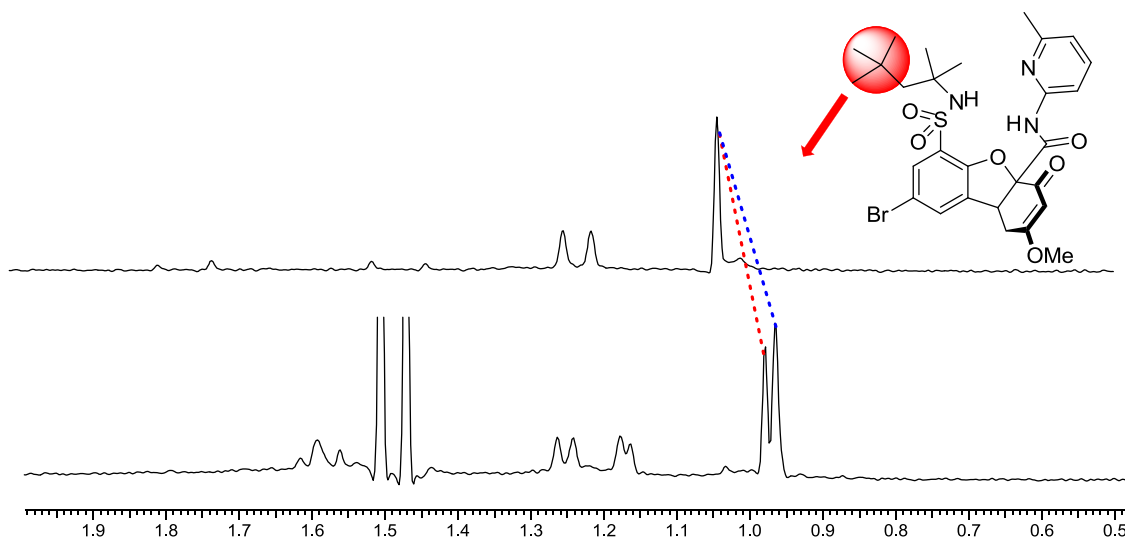


Figura 5.65. Apantallamiento experimentado por el grupo *t*-butilo del receptor **94** tras la adición de ácido *L*-láctico.

5.- Los huéspedes derivados de aminoácidos que presentan el grupo amino acilado (amidas, sulfonamidas, ureas y tioureas) generan fuertes desdoblamientos en las señales del *t*-butilo del receptor. El apantallamiento que sufre en el complejo débil corresponde esencialmente a la contribución del ácido carboxílico; en el complejo fuerte, en cambio, el apantallamiento es mucho mayor, llegando en el caso de la bis(trifluorometil)fenilurea de la *L*-fenilalanina **113**, por debajo de 0,75 ppm ($\Delta\delta = 0,29$ ppm). Este fuerte apantallamiento en los complejos fuertes no depende de la cadena lateral del aminoácido, por lo que creemos que es debido al grupo carbonilo de la urea. Otros ejemplos se pueden ver en una amida como la del trifluoroacetato

de la *L*-fenilalanina **104** en la que el *t*-butilo del receptor se apantalla 0,18 ppm, o en el caso de un carbamoilo como el de la Cbz-*L*-Phe, donde el apantallamiento es de 0,16 ppm.

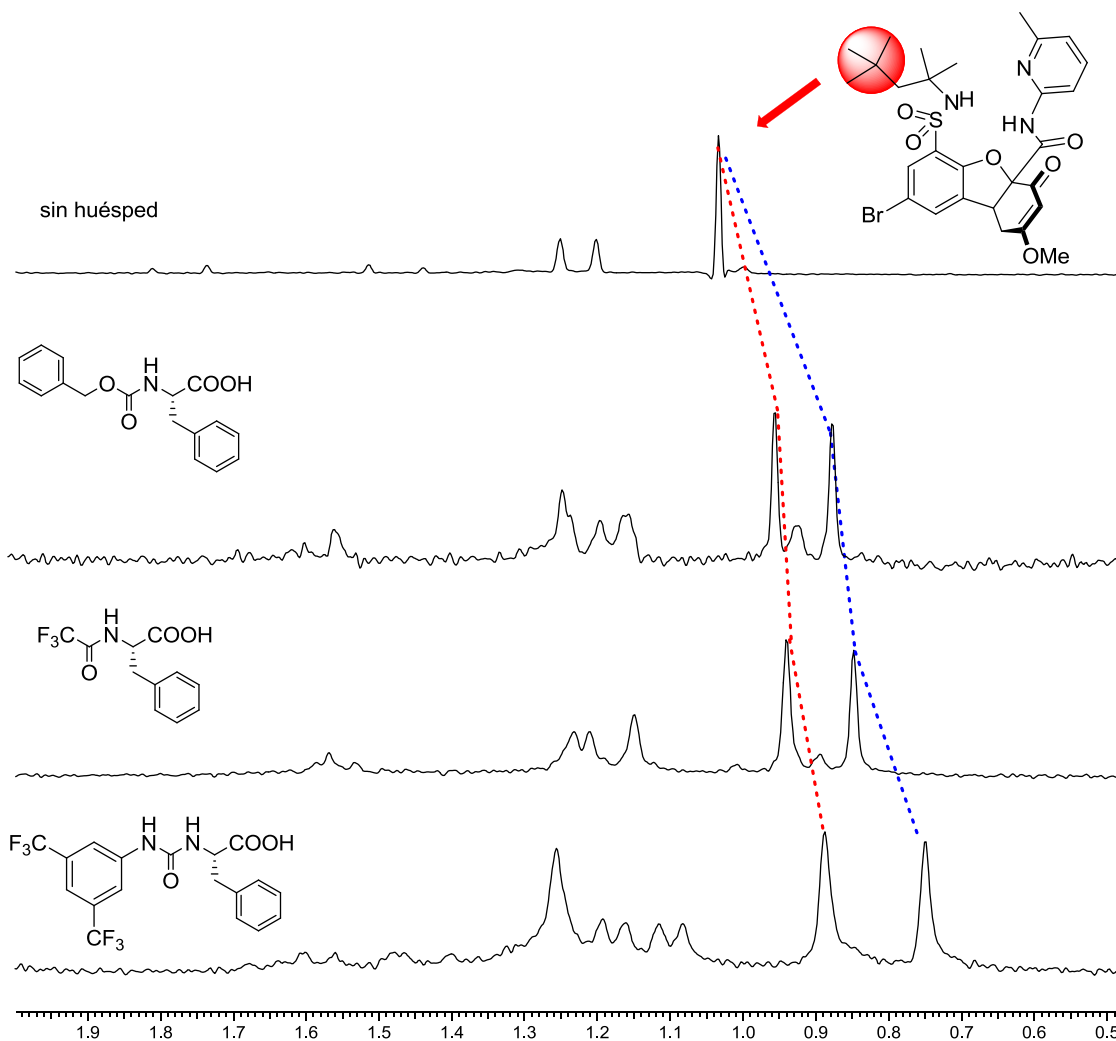


Figura 5.66. Desdoblamiento experimentado por el grupo *t*-butilo del receptor **94** tras la adición de Cbz-*L*-Phe **103**, trifluoroacetato de *L*-Phe **104** y bis(trifluorometil)fenilurea de *L*-Phe **113**.

Las generalizaciones anteriores nos han permitido proponer las estructuras que se muestran en la figura 5.67 para los asociados fuerte y débil del receptor **94** con acil derivados de aminoácidos.

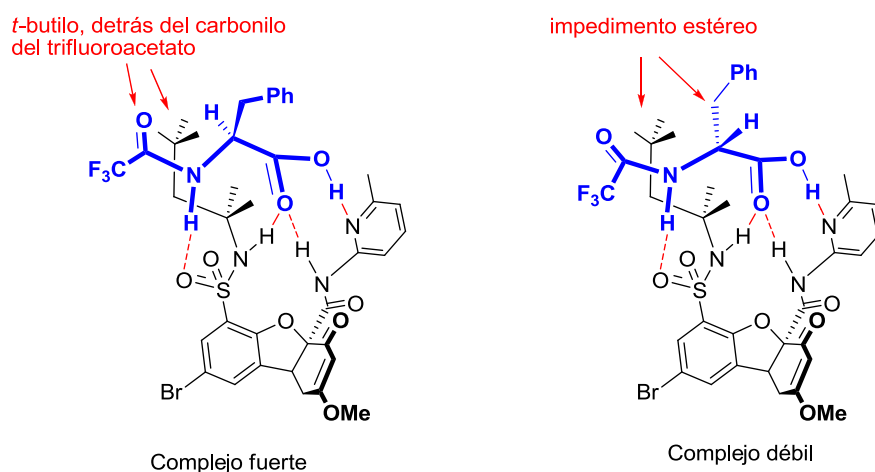


Figura 5.67. Estructuras propuestas para los asociados fuerte y débil del receptor **94** con el trifluoroacetato de L-fenilalanina **104**.

En cuanto a la geometría del huésped, suponemos que adopta una conformación compatible con los gráficos de Ramachandran,²⁰⁶ de tal forma que establece un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la posición alfa del aminoácido y su carbonilo, que asumimos que debe ser la más estable.

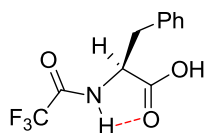


Figura 5.68. Geometría del trifluoroacetato de L-fenilalanina **104**, de acuerdo a los gráficos de Ramachandran.

Las estructuras que hemos propuesto están de acuerdo con las generalizaciones vistas anteriormente. Así, el grupo carboxilo del huésped forma un fuerte enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la amidopiridina. Este enlace produce un efecto atractor de electrones, que hace que la piridina pierda carga, mostrando señales más desapantalladas.

El ácido carboxílico se coloca en el agujero oxaniónico, justificando el desapantallamiento que experimentan los NHs del receptor, y que se observa en la segunda generalización.

La posición del carboxilo del huésped justifica el pequeño apantallamiento que experimenta el grupo *t*-butilo del receptor, citado en la tercera generalización.

La cuarta y la quinta generalización son la clave para comprender las distintas estructuras que muestran los complejos fuerte y débil. En el complejo fuerte, el carbonilo de amida se coloca paralelo al *t*-butilo del receptor, de manera que este último grupo se posiciona en su cono de apantallamiento, explicando el efecto que se muestra en la generalización quinta. El protón de la posición alfa quedaría próximo al *t*-butilo, mientras que la cadena lateral del aminoácido apuntaría en la dirección contraria del espacio.

²⁰⁶ Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasisekharan, V. *J. Mol. Biol.* **1963**, *7*, 95-99.

Si en el complejo fuerte se intercambia el hidrógeno de la posición alfa con la cadena lateral se habría producido tensión estérica entre esta última y el grupo *t*-butilo; por este motivo, en el complejo débil, el grupo carbonilo de amida del huésped se aleja del *t*-butilo, de manera que pueda generarse espacio para alojar la cadena lateral. En esta nueva geometría, el huésped adopta una conformación en la que el NH de la posición alfa se aleja del carbonilo del aminoácido, perdiéndose así una cierta cantidad de energía que explica la enantioselectividad de este receptor.

Para confirmar que las geometrías propuestas para los asociados del receptor **94** con derivados de aminoácidos son correctas nos planteamos la realización de experimentos Overhauser con los complejos. Como huésped se eligió el trifluoroacetato de *L*-fenilalanina **104**, debido a que había producido buenos resultados.

En la estructura propuesta para el complejo fuerte se encuentran próximos el protón de la posición alfa del aminoácido y el grupo *t*-butilo, por lo que cabe esperar un efecto Overhauser entre estos dos grupos. Por otra parte, en el complejo débil la situación es la opuesta, y el efecto Overhauser tendría que mostrarse entre la cadena lateral y el grupo *t*-butilo. Se llevó a cabo una correlación bidimensional ROESY con el complejo fuerte, en la que se pudo observar la presencia del efecto Overhauser esperado entre el protón de la posición alfa y el *t*-butilo.

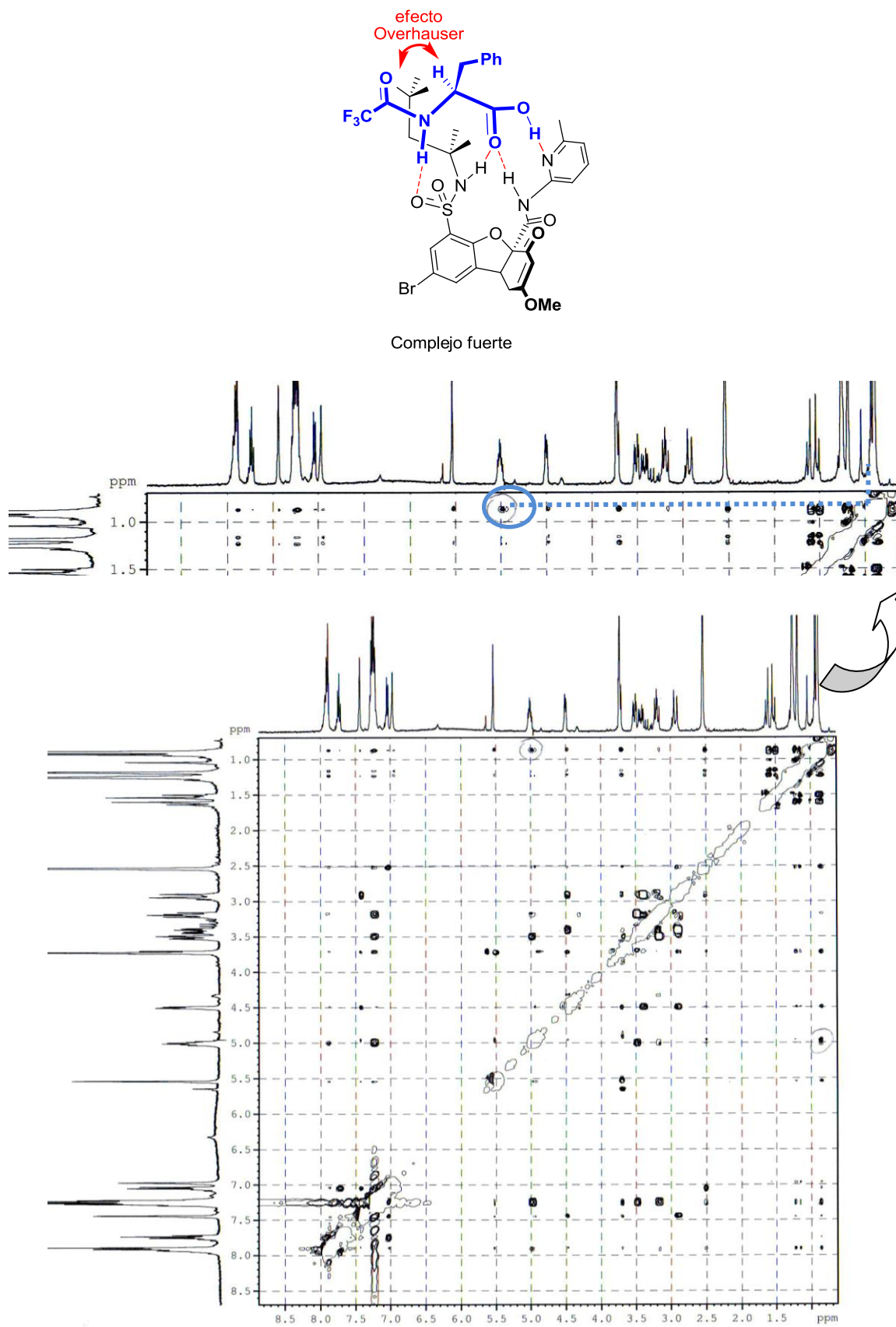


Figura 5.69. Espectro ROESY del complejo fuerte formado entre el (-)-receptor **94** y trifluoroacetato de L-Phe.

Una vez conocidas las correlaciones del asociado más estable, las del complejo débil se estudiaron en la mezcla racémica de forma que se pudiese llevar a cabo un comparación directa entre las intensidades de los efectos Overhauser de ambos complejos.

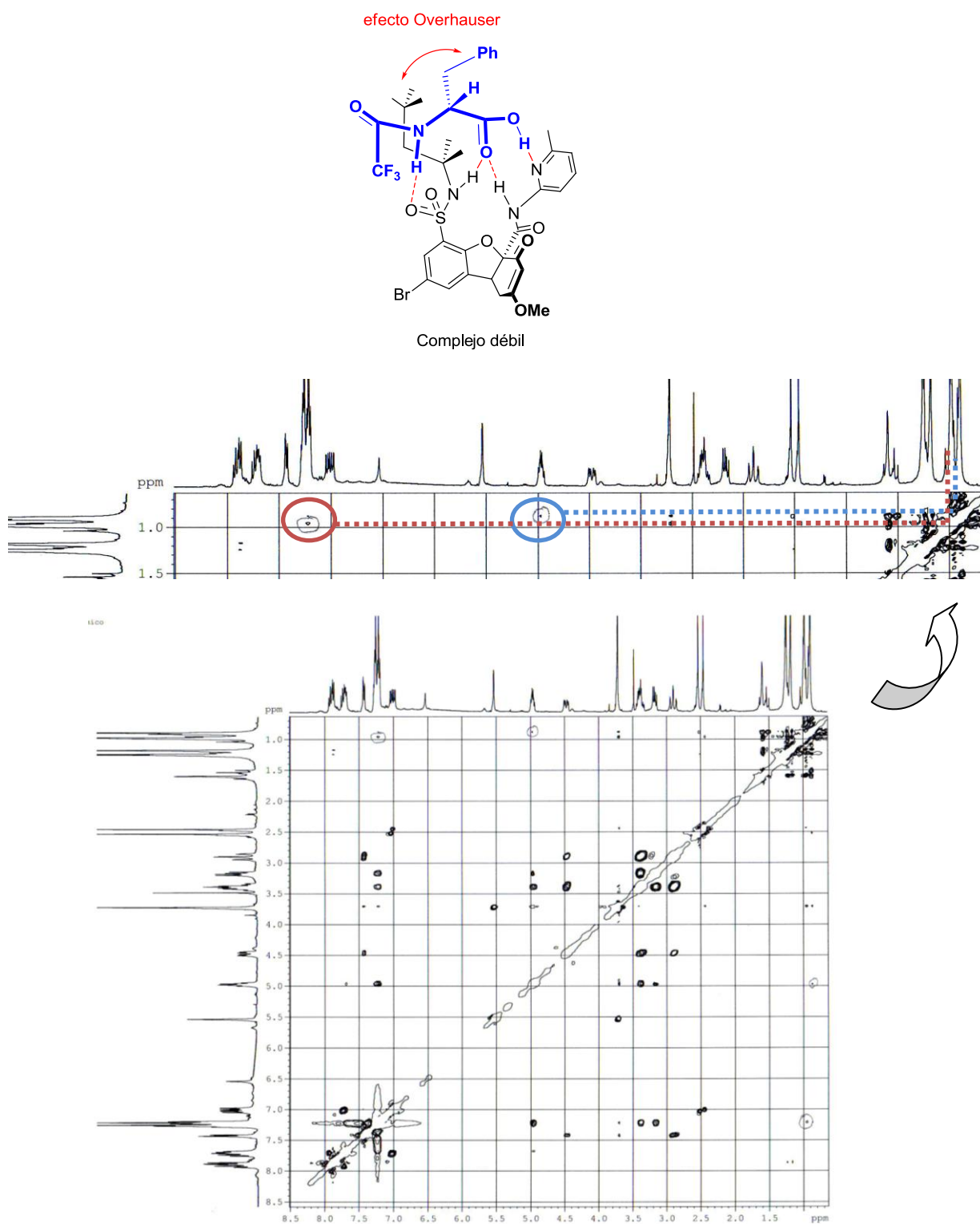


Figura 5.70. Espectro ROESY de la mezcla de complejos fuerte y débil obtenida entre el receptor **94** racémico y trifluoroacetato de L-Phe **104**.

En la figura 5.69 puede verse como en el complejo débil el anillo aromático de la cadena lateral de la fenilalanina se encuentra próximo al *t*-butilo, puesto que aparece la correlación correspondiente que está ausente en el asociado fuerte. En cambio, este asociado débil no muestra correlación entre el *t*-octilo y el protón alfa, correlación que sí está presente en el asociado más estable. De esta manera podemos establecer unívocamente la configuración del receptor que forma el asociado más estable con el trifluoroacetato de la *L*-fenilalanina **104**, quedando ésta como 4aR y 9bS.

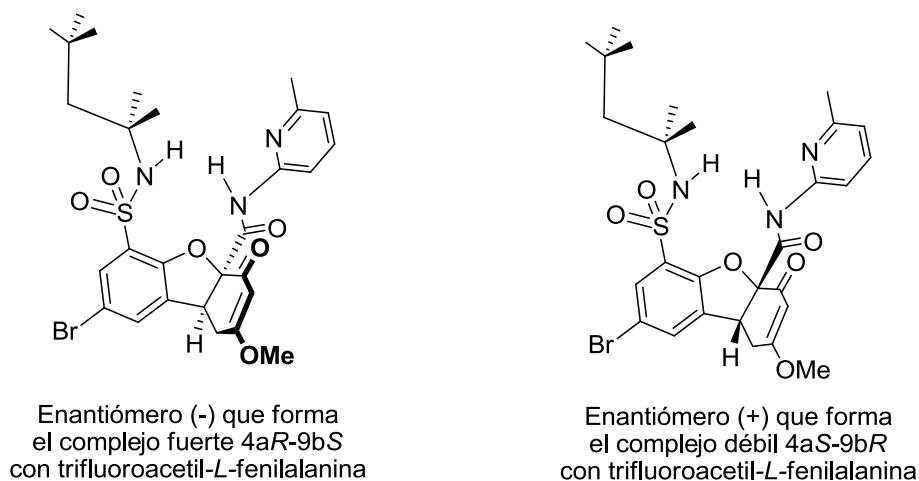


Figura 5.71. Configuración absoluta de los enantiómeros del receptor **94**.

Para apoyar teóricamente las estructuras anteriormente propuestas llevamos a cabo un estudio de modelización molecular.²⁰⁷ En la figura 5.71 se muestra la geometría de los complejos del receptor **94** con trifluoroacetato de *L* y *D* fenilalanina, respectivamente.

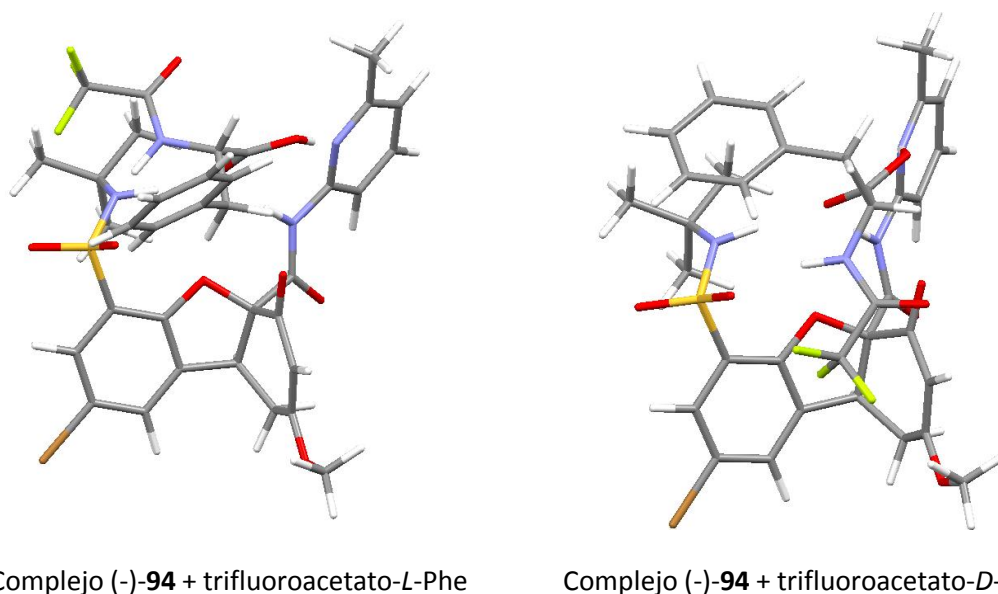


Figura 5.72. Estudios de modelización molecular del receptor **103** y trifluoroacetato de *L*-Phe **104** (B3LYP/6-31G**).

²⁰⁷ Modelizaciones realizadas por el Dr. Luis Simón Rubio.

El procedimiento descrito anteriormente permite obtener pequeñas cantidades del receptor **94** enantioméricamente puro, pero no su obtención a gran escala, por lo que preferimos continuar el trabajo buscando un receptor similar, pero que se pudiese separar con una mayor facilidad.

5.3. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha conseguido sintetizar con éxito un receptor tripodal que posee en su estructura un agujero oxianiónico, además de llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica del mismo haciendo uso de sus propiedades supramoleculares.

Como esqueleto base se ha utilizado un derivado de benzofurano. Para su preparación ha sido necesario optimizar los diferentes pasos de la síntesis con el objetivo de crear un receptor tridimensional. Éste ha sido adecuadamente funcionalizado con una sulfonamida y una aminopiridina que permiten llevar a cabo la asociación de derivados de aminoácidos mediante un modelo de tres puntos, que debería ser suficiente para llevar a cabo la resolución de mezclas racémicas de derivados de aminoácidos.

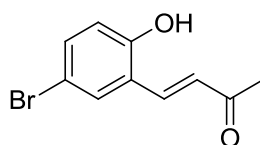
La síntesis del receptor genera una mezcla racémica que es necesario separar para poder utilizar dicho receptor en el reconocimiento molecular de mezclas racémicas de compuestos. Para ello, hemos sintetizado diversos derivados de aminoácidos con el objetivo de seleccionar el que ofreciera las mejores características para su separación, siendo el trifluoroacetato de *L*-fenilalanina el elegido para impregnar una placa preparativa de gel de sílice y llevar a cabo la separación de la mezcla racémica del receptor.

Por último, se ha justificado la geometría de los complejos con dicho huésped, que permite la separación de los enantiómeros del receptor.

5.4. EXPERIMENTAL

Síntesis de los receptores

- (E)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona (**86**)



Sobre una disolución de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (290 g; 1,44 mol) en 1,4 L de acetona, se deja gotear desde un embudo de adición una disolución acuosa de NaOH 1,2 M. Una vez terminada la adición, se mantiene la agitación magnética durante 1 hora. A continuación, se añade la mezcla de reacción sobre HCl concentrado y hielos, observándose la aparición de un sólido. El sólido obtenido se filtra y se deja secar a temperatura ambiente, obteniéndose 350 g del producto deseado **86** con un rendimiento del 84 %.

P. f.: 148-149 °C.

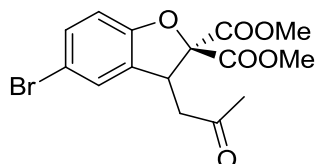
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,29 (s, 3H,); 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,37 (dd, $J = 2,5$ y 8,7 Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm): 27,6 (CH $_3$); 110,7 (C); 118,3 (CH); 123,3 (C); 127,8 (CH); 130,6 (CH); 133,8 (CH); 136,7 (CH); 156,1 (C); 198,0 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3054; 2373; 2347; 1628; 1593; 1259; 748.

HRMS (ESI): 240,9865 (M + H) $^+$, calculado para C $_{10}$ H $_{10}$ O $_2$ Br 240,9859.

- 5-Bromo-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (**88**)



En un matraz de fondo redondo se añade la chalcona **86** (160 g; 0,66 mol), cloromalonato de dimetilo (200 mL; 1,16 mol),²⁰⁸ K $_2$ CO $_3$ (170 g; 1,23 mol) y DMF (590 mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, controlando el progreso de

²⁰⁸ Babu, G. R.; Rajesh, T.; Nagarjuna, R.; Krishna, A. V. G.; Madhusudhan, G. *Der Pharma Chemica* **2011**, 3, 437-442.

la misma por RMN ¹H. Una vez completada la reacción, se vierte sobre una mezcla de agua, hielos, hexano, éter y HCl concentrado, agitando y se observa la aparición de un precipitado. El sólido obtenido se filtra a vacío, se lava con agua y se deja secar. El producto se purifica por cristalización en MeOH, enfriando en baño de hielo. De esta forma, se aíslan 250 g del producto **88** puro con 66 % de rendimiento.

P. f.: 90-93 °C.

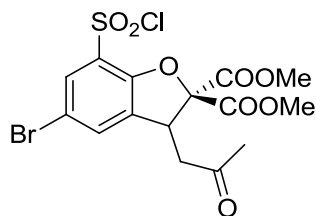
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,16 (s, 3H); 2,71 (dd, *J* = 8,9 y 18,0 Hz, 1H); 2,87 (dd, *J* = 4,9 y 18,0 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,68 (dd, *J* = 4,9 y 8,9 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 2,0 y 8,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 30,1 (CH₃); 43,0 (CH); 44,9 (CH₂); 53,2 (CH₃); 53,7 (CH₃); 91,9 (C); 111,6 (CH); 114,1 (C); 127,7 (CH); 130,5 (C); 131,8 (CH); 156,3 (C); 166,9 (C); 167,4 (C); 204,7 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3049; 1747; 1474; 1274; 1055; 743.

HRMS (ESI): 371,0131 (M + H)⁺, calculado para C₁₅H₁₆O₆Br 371,0125.

- 5-Bromo-7-(clorosulfonil)-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (**89**)



En un matraz de dos bocas equipado con un agitador magnético, termómetro de baja temperatura, embudo de adición y bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de tionilo (60 mL; 0,83 mol) y se enfría en baño de hielo con NaCl. Una vez que la temperatura se encuentra por debajo de 0 °C, se añade el intermedio **88** (30,3 g; 0,082 mol) y ácido clorosulfónico (60 mL; 0,90 mol) desde el embudo de adición, dejándolo gotear lentamente y controlando que la temperatura no sobrepase los 5 °C. Acabada la adición, la mezcla se mantiene a una temperatura de 5 °C durante 62 horas, controlando el progreso de la reacción por RMN ¹H. Una vez que la reacción ha terminado, se diluye con CH₂Cl₂ (200 mL) y se vierte poco a poco sobre CH₂Cl₂ y hielos, con agitación. A continuación se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente por evaporación a vacío, obteniéndose 37,0 g del producto como un vidrio con un rendimiento del 96 %.

P. f.: 124-126 °C.

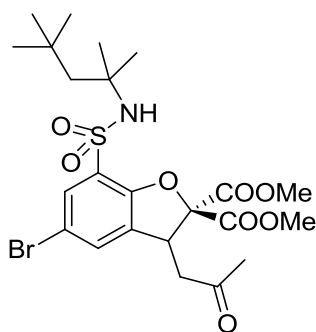
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,23 (s, 3H); 2,78 (dd, *J* = 9,4 y 18,3 Hz, 1H); 3,04 (dd, *J* = 4,1 y 18,3 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,75 (dd, *J* = 4,1 y 9,4 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 30,1 (CH₃); 42,7 (CH); 44,2 (CH₂); 53,7 (CH₃); 54,1 (CH₃); 93,2 (C); 113,9 (C); 127,2 (C); 129,5 (CH); 134,5 (C); 135,2 (CH); 153,8 (C); 165,5 (C); 166,2 (C); 204,6 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 2916, 2949, 2852, 1768, 1748, 1723, 1599, 1456, 1372, 1301, 1242, 1184, 1165, 1061.

HRMS (ESI): 485,9629 (M + NH₄)⁺, calculado para C₁₅H₁₈NO₈SClBr 485,9620.

- **5-Bromo-3-(2-oxopropil)-7-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)benzofuran-2,2(3*H*)-dicarboxilato de dimetilo (90)**



Sobre una disolución de *t*-octilamina (6,13 g; 47,4 mmol) y trietilamina (5,5 mL; 39,7 mmol) en 30 mL de AcOEt se añade una disolución del compuesto **89** (11,8 g; 25,1 mmol) en 80 mL de AcOEt y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo se añade sobre HCl 2 M (200 mL) con hielos, se decanta, se separa la fase orgánica, se seca y se evapora. El sólido obtenido puede purificarse por cristalización en AcOEt obteniéndose 5,3 g del compuesto deseado (38 % rendimiento).

P. f.: 138-140 °C.

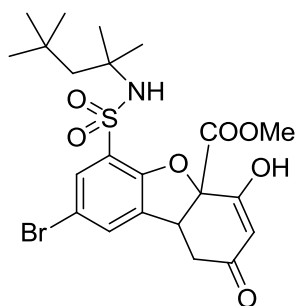
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,01 (s, 9H); 1,23 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,58 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H); 1,63 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,75 (dd, *J* = 8,7 Hz y 18,2 Hz, 1H); 2,96 (dd, *J* = 4,4 Hz y 18,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,69 (dd, *J* = 4,4 Hz y 8,7 Hz, 1H); 4,94 (s, NH); 7,33 (s, 1H); 7,76 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 29,1 (CH₃); 29,2 (CH₃); 30,0 (CH₃); 31,6 (CH₃); 32,9 (C); 42,8 (CH); 44,5 (CH₂); 53,4 (CH₃); 53,9 (CH₃); 54,7 (CH₂); 58,9 (C); 92,3 (C); 113,9 (C); 128,1 (C); 129,6 (CH); 131,4 (CH); 132,3 (C); 152,4 (C); 165,9 (C); 166,6 (C); 204,5 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3390, 3306, 2916, 2839, 1710, 1606, 1521, 1256, 1366, 1249, 1203, 1152.

HRMS (ESI): 579,1365 (M + NH₄)⁺, calculado para C₂₃H₃₆BrN₂O₈S 579,137379,1373.

- 8-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-6-(N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxilato de metilo (93)



Bajo atmósfera de argón se prepara una disolución de Na (1,0 g; 43,5 mmol) en 10 mL de MeOH (secado previamente: 50 mL de MeOH con 3,0 mL de ortoformiato de metilo y una gota de ácido metanosulfónico). Cuando el sodio está totalmente disuelto se enfría con un baño de hielo y se añade el compuesto **90** (3,8 g; 6,8 mmol). Se retira el baño de hielo y en unos minutos comienza a cristalizar un sólido color crema. Después de unos 30 minutos se añade sobre 100 mL de una disolución de HCl al 10 % v/v, obteniéndose 3,3 g con un rendimiento del 91 %.

P. f.: 124-126 °C.

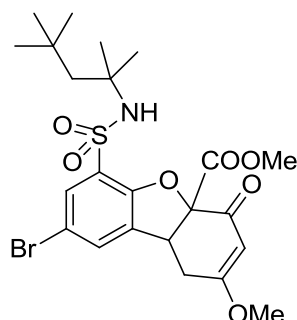
RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 0,90 (s, 9H); 1,02 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,38 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H); 1,50 (d, *J* = 13,7, 1H); 2,77 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H); 3,03 (d, *J* = 7,0 y 17,6 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,12 (m, 1H); 5,39 (s, 1H); 6,73 (s, NH); 7,58 (s, 1H); 7,62 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 28,5 (CH₃); 29,5 (CH₃); 31,4 (CH₃ x 3); 32,4 (CH₂); 41,6 (CH); 53,6 (CH₃); 54,5 (CH₂); 58,3 (C); 90,3 (C); 105,2 (CH); 113,9 (C); 127,8 (C); 130,0 (CH); 130,2 (CH); 132,9 (C); 151,9 (C); 168,9 (C), 171,3 (C); 179,2 (C); 188,7 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3410; 2949; 2929; 2845; 1768; 1625; 1450; 1379; 1327; 1255; 1203; 1158; 1087; 1035; 736.

HRMS (ESI): 547,1111 (M + NH₄)⁺, calculado para C₂₂H₃₂BrN₂O₇S 547,1108.

- 8-Bromo-2-metoxi-4-oxo-6-(N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxilato de metilo (91)



La ciclación se lleva a cabo del mismo modo que en el caso del compuesto anterior pero varía la forma de trabajar la misma. Para ello, para 2,7 g (4,8 mmol) de compuesto **90** inicial se prepara una disolución de ortoformiato de metilo (3,5 mL; 32,0 mmol) y ácido metanosulfónico (3,5 mL; 53,9 mmol) en MeOH seco (20 mL). Dicha disolución se enfría a -10 °C y sobre ella se añade la mezcla de reacción, a continuación se deja subir la temperatura a temperatura ambiente y se añade sobre 50 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 12 %. Se evapora el MeOH y el THF y se extrae con AcOEt, obteniéndose 2,2 g del compuesto deseado con un rendimiento del 84 %. Este compuesto se purificó por columna sobre gel de sílice con mezclas CH₂Cl₂-AcOEt como eluyentes, obteniéndose 0,9 g con un rendimiento final del 34 %.

P. f.: 175-177 °C.

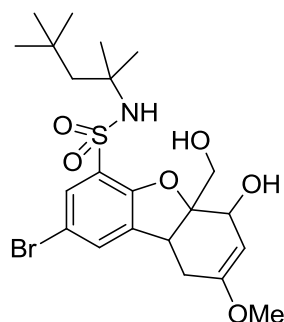
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,99 (s, 9H); 1,17 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,52 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H); 1,64 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H); 2,80 (dd, *J* = 3,2 y 18,2 Hz, 1H); 3,19 (dd, *J* = 7,4 y 18,2 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,19 (dd, *J* = 3,2 y 7,4 Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 5,52 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,73 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 28,9 (CH₂); 29,1 (CH₃); 29,4 (CH₃); 31,6 (CH₃ x 3); 31,6 (C); 42,1 (CH); 53,5 (CH₃); 54,4 (CH₂); 56,5 (CH₃); 59,1 (C); 89,6 (C); 102,3 (CH); 113,9 (C); 128,6 (C); 129,8 (CH); 129,9 (CH); 131,8 (C); 152,8 (C); 167,5 (C); 176,0 (C); 187,4 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3520; 3332; 3079; 2949; 2929; 2852; 1768; 1651; 1606; 1456; 1411; 1353; 1307; 1255; 1210; 1165; 1139; 1093; 1041; 983.

HRMS (ESI): 561,1264 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₃₄BrN₂O₇S 561,1265.

- 2-Bromo-6-hidroxi-5a-(hidroximetil)-8-metoxi-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-5a,6,9,9a-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4-sulfonamida (92)



Se disuelve el compuesto **91** (250 mg; 0,46 mmol) en MeOH (6 mL) y se añade NaBH₄ (34 mg; 0,90 mmol). La reacción puede seguirse por TLC, utilizando como eluyente CH₂Cl₂-AcOEt. Cuando la reacción ha finalizado, se diluye con AcOEt y se añaden 18 mL de NH₄Cl acuoso 0,6 M. Se decanta la fase orgánica, se seca y se evapora, obteniéndose 210 mg del compuesto **92**, que se purifica por cristalización en CH₂Cl₂, consiguiéndose 68 mg (29 % de rendimiento).

P. f.: 128-130 °C.

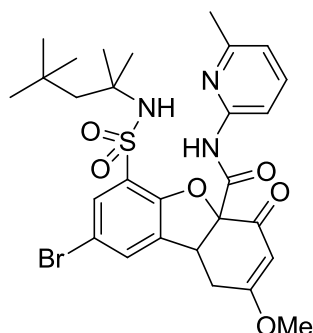
RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 1,05 (s, 9H); 1,14 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,50 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H); 1,70 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H); 2,36 (dd, *J* = 2,5 y 15,5 Hz, 1H); 2,53 (dd, *J* = 6,8 y 15,5 Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,78 (dd, *J* = 2,5 y 6,8 Hz, 1H); 3,85 (s, 2H); 4,46 (s, 1H); 4,58 (s, 1H); 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CD₃OD) δ (ppm): 29,4 (CH₃); 30,8 (CH₃); 32,2 (CH₃ x 3); 32,6 (C); 33,3 (CH₂); 42,7 (CH); 55,1(CH₃); 55,6 (CH₂); 58,8 (C); 64,9 (CH₂); 68,5 (CH); 96,7 (C); 98,7 (CH); 112,4 (C); 127,9 (C); 130,1 (CH); 132,4 (CH); 138,3 (C); 156,6 (C); 156,9 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3455, 3221, 3105, 3179, 2923, 2832, 2728, 2670, 1677, 1586, 1463, 1379, 1314, 1262, 1236, 1216, 1139, 1041, 892, 814, 736.

HRMS (ESI): 535,1471 (M + NH₄)⁺, calculado para C₂₂H₃₆BrN₂O₆S 535,1472.

- **8-Bromo-2-metoxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (94)**



En un matraz de fondo redondo equipado con septum y globo de argón se disuelve 2-amino-6-metilpiridina (5,0 g; 46,2 mmol) en THF anhidro (50 mL) y se añade una traza de 4,4'-bipiridina. El matraz se enfría a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añaden 35 mL de una disolución de BuLi en hexano (1,6 M; 0,87 mol) con agitación. Al comienzo de la adición la disolución cobra un color amarillo, puesto que todo el BuLi se emplea para retirar el protón del NH_2 de la aminopiridina. Al final de la adición la disolución cobra un color ligeramente rojizo (debido a la 4,4'-bipiridina), lo que indica que toda la aminopiridina se encuentra desprotonada. A continuación se añade el éster **93** (9,4 g; 17,7 mmol) y se agita hasta que se disuelva todo el sólido. La reacción puede seguirse por TLC. Después de una hora comienza a aparecer un precipitado. La reacción se añade sobre HCl 2 M y se extrae con acetato de etilo. Se decantan las fases, se añade Na_2SO_4 a la fase orgánica, se filtra y evapora, obteniéndose 5,9 g del compuesto deseado (55 % de rendimiento).

A continuación, sobre una disolución de ortoformiato de metilo (3,0 mL; 27 mmol) y cloruro de acetilo (350 μL ; 4,92 mmol) en 18 mL de MeOH y enfriando en baño de hielo se añade el enol anterior (2,38 g; 3,92 mmol) y se agita. La reacción se sigue por TLC (DCM-AcOEt 1:1). Se retira el baño de hielo y a los pocos minutos aparece un precipitado que corresponde al clorhidrato del compuesto **94**. El sólido así obtenido se filtra, obteniendo 1,0 g del compuesto **94** como clorhidrato. Al filtrado se le añade Na_2CO_3 sólido, se filtra el carbonato y se lava con más AcOEt. Esta disolución se deja en reposo durante 12 h apareciendo un precipitado, que corresponde al compuesto **94** neutro (700 mg). El clorhidrato de **94** se suspende en CHCl_3 y se lava con Na_2CO_3 acuoso saturado, obteniéndose 0,5 g del compuesto **94**. El rendimiento es del 49 %.

P. f.: $> 230\text{ }^{\circ}\text{C}$.

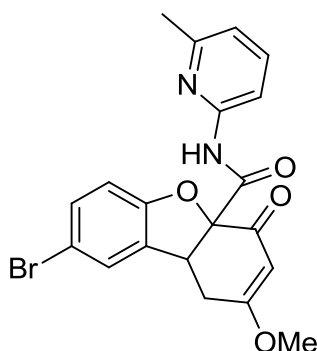
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,03 (s, 9H); 1,23 (s, 6H); 1,48 (d, $J = 14,9\text{ Hz}$, 1H); 1,74 (d, $J = 14,9\text{ Hz}$, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,89 (d, $J = 18,1\text{ Hz}$, 1H); 3,40 (dd, $J = 7,2$ y $18,1\text{ Hz}$, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,39 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H); 5,45 (s, NH); 5,60 (s, 1H); 6,93 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,57 (t, $J = 7,9\text{ Hz}$); 7,84 (s, 1H); 7,89 (d, $J = 8,2\text{ Hz}$, 1H); 9,23 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,9 (CH₃); 29,0 (CH₂); 29,2 (CH₃); 29,5 (CH₃); 31,6 (CH₃x3) 31,6 (C); 41,9 (CH); 54,5 (CH₂); 56,4 (CH₃); 59,1 (C); 90,2 (C); 102,6 (CH); 111,0 (CH); 114,4 (C); 120,2 (CH); 129,0 (C); 129,7 (CH); 130,3 (CH); 132,2 (C); 138,4 (CH); 149,2 (C); 152,2 (C); 157,4 (C); 165,6 (C); 176,2 (C); 188,7 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3377, 3338, 2929, 2955, 2852, 1697, 1664, 1612, 1463, 1379, 1346, 1203, 1145, 1048, 976, 918.

HRMS (ESI): 620,1432 (M + H)⁺, calculado para C₂₈H₃₅BrN₃O₆S 620,1424.

- **8-Bromo-2-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (95)**



La ciclación se llevó a cabo siguiendo el proceso experimental descrito en la formación del compuesto **91** pero con el compuesto **88** como material de partida. La introducción del fragmento de aminopiridina tiene lugar siguiendo los mismos pasos descritos en la formación del compuesto **94** (62 % rendimiento).

P. f.: 195-197 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,32 (s, 3H); 2,75 (dd, *J* = 18,0 y 2,3 Hz, 1H); 3,18 (dd, *J* = 18,0 y 7,6 Hz, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,6 (CH₃); 29,1 (CH₂); 42,4 (CH); 56,3 (CH₃); 88,8 (C); 102,5 (CH); 111,0 (CH); 112,1 (CH); 114,5 (C); 120,1 (CH); 126,2 (CH); 130,0 (C); 132,2 (CH); 138,8 (CH); 149,1 (C); 156,0 (C); 157,0 (C); 167,1 (C); 177,0 (C); 190,3 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3416, 2929, 2852, 1690, 1651, 1612, 1528, 1463, 1385, 1229, 1203, 1171, 1022, 983.

HRMS (ESI): 429,0452 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₈BrN₂O₄ 429,0444.

- Los compuestos **96**,²⁰⁹ **97**²¹⁰ y **98**²¹¹ se sintetizaron según el procedimiento experimental descrito en la bibliografía, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Síntesis de los huéspedes

- Los huéspedes **99**, **100**, **122-124** y **125** son comerciales.

- El huésped **116**²¹² ha sido utilizado previamente en nuestro grupo de investigación.

- Los huéspedes **102**,²¹³ **103**,²¹⁴ **104**,²¹⁵ **105**,²¹⁶ **107**,²¹⁷ **108**,²¹⁸ **110**,²¹⁹ **112**,²²⁰ **113**²²¹ **126**,²²² **127**²²³ y **128**²²⁴ están descritos en la bibliografía, por lo que fueron sintetizados de acuerdo al procedimiento experimental publicado, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.

²⁰⁹ del Amo, V.; Slawin, A. M. Z.; Philp, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4589-4592.

²¹⁰ Gómez Herrero, F., Trabajo Fin de Grado (en redacción), Universidad de Salamanca, 2014.

²¹¹ Beloso, I.; Castro, J.; García-Vázquez, J. A.; Pérez-Lourido, P.; Romero, J.; Sousa, A. *Polyhedron* **2006**, *25*, 2673-2682.

²¹² Oliva, A. I. *Receptores enantioselectivos con esqueleto de tetrahidrobenzoxanteno para derivados de amino ácidos*; Tesis Doctoral: Universidad de Salamanca, 2003.

²¹³ Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Ruiz-Valero, C.; Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6883-6885.

²¹⁴ Hang, J.; Tian, S.-K.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12696-12697.

²¹⁵ Shimohigashi, Y.; Kato, T.; Kang, S.; Minematsu, Y.; Waki, M.; Izumiya, N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *15*, 1327-1328.

²¹⁶ Di Santo, R.; Costi, R.; Roux, A.; Artico, M.; Befani, O.; Meninno, T.; Agostinelli, E.; Palmegiani, P.; Turini, P.; Cirilli, R.; Ferretti, R.; Gallinella, B.; La Torre, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4220-4223.

²¹⁷ (a) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1155-1157; (b) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Chem. Commun.* **2004**, 426-427.

²¹⁸ Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176-17179.

²¹⁹ Endo, T.; Sakai, K.; Chou, K.; Inamoto, Y.; Teshigawara, H. *Fr. Demande* 1981, FR 2470774 A1 19810612.

²²⁰ Thunberg, L.; Allenmark, S.; Friberg, A.; Ek, F.; Frejd, T. *Chirality* **2004**, *16*, 614-624.

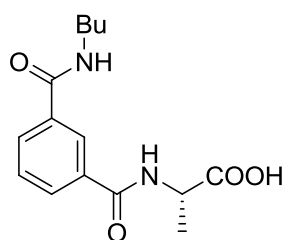
²²¹ Xu, D.-Q.; Yue, H.-D.; Luo, S.-P.; Xia, A.-B.; Zhang, S.; Xu, Z.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2054-2057.

²²² Georges, C.; Lewis, T. J.; Llewellyn, J. P.; Salvagno, S.; Taylor, D. M.; Stirling, C. J. M.; Vogel, V. *J. Chem. Soc. Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1988**, *84*, 1531-1542.

²²³ (a) Ruano, J. L. G.; Cid, M. B.; Martín-Castro, A. M.; Aleman, J. *Science of Synthesis* **2007**, *39*, 245-390; (b) Holland, H. L.; Brown, F. M.; Johnson, D. V.; Kerridge, A.; Mayne, B.; Turner, C. D.; Van Vliet, A. J. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *17*, 249-256.

²²⁴ Briere, J.-F.; Charpentier, P.; Dupas, G.; Queguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2075-2086.

- Ácido (S)-2-(3-(butilcarbamoil)benzamido)propanoico (101)



La monobutilamida del ácido isoftálico²²⁵ (0,4 g; 1,4 mmol) se disuelve en cloruro de tionilo (4 mL) y se refluje durante 90 minutos. Después el cloruro de tionilo en exceso se evapora a presión reducida.

Se disuelve KOH (255 mg; 4,55 mmol) en 1 mL de H₂O. A continuación se añade *L*-alanina (500 mg; 5,61 mmol) y el cloruro de la monobutilamida del ácido isoftálico (270 mg; 1,13 mmol) gota a gota. Se agita hasta que la reacción sea homogénea y se enfría. A continuación se añade HCl 2 M y se extrae con AcOEt. Se decanta y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Se filtra y evapora, obteniéndose 231 mg del compuesto deseado (70 % de rendimiento).

$[\alpha]_D^{20} = -4,0$ ($c = 1,14$; MeOH).

P. f.: 68-70 °C.

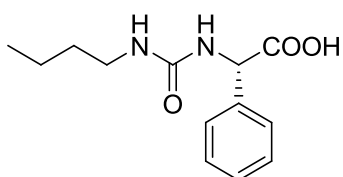
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,17-1,42 (m, 2H); 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,49-1,67 (m, 2H); 3,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,64 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,82-7,94 (m, 2H); 8,14 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,6 (CH₃); 17,8 (CH₃); 20,1 (CH₂); 31,4 (CH₂); 39,9 (CH₂); 48,7 (CH); 125,3 (CH); 128,8 (CH); 130,1 (CH); 130,6 (CH); 133,8 (C); 134,8 (C); 166,9 (C); 167,4 (C); 175,2 (C).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3319, 3079, 2962, 2929, 2858, 1716, 1638, 1528, 1463, 1301, 1223, 1184, 1158.

HRMS (ESI): 315,1316 (M + Na)⁺, calculado para C₁₅H₂₀N₂NaO₄ 315,1315.

²²⁵ Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755-3762.

- Ácido (S)-2-(3-butilureido)-2-fenilacético (109)

Se disuelve KOH (328 mg; 5,85 mmol) en 1 mL de H₂O, a continuación se añade *L*-fenilglicina (978 mg; 6,47 mmol) e isocianato de butilo (0,6 mL; 5,32 mmol). La disolución se agita, calentándose espontáneamente. Una vez se haya enfriado se diluye con H₂O, se añade HCl 2 M hasta pH ácido y se extrae con AcOEt, obteniéndose 958 mg del compuesto deseado (72 % de rendimiento).

$[\alpha]_D^{20} = -6,7$ ($c = 1,04$; MeOH).

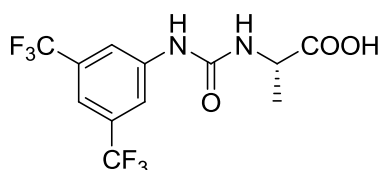
P. f.: 69-71 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,26 (hexaplete, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,57 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,94 (s, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,6 (CH₃); 19,9 (CH₂); 30,0 (CH₂); 38,6 (CH₂); 60,6 (CH); 126,4 (CH x 2); 128,9 (CH); 129,0 (CH x 2); 134,5 (C); 158,3 (C); 172,5 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3332, 3182, 2942, 1787, 1703, 1554, 1456, 1372, 1353, 1190, 1100, 918.

HRMS (ESI): 273,1213 (M + Na)⁺, calculado para C₁₃H₁₈N₂NaO₃ 273,1210.

- Ácido (S)-2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido)propanoico (111)

Se disuelve KOH (20 mg; 0,365 mmol) en 0,1 mL de H₂O, a continuación se añade *L*-alanina (50 mg; 0,56 mmol), 3,5-bistrifluorometilfenil isocianato (100 mg; 0,39 mmol) y unas gotas de THF. La disolución se agita durante una hora y para trabajarla se diluye con H₂O, se añade HCl 2 M hasta pH ácido y se extrae con AcOEt, obteniéndose 87 mg del compuesto deseado (65 % de rendimiento).

$[\alpha]_D^{20} = -1,4$ ($c = 0,80$; MeOH).

P. f.: 132-134 °C.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 4,35 (m, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,77 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 18,0 (CH₃); 48,6 (CH); 115,0 (CH); 117,9 (CH x 2); 123,2 (c, *J* = 270,7 Hz, CF₃ x 2); 131,8 (c, *J* = 32,8 Hz, C-CF₃ x 2); 140,8 (C); 155,1 (C); 176,3 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3500, 3358, 3319, 1723, 1658, 1573, 1463, 1392, 1288, 1177, 1080, 1028, 886.

HRMS (ESI): 345,0667 (M + H)⁺, calculado para C₁₂H₁₁F₆N₂O₃ 345,0668.

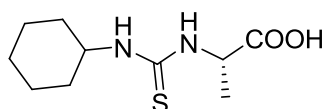
Preparación de las tioureas 114-133

A una disolución 1,6 M de KOH en agua se añaden 1,2 equivalentes del aminoácido correspondiente y a continuación 0,8 equivalentes del isotiocianato. La mezcla de reacción se calienta hasta que se homogeneice. Se enfría y se diluye con agua, se acidula con HCl 2 M hasta pH ligeramente ácido, apareciendo un precipitado que se filtra. En caso de que no precipite se extrae con AcOEt, decantándose la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen rendimientos del 60-70 %.

Preparación de isocianatos de aminas

Se añaden 36,7 mmol de Na₂CO₃ a un matraz de fondo redondo con 15 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturado y 20 mL de AcOEt. Se enfría dicho matraz con un baño de hielo y se añade fosgeno (1,4 mL; 18,4 mmol) y a continuación 17,5 mmol de la amina correspondiente. Se agita el matraz hasta que se decolore el color rojizo del fosgeno a amarillo. Se decantan ambas fases, se seca la fase orgánica y se evapora a presión reducida, obteniéndose rendimientos del 80-90 %.

- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)propanoico (114)



[α]_D²⁰ = + 0,9 (c = 1,00; MeOH).

P. f.: 133-135 °C.

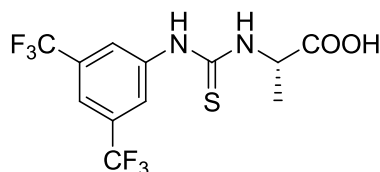
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,98-1,35 (m, 5H); 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,45-1,73 (m, 3H); 1,81-1,99 (m, 2H); 3,8 (m, 1H); 4,90 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,2 (CH₃); 24,6 (CH₂ x 2); 25,3 (CH₂); 32,5 (CH₂ x 2); 52,6 (CH); 52,4 (CH); 175,9 (C); 179,9 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3377, 2929, 2852, 1703, 1651, 1547, 1463, 1379, 1255, 1106.

HRMS (ESI): 231,1165 (M + H)⁺, calculado para C₁₀H₁₉N₂O₂S 231,1162.

- Ácido (S)-2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)propanoico (115)



$[\alpha]_D^{20} = -2,4$ ($c = 0,96$; MeOH).

P. f.: 195-197 °C.

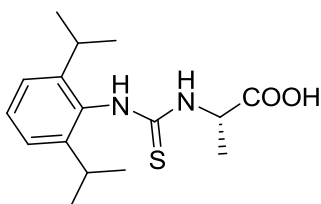
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 4,42 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,89 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,48 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 16,8 (CH₃); 55,7 (CH); 122,7 (c, $J = 271,5$ Hz, CF₃ x 2); 122,9 (CH); 128,8 (CH x 2); 132,5 (c, $J = 34,0$ Hz, C-CF₃ x 2); 133,8 (C); 173,4 (C); 181,9 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3182, 2916, 2852, 1781, 1703, 1534, 1469, 1411, 1385, 1281, 1190, 1126.

HRMS (ESI): 341,0179 (M - H - H₂O)⁻, calculado para C₁₂H₇F₆N₂OS 341,0188.

- Ácido (S)-2-(3-(2,6-diisopropilfenil)tioureido)propanoico (116)



$[\alpha]_D^{20} = + 7,0$ ($c = 1,71$; CHCl₃).

P. f.: 68-70 °C.

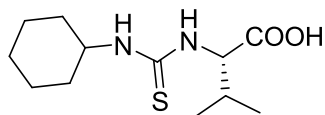
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H); 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,06 (hexaplete, $J = 6,8$ Hz, 2H); 5,15 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H); 5,70 (s, NH); 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,96 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 18,3 (CH₃); 22,6 (CH₃); 23,3 (CH₃); 24,3 (CH₃); 24,6 (CH₃); 28,5 (CH x 2); 52,9 (CH); 124,5 (CH); 124,6 (CH); 129,4 (CH); 130,1 (C); 147,5 (C); 147,9 (C); 176,8 (C); 180,6 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3364, 3241, 2968, 2910, 2858, 1722, 1651, 1541, 1469, 1255, 1171, 1067.

HRMS (ESI): 309,1633 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 309,1631.

- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)-3-metilbutanoico (117)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,1$ ($c = 1,01$; MeOH).

P. f.: 159-161 °C.

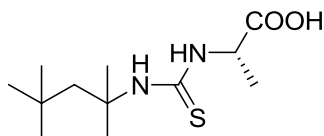
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); 0,95-1,40 (m, 5H); 1,41-1,72 (m, 3H); 1,79-1,98 (m, 2H); 2,04-2,26 (m, 1H); 3,70-4,00 (m, 1H); 4,79-4,95 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 18,0 (CH_3); 18,6 (CH_3); 24,6 ($\text{CH}_2 \times 2$); 25,4 (CH_2); 31,0 (CH); 32,5 ($\text{CH}_2 \times 2$); 52,6 (CH); 61,9 (CH); 174,9 (C); 181,0 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3319, 3234, 2936, 1697, 1651, 1534, 1463, 1372, 1171, 1080, 892.

HRMS (ESI): 259,1481 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 259,1475.

- Ácido (S)-2-(3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)tioureido)propanoico (118)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0,8$ ($c = 2,09$; DMSO).

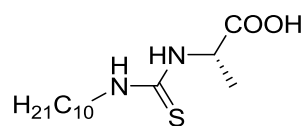
P. f.: 106-108 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,43 (s, 6H); 1,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,71 (s, 2H); 5,05 (quin, $J = 6,3$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J = 5,9$ Hz, NH); 6,67 (s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 19,0 (CH_3); 30,6 ($\text{CH}_3 \times 2$); 31,5 ($\text{CH}_3 \times 3$); 31,9 (C); 51,9 (CH_2); 53,7 (CH); 57,2 (C); 177,5 (C); 179,5 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3306, 2949, 2871, 1736, 1645, 1547, 1456, 1404, 1366, 1288, 1223, 1164, 1126, 1080, 918, 736.

HRMS (ESI): 261,1641 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 261,1631.

- Ácido (S)-2-(3-deciltioureido)propanoico (119)

$[\alpha]_D^{20} = -2,7$ ($c = 0,96$; CHCl_3).

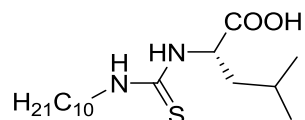
P. f.: 43-46 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,23 (s ancho, 14H); 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,63 (m, 2H); 3,75 (dd, $J = 6,6$ y 8,2 Hz, 2H); 4,14 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H); 8,33 (s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (CH_3); 16,8 (CH_3); 22,6 (CH_2); 26,7 (CH_2); 27,7 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,5 (CH_2); 31,8 (CH_2); 41,3 (CH_2); 55,0 (CH); 175,0 (C); 183,7 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3280, 2929, 2852, 1748, 1729, 1651, 1508, 1450, 1346, 1236, 1158, 1138, 1100.

HRMS (ESI): 269,1687 ($\text{M} - \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^-$, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS}$ 269,1693.

- Ácido (S)-2-(3-deciltioureido)-4-metilpentanoico (120)

$[\alpha]_D^{20} = -6,8$ ($c = 0,93$; CHCl_3).

P. f.: 76-78 °C.

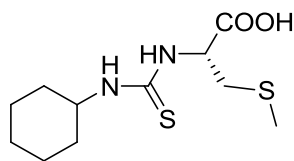
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (t, $J = 6$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); 1,23 (s ancho, 14H); 1,47-1,94 (m, 5H); 3,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,10 (dd, $J = 3,8$ y 9,8 Hz, 1H); 8,64 (s, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (CH_3); 21,4 (CH_3); 22,6 (CH_2); 23,1 (CH_3); 25,1 (CH); 26,7 (CH_2); 27,6 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 31,8 (CH_2); 40,4 (CH_2); 41,2 (CH_2); 58,0 (CH); 174,8 (C); 183,8 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3189, 2955, 2929, 2838, 1748, 1696, 1528, 1469, 1444, 1346, 1262, 1249, 1132, 1087.

HRMS (ESI): 311,2160 ($\text{M} - \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^-$, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OS}$ 311,2162.

- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)-3-(metiltio)propanoico (121)



$[\alpha]_D^{20} = +0,96$ ($c = 0,96$; MeOH).

P. f.: 99-101 °C.

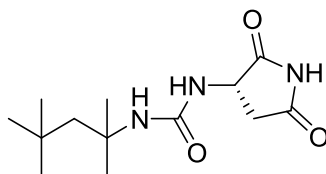
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,00-2,00 (m, 10H); 2,09 (s, 3H); 2,98 (dd, $J = 5,0$ y $14,0$ Hz, 1H); 3,15 (dd, $J = 5,0$ y $14,0$ Hz, 1H); 3,8 (m, 1H); 5,24 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16,3 (CH_3); 25,0 ($\text{CH}_2 \times 2$); 25,8 (CH_2); 32,5 ($\text{CH}_2 \times 2$); 36,4 (CH_2); 52,6 (CH); 56,4 (CH); 173,8 (C); 180,2 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3345, 2923, 2858, 2112, 1710, 1645, 1528, 1177.

HRMS (ESI): 277,1044 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 277,1039.

- (S)-1-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)urea (129)



Preparación del isocianato de t-octilamina

En un matraz de fondo redondo se disuelve fosgeno (18,18 mL; 34,6 mmol) en 60 mL de CH_2Cl_2 y se sitúa en un baño de hielo. Sobre dicho matraz se vierte, desde un embudo de adición, gota a gota, una disolución de t-octilamina (2,0 g; 15,4 mmol) y trietilamina (4,85 mL, 34,8 mmol) en 60 mL de CH_2Cl_2 . Una vez terminada la adición se añade HCl 2 M y se decantan las fases. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora, obteniéndose 1,36 g del isocianato correspondiente (57 % de rendimiento).

Obtención de la urea

Se disuelve NaOH (0,56 g; 14,0 mmol) en 0,7 mL de agua y se añade L-asparagina (2,6 g; 17,3 mmol). A continuación se añade el isocianato de la t-octilamina (1,0 g; 6,4 mmol) y se calienta hasta que la reacción sea homogénea. Cuando la reacción haya acabado se diluye con un poco de agua, se añade HCl 2 M hasta pH ácido y se enfría en un baño de hielo, apareciendo un precipitado que se filtra, obteniendo 1,8 g (98 % de rendimiento).

Ciclación

Se llevó a cabo siguiendo las condiciones descritas en la bibliografía para compuestos similares.²²⁶

$[\alpha]_D^{20} = -4,6$ ($c = 1,02$; MeOH).

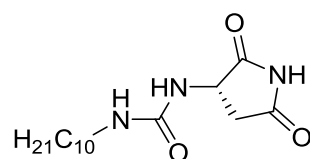
P. f.: 174-176 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (s, 9H); 1,21 (s, 6H); 1,50 (dd, $J = 4,4$ y 14,8 Hz, 1H); 1,67 (dd, $J = 5,2$ y 14,8 Hz, 1H); 2,66 (dd, $J = 5,8$ y 18 Hz, 1H); 2,86 (dd, $J = 9,0$ y 18,0 Hz, 1H); 4,13 (dd, $J = 5,8$ y 9,0 Hz, 1H); 5,52 (s, NH); 6,01 (s, NH); 10,40 (d, $J = 14,1$ Hz, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 29,8 (CH₃); 29,9 (CH₃); 30,0 (CH₃); 31,2 (CH₃); 31,4 (CH₃); 37,3 (CH₂ x 2); 50,6 (CH); 51,1 (C); 53,8 (C); 157,1 (C); 176,3 (C); 180,0 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3591, 3436, 3390, 3338, 3189, 2728, 1768, 1703, 1638, 1560, 1456, 1392, 1275, 1171, 1054, 736.

HRMS (ESI): 270,1818 (M + H)⁺, calculado para C₁₃H₂₄N₃O₃ 270,1812.

- (S)-1-decil-3-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)urea (130)

La preparación se llevó a cabo de forma similar al huésped **129**.

$[\alpha]_D^{20} = 3,0$ ($c = 1,17$; DMSO).

P. f.: 118-120 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,81 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H); 1,19 (s ancho, 14H); 1,38 (m, 2H); 2,70 (dd, $J = 6,0$ y 18,0 Hz, 1H); 2,94 (dd, $J = 9,0$ y 18,0 Hz, 1H); 3,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,26 (dd, $J = 6,0$ y 9,0 Hz, 1H); 5,60 (s, NH); 6,13 (d, $J = 7,0$ Hz, NH); 10,26 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 14,0 (CH₃); 22,6 (CH₂); 26,8 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,5 (CH₂ x 2); 30,0 (CH₂); 31,8 (CH₂); 37,3 (CH₂); 40,1 (CH₂); 50,8 (CH); 158,2 (C); 176,4 (C); 179,1 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3332, 3299, 2916, 2852, 1716, 1619, 1547, 1463, 1177.

HRMS (ESI): 298,2127 (M + H)⁺, calculado para C₁₅H₂₈N₃O₃ 298,2125.

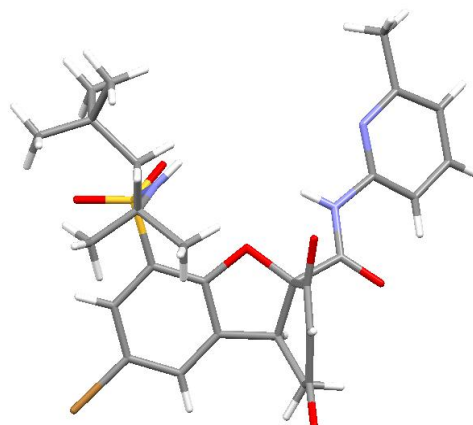
²²⁶ Maddaluno, J.; Corruble, A.; Leroux, V.; Ple, G.; Duhamel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1239-1244.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 6: Nuevos receptores derivados de
benzofurano***



6.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que en el capítulo anterior se consiguió llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica de enantiómeros del receptor **94**, pensamos que aún podría lograrse una separación mejor mediante la introducción de algunos cambios en su estructura. Ello conllevaría, además, mejorar la capacidad de asociación del receptor por diferentes huéspedes, lo que redundaría, una vez separado en sus enantiómeros, en un mejor reconocimiento enantioselectivo de mezclas racémicas de derivados de aminoácidos y otros compuestos que puedan separarse utilizando las propiedades del nuevo receptor.

6.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

6.2.1. Receptor con menor impedimento estérico

Comenzamos estudiando la posibilidad de que el grupo *t*-octilo fuera demasiado voluminoso y dificultara la formación de ambos complejos. Para evitar este posible efecto estérico en el complejo sustituimos el grupo *t*-octilo de la sulfonamida por un grupo *n*-butilo. La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al receptor **94**, la única diferencia fue la sustitución de *t*-octilamina por *n*-butilamina.

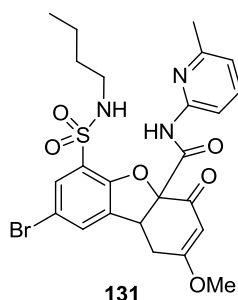


Figura 6.1. Receptor **131** en el que se ha sustituido el grupo *t*-octilo de la sulfonamida por el grupo *n*-butilo, menos voluminoso.

A continuación se realizaron varias valoraciones competitivas con algunos de los huéspedes que ya se habían utilizado en el capítulo anterior y otros nuevos (figura 6.2).

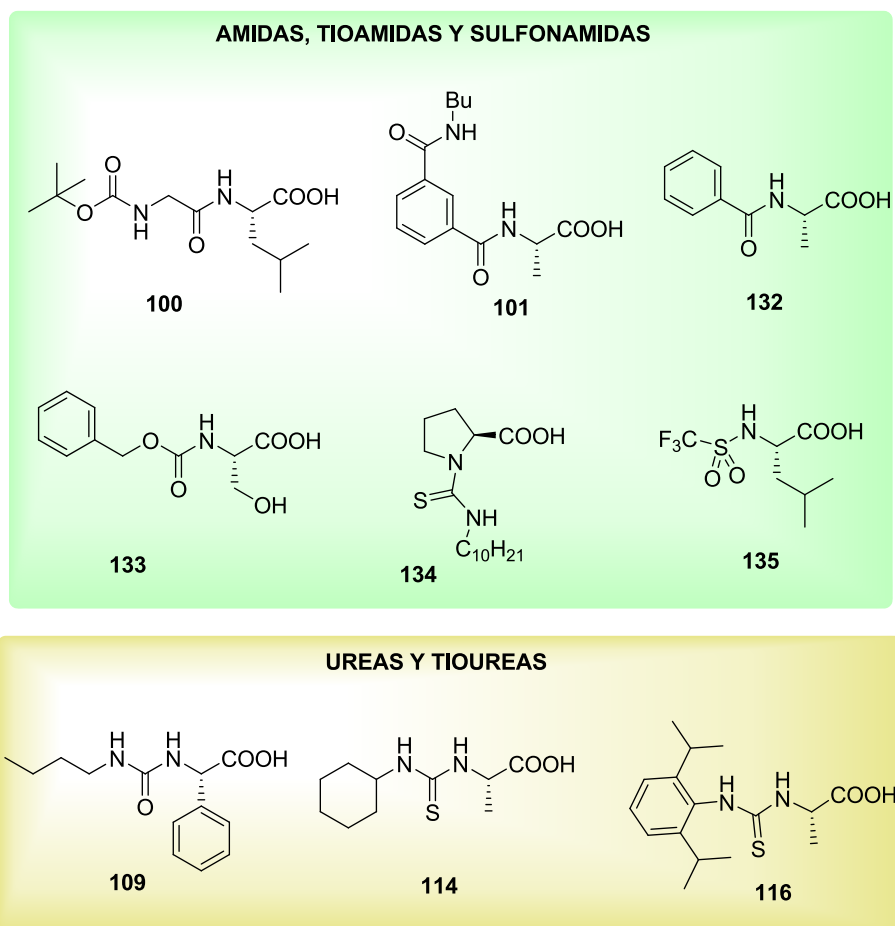


Figura 6.2. Huéspedes estudiados en la resolución de enantiómeros del receptor **131**.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Constantes de asociación competitivas entre los dos enantiómeros del receptor **131**.

entrada	huésped	K
1	100	1,4
2	101	1,5
3	132	1,9
4	135	1,1
5	109	(a)
6	114	3,3
7	116	1,2
8	134	1,0
9	133	1,6

(a) Apenas existe asociación.

Los resultados no mejoraron significativamente los valores de las constantes de asociación obtenidas con el receptor **94**. En el caso de la tiourea **114**, que con el receptor **94** había generado la mejor constante ($K = 6,6$), ésta se reduce a la mitad, por lo que parece que el cambio estructural realizado tiene el efecto contrario al deseado, y que el efecto estereo que

postulamos como fuente de la discriminación enantioselectiva es más eficiente con el voluminoso grupo *t*-octilo.

6.2.2. Receptor con más dadores de enlace de hidrógeno

Una nueva modificación nos llevó a buscar un receptor que mostrase más interacciones con el huésped, de manera que el complejo fuera más rígido y, por tanto, existiese más enantioselectividad. Para ello, llevamos a cabo la reducción del grupo carbonilo al alcohol.

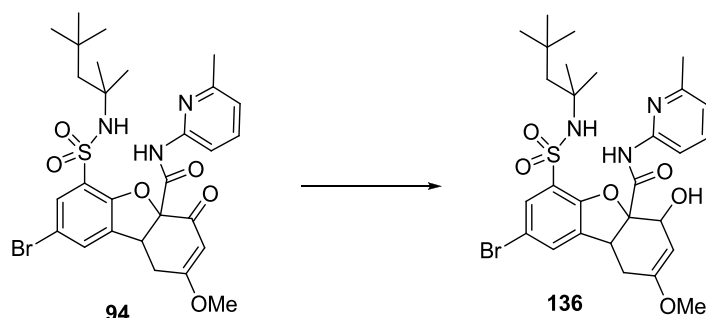


Figura 6.3. Obtención del receptor **136** por reducción del compuesto **94**.

El grupo hidroxilo es un nuevo dador de enlaces de hidrógeno que puede interactuar con el carbonilo del huésped mejorando la asociación con éste.

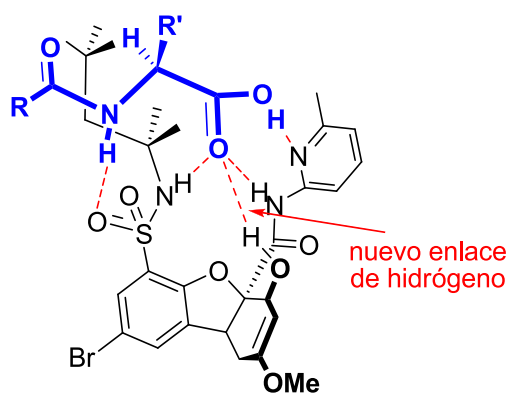


Figura 6.4. Geometría del complejo prevista con el receptor **136** que es capaz de establecer un enlace de hidrógeno adicional.

Al contrario de la reducción del éster **91** que generaba un único isómero con NaBH_4 , la reducción del carbonilo del receptor **94** no resultó trivial, debido a que se generan los dos posibles alcoholes epímeros. El alcohol mayoritario se produce por ataque del hidruro por la cara *Re* (que ocupa la amidopiridina), correspondiendo el ataque por la cara *Si* (que ocupa el furano) al epímero minoritario. Reductores como NaBH_4 , $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, *K*-selectrida, $\text{NaB}(\text{OMe})_3\text{H}$, o $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ generaron mezclas de compuestos y, curiosamente, el LiAlH_4 fue el reductor que produjo los mejores resultados proporcionando prácticamente una única estereoquímica relativa. En realidad, está descrito que los enol éteres de compuestos β -dicarbonílicos se

reducen al alcohol alílico con LiAlH_4 , que puede evolucionar hasta la cetona α,β -insaturada por hidrólisis ácida.²²⁷

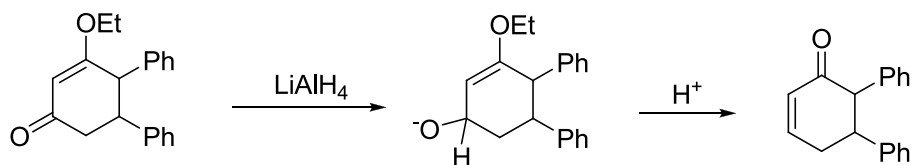


Figura 6.5. Reducción de un enol éter de un compuesto β -dicarbonílico con LiAlH_4 .

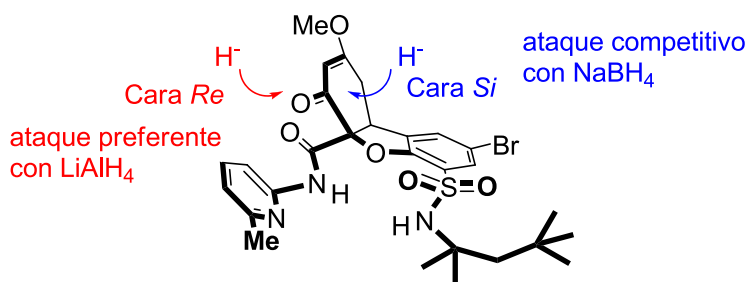


Figura 6.6. Reducción del receptor **94**.

A continuación llevamos a cabo varias valoraciones competitivas con algunos de los huéspedes preparados con anterioridad y otros nuevos.

²²⁷ (a) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4527-4540; (b) Gannon, W. F.; House, H. O. *Org. Synth.* **1960**, *40*, 14-16.

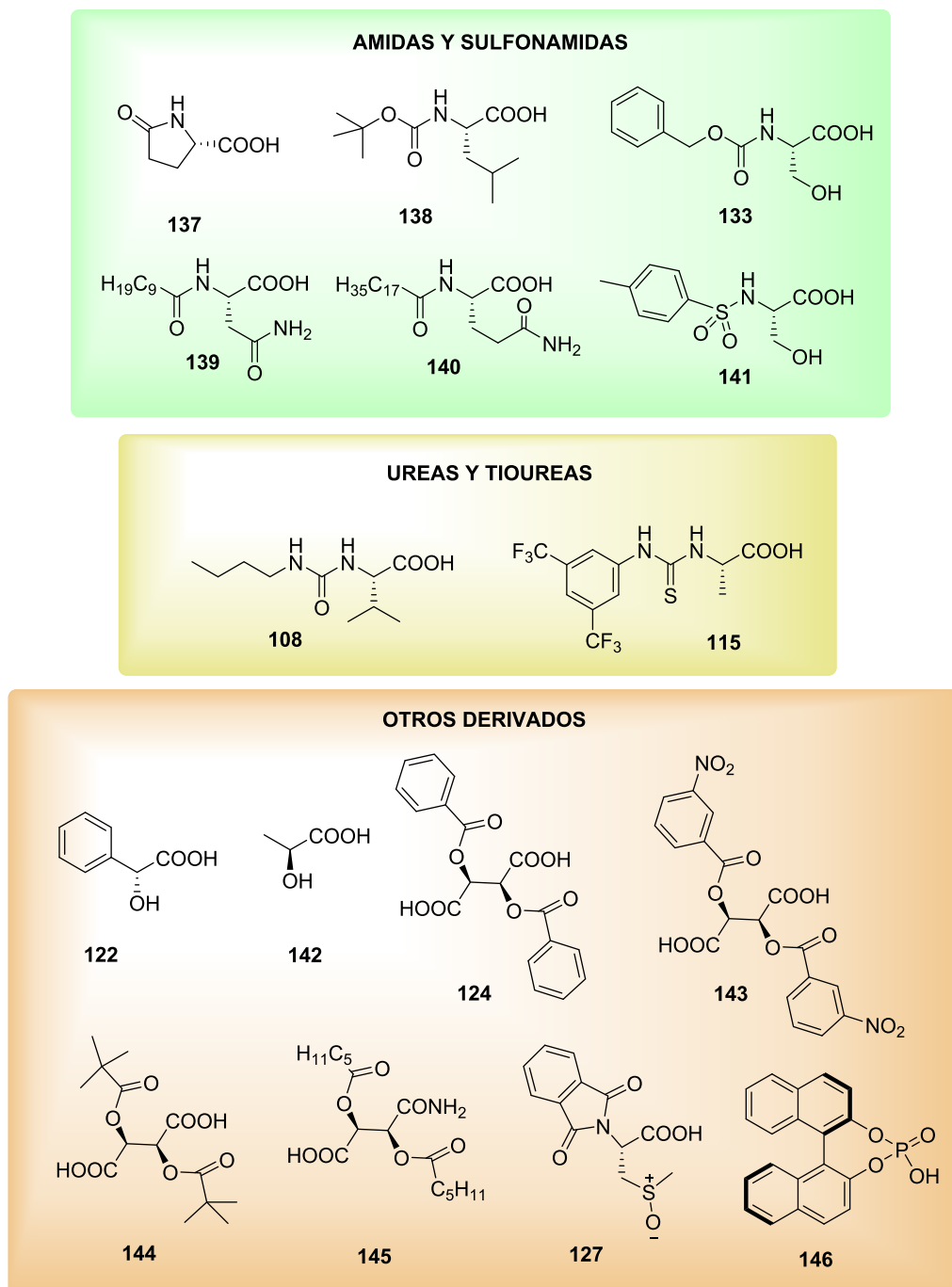


Figura 6.7. Huéspedes estudiados en la resolución de enantiómeros del receptor **136**.

Los resultados aparecen resumidos en la tabla 6.2.

Tabla 6.2. Constantes de asociación competitivas entre los dos enantiómeros del receptor **136**.

entrada	huésped	K	entrada	huésped	K
1	137	1,3	9	122	4,2
2	138	5,6	10	142	1,2
3	133	3,4	11	124	4,8
4	139	(a)	12	143	2,6
5	140	1,0	13	144	0,6
6	141	(a)	14	145	(a)
7	108	5,5	15	127	1,0
8	115	2,5	16	146	2,4

(a) Apenas se desdoblan las señales

Se puede observar cómo, salvo en el caso de la bis(trifluorometil)feniltiourea de la *L*-alanina **115** y el sulfóxido **127**, las constantes obtenidas son más grandes que en el caso del receptor **94**. Así, con la butilurea de *L*-valina **108** la constante mejora de 1,5 a 5,5; para el ácido *D*-mandélico **122** sube de 1,3 a 4,2 y con ácido *L*-dibenzoiltartárico **124** de 3,2 a 4,8. Sin embargo, no conseguimos obtener constantes mayores de 5,6.

Además, es probable que en el caso de algunos huéspedes, como el ácido-*L*-dibenzoiltartárico **124**, el complejo formado sea diferente al que forman el resto de compuestos estudiados, puesto que las señales que muestran desdoblamiento no son las mismas que se describieron en el capítulo anterior, de tal forma que en vez de las señales correspondientes al *t*-octilo o al metilo de la amidopiridina, en este caso la señal que más se desdobla es el singlete correspondiente al metilo del éter metílico. Probablemente exista algún tipo de transferencia de carga o π -stacking entre el anillo aromático del benzoílo y el éter metílico.

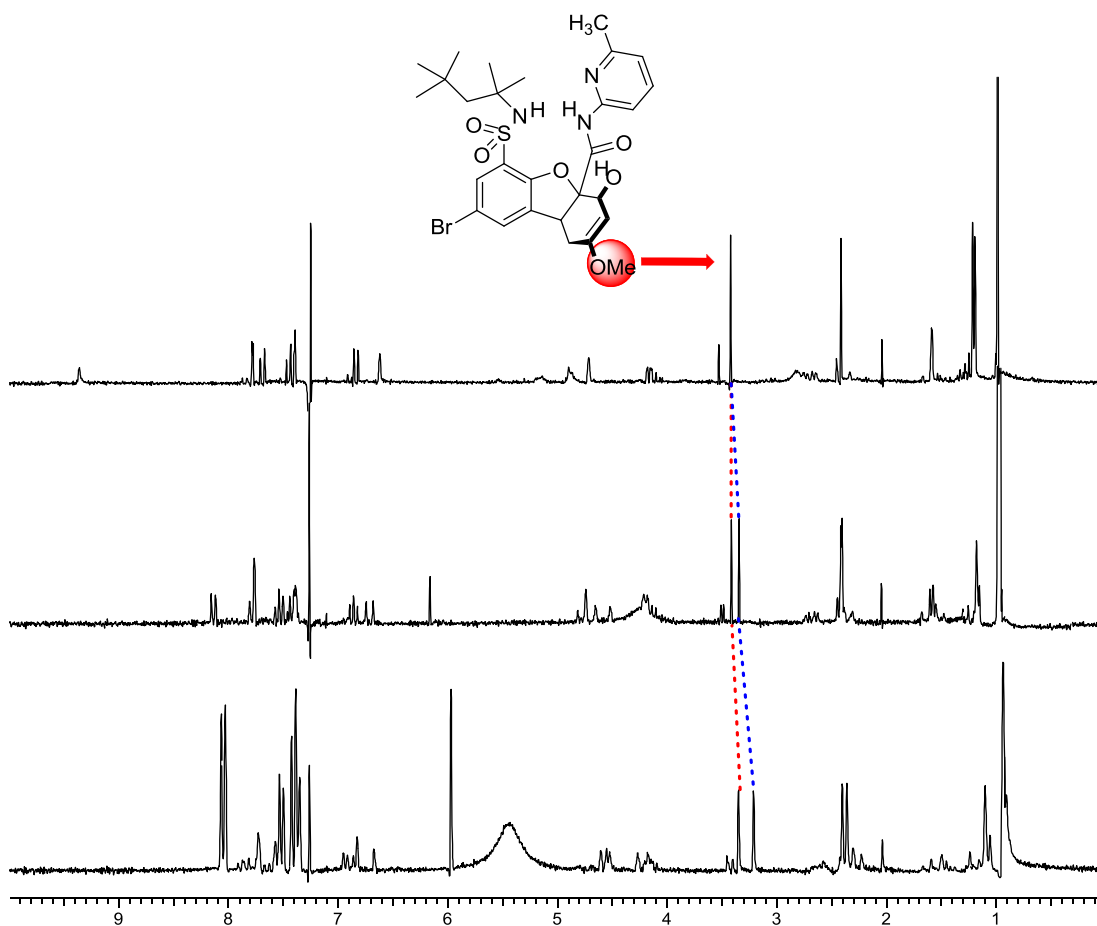


Figura 6.8. Desdoblamiento experimental por el singlete correspondiente al éter metílico del receptor **136** tras la adición de ácido L-dibenzoiltartárico.

6.2.3. Receptor enólico

6.2.3.1. Síntesis y propiedades

Aunque la reducción al alcohol no había producido los resultados esperados, pensamos que un mejor dador de enlaces de hidrógeno podría conducir a constantes competitivas más elevadas con los huéspedes sintetizados. Este dador de enlaces de hidrógeno se podría conseguir si en lugar de llevar a cabo la reducción del carbonilo al alcohol pudiésemos aprovechar la forma enólica de la dicetona, tal como se muestra en la figura 6.9.

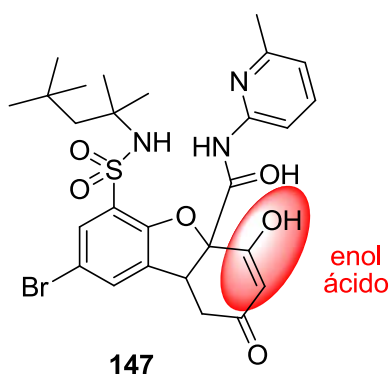


Figura 6.9. Receptor **147** con un enol ácido.

La preparación del nuevo receptor se llevó a cabo de una manera similar al receptor **94**, pero, en este caso, dirigimos la síntesis a la formación del enol en lugar del enol éter. Si el protón del enol apuntase hacia la cavidad que define el agujero oxianiónico podría formar un enlace de hidrógeno adicional con el carbonilo del huésped y, como el enol es un dador especialmente bueno de enlace de hidrógeno, el complejo debería ser más estable.

Además, pudimos simplificar la síntesis en gran medida, ya que se descubrió que en las condiciones empleadas para la ciclación puede introducirse la molécula de aminopiridina sin necesidad del caro BuLi. En presencia del MeONa generado en la reacción anterior, la aminopiridina es suficientemente nucleófila para aminolizar el éster, mientras que el sistema enólico permanece protegido como el enolato sódico y no reacciona. En 0,5 horas a reflujo de metanol se obtiene la aminólisis total del éster.

Debido a la presencia de la piridina en el receptor **147**, no es aconsejable trabajar la reacción por adición sobre ácido clorhídrico, ya que el clorhidrato correspondiente sería al menos parcialmente soluble en agua. Para neutralizar el medio básico decidimos añadir la reacción sobre una disolución acuosa que presentase un equivalente de un ácido fuerte que pudiésemos cuantificar fácilmente. Puesto que disponíamos de ácido canforsulfónico, hicimos un experimento con este ácido que, debido a que es sólido y no higroscópico, nos pareció ideal. De esta forma se facilitaría en gran medida el aislamiento del producto de la reacción.

La síntesis propuesta se representa en el siguiente esquema:

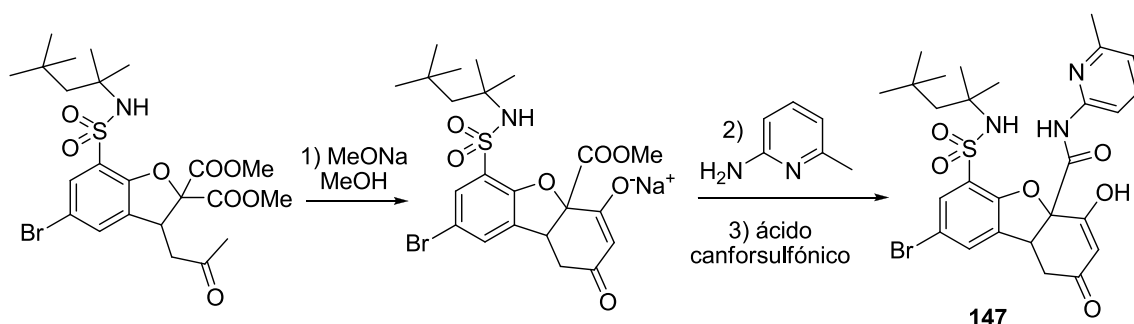


Figura 6.10. Síntesis del receptor **147**.

La utilización de una disolución acuosa del ácido canforsulfónico nos permitió obtener un precipitado en el medio de reacción que, una vez filtrado, mostraba el receptor **147** neutro,

pero en presencia del exceso de la aminopiridina que no había reaccionado. Si se utiliza un exceso de ácido canforsulfónico se elimina la aminopiridina, pero se obtiene un precipitado del receptor **147** y el ácido canforsulfónico.

Puesto que el ácido canforsulfónico es un compuesto quiral, el precipitado obtenido debe estar formado por una mezcla de dos sales diastereoméricas, que podían facilitar la resolución de la mezcla racémica del receptor. El espectro de RMN de este sólido confirmó la presencia de las dos sales, ya que las señales del receptor aparecen desdobladas, tal como se muestra en la figura 6.11.

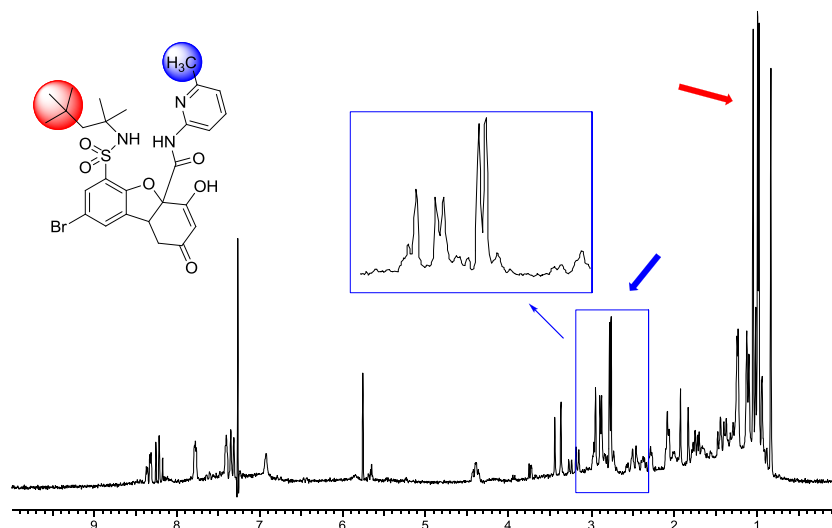


Figura 6.11. Espectro de RMN en el que se puede observar el desdoblamiento de las señales del receptor **147** en presencia de ácido canforsulfónico.

Se intentó llevar a cabo la cristalización fraccionada de la mezcla de sales diastereoméricas anteriores en varios disolventes, pero los cristales obtenidos correspondieron siempre a mezclas.

También se intentó la resolución de la mezcla por cromatografía. Para ello se impregnó una placa de TLC con ácido canforsulfónico y, a continuación, se eluyó el receptor **147**. Desafortunadamente, no conseguimos resolver los dos enantiómeros del receptor, obteniéndose un único compuesto en la placa. Probablemente la sílice compita por los enlaces de hidrógeno del receptor y rompe el asociado.

Aunque el ácido canforsulfónico resultó muy adecuado para obtener directamente la mezcla de canforsulfonatos del receptor, no permitió llegar fácilmente el receptor neutro. Si la mezcla de sales diastereoméricas se trata con una base, tal como Na_2CO_3 o NaHCO_3 , tanto el ácido canforsulfónico como el receptor acaban en la fase acuosa, debido a que el receptor en estas condiciones genera también la sal sódica que es hidrosoluble. Puesto que existía esta dificultad, preferimos buscar un ácido que tuviese el pK_a adecuado para generar el receptor neutro sin que se protonase la amidopiridina.

En un primer experimento se adicionó la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa de ácido acético, ya que esperábamos que este ácido no protonase la amidopiridina, mientras que

debería neutralizar todo el metóxido de la reacción. El resultado fue que se perdía una gran cantidad del receptor **147**, que prefería la fase acuosa. Pudimos comprobar que el motivo de la solubilidad del receptor en agua era que se quedaba en forma de anión, debido a que el ácido acético no es suficientemente ácido para protonar el enol. Este hecho, que nos pareció sorprendente, se pudo confirmar en RMN, ya que el protón del enol del receptor **147** resuena cuando el receptor está neutro a 5,79 ppm y la adición de acetato de tetrabutilamonio conduce a un fuerte apantallamiento de este protón, que resuena en el asociado a 5,15 ppm. La mejor forma de explicar este fuerte apantallamiento del protón vinílico es que se transfiera desde el enol al acetato.

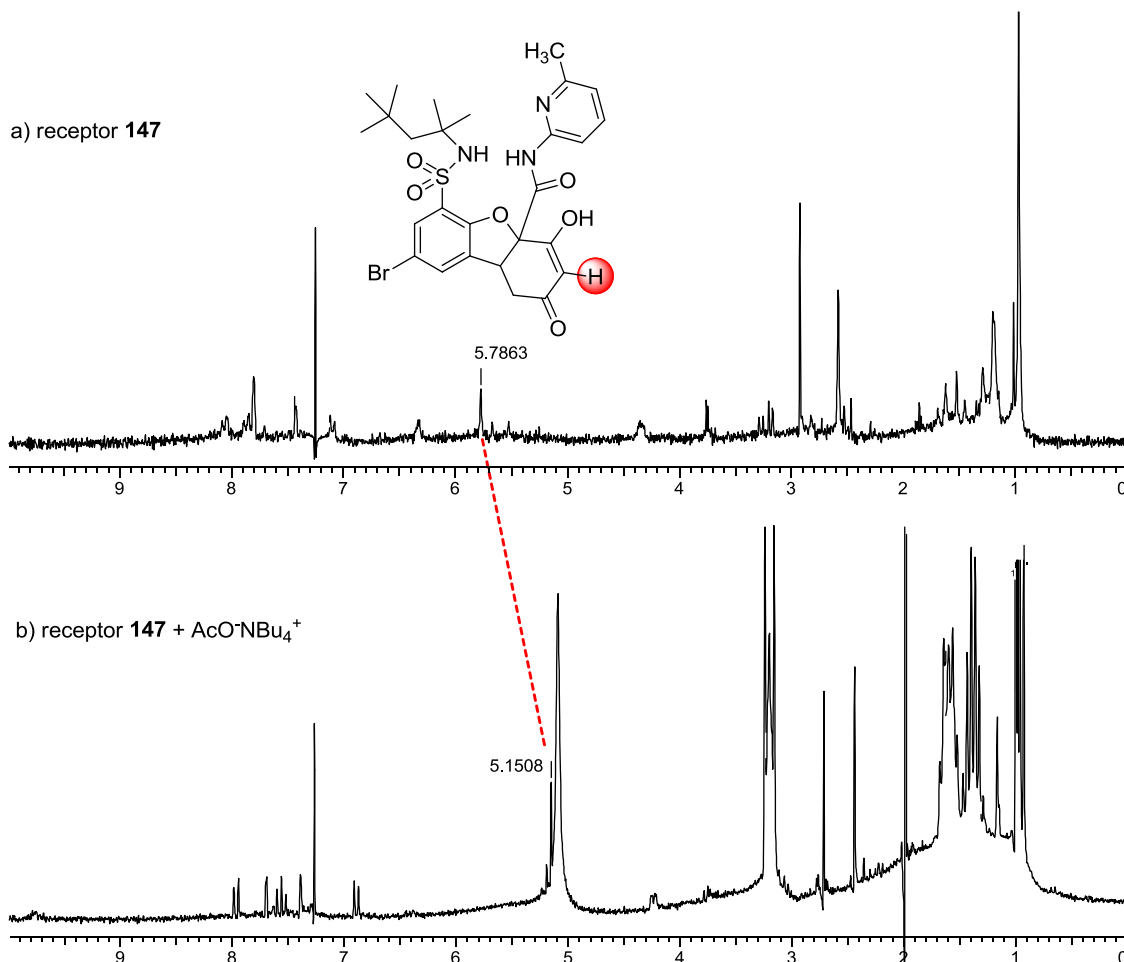


Figura 6.12. Espectros de RMN en los que se puede observar el apantallamiento del protón del enol del receptor **147** en presencia de acetato de tetrabutilamonio.

Por fortuna, la utilización de un ácido un poco más fuerte que el acético resolvió este problema. El ácido fórmico es suficientemente ácido como para protonar el enol, mientras que no transfiere el protón a la amidopiridina, permitiendo obtener de esta manera el receptor neutro por adición de la mezcla de reacción sobre agua con un exceso molar de ácido fórmico. Por tanto, estimamos que la acidez del grupo enólico del receptor **147** debe encontrarse entre 3,77-4,76, que son los pK_a (en agua) del ácido fórmico y del ácido acético, respectivamente.

Una vez obtenido el receptor **147** neutro, pasamos a estudiar la geometría que presentaba su sistema ceto-enólico.

En principio, cabría esperar una mezcla de varios enoles debido a la tautomería ceto-enólica, como se puede observar en la figura 6.13.

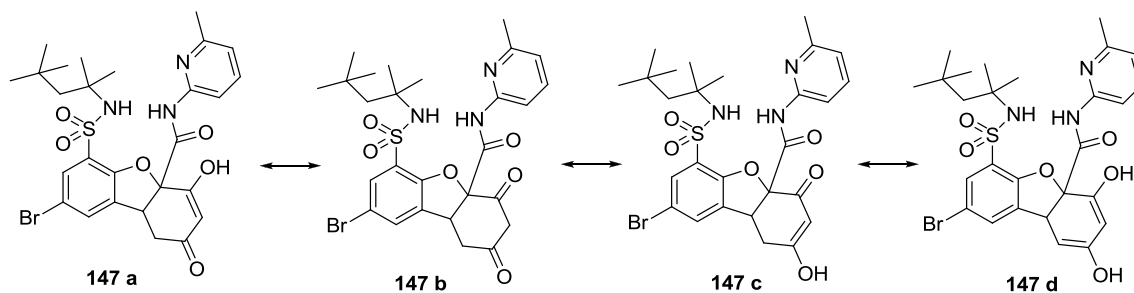


Figura 6.13. Posibles tautómeros del receptor **147**.

Para establecer la posición del enol en el sistema ceto enólico se llevó a cabo una correlación a larga distancia carbono-protón HMBC-CIGAR,²²⁸ con constantes $J = 10$ y 20 Hz. De esta forma se eliminan las correlaciones C-H a un enlace. En este espectro puede observarse una correlación a dos enlaces entre un protón del metileno y el carbono de la cetona, lo que pone de manifiesto que el tautómero **147 a** es la especie mayoritaria en la disolución.

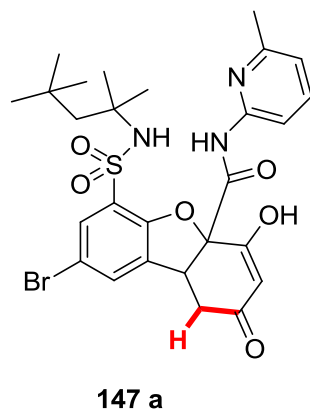


Figura 6.14. Correlación C-H observada en el espectro HMBC-CIGAR, que justifica la estructura del tautómero mayoritario.

²²⁸ Hadden, C. E.; Martin, G. E.; Krishnamurthy, V. V. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 143-147.

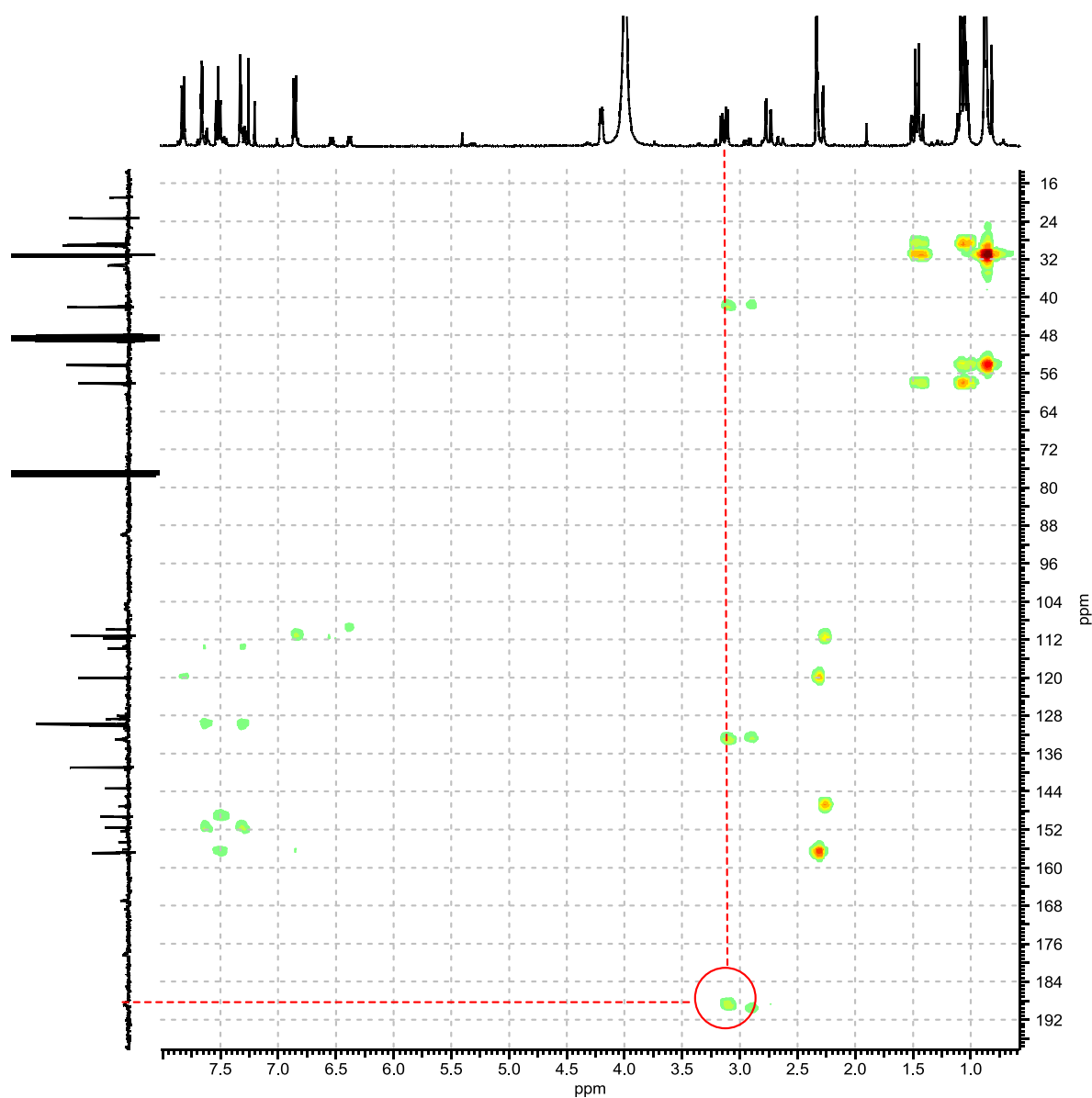


Figura 6.15. Espectro HMBC-CIGAR donde se observan las correlaciones que indican que el tautómero mayoritario es el **147 a**.

Por otra parte, ha sido posible la cristalización de este receptor **147** en THF y el estudio de rayos X resulta consistente con la misma estructura **147 a** en el estado cristalino.

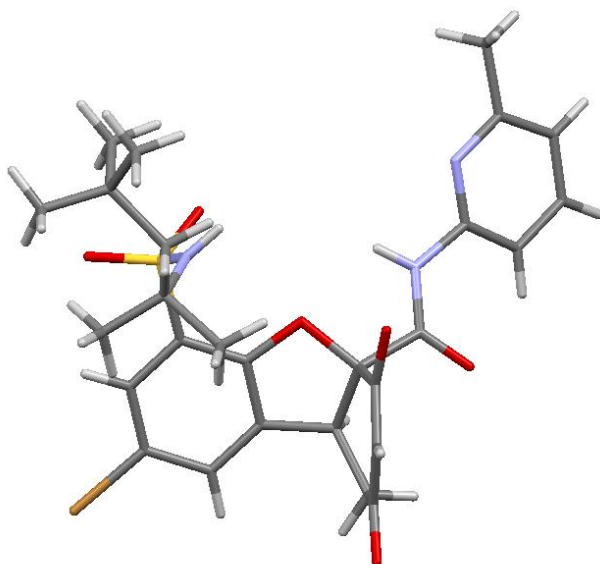


Figura 6.16. Estudio de difracción de rayos X del receptor **147**.

La distancia de enlace del carbonilo cetónico en **147 a** es la más corta de todas, con solo 1,25 Å; la distancia carbono-oxígeno en el enol es de 1,32 Å, evidenciando un menor orden de enlace. Se puede llegar a la misma conclusión a partir de las distancias de enlace carbono-carbono. Mientras que el doble enlace muestra 1,35 Å, el enlace carbono-carbono formalmente sencillo se alarga hasta 1,42 Å, tal como se muestra en la figura 6.17.

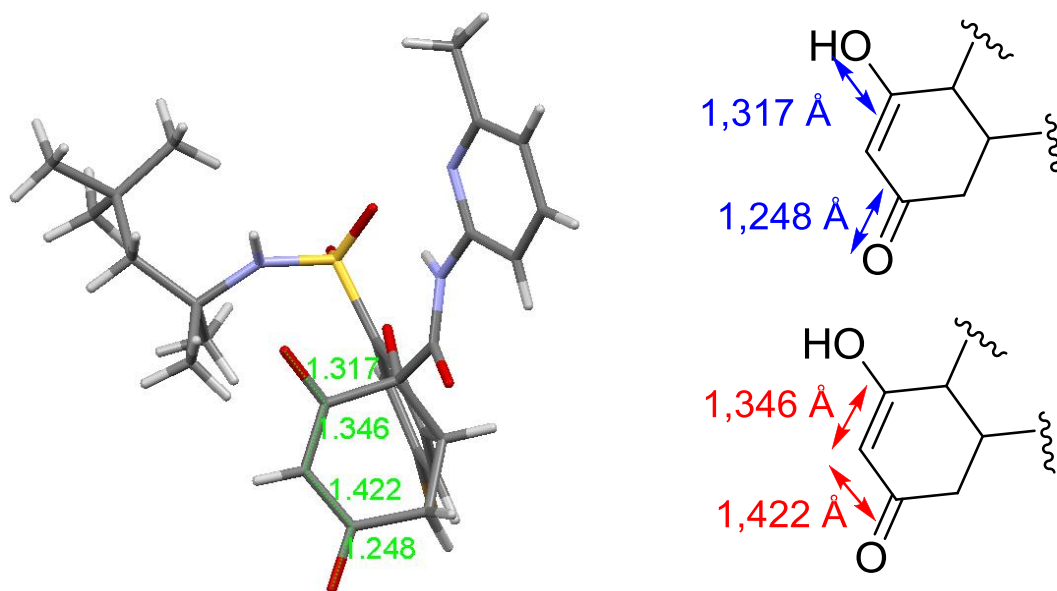


Figura 6.17. Distancias del sistema ceto-enólico del receptor **147**.

En la estructura del receptor **147** sólido se observa también la existencia de un magnífico agujero oxianiónico formado entre el NH de la sulfonamida y el hidroxilo enólico. La distancia entre estos heteroátomos es de 4,25 Å, coincidente con la distancia media ideal en los agujeros oxianiónicos naturales de las enzimas. La distancia entre los NHs de la sulfonamida y la carboxamida es mucho mayor, de 5,5 Å, como consecuencia de que la amida se encuentra

en el sustituyente ecuatorial y, por tanto, más alejada del NH de la sulfonamida. Además el NH de la sulfonamida se posiciona en la misma cara del anillo de la ciclohexenona, como se observa en la figura 6.18.

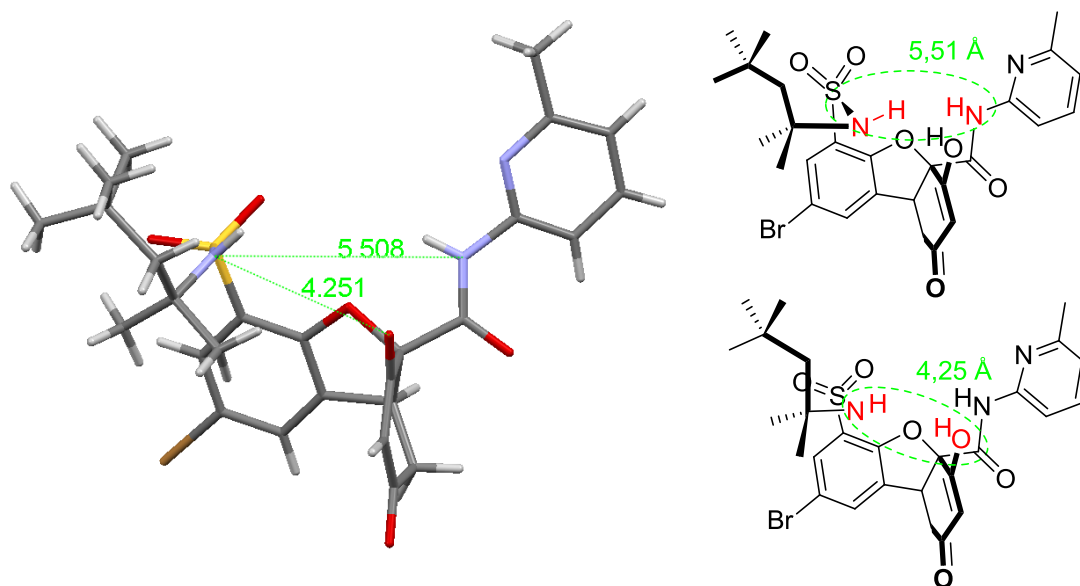


Figura 6.18. Distancias correspondientes al agujero oxianiónico existente en el receptor **147**.

Al estudiar el empaquetamiento del compuesto cristalino pudo observarse que el carbonilo de la ciclohexenona se encuentra próximo al agujero oxianiónico de otra molécula del receptor, aunque las distancias de enlace son sorprendentemente largas: 3,22 Å con el NH de la sulfonamida y 4,11 Å con el enol. Esta última distancia indica claramente que no existe un enlace de hidrógeno entre estos heteroátomos.

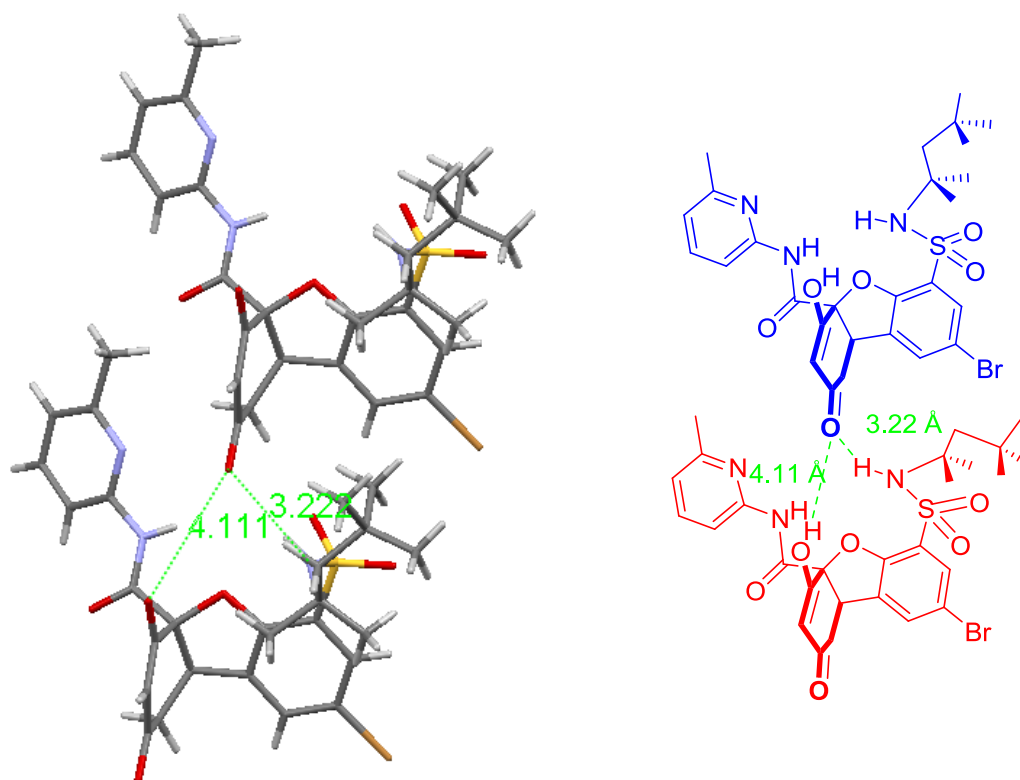


Figura 6.19. Empaquetamiento del receptor **147** en el que se muestra que las distancias correspondientes al agujero oxaniónico son demasiado largas.

Un análisis posterior del empaquetamiento nos permitió observar que el enol se encuentra formando un enlace de hidrógeno corto, de 2,6 Å, con el carbonilo de otra molécula distinta del receptor. Este enlace de hidrógeno fija la posición del protón del enol en la dirección contraria al oxígeno del furano, por lo que se pierde la estructura de agujero oxaniónico y el enlace de hidrógeno intramolecular entre el enol y el furano (figura 6.20).

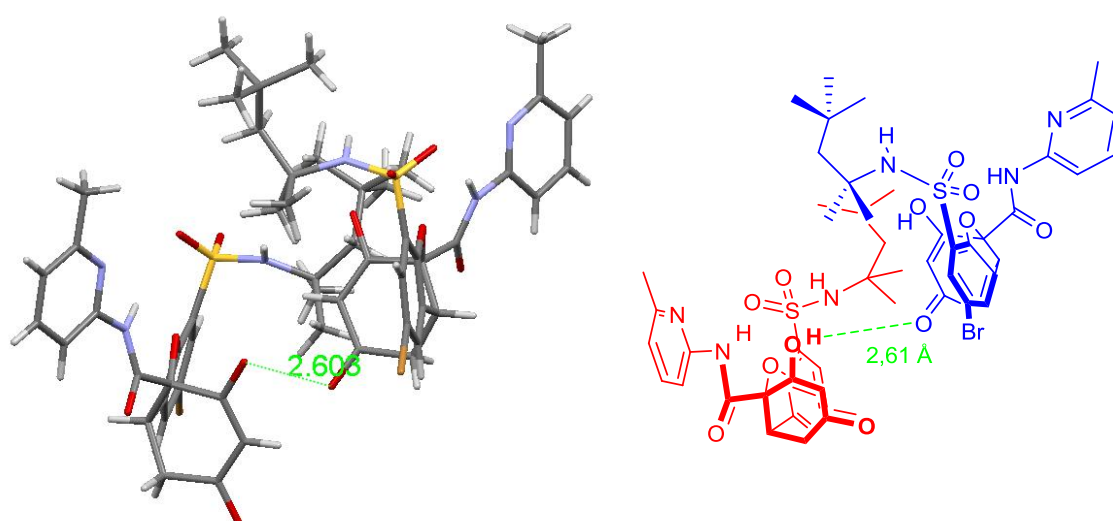


Figura 6.20. Empaquetamiento del receptor **147** en el que se muestra el enlace de hidrógeno entre el enol y la cetona.

Esta grave pérdida de energía debe ser compensada por la energía reticular generada en el empaquetamiento cristalino; sin embargo, lo lógico es pensar que en disolución se favorezca la estructura con el enlace de hidrogeno intramolecular y el agujero oxianiónico.

6.2.3.2. Resolución de la mezcla racémica por extracción enantioselectiva

La elevada acidez del receptor **147** nos hizo pensar que podría formar sales con aminas. La diferencia de pK_a de alrededor de 6 unidades debe favorecer la transferencia de protón del enol al nitrógeno de una amina alifática. Este debe ser el caso, puesto que el receptor **147** se puede transferir fácilmente del cloroformo al agua por adición de una disolución diluida de amoníaco.

Esta característica del receptor **147** nos abre una nueva vía para conseguir su resolución: puesto que el enol es un grupo ácido, la utilización de aminas quirales podría generar sales diastereoméricas, con distintas propiedades físicas y, por tanto, fácilmente separables.

Las valoraciones competitivas con este receptor han sido difíciles de evaluar debido a que es poco soluble en $CDCl_3$. Sin embargo, la adición de una amina quiral a una suspensión del receptor **147** en $CDCl_3$ facilita su rápida disolución, pudiéndose observar en el espectro la formación de dos complejos diastereoméricos con señales totalmente desdobladas. Así, se estudiaron varias aminas quirales (figura 6.21) que además poseían diferentes grupos en su estructura: OH, NH de amida, etc. con la intención de que se establecieran más interacciones entre el huésped y el receptor y que se facilitara así la resolución de éste.

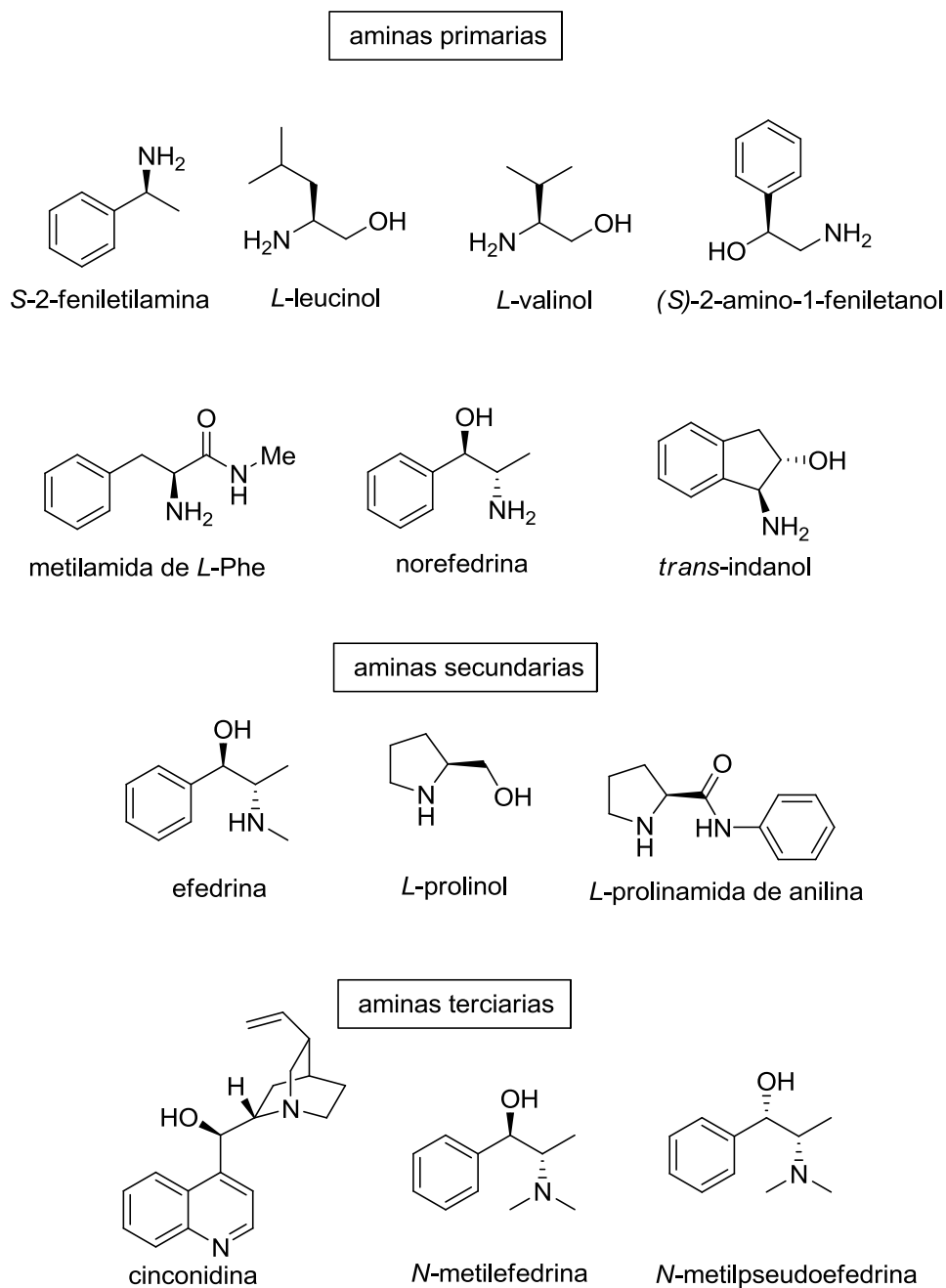


Figura 6.21. Varias aminas quirales utilizadas como huéspedes para la resolución del receptor 147.

Todos los huéspedes de la figura 6.21 provocaron el desdoblamiento de las señales, aunque éste fue más acusado en el caso de la efedrina, norefedrina y prolinol.

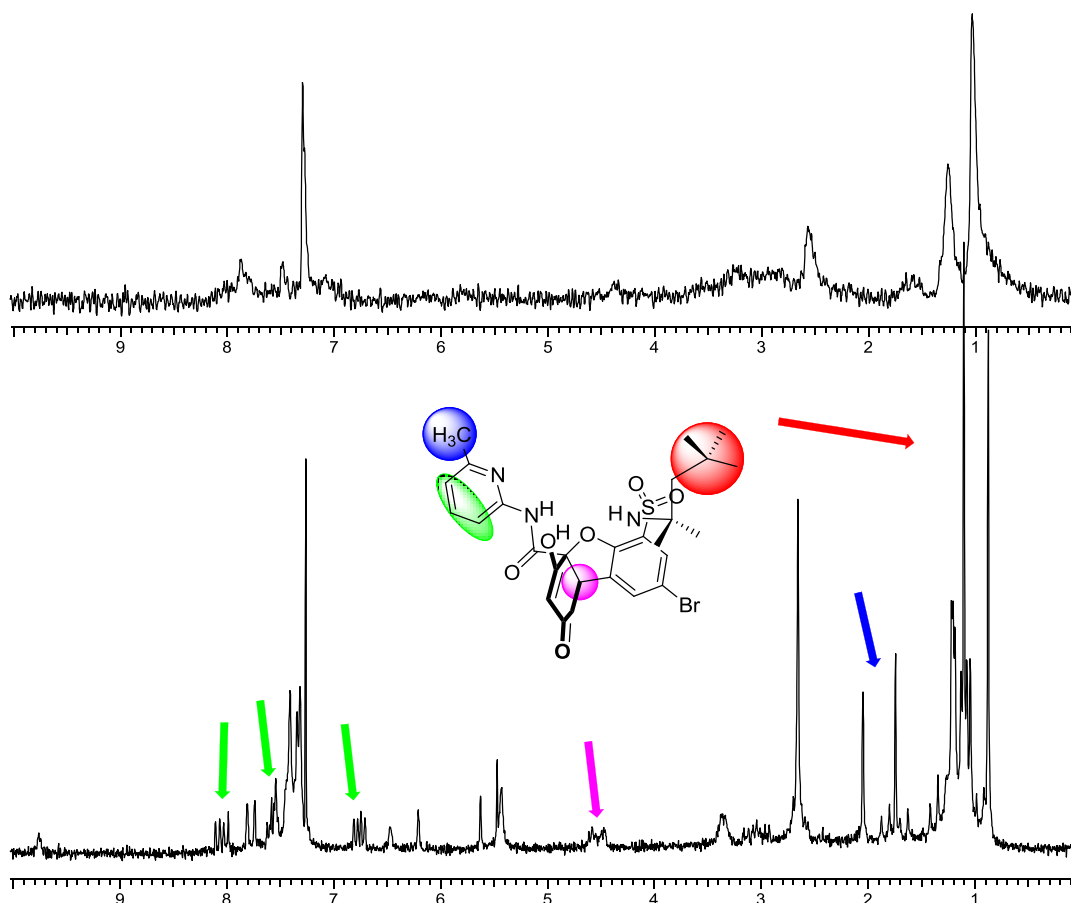


Figura 6.22. Espectro de RMN del receptor **147** antes (arriba, las señales se ven muy mal debido a la baja solubilidad del receptor en deuteriocloroformo) y después de la adición de efedrina (abajo). Puede observarse la mejor relación señal/ruido, debido a que la formación del asociado permite solubilizar el receptor **147** y cómo se desdoblán prácticamente todas las señales.

Puesto que las aminas que mejores resultados ofrecen presentan grupos hidroxilo en su estructura, creemos que debe haber un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y la piridina del receptor que ayuda a establecer una mayor diferenciación entre los dos complejos diastereoméricos. Al mismo tiempo, uno de los NH del grupo amonio podría estar formando un enlace de hidrógeno con uno de los grupos sulfonilo, saturándose, en el caso de la efedrina, todos los NHs.

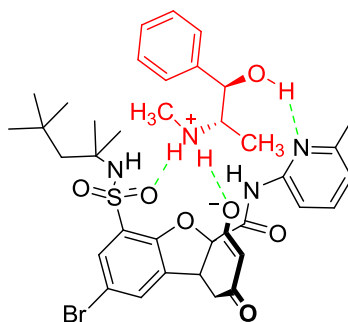


Figura 6.23. Asociado propuesto entre el receptor **147** y la efedrina.

A continuación impregnamos placas de TLC con disoluciones de efedrina, norefedrina y *L*-prolinol, que son los huéspedes que nos habían parecido más prometedores. Sin embargo, no conseguimos resolver el receptor. Observamos que, en estas condiciones, se eluye la amina que impregna la placa, por lo que cambiamos de estrategia resolviendo el huésped en la disolución. Sin embargo, en este caso tampoco se consiguió resolver por placa el receptor. Probablemente, aunque se trata de sales diastereoisómeras, sus estructuras son parecidas y presentan R_f s muy similares.

Decidimos entonces emplear la extracción líquido-líquido para llevar a cabo la resolución del receptor **147**. La idea es realizar una extracción enantioselectiva empleando como huésped un aminoalcohol quiral. Aprovechando la doble solubilidad del receptor **147** en cloroformo y en agua (cuando el receptor se encuentra en forma iónica) nos planteamos obtener un equilibrio en el que uno de los enantiómeros tuviese una preferencia por una de las dos fases.

Para ello, se preparó una disolución acuosa de la sal de litio de la mezcla racémica de receptores **147**. Se eligió la sal de litio porque era la que presentaba la mejor solubilidad en fase acuosa, pero las sales sódicas o amónicas son también adecuadas. Esta disolución acuosa se pone en contacto con una disolución de cloroformo del receptor **147** y medio equivalente del aminoalcohol quiral correspondiente y se agita para que se establezca el equilibrio. Si el aminoalcohol presenta una preferencia por uno de los enantiómeros del receptor **147**, dicho enantiómero incrementará su proporción en el cloroformo, debido a que se favorece la formación del asociado más estable, a la vez que el enantiómero que forma el asociado menos estable pasará a la disolución acuosa para mantener la neutralidad electrostática. En la disolución acuosa los aniones de los receptores se encuentran solvatados y por ello presentan la misma estabilidad independientemente de su quiralidad.

En una separación ideal, uno de los enantiómeros del receptor formaría el complejo fuerte con la amina quiral, permaneciendo el asociado formado en el cloroformo, mientras que el otro enantiómero, el que origina el complejo débil, preferiría disolverse en la fase acuosa como sal de litio.

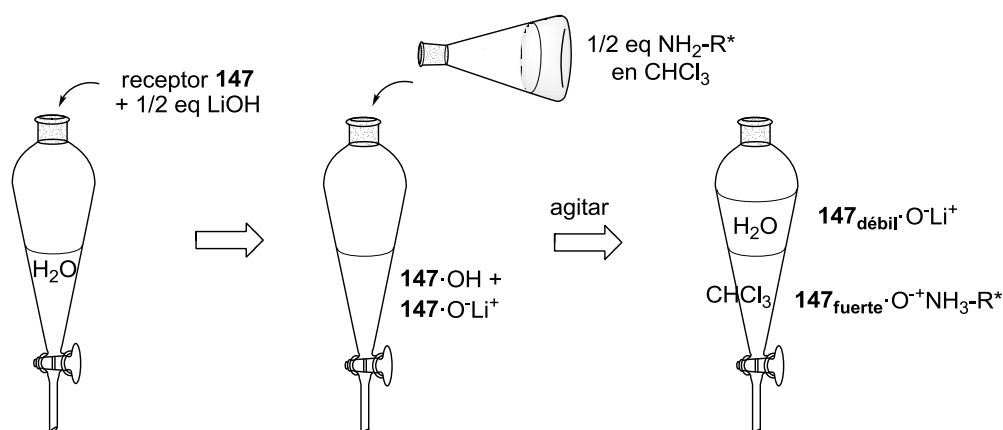


Figura 6.24. Esquema de la separación de enantiómeros del receptor **147** por extracción líquido-líquido.

Para estudiar esta estrategia, pesamos unos 10 mg del receptor racémico **147** en un tubo de RMN. Añadimos medio equivalente de una disolución acuosa de LiOH de concentración conocida y medio equivalente de la amina quiral correspondiente disuelta en CDCl_3 . Se agita el tubo de RMN y a continuación se centrifuga para favorecer la decantación de las fases. De esta forma puede registrarse directamente el espectro de RMN ^1H de manera que si la separación es enantioselectiva, las señales desdobladas tendrán distinto tamaño. La integración de las señales desdobladas permite calcular cual es la preferencia de la amina quiral por los enantiómeros del receptor.

En la figura 6.25 se muestra el espectro obtenido después de llevar a cabo el experimento de extracción con efedrina. Para obtener la relación entre complejos enantiómeros en la fase del cloroformo se integraron las señales correspondientes al doblete más apantallado de la amidopiridina, obteniendo una relación 1/4. También destaca el desdoblamiento experimentado por el grupo metilo de la amidopiridina.

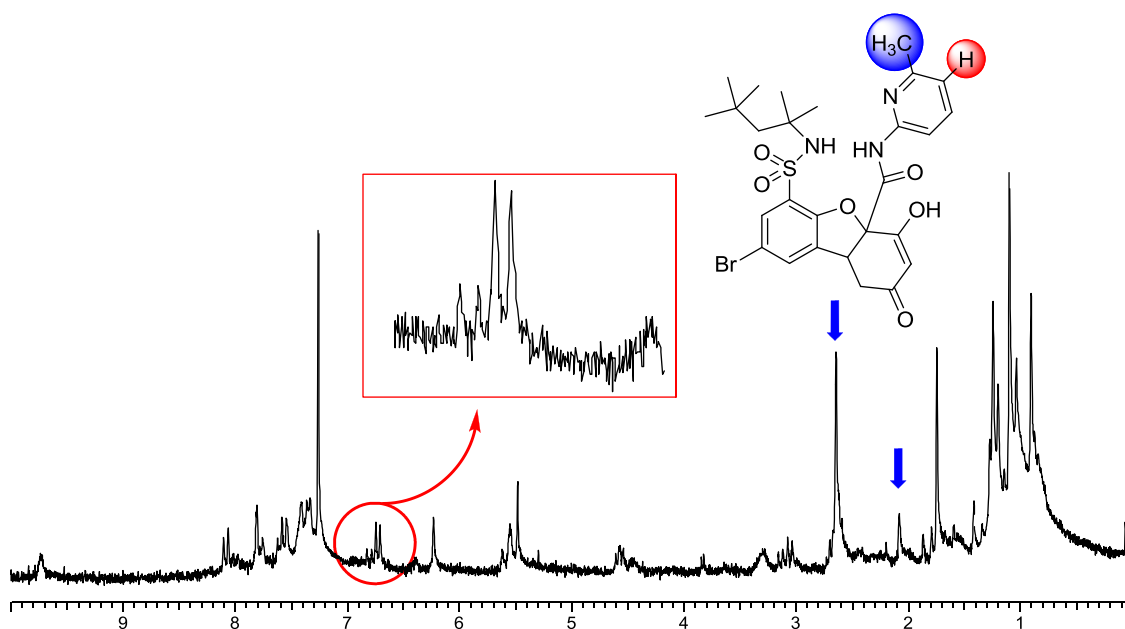


Figura 6.25. Espectro de RMN ^1H obtenido después de llevar a cabo el experimento de extracción con efedrina, en el que se muestra una relación enantiomérica de 4:1.

En la tabla 6.3 aparece la relación de enantiómeros del receptor **147** en la fase del cloroformo tras la adición de varias aminas quirales.

Tabla 6.3. Relación enantiomérica en la separación del receptor **147** mediante extracción líquido-líquido con medio equivalente de cada amina.

entrada	amina	relación de enantiómeros
1	L-leucinol	1,0 / 1,1
2	L-valinol	1,0 / 1,0
3	(S)-2-amino-1-feniletanol	1,0 / 1,4
4	norefedrina	1,0 / 2,0
5	1S, 2S-trans indanol	1,2 / 1,0
6	efedrina	1,0 / 4,0
7	L-prolinol	1,0 / 1,0
8	cinconidina	1,3 / 1,0
9	N-metil-efedrina	1,0 / 1,0
10	N-metil-pseudoefedrina	1,4 / 1,0

Puede observarse como la extracción más enantioselectiva tiene lugar con efedrina (entrada 6), con una relación entre las concentraciones de los enantiómeros de 1/4. Hay que tener en cuenta que para obtener este enriquecimiento la enantioselectividad que produce la efedrina debe de ser muy buena, ya que la disolución acuosa se empobrece en el enantiómero que pasa al cloroformo, dificultándose de esta manera la extracción.

Así, a partir del experimento de extracción es posible calcular la constante relativa de asociación entre ambos enantiómeros. Asumiendo que la concentración de los huéspedes libres en la fase orgánica y en la fase acuosa está relacionada a través de una constante de reparto, se puede aplicar la siguiente ecuación, suponiendo que esta constante de reparto es igual para ambos enantiómeros libres:

$$K_{rel} = \frac{\text{Integral } R}{\text{Integral } S} \times \frac{\text{mmoles fase acuosa } S}{\text{mmoles fase acuosa } R}$$

Para corroborar que la extracción llevada a cabo con efedrina había sido enantioselectiva, se decantó la fase acuosa, se aciduló con ácido fórmico y se extrajo con acetato de etilo. El espectro de RMN del compuesto así obtenido corresponde al receptor **147** libre, por lo que no presenta desdoblamiento de las señales y no permite reconocer su riqueza enantiomérica. Por fortuna, es suficiente añadir una pequeña cantidad de efedrina a la disolución para comprobar que corresponde a la mezcla complementaria a la que se había obtenido en el cloroformo anteriormente, con una relación de enantiómeros de 4/1.

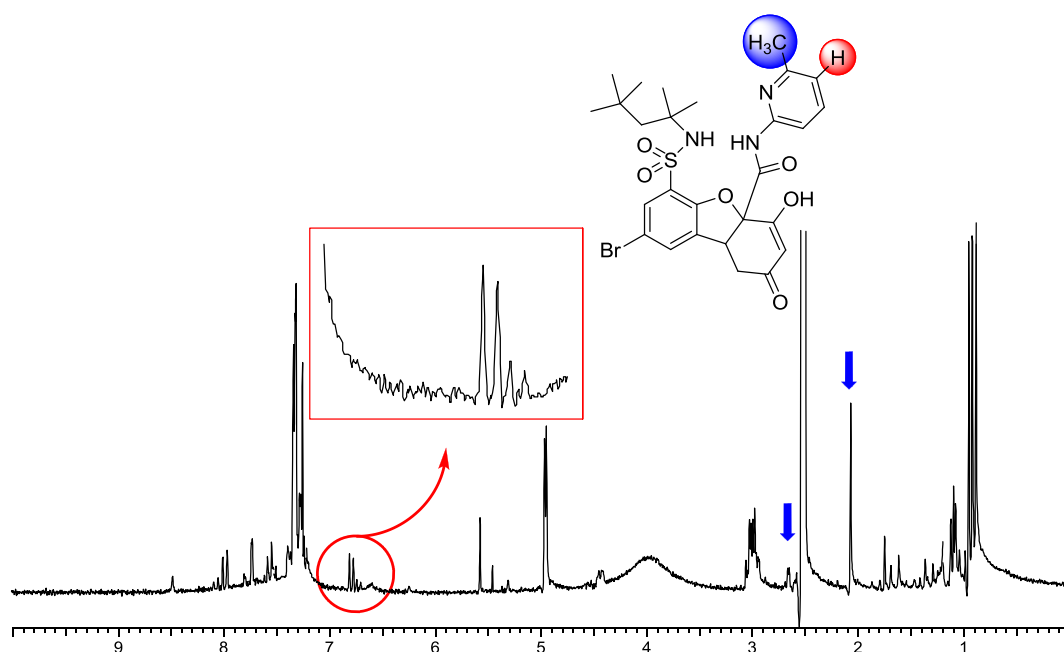


Figura 6.26. Espectro de RMN ^1H del enantiómero extraído de la fase acuosa con efedrina.

Como la relación de mmoles en fase acuosa de cada uno de los enantiómeros del receptor es proporcional a la relación de integrales, y la proporción de enantiómeros en la fase acuosa es de 4/1 (figura 6.26), se llega a la conclusión de que el reconocimiento enantioselectivo es de 16.

$$K_{\text{rel}} = \frac{4}{1} \times \frac{4}{1} = 16$$

Como se puede observar en la tabla 6.3, la enantioselectividad en la extracción descende tanto para las aminas primarias como para el caso de las aminas terciarias. Solo la norefedrina genera una relación de constantes de 1/2 (entrada 4), el resto de aminas conduce prácticamente a mezclas 1/1.

Para evaluar la importancia de la amidopiridina y de la sulfonamida en la extracción enantioselectiva del receptor **147**, llevamos a cabo un experimento similar con receptores que careciesen, bien de la amidopiridina, como en el caso del receptor **148**, o bien de la sulfonamida, como en el caso del receptor **149**. Ambos se muestran en la figura 6.27.

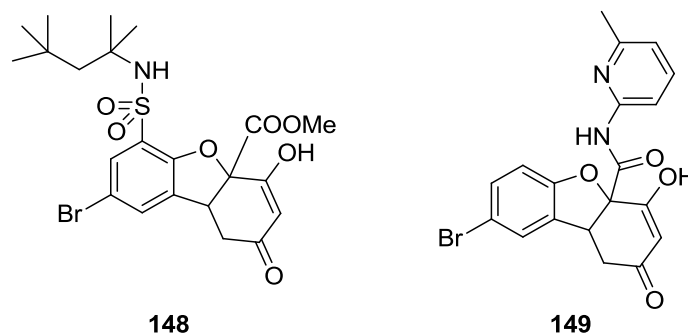


Figura 6.27. Receptores que presentan estructuras parciales relacionadas con el receptor **147** estudiados en la extracción líquido-líquido con efedrina.

Con ambos compuestos se extrajo cierta cantidad de receptor, aunque mucho menos que en el caso del receptor **147**, observándose gran cantidad de amina. Además, en ningún caso la extracción fue enantioselectiva, obteniéndose la misma proporción de los dos enantiómeros. Parece, por tanto, que tanto la piridina como la *t*-octilsulfonamida son necesarias para lograr una extracción enantioselectiva.

Puesto que existe una notable enantioselectividad en la formación de los complejos entre efedrina y los enantiómeros del receptor **147**, es posible llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica mediante extracción líquido/líquido. Para ello, es necesario realizar más de una extracción, ya que la primera solo produce un enriquecimiento de 1/4. Si esta disolución se trata nuevamente con una disolución acuosa que presente la sal de litio de la mezcla racémica del receptor **147** se alcanza un enriquecimiento mayor de 1/10, y permite obtener el receptor enantioméricamente puro, con tal de romper el complejo y llevar a cabo su cristalización en acetato de etilo.

Puesto que ambos enantiómeros de la efedrina son asequibles comercialmente, el otro enantiómero del receptor **147** se puede obtener por un procedimiento similar. La fase acuosa se neutraliza con ácido fórmico, cristalizando un sólido que se vuelve a someter a extracción con la sal de litio racémica del receptor, pero en presencia del enantiómero contrario de la efedrina.

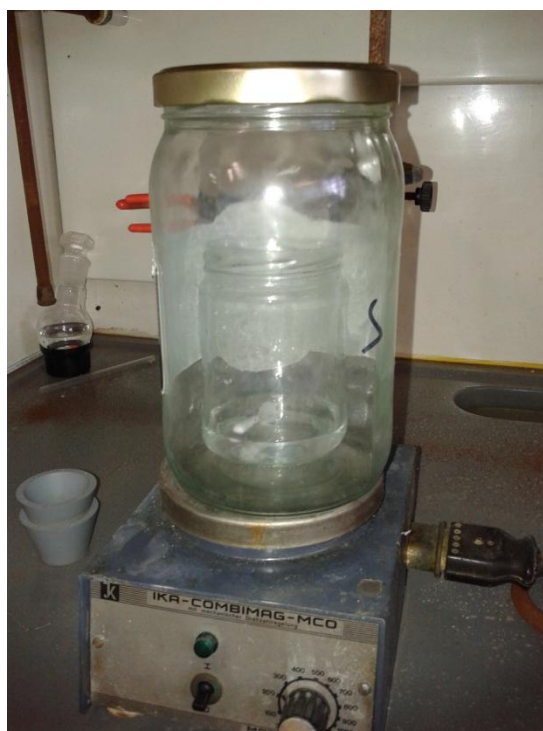
6.2.3.3. Resolución de la mezcla racémica por cristalización fraccionada

Aunque el procedimiento anterior permite la resolución de la mezcla racémica del receptor **147**, no es el procedimiento ideal, debido a que la sal de litio de dicho receptor presenta propiedades como tensioactivo, y ello conlleva la formación de emulsiones. Estas emulsiones se pueden romper, pero se requiere un largo centrifugado. Por ello, buscamos un procedimiento que fuese más sencillo a nivel práctico y fácil de escalar.

El sistema clásico para la separación de enantiómeros es la cristalización de las sales diastereoisómeras formadas con un auxiliar quiral. Las sales de la efedrina del receptor **147**, que presentan una elevada enantioselectividad, parecían ideales para este propósito, pero hasta el momento solo hemos conseguido obtenerlas en forma aceitosa, por lo que

estudiamos la formación de sales con otros aminoalcoholes quirales. Una primera prueba con cinconidina y cinconina generó sales cristalinas en una disolución de cloroformo y metanol con éter. La filtración de esta sal, en el caso de la cinconidina, mostró en el espectro de RMN que se trataba de la mezcla 1/1 de ambos enantiómeros, ya que las señales del receptor aparecían desdobladas mostrando la misma intensidad. El mismo experimento con cinconina permitió obtener una sal, en cuyo espectro de RMN solo se observaba un conjunto de señales para el receptor, por lo que podría estar formada por uno solo de los enantiómeros del receptor **147**. La pureza óptica de este compuesto se confirmó por acidulación con ácido fórmico y extracción con acetato de etilo. El compuesto así obtenido se disolvió en cloroformo deuterado y se registró su espectro de RMN en presencia de efedrina, que sabíamos que desdoblaba muy bien las señales del receptor. El resultado volvió a ser un único conjunto de señales para el receptor **147**, lo que nos confirmó su total pureza enantiómerica.

Con objeto de llevar a cabo la resolución de manera preparativa y de forma que pudiésemos obtener ambos enantiómeros del receptor **147**, resultó crucial realizar la cristalización por adición lenta de éter a la disolución agitada de la mezcla de sales del receptor y la cinconina en una mezcla de cloroformo y metanol. Para ello es suficiente mantener esta disolución en un recipiente cerrado con éter, de manera que la elevada presión de vapor de este disolvente hace que se vaya introduciendo lentamente en la disolución de las sales. La figura 6.28 muestra el material empleado.



*Figura 6.28. Equipo empleado en la resolución de la mezcla racémica del receptor **147** por cristalización.*

Debido a que la introducción del éter en la disolución de las sales es un proceso lento, es posible analizar el progreso de la cristalización fácilmente por espectroscopia de RMN. La filtración de una pequeña alícuota permite separar los cristales de las aguas madres. La realización de un espectro de RMN de las aguas madres permite conocer cuánto queda de

cada enantiómero en esta fase, ya que la cinconina produce un claro desdoblamiento de las señales. Cuando la cantidad del enantiómero que cristaliza en primer lugar es menor de un 5 % en las aguas madres, la cristalización se da por terminada ya que, a continuación, se obtienen cristales que presentan ya el otro enantiómero.

Hemos encontrado que la mejor forma para obtener el receptor ópticamente puro en forma libre es disolver el complejo con la cinconina en metanol y añadirlo sobre una disolución acuosa de ácido fórmico. La filtración directa de la disolución conduce a un receptor que suele presentar pequeñas cantidades de cinconina, pero la extracción con acetato de etilo y posterior concentración permite aislar el receptor libre con un elevado grado de pureza ($[\alpha]_D^{20} = +212,3$ ($c = 0,99$; CHCl_3)).

De las aguas madres es posible obtener el otro enantiómero del receptor **147**, sin más que continuar la cristalización fraccionada y llevar a cabo la posterior ruptura de la sal con una disolución acuosa de ácido fórmico y extracción con acetato de etilo ($[\alpha]_D^{20} = -203,9$ ($c = 1,09$; CHCl_3)).

Una recrystalización más lenta de la sal del receptor **147** más insoluble en MeOH-clorobenceno permitió obtener cristales de tamaño adecuado para su análisis por difracción de rayos X. En la figura 6.29 se puede observar la estructura de dicha sal.

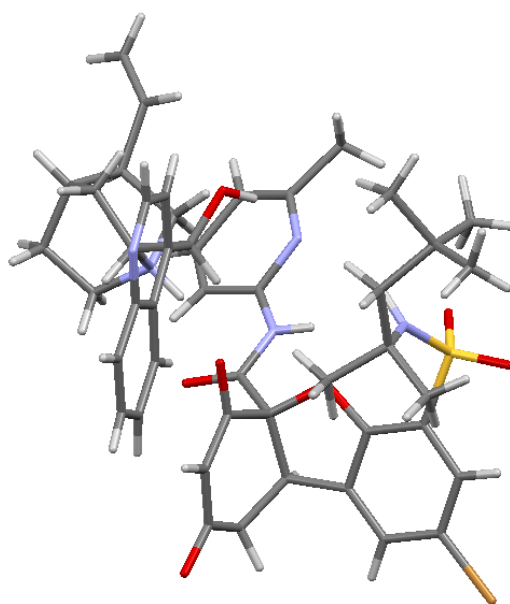


Figura 6.29. Estructura de rayos X de la sal más insoluble del receptor **147** y cinconina.

Puede observarse como el enol le cede el protón a la cinconina, de tal forma que el nitrógeno protonado de ésta establece un enlace de hidrógeno de 2,62 Å con el enolato (figura 6.30).

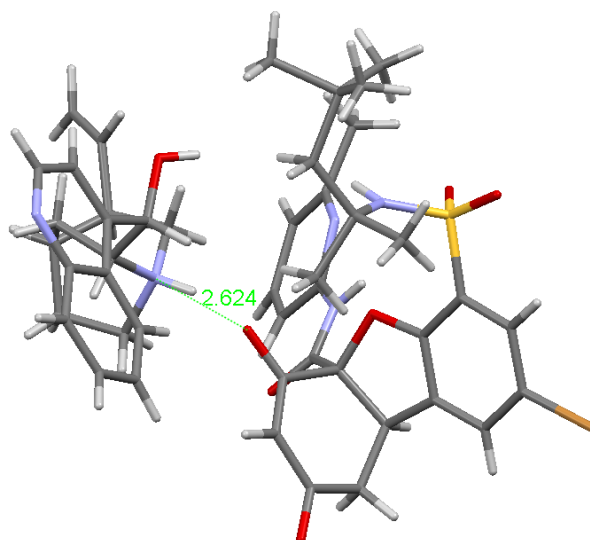


Figura 6.30. Enlace de hidrógeno entre el enolato y la cinconina protonada.

Sorprende, sin embargo, que el OH de la cinconina no forme enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la piridina o los átomos de oxígeno de los grupos sulfonilo, encontrándose muy lejos de estos grupos (más de 6 Å), como se puede observar en la figura 6.31.

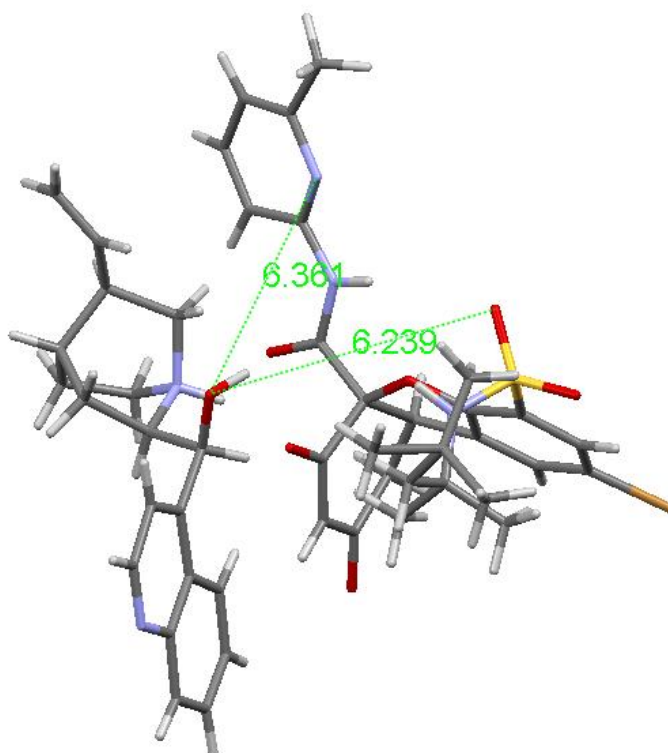


Figura 6.31. Estructura de rayos X donde se muestra la distancia existente entre el OH de la cinconina y el N de la piridina y el O de un grupo sulfonilo.

Cuando ampliamos la celda unidad para observar cómo interacciona la sal con el resto de moléculas de la estructura cristalina pudimos observar que el OH de la molécula de cinchonina

se encontraba estableciendo un enlace de hidrógeno de 2,66 Å con el enolato de otra molécula de receptor, como se puede observar en la figura 6.32.

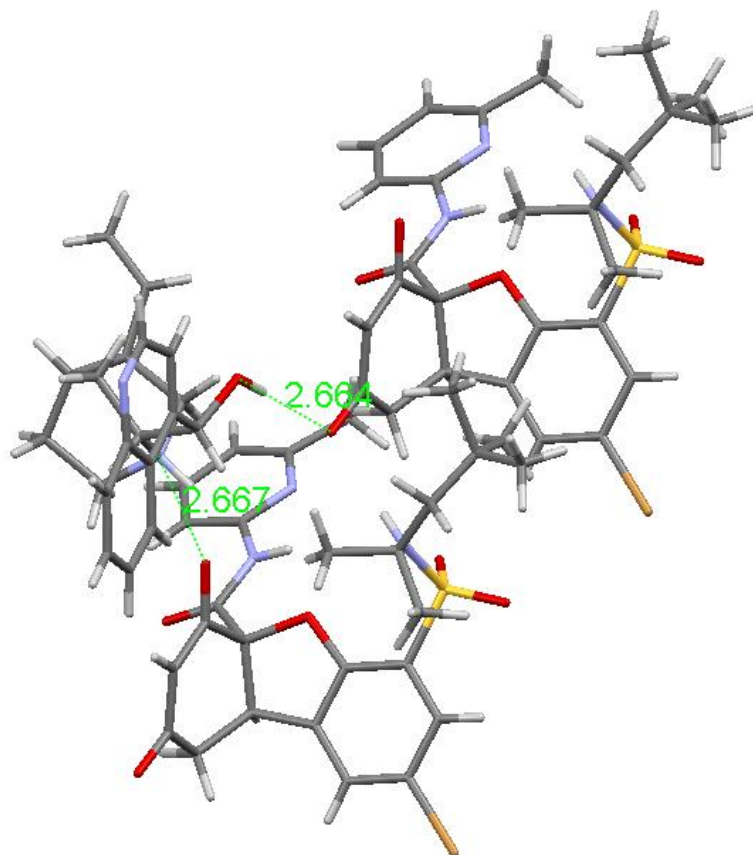


Figura 6.32. Estructura de rayos X donde se muestra el enlace de hidrógeno entre el OH de la cinchonina y el enolato de otra molécula de receptor, así como entre el N protonado de la cinchonina y otro enolato.

Así, en la estructura cristalina se forman cadenas de moléculas de receptor unidas entre sí mediante moléculas de cinchonina, como se puede observar en la figura 6.33.

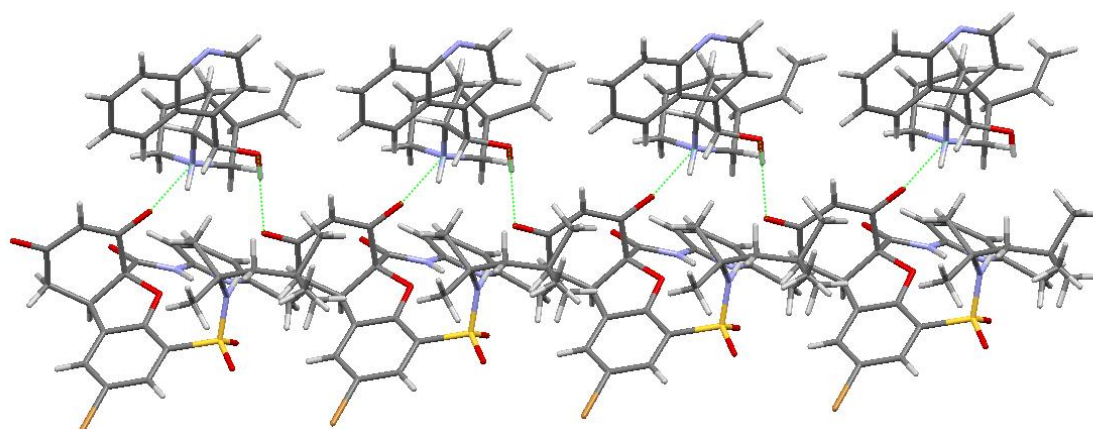


Figura 6.33. Empaquetamiento cristalino de la sal del receptor **147** con cinchonina.

6.2.3.4. Extracción de aminoácidos y derivados

Debido al carácter bifuncional del receptor sintetizado, las posibilidades que ofrece a la hora de llevar a cabo la resolución de mezclas racémicas de diferentes compuestos son prometedoras. Así, la piridina posee un grupo básico que puede formar enlaces de hidrógeno con grupos ácidos como carboxilos, NHs de triflatos o dinitrobenzoílderivados, etc. Por otra parte, el enol ofrece un grupo ácido el cual puede formar un enlace de hidrógeno con un carboxilato, o un enlace iónico con una amina. Además, los NHs de la sulfonamida y de la amida de la piridina pueden participar en la formación de enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo del huésped. Es probable también que los oxígenos de los grupos sulfonilo actúen como aceptores de enlaces de hidrógeno de NHs ácidos presentes en el huésped.

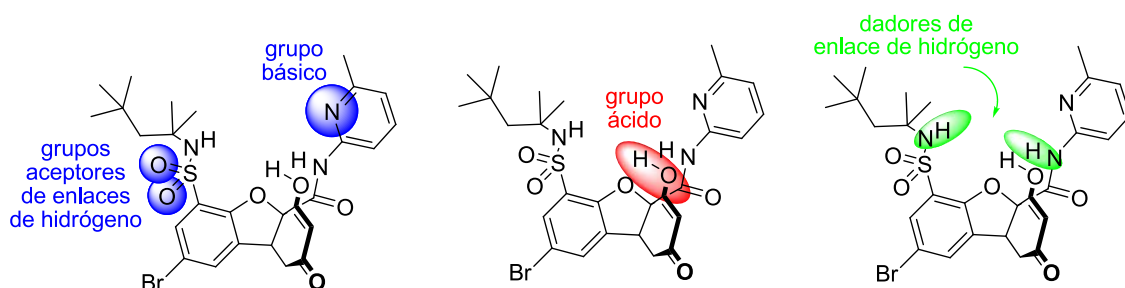


Figura 6.34. Grupos funcionales que posee el receptor **147**.

Además, el enol puede desprotonarse para generar un enolato. Este oxígeno con carga negativa sería un aceptor ideal de un huésped que presente un protón ácido.

Todos estos grupos funcionales hacen que el receptor **147** pueda utilizarse, gracias a su versatilidad, en la asociación de aminoácidos y derivados, como puede observarse en la figura 6.35, en la que se ha representado el complejo predicho entre el receptor **147** y el bromhidrato de *L*-Phe, dinitrobenzoíl-*L*-PheGly y el formil derivado del carboxilato de *L*-Phe, respectivamente.

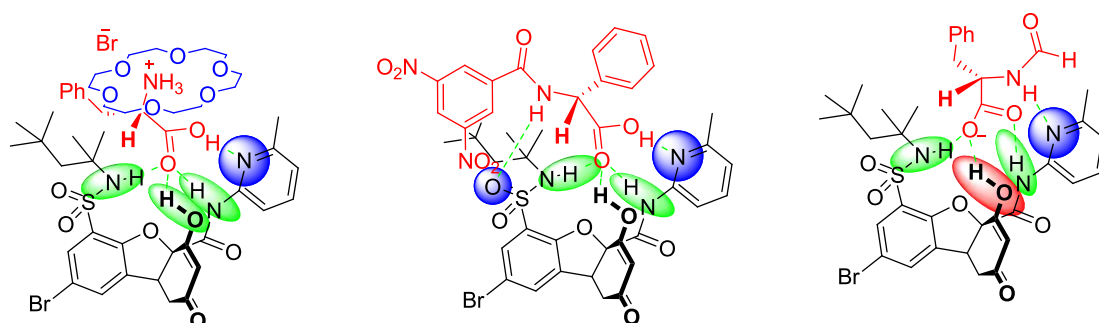


Figura 6.35. Complejos predichos entre el receptor **147** y diferentes huéspedes.

Comenzamos el estudio utilizando aminoácidos como huéspedes. Estos compuestos tienen un elevado interés técnico, y resulta muy importante encontrar nuevas formas para obtenerlos, bien de fuentes naturales o a partir de síntesis industriales en las que se pueda

conseguir uno solo de los enantiómeros. Hay que destacar que tanto los aminoácidos *L*, de origen natural, como los *D* tienen utilidad.²²⁹

Los aminoácidos en su estado natural presentan estructuras iónicas, lo que los hace solubles en agua y, en general, muy insolubles en disolventes orgánicos. Por este motivo son huéspedes difíciles de asociar en cloroformo. Nuestro objetivo es conseguir que, gracias a la presencia del receptor, el aminoácido prefiera disolverse en cloroformo, y de esta manera se pueda extraer de la fase acuosa. Extracciones selectivas de aminoácidos a una fase orgánica permitirían la resolución de las mezclas complejas que se obtienen por hidrólisis de proteínas, y que en la actualidad se resuelven por cromatografía de intercambio iónico.²³⁰ Sin embargo, se trata de un método caro, debido a que requiere cantidades muy grandes de agua desionizada.

Los experimentos iniciales adicionando el aminoácido natural como *zwitterion* directamente a la disolución en deuterocloroformo del receptor **147** y registrando los espectros de RMN mostraron que no había extracción alguna del aminoácido, dado que no aparecían sus señales en el espectro y tampoco experimentaban desplazamientos las señales del receptor **147**. Por estos motivos, creemos que este receptor no es suficientemente ácido para protonar el carboxilato del aminoácido. Este resultado es lógico, ya que los aminoácidos, debido al efecto de campo que genera el grupo amonio, son ácidos más fuertes que los correspondientes ácidos carboxílicos.

Puesto que nuestro receptor por sí solo no lleva a cabo la extracción del aminoácido *zwitteriónico*, nos planteamos la extracción del aminoácido en forma de ácido carboxílico. Estos compuestos son muy hidrosolubles, ya que el grupo amonio presenta carga positiva.

Para el experimento de extracción se eligió el bromhidrato de la fenilalanina, debido a que éste es uno de los aminoácidos más lipófilos. Sin embargo, la adición de una disolución saturada del bromhidrato de *L*-fenilalanina a la disolución de cloroformo del receptor **147** no generó cambios significativos en el espectro de RMN, por lo que concluimos que no había extracción.

Puesto que el reparto de una sal entre dos disolventes depende de ambos iones, buscamos un contraión que sustituyera al bromuro para que el aminoácido fuese más lipófilo en la fase orgánica.

El tetrafenilborato nos pareció el más adecuado. Los tetrafenilboratos de aminoácidos se encuentran descritos en la bibliografía y se pueden obtener fácilmente por intercambio de los iones a partir de tetrafenilborato sódico.²³¹

El complejo que esperamos que se forme aparece esquematizado en la figura 6.36.

²²⁹ Martínez-Rodríguez, S.; Martínez-Gómez, A. I.; Rodríguez-Vico, F.; Clemente-Jiménez, J. M.; Las Heras-Vázquez, F. J. *Chem. Biodivers.* **2010**, *7*, 1531-1548.

²³⁰ (a) Moore, S.; Stein, W. H. *J. Biol. Chem.* **1951**, *192*, 663-681; (b) Moore, S.; Stein, W. H. *Methods Enzymol.* **1958**, *6*, 819-831.

²³¹ Buschmann, H.-J.; Mutihac, L. *J. Incl. Phenom.* **2002**, *42*, 193-195.

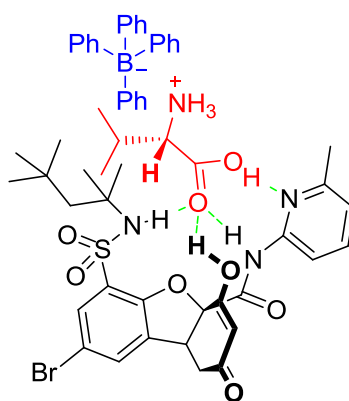


Figura 6.36. Complejo esperado entre el receptor **147** y el tetrafenilborato de L-valina.

De esta forma, disolvimos el receptor **147** en $\text{CDCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ y añadimos el bromhidrato de la DL-valina (5 equivalentes) y un equivalente de tetrafenilborato sódico. Tras agitar vigorosamente dicha mezcla esperamos a que se estableciera un equilibrio entre las dos fases, de tal forma que los dos enantiómeros de la valina se repartieran entre la fase acuosa y el cloroformo, y que el huésped que posea mayor afinidad por el receptor aumente su concentración en la fase del cloroformo. Sin embargo, en estas condiciones no pudimos observar la formación de complejos, es probable que se produzca la descomposición del tetrafenilborato sódico, que en medio ácido puede evolucionar desprendiendo benceno. De hecho, observamos una señal a 7,26 ppm en el espectro de RMN ^1H , que corresponde a la absorción del benceno.

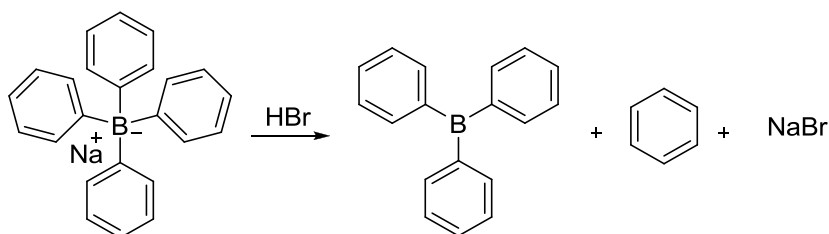


Figura 6.37. Descomposición de tetrafenilborato sódico en medio ácido.

A continuación llevamos a cabo experimentos con el bromhidrato de la DL-fenilalanina en las mismas condiciones y tampoco fue posible la extracción.

Decidimos entonces preparar previamente el tetrafenilborato del aminoácido, sin embargo, cuando se intentó la extracción se observó nuevamente la presencia de benceno, confirmando que el tetrafenilborato se descompone en las condiciones utilizadas para la extracción. De esta manera, al no poseer el aminoácido un contraión suficientemente lipófilo, no es posible su extracción.

Otra forma de incrementar la lipofilia de los aminoácidos es utilizar el éter 18-corona-6. Este éter presenta la geometría ideal para asociar el grupo amonio. En el asociado, los hidrógenos del grupo amonio forman enlaces de hidrógeno con los oxígenos del éter corona y se disminuye así su interacción con moléculas de agua. Puesto que el grupo amonio ya ha saturado sus enlaces de hidrógeno, esperamos que sea el ácido carboxílico del aminoácido el que se asocie en el agujero oxianiónico del receptor, formando fuertes enlaces de hidrógeno

entre el hidroxilo del ácido y el nitrógeno de la piridina y el hidroxilo del enol y el carbonilo del carboxilo. Estos enlaces de hidrógeno, debido a que tanto dador como receptor presentan pK_a s parecidos, deber ser especialmente eficientes. La estructura se muestra en la figura 6.38. Esperábamos que en estas condiciones la extracción fuera enantioselectiva, ya que el bencilo del aminoácido tendría que situarse en la cara contraria del receptor a la que ocupa el grupo *t*-octilo.

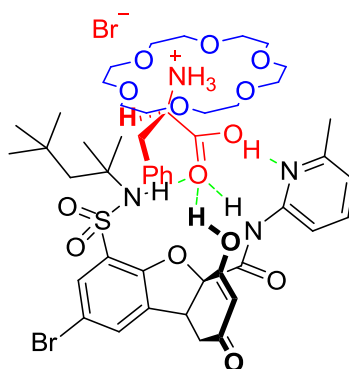


Figura 6.38. Modelo propuesto para la asociación del bromhidrato de *L*-fenilalanina en presencia de éter corona.

En primer lugar trabajamos con la mezcla racémica del receptor **147** y aminoácidos *L*. En el caso de que la adición del aminoácido provoque el desdoblamiento de las señales del receptor se llevará a cabo la operación inversa, es decir, la utilización del receptor **147** enantioméricamente puro con la intención de extraer preferentemente un enantiómero del aminoácido a partir de la mezcla racémica.

Comenzamos adicionando *L*-fenilalanina a una disolución del receptor **147** racémico en $CDCl_3-H_2O$. Tras agitar y decantar pudo observarse la presencia de *L*-fenilalanina en la fase del cloroformo, sin embargo no provocó el desdoblamiento de las señales del receptor.

Cuando repetimos el mismo experimento con el bromhidrato de *L*-fenilglicina sí que observamos el desdoblamiento de las señales del receptor, así es que, animados por este resultado, decidimos estudiar si era posible llevar a cabo una extracción enantioselectiva de fenilglicina. Para ello, disolvimos en un tubo de RMN 5,85 mg del receptor **147** y añadimos un equivalente del bromhidrato de la fenilglicina y de éter corona. A continuación se adicionó una disolución acuosa con 10 equivalentes de *DL*-PheGly. Después de agitar el tubo pudimos observar la presencia de un 57 % de aminoácido en el cloroformo respecto al receptor. A continuación se retiró la fase acuosa, se secó la fase del cloroformo y se midió el exceso enantiomérico que fue muy pequeño.

Otra opción, para no tener que emplear éter corona o un contraión voluminoso para hacer más soluble el grupo amonio es emplear derivados de aminoácidos que tengan el grupo amino sustituido. Además, estos compuestos pueden dejar NHs ácidos que establezcan más interacciones con el receptor y así el complejo formado será más fuerte. Para estudiar esta posibilidad realizamos un experimento con Cbz-*L*-Phe. Nuevamente, en primer lugar utilizamos el receptor racémico para ver si era capaz de desdoblar las señales. Sorprendentemente, no fue así. Tampoco conseguimos desdoblamientos después de añadir hidróxido de

tetrabutilamonio para generar el carboxilato del aminoácido. Esperábamos que la geometría del complejo entre el receptor **147** y el carboxilato del huésped fuera muy distinta a la del asociado con el carboxilo, ya que el carboxilato, al carecer de protón ácido, no puede formar enlace de hidrógeno con la piridina, mientras el NH del carbamoilo probablemente preferirá la piridina, que es un aceptor bueno de enlaces de hidrógeno, respecto al sulfurilo de la sulfonamida, tal como se muestra en la figura 6.39. Este cambio en la geometría ofrecía una nueva posibilidad para obtener reconocimiento enantioselectivo, pero las señales del receptor no se desdoblaron.

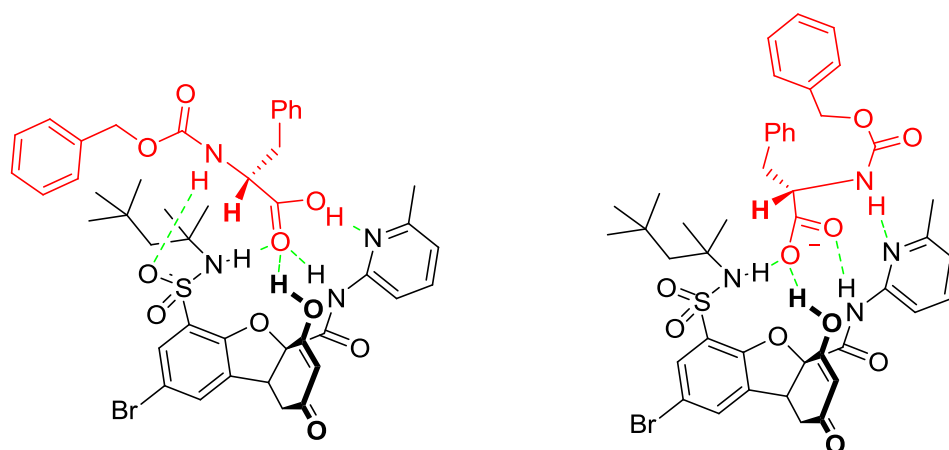


Figura 6.39. Modelos propuestos para la formación de complejos con Cbz-L-Phe y el carboxilato de Cbz-L-Phe que, sin embargo, no provocan el desdoblamiento de las señales del receptor racémico.

Otro huésped atractivo para obtener reconocimiento enantioselectivo es el dinitrobenzoílderivado de fenilglicina. Este compuesto presenta un NH más ácido debido al carácter atractor de electrones de los grupos nitro, por lo que se espera la formación de enlaces de hidrógeno más fuertes. Además, el dinitrobenzoílo es muy adecuado para generar interacciones de transferencia de carga.

En este caso, planteamos directamente un experimento de extracción en el que esperábamos poder enriquecer la mezcla racémica de un huésped en uno de los enantiómeros gracias a la presencia del receptor enantioméricamente puro. Por otra parte, al presentar la fenilglicina un sustituyente en alfa voluminoso, se podría favorecer el reconocimiento de uno de los enantiómeros gracias al impedimento estereo. El experimento se llevó a cabo disolviendo el huésped en CDCl_3 . Al añadir un ligero exceso del receptor ópticamente puro pudimos observar el desdoblamiento de las señales del huésped, lo que mostraba la formación de sendos complejos diastereoméricos.

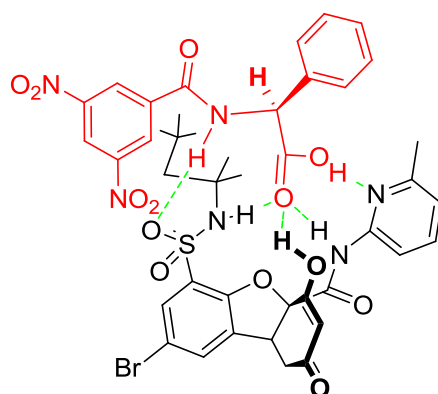


Figura 6.40. Modelo propuesto para la formación del complejo entre dinitrobenzoil-L-fenilglicina y el receptor **147** enantioméricamente puro.

A continuación, preparamos la sal potásica del huésped racémico y añadimos al tubo una disolución acuosa de 10 equivalentes de dicha sal. Como el receptor se adapta a los ácidos carboxílicos que suelen ser solubles en disolventes orgánicos (como el receptor) y no se adapta bien a los carboxilatos, la idea es que en un sistema bifásico en equilibrio con mezclas de ácido y carboxilato, en la fase acuosa los dos enantiómeros del carboxilato poseen estabilidades parecidas mientras que en la fase orgánica uno de los enantiómeros presentará una mayor estabilidad por la formación del complejo con el receptor. De esta manera, el sistema evoluciona aumentando la concentración del huésped que forma el complejo más estable en la fase orgánica, disminuyendo la misma en la fase acuosa hasta que se llega a un nuevo equilibrio (figura 6.41).

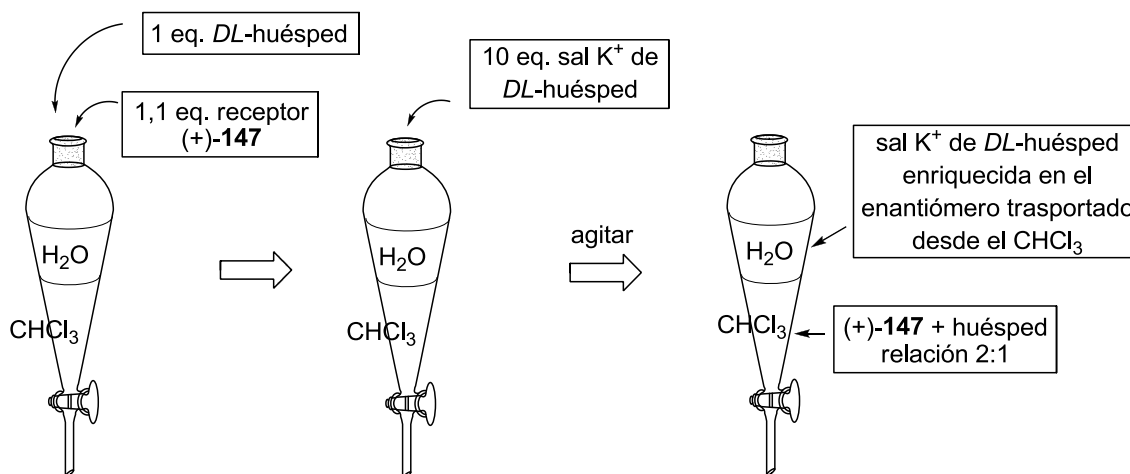


Figura 6.41. Resolución de una mezcla racémica de huéspedes por extracción en un sistema bifásico cloroformo-agua con el receptor (+)-**147**. Si en vez de CHCl_3 se utiliza CDCl_3 , la extracción se puede realizar directamente en un tubo de RMN.

En nuestro caso, tras añadir la disolución de sal potásica del huésped obtuvimos una preferencia por uno de los enantiómeros de 2/1, lo que demuestra que la extracción es enantioselectiva.

Recordando las valoraciones que habíamos realizado con el receptor **94**, que posee el éter metílico en vez del enol, en aquel caso habíamos alcanzado una constante competitiva de 6,6 en la asociación de la ciclohexiltiourea de *L*-alanina **114**. Decidimos probar si dicho huésped era capaz de provocar el desdoblamiento de las señales del receptor racémico **147**. De hecho, así fue, y obtuvimos una afinidad cinco veces mayor por uno de los enantiómeros del receptor que por el otro.

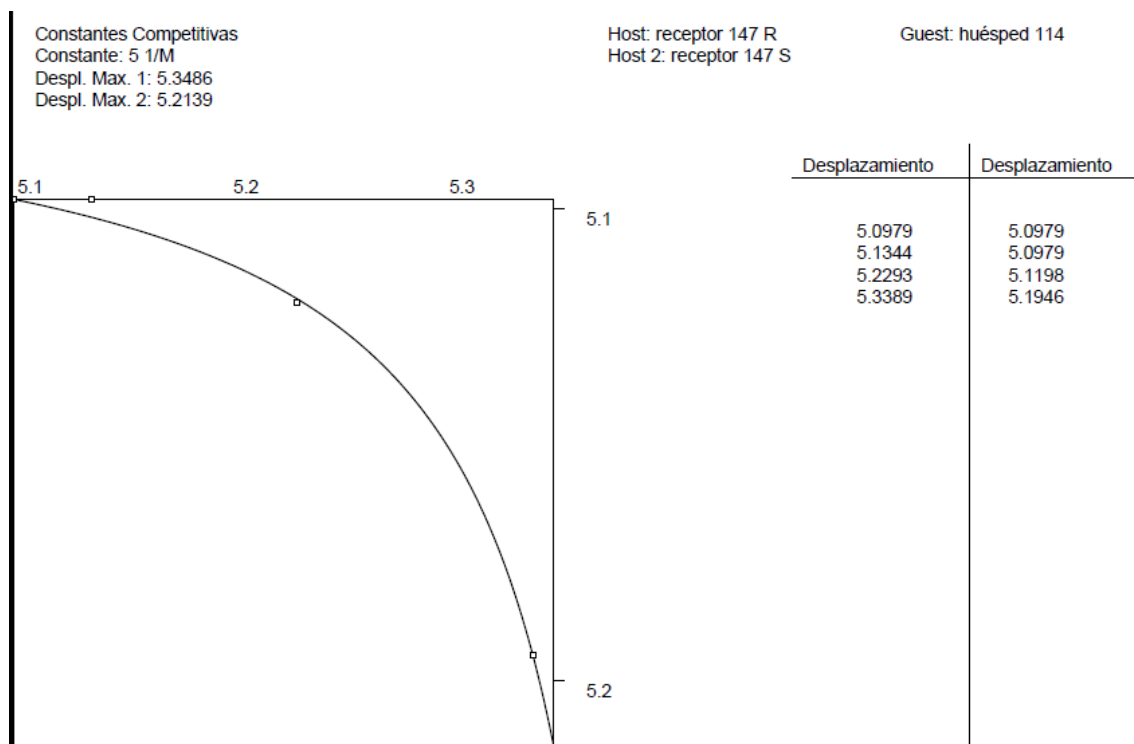
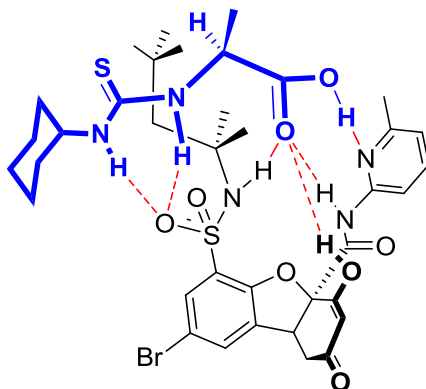


Figura 6.42. Valoración entre el receptor racémico **147** y la ciclohexiltiourea de *L*-alanina **114** y complejo propuesto.

Puesto que la valoración con el receptor **147** era claramente enantioselectiva frente a la ciclohexiltiourea de *L*-alanina **114**, pasamos a comprobar si este receptor podía ser útil para resolver la mezcla racémica de dicha tiourea.

Con este fin, diseñamos un experimento de extracción con la ciclohexiltiourea de *DL*-alanina **114** y con el receptor **147** quiral.

De igual forma a como se procedió en los experimentos anteriores, mezclamos receptor (+)-**147** y huésped racémico **114** (menos de un equivalente) en cloroformo deuterado, observando el desdoblamiento de todas las señales del huésped. A continuación añadimos 10 equivalentes de la sal potásica (también se puede utilizar sal de litio o amonio), observando que las señales correspondientes a un enantiómero se mantenían mientras que las correspondientes al otro enantiómero disminuían apreciablemente, como se puede observar en la figura 6.43.

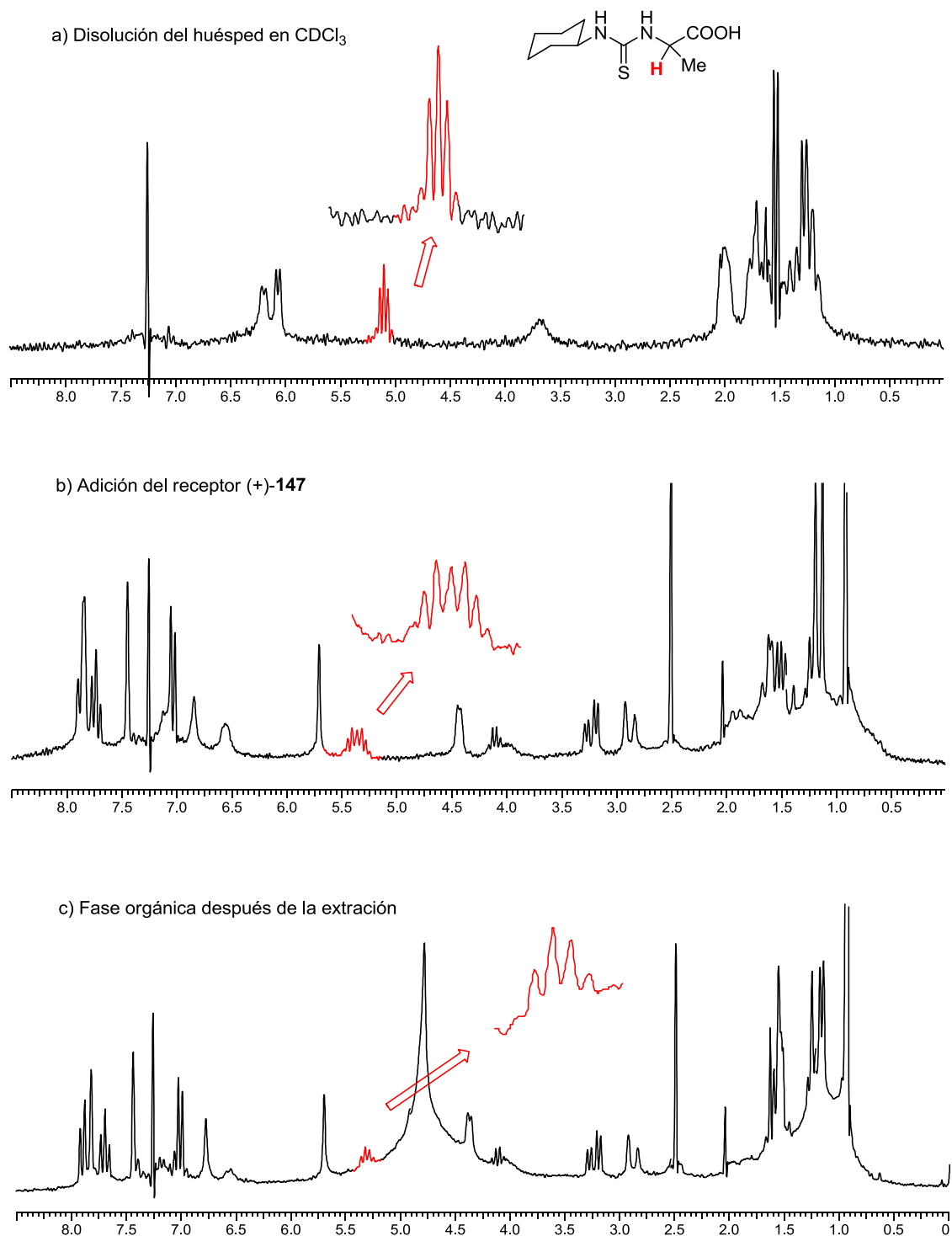
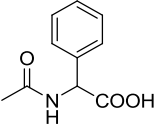
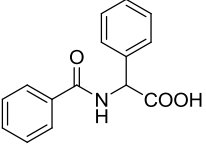
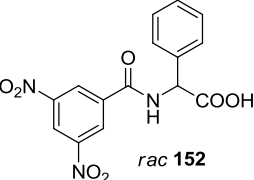
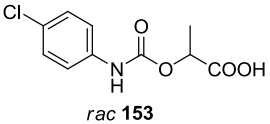
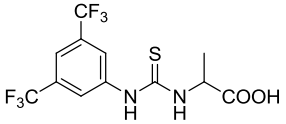
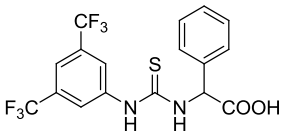


Figura 6.43. Espectros de RMN ^1H del experimento de extracción de la ciclohexiltiourea de D,L-alanina con el receptor (+)-**147**.

Como puede verse en la figura anterior, la extracción genera un gran cambio en la forma de las señales de los protones diastereoméricos en alfa de la tiourea de la alanina, pero la cuantificación utilizando la integral es difícil, debido a que la señal es compleja y se encuentra montada en la falda de los protones del agua. Para tener una evaluación más precisa de la enantioselectividad de la extracción medimos el exceso enantiomérico del huésped extraído a la fase del cloroformo mediante HPLC quiral, obteniendo un valor del 4/1, algo inferior al medido en la valoración competitiva. Este valor es algo menor al esperable, sin embargo, hay que tener en cuenta que la fase acuosa pierde concentración en el enantiómero que se extrae al cloroformo, y que cualquier pequeña cantidad de agua que no se haya podido separar bien del cloroformo influye muy negativamente en el exceso enantiomérico, ya que la concentración del huésped en esa fase es diez veces mayor.

Animados por estos resultados llevamos a cabo un estudio más exhaustivo con otros huéspedes. Los resultados aparecen resumidos en la tabla 6.4.

Tabla 6.4. Extracción enantioselectiva de diferentes huéspedes en presencia del receptor **155**.

entrada	huésped	proporción de enantiómeros
1	 <i>rac 150</i>	1,0 / 1,3
2	 <i>rac 151</i>	1,0 / 1,0
3	 <i>rac 152</i>	2,0 / 1,0
4	 <i>rac 153</i>	1,0 / 1,0
5	 <i>rac 115</i>	1,0 / 1,0
6	 <i>rac 154</i>	1,0 / 1,5

Sin embargo, no se mejoró el porcentaje de extracción obtenido con el huésped **114**.

Estudiamos también la extracción de sales de trietil y tetraalquilamonio, ya que como se comentó anteriormente, los asociados con los carboxilatos deben presentar geometrías totalmente distintas y, en consecuencia, las enantioselectividades pueden ser diferentes también.

La obtención de sales de tetraalquilamonio de los huéspedes se puede llevar a cabo a partir de los ácidos por tratamiento con el hidróxido de tetraalquilamonio correspondiente, pero estos hidróxidos son caros, y solo son asequibles comercialmente en disolución. Esto es un inconveniente, porque las disoluciones no son estables al aire, ya que sufren carbonatación, o bien pérdida del disolvente por evaporación, lo que hace que sea difícil conocer la

concentración real del hidróxido de tetraalquilamonio con el que se trabaja. Una alternativa es la preparación de sales de trietilamonio, disolviendo el receptor en trietilamina y a continuación evaporando a presión reducida. Esto nos permitiría llevar a cabo los experimentos de extracción trabajando con la sal de trietilamonio del receptor **147** y el derivado del aminoácido correspondiente como ácido carboxílico.

Una vez preparada la sal de trietilamonio del receptor **147** nos planteamos llevar a cabo la extracción de un derivado de *DL*-fenilalanina, por ser éste un aminoácido especialmente lipófilo. Un análisis de los modelos CPK del complejo nos hizo ver que podría existir cierta repulsión estérica entre el metilo de la amidopiridina y el grupo sobre el nitrógeno del huésped, repulsión que podría minimizarse cuando dicho grupo fuera tan pequeño como un hidrógeno. Por esta razón empleamos el formil derivado de la fenilalanina **155**.

En estas condiciones creemos que el grupo carboxílico del aminoácido le cede el protón al enolato del receptor, produciéndose una fuerte interacción entre ambos grupos, debido a la sintonía entre los pK_a de ambos. Al mismo tiempo el NH del huésped puede formar un enlace de hidrógeno con la piridina del receptor (figura 6.44).

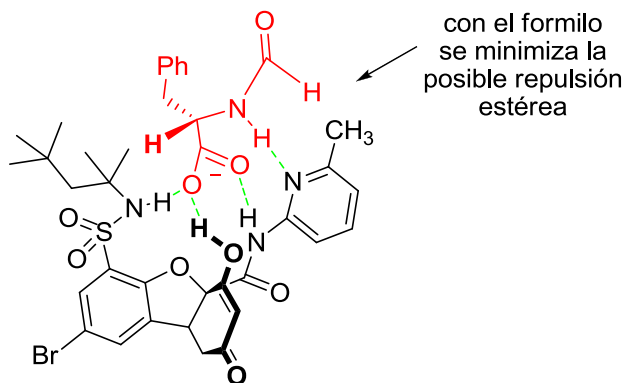


Figura 6.44. Modelo propuesto para el complejo entre la sal de trietilamonio del receptor **147** y el formil derivado de la fenilalanina **155** (el trietilamonio se ha omitido en la figura para que resulte más clara).

El experimento se llevó a cabo adicionando a un tubo de RMN que contiene el formil derivado de *DL*-fenilalanina **155**, el receptor **147** como sal de trietilamonio. Sin embargo, no se produjo desdoblamiento de las señales del huésped. Al añadir agua al tubo anterior desaparecieron las señales del huésped y del trietilamonio. La explicación más plausible es que la sal de trietilamonio del formil derivado de la fenilalanina prefiere disolverse en la fase acuosa y que el complejo no es lo suficientemente estable para producir su extracción al cloroformo.

Una vez confirmado que la sal de trietilamonio del formil derivado de la fenilalanina no era extraída a la fase del cloroformo, añadimos un equivalente del huésped neutro racémico a la mezcla bifásica. Se observó que, una vez establecido el equilibrio, se desdoblaron las señales del aminoácido. La integración de estas señales nos mostró una relación de enantiómeros de 1,0/1,5, confirmando que existe enantioselectividad del receptor por este huésped, aunque el asociado que se forma debe tener la geometría del complejo neutro.

Aunque los complejos aniónicos formados por el receptor y las sales de trietilamonio de los aminoácidos no parecen ser especialmente estables, ya que se rompen en presencia de agua, la ausencia de este último disolvente sí que permite obtener complejos de geometrías bien definidas.

Así, la adición de formil-*L*-leucina **156**, el triflato de *L*-PheGly **107** ó ácido-*D*-mandélico **142** a la mezcla racémica de la sal de tetrabutilamonio del receptor, genera un claro desdoblamiento de las señales de este último, confirmando la formación de complejos diastereoméricos de geometrías bien definidas.

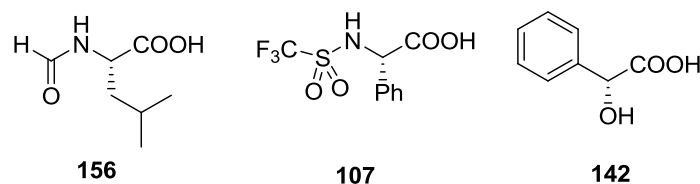


Figura 6.45. Otros huéspedes probados en la resolución del receptor **147**.

La obtención de la sal de tetrabutilamonio del receptor **147** es muy sencilla, debido a que no requiere la utilización de hidróxido de tetrabutilamonio, el motivo es que como el receptor es un compuesto lipófilo, la sal de tetrabutilamonio prefiere disolverse en la fase orgánica en lugar del agua y, por ello, es suficiente trabajar con carbonato sódico acuoso y cloruro de tetrabutilamonio que, en general, es un compuesto económico y estable, que se puede pesar fácilmente. Durante la extracción, la sal de tetrabutilamonio del receptor pasa al acetato de etilo, mientras que el cloruro sódico prefiere la fase acuosa.

6.2.4. Otros receptores

Intentando mejorar los valores anteriores en la separación de mezclas racémicas de aminoácidos y derivados, decidimos cambiar algunos grupos funcionales en la geometría del receptor. En primer lugar, introdujimos algunas modificaciones en la geometría del agujero oxianiónico del receptor. Así, decidimos prescindir de la sulfonamida y colocar el NH directamente sobre el anillo aromático. De esta manera podríamos cuantificar la influencia que ejercía la sulfonamida en la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en los receptores **94** y **147** o en la posible libre rotación de este grupo. Aunque los cálculos realizados en primera instancia para este tipo de agujero oxianiónico habían mostrado distancias entre NHs demasiado grandes (capítulo 5, página 236), en realidad no habíamos contemplado la posibilidad de que la cetona pudiera reducirse o incluso trabajar con el enol. La distancia entre el NH y esta posición debería ser más corta que con el NH de la amidopiridina, como se ha puesto de manifiesto en las estructuras de rayos X obtenidas en este capítulo y en el anterior.

La síntesis se llevó a cabo de forma semejante a la del receptor **94**. Sin embargo, en este caso es necesaria la utilización de 4-clorosalicilaldehído en lugar de 4-bromosalicilaldehído debido a que la nitración del bromoderivado aromático transcurre con sustitución *ipso*. Para colocar el NH directamente sobre el anillo aromático en primer lugar hay que nitrar la posición

deseada con ácido nítrico fumante para, a continuación, reducir dicho grupo nitro a grupo amino con cloruro de estaño, obteniéndose de esta forma el intermedio **161**.

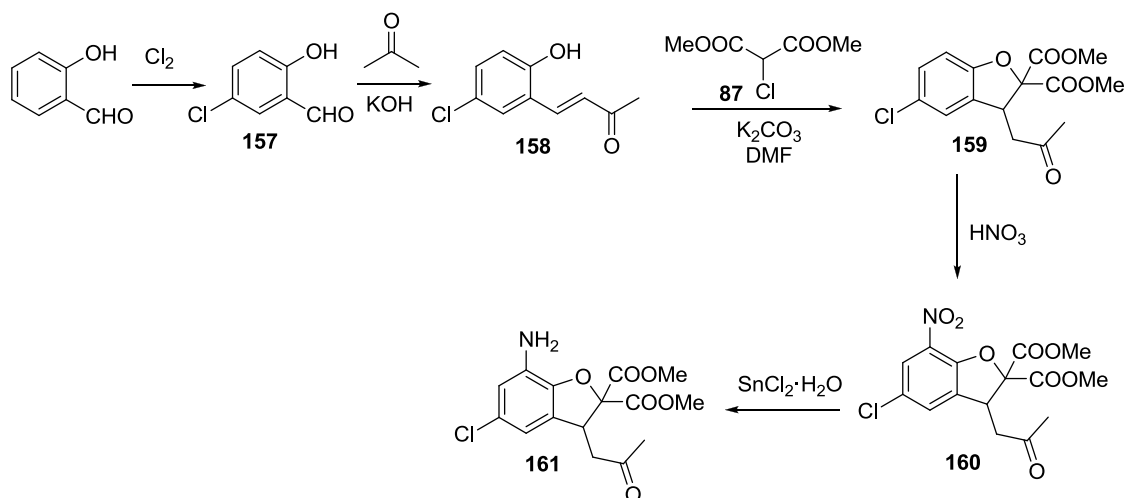


Figura 6.46. Síntesis del intermedio **161**.

Este intermedio es un compuesto versátil que puede funcionalizarse de diferentes formas a través de la amina. Así, llevamos a cabo la síntesis de varios compuestos y después procedimos a su ciclación en las condiciones clásicas con MeONa/MeOH, obteniendo una familia de receptores, como se puede observar en la figura 6.47.

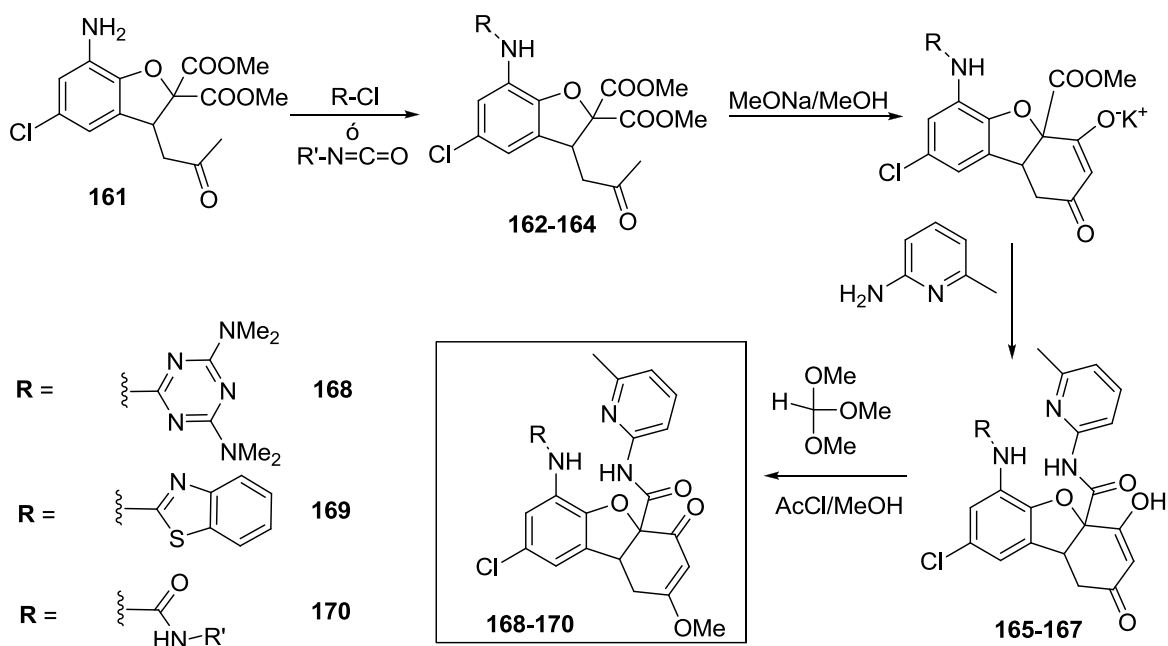


Figura 6.47. Síntesis de los receptores **168-170**.

Afortunadamente, pudimos obtener cristales del receptor **169** de suficiente tamaño para resolver su estructura por difracción de rayos X, como se puede observar en la figura 6.48.

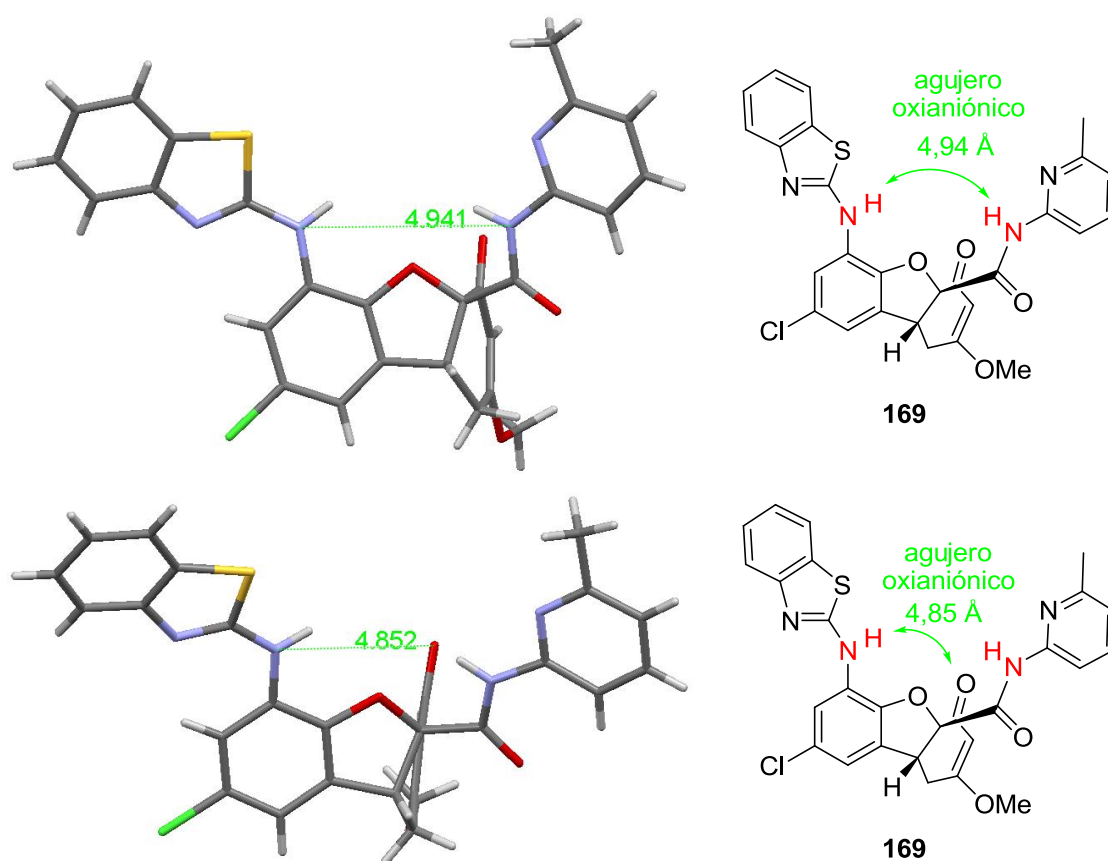


Figura 6.48. Estructura de rayos X del receptor **169**.

Como se puede observar en la figura anterior, la distancia entre los dos NHs es de 4,94 Å, ligeramente superior al agujero oxianiónico de las enzimas que se sitúa en torno a 4,3 Å. La distancia del NH de la sulfonamida al oxígeno de la cetona es de 4,85 Å. Aunque la cetona no puede formar directamente el agujero oxianiónico, su reducción al alcohol o la ciclación hasta el enol serían suficientes para generar un hidrógeno capaz de establecer un atractivo agujero oxianiónico.

Al ampliar la celda unidad pudo observarse como, en el cristal, esta molécula de receptor se encontraba formando un dímero con otra molécula de receptor, de forma que el carbonilo de la cetona de la segunda molécula de receptor **169** se encontraba perfectamente colocado en el agujero oxianiónico de la primera molécula del receptor, formando sendos enlaces de hidrógeno, de una fortaleza moderada, y con una distancia heteroátomo-heteroátomo de 3,01 y 3,32 Å. Al mismo tiempo, el carbonilo de la primera molécula de receptor formaba enlaces de hidrógeno con los NHs del agujero oxianiónico de la segunda molécula de receptor, como se puede observar en la figura 6.49.

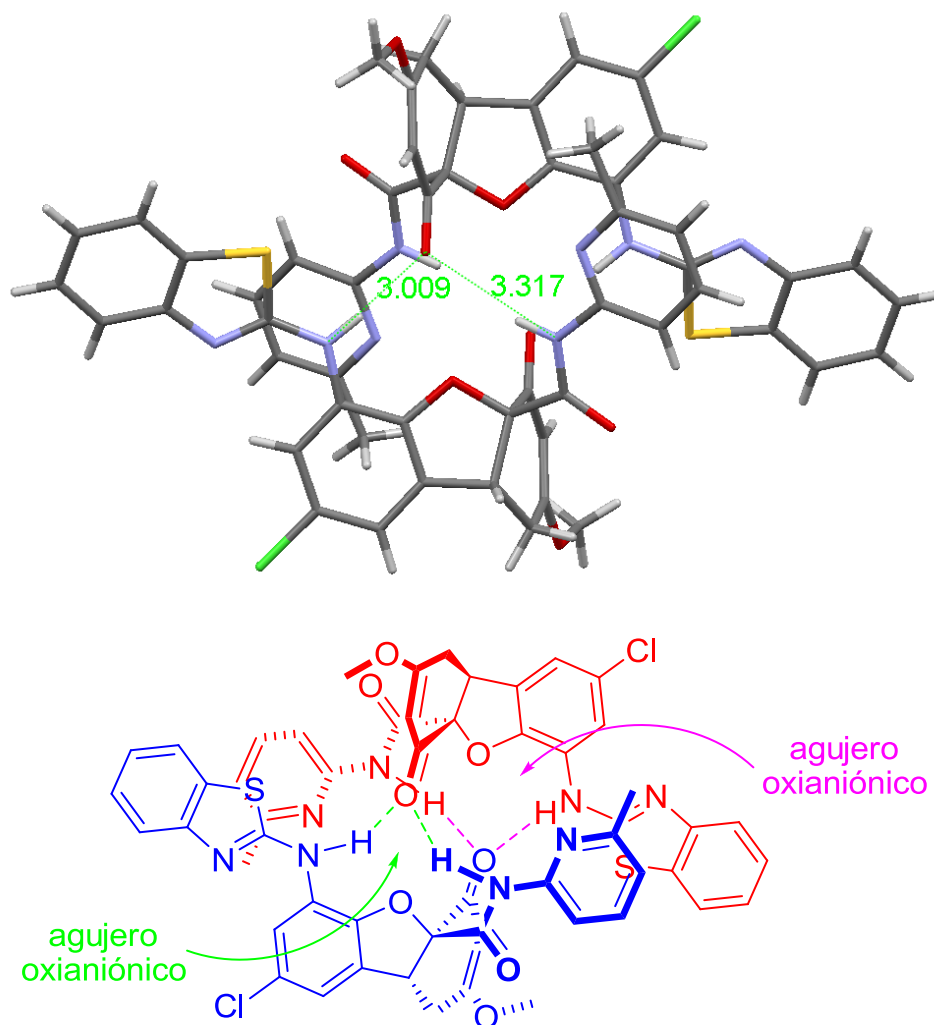


Figura 6.49. (Arriba) Estructura de rayos X del dímero del receptor **169** y (abajo) modelo del asociado formado en el dímero.

Llevamos a cabo varios experimentos preliminares con el receptor **169** racémico, con la idea de que si obtuviéramos una elevada constante relativa al realizar las valoraciones con un huésped quiral, merecería la pena estudiar la resolución del receptor para, a continuación, realizar extracciones enantioselectivas de mezclas racémicas del huésped. En primer lugar trabajamos con el receptor **166** en su forma enólica.

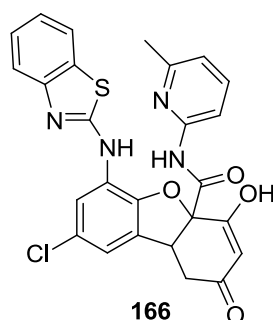


Figura 6.50. Receptor **166**.

Intentamos observar si el receptor racémico experimentaba desdoblamiento al añadir prolina al medio de reacción o su yodhidrato, pero no se observó este efecto. Tampoco al utilizar el canforsulfonato del receptor y prolina en su forma *zwitteriónica*. Del mismo modo, no se obtuvieron desdoblamiento de las señales del receptor al utilizar una disolución acuosa de *L*-fenilalanina. Nuevamente, experimentos de extracción con los clorhidratos de los aminoácidos *L*-aspártico y *L*-glutámico en presencia de éter corona no provocaron el desdoblamiento de las señales del receptor ni la extracción del aminoácido a la fase del cloroformo.

Decidimos entonces hacer algunas valoraciones con el receptor en su forma de éter metílico **169**, aprovechando alguno de los huéspedes preparados.

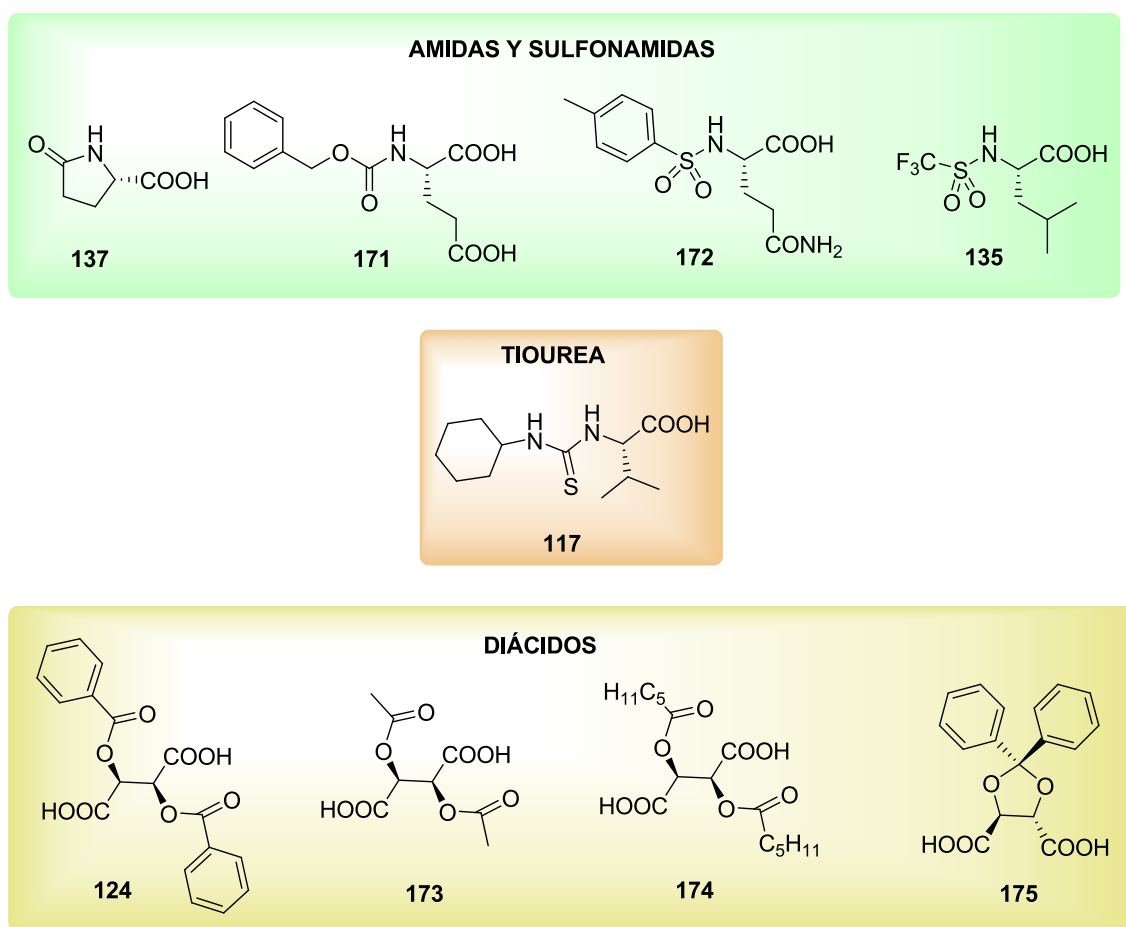


Figura 6.51. Huéspedes probados en la resolución de enantiómeros del receptor **169**.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Constantes de asociación competitivas entre los dos enantiómeros del receptor **169**.

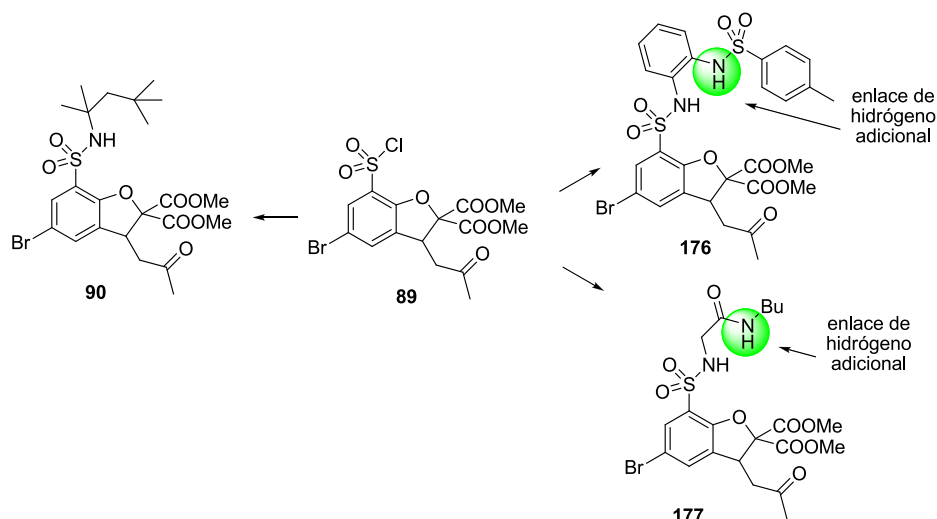
entrada	huésped	K
1	137	1,2
2	171	1,1
3	172	(a)
4	135	1,0
5	117	2,4
6	124	1,5
7	173	1,1
8	174	1,3
9	175	(b)

(a) No se disuelve el huésped.

(b) No existe desdoblamiento.

Las constantes obtenidas no fueron muy grandes, por lo que decidimos probar los experimentos de cristalización con aminoalcoholes quirales, como cinconidina, efedrina, norefedrina, etc., trabajo que está aún sin finalizar.²³²

De forma paralela a la preparación del receptor **169**, hemos llevado a cabo la síntesis de nuevos receptores en los que se ha variado el lugar en el que el ácido del huésped se compleja con el receptor. Intentando buscar una geometría óptima, que permitiera obtener reconocimientos enantioselectivos altos de aminoácidos y derivados de éstos, sustituimos la *t*-octilamina del intermedio **90** por tosil-*o*-fenilendiamina y la butilamida de la glicina, de tal forma que ahora se disponía de un enlace de hidrógeno adicional en la amina unida al grupo sulfonilo, como se puede observar en la figura 6.52. Este enlace de hidrógeno adicional podía ser suficiente para formar un complejo con un carboxilato, puesto que gracias al efecto cooperativo del NH de la sulfonamida no sería necesario introducir la unidad de aminopiridina.

Figura 6.52. Nuevos intermedios **176** y **177** para la preparación de receptores enantioselectivos.²³² Actualmente, este trabajo está siendo llevado a cabo por Álvaro Gacho para su trabajo de Grado.

Para realizar un estudio previo de la capacidad de asociación que podrían ejercer estos receptores ante carboxilatos y aminoácidos, después de llevar a cabo la ciclación de los intermedios **176** y **177**, aminolizamos el éster con butilamina, con idea de obtener dos receptores, en el menor número de etapas. La síntesis se muestra en la figura 6.53.

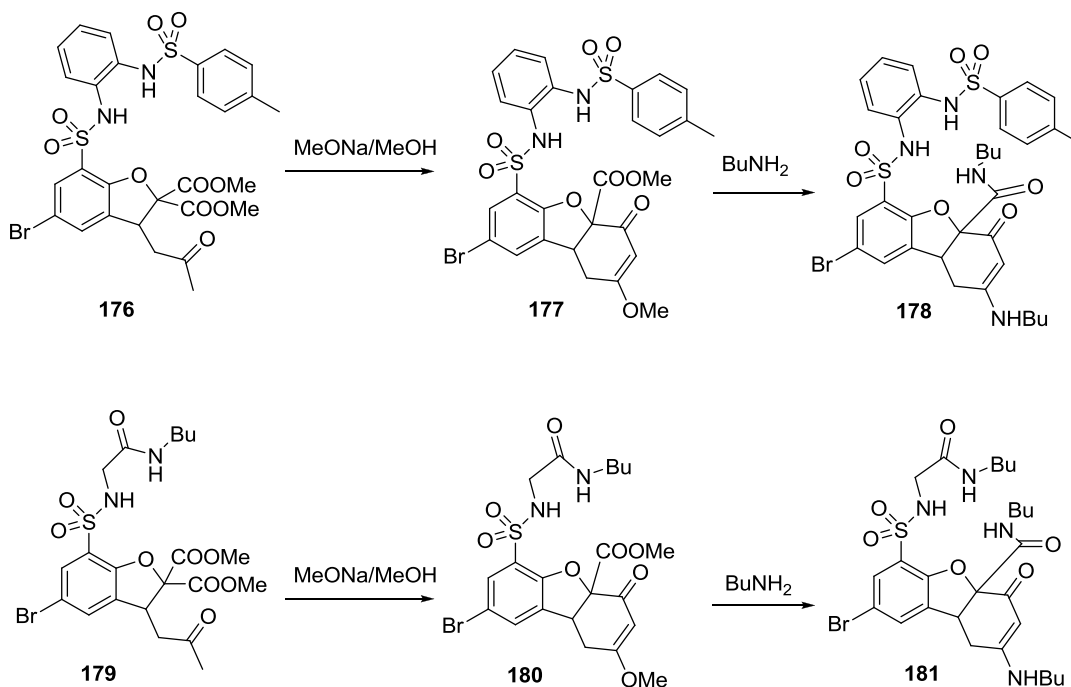


Figura 6.53. Síntesis de los receptores **178** y **181**.

Tanto el receptor **178** como el **181** ofrecen una cavidad ideal para la asociación de carboxilatos, con la formación de tres enlaces de hidrógeno, como se muestra en la figura 6.54.

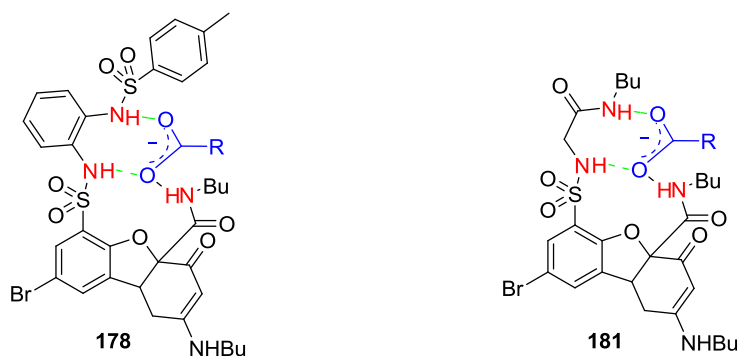


Figura 6.54. Complejos formados entre los receptores **178** y **181** y un carboxilato.

Los primeros experimentos realizados con el receptor **178** en la extracción de *L*-leucina y *L*-fenilglicina en mezclas $\text{CDCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ con éter corona han resultado prometedores en cuanto a la capacidad de extracción a la fase del cloroformo, aunque no se ha conseguido el desdoblamiento de las señales del receptor. Actualmente, en el grupo de investigación se están llevando a cabo más experimentos con estos receptores, ya que es posible introducir modificaciones estructurales tanto en la naturaleza de la amida como en el grupo unido al segundo NH que podrían mejorar los resultados obtenidos hasta ahora.

En cuanto al receptor **181**, hemos conseguido obtener cristales de un tamaño adecuado para su análisis por difracción de rayos X, como se puede observar en la figura 6.55.

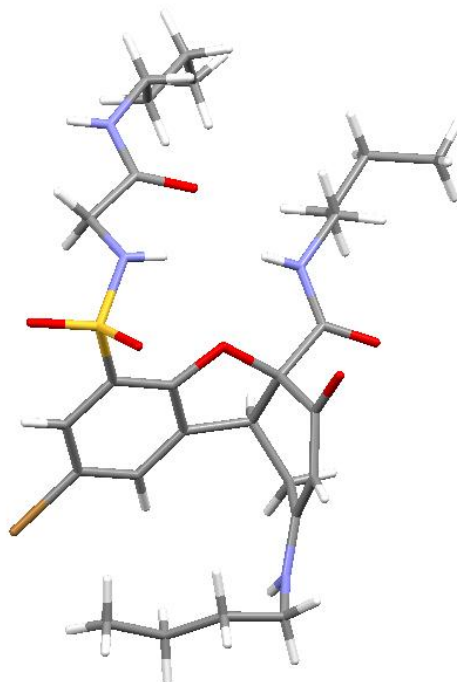


Figura 6.55. Estructura de rayos X del receptor **181**.

A la vista de la estructura de rayos X observada en la figura anterior, puede intuirse que el receptor **181** generará un buen agujero oxianiónico, puesto que tanto el NH de la sulfonamida como el de la butilamida se encuentran orientados hacia el interior de la cavidad. El valor de dicha distancia es de 4,49 Å, como puede observarse en la figura siguiente.

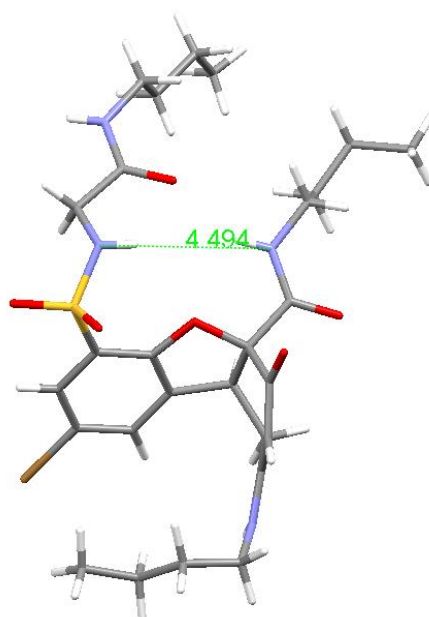


Figura 6.56. Estructura de rayos X del compuesto **181** en la que se muestra la distancia existente entre el NH de la sulfonamida y el de la butilamida.

Sin embargo, es probable que el NH de la butilamida no esté disponible para formar el agujero oxianiónico ya que establece enlaces de hidrógeno intramoleculares entre moderados y fuertes con el carbonilo del fragmento de glicina (2,89 Å) y con el átomo de oxígeno del furano (2,68 Å), con el que también establece un enlace de hidrógeno el NH de la sulfonamida (3,04 Å).

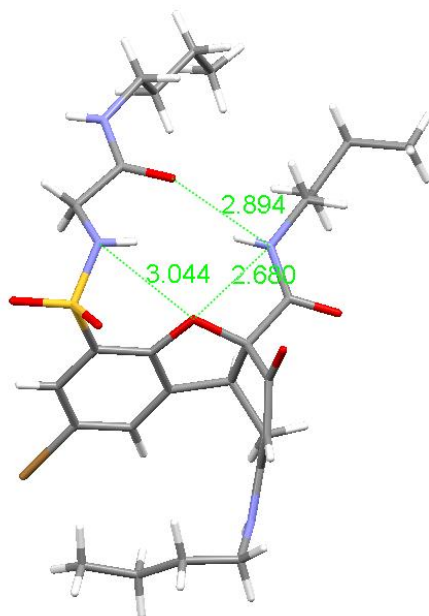


Figura 6.57. Estructura de rayos X del compuesto **181** en la que se muestra la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares por parte de los NH de la butilamida y de la sulfonamida.

El enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la butilamida y el átomo de oxígeno del carbonilo del fragmento de glicina hace que el NH de este fragmento se encuentre orientado hacia el exterior del agujero oxianiónico, por lo que no participaría en el mismo. Sin embargo, es posible que en disolución, en presencia de un huésped que produzca una asociación adecuada, esta conformación no sea la más estable y se produzcan rotaciones de los grupos que maximicen las interacciones con el huésped en cuestión.

Actualmente, se están realizando experimentos de extracción con aminoácidos y derivados de éstos para confirmar este hecho y analizar el potencial de este receptor.

6.3. CONCLUSIONES

A lo largo de este capítulo se han diseñado diferentes receptores con intención de mejorar los resultados obtenidos en el capítulo 5.

El reemplazo del grupo *t*-octilo por un butilo no produjo mejoras en las constantes de asociación relativas, por lo que parece que el impedimento estereo del grupo *t*-octilo es necesario para que exista un buen reconocimiento enantioselectivo.

La reducción de la cetona permite generar un hidroxilo capaz de establecer más enlaces de hidrógeno con el huésped, sin embargo, aunque por norma general las constantes relativas de asociación mejoraron, no conseguimos valores muy elevados.

Sí que resultó mucho más interesante la obtención del receptor enólico, puesto que al poseer este grupo una acidez similar a la de un ácido carboxílico, permite establecer interacciones mucho más fuertes. Además, nos ofrece la posibilidad de llevar a cabo su separación enantioselectiva por extracción líquido-líquido con aminoalcoholes quirales o por cristalización con cinconina.

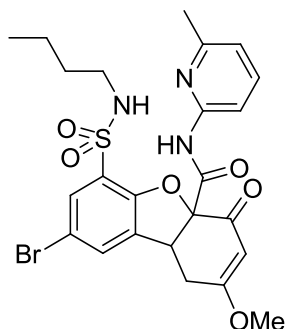
Una vez separado, dicho receptor ha mostrado interesantes propiedades en la extracción enantioselectiva de derivados de aminoácidos, con preferencias cercanas a 4/1.

En la última parte del capítulo se ha presentado la síntesis y estructura de diferentes receptores cuyas propiedades en la asociación de aminoácidos y derivados están siendo estudiadas en la actualidad en nuestro grupo de investigación.

6.4. EXPERIMENTAL

Receptores

- 8-Bromo-6-(*N*-butilsulfamoil)-2-metoxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (**131**)



El compuesto **131** se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito para el receptor **94** con un rendimiento tras la ciclación del 12 %.

P. f.: 94-96 °C.

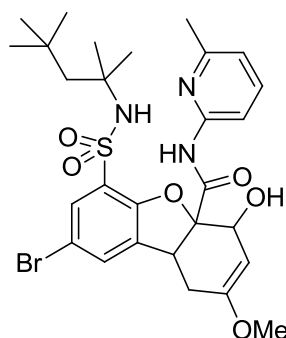
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,28 (hexaplete, *J* = 7,3, 2H); 1,39-1,53 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,63-2,73 (m, 1H); 2,82-3,00 (m, 2H); 3,39 (dd, *J* = 7,0 y 18,0 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 5,55 (s, 1H); 6,01 (dd, *J* = 4,8 y 7,0 Hz, NH); 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,54 (dd, *J* = 7,6 y 8,2 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 9,29 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,5 (CH₃); 19,6 (CH₂); 23,8 (CH₃); 28,8 (CH₂); 31,5 (CH₂); 41,8 (CH); 43,1 (CH₂); 56,5 (CH₃); 90,7 (C); 102,5 (CH); 111,1 (CH); 114,6 (C); 120,2 (CH); 125,0 (C); 130,2 (CH); 131,1 (CH); 132,4 (C); 138,6 (CH); 149,2 (C); 152,2 (C); 157,2 (C); 165,1 (C); 176,6 (C); 189,2 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3571, 3377, 3286, 3072, 2955, 2923, 2852, 1690, 1664, 1606, 1541, 1450, 1398, 1346, 1249, 1203, 1152, 1093, 1041, 983.

HRMS (ESI): 564, 0792 (M + H)⁺, calculado para C₂₄H₂₇BrN₃O₆S 564,0798.

- 8-Bromo-4-hidroxi-2-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-6-(N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (136)



Se suspende el compuesto **94** (1,2 g; 1,93 mmol) en 33 mL de THF anhidro, se enfría la suspensión a 0 °C y se añade LiAlH₄ (125 mg; 3,29 mmol). La reacción se puede seguir por TLC con CH₂Cl₂-AcOEt 3:1 como eluyente. Una vez que la reacción ha terminado, se añade sobre 50 mL de una disolución acuosa de NH₄Cl al 4 % con hielos y agitación. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución de NaCl, se decanta, se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1,17 g del compuesto **136** con un rendimiento del 97 %.

P. f.: vidrio.

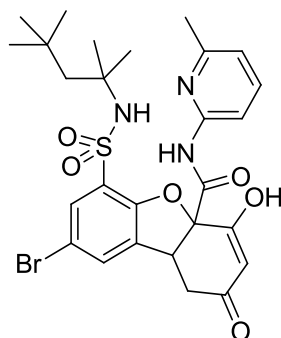
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (s, 9H); 1,19 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,56 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H); 1,61 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H); 2,37 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,69 (dd, *J* = 7,0 y 15,5 Hz, 1H); 3,41 (s, 3H); 4,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 4,71 (s, 1H); 4,86 (s, 1H); 6,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,85 (s, NH); 7,38 (dd, *J* = 0,9 y 2,1 Hz, 1H); 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 0,6 y 2,1 Hz, 1H); 0,93 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,9 (CH₃); 29,0 (CH₃); 30,1 (CH₃); 31,5 (CH₃ x 3); 31,5 (CH); 32,9 (CH₂); 44,1 (CH); 54,7 (CH₂); 54,8 (CH₃); 58,4 (C); 70,6 (CH); 94,9 (CH); 96,7 (C); 111,0 (CH); 113,5 (C); 119,8 (CH); 127,6 (C); 130,2 (CH); 131,0 (CH); 134,2 (C); 138,4 (CH); 149,4 (C); 153,5 (C); 154,9 (C); 156,8 (C); 170,6 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3377, 2968, 1697, 1658, 1619, 1580, 1534, 1456, 1385, 1340, 1320, 1229, 1197, 1145, 1048, 1047, 996, 873.

HRMS (ESI): 622,1581 (M + H)⁺, calculado para C₂₈H₃₇BrN₃O₆S 622,1581.

- **8-Bromo-4-hidroxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-6-(N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamida (147)**



Se prepara una disolución de Na (6,0 g; 0,26 mol) en 75 mL de MeOH (secado previamente con 3,0 mL de ortoformiato de metilo y dos gotas de ácido metanosulfónico). Cuando el sodio está totalmente disuelto se enfría con un baño de hielo y sal y se añade el compuesto **90** (25,0 g; 0,044 mol). La temperatura se eleva hasta 10 °C. Inicialmente el compuesto **90** se disuelve lentamente en el medio de reacción para, a continuación, observarse la aparición de un precipitado. Para controlar el progreso de la reacción, se trabaja entonces una alícuota, añadiéndola sobre agua acidulada con MeSO₃H; precipita un sólido blanco cuyo análisis por RMN ¹H indica que su estructura corresponde al producto de ciclación. En este momento, añadimos al matraz de reacción 2-amino-6-metilpiridina (15,8 g; 0,15 mol) y se calienta a reflujo durante unas dos horas, hasta que todo el sólido se haya disuelto. A continuación se enfría y se añade sobre exceso de ácido metanosulfónico (50 mL) con agua y hielos, y el sólido obtenido se separa por filtración. Las aguas madres se extraen con AcOEt, se separan las fases, y tras evaporación del disolvente orgánico, el producto obtenido se puede juntar con el sólido anterior, obteniéndose en total 25,0 g del compuesto **147** (94 % rendimiento).

Este producto se puede purificar de acuerdo con el siguiente procedimiento: se disuelve el sólido obtenido (10,0 g; 0,016 mol) en 20 mL de THF y 100 mL de éter. A continuación se burbujea NH₃ apareciendo un precipitado. Se agita unos minutos más hasta que no aparezca más precipitado y se filtra, obteniendo 7,5 g del compuesto puro como un sólido blanco que corresponde a la sal amónica del receptor **147** con un rendimiento del 75 %.

P. f.: 228-230 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,94 (s, 9H); 1,09 (s, 3 H); 1,19 (s, 3H); 1,42 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H); 1,63 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,00 (s ancho, 2H); 4,44 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H); 5,47 (s, 1H); 7,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,72 (dd, *J* = 7,3 y 8,0 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 9,99 (s, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 23,5 (CH₃); 28,7 (CH₃); 29,1 (CH₃); 31,0 (CH₂); 31,2 (C); 31,4 (CH₃ x 3); 41,8 (CH); 53,6 (CH₂); 57,5 (C); 109,1 (C); 111,6 (CH); 112,9 (C); 120,0 (CH); 121,6 (C); 128,7 (CH); 129,1 (C); 130,3 (CH); 134,5 (CH); 138,6 (CH); 149,4 (C); 151,8 (C); 156,9 (C); 166,9 (C); 175,7 (C); 196,9 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3390, 3306, 2916, 2839, 1710, 1606, 1521, 1456, 1366, 1249, 1203, 1152.

HRMS (ESI): 606,1284 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$ 606, 1268.

Resolución del receptor 147

Se disuelve el receptor (6,4 g; 10,5 mmol) y cinconina (3,1 g; 10,5 mmol) en 56 mL de una disolución $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ (8:1). Dicha disolución se trasvasa a un recipiente provisto de un agitador magnético y que a su vez se introduce dentro de otro recipiente con rosca que contiene éter. Se cierra el recipiente externo y se deja agitando durante 13 horas. A continuación, se filtra el sólido obtenido, que corresponde a los cristales de la sal de uno de los enantiómeros del receptor con la cinconina mientras que el otro enantiómero permanece en el filtrado.

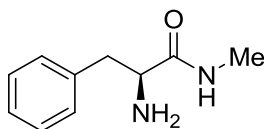
A continuación, el complejo con la cinconina se disuelve en metanol y se añade sobre una disolución acuosa de ácido fórmico, cristalizando el receptor enantioméricamente puro. La filtración directa de la disolución conduce a un receptor que suele presentar pequeñas cantidades de cinconina, pero la extracción con acetato de etilo y posterior concentración permite aislar el receptor libre con un elevado grado de pureza y un rendimiento del 70 %.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +212,3 \text{ (} c = 0,99; \text{CHCl}_3\text{)}.$$

De las aguas madres es posible obtener el otro enantiómero del receptor **147**, sin más que continuar la cristalización fraccionada y llevar a cabo la posterior ruptura de la sal con una disolución acuosa de ácido fórmico y extracción con acetato de etilo (72 % de rendimiento).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -203,9 \text{ (} c = 1,09; \text{CHCl}_3\text{)}.$$

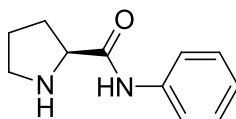
- (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamida



Compuesto descrito en la bibliografía.²³³

²³³ Samulis, L.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4263-4267.

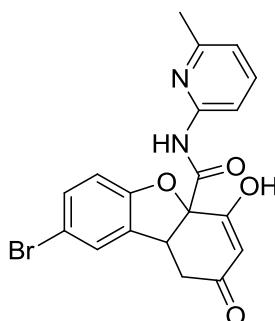
- (S)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida



Compuesto descrito en el capítulo 2.

- Todas las aminas descritas en la figura 6.20, salvo los dos compuestos anteriores, son productos comerciales.

- El compuesto **148** se describió en el capítulo anterior.

- **8-Bromo-4-hidroxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (149)**

La síntesis se llevó a cabo de forma semejante al compuesto **147** pero utilizando como material de partida el compuesto **88**. En este caso la purificación se realiza por cromatografía sobre gel de sílice con mezclas CH₂Cl₂-AcOEt (59 % de rendimiento).

P. f.: 112-114 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,42 (s, 3 H); 2,79 (dd, *J* = 2,7 y 17,6 Hz, 1H); 2,96 (dd, *J* = 7,0 y 17,6 Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H); 6,93 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,10-7,38 (m, 2 H); 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,85 (s ancho, 1H).

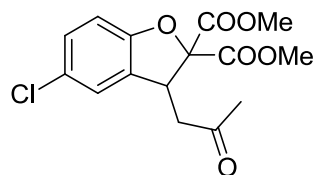
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 23,4 (CH₃); 33,7 (CH₂); 42,9 (CH); 88,4 (C); 107,2 (CH); 111,7 (CH); 112,3 (CH); 114,8 (C); 120,5 (CH); 126,5 (CH); 130,5 (C); 132,3 (CH); 139,7 (CH); 148,9 (C); 155,5 (C); 156,6 (C); 167,7 (C); 177,8 (C); 189,5 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3390, 3059, 2923, 2358, 1703, 1612, 1573, 1534, 1456, 1418, 1301, 1236, 1190, 1139, 1028.

HRMS (ESI): 415,0293 (M + H)⁺, calculado para C₁₉H₁₆BrN₂O₄ 415,0288.

- Los compuestos **157**²³⁴ y **158**²³⁵ se sintetizaron de acuerdo al procedimiento experimental descrito en la bibliografía, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.

- 5-Cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (159)



Sobre una suspensión del compuesto **158** (54 g; 0,275 mol) y K_2CO_3 (75,98 g; 0,550 mol) en 194 mL de DMF se comienza a gotear el cloromalonato de dimetilo (91,6 g; 0,550 mol) desde un embudo de adición durante 45 min. Se deja agitar 30 min, se añade sobre HCl 35 % v/v diluido en agua y hielos y se añade hexano, cristalizando el compuesto deseado. A continuación se filtra y se recristaliza en CH_3OH-H_2O , obteniéndose 51,98 g (58 % de rendimiento).

P. f.: 71-73 °C.

RMN ¹H ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 2,72 (dd, $J = 8,6$ y $18,0$, 1H); 2,90 (dd, $J = 5,1$ y $18,0$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,69 (dd, $J = 5,1$ y $8,6$, 1H); 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 2,0$ y $8,2$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

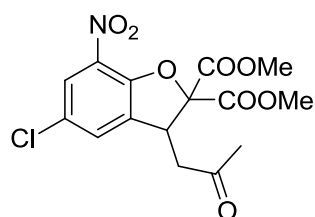
RMN ¹³C ($CDCl_3$) δ (ppm): 30,4 (CH_3); 43,4 (CH); 45,1 (CH_2); 53,5 (CH_3); 54,0 (CH_3); 91,8 (C); 111,3 (CH); 125,2 (CH); 127,3 (C); 129,2 (CH); 130,1 (C); 156,1 (C); 167,0 (C); 167,7 (C); 205,1 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3474, 3007, 2955, 1748, 1463, 1444, 1366, 1288, 1236, 1184, 1106, 1054, 827

HRMS (ESI): 327,0628 ($M + H$)⁺, calculado para $C_{15}H_{16}ClO_6$ 327,0630.

²³⁴ Aitken, R. A.; Bouquet, J.; Frank, J.; Gidlow, A. L. G.; Powder, Y. L.; Ramsewak, R. S.; Reynolds, W. F. *RSC Adv.* **2013**, 3, 7230-7232.

²³⁵ Huang, X.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 506-509.

- 5-Chloro-7-nitro-3-(2-oxopropyl)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (160)

En un matraz de fondo redondo equipado con un embudo de adición de sólidos se vierte ácido nítrico fumante (30 mL; 0,65 mol) y se enfría a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se va añadiendo poco a poco el compuesto **159** (10,0 g; 0,031 mol) de manera que la temperatura no suba de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 35 min se termina la adición. Una vez que esté todo disuelto (5 min después) se toma un alícuota y se hace directamente un espectro para comprobar que no queda material de partida. Se añade el bruto de reacción sobre agua con hielo y se filtra. Para purificarlo se suspende en MeOH, se tritura un poco para disolver las impurezas y se deja agitando dos horas. Se filtra y se deja secar, obteniendo 6,58 g (58 % de rendimiento) de un sólido amarillo claro.

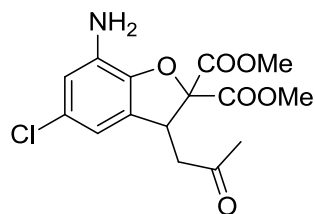
P. f.: 148-150 $^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,20 (s, 3H); 2,78 (dd; $J = 9,0$ y $18,0$ Hz, 1H); 3,01 (dd; $J = 4,4$ y $18,0$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,71 (dd; $J = 4,4$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 1,2$ y $2,0$ Hz, 1H); 7,91 (dd, $J = 0,8$ y $2,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 30,3 (CH_3); 42,8 (CH); 44,5 (CH_2); 53,9 (CH_3); 54,3 (CH_3); 93,1 (C); 124,5 (CH); 127,4 (C); 131,2 (CH); 133,0 (C); 135,0 (C); 151,2 (C); 166,0 (C); 166,6 (C); 204,8 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 2936, 2858, 2735, 2663, 1736, 1619, 1547, 1469, 1385, 1327, 1268, 1203, 1100, 1048, 736.

HRMS (ESI): 389,0731 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_8$ 389,0746.

- 7-Amino-5-cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (161)

Se disuelve $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11,98 g; 0,053 mol) en 20 mL de MeOH con ayuda de unas gotas de HCl concentrado y se calienta a reflujo. Una vez disuelto, se añade poco a poco el compuesto **160** (6,58 g; 0,018 mol). En las primeras adiciones la reacción se calienta bastante, lo que facilita el progreso de la misma; sin embargo, tras las adiciones que se realizan a continuación

es necesario calentar a reflujo para conseguir disolver el sólido que se va añadiendo. Después de 15 min se retira el reflujo y 5 min después termina la adición. Se deja agitando 10 min más y para seguir el progreso de la reacción se utiliza TLC con CH₂Cl₂-AcOEt 9:1 como eluyente. Se agita 15 min más.

Para trabajar la reacción se trasvasa a un erlenmeyer de 500 mL, se añaden 30 mL de MeOH y después carbonato sódico (14,1 g; 0,133 mol) y AcOEt (250 mL aprox). Se calienta un poco y se deja agitando 5 min para que crezcan los cristales de las sales de estaño y facilitar la posterior filtración. Se deja sedimentar 5 min y se filtra. Se evapora el AcOEt obteniendo 5,32 g (80 % de rendimiento) de un aceite viscoso.

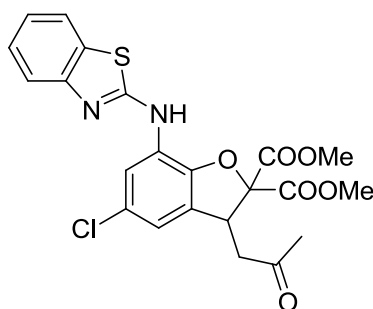
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 2,71 (dd; *J* = 8,2 y 18,0 Hz, 1H); 2,87 (dd; *J* = 5,5 y 18,0 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,70 (dd, *J* = 5,5 y 8,2 Hz, 1H); 6,46 (dd, *J* = 0,8 y 2,0 Hz, 1H); 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 30,5 (CH₃); 44,2 (CH); 45,2 (CH₂); 53,4 (CH₃); 53,9 (CH₃); 91,7 (C); 114,1 (CH); 115,6 (CH); 127,8 (C); 129,3 (C); 131,9 (C); 143,4 (C); 167,1 (C); 167,9 (C); 205,1 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3740, 3468, 3371, 2955, 2929, 2845, 1755, 1638, 1482, 1437, 1288, 1229, 1113, 1067.

HRMS (ESI): 342,0739 (M + H)⁺, calculado para C₁₅H₁₇ClNO₆ 342,0739.

- **7-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-5-cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (163)**



La amina **161** (3,5 g; 10,2 mmol) y 2-clorobenzotiazol (10,5 g; 61,9 mmol) se funden a 80 °C durante 40 minutos. A continuación la reacción se trabaja sobre una disolución acuosa de Na₂CO₃ y se extrae con AcOEt, purificándose por columna sobre gel de sílice, obteniéndose 3,3 g (68 % de rendimiento).

P. f.: 124-126 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 2,76 (dd; *J* = 8,6 y 18,0 Hz, 1H); 2,92 (dd; *J* = 5,5 y 18,0 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,78 (dd; *J* = 5,5 y 8,6 Hz, 1H); 6,78 (dd, *J* = 0,8 y 1,9 Hz, 1H); 7,20

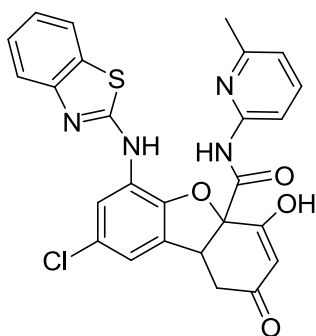
(td, $J = 1,2$ y $7,6$ Hz, 1H); 7,37 (td, $J = 1,2$ y $7,6$ Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 30,5 (CH_3); 44,2 (CH); 45,1 (CH_2); 53,6 (CH_3); 54,1 (CH_3); 92,2 (C); 118,4 (CH); 118,5 (CH); 120,7 (CH); 121,0 (CH); 123,3 (CH); 125,3 (C); 126,4 (CH); 128,2 (C); 129,1 (C); 130,8 (C); 144,2 (C); 152,0 (C); 160,9 (C); 166,7 (C); 167,5 (C); 204,9 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3384, 3195, 2942, 2916, 2858, 2728, 2669, 1755, 1710, 1638, 1521, 1463, 1366, 1281, 1190, 1080, 1022, 950, 860, 756, 717.

HRMS (ESI): 475,0729 ($\text{M} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ 475,0725.

- 6-(Benzo[*d*]tiazol-2-ilamino)-8-cloro-4-hidroxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (166)



La ciclación se llevó a cabo siguiendo el procedimiento experimental descrito para el compuesto **147** (50 % de rendimiento) aunque, en este caso, la reacción se trabajó sobre una disolución acuosa de ácido canforsulfónico, lavando el precipitado obtenido con una disolución acuosa de glicina para eliminar los restos de ácido.

P. f.: 172-174 °C.

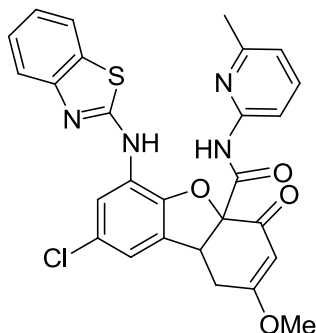
RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 2,46 (s, 3H); 2,81 (dd, $J = 3,5$ y $17,6$ Hz, 1H); 3,19 (dd, $J = 7,4$ y $17,6$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 3,5$ y $7,4$ Hz, 1H); 5,58 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,59-7,73 (m, 3H); 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,47 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 23,6 (CH_3); 32,7 (CH_2); 43,2 (CH); 88,7 (C); 106,2 (CH); 111,2 (CH); 116,7 (CH); 119,1 (CH); 120,0 (CH); 120,2 (CH); 120,6 (CH); 122,7 (CH); 125,9 (CH); 128,1 (C); 129,1 (C); 130,5 (C); 139,1 (CH); 143,5 (C); 149,3 (C); 151,7 (C); 156,9 (C); 161,5 (C); 167,4 (C); 180,2 (C); 180,3 (C); 187,0 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3273, 2929, 2722, 2663, 1645, 1606, 1581, 1469, 1366, 1307, 1236, 1190, 1113, 1035, 840, 749.

HRMS (ESI): 519,0892 (M + H)⁺, calculado para C₂₆H₂₀ClN₄O₄S 519,0888.

- 6-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-8-cloro-2-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamida (**169**)



La formación del éter metílico a partir del compuesto **166** se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en la formación del receptor **91** (capítulo 5).

P. f.: > 230 °C.

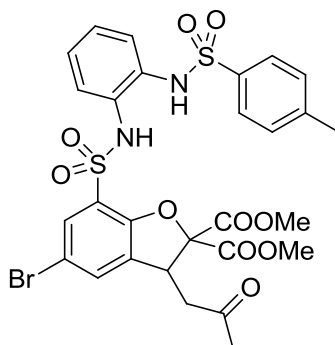
RMN ¹H (CDCl₃-CH₃OH) δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 2,85 (dd, *J* = 3,2 y 18,0 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* = 7,3 y 18,0 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,40 (dd, *J* = 3,2 y 7,3 Hz, 1H); 5,62 (s, 1H); 6,80 (dd, *J* = 1,1 y 2,0 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,18 (dt, *J* = 0,9 y 7,5 Hz, 1H); 7,35 (dt, *J* = 1,2 y 7,6 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* = 7,7 y 8,0 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,55 (dd, *J* = 0,5 y 1,4 Hz, 1H); 9,48 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃-CH₃OH) δ (ppm): 23,9 (CH₃); 29,5 (CH₂); 42,8 (CH); 56,4 (CH₃); 89,4 (C); 102,6 (CH); 111,0 (CH); 116,3 (CH); 119,1 (CH); 120,4 (CH); 120,5 (CH); 120,6 (CH); 122,8 (CH); 125,9 (CH); 126,0 (C); 128,3 (C); 128,5 (C); 130,8 (C); 138,9 (CH); 143,6 (C); 149,5 (C); 152,0 (C); 157,0 (C); 161,1 (C); 166,8 (C); 177,0 (C); 190,3 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3455, 3286, 2955, 2923, 2852, 1690, 1645, 1534, 1469, 1379, 1301, 1236, 1190, 1100, 1054, 860.

HRMS (ESI): 533,1042 (M + H)⁺, calculado para C₂₇H₂₂ClN₄O₄S 533,1045.

- 5-Bromo-7-(*N*-(2-(4-metifenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3*H*)-dicarboxilato de dimetilo (176)



Se disuelve el cloruro de ácido **88** (2,69 g; 5,7 mmol) y la ortofenilendiamina tosilada²³⁶ (1,5 g; 5,7 mmol) en 3 mL de piridina anhidra y se agita durante una hora. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂, obteniéndose 1,4 g (36 % de rendimiento).

P. f.: vidrio.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,21 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,80 (dd, *J* = 9,0 y 18,4 Hz, 1H); 3,03 (dd, *J* = 4,3 y 18,4 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,7 (dd, *J* = 4,3 y 9,0 Hz, 1H); 5,30 (s, NH), 7,00-7,07 (m, 2H); 7,14-7,19 (m, 2H); 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,36 (dd, *J* = 0,8 y 2,0 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 0,8 y 2,0 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H).

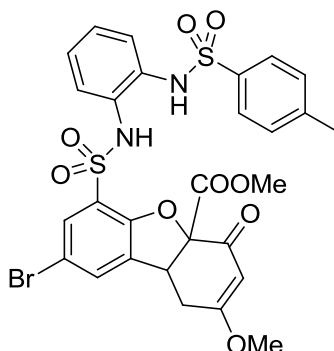
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 21,8 (CH₃); 30,3 (CH₃); 43,2 (CH); 44,5 (CH₂); 54,0 (CH₃); 54,5 (CH₃); 92,9 (C); 114,3 (C); 123,0 (C); 125,2 (CH); 125,5 (CH); 127,0 (CH); 127,7 (CH x 2); 127,8 (CH); 129,4 (C); 129,9 (CH x 2); 131,4 (CH); 131,4 (C); 133,0 (C); 133,1 (CH); 136,4 (C); 144,3 (C); 153,3 (C); 166,4 (C); 166,9 (C); 204,9 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3273, 3072, 2955, 1755, 1599, 1495, 1437, 1340, 1288, 1236, 1197, 1165, 1080, 1074, 931.

HRMS (ESI): 712,0637 (M + NH₄)⁺, calculado para C₂₈H₃₁BrN₃O₁₀S₂ 712,0629.

²³⁶ Saha, S.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 912-916.

- 8-Bromo-2-metoxi-6-(N-(2-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxilato de metilo (177)



La ciclación se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito para el compuesto **81** en el capítulo 5.

P. f.: vidrio.

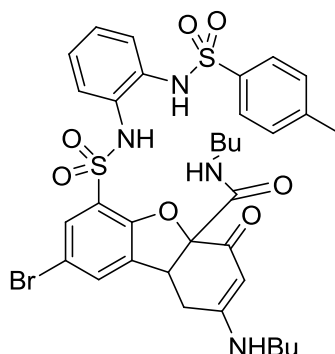
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 2,83 (dd, *J* = 1,3 y 18,6 Hz, 1H); 3,24 (dd, *J* = 7,2 y 18,6 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 5,56 (s, 1H); 6,86-7,08 (m, 3H); 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,17-7,30 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 8,06 (s, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 21,8 (CH₃); 29,1 (CH₂); 42,1 (CH); 54,1 (CH₃); 56,9 (CH₃); 90,4 (C); 102,6 (CH); 114,4 (C); 123,7 (C); 124,6 (CH); 125,3 (CH); 126,9 (CH); 127,3 (CH); 127,5 (CH x 2); 129,3 (C); 130,0 (CH x 2); 131,1 (C); 131,5 (CH); 131,8 (CH); 132,5 (C); 136,8 (C); 144,2 (C); 153,2 (C); 167,8 (C); 177,0 (C); 187,9 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3468, 3306, 3072, 2955, 1768, 1658, 1606, 1508, 1437, 1392, 1353, 1249, 1203, 1158, 1087, 924.

HRMS (ESI): 694,0515 (M + NH₄)⁺, calculado para C₂₈H₂₉BrN₃O₉S₂ 694,0523.

- **8-Bromo-N-butyl-2-(butilamino)-6-(N-(2-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (178)**



El compuesto **177** se disuelve en butilamina. A continuación se evapora el exceso de dicha amina, obteniéndose el compuesto **178** que puede purificarse por columna sobre gel de sílice.

P. f.: 110-112 °C.

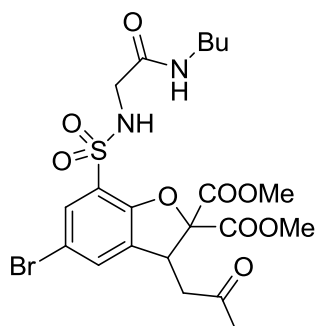
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H); 1,30 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H); 1,40-1,60 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 2,78 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H); 3,20-3,45 (m, 5H); 4,28 (s, 1H); 5,21 (s, 1H); 6,95-7,00 (m, 2H); 7,20-7,25 (m, 3H); 7,37 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): No fue posible realizarlo debido a que la molécula relajaba mal.

IR (nujol, cm⁻¹): 3552, 3390, 3293, 3202, 2949, 2936, 2852, 1664, 1567, 1502, 1469, 1379, 1346, 1262, 1210, 1152, 1087, 937.

HRMS (ESI): 759,1522 (M + H)⁺, calculado para C₃₄H₄₀BrN₄O₇S₂ 759,1516.

- **5-Bromo-7-(N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)sulfamoil)-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (179)**

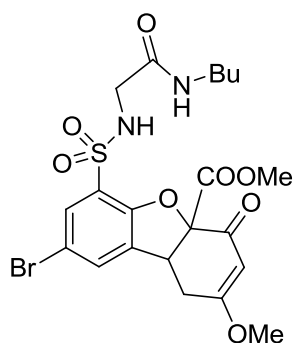


Se disuelven la butilamida de la glicina²³⁷ (0,7 g; 5,4 mmol) y trietilamina (0,8 mL; 5,7 mmol) en 7 mL de CH₂Cl₂. Sobre esta disolución, con agitación, se añade gota a gota una disolución del compuesto **88** (2,5 g; 5,3 mmol) disuelto en 10 mL de CH₂Cl₂. A continuación se añade agua, se

²³⁷ Kondo, S.-I.; Hiraoka, Y.; Kurumatani, N.; Yano, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 1720-1722.

extrae dos veces la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, obteniendo 1,64 g del compuesto deseado (55 % de rendimiento).

- 8-Bromo-6-(N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)sulfamoíl)-2-metoxi-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahydrobenzo[b,d]furan-4a-carboxilato de metilo (180)



La ciclación se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito para el compuesto **177**.

P. f.: vidrio.

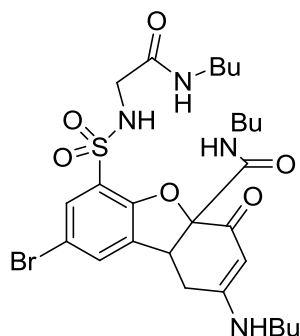
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,20-1,41 (m, 2H); 1,41-1,59 (m, 2H); 2,79 (dd, $J = 3,7$ y 18,2 Hz, 1H); 3,18 (dd, $J = 7,4$ y 18,2 Hz, 1H); 3,18-3,33 (m, 2H); 3,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,23 (dd, $J = 3,7$ y 6,4 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H); 6,32 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H); 6,78 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,75 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 13,9 (CH_3); 20,1 (CH_2); 29,2 (CH_2); 31,5 (CH_2); 39,4 (CH_2); 42,2 (CH); 46,0 (CH_2); 53,8 (CH_3); 56,9 (CH_3); 90,3 (C); 102,5 (CH); 114,4 (C); 123,8 (C); 131,1 (CH); 131,4 (CH); 132,8 (C); 153,3 (C); 167,6 (C); 168,4 (C); 176,9 (C); 187,8 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3539, 3390, 3306, 3085, 2955, 2865, 1781, 1677, 1612, 1541, 1456, 1398, 1359, 1249, 1210, 1080.

HRMS (ESI): 545,0591 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_8\text{S}$ 545,0588.

- 8-Bromo-N-butyl-2-(butilamino)-6-(N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (181)



El procedimiento experimental es el mismo descrito en la preparación del compuesto **178**.

P. f.: 188-190 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,85-0,96 (m, 9H); 1,28-1,40 (m, 6H); 1,44-1,63 (m, 6H); 2,72 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H); 3,05-3,13 (m, 2H); 3,19-3,33 (m, 4H); 3,39 (dd, *J* = 7,0 y 16,8 Hz, 1H); 3,47 (s, 2H); 4,21 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,75 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): No fue posible realizarlo debido a que la molécula relajaba mal.

IR (película, cm⁻¹): 3299, 3079, 2955, 2916, 2852, 1645, 1534, 1437, 1346, 1190, 1158, 1054, 970.

HRMS (ESI): 627,1854 (M + H)⁺, calculado para C₂₇H₄₀BrN₄O₆S 627,1846.

Huéspedes

- Los huéspedes **132**, **133**, **137**, **138**, **142**, **144**, **146**, **152** y **171** son comerciales.

- Los huéspedes **135** y **145** han sido utilizados previamente en nuestro grupo de investigación.²³⁸

- Los huéspedes **140**,²³⁹ **141**,²⁴⁰ **150**,²⁴¹ **151**,²⁴² **153**,²⁴³ **154**,²⁴⁴ **155**,²⁴⁵ **156**,²⁴⁶ **172**,²⁴⁷ **173**,²⁴⁸ **174**²⁴⁹ y **175**²⁵⁰ fueron preparados de acuerdo al procedimiento experimental descrito en la bibliografía, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.

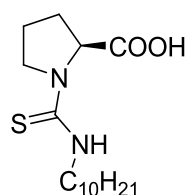
²³⁸ Oliva, A. I. *Receptores enantioselectivos con esqueleto de tetrahidrobenzoxanteno para derivados de amino ácidos*; Tesis Doctoral: Universidad de Salamanca, 2003.

²³⁹ Brotherton, C. A.; Balskus, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3359-3362.

²⁴⁰ Zhang, J.; Ma, L.; Lu, H.; Wang, Y.; Li, S.; Wang, S.; Zhou, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 281-286.

²⁴¹ Bressi, J. C.; de Jong, R.; Wu, Y.; Jennings, A. J.; Brown, J. W.; O'Connell, S.; Tari, L. W.; Skene, R. J.; Vu, P.; Navre, M.; Cao, X.; Gangloff, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3138-3141.

- Ácido (S)-1-(decilcarbamiol)pirrolidin-2-carboxílico (134)



El procedimiento experimental seguido es el mismo empleado para la preparación de las tioureas del capítulo 5. Rendimiento 75 %.

$[\alpha]_D^{20} = -7,7$ ($c = 1,07$; CHCl_3).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,81 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,19 (s ancho, 14H); 1,47-1,68 (m, 3H); 1,98-1,32 (m, 3H); 3,40-3,57 (m, 1H); 3,68 (dt, $J = 2,7$ y $7,4$ Hz, 2H); 3,80-3,98 (m, 1H); 4,05-4,19 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (CH_3); 22,6 (CH_2); 26,7 (CH_2); 26,8 ($\text{CH}_2 \times 2$); 27,5 (CH_2); 29,1 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 31,8 (CH_2); 41,8 (CH_2); 48,4 (CH_2); 65,0 (CH); 173,7 (C); 187,1 (C).

IR (nujol, cm^{-1}): 3461, 2923, 2865, 1755, 1431, 1353, 1268, 1229, 1190, 1145, 1048.

HRMS (ESI): 297,2002 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$), calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OS}$ 297,1995.

²⁴² Liang, J.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.

²⁴³ Muñiz, F. M.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Simón, L.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6179-6185.

²⁴⁴ Xu, D.-Q.; Yue, H.-D.; Luo, S.-P.; Xia, A.-B.; Zhang, S.; Xu, Z.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2054-2057.

²⁴⁵ Palovics, E.; Schindler, J.; Faigl, F.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2429-2434.

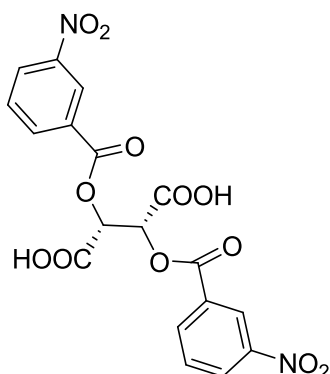
²⁴⁶ Muramatsu, I.; Murakami, M.; Yoneda, T.; Hagitani, A. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1965**, *38*, 244-246.

²⁴⁷ Hartner, F. W.; Cvetovich, R. J.; Tsay, F.-R.; Amato, J. S.; Pipik, B.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7751-7755.

²⁴⁸ MacFarland, D. K.; Landis, C. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 483-485.

²⁴⁹ Kawase, T.; Saito, I.; Oida, T. *Journal of Oleo Science* **2011**, *60*, 61-69.

²⁵⁰ Shim, Y.-J.; Choi, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 880-882.

- Ácido di(3-nitrobenzoil)-L-tartárico (143)

Se coloca en un baño de hielo un matraz de dos bocas equipado con termómetro. Se añade ácido nítrico fumante 90 % (3,0 mL; 65,4 mmol) y a continuación ácido dibenzoil-L-tartárico (1,0 g; 2,79 mmol) en pequeñas fracciones de manera que la temperatura no suba de 10 °C. Se agita la disolución hasta que se disuelva totalmente el sólido añadido, se añade sobre hielos y se extrae con éter. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida. El compuesto se purifica por recristalización en MeOH-H₂O, obteniendo 0,5 g (rendimiento 40 %).

$[\alpha]_D^{20} = -8,3$ ($c = 1,96$; MeOH)

P. f.: 186-187 °C.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 6,02 (s, 2H); 7,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,41 (dd, $J = 1,8$ y 8,0 Hz, 4H); 8,87 (t, $J = 2,0$ Hz, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 72,3 (CH x 2); 125,2 (CH x 2); 128,3 (CH x 2); 130,3 (CH x 2); 130,8 (C x 2); 135,8 (CH x 2); 148,5 (C x 2); 163,6 (C x 2); 167,6 (C x 2).

IR (película, cm⁻¹): 1742, 1619, 1541, 1469, 1379, 1353, 1249, 1126, 1061, 911, 723.

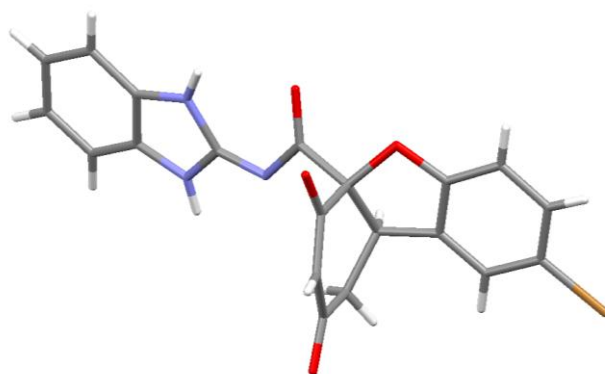
HRMS (ESI): 471,0285 (M + Na)⁺, calculado para C₁₈H₁₂N₂O₁₂ 471,0282.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

***CAPÍTULO 7: Catalizadores bifuncionales derivados de
benzofurano***



7.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha visto en el capítulo anterior, fue posible aislar el receptor **147** en forma enólica. Aunque este enol se debería encontrar en equilibrio ceto-enólico con la dicetona **147 b** y los isómeros **147 c** y **147 d**, de acuerdo a los espectros de RMN ^1H y HMBC, preferentemente sólo se forma el enol **147 a**, el cual está formando enlace de hidrógeno intramolecular con el oxígeno del furano (figura 7.1).

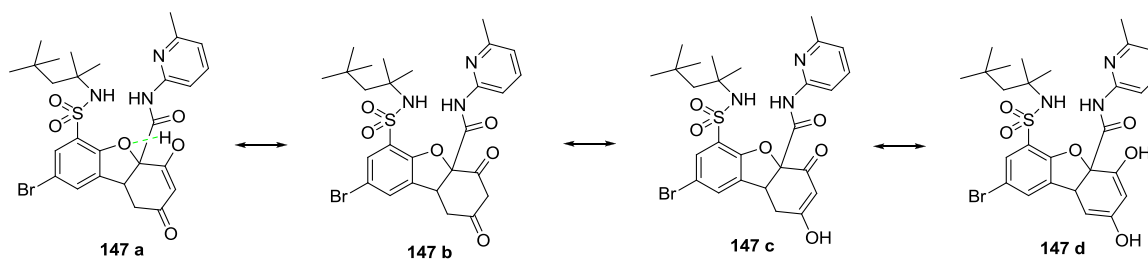


Figura 7.1. Tautomería ceto-enólica del receptor **147**.

Este hecho nos ofrece la posibilidad de utilizar el enol **147** como un ácido de Brønsted; en realidad, en el capítulo anterior ya se ha hecho una estimación de cuál podría ser su pK_a

aproximado (3,77-4,76). Esta característica permitiría emplear dicho enol como catalizador de diversas reacciones. Además, se encuentra situado cerca del centro de asimetría del receptor y del resto de grupos funcionales, por lo que podría ofrecer una geometría ideal para utilizarlo como catalizador.

En general, los ácidos carboxílicos suelen mostrar inducciones asimétricas muy bajas en las reacciones que catalizan. El problema reside en que el protón está muy alejado del centro de asimetría, incluso aunque éste se encuentre en el carbono alfa del carboxilo. Este efecto se muestra en la figura 7.2. El problema de obtener inducción asimétrica en reacciones catalizadas por ácidos se ha podido resolver en la bibliografía utilizando ácidos binaftilfosfóricos o compuestos similares en los que grandes sustituyentes aromáticos se encuentran próximos a la zona del protón, tal como se muestra en la figura 7.2.²⁵¹

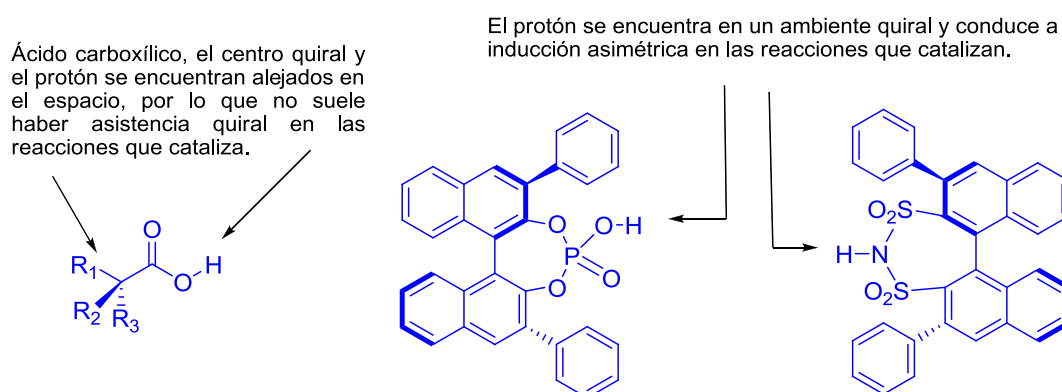


Figura 7.2. Ácido carboxílico que presenta una baja inducción asimétrica y las soluciones que ofrece la bibliografía actual.

La utilización del catalizador **147** puede ser una solución ingeniosa, ya que el enol dejaría el protón ácido en un ambiente quiral. Puesto que nos planteamos estudiar la actividad catalítica del protón del enol y la sulfonamida suponía una complicación adicional en la síntesis, decidimos preparar un catalizador que careciese de este último grupo.

²⁵¹ (a) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898; (b) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262-5276; (c) Phipps, R. J.; Hamilton G. L; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 603-614; (d) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929-1982.

7.2. MÉTODOS Y RESULTADOS

7.2.1. Síntesis del receptor **149**

El compuesto **149** ya se empleó en el capítulo anterior como referencia para observar la influencia del grupo *t*-octilo sulfonamida en los experimentos de extracción. La preparación del mismo es similar a la del receptor con la sulfonamida **147**, pero resulta mucho más sencilla porque no es necesario incluir el grupo sulfonamida en la síntesis.

En la figura 7.3 se muestra un esquema de la preparación de este compuesto.

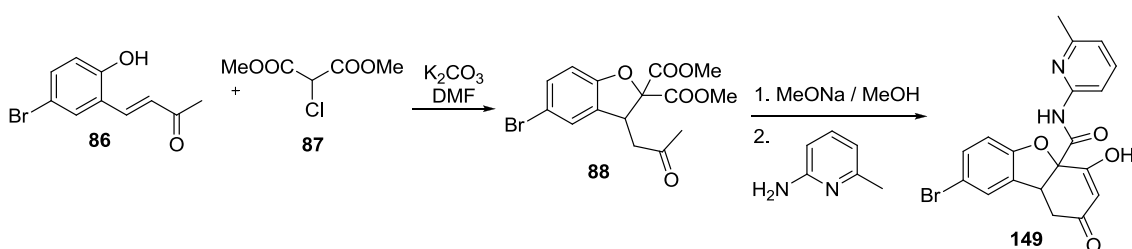


Figura 7.3. Síntesis del receptor **149**.

La síntesis del receptor **149** transcurre con rendimientos aceptables.

El espectro de RMN del receptor **149** muestra claramente que se trata de una mezcla de tautómeros en equilibrio. La señal a 6,03 ppm corresponde al protón olefínico del tautómero enólico, mientras que el sistema AB centrado a 3,76 ppm corresponde al isómero con estructura de dicetona. Las proporciones relativas de ambos tautómeros dependen de la concentración de la disolución, de manera que disoluciones concentradas favorecen el tautómero con estructura de enol.

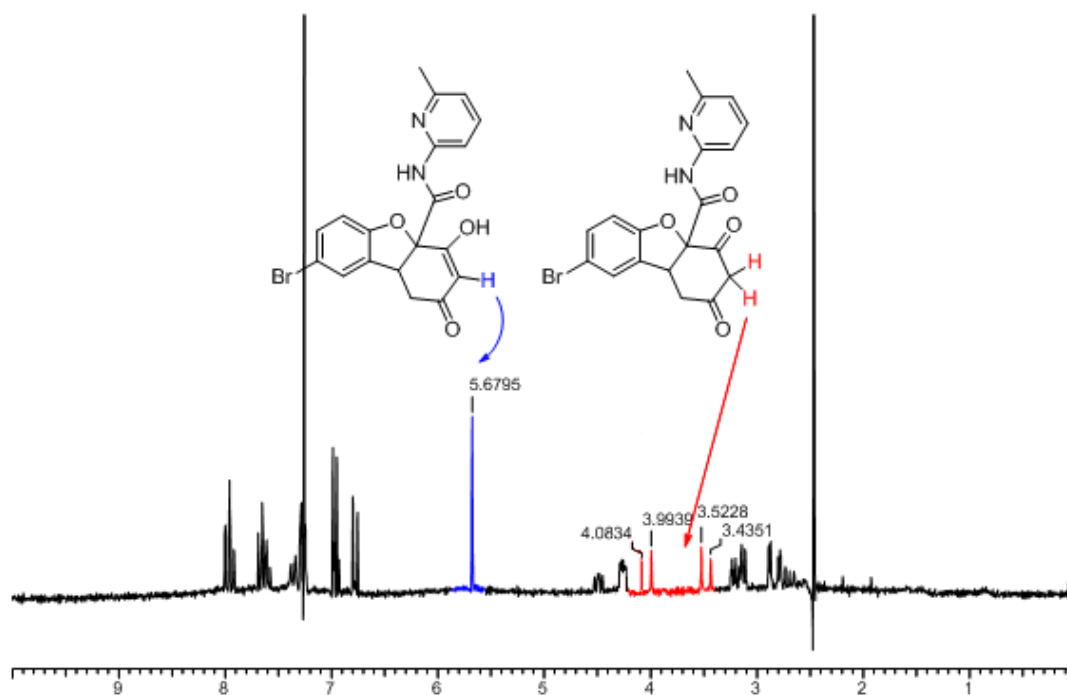


Figura 7.4. Espectro de RMN ^1H en el que se muestran las señales correspondientes al enol y a la dicetona.

En el capítulo anterior habíamos propuesto que la estructura del tautómero **147 a** estaba favorecida por la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular entre el enol y el oxígeno del furano, sin embargo, éste único efecto no explica que, en este caso, el equilibrio dependa de la concentración.

Para justificar que el equilibrio tautomérico varíe en función de la concentración hay que proponer la presencia de un agregado en la disolución. Lo más probable es que el enol forme un dímero que se favorece cuando la concentración es elevada. La presencia de un dador de enlace de hidrógeno ácido en el enol colabora en la generación de este dímero. La combinación del enlace de hidrógeno ácido del enol y la piridina, que es básica, justifica la formación de este dímero.

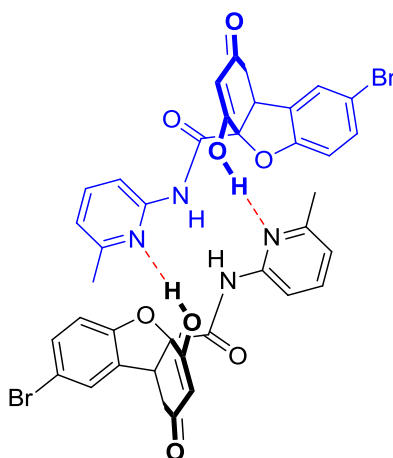
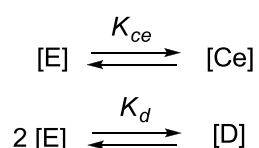


Figura 7.5. Estructura del dímero propuesto con el receptor **149**.

Asumiendo la formación de un dímero para el tautómero enólico, resulta sencillo calcular la constante de dimerización llevando a cabo espectros de RMN a concentraciones distintas.

Para ello, se disolvieron 13,5 mg de receptor **149** en 0,4 mL de CDCl_3 y se registró el espectro. A continuación se fue diluyendo por adición de volúmenes conocidos, registrando cada uno de los espectros, observándose la disminución de las señales del enol y el incremento de las señales de la dicetona. Integrando las señales de ambos tautómeros es posible conocer las concentraciones de ambos. Como partimos de una disolución de concentración conocida, se puede calcular la constante de dimerización así como la constante correspondiente al equilibrio ceto-enólico aplicando una serie de ecuaciones, de acuerdo al siguiente equilibrio:



donde [D] corresponde a la concentración de dímero, [E] a la concentración de enol, [Ce] a la concentración de cetona, K_d es la constante de dimerización y K_{ce} la constante del equilibrio cetoenólico.

Así,

$$K_{ce} = \frac{[Ce]}{[E]} \quad K_d = \frac{[D]}{[E]^2} \quad \alpha = \frac{[Ce]}{2[D]+[E]}$$

donde α se define como el cociente entre la concentración de cetona y la de dímero más enol. Dicho cociente se obtiene por integración de las señales de la cetona y el enol en el espectro de RMN ^1H . Combinando estas ecuaciones se puede llegar a otra ecuación en función de la concentración de cetona en la disolución [Ce] y la integral correspondiente a las especies en disolución α :

$$\alpha = \frac{[Ce]}{2[D] + [E]} \quad ; \quad [Ce] = \alpha (2 [D] + [E]) \quad ; \quad [Ce] = \alpha (2 K_d [E]^2 + [E]) \quad ;$$

$$[Ce] = \alpha \left[2 K_d \left(\frac{[Ce]}{K_{ce}} \right)^2 + \left(\frac{[Ce]}{K_{ce}} \right) \right] \quad ; \quad \frac{1}{\alpha} = \frac{2K_d}{K_{ce}^2} [Ce] + \frac{1}{K_{ce}}$$

Como la concentración de cetona en disolución está relacionada con la concentración inicial de receptor **149** en el tubo [C], la ecuación anterior se puede modificar de la siguiente forma:

$$[C] = [Ce] + [E] + 2[D] \quad ; \quad [C] = [Ce] \left(1 + \frac{[E] + 2[D]}{[Ce]} \right) \quad ;$$

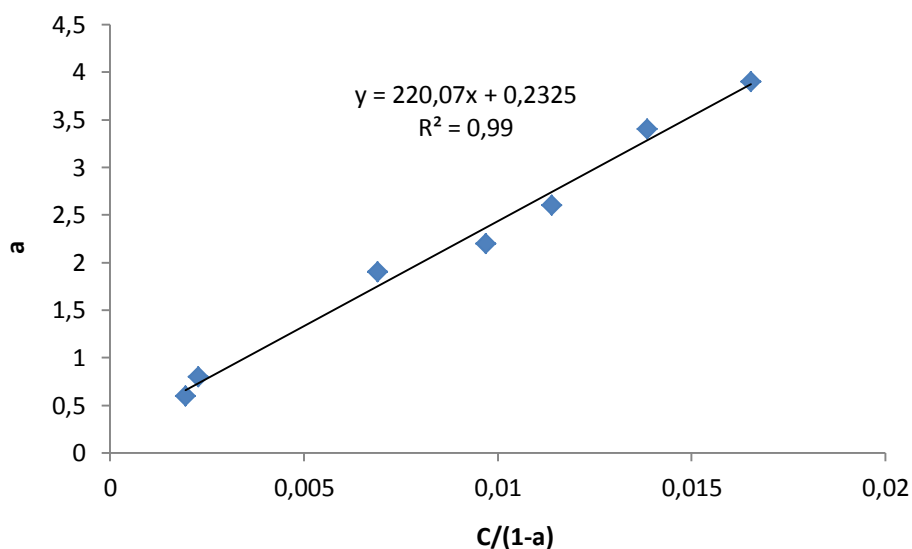
$$[C] = [Ce] \left(1 + \frac{1}{\alpha} \right) \quad ; \quad [Ce] = \frac{[C]}{\left(1 + \frac{1}{\alpha} \right)} \quad ;$$

$$\frac{1}{\alpha} = \frac{2K_d}{K_{ce}^2} \frac{[C]}{\left(1 + \frac{1}{\alpha} \right)} + \frac{1}{K_{ce}}$$

Hemos definido α como la relación entre la concentración de cetona y la de enol más dímero, que se obtiene directamente por integración. Como al realizar la integral siempre se ha dado el valor de 1 a la señal correspondiente a la cetona, es posible simplificar aún más la ecuación anterior dejándola en función del valor de la integral correspondiente a la señal del dímero más el enol (a):

$$a = \frac{2K_d}{K_{ce}^2} \frac{[C]}{(1+a)} + \frac{1}{K_{ce}}$$

De esta forma, representado los valores de la integral correspondiente a dímero más enol (dando el valor 1 a la cetona) respecto a la concentración de receptor **149**, es posible obtener una recta cuya ordenada en el origen corresponde a la inversa de la constante del equilibrio ceto-enólico K_{ce} y cuya pendiente es el cociente $2K_d/K_{ce}^2$, de tal forma que sería posible despejar el valor de la constante de dimerización, K_d .



$$\frac{1}{K_{ce}} = 0,2325; \quad K_{ce} = \frac{1}{0,2325}; \quad \boxed{K_{ce} = 4,3}$$

$$\frac{2K_d}{K_{ce}^2} = 220,07; \quad K_d = 220,07 \frac{K_{ce}^2}{2}; \quad K_d = 220,07 \frac{4,3^2}{2}; \quad \boxed{K_d = 2035}$$

Figura 7.6. Cálculo de la constante de dimerización.

De esta forma obtenemos una constante de equilibrio cetó-enólico igual a 4,3 y una constante de dimerización de 2035. Este valor es relativamente alto, por lo que habría que tener en cuenta la posibilidad de que la asociación de huéspedes no sea muy buena por culpa de la formación de dímeros. De todas formas, huéspedes que muestren constantes de asociación más grandes deberían romper el dímero formado, por lo que nos planteamos la resolución de la mezcla racémica.

7.2.2. Resolución del receptor 149

La presencia del enol debería facilitar la resolución del receptor **149** debido a la formación de sales con aminas quirales. Ante el éxito obtenido en el capítulo anterior con la utilización de aminoalcoholes quirales en la resolución del receptor **147**, nos planteamos, en primer lugar, realizar un estudio por Resonancia Magnética Nuclear que nos permitiese seleccionar una amina quiral prometedora para llevar a cabo la separación. El criterio que utilizamos para llevar a cabo esta selección fue que el agente quiral condujese a una fuerte separación de las señales del receptor. Entendemos que una fuerte separación de las señales del receptor corresponde a complejos diastereoméricos de geometrías bien definidas que, precisamente, por poseer estructuras muy distintas deberían poder separarse fácilmente.

El trabajo se comenzó utilizando varias aminas quirales (figura 7.7) pero, al igual que ocurrió en el caso del receptor anterior, los mejores resultados se obtuvieron trabajando con aminoalcoholes. Además de la formación de un enlace iónico entre el nitrógeno de la amina y

el enol, la presencia del grupo hidroxilo debe generar un nuevo punto de anclaje que hace que el complejo presente una estructura rígida. En este tipo de estructura ya no hay libre rotación y los sustituyentes del receptor no pueden promediar sus desplazamientos químicos, por lo que aparecen señales distintas para los dos complejos diastereoméricos.

En general, las señales del receptor sufren desdoblamientos con todos los huéspedes que probamos (salvo con brucina y *L*-valinol). Dado que nuestro criterio de selección era elegir la amina que produce el mayor desdoblamiento, la cinconidina nos pareció el compuesto más adecuado, por lo que llevamos a cabo la cristalización del receptor con esta amina. Los buenos resultados que habíamos obtenido en la cristalización del receptor **94** disolviendo la sal de la cinconina en cloroformo-metanol y adicionar éter lentamente, nos sugirió utilizar la misma estrategia para la resolución del receptor **149**. La utilización de este procedimiento permite obtener una primera cosecha de cristales cuyo espectro de RMN muestra un único conjunto de señales para el receptor **149**. De las aguas madres es posible obtener la imagen óptica del receptor, nuevamente por cristalización fraccionada.

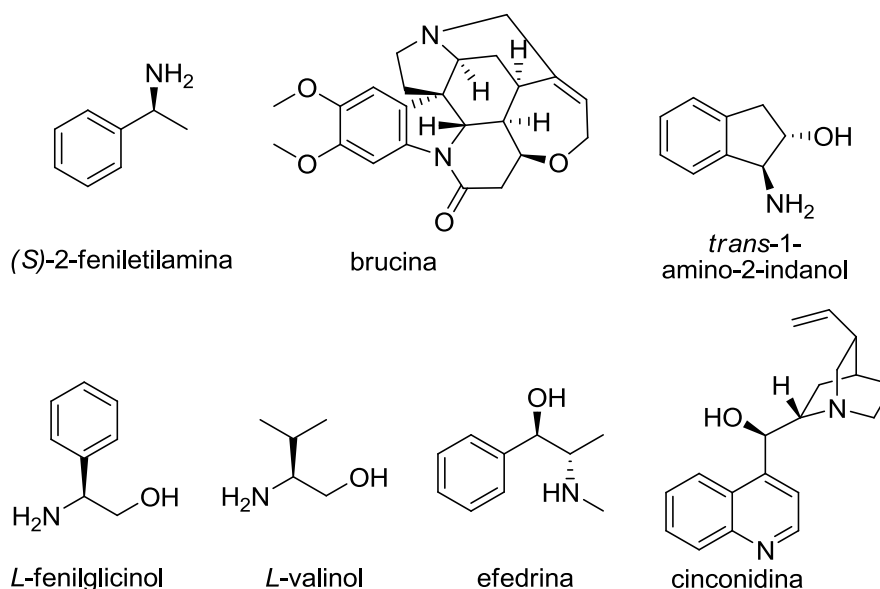


Figura 7.7. Aminas estudiadas en la resolución del receptor **149**.

La evaporación lenta de una disolución de metanol de la sal más insoluble nos permitió obtener cristales de suficiente calidad para su análisis por difracción de rayos X. La estructura obtenida se muestra en la figura 7.8.

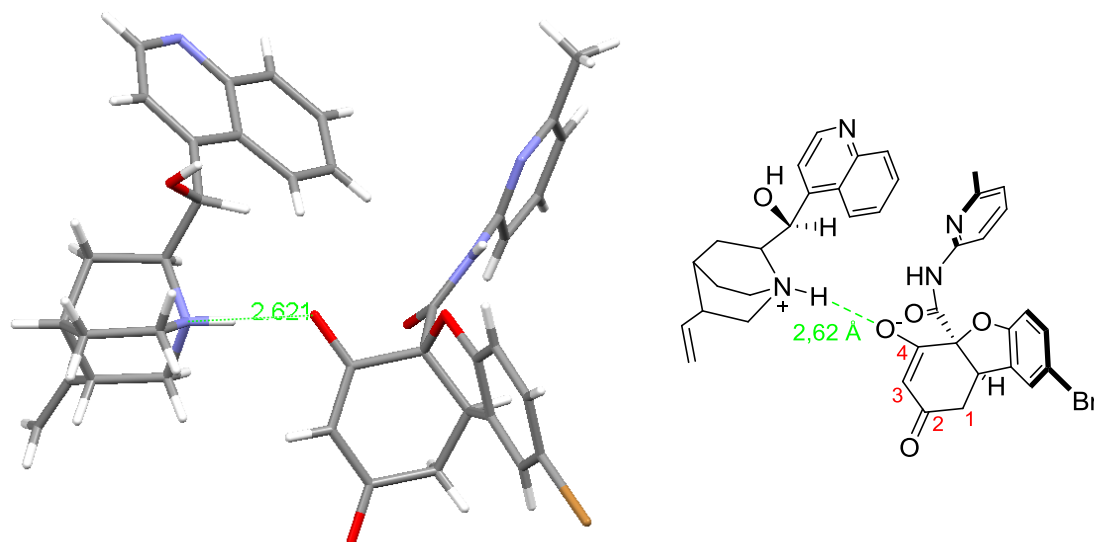


Figura 7.8. Estructura de rayos X de la sal del receptor **149** con cinconidina.

Al igual que ocurría en el capítulo anterior con la sal del receptor (+)-**147**, la estructura cristalina de la sal del compuesto **149** muestra un sistema ceto-enólico muy asimétrico, en el que el enlace C2-O2 es prácticamente el de un doble enlace con una distancia de 1,24 Å (1,21 Å corresponde a un carbonilo convencional), mientras que el enlace C4-O4 presenta una distancia de 1,29 Å, ligeramente superior a los 1,28 Å publicados para la dibenzoilcetona.²⁵² Creemos que esta gran diferencia en distancia de enlace se debe a que la quinuclidina forma un enlace de hidrógeno con el O4. La proximidad de la quinuclidina con este oxígeno hace que la mayor parte de la carga se encuentre en él, por lo que la forma resonante que mejor representa esta estructura se muestra en la figura 7.9.

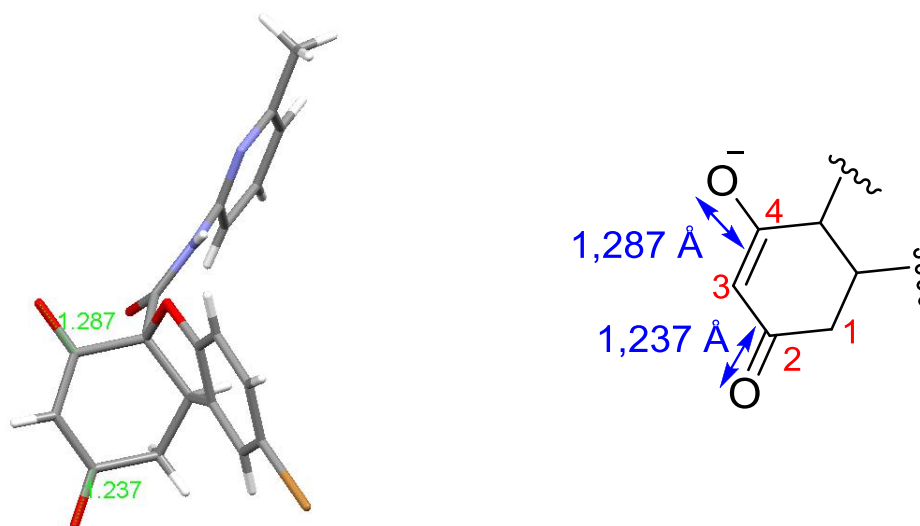


Figura 7.9. Forma resonante que mejor representa la estructura de la sal del receptor **149** con cinconidina.

²⁵² Herbstein, F. H.; Iversen, B. B.; Kapon, M.; Larsen, F. K.; Madsen, G. K. H.; Reisner, G. M. *Acta Cryst. B* **1999**, *55*, 767-787.

Cuando se visualizan más moléculas alrededor de la quinuclidina puede observarse en la estructura cristalina que el hidroxilo de ésta forma un fuerte enlace de hidrógeno de 2,86 Å con el carbonilo de la amida de otra molécula de receptor (figura 7.10).

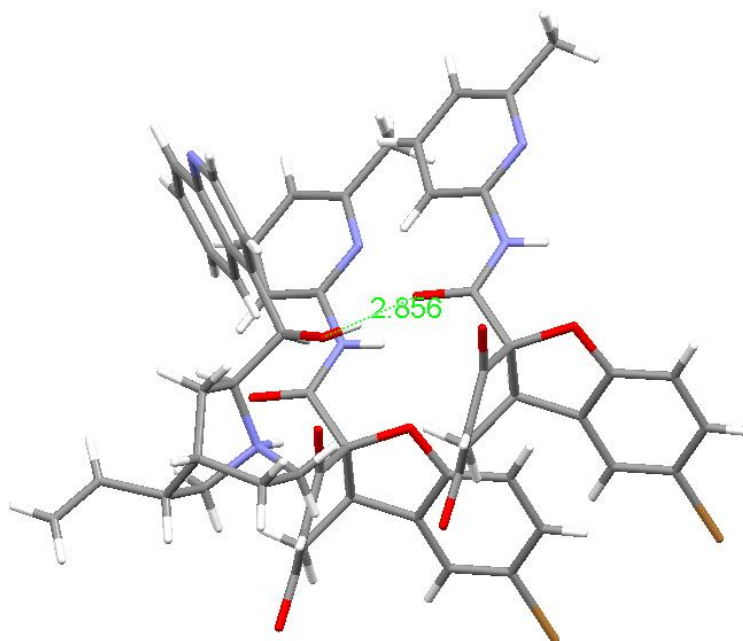


Figura 7.10. Enlace de hidrógeno observado entre el hidroxilo de la cinconidina y el carbonilo de la amida de una segunda molécula de receptor.

El estudio de difracción de rayos X nos permitió establecer la estereoquímica absoluta de la sal más estable como 4a*S*, 9b*R*.

El receptor **149** libre se puede obtener por adición de la disolución metanólica del complejo sobre una disolución acuosa de ácido fórmico al 10 % de la que se extrae en AcOEt. Al concentrarse la disolución de AcOEt el receptor libre cristaliza.

El enantiómero que forma la sal más soluble se obtiene por un procedimiento similar.

7.2.3. Síntesis del receptor 182

De forma paralela a la preparación del receptor anterior, se llevó a cabo la síntesis del receptor **182**, en el que la aminopiridina se ha reemplazado por un aminobencimidazol. Este último tiene la ventaja de que el grupo bencimidazol es más básico que la aminopiridina, por lo que podría generar mejores resultados. La síntesis es semejante a la del receptor **149**, pero transcurre con más facilidad porque el bencimidazol es más nucleófilo que la aminopiridina y aminoliza el éster a más baja temperatura. Las condiciones de reacción son más suaves y el producto se obtiene con mejor rendimiento.

La síntesis aparece resumida en la figura 7.11.

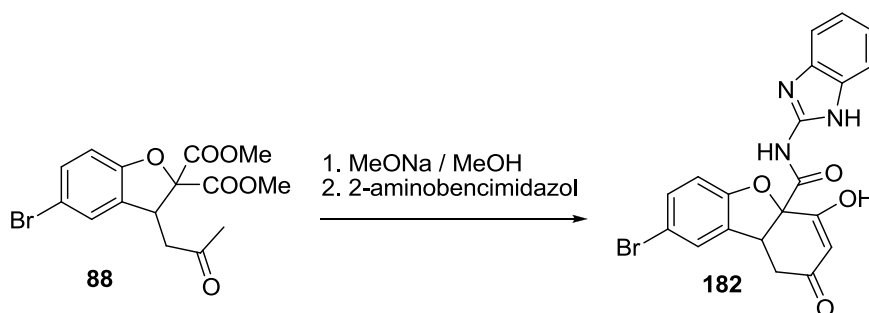


Figura 7.11. Síntesis del receptor **182**.

De esta manera se obtiene el compuesto **182** con buen rendimiento. La purificación es muy sencilla, porque este compuesto cristaliza en THF.

7.2.4. Resolución del receptor **182**

Para poder utilizar el compuesto **182** como receptor enantioselectivo de sustratos quirales y así, por ejemplo, aplicarlo en la resolución de mezclas racémicas de aminoácidos y derivados, o en organocatálisis asimétrica, es necesario obtenerlo enantioméricamente puro.

Ante el éxito obtenido en la resolución de los receptores anteriores con aminas quirales, se decidió aplicar la misma metodología en la resolución de este receptor. Con objeto de seleccionar una amina adecuada se llevaron a cabo experimentos de RMN en los cuales a la disolución en deuteriocloroformo del receptor **182** se adicionaron varias aminas quirales.

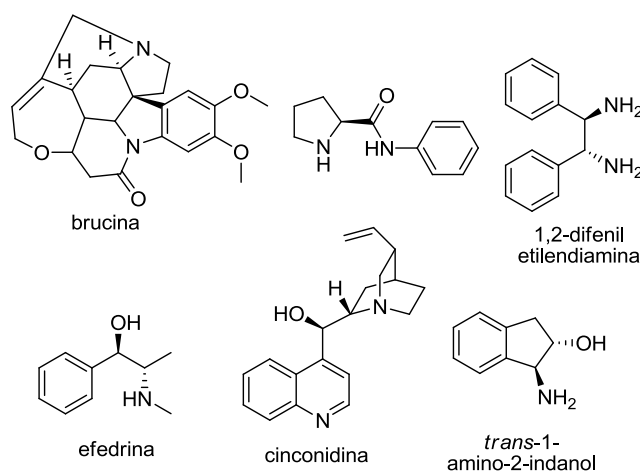


Figura 7.12. Aminas quirales probadas para llevar a cabo una cristalización enantioselectiva de los enantiómeros del receptor **182**.

Todas las aminas mostradas en la figura 7.12 mostraron desdoblamiento de las señales del receptor aunque, nuevamente, con los aminoalcoholes los desdoblamientos fueron mayores, por lo que consideramos que eran buenos candidatos para llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica del receptor **182**.

Debido a la rapidez con la que se puede llevar a cabo la separación, intentamos un proceso de extracción líquido-líquido enantioselectivo utilizando efedrina, ya que en el caso del receptor con la sulfonamida **94** había dado muy buenos resultados. Sin embargo, este nuevo receptor es más hidrófilo que el anterior, y el resultado no fue satisfactorio. Cuando se utiliza el sistema amoníaco acuoso, cloroformo y efedrina, el resultado es que la sal de amonio del receptor prefiere disolverse en la fase acuosa, mientras que la efedrina tiende a permanecer en el cloroformo. Si se utiliza medio equivalente de hidróxido de litio se puede extraer una pequeña cantidad del asociado entre la efedrina y el receptor al cloroformo, pero el espectro de RMN muestra que esta extracción no es enantioselectiva. Los dobletes de los protones de la posición 6 de los complejos del receptor con la efedrina aparecen a 6,56 y 6,60 ppm, como señales que presentan la misma intensidad (figura 7.13).

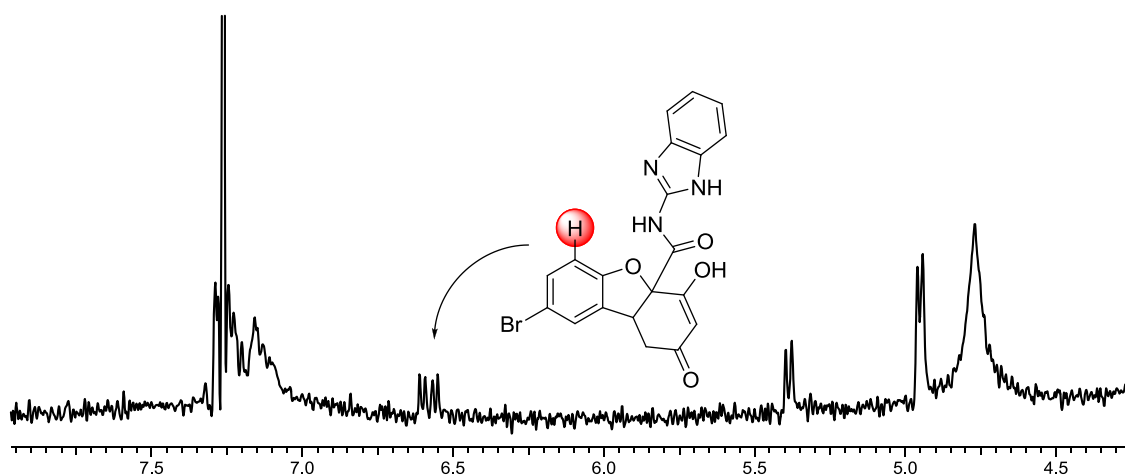


Figura 7.13. Región del espectro de RMN ^1H (4,3-8,0 ppm) en el que se muestran las señales aromáticas del receptor **182** después del intento de extracción enantioselectiva con efedrina.

La utilización de otras aminas nos confirmó que en la ausencia de sulfonamida las sales de estos enoles no muestran una enantioselectividad suficiente como para permitir la resolución de la mezcla racémica por extracción.

Pese a que los complejos que se forman entre el receptor **182** y las aminas presentan energías muy similares en disolución, éste no tiene por qué ser el caso en el estado cristalino. Puesto que los espectros de RMN muestran estructuras con geometrías muy distintas, parece lógico que se diferencien en sus energías de red y que, en consecuencia, presenten puntos de fusión y solubilidades distintas.

Por ello decidimos comenzar el estudio de cristalización con los huéspedes de la figura 7.12. Las pruebas (50-100 mg de receptor en 2,0 mL aproximadamente de disolvente) se prepararon mezclando receptor y huésped en cantidades equimolares, buscando que, al tener los complejos diastereoméricos distinto punto de fusión, uno cristalizara antes que el otro.

Pese a tratarse de compuestos iónicos, en los que se espera una elevada energía de red electrostática, la mayoría de las sales obtenidas con el receptor **182** resultaron ser compuestos aceitosos que, en consecuencia, no presentan utilidad para la resolución de la mezcla de receptores por cristalización. Por fortuna, las sales obtenidas con la cinconidina resultaron ser compuestos cristalinos de elevado punto de fusión.

En la primera cristalización, en las condiciones comentadas anteriormente, ya se pudo observar preferencia por uno de los enantiómeros del receptor en los cristales. La evaporación lenta del cloroformo condujo a una primera cosecha de cristales que, una vez filtrados, mostraban un único doblete correspondiente a la señal del protón del carbono 6. El espectro de las aguas madres mostraba, en cambio, la presencia de dos señales para este protón, en proporciones 1/2, lo que nos indicaba que era necesario continuar concentrando las aguas madre. Puesto que este huésped era prometedor, llevamos a cabo un estudio con varios disolventes, para optimizar el proceso de cristalización.

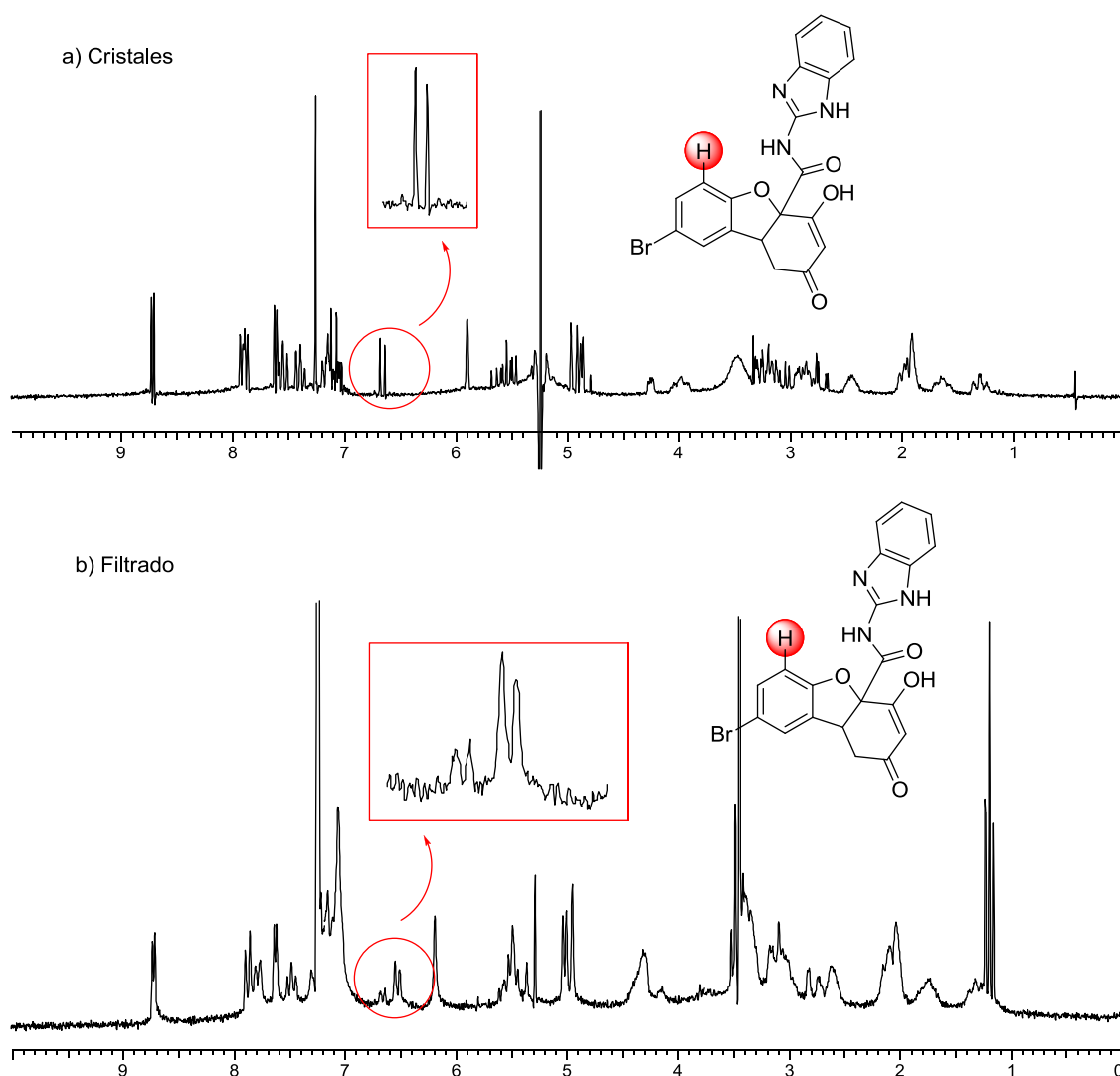


Figura 7.14. Espectro de RMN ^1H de los cristales (a) y las aguas madre (b) obtenidos en la cristalización del receptor **182** con cinconidina.

Las mejores condiciones las encontramos utilizando una mezcla equimolecular del receptor y la cinconidina en $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 1/5, en la que se deja entrar éter lentamente por difusión a partir de un recipiente que contiene este disolvente. El equipo utilizado es el mismo que se mostró en la figura 6.28 para la resolución del receptor **147**.

En estas condiciones es posible obtener un 95 % de rendimiento de la sal más insoluble, quedando una disolución muy enriquecida en la sal más soluble. Si se sigue adicionando éter, cristaliza la segunda sal, de la que se puede obtener el receptor también con un elevado grado de pureza enantiomérica.

El receptor libre se aísla por adición de la disolución metanólica de la sal sobre una disolución acuosa de ácido fórmico. En estas condiciones el receptor cristaliza, y es suficiente el filtrado, lavado con agua y secado, para obtenerlo con una pureza suficiente para llevar a cabo su estudio.

La cristalización de la sal más insoluble en MeOH/H₂O nos permitió obtener un sólido adecuado para su análisis por difracción de rayos X. La estructura obtenida se representa en la figura 7.15 y ha resultado sorprendente.

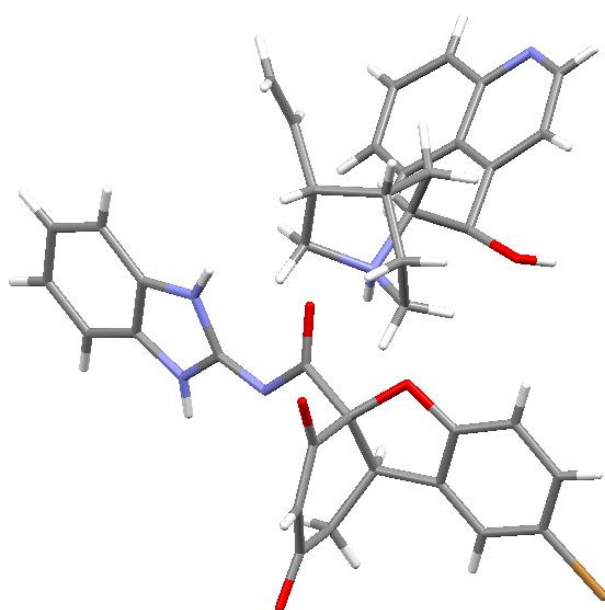


Figura 7.15. Estructura obtenida por difracción de rayos X de la sal más insoluble del compuesto **182** y la cinconidina.

Puesto que conocemos la configuración absoluta de la cinconidina, de la figura 7.15, se puede deducir que el compuesto **182**, que cristaliza en primer lugar, presenta la configuración absoluta 4a*S*, 9b*R*.

La estructura que muestra la figura 7.15 para el compuesto **182** es, sin embargo, muy distinta de la que habíamos obtenido con los receptores anteriores. El primer rasgo que llama la atención es la conformación de la carboxamida. En todos los derivados anteriores se obtenía una conformación para este grupo en la que el NH establecía un enlace de hidrógeno intramolecular con el oxígeno furánico. En este caso, la carboxamida muestra una conformación en la que se encuentra girada unos 180°, y es el carbonilo el que se encuentra próximo al oxígeno furánico. Además, se puede ver que el nitrógeno de la quinclidina está protonado por el enol del compuesto **182**. Las distancias de enlace C-O (1,24-1,25 Å) y C-C (1,37-1,38 Å) muestran la estructura de enolato, a diferencia de lo que ocurría con el receptor **149** en el que una distancia C-O era muy diferente de la otra. El nitrógeno protonado de la

quinuclidina se encuentra rodeado de tres átomos de oxígeno (figura 7.16): uno corresponde al carbonilo de la amida, otro al oxígeno furánico y el último al oxígeno negativo del enolato. Las distancias de enlaces son semejantes para los tres y sorprendentemente largas para la formación de enlaces de hidrógeno fuertes entre heteroátomos cargados, ya que se encuentran en los tres casos alrededor de los 3 Å.

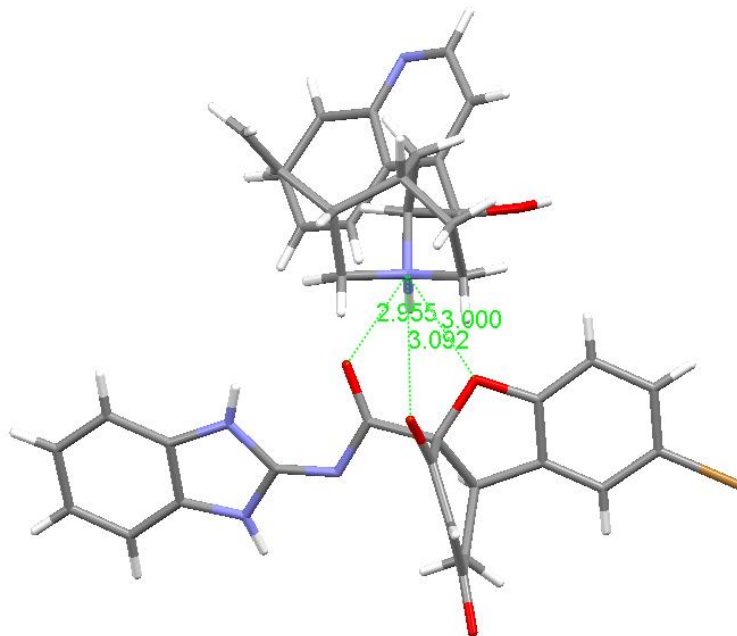


Figura 7.16. Vista de la estructura de rayos X del complejo donde se puede observar el átomo de nitrógeno de la quinuclidina rodeado de 3 átomos de oxígeno.

Cuando se añaden más moléculas para ampliar la celda unidad, puede observarse como ambos oxígenos negativos del enolato se sitúan próximos (distancias de unos 2,7-2,8 Å) a los átomos de nitrógeno del bencimidazol, con los que deben estar estableciendo enlaces de hidrógeno. Este rasgo vuelve a ser sorprendente, ya que se espera que solo uno de estos nitrógenos posea un protón, mientras que el otro debería estar formando el doble enlace.

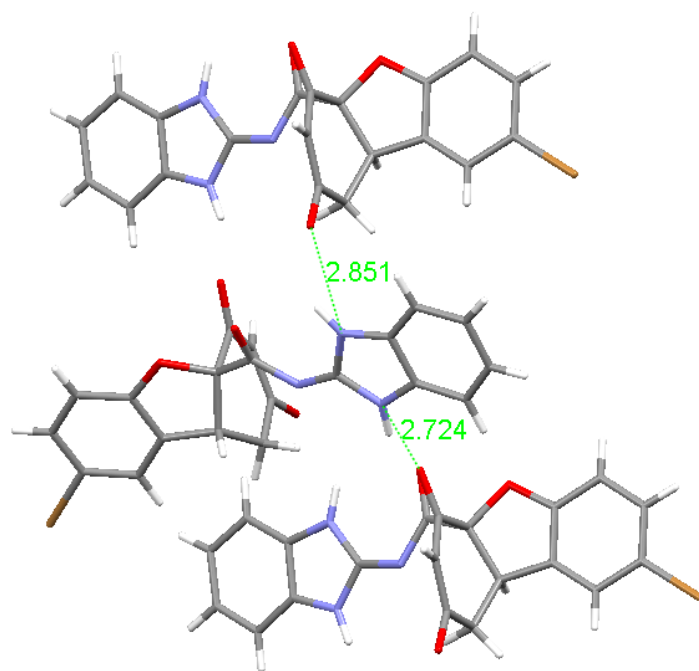


Figura 7.17. Vista del empaquetamiento de la estructura de rayos X del compuesto **182** en el que se pueden observar los enlaces de hidrógeno que establecen los NHs del benzimidazol con los enolatos de dos moléculas de receptor vecinas.

El estudio de las distancias C-N nos mostró que eran similares para los dos nitrógenos del imidazol y que, en consecuencia, los dos podían estar protonados, mientras que la distancia C-N más corta de toda la molécula **182** correspondía al enlace entre el nitrógeno exocíclico y el imidazol (2,32 Å), que encaja perfectamente dentro del rango de distancias que presentan los dobles enlaces N=C, por lo que creemos que nuestro compuesto presenta una estructura de tipo fulveno, tal como se propone en la figura 7.18.

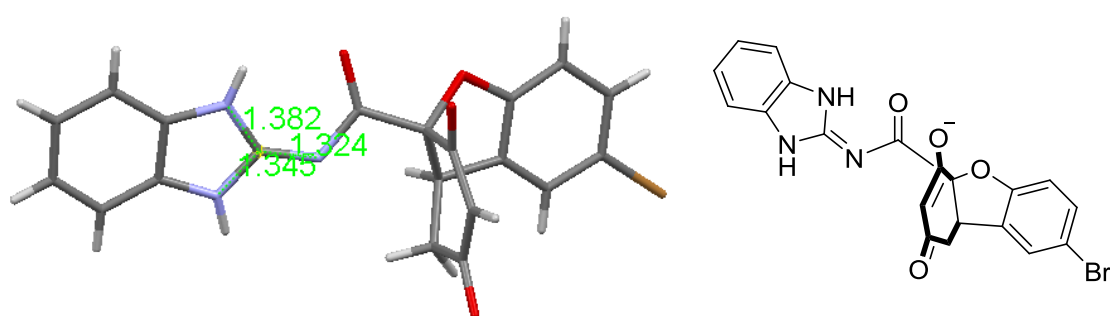


Figura 7.18. Estructura propuesta para la sal del compuesto **182** y la cinconidina.

La estructura de fulveno justifica muy bien el cambio de conformación de la carboxamida, ya que en este tautómero no existe NH para formar el enlace de hidrógeno con el oxígeno del furano, en cambio, no está claro por qué este compuesto prefiere una estructura de tipo fulveno, no aromática, en lugar de la estructura aromática del imidazol. Asumimos que es la energía propia del estado cristalino la que favorece el tautómero aparentemente menos estable, ya que la molécula encuentra una geometría en la que se pueden establecer un

máximo de enlaces de hidrógeno entre los NHs del anillo pentagonal y los magníficos aceptores de enlace de hidrógeno que son los oxígenos del enolato. Es posible que el NH de la carboxamida y el NH de bencimidazol no puedan hacer los mismos enlaces de hidrógeno por motivos geométricos, con lo que se habría obtenido una estructura cristalina menos estable.

Un estudio de modelización molecular de los distintos tautómeros del receptor **182** ha revelado que dicha estructura tipo fulveno es perfectamente posible.²⁵³ Sin embargo, como las diferencias de energía son pequeñas, es probable que la presencia de un huésped desplace el equilibrio hacia el tautómero que establezca el complejo de menor energía.

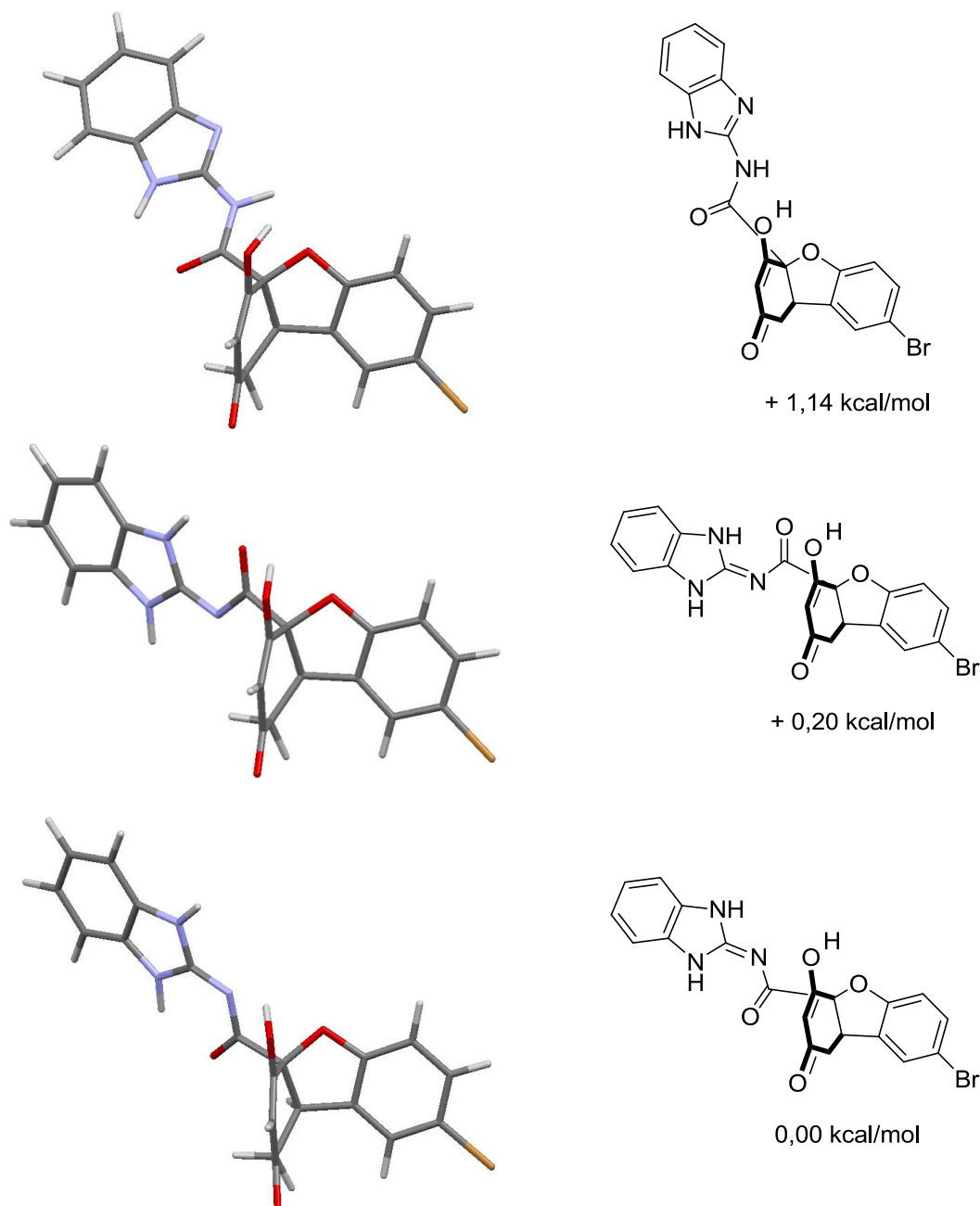


Figura 7.19. Distintas geometrías obtenidas por modelización molecular del receptor **182** (B3LYP/6-31G**).

²⁵³ Cálculos realizados por el Dr. Luis Simón Rubio.

7.2.5. Estudio de las propiedades del receptor 182

Debido a la geometría y a los grupos funcionales que posee, el receptor **182** ofrece muchas posibilidades para su utilización en reconocimiento molecular y en organocatálisis.

Por una parte, contiene un grupo básico del fragmento de aminobenzimidazol. De acuerdo con la bibliografía,²⁵⁴ el benzimidazol presenta un pK_a (en agua) de 12,78. Sin embargo, es posible que la basicidad del benzimidazol unido al esqueleto de benzofurano sea todavía menor debido a que se encuentra acilado por el grupo amino, lo que retiraría densidad electrónica del anillo imidazólico disminuyendo su carácter básico.

El receptor **182** incluye, además, un grupo enol apuntando hacia la cavidad del receptor benzofuránico. Como se comentó en la introducción, aunque la tautomería ceto-enólica podría originar una mezcla compleja de dicetona y enoles apuntando en distinta dirección, es probable que el enlace de hidrógeno intramolecular entre el enol y el átomo de oxígeno del benzofurano desplacen este equilibrio hacia el enol deseado (figura 7.20). En este caso, y a diferencia de lo que se observó con el receptor **149**, no se observó la aparición de señales correspondientes a la dicetona al diluir la disolución de dicho compuesto en el tubo de RMN, por lo que es probable, además, que se dimerice en la disolución.

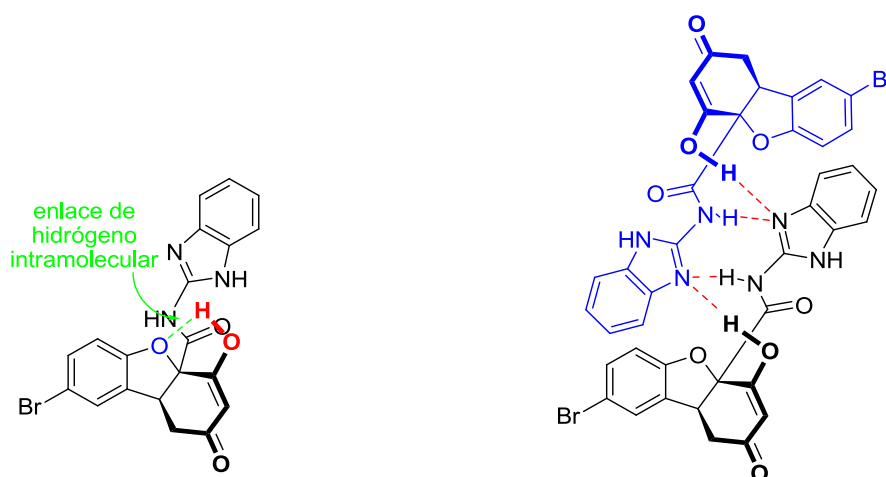


Figura 7.20. Enlace de hidrógeno intramolecular entre el enol y el átomo de oxígeno del benzofurano y posible dímero formado.

Como se ha citado anteriormente, la acidez de este enol se sitúa entre la del ácido acético y la del fórmico. Por tanto, este grupo enólico podría interactuar con grupos básicos de un determinado huésped y, además, ofrecería la posibilidad de poder utilizar el receptor para catalizar reacciones promovidas por ácidos de Brønsted débiles.

Adicionalmente, el receptor posee un NH de amida capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el huésped.

Por tanto, se trata de un receptor bifuncional, semejante a la prolina, que combina un grupo básico con un grupo ácido bien sintonizado (puesto que en disolución de cloroformo no

²⁵⁴ Walba, H.; Isensee, R. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2789-2791.

se observa transferencia de protón de un grupo a otro), a diferencia de la prolina, en la que el grupo amino se encuentra preferentemente protonado a costa del grupo carboxilo.

Además, tanto el grupo ácido (enol) como el básico (bencimidazol), pueden combinarse de varias formas generando receptores bifuncionales de distintos tipos:

- Receptor neutro: en el que el enol actuaría como grupo ácido y el bencimidazol como grupo básico.
- Receptor ácido: en este caso el bencimidazol podría protonarse (pK_a (agua) = 5,55) y actuar como grupo ácido, junto con el enol.
- Receptor básico: en el que el enol se desprotonaría y se emplearía como sal potásica o sal de tetraalquilamonio, disponiendo así de dos grupos básicos: el enolato y el bencimidazol.

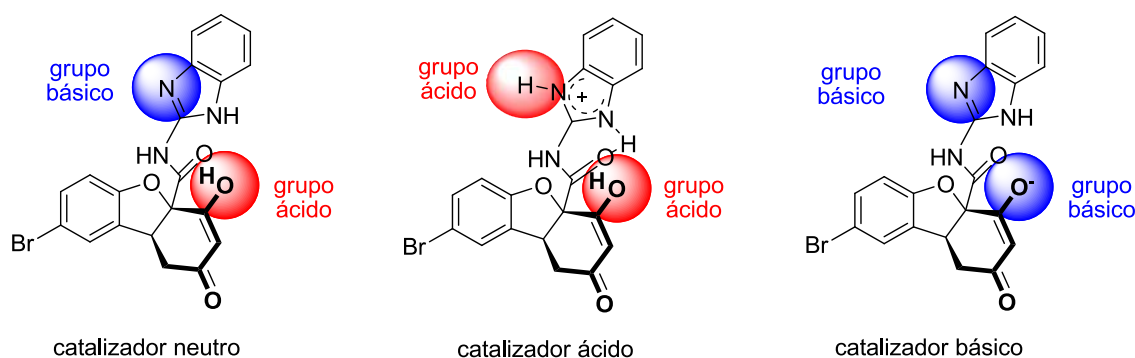


Figura 7.21. Diferentes posibilidades que ofrece el receptor **182**.

7.2.5.1. Extracción de aminoácidos

En primer lugar, estudiamos las posibilidades que ofrecían los compuestos anteriores como receptores de moléculas con interés industrial. Así, potencialmente, el receptor **182** neutro podría emplearse para extraer aminoácidos en su forma *zwitteriónica* de disoluciones acuosas. Aunque dicho receptor es insoluble en cloroformo deuterado y los aminoácidos también, es probable que si se formara un complejo suficientemente fuerte con un aminoácido o con un derivado de aminoácido, se disolviera en cloroformo.

Comenzamos llevando a cabo varios experimentos con el receptor racémico y aminoácidos enantioméricamente puros (*L*-fenilalanina y *L*-valina, aminoácidos que esperamos que sean los mejores candidatos para una extracción enantioselectiva debido a que son más lipófilos que el resto). En estas condiciones no se observó ninguna especie en el cloroformo. La adición de éter 18-corona-6, que produce un complejo con el grupo amonio del aminoácido, transforma éste en una especie más lipófila, de tal forma que si en el medio hay un compuesto capaz de asociar el carboxilato por enlaces de hidrógeno, es más probable que tenga lugar la extracción. Al añadir a la suspensión del receptor y *L*-fenilalanina el éter corona, aparecieron en el cloroformo las señales del receptor. Además, estas señales se veían claramente desdobladas, (en el caso de los dobletes de la posición 6 a 6,82 y 6,86 ppm), lo que indicaba la formación de

complejos diastereoméricos. El mismo experimento se llevó a cabo con *L*-valina, desdoblándose nuevamente las señales del receptor **182** y confirmando así la presencia de complejos diastereoméricos.

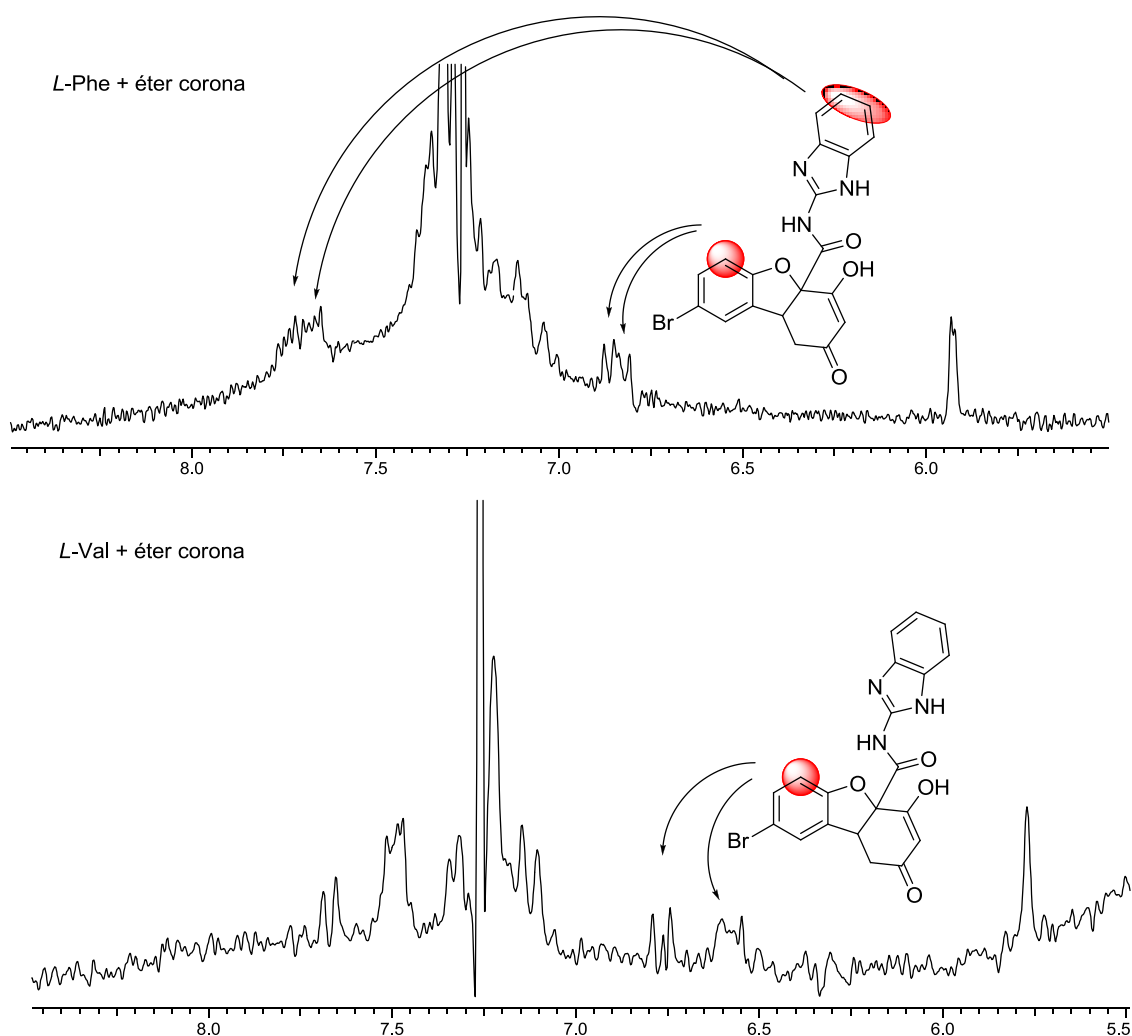


Figura 7.22. Región (5,5-8,5 ppm) del espectro de RMN en el que se muestra el desdoblamiento que experimentan las señales del receptor racémico **182** disuelto en CDCl_3 tras la adición de una disolución acuosa de *L*-Phe y *L*-Val con éter corona.

Debido a estos buenos resultados, llevamos a cabo un estudio de las posibles geometrías que podía adoptar el receptor **182** con los aminoácidos. Los modelos moleculares revelaron al menos dos posibilidades para estos complejos. En el receptor libre, el NH del anillo de bencimidazol probablemente se encuentra formando un enlace de hidrógeno intramolecular con el carbonilo de la amida. Si este enlace de hidrógeno intramolecular se mantiene en el complejo, la geometría más probable para la asociación del carboxilato es aquella en la que éste forme enlaces de hidrógeno con el NH de la amida y el OH del enol (figura 7.23, izda). Este último debe ser especialmente fuerte debido a que el pK_a del enol y del aminoácido son similares.

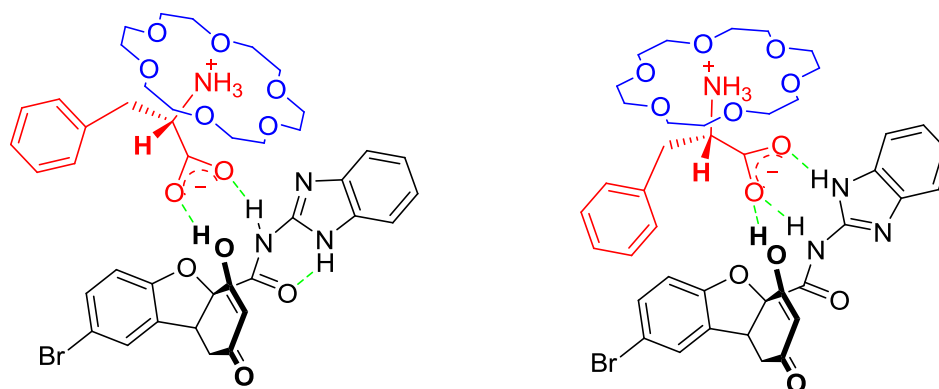


Figura 7.23. Posibles complejos formados entre el receptor **182** (negro), el aminoácido (rojo) y el éter corona (azul).

Existe una segunda posibilidad, debido a que los enlaces de hidrógeno en los que el aceptor está cargado negativamente son mucho más eficientes que cuando el heteroátomo que actúa de aceptor es neutro. Así, si el benzimidazol rompe su enlace de hidrógeno intramolecular, se podría establecer un nuevo enlace de hidrógeno muy fuerte entre el NH y el carboxilato, tal como se muestra en la figura 7.23 (dcha). Aunque el número global de enlaces de hidrógeno en el complejo es el mismo, la fortaleza del enlace de hidrógeno con el carboxilato cargado negativamente podría estabilizar esta última geometría.

Dado lo similares que son estas dos posibles geometrías, no hemos encontrado argumentos espectroscópicos que nos permitan descartar una de ellas, por lo que hemos llevado a cabo un estudio de modelización para que nos sugiera qué estructura es la más probable. La modelización de ambos complejos, así como la diferencia de energías entre ellos, se muestra en la figura 7.24.²⁵⁵ Como huésped se empleó glicina, con el objetivo de minimizar en todo lo posible el tiempo de cálculo.

²⁵⁵ Cálculos realizados por el Dr. Luis Simón Rubio.

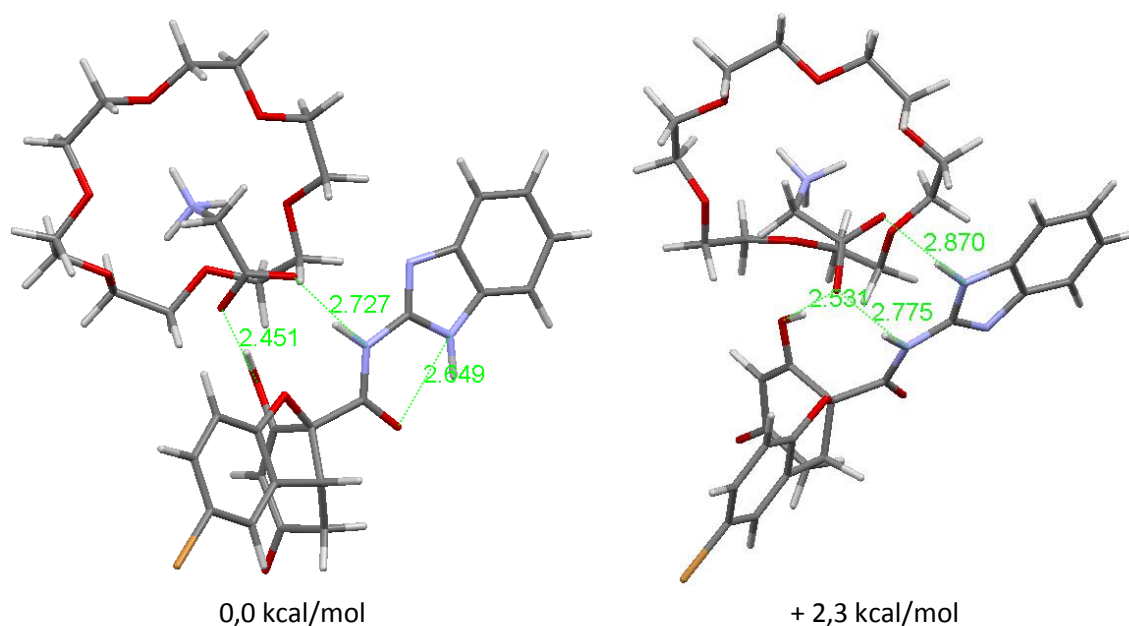


Figura 7.24. Modelizaciones moleculares de los posibles asociados del receptor **182** y glicina (B3LYP/6-31G**).

Este estudio de modelización molecular nos ha permitido observar que el receptor **182** prefiere establecer un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH del bencimidazol y el carbonilo de la amida (figura 7.23 izda) y renunciar a un tercer enlace de hidrógeno intermolecular con el aminoácido (figura 7.23 dcha).

Una vez conocida la geometría más probable del complejo entre el receptor **182**, éter corona y un aminoácido, llevamos a cabo un experimento de extracción.

Se utilizó el receptor enantioméricamente puro y una mezcla racémica de fenilalanina en un sistema bifásico cloroformo/agua y en presencia del éter 18-corona-6. El espectro de RMN mostró las señales correspondientes a la fenilalanina, aunque la integración de las mismas no resultó fácil, por lo que el análisis de la riqueza enantiomérica se llevó a cabo por HPLC. La integración de las dos señales obtenidas en el cromatograma para los enantiómeros de la fenilalanina mostró que la extracción había sido poco enantioselectiva (ee = 8 %). Probablemente, tanto la *L*-Phe como la *D*-Phe caben bien en el complejo debido a la libre rotación del grupo de la cadena lateral.

Se llevó a cabo un estudio similar con otros aminoácidos, utilizando la misma metodología.

Tabla 7.1. Experimentos de extracción de mezclas racémicas de aminoácidos con el receptor **182**.

entrada	aminoácido	ee (%)
1	fenilalanina	8
2	valina	22
3	leucina	13
4	fenilglicina	0,2
5	serina	-

Aminoácidos lipófilos como valina, que presenta un cadena en alfa más voluminosa, generaron extracciones algo más enantioselectivas (ee = 22 %). El resultado con la leucina fue solo ligeramente mejor que con fenilalanina (ee = 13 %) y, en cambio, la fenilglicina, que posee un voluminoso anillo aromático en su cadena lateral, condujo a un resultado decepcionante, no habiendo prácticamente enantioselectividad en la extracción (ee = 0,2 %). Los aminoácidos hidrófilos, como la serina, no se extraen en estas condiciones a la fase del cloroformo, por lo que no es posible medir el reconocimiento enantioselectivo que presenta con este receptor.

Otra opción que estudiamos fue la extracción de bromhidratos de aminoácidos. Al presentar el aminoácido un ácido carboxílico en su estructura, se asegura la formación de los tres enlaces de hidrógeno en la cavidad del receptor, obteniéndose así un complejo más estable. La geometría que esperamos para este tipo de asociado se muestra en la figura 7.25.

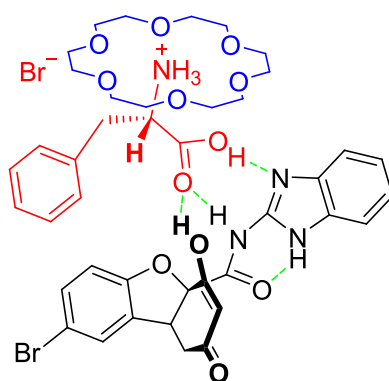


Figura 7.25. Complejo propuesto entre el receptor **182** y el bromhidrato de L-fenilalanina.

Cuando se realizaron experimentos de extracción con el receptor racémico y los bromhidratos enantioméricamente puros observamos la extracción del aminoácido a la fase del cloroformo y el desdoblamiento de las señales del receptor.

Sin embargo, al llevar a cabo la operación inversa, es decir, intentar extraer del agua uno sólo de los enantiómeros de una mezcla racémica de aminoácidos con el receptor enantioméricamente puro, no se observó enantioselectividad, ni con fenilalanina, ni con fenilglicina o valina, que son los aminoácidos más lipófilos y con cadenas laterales más voluminosas para poder generar una mayor diferenciación mediante impedimento estéreo.

Cambiamos entonces ligeramente de estrategia empleando la sal de tetrabutilamonio del receptor, de forma que el enol no actuara como dador de enlace de hidrógeno sino como aceptor.

La sal de tetrabutilamonio del receptor se puede obtener de una manera similar a la del receptor de la sulfonamida, por extracción en un sistema bifásico cloroformo/agua. La utilización de una disolución de carbonato sódico genera la sal de sodio del receptor, que es hidrosoluble, pero en presencia del cloruro de tetrabutilamonio se produce un intercambio de iones, de manera que la sal de tetrabutilamonio del receptor pasa a la fase orgánica, mientras que el cloruro sódico que se genera prefiere la fase acuosa.

De esta manera, huéspedes del tipo triflatos de aminoácidos o dinitrobenzoilderivados de aminoácidos podrían formar complejos estables, ya que poseen un NH ácido que debería formar un enlace de hidrógeno fuerte con el enolato del receptor, como se puede observar en la figura 7.26.

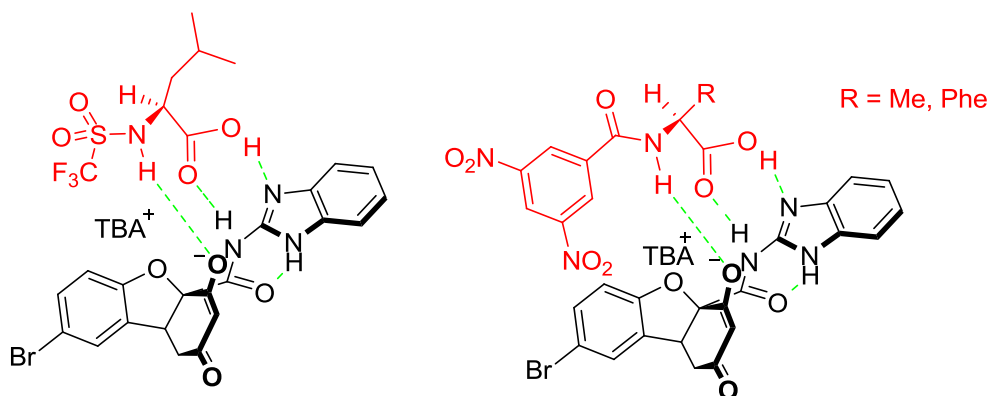


Figura 7.26. Complejos propuestos entre el receptor **182** y triflato de L-leucina (izda) y dinitrobenzoil-L-alanina o fenilglicina (dcha).

Nuevamente, cuando se emplea el receptor racémico, se produce el desdoblamiento de las señales de éste debido a la formación de complejos diastereoméricos. Sin embargo, al utilizar el receptor enantioméricamente puro para llevar a cabo la extracción de una mezcla racémica del huésped no se pudo observar extracción enantioselectiva. Según los modelos CPK, es probable que el NH ácido quede demasiado lejos del enolato, por lo que el enlace de hidrógeno es demasiado largo y no estabiliza el complejo.

7.2.5.2. Estudios de catálisis

A continuación, decidimos emplear el receptor **182** como catalizador, para lo cual estudiamos un conjunto de reacciones, que se detallan a continuación.

En primer lugar, preparamos la sal del ácido hexafluorofosfórico del receptor **182**. Para tener una idea de la fortaleza del complejo formado entre dicho receptor y un grupo carbonilo, llevamos a cabo una valoración en deuteroacetona con DMSO. La deuteroacetona es capaz de disolver el receptor, probablemente forma un complejo con el catalizador que a su vez es desplazado por el DMSO.

En estas condiciones se obtuvo una constante asociación de $K_{as} = 18 \text{ M}^{-1}$, que se puede considerar bastante buena teniendo en cuenta que se realiza en un disolvente que compite por los enlaces de hidrógeno con el huésped.

7.2.5.2.1. Reacción de Diels-Alder

Aprovechando el carácter ácido del enol, estudiamos si el receptor **182** podía catalizar la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y diferentes dienófilos.

En condiciones normales, la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y un acrilato no tiene lugar, siendo necesario que el dienófilo esté como ácido carboxílico y no como carboxilato. Sin embargo, es posible que el grupo enólico del receptor **182** sea capaz de protonar el carboxilato y hacer que la reacción tenga lugar.

Para comprobar esto, adicionamos sucesivamente pequeñas cantidades de receptor a una disolución de acrilato potásico y éter corona en deuterocloroformo, pudiéndose observar la disolución parcial del receptor y el desapantallamiento de las señales del carboxilato; sin embargo, añadiendo un equivalente de receptor no se observa que el desapantallamiento sea tan grande como para alcanzar el desplazamiento de las señales correspondientes al ácido acrílico. Al adicionar exceso de ciclopentadieno no se detecta el producto esperado de la reacción, sino el dímero del ciclopentadieno. Por tanto, es posible que el enol no sea suficientemente ácido como para protonar totalmente el carboxilato y que, por este motivo, la reacción no tenga lugar.

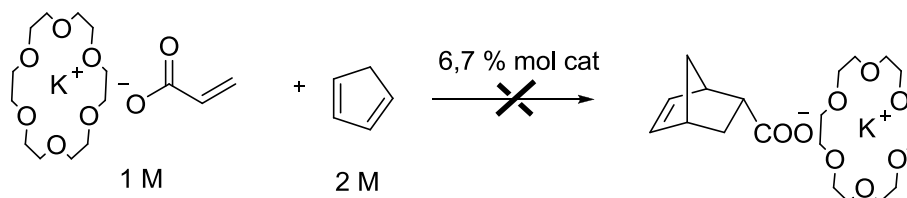


Figura 7.27. Intento de catálisis de la reacción de Diels-Alder entre acrilato potásico y ciclopentadieno.

Tras observar que el receptor neutro era incapaz de protonar el carboxilato del acrilato potásico para generar el ácido carboxílico que sería susceptible de generar la reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno, se decidió utilizar el receptor protonado como sal del ácido

hexafluorofosfórico. Sustituimos el acrilato potásico por acrilamida, puesto que en el caso de haber utilizado el receptor protonado con el acrilato de potasio, lo más probable es que hubiera habido transferencia de protón del bencimidazol protonado al carboxilato, teniendo lugar la reacción de Diels-Alder fuera del entorno asimétrico del catalizador.

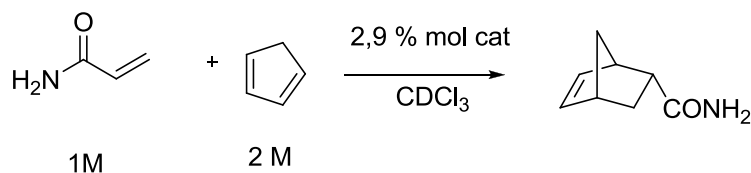


Figura 7.28. Reacción de Diels-Alder entre acrilamida y ciclopentadieno catalizada por el receptor **182**·HPF₆.

Aunque se puede observar una actividad catalítica del doble o triple, la reacción es heterogénea, siendo necesario ultrasonificar y calentar ligeramente (unos 50 °C) durante horas para conseguir disolver parte de la acrilamida y del catalizador.

Por ello, decidimos sustituir la acrilamida por metilvinilcetona, que es totalmente soluble en cloroformo. Sin embargo, en estas condiciones, la reacción se vuelve más rápida y como el catalizador apenas se disuelve, la consecuencia es que el blanco de la reacción (sin catalizador) transcurre prácticamente a la misma velocidad que la reacción catalizada.

Intentando aumentar la solubilidad del dienófilo pero sin incrementar su reactividad en demasía, realizamos un estudio con cinamamida. Sin embargo, problemas de solubilidad y de falta de reactividad del sustrato hicieron que no fuera posible observar catálisis.

7.2.5.2.2. Adiciones de Michael

Otra reacción que podría catalizar el compuesto **182** es la adición de Michael, ya que posee un grupo ácido para asociar el compuesto aceptor y un grupo básico para desprotonar el nucleófilo. Además de estudiar el receptor **182** como tal, para solucionar los problemas de solubilidad del mismo, decidimos usar la sal de tetrabutilamonio de **182**. En este caso, el enolato podría actuar como base para robar el protón del nucleófilo en un ambiente quiral.

Aunque **182**·TBA era capaz de catalizar la adición de acetilacetona a nitroestireno, el producto de adición resultó racémico. Con malonato de dietilo o dietilfosfito como nucleófilos ni siquiera se observó catálisis, tampoco cuando se emplearon oximas como electrófilos.

Carmen Nájera ha descrito un catalizador basado en aminobencimidazoles que le ha dado muy buenos resultados en la adición de compuestos dicarbonílicos a maleimidias.²⁵⁶

²⁵⁶ Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1434-1440.

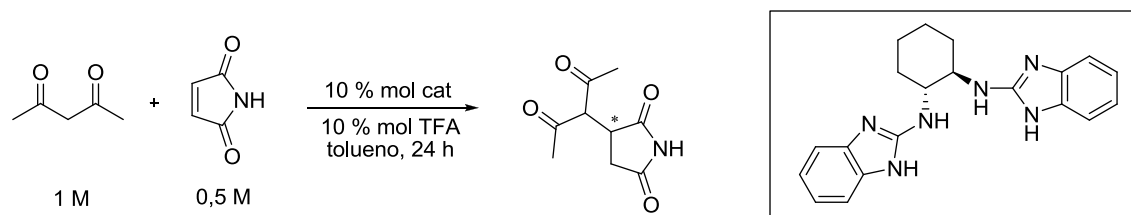


Figura 7.29. Adición de acetilacetona a maleimida catalizada por un derivado de aminobenzimidazol.

Debido a la similitud entre el catalizador de Nájera y los desarrollados en nuestro grupo, llevamos a cabo un experimento para acelerar la misma reacción con los catalizadores **182** y **182**·TBA en CDCl_3 . Sin embargo, en estas condiciones **182** no se disuelve en el medio de reacción y **182**·TBA, aunque cataliza la reacción, ésta es mucho más lenta que la descrita por Nájera (apenas un 7 % de conversión en 17 h trabajando con un 5 % mol de catalizador) y el exceso enantiomérico es bajo (ee = 17 %).

7.2.5.2.3. Reacción aldólica

Teóricamente, el receptor **182** podría catalizar reacciones aldólicas de la misma forma que la prolina. Por un lado, posee un grupo básico capaz de formar enaminas y un grupo ácido capacitado para activar el carbonilo electrófilo mediante enlaces de hidrógeno. En el caso de la prolina, el grupo carboxilo está mayoritariamente desprotonado en forma de carboxilato y el grupo amino se encuentra protonado como amonio. Sin embargo, en el receptor **182**, el grupo ácido y el básico se encuentran bien sintonizados, de tal forma que la mayor parte del benzimidazol está libre y el enol protonado.

Así, se llevó a cabo un experimento en la ciclación que produce la cetona de Wieland-Miescher, para lo que se disolvió el receptor en la cetona sin añadir disolvente. La reacción se agitó a temperatura ambiente sin observar progreso de la misma, siendo necesario calentarla hasta $140\text{ }^\circ\text{C}$ para poder detectar por RMN varios productos de reacción, aunque ninguno de ellos coincidió con la cetona de Wieland-Miescher. Por tanto, es probable que trabajando con un catalizador con otras condiciones de basicidad y de acidez el mecanismo de reacción sea totalmente diferente al catalizado por prolina.

7.2.5.2.4. Morita-Baylis-Hillman

Puesto que esta reacción, en la que se acopla un aldehído con un compuesto insaturado para producir un alcohol alílico, puede ser catalizada por aminas nucleófilas, como DABCO, DMAP, DBU o imidazol, aunque también fosfinas, pensamos que el receptor **182** podría ser una buena opción para catalizarla. Sin embargo, no observamos mejoras en la velocidad de reacción. Lo que sí se detectó por espectrometría de masas fue que, en las condiciones de reacción empleadas, el catalizador **182** se alquilaba con la metilvinilcetona.

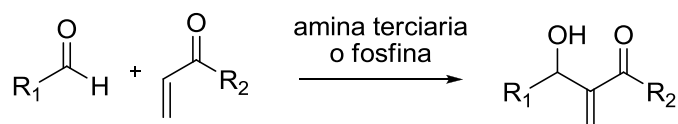


Figura 7.30. Reacción de Morita-Baylis-Hillman.

7.2.5.2.5. Adición de alcohol a epóxidos y tetrahidropiranos

Tampoco conseguimos observar catálisis en las reacciones de la figura 7.31 en las que la tiourea de Schreiner se ha mostrado muy efectiva.²⁵⁷

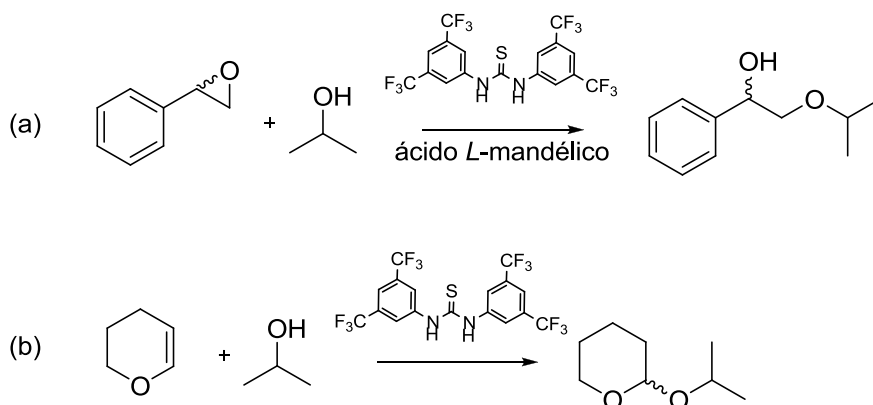


Figura 7.31. (a) Apertura de epóxidos catalizada por ácido L-mandélico y la tiourea de Schreiner y (b) reacción de un alcohol con THP catalizada por dicha tiourea.

7.2.5.2.6. Transesterificación

Otra reacción que estudiamos con el catalizador **182** fue la transesterificación. Esperábamos que el carbonilo del éster se encontrara formando un enlace de hidrógeno con el enol del catalizador mientras que el bencimidazol podría activar el metanol, haciéndolo más nucleófilo. Los estudios de modelización molecular apoyan esta hipótesis.

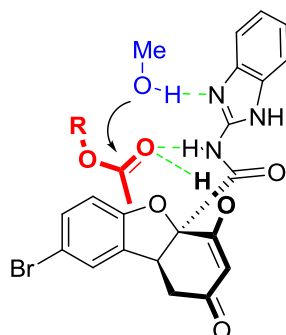


Figura 7.32. Asociado propuesto entre el catalizador **182**, un éster y metanol.

²⁵⁷ (a) Weil, T.; Kotke, M.; Kleiner, C. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1513-1516; (b) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2007**, 779-790.

Los primeros experimentos se llevaron a cabo con acetato de etilo y metanol, usando deuterocloroformo como disolvente, para poder analizar la reacción por RMN. No se observó la metanolisis del acetato de etilo, en cambio, la actividad hidrolítica del catalizador sí que quedó clara, porque en este medio se puede observar la sustitución del aminobencimidazol del receptor por el metanol. Puesto que las amidas son grupos funcionales difíciles de hidrolizar, esta reacción fue una sorpresa, y entendemos que se produce debido a que los grupos activos del catalizador facilitan esta transformación. Por otra parte, resulta llamativa la pérdida del aminobencimidazol en presencia del metanol, ya que durante la síntesis de este catalizador la sustitución que se obtiene es la inversa.

Puesto que creíamos que este catalizador posee actividad hidrolítica, buscamos otro sustrato que estuviese más activado y que, en consecuencia, reaccionase antes de que se pierda el bencimidazol del catalizador.

Se estudió la reacción entre acetato de fenilo (1 M) y MeOH (3 M), sin observar reacción después de 20 horas. Sin embargo, sí que se encontró actividad catalítica en la transesterificación de acetato de *p*-nitrofenilo con metanol. El incremento de velocidad observado fue del doble.

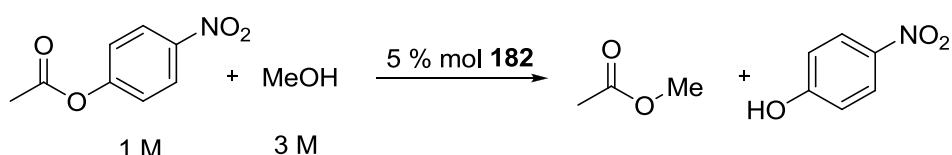


Figura 7.33. Transesterificación de acetato de *p*-nitrofenilo con metanol catalizada por el compuesto **182**.

7.2.5.2.7. Alcoholisis de anhídridos

Puesto que el receptor **182** mostraba actividad en reacciones de transesterificación buscamos un sustrato en el que pudiese mostrar inducción asimétrica. La metanolisis de anhídridos cíclicos nos pareció una buena elección. En un anhídrido cíclico con la sustitución adecuada, el ataque preferente del metanol a uno de los carbonilos generará un éster y un ácido que conducen a una molécula quiral.

Para estudiar esta hipótesis elegimos el aducto de la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el anhídrido maleico²⁵⁸ (figura 7.34).

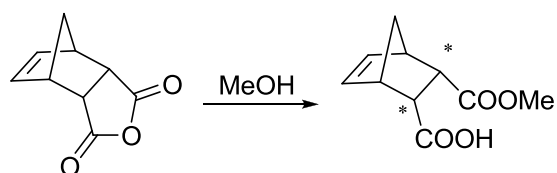


Figura 7.34. Metanolisis de un anhídrido mixto que genera una molécula quiral.

²⁵⁸ Brown, A. H.; Sheares, V. V. *Macromolecules* **2007**, *40*, 4848-4853.

La reacción se llevó a cabo nuevamente en un tubo de RMN, observándose actividad catalítica ya que, en ausencia del catalizador, la reacción es más lenta. Pese a que los modelos moleculares parecen predecir que uno de los carbonilos debería reaccionar con el metanol más rápidamente que el otro, el análisis de la mezcla de reacción por HPLC quiral mostró que no se había conseguido exceso enantiomérico. Tampoco se observó enantioselectividad al utilizar un alcohol más impedido como isopropanol.

Un rasgo poco atractivo en la metanolisis de anhídridos cíclicos es que se genera en el medio de reacción un ácido carboxílico que sabemos que asocia bien el catalizador. En estas condiciones, evita la asociación del anhídrido, que es un huésped que presenta una constante de asociación mucho menor. Al evitarse la asociación entre el anhídrido y el receptor se pierde la actividad catalítica. Buscando un sustrato en el que la alcoholisis no generara un ácido en el medio de reacción encontramos las azlactonas. Las azlactonas son compuestos cíclicos generados a partir de aminoácidos en los que la alcoholisis produce el éster de un acilaminoácido, que es un compuesto neutro, tal como se muestra en la figura 7.35.

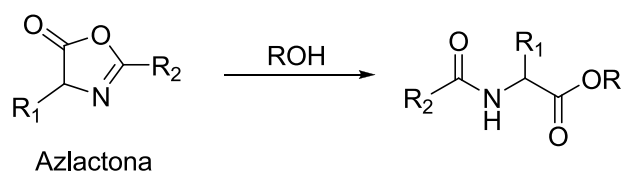


Figura 7.35. Azlactona y la reacción de alcoholisis.

7.2.5.2.8. Resolución cinética dinámica de azlactonas

En la actualidad, existe un gran interés en la obtención de α -aminoácidos enantioméricamente puros, los cuales son imprescindibles en la preparación de péptidos o peptoides y como materiales de partida en la elaboración de compuestos farmacéuticos, antibióticos, hormonas, pesticidas, edulcorantes, organocatalizadores, ligandos para catalizadores basados en metales de transición, etc.²⁵⁹

Existen varias formas de preparar α -aminoácidos enantioméricamente puros: fermentación,²⁶⁰ síntesis asimétrica²⁶¹ o mediante la resolución cinética dinámica de

²⁵⁹ (a) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Strmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824; (b) Patel, R. N. En *Stereoselective Biocatalysis*; Patel, R. N., Ed.; Marcel Dekker: New York, 2000; pp. 877-902; (c) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495; (d) Grger, H.; Drauz, K. En *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 131-147.

²⁶⁰ Schmidt-Kastner, G.; Egerer, P. En *Biotechnology*; Relm, H. J., Reed, G., Eds.; Verlag Chemie: Weinheimer, Deerfield Beach, FL, Basel, 1984; Vol. 6A, pp 387-421.

²⁶¹ (a) He, W.; Wang, Q.; Wang, Q.; Zhang, B.; Sun, X.; Zhang, S. *Synlett* **2009**, 1311-1314; (b) Ooi, T.; Kato, D.; Inamura, K.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945-3948; (c) Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541-8548; (d) Beenen, M. A.; Weix, D. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6304-6305; (e) Dai, H.; Lu, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3077-3080; (f) Kobayashi, J.; Nakamura, M.; Mori, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9192-9193; (g) Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685-9694; (h) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507-2515; (i)

azlactonas. Las azlactonas son derivados cíclicos de aminoácidos, las cuales se racemizan fácilmente (el pK_a del protón en alfa se encuentra en torno a 8,9-9,5 dependiendo del aminoácido).²⁶² Precisamente, esta capacidad de racemización es la que permite que la resolución cinética sea dinámica, es decir, permite obtener un rendimiento total del 100 % ya que uno de los enantiómeros de la azlactona puede transformarse en el otro. En una resolución cinética tradicional podrían separarse cada uno de los enantiómeros obteniéndose un rendimiento máximo del 50 %.

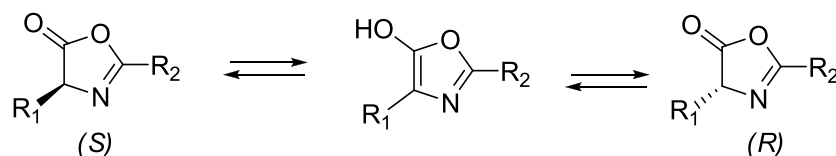


Figura 7.36. Equilibrio existente entre ambos enantiómeros de la azlactona a través de la forma enólica.

Cuando se hace reaccionar una azlactona con un alcohol se produce la apertura de la misma para generar el éster del acilaminoácido correspondiente. En ausencia de auxiliar quiral, se producirá la reacción con ambas azlactonas, generando la mezcla racémica de ambos ésteres. Sin embargo, algunos organocatalizadores quirales son capaces de hacer reaccionar el alcohol nucleófilo con sólo uno de los enantiómeros de la azlactona para generar un único derivado de aminoácido. Si la velocidad de racemización es mayor que la velocidad de adición del alcohol a la azlactona, a medida que se va consumiendo más cantidad de ese enantiómero, el equilibrio se desplaza en el sentido de generar más cantidad del enantiómero de la azlactona que se va consumiendo, generando, al final, sólo un enantiómero.

Para conseguir inducción asimétrica es necesario que la velocidad de racemización de las dos azlactonas (k_{rac}) sea mayor que la velocidad de apertura catalizada (k_{cat}) que, a su vez, debe ser más rápida que la apertura de la azlactona no catalizada (k_{nocat}).

Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imia, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886; (j) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630-9631; (k) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409; (l) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364-5365; (m) Uruguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240-12242; (n) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9351-9354; (o) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762-766; (p) Huang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2004**, *62*, 5027-5029; (q) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.

²⁶² de Jersey, J.; Zerner, B. *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967-1974.

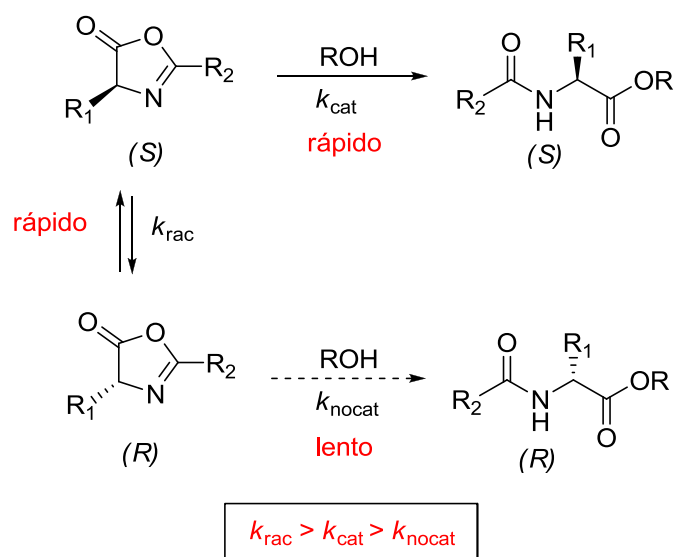


Figura 7.37. Resolución cinética dinámica de azlactonas.

En la bibliografía se describen varias estrategias para llevar a cabo la resolución cinética dinámica de azlactonas. A pesar de no existir en la naturaleza enzimas específicas para realizar la apertura de azlactonas, varias lipasas²⁶³ han ofrecido buenos resultados, con elevados rendimientos y excesos enantioméricos de más del 99 %, aunque con tiempos de reacción en general de días o semanas. Además, las enzimas presentan varias desventajas como su especificidad e inestabilidad, baja tolerancia al sustrato, etc.

En consecuencia, varios autores²⁶⁴ han desarrollado catalizadores basados en metales de transición y organocatalizadores para la resolución cinética dinámica de azlactonas, como se resume en la figura 7.38. Para ello han empleado ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted y catalizadores bifuncionales.

²⁶³ (a) Brown, S. A.; Parker, M.-C.; Turner, N. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1687-1690; (b) Turner, N. J.; Winterman, J. R.; McCague, R.; Parratt, J. S.; Taylor, S. J. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1113-1116; (c) Crich, J. Z.; Brieva, R.; Marquart, P.; Gu, R. L.; Flemming, S.; Sih, C. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3252-3258; (d) Gu, R. L.; Lee, I.-S.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1953-1956.

²⁶⁴ (a) Seebach, D.; Jaeschke, G.; Gottwald, K.; Matsuda, K.; Formisano, R.; Chaplin, D. A.; Breuning, M.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7539-7556; (b) Gottwald, K.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 723-738; (c) Xie, L.; Hua, W.; Chan, A. S. C.; Leung, Y.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4715-4728; (d) Liang, J.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155; (e) Belokon, Y. N.; Bachurina, I. B.; Tararov, V. I.; Saporovskaya, M. B. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1992**, *41*, 422-429; (f) Berkessel, A.; Cleeman, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811; (g) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Cleeman, F.; Müller, T. N.; Lex, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1898-1820; (h) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Cleeman, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319-4330; (i) Peschiulli, A.; Quigley, C.; Tallon, S.; Gun'ko, Yu. K.; Cannon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409-6412; (j) Lee, J. W.; Ryu, T. H.; Oh, J. S.; Bae, H. Y.; Jang, H. B.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2009**, 7224-7226; (k) Yang, X.; Lu, G.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892-895; (l) Lu, G.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 356-358.

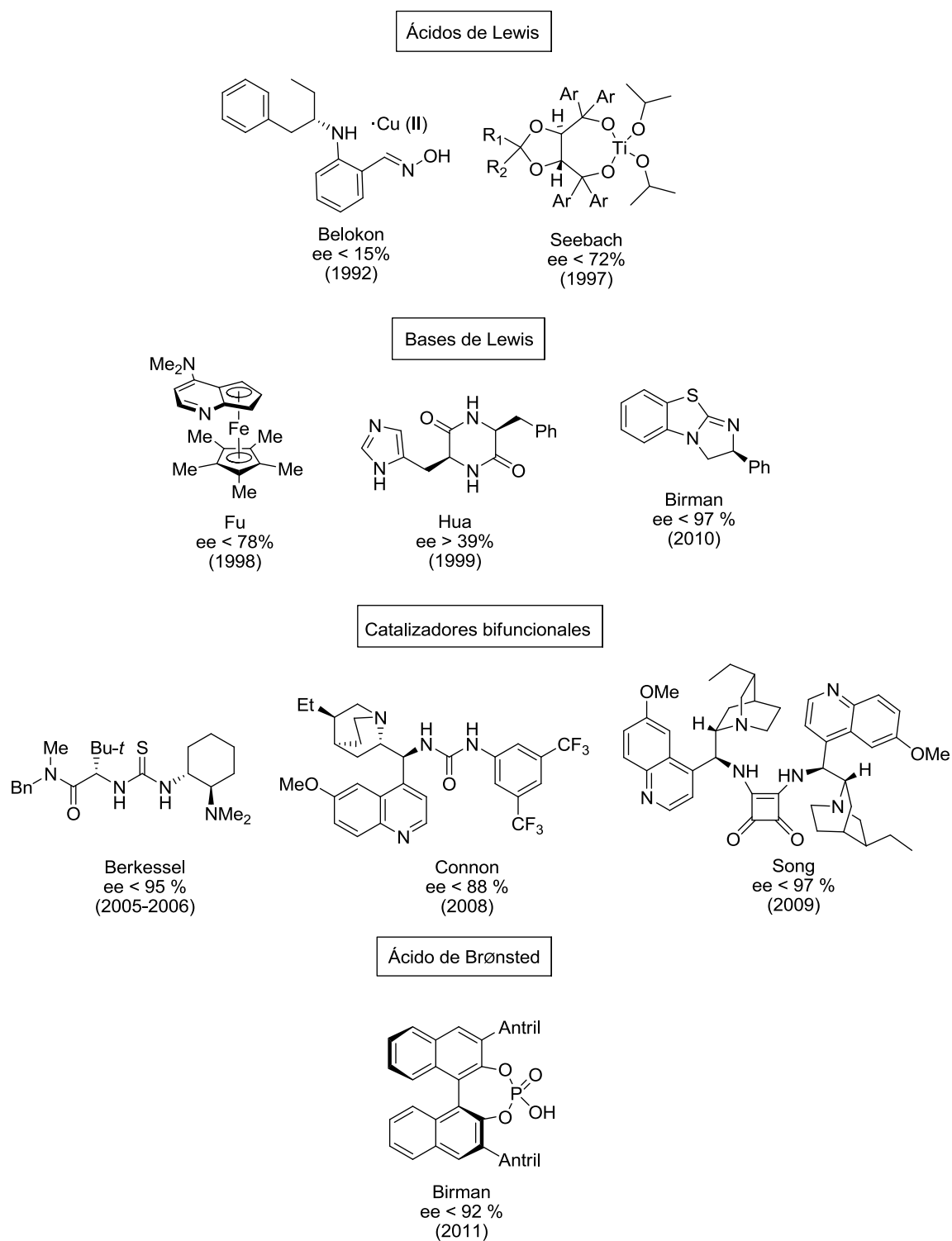


Figura 7.38. Catalizadores descritos en la bibliografía para la resolución cinética dinámica de azlactonas.

Sin embargo, las velocidades de reacción siguen siendo relativamente bajas y los sustratos que se hacen reaccionar son limitados. Cabe destacar el estudio llevado a cabo por Song,^{264j} quien, utilizando una escuaramida funcionalizada con dos derivados de cincona es capaz de lograr enantioselectividades del 97 % y tiempos de reacción de horas. Además, justifica el empleo de dos grupos de cincona para evitar la formación de dímeros, que disminuyen la velocidad y enantioselectividad de la reacción, como ha podido demostrar.

El catalizador **182** podría funcionar de una forma similar a los catalizadores bifuncionales mostrados en la figura 7.38. Por una parte posee un grupo ácido, capaz de asociar el grupo carbonilo de la azlactona y, por otra parte, posee un grupo básico que se encargaría de aumentar la nucleofilia del alcohol mediante un enlace de hidrógeno con la base de Brønsted del catalizador.

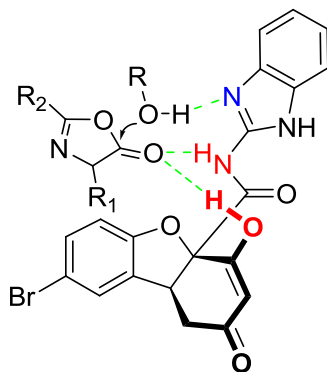


Figura 7.39. Asociado propuesto entre el catalizador **182**, la azlactona y el metanol.

Para hacernos una idea de la viabilidad que podía ofrecer el catalizador **182** para generar un buen exceso enantiomérico en la apertura de azlactonas, realizamos un estudio de modelización molecular. En la figura 7.40 se muestran los dos estados de transición obtenidos para la reacción de apertura de una azlactona derivada de alanina con metanol como nucleófilo.

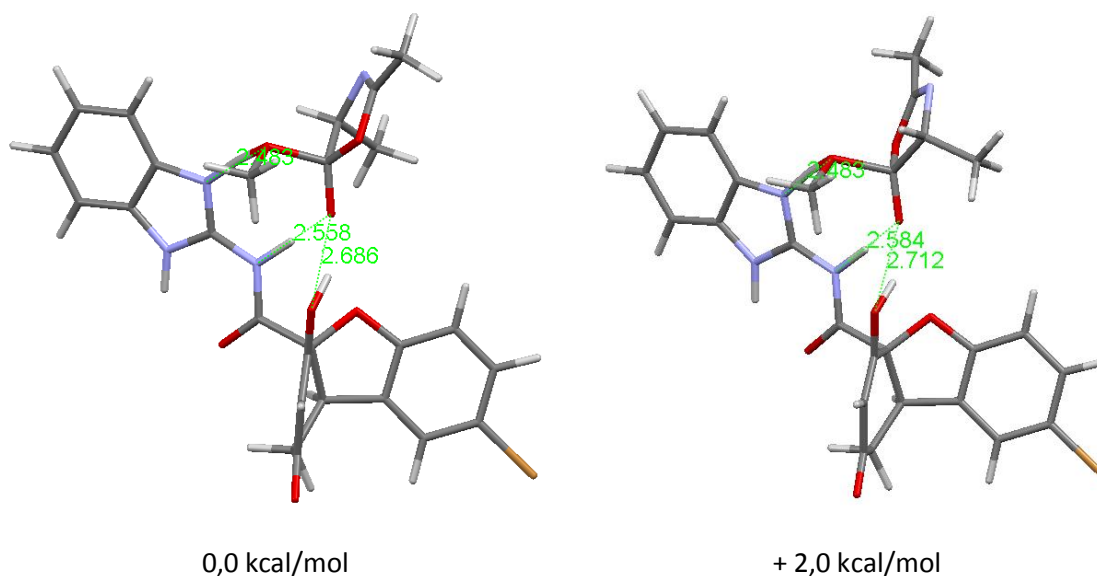


Figura 7.40. Estados de transición obtenidos por modelización molecular para la reacción de apertura de la metilazlactona de alanina por metanol catalizada por el receptor **182** y enlaces de hidrógeno (en Å) que se establecen entre los reactivos y el catalizador.

En ambos estados de transición se observa la formación de un agujero oxaniónico entre el NH de la amida y el OH del enol (distancia heteroátomo-heteroátomo 3,07 Å, figura 7.41), distancia que puede resultar algo pequeña de acuerdo a los valores encontrados normalmente en las enzimas. De todas formas, dicho agujero oxaniónico es efectivo en la formación de dos

enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo de la azlactona, al mismo tiempo que el metanol está formando un enlace de hidrógeno fuerte con el N básico del bencimidazol (2,48 Å) y ataca al grupo carbonilo de la azlactona. La diferencia de energía entre los dos estados de transición es de unas 2,0 kcal/mol y vendría determinado por la diferente orientación del grupo OMe del MeOH respecto a la azlactona. En el caso del estado de transición de menor energía el grupo OMe del MeOH está en *anti* respecto al enlace C(éster)-CHR; sin embargo, en el estado de transición de mayor energía está en *anti* al enlace C(éster)-O-alkilo, existiendo una interacción *gauche* con el CH de la azlactona, que es lo que probablemente produzca la diferencia de energías.

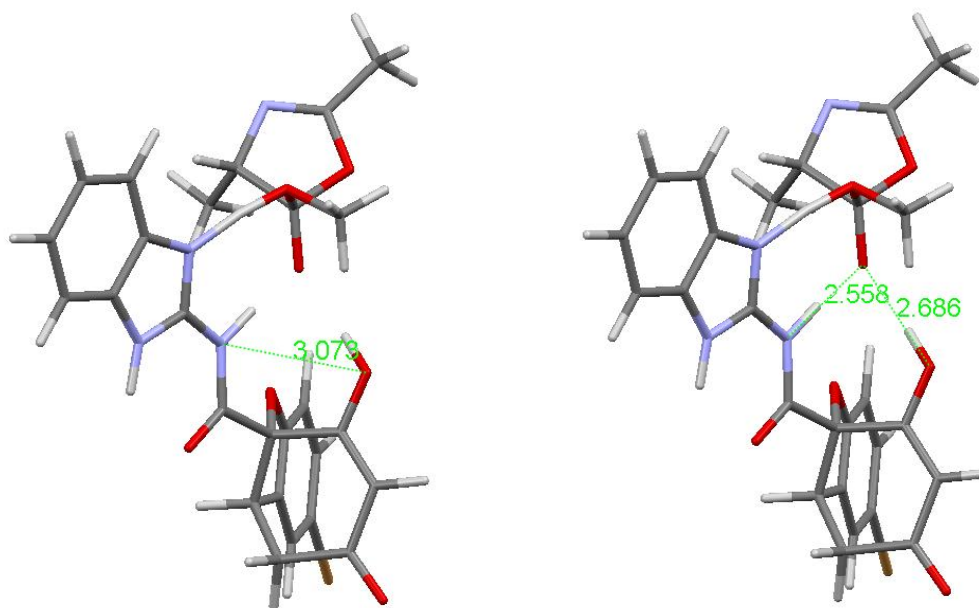


Figura 7.41. Estado de transición más estable en el que se observa el agujero oxaniónico (izda) y las interacciones con el carbonilo de la azlactona (dcha).

Animados por los resultados de las modelizaciones llevamos a cabo un estudio sobre la alcoholisis de azlactonas.

Elegimos como sustrato la metilazlactona de la fenilalanina, debido a que se obtiene muy fácilmente a partir de la fenilalanina con anhídrido acético.²⁶⁵

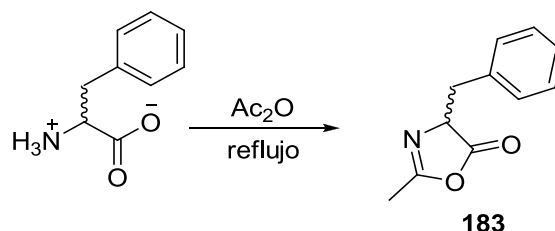


Figura 7.42. Síntesis de la metilazlactona derivada de fenilalanina.

²⁶⁵ (a) Müller, E. D. *Houben-Weyl, Methoden der Organischen*; George Thieme Verlag: Stuttgart, 1958; (b) Bergmann, M.; Stern, F.; Witte, A. *Liebigs Ann.* **1926**, 449, 227.

7.2.5.2.8.1. Estudio cinético

a) Orden de reacción

El estudio bibliográfico que hemos realizado nos ha mostrado que existe un extenso trabajo sobre alcoholisis de azlactonas, sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo cinético en el que se muestre el orden de reacción en cada uno de los dos reactivos de este proceso. Creemos que este dato es importante para comprender el mecanismo de la reacción, ya que el ataque del alcohol al carbonilo de la azlactona requiere del transporte de un protón al carbono carbonílico, para evitar así la formación de una sal de oxonio sobre el oxígeno del alcohol, que habría supuesto una elevada barrera de energía de activación para la reacción. Este transporte del protón puede llevarse a cabo bien por un mecanismo "proton switch", en el que es el hidroxilo del alcohol el que lleva a cabo el transporte (figura 7.43) o bien por el mecanismo "proton slide", en el que es el par de electrones del nitrógeno de la imina de la azlactona el que realiza esta función, tal como se muestra en la figura 7.43.

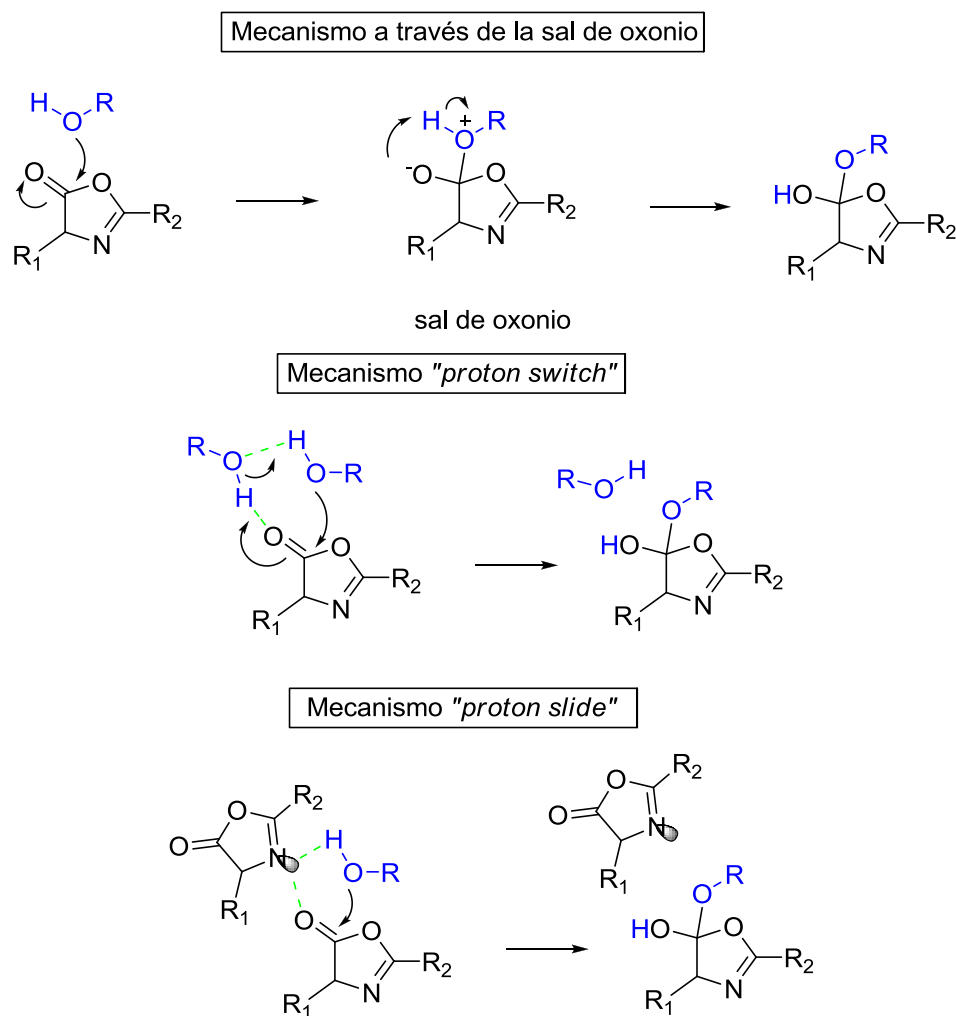


Figura 7.43. Mecanismos "proton switch" y "proton slide" para el transporte del protón durante la alcoholisis de la azlactona.

Ambos mecanismos se puede diferenciar cinéticamente, ya que si es el alcohol el que transporta el protón, aparecerá en la cinética con orden dos, mientras que si es el nitrógeno el

que realiza el transporte, será la azlactona la que presente orden dos en la cinética de la reacción.

De esta manera, el estudio de las velocidades iniciales permitiría determinar el tipo de mecanismo, una vez conocido el orden de reacción en los reactivos.

El estudio se llevó a cabo en disolución de cloroformo para poder monitorizar el avance de la reacción por RMN. Se prepararon disoluciones 0,5 M y 2,0 M en MeOH, manteniendo la concentración de azlactona constante 1,0 M para determinar el orden de reacción en el metanol.

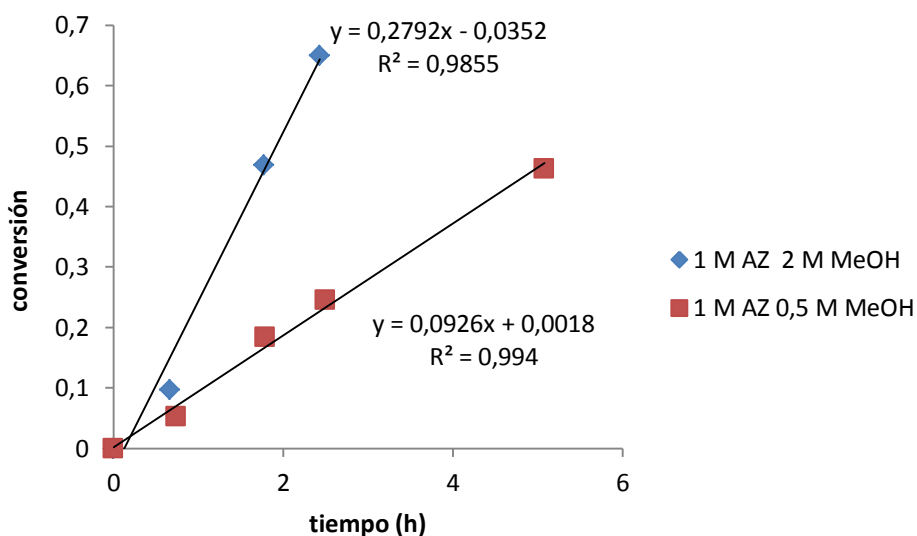


Gráfico 7.1. Representación gráfica para determinar la molecularidad del metanol.

Del mismo modo, se variaron las concentraciones de azlactona en 0,5 M y 2,0 M manteniendo el MeOH 1,0 M para determinar el orden de la reacción en la azlactona.

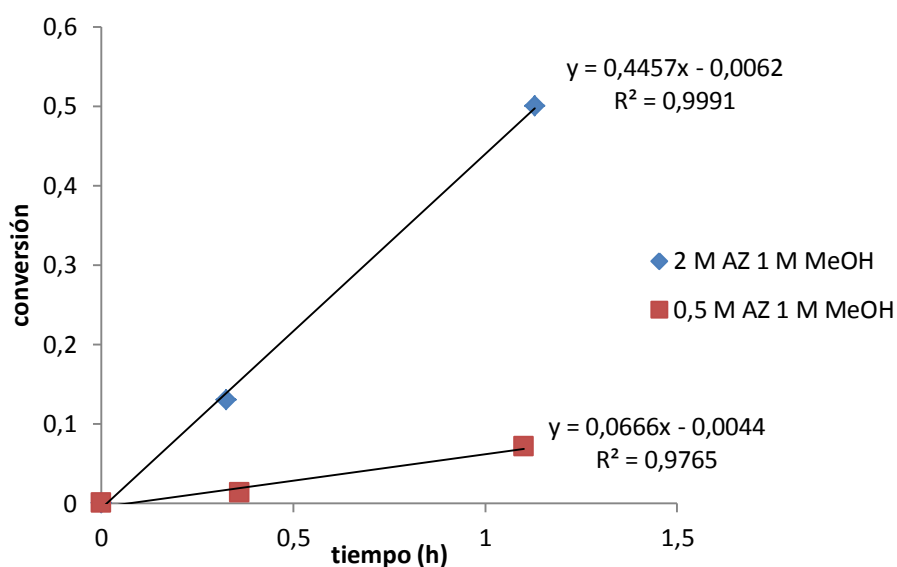


Gráfico 7.2. Representación gráfica para determinar la molecularidad de la azlactona.

De los datos obtenidos, llegamos a la conclusión de que la reacción es bimolecular en la azlactona, y que debe ser el nitrógeno de una segunda molécula de azlactona el que facilita la reacción.

Éste es un dato interesante, que apoya el mecanismo que hemos propuesto para el receptor, en el que el ataque del metanol viene precedido por formación de un enlace de hidrógeno con el nitrógeno del bencimidazol. Este hidrógeno posteriormente acabará en el oxígeno carbonílico cuando se alcance el intermedio tetraédrico.

b) Estudio de la racemización

Un dato clave para que pueda haber inducción asimétrica es que la racemización de la azlactona sea más rápida que la apertura del heterociclo por el alcohol, en caso contrario, los dos enantiómeros de la azlactona reaccionan generando la mezcla racémica de acilaminoácidos.

Para estudiar las velocidades relativas de racemización de la azlactona respecto a la apertura en presencia de un alcohol, preparamos una disolución en deuterocloroformo de la azlactona **183** en presencia de metanol deuterado. Debido a la concentración relativamente grande del metanol deuterado, esperábamos que la racemización de la azlactona conllevara la deuteración de la posición alfa, mientras que una vez abierto el aminoácido, al ser el protón de la posición alfa menos ácido, no se esperaba ya marcaje con el deuterio.

El resultado fue que la apertura del heterociclo era al menos diez veces más rápida que la racemización, ya que no se observa marcaje con deuterio en el carbono alfa del acilaminoácido.

Puesto que en la bibliografía se insiste en la gran velocidad a la que se racemizan las azlactonas, este resultado nos pareció sorprendente; sin embargo, hay que tener en cuenta que en la gran mayoría de artículos que estudian la resolución cinética dinámica de azlactonas se trabaja con los benzoilderivados de los aminoácidos. Por este motivo, llevamos a cabo un experimento similar en el que el sustrato era la fenilazlactona de la fenilalanina **184**, y en este caso el resultado fue el contrario, la adición del metanol deuterado condujo a la inmediata deuteración en alfa de la azlactona, que solo experimentó la apertura a una velocidad muy inferior después de muchas horas.

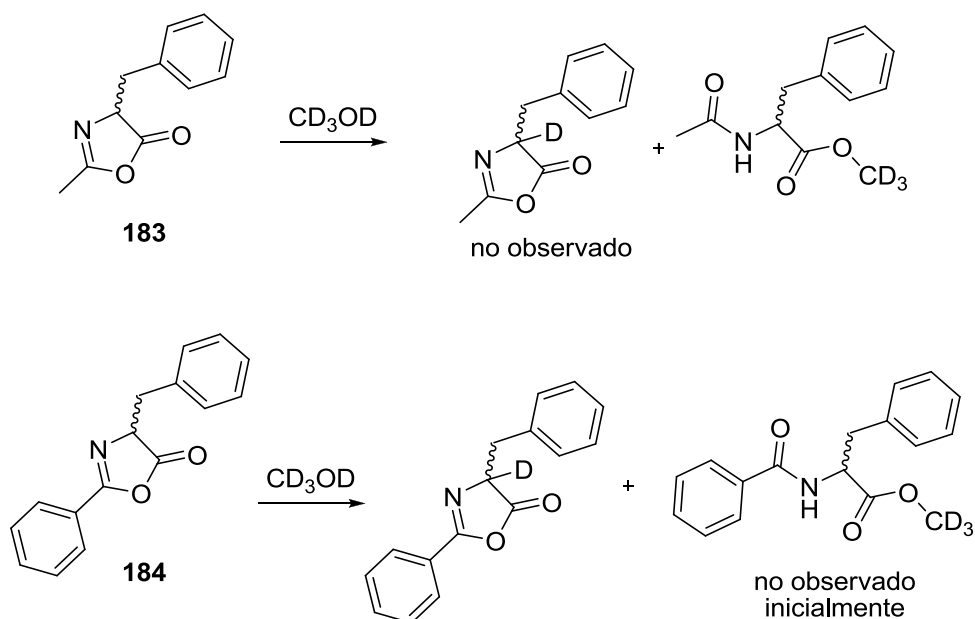


Figura 7.44. Estudios de racemización con la metilazlactona de la fenilalanina **183** y la fenilazlactona de la fenilalanina **184**.

7.2.5.2.8.2. Estudio de catálisis

Aunque desde un punto de vista técnico los acetilderivados de aminoácidos son más interesantes que los benzoilderivados, ya que éstos últimos son más difíciles de hidrolizar, la lenta racemización de los primeros nos aconsejó comenzar el estudio con las fenilazlactonas.

Estas azlactonas se prepararon por benzoilación de los aminoácidos correspondientes y ciclación posterior con DCC. La filtración de la dicitohexilurea que se genera como subproducto deja la azlactona bruta, aunque con pequeñas cantidades de la urea, que no hemos purificado más debido a la gran sensibilidad a la humedad que presentan estas azlactonas.

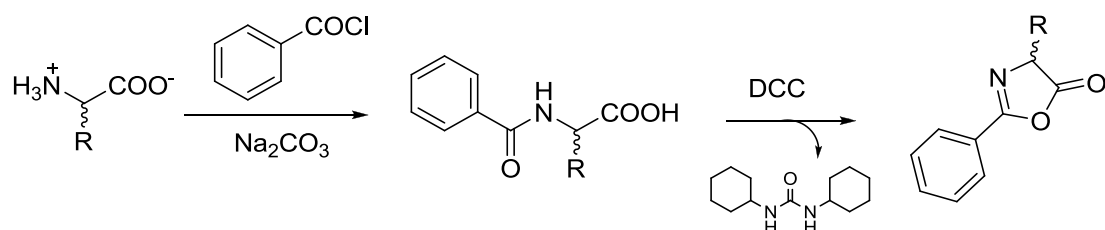
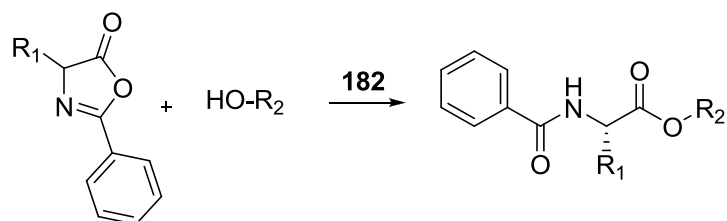


Figura 7.45. Preparación de fenilazlactonas.

Los experimentos se llevaron a cabo utilizando exceso de alcohol y un 7-20 % mol del catalizador **182**. Los excesos enantioméricos se han determinado por HPLC quiral.

Tabla 7.2. Resultados obtenidos en la apertura de fenilazlactonas con varios alcoholes en presencia del catalizador **182**, a 20 °C.



entrada	R ₁	R ₂	% mol 182	conversión (%)	tiempo (h)	ee (%)
1 ^a	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	10	99	0,25	9
2	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	19	61	7	2
3	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	-C ₅ H ₁₁	9	68	65	8
4	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	8	51	53	9
5 ^b	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	12	63	19	14
6 ^a	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	13	58	14,5	1
7 ^b	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	17	40	98	3
8 ^a	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	-CH(CH ₃) ₂	8	49	13	0
9	-C ₆ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	14	79	83	13
10 ^b	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	14	61	39	3
11 ^a	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	-CH(C ₆ H ₅) ₂	7	57	13	13
12 ^b	-CH ₂ C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	10	71	13	15
13	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	terpineol	11	-	-	-

^a t = 50-60 °C.

^b Con clorobenceno de disolvente.

Como puede observarse los excesos enantioméricos obtenidos son muy bajos, y puesto que las predicciones teóricas indicaban que debería ser mayores, pensamos en la descomposición del catalizador **182**. Para ello, llevamos a cabo un experimento en el que se estudió la estabilidad del catalizador durante la reacción por HPLC. Pudo observarse que cuando se utiliza MeOH como alcohol, se produce la metanolisis del bencimidazol en apenas una noche; sin embargo, la utilización de alcoholes más impedidos hacía más lento este proceso.

Puesto que en los experimentos de deutерación en alfa de las azlactonas con metanol habíamos observado que las metilazlactonas eran mucho más reactivas que las fenilazlactonas, consideramos incluir las primeras en el estudio. El problema que ya se comentó es que las metilazlactonas se racemizan más lentamente de lo que experimentan la apertura del heterociclo con metanol, por lo que este alcohol no es el apropiado para obtener excesos enantioméricos grandes. La utilización de un alcohol más impedido parece la solución ideal, ya que mientras que la velocidad de racemización es independiente de la nucleofilia del alcohol, la apertura del heterociclo se retrasa notablemente, por lo que nos planteamos la utilización de isopropanol.

La reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente, con la metilazlactona de la fenilalanina **183** e isopropanol.

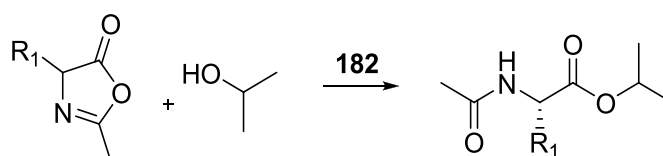
A 70 °C (1,4 equivalentes de isopropanol, 7,1 % mol catalizador), la reacción finaliza en apenas 30 minutos y el exceso enantiomérico es del 38 %.

La reacción transcurre también a temperatura ambiente, aunque más lentamente. En las condiciones anteriores, al cabo de 6 horas, la reacción catalizada había avanzado un 85 % mientras que el blanco un 39 %. El exceso enantiomérico se eleva hasta el 45 %.

Todavía es posible bajar más la temperatura, obteniéndose a 0 °C un 47 % de ee.

Este resultado prometedor nos llevó a utilizar metilazlactonas de otros aminoácidos. Los excesos enantioméricos obtenidos por HPLC quiral se muestran en la tabla 7.3.

Tabla 7.3. Resultados obtenidos en la apertura de metilazlactonas con isopropanol en presencia del catalizador **182**, a 20 °C.



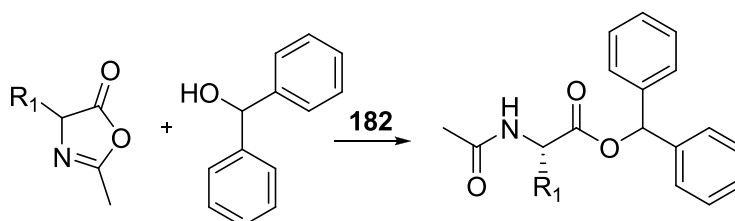
entrada	R ₁	% mol 182	conversión (%)	tiempo (h)	ee (%)
1 ^a	-CH ₃	5	99	15	25
2	-CH ₂ C ₆ H ₅	8	85	6,5	45
3 ^a	-CH(CH ₃) ₂	10	99	18,5	31
4	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	13	75	19	13
5	-C ₆ H ₅	27	99	4	23

^a Con clorobenceno de disolvente.

Estudiamos de nuevo la estabilidad del catalizador en el medio de reacción por HPLC, tomándose alícuotas en la reacción de la metilazlactona de la fenilalanina **183** e isopropanol, observándose que el catalizador permanecía estable a lo largo del tiempo, algo que habíamos observado que no ocurría en caso de utilizar metanol como alcohol.

Puesto que el catalizador es relativamente estable en el medio de reacción, consideramos la posibilidad de que los excesos enantioméricos fueran bajos debido a que la velocidad de racemización de las azlactonas fuese todavía relativamente pequeña respecto a la apertura del heterociclo. Por ello, buscamos un alcohol más impedido y, puesto que los estudios de modelización mostraban que el difenilmetanol podía generar un exceso enantiomérico grande, utilizamos este nucleófilo. La reacción de la metilazlactona de la fenilalanina **183** con difenilmetanol transcurre mucho más lentamente que con isopropanol, lo que en nuestra opinión garantiza que la velocidad de racemización debe ser suficiente en estas condiciones. Sin embargo, el exceso enantiomérico no fue superior al obtenido con isopropanol, por lo que descartamos que sea una velocidad de racemización pequeña la responsable de que los excesos enantioméricos no sean mayores.

Tabla 7.4. Resultados obtenidos en la apertura de metilazlactonas con difenilmetanol en presencia del catalizador **182**, a 20 °C.



entrada	R ₁	% mol 182	conversión (%)	tiempo (h)	ee (%)
1 ^a	-CH ₂ C ₆ H ₅	17	77	13,5	22
2 ^b	-CH ₂ C ₆ H ₅	23	42	167	4
3	-CH(CH ₃) ₂	10	50	18,5	0
4	-CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	16	51	11	0

^a Con clorobenceno de disolvente.

^b Con tolueno de disolvente y tras llevar a cabo destilación azeotrópica de reactivos y catalizador. En este caso se empleó como catalizador el receptor **149**.

Aunque los ésteres de alcoholes terciarios son difíciles de obtener, hemos conseguido que las azlactonas reaccionen con *t*-butanol en presencia del catalizador **182**. Estos ésteres *t*-butílicos tienen una gran utilidad en síntesis, porque se hidrolizan muy fácilmente en medio ácido. La inducción asimétrica que hemos conseguido en este proceso ha sido solo modesta, del 41 % en el caso la metilazlactona de Phe. Puesto que la reacción con *t*-butanol es todavía más lenta que con difenilmetanol, descartamos que sea una racemización lenta la responsable de los pequeños excesos enantioméricos.

Por otra parte, nucleófilos más pobres como los tioles deberían tener un efecto similar sobre la relación entre la racemización y la apertura del heterociclo. La utilización de tioles conlleva velocidades de reacción pequeñas en lo que se refiere a la apertura del heterociclo, pero en ningún caso los excesos enantioméricos mejoraron, por lo que hemos vuelto a confirmar que no es una velocidad de racemización pequeña lo que evita que los excesos enantioméricos sean mayores.

Un último argumento que puede explicar que los resultados no sean mejores es el ataque del alcohol al nitrógeno de la imina. Aunque pueda parecer poco probable que el alcohol ataque al carbono de la imina, hay que tener en cuenta que el catalizador que se emplea en estas reacciones es ácido, y que la sal de iminio es más reactiva que el carbonilo neutro. El ataque a la imina tendría consecuencias muy negativas para la inducción asimétrica de la reacción, ya que se genera un ácido carboxílico que es un buen huésped para el catalizador **182**, conduciendo a inhibición competitiva por el producto y, por otra parte, al tener características ácidas, es potencialmente un catalizador de la reacción.

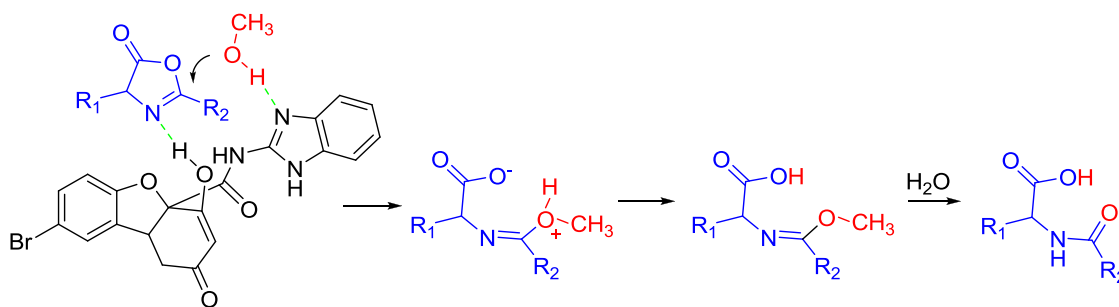


Figura 7.46. Producto de la hidrólisis de la azlactona si el alcohol se adiciona al carbono imínico.

Para estudiar el efecto que ejerce en la reacción el ácido carboxílico derivado del aminoácido preparamos la acetil-*L*-fenilalanina. La utilización del aminoácido ópticamente puro nos debe permitir estudiar, además, si este compuesto presenta inducción asimétrica en la reacción. La acetil-*L*-fenilalanina fue capaz de acelerar la reacción tanto como el catalizador **182**, pero no mostró enantioselectividad alguna.

Hasta este momento no hemos podido demostrar que realmente se ataque el carbono imínico, debido a que al trabajar la reacción este compuesto se hidrolizaría rápidamente al acetilaminoácido, idéntico al que se habría producido si hubiese habido pequeñas cantidades de agua en el medio de reacción.

De todas formas, el papel que ejerce el grupo enólico del catalizador es evidente, puesto que cuando se emplea como catalizador el éter metílico **185**, la reacción transcurre cuatro veces más lenta que con **182**, además de generarse subproductos en el medio. En cuanto al exceso enantiomérico cae del 45 al 8 %.

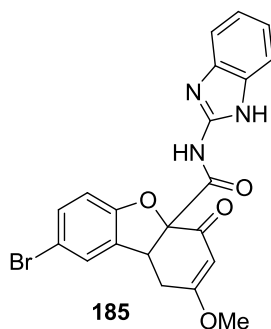


Figura 7.47. Éter metílico **185** generado a partir del enol **182**.

Esperamos que pequeños cambios en el catalizador permitan obtener excesos enantioméricos más elevados en el futuro.

7.2.6. Preparación de un catalizador soluble en disolventes apolares

Hasta ahora hemos comprobado que muchas de las reacciones en las que el compuesto **182** puede emplearse como catalizador están limitadas por la baja solubilidad del mismo. Aunque este problema podría solventarse utilizando disolventes polares, en estas condiciones es probable que se rompan los enlaces de hidrógeno necesarios para que el catalizador forme el asociado y catalice la reacción.

Una posible solución es introducir un cambio estructural en el receptor para hacerlo más soluble en disolventes apolares. El lugar en el que introducir estas modificaciones no es trivial, puesto que ante todo es necesario preservar los grupos funcionales ácidos y básicos capaces de generar catálisis. Pensamos que el grupo enólico del catalizador podría utilizarse para introducir largas cadenas alquílicas. De hecho, ya habíamos observado al intentar emplear el compuesto **182** como catalizador de la reacción de Morita-Baylis-Hillman que se alquilaba con metilvinilcetona.

Aprovechando la reactividad del enol, la reacción de Mannich nos ofrecía una buena posibilidad de introducir cadenas alquílicas. Así, estudiamos la incorporación de diferentes grupos.

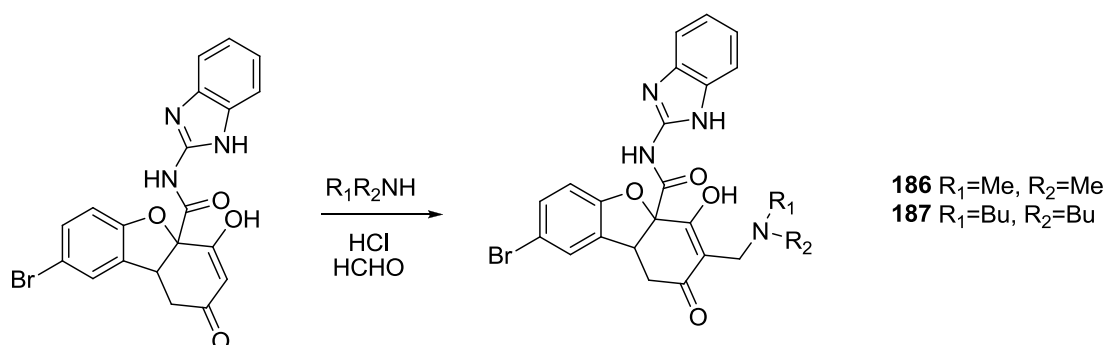


Figura 7.48. Reacción de Mannich del receptor **182**.

Sin embargo, al llevar a cabo la reacción descubrimos que el compuesto de Mannich se descomponía por calentamiento. Creemos que es la eliminación del grupo amonio lo que conduce a la descomposición, generándose un doble enlace muy activado porque está conjugado con dos carbonilos. Este tipo de doble enlaces se polimeriza muy fácilmente, dando mezclas complejas de oligómeros que no hemos conseguido analizar.

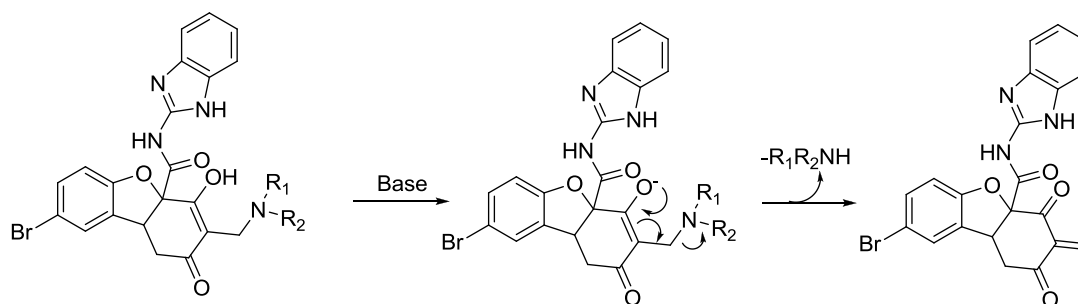


Figura 7.49. Mecanismo propuesto para la eliminación en los compuestos **186** y **187**.

La formación de este compuesto nos llevó a pensar que sería posible sustituir el grupo amino generado en la reacción de Mannich por otro nucleófilo suficientemente lipófilo. De esta manera, al calentar ligeramente el compuesto de Mannich (50 °C) durante unos 50 min en presencia de dodecanotiol, se obtiene el compuesto de adición, en el que el doble enlace es capturado por el tiol. Este nuevo compuesto, con su larga cadena alquílica, es muy soluble en cloroformo.

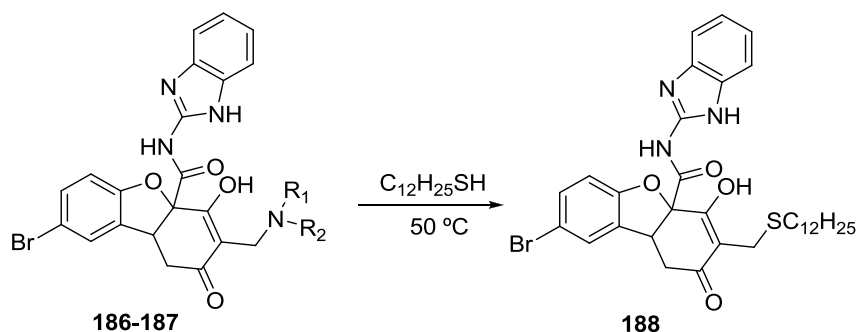


Figura 7.50. Sustitución del grupo amino por dodecanotiol.

Aunque los datos espectroscópicos parecen corroborar la estructura propuesta, el espectro de RMN ^1H en CDCl_3 presenta algunas señales que son, al menos, inusuales para este tipo de compuesto. Así, no se observa un único singlete ancho para la cadena de CH_2 del tiol, sino que se pueden ver al menos tres singletes anchos. Creemos que esto es debido a que el receptor se dimeriza, de tal forma que la cadena de CH_2 del tiol atraviesa el anillo aromático del aminobencimidazol, apantallando de esa manera varios grupos metilenos. La estructura propuesta para el dímero se muestra en la figura 7.51.

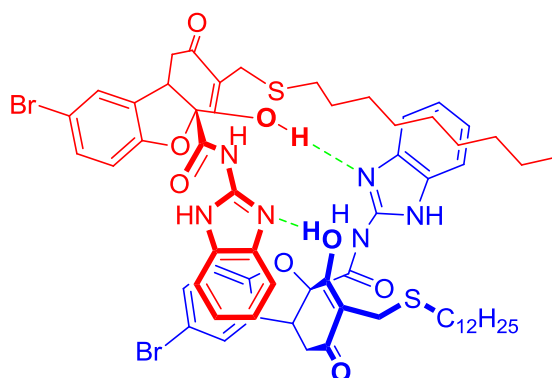


Figura 7.51. Dímero del receptor **188**.

De todas formas creemos que, en presencia de un huésped con el que el receptor forme un complejo suficientemente fuerte, se debería romper el dímero propuesto.

Así, con ayuda de los modelos CPK, diseñamos un nuevo huésped **189** en el que, por una parte, un grupo carboxilo interacciona con el benzimidazol y, por otra, un hidroxilo forma un enlace de hidrógeno con el enol del receptor. Esta vez, alejamos ambos grupos una distancia mayor que la presente entre el carboxilo y el NH de los triflatos y dinitrobenzoíl derivados de aminoácidos, con los que no habíamos conseguido constantes muy elevadas. Además, el

huésped posee anillo aromático con el que se espera que el receptor establezca algún tipo de impedimento estéreo.

El huésped **189** se muestra en la figura 7.52 y se sintetizó fácilmente a partir de anhídrido maleico, fundiéndolo en presencia de norefedrina.

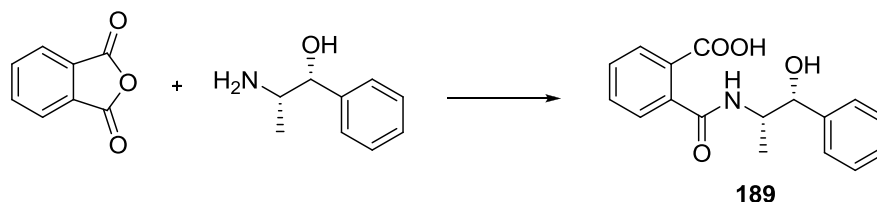


Figura 7.52. Síntesis del huésped **189** a partir de anhídrido maleico y norefedrina.

Afortunadamente pudimos observar la existencia de enantioselectividad, puesto que la adición de huésped a una disolución del receptor racémico en cloroformo provocó el desdoblamiento de sus señales en el espectro de RMN ^1H , obteniendo una relación de constantes de 8. Creemos que la geometría del complejo receptor-huésped es la que se esquematiza en la figura 7.53.

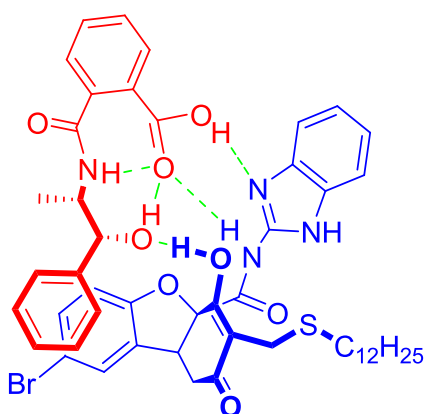


Figura 7.53. Estructura del complejo propuesto.

Actualmente, estamos tratando de resolver la mezcla racémica del receptor **189** y realizando varios ensayos de catálisis.

7.3. CONCLUSIONES

Aprovechando el conocimiento adquirido en los capítulos 5 y 6 acerca de los receptores derivados de benzofurano, en este séptimo y último capítulo hemos sintetizado nuevos compuestos derivados de los anteriores, que han sido aplicados como organocatalizadores de diversas reacciones.

La síntesis de los mismos se llevó a cabo utilizando la metodología ya descrita. Además, la existencia del grupo enólico en la molécula nos permitió realizar la resolución de la mezcla racémica de los receptores por cristalización con cinconidina. Afortunadamente, hemos obtenido cristales de calidad suficiente para su análisis por difracción de rayos X que nos han permitido conocer la estructura exacta de los catalizadores, así como su configuración absoluta.

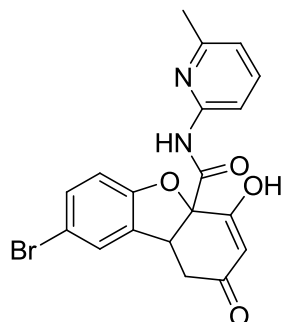
La estructura obtenida por difracción de rayos X del receptor **182** ha resultado sorprendente, puesto que se trata de un derivado de bencimidazol en el que el tautómero que cristaliza posee estructura de fulveno.

Este compuesto se ha empleado en la extracción de aminoácidos y derivados aunque ha presentado mejores propiedades en la catálisis de diferentes reacciones químicas, entre las que cabe destacar la resolución cinética dinámica de azlactonas. No obstante, aunque ha mostrado buenas propiedades catalíticas, los excesos enantioméricos generados han sido inferiores a lo esperado. Probablemente el receptor es demasiado sencillo y necesita la incorporación de algún grupo adicional que establezca más interacciones por enlaces de hidrógeno con el sustrato o, al menos, mayor impedimento estereo.

En el grupo se continúan realizando experimentos para mejorar los resultados obtenidos, por ejemplo, aumentando la solubilidad del catalizador mediante la incorporación de largas cadenas alquílicas.

7.4. EXPERIMENTAL

- **8-Bromo-4-hidroxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamida (149)**

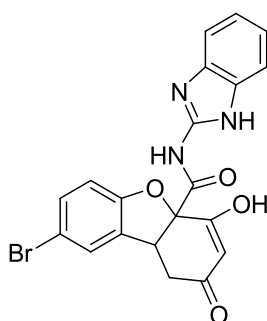


Este compuesto ya se sintetizó en el capítulo 6, describiéndose sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Su resolución se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito para el receptor **147** en el capítulo 6, obteniéndose el compuesto más insoluble con un rendimiento del 65 %

$[\alpha]_D^{20} = +142,4$ ($c = 1,22$; CHCl_3).

- **N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamida (182)**



En un matraz de fondo redondo se añade sodio (5,0 g; 0,22 mol) y 60 mL de metanol anhidro (secado con 4,5 mL de ortoformiato de metilo y dos gotas de cloruro de acetilo) y se calienta a reflujo hasta su disolución. A continuación se enfría con un baño de agua y se añade el compuesto **88** (25,0 g; 0,067 mol)²⁶⁶ agitando durante 5 minutos a 50-60 °C. Se adiciona entonces 2-aminobencimidazol (16,0 g; 0,12 mol) y se calienta a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría y se añade sobre una disolución de ácido fórmico (25 mL) en agua

²⁶⁶ Preparado en la parte experimental del capítulo 6, pág 361.

(500 mL) con hielos, precipitando el producto de la reacción como un sólido blanco el cual se lava con agua hasta que las aguas de filtrado no muestren un pH ácido y posteriormente con hexano. Se obtienen así 33,7 g que se purifican por recristalización en THF, consiguiéndose el compuesto **182** como un sólido blanco con un 68 % de rendimiento (20,0 g; 0,045 mol).

P. f.: 210-212 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,81 (dd, *J* = 2,1 y 17,0 Hz, 1H); 2,97 (dd, *J* = 6,7 y 17,0 Hz, 1H); 4,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 5,33 (s, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,14 (dd, *J* = 3,2 y 5,6 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,39 (dd, *J* = 3,2 y 5,6 Hz, 2H); 7,45 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ (ppm): (mezcla de tautómeros) 25.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 44.0 (CH), 67.7 (CH₂), 85.4 (C), 86.4 (C), 87.3 (C), 90.5 (C), 106.3 (CH), 112.0 (CH), 112.3 (CH), 112.4 (C), 112.6 (CH), 112.9 (CH), 113.0 (C), 113.2 (CH), 113.7 (C), 114.3 (C), 117.9 (CH), 118.6 (CH), 121.8 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 122.9 (CH x 2), 123.1 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 131.7 (C), 131.9 (CH), 132.5 (CH), 132.7 (C), 133.1 (C), 133.3 (C), 133.7 (C), 133.8 (C), 141.6 (C), 142.3 (C), 146.1 (C), 147.1 (C), 147.5 (C), 147.8 (C), 150.7 (C), 152.1 (C), 155.9 (C), 157.0 (C), 157.6 (C), 157.8 (C), 158.9 (C), 163.9 (C), 165.6 (C), 166.6 (C), 171.1 (C), 174.1 (C), 178.8 (C), 188.7 (C), 204.8 (C), 205.9 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3156, 2916, 2852, 2728, 1710, 1632, 1580, 1463, 1379, 1229, 1171.

HRMS (ESI): 440,0264 (M + H)⁺, calculado para C₂₀H₁₅BrN₃O₄ 440,0240.

Resolución quiral por cristalización

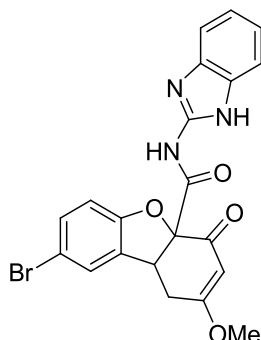
Se llevó a cabo de forma semejante al receptor anterior aunque con una proporción CHCl₃-MeOH 4:1. Se obtiene el enantiómero más insoluble con un rendimiento del 59 %.

[α]_D²⁰ = +205,6 (*c* = 0,98; MeOH).

Y el enantiómero que cristaliza en segundo lugar con un rendimiento del 55 %.

[α]_D²⁰ = -191,5 (*c* = 1,05; MeOH).

- *N*-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-bromo-2-metoxi-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (**185**)



Sobre una disolución de ortoformiato de metilo (0,5 mL; 4,57 mmol) y cloruro de acetilo (0,128 mL; 1,80 mmol) en 3,4 mL de metanol anhidro en un baño de hielo se añade el compuesto **182** (0,195 g; 0,44 mmol). El progreso de la reacción puede seguirse por TLC con AcOEt-CH₃OH. A continuación se añade sobre 20 mL de una disolución acuosa con hielos y 1 mL de NH₃ (28 %), precipitando el compuesto deseado, que se filtra, obteniéndose 120 mg con un rendimiento del 60 %.

$[\alpha]_D^{20} = +197,0$ ($c = 1,04$; DMSO).

P. f.: 160-162 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,01 (dd, $J = 2,4$ y 17,7 Hz, 1H); 3,24 (dd, $J = 7,3$ y 18,3 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 5,58 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,15 (dd, $J = 3,2$ y 5,9 Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,37 (dd, $J = 3,2$ y 5,9 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 28,8 (CH₂); 43,1 (CH); 56,3 (CH₃); 90,7 (C); 103,0 (CH); 111,5 (CH); 112,1 (CH x 2); 112,4 (C); 122,2 (CH); 122,4 (CH); 126,5 (CH); 130,7 (C); 131,4 (CH); 131,6 (C x 2); 150,8 (C); 157,5 (C); 174,0 (C); 175,8 (C); 191,0 (C).

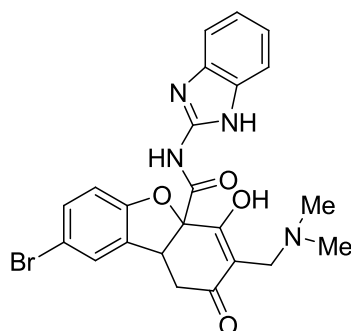
IR (película, cm⁻¹): 3397, 2923, 1664, 1619, 1567, 1469, 1398, 1236, 1203, 1171, 1048, 840, 808.

HRMS (ESI): 454,0405 (M + H)⁺, calculado para C₂₁H₁₇BrN₃O₄ 454,0397.

- Preparación de las azlactonas

Todas las azlactonas han sido preparadas siguiendo el procedimiento experimental descrito en la bibliografía, coincidiendo sus propiedades físicas y espectroscópicas.²⁶⁴

- ***N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (186)**



Se suspende el compuesto **182** (300 mg; 0,68 mmol) en 1 mL de THF y se añaden 3 gotas de HCl 35% v/v. A continuación se adiciona formaldehído 37 wt. % en H₂O (285 µL; 3,83 mmol) y dimetilamina (71 µL; 1,07 mmol). Después de dos horas se añade gota a gota sobre agua y hielos cristalizando 163 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 48 %.

P. f.: > 230 °C.

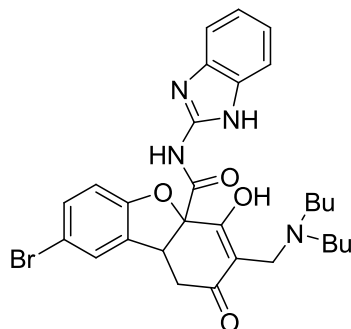
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,52 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 2,66 (dd, *J* = 8,6 y 16,8 Hz, 1H); 2,85 (dd, *J* = 7,0 y 16,8 Hz, 1H); 3,73 (s, 2H); 4,13-4,26 (m, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,10 (dd, *J* = 3,1 y 5,9 Hz, 2H); 7,28 (dd, *J* = 1,6 y 8,6 Hz, 1H); 7,36-7,52 (m, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 35,1 (CH₃ x 2); 36,1 (CH₂); 42,3 (CH); 52,6 (CH₂); 90,6 (C); 103,7 (C); 112,5 (C); 112,5 (CH x 2); 113,0 (CH); 122,1 (CH x 2); 127,1 (CH); 128,3 (C); 131,6 (CH); 134,2 (C); 134,4 (C x 2); 147,4 (C); 157,3 (C); 180,8 (C); 188,9 (C).

IR (nujol, cm⁻¹): 3390, 2923, 2865, 1690, 1632, 1573, 1528, 1450, 1379, 1242, 1165, 1035.

HRMS (ESI): 497,0831 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₂BrN₄O₄ 497,0819.

- ***N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-((dibutilamino)metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (187)**



El procedimiento experimental seguido es el mismo que en el compuesto anterior sustituyendo dimetilamina por dibutilamina (85 % de rendimiento). En este caso fue necesaria

una purificación adicional añadiendo el sólido obtenido sobre una disolución acuosa de ácido fórmico 10 % v/v.

P. f.: 183-185 °C.

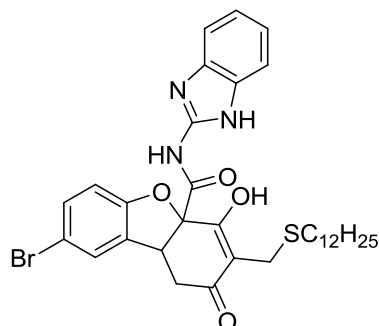
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,11-1,37 (m, 4H); 1,45-1,75 (m, 4H); 2,72-2,95 (m, 5H); 3,15 (dd, *J* = 6,8 y 17,0 Hz, 1H); 4,00 (s, 2H); 4,28 (dd, *J* = 2,7 y 6,6 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,21 (dd, *J* = 3,1 y 5,9 Hz, 2H); 7,25-7,30 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 3,3 y 5,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13,7 (CH₃ x 2); 20,0 (CH₂); 20,2 (CH₂); 25,8 (CH₂); 26,4 (CH₂); 27,9 (CH₂); 42,6 (CH); 47,6 (CH₂); 52,4 (CH₂); 52,7 (CH₂); 91,5 (C); 103,6 (C); 112,0 (CH x 3); 114,4 (C); 122,7 (CH x 2); 126,7 (CH); 131,7 (C); 131,9 (C); 132,0 (CH); 132,4 (C); 146,3 (C); 156,2 (C); 168,0 (C); 190,7 (C); 194,0 (C).

IR (película, cm⁻¹): 3280, 3059, 2968, 2942, 2865, 2735, 2235, 1703, 1619, 1521, 1463, 1411, 1229, 1054, 1015, 911, 814, 743.

HRMS (ESI): 581,1762 (M + H)⁺, calculado para C₂₉H₃₄BrN₄O₄ 581,1758.

- *N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-(dodeciltiometil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (188)



Se disuelve el compuesto **186** (347 mg; 0,70 mmol) y dodecanotiol (195 mg; 0,96 mmol) en 1,5 mL de clorobenceno. La mezcla se calienta a 55 °C durante 2 minutos y a continuación se añade sobre una disolución acuosa de ácido fórmico (0,5 % v/v aprox), precipitando 100 mg del compuesto deseado **188** (22 % de rendimiento). Es posible obtener más cantidad de producto a partir del filtrado por extracción con AcOEt.

P. f.: 124-126 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,83 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,00-1,38 (m, 19H); 1,43-1,62 (m, 1H); 2,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,70-3,04 (m, 2H); 3,23 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H); 3,33 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H); 4,13-4,24 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,03-7,24 (m, 4H); 7,36-7,52 (m, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ (ppm): 14,6 (CH₃); 19,9 (CH₂); 22,8 (CH₂); 23,4 (CH₂); 28,2 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,3 (CH₂); 29,4 (CH₂); 29,7 (CH₂ x 2); 30,1 (CH₂); 31,2 (CH₂); 32,0 (CH₂); 43,2 (CH); 47,2 (CH₂); 90,9 (C); 112,2 (CH); 113,1 (CH x 2), 113,2 (C); 115,4 (C); 122,9 (CH x 2); 126,9 (CH); 131,8 (CH); 132,4 (C); 133,0 (C); 147,1 (C); 147,9 (C); 150,6 (C); 157,5 (C); 173,9 (C); 193,9 (C).

IR (película, cm^{-1}): 3260, 2929, 2858, 1684, 1632, 1580, 1534, 1469, 1418, 1359, 1229, 1184, 1035.

MS (ESI): 654,1 (M + H)⁺, calculado para C₃₃H₄₁BrN₃O₄S 654,20.

- El huésped **189**²⁶⁷ ya ha sido descrito en la bibliografía.

²⁶⁷ (a) Fischer, F.; Preisser, G.; Strauss, D. *Liebigs Ann.* **1961**, 643, 110-116; (b) Drefahl, G.; Fischer, F.; Fischer, W. *Liebigs Ann.* **1957**, 610, 166-172.



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

ANEXOS A.1.

A.1.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES Y CROMATOGRÁFICAS

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro *Bruker WP-200-SY* (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C), *Varian 200 Mercury VS 2000* (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) y *Bruker Advance DRX* (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C ; Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Salamanca). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando la señal del disolvente como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz), con las siguientes abreviaturas para explicar las multiplicidades: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; q, cuartete; quin, quintuplete; h, hexaplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; sa, señal ancha.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en forma de película en nujol o en CH_2Cl_2 , con una ventana de NaCl y se registraron en un espectrofotómetro *Nicolet IR100*. Las bandas se expresan en cm^{-1} .

Los poderes rotatorios (α) se midieron en un polarímetro *Perkin Elmer 341* con cubetas de 10 cm de paso óptico, usando la línea D del Na a 589 nm.

Los puntos de fusión (P.f.) se determinaron con un aparato capilar *Stuart Scientific SM3P* y con un microscopio *Leica Galen III*.

Los espectros de masas se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Salamanca. Los espectros fueron registrados con un espectrómetro cuadrupolo-tiempo de vuelo (TOF) *Applied Biosystems QSTAR XLo Waters ZQ 4000* usando ionización por impacto electrónico (EI) o electrospray (ESI).

Los excesos enantioméricos (ee) de los productos se determinaron por HPLC quiral mediante un cromatógrafo *Agilent 1100 HPLC*. La detección se realizó por UV utilizando las condiciones descritas en la bibliografía (Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Salamanca).

La cromatografía de capa fina se realizó sobre placas de 0,2 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ soportada en aluminio (*Merck*) y se revelaron con una lámpara ultravioleta de $\lambda = 250$ nm. Para la cromatografía de columna se empleó gel de sílice *Chromagel 60 A. C. C.* 70-200 μm .

La determinación de las estructuras cristalinas se llevó a cabo en el Servicio de Difracción de rayos X de la Universidad de Salamanca. Para ello, monocristales de dimensiones y calidad adecuadas se montaron sobre un capilar de vidrio con orientación aleatoria. La recogida de datos se realizó con un difractómetro automático de cuatro círculos *Bruker Kappa Apex II*, provisto de un detector de área CCD (*charge-coupled device*) de alta sensibilidad. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación CuK_α ($\lambda = 1,54178$ Å), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron un determinado número de reflexiones que se ajustaron por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de 0,5° y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes se integraron con el programa SAINT²⁶⁸ usando un algoritmo de integración de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS.²⁶⁹

Las estructuras se han resuelto por métodos directos y se han refinado con el método de mínimos cuadrados basados en F^2 utilizando el paquete de programas SHELXTLTM.²⁷⁰ Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente, excepto algunas de ellas que se obtuvieron mediante síntesis de diferencias de Fourier. Las representaciones de las moléculas se han realizado con los programas SHELXTLTM²⁷⁰ y MERCURY.²⁷¹

En el esquema 1 se representa el proceso de resolución de estructuras cristalinas que se ha llevado a cabo, y que consta de varias etapas:

- La obtención de las dimensiones de la celda unidad y la toma de datos de intensidades de difracción.
- La reducción de datos consiste en realizar una serie de correcciones de las intensidades medidas, para convertirlas en valores útiles para su aplicación a la resolución de estructuras. Este proceso permite obtener unas cantidades positivas $|F_{hkl}|$ denominadas "Módulo del Factor de Estructura". Estas cantidades se pueden calcular teóricamente a partir de un modelo.

Las intensidades medidas se relacionan con los módulos de los factores de estructura $|F_{hkl}|$ por la siguiente relación:

$$|F_{hkl}| = (K I_{hkl} / L \cdot p)^{1/2} A$$

donde:

L: Factor de Lorentz

p: Factor de polarización

K: Factor de escala

A: Factor de absorción

²⁶⁸ Bruker, *SAINT*. Data Reduction Program. Version 7.68A, Bruker AXS Inc., Madison. Wisconsin, USA, 2006.

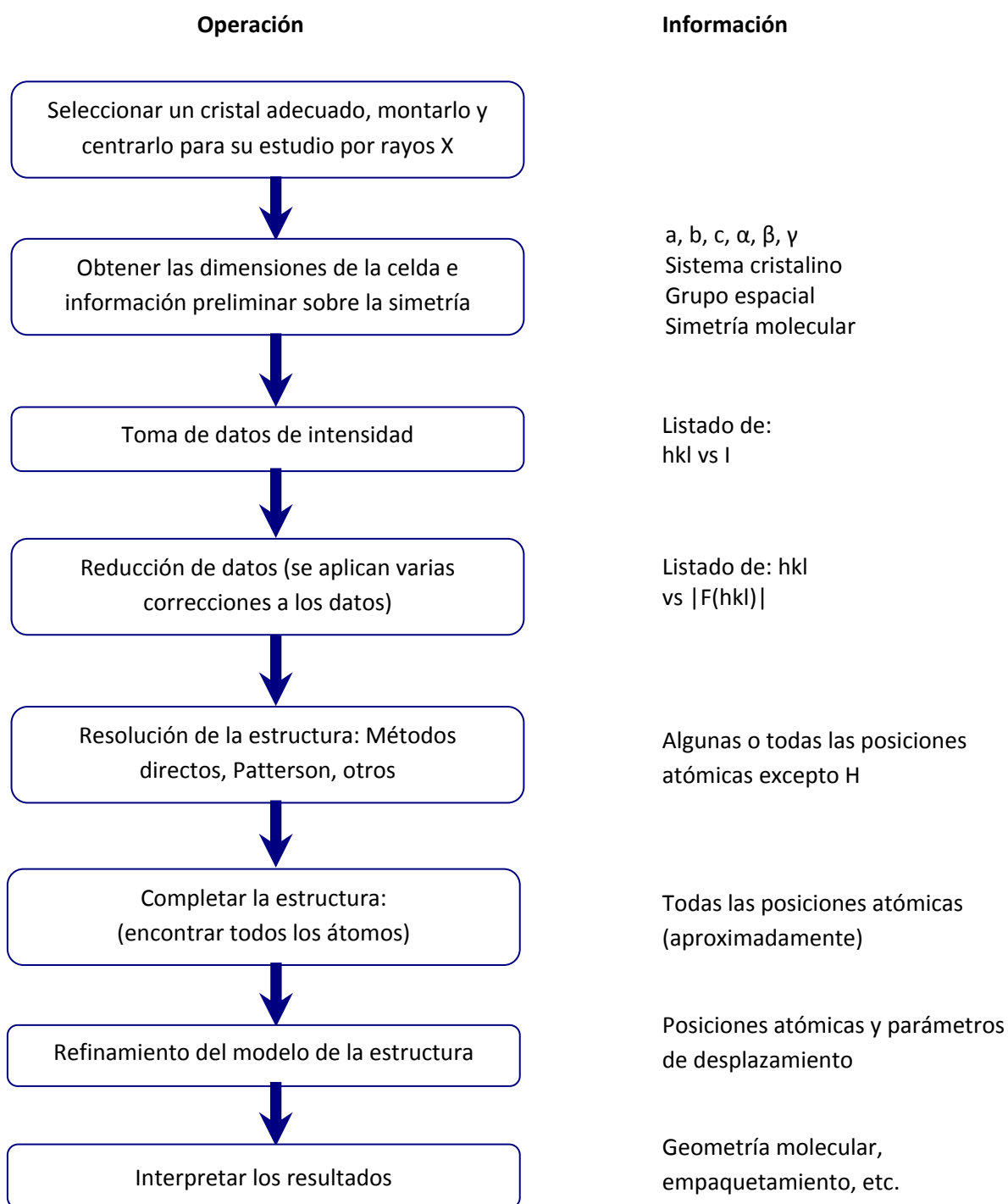
²⁶⁹ Bruker, *SADABS*. Empirical Absorption Program. Version 2.03, Bruker AXS Inc., Madison. Wisconsin, USA, 2006.

²⁷⁰ Sheldrick G.M., *SHELXTL*TM. Structure Determination Software Suit. Version 6.14, Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA 2003.

²⁷¹ Macrae, C.F.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *MERCURY*. Molecular graphics. Version 3.0. *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

- La resolución estructural consiste en obtener unas coordenadas atómicas a partir de unos factores de estructura medidos experimentalmente, para ello se aplican los métodos directos o el método de Patterson. Una vez que se dispone de un modelo, sucesivas síntesis de Fourier y cálculos de factores de estructura, permitirán localizar el resto de los átomos para poder obtener un modelo completo.
- El refinamiento del modelo se realiza ajustando, en una primera etapa, las tres coordenadas (x, y, z) posicionales de cada átomo y un parámetro térmico que da cuenta de su estado de vibración térmica isotrópica (esférica) alrededor de su posición de equilibrio. En la segunda etapa, es posible llevar a cabo un refinamiento asignando un tensor (6 variables) a cada posición atómica que expresa el estado de vibración de un modo anisotrópico, es decir, distinguiendo entre diferentes direcciones de vibración en forma de elipsoide. El proceso de refinamiento finaliza cuando se alcanza el mejor acuerdo entre los valores del espectro calculado (F_c) con el modelo (coordenadas + factores de vibración) y el espectro observado (F_o). El factor de acuerdo se define como:

$$R = \frac{\sum [|F_o| - |F_c|]}{\sum |F_c|}$$



Esquema 1. Proceso de resolución de estructuras cristalinas por difracción de rayos X en monocristal.

La toma de datos y la resolución de las estructuras cristalinas que aparecen en esta memoria se han llevado a cabo por el procedimiento general resumido en el esquema anterior.

A.1.2. PUBLICACIONES

A continuación se recogen las publicaciones originadas hasta la fecha como consecuencia de la investigación llevada a cabo en esta tesis doctoral:

- Proline imidazolidinones and enamines in Hajos-Wiechert and Wieland-Miescher ketone synthesis, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841-4845.

- Imidazolidinone intermediates in prolinamide-catalyzed aldol Reactions, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2979-2985.

- Synthesis of Monoacylated Derivatives of 1,2-Cyclohexanediamine. Evaluation of their Catalytic Activity in the Preparation of Wieland-Miescher ketone, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8303-8306.

- A Twitchell Reagent Revival: Biodiesel Generation from Low Cost Oils, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2681-2690.

- 4,5-Dibromo-2,7-di-*tert*-butyl-9,9-dimethyl-9*H*-thioxanthene, *Acta Cryst.* **2012**, *E68*, o1814.

- Chiral recognition with a benzofuran receptor which mimics an oxyanion hole, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *en redacción*.

También se ha registrado una patente:

- Derivados de ácido sulfónico para síntesis de biodiesel, 2 393 352, 2013.



Proline imidazolidinones and enamines in Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketone synthesis

Ángel L. Fuentes de Arriba^a, Luis Simón^a, César Raposo^b, Victoria Alcázar^c, Joaquín R. Morán^{a,*}

^aOrganic Chemistry Department, Plaza de los Caídos 1-5, Universidad de Salamanca, 37008 Salamanca, Spain

^bMass Spectrometry Service, Plaza de los Caídos, 1-5, Universidad de Salamanca, 37008 Salamanca, Spain

^cIndustrial Chemistry and Environmental Engineering Department, José Gutiérrez Abascal 2, Universidad Politécnica de Madrid, 28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 March 2009

Accepted 9 April 2009

Available online 18 April 2009

Keywords:

Hajos–Wiechert ketone

Wieland–Miescher ketone

L-Prolinamide catalysis

Imidazolidinones and enamine intermediates

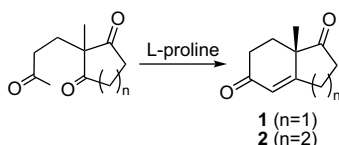
ABSTRACT

Readily available aromatic prolinamides obtained from the acid chloride of proline hydrochloride and anilines induce large enantiomeric excesses in intramolecular aldol condensations. Imidazolidinones derived from the reaction of the catalyst and enamines have been found as intermediates in these reactions.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Since its discovery nearly 40 years ago,¹ the proline-catalyzed intramolecular aldol reaction has been applied to several substrates and building blocks such as the Hajos–Wiechert (Parrish) ketone (1) and the Wieland–Miescher ketone (2) (Scheme 1). These compounds present interesting industrial applications.²



Scheme 1. Proline-catalyzed intramolecular aldol cyclization.

While proline is a good catalyst for the enantioselective synthesis of the Hajos–Wiechert ketone 1, the results are poor in the six-membered ring closure of the Wieland–Miescher compound.³

The mechanisms of proline catalysis are still a matter of discussion⁴ and four different ones have been proposed. A reasonable mechanism that accounts for the observed enantioselectivity is the one proposed by Houk and List,⁵ in which an intermediate enamine attacks the carbonyl group assisted by the proline carboxylic acid. If

this is the case, proline might not be an ideal catalyst for the following reasons:

- Protonation of the reactive intermediate always takes place from the *syn* carboxylic acid, while *anti* carboxylic acids are more stable.⁶
- Proline shows a zwitterionic structure and is sparingly soluble in apolar organic solvents. A higher solubility would be desirable.
- Nucleophilic attack from the proline nitrogen is necessary to generate the enamine intermediate, but the concentration of the basic amine is very low due to the high acidity of the proline carboxylic acid.

An alternative strategy to overcome these drawbacks is to use proline derivatives that exhibit better solubility and the appropriate acidity. In fact, proline amides have already shown promising results in these cyclizations and intermolecular aldol condensations.⁷

To study the effect of the NH acidity several proline amides were prepared starting from the acid chloride of L-proline hydrochloride and substituted anilines as shown in Table 1.

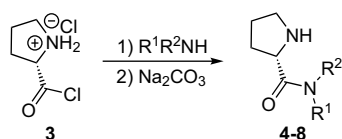
2. Results and discussion

We evaluated the catalytic properties of these prolinamides (4–8) in the Hajos–Parrish reaction and compared them with the

* Corresponding author. Tel.: +34 923294481; fax: +34 923294574.

E-mail address: romoran@usal.es (J.R. Morán).

Table 1
Structure of L-prolinamides **4–8**



Prolinamide	R ¹	R ²
4	4-Methylphenyl	H
5	4-Nitrophenyl	H
6	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl	H
7	3,5-Bis(methoxycarbonyl)phenyl	H
8	Phenyl	Me

catalytic activity of L-proline butyl ester (**9**) and that of L-proline itself (**10**). The results are summarized in Table 2.

As shown in Table 2, rate acceleration and improvement in enantioselectivity were observed when using more acidic prolinamides. Thus, a comparison between catalyst **7** with the 3,5-bis(methoxycarbonyl)phenyl group and catalyst **4** with a 4-methylphenyl unit revealed the more acidic prolinamide **7** as a more active (rate acceleration of more than twofold) and more selective (98 vs 91% ee) catalyst (entries 1 and 4). These results were consistent with the Houk and List⁵ enamine mechanism for the intramolecular aldol reaction (Scheme 2).

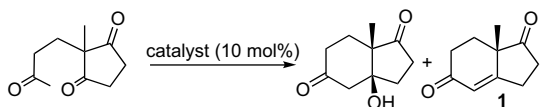
Additionally, the dehydration step seemed to be related to the NH acidity of prolinamides (Scheme 3). While the previously mentioned toluidine catalyst **4** yielded mainly the aldol-type product (58%, entry 1) the isophthalic acid derivative **7** afforded the highest amount of the α,β -unsaturated ketone (40%, entry 4) among all the prolinamides studied.

To gain further insight into the reaction mechanism, we explored alternative catalyst modifications, preparing the tertiary prolinamide **8** and the proline butyl ester **9**. These compounds lack the amide NH, involved in the intramolecular hydrogen bonds depicted in Schemes 2 and 3. This NH proved to be essential for high enantiomeric induction since catalysis with **8** or **9** (entries 5 and 6) afforded low enantioselectivities (ee <24%).

Catalysis by the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl derivative **6** proved to be an unexpected challenge owing to the complexity of the ¹H NMR spectra. To clarify the structure of the chemical species involved in the catalytic process, we analyzed the reaction

Table 2

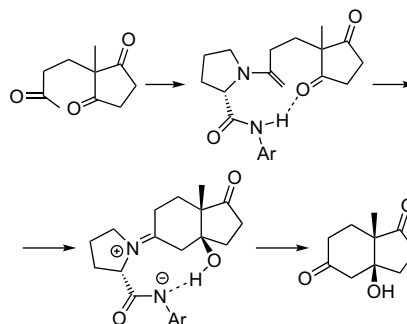
Results obtained in the preparation of the Hajos–Wiechert (Parrish) ketone **1** in chloroform at 20 °C at 1.0 M concentration of triketone in the presence of 10 mol % catalyst



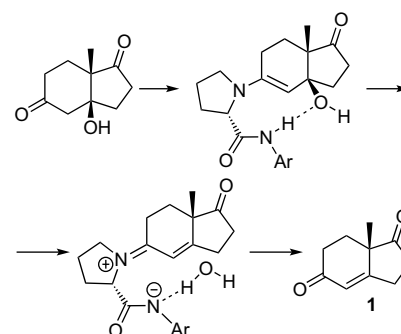
Entry	Catalyst	Conversion ^a (%)			Time (h)	ee ^b (%)
		Aldol	Ketone 1	Total		
1	4	58	14	72	330	91
2	5	57	35	92	95	92
3	6	72	20	92	101	95
4	7	44	40	84	167	98
5	8	72	23	95	24	–23
6	9	52	46	98	18	17
7	10	49	42	91	316	63

^a The yields of aldol-type and dehydrated products were determined through ¹H NMR integration.

^b Enantiomeric excess of the Hajos–Wiechert ketone **1** was determined by HPLC analysis.



Scheme 2. Proposed mechanism of the catalyzed intramolecular aldol reaction by prolinamides **4–7** to give the aldol product.



Scheme 3. Proposed mechanism for the dehydration of the aldol catalyzed by prolinamides **4–7** to yield the Hajos–Wiechert ketone **1**.

mixture using ¹H and ¹³C NMR working at 0 °C to prevent elimination.

After 2 h, the recorded ¹H NMR spectrum displayed three peaks for the quaternary methyl group protons at 1.10, 1.20, and 1.02 ppm, which were assigned to the starting material, the aldol-type product, and a new compound, respectively. The composition of the reaction mixture established by integration of the NMR signals was 12% of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclopentane-1,3-dione, 12% of the aldol-type product, and 76% of a new compound, **11**.

The structure of intermediate **11** (Fig. 1) was elucidated on the basis of its spectroscopic properties (NMR and MS, see Experimental section). Key data to assess this structure were the quasi-molecular ion at *m/z* 491 and the presence of two quaternary carbons in the ¹³C NMR spectrum at 77.9 and 82.5 ppm, corresponding to the aminal carbon C-5 and the tertiary alcohol function C-3a, respectively.

The formation of the imidazolidinone **11** in the reaction medium was not completely unexpected. Oxazolidinones and imidazolidinones have already been found in the reaction of carbonyl compounds with proline and proline thioamides.^{4,8} Nevertheless, in the proline-catalyzed reactions these intermediates are difficult to detect, while in the catalysis with these prolinamides the imidazolidinone is an unstable compound but can be easily studied.

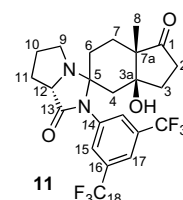
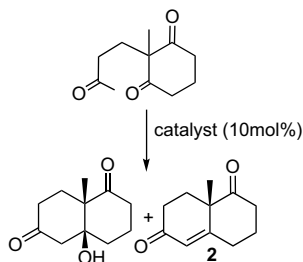


Figure 1. Proposed structure of the intermediate compound **11** in the synthesis of the Hajos–Wiechert ketone **1**, catalyzed by **6**.

Table 3

Enantiomeric excess obtained with prolinamide catalysts **4–8**, proline butyl ester **9**, and L-proline **10**, in the preparation of the Wieland–Miescher ketone **2** in chloroform at 20 °C at 1.0 M concentration of triketone in the presence of a 10 mol% catalyst



Entry	Catalyst	ee ^a (%)
1	4	94
2	5	87
3	6	96
4	7	92
5	8	–1
6	9	9
7	10	60

^a The enantiomeric excess of the Wieland–Miescher ketone **2** was determined by HPLC analysis.

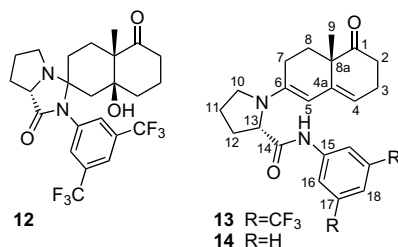


Figure 2. Intermediate compounds in the preparation of the Wieland–Miescher ketone **2** when catalyzed by aromatic prolinamides.

Cyclization of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclohexane-1,3-dione to yield the Wieland–Miescher ketone (**2**) with prolinamides **4–8** afforded different results. While many other catalysts, as the ones shown by Barbas,⁹ yielded only the aldol-type product, these prolinamides rendered the unsaturated ketone **2**, and the aldol intermediate cannot be easily detected in the ¹H NMR spectra. The reaction rate is still related to the acidity of the amide proton, but the enantiomeric excesses do not correlate clearly with this parameter (Table 3).

Reaction with the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl prolinamide **6**¹⁰ revealed an initial stage in its ¹H NMR spectrum in which the aldol imidazolidinone **12** was formed. Almost simultaneously, a compound **13** started to accumulate. HPLC–MS of an aliquot of this mixture afforded a peak with a quasi-molecular ion at *m/z* 487. The presence of olefinic signals (a singlet at 5.68 ppm and a triplet (*J*=4 Hz) at 5.17 ppm in ¹H NMR, and 99.5 ppm for the enamine CH in ¹³C NMR) suggested the structure shown in Figure 2 for compound **13**. While compound **12** disappeared from the reaction mixture after 6 h, the enamine **13** was still present 24 h later at 20% molar ratio.

Working under conditions similar to those described by Stork,¹¹ enamine **14** could be obtained in good yield.

3. Conclusion

Prolinamides are among the best catalysts for the Hajos–Parrish and Wieland–Miescher reactions. In these aldol cyclizations catalyzed by aromatic prolinamides, the phenyl ring should be activated

with electron withdrawing groups to improve the reaction rates and, in most cases, increase also the enantioselectivities. The behavior of triketones 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclopentane-1,3-dione and 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclohexane-1,3-dione is different: while cyclopentanedione forms preferentially the imidazolidinone, cyclohexanedione yields the enamine derivative. These enamine compounds can be useful building blocks in the synthesis of steroids and other natural products.

4. Experimental

4.1. General

IR spectra were recorded with a Nicolet IR100 spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at room temperature with Bruker WP-200-SY, Varian Mercury VS. 2000 or Bruker Advance DRX spectrometer in deuterated chloroform (unless otherwise stated). *J* values are reported in hertz and chemical shifts are reported in parts per million with the solvent signal as an internal standard. Mass spectra were recorded with an Applied Biosystems QSTAR XL or Waters ZQ 4000. Optical rotations were determined in a PERKIN ELMER digital polarimeter 341. Melting points were taken on a Stuart Scientific SM3P capillary apparatus. The enantiomeric ratio of products was determined by chiral HPLC analysis (Chiralpak[®] AD-H column, 150×4.6 mm, eluent *n*-hexane/ⁱPrOH, 80:20 v/v %).

4.2. L-Proline chlorhydrate acid chloride (**3**)

This compound was prepared according to the Fischer procedure.¹² Phosphorus pentachloride (38.0 g, 182 mmol) was suspended in chloroform (100 mL) under argon in an ice–salt bath. L-Proline (20.0 g, 173 mmol) was added to the reaction mixture in small portions, keeping the reaction temperature below 10 °C. After ca. 30 min, the crystalline solid was filtered under argon and dried under vacuum: 25.3 g (149 mmol), 86% yield. Compound **3** is stable under argon and at –20 °C for several months.

4.3. General procedure for the preparation of the prolinamide catalysts **4–8**

The appropriate amine (13 mmol) was dissolved in 30 mL of dry THF under argon atmosphere. L-Proline chlorhydrate acid chloride **3** (2.67 g, 15.7 mmol) was added and the mixture was stirred for a few minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC and more proline chlorhydrate acid chloride could be added if necessary. When the reaction was finished, a small amount of H₂O (5 mL) was added to hydrolyze the excess of acid chloride **3**. THF was then removed under reduced pressure, the residue dissolved in ethyl acetate, and washed with saturated sodium carbonate solution. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to dryness. Column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/methanol) gave the desired prolinamides.

Prolinamides **4** and **5** are known and their physical and spectroscopic properties are consistent with literature.⁷¹

4.4. (S)-N-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxamide (**6**)

Pale yellow oil, yield 68%. [α]_D²⁵ –37.52 (*c* 1.33, CHCl₃); ¹H NMR: δ 1.74–1.81 (m, 2H), 2.01–2.14 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.95–3.2 (m, 2H), 3.90 (dd, *J*₁=9 Hz, *J*₂=3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 10.13 (s, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR: δ 26.5, 30.9, 47.6, 61.2, 117.3, 119.1, 126.1, 132.1, 139.4, 174.3 ppm; IR (ν): 1625, 1696, 2922, 3247 cm^{–1}; ESIHRMS calcd for C₁₃H₁₃N₂O₆ [M+H]⁺: 327.0927, found: 327.0904.

4.5. (S)-N-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxamide (7)

White solid, yield 76%; mp: 130–131 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –30.18 (c 1.12, EtOH); $^1\text{H NMR}$: δ 1.73–1.80 (m, 2H), 1.90–2.30 (m, 2H), 2.90–3.10 (m, 2H), 3.85–3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 2H) ppm; IR (ν): 1462, 1586, 1729, 2854, 2924 cm^{-1} ; ESIHRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.1288, found: 307.1284.

4.6. (S)-N-Methyl-N-phenyl-pyrrolidine-2-carboxamide (8)

White solid, yield 83%; mp: 96–98 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –37.80 (c 1.29, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 1.52–1.68 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.80–3.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.46–3.60 (m, 1H), 7.19 (dd, $J_1=6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 2H), 7.35–7.43 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: δ 26.9, 31.8, 38.0, 48.0, 58.8, 127.9 ($\times 2$), 128.3, 129.9 ($\times 2$), 143.3, 174.6 ppm; ESIHRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.1335, found: 205.1323.

4.7. Preparation of L-proline-n-butyl ester (9)

L-Proline (5 g, 43.4 mmol), thionyl chloride (5 mL, 68 mmol), and n-butanol (50 mL) were refluxed together for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was extracted with ethyl acetate (50 mL) and added to aqueous sodium carbonate (10% w/v, 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and the organic solvent was evaporated to dryness to afford butyl ester **9** as an oily compound (85% yield). $[\alpha]_D^{25}$ –37.86 (c 1.38, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.29–1.40 (m, 2H), 1.56–1.89 (m, 5H), 2.03–2.20 (m, 1H), 2.81–2.92 (m, 1H), 3.02–3.11 (m, 1H), 3.71 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=5.8$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=6.7$ Hz, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: δ 13.9, 19.3, 25.7, 30.5, 30.9, 47.3, 60.0, 64.9, 175.8 ppm; IR (ν): 1469, 1677, 1742, 2858, 2917 cm^{-1} ; ESIHRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 172.1332, found: 172.1326.

4.8. Preparation of imidazolidinone 11

2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclopentane-1,3-dione (224 mg, 1.23 mmol) was dissolved in 0.4 mL of CDCl_3 and mixed with 393 mg (1.20 mmol) of the prolinamide catalyst **6**. The reaction mixture was transferred to an NMR tube and allowed to react at 0 °C. After 2 h, the $^1\text{H NMR}$ spectrum recorded displayed the presence of the imidazolidinone **11** in 76% yield, according to the integration of the NMR signals. $^1\text{H NMR}$: δ 0.95 (s, 3H, H-8), 1.50–2.50 (m, 14H), 3.10 (m, 2H, H-9), 4.10 (dd, 1H, H-12), 7.43 (s, 2H, H-15), 8.06 (s, 1H, H-17) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: δ 19.0 (C-8), 24.9 (C-7), 25.4 (C-10), 28.9 (C-6), 29.2 (C-3), 30.6 (C-2), 33.4 (C-11), 42.8 (C-4), 47.1 (C-9), 52.3 (C-7a), 63.2 (C-12), 77.9 (C-3a), 82.5 (C-5), 122.0 (C-17), 122.7 (C-18, q, $J=275$ Hz), 129.8 (C-15), 132.8 (C-16, q, $J=35$ Hz), 137.2 (C-14), 176.3 (C-13), 217.8 (C-1); ESI-MS m/z 491.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.9. (S)-N-Phenyl-pyrrolidine-2-carboxamide (15)

Freshly distilled aniline (11.8 mL, 129.4 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) under argon atmosphere and in an ice–salt bath. Compound **3** (11 g, 64.7 mmol) was added in small portions and the progress of the reaction was monitored by TLC. Once the reaction was finished, it was poured into 100 mL of water, Na_2CO_3 (20 g, 188 mmol) was added, and stirred. Steam distillation and cooling afforded, after filtration, the pure compound **15** in 81% yield as a white solid. Prolinamide **15** is a known compound and its physical and spectroscopic properties are consistent with literature.^{7j}

4.10. Preparation of enamine 14

2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclohexane-1,3-dione (530 mg, 2.7 mmol) and aniline prolinamide **15** (513 mg, 2.7 mmol) were

dissolved in toluene (5 mL) and allowed to react at 40 °C and 20 mmHg for 2 h. Additional toluene portions were added under argon atmosphere when the reaction mixture turned viscous. Diethyl ether (20 mL) was then added and the mixture was cooled to –80 °C. The precipitate of the product was filtered under argon (crystals melted before reaching room temperature and decomposed in the presence of oxygen) and dried under vacuum (0.1 mmHg, 100 °C, 3 h) to obtain the enamine **14** (600 mg, 65% yield). $[\alpha]_D^{25}$ –124 (c 0.62, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$: δ 1.20 (s, 3H, H-9), 2.74–1.58 (m, 12H), 3.20 (q, $J=9.6$ Hz, 1H, H-10), 3.58 (t, $J=9$ Hz, 1H, H-10), 4.07 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H, H-13), 5.05 (s, 1H, H-5), 5.34 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H-4), 7.10 (t, $J=8$ Hz, 1H, H-18), 7.29 (t, $J=8$ Hz, 2H, H-17), 7.48 (d, $J=8$ Hz, 2H, H-16), 8.16 (s, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$: δ 22.2 (C-9), 23.9 (C-3, C-11), 28.9 (C-12), 31.3 (C-8), 35.7 (C-2), 44.8 (C-8a), 49.1 (C-10), 63.6 (C-13), 99.9 (C-5), 115.6 (C-4), 119.8 (C-18), 124.4 (C-17), 128.9 (C-16), 137.3 (C-4a), 139.5 (C-15), 142.3 (C-6), 172.1 (C-14), 215.4 (C-1); IR (ν): 694, 1716, 2923, 3285 cm^{-1} ; ESIHRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.2067, found: 351.2054.

Acknowledgements

We wish to thank Prof. Francisco Bermejo for fruitful discussions, Anna Lithgow for the 400 MHz spectra, and the Spanish Dirección General de Investigación, Ciencia y Tecnología (DGICYT) (CTQ-2005-074007BQU).

Supplementary data

$^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, 2D NMR (COSY, HMQC, HMBC), and HRMS spectra of enamine **14** are provided. HRMS of prolinamides **6–8** and butyl ester **9** are also included. Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at doi:10.1016/j.tet.2009.04.050.

References and notes

- (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, 1971; (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. German Patent DE 2014757, 1971; (c) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
- (a) Nising, C. F.; Braese, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9389; (b) Kennedy, J. W. J.; Vietrich, S.; Weinmann, H.; Brittain, D. E. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5151; (c) Katona, B. W.; Rath, N. P.; Anant, S.; Stenson, W. F.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 9298; (d) Jastrzebska, I.; Scaglione, J. B.; Dekoster, N. P.; Rath, N. P.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 4837; (e) Chochrek, P.; Wicha, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2551; (f) Buchschacher, P.; Furst, A.; Gutzwiller, J. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, NY, 1990; Vol. VII, p 368.
- (a) Ramachary, D. B.; Kishor, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5056; (b) Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3190; (c) Kanger, T.; Kriis, K.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A. M.; Pehk, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5168.
- Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.
- (a) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294; (b) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766; (c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- (a) Dale, J. *Stereochemistry and Conformational Analysis*; Chemie: Weinheim, 1978; (b) Fausto, R.; Batista de Carvalho, A. E.; Teixeira-Dias, J. J. C.; Ramos, M. N. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1989**, *85*, 1945.
- (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467; (b) Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402; (c) Li, X.-J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Synlett* **2008**, 1255; (d) Guillena, G.; Najera, C.; Vióquez, S. F. *Synlett* **2008**, 3031; (e) Gryko, D.; Saletta, W. *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2148; (f) Ma, G.-N.; Zhang, Y.-P.; Shi, M. *Synthesis* **2007**, *2*, 197; (g) Sathapornvavajana, S.; Villaivan, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10253; (h) Chen, J.-R.; Lu, H.-H.; Cheng, L.; Wan, J.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543; (i) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *PNAS* **2004**, *101*, 5755; (j) Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *6*, 739.
- (a) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *PNAS* **2004**, *101*, 5839; (b) Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100; (c) Gryko, D.; Lipinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864; (d) Isart, C.; Burés, J.; Villarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414.

9. Bui, T.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
10. Catalyst **6** (209 mg, 0.64 mmol) was added to 0.64 mL of a 1 M solution of 2-methyl-2-(3-oxobutyl)-cyclohexane-1,3-dione in CDCl₃ in an NMR tube and allowed to react at 20 °C.
11. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
12. (a) Fischer, E. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 2914; (b) *Methoden der Organische Chemie*; Houben-Weyl, Ed.; George Thieme: Stuttgart, 1958; Band XI/2, p 358.

Imidazolidinone intermediates in prolinamide-catalyzed aldol reactions†

Ángel L. Fuentes de Arriba,^a Luis Simón,^b César Raposo,^c Victoria Alcázar,^d Francisca Sanz,^e Francisco M. Muñiz^a and Joaquín R. Morán^{*a}

Received 14th December 2009, Accepted 23rd April 2010

First published as an Advance Article on the web 12th May 2010

DOI: 10.1039/b926284a

The reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by aniline prolinamide **1** was studied in depth. Working in different solvents with equimolar amounts of reagents and monitoring the reaction by ¹H NMR, we detected and identified several imidazolidinones, such as those of the acetone **4**, the aldol products **5a** and **5b**, and aldehydes **10a** and **10b**. According to our results, these compounds could influence the reaction rate and diminish product enantioselectivity. Furthermore, acetone imidazolidinone **4** was seen to react with 4-nitrobenzaldehyde to furnish the aldol product **3**. This reaction can be catalyzed by different nucleophiles and acids. In fact, strong acids such as camphorsulfonic or trifluoroacetic acid, convert imidazolidinones into iminium salts and afford more enantioselective aldol reactions when different aromatic prolinamides are used. Enantiomeric excesses of ca. 82% are reached.

Introduction

In recent years aldol reactions catalyzed by prolinamides have attracted a great deal of interest owing to the possibility of achieving high enantiomeric ratio inductions.¹ Moreover, prolinamides are assumed to overcome some of the drawbacks of proline, such as:

1. limited solubility in apolar organic solvents;
2. the low concentration of the basic amine necessary to generate the enamine intermediate (in solution, most of the proline is present in the zwitterionic form);
3. the geometric requirements for the protonation of the reactive intermediate from the *syn* carboxylic acid, while *anti* carboxylic acids are more stable.

Custom-made catalysts, based on prolinamides, can be readily synthesized using different amines. This explains the interest in the use of prolinamides as organocatalysts.² Although in many cases the yields and enantiomeric excesses obtained are impressive,³ different results have been reported for the same aldol reaction catalyzed by the same prolinamide. As an illustrative example, the aldol reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by the prolinamides **1**⁴ and **2**,^{5a} yielded disparate results as shown in Table 1.

^aDepartamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, E-37008, Salamanca, Spain. E-mail: romoran@usal.es; Fax: +34 923294574; Tel: +34 923294481

^bDepartamento de Ingeniería Química, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

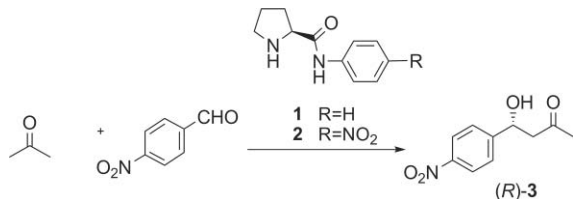
^cServicio de Espectrometría de Masas, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

^dDepartamento de Ingeniería Química Industrial y Medio Ambiente, Universidad Politécnica de Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, E-28006, Madrid, Spain

^eServicio de Rayos X, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, ¹H and ¹³C NMR spectra of the catalyzed reaction mixtures at different times, spectroscopic NMR data for the new compounds, graphic for competitive titration and CIF files of imidazolidinones **4**, **10a** and **10b**. CCDC reference numbers 741181–741183. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b926284a

Table 1 Reported results for the aldol reaction of 4-nitrobenzaldehyde with acetone catalyzed by prolinamides **1** and **2** (20 mol% of the catalyst)



Entry	Catalyst	Yield (%)	ee (%)
1 ^a	1	88	8
2 ^b	1	87	15
3 ^c	1	88	37
4 ^d	1	68	71
5 ^e	2	80	39
6 ^a	2	80	54
7 ^d	2	76	72

^a The reaction of aldehyde (0.3 mmol, 1 equiv) with acetone (6.0 mmol, 20 equiv) was run in HMPA/H₂O in the presence of catalyst (0.06 mmol, 0.2 equiv).^{5 b} 4-Nitrobenzaldehyde (2 mmol, 1 equiv), acetone (40 mmol, 20 equiv) in H₂O using 1-HBr (0.4 mmol, 0.2 equiv).⁶
^c 4-Nitrobenzaldehyde (0.5 mmol, 0.5 M) in neat acetone and catalyst (0.1 mmol, 0.1 M).^{3a} ^d The reaction was run in DMF with 4-nitrobenzaldehyde (0.66 mmol, 1 equiv), catalyst (0.13 mmol, 0.2 equiv), acetone (13.2 mmol, 20 equiv) and TFA (0.066 mmol, 0.1 equiv).⁷

The mechanism of these reactions is assumed to be similar to that proposed by Houk for proline catalysis,⁸ in which a Zimmerman–Traxler intermediate generates the enantioselectivity. Nevertheless, the details of the process are not fully known.⁹ One of the main points of discussion is the role of oxazolidinones (in proline catalysis)¹⁰ or imidazolidinones (when prolinamides are used)^{2k–m} in these reactions.

Prolinamides have proven to be satisfactory catalysts in intramolecular aldol additions,¹¹ and recently we have found imidazolidinones as intermediates in these processes.¹² In this paper, we study the possible relevance of imidazolidinones in intermolecular aldol reactions. We start with the model aldol reaction¹³ between

acetone and 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by the readily available aniline prolinamide **1** in neat acetone where the large excess of acetone favored the aldol addition product. As has been shown in the literature, this reaction is very sensitive to solvent changes; so we turn our attention to other solvents as chloroform and methanol and finally we evaluate the role of imidazolidinones in enantioselectivity.

Results and discussion

Deuteroacetone as solvent

As a starting point for this study, the concentrations of aldehyde and prolinamide were set to the same value, 1.0 M.

Five minutes after dissolving 4-nitrobenzaldehyde and prolinamide **1** in neat deuteroacetone, a new compound was detected in the ^1H NMR spectrum. Its signals (methyl groups at 1.31 and 1.45 ppm) could be assigned to the acetone imidazolidinone **4** (yield > 95%) similar to the thioimidazolidinones previously reported.^{2k-m}

The structure of this compound was confirmed by an X-ray diffraction study (Fig. 1).¹⁴ As prolinamide **1** has been synthesized starting from enantiopure L-proline (*S* en C2), the absolute stereochemistry of imidazolidinone **4** could be established. The most interesting feature is the almost 90° dihedral angle which the phenyl aniline ring forms with the proline carbonyl group, showing that this is a strained compound with a large loss of conjugation energy. The same characteristic can be observed in solution, as revealed by the ^1H NMR chemical shifts, since the aniline *ortho* protons are strongly shielded with respect to the same protons in the prolinamide (from 7.69 ppm in prolinamide **1** to 7.12 ppm in the imidazolidinone **4**, ESI†).

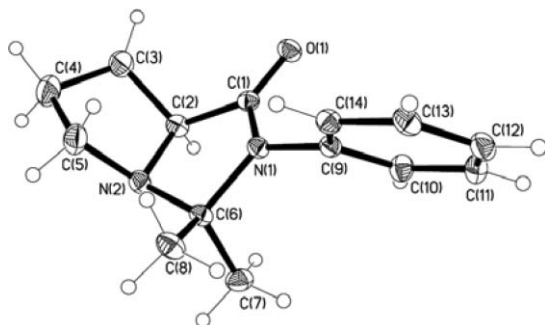
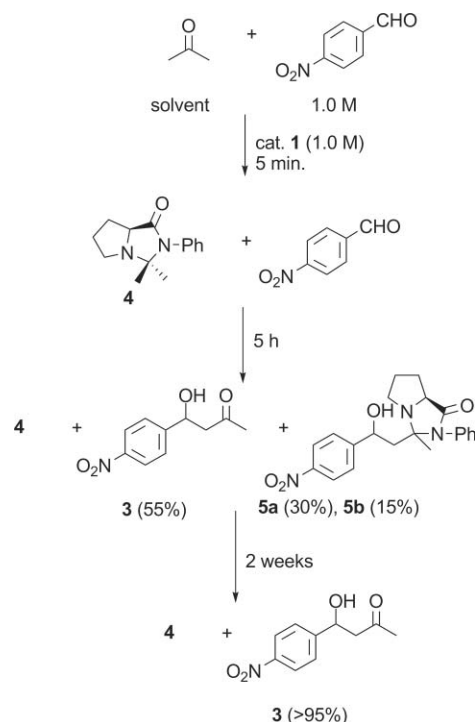


Fig. 1 ORTEP diagram of the acetone imidazolidinone **4**. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

After 5 h, the reaction in acetone was almost complete, since only a very small amount of the aldehyde was detected in the ^1H NMR spectrum (see the ESI†). The other reaction products were the expected aldol **3** (55% yield respect to the initial aldehyde), the acetone imidazolidinone **4**, and two new imidazolidinones, **5a** and **5b** (at a proportion of 2 : 1, 30% and 15% yield respectively, according to ^1H NMR integration), which corresponded to two different stereoisomers of the aldol imidazolidinones (Scheme 1).

A study of the evolution of the reaction over time revealed that the minor aldol imidazolidinone **5b** was transcarbonylated faster than the major **5a** (see the ESI†). After two weeks, these two imidazolidinones **5a** and **5b** had disappeared from the solution,



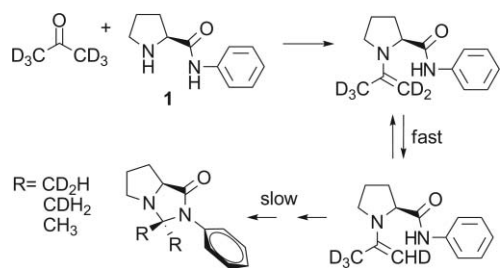
Scheme 1 Evolution of the reaction between acetone (solvent) and 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by prolinamide **1**.

and only the mixture of aldol **3** (yield > 95%) and acetone imidazolidinone **4** was detected in the spectrum.

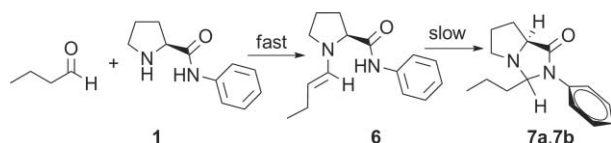
The structure of imidazolidinones **5a** and **5b** was established from their NMR spectra and a tentative assignment of all their signals was accomplished (see the ESI†). Both compounds showed the aminal carbons at 82.1 and 82.8 ppm. Comparison of the ^{13}C chemical shifts of the methyl groups of **5a** (19.7 ppm) and **5b** (22.1 ppm) with those of imidazolidinone **4** (*endo* methyl group at 23.7 ppm; *exo* methyl group at 28.4 ppm) unambiguously assigned through bidimensional correlations, showed that only the *exo* methyl group supported aldol addition.

Since the acetone imidazolidinone was the first reaction product in neat acetone, it was thought to be of interest to study this compound. The generation of imidazolidinone **4** in deuteroacetone (deuteration degree 99.8%) should yield a compound with a high degree of deuteration in the methyl groups; however, at the beginning of the reaction the deuteriums of the imidazolidinone methyl groups were replaced by the protons originally standing in the prolinamide NH groups. After 45 min, it was possible to estimate a 1.3–1.4 average degree of exchange (almost the statistical amount between 2 CH_3 groups and H_2O). This was reduced to 0.2 after two weeks. From the shape of the methyl signals in the ^1H NMR spectrum (see the ESI†) it was possible to deduce a total proton scramble in both methyl groups. This is consistent with a mechanism in which enamines would be generated, as shown in Scheme 2.

The above-formulated hypothesis was also supported by the results concerning the reaction of butyraldehyde and prolinamide **1** in CDCl_3 . The initial product observed in the ^1H NMR was the enamine **6** (Scheme 3). Cyclization to the imidazolidinones **7a** and **7b** was the slowest process (see the ESI†). Nevertheless, these were the most stable compounds and they accumulated in the reaction



Scheme 2 Formation of imidazolidinones **4** (with different degrees of deuteration) in deuterioacetone.



Scheme 3 Reaction of the prolinamide **1** (0.1 M) with n-butyraldehyde (0.1 M) in deuteriochloroform.

mixture. Only the most stable imidazolidinone **7b**, with the propyl group in the *exo* position, was isolated after equilibration in hot acetic acid.

Gryko and Lipinski^{21,m} reported that the use of thioimidazolidinone as catalyst instead of prolinthioamide affords slower reactions and lower enantioselectivities. In our hands, this was also the case. The purified imidazolidinone **4** reacted very slowly with 4-nitrobenzaldehyde, as shown in Fig. 2.

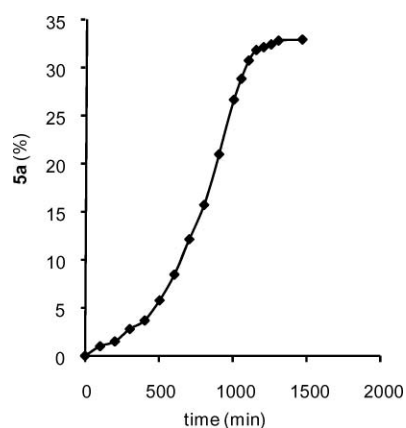


Fig. 2 Generation of aldol **5a** in the reaction of the imidazolidinone **4** (1.0 M) with 4-nitrobenzaldehyde (1.0 M) in CD_3COCD_3 at 20 °C.

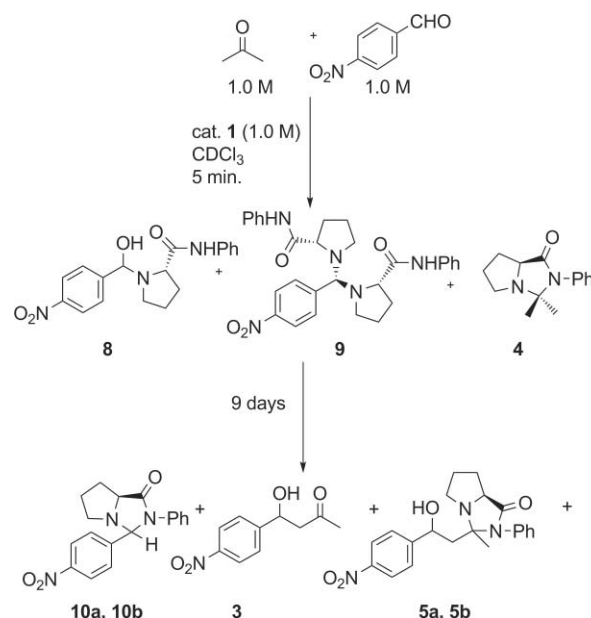
Scrutiny of the kinetics suggested that, as in other similar processes,^{10e,15} the reaction is autocatalytic, and a good reason for this could be the presence of a hydroxyl group in the aldol. Indeed, water was also able to catalyze the aldol reaction of the imidazolidinone **4** with 4-nitrobenzaldehyde, and this might explain the previous observations of Gryko and Saletra.²ⁿ Other nucleophiles such as dodecanethiol, imidazole or methanol also showed catalytic activity (Table 2).¹⁶ Acids such as phenol (entry 6) or 4-nitrophenol (entry 2) catalyzed the aldol reaction in deuterioacetone too.

Table 2 Exploration of several catalysts (0.5 M) for the aldol reaction between acetone imidazolidinone **4** (1.0 M) and 4-nitrobenzaldehyde (1.0 M) in deuterioacetone

Entry	Catalyst	$t_{1/2}/\text{min}$
1	None	700
2	4-Nitrophenol	2
3	Decanoic acid	8
4	Imidazole	28
5	Dodecanethiol	31
6	Phenol	46
7	H_2O	260

Deuteriochloroform as solvent

When the aldol reaction was run in deuteriochloroform with equimolar concentrations of 4-nitrobenzaldehyde, acetone and prolinamide (1.0 M), ¹H NMR analysis revealed the presence of several compounds, some of them different from the intermediates previously detected for the reaction in neat acetone. (Scheme 4).



Scheme 4 Evolution of the reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde in CDCl_3 catalyzed by aniline prolinamide **1**.

After five minutes, together with the absorptions from the aldehyde, acetone and prolinamide, the ¹H NMR spectrum (see the ESI⁺) displayed signals that suggested the presence of the following compounds: the addition product **8** of the prolinamide to the aldehyde (singlets at 5.42 and 5.44 ppm, corresponding to both stereoisomers), the 4-nitrobenzaldehyde aminal **9** (singlet at 4.52 ppm) and the acetone imidazolidinone **4** (methyl groups at 1.23 and 1.40 ppm). After nine days, the recorded spectrum no longer showed the initial aldehyde adducts (**8** and **9**); instead, the aldehyde imidazolidinones (56%) **10a** and **10b** (6.34 ppm and 5.72 ppm, respectively) and the acetone imidazolidinone **4** (4.05 ppm, 30%) were the main products as established by integration of the NMR signals.

Other signals in the ¹H NMR spectrum (14%) could be assigned to the expected aldol products (**3**, 5.1 ppm) and to a structure that might correspond to the imidazolidinones of these

aldols (**5a**, 4.87 ppm; **5b**, 5.13 ppm). Acetone and traces of 4-nitrobenzaldehyde were also present (Scheme 4).

While aldehyde adducts **8** and **9** were difficult to isolate owing to their instability, it was possible to obtain the aldehyde imidazolidinones **10a** and **10b**. These compounds could be prepared from 4-nitrobenzaldehyde and prolinamide **1** in deuteriochloroform as solvent. However, this reaction was sluggish (as already shown). Finally, after nine days a mixture of imidazolidinones (5 : 1 according to the ^1H NMR integration signals of singlets at 6.34 ppm and 5.72 ppm respectively) was obtained. It was possible to purify the major compound **10a** by crystallization (CH_2Cl_2 –hexane). X-Ray diffraction¹⁷ revealed a structure with the nitrophenyl group in the *endo* position. The absolute stereochemistry at C2 (*S*) and C6 (*S*) could be unambiguously assigned as configuration at C2 is already known from the synthesis. Its ^1H NMR spectrum (see the ESI†) showed a strong shielding in the proline 5-H protons (0.6 ppm upfield), consistent with a structure in which the nitrophenyl ring occupies an *endo* position, as shown in Fig. 3.

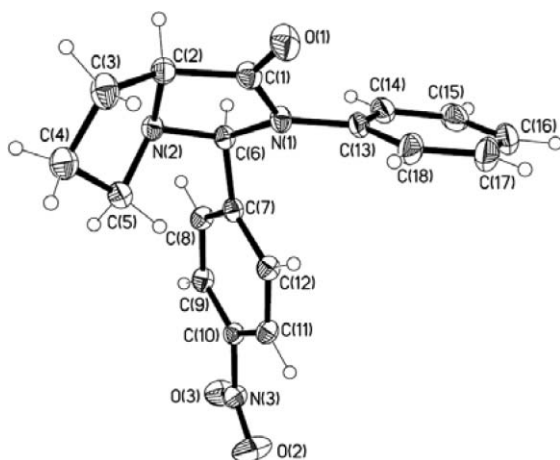


Fig. 3 ORTEP diagram of the imidazolidinone **10a**. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Since the isomer with the nitrophenyl ring in the *exo* position should be more stable, equilibration of the isomers was carried out in hot acetic acid, to yield essentially compound **10b**. X-Ray diffraction indeed revealed an *exo* nitrophenyl group in this structure (Fig. 4).¹⁸ As in the case of compound **10a**, absolute configurations at C2 (*S*) and C6 (*R*) could be unequivocally established.

An explanation of the formation of the initial kinetic aldehyde imidazolidinone is shown in Scheme 5; cyclization from the most stable iminium salt yielded the most hindered imidazolidinone **10a**. Harsher conditions were needed to obtain imidazolidinone **10b** since it is produced from a less stable iminium salt.

Deuteromethanol as solvent

Since alcohols are good catalysts for imidazolidinone aldol additions, the reaction was also tested in deuteromethanol. Two observations regarding this process were of interest. The first was that the reaction with the aldehyde led to an equilibrium, as shown in Scheme 6.

Indeed, when the aldol **3** (1.0 M) was reacted with prolinamide **1** (1.0 M) in deuteriochloroform a similar mixture of products was

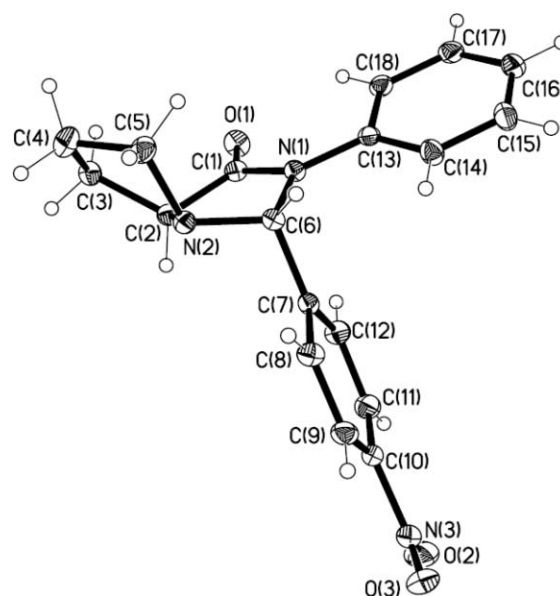
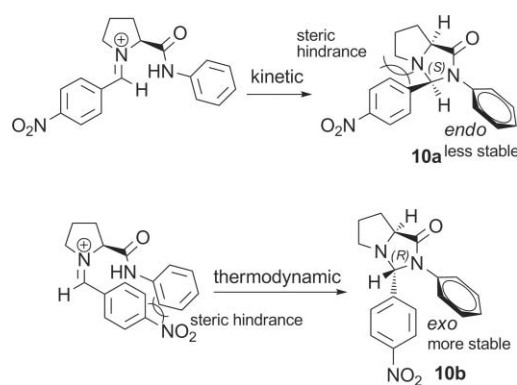
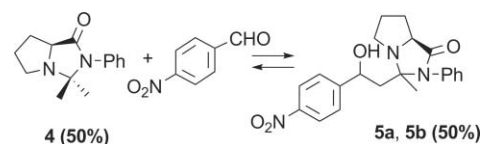


Fig. 4 ORTEP diagram of the imidazolidinone **10b**. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.



Scheme 5 Possible explanation for the formation of aldehyde imidazolidinones **10a** and **10b**.

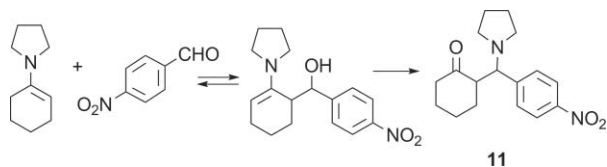


Scheme 6 Reaction between acetone imidazolidinone **4** (0.5 M) and 4-nitrobenzaldehyde (0.5 M) in deuteromethanol after 14 h.

obtained, because of the occurrence of a retroaldol reaction. The acetone imidazolidinone **4**, aldehyde imidazolidinones **10a** and **10b**, the aldol imidazolidinone **5a** and even 4-nitrobenzaldehyde and acetone were detected (see the ESI†).

Taking into account the small driving force of aldol reactions, this result is not surprising. In fact, when cyclohexanone enamine was reacted with 4-nitrobenzaldehyde after initial addition the reaction stopped. Other processes took over; in our hands, the final product was the Mannich compound **11** (see Scheme 7 and the ESI†).

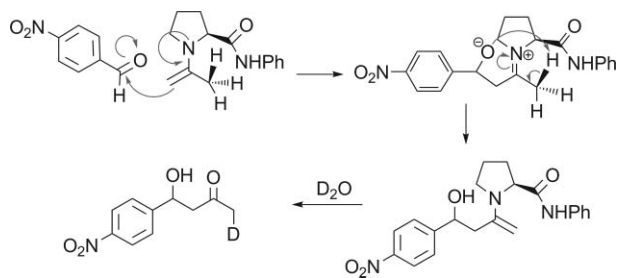
This lack of driving force, even with a very reactive compound such as 4-nitrobenzaldehyde, explains the limited use of these reactions until recently; for example, in the enamine reviews



Scheme 7 Reaction of the pyrrolidine cyclohexanone enamine (0.16 M) and 4-nitrobenzaldehyde (0.16 M) in deuteriochloroform.

from Hickmott¹⁹ there are no references to reactions of enamines with aldehydes. The current successful results reported in the literature^{2,3} correspond to catalytic amounts of prolinamides in which the enamines are always hydrolyzed or undergo transcarbonylation after the aldol addition to the corresponding carbonyl compounds.

The other interesting feature of the reaction of the imidazolidinone **4** (0.5 M) and 4-nitrobenzaldehyde (0.5 M) in deuteromethanol was the deuteration exchange. A large amount of deuteration exchange arose in the imidazolidinone methyl group after the aldol addition, as judged from the shape and integral of its NMR signal, while a small degree of deuteration was observed in the methylene group. This suggests that the reaction yields the enamine in the α' -carbon, as shown in Scheme 8, which might indicate a concerted ene-like mechanism. In this mechanism, the role of the prolinamide NH is limited to setting a strong H-bond with the aldehyde carbonyl group, which stabilizes the transition state.



Scheme 8 A possible ene-like mechanism for aldol reaction catalyzed by prolinamides.

Influence of imidazolidinones in enantioselectivity

As shown in the introduction, the reaction of acetone with 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by aniline prolinamide **1** has been reported to yield very different enantiomeric excesses. (Table 1, entries 1–4).

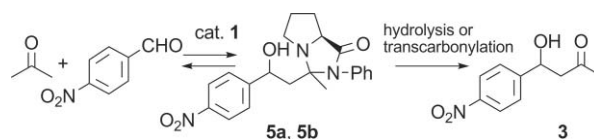
In our hands, the enantioselectivity could be even lower (Table 3, entry 1). When the aldol reaction was conducted in neat deuterioacetone with aldehyde (0.68 M) and 10 mol% of catalyst **1**, an enantiomeric excess as low as 10% was obtained. The formation of the aldol imidazolidinones **5a** and **5b** as reaction intermediates could explain these poor results. Their presence in the solution, as revealed in the ¹H NMR spectra, shows a rate-limiting transcarbonylation of the compounds. Hence the initial aldol addition products, which should be generated with good chiral assistance, can revert back to reagents. Therefore, part of the enantioselectivity of the products being lost (Scheme 9).

We have observed that the addition of trifluoroacetic acid (TFA) can overcome this drawback, since with TFA as an additive

Table 3 Enantiomeric excesses for the aldol reaction catalyzed by prolinamides either in neutral form or as their trifluoroacetate salts

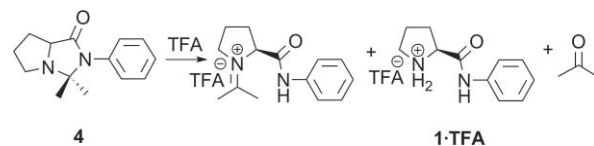
Entry	Catalyst	Time/h	Yield (%)	ee (%) ^a
1	1 ^b	70	21	10
2	1 ·TFA	5	21	61
3	12 ^c	12	31	2
4	12 ·TFA	11	35	65
5	13 ^d	2	>99	60
6	13 ·TFA	7	72	82
7	14 ^e	67	95	13
8	14 ·TFA	43	66	80
9	15 ^f	5	93	32
10	15 ·TFA	126	24	16
11	16 ^g	3	86	28
12	16 ·TFA	47	18	2

^a Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC. ^b For reported results for the same catalyst see ref. 3a and 6. ^c For reported results for the same catalyst see ref. 12^d. For reported results for the same catalyst see ref. 5. ^e For reported results for the same catalyst see ref. 7. ^f For reported results for the same catalyst see ref. 13^f. ^g For reported results for the same catalyst see ref. 3a.



Scheme 9 Aldol imidazolidinones as intermediates in the reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by prolinamide **1**.

imidazolidinones were not accumulated. Instead, the protonated prolinamides and iminium salts are identified in the NMR spectra, as shown by Gryko *et al.*^{2k} (Scheme 10).



Scheme 10 Iminium salt and protonated prolinamide generated from imidazolidinone **4** in the presence of TFA.

We suggest that the explanation for the lack of imidazolidinones under acidic conditions is their surprisingly low pK_a . After the addition of camphorsulfonic acid to a mixture of prolinamide **1** and its acetone imidazolidinone **4** in deuteriochloroform we observed protonation only in the prolinamide **1** nitrogen. After

this compound had been completely protonated, the subsequent protonation of the imidazolidinone **4** took place (see the ESI[†]).

Other ¹H NMR competitive titrations between the imidazolidinone and pyridine afforded similar p*K*_a values (p*K*_apyridine/p*K*_aimidazolidinone **4** = 1.34), while in chloroform the prolinamide had almost the same p*K*_a as imidazole.

When the prolinamide was used as its trifluoroacetate salt (**1**·TFA), the enantiomeric excess was increased up to ee = 61% (Table 3, entry 2), in agreement with the absence of imidazolidinones as the rate-limiting step. Other aromatic prolinamides (**12**, **13** and **14**) showed a similar behaviour (Table 3, entries 3–8).

Bis(trifluoromethylaniline)prolinamide **12** behaved like prolinamide **1**, while trinitroanilineprolinamide **13** afforded up to 82% enantiomeric excess (Table 3, entry 6). Pentafluoroanilineprolinamide **14** yielded the most remarkable effect, changing from only 13% ee for the neutral prolinamide to 80% ee in the presence of TFA (Table 3, entries 7 and 8). However, when non-aromatic prolinamides were used the situation was more complex. The presence of TFA was detrimental to both the enantioselectivity and conversion (Table 3, entries 9–12) affording nearly racemic aldol **3** when the reaction was catalyzed for prolinamide **16** as its trifluoroacetate salt. (Table 3, entry 12).

Conclusions

In summary, we have shown that imidazolidinones can be formed from aniline prolinamide **1** and all the carbonyl compounds present in the reaction medium during the aldol addition. Aldol imidazolidinones influence the reaction enantioselectivity explaining the different results reported in the literature. Under neutral conditions, imidazolidinone hydrolysis is at least partially rate-limiting, and the enantiomeric excesses are reduced. In contrast, under acidic conditions the low basicity of imidazolidinones prevents their formation and enantioselectivity is enhanced.

Acetone imidazolidinone and both aldehyde imidazolidinones have been isolated and their X-ray structures have been obtained.

Experimental

(*S*)-3,3-Dimethyl-2-phenyl-hexahydropyrrolo[1,2-*e*]imidazol-1-one (**4**)

Prolinamide **1** (1.27 g, 6.68 mmol) was dissolved in acetone (10 cm³) and either anhydrous Na₂SO₄ or K₂CO₃ (1 g) was added. The mixture was stirred for 12 h at room temperature and then filtered to remove the salts. Then, the acetone was evaporated to afford the crude product which was purified by recrystallization from acetone (1.13 g, 73.5%), mp 89–92 °C; [α]_D²⁵ +46 (*c* 0.98 in CHCl₃). (Found: C, 73.10; H, 7.75; N, 11.98. C₁₄H₁₈N₂O requires C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16); *v*_{max}(film cm⁻¹) 3059, 1690, 1378 and 717; δ_H(400 MHz, CD₃COCD₃) 1.72 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.13 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.48 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.35 (1H, t, *J* 7.6), 4.36 (1H, dd, *J* 4.6 and 9.6), 7.60 (2H, d, *J* 8), 7.72 (1H, t, *J* 8), 7.82 (2H, t, *J* 8); δ_C(100 MHz, CD₃COCD₃) 23.7, 25.9, 26.5, 28.4, 49.1, 63.9, 81.1, 127.9, 138.2 and 176.1; HRMS calcd for C₁₄H₁₈N₂O + Na requires 253.1311, found 253.1316.

(3*S*,7*aS*)-3-(4-Nitrophenyl)-2-phenylhexahydropyrrolo[1,2-*e*]imidazol-1-one (**10a**)

4-Nitrobenzaldehyde (72 mg, 0.48 mmol) and aniline prolinamide **1** (94.7 mg, 0.50 mmol) were dissolved in CDCl₃ (0.5 cm³). The reaction was monitored by ¹H NMR. After nine days, the solvent was evaporated off under reduced pressure and the crude product was recrystallized from CH₂Cl₂/undecane, mp 71–72 °C; [α]_D²⁵ +16.9 (*c* 0.95 in CHCl₃); (Found: C, 55.64; H, 4.68; N, 10.30. C₁₈H₁₇N₃O₃·CH₂Cl₂ requires C, 55.89; H, 4.69; N, 10.29); *v*_{max}(film cm⁻¹) 1703, 1599, 1346 and 729; δ_H(200 MHz, CDCl₃) 1.79 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.40 (1H, m), 4.03 (1H, dd, *J* 3.4 and 8.4), 6.45 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.28 (4H, m), 7.45 (2H, d, *J* 8.8), 8.14 (2H, d, *J* 8.8); δ_C(50 MHz, CDCl₃) 25.1, 27.2, 49.2, 65.9, 78.2, 122.2, 124.0, 125.7, 129.2, 129.6, 137.2, 141.9, 148.3 and 176.7; HRMS calcd for C₁₈H₁₇N₃O₃ + Na requires 346.1168, found 346.1146.

(3*R*,7*aS*)-3-(4-Nitrophenyl)-2-phenylhexahydropyrrolo[1,2-*e*]imidazol-1-one (**10b**)

4-Nitrobenzaldehyde (0.42 g, 2.78 mmol) and aniline prolinamide **1** (0.52 g, 2.74 mmol) were dissolved in glacial acetic acid (1 cm³) and heated at 75–80 °C for three hours. The reaction mixture was then treated with an aqueous solution of sodium carbonate (4%) and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated off to yield a crude compound that was purified by recrystallization (CH₂Cl₂/undecane) to afford compound **10b** as a white solid (0.84 g, 95%), mp 159–161 °C; [α]_D²⁵ –19.2 (*c* 1.2 in CHCl₃); (Found: C, 66.57; H, 5.33; N, 12.96. C₁₈H₁₇N₃O₃ requires C, 66.86; H, 5.30; N, 13.00); *v*_{max}(film cm⁻¹) 3072, 1696, 1339, 827 and 762; δ_H(200 MHz, CDCl₃) 1.92 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.99 (1H, t, *J* 6.8), 5.77 (1H, s), 7.13 (1H, t, *J* 6.6), 7.29 (2H, t, *J* 6.6), 7.44 (2H, t, *J* 6.6), 7.47 (2H, d, *J* 14.6), 8.18 (2H, d, *J* 14.6); δ_C(50 MHz, CDCl₃) 25.1, 27.9, 56.5, 64.7, 82.9, 121.5, 124.5, 125.9, 127.5, 129.5, 137.3, 146.8, 148.1 and 174.8; HRMS calcd for C₁₈H₁₇N₃O₃ + Na requires 346.1168, found 346.1146.

(7*aS*)-2-Phenyl-3-propyl-hexahydropyrrolo[1,2-*e*]imidazol-1-one (**7b**)

Aniline prolinamide **1** (0.14 g, 0.74 mmol) and butyraldehyde (0.28 cm³, 3.10 mmol) were dissolved in glacial acetic acid (0.14 cm³) and heated at 70–80 °C for ten minutes. Then, the solution was quenched with a saturated solution of sodium carbonate and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated off under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (eluent, CH₂Cl₂–ethyl acetate) afforded the imidazolidinone **7b** as a pale yellow oil (0.14 g, 80%); [α]_D²⁵ –31.4 (*c* 2.5 in CHCl₃); (Found: C, 73.54; H, 8.39; N, 11.33. C₁₅H₂₀N₂O requires C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47); *v*_{max}(film cm⁻¹) 3059, 1696, 1488 and 786; δ_H(200 MHz, CDCl₃) 0.87 (3H, t, *J* 7.4), 1.51 (3H, m), 1.83 (2H, m), 2.10 (3H, m), 2.70 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.98 (1H, dd, *J* 4.7 and 8.8), 4.71 (1H, dd, *J* 3.4 and 7.3), 7.17 (1H, t, *J* 8), 7.37 (2H, t, *J* 8), 7.48 (2H, d, *J* 8); δ_C(50 MHz, CDCl₃) 14.0, 18.4, 25.2, 27.9, 36.8, 56.7, 65.3, 82.7, 122.7, 125.8, 129.4, 137.3 and 174.3; MS (ESI) (*m/z*) 267.1 (M + Na)⁺, 245.1 (M + H)⁺.

Acknowledgements

Authors thank the Spanish Dirección General de Investigación, Ciencia y Tecnología (DGI-CYT) (CTQ-2008-01771/BQU) and a European Re-integration Grant (PERG04-GA-2008-239244) for their support in this work. The Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) is acknowledged for the fellowships (F. M. M. and A.L.F.A.).

Notes and references

- For recent reviews, see: (a) S. Adachi and T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 3661; (b) J. Seayad and B. List, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 719; (c) M. J. Gaunt, C. C. Johansson, A. McNally and N. T. Vo, *Drug Discovery Today*, 2007, 12, 8; (d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone and G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 47, 6138; (e) B. List, *Synlett*, 2001, 1675; (f) L. M. Geary and P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20, 131; (g) *Enantioselective Organocatalysis*, ed. P. I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, 2007; (h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2007, 63, 9267; (i) P. I. Dalko and L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 5138; (j) A. Dondoni and A. Massi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, 47, 4638; (k) P. I. Dalko and L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 3726; (l) G. Guillena, C. Nájera and D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, 2249; (m) F. Peng and Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2008, 285, 1; (n) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, 2007, 107, 5471; (o) B. List, *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 548; (p) E. R. Jarvo and S. J. Miller, *Tetrahedron*, 2002, 58, 2481.
- (a) Z. -H. Tzeng, H. -Y. Chen, R. J. Reddy, C. -T. Huang and K. Chen, *Tetrahedron*, 2009, 65, 2879; (b) D. Almasi, D. A. Alonso, A. -N. Balaguer and C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 1123; (c) K. R. Reddy, G. G. Krishna and C. V. Rajasekhar, *Synth. Commun.*, 2007, 37, 4289; (d) Y. Okuyama, H. Nakano, Y. Watanabe, M. Makabe, M. Takeshita, K. Uwai, C. Kabuto and E. Kwon, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 193; (e) J. -R. Chen, H. -H. Lu, X. -Y. Li, L. Cheng, J. Wan and W. -J. Xiao, *Org. Lett.*, 2005, 7, 4543; (f) H. Torii, M. Nakadaï, K. Ishihara, S. Saito and H. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 1983; (g) S. Sathapornvijana and T. Vilaivan, *Tetrahedron*, 2007, 63, 10253; (h) H. Yang and R. G. Carter, *Org. Lett.*, 2008, 10, 4649; (i) S. Chandrasekhar, K. Johnny and C. R. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20, 1742; (j) T. J. Dickerson, T. Lovell, M. M. Meijler, L. Noodleman and K. D. Janda, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 6603; (k) D. Gryko, M. Zimnicka and R. Lipinski, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 964; (l) D. Gryko and R. Lipinski, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, 347, 1948; (m) D. Gryko and R. Lipinski, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3864; (n) D. Gryko and W. J. Saletta, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 2148.
- (a) Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L. -Z. Gong, A. -Q. Mi, Y. -Z. Jiang and Y. -D. Wu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, 101, 5755; (b) D. Almasi, D. A. Alonso and C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 2467; (c) X. -J. Li, G. -W. Zhang, L. Wang, M. -Q. Hua and J. -A. Ma, *Synlett*, 2008, 8, 1255; (d) G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera and S. F. Vióquez, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 5933; (e) S. Saha and J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 912; (f) M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi and C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, 276.
- H. Y. Rhyoo, Y. -A. Yoon, H. -J. Park and Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 5045.
- K. Sato, M. Kuriyama, R. Shimazawa, T. Morimoto, K. Kakiuchi and R. Shirai, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 2402.
- S. S. Chimni, S. Singh and A. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20, 1722.
- J. N. Moorthy and S. Saha, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 739.
- (a) S. Bahmanyar and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 11273; (b) S. Bahmanyar and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 12911; (c) H. Zhu, F. R. Clemente, K. N. Houk and M. P. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 1632; (d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 2475; (e) F. R. Clemente and K. N. Houk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 5766; (f) F. R. Clemente and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 11294; (g) A. J. T. Smith, R. Müller, M. D. Toscano, P. Kast, H. W. Hellinga, D. Hilvert and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 15361; (h) X. Zhang and K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 9712.
- (a) B. List, L. Hoang and H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, 101, 5839; (b) W. Parasuk and V. Parasuk, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 9388; (c) S. P. Mathew, H. Iwamura and D. G. Blackmond, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 3317; (d) F. J. S. Duarte, E. J. Cabrita, G. Frenking and A. G. Santos, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 3397; (e) P. Hammar, A. Córdova and F. Himo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19, 1617.
- (a) C. Isart, J. Burés and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 5414; (b) F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, G. Bombieri and F. Benetollo, *J. Heterocycl. Chem.*, 1989, 26, 837; (c) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, S. Prikoszovich and B. Linder, *Helv. Chim. Acta*, 2007, 90, 425; (d) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong and D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 15100; (e) H. Iwamura, D. H. Wells, S. P. Mathew, M. Klussmann, A. Armstrong and D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 16312; (f) H. Iwamura, S. P. Mathew and D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 11770; (g) N. El-Hamdouni, X. Companyó, R. Ríos and A. Moyano, *Chem.-Eur. J.*, 2010, 16, 1142.
- (a) D. B. Ramachary and M. Kishor, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5056; (b) S. G. Davies, A. J. Russell, R. L. Sheppard, A. D. Smith and J. E. Thomsson, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 3190; (c) T. Kanger, K. Kriis, M. Laars, T. Kailas, A. M. Muurisepp, T. Pehk and M. Lopp, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5168; (d) G. Guillena, C. Nájera and S. F. Vióquez, *Synlett*, 2008, 3031.
- Á. L. Fuentes de Arriba, L. Simón, C. Raposo, V. Alcázar and J. R. Morán, *Tetrahedron*, 2009, 65, 4841.
- For other references of this aldol reaction, apart from those cited in ref. 3, 5–7, see (a) E. Lacoste, Y. Landais, K. Schenk, J. -B. Verlhac and J. -M. Vincent, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 8035; (b) E. Lacoste, E. Vaique, M. Berlande, I. Pianet, J. -M. Vincent and Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 167; (c) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg and J. A. Kaavi, *Tetrahedron*, 2006, 62, 317; (d) G. -N. Ma, Y. -P. Zhang and M. Shi, *Synthesis*, 2007, 2, 197; (e) J. -R. Chen, X. -L. An, X. -Y. Zhu, X. -F. Wang and W. -J. Xiao, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 6006; (f) S. S. Chimni and D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 17, 2108; (g) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang and J. -P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 3074.
- Crystal data for **4**: C₁₄H₁₈N₂O, FW 230.30, orthorhombic, space group P2₁2₁1 (n° 19), a = 8.7304(3) Å, b = 8.9046(2) Å, c = 16.6172(5) Å, α = β = γ = 90°, V = 1291.83(7) Å³, Z = 4, D_c = 1.184 Mg m⁻³, m = (Cu-Kα) = 0.595 mm⁻¹, F(000) = 496. 7935 reflections were collected at 5.32 ≤ 2θ ≤ 65.57 and merged to give 2084 unique reflections (R_{int} = 0.0258), of which 2049 with I > 2σ(I) were considered to be observed. Final values are R = 0.0259, wR = 0.0687, GOF = 1.053, max/min residual electron density 0.099 and -0.089 e-Å⁻³. Flack value [0.1(2)].
- (a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 4299; (b) J. S. Hill and N. S. Isaacs, *J. Chem. Res.*, 1988, 330; (c) M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, S. Wei and I. M. Martynova, *Chirality*, 2007, 19, 816.
- Á. L. Fuentes de Arriba, L. Simón, J. R. Morán, presented in poster format at the 10th Tetrahedron Symposium, Paris, 2009.
- Crystal data for **10a**: C₁₈H₁₇N₃O₃ · CH₂Cl₂, FW 408.27, monoclinic, space group P2₁ (n° 4), a = 9.8341(4) Å, b = 8.8407(4) Å, c = 11.5844(6) Å, α = γ = 90°, β = 98.936(3)°, V = 994.93(8) Å³, Z = 2, D_c = 1.363 Mg m⁻³, m = (Cu-Kα) = 3.142 mm⁻¹, F(000) = 424. 5546 reflections were collected at 3.86 ≤ 2θ ≤ 64.58 and merged to give 2820 unique reflections (R_{int} = 0.0303), of which 2368 with I > 2σ(I) were considered to be observed. Final values are R = 0.0614, wR = 0.1745, GOF = 1.051, max/min residual electron density 0.465 and -0.267 e-Å⁻³. Flack value [0.04(4)].
- Crystal data for **10b**: C₁₈H₁₇N₃O₃, FW 323.35, orthorhombic, space group P2₁2₁1 (n° 19), a = 6.6712(2) Å, b = 14.9403(4) Å, c = 15.7482(4) Å, α = β = γ = 90°, V = 1569.62(7) Å³, Z = 4, D_c = 1.368 Mg m⁻³, m = (Cu-Kα) = 0.780 mm⁻¹, F(000) = 680. 9894 reflections were collected at 5.62 ≤ 2θ ≤ 64.85 and merged to give 2441 unique reflections (R_{int} = 0.0178), of which 2337 with I > 2σ(I) were considered to be observed. Final values are R = 0.0262, wR = 0.0695, GOF = 1.043, max/min residual electron density 0.100 and -0.089 e-Å⁻³. Flack value [0.0(2)].
- (a) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 1982, 38, 1975; (b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 1982, 38, 3363.

Synthesis of Monoacylated Derivatives of 1,2-Cyclohexanediamine. Evaluation of their Catalytic Activity in the Preparation of Wieland–Miescher Ketone[†]

Ángel L. Fuentes de Arriba,[‡] David G. Seisededós,[‡] Luis Simón,[‡] Victoria Alcázar,[§] César Raposo,^{||} and Joaquín R. Morán^{*,‡}

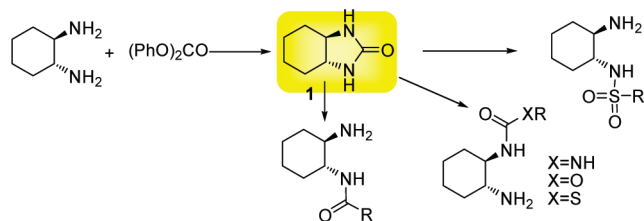
[‡]Organic Chemistry Department, Plaza de los Caídos 1-5, Universidad de Salamanca, Salamanca 37008, Spain,

[§]Industrial Chemistry and Environmental Engineering Department, José Gutiérrez Abascal 2, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid 28006, Spain, and

^{||}Mass Spectrometry Service, Plaza de los Caídos, 1-5, Universidad de Salamanca, Salamanca 37008, Spain

romoran@usal.es

Received September 1, 2010



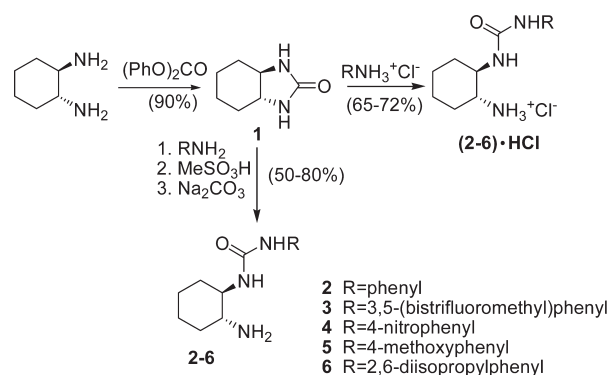
Ureas, carbamoyl derivatives, amides, and sulfonamides can be easily prepared from the strained (*R,R*)-cyclohexanediamine urea (**1**) in high yield, leaving a free amino group that shows good catalytic activity in intramolecular aldol condensations. The preparation of Wieland–Miescher ketone has been studied with these catalysts.

Although the formation of amide bonds by reaction of amines with acid chlorides is a common procedure in organic synthesis, high-yield monoacylation of symmetrical diamines may be, in some cases, a difficult process. Several hypotheses have been proposed to explain these findings, such as an inefficient mixture of reagents or intramolecular catalysis by the first-formed amide group.¹ However, monoacylation has been shown to be possible by working with low reactivity compounds like esters,² by employing aggregation effects,³ or by making use of steric hindrance.⁴

trans-Cyclohexanediamine is widely exploited as a source of chirality in many organic chemistry processes,⁵ and numerous derived bifunctional catalysts have been prepared. Many of these organocatalysts combine the presence of the chiral primary amine group with another functionality (thiourea, urea, sulfonamide, etc.), so selective monoacylation is desired.⁶

Monoacylation of cyclohexanediamine can be achieved following the procedure of Kim et al.,⁴ protecting both amines as their benzyloxycarbonyl derivatives, followed by reaction with Boc₂O and hydrogenolysis. Here, we develop an alternative procedure for monoacylation based on the reactivity of urea **1** (Scheme 1).

SCHEME 1. Preparation of Ureas Starting from (*R,R*)-Cyclohexanediamine



Cyclic urea **1** can be obtained when cyclohexanediamine is reacted with the gaseous and toxic carbonyl sulfide.⁷ A simple and high-yield alternative synthesis is based on the use of diphenylcarbonate, which can also be employed when the starting material is the straightforwardly obtained enantiopure (*R,R*)-cyclohexanediamine tartrate salt.⁸

Owing to the *trans*-fused rings, under acidic conditions urea **1** shows suitable reactivity with nucleophiles.⁹ Thus, aromatic amines can open the urea **1** ring in the presence of methanesulfonic acid to afford the corresponding aminoureas **2–6** after basic workup (Scheme 1). The reaction seems to be general for all anilines, including electron-poor (**3** and **4**)

(5) (a) Xue, F.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2194. (b) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366. (c) Uehara, H.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9848. (d) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451. (e) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 477. (f) Rasappan, R.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305. (g) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1. (h) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074. (i) Mei, K.; Jin, M.; Zhang, S.; Li, P.; Liu, W.; Chen, X.; Xue, F.; Duan, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2864. (j) Wang, J.; Wang, X.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chem. Commun.* **2010**, 1751. (k) Ma, H.; Liu, K.; Zhang, F.-G.; Zhu, C.-L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1402. (l) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170. (m) Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923. (n) He, T.; Gu, Q.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3195.

(6) Mitchell, J. M.; Finney, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8431.

(7) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4419.

(8) Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763.

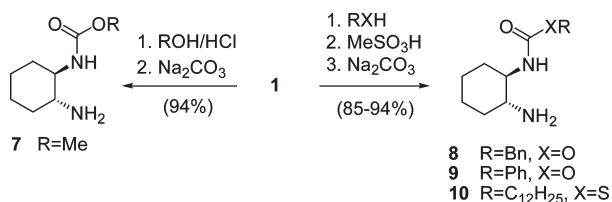
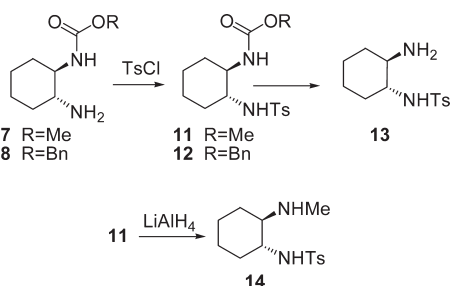
(9) Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8721.

[†] Dedicated to Professor Carmen Nájera on the occasion of her 60th birthday. (1) Jacobson, A. R.; Makris, A. N.; Sayre, L. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2592.

(2) Tang, W.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6003.

(3) Muñoz, F. M.; Simón, L.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 790.

(4) Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7807.

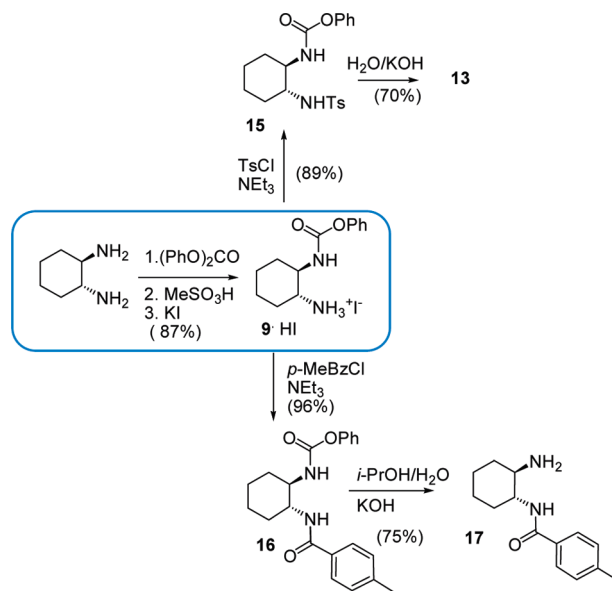
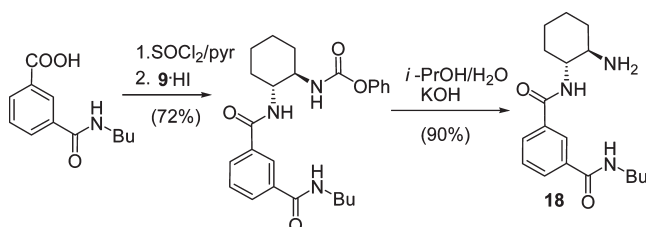
SCHEME 2. Monoprotection of Cyclohexanediamine as Carbamoyl (Carbamothioyl) Derivatives

SCHEME 3. Transformation of the Carbamoyl Derivatives into Sulfonamides


and electron-rich systems (**5**) and hindered amines (**6**). Ring opening can also be carried out without methanesulfonic acid when the hydrochloride salt of the aromatic amine is employed. In this case, the reaction also works well and the isolation of the corresponding ureas may be easily accomplished by precipitation upon addition of a proper solvent to the reaction medium (see the Supporting Information). By contrast, aliphatic amines failed to produce the desired ring opening under the above conditions.

Monoamides and sulfonamides are other target compounds whose synthesis is achieved through the monocarbamoyl derivatives (see Schemes 3 and 4). Hence, the first step in the synthesis comprises the reaction of urea **1** with alcohols yielding the monocarbamates (Scheme 2). Compound **7** was obtained by reacting the cyclic urea **1** with MeOH/HCl, and the carbamoyl derivatives **8** and **9** were prepared by treatment with the corresponding alcohols and MeSO₃H. Under the same conditions, dodecanethiol afforded the monocarbamothioyl derivative **10**.

Preparation of sulfonamides **11** and **12** was carried out in two steps, starting from the related carbamoyl derivatives. For the obtention of sulfonamides, compounds **7** and **8**, respectively, were reacted with tosyl chloride. These sulfonamides may be deprotected yielding the primary amine **13** (Scheme 3). Deprotection can be carried out under basic conditions, nucleophilic displacement in the case of the methyl group,¹⁰ or hydrogenolysis for the benzyl group. Additionally, the tosyl derivative **11** was converted to the corresponding methylamine **14** through reduction of the carbamoyl group with LiAlH₄.

The one-pot synthesis of the monocarbamate **9** starting from the cyclohexanediamine tartrate salt offers an attractive possibility to achieve the monoprotected compounds (Scheme 4). Since urea **1** can be obtained from diphenyl carbonate, generating two phenol equivalents in situ, the addition of methanesulfonic acid led to ring opening, directly affording the

SCHEME 4. One-Pot Synthesis of Carbamate **9 and Preparation of Amides and Sulfonamides**

SCHEME 5. Preparation of Catalyst **18**


monocarbamoylated compound **9**. This compound is highly water-soluble as its methanesulfonate salt but readily crystallizes as the hydroiodide. Tosylation or benzylation, for example, can be carried out in chloroform in the presence of triethylamine to yield compounds **15** and **16**. Hydrolysis of the phenylcarbamoyl group can be readily achieved under mild basic conditions to yield the sulfonamide **13** and the amide **17** (Scheme 4).

The “oxyanion hole” properties of isophthalic derivatives¹¹ inspired us to prepare compound **18**, which incorporates an extra amide functionality. This cyclohexanediamine derivative is obtained starting from the isophthalic acid monobutyl amide,¹² according to the synthetic procedure depicted in Scheme 5 (see the Supporting Information).

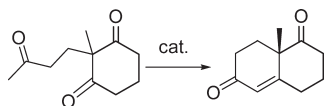
Chiral amines derived from diaminocyclohexane have proved to be efficient organocatalysts for the aldol reaction.¹³ Due to

(10) Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113.

(11) (a) Dixon, R. P.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365. (b) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191. (c) Muñiz, F. M.; Montero, V. A.; Fuentes de Arriba, A. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5050.

(12) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755.

(13) (a) Raj, M.; Parashari, G. S.; Singh, V. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1284. (b) Nakayama, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17666. (c) Luo, S.; Xu, H.; Chen, L.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1775. (d) Luo, S. Z.; Xu, H.; Li, J. Y.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074. (e) Mei, K.; Zhang, S.; He, S.; Li, P.; Jin, M.; Xue, F.; Luo, G.; Zhang, H.; Song, L.; Duan, W.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2681. (f) Liu, J.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wang, F.; Chen, X.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5654.

TABLE 1. Preparation of the Wieland–Miescher Ketone in CDCl_3 (1.0 M) with 10 mol % of Catalyst at 20 °C

entry	catalyst	conversion ^a (%)	yield ^b (%)	time (h)	ee ^c (%)
1	2^d	95	76	22	85
2	3	94	82	30	89
3	4	81	63	117	75
4	8	76	59	117	65
5	13	3	n.d.	161	61
6	14	24	n.d.	161	–11
7	17	94	77	44	91
8	18^d	100	85	16	95

^aDetermined by integration of the corresponding signals in the ¹H NMR spectra. ^bIsolated yield after silica gel chromatography. ^cDetermined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak IC column). ^d2.0 M concentration of the ketone, 10 mol % catalyst. Higher concentrations of the ketone yielded reduced enantioselectivities.

our interest in this reaction,¹⁴ we decided to explore the ability of these compounds in the preparation of the Wieland–Miescher ketone.¹⁵ Ureas **2–4** are good organocatalysts for this reaction, showing high enantioselectivities (Table 1, entries 1–3). The catalytic activity of the carbamoyl derivative **8** was also evaluated (entry 4, Table 1), but enantioselectivity was reduced in comparison with that obtained with the urea compounds.

Considering enantioselectivity, sulfonamide **13** proved to be a similar catalyst to the carbamoyl derivative **8** (entries 4 and 5, Table 1), although the conversion rate was considerably reduced. To test the influence of a secondary amine in the conversion and enantioselectivity, we prepared the sulfonamide **14** with a methylamino group (entry 6, Table 1). This catalyst showed the lowest enantioselectivity with the opposite enantiomer as the major product.

When amide **17** was used, enantioselectivity was increased up to 91% ee (entry 7, Table 1). The isophthalic derivative **18**, which resembles the oxyanion hole geometry, gave the best enantioselectivity (95% ee) with a complete conversion within 16 h (entry 8, Table 1). This catalyst has also been tested in

the preparation of the Hajos–Wiechert ketone; however, in this case, the reaction was much slower (only 20% conversion to the ketone after 94 h and 81% ee), which limits its use for preparative purposes.

In summary, an alternative approach to the synthesis of monofunctionalized 1,2-cyclohexanediamines has been described, starting from the readily available (*R,R*)-cyclohexanediamine urea and taking advantage of the reactivity provided by the *trans* ring junction. In addition, we have explored the possibilities of these compounds as catalysts in the intramolecular aldol condensation yielding the Wieland–Miescher ketone, with the best results being obtained for ureas and amides, reaching up to 95% ee.

Experimental Section

(3*aR*,7*aR*)-Hexahydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (1). Enantiopure (*R,R*)-cyclohexanediamine tartrate salt was readily obtained starting from the racemic *trans*-cyclohexane-1,2-diamine and L-tartaric acid.⁸ This tartrate salt (40.0 g, 150.8 mmol) and KOH (17.0 g, 303.6 mmol) were dissolved in H₂O (30 mL) to generate the free diamine. The reaction mixture was heated until all of the solid was dissolved. Then, 2-propanol (100 mL) was added, and the solution was stirred and cooled (ice bath) to yield a potassium tartrate precipitate. To complete the precipitation and remove the water, powdered sodium sulfate (40.0 g) was added and the precipitate was filtered off. The solid was washed with more 2-propanol (2 × 20 mL), diphenyl carbonate (35.0 g, 163 mmol) was added to the filtrate, and the mixture was refluxed for 30 min. Steam distillation and water evaporation allowed us to obtain a crude urea which could be further purified by recrystallization from EtOH/H₂O (1:1) to yield 18.8 g (90% yield) of a compound with the same physical properties as those described in the literature.¹⁶

General Procedure for the Preparation of Monoureas (2–6) with Methanesulfonic Acid (Procedure A). To a mixture of the urea **1** (2.2 mmol) and the aromatic amine (2.2 mmol) in diglyme (2 mL) was added methanesulfonic acid (0.15 mL) was added, and the reaction mixture was heated at 120 °C for ~1 h with stirring under argon atmosphere. After the mixture was cooled to room temperature, H₂O (10 mL) and Na₂CO₃ (2.0 g, 19 mmol) were added, and a crystalline solid precipitated that was filtered to afford the desired compound. If the urea did not crystallize spontaneously, diethyl ether (2 mL) was added to assist the precipitation. This procedure has been carried out on a 2–15 mmol scale.

(1*R*,2*R*)-1,2-Diaminocyclohexane 3,5-bis(trifluoromethyl) phenylurea (3). Urea **1** (2.0 g, 14.2 mmol), 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (3.4 g, 14.8 mmol), and methanesulfonic acid (1 mL) were dissolved in diglyme (2 mL), and the mixture was heated at 120 °C for 30 min. Then, H₂O (30 mL) and Na₂CO₃ (7 g, 66 mmol) were added. The product was extracted with ethyl acetate (2 × 20 mL), and the solvent was evaporated. The crude residue was purified by recrystallization from ether–hexane at 0 °C to afford 3.5 g (66% yield) of compound **3**, whose properties are in agreement with those published.^{5c}

General Procedure for the Preparation of Monoureas (2–6) Starting from the Hydrochloride Salts of the Amines (Procedure B). Urea **1** (3.5 mmol) and the amine hydrochloride (3.5 mmol) were heated in diglyme (2 mL) at 120 °C. After the mixture was heated for ~1 h, a solid precipitated from the reaction medium. NMR ¹H analysis of an aliquot confirmed that the reaction had finished. The mixture was cooled to room temperature, and diethyl ether (10 mL) was added. The solid was filtered and dried under vacuum (0.1 mmHg) heating at 90 °C to remove completely the traces of diglyme, affording the monoureas as their hydrochloride salts.

This procedure has been carried out on a 1–5 mmol scale.

(14) (a) Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841. (b) Fuentes de Arriba, A. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Muñoz, F. M.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2979.

(15) (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123. (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467. (c) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Vióquez, S. F.; Guillena, G.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482. (d) Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802. (e) Lacoste, E.; Vaïque, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J.-M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 167. (f) He, L. *Hecheng Huaxue (Chin. J. Synth. Chem.)* **2007**, *15*, 231. (g) Akahane, Y.; Inage, N.; Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 637. (h) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2009**, *77*, 1065. (i) D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3262. (j) Guillena, G.; Hita, M. d. C.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933. (k) Kanger, T.; Kriis, K.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5168. (l) Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3190. (m) Guillena, G.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *Synlett* **2008**, *19*, 3031. (n) Kriis, K.; Kanger, T.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett* **2006**, *11*, 1699. (o) Nozawa, M.; Akita, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Synlett* **2007**, *4*, 661. (p) Zhang, X.-M.; Wang, M.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Jiang, Y.-J.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Synlett* **2008**, *18*, 2831. (q) Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031. (r) Bui, T.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.

(16) Davies, S. G.; Mortlock, A. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4419.

(1*R*,2*R*)-1,2-Diaminocyclohexane Phenylurea (2). Urea **1** (495 mg, 3.5 mmol) and aniline hydrochloride (460 mg, 3.5 mmol) were heated in diglyme (2 mL) at 120 °C. After the mixture was heated for ~1 h, a solid precipitated from the reaction medium. ¹H NMR analysis of an aliquot confirmed that the reaction had finished. The mixture was cooled to room temperature, and diethyl ether (10 mL) was added. The solid was filtered and dried under vacuum (0.1 mmHg) heating at 90 °C to remove completely the traces of diglyme. The urea **2** as its hydrochloride salt (621 mg, 66%) was obtained. Spectral and physical data of the free amine (liberated with aqueous KOH (3.3 mL, 6 mM) and extracted with diethyl ether) were in agreement with those published.¹⁷

Phenyl (1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexylcarbamate 9. Initially, (*R,R*)-cyclohexane-1,2-diamine tartrate salt (10.02 g, 37.9 mmol) was reacted under the same conditions described for the preparation of urea **1**. After the mixture was refluxed with diphenyl carbonate (8.11 g, 37.9 mmol) in 2-propanol, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude residue was dried through azeotropic distillation with benzene (100 mL). To this mixture of phenol and the urea **1** was added 1 equiv of methanesulfonic acid (2.5 mL), and the reaction was heated at 110 °C with stirring for 1 h under Ar atmosphere. Then the solution was cooled, water (30 mL)

was added, and the phenol was extracted with ethyl acetate (2 × 30 mL). To the aqueous layer, cooled to 0 °C, was added KI (7.0 g, 42 mmol), and a precipitate of the hydroiodide salt of compound **9** (12 g, 87% yield) was obtained: mp 187–189 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -6.33 (*c* 0.6, CH₃OH); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.22–7.15 (2H, m), 7.06–6.97 (3H, m), 3.38 (1H, m), 3.03 (1H, m), 1.94–1.84 (2H, m), 1.65–1.55 (2H, m), 1.30–1.16 (4H, m); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 155.9 (C), 150.9 (C), 129.3 (CH), 125.6 (CH), 121.8 (CH), 54.6 (CH), 53.1 (CH), 31.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 24.4 (CH₂), 23.7 (CH₂); IR (film) 3565, 3318, 1729, 1599, 1462 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₃H₁₉N₂O₂: C, 43.11; H, 5.29; N, 7.73. Found: C, 42.89; H, 5.38; N, 7.83.

Acknowledgment. This work was supported by the Spanish Dirección General de Investigación, Ciencia y Tecnología (DGICYT) (CTQ-2008-01771/BQU), and the UE (European Reintegration Grant PERG04-GA-2008-239244). A.L.F.A. thanks the Ministerio de Educación y Ciencia for a FPU Grant and Angélica del Castillo for working with us.

Supporting Information Available: Synthesis of catalysts, characterization data (including ¹H and ¹³C spectra of the new compounds), and HPLC chromatograms. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(17) Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Wong Chi Man, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 329.

A Twitchell Reagent Revival: Biodiesel Generation from Low Cost Oils


Ángel L. Fuentes de Arriba,^a Luis Simón,^a Victoria Alcázar,^b Jorge Cuellar,^c Patricia Lozano-Martínez,^c and Joaquín R. Morán^{a,*}

^a Organic Chemistry Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1–5, E-37008 Salamanca, Spain
Fax: (+34)-923-294-574; phone: (+34)-923-294-481; e-mail: romoran@usal.es

^b Department of Industrial Chemical Engineering and the Environment, Technical University of Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, E-28006 Madrid, Spain

^c Department of Chemical Engineering, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1–5, E-37008 Salamanca, Spain

Received: April 13, 2011; Revised: June 13, 2011; Published online: October 10, 2011

 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201100278>.

Abstract: The transesterification of triglycerides with short-chain alcohols, such as methanol, is the most used process for the obtention of biodiesel. This is a biphasic reaction which can occur both in polar and apolar phases. Using lipophilic sulphonic acids as catalysts, the transesterification reaction takes place primarily in the oil phase. Under these conditions, the reaction rates are considerably improved, with conversions up to 98% in 90 min at 80°C and with 17.6% mol of catalyst. The most remarkable features of this process are that the catalytic efficiency is not affected by the presence in the oil of free fatty acids

or small amounts of water, the transesterification takes place at low temperature (below the boiling point of methanol) and high conversions are reached within a short time. Therefore, low-cost feedstocks containing high levels of FFA (free fatty acids) and water can be used as raw material for biodiesel production. Finally, catalyst recovery by adsorption on a silica gel column was also tested.

Keywords: biodiesel; homogeneous acid catalysis; lipophilic sulphonic acids; transesterification; Twitchell reagents

Introduction

Over the past years, biodiesel has gained importance as an alternative to fossil fuels due, among others, to environmental reasons.^[1] To date, the best procedure for the transformation of triglycerides in biodiesel is the transesterification with short-chain alcohols to yield the corresponding esters and glycerine.^[2]

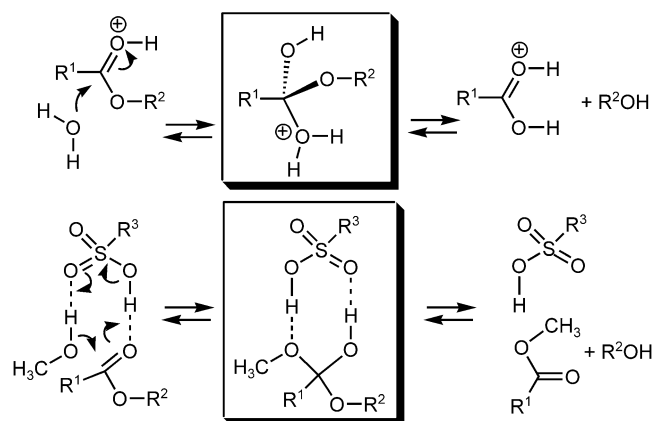
The search for an ideal catalyst for this apparently simple transformation is, still, an ongoing work.^[3] The most popular catalysts in use are alkaline metal hydroxides;^[4] nevertheless, these reagents show the following disadvantages.^[5] (i) The presence of free fatty acids in oils leads to non-practical procedures. (ii) The phase separation is complicated by the generation of emulsions. (iii) The presence of water in the alcohol increases the soap formation, yielding non-efficient processes. (iv) Additionally, an acidic reagent is necessary to neutralize the base, this leads to an increase in the biodiesel price. (v) Glycerine is obtained in the presence of salts, increasing the cost of glycerine pu-

rification, which is an important by-product for a cost-efficient procedure.

On the other hand, acid catalysts such as sulphuric acid or sulphonic acids do not show these pitfalls, but reactions are slow and large amounts of alcohol are necessary.^[6] A comparison between transesterification and the traditional fat hydrolysis reactions can be useful to understand this low reactivity. The transformation of triglycerides into the corresponding fatty acids has been thoroughly studied until the 1950s; the preparation of soap and glycerine justified this work,^[7] but the commercialization of detergents and the development of new procedures to obtain glycerine,^[8] led to a fast decay in this research work. The conclusions reached in these studies can be summarized as follows.^[9] (i) Triglyceride hydrolysis is a biphasic procedure due to the low solubility of oil and water. (ii) Esters which exhibit partial solubility in water, hydrolyse in the aqueous phase following the classic Ingold mechanism.^[10] Kinetics show zero order in the esters, since ester concentration remains con-

stant during the process due to solubilization from the apolar phase. (iii) Esters that are sparingly water soluble, such as triglycerides, prefer to react fast in the apolar phase, with only a minor contribution from the aqueous phase. Complex kinetics are obtained revealing an induction period, followed by a fast reaction in the fat, and finally a slow reaction due to consumption of the reagents. (iv) Hydrophilic acids, like hydrochloric or sulphuric acids, choose the water phase, and therefore are poor catalysts for triglyceride hydrolysis. On the other hand, long-chain sulphonic acids (Twitchell reagents)^[11] are good catalysts for the reaction since they dissolve better in the triglyceride phase.

Triglyceride transesterification with methanol in the presence of an acid catalyst shows a remarkable resemblance to the previous hydrolysis. The water molecule is now substituted by the more lipophilic methanol, but the mutual solubility with the triglyceride is still small and the reaction is again a biphasic process. As in hydrolysis, the transformation of the triglyceride can take place in both polar and apolar phases. Hydrophilic catalysts, such as sulphuric acid, render reactions which are faster in the methanolic phase. This can be easily shown since the reaction rate is proportional to the methanol volume.^[12] However, the small triglyceride concentration in the methanolic phase (1/300 mol/mol measured for sunflower seed oil) yields small reaction rates. The fact that the lack of solubility of the triglyceride is a main problem can be readily demonstrated by comparing the rate of transesterification with the esterification of fatty acids. Since fatty acids are soluble in methanol, they undergo esterification at a reasonable rate, and this reaction can be used in industrial processes for biodiesel preparation. Nevertheless, the transesterification of triglycerides is slow, and the resultant generation of water further re-



Scheme 1. Proposed mechanisms – showing tetrahedral intermediates– for the classic ester hydrolysis (*top*) and transesterification in an apolar phase (*bottom*).

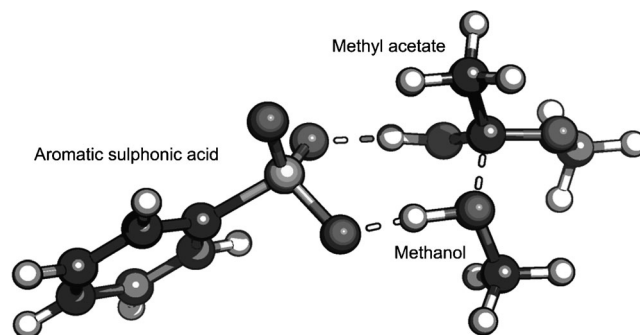


Figure 1. Transition state of the reaction of methanol with methyl acetate catalysed by phenylsulphonic acid (B3LYP/6-31G**).

duces the solubility of the triglyceride in methanol, making transesterification even more difficult.

As in fat hydrolysis, a good alternative may be to promote the reaction in the apolar triglyceride phase, since the methanol molar concentration in this phase is, by far, larger (1/0.4 mol/mol measured in refined sunflower seed oil) than the triglyceride concentration in the polar phase. Recent calculations related to lactone polymerizations suggest a possible mechanism for this transformation in the apolar phase (Scheme 1).^[13]

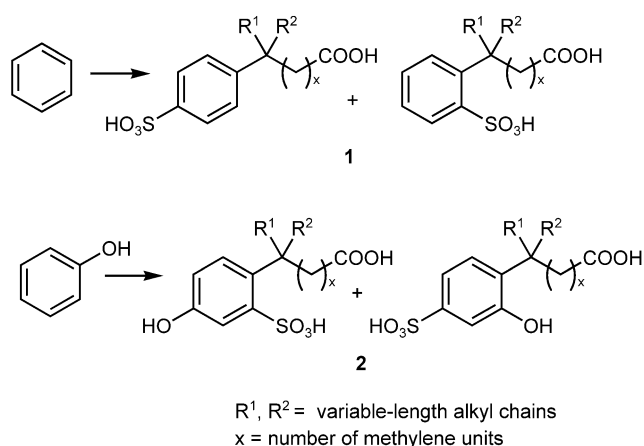
Our own calculations reveal that a similar mechanism is also operative in the transesterification of acyclic esters (Figure 1).

To make use of this alternative, the acid catalyst should preferentially dissolve in the triglyceride phase, therefore a Twitchell reagent could be a good choice.^[11] The use of such a lipophilic acid catalyst may offer some interesting advantages in the biodiesel preparation. (i) The presence of large amounts of free fatty acids may be of little effect in the transesterification reaction, because they do not interfere with the acid catalyst. (ii) The existence of small amounts of water (from fatty acid esterification or from a low quality methanol, or a wet fat), which will remain in the methanolic phase, should not strongly influence the reaction kinetics in the apolar phase. (iii) Since methanol will be saturating the triglyceride phase, its total amount will not affect the reaction rate, and therefore its amount can be kept at a minimum. (iv) Glycerine can thus be obtained in the absence of salts and its purification becomes an easy process.

Results and Discussion

Twitchell Reagents

Twitchell reagents have been prepared from several different sources. Although the initial Twitchell re-



Scheme 2. Proposed structures for the Twitchell reagents **1** and **2**, prepared from benzene or phenol, respectively.

ports^[11] utilized oleic acid, an aromatic hydrocarbon (benzene or naphthalene) and sulphuric acid, later procedures broadened the scope of the reaction making use of different aromatic rings (xylenes, phenol),^[14] or changing the oleic acid for triglycerides, petroleum derivatives or butanol.^[15] These reagents were commercialized under several different names such as Pfeilring, Neokontakt, Idrapid and Divuslon, but nowadays they cannot be purchased any more.

Therefore, to test the efficiency of these lipophilic aromatic compounds in the biodiesel preparation, we have synthesized two Twitchell reagents, **1** and **2**, starting from olive oil (due to its high content in oleic acid), benzene or phenol and sulphuric acid. An excess of the aromatic compounds was used to prevent dialkylation of these rings. But even in this case, Twitchell reagents turn out to be complex mixtures of compounds, due to rearrangement of the oleic acid alkyl chains and different substitution patterns in the aromatic rings. Nevertheless, the aromatic portions of both Twitchell reagents **1** and **2** can be easily recognized in the ¹H NMR spectra (see Supporting Information), and are in agreement with the structures shown in Scheme 2.

Catalytic Activity of Twitchell Reagents

The catalytic properties of reagents **1** and **2** were tested in the transesterification of commercial sunflower seed oil, and compared with those of sulphuric acid. In a typical reaction, methanol (6 mmol) and triglyceride (1 mmol) were reacted at 60 °C and in the presence of 1 wt% sulphuric acid or the same molar amounts of Twitchell reagents **1** and **2**. The conversion of the transesterification reaction was determined by ¹H NMR spectroscopy (see Supporting Information).

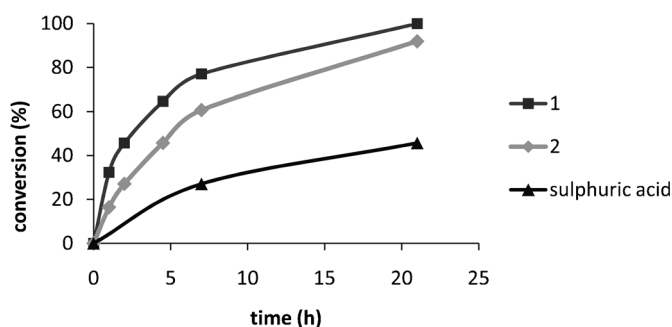


Figure 2. Sunflower seed oil transesterification with 1 wt% sulphuric acid and the same molar amounts of Twitchell reagents **1** and **2**. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60 °C.

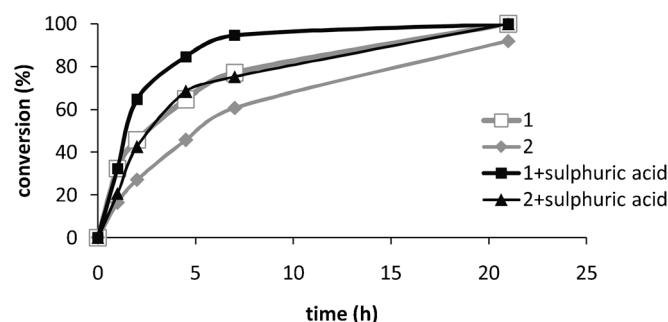


Figure 3. Sunflower seed oil transesterification with Twitchell reagents **1** and **2**, in the presence and absence of 1 wt% sulphuric acid. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60 °C.

Results are shown in Figure 2. The hydrophilic sulphuric acid showed a very small catalytic activity, while the catalyst **1** derived from benzene provided the best results. The phenolic group in catalyst **2**, which increases the hydrophilicity, yielded slower reaction rates.

It is well established that one of the reasons for a loss of catalytic activity of Twitchell reagents in fat hydrolysis reactions is their partition between water and the oil phase; as much as 45% of the catalyst can remain in the water phase.^[14] If an unfavourable partition constant reduces the reaction rate, a simple way to improve the catalytic properties of Twitchell reagents is to add a small amount of sulphuric acid to the water phase. The presence of this strong acid decreases the dissociation of sulphonic acid, raising the Twitchell reagent concentration in the apolar phase.^[14a,16]

Partition between methanol and the triglyceride can be even less favourable than with water, therefore we tested the effect of added sulphuric acid to the reaction. As shown in Figure 3, the catalytic properties of both Twitchell reagents **1** and **2** improved in the

presence of 1 wt% sulphuric acid, when tested under the previous conditions.

The use of sulphuric acid as a co-catalyst has, however, several drawbacks. (i) Sulphuric acid is a sulphonating and dehydrating compound which can transform glycerine into acrolein.^[17] (ii) Separation of the sulphuric acid from the polar phase will increase the cost of the transesterification process. (iii) Sulphuric acid is a corrosive reagent to the equipment.

Since the major role of sulphuric acid is only to improve the partition constant of the catalyst towards the apolar phase, it should not be necessary in the presence of a highly lipophilic catalyst with a more favourable partition coefficient to the triglyceride phase.

Lipophilic Sulphonic Acids

To test this hypothesis catalyst **3** was prepared using a known procedure (Figure 4).^[18] Since it lacks the hydrophilic carboxylic group, it should be more lipophilic than the previous Twitchell reagents **1** and **2** (Figure 5).

Catalyst **3** was tested under the same previous conditions, showing improved results with respect to the Twitchell reagents **1** and **2**, in both the presence and absence of sulphuric acid.

To confirm the relevance of the catalyst lipophilicity, the partition constant between sunflower seed oil and methanol was studied by ¹H NMR. Integration of the catalyst signals in deuterated methanol, before and after partition with the oily phase, allowed the

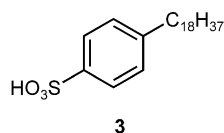


Figure 4. Structure of catalyst **3**.

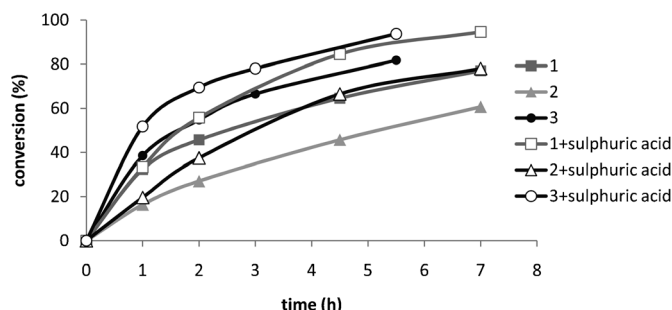


Figure 5. Sunflower seed oil transesterification with Twitchell reagents **1** and **2** and catalyst **3**, in the presence and absence of 1 wt% sulphuric acid. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60 °C.

determination of the constant. As shown in Table 1 (entry 1), catalyst **3** still prefers the methanolic phase, and therefore more lipophilic catalysts could improve the catalytic results.

Table 1. Partition constants between methanol and sunflower seed oil calculated by integration of ¹H NMR signals.

Entry	Catalyst	Partition constant
1	3	9/1
2	4	1/1
3	4	6/4 ^[a]
4	5	2/98 ^[b]

^[a] MeOD with 10% v/v D₂O.

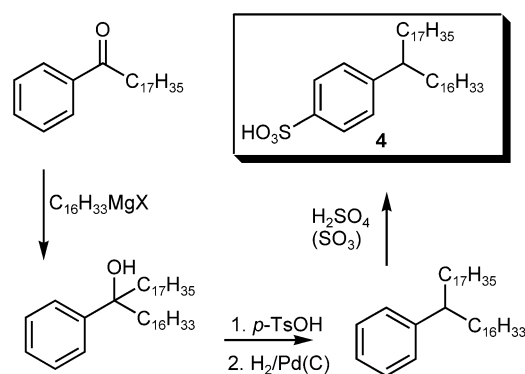
^[b] Estimated.

A new catalyst, **4**, comprising an aliphatic 34-carbon atom chain, was designed and synthesized (Scheme 3).

Catalyst **4** showed a suitable partition constant (Table 1, entry 2) with similar affinity for both phases methanol and oil. Taking into account the small methanol volume under the reaction conditions, most of the catalyst should stay in the oil. The catalytic properties of this lipophilic catalyst **4** are displayed in Figure 6. In agreement with its enhanced partition constant, compound **4** shows a higher catalytic activity and the effect of the addition of sulphuric acid is less pronounced than in the previous catalysts.

Finally, an even more lipophilic catalyst **5** was prepared starting from isophthalic acid dimethyl ester as shown in Scheme 4.

Catalyst **5** turned out to be a crystalline compound with a low solubility in methanol but with a favourable partition constant in the triglyceride (Table 1, entry 4). Accordingly, this new catalyst **5** further increased the reaction rate with respect to catalyst **4**, affording similar results to those obtained when catalyst **4** was combined with sulphuric acid. Moreover, the addition of sulphuric acid to catalyst **5** led to no im-



Scheme 3. Synthesis of catalyst **4**.

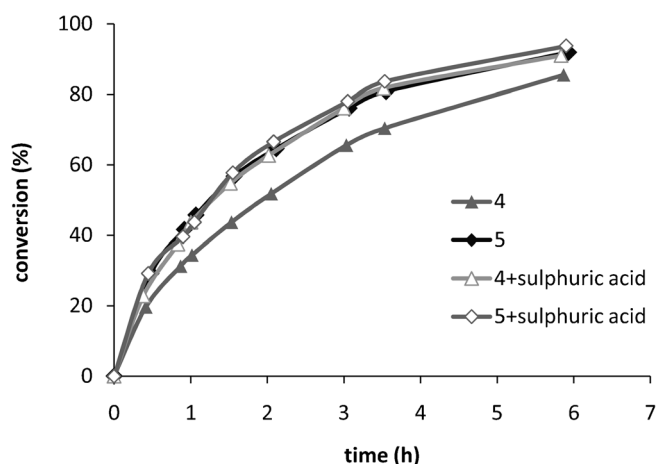
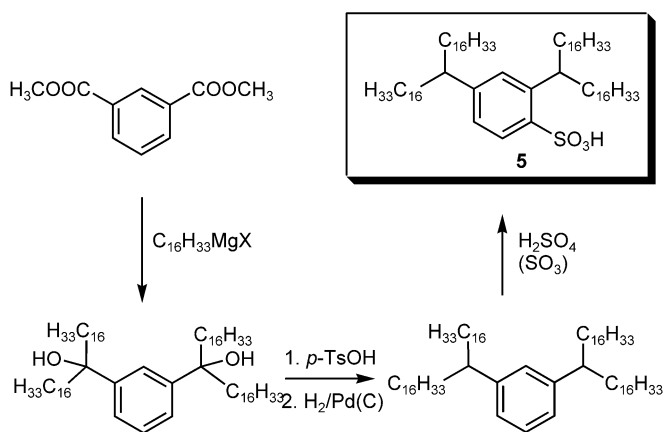


Figure 6. Sunflower seed oil transesterification with catalysts **4** and **5**, in the presence and absence of 1 wt% sulphuric acid. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60°C.



Scheme 4. Synthesis of catalyst **5**.

provement, which may indicate that no further reaction rate increase will be achieved by increasing the lipophilicity of the catalyst.

Since catalysts **4** and **5** showed the best performance, both of them were selected to study the influence of different factors in the transesterification reaction.

Influence of the Free Fatty Acids Content of Oil

As already pointed out, the presence of free fatty acids (FFA) makes the conventional alkaline transesterification inappropriate.^[19] However, this inconvenience could be overcome by using acid catalysts like **4** and **5**. The effect of FFA content in the reaction rate was investigated.

Figure 7 shows the influence of 5, 10, 20%, w/w of stearic acid added to the sunflower seed oil. Even

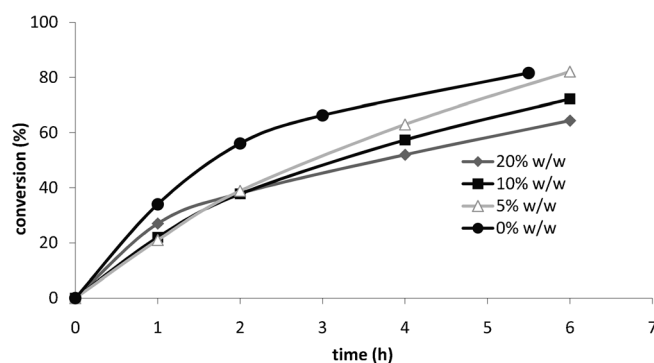


Figure 7. Sunflower seed oil transesterification with catalyst **4**, in the presence of oil containing 5, 10, 20% (w/w) of stearic acid. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60°C (FAME integral was used to measure the conversion).

high free fatty acid contents have little influence on the reaction rate, despite the generation of a certain amount of water due to the esterification of the free carboxylic acids.

Influence of the Water Content

The presence of water in the reaction mixture slightly reduces the yield and the reaction rate. This effect has been studied for catalysts **4** and **5** with 5, 10, 20% (v/v) water in the methanol phase (see Supporting Information). These results can be explained due to a change in the partition constant between the methanol and triglyceride phases. In the presence of water, the partition constant for catalyst **4** increases from 1/1 to 6/4 (Table 1, entries 2 and 3) which now favours the methanolic phase. Since a smaller amount of the catalyst is now present in the oily phase, a lower reaction rate is expected. On the other hand, this effect is smaller in the case of the more lipophilic catalyst **5**, which prefers the oily phase, and therefore a smaller effect from water is expected (Figure 8). Since these catalysts are not water soluble, the effect of water in the partition constant is somehow surprising, but it can be explained due to the basicity of the water molecule which probably favours the ionization of the sulphonic acid in the methanolic phase, at least if a relatively small amount of water is used. In any case, the effect of water in this reaction is relatively small.

Influence of the Methanol/Triglyceride Molar Ratio

The effect of a very small excess of methanol was also analysed with catalyst **4**. Working with a molar ratio methanol to triglyceride of only 3.5/1, rendered reactions which are faster at the beginning. This fact is in agreement with a larger amount of the catalyst in the

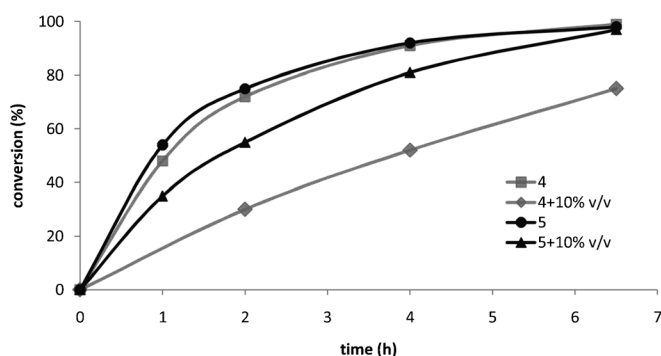


Figure 8. Sunflower seed oil transesterification with catalysts **4** and **5**, in the presence of methanol containing 0, 10% (v/v) of water. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60 °C.

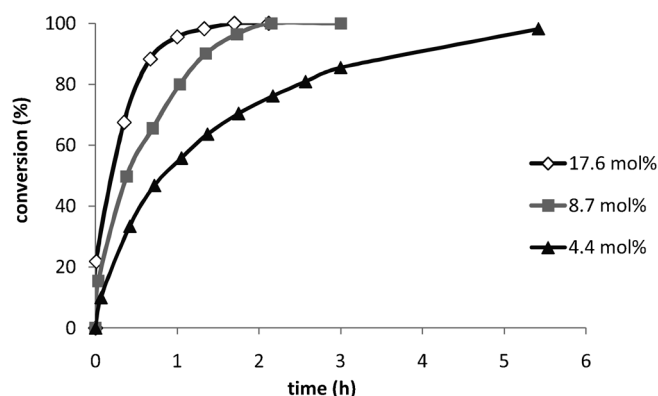


Figure 10. Jatropha seed oil transesterification with 4.40, 8.70 and 17.60 mol% catalyst **5**. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 80 °C.

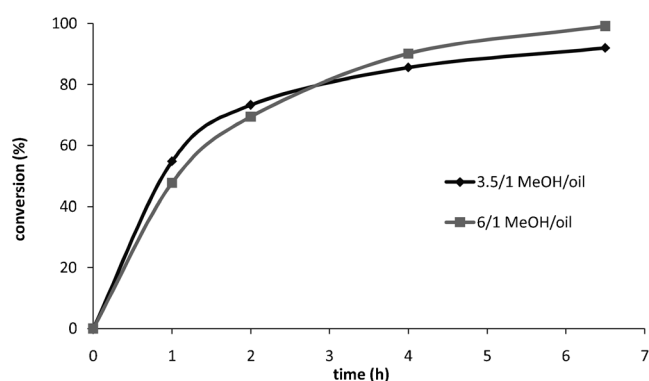


Figure 9. Sunflower seed oil transesterification with catalyst **4** and molar ratios methanol to triglyceride of 3.5/1 and 6/1. The temperature was kept at 60 °C.

apolar phase. Nevertheless, as the reaction proceeds and most of the methanol is consumed, the reaction rate is reduced (Figure 9).

Influence of the Catalyst Amount

The amount of catalyst was also tested as depicted in Figure 10. Within the range of concentrations studied, the reaction rate increased linearly with the catalyst concentration. This is interesting since it is well known that in hydrolysis reactions with Twitchell reagents, there is a saturation effect when the catalyst is around 1% w/w.^[16]

The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 80 °C.

Influence of the Temperature

Higher temperatures also provide better reaction rates, yielding short reaction times. Working at 80 °C

with catalyst **5**, the reaction is practically finished after only 90 min (Figure 10).

It is also possible to work at room temperature with longer reaction times. Catalyst **5**, due to its low solubility led to non-practical procedures, however, large conversions after 3 days were obtained with catalyst **3** (78%) and **4** (97%).

Jatropha Oil as Biofuel Source

To illustrate that indeed these catalysts are promising in the preparation of biodiesel from low cost raw materials, jatropha oil was used. As can be seen in Figure 11, the results found in this case are quite similar to those reported for the sunflower seed oil previously studied.

Catalyst Recovery

In biodiesel production technologies the recovery of the catalyst can be an important factor due to the fol-

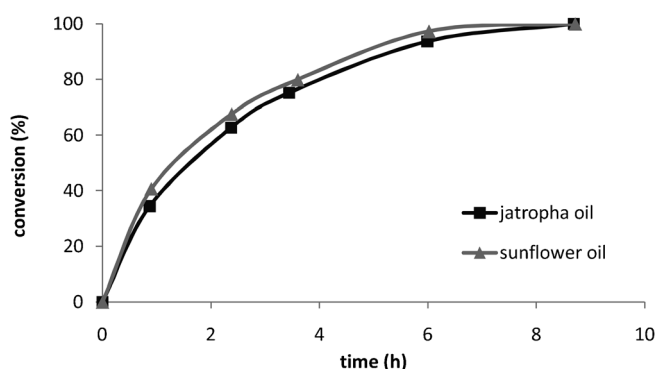


Figure 11. Jatropha oil and sunflower seed oil transesterification catalysed by compound **5**. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 60 °C.

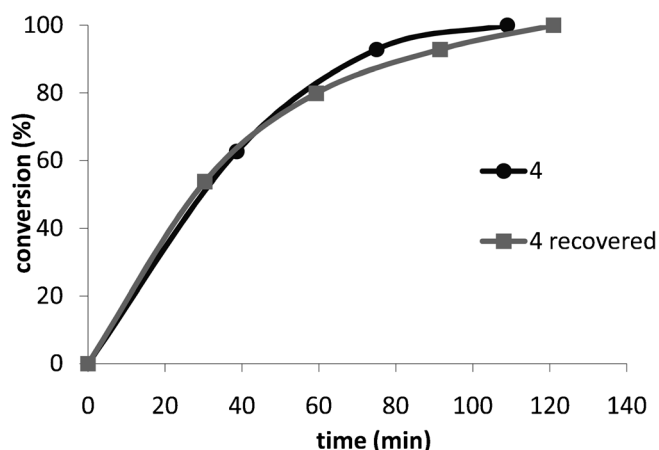


Figure 12. Sunflower seed oil transesterification catalysed by 18.5 wt% of compound **4** and catalyst **4** recovered. The molar ratio methanol to triglyceride was kept at 6/1 and the temperature at 80 °C.

lowing reasons. (i) Sulphonic acid catalyst is corrosive and may damage the fuel deposit or the engine. (ii) A maximum amount of sulphur has been established in the diesel contents.^[20] (iii) The content of acid in biodiesel (acid number) has been stipulated to a maximum value of 0.50 mg KOH per g biodiesel.^[21] (iv) The cost of the catalyst makes its recovery important for a cost-efficient procedure.

Separation of catalyst **4** from the biodiesel was achieved by adsorption of the catalyst on a silica gel column. Once the reaction was finished, the glycerine was separated from the crude biodiesel through decantation. Methanol was distilled from the biodiesel phase and the remaining liquid was passed through a short silica gel column. The highly polar sulphonic acid protonated the basic stationary phase groups, and stayed in the adsorbent, while the fatty acid methyl esters were eluted from the column. Ten grams of silica per gram of catalyst were enough to provide a clean catalyst separation. FAMES can be eluted with petroleum ether from the column, but in this case, the solvent has to be distilled before biodiesel commercialization. Alternatively, since biodiesel is sold as a blend with diesel fuel, this last compound can be used to elute the biodiesel yielding directly the desired commercial fuel. Finally, elution with methanol allowed recovery of the catalyst, which showed the same activity as the initial catalyst **4** (Figure 12).

Acid Content in the Biodiesel

Although crude biodiesel phase reacted strongly with methyl orange, after adsorption on silica gel, this reaction completely disappeared, showing no mineral or sulphonic acids in the biodiesel.

Determination of the acid content in biodiesel was performed following the procedure described in UNE-EN 14104,^[22] affording an acid number of 0.16 mg KOH/g, a value that complies with the requirements of both ASTM D 6751 and EN 14214. On the other hand, the acid number for the triglyceride source, the jatropha oil, proved to be 5.33–5.86 mg KOH/g.

Conclusions

Lipophilic sulphonic acids such as **4** and **5**, have proven to be an alternative for biodiesel manufacture. Because triglyceride transesterification with methanol is a biphasic reaction which can take place in both phases, lipophilic sulphonic acids will strongly catalyse this reaction in the oil phase since their partition constant favours the triglyceride phase. This allows one to work at temperatures below the boiling point of methanol and in reasonable reaction times.

A correlation between the partition constant and the catalytic efficiency is also observed.

When sulphuric acid is used as co-catalyst, only those sulphonic acids with more favourable partition into the polar phase improve their catalytic properties; on the other hand, addition of sulphuric acid has no influence on reaction rates when more lipophilic sulphonic acids are used.

Under these reaction conditions, neither free fatty acids nor small amounts of water change significantly the reaction rates; nevertheless, large amounts of water reduce the reaction rate in the case of the less lipophilic catalysts.

Although most of the experiments have been carried out with refined sunflower seed oil, low cost raw materials as jatropha oil show under these conditions the same behaviour.

Increasing the temperature (from 60 °C to 80 °C) and the amount of the catalyst speed up the reaction rates.

Catalyst recovery can be accomplished by adsorption of the crude FAMES on silica; elution with methanol allows one to get a mixture of the catalysts, monoglycerides, diglycerides and the fatty acid methyl esters, which can be used as catalyst for the next batch.

Finally, the acid content in the obtained biodiesel is further below the limit of 0.5 mg g⁻¹ stipulated by the ASTM D 6751 and EN 14214 although the triglyceride source presents a high FFA content.

Experimental Section

Materials and Instrumentation

IR spectra were recorded with a Nicolet IR100. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature with Bruker model WP-200-SY, Varian model Mercury VS 2000, or Bruker Advance DRX spectrometers in deuterated chloroform (unless otherwise stated). J values are reported in Hertz and chemical shifts in ppm with the solvent signal as internal standard. Mass spectra were recorded on a Bruker ultraflex III spectrometer. Melting points were determined using a Leica Galen III microscope. Analytical thin layer chromatography was performed using pre-coated aluminium-backed plates and visualized by UV. For column chromatography silica gel (70–200 μm) was used.

Reagents were purchased and used without further purification unless otherwise noted. Refined sunflower seed oil was purchased from Aceites Coosur, S. A., Vilches (Jaén, Spain). Jatropha oil was gently provided by Miguel Cobo (Biotel).

General Procedure for the Transesterification Reaction

Methanol (0.67 mL, 16.68 mmol) and triglyceride (2.5 g, 2.78 mmol) were reacted in the presence of catalyst in a glass tube equipped with a screw cap with septum and magnetic stirring. The temperature of the sample was kept constant with a thermostat bath. The progress of the reaction was monitored by ^1H NMR analysis of aliquots. The initial biphasic reaction may turn homogeneous (15 min at 80 °C). Close to the end of the reaction, glycerine decantation provides a biphasic reaction mixture again (45 min at 80 °C). The conversion was measured by integration of the glycerine triglyceride signals or from the methyl ester signal of the fatty acids (see Supporting Information).

Determination of Partition Constant

A reference ^1H NMR spectrum of the catalyst **3** (20 mg, 48.7 μmol) in deuteromethanol (0.5 mL) was taken, and the signals of the catalyst were integrated against the solvent methyl protons. After extraction with the triglyceride (1.0 mL), a new ^1H NMR spectrum was run and integrated yielding the new catalyst concentration in the methanolic phase, from which the partition constant was calculated.

For catalysts **4** and **5** the procedure was similar, only changing the volume of triglyceride from 1.0 mL to 0.5 mL.

Recovery of the Catalyst

In a typical transesterification experiment [triglyceride (16.0 g) and catalyst **4** (1.0 g)], glycerine and methanol were removed by decantation and distillation, respectively. Crude biodiesel (17.0 g) was dissolved in petroleum ether or diesel fuel (32 mL). This solution was allowed to pass through a silica gel column (10.0 g) and eluted with petroleum ether or diesel fuel (32 mL) to yield FAME (14 g). Finally, methanol (32 mL) was added to the column affording a mixture of catalyst (0.9 g), FAME (1.4 g), diglycerides and monoglycerides (0.7 g), which were used in the next batch after methanol distillation.

Materials

4-(Tetratriacontan-17-yl)benzenesulphonic acid (4): A solution of 1-phenyloctadecan-1-one^[18] (26.5 g, 77 mmol) in diethyl ether (100 mL) was added dropwise to a Grignard reagent prepared from a mixture of 1-iodohexadecane (2.0 g, 5.7 mmol) and 1-chlorohexadecane (27.6 g, 106 mmol) with magnesium turnings (7.5 g) and a small crystal of iodine in ether (80 mL). After the addition, the reaction was stirred at room temperature for 12 h. Then the mixture was poured onto ice and acidified with 2M hydrochloric acid. The aqueous phase was discarded, the organic layer dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel with dichloromethane as the eluent, yielding the corresponding alcohol, 17-phenyltetratriacontan-17-ol, as a white solid; yield: 37.4 g (85%).

The above alcohol (13.7 g, 24 mmol) and a catalytic amount of *p*-toluenesulphonic acid (162 mg, 0.94 mmol) were refluxed in toluene (280 mL) until no further water appeared. The mixture was washed with aqueous NaHCO_3 and the toluene was evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography with hexane as eluent to afford the dehydrated compound; yield: 11.0 g (83%).

This unsaturated compound (11.0 g, 19.9 mmol) was dissolved in ethanol (40 mL) and hydrogenated (4 bar) in the presence of Pd/C (5%) (450 mg) at room temperature. After 12 h the catalyst was filtered and the solvent was removed. Silica gel percolation with hexane furnished the expected saturated hydrocarbon, tetratriacontan-17-ylbenzene; yield: 9.40 g (85%).

Finally, fuming sulphuric acid (20% SO_3 , 6.8 g) was added to a solution of tetratriacontan-17-ylbenzene (9.40 g, 17 mmol) in dry CH_2Cl_2 (100 mL). After stirring for 5 min, ^1H NMR analysis of an aliquota revealed that the reaction had finished. Ice was then added to the reaction mixture and the layers were separated. The organic layer was dried over cellulose and the solvent removed under reduced pressure to afford the desired compound **4**, as a white solid; yield: 10.5 g (98%); mp 33–35 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.25 (br s, 58H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 151.1, 138.7, 128.2, 126.3, 46.3, 36.9, 32.2, 30.0, 29.8, 29.6, 27.8, 22.9, 14.3; IR (film): ν = 3409, 2916, 2851, 1735, 1469, 1378, 1150, 1041, 1002 cm^{-1} ; HR-MS: m/z = 679.5065, calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{73}\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}-\text{H}+\text{Na}$] + Na^+ : 679.5070.

2,4-Di(tritriacontan-17-yl)benzenesulphonic acid (5): A solution of dimethyl isophthalate (3.9 g, 20.2 mmol) in diethyl ether (30 mL) was added dropwise to a Grignard reagent prepared from a mixture of 1-iodohexadecane (2.1 g, 6 mmol) and 1-chlorohexadecane (28.4 g, 109 mmol) with magnesium turnings (8.0 g) and a small crystal of iodine in ether (80 mL). After the addition, the resulting mixture was allowed to react at room temperature for 12 h. The reaction mixture was worked up in the same way as for the preparation of catalyst **4**, yielding the corresponding diol, 17,17-(1,3-phenylene)dinitritriacontan-17-ol, yield: 19.0 g (89%). The diol (17.0 g, 16.5 mmol) was dehydrated with *p*-toluenesulphonic acid in refluxing toluene following the same procedure as described previously, affording the unsaturated hydrocarbon; yield: 16.0 g (96%). Hydrogenation of this

compound (7.0 g, 7.0 mmol) was carried out in THF (40 mL) under 4 bar of hydrogen pressure at 40 °C with Pd/C (5%) (500 mg) in 12 h. The catalyst was removed by filtration, the solvent evaporated and the residue purified by percolation through silica gel (hexane as eluent) to yield the saturated hydrocarbon, 1,3-di(tritriacontan-17-yl)benzene; yield: 6.1 g (86%). The sulphonation of this compound (6.1 g, 6 mmol) was carried out under the same conditions previously described for catalyst **4**, to afford the expected compound as a white solid; yield: 6.2 g (96%); mp 79–80 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.60 (m, 8H), 1.25 (br s, 112H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 12H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.8, 146.5, 135.7, 128.2, 127.7, 124.9, 50.9, 46.2, 40.6, 37.1, 36.9, 32.2, 30.4, 30.0, 29.9, 29.6, 27.8, 27.6, 22.9, 14.3; IR (film): ν = 3403, 2916, 2365, 1599, 1456, 1378, 1314, 1164, 1074, 1002, 892, 710 cm⁻¹; HR-MS: *m/z* = 1128.0108, calcd. for C₇₂H₁₃₈O₃S [M–H+Na]⁺+Na⁺: 1128.0078.

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Dirección General de Investigación, Ciencia y Tecnología (DGI-CYT) (CTQ2010-19906/BQU) and the EU (European Re-integration Grant PERG04-GA-2008-239244) for their support in this work. The Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) is acknowledged for the fellowship (A. L. F. A.). The authors are also grateful to Miguel Cobo for jatropha oil supply and for his fruitful advice. Thanks to Repsol, Biotel, Bio-Oils, Biocarburantes de Castilla SA and Andalusi Corporation for supporting this project and Diego García-Gómez for providing the pH indicators.

References

- [1] a) European Parliament and the Council. Directive 2003/30/EC of the European Parliament and of the Council of 8 May 2003 on the promotion of the use of biofuels or other renewable fuels for transport. *Official Journal of the European Union* 17.5.2003; b) M. F. Demirbas, M. Balat, H. Balat, *Energy Convers. Manage.* **2011**, 52, 1815; c) L. Lin, Z. Cunshan, S. Vitayapadung, S. Xiangqian, D. Mingdong, *Appl. Energy* **2011**, 88, 1020; d) J. Janaun, N. Ellis, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2010**, 14, 1312.
- [2] a) F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.* **1999**, 70, 1; b) D. Y. C. Leung, X. Wu, M. K. H. Leung, *Applied Energy*, **2010**, 87, 1083.
- [3] a) M. G. Kulkarni, R. Gopinath, L. C. Meher, A. K. Dalai, *Green Chem.* **2006**, 8, 1056; b) J. M. Marchetti, V. U. Miguel, A. F. Errazu, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2007**, 11, 1300; c) D. Ganesan, A. Rajendran, V. Thangavelu, *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* **2009**, 8, 367; d) M. Di Serio, M. Cozzolino, M. Giordano, R. Tesser, P. Patrono, E. Santacesaria, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 6379; e) M. K. Lam, K. T. Lee, A. R. Mohamed, *Biotechnol. Adv.* **2010**, 28, 500; f) E. Minami, S. Saka, *Fuel* **2006**, 85, 2479; g) M. Cerro-Alarcón, A. Corma, S. Iborra, C. Martínez, M. J. Sabater, *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, 382, 36; h) D. Fang, J. Yang, C. Jiao, *ACS Catal.* **2011**, 1, 42; i) R. Jothiramingalingam, M. K. Wang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, 48, 6162; j) C.-W. Wang, J.-F. Zhou, W. Chen, W.-G. Wang, Y.-X. Wu, J.-F. Zhang, R.-A. Chi, W.-Y. Ying, *Energy Fuels* **2008**, 22, 3479; k) M. Gamba, A. A. M. Lapis, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 160; l) F. Chai, F. Cao, F. Zhai, Y. Chen, X. Wang, Z. Sua, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1057; m) B. A. D. Neto, M. B. Alves, A. A. M. Lapis, F. M. Nachtigall, M. N. Eberlin, J. Dupont, P. A. Z. Suarez, *J. Catal.* **2007**, 249, 154; n) A. A. M. Lapis, L. F. de Oliveira, B. A. D. Neto, J. Dupont, *ChemSusChem* **2008**, 1, 759; o) J. Dupont, P. A. Z. Suarez, M. R. Meneghetti, S. M. P. Meneghetti, *Energy Environ. Sci.* **2009**, 2, 1258.
- [4] L. Bournay, D. Casanave, B. Delfort, G. Hillion, J. A. Chodorge, *Catal. Today* **2005**, 106, 190.
- [5] G. Vicente, M. Martínez, J. Aracil, *Bioresour. Technol.* **2004**, 92, 297.
- [6] a) E. Lotero, Y. Liu, D. E. Lopez, K. Suwannakarn, D. A. Bruce, J. G. Goodwin Jr, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 5353; b) U. Boesel, U. Becher, A. Ingendoh, *PCT Int. Appl.* WO 2011018228 A1 20110217, **2011**; c) U. Boeger, U. Becher, A. Ingendoh, *Ger. Offen.* DE 102009037579 A1 20110217, **2011**; d) M. Zhu, B. He, W. Shi, Y. Feng, J. Ding, J. Li, F. Zeng, *Fuel* **2010**, 89, 2299; e) M. Hara, *Top. Catal.* **2010**, 53, 805; f) J. Dhainaut, J.-P. Dacquin, A. F. Lee, K. Wilson, *Green Chem.* **2010**, 12, 296; g) A. A. Kiss, A. C. Dimian, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 75; h) W.-Y. Lou, M.-H. Zong, Z.-Q. Duan, *Bioresour. Technol.* **2008**, 99, 8752; i) G. Chen, B. Fang, *Bioresour. Technol.* **2011**, 102, 2635; j) J. A. Melero, L. F. Bautista, G. Morales, J. Iglesias, D. Briones, *Energy Fuels* **2009**, 23, 539; k) J. A. Melero, L. F. Bautista, G. Morales, J. Iglesias, R. Sánchez-Vázquez, *Chem. Eng. J.* **2010**, 161, 323; l) Y.-S. Lien, L.-S. Hsieh, J. C. S. Wu, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 2118.
- [7] a) G. B. Bradshaw, *Soap* **1942**, 18, 23, 69; b) G. B. Bradshaw, W. C. Meuly, U.S. Patent 2,271,619, **1942**; c) G. B. Bradshaw, W. C. Meuly, U.S. Patent 2,360,844, **1944**; d) C. J. Arrowsmith, J. Ross, U.S. Patent 2,383,580, **1945**; e) H. D. Allen, W. A. Kline, U.S. Patent 2,383,579, **1945**; f) J. H. Percy, U.S. Patent 2,383,614, **1945**; g) G. I. Keim, U.S. Patent 2,383,601, **1945**; h) W. R. Trent, U.S. Patent 2,383,632, **1945**.
- [8] K. Weissmehl, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp 301–304.
- [9] a) T. J. Suen, T. P. Chien, *Ind. Eng. Chem.* **1941**, 33, 1043; b) L. Lascaray, *Ind. Eng. Chem.* **1949**, 41, 786.
- [10] C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1032.
- [11] a) E. Twitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 22; b) E. Twitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1906**, 28, 196; c) E. Twitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, 29, 556.
- [12] S. Zheng, M. Kates, M. A. Dubé, D. D. McLean, *Biomass Bioenergy* **2006**, 30, 267.
- [13] a) N. Susperregui, D. Delcroix, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, L. Maron, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6581; b) L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9656; c) A. Chuma, H. W. Horn, W. C. Swope, R. C. Pratt, L. Zhang, B. G. G. Lohmeijer, C. G. Wade, R. M.

- Waymouth, J. L. Hedrick, J. E. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749.
- [14] N. O. V. Sonntag, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1979**, *56*, 729 A.
- [15] K. Fukuzumi, S. J. Ozaki, *Chem. Soc. Jpn. Ind. Chem. Sect.* **1951**, *54*, 727.
- [16] L. Lascaray, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1952**, *29*, 362.
- [17] H. Adkins, W. H. Hartung, *Org. Syn. Coll. Vol. 1*, p. 15, **1941**; H. Adkins, W. H. Hartung, *Org. Syn. Coll. Vol. 6*, p 1, **1926**.
- [18] C. Hu, J. Wang, J. Zhou, H. Chen, X. Shi, H. Yang, X. Xu, Y. Wang, J. Zhang, W. Xiang, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* CN 101716475 A20100602, **2010**.
- [19] a) K. S. Markley in; *Fatty acids*, 1st edn., Interscience, New York, **1960**; b) M. Canakci, J. V. Gerpan, *Trans. Am. Soc. Agric. Eng.* **2001**, *44*, 1429.
- [20] EN 590:2009.
- [21] ASTM D 6751 and EN 14214.
- [22] UNE-EN 14104.
-

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

4,5-Dibromo-2,7-di-*tert*-butyl-9,9-dimethyl-9*H*-thioxantheneOmayra H. Rubio,^a Angel L. Fuentes de Arriba,^a Francisca Sanz,^b Francisco M. Muniz^c and Joaquín R. Morán^{a*}^aDepartamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 37008 Salamanca, Spain, ^bServicio Difracción de Rayos X, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 37008 Salamanca, Spain, and ^cInstituto de Cerámica y Vidrio, CSIC, Kelsen 5, 28049 Madrid, Spain

Correspondence e-mail: romoran@usal.es

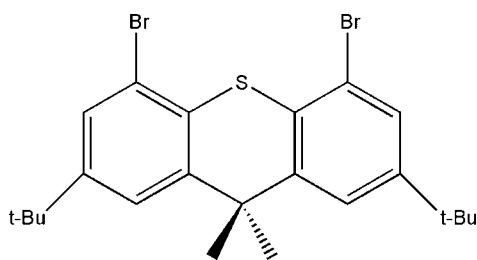
Received 3 April 2012; accepted 7 May 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 298$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.007$ Å; R factor = 0.040; wR factor = 0.114; data-to-parameter ratio = 13.5.

In the title compound, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{S}$, the thioxanthene unit is twisted, showing a dihedral angle of $29.3(5)^\circ$ between the benzene rings. When projected along [001], the packing shows two types of channels. The crystal studied was a racemic twin.

Related literature

For the preparation, see: Emslie *et al.* (2006). For the use of the title compound as a starting material in the preparation of rigid ligands for different transition metals, see: Emslie *et al.* (2008).



Experimental

Crystal data

 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{S}$ $M_r = 496.33$

Tetragonal, $I4_1cd$
 $a = 21.8234(2)$ Å
 $c = 18.8025(5)$ Å
 $V = 8954.9(3)$ Å³
 $Z = 16$

Cu $K\alpha$ radiation
 $\mu = 5.48$ mm⁻¹
 $T = 298$ K
 $0.12 \times 0.10 \times 0.08$ mm

Data collection

Bruker APEXII CCD area-detector diffractometer
 Absorption correction: multi-scan (SADABS; Bruker, 2006)
 $T_{\min} = 0.544$, $T_{\max} = 0.645$

26972 measured reflections
 3272 independent reflections
 3038 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.045$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$
 $wR(F^2) = 0.114$
 $S = 1.08$
 3272 reflections
 243 parameters
 1 restraint

H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.34$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.83$ e Å⁻³
 Absolute structure: Flack (1983), 2739 Friedel pairs
 Flack parameter: 0.49 (3)

Data collection: APEX2 (Bruker 2006); cell refinement: SAINT (Bruker 2006); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); molecular graphics: Mercury (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: SHELXL97.

The authors thank the Spanish Dirección General de Investigación, Ciencia y Tecnología (DGI-CYT; CTQ2010-19906/BQU) and the Junta de Castilla y León (SA223A11-2) for their support of this work. The Spanish Ministerio de Educación (MEC) is acknowledged for a fellowship to ALFA.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: NG5262).

References

- Bruker (2006). APEX2, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
 Emslie, D. J. H., Blackwell, J. M., Britten, J. F. & Harrington, L. E. (2006). *Organometallics*, **25**, 2412–2414.
 Emslie, D. J. H., Harrington, L. E., Jenkins, H. A., Robertson, C. M. & Britten, J. F. (2008). *Organometallics*, **27**, 5317–5325.
 Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, o1814 [doi:10.1107/S1600536812020624]

4,5-Dibromo-2,7-di-*tert*-butyl-9,9-dimethyl-9*H*-thioxanthene

Omayra H. Rubio, Angel L. Fuentes de Arriba, Francisca Sanz, Francisco M. Muniz and Joaquín R. Morán

Comment

Thioxanthenes are very valuable building blocks for several purposes. Specifically, the compound described in this paper has been used as a starting material in the preparation of rigid ligands for different transition metals as Ni, Pd, Fe, *etc* (Emslie *et al.*, 2008).

The crystal contains a unique molecule as the asymmetric unit. The molecule consists of a thioxanthene framework with a *tert*-butyl group at C2 and C8, two methyl groups at C5 and a bromine atom at C10 and C13 as substituents. The thioxanthene core is twisted with a torsion angle of 29.3 (5)° (C11—S1—C12—C4). All the bond lengths and angles are within the normal ranges. The S1—C11 and S1—C12 bond lengths are 1.751 (5) Å and 1.769 (5) Å, and the C11—S1—C12 angle is 99.5 (2)°. The bromine atoms are coplanar with the thioxanthene framework; the Br1—C13—C1—C2 and Br2—C10—C9—C8 torsion angles are 179.8 (2)° and -179.8 (9)°, respectively.

The molecules in the cell unit are orientated in opposite directions forming parallel sheets along the *a* and *b* axes, which intersect perpendicularly originating two types of channels A and B, as is shown in Fig. 2 and 3.

Experimental

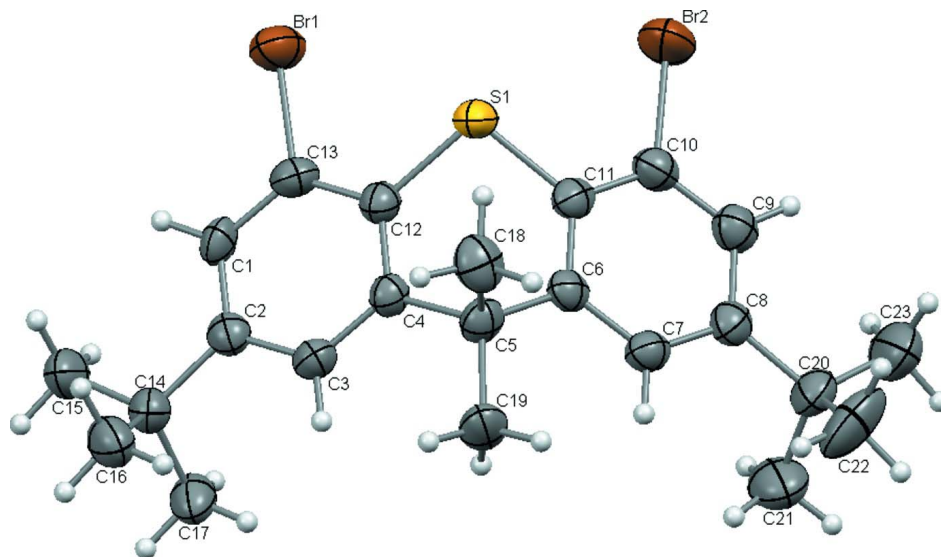
The title compound was obtained from thioxanthone according to a method described previously (Emslie *et al.*, 2006). Thioxanthone reacted with AlMe₃ to give 9,9-dimethylthioxanthene. This compound (0.75 g, 3.31 mmol) was mixed with 2-chloro-2-methylpropane (1.04 ml, 9.56 mmol) in chloroform (18 ml) at 273 K and aluminium trichloride (0.26 g, 1.95 mmol) was added in a Friedel-Crafts procedure. Reaction of this compound (0.57 g, 1.68 mmol) with bromine (0.34 ml, 6.64 mmol) in a mixture of glacial acetic acid (6.8 ml) and dichloromethane (3 ml) gave 2,7-di-*tert*-butyl-4,5-dibromo-9,9-dimethylthioxanthene. Crystals were obtained from a dichloromethane solution and their characterization was in agreement with the reported data.

Refinement

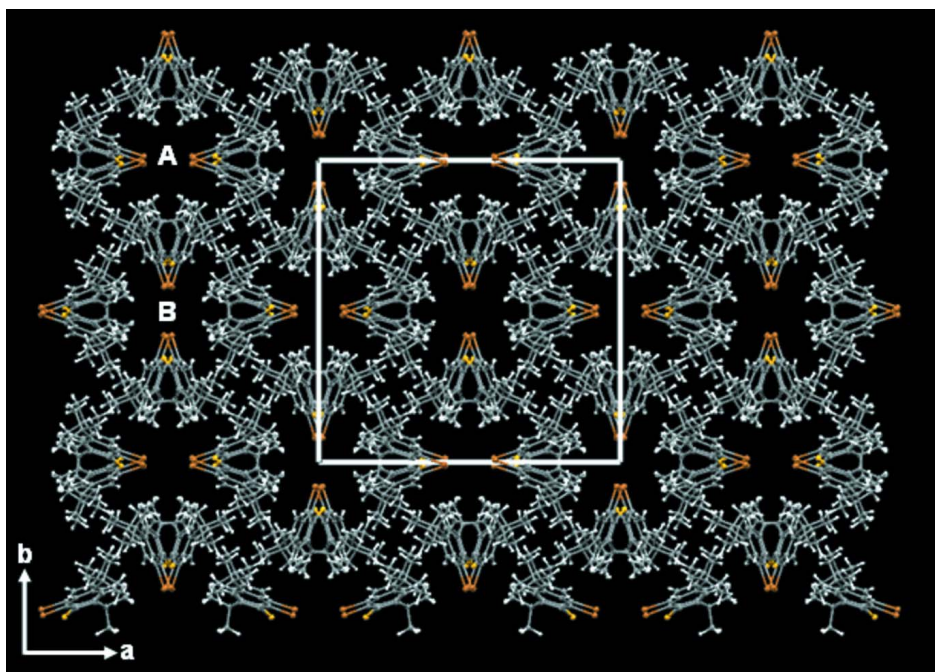
The hydrogen atoms were positioned geometrically, with C—H distances constrained to 0.93 Å (aromatic CH) and 0.96 Å (methyl CH₃) and refined in riding mode with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = xU_{\text{eq}}(\text{C})$, where $x = 1.5$ for methyl H atoms and $x = 1.2$ for all other atoms.

Computing details

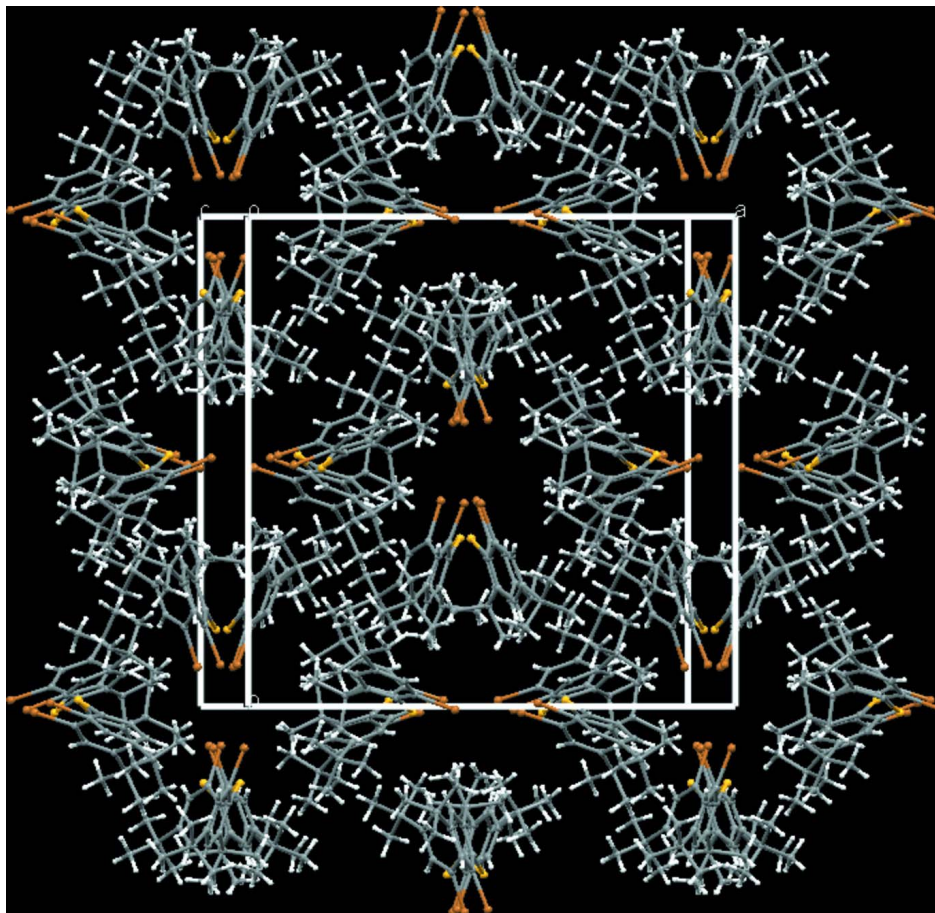
Data collection: *APEX2* (Bruker 2006); cell refinement: *SAINTE* (Bruker 2006); data reduction: *SAINTE* (Bruker 2006); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: Mercury (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008).

**Figure 1**

Molecular structure of $C_{23}H_{28}Br_2S$. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Hydrogen atoms are shown as spheres of arbitrary radius.

**Figure 2**

Crystal packing of $C_{23}H_{28}Br_2S$ view along c -axis, showing two kind of channels.

**Figure 3**

Crystal packing showed in Figure 2 moved along x axis.

4,5-Dibromo-2,7-di-*tert*-butyl-9,9-dimethyl-9*H*-thioxanthene

Crystal data

$C_{23}H_{28}Br_2S$

$M_r = 496.33$

Tetragonal, $I4_1cd$

Hall symbol: I 4bw -2c

$a = 21.8234 (2) \text{ \AA}$

$c = 18.8025 (5) \text{ \AA}$

$V = 8954.9 (3) \text{ \AA}^3$

$Z = 16$

$F(000) = 4032$

$D_x = 1.473 \text{ Mg m}^{-3}$

Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 6340 reflections

$\theta = 4.1\text{--}65.0^\circ$

$\mu = 5.48 \text{ mm}^{-1}$

$T = 298 \text{ K}$

Prism, brown

$0.12 \times 0.10 \times 0.08 \text{ mm}$

Data collection

Bruker APEXII CCD area-detector
diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

ϕ and ω scans

Absorption correction: multi-scan

(*SADABS*; Bruker, 2006)

$T_{\min} = 0.544$, $T_{\max} = 0.645$

26972 measured reflections

3272 independent reflections

3038 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.045$

$\theta_{\max} = 67.1^\circ$, $\theta_{\min} = 4.1^\circ$

$h = -24 \rightarrow 24$

$k = -25 \rightarrow 24$

$l = -21 \rightarrow 19$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.040$

$wR(F^2) = 0.114$

$S = 1.08$

3272 reflections

243 parameters

1 restraint

Primary atom site location: structure-invariant
direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier
map

Hydrogen site location: inferred from
neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.069P)^2 + 8.551P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.34 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.83 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Absolute structure: Flack (1983), 2739 Friedel
pairs

Flack parameter: 0.49 (3)

Special details

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > \sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Br1	0.00721 (3)	0.08500 (2)	0.15791 (4)	0.0637 (2)
Br2	-0.01257 (4)	0.08030 (3)	0.44522 (4)	0.0759 (3)
S1	0.01309 (5)	0.15662 (5)	0.30465 (9)	0.0469 (3)
C1	-0.0512 (2)	0.1937 (2)	0.1083 (2)	0.0399 (10)
H1	-0.0539	0.1723	0.0657	0.048*
C2	-0.07413 (19)	0.2520 (2)	0.1132 (3)	0.0397 (10)
C3	-0.0652 (2)	0.2836 (2)	0.1773 (3)	0.0396 (10)
H3	-0.0796	0.3235	0.1808	0.048*
C4	-0.03594 (19)	0.25826 (19)	0.2354 (3)	0.0351 (9)
C5	-0.0220 (2)	0.29427 (18)	0.3048 (3)	0.0414 (9)
C6	-0.0430 (2)	0.2563 (2)	0.3677 (2)	0.0377 (10)
C7	-0.07826 (19)	0.2811 (2)	0.4233 (3)	0.0416 (10)
H7	-0.0916	0.3214	0.4192	0.050*
C8	-0.0943 (2)	0.2484 (2)	0.4845 (3)	0.0417 (10)
C9	-0.0731 (2)	0.1878 (2)	0.4897 (3)	0.0463 (11)
H9	-0.0815	0.1645	0.5299	0.056*
C10	-0.0395 (2)	0.1630 (2)	0.4339 (3)	0.0442 (11)
C11	-0.02527 (19)	0.1948 (2)	0.3734 (3)	0.0393 (10)
C12	-0.0171 (2)	0.1968 (2)	0.2308 (3)	0.0384 (10)
C13	-0.02398 (19)	0.1666 (2)	0.1671 (3)	0.0416 (10)
C14	-0.1076 (2)	0.2842 (2)	0.0513 (3)	0.0436 (9)
C15	-0.1193 (3)	0.2409 (3)	-0.0107 (3)	0.0638 (15)
H15A	-0.1418	0.2621	-0.0471	0.096*
H15B	-0.1427	0.2064	0.0055	0.096*

H15C	-0.0809	0.2270	-0.0296	0.096*
C16	-0.0707 (3)	0.3385 (3)	0.0251 (3)	0.0598 (15)
H16A	-0.0629	0.3659	0.0640	0.090*
H16B	-0.0933	0.3596	-0.0113	0.090*
H16C	-0.0324	0.3244	0.0059	0.090*
C17	-0.1701 (2)	0.3078 (3)	0.0782 (3)	0.0581 (14)
H17A	-0.1639	0.3342	0.1184	0.087*
H17B	-0.1951	0.2736	0.0921	0.087*
H17C	-0.1902	0.3302	0.0410	0.087*
C18	0.0481 (2)	0.3047 (2)	0.3083 (3)	0.0550 (12)
H18A	0.0577	0.3303	0.3483	0.083*
H18B	0.0616	0.3243	0.2654	0.083*
H18C	0.0686	0.2660	0.3134	0.083*
C19	-0.0520 (3)	0.35770 (19)	0.3027 (4)	0.0557 (12)
H19A	-0.0956	0.3532	0.2975	0.084*
H19B	-0.0361	0.3805	0.2632	0.084*
H19C	-0.0433	0.3791	0.3461	0.084*
C20	-0.1332 (2)	0.2772 (3)	0.5422 (3)	0.0521 (13)
C21	-0.1930 (3)	0.3015 (4)	0.5106 (4)	0.080 (2)
H21A	-0.2188	0.3164	0.5482	0.119*
H21B	-0.2136	0.2691	0.4857	0.119*
H21C	-0.1841	0.3343	0.4782	0.119*
C22	-0.0982 (3)	0.3323 (4)	0.5735 (5)	0.093 (3)
H22A	-0.0622	0.3180	0.5977	0.140*
H22B	-0.1241	0.3537	0.6065	0.140*
H22C	-0.0865	0.3596	0.5358	0.140*
C23	-0.1493 (4)	0.2334 (4)	0.6019 (4)	0.091 (2)
H23A	-0.1132	0.2244	0.6291	0.136*
H23B	-0.1655	0.1962	0.5823	0.136*
H23C	-0.1795	0.2520	0.6322	0.136*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Br1	0.0755 (4)	0.0508 (3)	0.0647 (5)	0.0202 (2)	-0.0148 (4)	-0.0147 (3)
Br2	0.1107 (6)	0.0513 (3)	0.0655 (5)	0.0278 (3)	-0.0034 (5)	0.0074 (3)
S1	0.0510 (6)	0.0474 (5)	0.0423 (6)	0.0192 (4)	-0.0057 (7)	-0.0050 (6)
C1	0.045 (2)	0.046 (2)	0.029 (2)	-0.0015 (18)	-0.0009 (19)	-0.0120 (19)
C2	0.035 (2)	0.045 (2)	0.039 (3)	0.0011 (16)	0.0009 (19)	0.001 (2)
C3	0.044 (2)	0.036 (2)	0.039 (3)	0.0047 (17)	0.002 (2)	-0.0038 (18)
C4	0.036 (2)	0.036 (2)	0.033 (2)	-0.0014 (16)	-0.0028 (17)	-0.0045 (19)
C5	0.049 (2)	0.0350 (19)	0.040 (2)	-0.0015 (15)	0.000 (2)	-0.008 (2)
C6	0.040 (2)	0.038 (2)	0.035 (2)	0.0025 (16)	-0.0108 (19)	-0.0035 (18)
C7	0.044 (2)	0.038 (2)	0.043 (3)	0.0067 (16)	-0.005 (2)	-0.006 (2)
C8	0.039 (2)	0.049 (2)	0.037 (3)	0.0031 (18)	-0.0048 (18)	-0.003 (2)
C9	0.052 (3)	0.044 (2)	0.043 (3)	-0.0006 (19)	-0.007 (2)	-0.002 (2)
C10	0.050 (2)	0.038 (2)	0.045 (3)	0.0033 (18)	-0.009 (2)	0.002 (2)
C11	0.035 (2)	0.043 (2)	0.039 (3)	0.0047 (17)	-0.0084 (19)	-0.008 (2)
C12	0.037 (2)	0.043 (2)	0.035 (3)	0.0047 (17)	-0.0027 (19)	-0.005 (2)
C13	0.040 (2)	0.036 (2)	0.049 (3)	0.0064 (16)	0.002 (2)	-0.005 (2)

C14	0.048 (2)	0.048 (2)	0.035 (2)	0.0067 (18)	0.000 (3)	-0.001 (2)
C15	0.082 (4)	0.067 (3)	0.042 (3)	0.023 (3)	-0.015 (3)	-0.010 (3)
C16	0.063 (3)	0.069 (4)	0.048 (3)	0.010 (3)	0.005 (3)	0.013 (3)
C17	0.043 (3)	0.088 (4)	0.043 (3)	0.016 (3)	0.001 (2)	-0.001 (3)
C18	0.055 (3)	0.059 (3)	0.051 (3)	-0.012 (2)	-0.012 (3)	-0.004 (3)
C19	0.084 (3)	0.034 (2)	0.048 (3)	0.009 (2)	-0.001 (3)	-0.006 (3)
C20	0.049 (2)	0.063 (3)	0.044 (3)	0.011 (2)	0.009 (2)	-0.006 (2)
C21	0.061 (4)	0.099 (5)	0.078 (5)	0.027 (3)	0.011 (3)	0.007 (4)
C22	0.086 (5)	0.103 (5)	0.091 (6)	-0.004 (4)	0.021 (4)	-0.059 (5)
C23	0.103 (5)	0.102 (5)	0.066 (4)	0.035 (5)	0.030 (4)	0.010 (4)

Geometric parameters (Å, °)

Br1—C13	1.915 (4)	C14—C17	1.543 (6)
Br2—C10	1.909 (4)	C15—H15A	0.9600
S1—C11	1.751 (5)	C15—H15B	0.9600
S1—C12	1.769 (5)	C15—H15C	0.9600
C1—C2	1.371 (7)	C16—H16A	0.9600
C1—C13	1.386 (7)	C16—H16B	0.9600
C1—H1	0.9300	C16—H16C	0.9600
C2—C3	1.402 (7)	C17—H17A	0.9600
C2—C14	1.544 (7)	C17—H17B	0.9600
C3—C4	1.381 (7)	C17—H17C	0.9600
C3—H3	0.9300	C18—H18A	0.9600
C4—C12	1.406 (7)	C18—H18B	0.9600
C4—C5	1.553 (7)	C18—H18C	0.9600
C5—C6	1.515 (7)	C19—H19A	0.9600
C5—C19	1.532 (6)	C19—H19B	0.9600
C5—C18	1.549 (6)	C19—H19C	0.9600
C6—C11	1.400 (7)	C20—C23	1.515 (10)
C6—C7	1.406 (7)	C20—C21	1.529 (8)
C7—C8	1.397 (7)	C20—C22	1.542 (9)
C7—H7	0.9300	C21—H21A	0.9600
C8—C9	1.405 (7)	C21—H21B	0.9600
C8—C20	1.514 (7)	C21—H21C	0.9600
C9—C10	1.389 (7)	C22—H22A	0.9600
C9—H9	0.9300	C22—H22B	0.9600
C10—C11	1.369 (7)	C22—H22C	0.9600
C12—C13	1.376 (7)	C23—H23A	0.9600
C14—C16	1.516 (8)	C23—H23B	0.9600
C14—C15	1.522 (8)	C23—H23C	0.9600
C11—S1—C12	99.5 (2)	C14—C15—H15C	109.5
C2—C1—C13	119.9 (4)	H15A—C15—H15C	109.5
C2—C1—H1	120.0	H15B—C15—H15C	109.5
C13—C1—H1	120.0	C14—C16—H16A	109.5
C1—C2—C3	117.6 (4)	C14—C16—H16B	109.5
C1—C2—C14	123.0 (4)	H16A—C16—H16B	109.5
C3—C2—C14	119.4 (4)	C14—C16—H16C	109.5
C4—C3—C2	123.3 (4)	H16A—C16—H16C	109.5

C4—C3—H3	118.4	H16B—C16—H16C	109.5
C2—C3—H3	118.4	C14—C17—H17A	109.5
C3—C4—C12	117.9 (4)	C14—C17—H17B	109.5
C3—C4—C5	123.6 (4)	H17A—C17—H17B	109.5
C12—C4—C5	118.5 (4)	C14—C17—H17C	109.5
C6—C5—C19	112.7 (4)	H17A—C17—H17C	109.5
C6—C5—C18	110.3 (4)	H17B—C17—H17C	109.5
C19—C5—C18	106.9 (4)	C5—C18—H18A	109.5
C6—C5—C4	108.6 (3)	C5—C18—H18B	109.5
C19—C5—C4	110.6 (4)	H18A—C18—H18B	109.5
C18—C5—C4	107.7 (4)	C5—C18—H18C	109.5
C11—C6—C7	117.5 (4)	H18A—C18—H18C	109.5
C11—C6—C5	120.0 (4)	H18B—C18—H18C	109.5
C7—C6—C5	122.4 (4)	C5—C19—H19A	109.5
C8—C7—C6	123.6 (4)	C5—C19—H19B	109.5
C8—C7—H7	118.2	H19A—C19—H19B	109.5
C6—C7—H7	118.2	C5—C19—H19C	109.5
C7—C8—C9	117.0 (4)	H19A—C19—H19C	109.5
C7—C8—C20	121.3 (4)	H19B—C19—H19C	109.5
C9—C8—C20	121.7 (5)	C8—C20—C23	113.6 (5)
C10—C9—C8	119.3 (5)	C8—C20—C21	110.1 (5)
C10—C9—H9	120.4	C23—C20—C21	108.0 (5)
C8—C9—H9	120.4	C8—C20—C22	108.6 (5)
C11—C10—C9	123.3 (4)	C23—C20—C22	108.9 (6)
C11—C10—Br2	120.2 (4)	C21—C20—C22	107.5 (6)
C9—C10—Br2	116.5 (4)	C20—C21—H21A	109.5
C10—C11—C6	119.2 (4)	C20—C21—H21B	109.5
C10—C11—S1	118.7 (4)	H21A—C21—H21B	109.5
C6—C11—S1	122.1 (4)	C20—C21—H21C	109.5
C13—C12—C4	118.6 (4)	H21A—C21—H21C	109.5
C13—C12—S1	119.2 (3)	H21B—C21—H21C	109.5
C4—C12—S1	122.2 (4)	C20—C22—H22A	109.5
C12—C13—C1	122.5 (4)	C20—C22—H22B	109.5
C12—C13—Br1	119.0 (3)	H22A—C22—H22B	109.5
C1—C13—Br1	118.5 (4)	C20—C22—H22C	109.5
C16—C14—C15	109.0 (5)	H22A—C22—H22C	109.5
C16—C14—C17	108.4 (4)	H22B—C22—H22C	109.5
C15—C14—C17	108.1 (4)	C20—C23—H23A	109.5
C16—C14—C2	110.4 (4)	C20—C23—H23B	109.5
C15—C14—C2	112.0 (4)	H23A—C23—H23B	109.5
C17—C14—C2	108.8 (4)	C20—C23—H23C	109.5
C14—C15—H15A	109.5	H23A—C23—H23C	109.5
C14—C15—H15B	109.5	H23B—C23—H23C	109.5
H15A—C15—H15B	109.5		

Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

www.rsc.org/xxxxxx

Chiral recognition with a benzofuran receptor which mimics an oxyanion hole

Ángel L. Fuentes de Arriba,^a Ángel Gómez Herrero,^a Luis Simón Rubio,^{*a} Francisca Sanz^b and Joaquín R. Morán^{*a}

5 Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

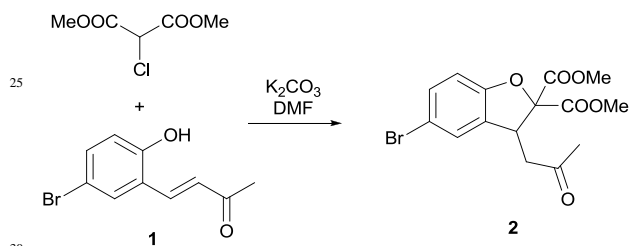
A new chiral benzofuran receptor has been synthesized and its properties in the association of amino acid derivatives have been studied. Several X-ray structures have been obtained and corroborate the presence of an oxyanion-hole motif in these structures.

10 Introduction

The oxyanion-hole is a common feature in many enzymes. In the active site, two NHs from the backbone establish strong linear H-bonds with a carbonyl oxygen.¹ In our group we have prepared molecular receptors that mimic oxyanion holes: chromenone,
15 xanthene and acridine derivatives have shown good results.² The previous scaffolds are however, planar heterocycles which do not help in chiral recognition.

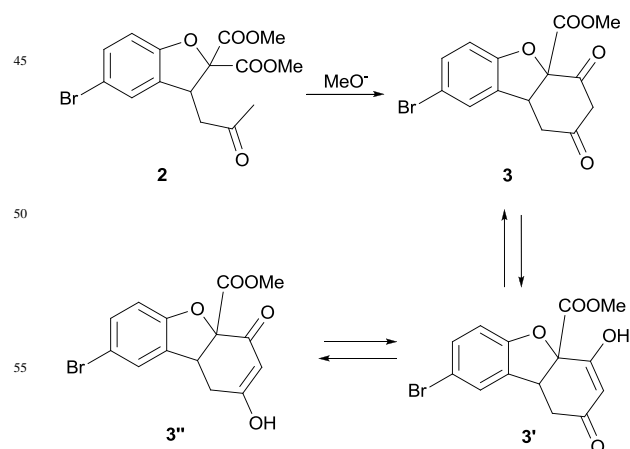
Results and discussion

Based on the easy and attractive preparation of benzofuran **2**
20 shown in figure 1,³ we have tried to transform this compound into a chiral receptor for carbonyl groups, which mimics an oxyanion hole.



Scheme 1. Benzofuran skeleton preparation from chalcone **1**.

Treatment of compound **2** with sodium methoxyde yields the expected intramolecular Claisen reaction (Scheme 2).



Scheme 2: Cyclization of compound **2**.

60 Compound **3** shows a complex NMR spectrum because it is a tautomeric mixture of two possible enols and the diketone, nevertheless it presents an attractive asymmetric skeleton, but still lacks the oxyanion-hole structure. Modelling studies show that direct amination of the aromatic ring provide a cleft which is
65 too wide for an oxyanion-hole mimic (Figure 1). Distances between the amine group and a hypothetical amide on the carboxyl group is around 5.1 Å, by far larger than the 4.4 Å of the natural oxyanion-holes.⁴

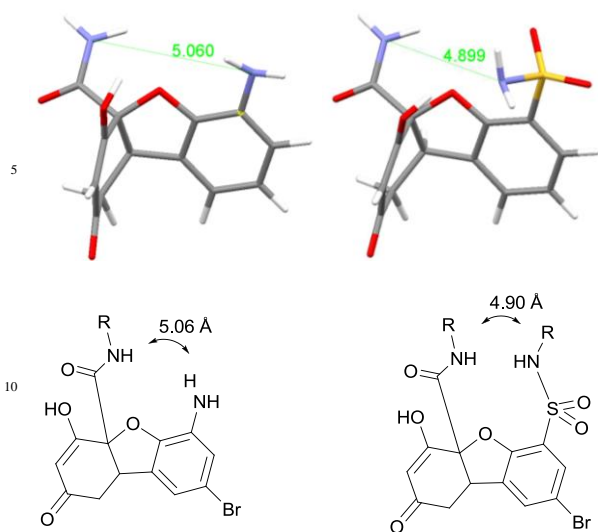
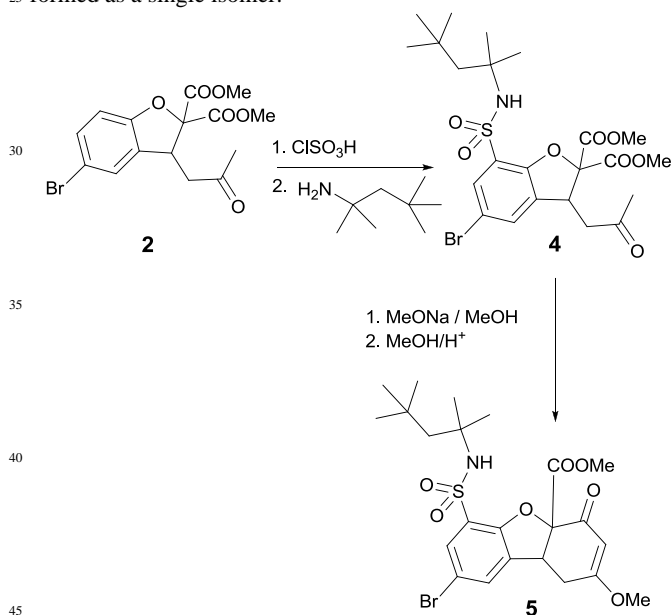


Figure 1. Distance between the H-bond donors in a possible oxyanion-hole mimic.

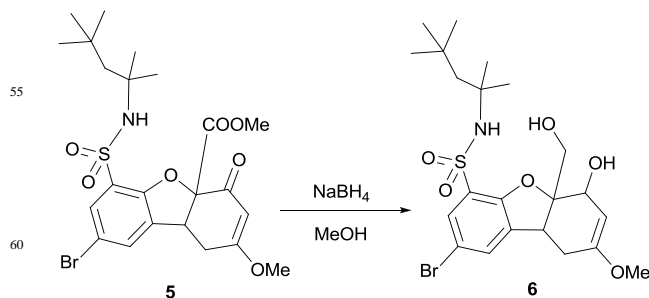
To reduce this distance, functionalization with a sulphonamide seems to be a reasonable strategy, since in this new molecule the cleft is reduced to 4.9 Å. (Figure 1).

Since modelling studies suggests the sulphonamide as a suitable group for an oxyanion-hole mimic, the synthesis of a first receptor was undertaken. The preparation of this compound is shown in Scheme 3 and, since the diketone shows up as a tautomer mixture, the enoether was prepared by treatment with methanol under acidic conditions. Luckily, the enoether is formed as a single isomer.



Scheme 3. Preparation of compound 5.

Since compound 5 lacks the necessary second H-bond to mimic an oxyanion hole, reduction with sodium borohydride was carried out. Surprisingly, both carbonyl and ester group undergo reaction at a similar rate, so, the diol 6 was obtained.



Scheme 4. Receptor 6 obtained from the sodium borohydride reduction.

An X-ray diffraction study of compound 6 has been possible. The crystals of this receptor shows a dimeric structure in which the oxyanion-hole structure is formed between the sulphonamide NH and the secondary hydroxyl group, with a cleft wide of 4.6 Å. The primary hydroxyl group of another molecule plays the role of the guest, forming two linear H-bond in the oxyanion-hole of 2.7 and 2.8 Å.

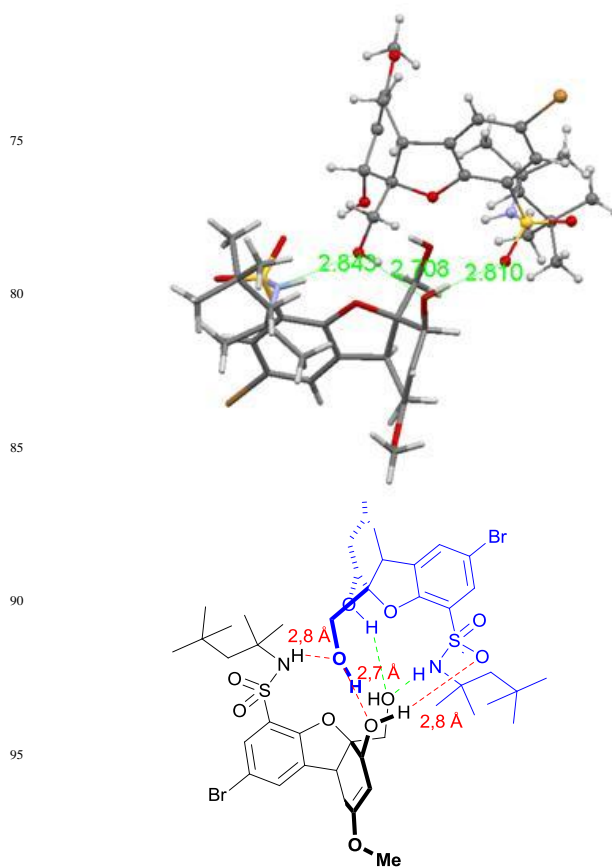
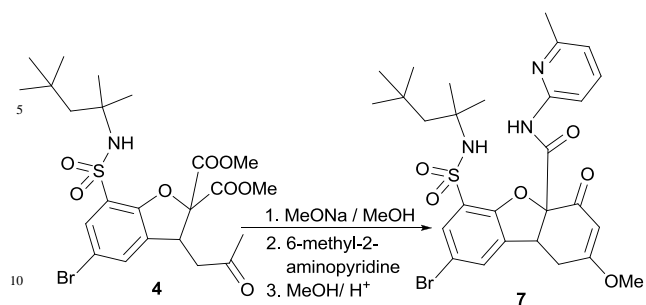


Figure 2. Solid structure of receptor 6.

To improve the association of carboxylic acid groups, a 6-methyl-2-aminopyridine unit was included in the basic structure of receptor 6, yielding receptor 7. The preparation is straightforward, since the aminopyridine reacts with the ester group under the basic conditions used for cyclization, as shown in scheme 5.



Scheme 5. Preparation of receptor 7.

It is also possible to know the detailed structure of the solid receptor 7. X-ray analysis shows again the presence of the 15 oxyanion hole (Figure 3).

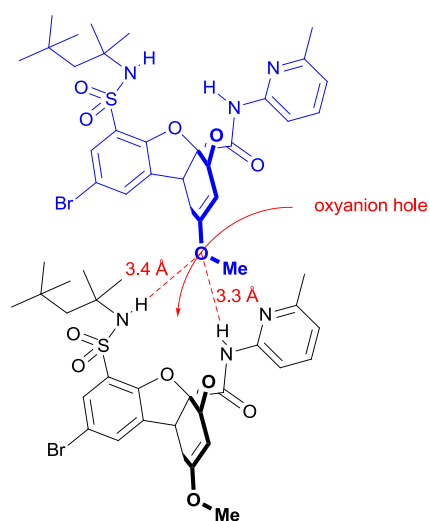
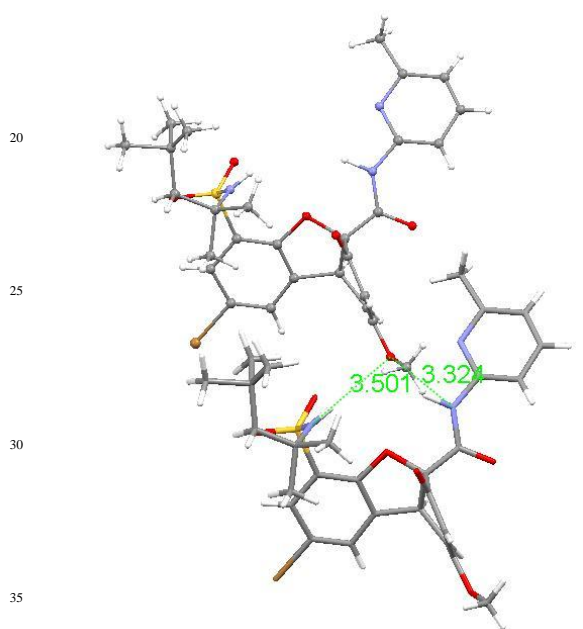


Figure 3. Solid structure of receptor 7.

In this case, the methoxy group is the oxyanion-hole guest, showing long H-bonds with the receptor donors, probably because this oxygen is a poor H-bond acceptor.

60 Receptor 7 was tested as an acid receptor with simple carboxylic acids. Association constants were measured in deuteriochloroform at 20 °C using standard procedures, and results show clearly an increase in the association constant with the guest acidity.

65 Table 1. Association constants between receptor 7 and carboxylic acids of increasing acidity.

entry	guest	p <i>K</i> _a (H ₂ O)	<i>K</i> _{ass} (M ⁻¹)
1	CH ₃ COOH	4.76	360
2	CCl ₃ COOH	0.65	500
3	CF ₃ COOH	-0.25	1700

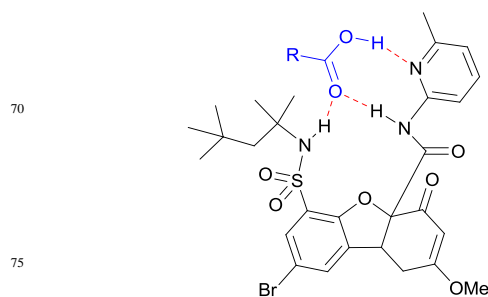


Figure 4. Geometry of receptor 7 associate with a carboxylic acid.

The cooperation of both receptor NHs in the carbonyl group association is clear from the NMR spectra since both one undergo large deshieldings, moving from 5.72 ppm to 6.49 ppm (for the sulfonamide NH; the carboxamide NH is difficult to follow because it becomes too broad).

Since the association constants have been below our 85 expectations, we tested the effect of the possible intramolecular H-bond between the carboxamide NH and the furan oxygen. The structure shown in figure 5 was allowed to compete for trichloroacetic acid with a simple aminopyridine benzoate. The benzoate forms a complex ten times stronger than the furan derivative, proving that the intramolecular H-bond has a 90 weakening effect on the carboxylic group association

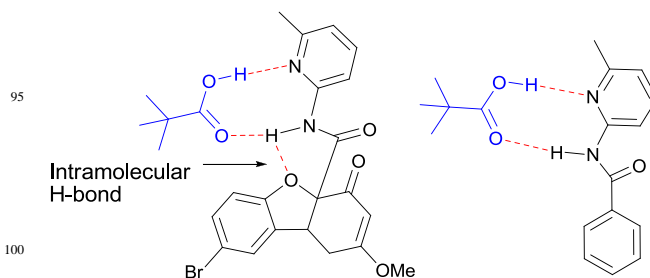


Figure 5. Associates studied to assess the intramolecular H-bond effect in the association stability. The furan associate is 10 times weaker than the benzoylaminopyridine.

Amino acid derivatives are expected to show larger association constants, since they may form a fourth H-bond, between the amino acid NH and one of the sulphuryl oxygens, as shown in figure 6.

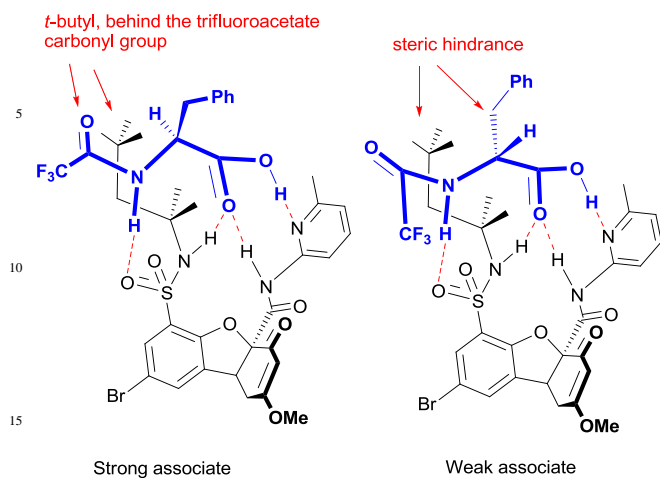


Figure 6. Strong and weak complexes of *L* and *D* trifluoroacetylphenylalanine and receptor **7**.

The effect of the additional H-bond in the amino acid derivative was tested with a competitive titration between phenylacetic acid and trifluoroacetylphenylglycine. The result shows a competitive constant of 14 in favour of the host with the additional NH, which is consistent with the four H-model proposed for the association of the amino acid.

The amino acid association model also predicts some degree of chiral discrimination, since the enantiomers of amino acids with side chains should point these groups in different space directions. In particular, one of the enantiomers should place the side chain close to the *t*-octyl group, leading to steric hindrance.

The chiral recognition of receptor **7** was tested in a competitive titration with trifluoroacetylphenylalanine. Adding the amino acid derivative to the receptor racemic mixture leads to a clear split of most of the receptor signals, proving the formation of two diastereomeric complexes.

The large singlets of the *t*-butyl groups of the enantiomeric receptors offer an easy way to follow the competitive titration. From the movement of these signals it is possible to deduce a 2.2 ratio between the stability constants of the receptor enantiomers.

The relatively large shielding effect observed for the *t*-butyl group in the strong complex can be explained with the geometry shown in figure 6, since this group lies in the anisotropic shielding cone of the trifluoroacetate carbonyl group. The weak complex lacks this shielding effect, what explains the big split observed in the *t*-butyl group of both strong and weak complexes.

The geometry of these associates was confirmed with NOE effects. Steric hindrance is the main source for the chiral discrimination, since a proximity effect is found between the aromatic side chain and the *t*-butyl group in the weak complex, while the strong complex shows the correlation of the *t*-butyl group with the small amino acid alpha proton (see supporting information).

Other amino acid derivatives show similar results, from the corresponding competitive titrations it was possible to measure the values shown in figure 7.

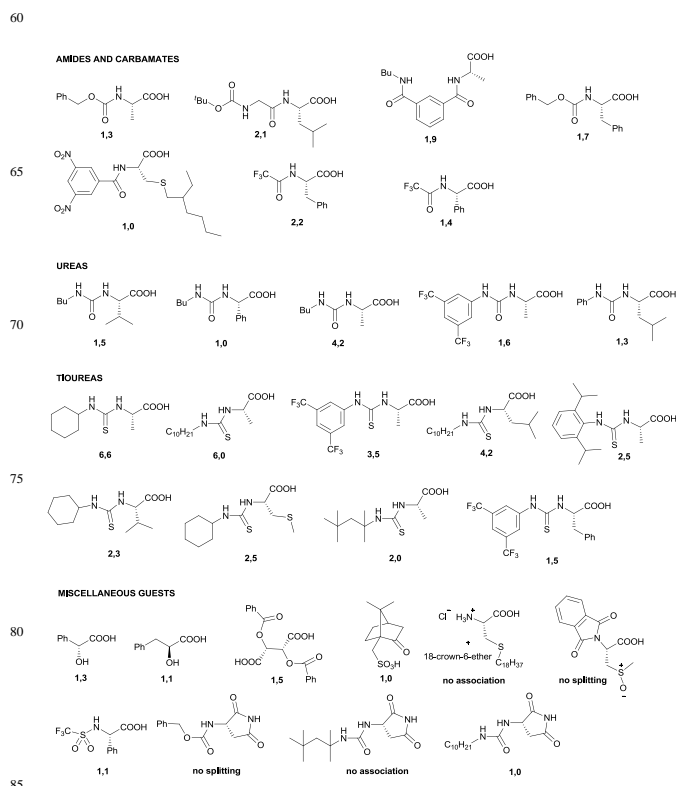


Figure 7. Relative association constants between amino acid derivatives and receptor **7**.

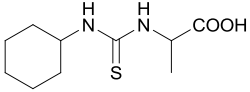
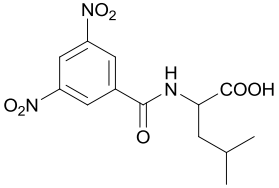
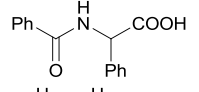
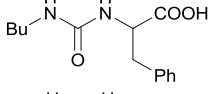
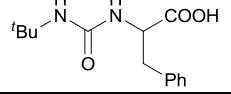
Since there is a clear discrimination between an optically pure amino acid derivative and the receptor enantiomers we tried to use this discrimination to achieve the receptor racemic mixture resolution. *L*-Phenylalanine trifluoroacetate was selected as the guest. Impregnation of TLC plates with a 2 % solution of the optically active guest in chloroform yields a stationary phase useful for the receptor enantiomer separation. Elution of the receptor mixture with methylene chloride several times yields two different spots with R_f 0.5 and R_f 0.4 for the receptor enantiomers. Scale up of this experiment impregnating 16 g SiO_2 preparative plates allows the separation of 20 mg mixture in each plate. Workup of the ethyl acetate solution with sodium carbonate allows the liberation of the free receptor **7**.

The racemic mixture resolution allows the measurement of the absolute association constant between each of receptor **7** enantiomers and the trifluoroacetate of *L*-phenylalanine. A standard titration using a constant receptor concentration in deuteriochloroform provides a large constant with a value of 6700 M^{-1} for the strong complex. The stability constant for the weak associate can be calculated in 3350 M^{-1} .

The free receptor can be used in enantioselective extractions of amino acid derivatives. To check the enantioselectivity of these extractions, a racemic guest (Table 2) added to an NMR tube with chloroform and then 1.1 eq of (-)-**7**. The spectrum shows the splitting of the guest signals, corresponding to the diastereomeric complexes guest-receptor. After treating this solution with aqueous guest as its lithium salt (10 eq), an equilibrium is reached in which most of the strong complex remains in the chloroform phase, while the guest enantiomer which forms the

more unstable complex moves to the aqueous phase. Integration of the signals corresponding to each complex should give a measure of the enantioselectivity of this process. Results are shown in Table 2.

Table 2. Enantiomeric extractions carried out with receptor 7.

entry	guest	enantiomeric ratio
1		2,5:1
2		1:1
3		1:1
4		1,3:1
5		2:1

Conclusions

In summary, a new benzofuran-based receptor has been synthesized. It has been functionalized to create an oxyanion-hole motif in its structure with the aim to associate amino acid derivatives in a similar way as enzymes do in nature. The resolution of the receptor racemic mixture has been carried out making use of its supramolecular properties by preparative silica gel chromatography. The enantiomeric pure receptor has shown moderate enantiomeric ratio in chiral extractions of amino acid ureas and thioureas.

Experimental

General experimental procedures

Solvents were purified by standard procedures and distilled before use. Reagents and starting materials obtained from commercial suppliers were used without further purification IR spectra were recorded as neat film and frequencies are given in cm^{-1} . Melting points are given in $^{\circ}\text{C}$. NMR spectra were recorded on a 200 MHz and 400 MHz spectrometers. ^1H NMR chemical shifts were reported in ppm with tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Data for ^1H are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, h = hexplet, m = multiplet, br s = broad singlet), coupling constant (in Hz), number of hydrogen atoms. Splitting patterns that could not be clearly distinguished are designated as multiplets (m). Data for ^{13}C NMR are reported in ppm and hydrogen multiplicity is stated. High-resolution mass spectral analyses (HRMS) were measured using ESI ionization and a quadrupole TOF mass analyzer. Flash chromatography was

performed on 70-200 mesh silica gel.

(E)-4-(5-bromo-2-hydroxyphenyl) but-3-en-2-one (1). To a solution of 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (290 g, 1.44 mol) in 1.4 L of acetone an aqueous solution of NaOH 1.2 M was added from a dropping funnel. After the addition, stirring was kept for 1 hour. Then the reaction mixture was added over ice and concentrated HCl, observing the appearance of a solid. The solid obtained was filtered and allowed to dry at room temperature, yielding 350 g of the desired product **1** with a yield of 84 %. Mp 148-149 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.29 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 2.5, 8.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 27.6 (CH₃), 110.7 (C), 118.3 (CH), 123.3 (C), 127.8 (CH), 130.6 (CH), 133.8 (CH), 136.7 (CH), 156.1 (C), 198.0 (C); IR (KBr) ν 3054, 2373, 2347, 1628, 1593, 1259, 748 cm^{-1} ; HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}$ 240.9859, found 240.9865.

5-bromo-3-(2-oxopropyl)-benzofuran-2, 2 (3H)-dicarboxylate (2). Chalcone **1** (160 g, 0.66 mol), dimethyl chloromalonate (200 mL, 1.16 mol), K_2CO_3 (170 g, 1.23 mol) and DMF (590 mL) were added into a round bottom flask. The reaction mixture was kept under stirring for 2 hours at room temperature, monitoring the reaction progress with ^1H NMR. After completion of the reaction, it was poured onto a mixture of water, ice, hexane, ether and concentrated HCl, stirred and a precipitate was obtained. The obtained solid was vacuum filtered, washed with water and dried. The product was purified by crystallization in MeOH at 0 $^{\circ}\text{C}$, obtaining 250 g of pure product **2** with 66 % yield. Mp 90-93 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.16 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 8.9, 18.0$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 4.9, 18.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.68 (1H, dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 30.1 (CH₃), 43.0 (CH), 44.9 (CH₂), 53.2 (CH₃), 53.7 (CH₃), 91.9 (C), 111.6 (CH), 114.1 (C), 127.7 (CH), 130.5 (C), 131.8 (CH), 156.3 (C), 166.9 (C), 167.4 (C), 204.7 (C); IR (KBr) ν 3049, 1747, 1474, 1274, 1055, 743 cm^{-1} ; HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Br}$ 371.0125, found 371.0131.

5-Bromo-7-(chlorosulfonyl)-3-(2-oxopropyl)-benzofuran-2, 2 (3H)-dicarboxylate. In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer, a low-temperature thermometer and an addition funnel under argon atmosphere, thionyl chloride (60 mL, 0.83 mol) was added and cooled in an ice-salt bath. Once the temperature was below 0 $^{\circ}\text{C}$, the intermediate **2** was added (30.3 g, 0.082 mol) and also chlorosulfonic acid (60 mL, 0.90 mol) from the addition funnel, leaving drip slowly and controlling the temperature did not exceed 5 $^{\circ}\text{C}$. Once the addition was completed, the mixture was maintained at a temperature of 5 $^{\circ}\text{C}$ for 62 hours, monitoring the reaction progress by ^1H NMR. Once the reaction had finished, it was diluted with CH_2Cl_2 (200 mL) and slowly poured over a mixture of CH_2Cl_2 and ice with stirring. Then the phases were separated, the organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed by evaporation under vacuum to yield 37.0 g of the title product with 96% yield. Mp 124-126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.23 (3H, s), 2.78 (1H, dd, $J = 9.4, 18.3$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.1, 18.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.75 (1H, dd, $J = 4.1, 9.4$ Hz),

7.54 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.9$ Hz); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 30.1 (CH_3), 42.7 (CH), 44.2 (CH_2), 53.7 (CH_3), 54.1 (CH_3), 93.2 (C), 113.9 (C), 127.2 (C), 129.5 (CH), 134.5 (C), 135.2 (CH), 153.8 (C), 165.5 (C), 166.2 (C), 204.6 (C); IR (KBr) ν 2916, 2949, 2852, 1768, 1748, 1723, 1599, 1456, 1372, 1301, 1242, 1184, 1165, 1061 cm^{-1} ; HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_8\text{SClBr}$ 485.9620, found 485.9629.

Dimethyl-5-bromo-3-(2-oxopropyl)-7-(*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)sulfamoyl)benzofuran-2,2(3*H*)dicarboxylate (4). To a solution of *t*-octylamine (6.13 g, 47.4 mmol) and triethylamine (5.5 mL, 39.7 mmol) in 27 mL of EtOAc, a solution of the previous chlorosulfonyl compound (11.8 g, 1 mmol) in 81 mL of EtOAc was added and stirred at room temperature for 5 hours. When the reaction was completed it was added over 2 M HCl (200 mL) with ice. The organic phase was separated, dried and evaporated. The solid obtained can be purified by crystallization from EtOAc yielding 5.3 g of the desired compound (38 % yield). Mp 138-140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.01 (9H, s), 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.58 (1H, dd, $J = 14.9$ Hz), 1.63 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 8.7, 18.2$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 4.4, 18.2$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.69 (1H, dd, $J = 4.4, 8.7$ Hz), 4.94 (NH, s), 7.33 (1H, s), 7.76 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 29.1 (CH_3), 29.2 (CH_3), 30.0 (CH_3), 31.6 (CH_3), 32.9 (C), 42.8 (CH), 44.5 (CH_2), 53.4 (CH_3), 53.9 (CH_3), 54.7 (CH_2), 58.9 (C), 92.3 (C), 113.9 (C), 128.1 (C), 129.6 (CH), 131.4 (CH), 132.3 (C), 152.4 (C), 165.9 (C), 166.6 (C), 204.5 (C); IR (KBr) ν 3390, 3306, 2916, 2839, 1710, 1606, 1521, 1256, 1366, 1249, 1203, 1152 cm^{-1} ; HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrN}_2\text{O}_8\text{S}$ 579.1373, found 579.1365.

Methyl 8-bromo-2-methoxy-4-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)sulfamoyl)-1,4,4a,9b-tetrahydrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxylate (5). Under argon atmosphere, Na (1.0 g, 43.5 mmol) was added to 10 mL of MeOH (50 mL of MeOH were previously dried with 3.0 mL of methyl orthoformate and one drop of methanesulfonic acid). When sodium was completely dissolved it was cooled with an ice bath and compound 4 (3.8 g, 6.8 mmol) was added. The ice bath was removed and within minutes a solid begins to crystallize. After about 30 minutes, the reaction mixture was added over a solution of methyl orthoformate (4.9 mL, 44.8 mmol) and methanesulfonic acid (4.9 mL, 75.6 mmol) in dry MeOH (28 mL) at -10 °C. Then the temperature was allowed to rise to room temperature and Na_2CO_3 (8.4 g, 79.7 mmol) in water (70 mL) was added. Next, MeOH and THF were evaporated and the aqueous solution was extracted with EtOAc, yielding 3.1 g of the desired compound with a yield of 84 %. This compound was purified by silica gel column with CH_2Cl_2 -EtOAc as eluents, yielding 1.3 g with a final yield of 34%. Mp 175-177 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.99 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.52 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 1.64 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.2, 18.2$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 7.4, 18.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (1H, dd, $J = 3.2, 7.4$ Hz), 5.27 (1H, s), 5.52 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.73 (1H, s); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 28.9 (CH_2), 29.1 (CH_3), 29.4 (CH_3), 31.6 ($\text{CH}_3 \times 3$), 31.6 (C), 42.1 (CH), 53.5 (CH_3), 54.4 (CH_2), 56.5 (CH_3), 59.1 (C), 89.6 (C), 102.3 (CH), 113.9 (C), 128.6 (C), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 131.8 (C), 152.8 (C), 167.5 (C), 176.0 (C), 187.4

(C); IR (KBr) ν 3520, 3332, 3079, 2949, 2929, 2852, 1768, 1651, 1606, 1456, 1411, 1353, 1307, 1255, 1210, 1165, 1139, 1093, 1041, 983 cm^{-1} ; HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{S}$ 561.1265, found 561.1264.

2-Bromo-6-hidroxi-5a-(hidroximetil)-8-metoxi-*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-5a,6,9,9a-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4-sulfonamida (6). Compound 5 (250 mg, 0.46 mmol) was dissolved in MeOH (6 mL) and NaBH_4 (34 mg, 0.90 mmol) was added. The reaction could be monitored by TLC, using CH_2Cl_2 -EtOAc as eluent. When it was finished it was diluted with EtOAc and 18 mL of 0.6 M aqueous NH_4Cl was added. Then, the organic phase was separated, dried and evaporated to give 210 mg of the compound 6 which was purified by crystallization from CH_2Cl_2 , obtaining 68 mg (29 % yield). Mp 128-130 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 1.05 (9H, s), 1.14 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.50 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 1.70 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 2.5, 15.5$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 6.8, 15.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.78 (1H, dd, $J = 2.5, 6.8$ Hz), 3.85 (2H, s), 4.46 (1H, s), 4.58 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 29.4 (CH_3), 30.8 (CH_3), 32.2 ($\text{CH}_3 \times 3$), 32.6 (C), 33.3 (CH_2), 42.7 (CH), 55.1 (CH_3), 55.6 (CH_2), 58.8 (C), 64.9 (CH_2), 68.5 (CH), 96.7 (C), 98.7 (CH), 112.4 (C), 127.9 (C), 130.1 (CH), 132.4 (CH), 138.3 (C), 156.6 (C), 156.9 (C); IR (KBr) ν 3455, 3221, 3105, 3179, 2923, 2832, 2728, 2670, 1677, 1586, 1463, 1379, 1314, 1262, 1236, 1216, 1139, 1041, 892, 814, 736; HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$ 535.1472, found 535.1471.

8-Bromo-2-methoxy-*N*-(6-methylpyridin-2-yl)-4-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)sulfamoyl)-1,4,4a,9b-tetrahydrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamide (7). In 75 mL of MeOH (previously dried using 3.0 mL of methyl orthoformate and two drops of methanesulfonic acid), a solution of Na (6.0 g, 0.26 mol) was prepared. When sodium was completely dissolved it was cooled with an ice-salt bath and compound 4 (25.0 g, 0.044 mol) was added. The temperature was raised to 10 °C. Initially compound 4 dissolved slowly in the reaction medium but then, it was observed the appearance of a precipitate. To follow the progress of the reaction an aliquot was added over water acidulated with MeSO_3H , precipitating a white solid whose ^1H NMR analysis indicated that its structure corresponded to the cyclization product. At this time, 2-amino-6-methylpyridine (15.8 g, 0.15 mol) and 20 mL of dry THF were added to the reaction medium. It was refluxed for two hours, until all the solid had dissolved. Then the reaction mixture was cooled and added over methanesulfonic acid (50 mL) in water and ice, and the obtained solid was filtered. The mother liquors were extracted with EtOAc, the layers were separated, and after evaporation of the organic solvent, the product obtained could be coupled with the above solid to afford 25.0 g of the enol (94 % yield).

Then, to a solution of methyl orthoformate (3.0 mL, 27 mmol) and acetyl chloride (350 μL , 4.92 mmol) in 18 mL of MeOH and cooled in an ice bath the enol prepared in the previous step was added (2.38 g, 3.92 mmol) and the solution was stirred. The reaction was monitored by TLC (DCM-EtOAc 1:1). The ice bath was removed and within minutes a precipitate corresponding to the hydrochloride of compound 7 showed up. The solid thus obtained was filtered, obtaining 1.0 g of compound 7 as the hydrochloride. To the filtrate solid Na_2CO_3 was added, the

carbonate was filtered and washed with more EtOAc. This solution was left to stand for 12 h and a precipitate, which corresponds to the neutral compound **7** (700 mg) appeared. Both fractions were joined, suspended in CHCl₃ and washed with aqueous saturated Na₂CO₃, yielding 1.2 g of compound **7** in a 49 % yield. Mp > 230 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.03 (9H, s), 1.23 (6H, s), 1.48 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 1.74 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.89 (1H, d, *J* = 18.1 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 7.2, 18.1 Hz), 3.76 (3H, s), 4.39 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.45 (NH, s), 5.60 (1H, s), 6.93 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 9.23 (NH, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 23.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 29.2 (CH₃), 29.5 (CH₃), 31.6 (CH₃ x 3), 31.6 (C), 41.9 (CH), 54.5 (CH₂), 56.4 (CH₃), 59.1 (C), 90.2 (C), 102.6 (CH), 111.0 (CH), 114.4 (C), 120.2 (CH), 129.0 (C), 129.7 (CH), 130.3 (CH), 132.2 (C), 138.4 (CH), 149.2 (C), 152.2 (C), 157.4 (C), 165.6 (C), 176.2 (C), 188.7 (C); IR (KBr) ν 3377, 3338, 2929, 2955, 2852, 1697, 1664, 1612, 1463, 1379, 1346, 1203, 1145, 1048, 976, 918 cm⁻¹; HRMS Calcd for C₂₈H₃₅BrN₃O₆S 620.1424, found 620.1432.

Acknowledgements

Authors would like to thank the Junta de Castilla y León (SA223A11-2) and the University of Salamanca for financial support. The Spanish “Ministerio de Educación” is acknowledged for the fellowship (A. L. F. A.). The authors are also grateful to Dr. César Raposo and Juan F. Boyero for mass spectra.

Notes and references

^a Organic Chemistry Department, Plaza de los Caídos 1-5, University of Salamanca, 37008 Salamanca, Spain. Fax: +34 923294574; Tel: +34 294481; E-mail: romoran@usal.es

^b X-Ray Diffraction Service, Plaza de los Caídos 1-5, University of Salamanca, 37008 Salamanca, Spain.

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: [¹H and ¹³C NMR, IR and HRMS spectra of compounds **1-7** and hosts of figure 12, modeling studies of the complex of the associates between receptor **7** and *L*-trifluoroacetylphenylalanine and X-ray diffraction data of compounds **6** and **7** are included]. See DOI: 10.1039/b000000x/

‡ Footnotes should appear here. These might include comments relevant to but not central to the matter under discussion, limited experimental and spectral data, and crystallographic data.

- 1 D. M. Blow, *Acc. Chem. Res.*, 1976, **9**, 145. D. M. Blow, J. J. Birktoft and B. S. Hartley, *Nature*, 1969, **221**, 337. P. B. Sigler, D. M. Blow, B. W. Matthews and R. Henderson, *J. Mol. Biol.*, 1968, **35**, 143.
- 2 (a) L. Simón, F. M. Muñoz, S. Sáez, C. Raposo and J. R. Morán, *ARKIVOC*, 2007, 47. (b) L. Simón, F. M. Muñoz, S. Sáez, C. Raposo and J. R. Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 2397. (c) L. Simón, F. M. Muñoz, S. Sáez, C. Raposo, F. Sanz and J. R. Morán, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1682. (d) M. Crego, C. Raposo, M^a L. Mussons, A. Berrocal, M^a C. Caballero and J. R. Morán, *Heterocycles*, 1995, **40**, 139. (e) L. Simón, F. M. Muñoz, Á. Fuentes de Arriba, V. Alcázar, C. Raposo and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.* 2010, **8**, 1763. (f) C. Raposo, M. Almaraz, M. Martín, M^a C. Caballero and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6947. (g) C. Raposo, M. Crego, A. Partearroyo, M^a L. Mussons, M^a C. Caballero and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 1995. (h) C. Raposo, A. Luengo, M. Almaraz, M. Martín, M^a L. Mussons, M^a C. Caballero and J. R. Morán, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 12323. (i) C. Raposo, M. Almaraz,

M. Crego, M^a L. Mussons, N. Pérez, M^a C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7065. (j) M. Crego, C. Raposo, M^a L. Mussons, M^a C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 1929.

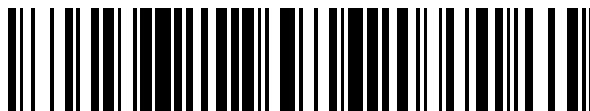
- 3 Q.-B. Li, F.-T. Zhou, Z.-G. Liu, X.-F. Li, W.-D. Zhu, J.-W. Xie, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 7222.
- 4 L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1831.

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 352**

21 Número de solicitud: 201130945

51 Int. Cl.:

C07C 309/28 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

C11C 3/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

07.06.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.12.2012

Fecha de la concesión:

22.10.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.11.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA (100.0%)
Patio de Escuelas, 1
37008 Salamanca (Salamanca) ES**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ MORÁN, Joaquín;
FUENTES DE ARRIBA, Ángel Luis y
CUÉLLAR ANTEQUERA, Jorge**

74 Agente/Representante:

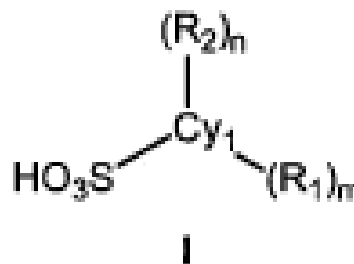
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS DE ÁCIDO SULFÓNICO PARA SÍNTESIS DE BIODIÉSEL.**

57 Resumen:

Derivados de ácido sulfónico para síntesis de biodiésel.

Derivados de ácido sulfónico de fórmula I, donde Cy₁ es un grupo aromático. Estos compuestos son útiles como catalizadores en reacciones orgánicas, particularmente en reacciones de síntesis de biodiésel.



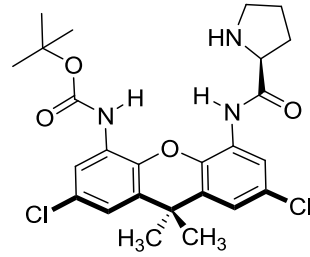
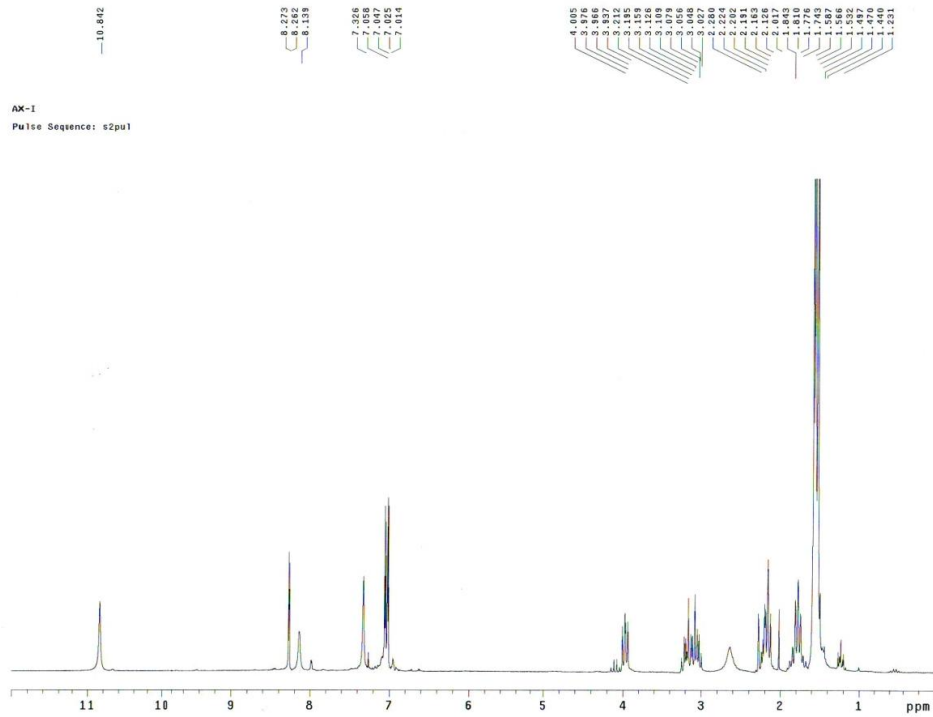
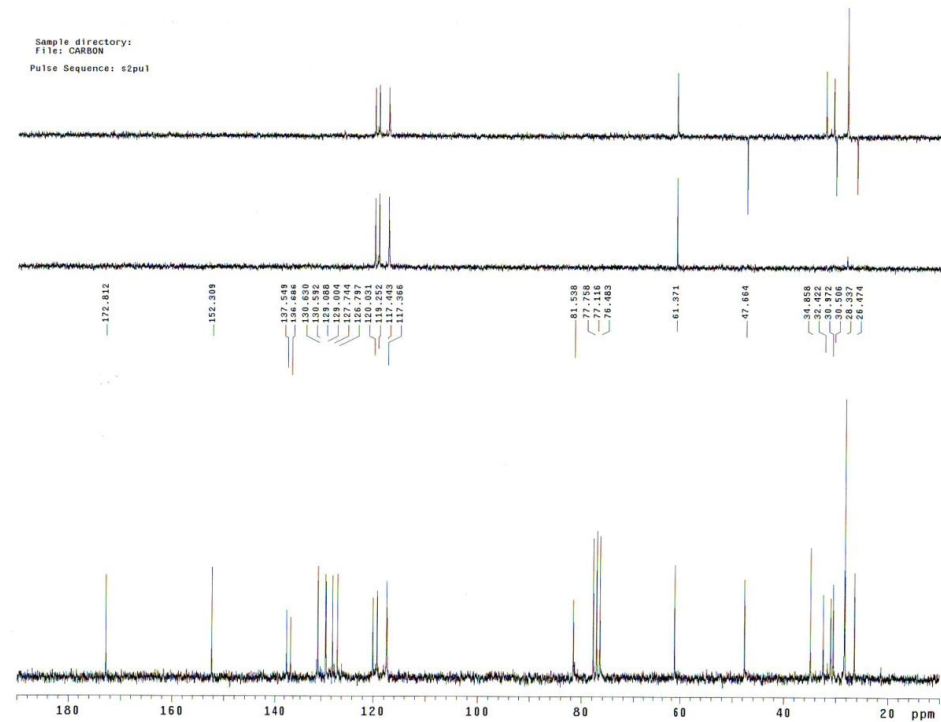
ES 2 393 352 B1



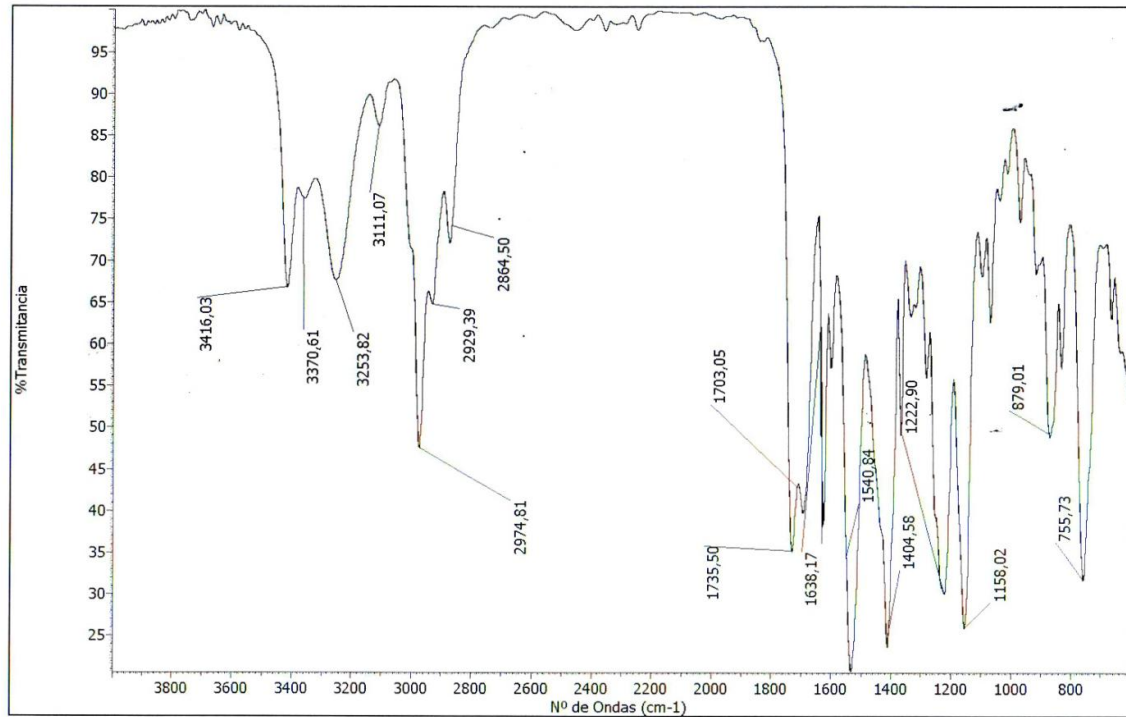
**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

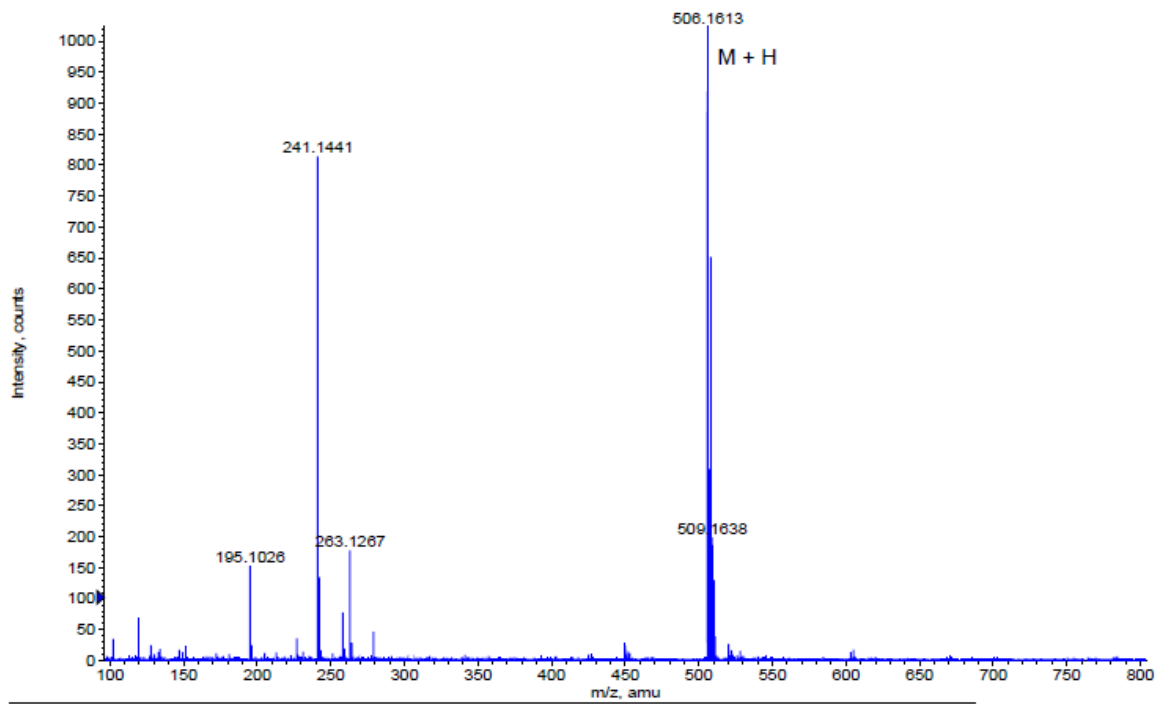
ANEXO A.2. ESPECTROSCOPIA Y ESPECTROMETRÍA

- *Tert*-butil-2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(pirrolidin-2-carboxamido)-9*H*-xanten-4-icarbamato (7)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

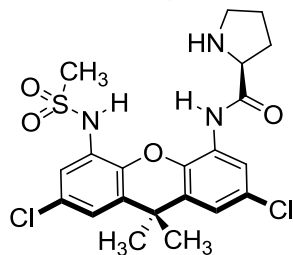
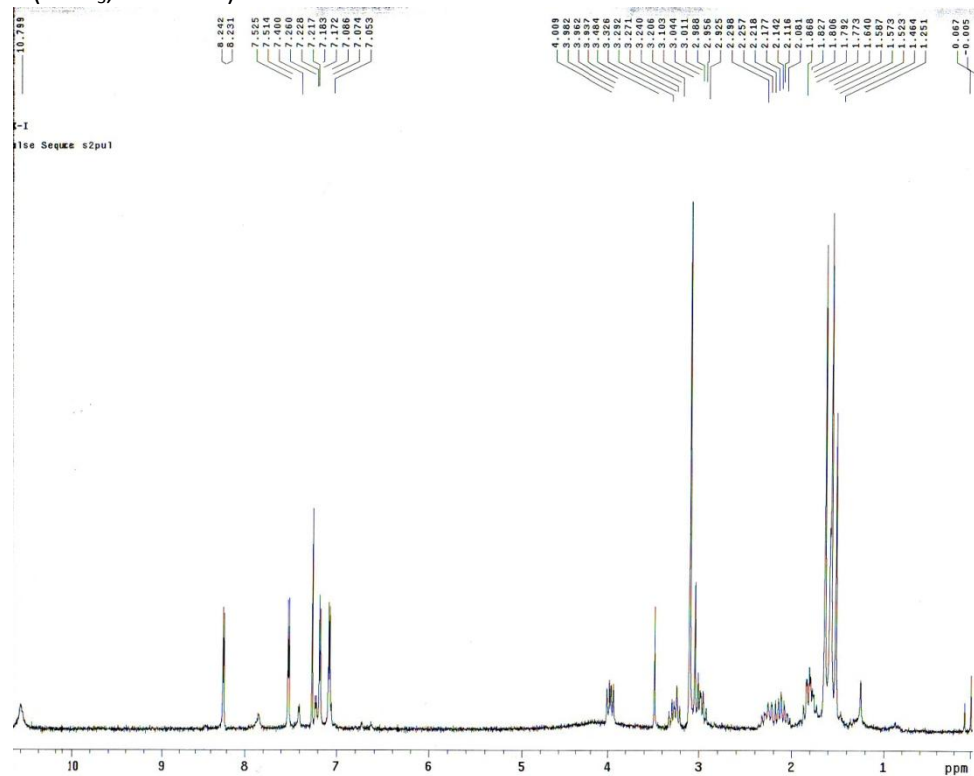
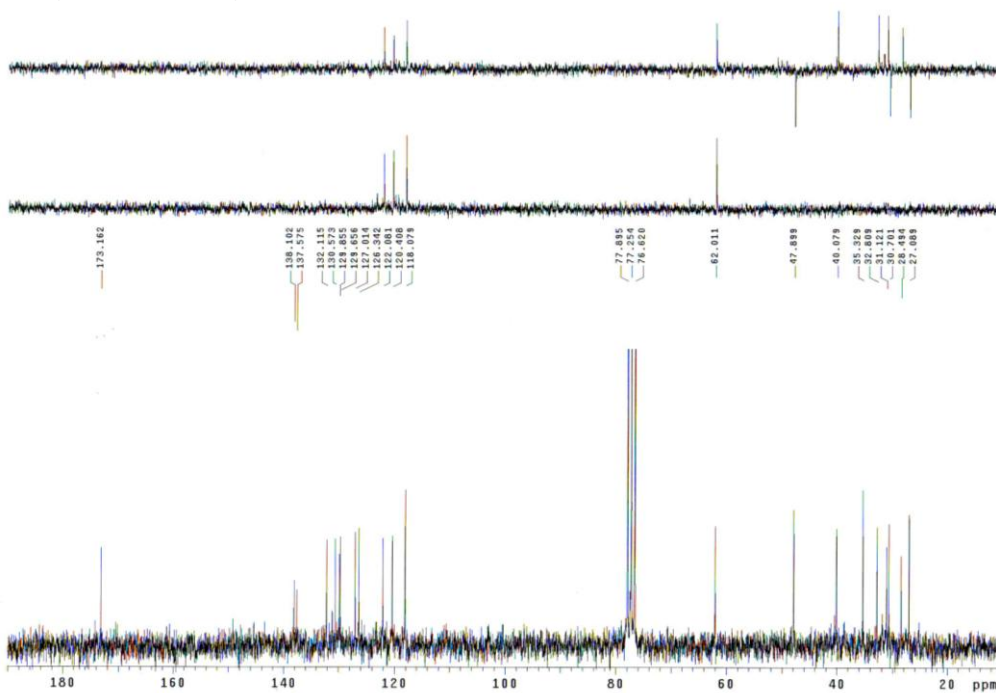
IR



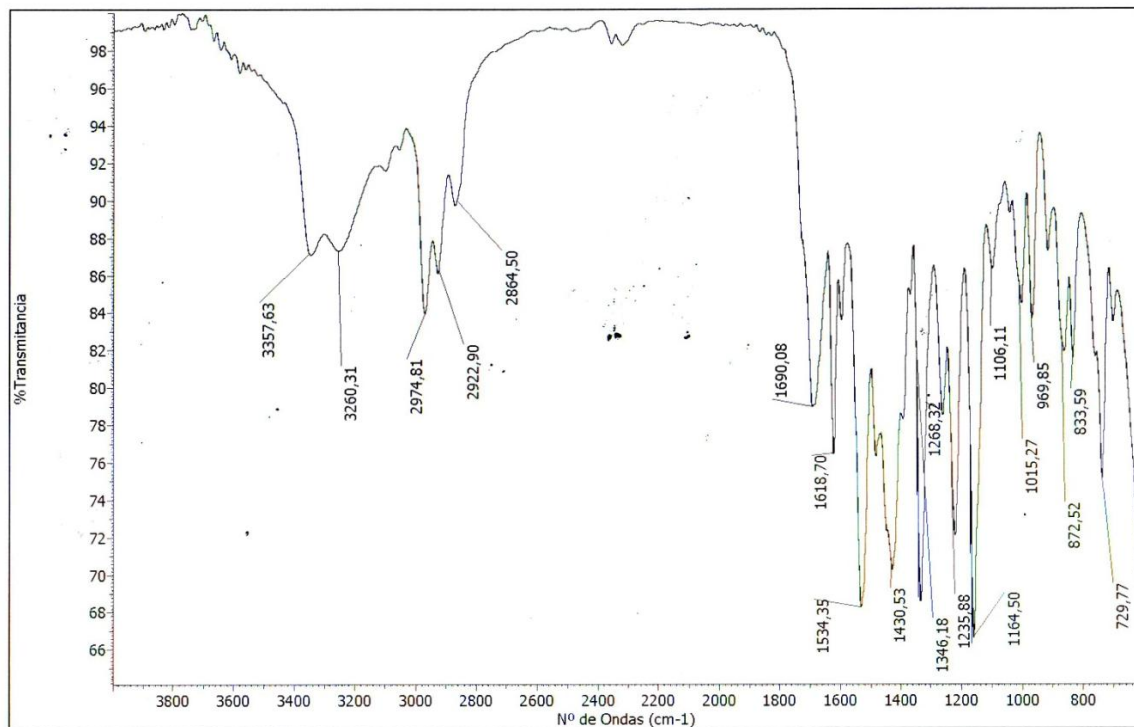
HRMS



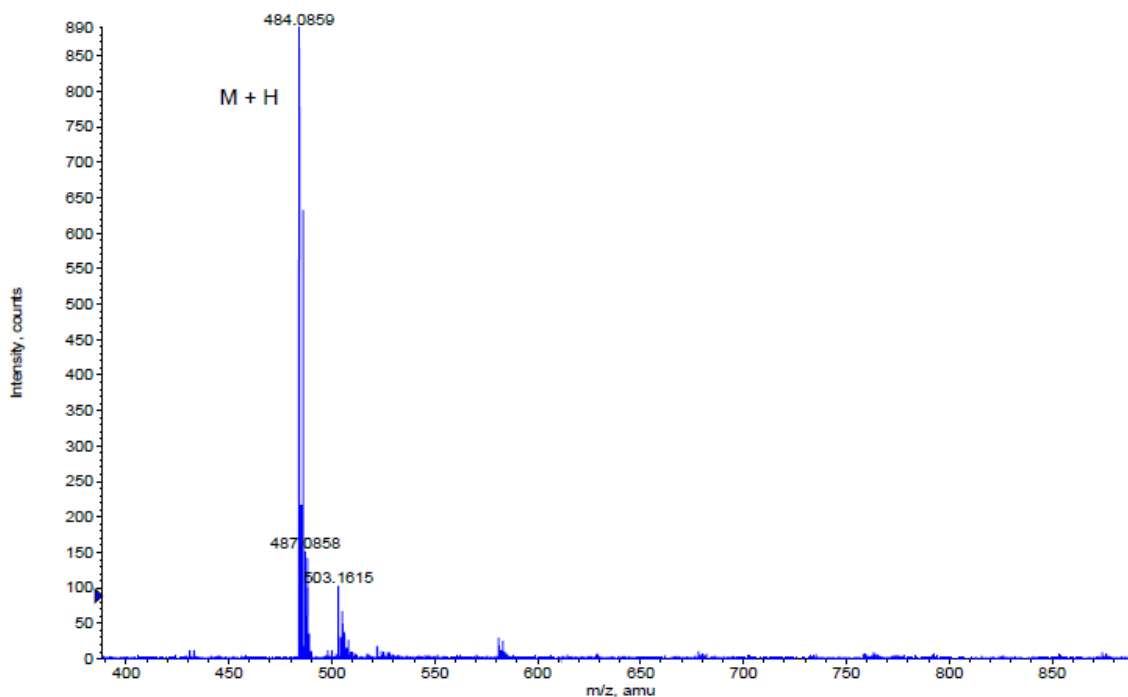
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C25 H30 N3 O4 Cl2	506.160789	0.511338	1.010226	11.5
C30 H30 N O2 Cl2	506.164811	-3.511366	-6.93724	15.5
C20 H30 N5 O6 Cl2	506.156766	4.534042	8.957692	7.5

- *N*-(2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(metilsulfonamido)-9*H*-xanten-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (8)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

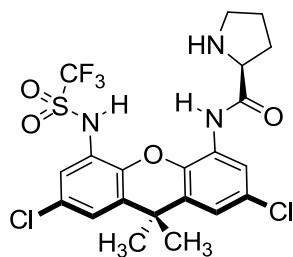
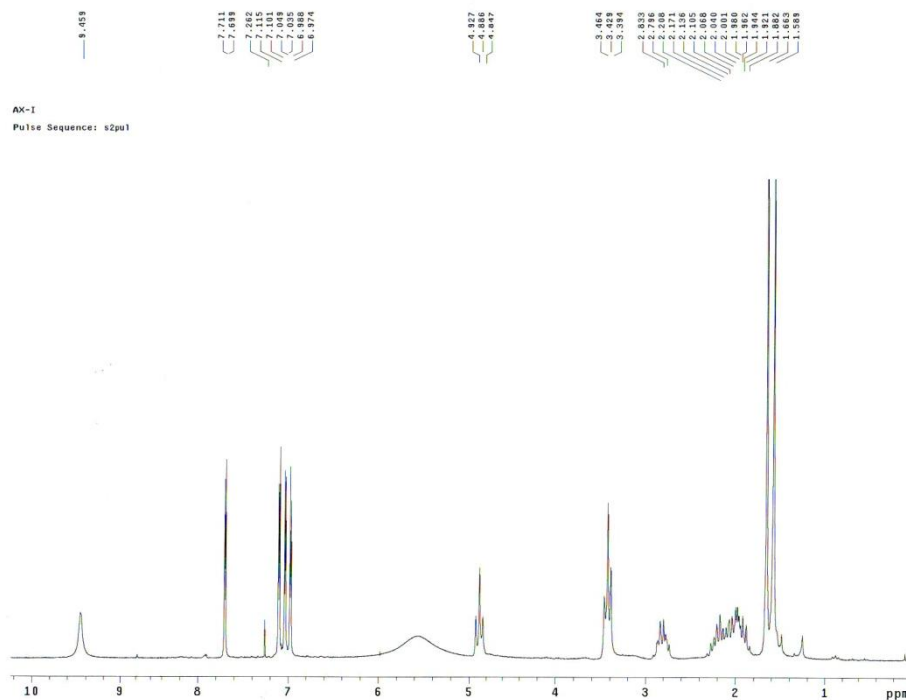
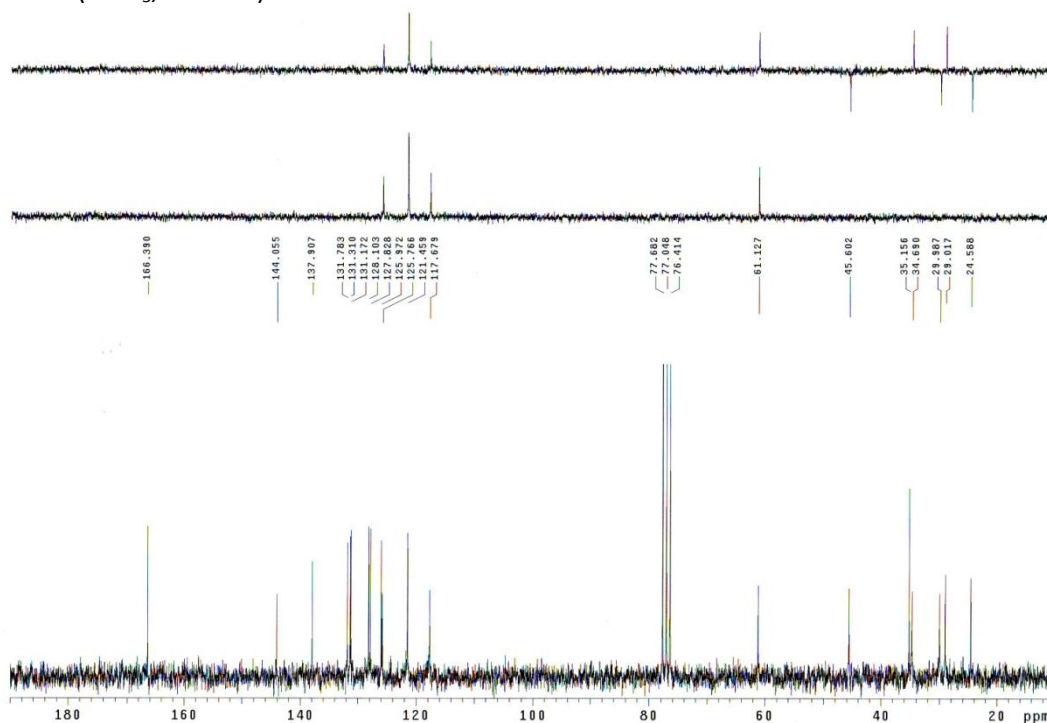
IR



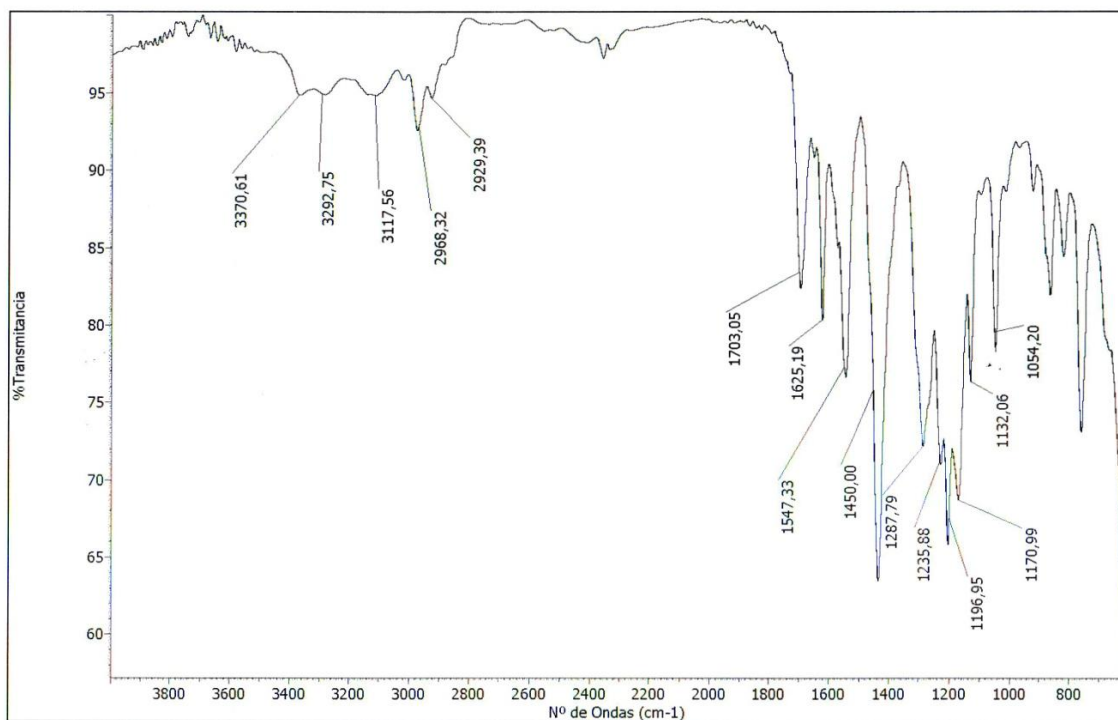
HRMS



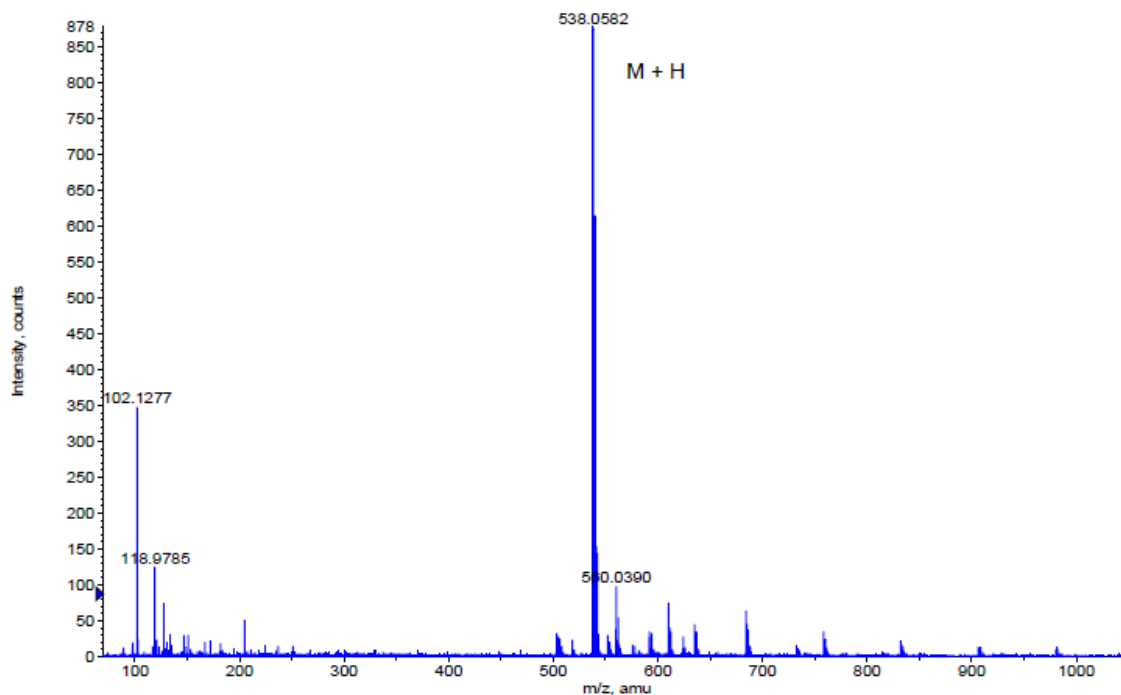
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₄ S Cl ₂	484.08591	-0.010222	-0.021116	10.5
C ₂₄ H ₂₅ N O ₂ Na S Cl ₂	484.087528	-1.627666	-3.362346	11.5
C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ Na S Cl ₂	484.083505	2.395038	4.947542	7.5
C ₁₆ H ₂₄ N ₅ O ₆ S Cl ₂	484.081888	4.012482	8.288772	6.5
C ₂₆ H ₂₄ N O ₂ S Cl ₂	484.089933	-4.032926	-8.331004	14.5

- N-(2,7-dicloro-9,9-dimetil-5-(trifluorometilsulfonamido)-9H-xanten-4-il)pirrolidin-2-carboxamida (9)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

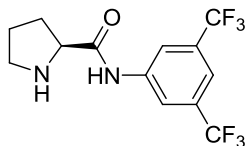
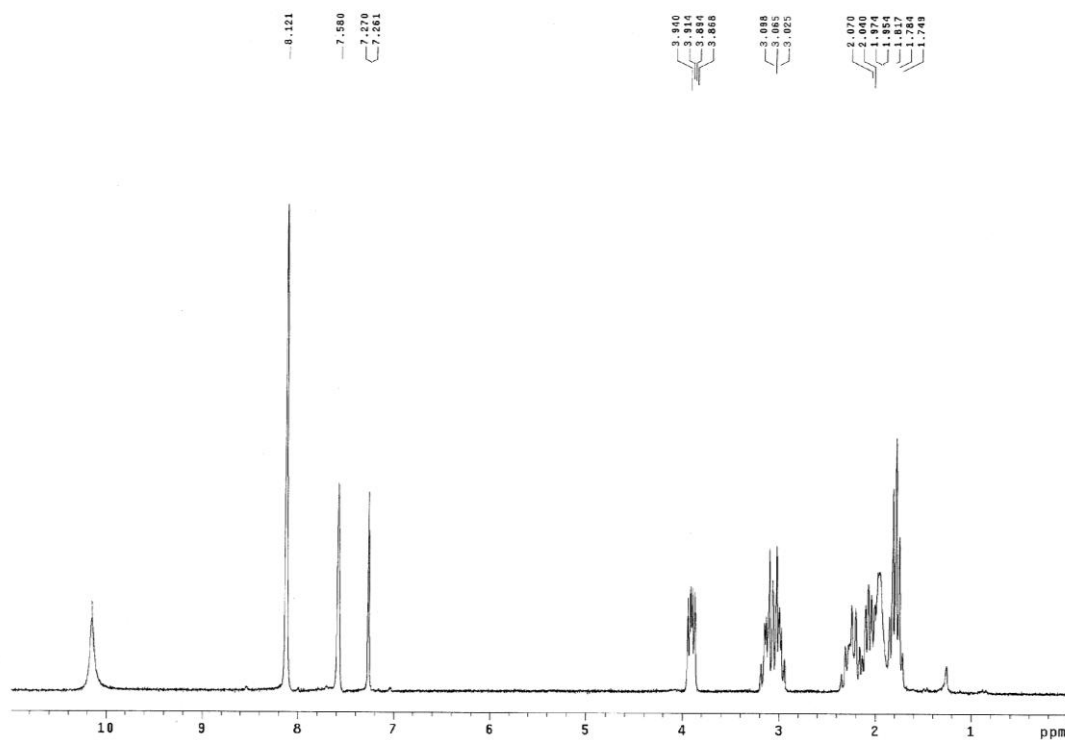
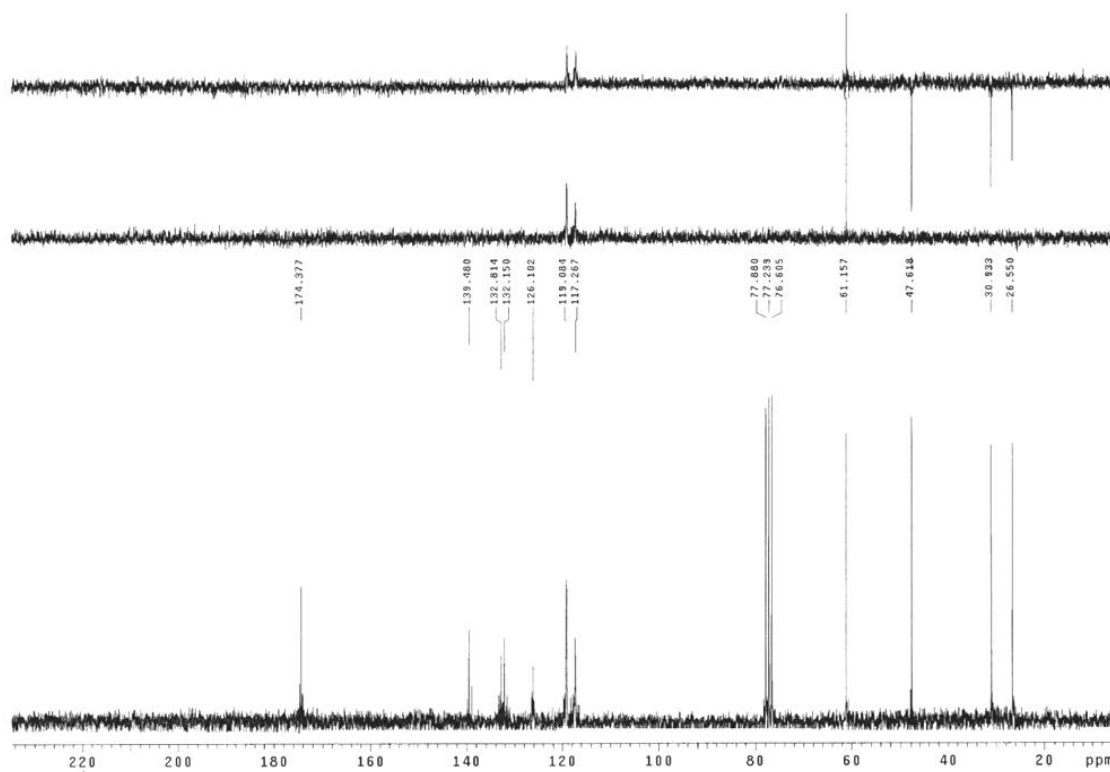
IR



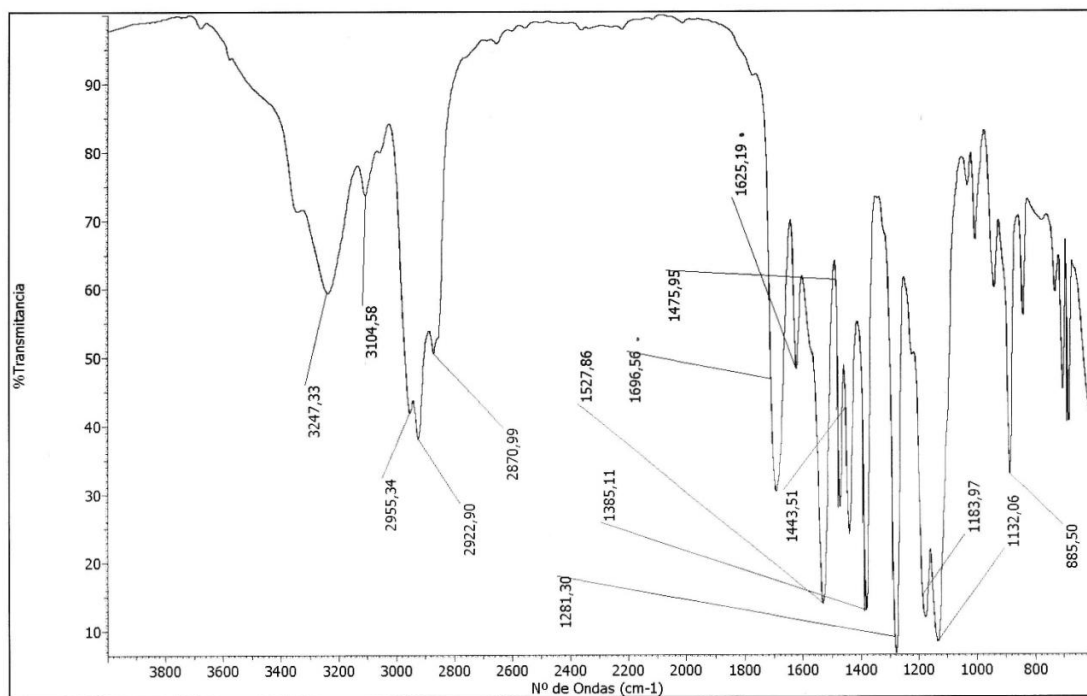
HRMS



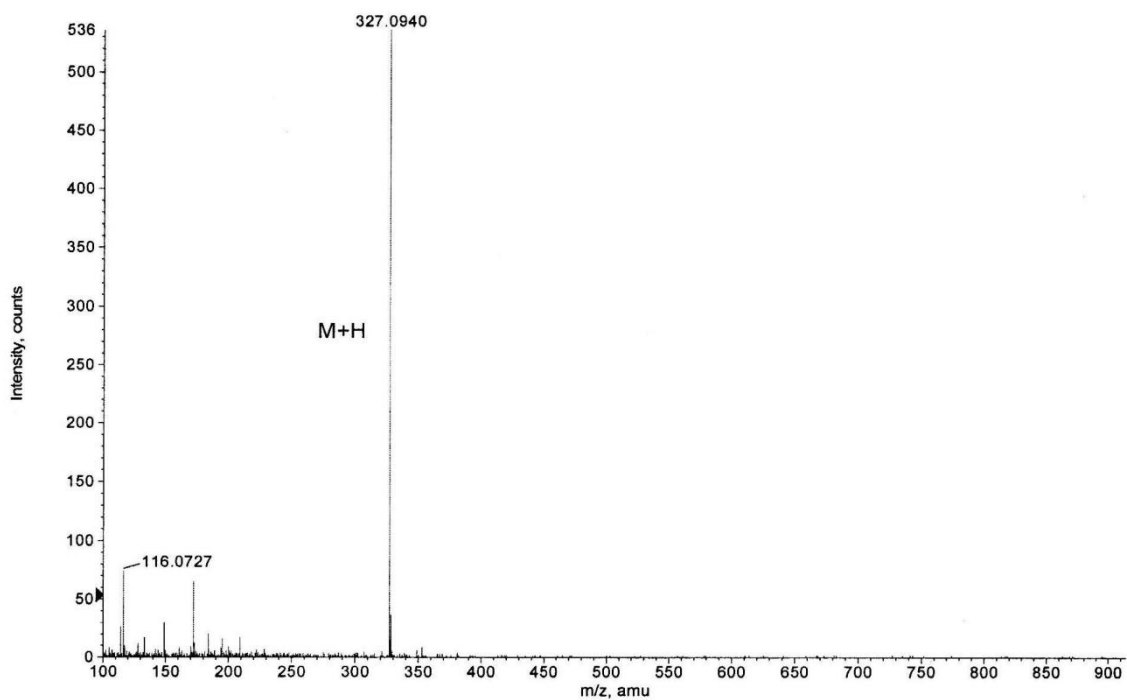
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C21 H21 N3 O4 F3 S Cl2	538.057645	0.555148	1.031761	10.5
C26 H21 N O2 F3 S Cl2	538.061668	-3.467556	-6.444568	14.5
C16 H21 N5 O6 F3 S Cl2	538.053622	4.577852	8.50809	6.5
C14 H25 N3 O9 F3 S Cl2	538.063518	-5.318212	-9.884073	1.5

- (S)-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-carboxamida (12)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

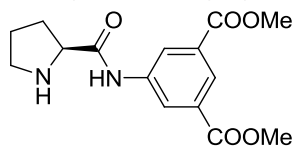
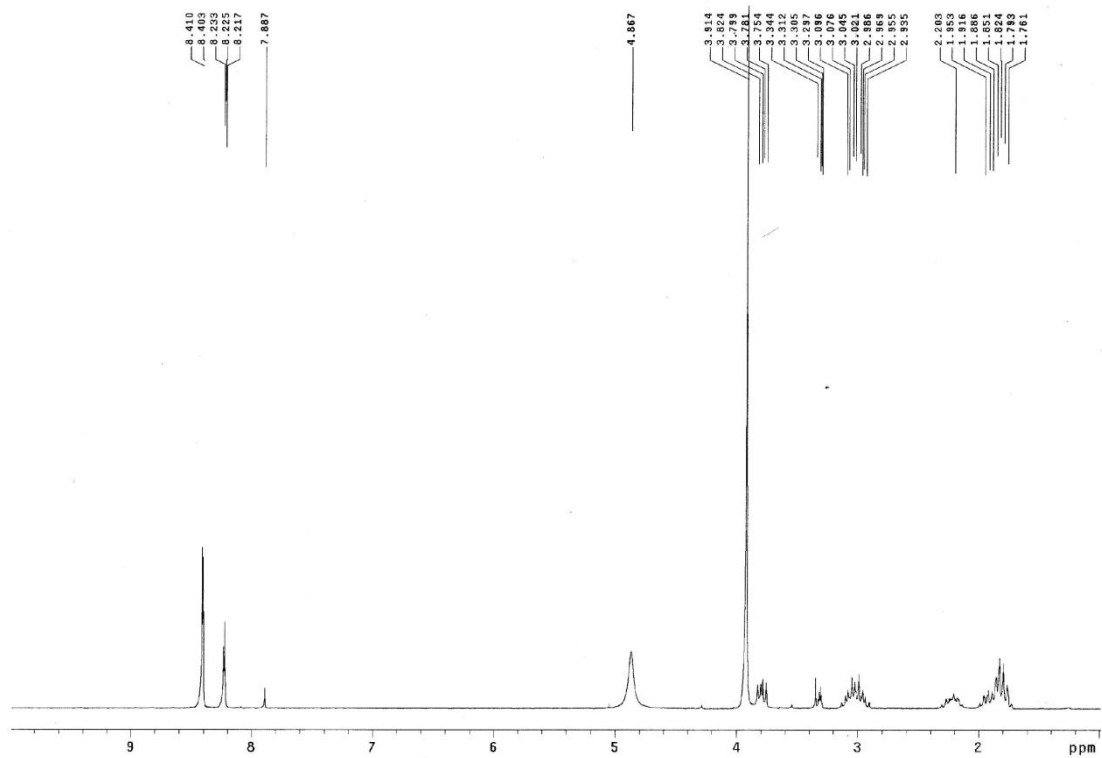
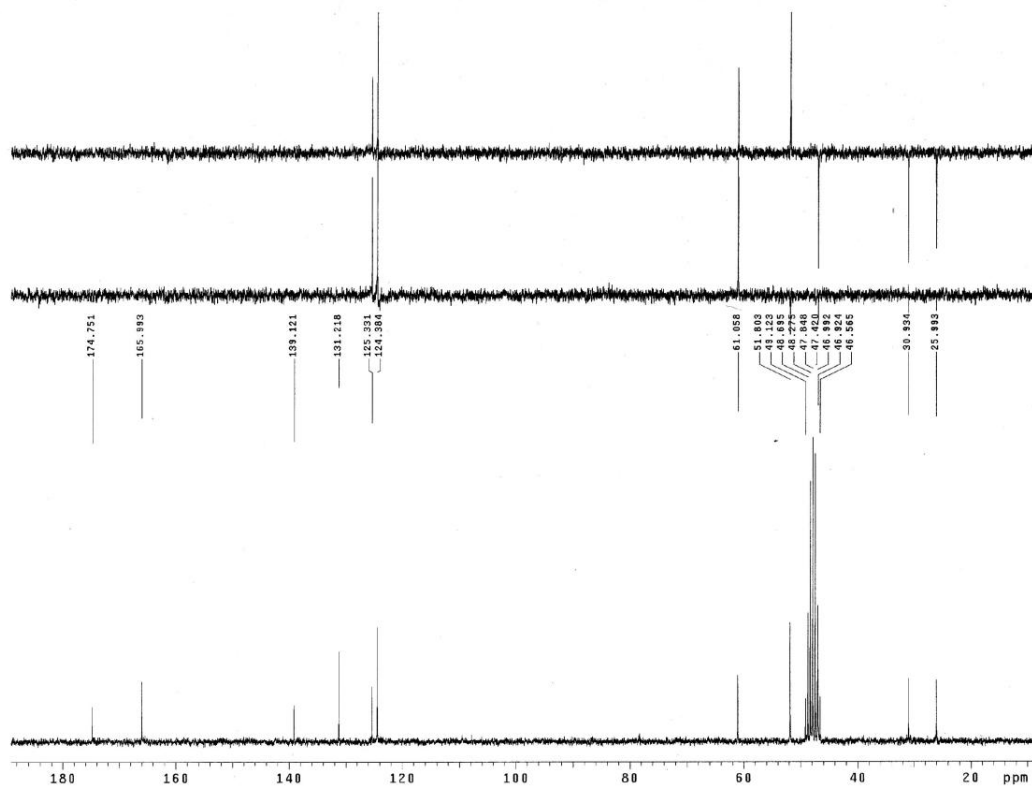
IR



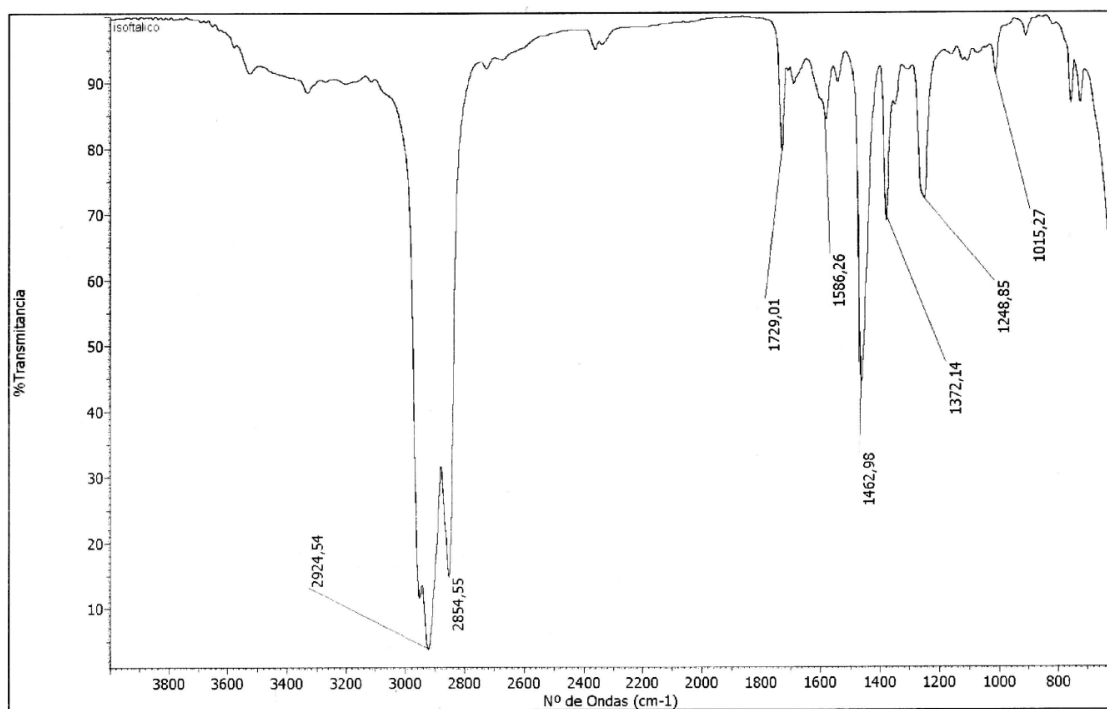
HRMS



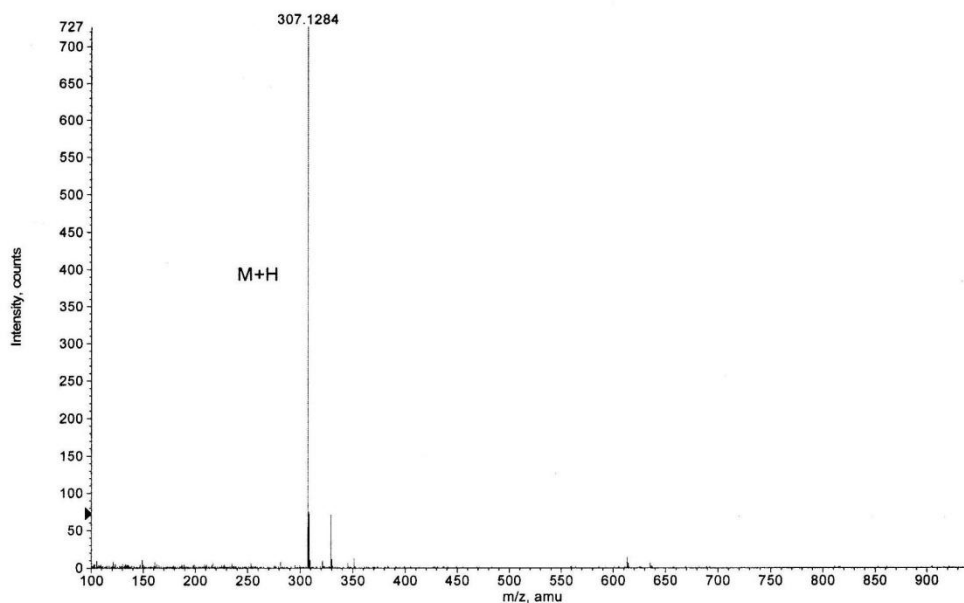
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₀ H ₁₀ N ₁₂ F ₆ Na	327.094779	-0.779116	-2.381929	-0.5
C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₆ F ₆	327.092659	1.340904	4.099439	5.5
C ₃ H ₉ N ₁₂ F ₆	327.097184	-3.184376	-9.735338	2.5

- (S)-dimetil 5-(pirrolidin-2-carboxamido)isofalato (13)RMN ^1H (CD_3OD , 200 MHz)RMN ^{13}C (CD_3OD , 50 MHz)

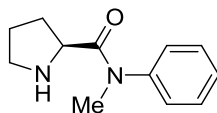
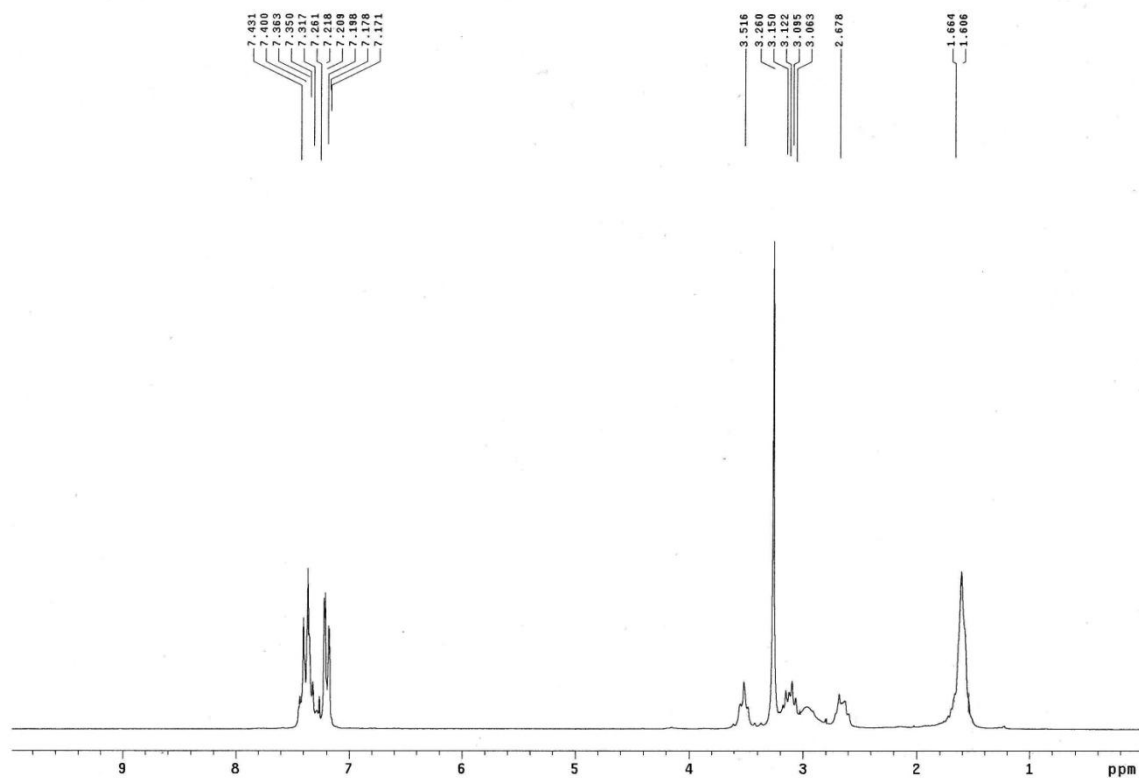
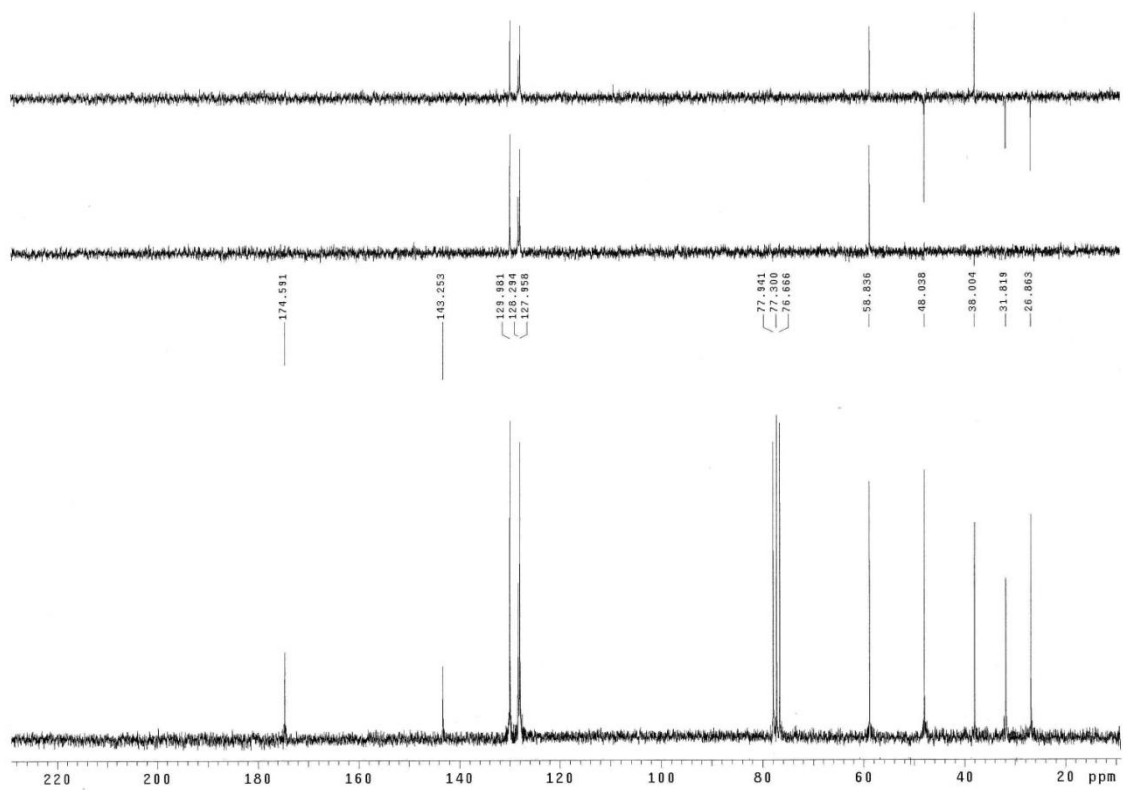
IR



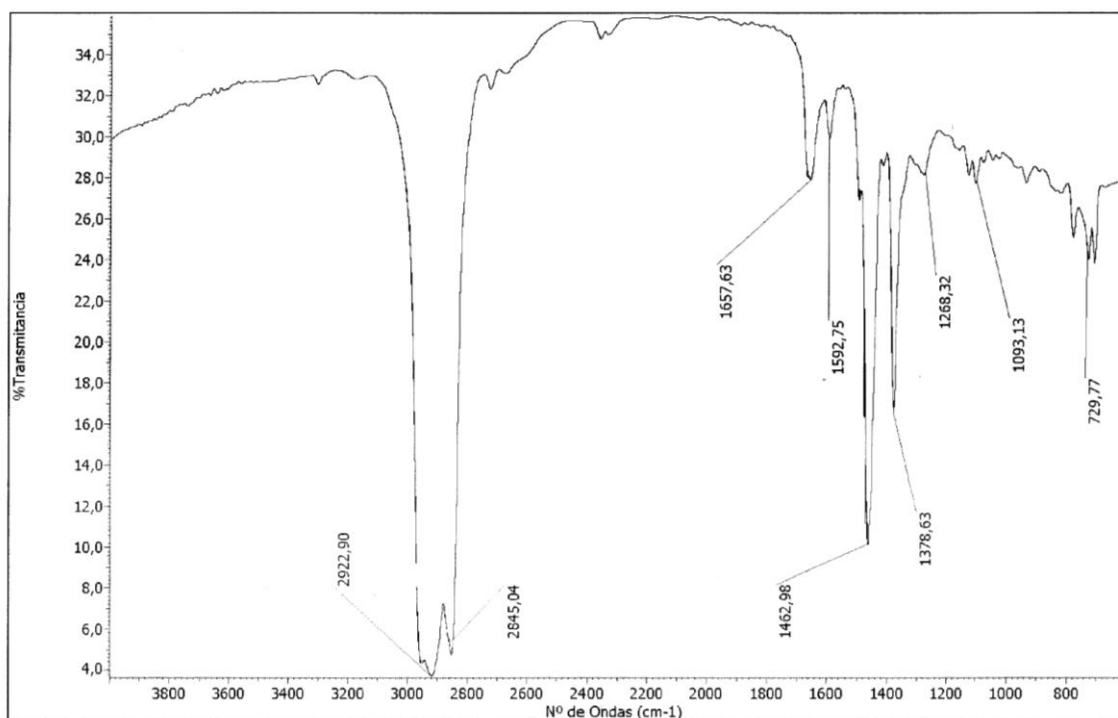
HRMS



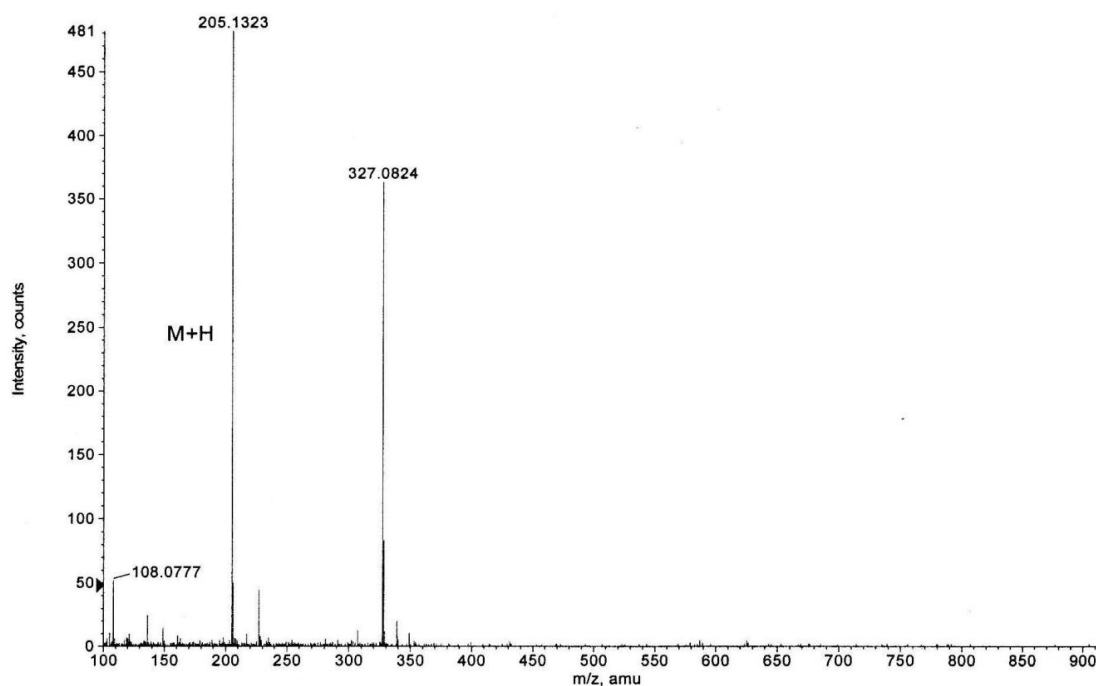
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H19 N2 O5	307.128848	-0.448396	-1.45996	7.5
C14 H16 N6 O Na	307.12778	0.619552	2.017237	9.5
H15 N14 O6	307.129351	-0.950972	-3.096328	0.5
C16 H15 N6 O	307.130186	-1.785708	-5.814196	12.5
C13 H20 N2 O5 Na	307.126443	1.956864	6.371474	4.5
C18 H20 O3 Na	307.130466	-2.06584	-6.726295	8.5
C11 H15 N8 O3	307.126163	2.236996	7.283573	8.5
C3 H16 N12 O4 Na	307.130968	-2.568416	-8.362663	1.5

- (S)-N-metil-N-fenilpirrolidin-2-carboxamida (14)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

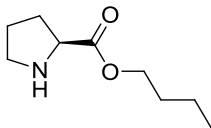
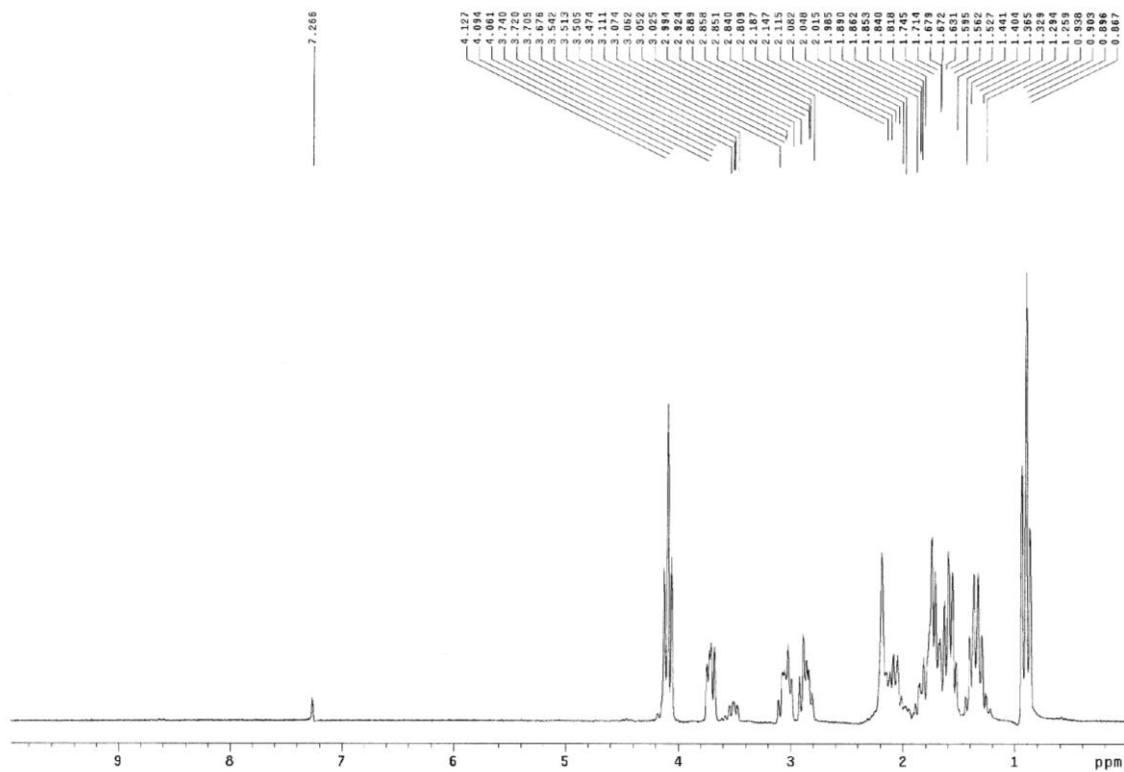
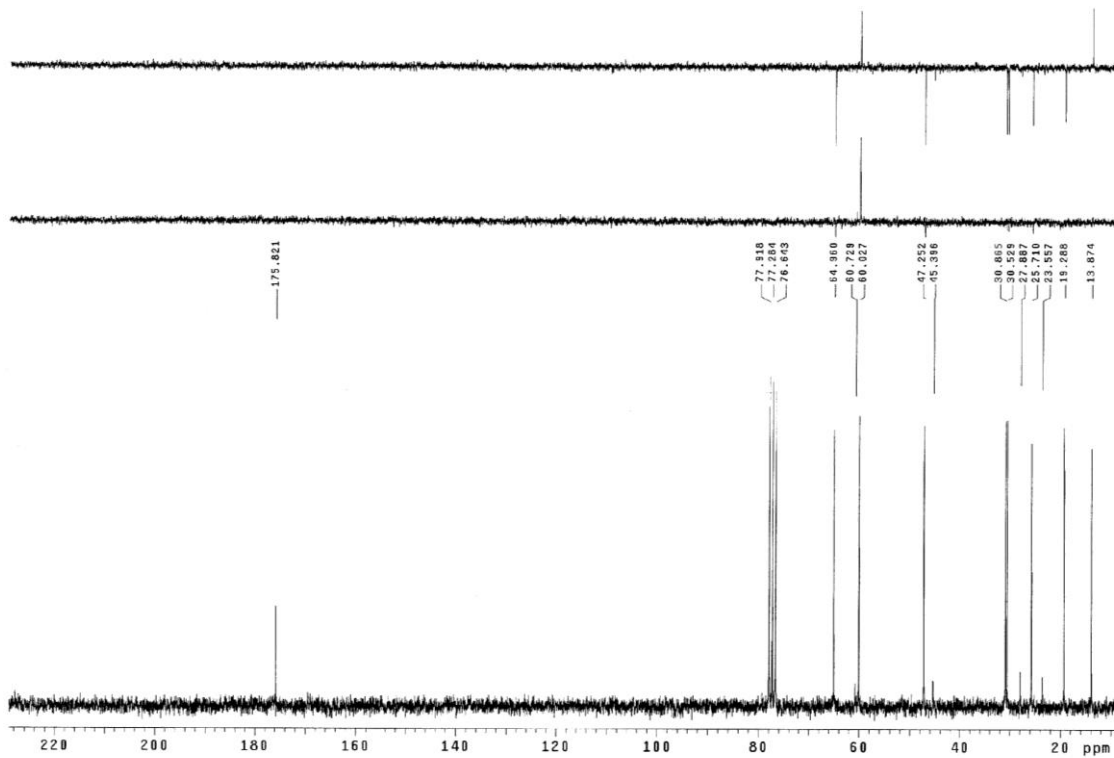


HRMS

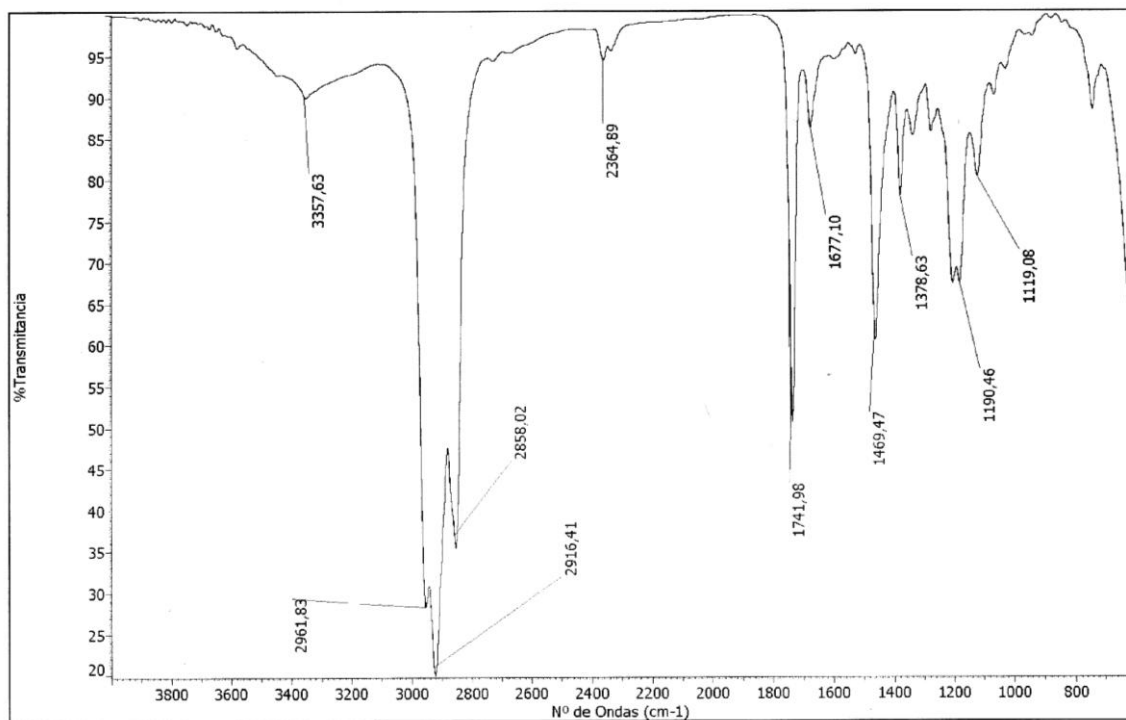


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O Na	205.131134	1.165504	5.681703	2.5
C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O	205.13354	-1.239756	-6.043674	5.5

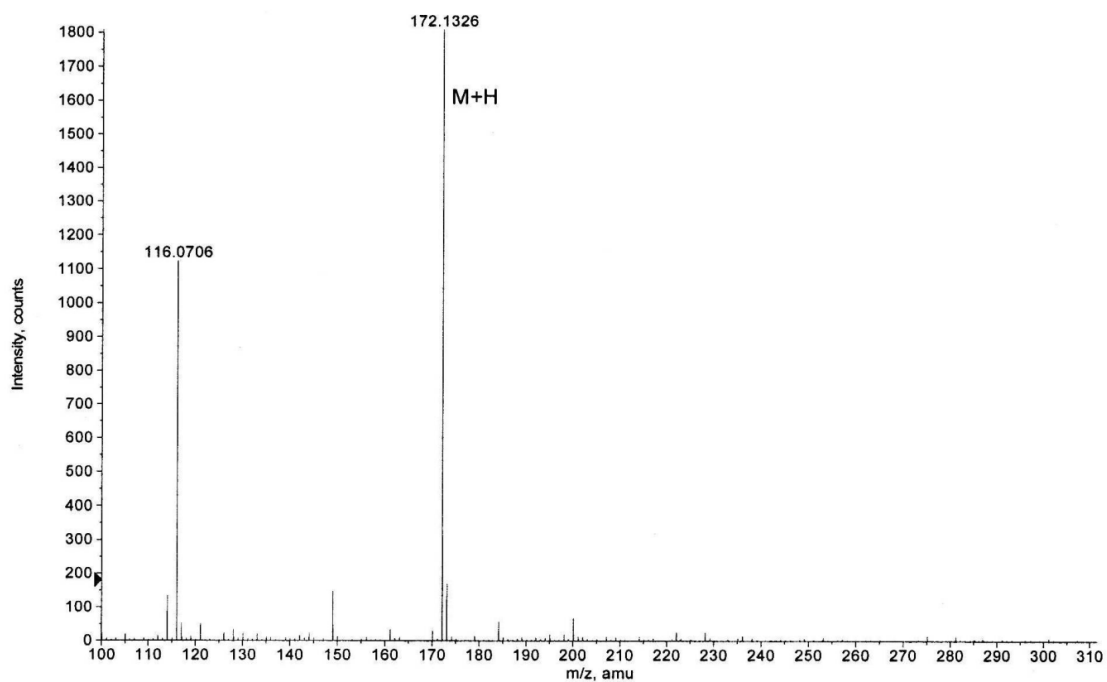
- (S)-butil pirrolidin-2-carboxilato (15)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

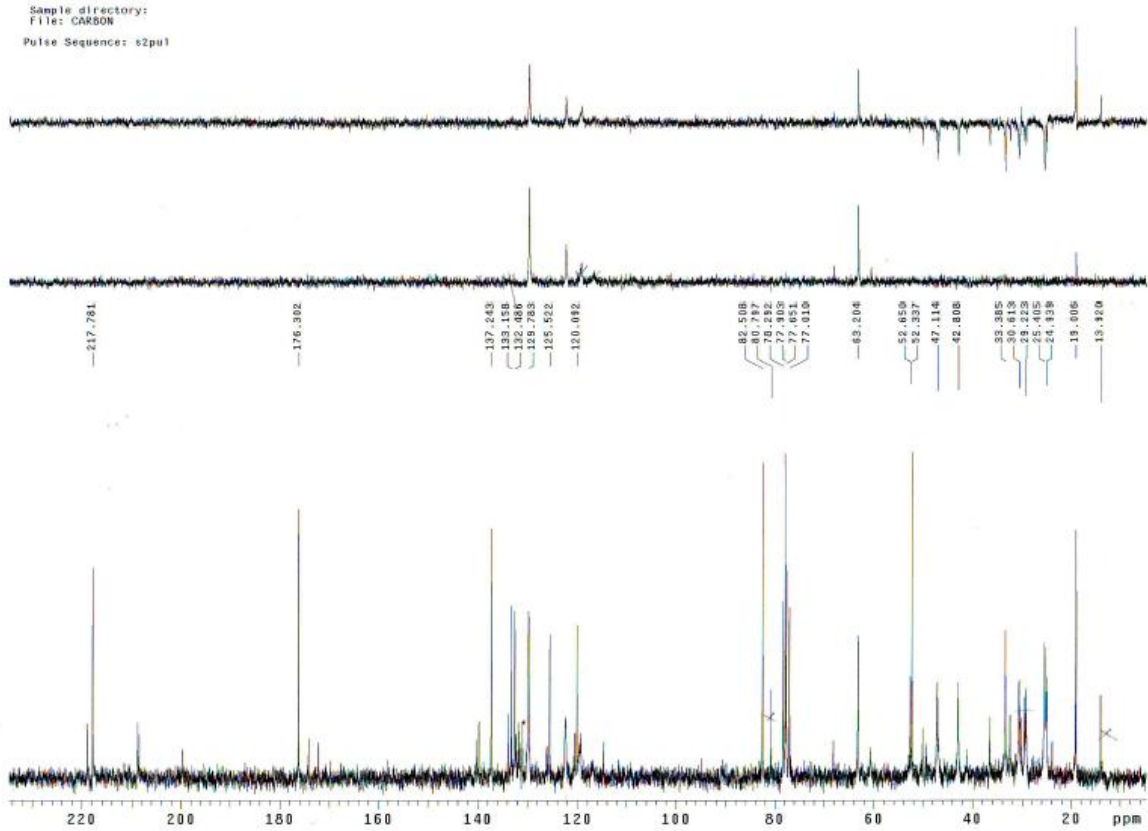
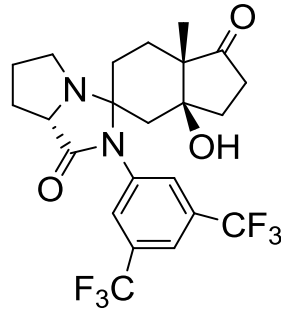


HRMS

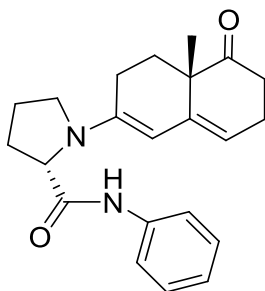


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C9 H18 N O2	172.133205	-0.605428	-3.517207	1.5

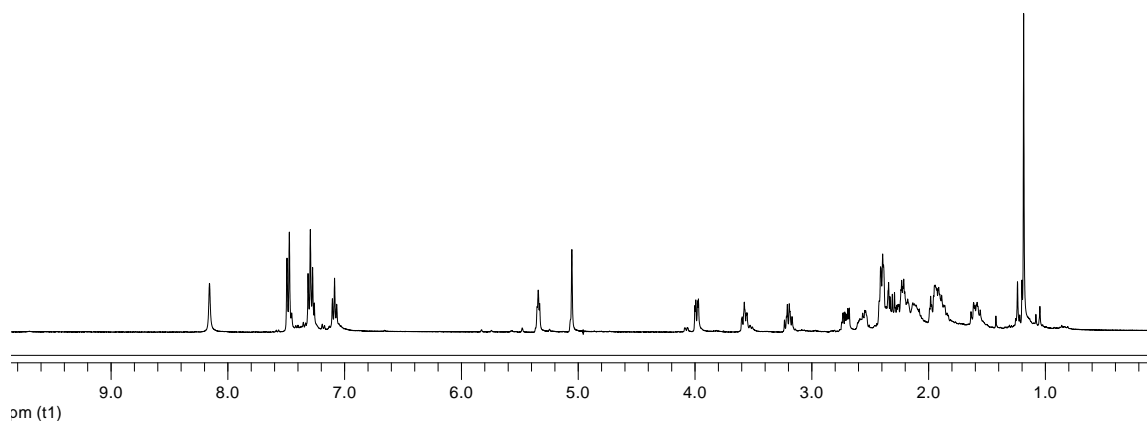
- (3a*S*,7a*S*,7a'*S*)-2'-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3a-hidroxi-7a-metildecahidrospiro[inden-5,3'-pirrolo[1,2-*c*]imidazol]-1,1'(2'*H*, 6*H*)-diona (16)



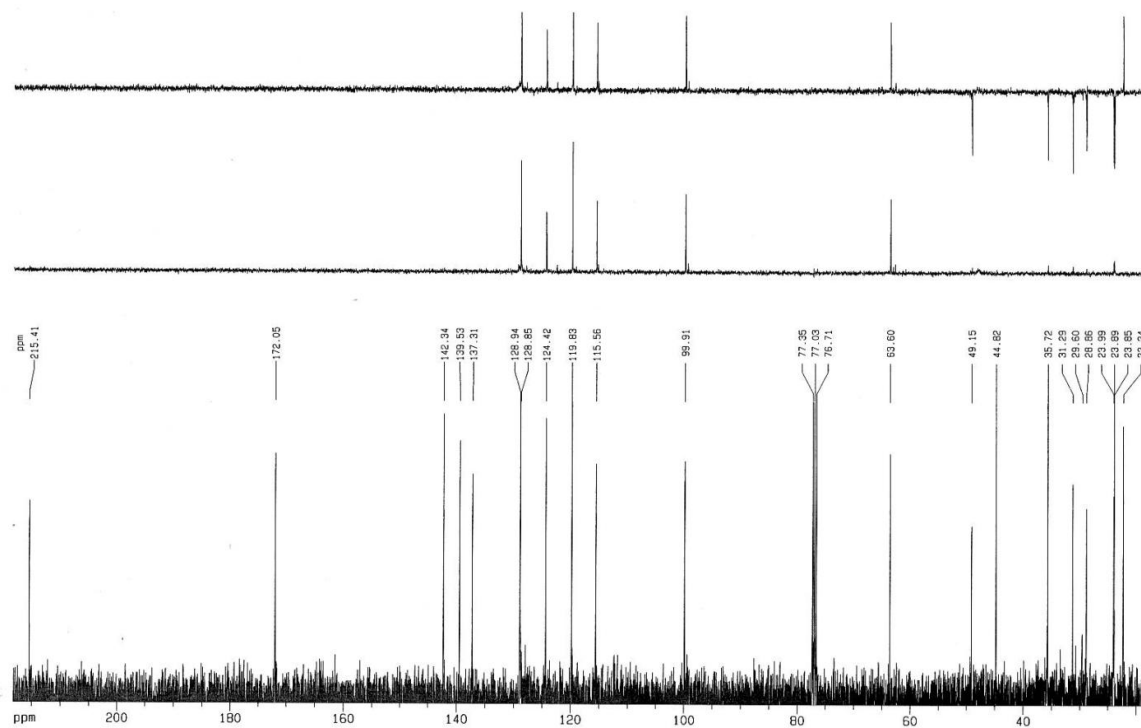
- (S)-1-((S)-4a-metil-5-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftalen-2-il)-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida (19)



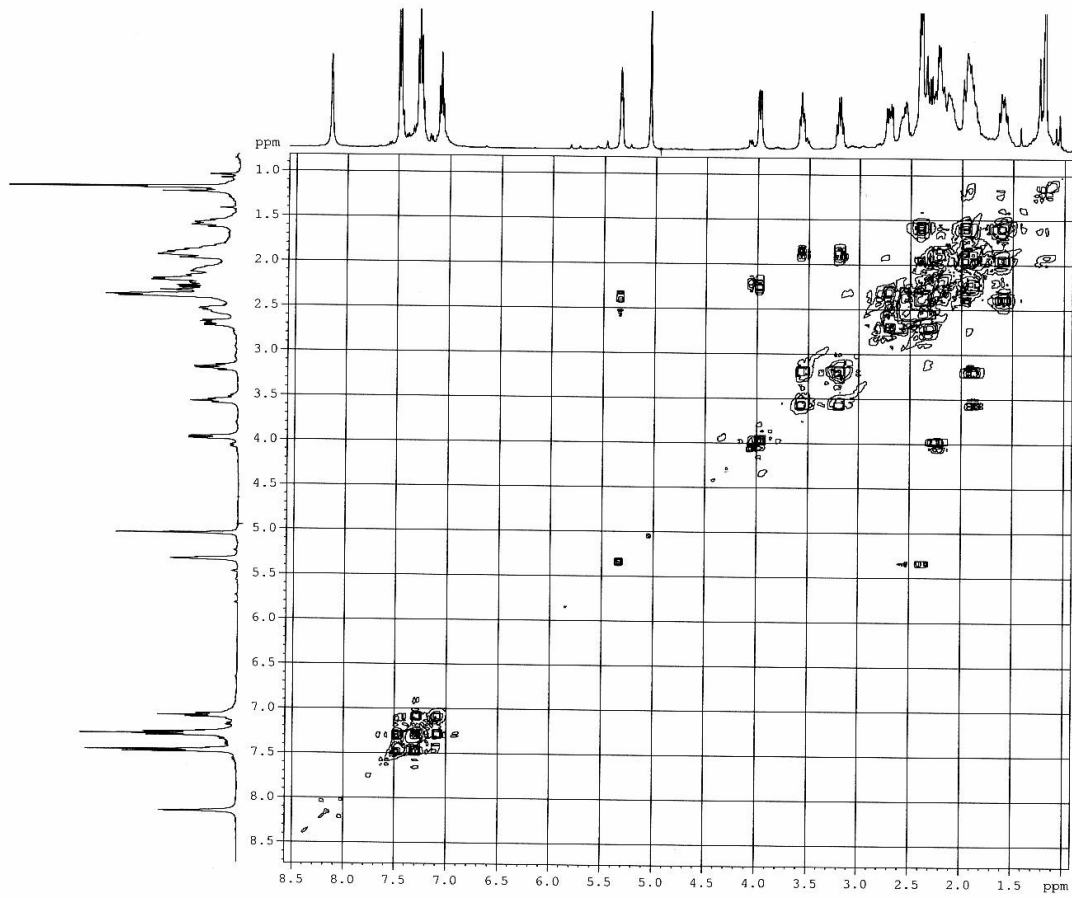
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



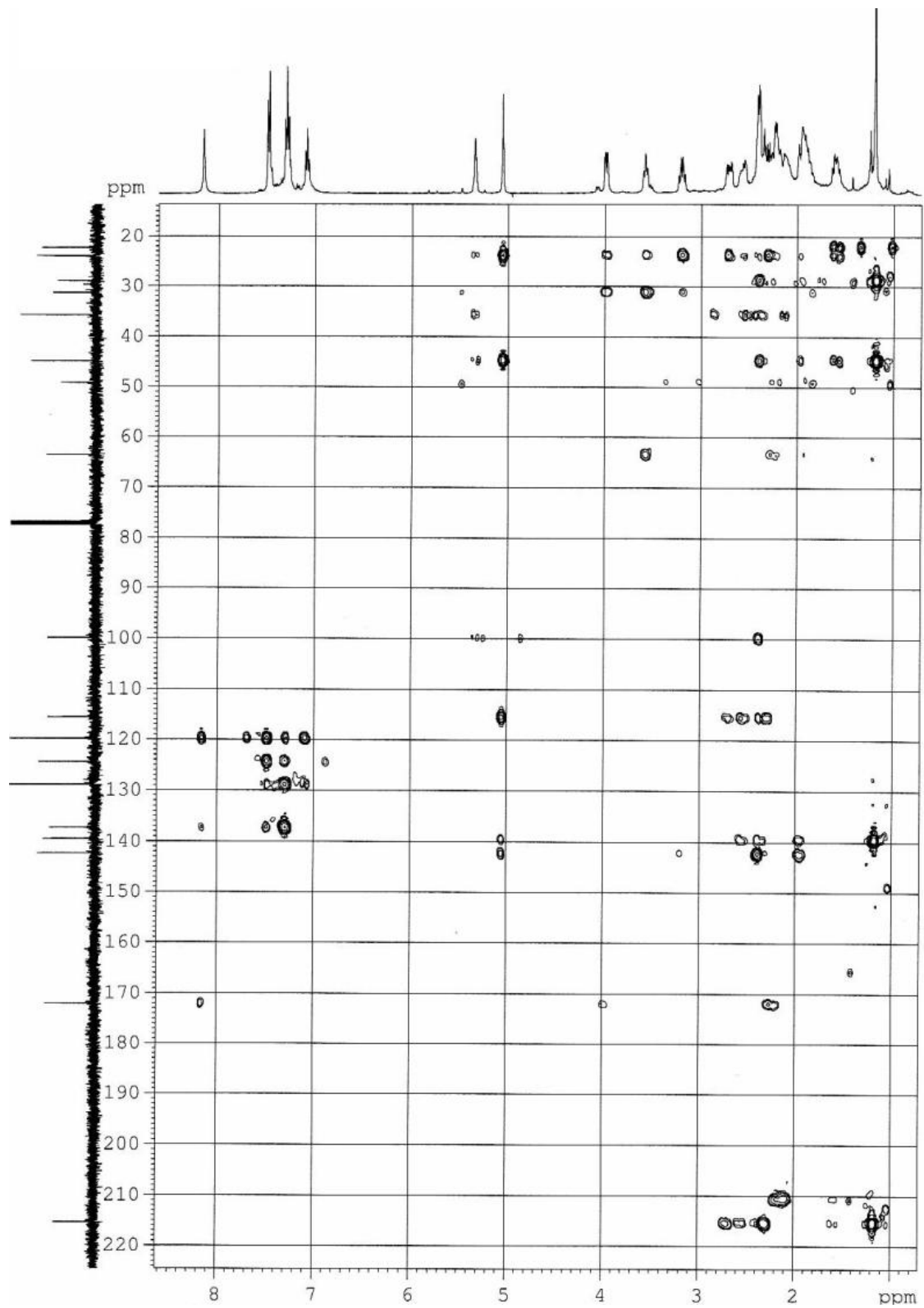
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



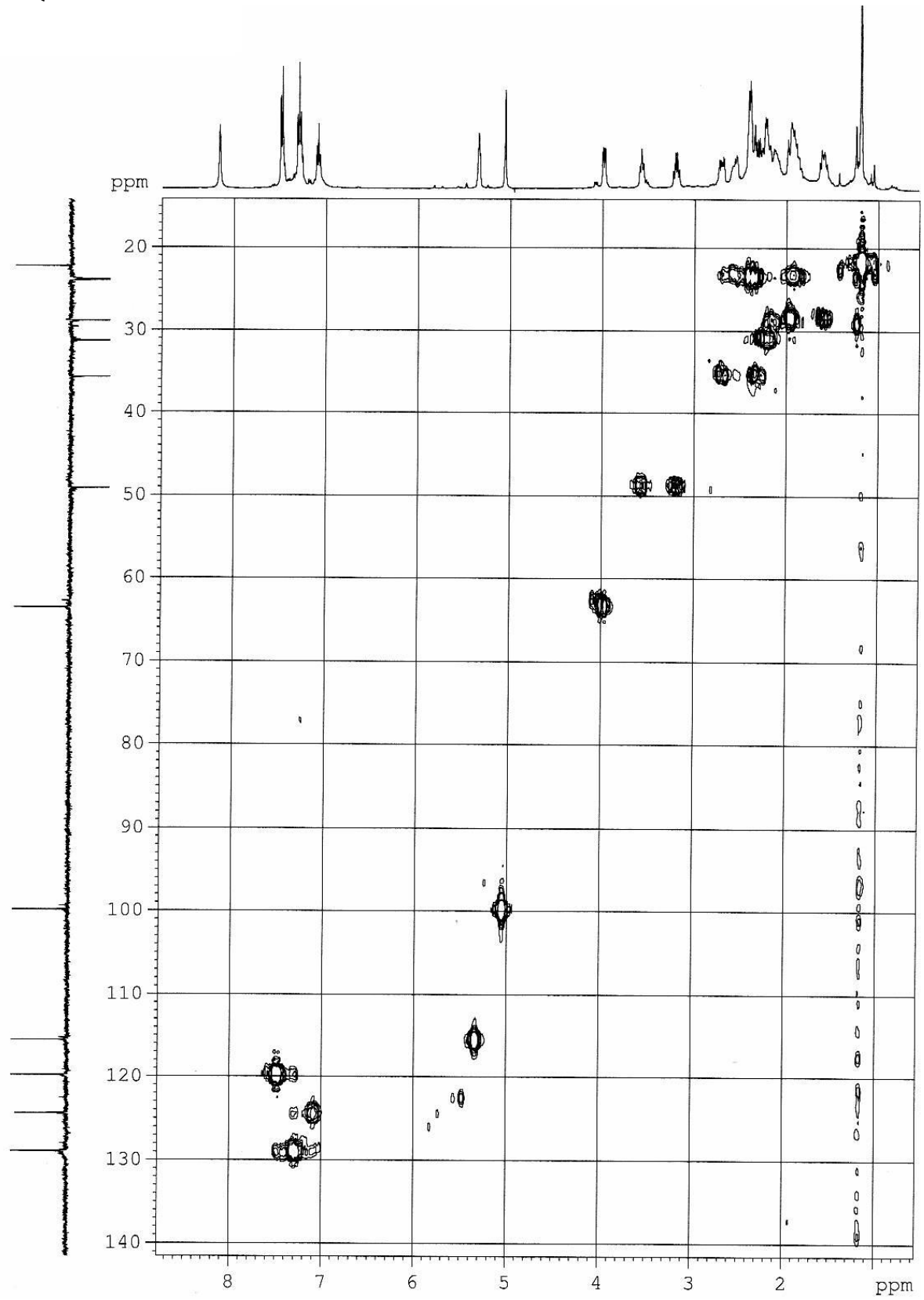
COSY



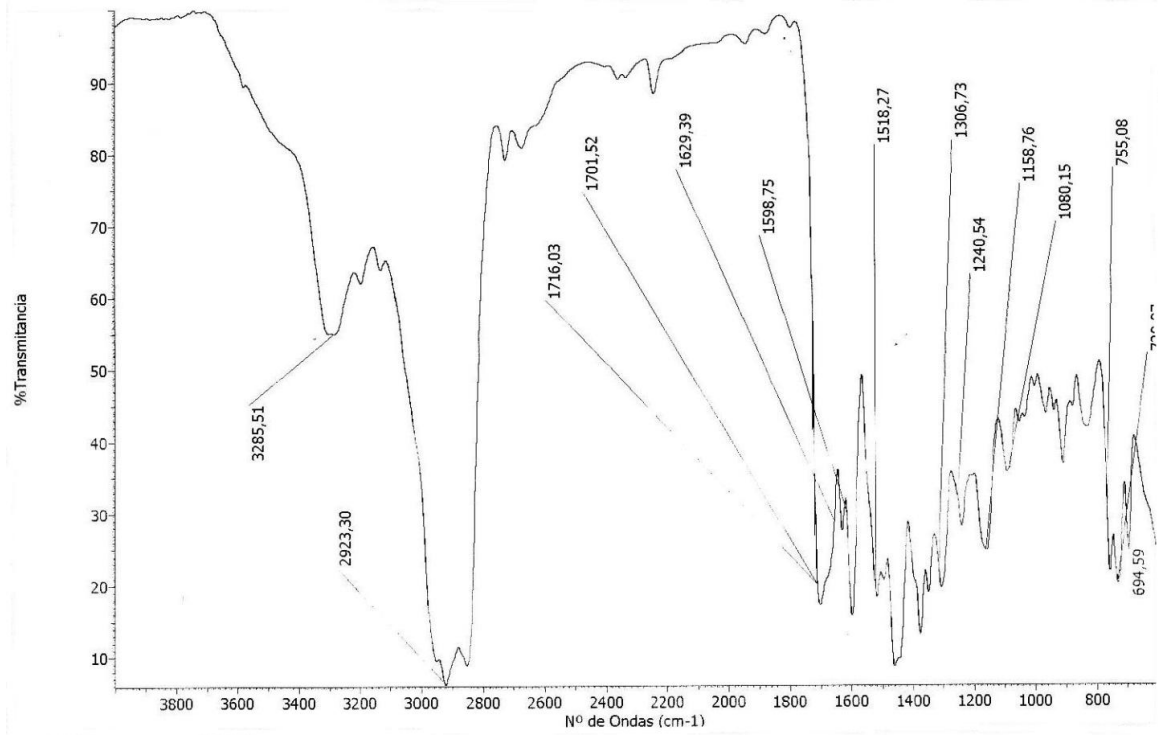
HMBC



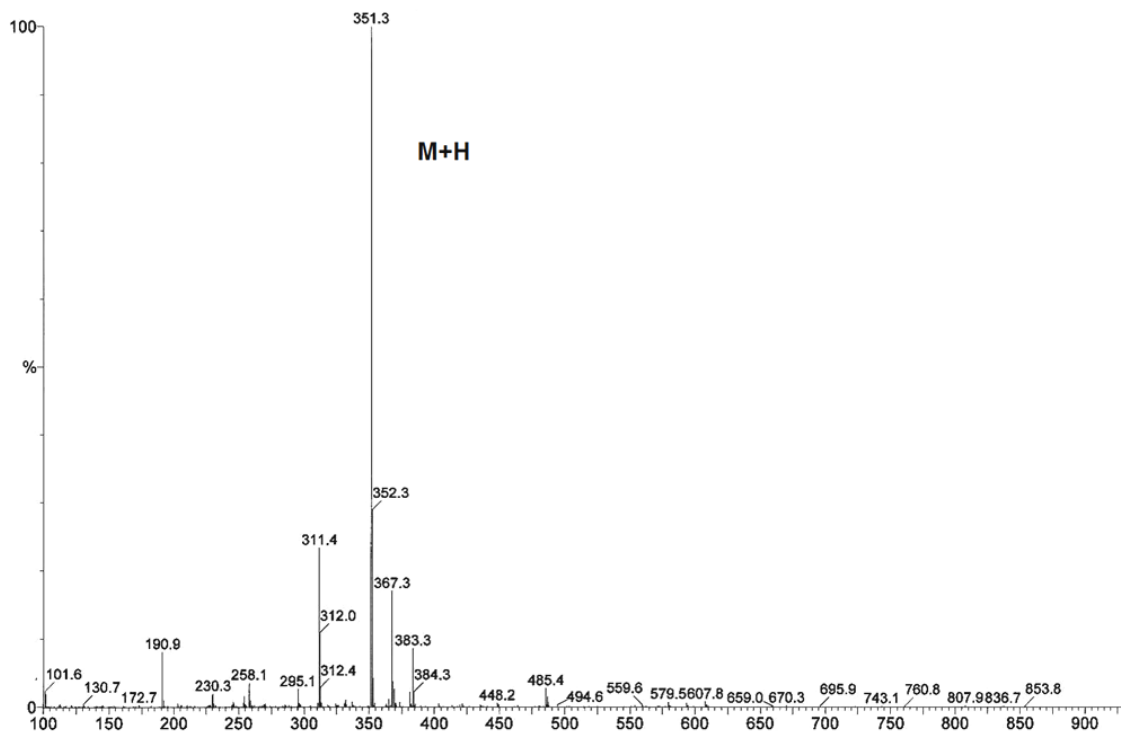
HMQC



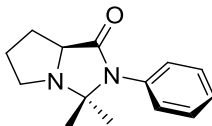
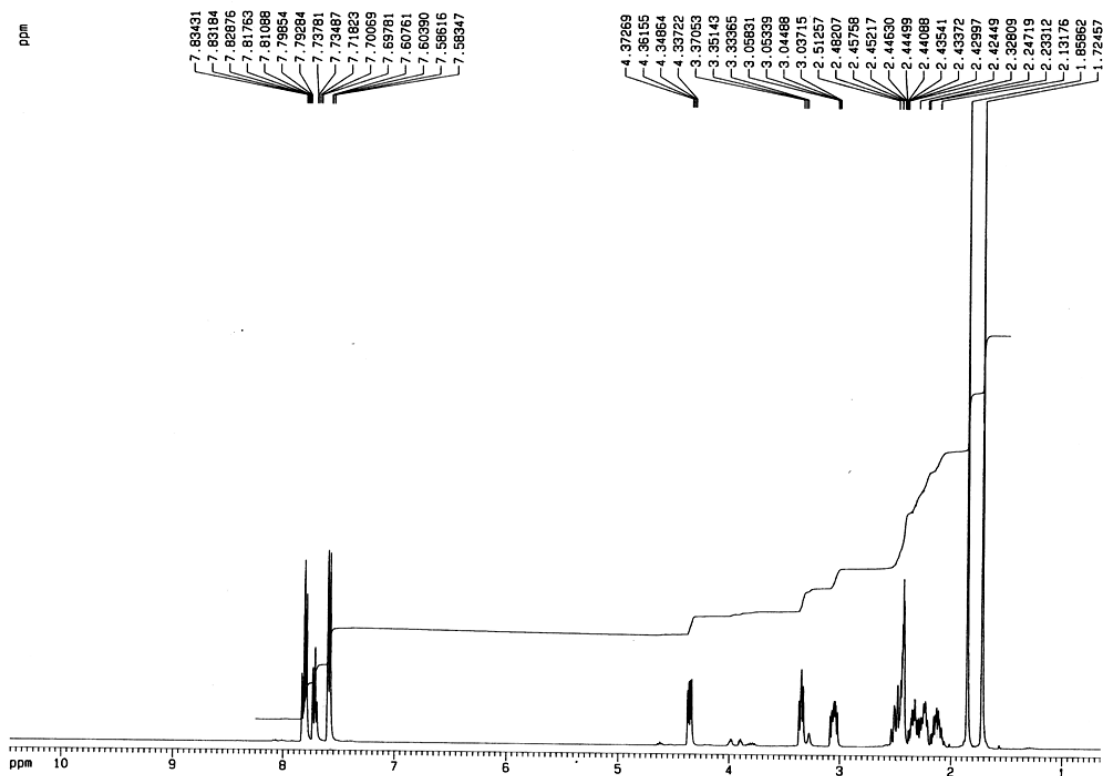
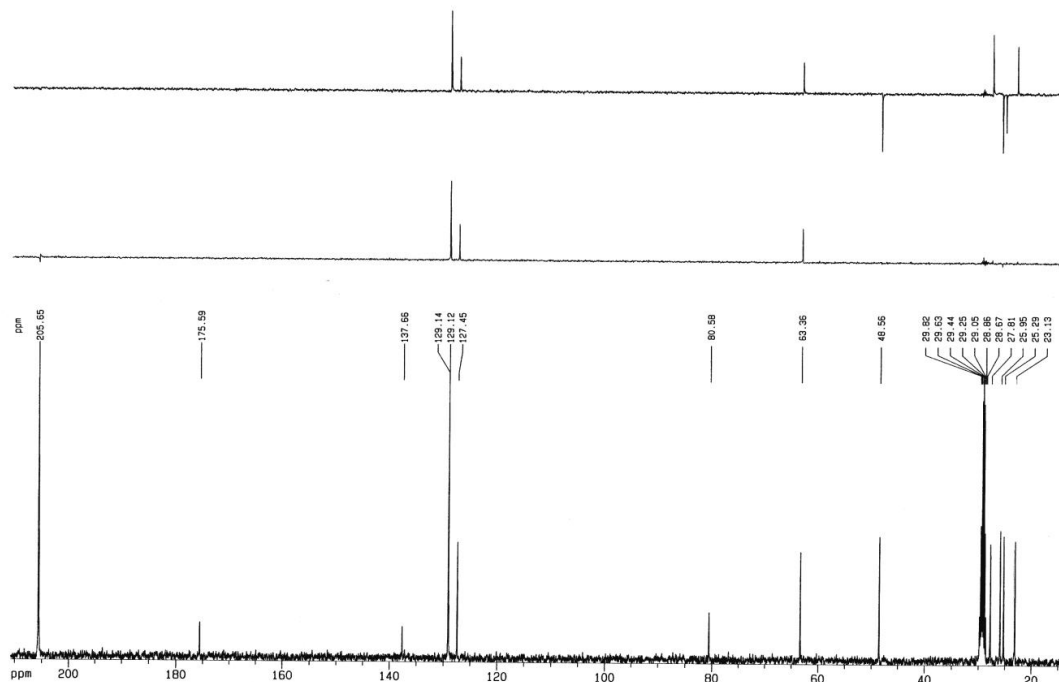
IR



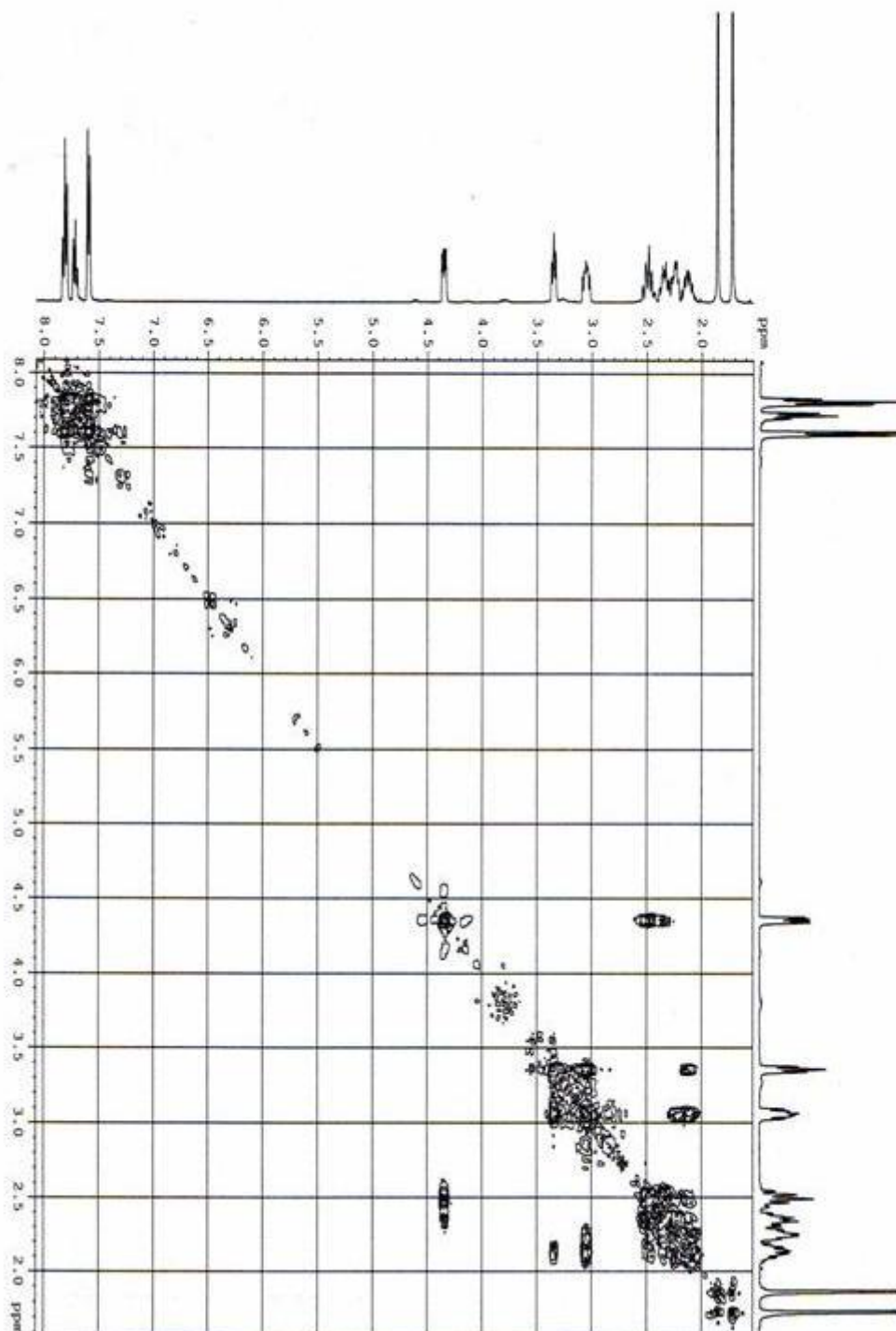
MS



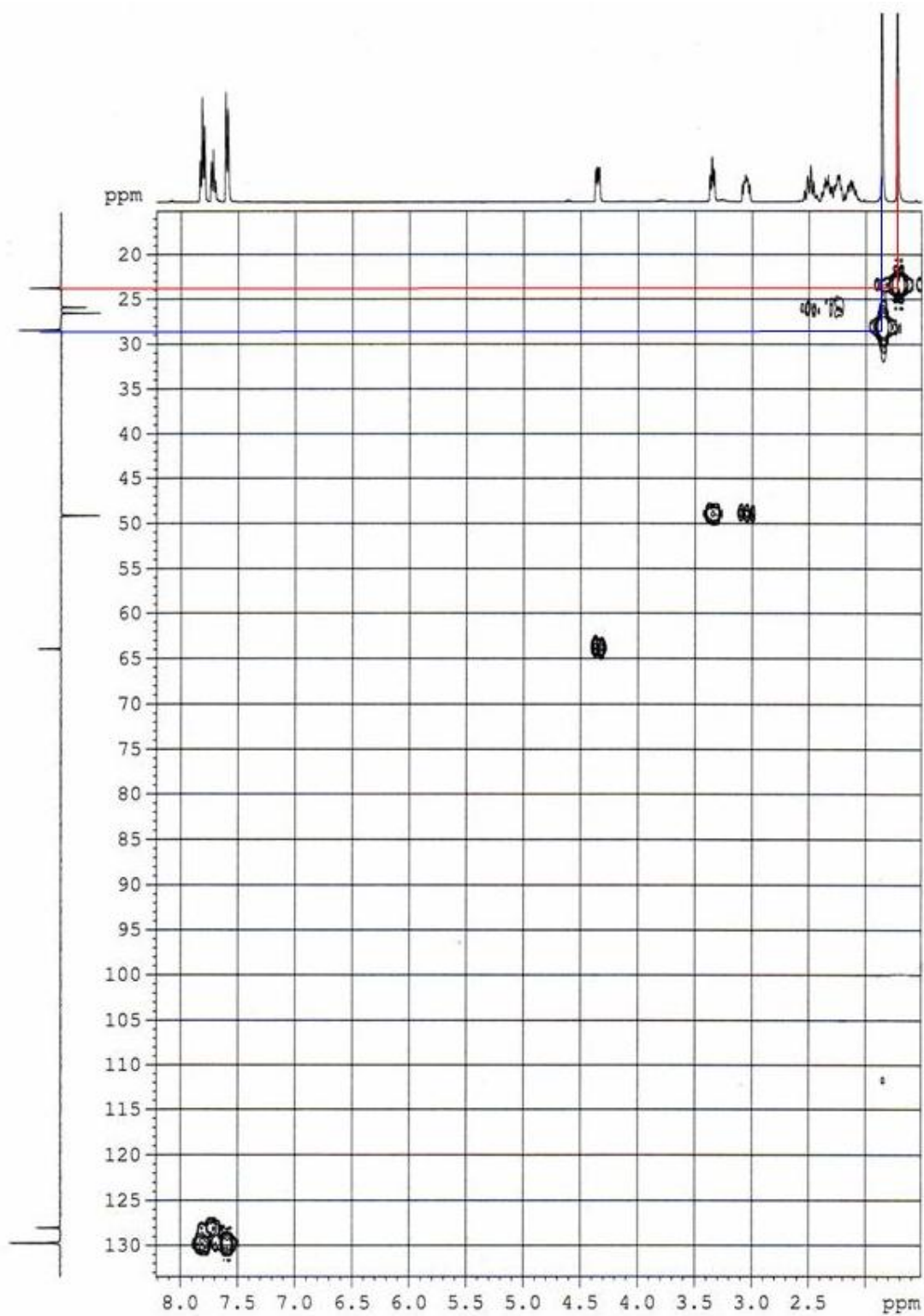
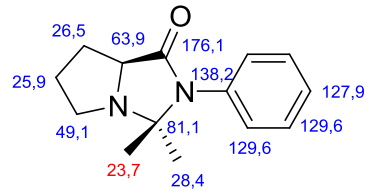
- (S)-3,3-dimetil-2-fenylhexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona (23)

RMN ^1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz)RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 100 MHz)

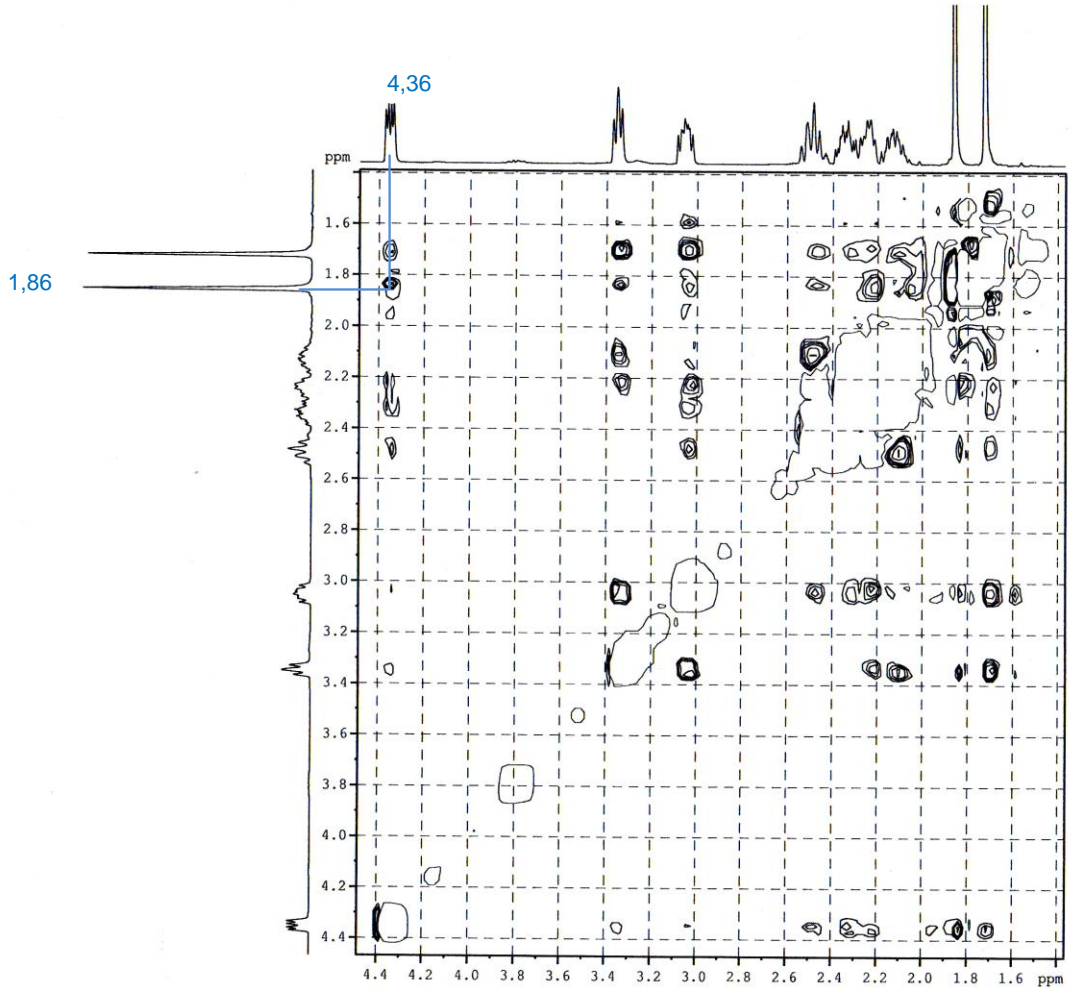
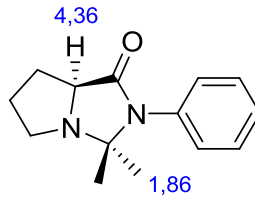
COSY



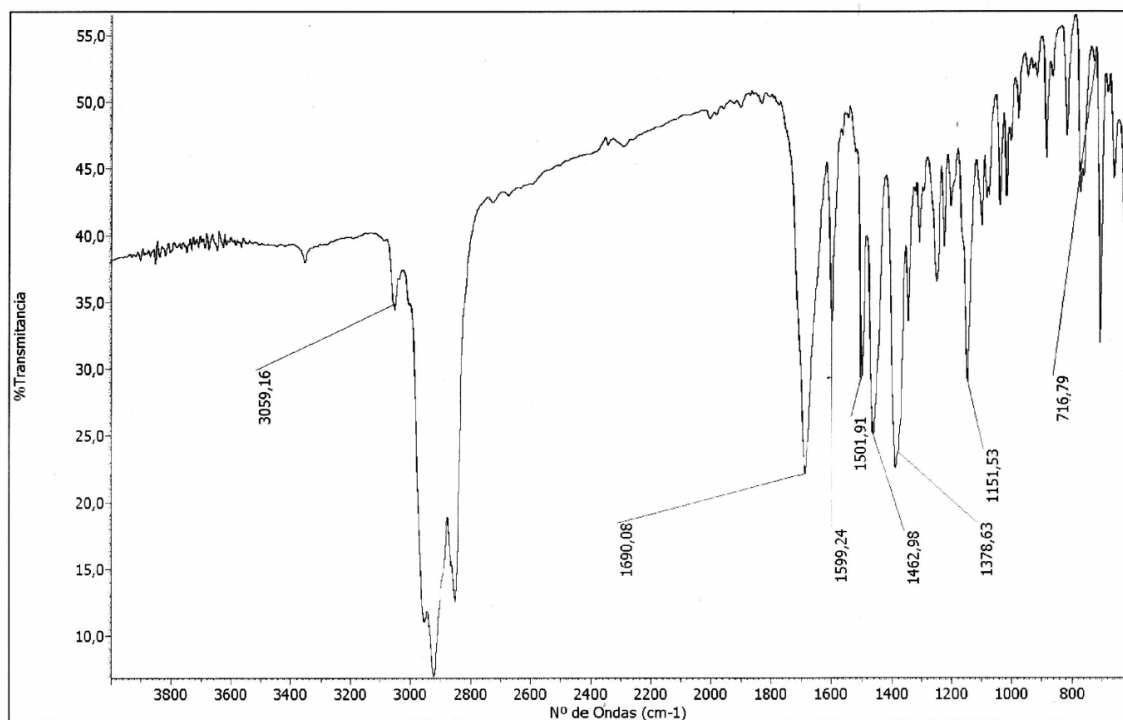
HMQC



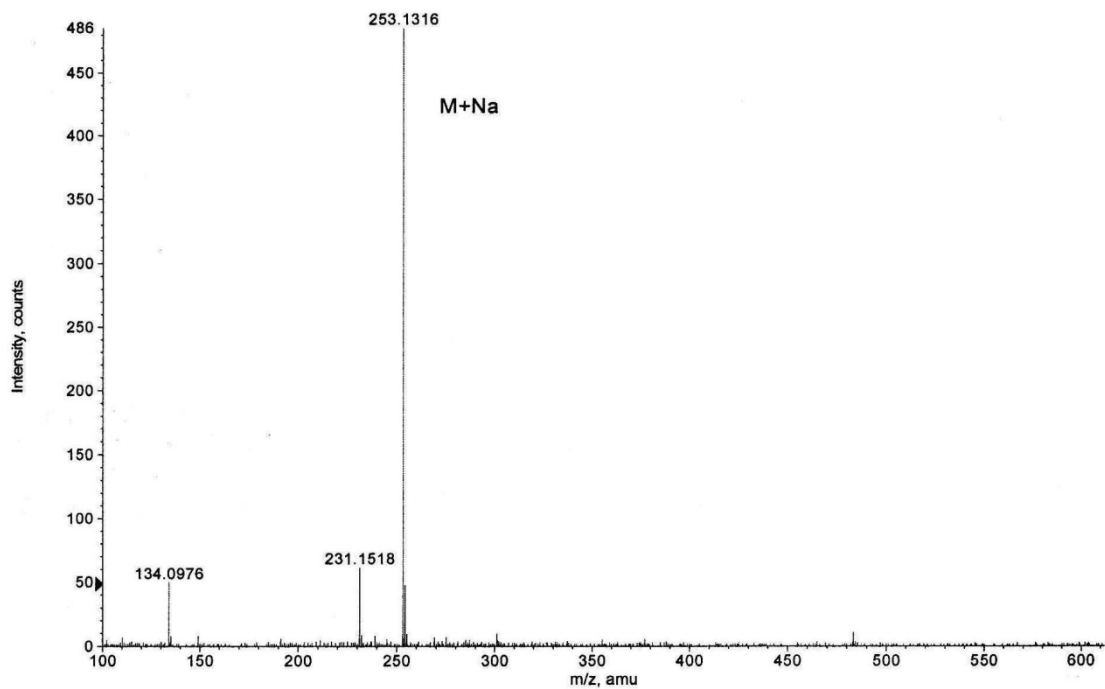
ROESY



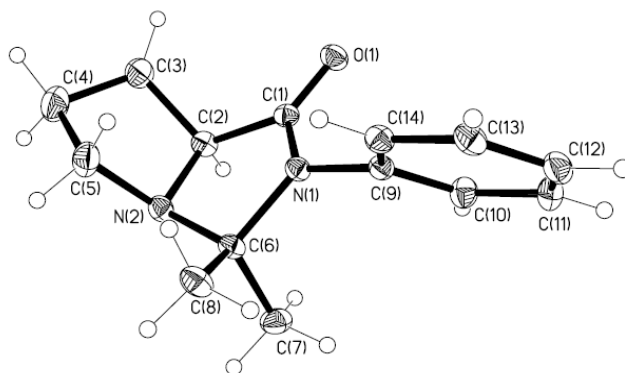
IR



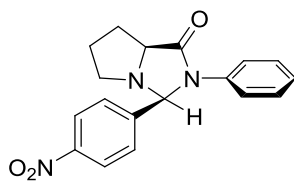
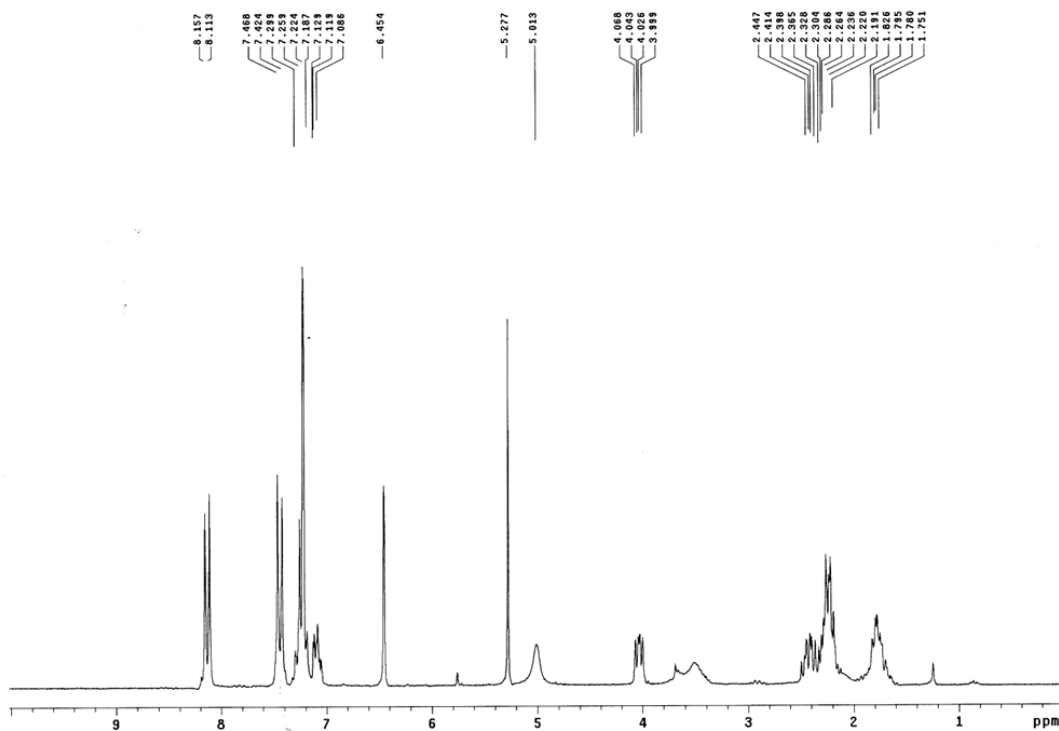
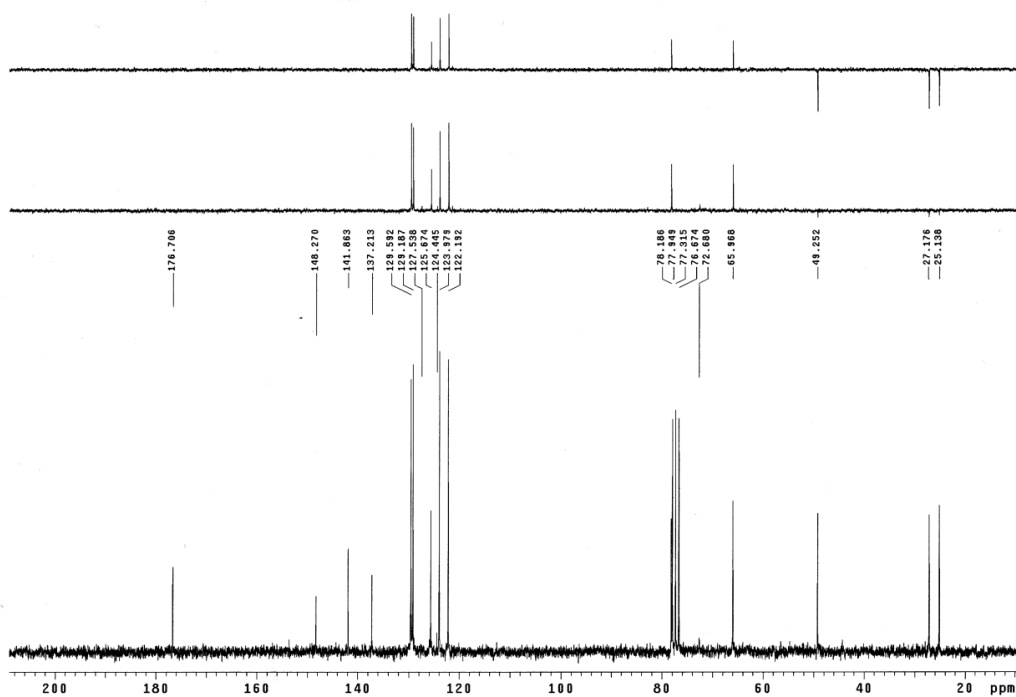
HRMS



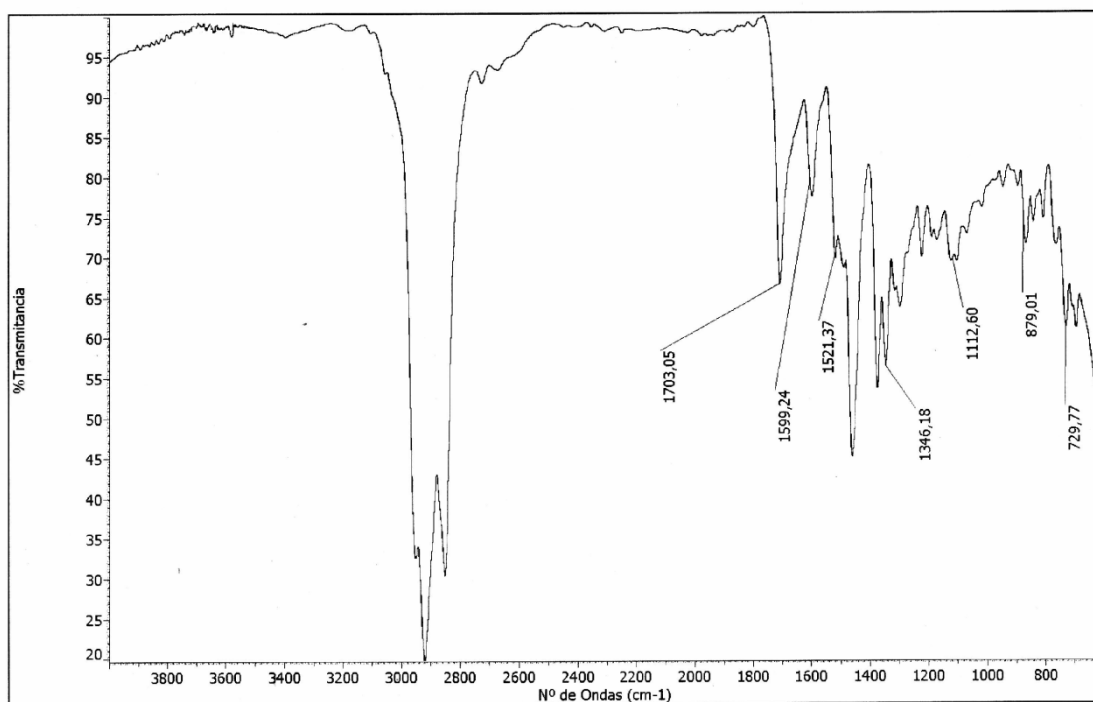
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C14 H18 N2 O Na	253.131134	0.465504	1.838976	6.5
C16 H17 N2 O	253.13354	-1.939756	-7.663017	9.5
C11 H17 N4 O3	253.129517	2.082948	8.228698	5.5
C H13 N14 O2	253.134042	-2.442332	-9.648447	2.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **23**

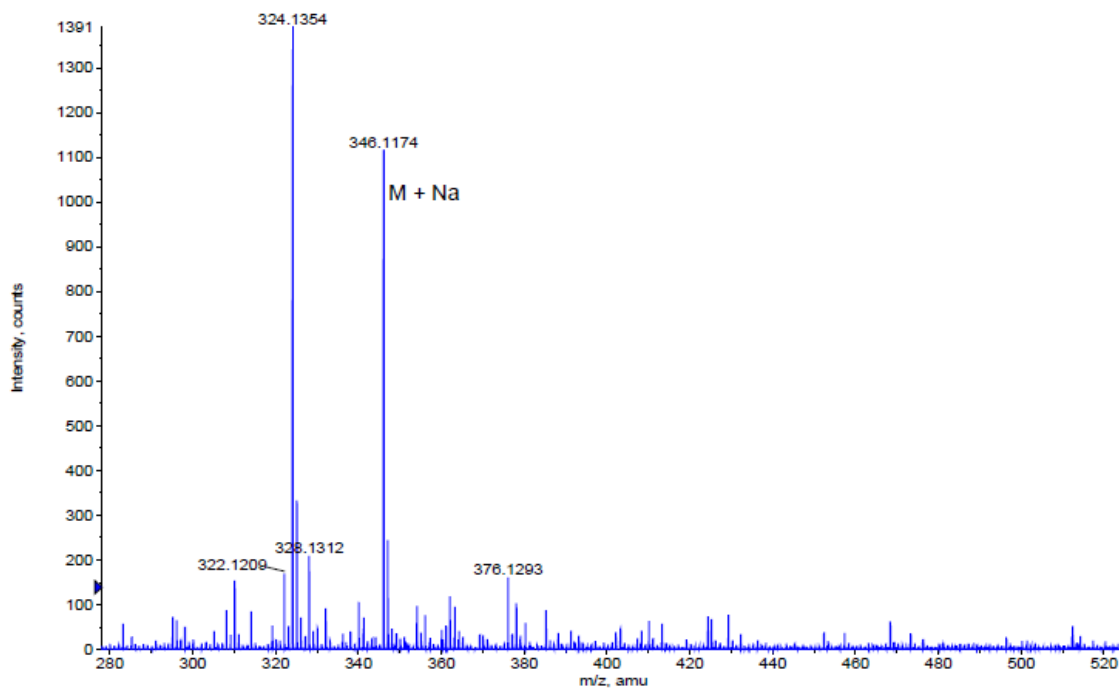
Fórmula molecular	$C_{14}H_{18}N_2O$
Peso molecular	230,30
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Ortorrómbico, P2(1)2(1)2(1)
Dimensiones de la celda	a = 8,7304 (3) Å $\alpha = 90,00^\circ$ b = 8,9046 (2) Å $\beta = 90,00^\circ$ c = 16,6172 (5) Å $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	1291,83 (7) Å ³
Z; Densidad calculada	4; 1,184 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,595 mm ⁻¹
F(000)	496
Tamaño del cristal	0,10 x 0,08 x 0,06 mm
Rango de θ	5,32 – 65,57 °
Índices h, k, l	-10 ≤ h ≤ 10, -8 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexiones recogidas/observadas	7935/2084 $R_{int} = 0,0258$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²
Datos/restricciones/parámetros	2084/0/161
Bondad de ajuste en F ²	1,053
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0259$, $\omega R_2 = 0,0687$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0263$, $\omega R_2 = 0,0692$
Coefficiente de extinción	0,0210 (11)

- (3*S*,7*aS*)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilhexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-ona (24a)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

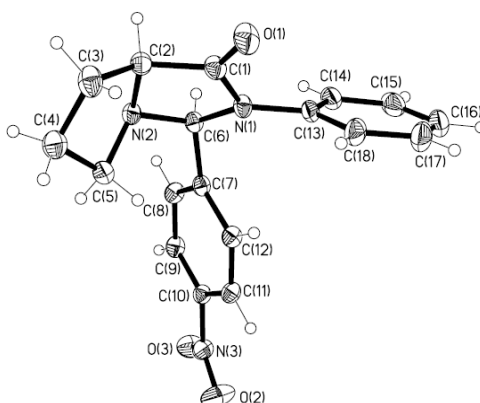
IR



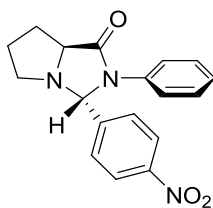
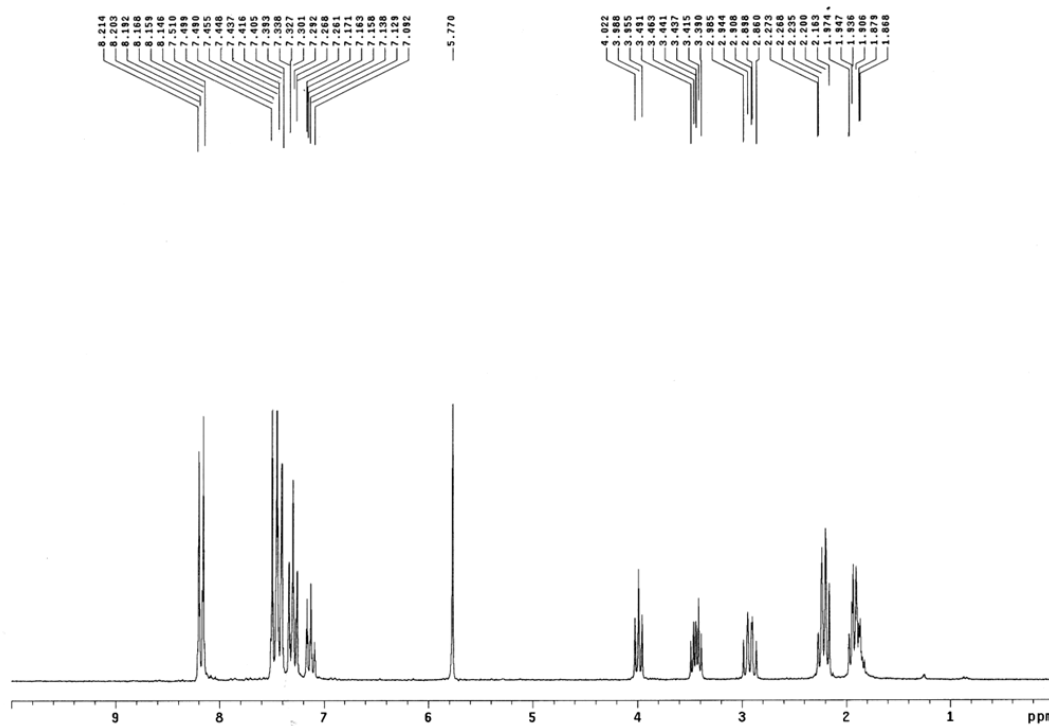
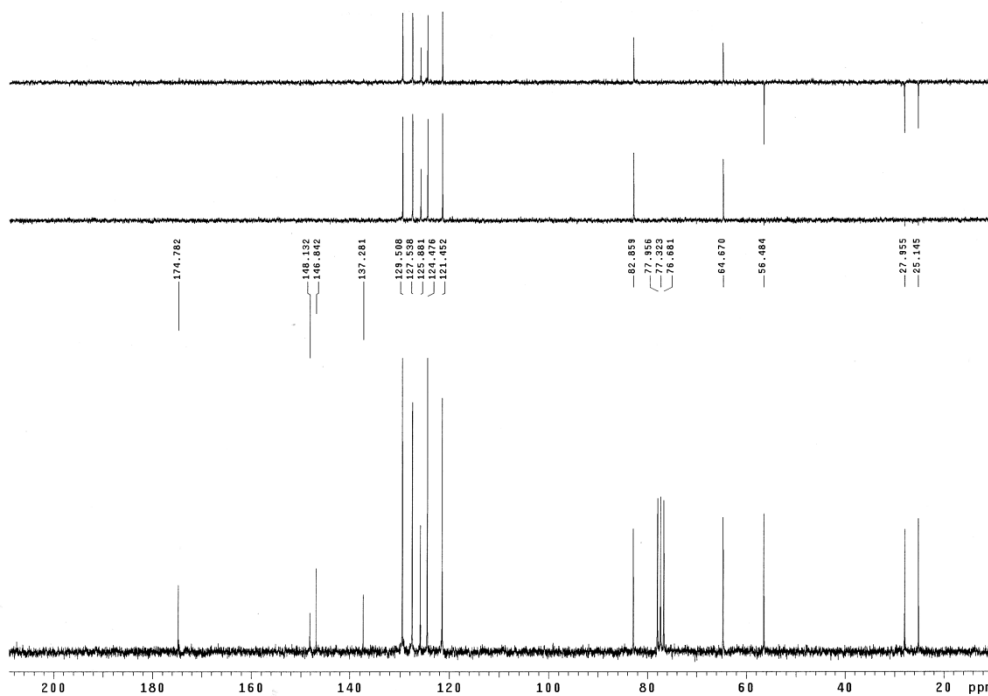
HRMS



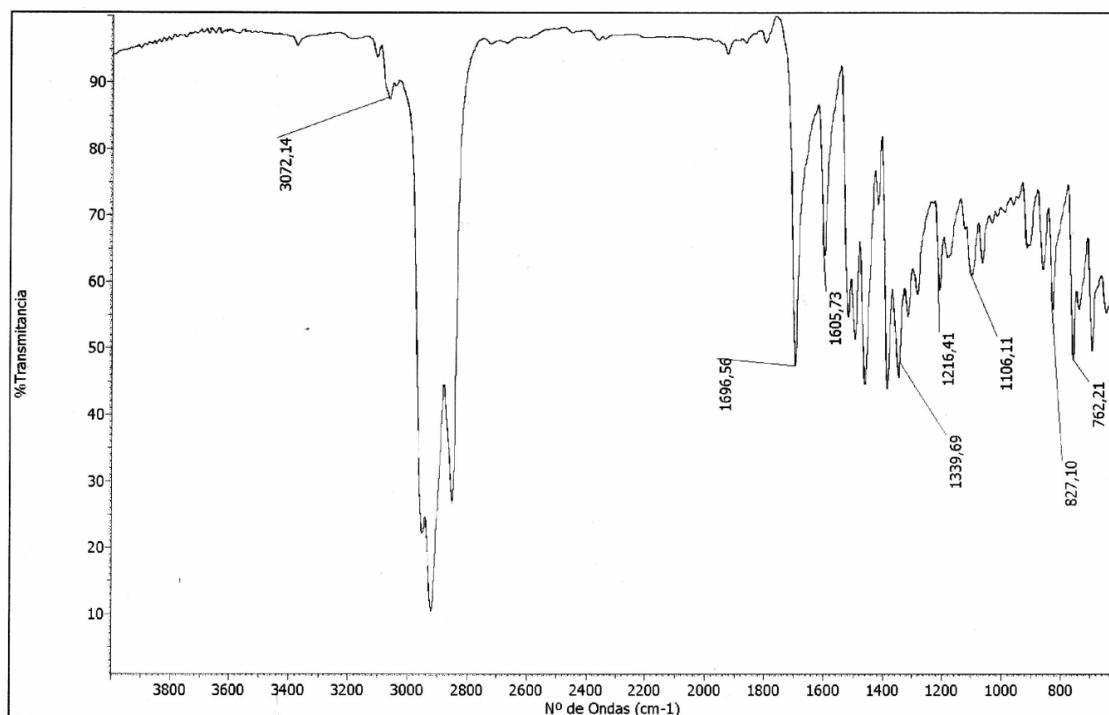
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C18 H17 N3 O3 Na	346.116213	1.187256	3.430206	11.5
C20 H16 N3 O3	346.118618	-1.218004	-3.519043	14.5
C15 H16 N5 O5	346.114595	2.8047	8.103307	10.5
C23 H17 N O Na	346.120235	-2.835448	-8.192144	15.5
C8 H20 N5 O10	346.120469	-3.06866	-8.865937	1.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **24a**

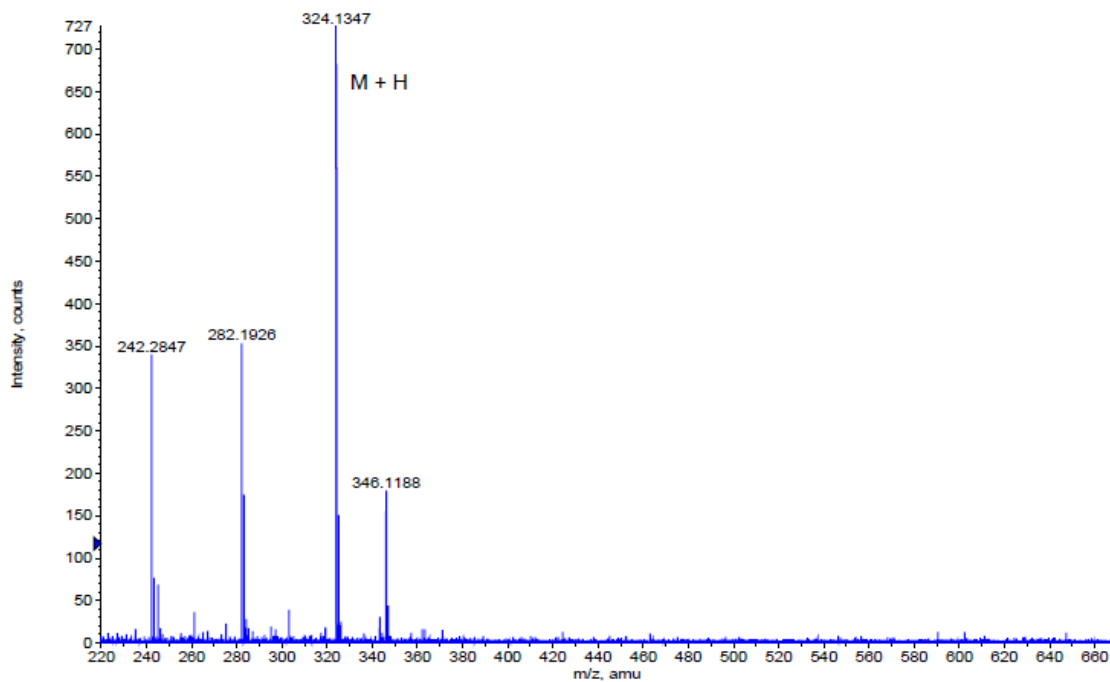
Fórmula molecular	$C_{18}H_{17}N_3O_3 \cdot CH_2Cl_2$
Peso molecular	408,27
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2(1)
Dimensiones de la celda	$a = 9,8341 (4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $b = 8,8407 (4) \text{ \AA}$ $\beta = 98,936 (3)^\circ$ $c = 11,5844 (6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$994,93 (8) \text{ \AA}^3$
Z; Densidad calculada	2; $1,363 \text{ mg/m}^3$
Coefficiente de absorción	$3,142 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	424
Tamaño del cristal	0,15 x 0,10 x 0,08 mm
Rango de θ	$3,86 - 64,58^\circ$
Índices h, k, l	$-11 \leq h \leq 11, -10 \leq k \leq 10, -13 \leq l \leq 7$
Reflexiones recogidas/observadas	5546/1820 $R_{\text{int}} = 0,0303$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	2820/1/252
Bondad de ajuste en F^2	1,051
Factores finales de acuerdo [$ I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0614, \omega R_2 = 0,1745$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0715, \omega R_2 = 0,1867$
Coefficiente de extinción	0,0108(5)

- (3*R*,7*aS*)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilhexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-ona (24b)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

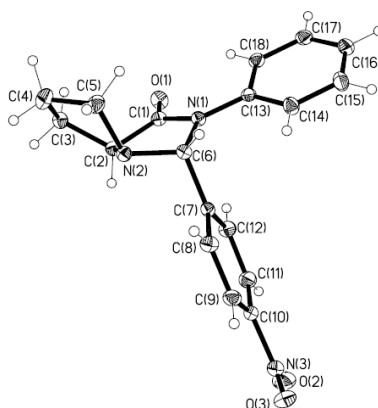
IR



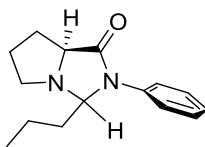
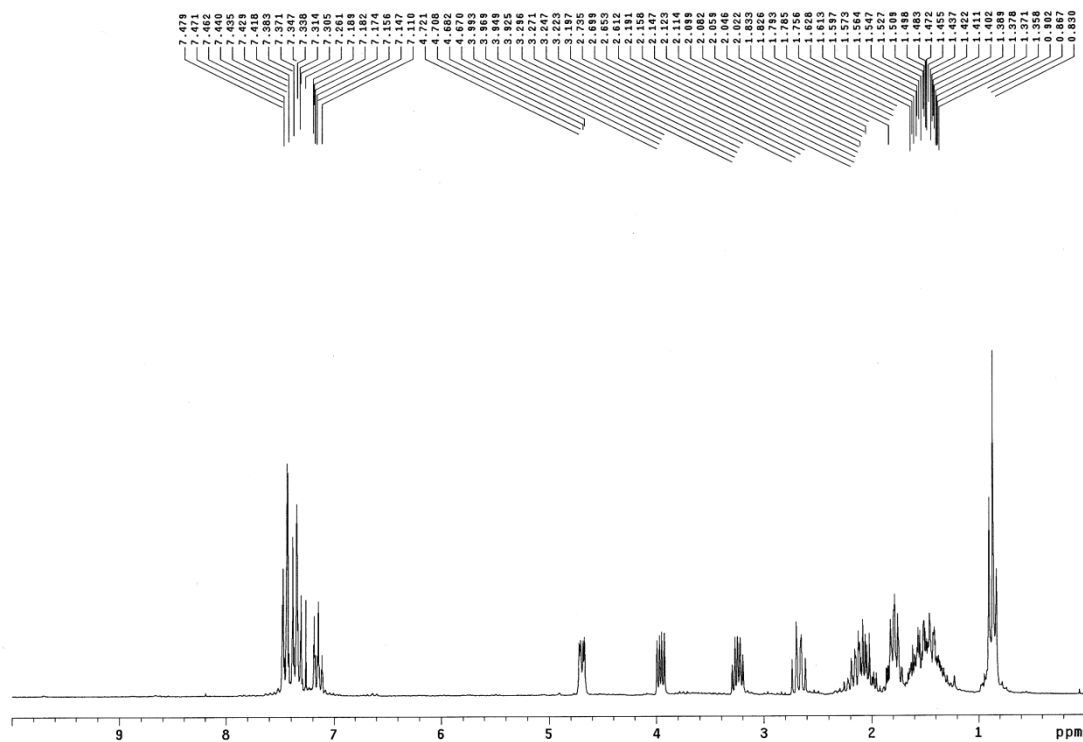
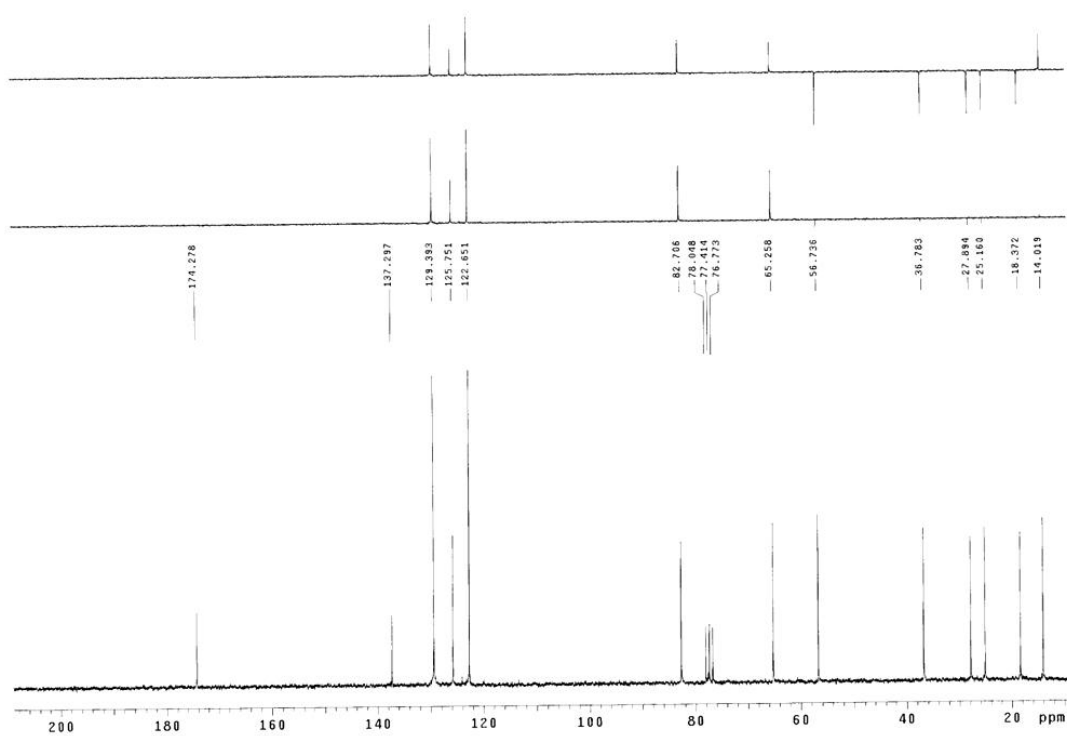
HRMS



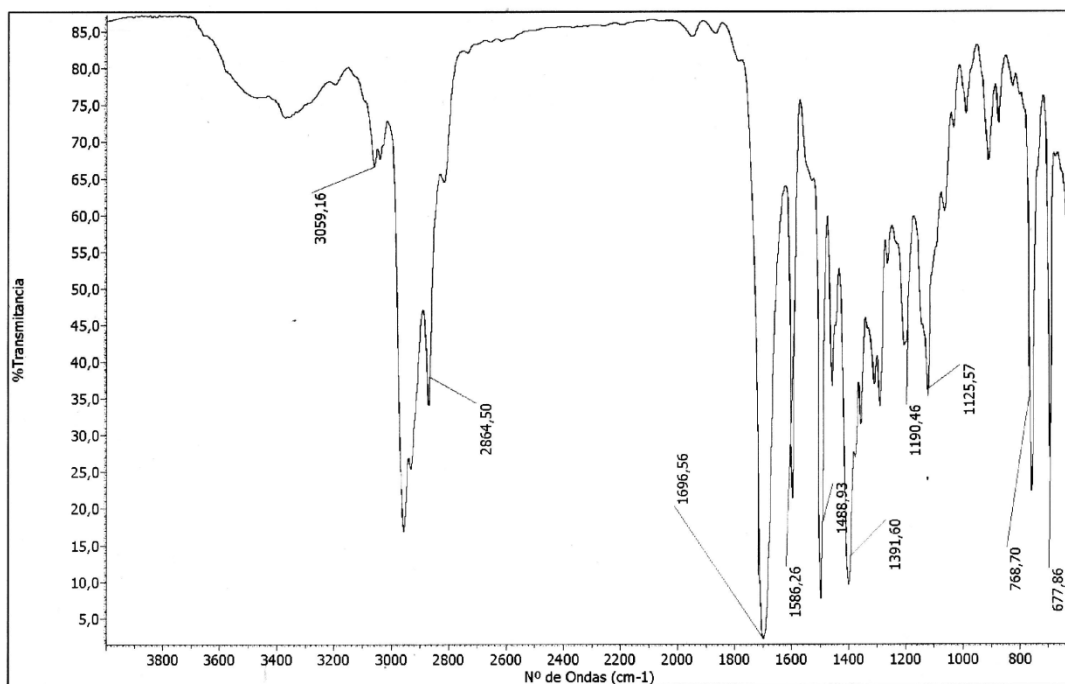
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₃	324.134268	0.431916	1.332518	11.5
C ₂₁ H ₁₉ N O Na	324.135886	-1.185528	-3.65751	12.5
C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ Na	324.131863	2.837176	8.753062	8.5
C ₉ H ₂₃ N ₃ O ₈ Na	324.137736	-3.036184	-9.367028	-0.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **24b**

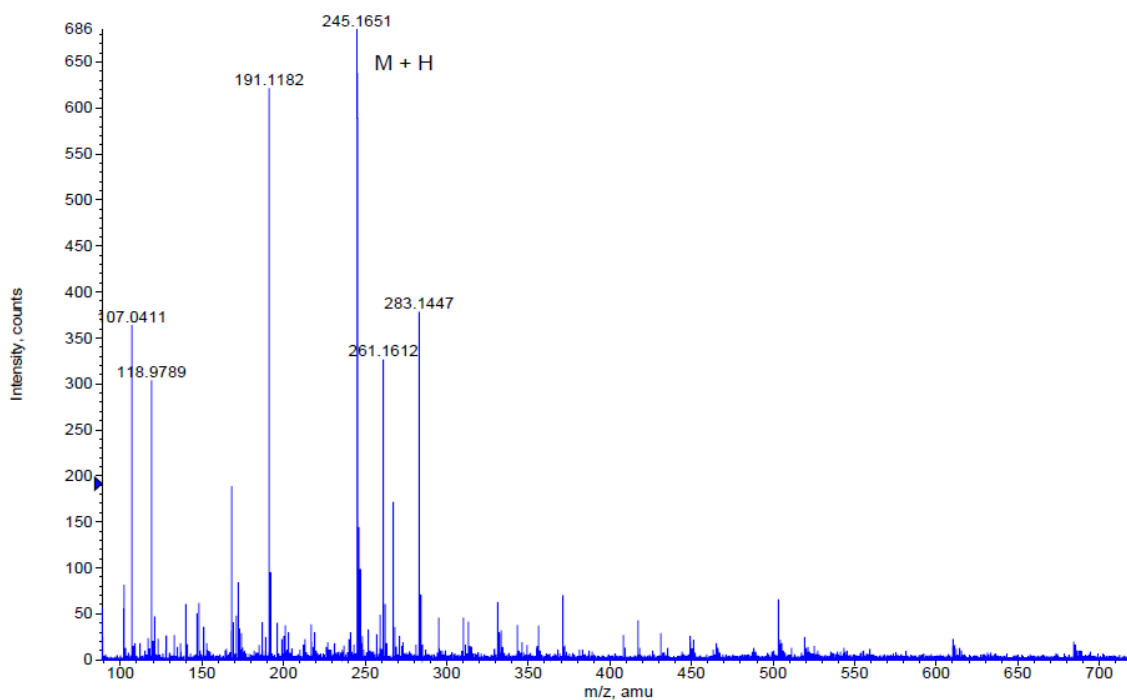
Fórmula molecular	$C_{18}H_{17}N_3O_3$
Peso molecular	323,35
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Ortorrómbico, P2(1)2(1)2(1)
Dimensiones de la celda	a = 6,6712 (2) Å $\alpha = 90,00^\circ$ b = 14,9403 (4) Å $\beta = 90,00^\circ$ c = 15,7482 (4) Å $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	1569,62 (7) Å ³
Z; Densidad calculada	4; 1,368 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,780 mm ⁻¹
F(000)	680
Tamaño del cristal	0,20 x 0,15 x 0,10 mm
Rango de θ	5,62 – 64,85 °
Índices h, k, l	$-6 \leq h \leq 7, -14 \leq k \leq 16, -18 \leq l \leq 17$
Reflexiones recogidas/observadas	5546/2820 $R_{int} = 0,0178$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	2820/1/252
Bondad de ajuste en F^2	1,043
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0262, \omega R_2 = 0,0695$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0277, \omega R_2 = 0,0708$
Coefficiente de extinción	0,0108 (3)

- (7aS)-2-fenil-3-propilhexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona (29b)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

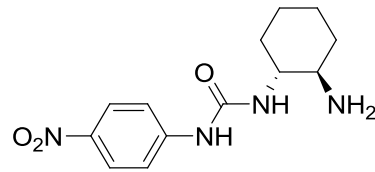
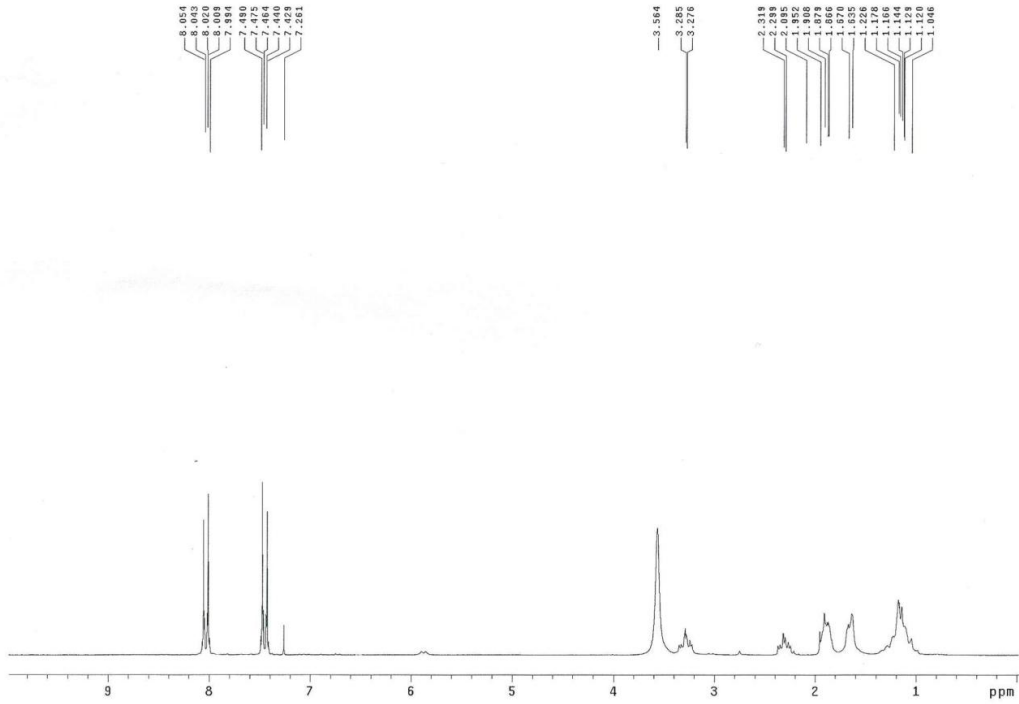
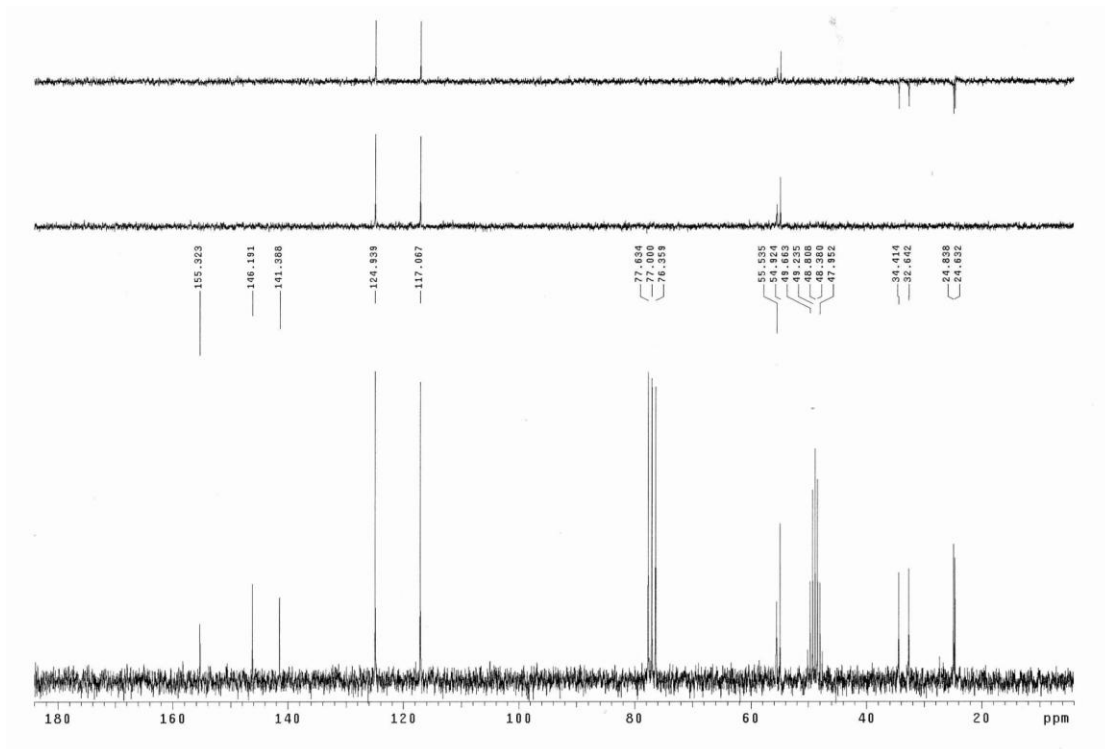
IR



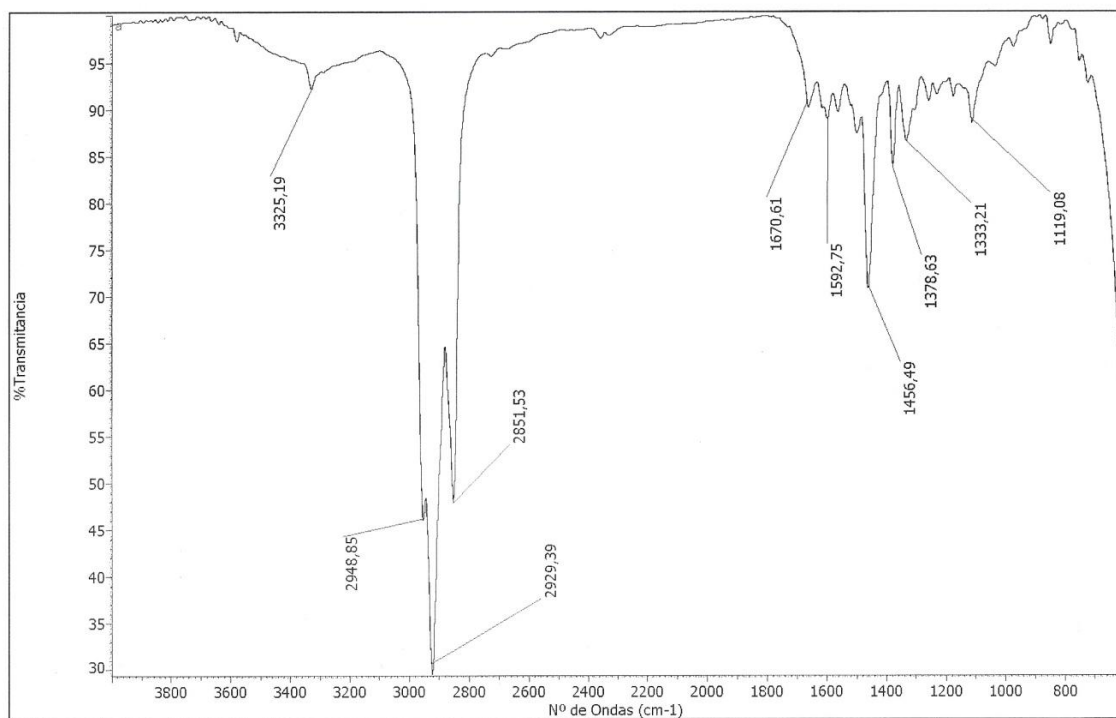
HRMS



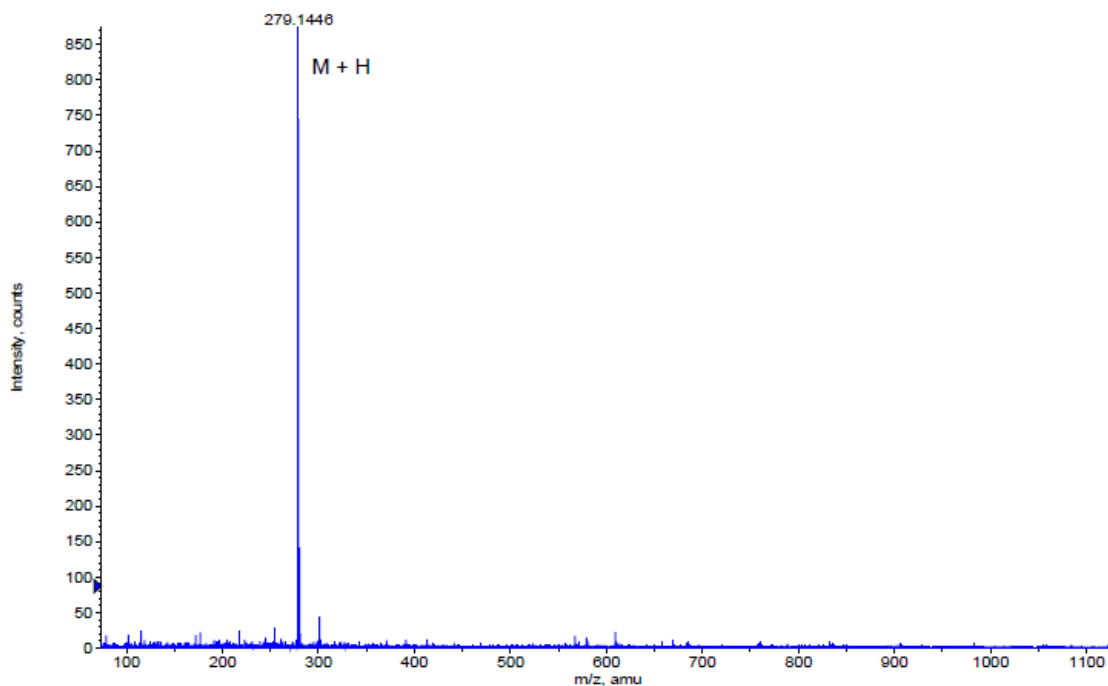
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H21 N2 O	245.16484	0.260084	1.06085	6.5

- (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano-4-nitrofenilurea (42)RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

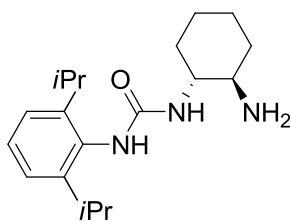
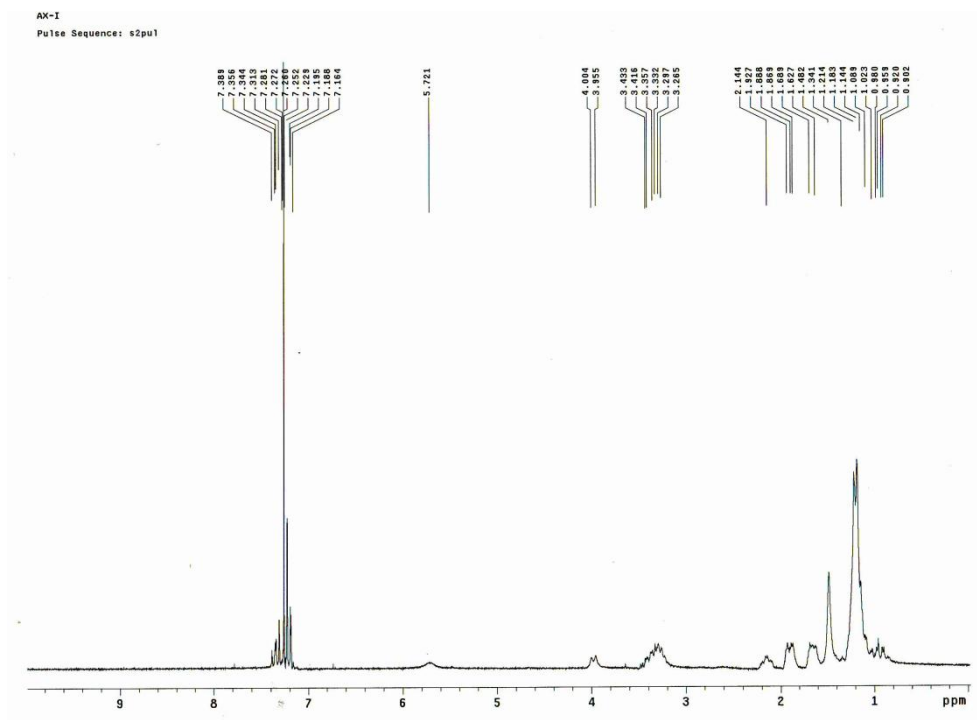
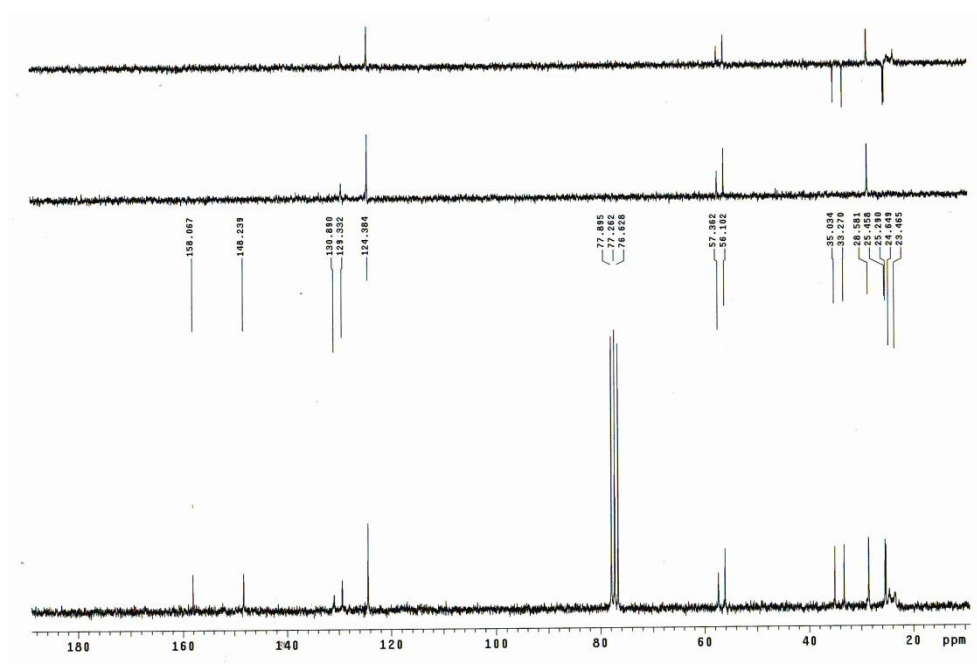
IR



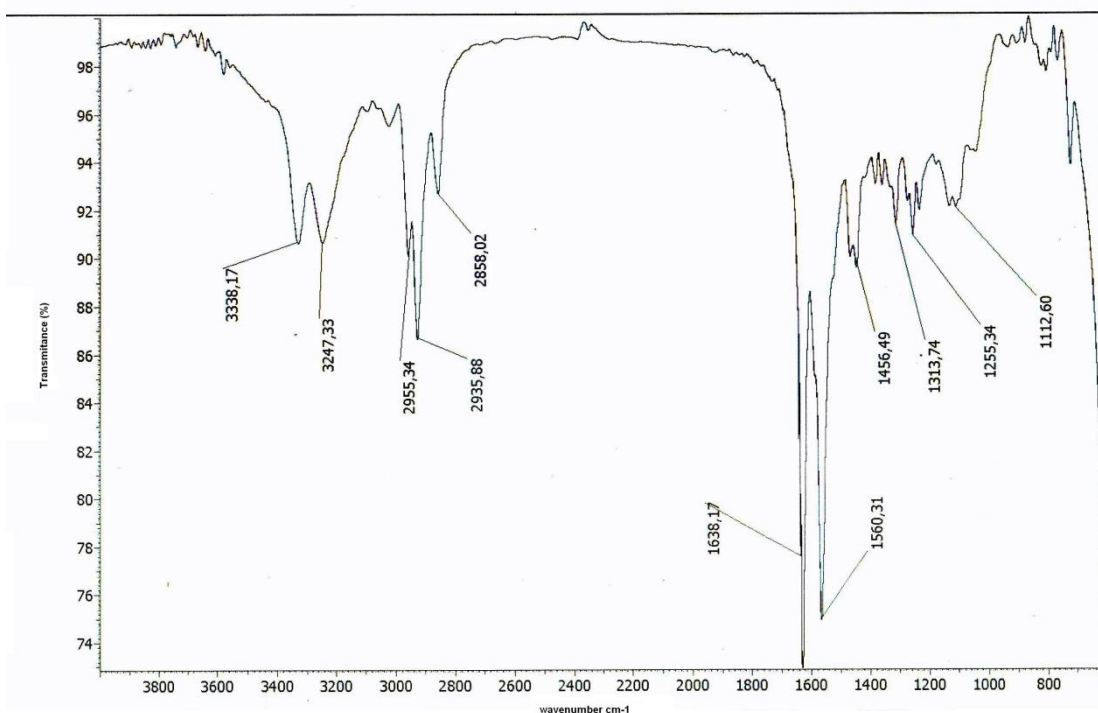
HRMS



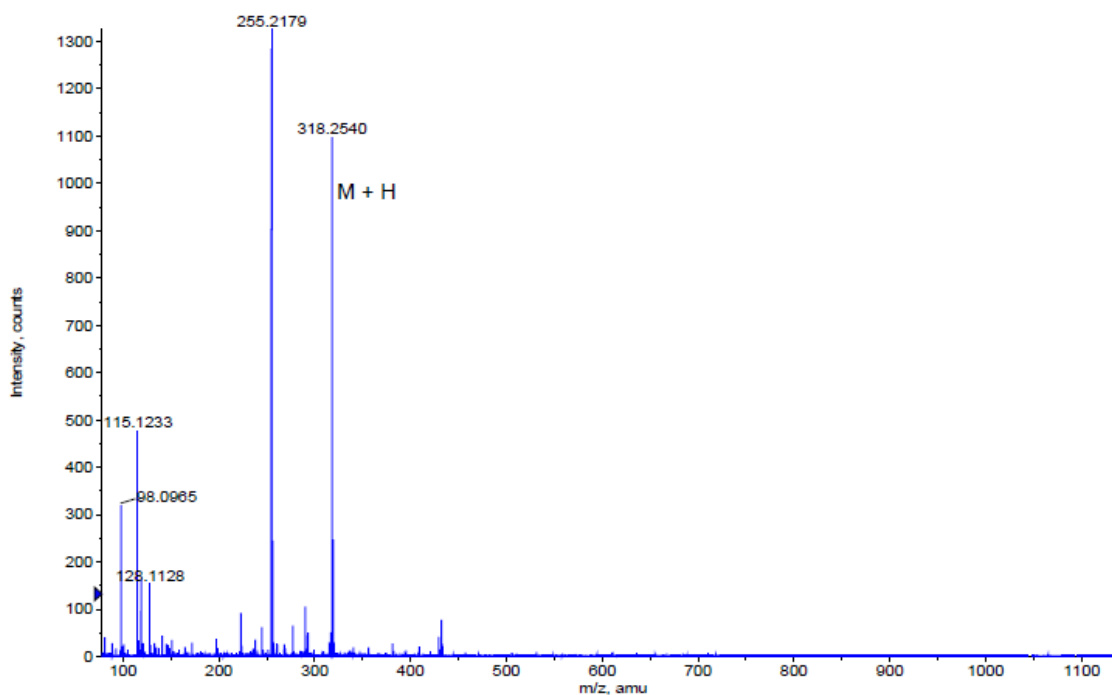
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C13 H19 N4 O3	279.145167	-0.567132	-2.031674	6.5
C12 H23 O7	279.14383	0.77018	2.759066	1.5
C11 H20 N4 O3 Na	279.142762	1.838128	6.584847	3.5
C16 H20 N2 O Na	279.146785	-2.184576	-7.82595	7.5

- (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano-2,6-diisopropilfenilurea (44)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

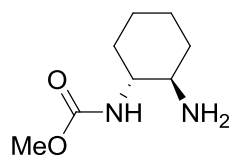
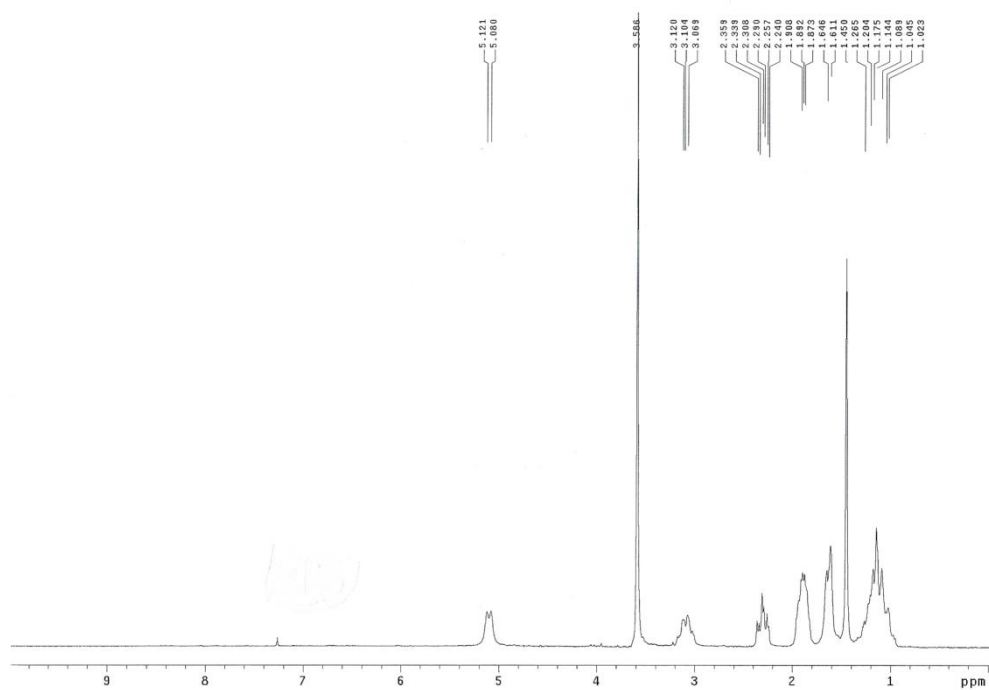
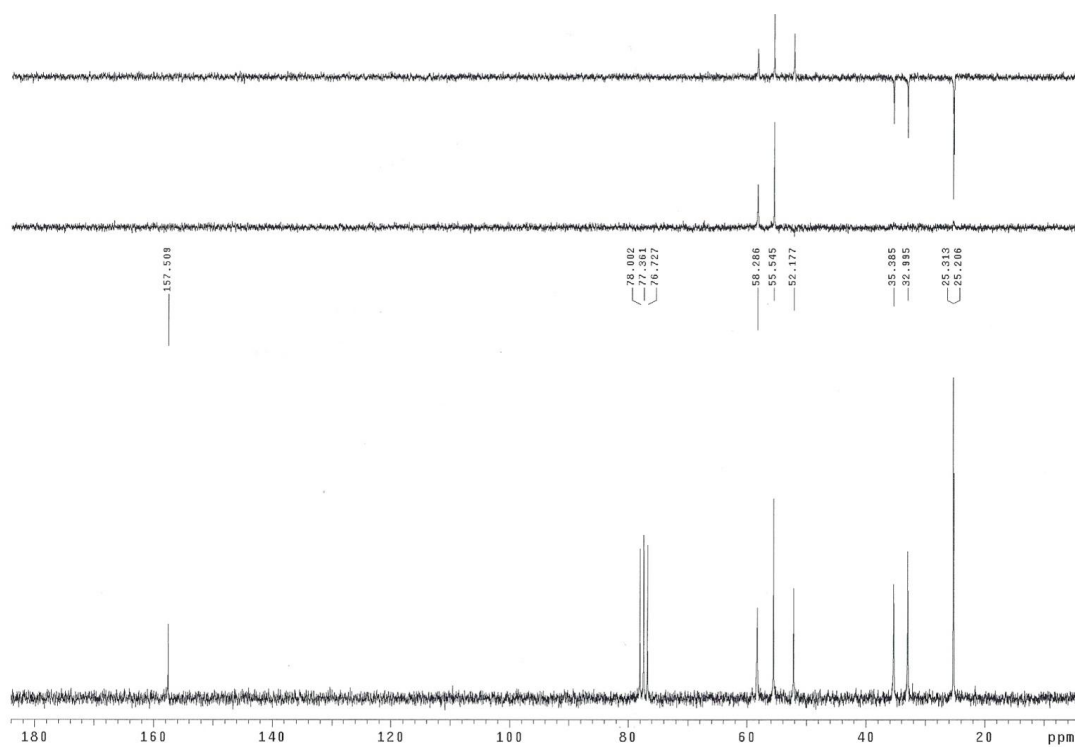
IR



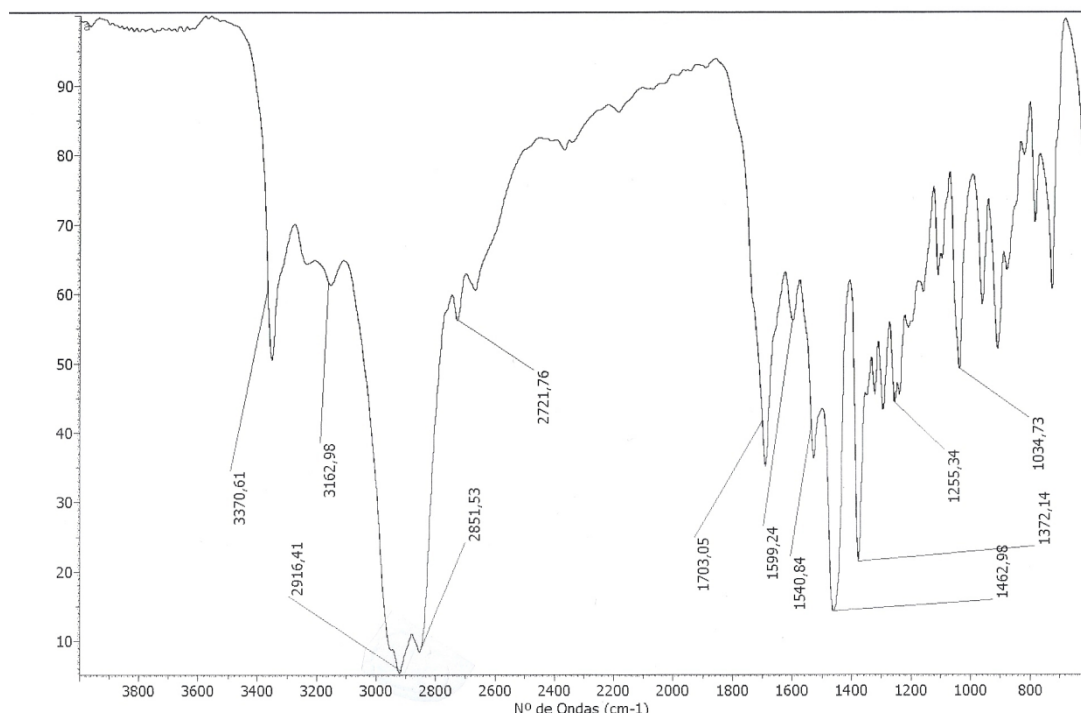
HRMS



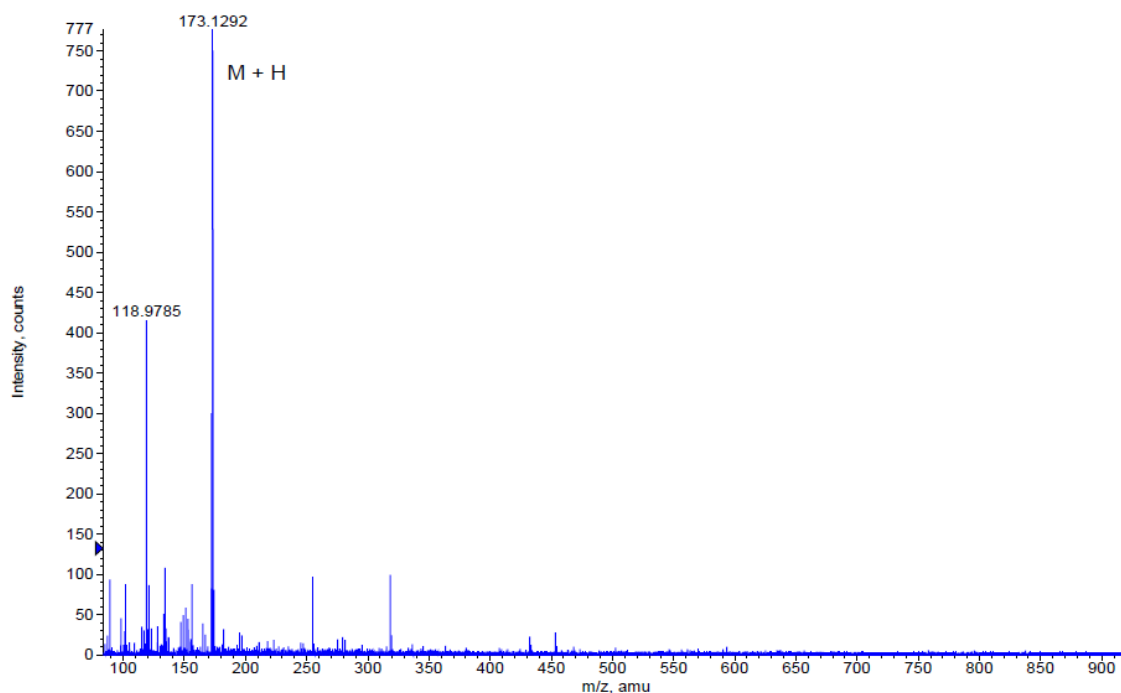
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₉ H ₃₂ N ₃ O	318.253989	0.010636	0.03342	5.5
C ₁₇ H ₃₃ N ₃ O Na	318.251584	2.415896	7.591081	2.5

- Metil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato (45)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

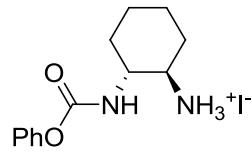
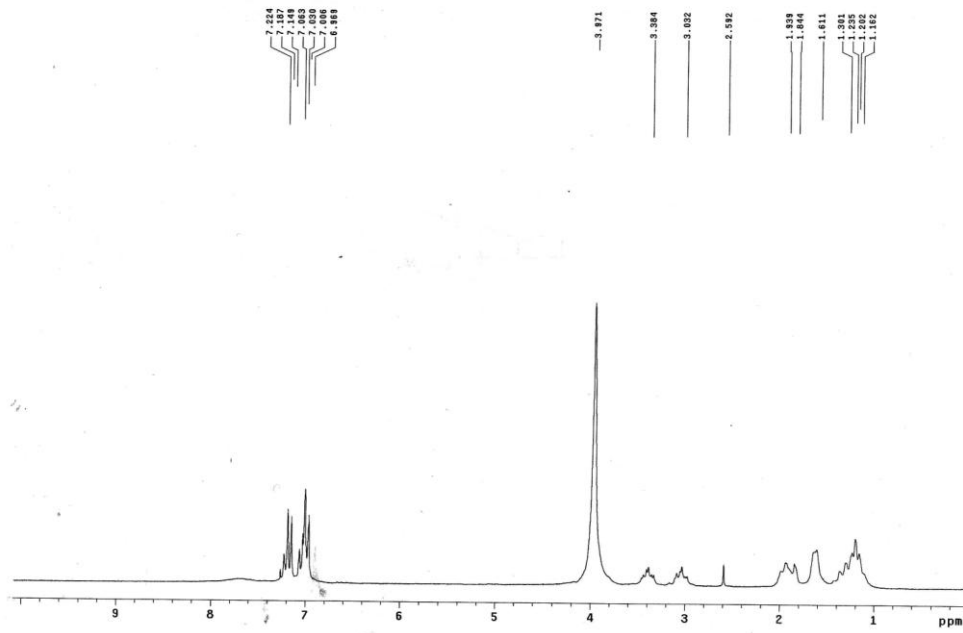
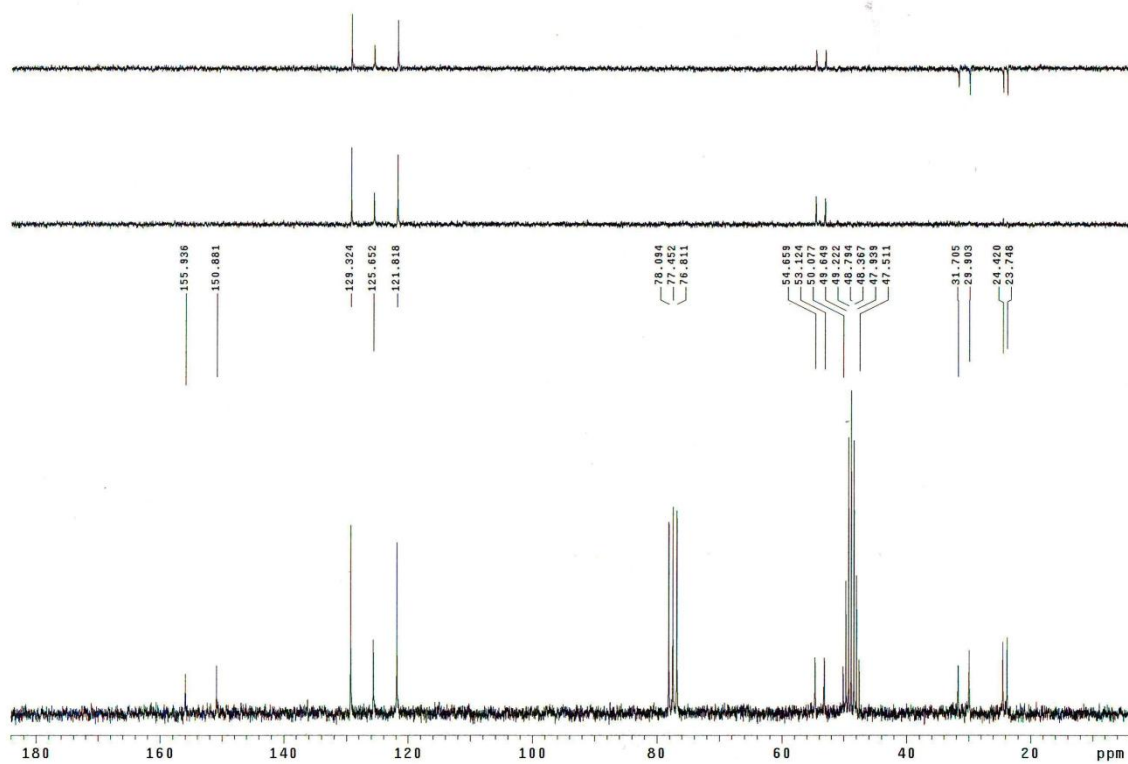
IR



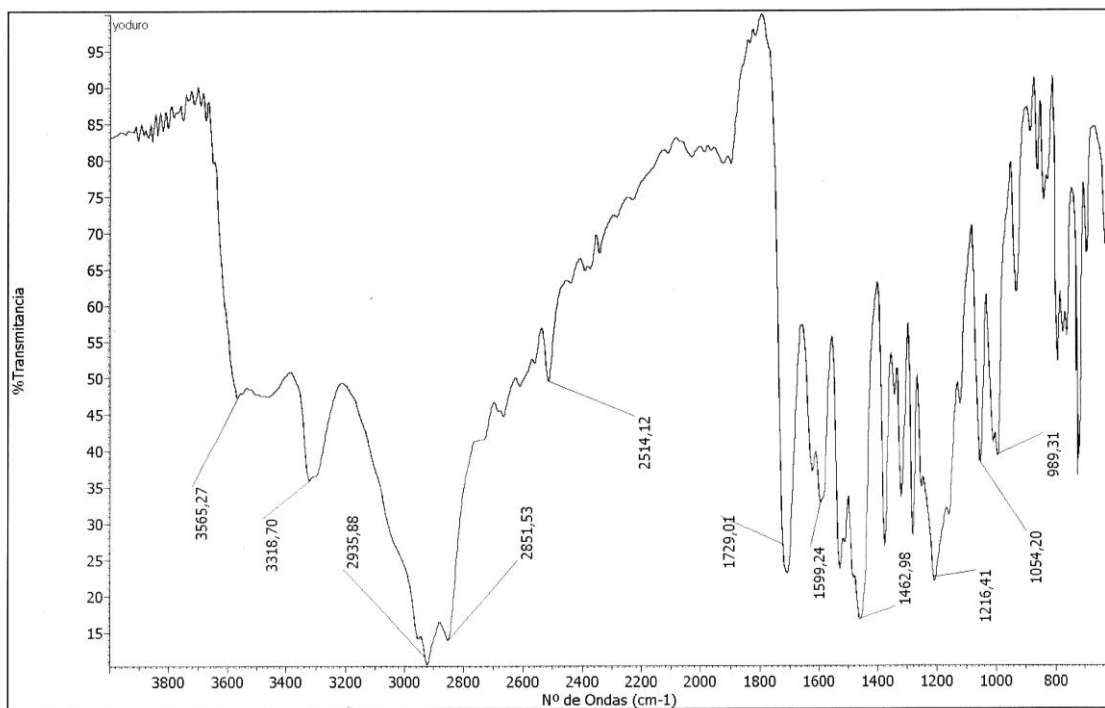
HRMS



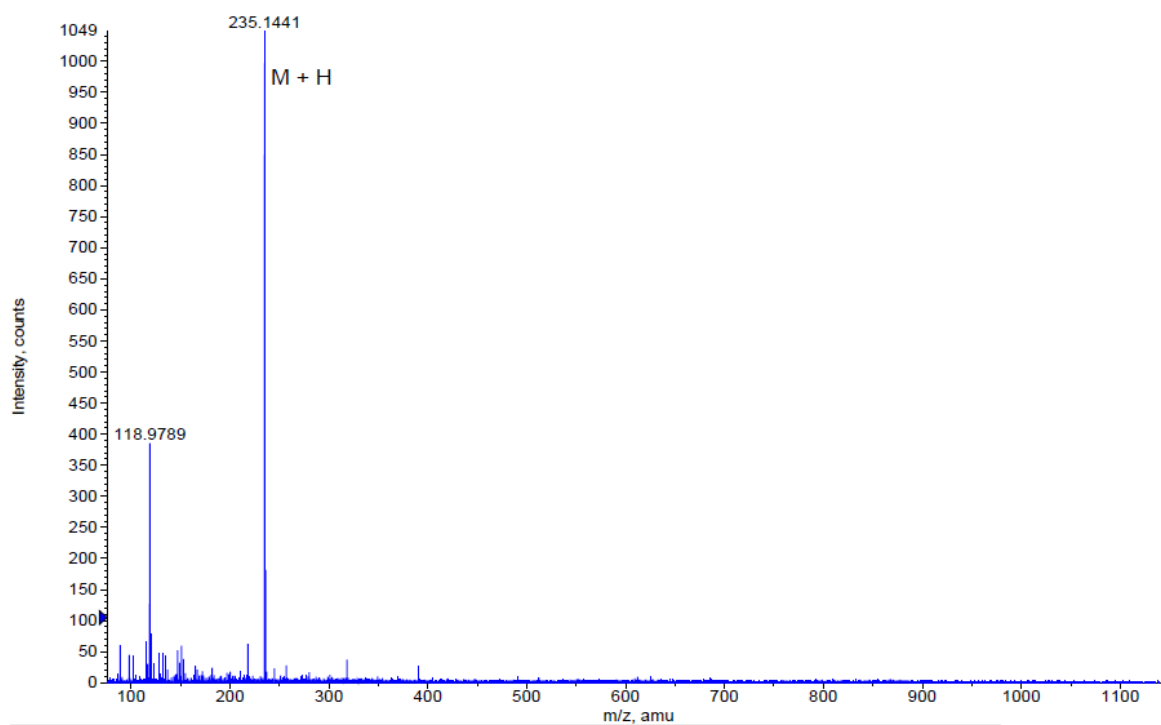
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C8 H17 N2 O2	173.128454	0.745604	4.30662	1.5
C11 H18 Na	173.130072	-0.87184	-5.035761	2.5

- Fenil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato (47)RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

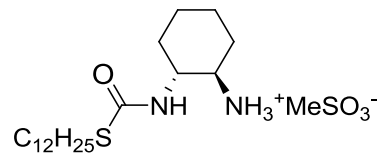
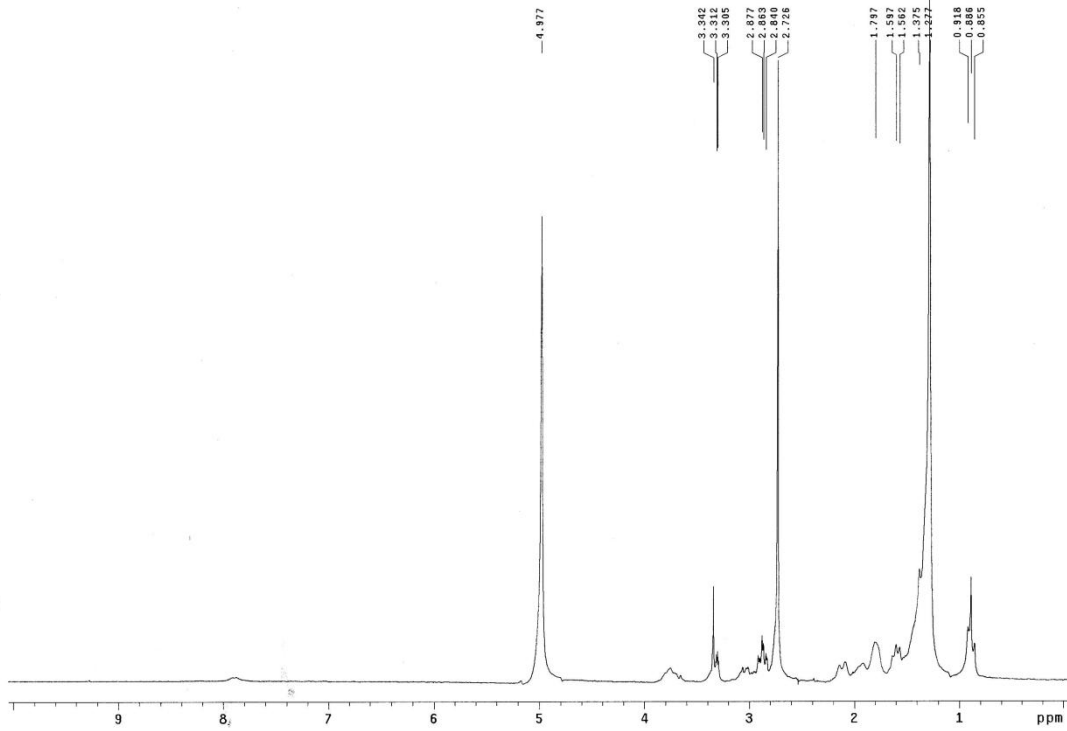
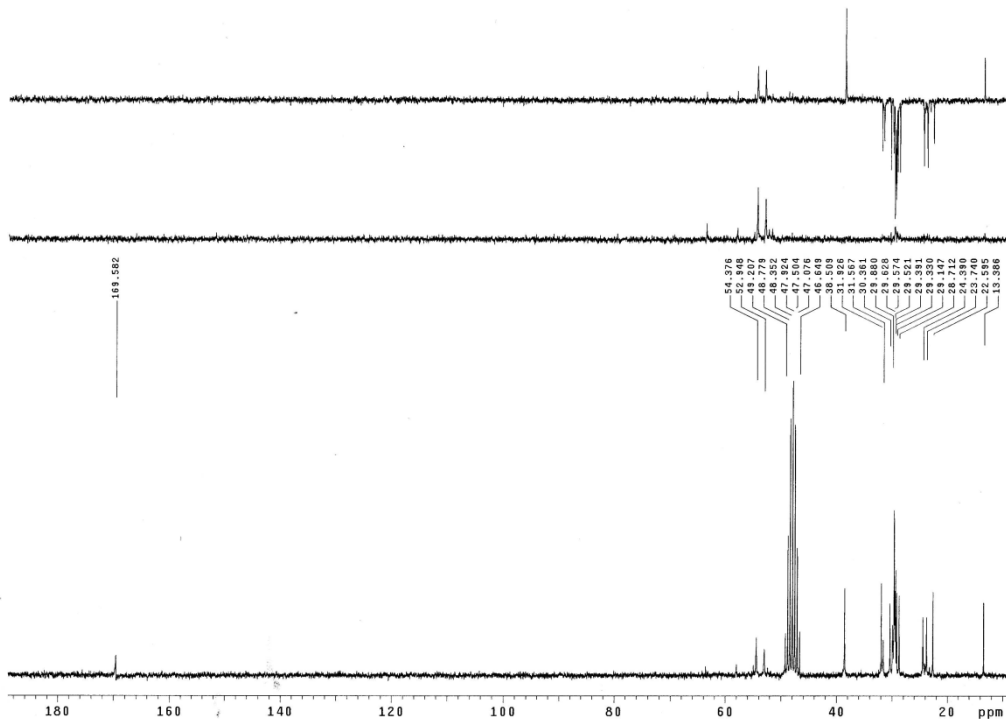
IR



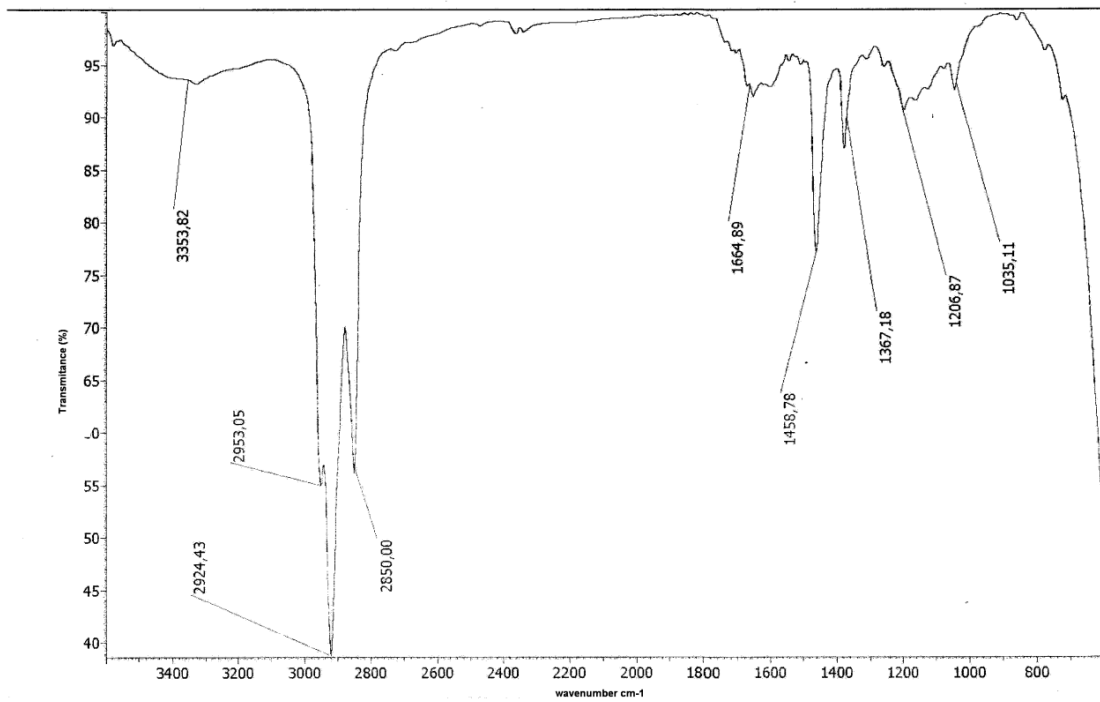
HRMS



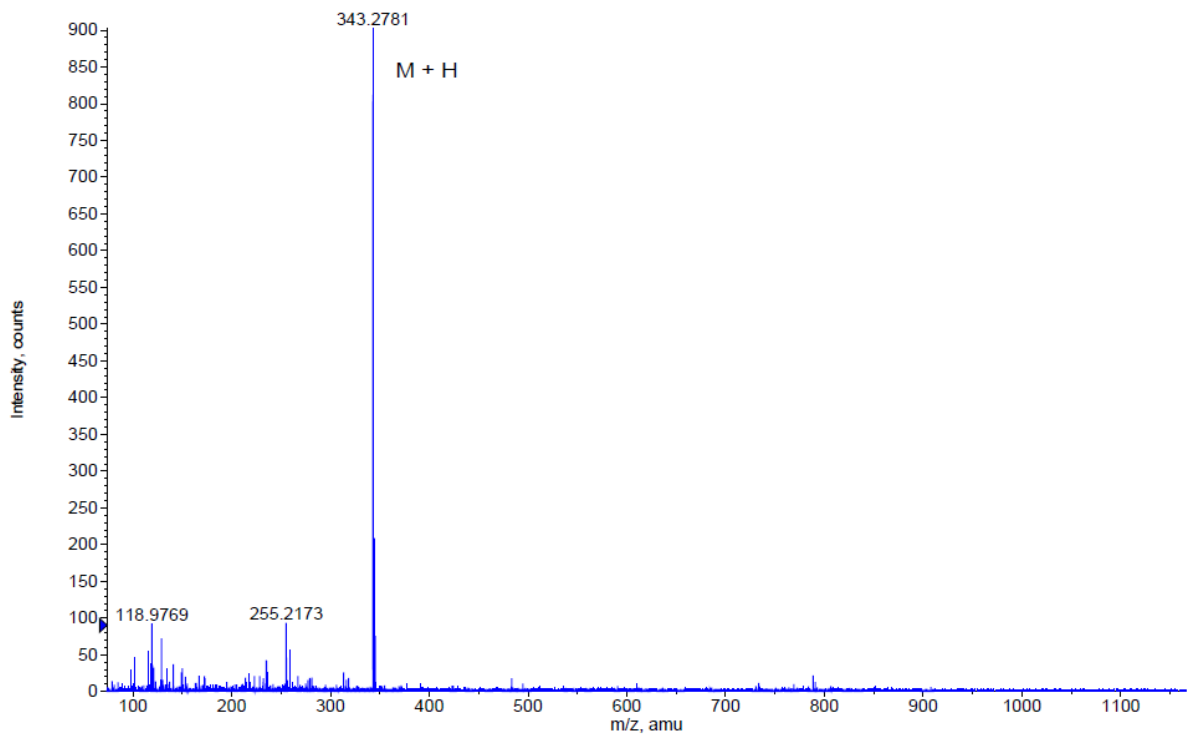
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C13 H19 N2 O2	235.144104	-0.004476	-0.019035	5.5
C16 H20 Na	235.145722	-1.62192	-6.897542	6.5

- S-dodecil (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamatoato (48)RMN ^1H (CD_3OD , 200 MHz)RMN ^{13}C (CD_3OD , 50 MHz)

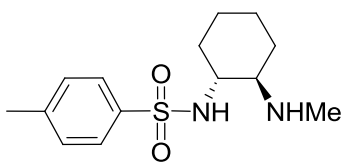
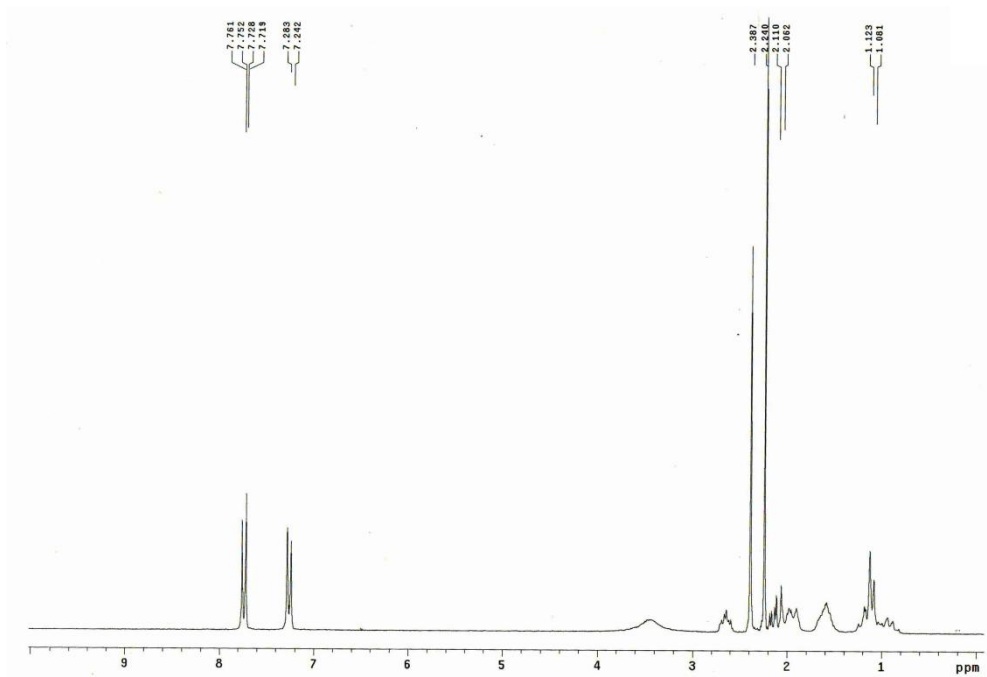
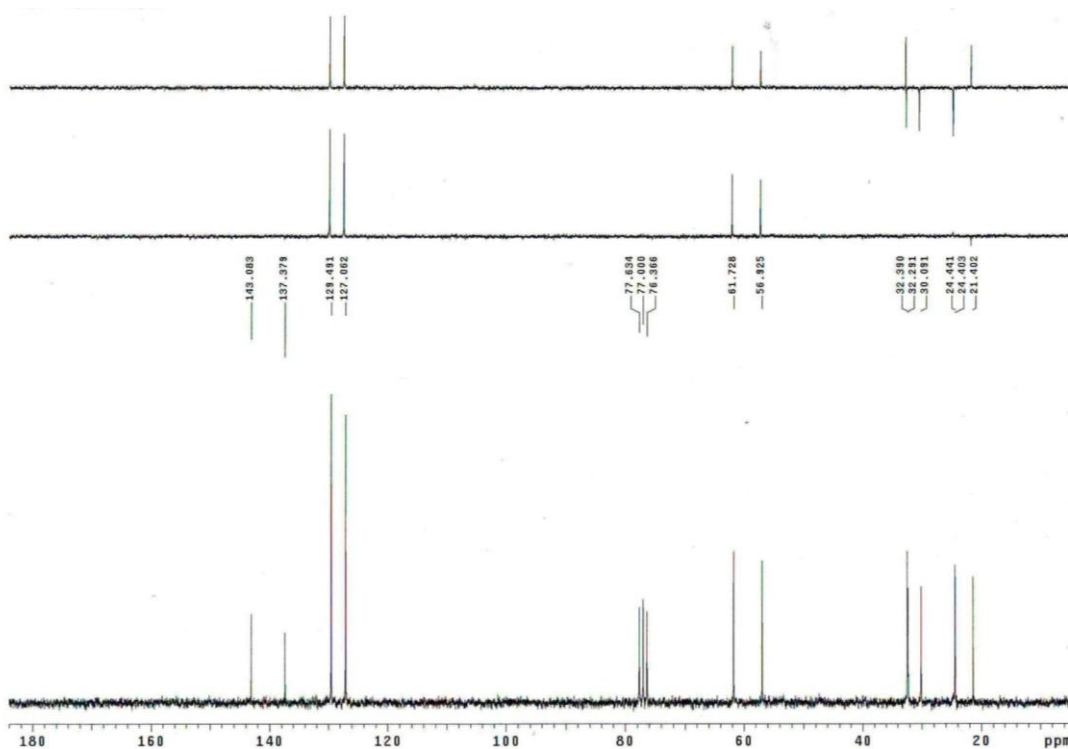
IR



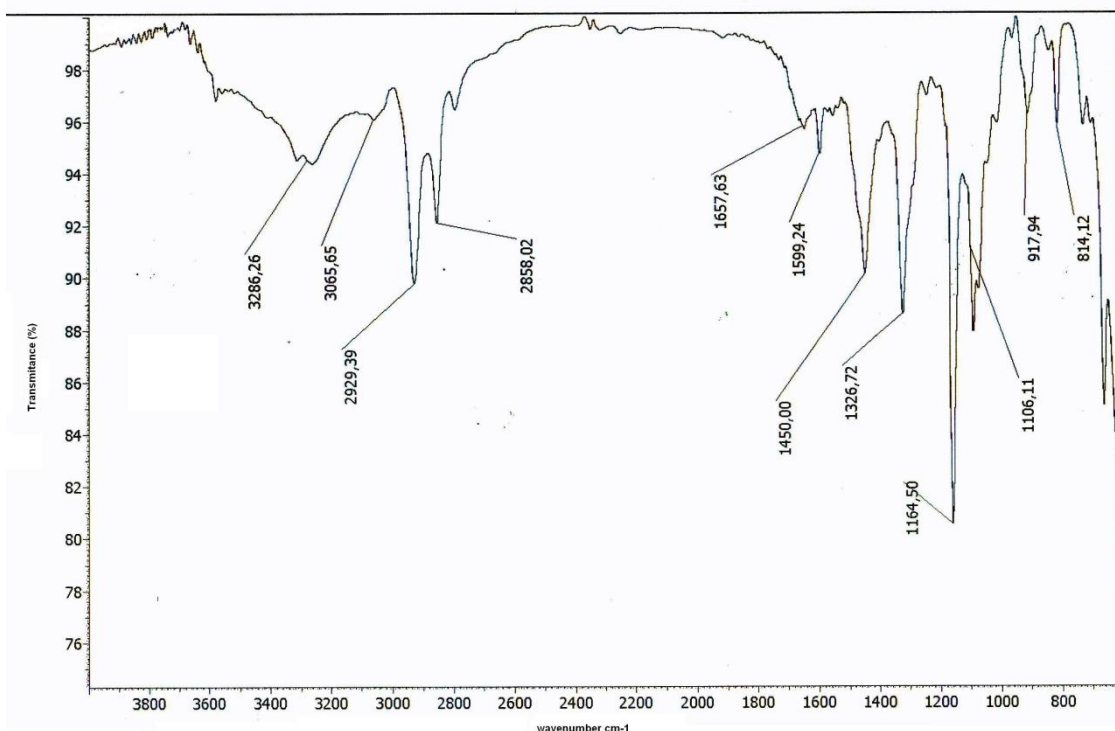
HRMS



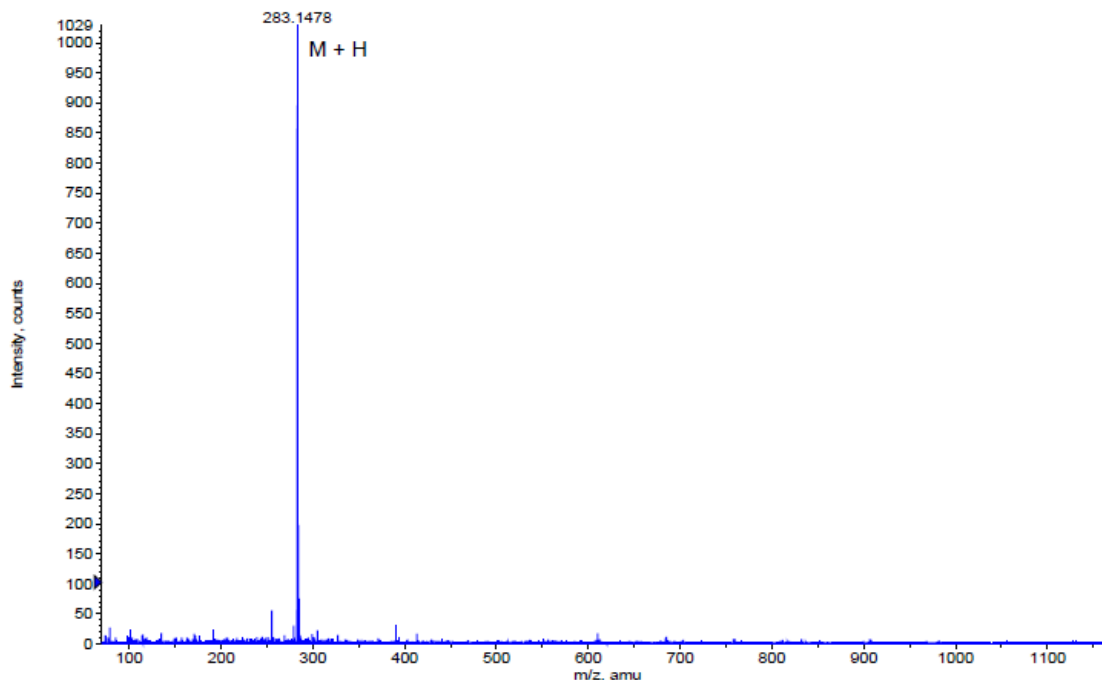
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₉ H ₃₉ N ₂ O ₅	343.277762	0.337564	0.983353	1.5

- 4-Metil-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)benzenosulfonamida (52)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

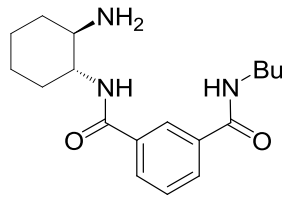
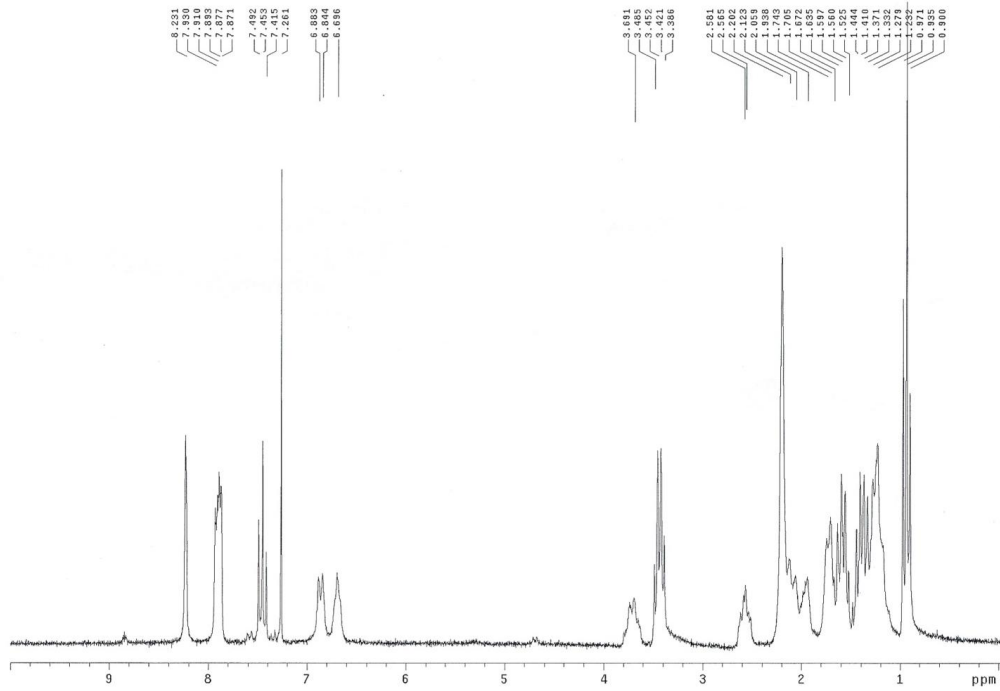
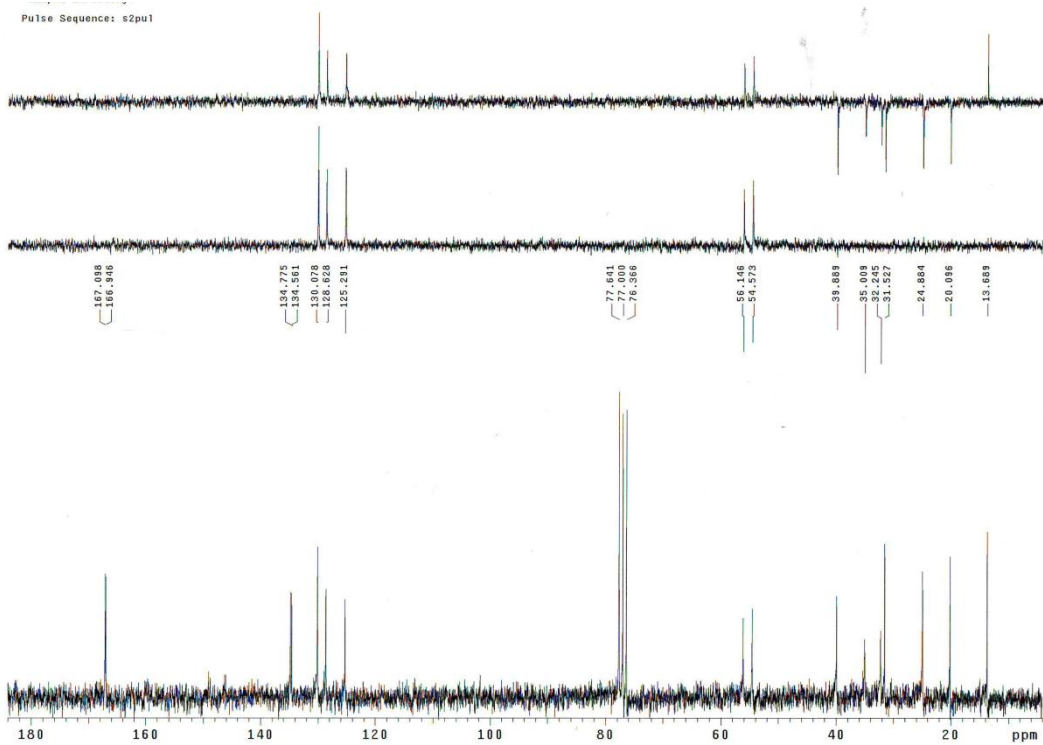
IR



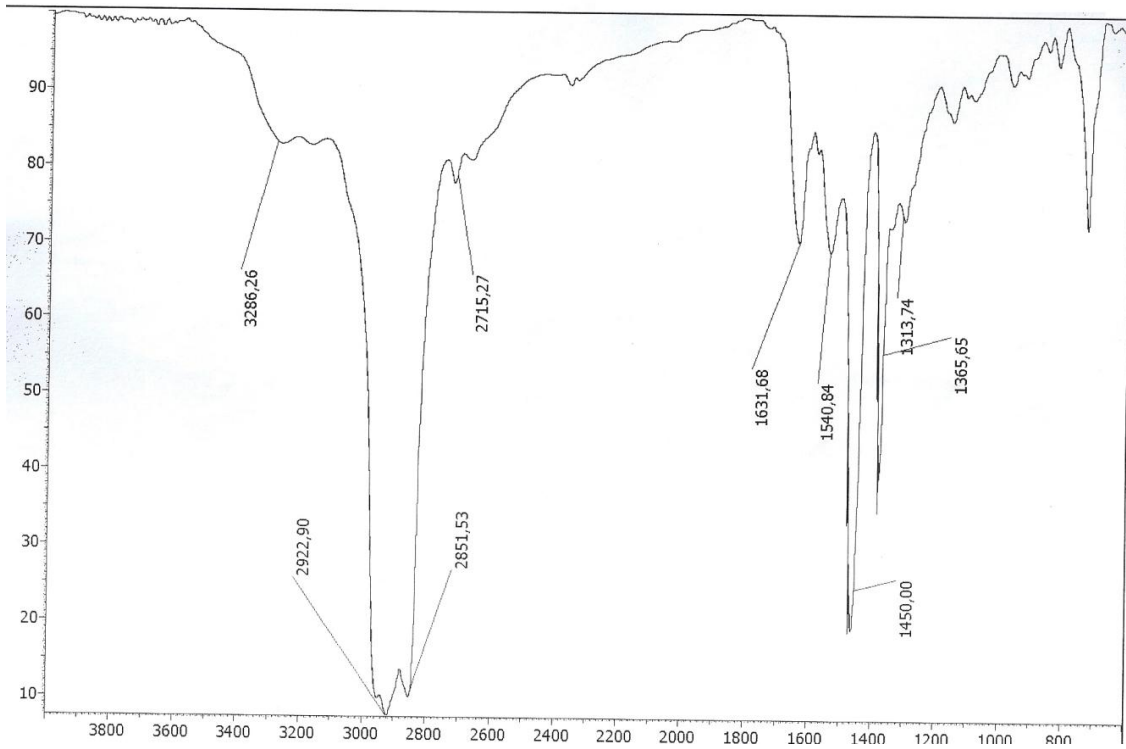
HRMS



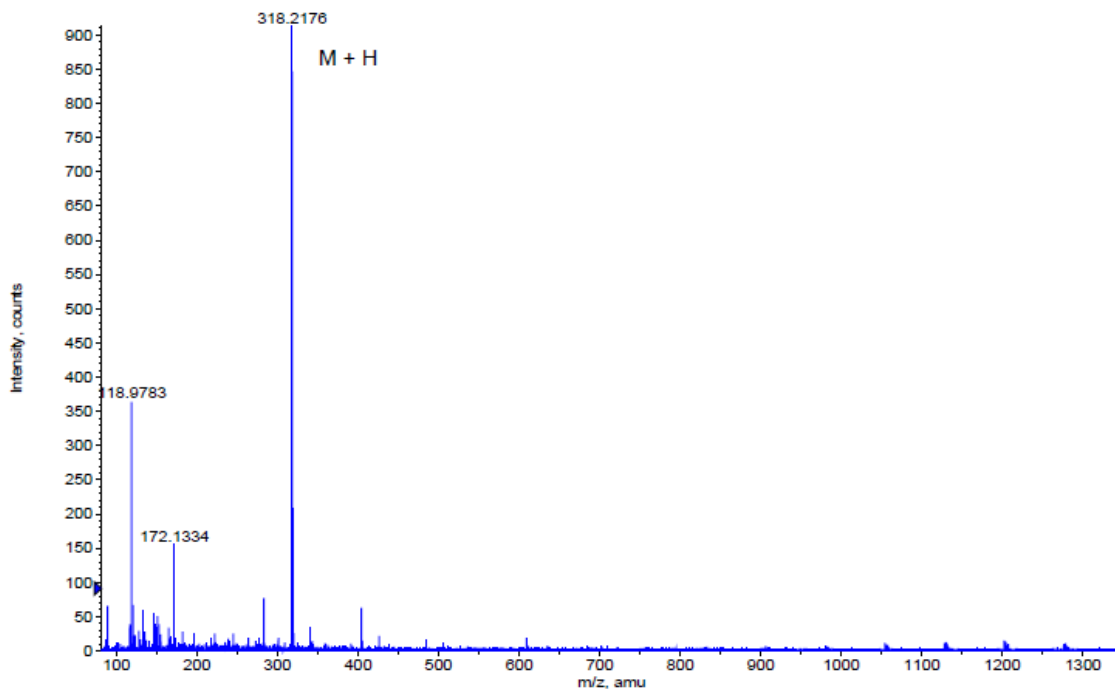
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C14 H23 N2 O2 S	283.147476	0.323564	1.142737	4.5
C22 H19	283.148127	-0.32718	-1.155507	13.5
C17 H24 Na S	283.149094	-1.29388	-4.569619	5.5
C20 H20 Na	283.145722	2.07808	7.339192	10.5
C10 H23 N2 O7	283.149978	-2.177836	-7.691502	0.5
C12 H24 N2 O2 Na S	283.145071	2.728824	9.637436	1.5

- N^1 -((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)- N^3 -butilsoftalamida (58)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

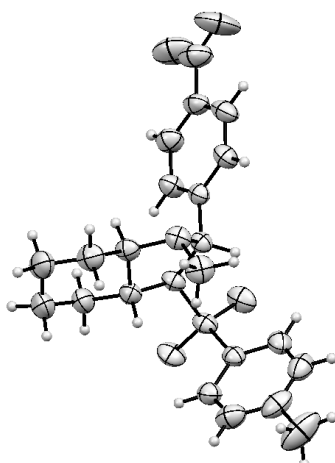
IR



HRMS



Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₂	318.217604	-0.003844	-0.01208	6.5
C ₂₁ H ₂₉ N Na	318.219221	-1.621288	-5.094895	7.5
C ₁₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ Na	318.215199	2.401416	7.546446	3.5

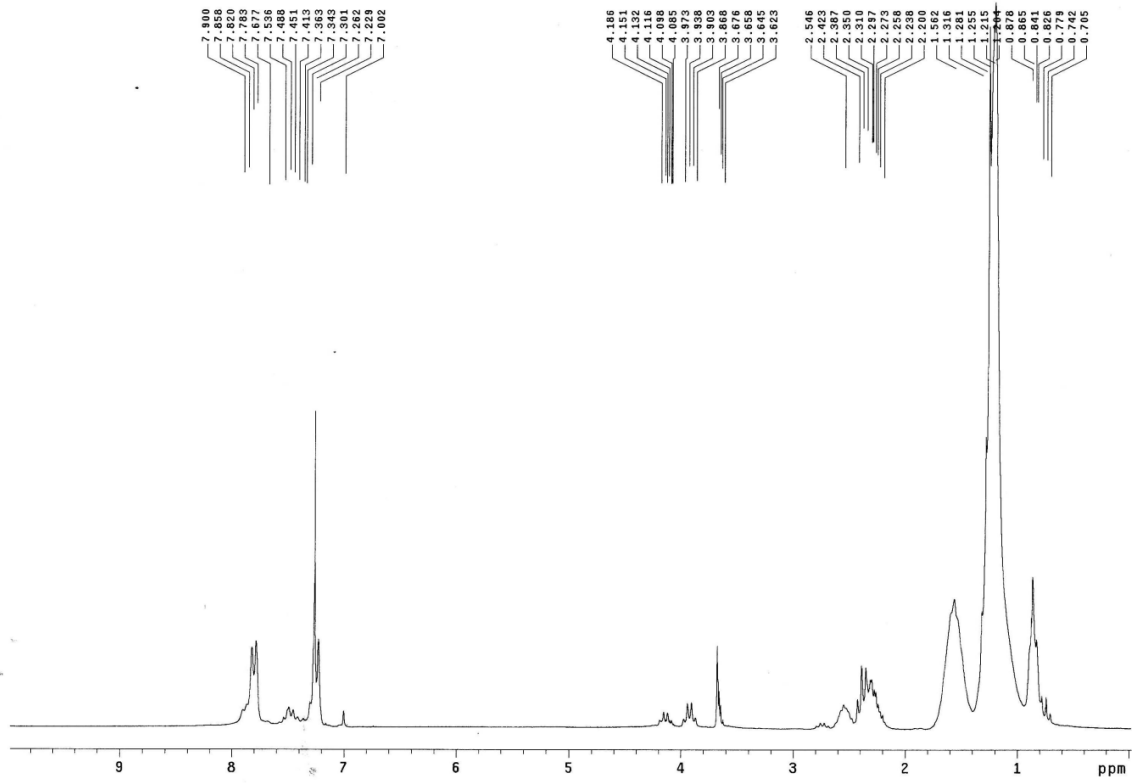
Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **60**

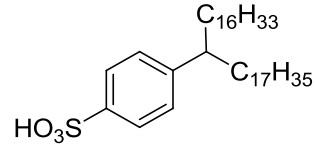
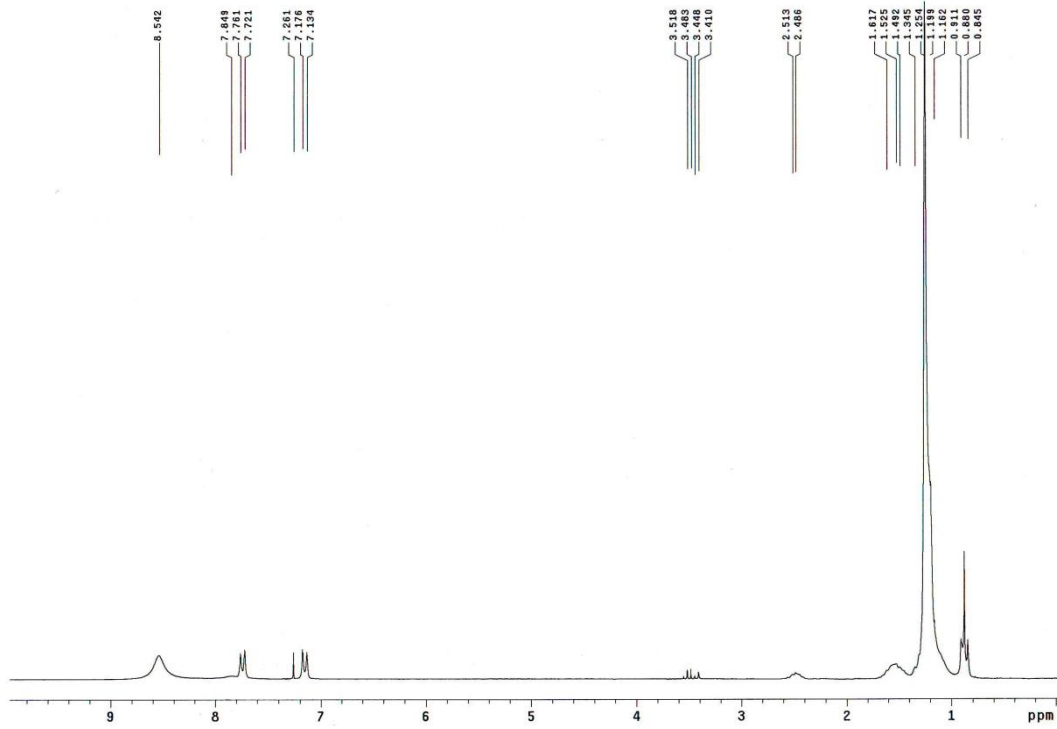
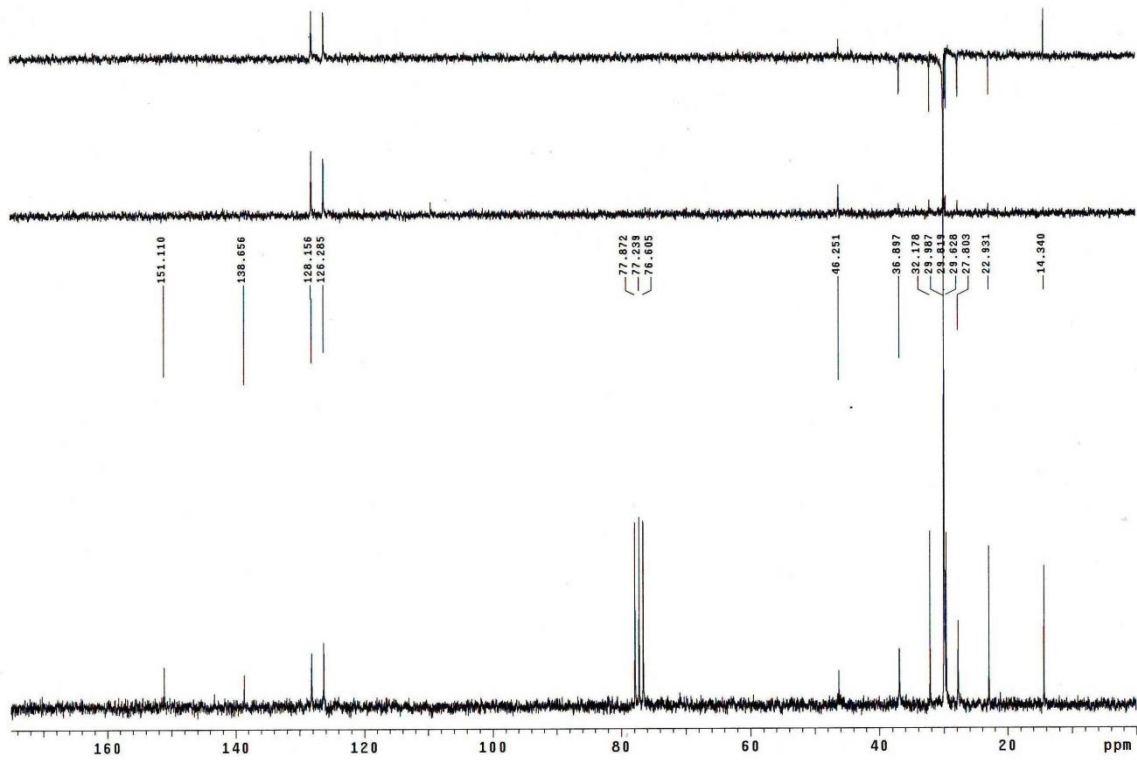
Fórmula molecular	$C_{21}H_{25}N_3O_4S$
Peso molecular	415,50
Temperatura	293 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2(1)
Dimensiones de la celda	a = 8,2524(2) Å $\alpha = 90,00^\circ$ b = 10,9519(2) Å $\beta = 94,7340(10)^\circ$ c = 11,6248(3) Å $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	1047,06(4) Å ³
Z; Densidad calculada	2; 1,368 mg/m ³
Coefficiente de absorción	1,644 mm ⁻¹
F(000)	440
Tamaño del cristal	- mm
Rango de θ	3,82 – 66,85 °
Índices h, k, l	-9 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 11
Reflexiones recogidas/observadas	4869/2555 $R_{int} = 0,0215$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²
Datos/restricciones/parámetros	2555/1/266
Bondad de ajuste en F ²	1,065
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0248$, $\omega R_2 = 0,0673$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0253$, $\omega R_2 = 0,0676$
Coefficiente de extinción	0,0117 (7)

- Reactivo de Twitchell

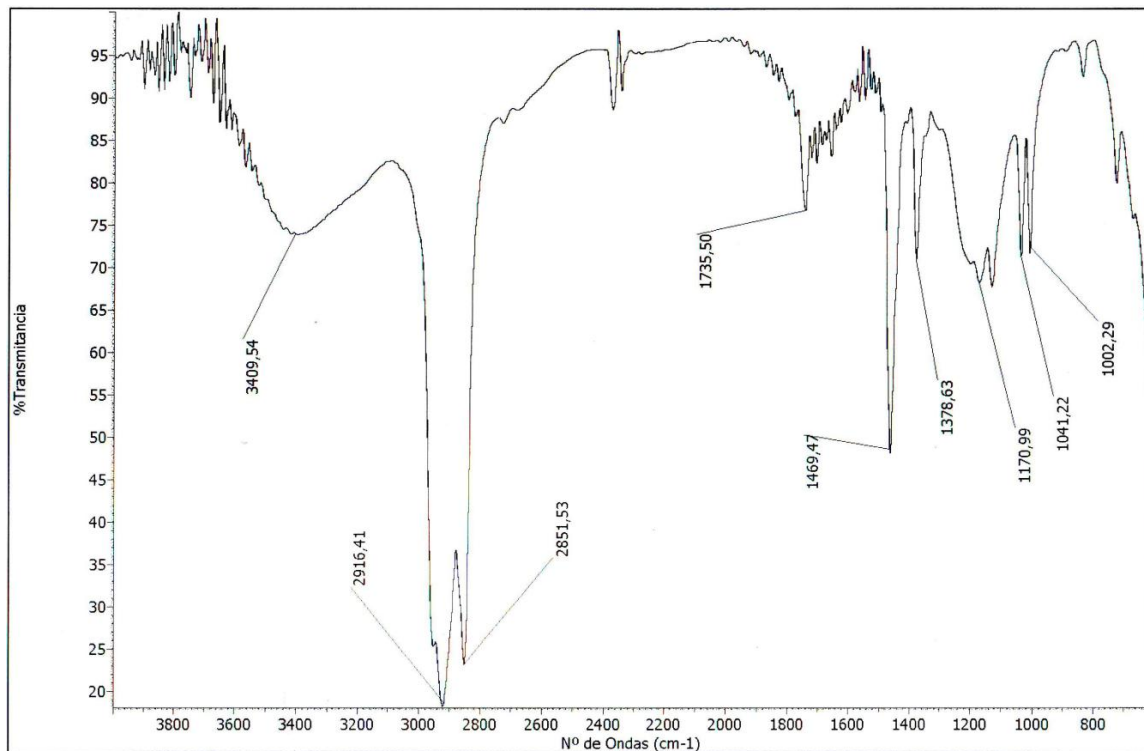


RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)



- Ácido 4-(tetraatriacontan-17-il)bencenosulfónico (64)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

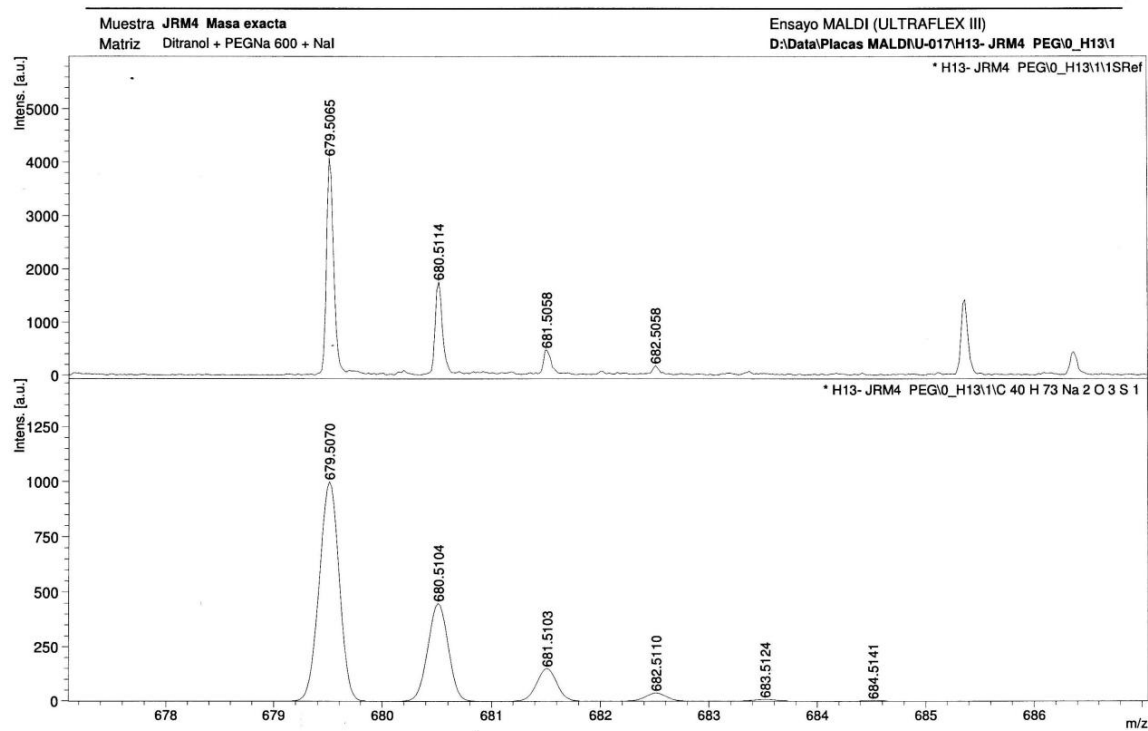
IR



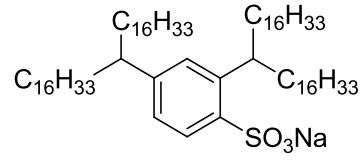
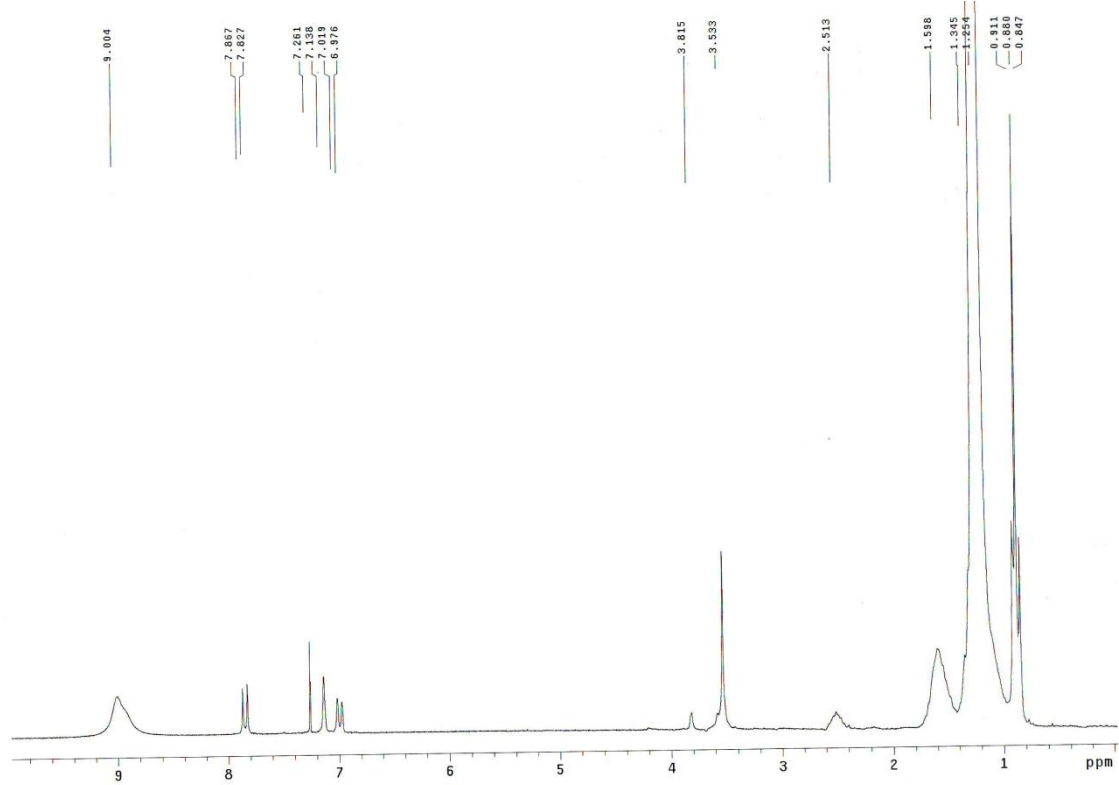
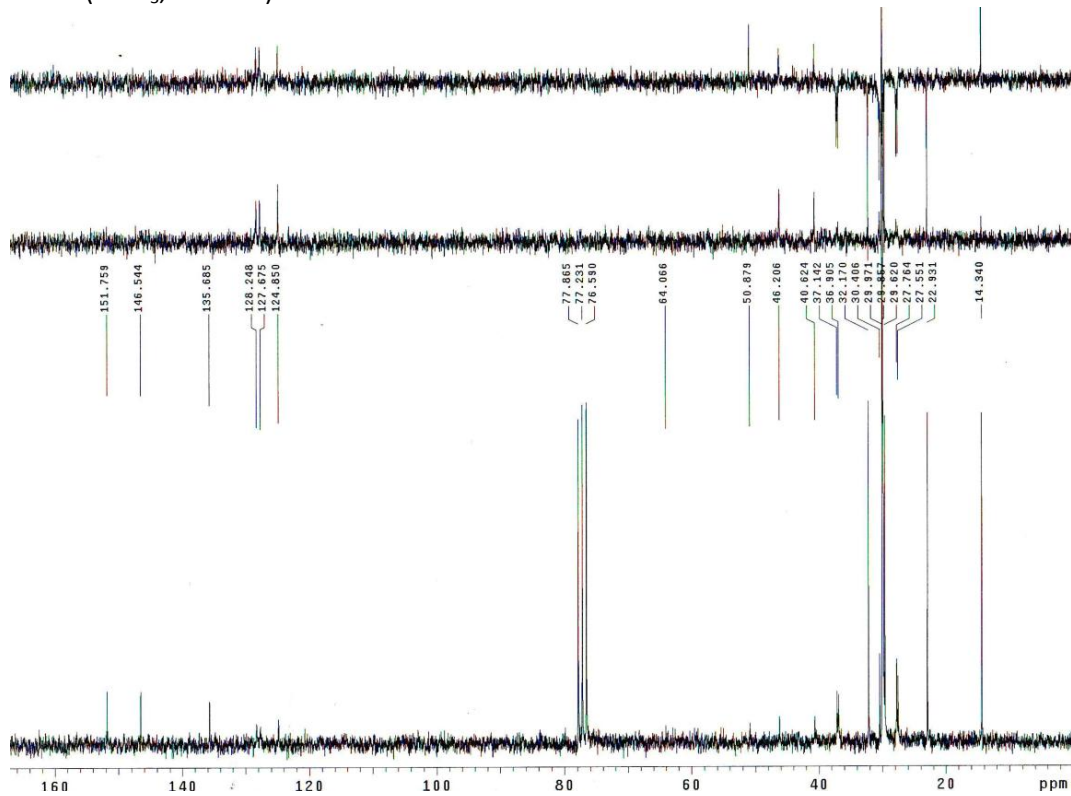
HRMS

Generated Molecular Formulas

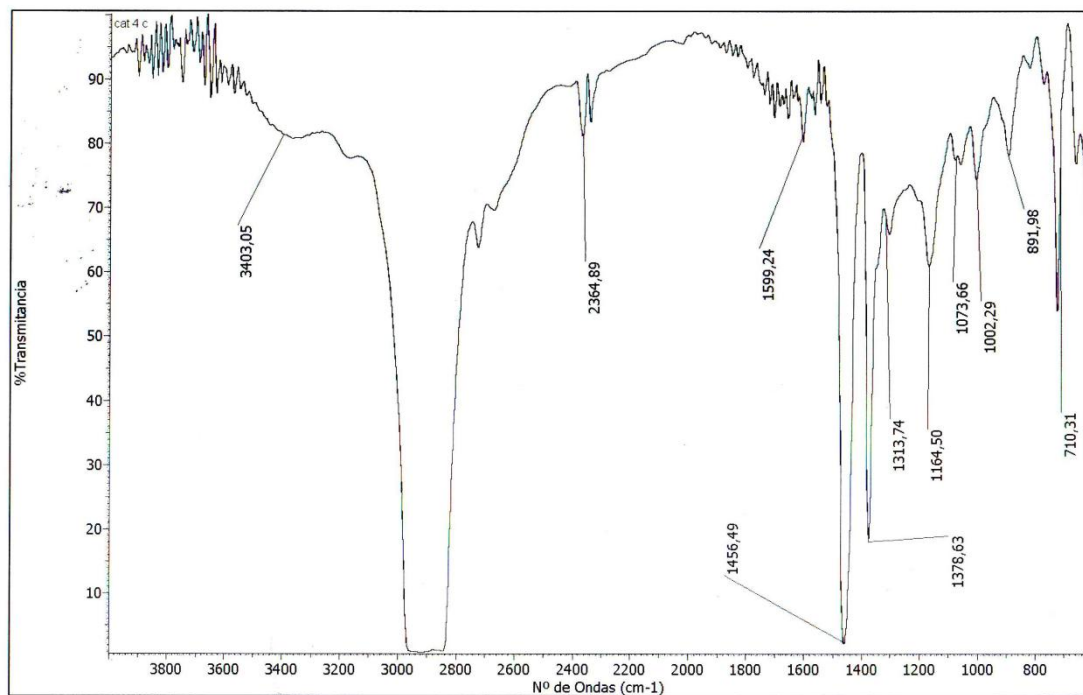
Formula	Mass	Error	DbtEq	N rule	Electron Configuration
C 40 H 73 Na 2 O 3 S 1	679.5070	0.7839	3.50	ok	even
C 35 H 78 Na 3 O 3 S 2	679.5080	2.2048	-4.50	ok	even
C 38 H 74 Na 3 O 3 S 1	679.5046	2.7559	0.50	ok	even
C 42 H 72 Na 1 O 3 S 1	679.5094	4.3237	6.50	ok	even
C 37 H 77 Na 2 O 3 S 2	679.5104	5.7446	-1.50	ok	even
C 39 H 76 Na 1 O 3 S 2	679.5128	9.2843	1.50	ok	even



- Ácido 2,4-di(tritriacontan-17-il)bencenosulfónico (65)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

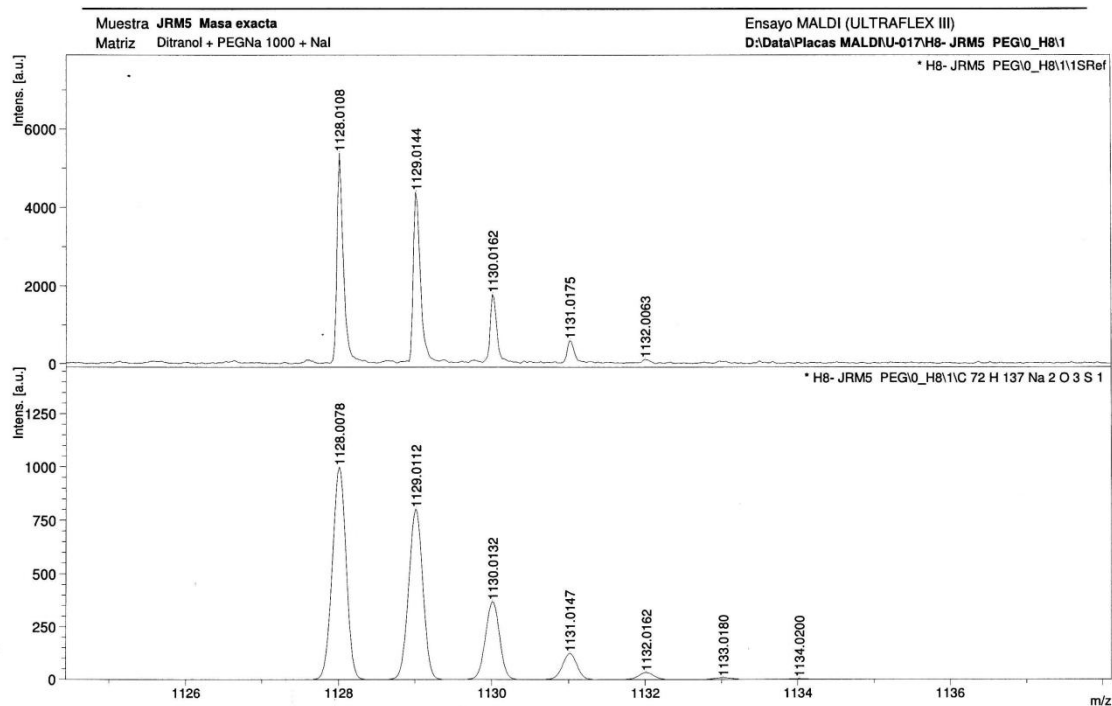
IR



HRMS

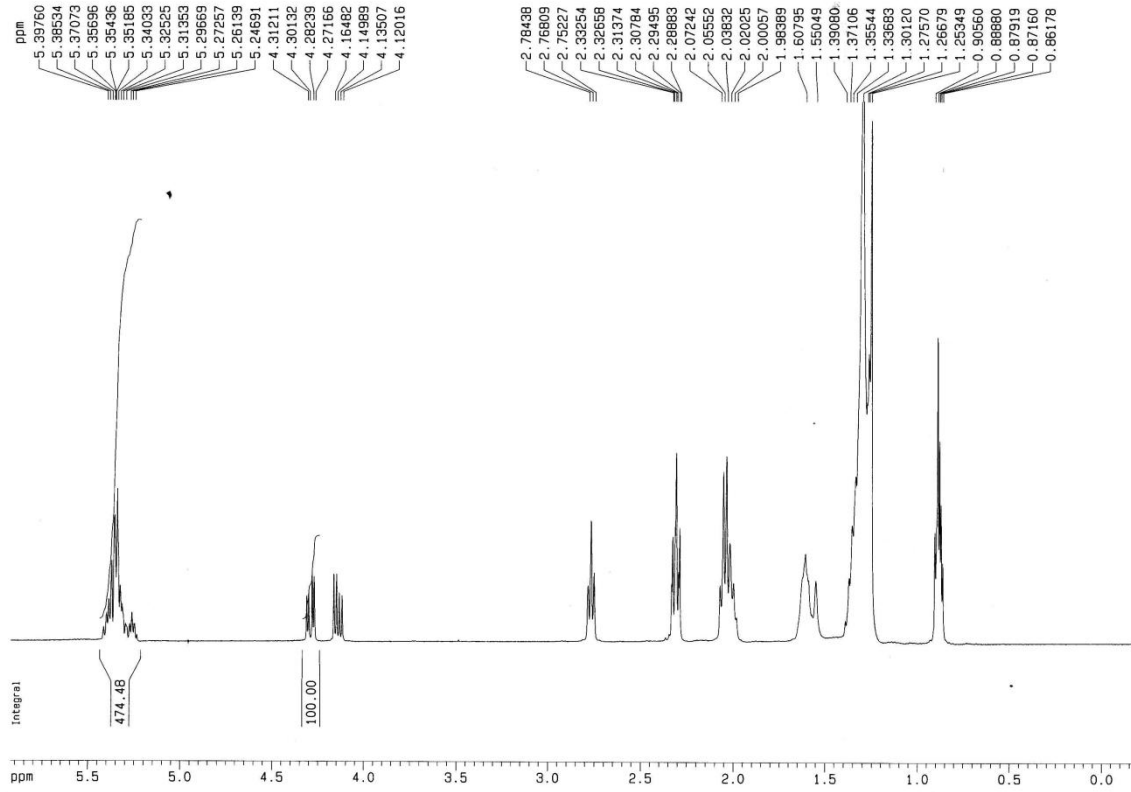
Generated Molecular Formulas

Formula	Mass	Error	DbtEq	N rule	Electron Configuration
C 69 H 141 Na 2 O 3 S 2	1,128.0112	0.3595	-1.50	ok	even
C 74 H 136 Na 1 O 3 S 1	1,128.0102	0.4964	6.50	ok	even
C 67 H 142 Na 3 O 3 S 2	1,128.0088	1.7728	-4.50	ok	even
C 71 H 140 Na 1 O 3 S 2	1,128.0136	2.4918	1.50	ok	even
C 72 H 137 Na 2 O 3 S 1	1,128.0078	2.6288	3.50	ok	even
C 70 H 138 Na 3 O 3 S 1	1,128.0054	4.7611	0.50	ok	even



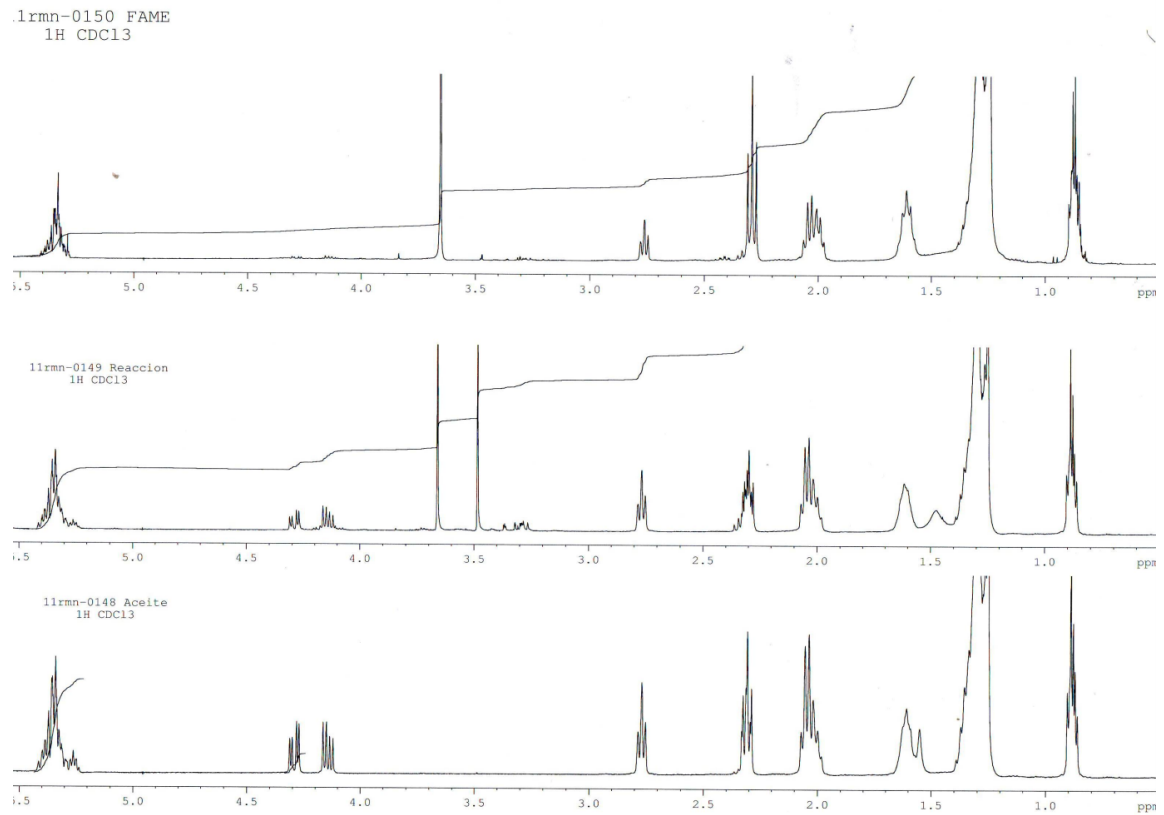
- Espectro de ^1H NMR del triglicérido donde se muestra la integral que se ha empleado para calcular las conversiones

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



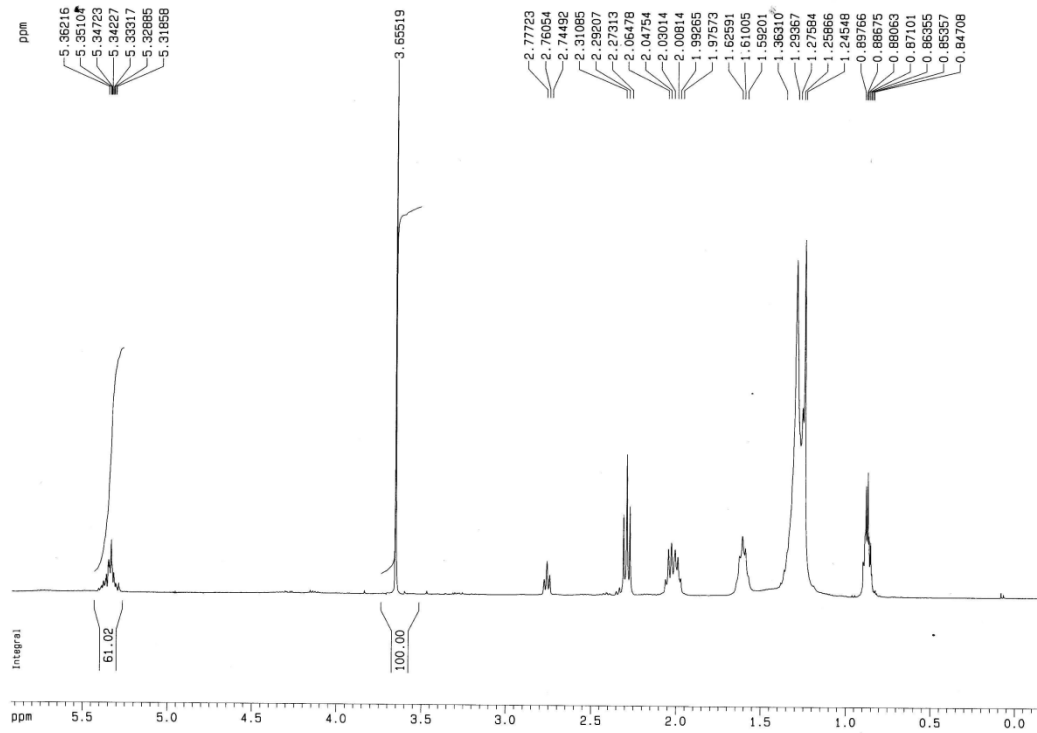
- Espectros de RMN ^1H donde se puede observar en orden ascendente el progreso de la reacción de transesterificación catalizada por el compuesto 64.

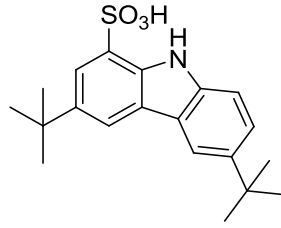
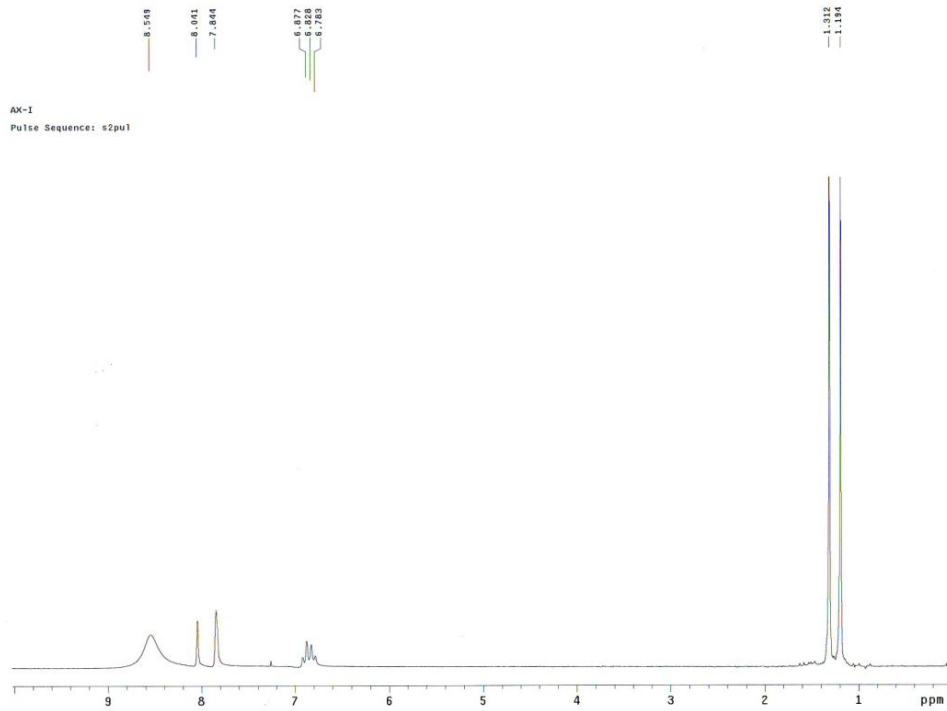
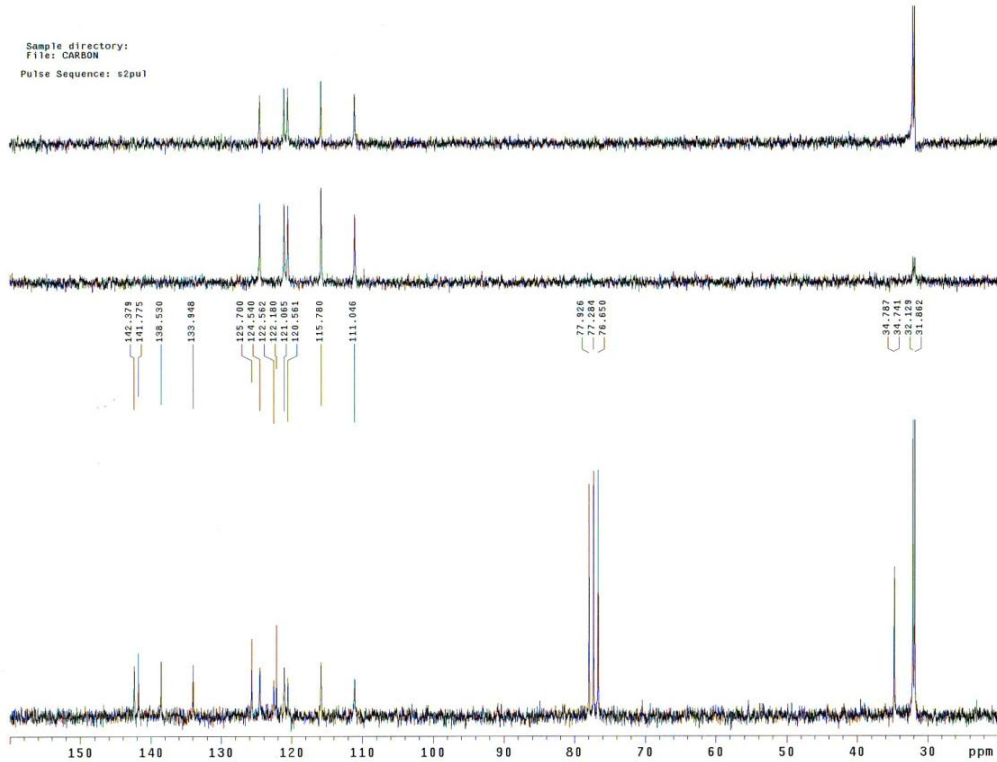
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



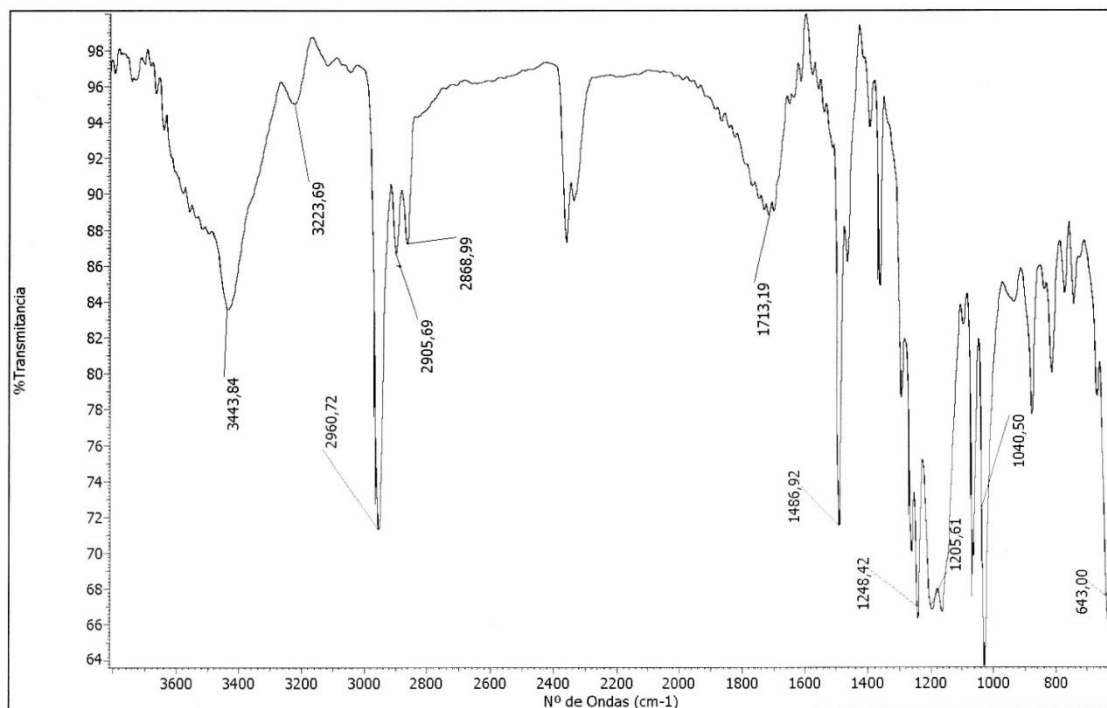
- Espectro de RMN ¹H de los ésteres metílicos de los ácidos grasos (FAMES)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

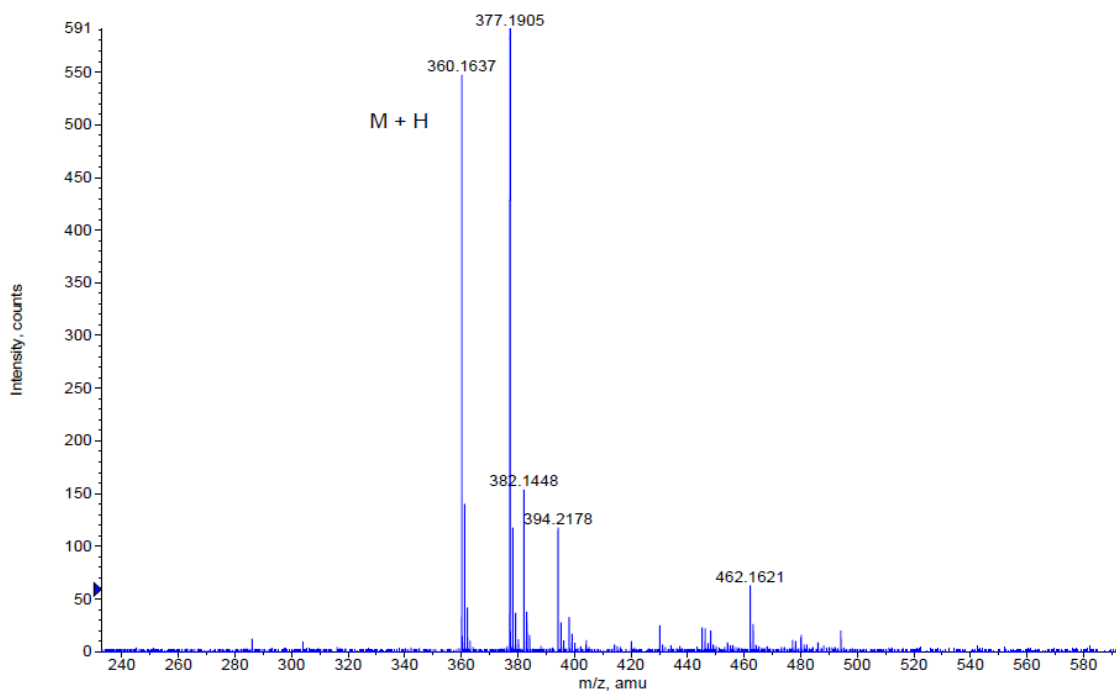


- Ácido 3,6-di-*tert*-butil-9H-carbazol-1-sulfónico (71)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

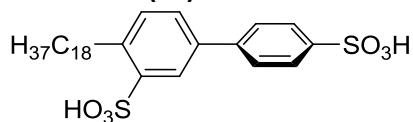
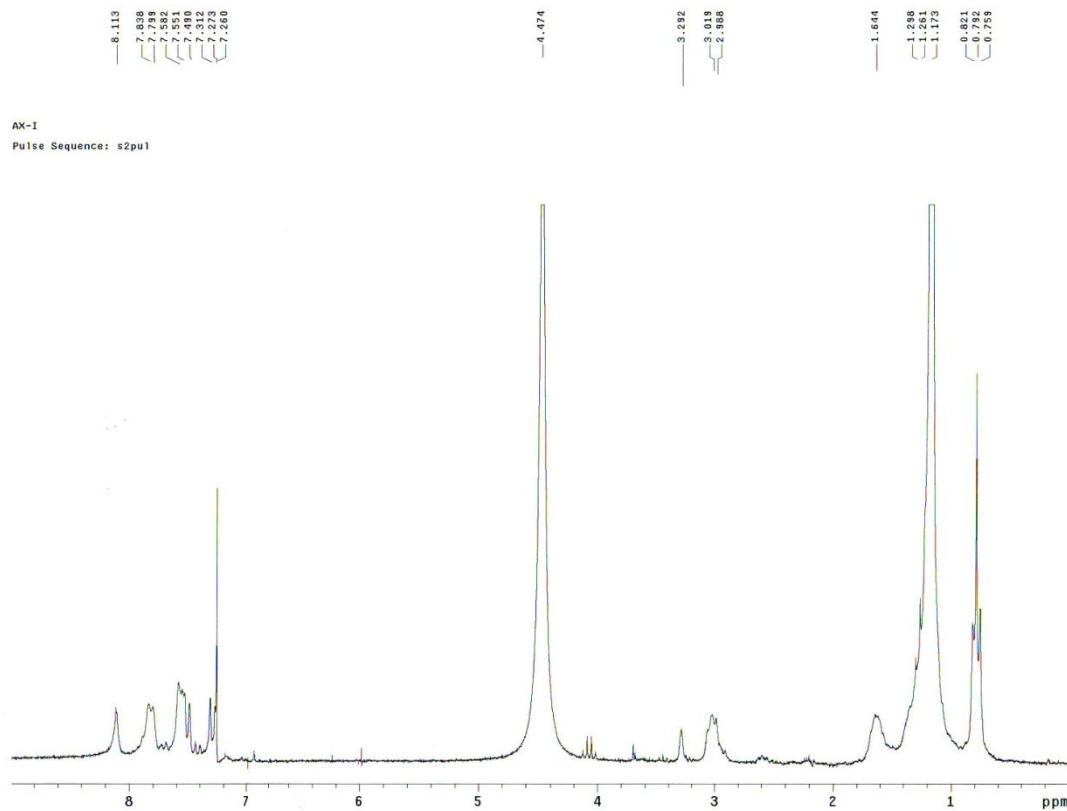
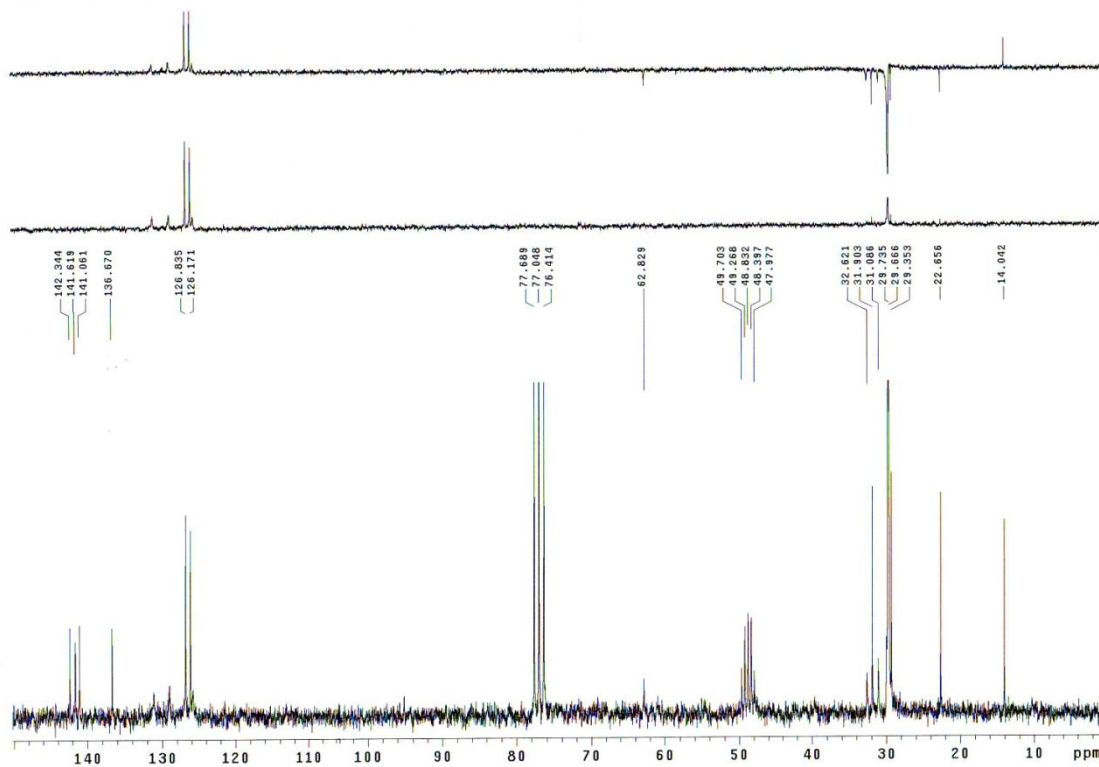


HRMS

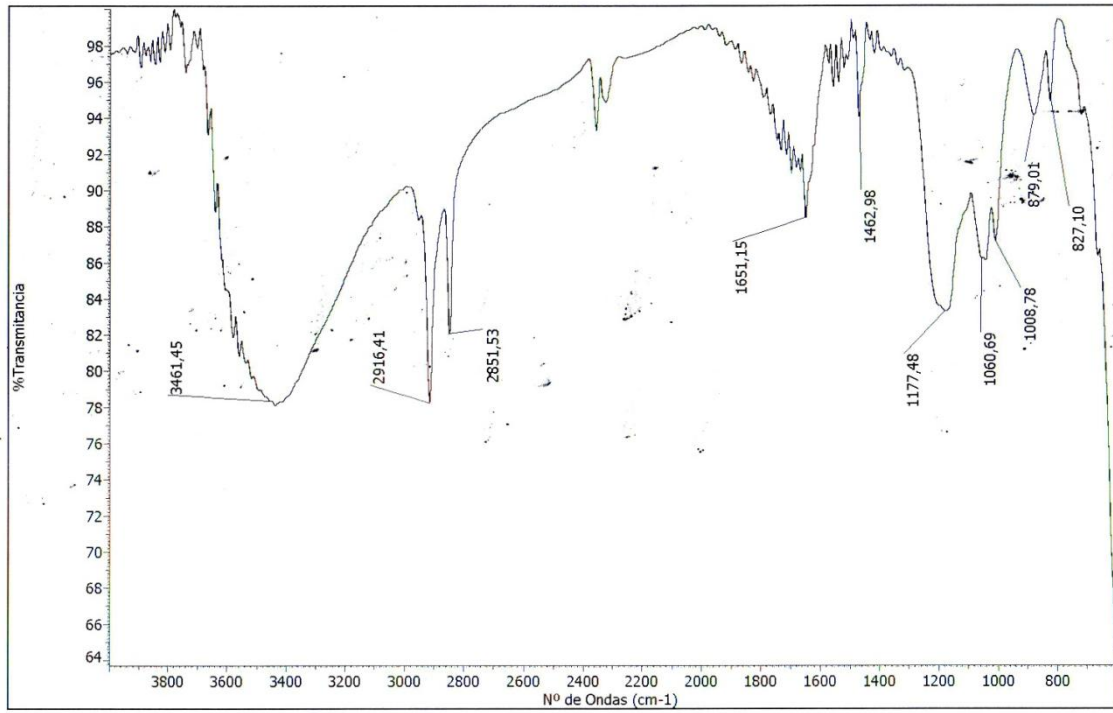


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₂₀ H ₂₆ N O ₃ S	360.162792	0.907812	2.52055	8.5
C ₁₈ H ₂₇ N O ₃ Na S	360.160387	3.313072	9.198781	5.5

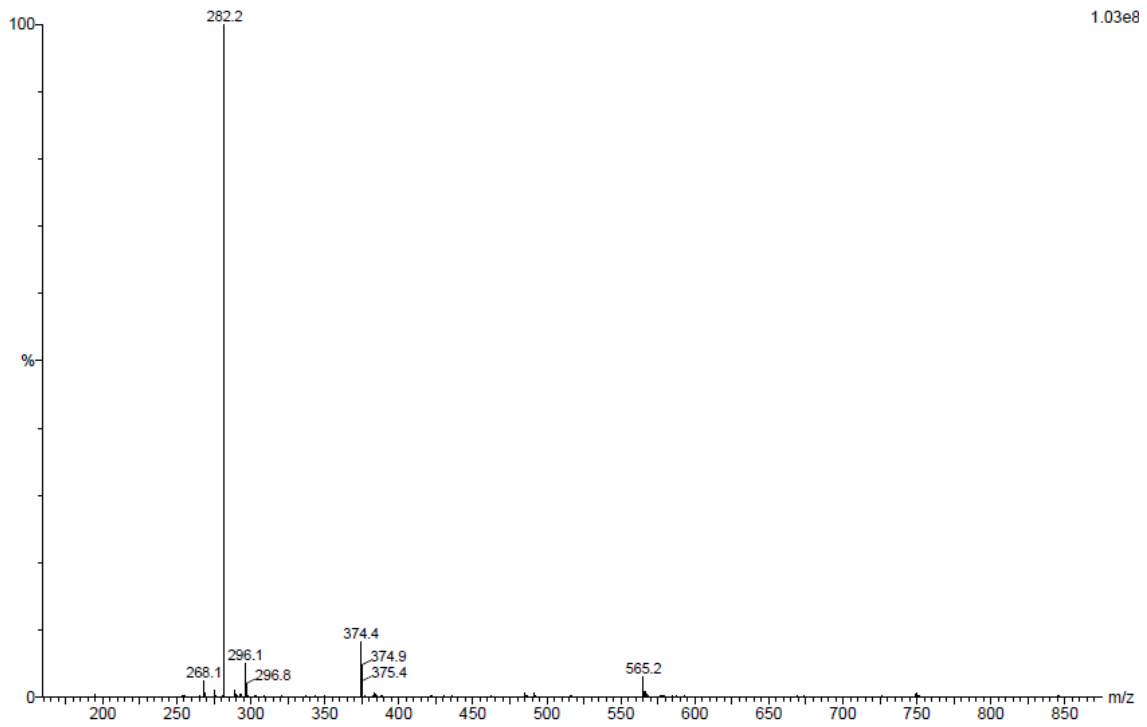
- Ácido 4-octadecilbifenil-3,4'-disulfónico (72)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

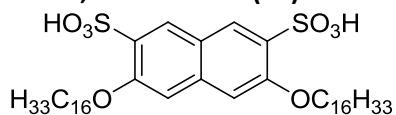
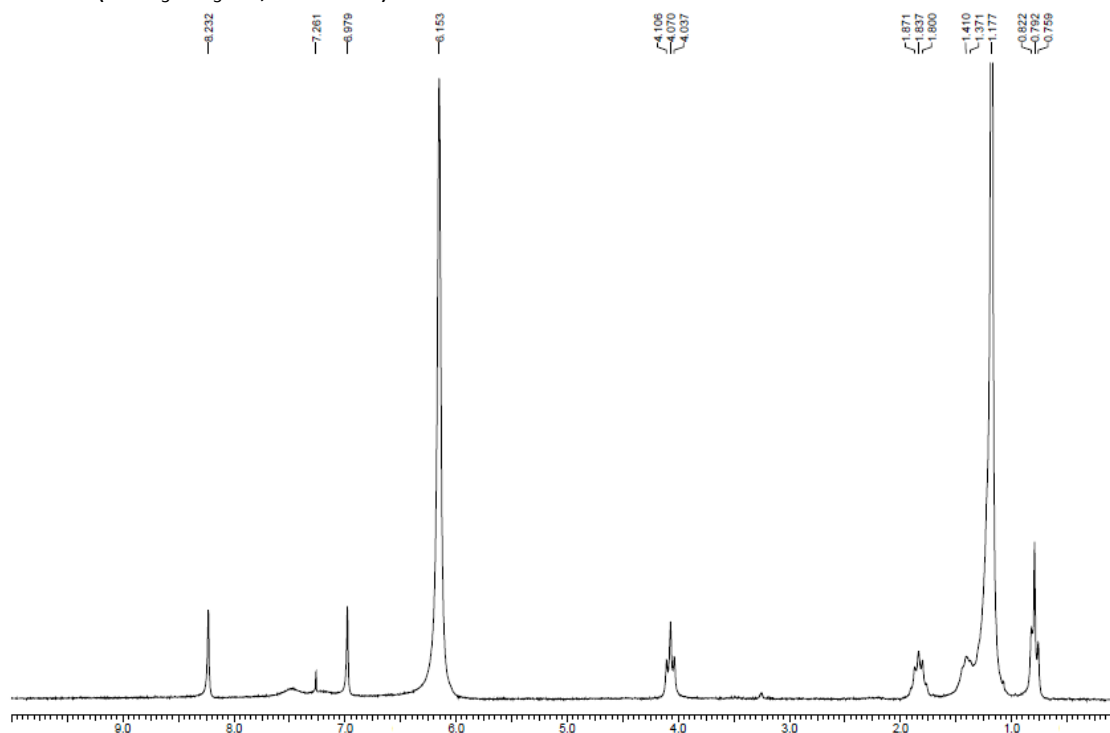
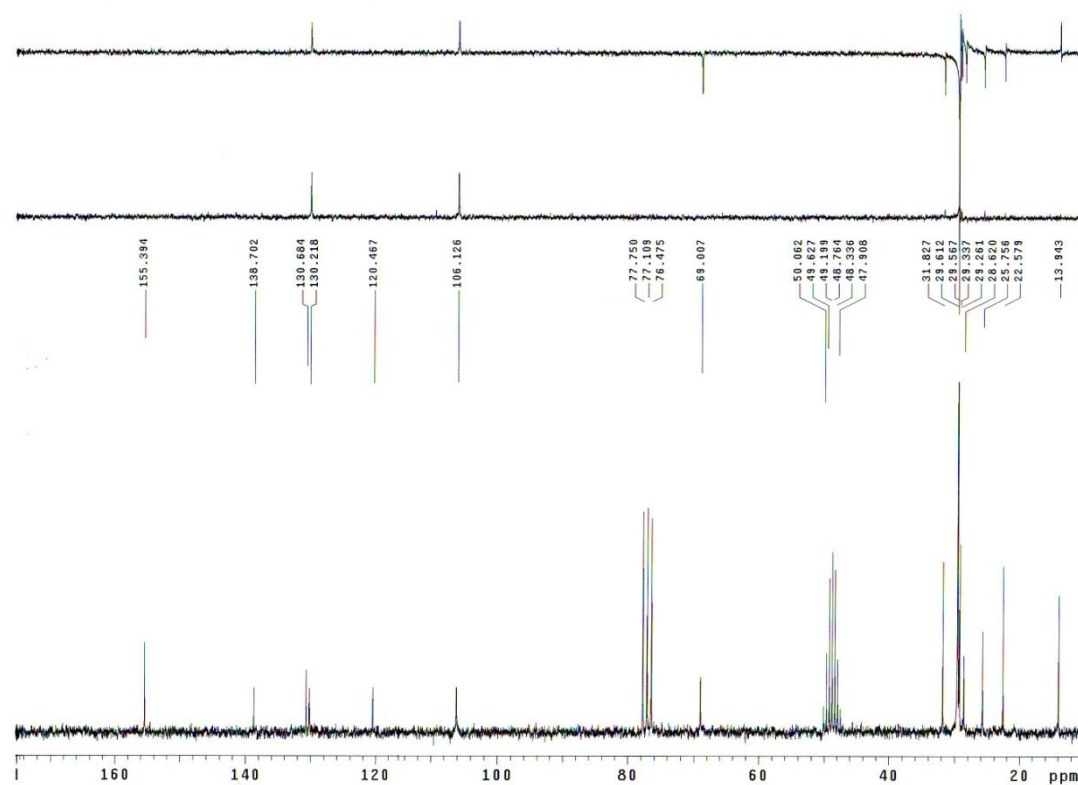
IR



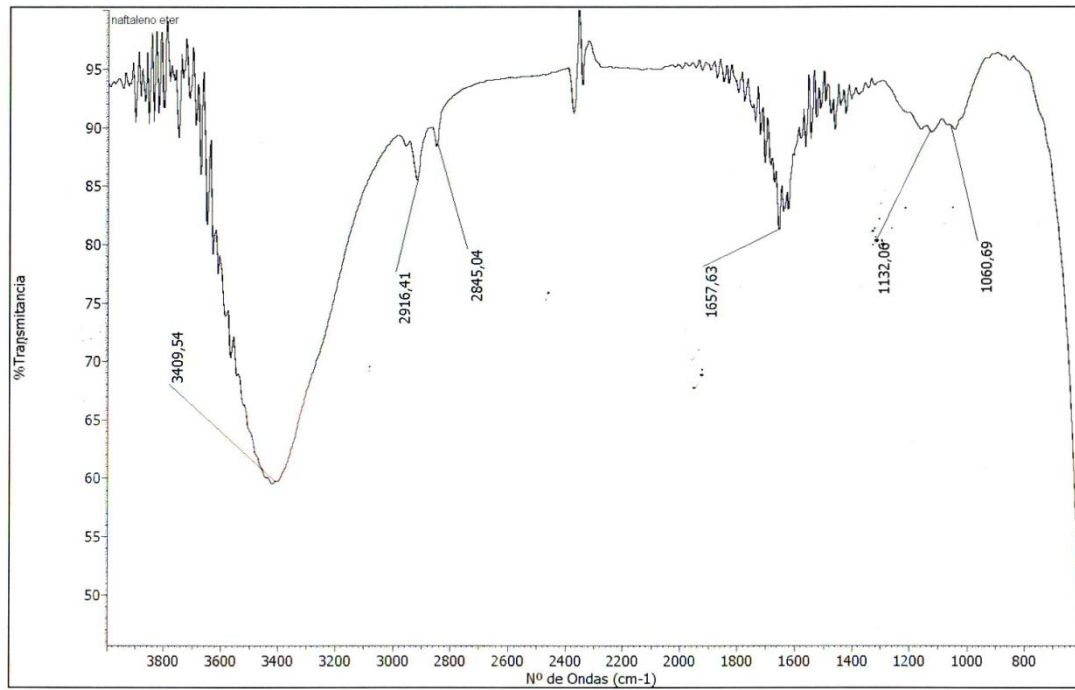
MS



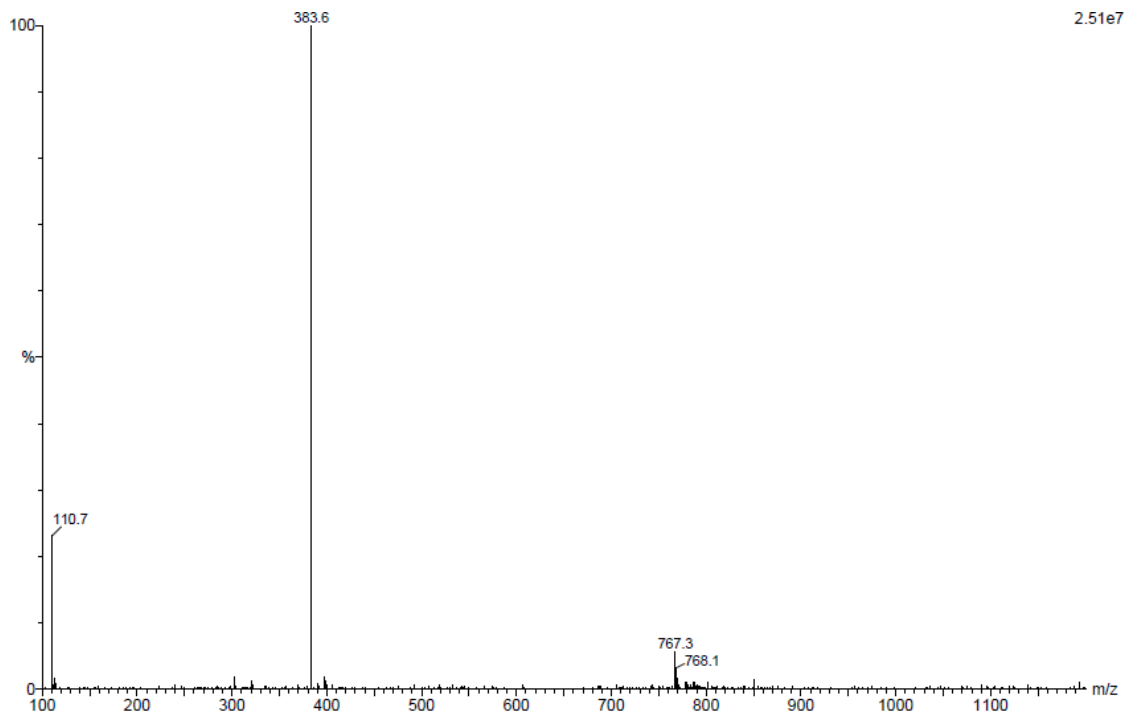
- Ácido 3,6-bis(hexadeciloxi)naftaleno-2,7-disulfónico (73)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

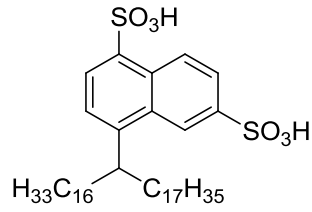
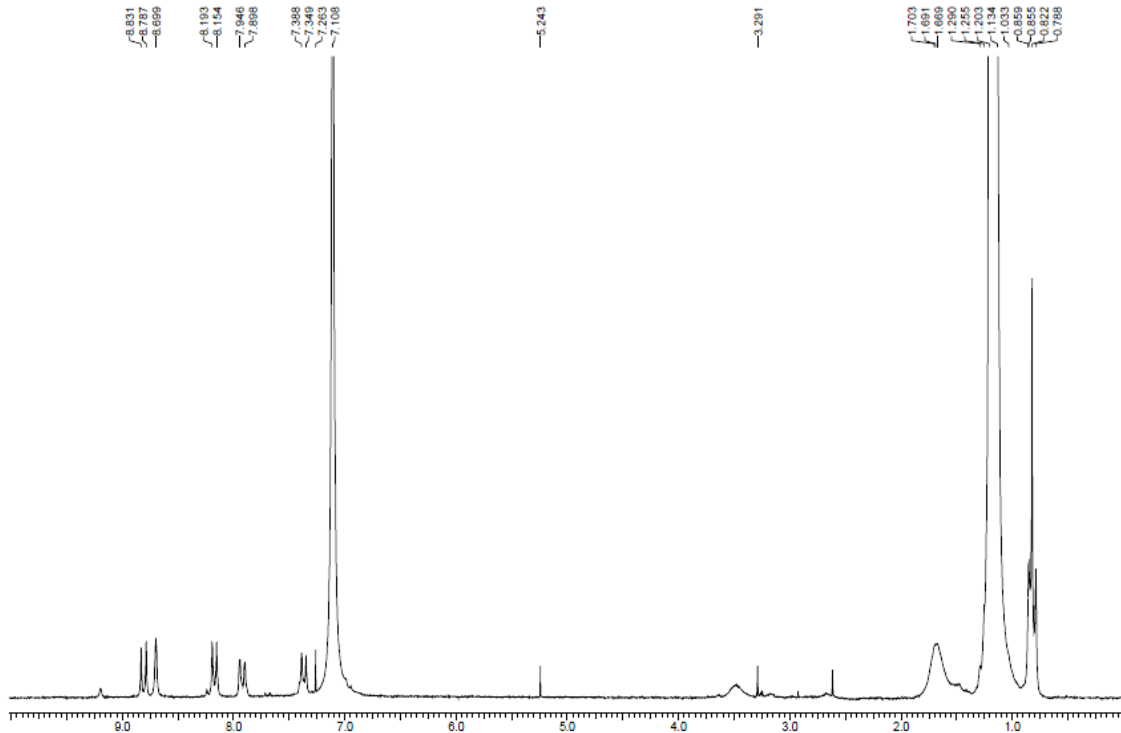
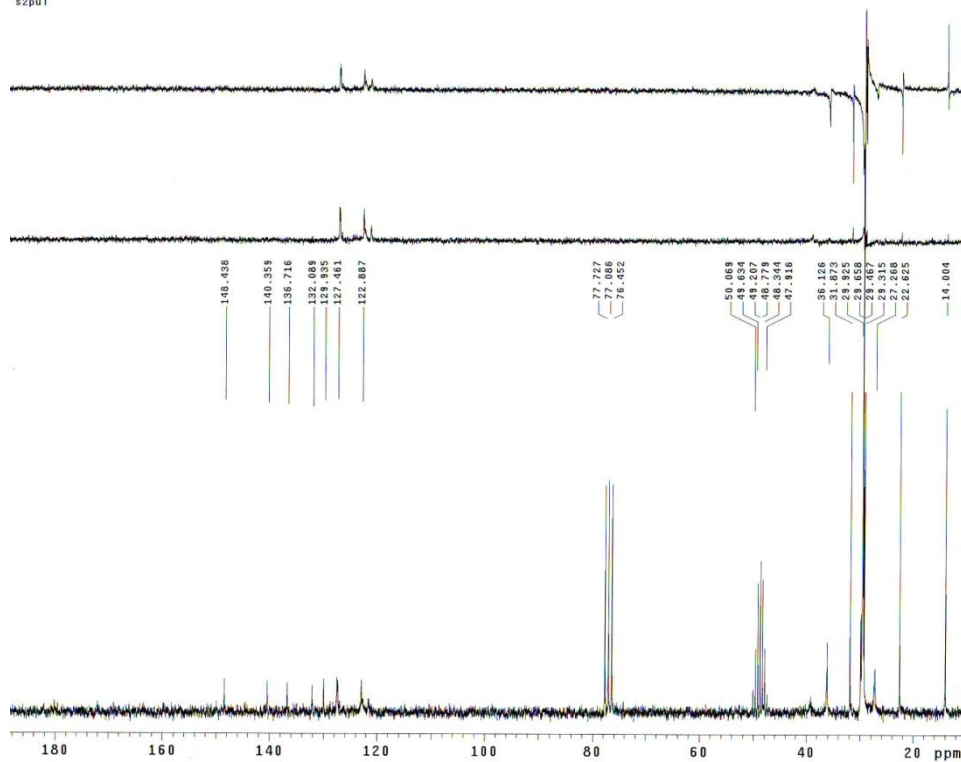
IR



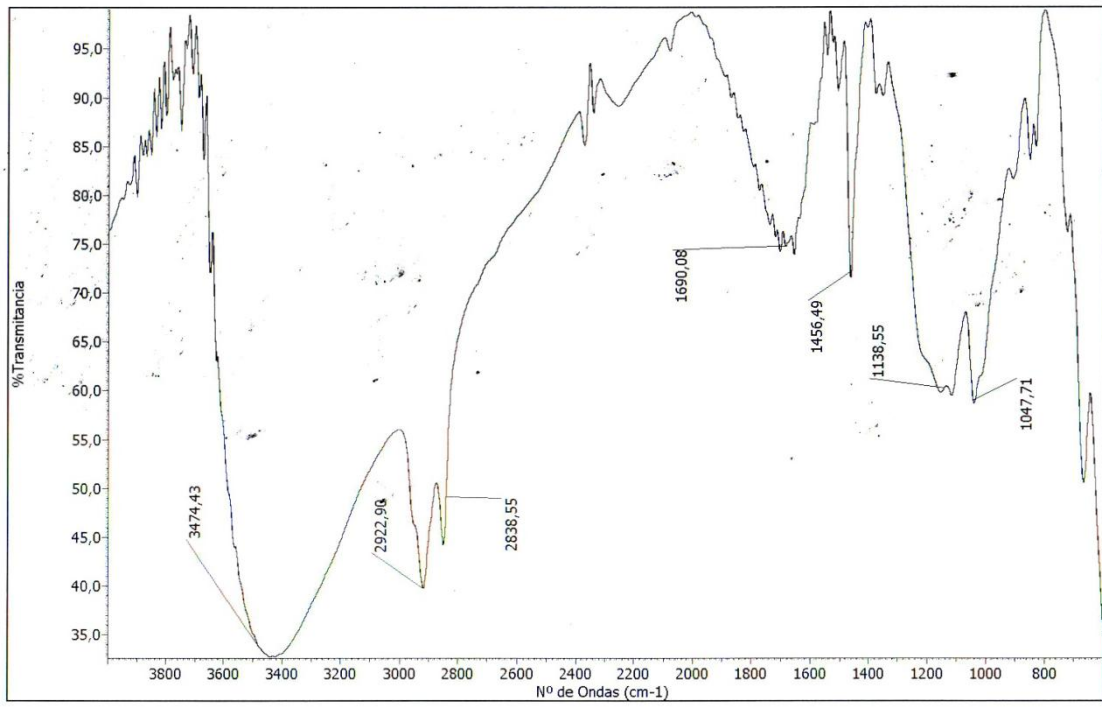
MS



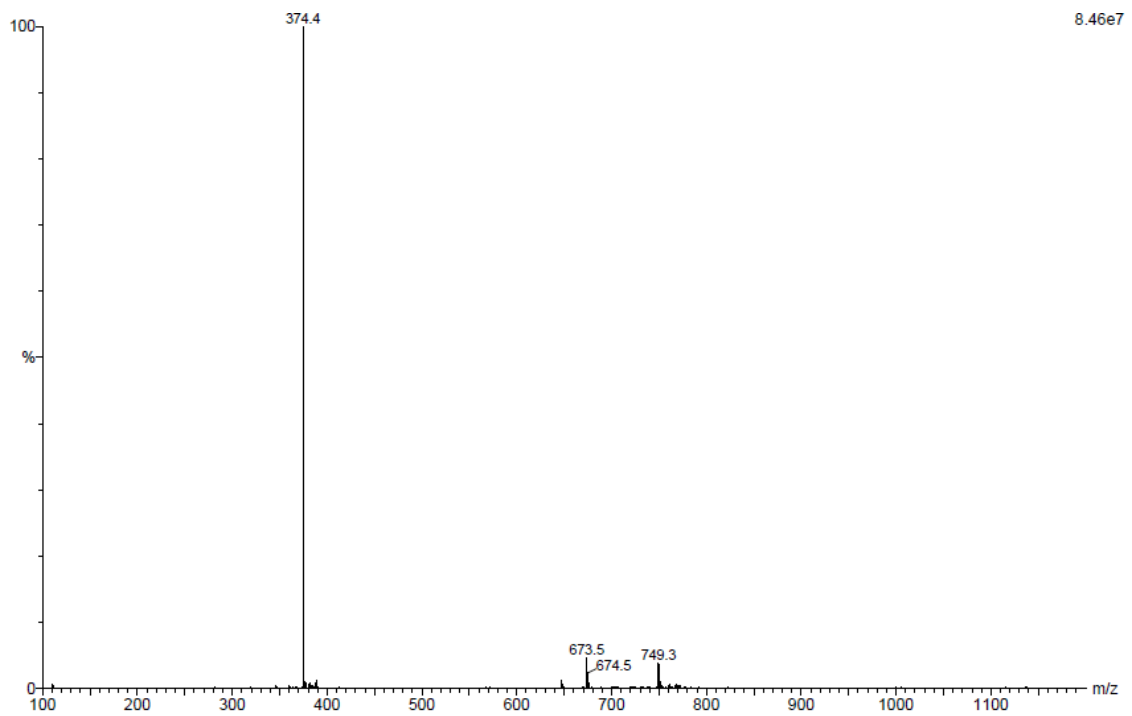
- Ácido 4-(tetratriacontan-17-il)naftaleno-1,6-disulfónico (74)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

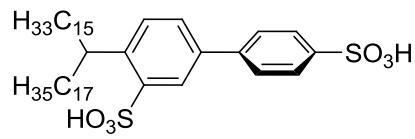
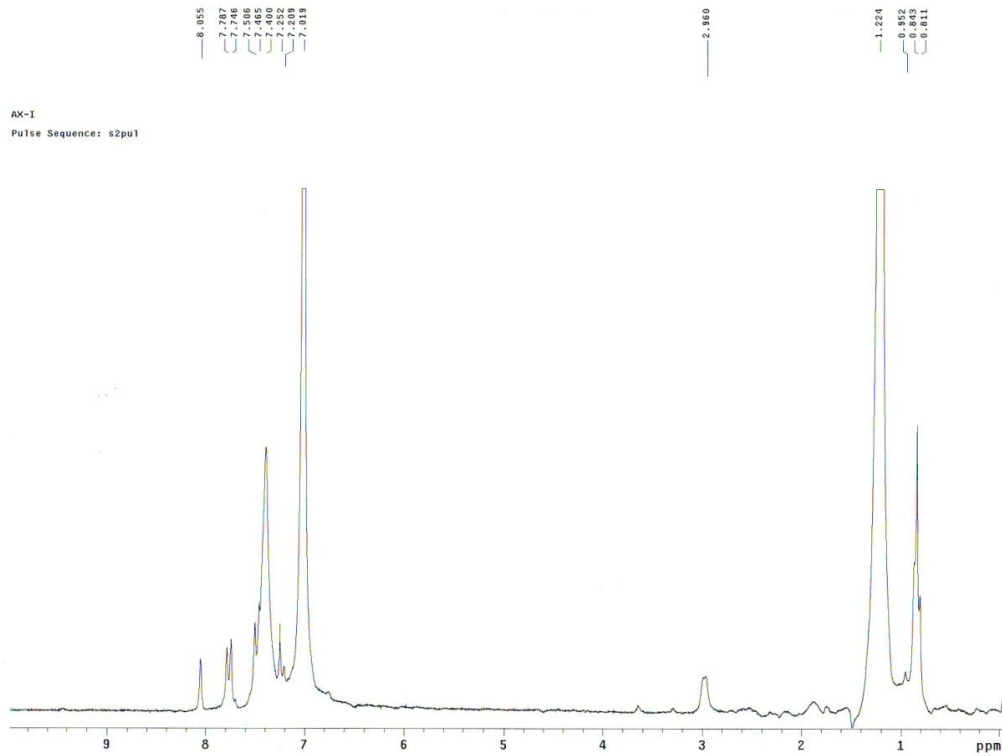
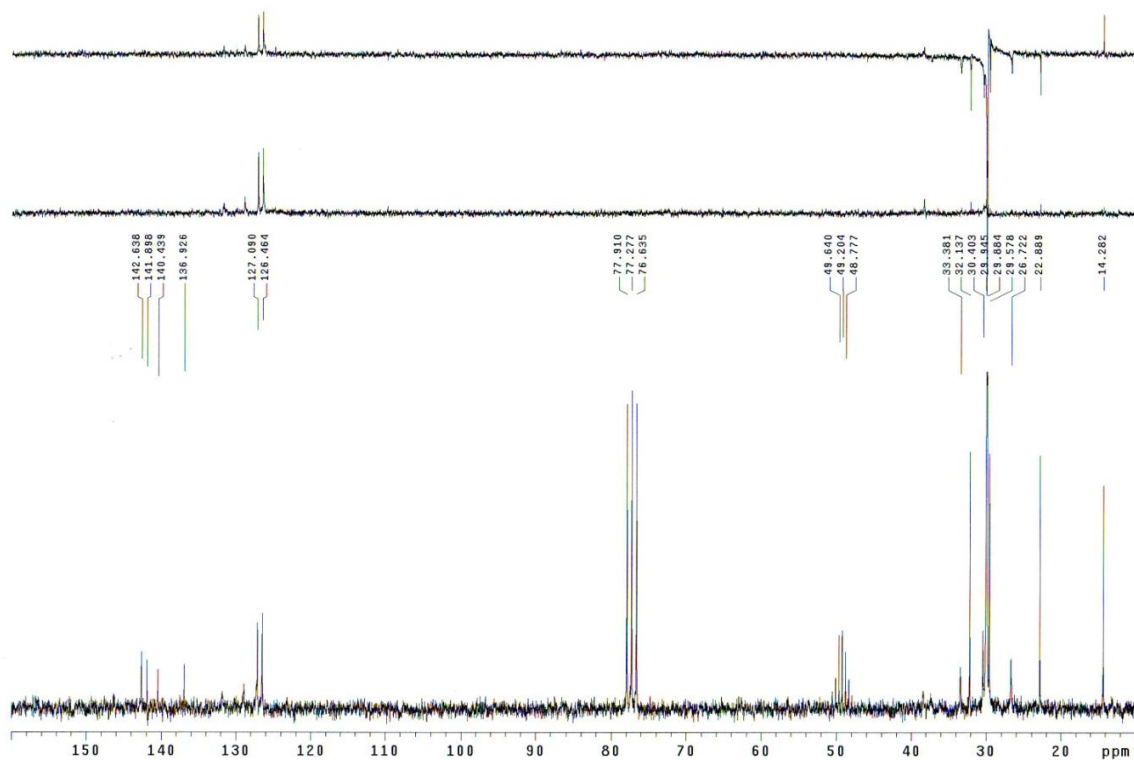
IR



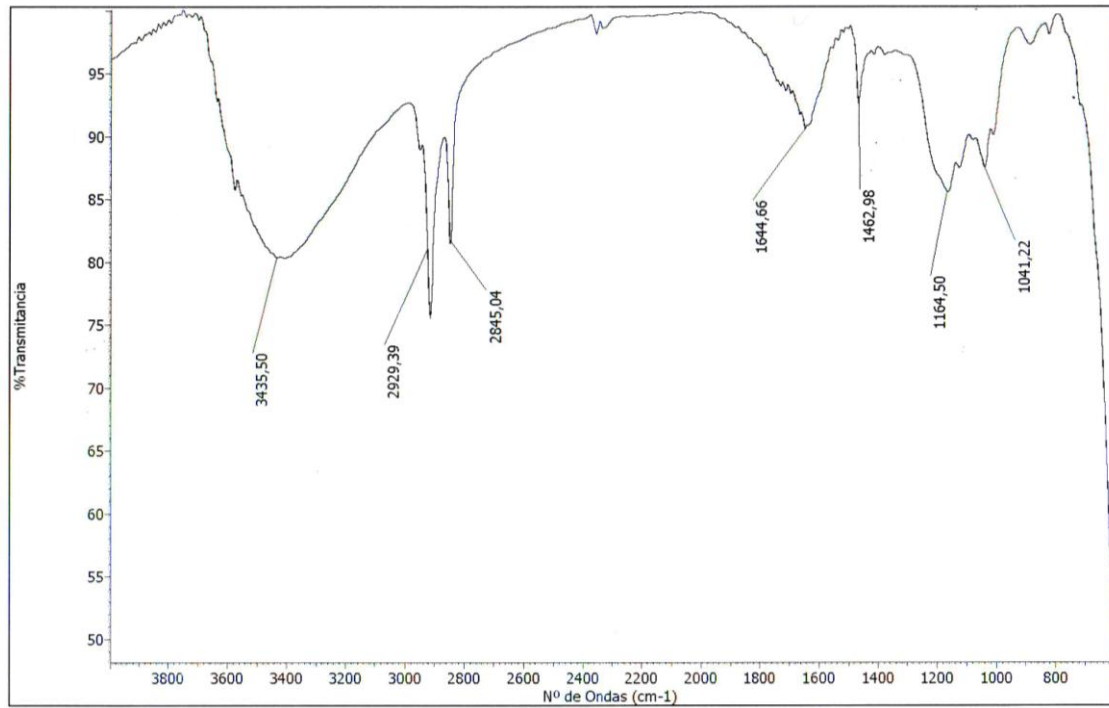
MS



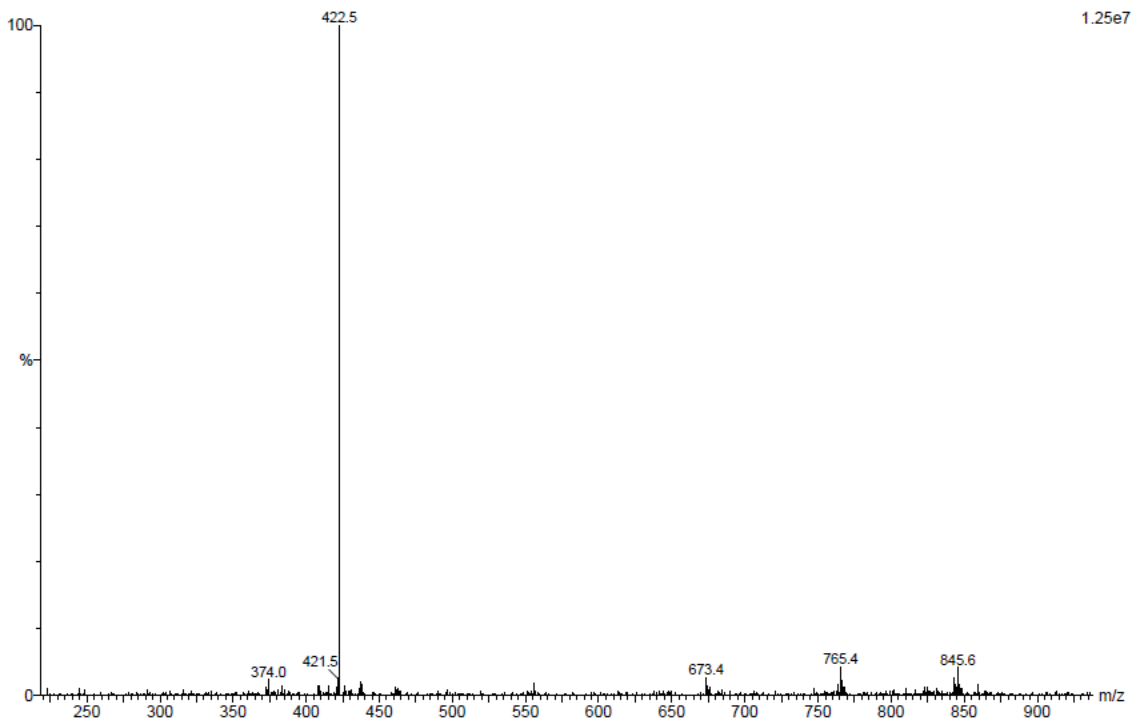
- Ácido 4-(tetraatriacontan-17-il)bifenil-3,4'-disulfónico (75)

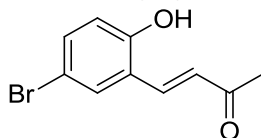
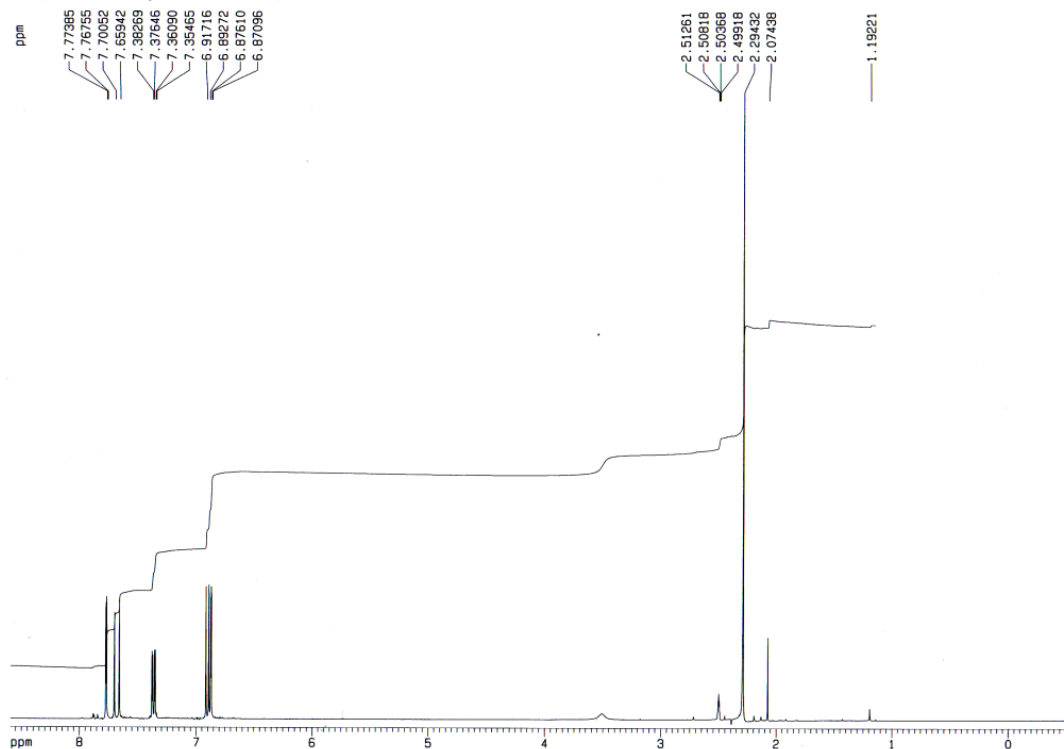
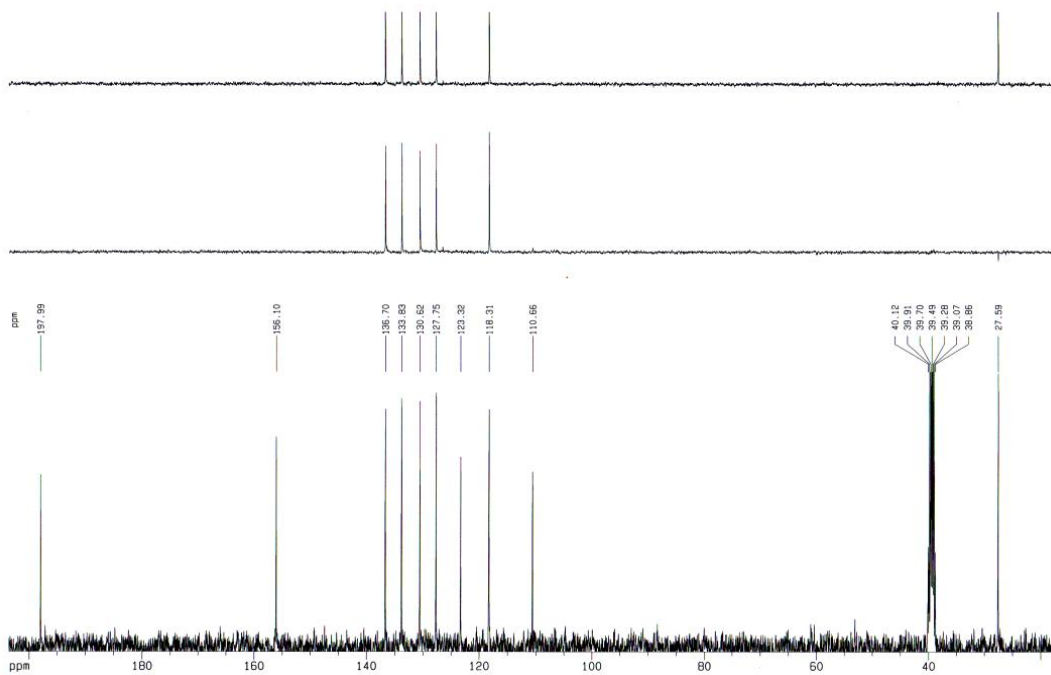
RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

IR

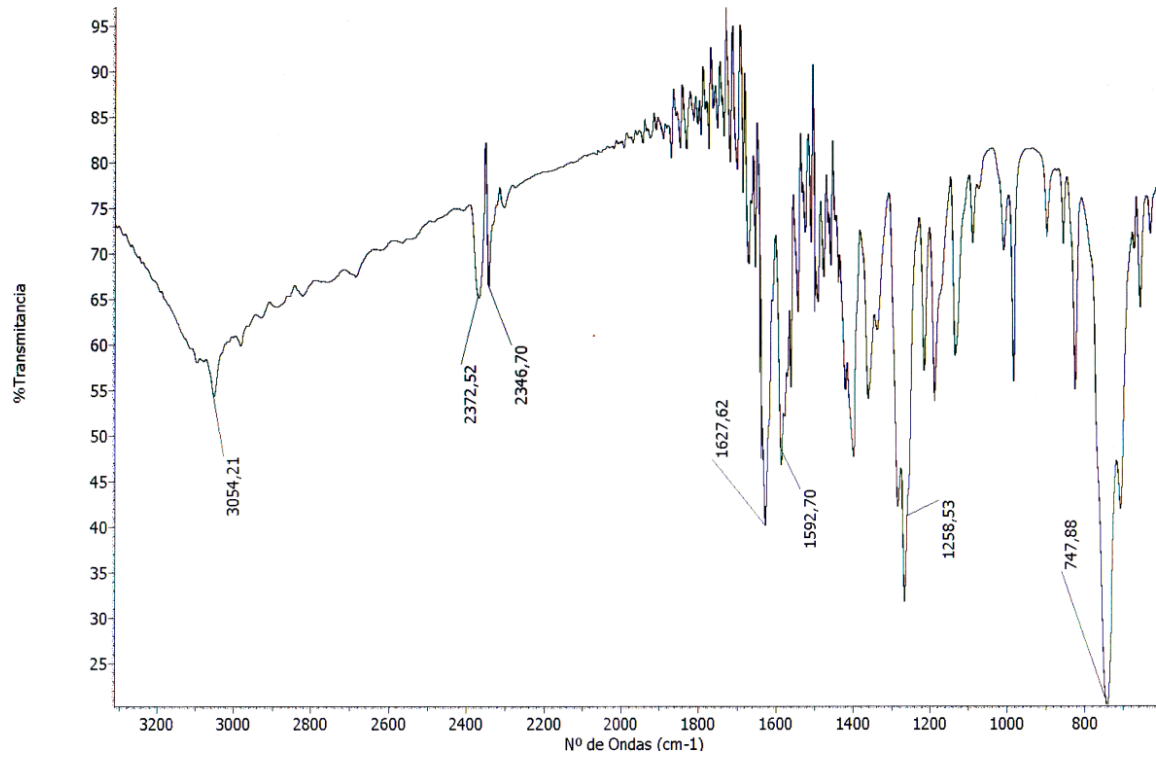


MS

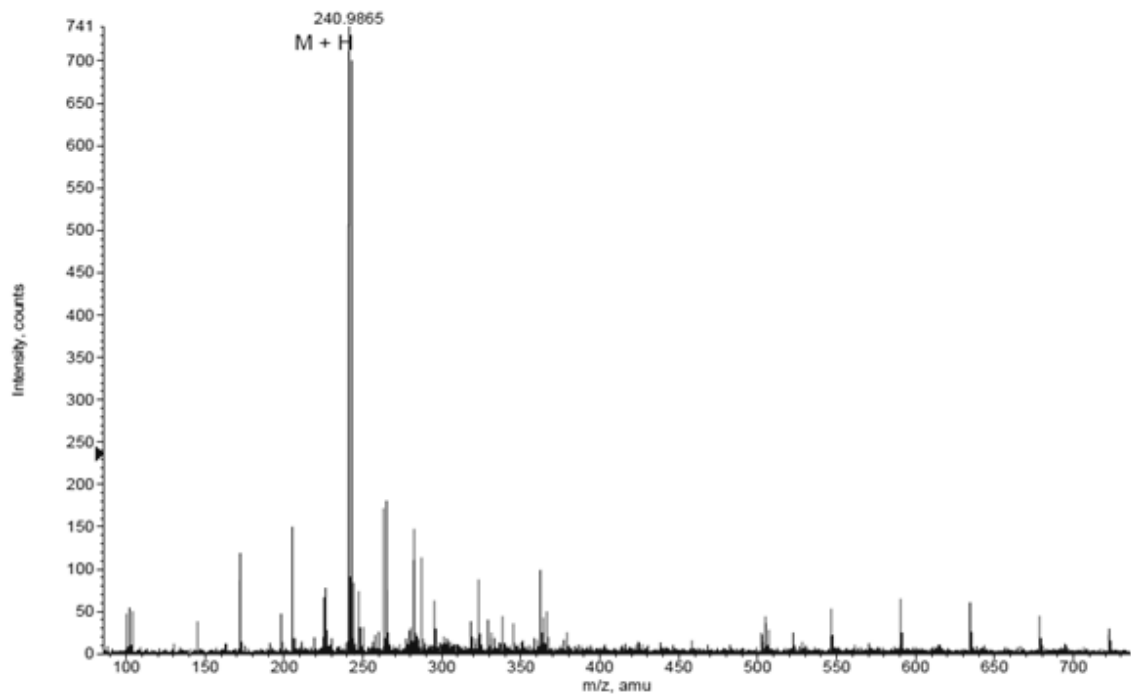


- (E)-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona (86)RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz)

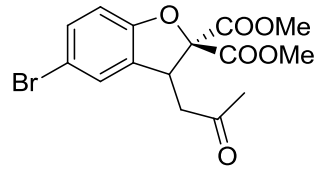
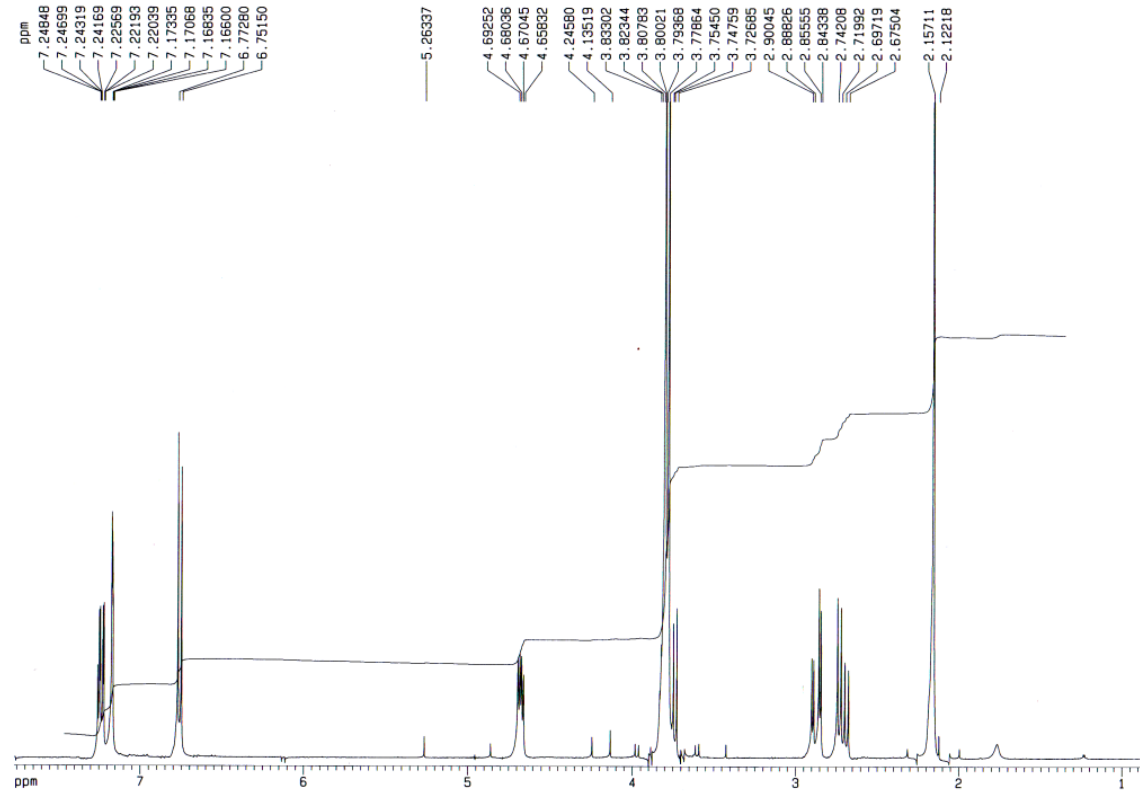
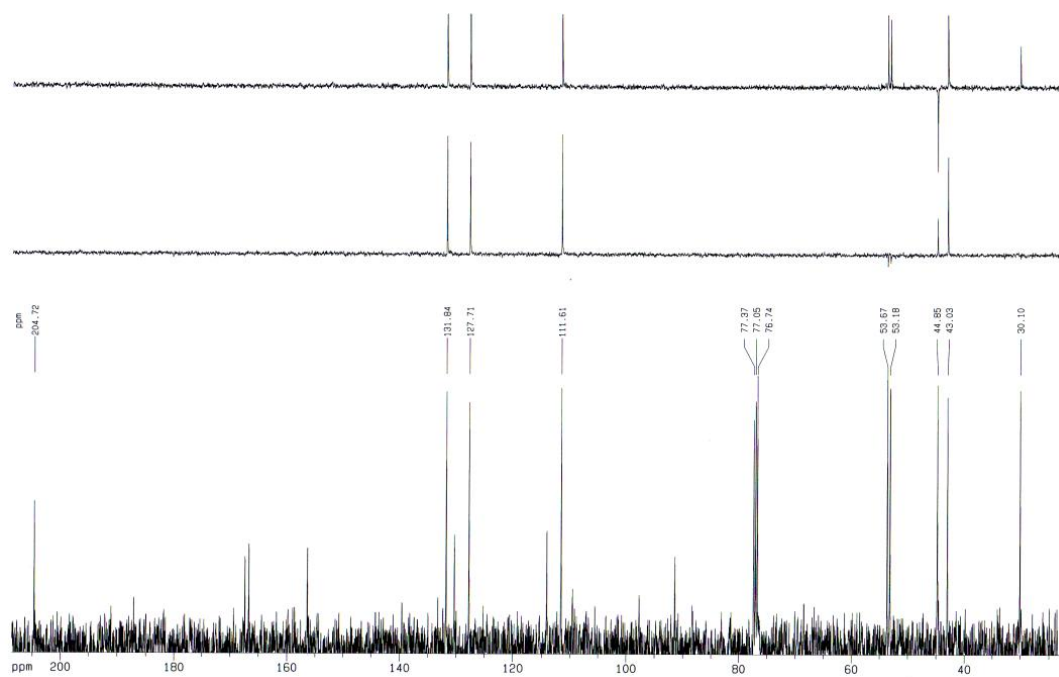
IR



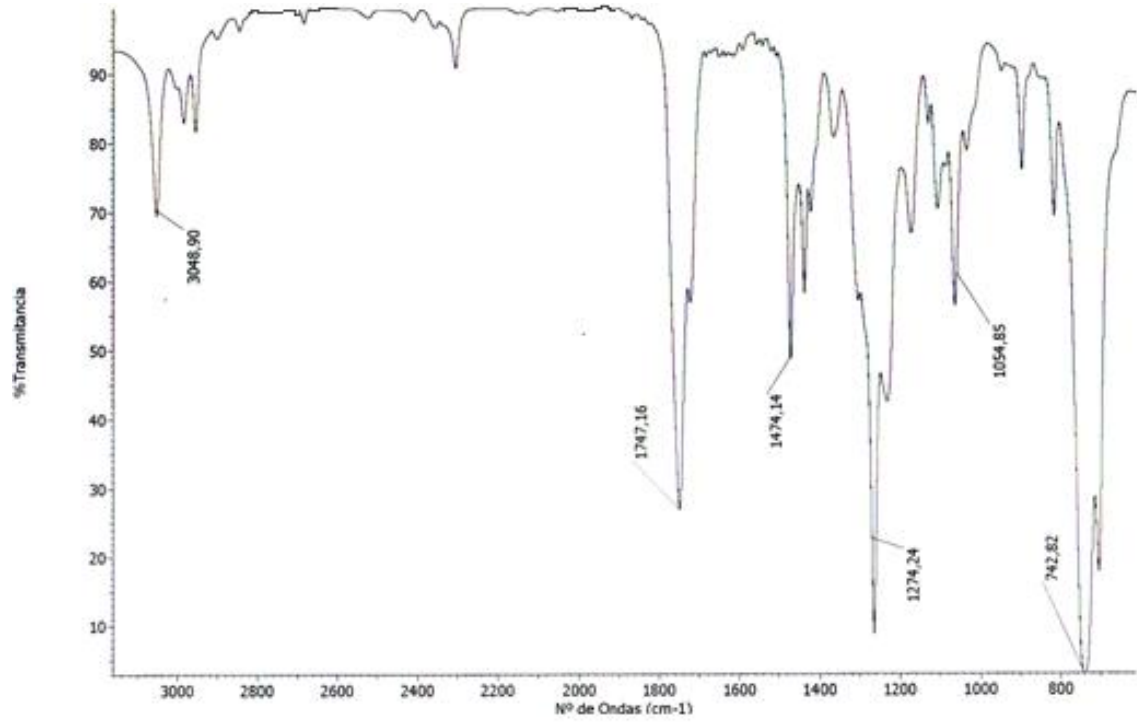
HRMS



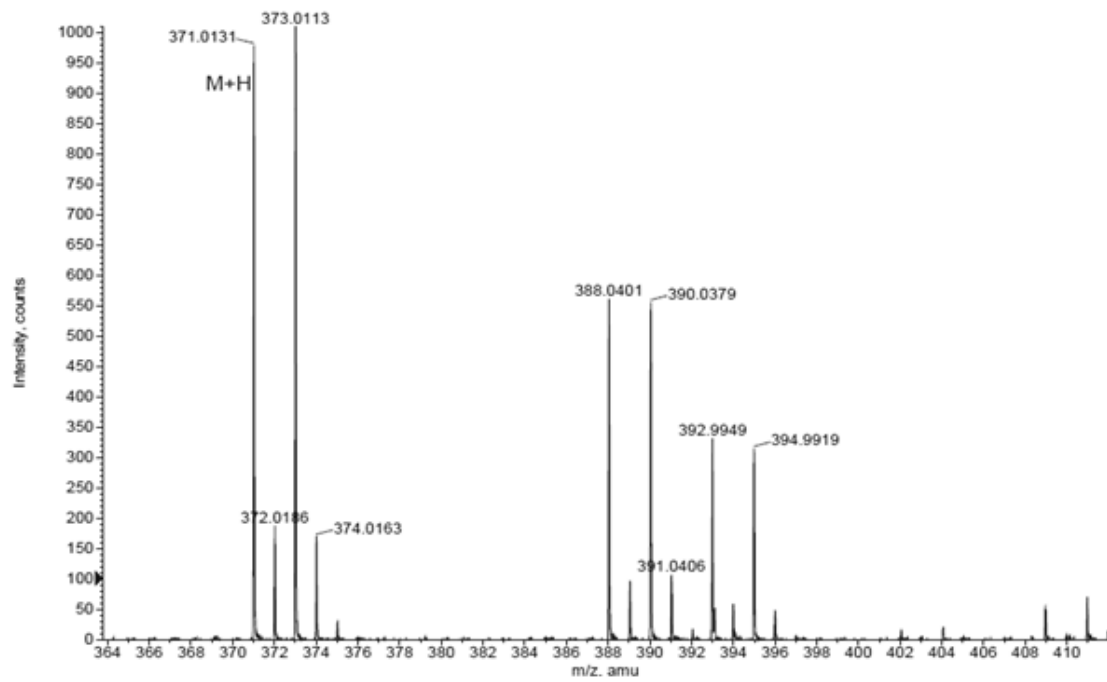
- Dimetil 5-bromo-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato (88)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

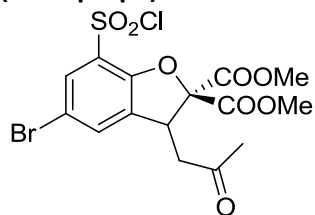
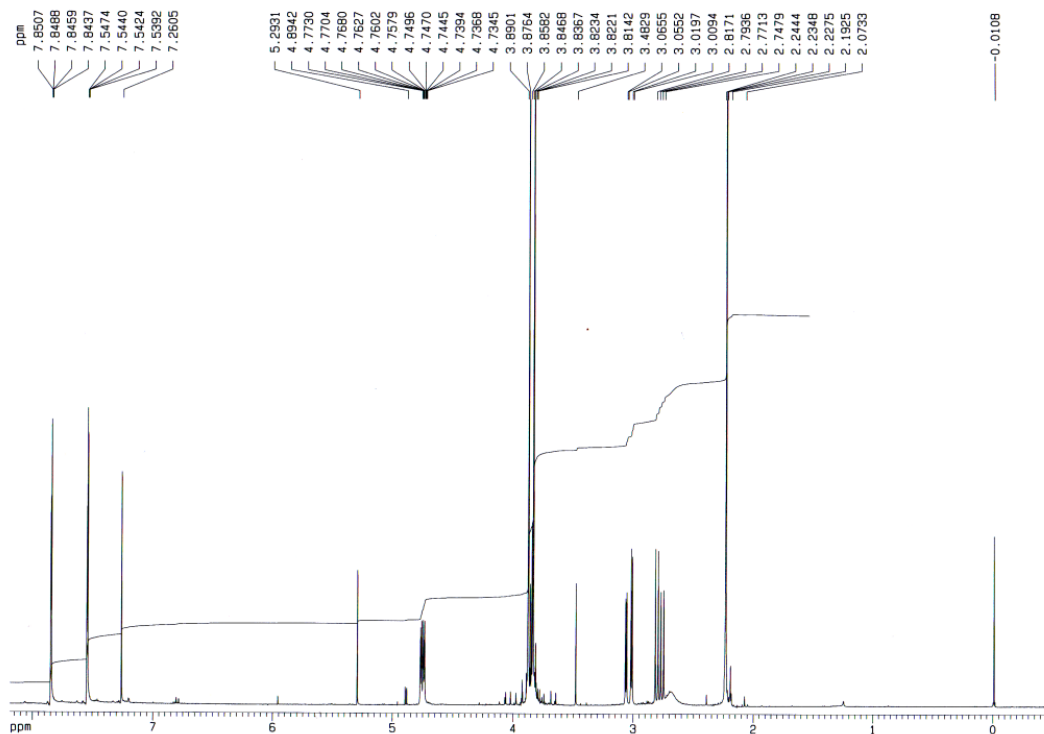
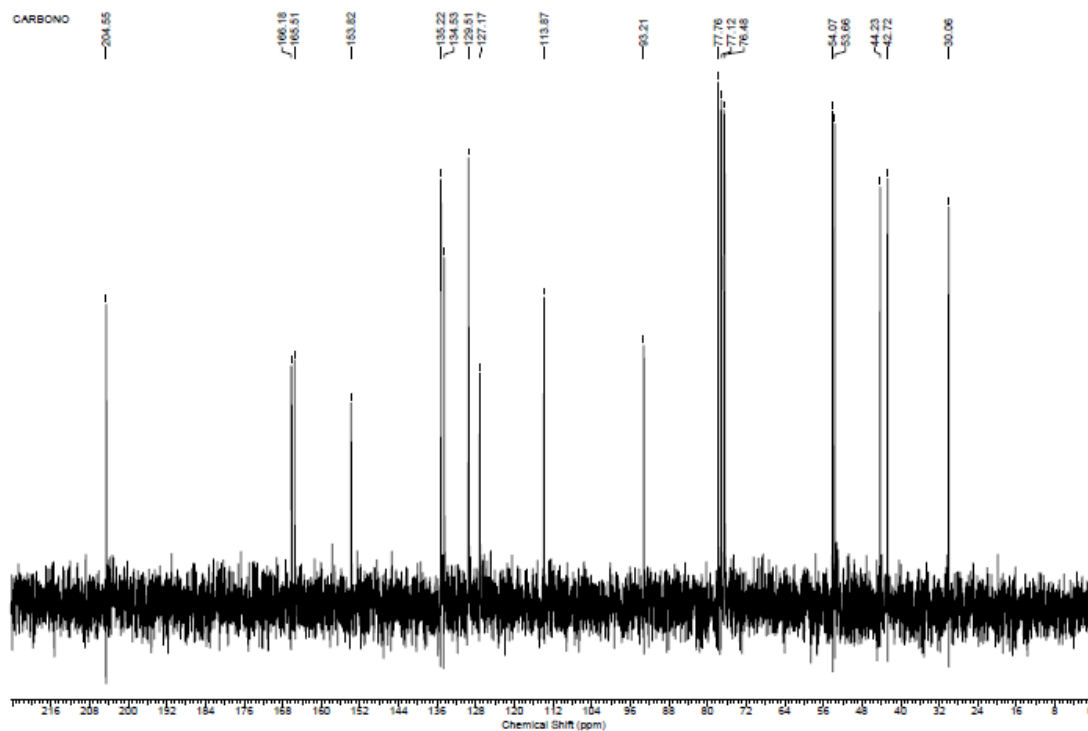
IR



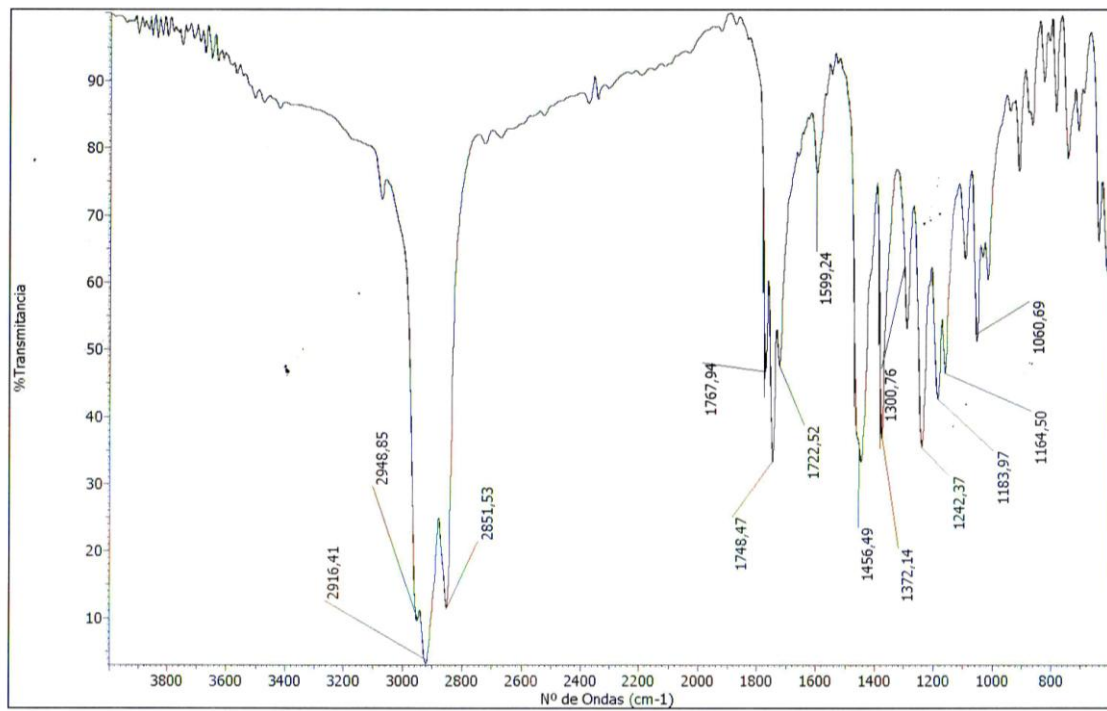
HRMS



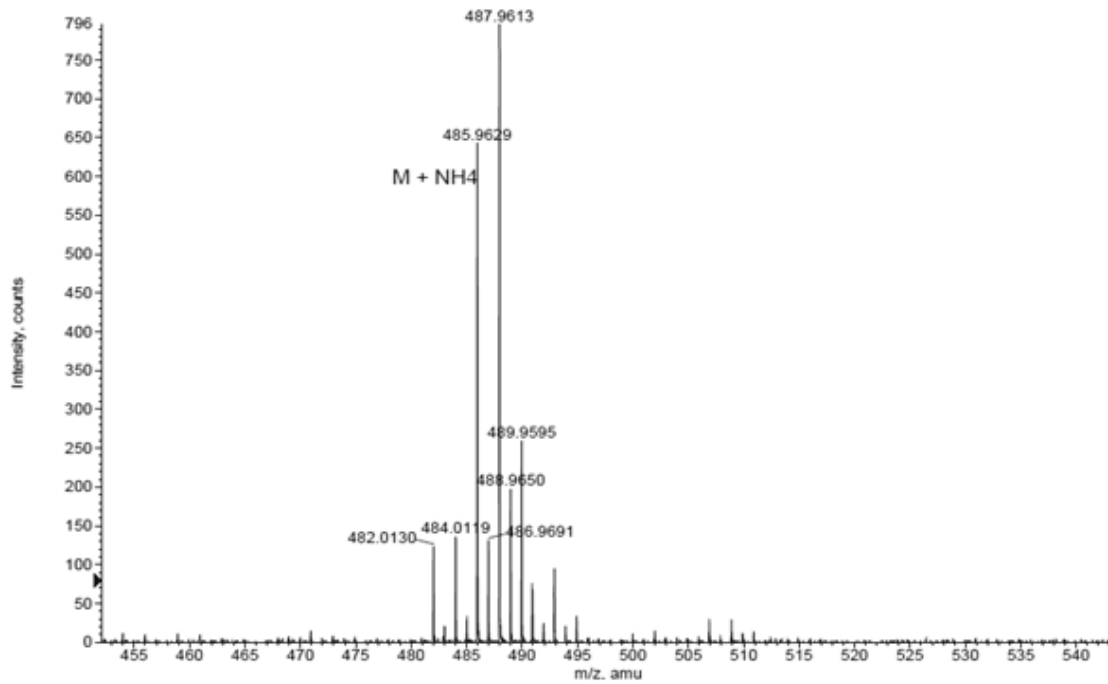
- Dimetil 5-bromo-7-(clorosulfonyl)-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato (89)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

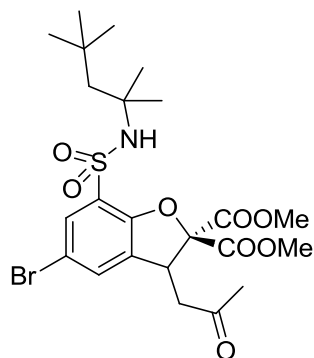
IR



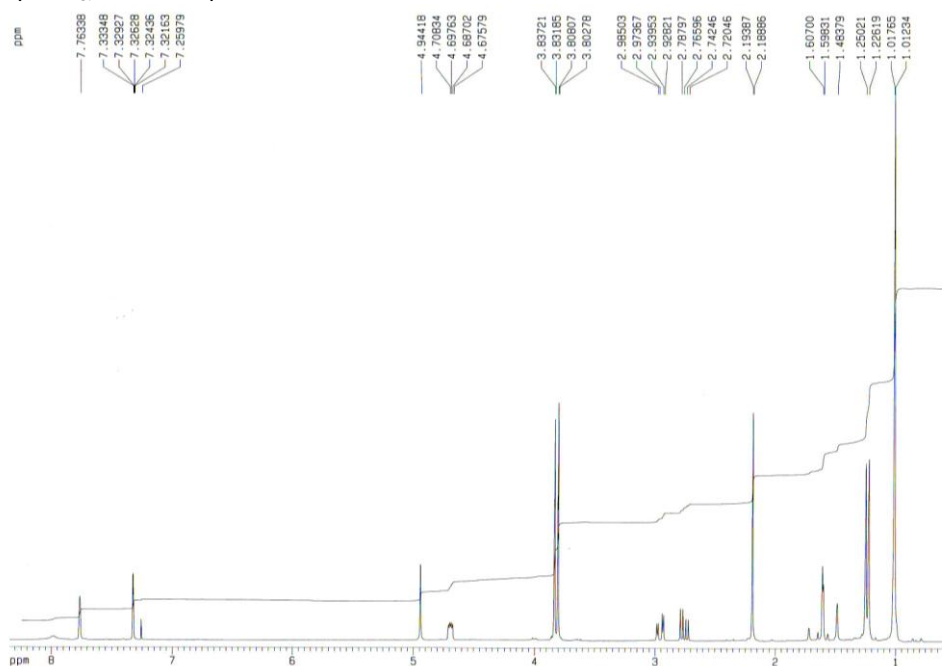
HRMS



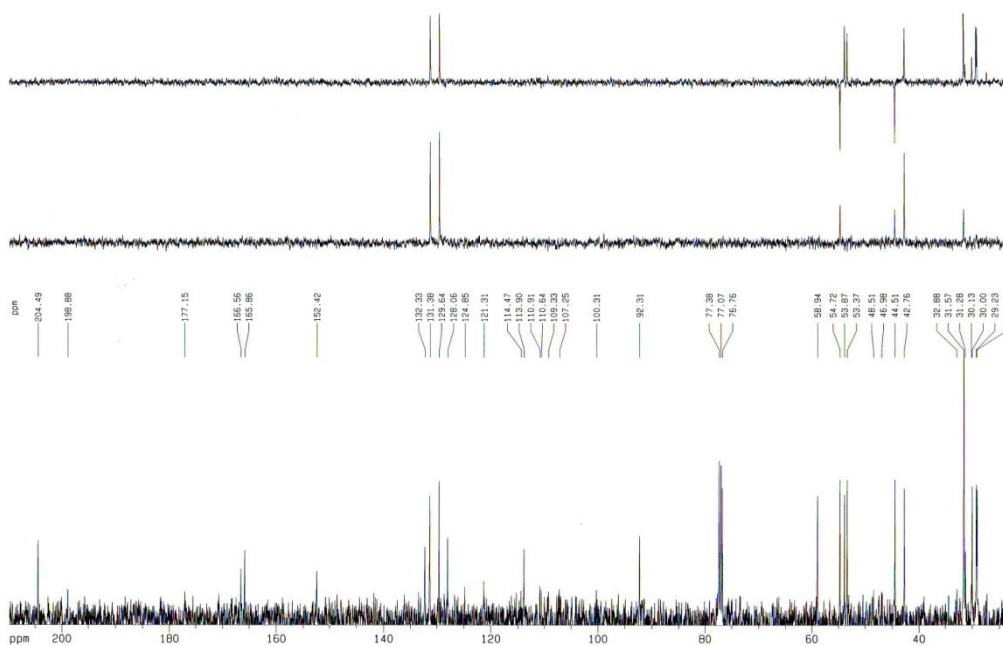
- Dimetil 5-bromo-3-(2-oxopropil)-7-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)benzofuran-2,2(3*H*)-dicarboxilato (90)



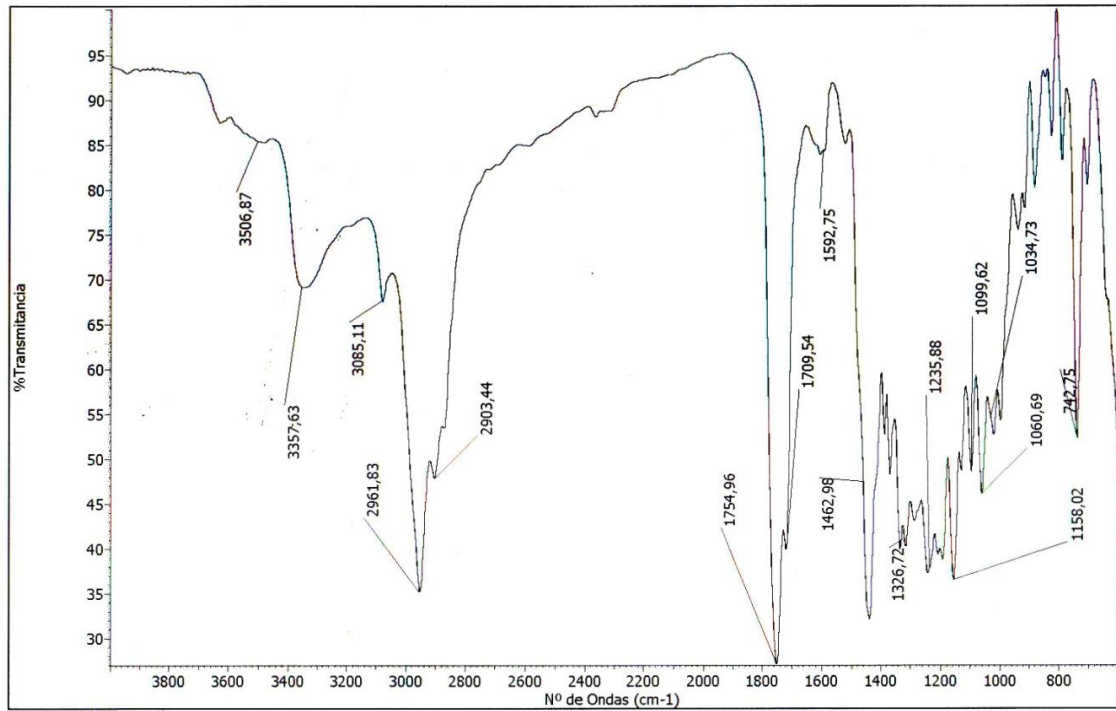
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



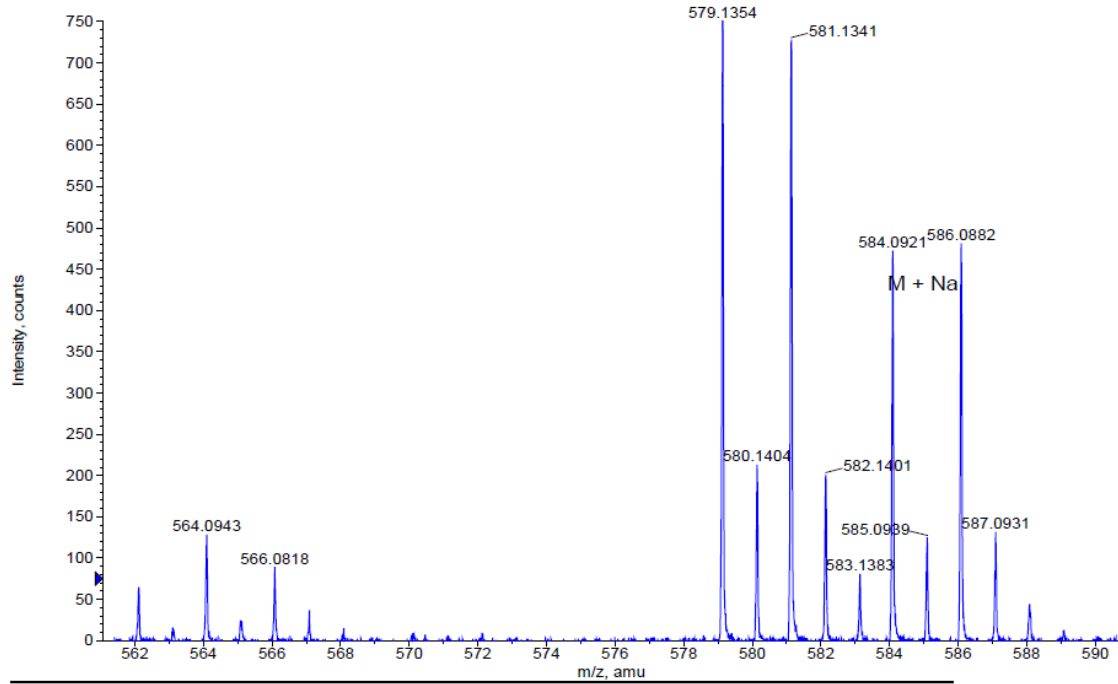
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



IR

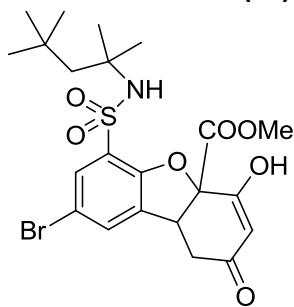


HRMS

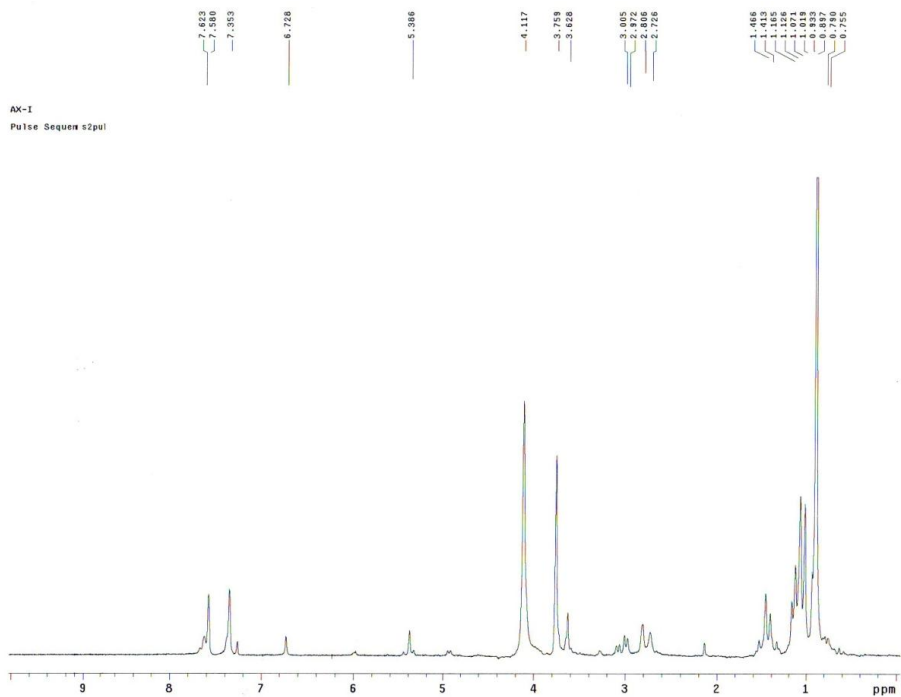


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₂₃ H ₃₂ N O ₈ Na S Br	584.092421	-0.321428	-0.550303	7.5

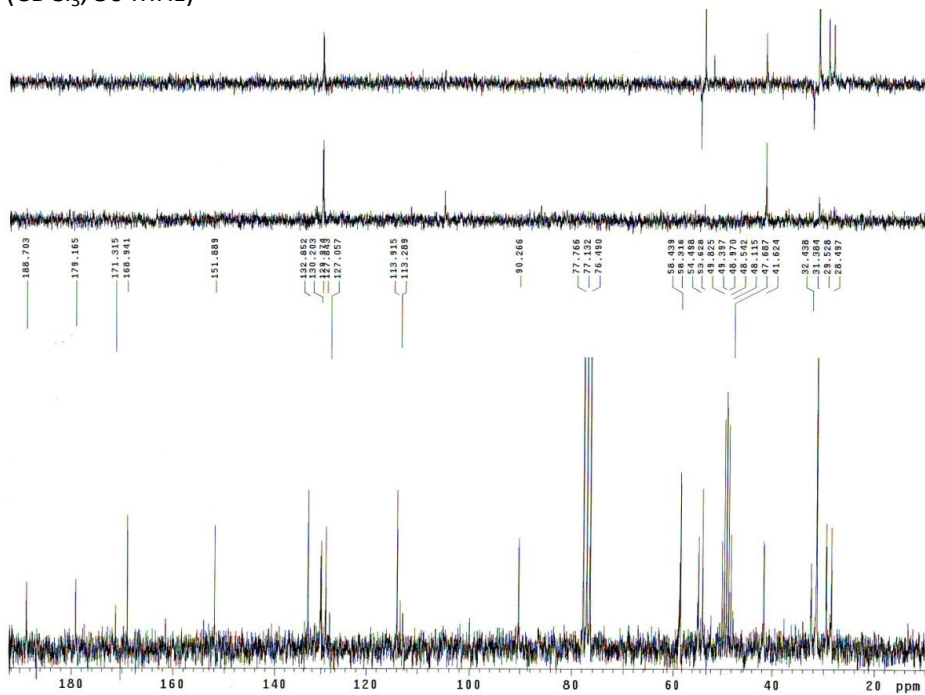
- 8-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxilato de metilo (93)



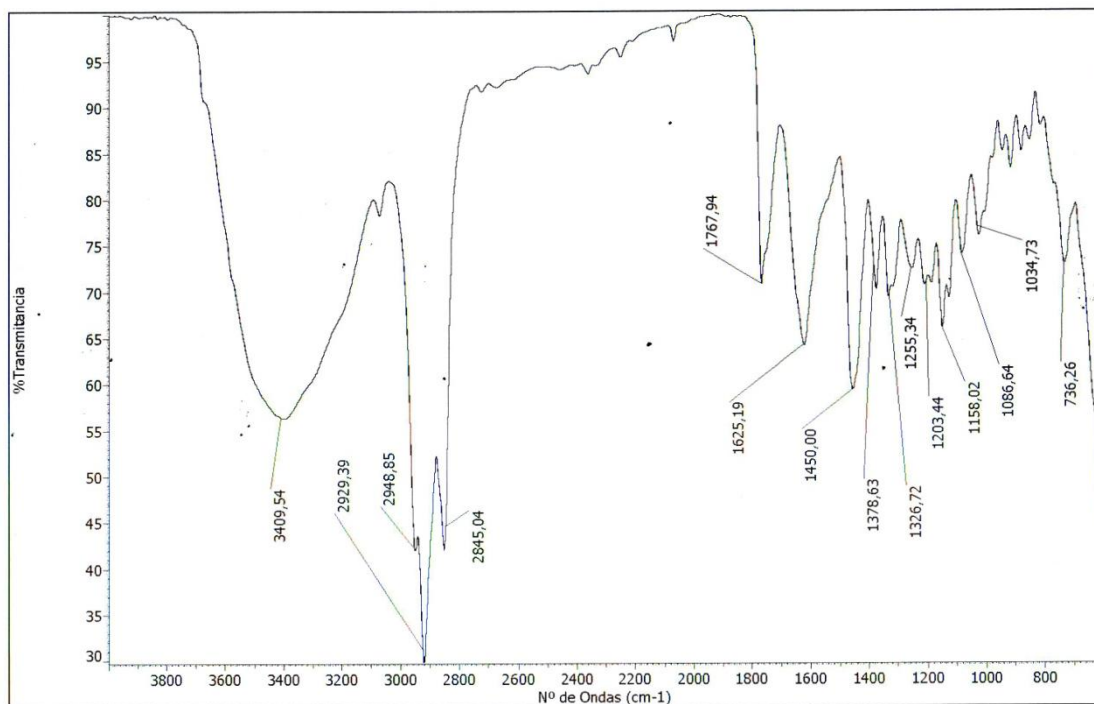
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



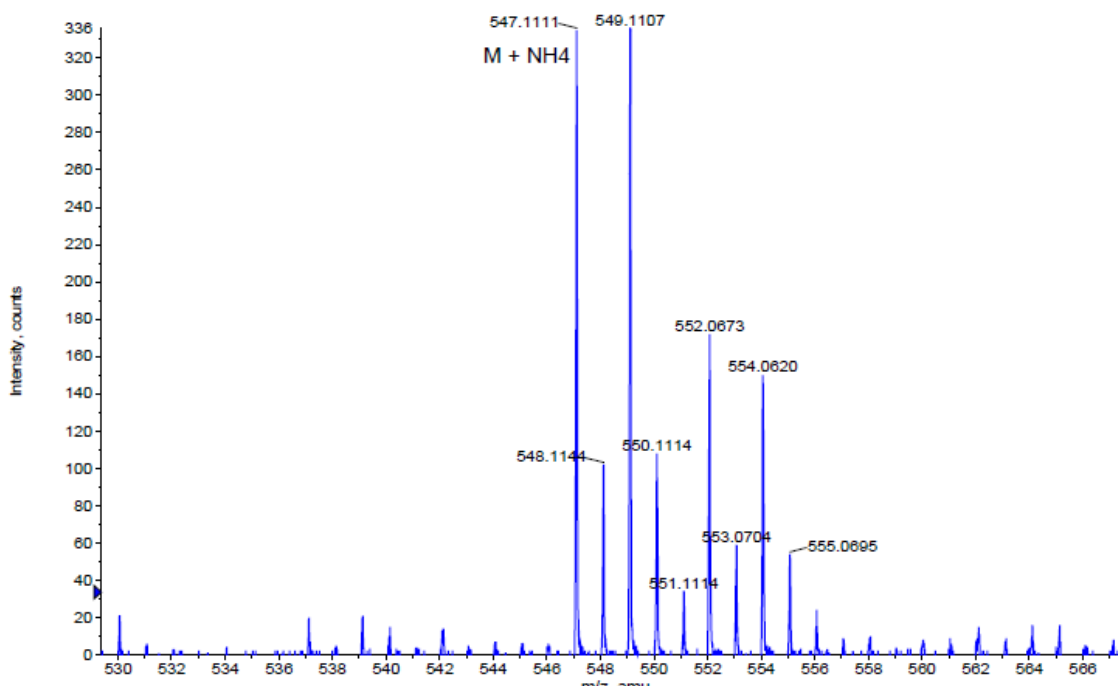
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

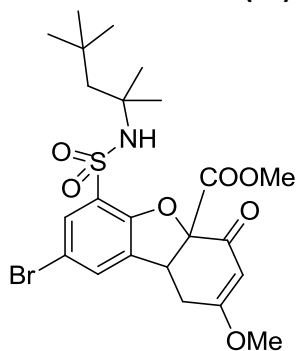


HRMS

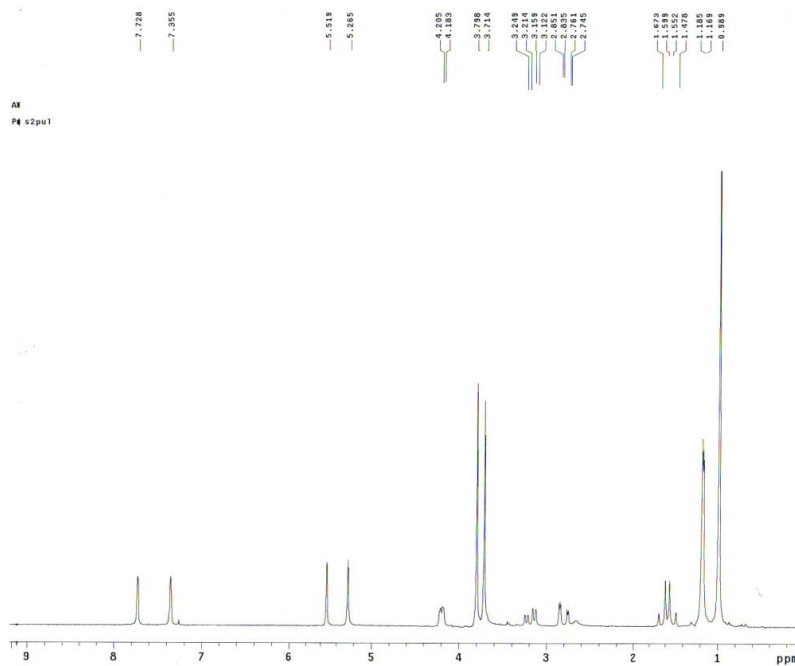


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C27 H22 N4 O4 S Cl	533.104481	0.118579	0.222431	18.5
C14 H30 N2 O15 S Cl	533.104995	-0.394765	-0.740501	0.5
C26 H26 O8 S Cl	533.103144	1.455891	2.730964	13.5
C30 H23 N2 O2 Na S Cl	533.106099	-1.498865	-2.811575	19.5
C17 H31 O13 Na S Cl	533.106612	-2.012209	-3.774507	1.5
C25 H23 N4 O4 Na S Cl	533.102076	2.523839	4.734224	15.5
C18 H27 N4 O9 Na S Cl	533.10795	-3.349521	-6.28304	6.5
C24 H27 O8 Na S Cl	533.100739	3.861151	7.242757	10.5
C32 H22 N2 O2 S Cl	533.108504	-3.904125	-7.323368	22.5
C19 H30 O13 S Cl	533.109017	-4.417469	-8.2863	4.5

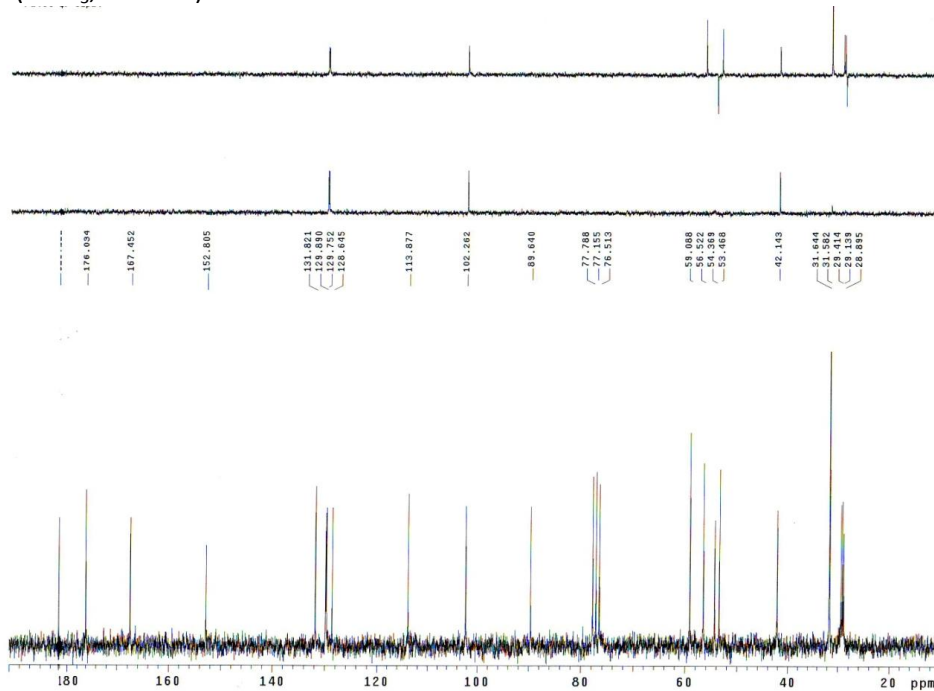
- Metil 8-bromo-2-metoxi-4-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxilato de metilo (91)



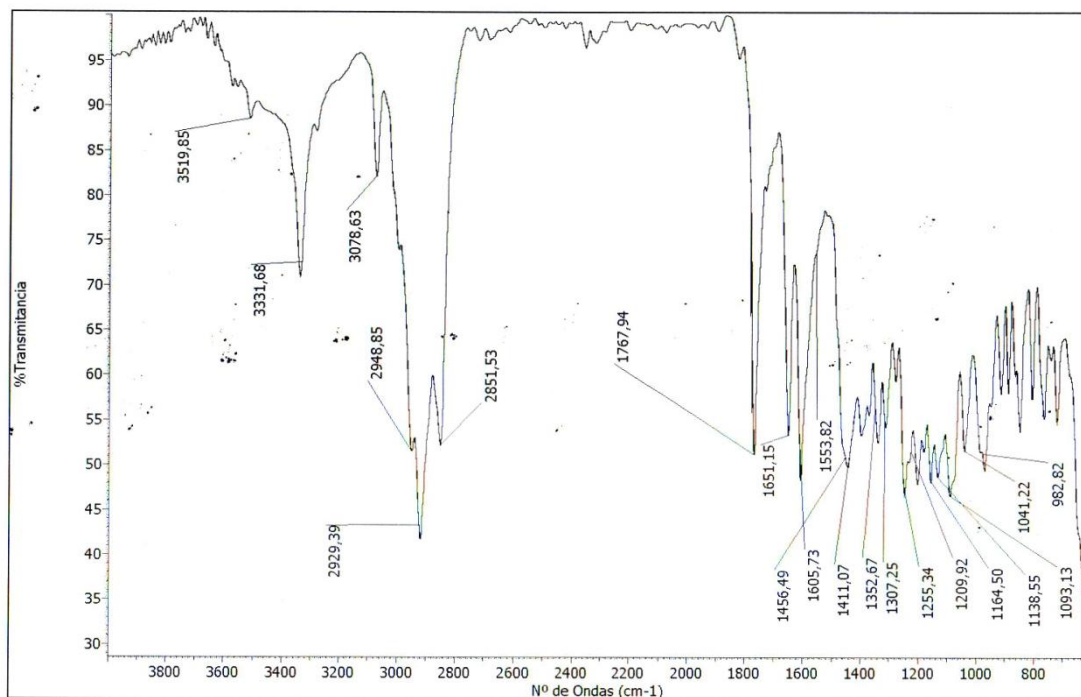
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



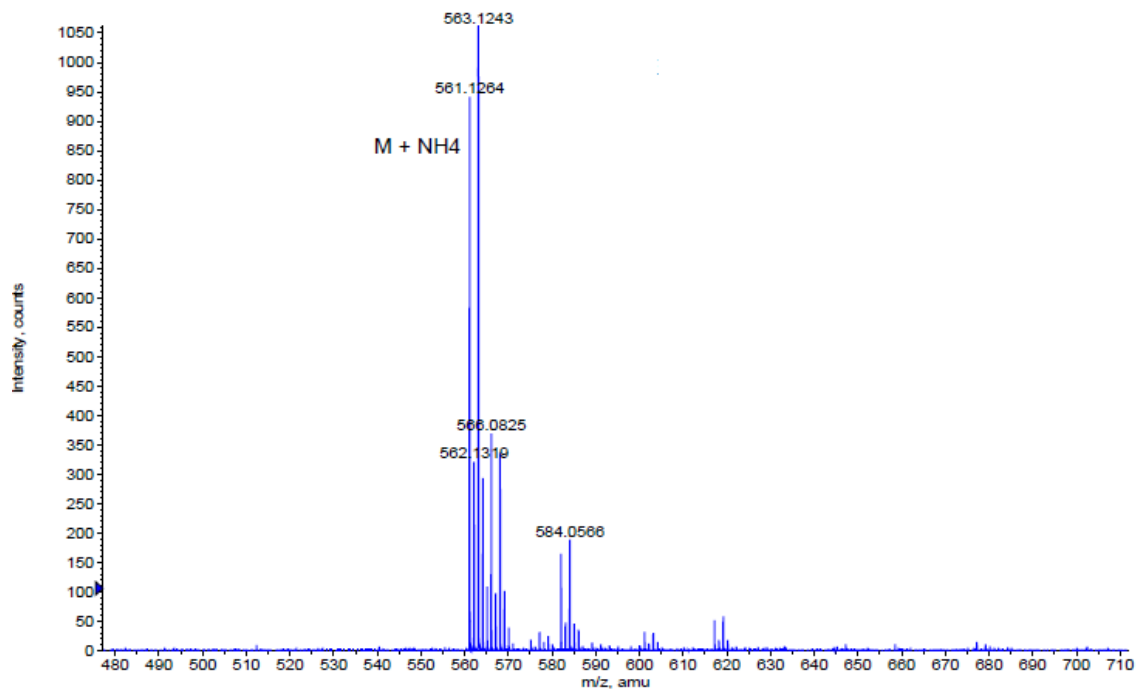
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

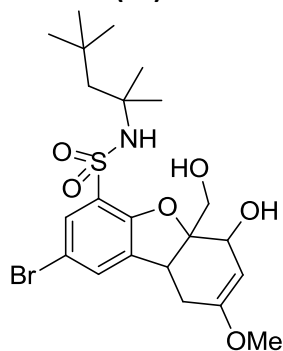


HRMS

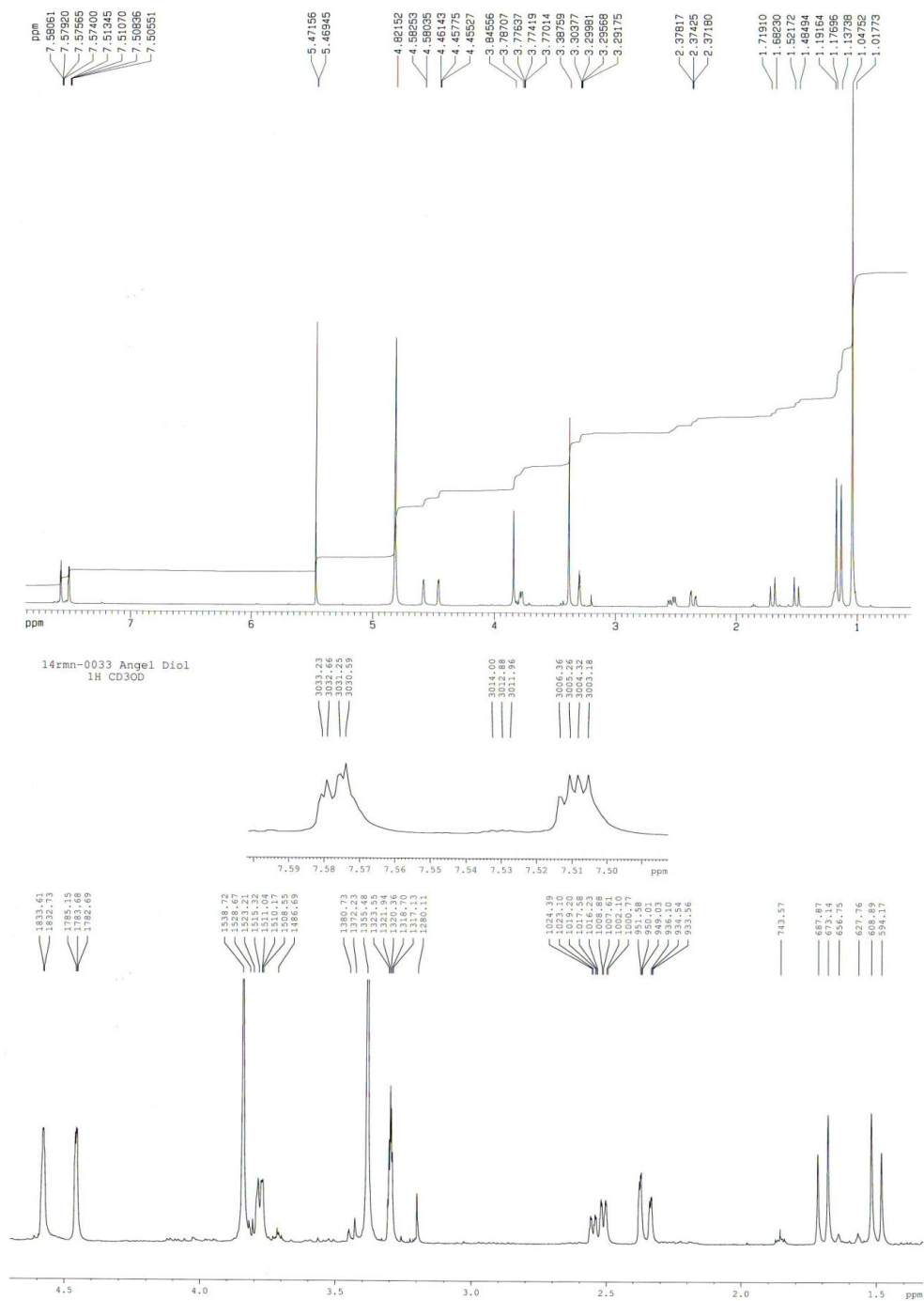


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C23 H34 N2 O7 S Br	561.126461	-0.061176	-0.109023	7.5
C26 H35 O5 Na S Br	561.128079	-1.67862	-2.991516	8.5
C35 H30 S Br	561.124611	1.78948	3.189082	20.5
C21 H35 N2 O7 Na S Br	561.124056	2.344084	4.177458	4.5
C27 H31 N4 O Na S Br	561.129416	-3.015932	-5.374777	13.5
C18 H34 N4 O9 S Br	561.122438	3.961528	7.05995	3.5
C28 H34 O5 S Br	561.130484	-4.08388	-7.277997	11.5
C33 H31 Na S Br	561.122205	4.19474	7.475563	17.5
C29 H30 N4 O S Br	561.131821	-5.421192	-9.661258	16.5

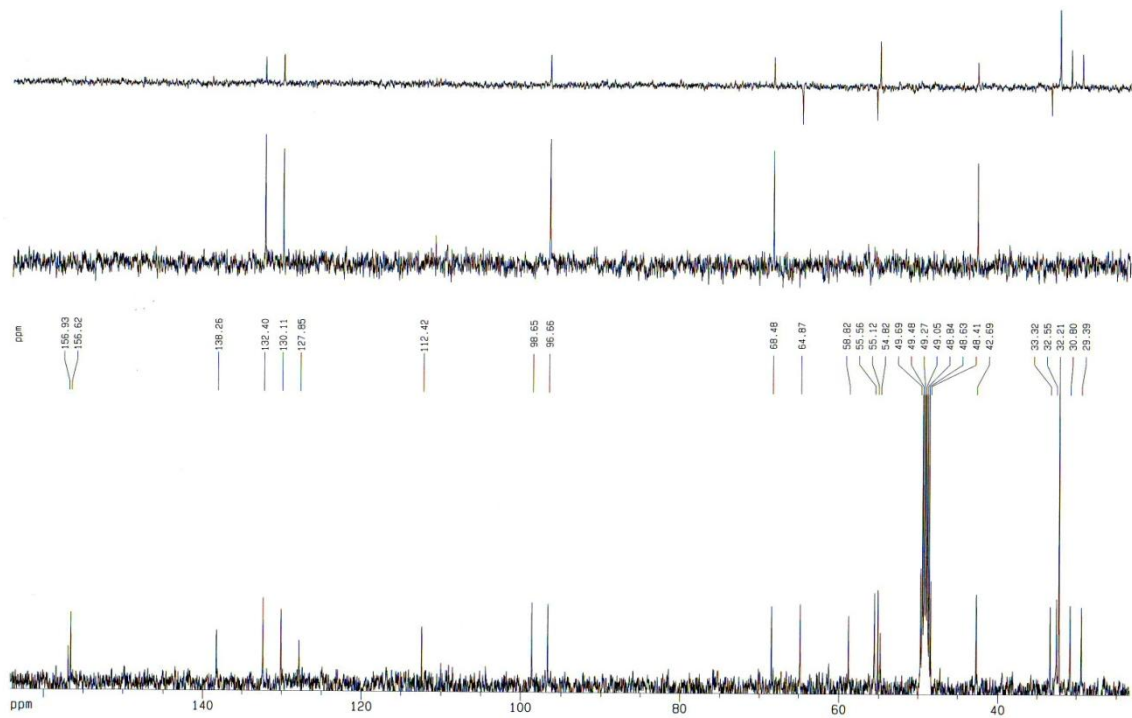
- **2-Bromo-6-hidroxi-5a-(hidroximetil)-8-metoxi-N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-5a,6,9,9a-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4-sulfonamida (92)**



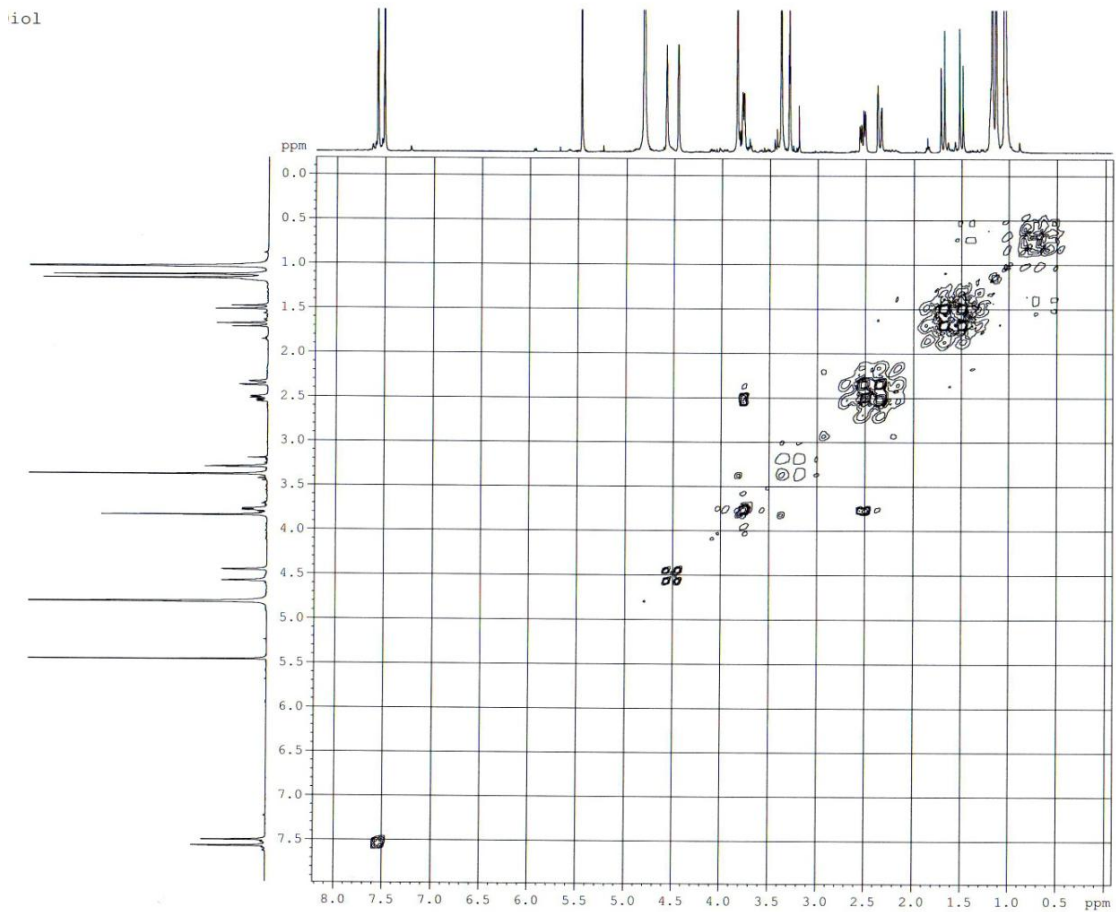
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz)



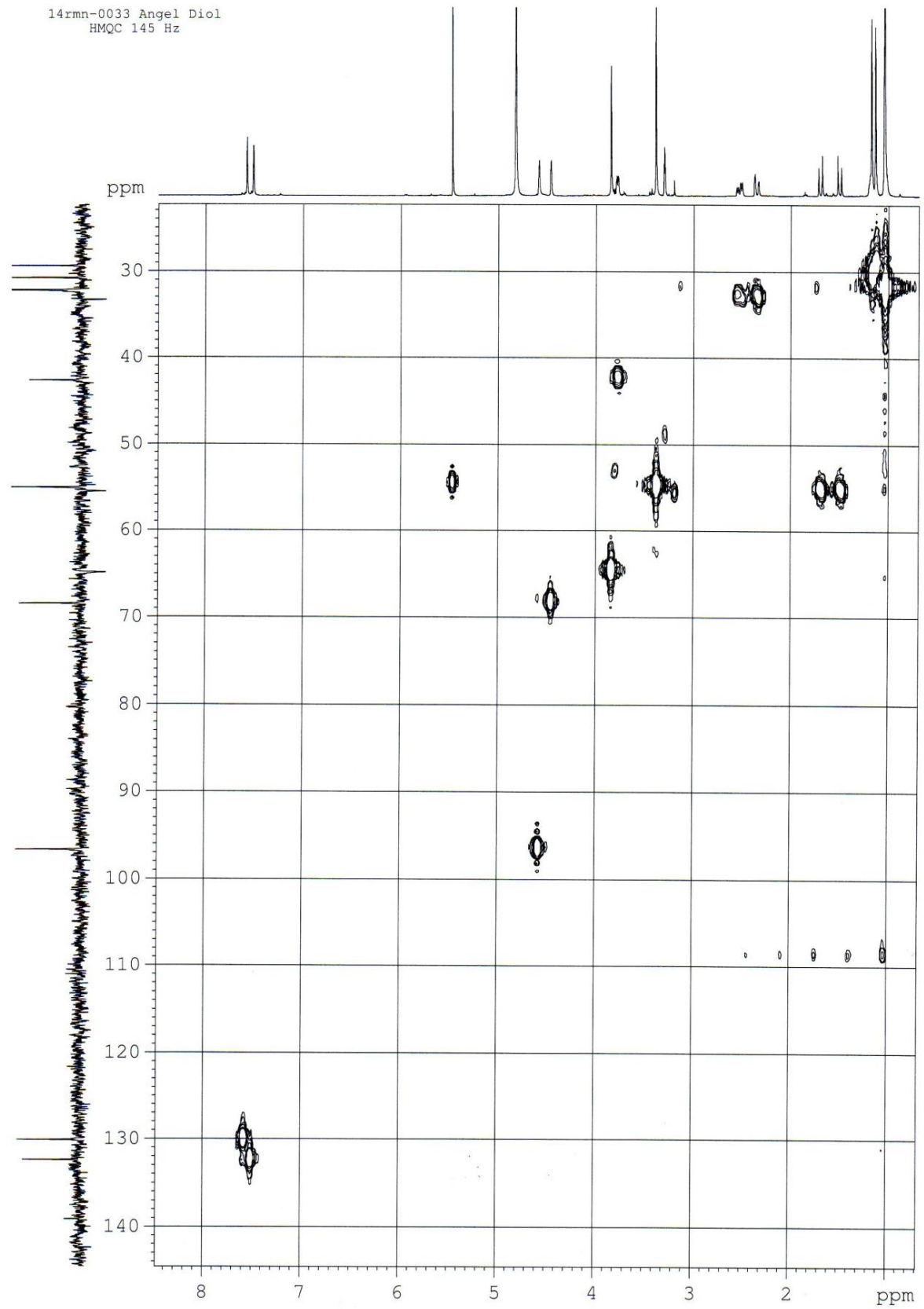
RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz)



COSY

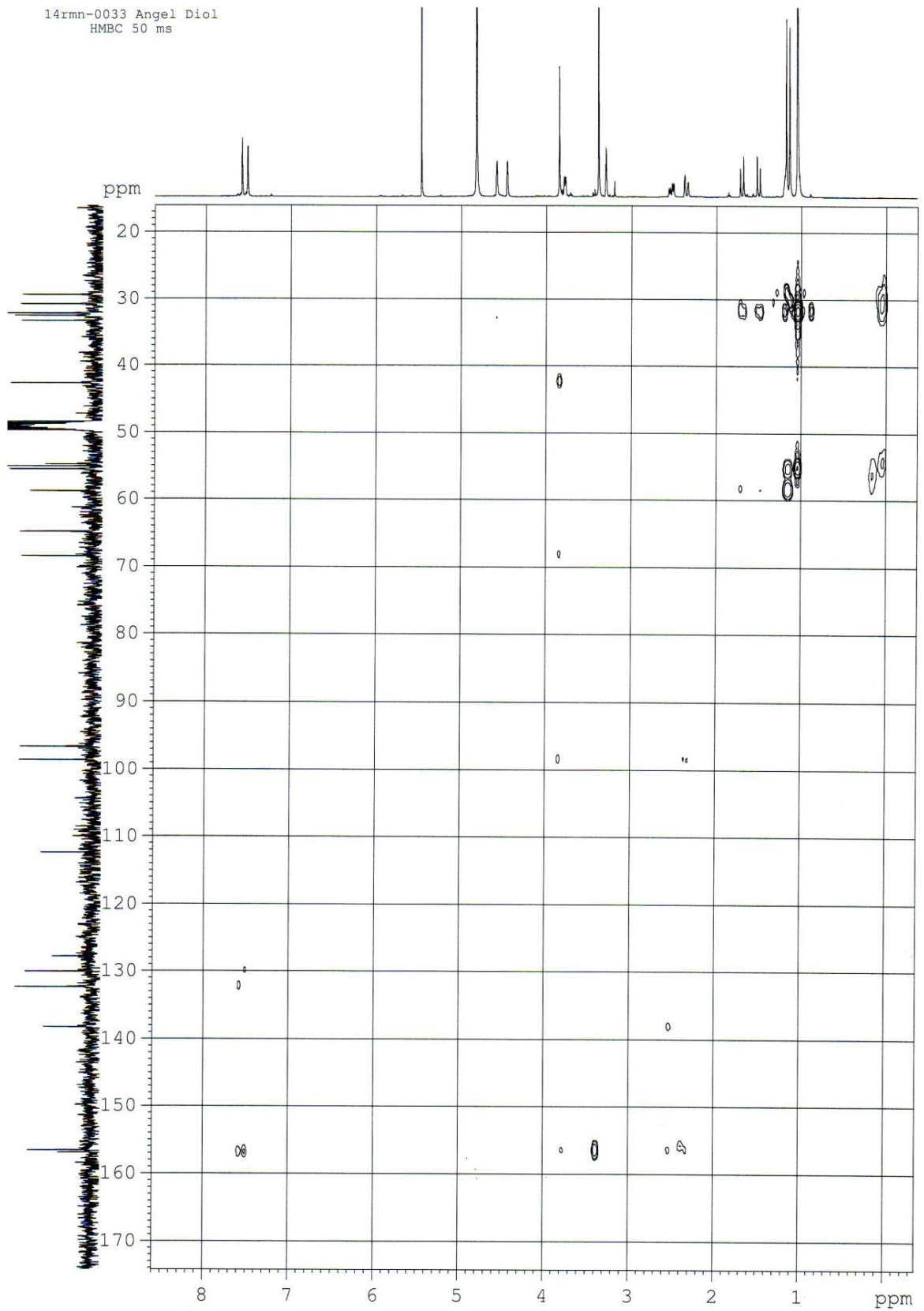


HMQC



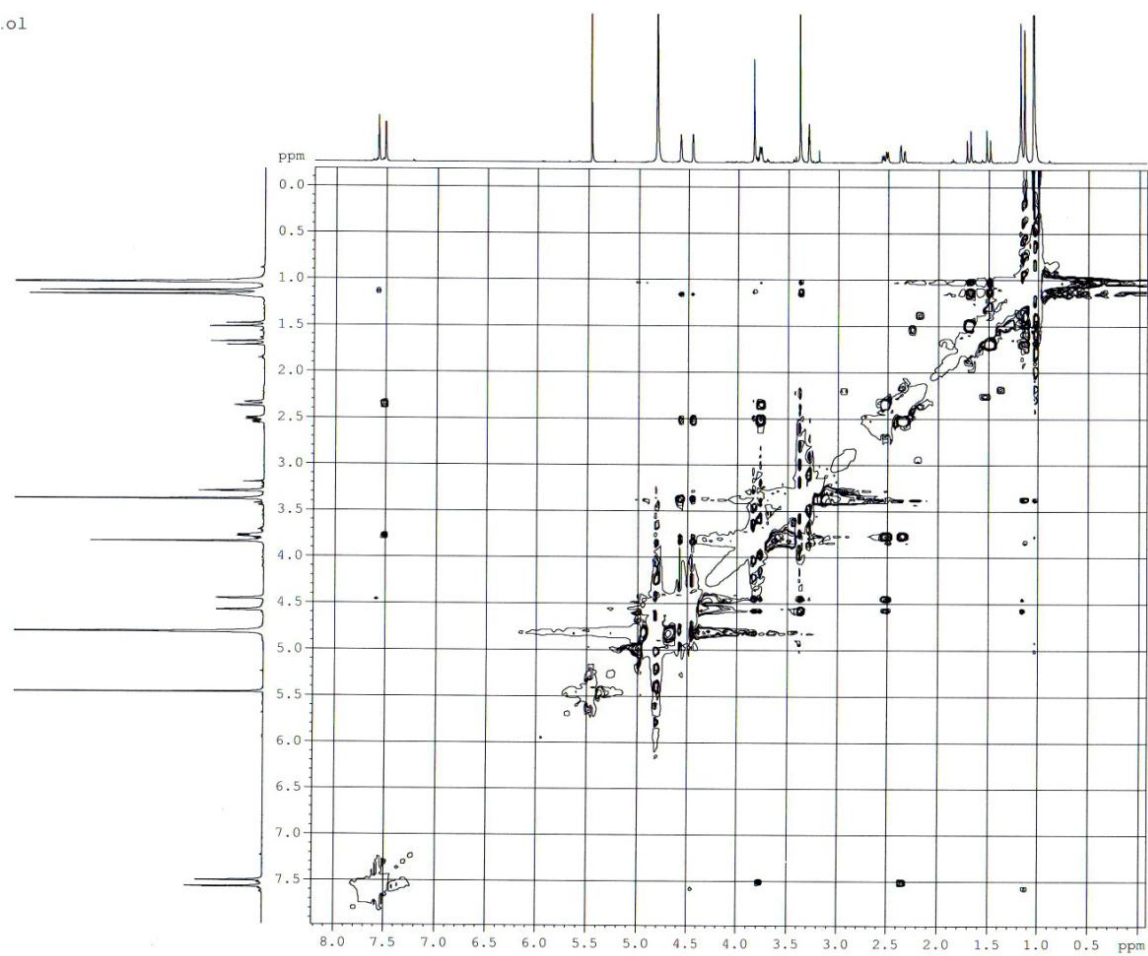
HMBC

14rnm-0033 Angel Diol
HMBC 50 ms

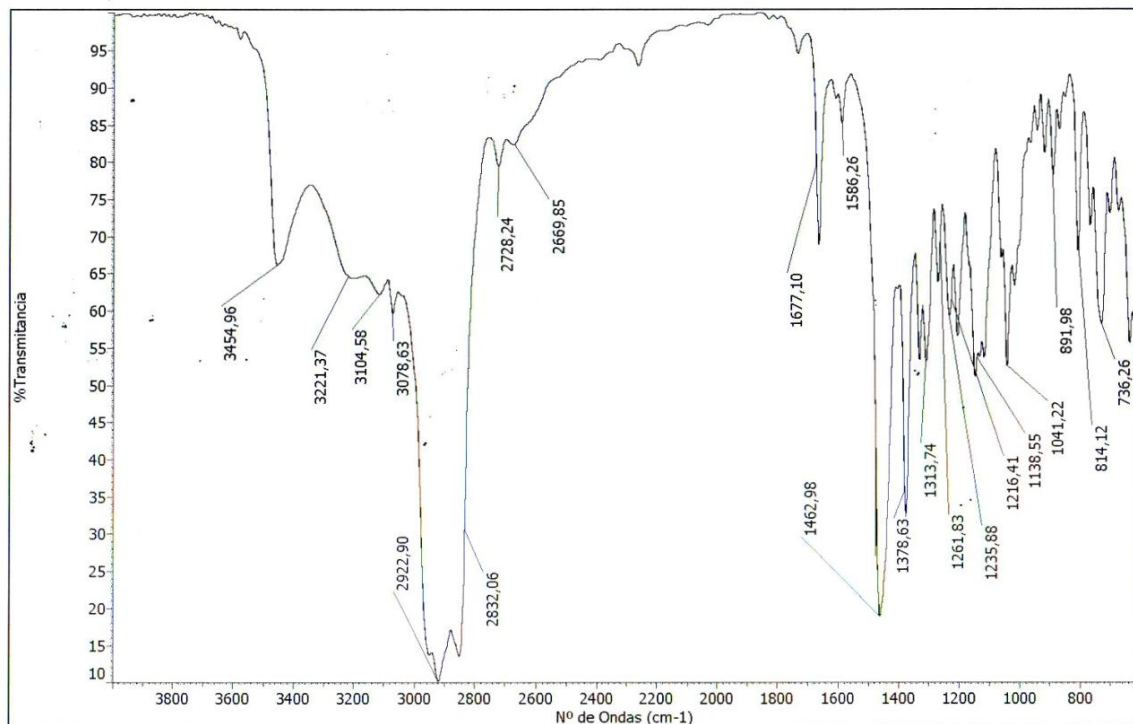


ROESY

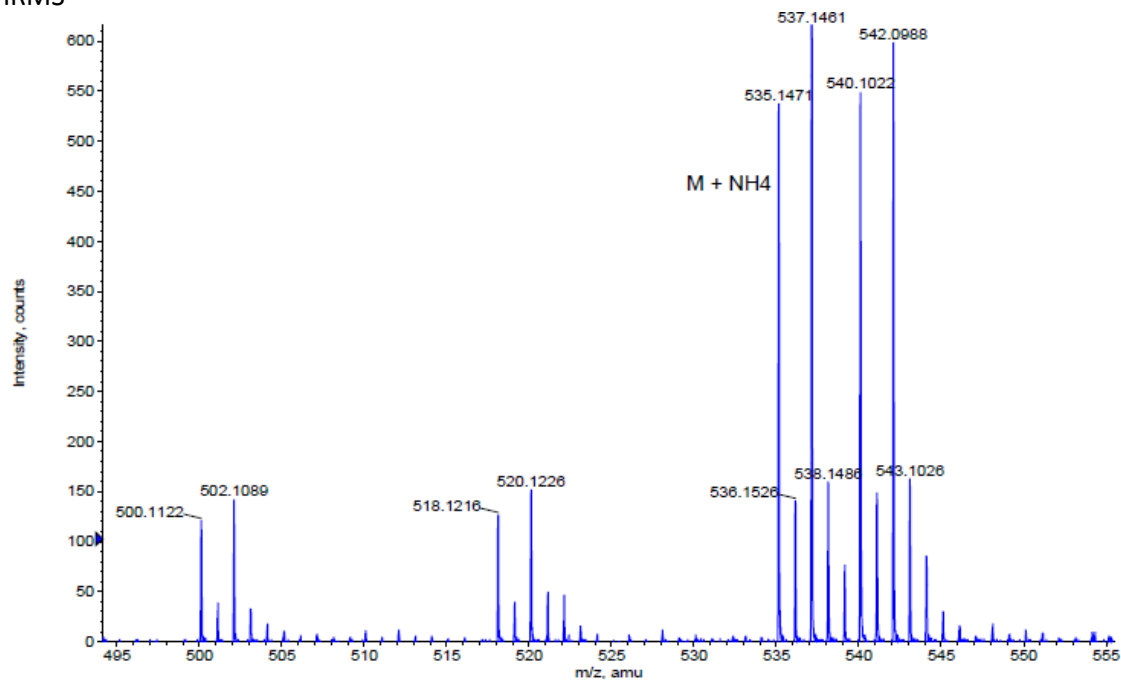
.o1



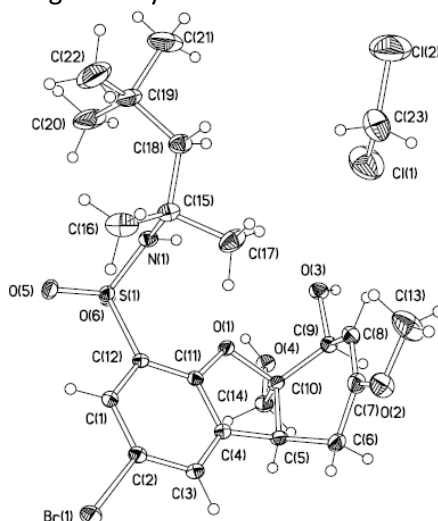
IR



HRMS

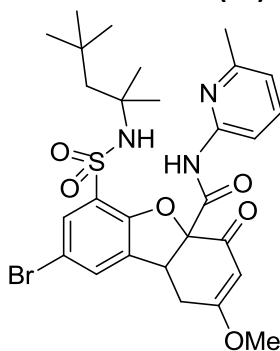


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C22 H36 N2 O6 S Br	535.147197	-0.096616	-0.180541	5.5
C25 H37 O4 Na S Br	535.148814	-1.71406	-3.202967	6.5
C20 H37 N2 O6 Na S Br	535.144791	2.308644	4.314032	2.5
C26 H33 N4 Na S Br	535.150151	-3.051372	-5.701925	11.5
C17 H36 N4 O8 S Br	535.143174	3.926088	7.336458	1.5
C27 H36 O4 S Br	535.151219	-4.11932	-7.697539	9.5

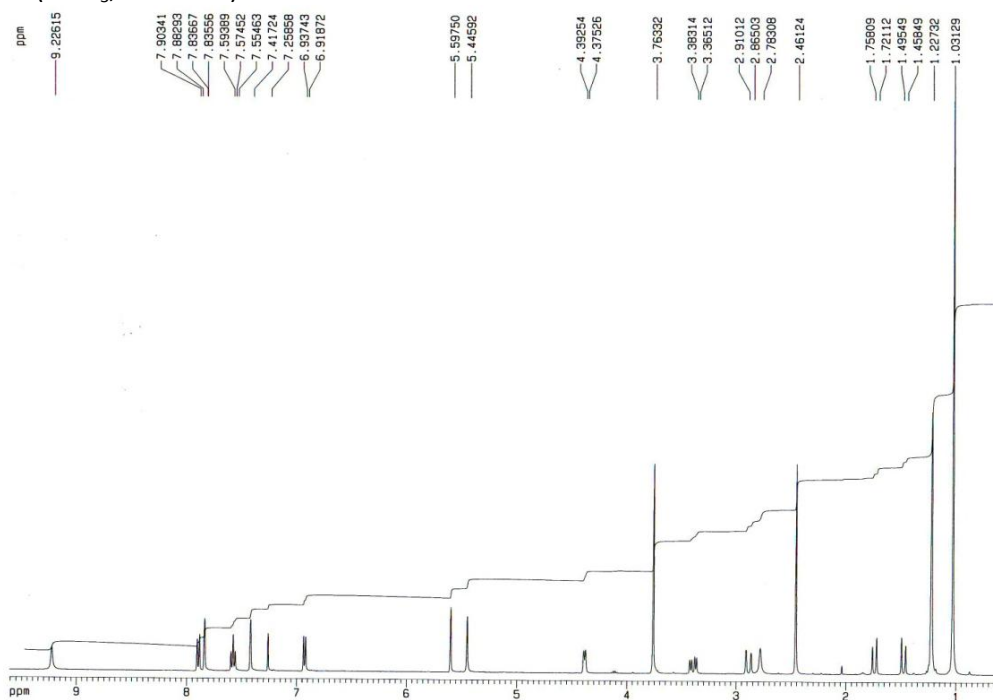
Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **92**

Fórmula molecular	$C_{22}H_{32}BrNO_6S, CH_2Cl_2$
Peso molecular	603,38
Temperatura	298 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda	$a = 9,7902 (6) \text{ \AA}$ $\alpha = 77,203 (4)^\circ$ $b = 11,9074 (7) \text{ \AA}$ $\beta = 73,176 (4)^\circ$ $c = 13,2668 (7) \text{ \AA}$ $\gamma = 71,420 (4)^\circ$
Volumen	1338,92 (14) Å ³
Z; Densidad calculada	2; 1,443 mg/m ³
Coefficiente de absorción	4,800 mm ⁻¹
F(000)	624
Tamaño del cristal	0,25 x 0,20 x 0,15 mm
Rango de θ	3,96 – 66,78 °
Índices h, k, l	$-11 \leq h \leq 11, -14 \leq k \leq 13, -11 \leq l \leq 15$
Reflexiones recogidas/observadas	7816/4245 $R_{int} = 0,0433$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	4245/0/331
Bondad de ajuste en F^2	1,056
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0743, \omega R_2 = 0,2204$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0852, \omega R_2 = 0,2331$
Mayor diferencia pico y agujero	1,019 y -0,737

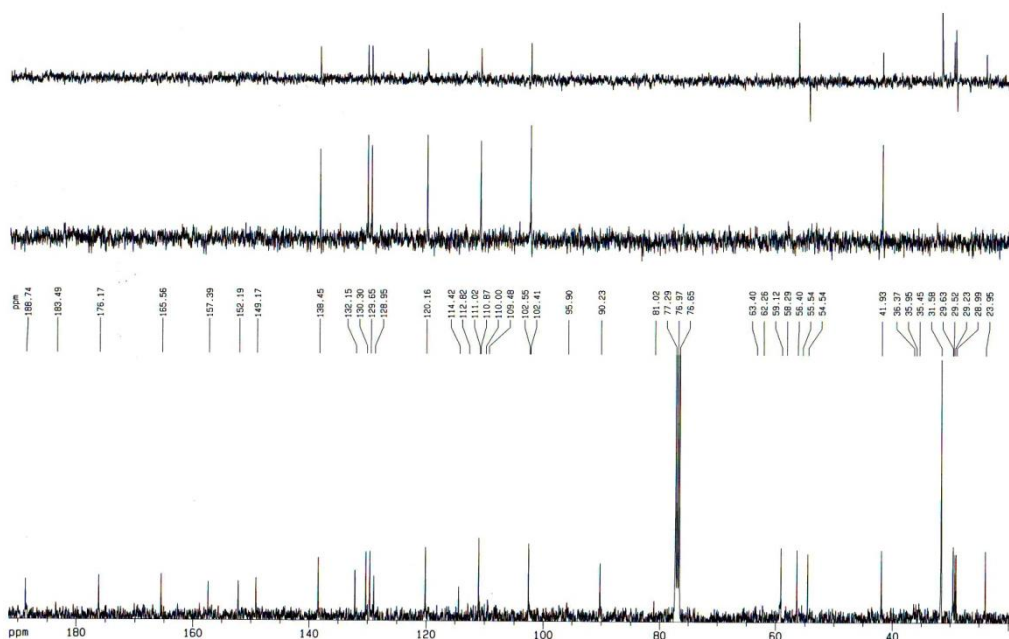
- 8-Bromo-2-metoxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (94)



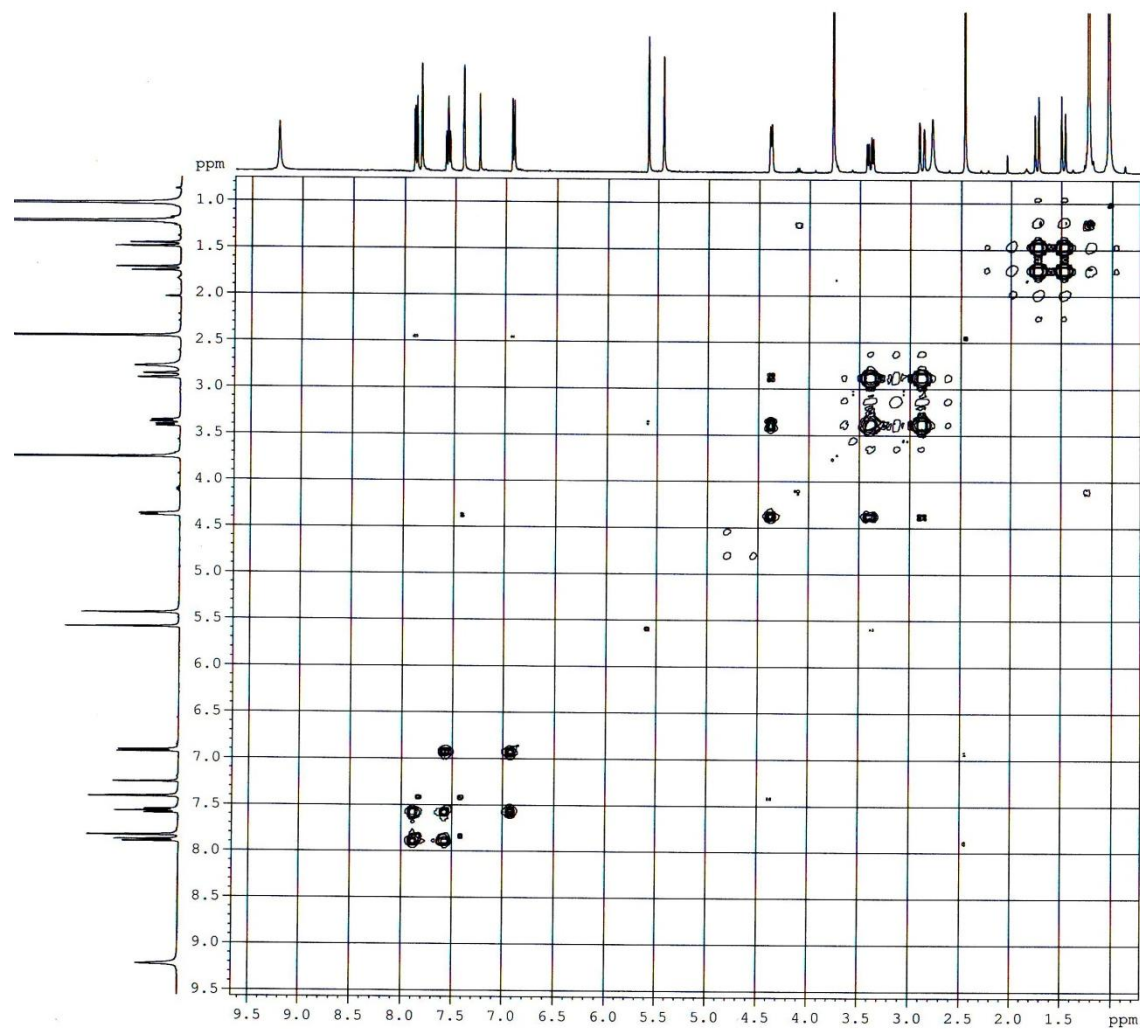
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



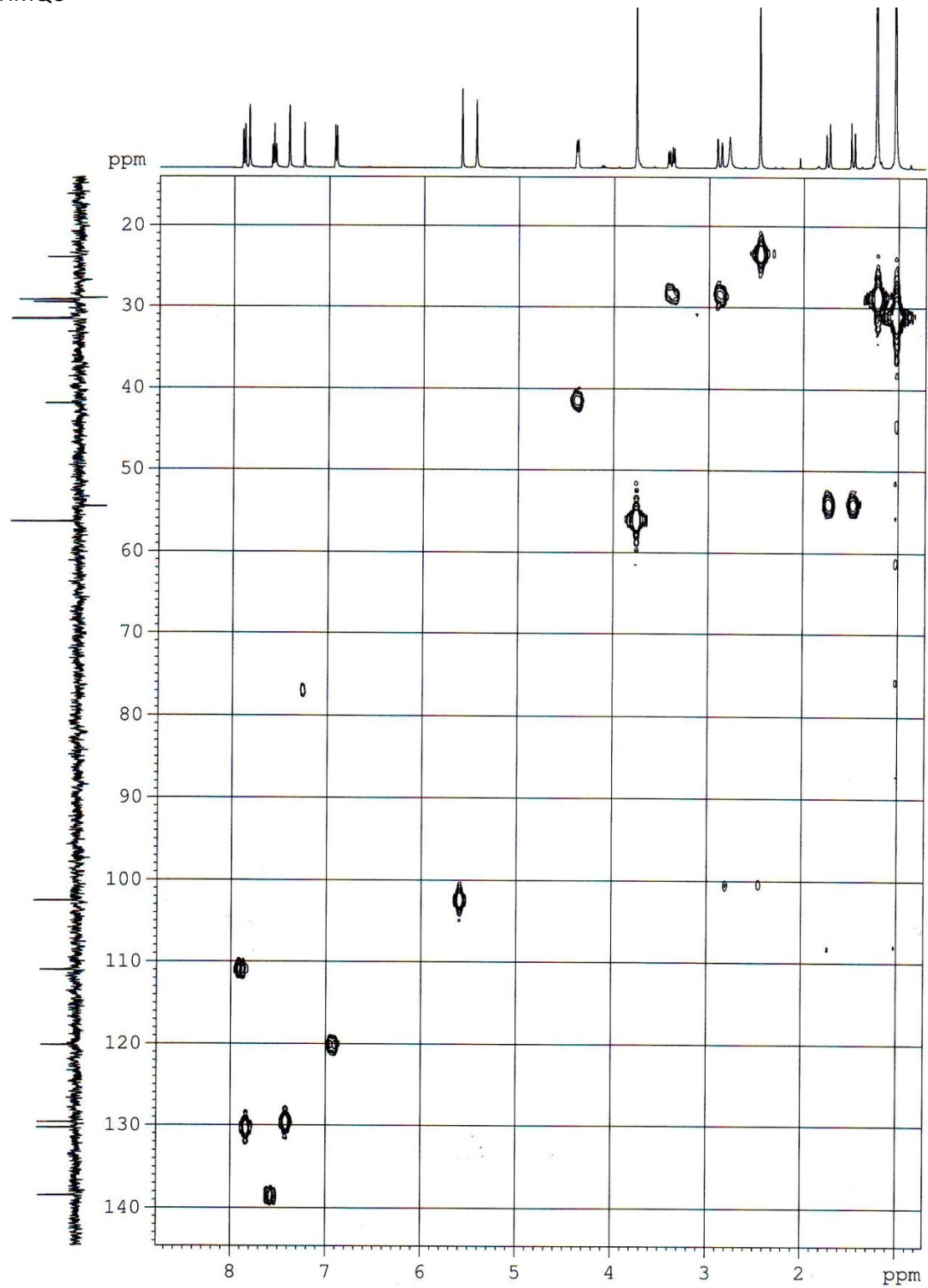
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



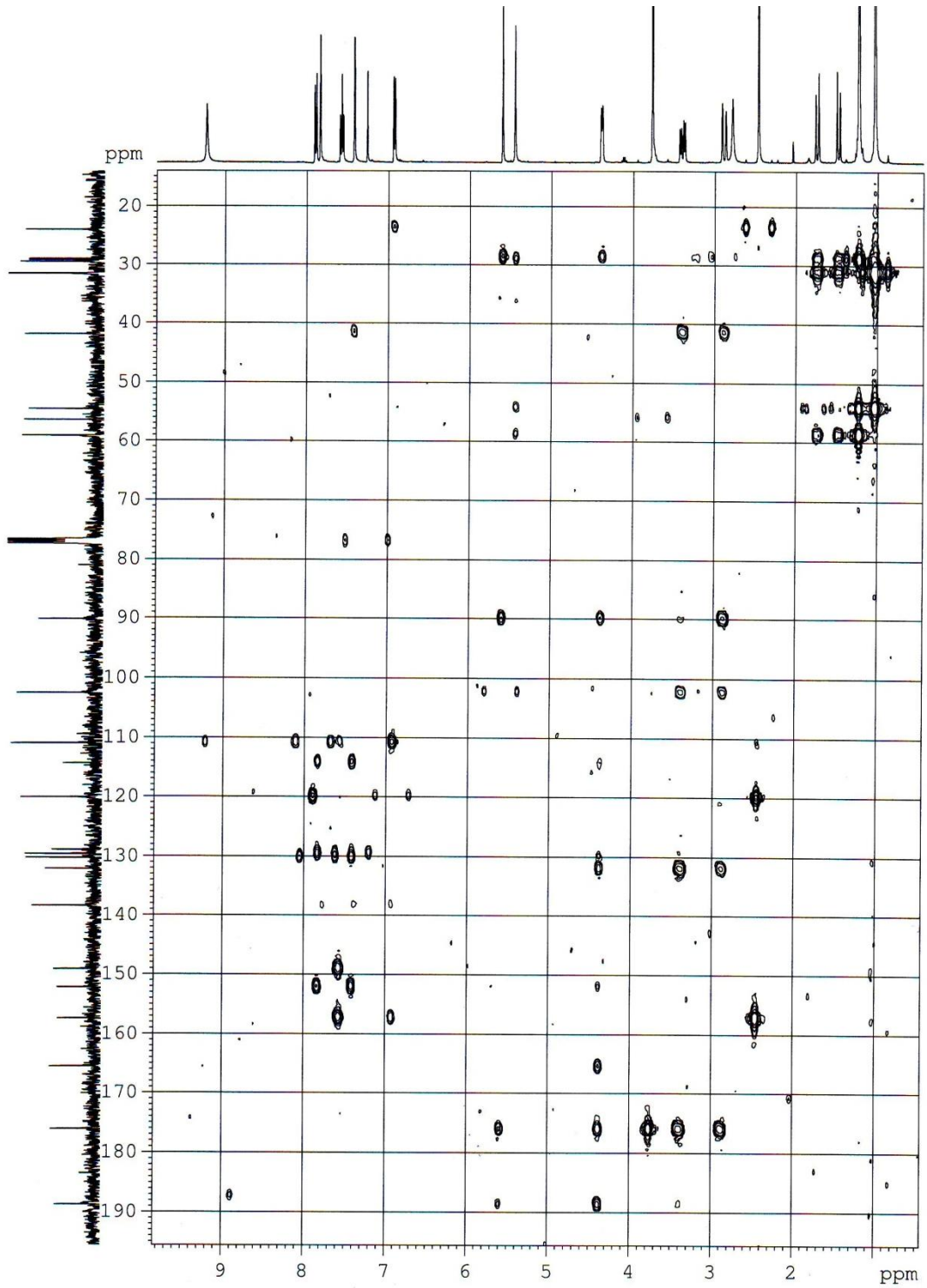
COSY



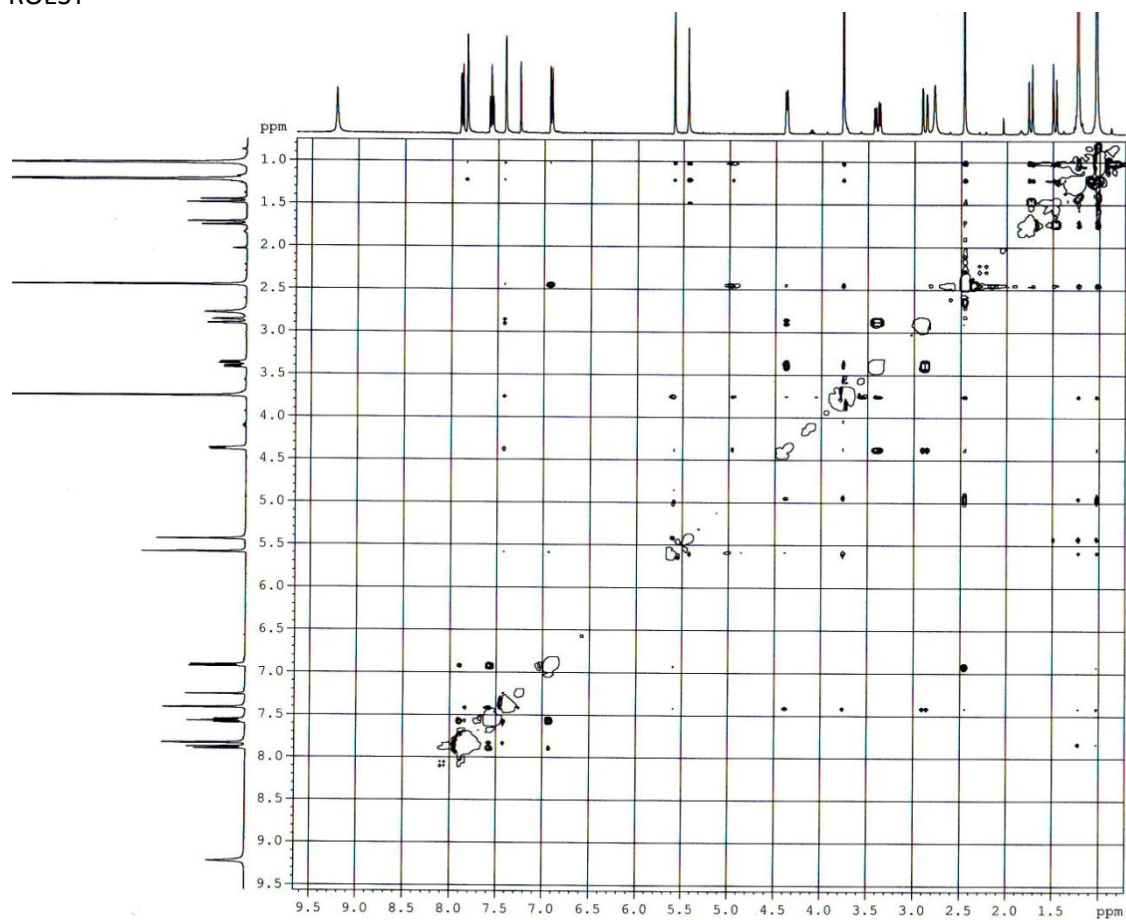
HMQC



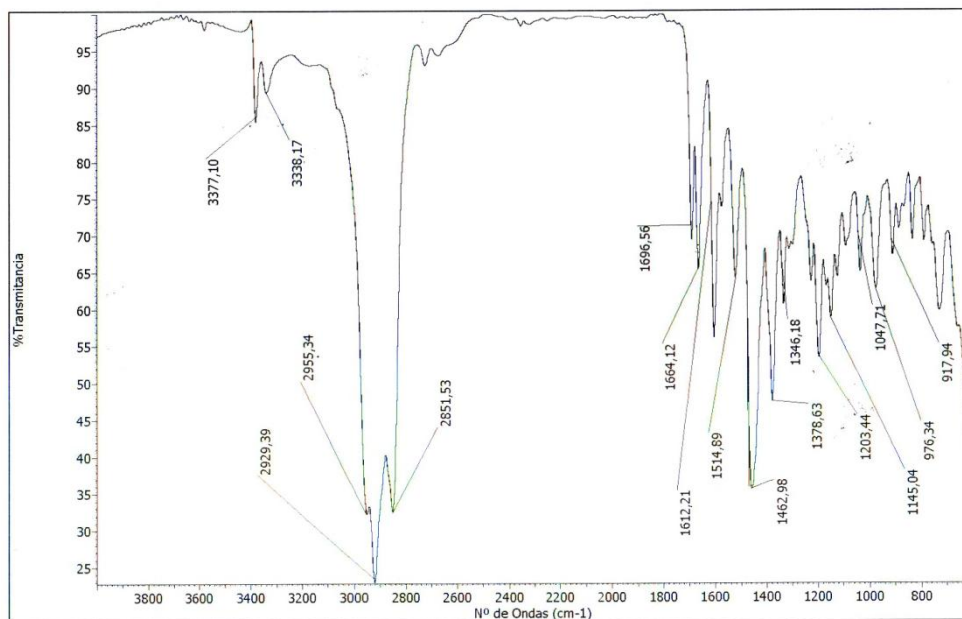
HMBC



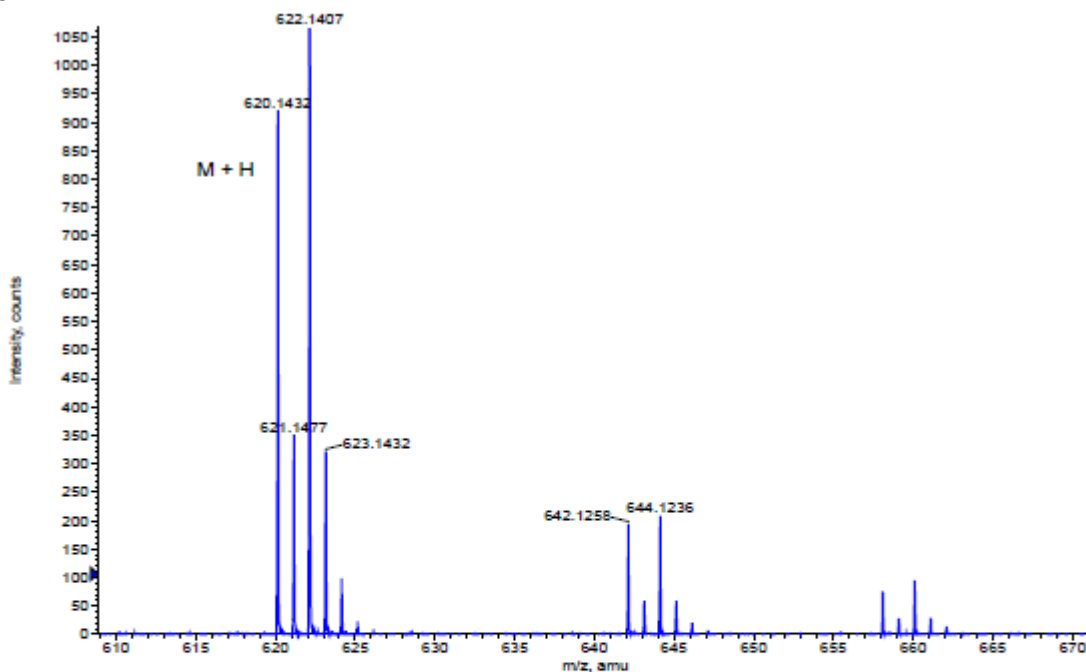
ROESY



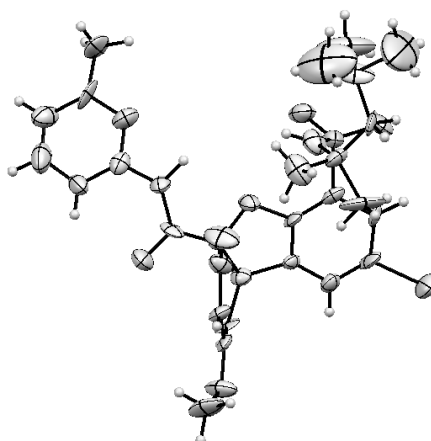
IR



HRMS

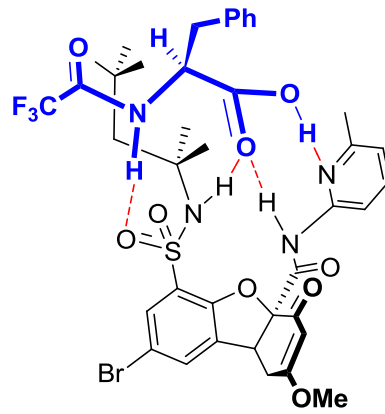
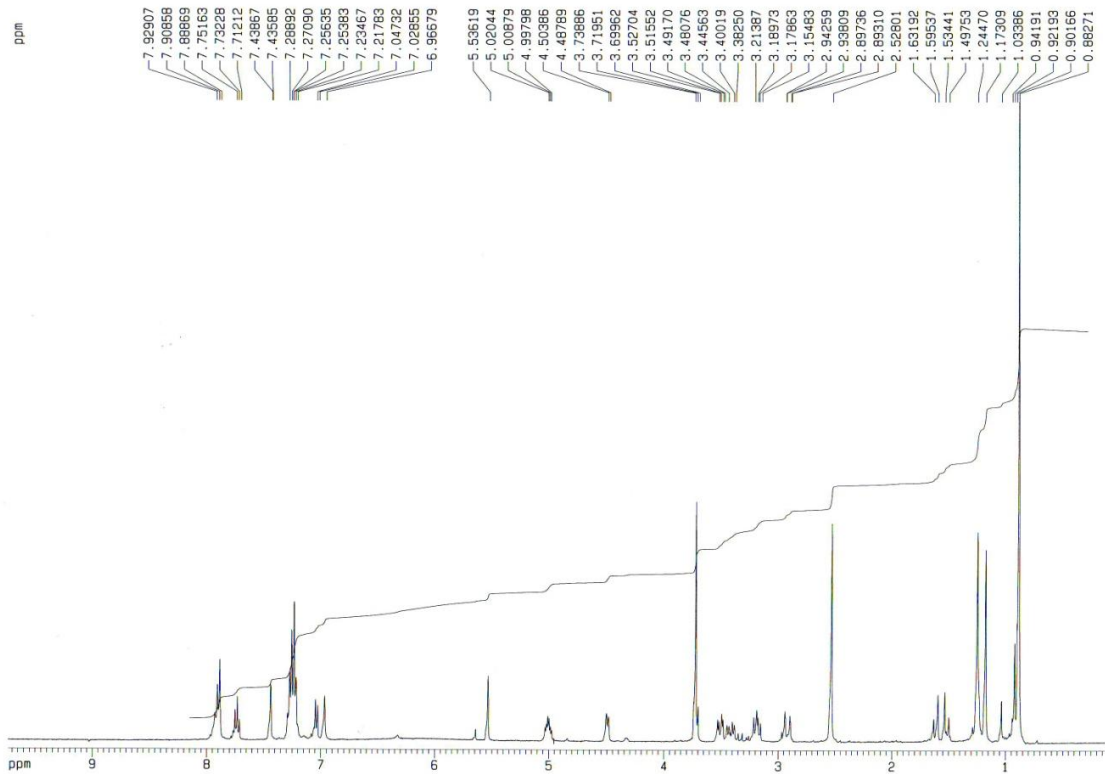


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C28 H35 N3 O6 S Br	620.142446	0.754416	1.216518	12.5
C31 H36 N O4 Na S Br	620.144063	-0.863028	-1.391658	13.5
C16 H39 N5 O13 S Br	620.144296	-1.09624	-1.767719	-0.5
C32 H32 N5 Na S Br	620.1454	-2.20034	-3.548113	18.5
C19 H40 N3 O11 Na S Br	620.145914	-2.713684	-4.375895	0.5
C26 H36 N3 O6 Na S Br	620.14004	3.159676	5.09507	9.5
C33 H35 N O4 S Br	620.146468	-3.268288	-5.27021	16.5
C34 H31 N5 S Br	620.147806	-4.6056	-7.426665	21.5
C23 H35 N5 O8 S Br	620.138423	4.77712	7.703246	8.5
C21 H39 N3 O11 S Br	620.148319	-5.118944	-8.254447	3.5
C22 H39 N O12 S Br	620.137086	6.114432	9.859701	3.5

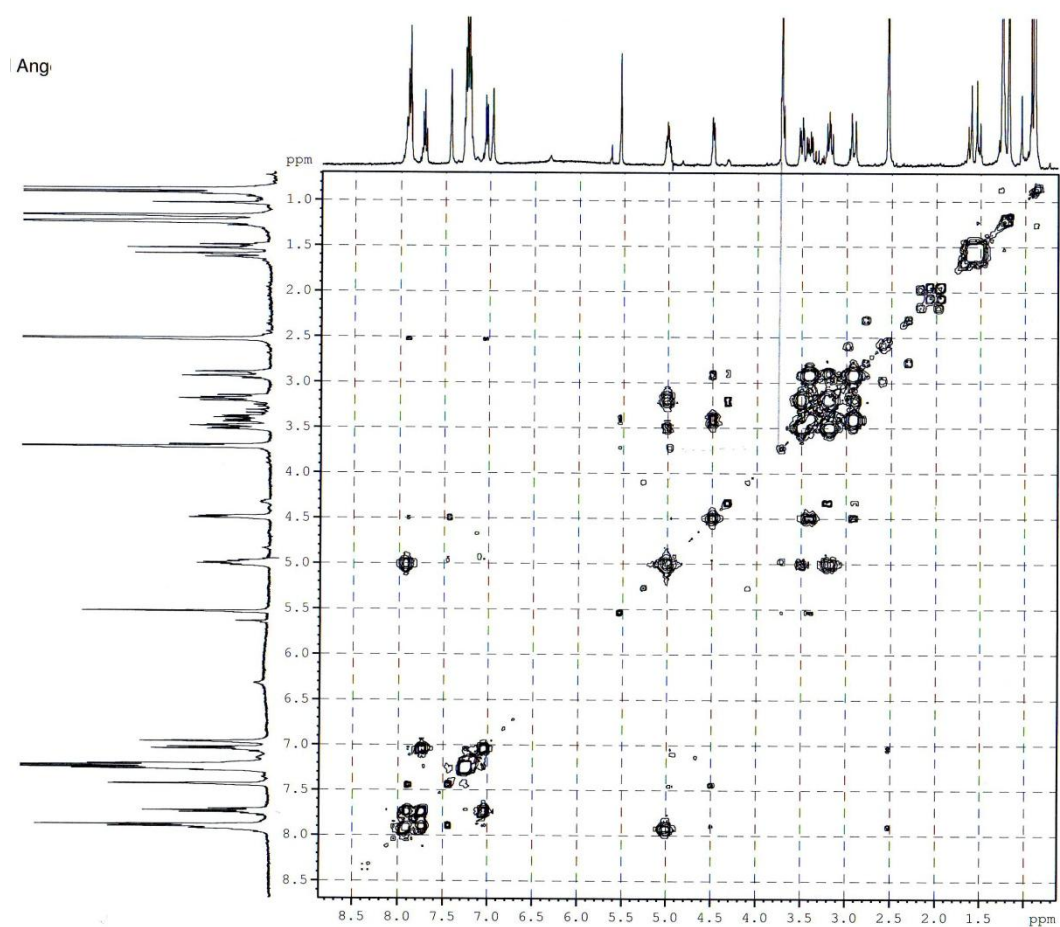
Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **94**

Fórmula molecular	$C_{28}H_{34}BrN_3O_6S$
Peso molecular	620,54
Temperatura	298 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, Pc
Dimensiones de la celda	$a = 8,3521(3)$ Å $\alpha = 90,0^\circ$ $b = 14,3086(6)$ Å $\beta = 97,573(2)^\circ$ $c = 23,7793(7)$ Å $\gamma = 90,0^\circ$
Volumen	2817,00(18) Å ³
Z; Densidad calculada	3; 1,461 mg/m ³
Coefficiente de absorción	3,074 mm ⁻¹
F(000)	1284
Tamaño del cristal	-
Rango de θ	3,09 – 67,28 °
Índices h, k, l	$-8 \leq h \leq 9, -16 \leq k \leq 16, -28 \leq l \leq 25$
Reflexiones recogidas/observadas	16276/6485 $R_{int} = 0,0380$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	6485/3/711
Bondad de ajuste en F^2	1,176
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0485, \omega R_2 = 0,1466$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0623, \omega R_2 = 0,1526$
Mayor diferencia pico y agujero	0,470 y -0,439

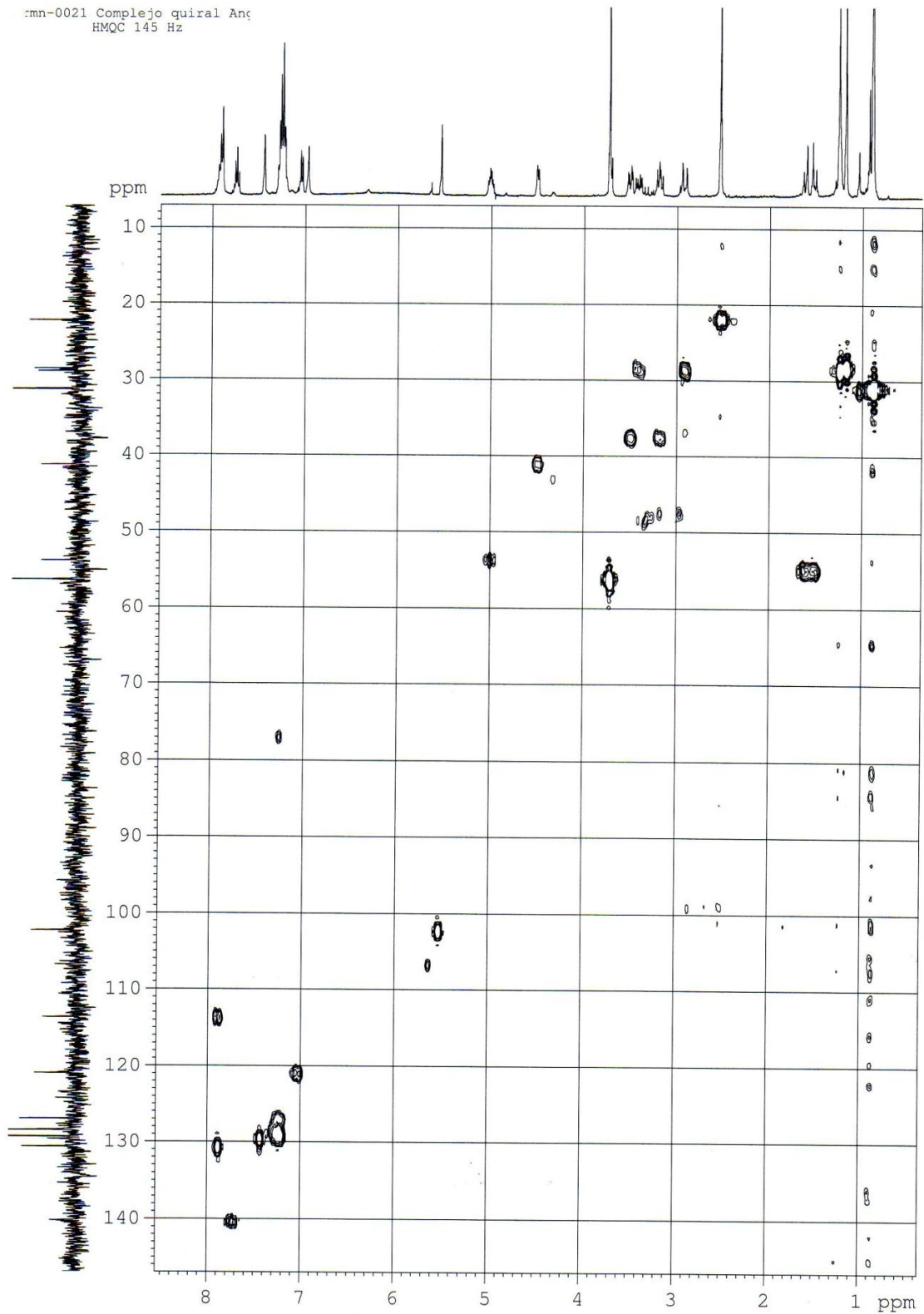
- Complejo quiral fuerte

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

COSY

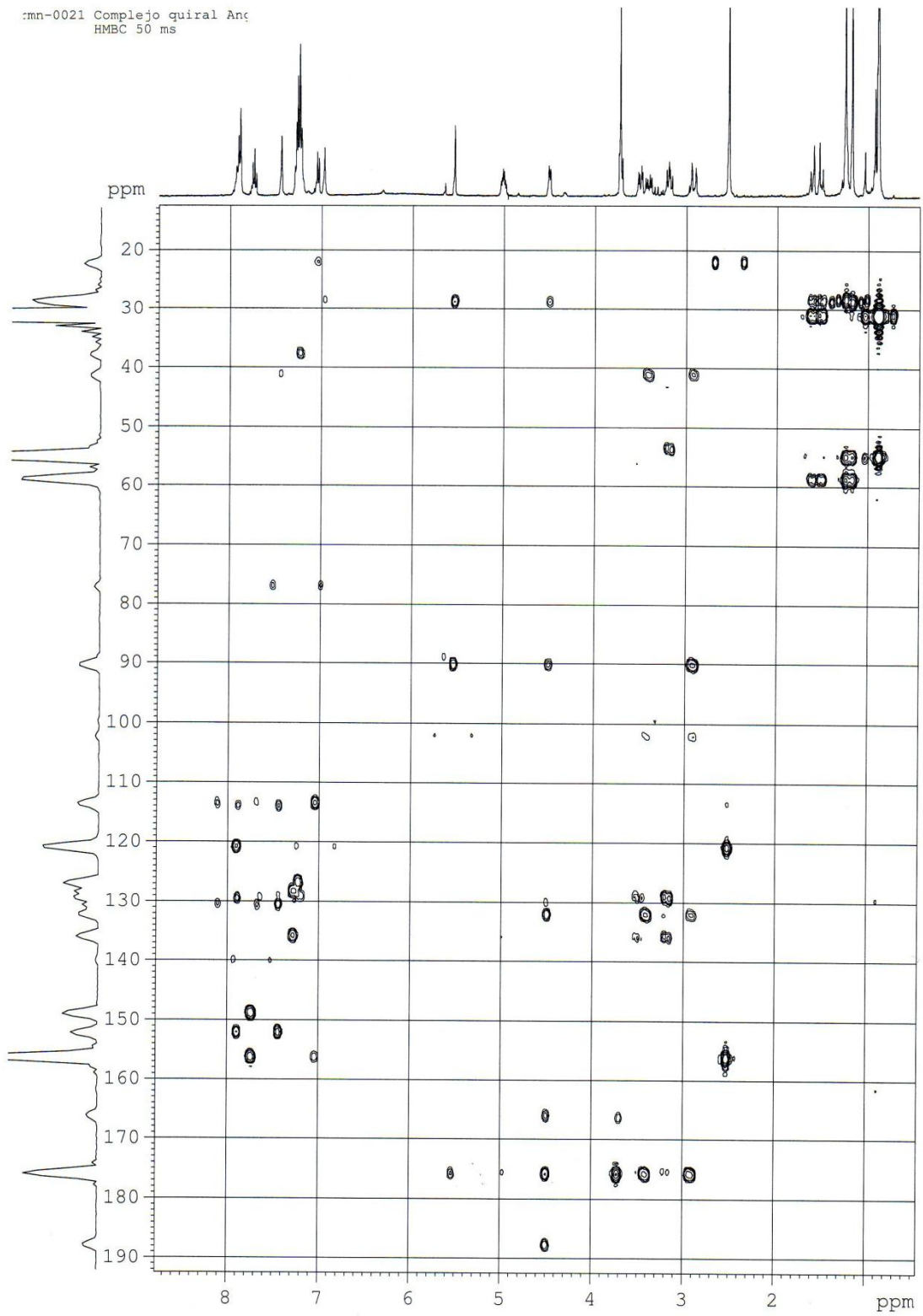


HMQC

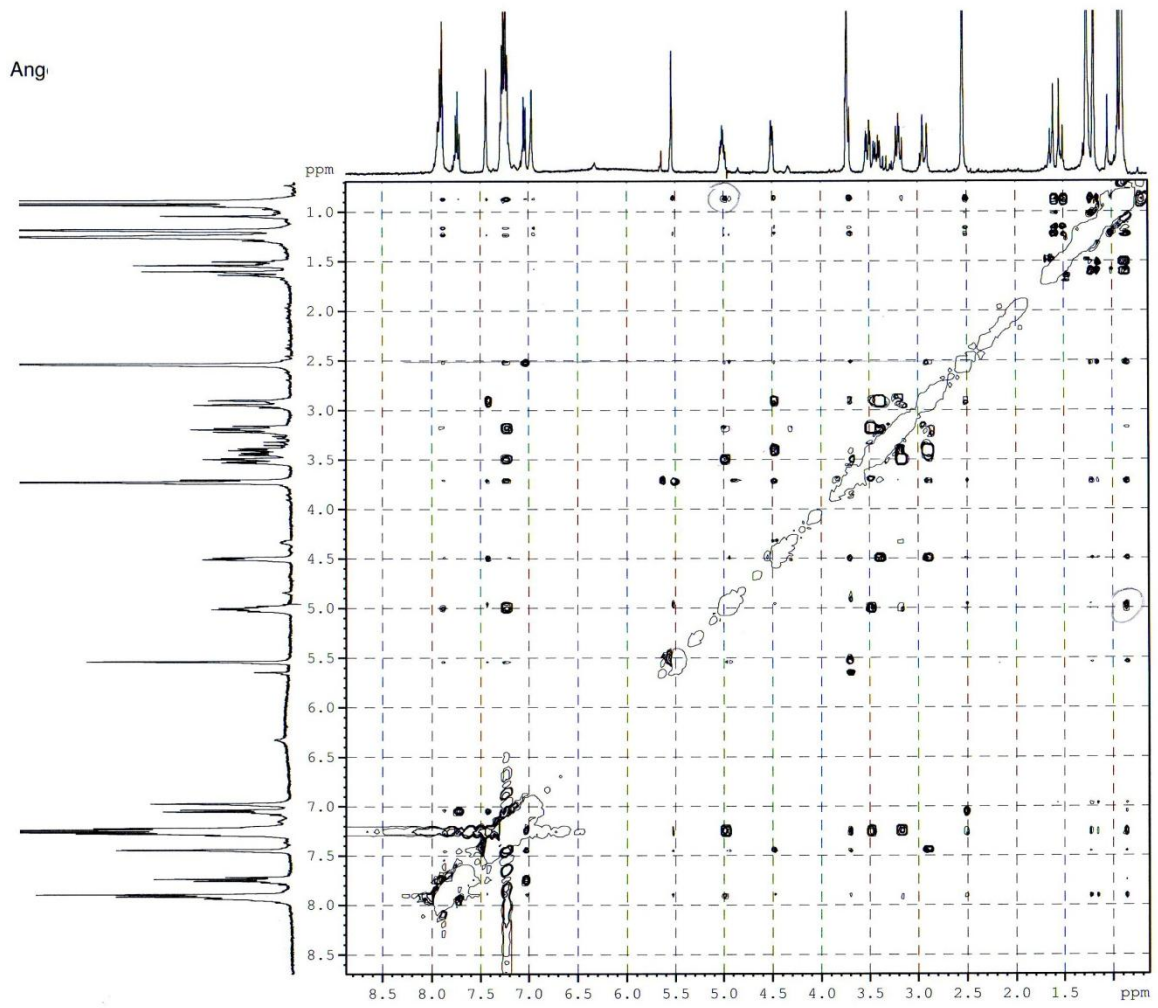


HMBC

:mn-0021 Complejo quiral Anç
HMBC 50 ms

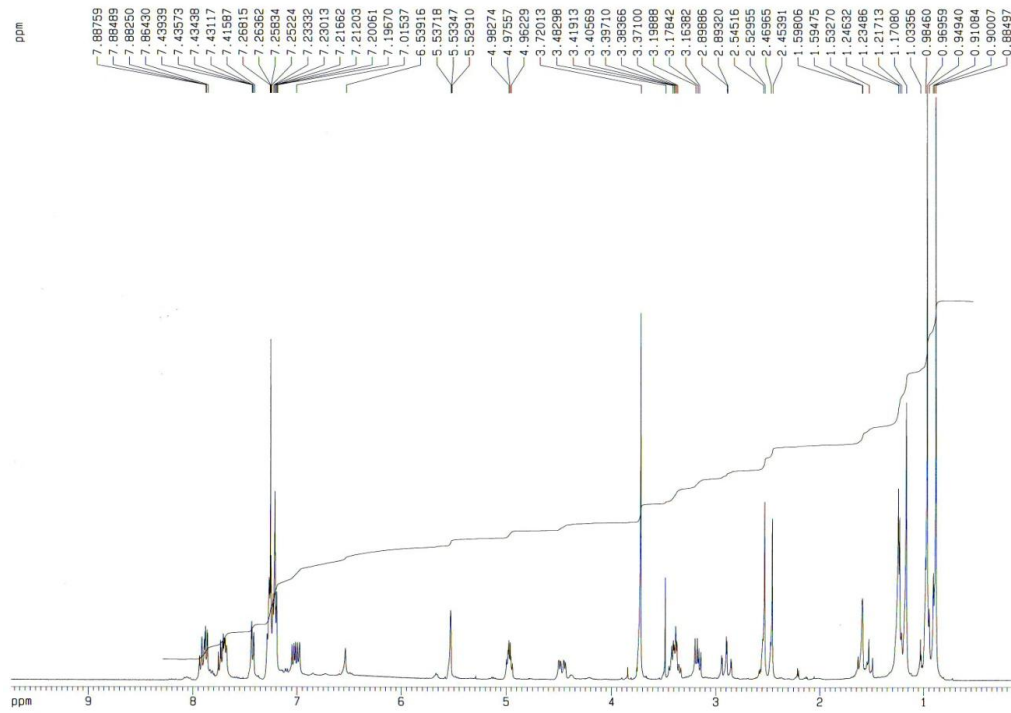


ROESY

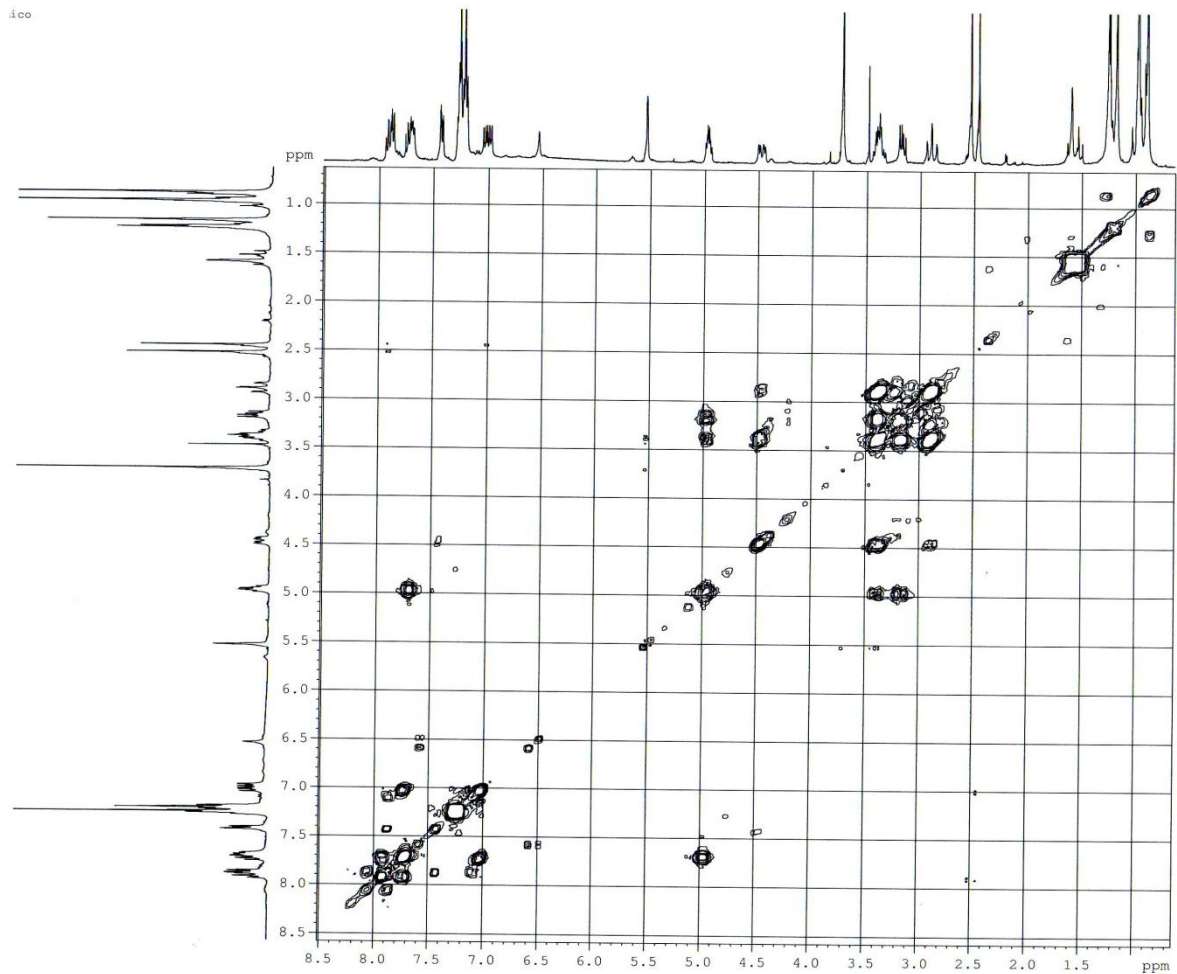


- Complejo racémico

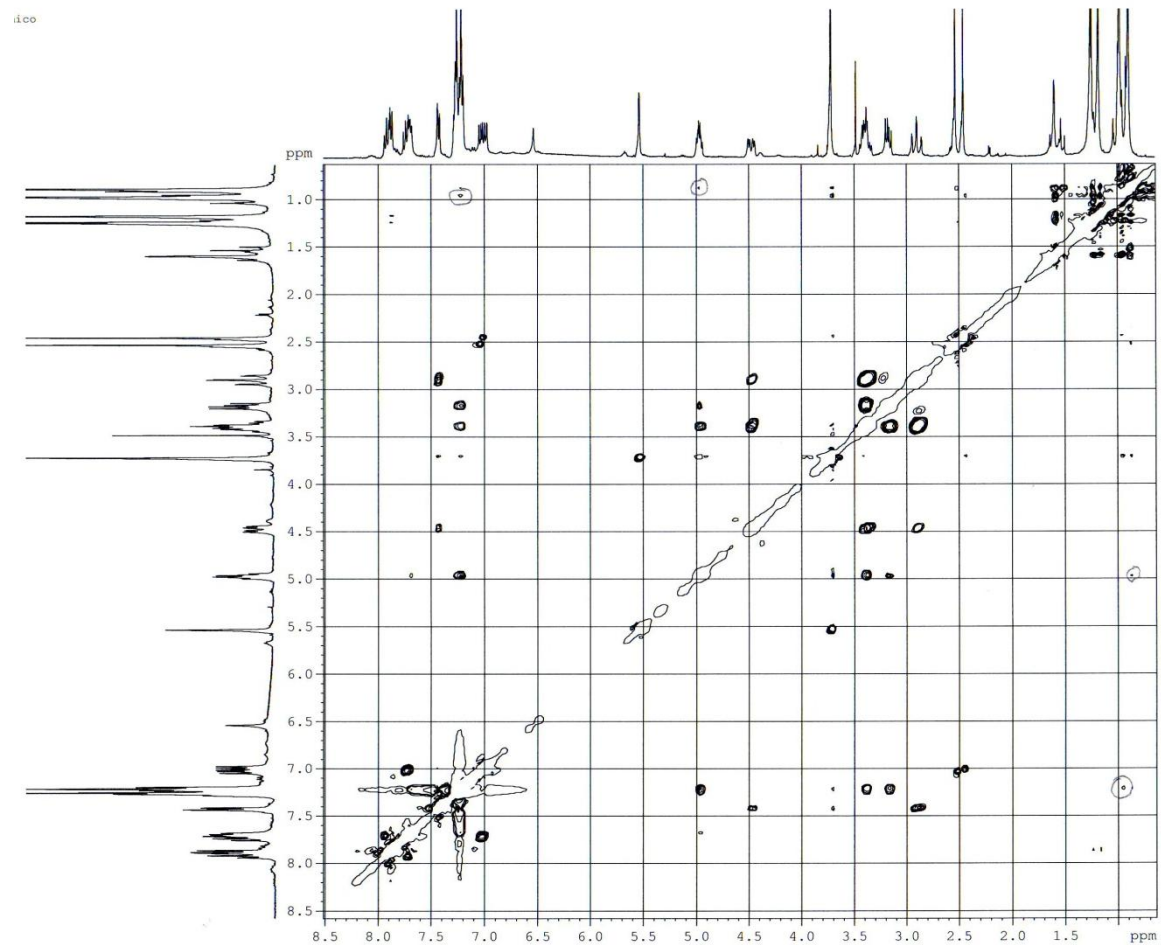
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



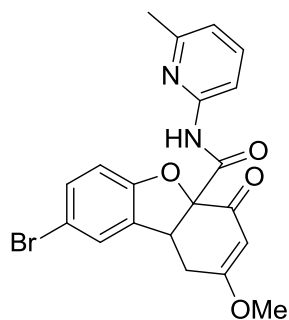
COSY



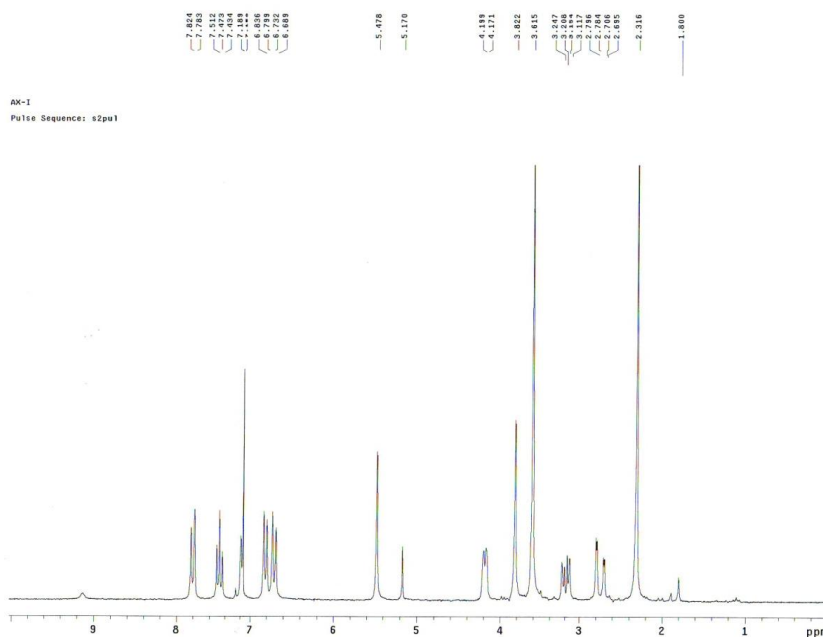
ROESY



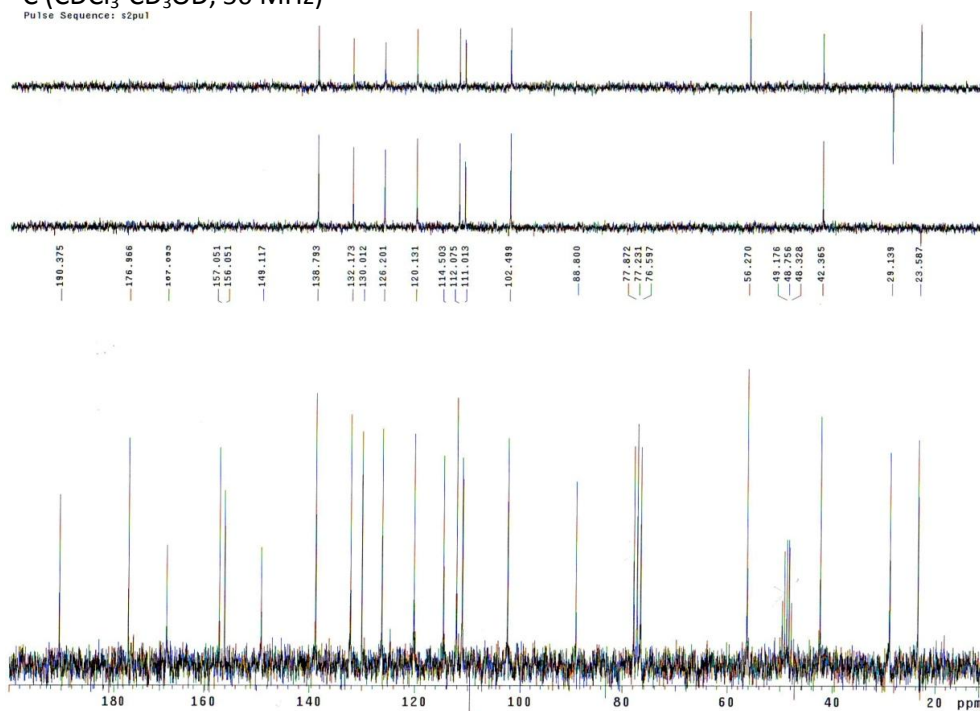
- 8-Bromo-2-metoxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (95)



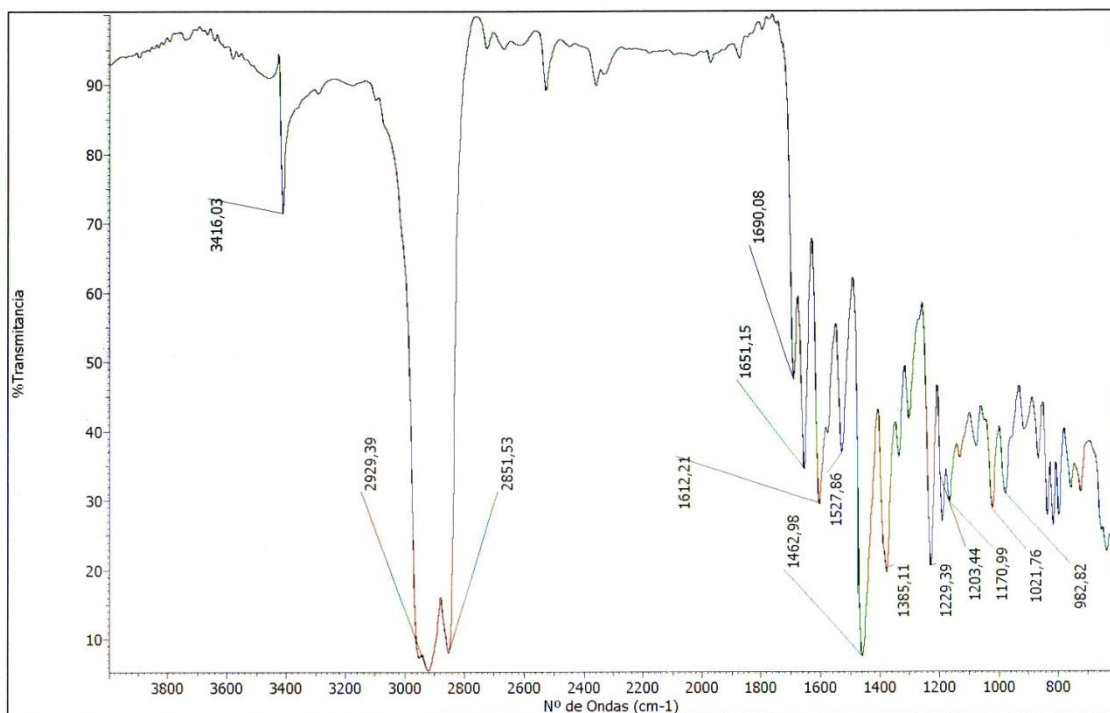
RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)



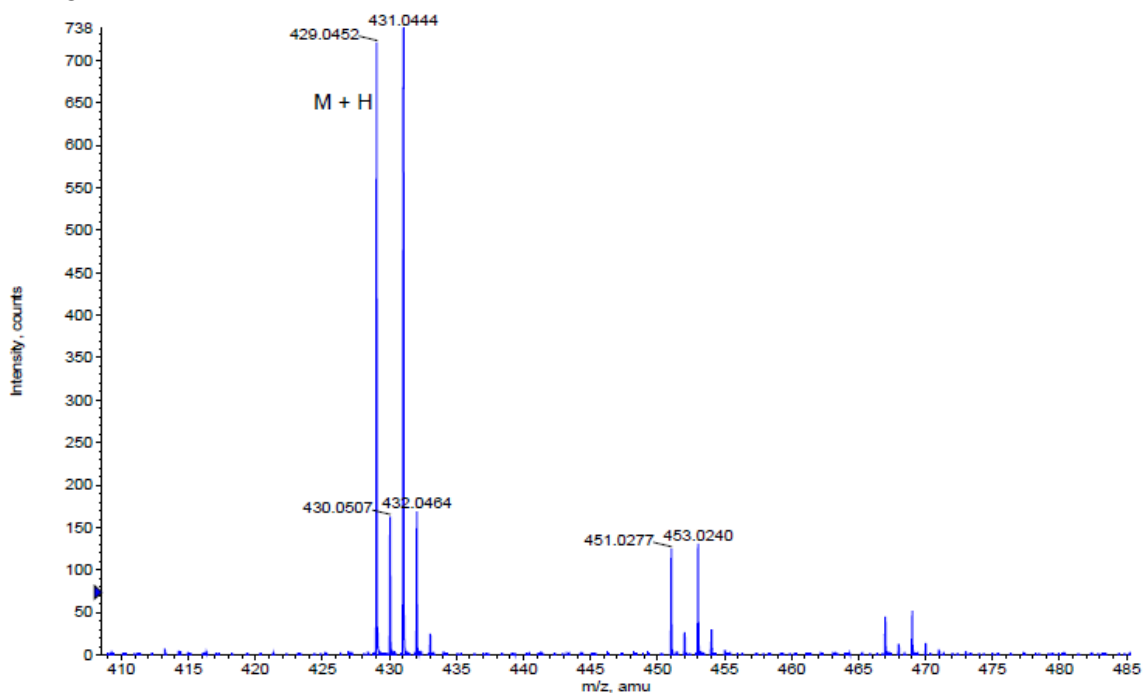
RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)



IR

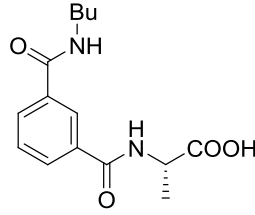
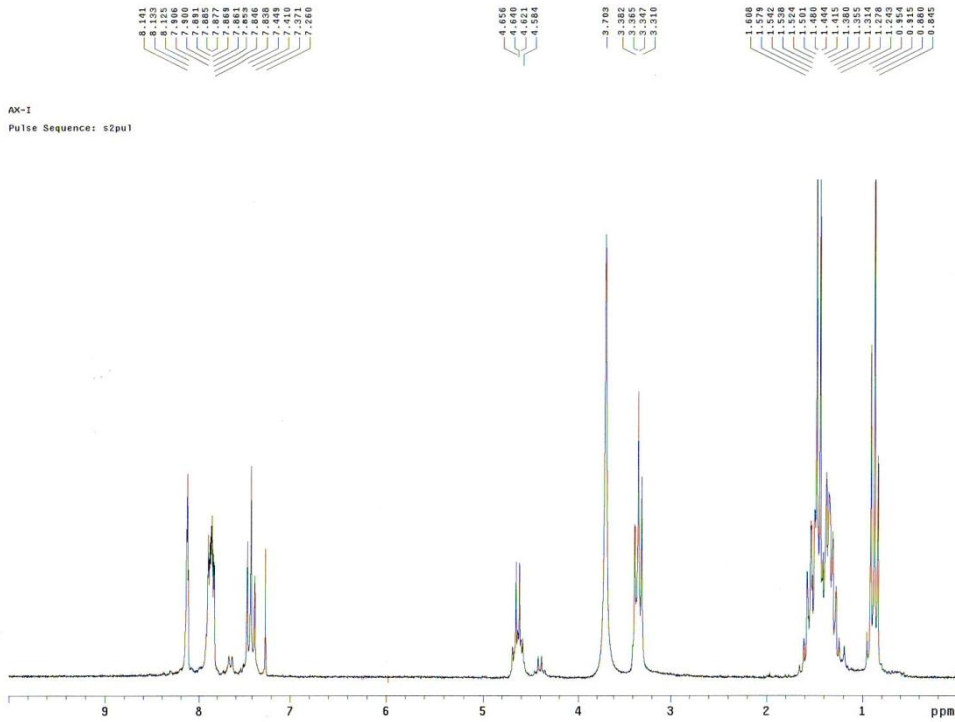
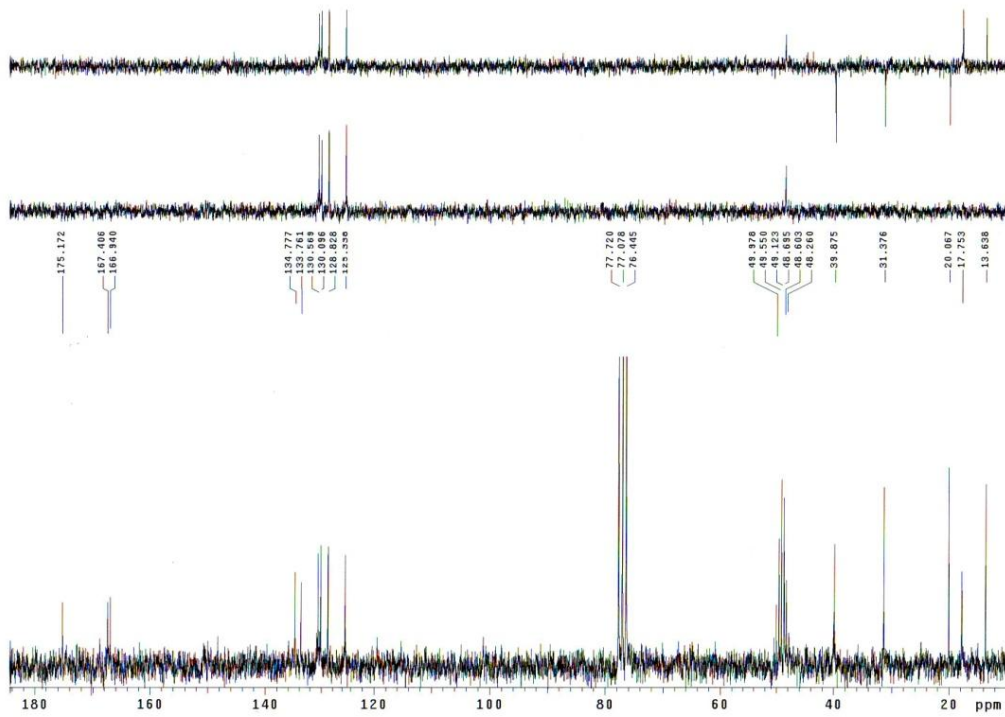


HRMS

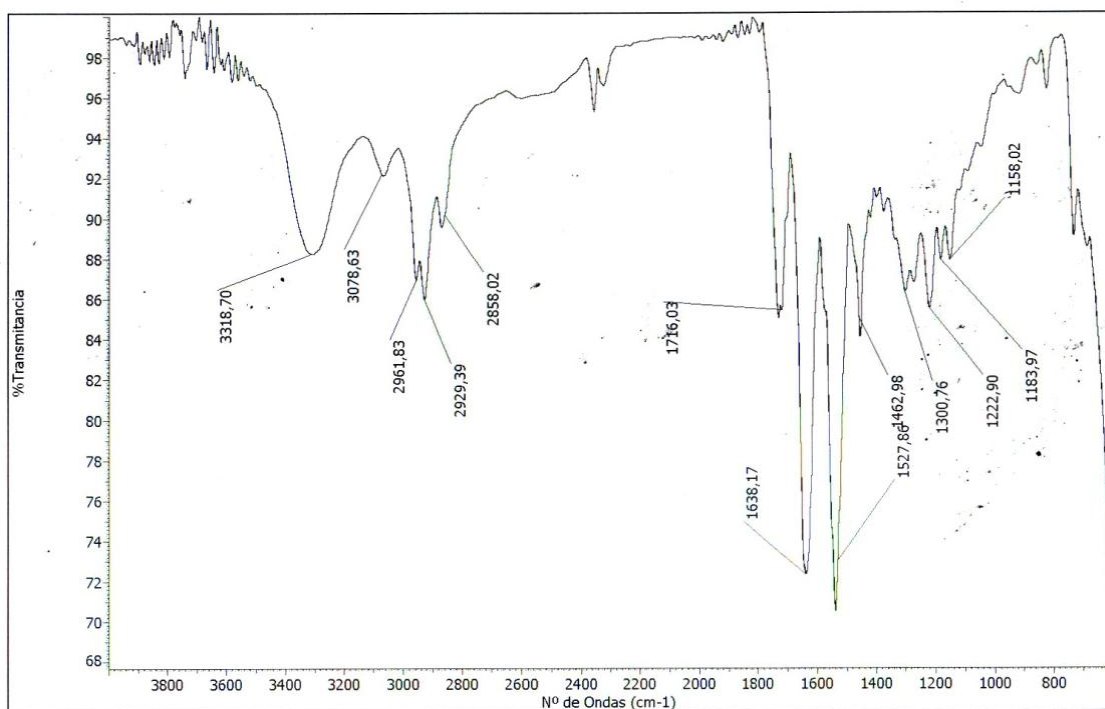


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C20 H18 N2 O4 Br	429.044445	0.755184	1.760148	12.5
C23 H19 O2 Na Br	429.046062	-0.86226	-2.009716	13.5
C11 H23 N2 O9 Na Br	429.047913	-2.712916	-6.323139	0.5
C18 H19 N2 O4 Na Br	429.04204	3.160444	7.366217	9.5
C25 H18 O2 Br	429.048468	-3.26752	-7.615785	16.5

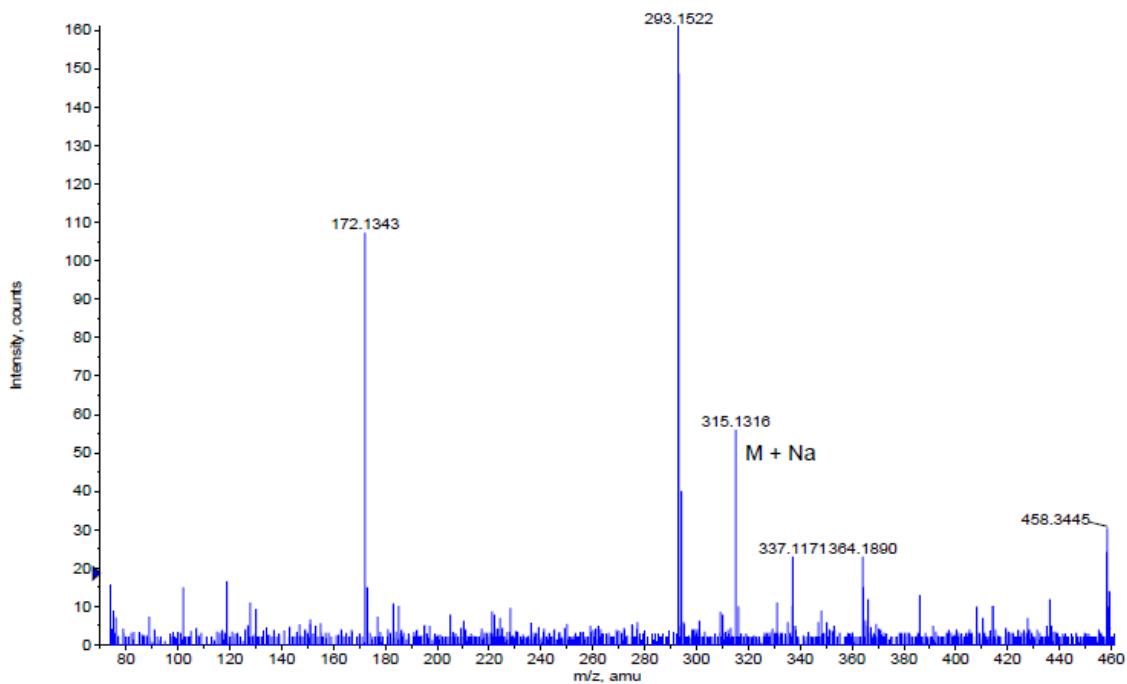
- Ácido (S)-2-(3-(butilcarbamoil)benzamido)propanoico (101)

RMN ^1H (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 - CD_3OD , 50 MHz)

IR

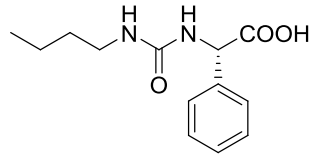
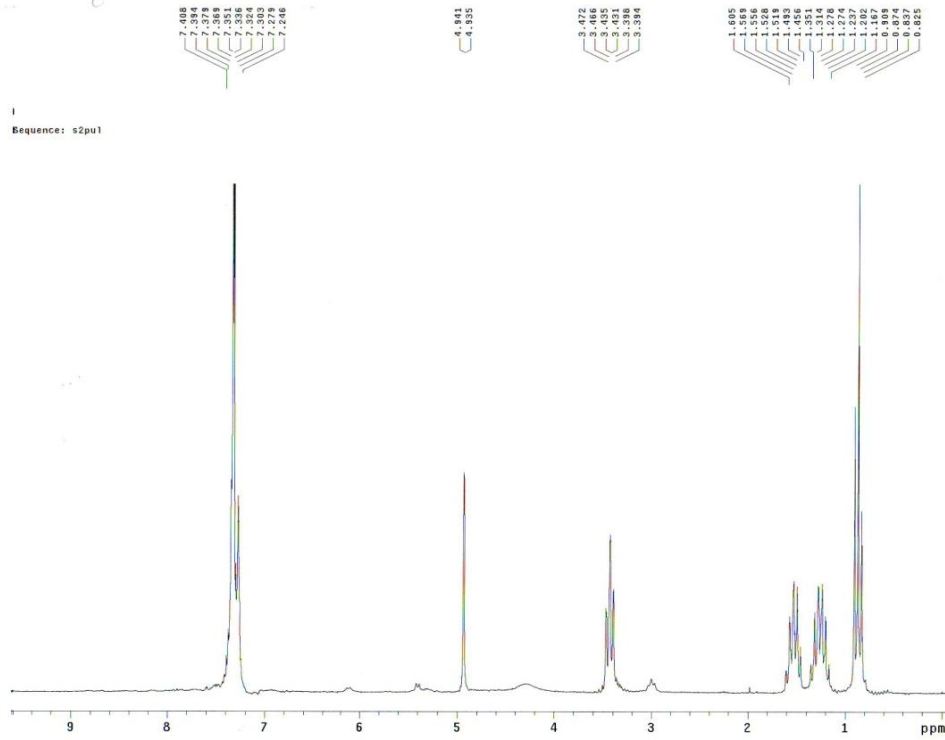
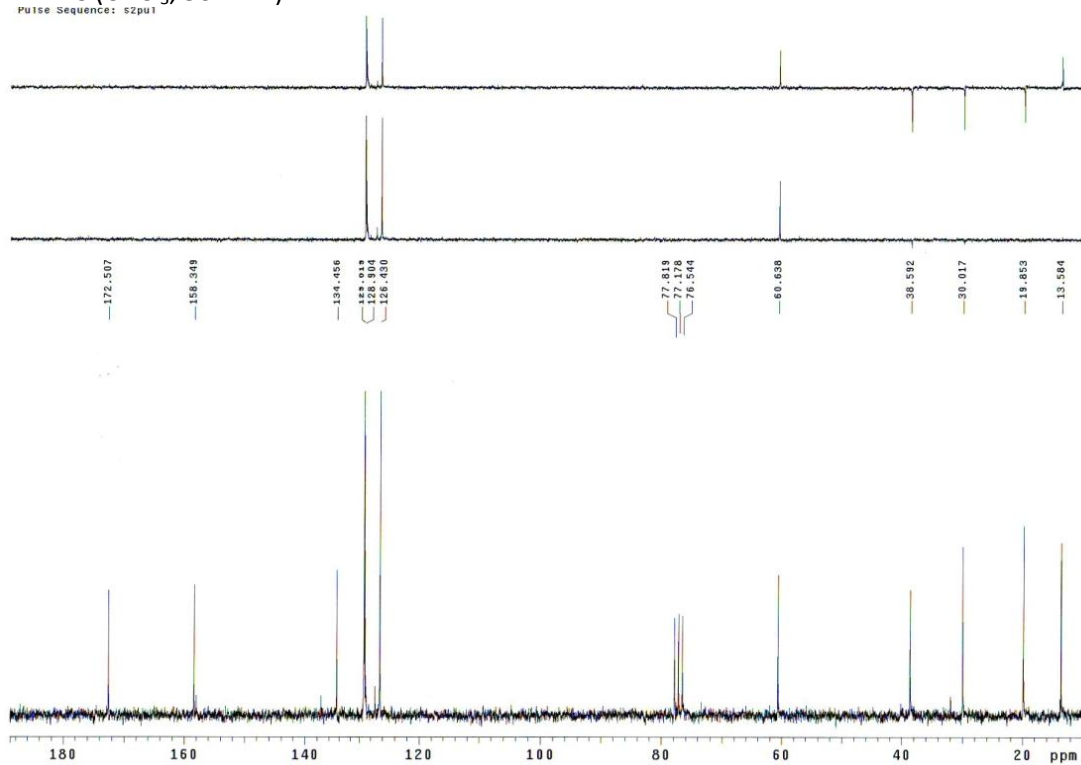


HRMS

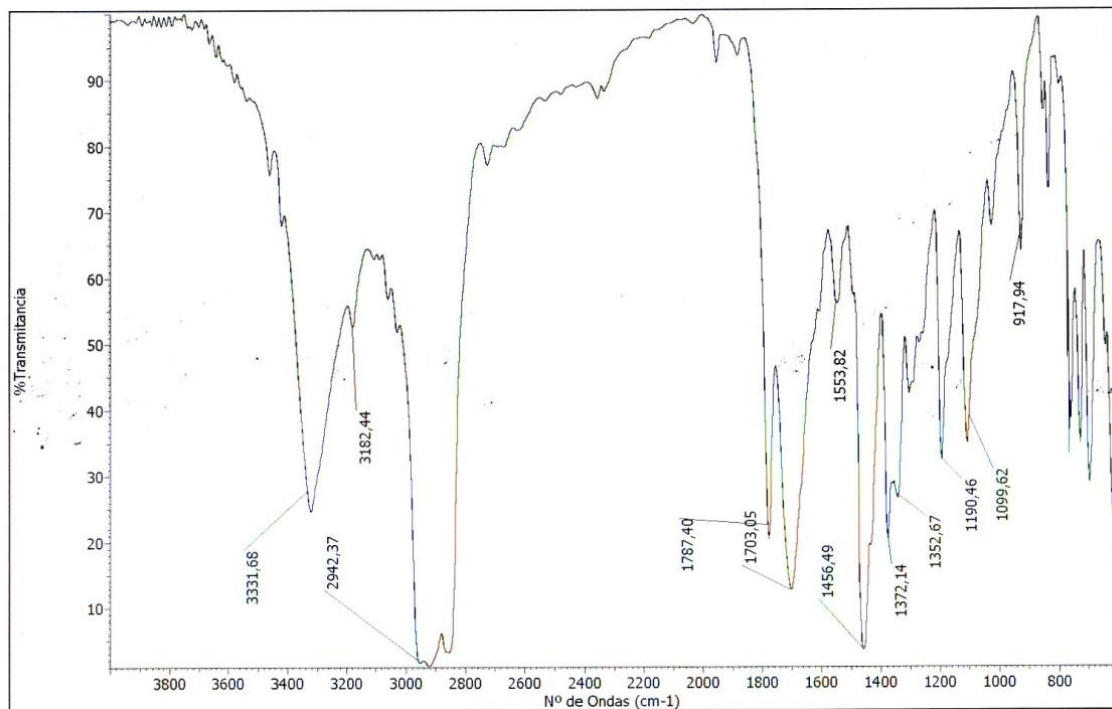


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H20 N2 O4 Na	315.131528	0.071504	0.226902	6.5
C12 H19 N4 O6	315.129911	1.688948	5.359491	5.5
C17 H19 N2 O4	315.133934	-2.333756	-7.405642	9.5
C11 H23 O10	315.128574	3.02626	9.603146	0.5

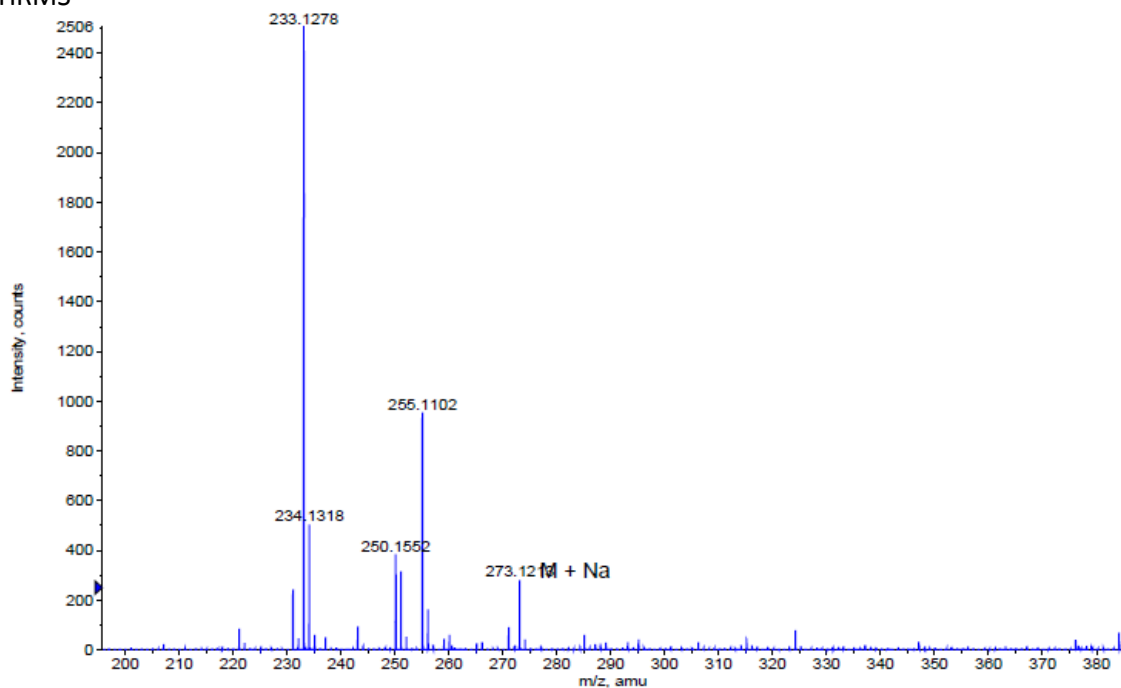
- Ácido (S)-2-(3-butilureido)-2-fenilacético (109)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

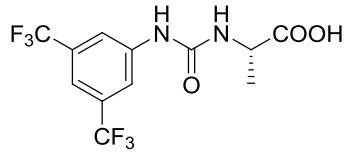
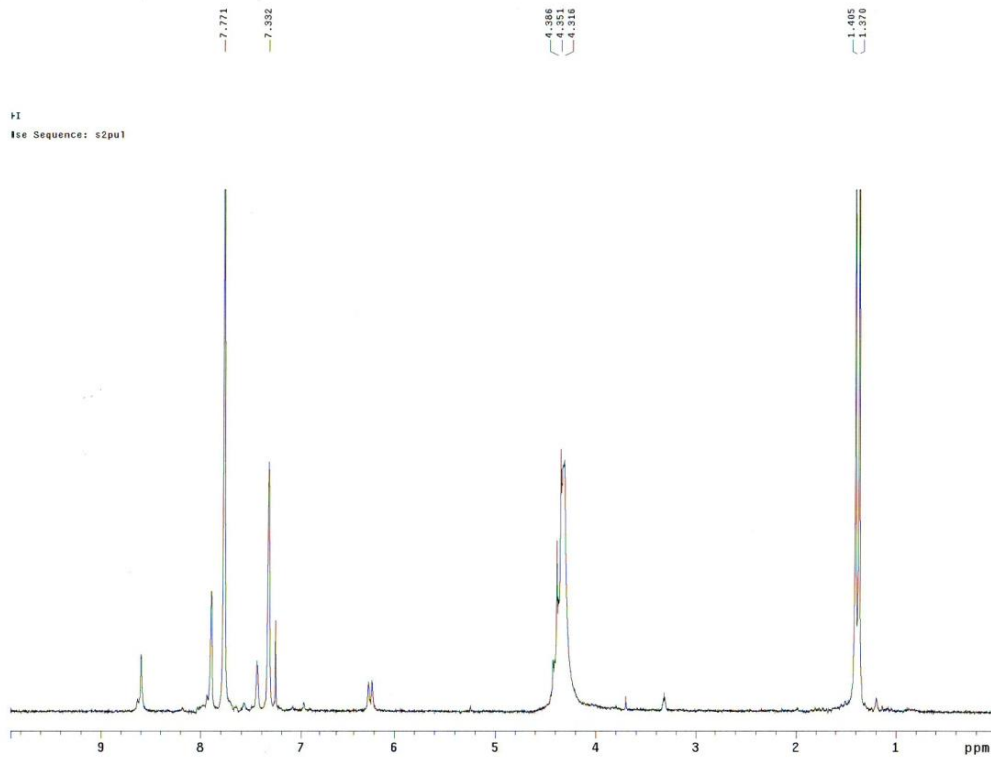
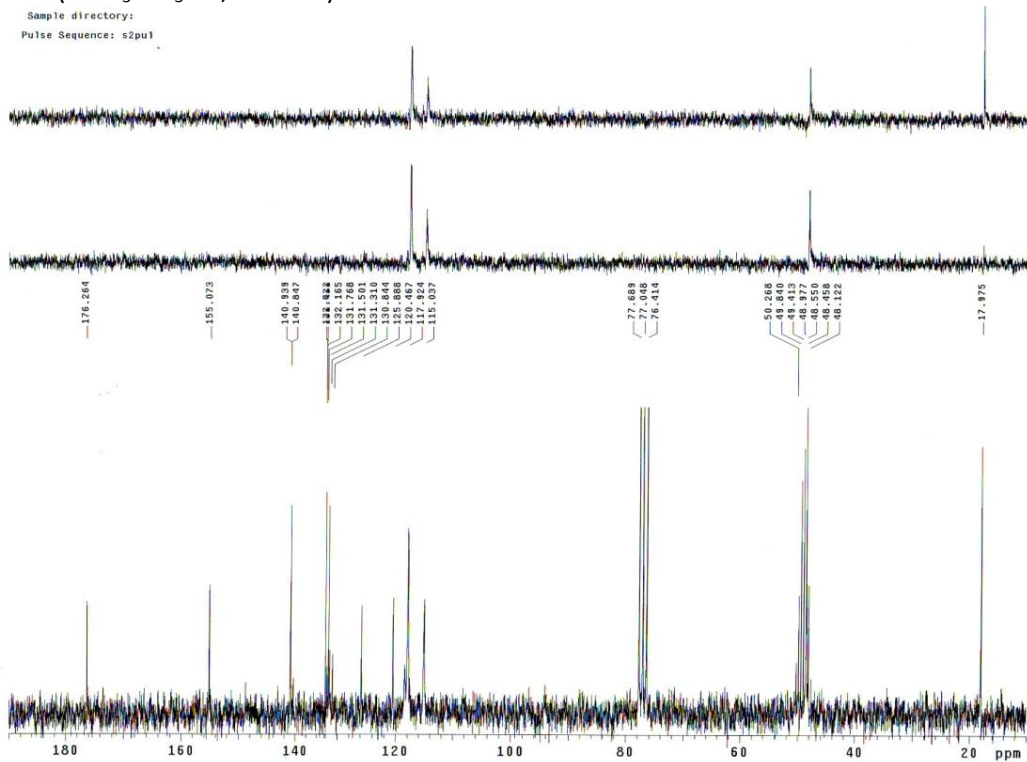


HRMS

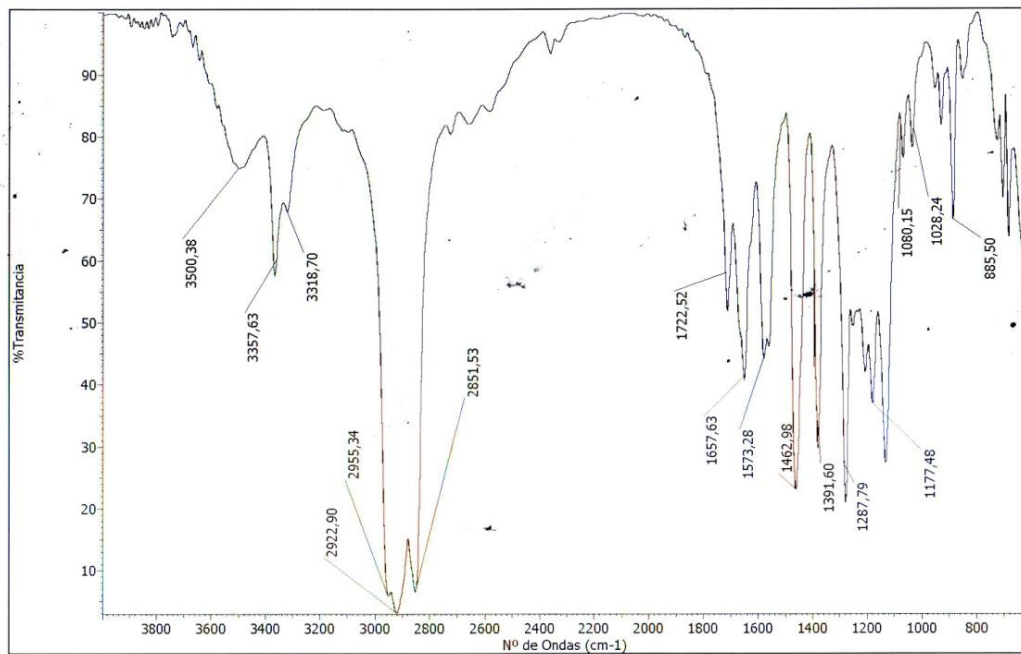


	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C13 H18 N2 O3 Na	273.120964	0.336224	1.23104	5.5
C10 H17 N4 O5	273.119346	1.953668	7.1531	4.5
C15 H17 N2 O3	273.123369	-2.069036	-7.575505	8.5

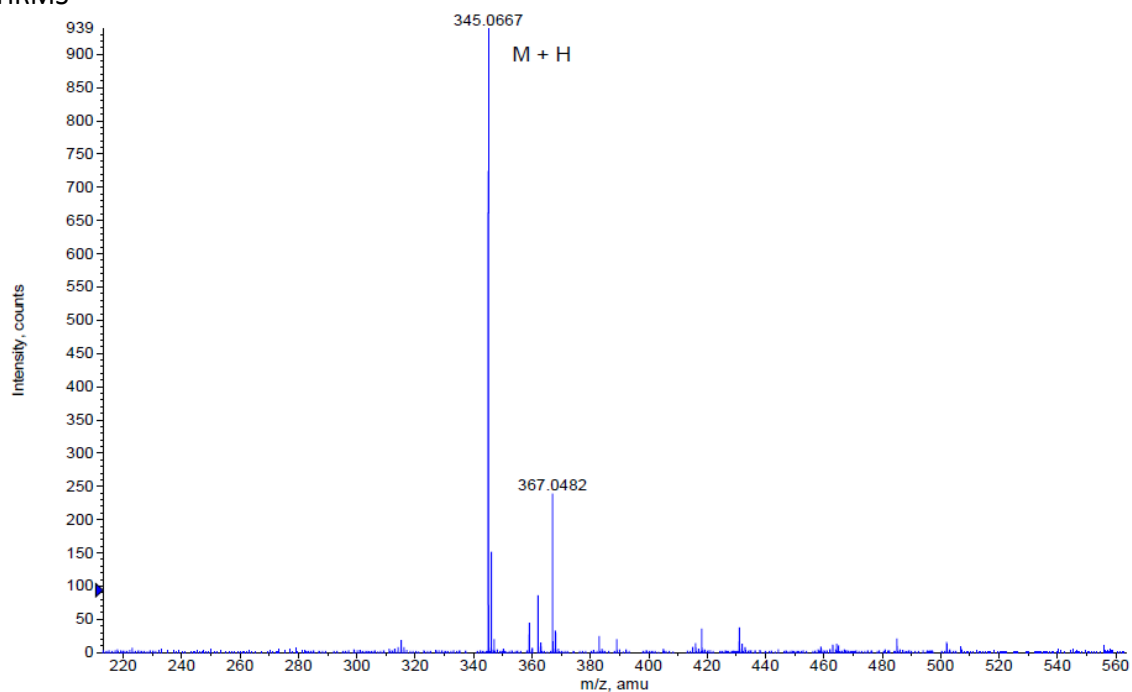
- Ácido (S)-2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido)propanoico (111)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 2000 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

IR

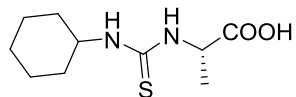
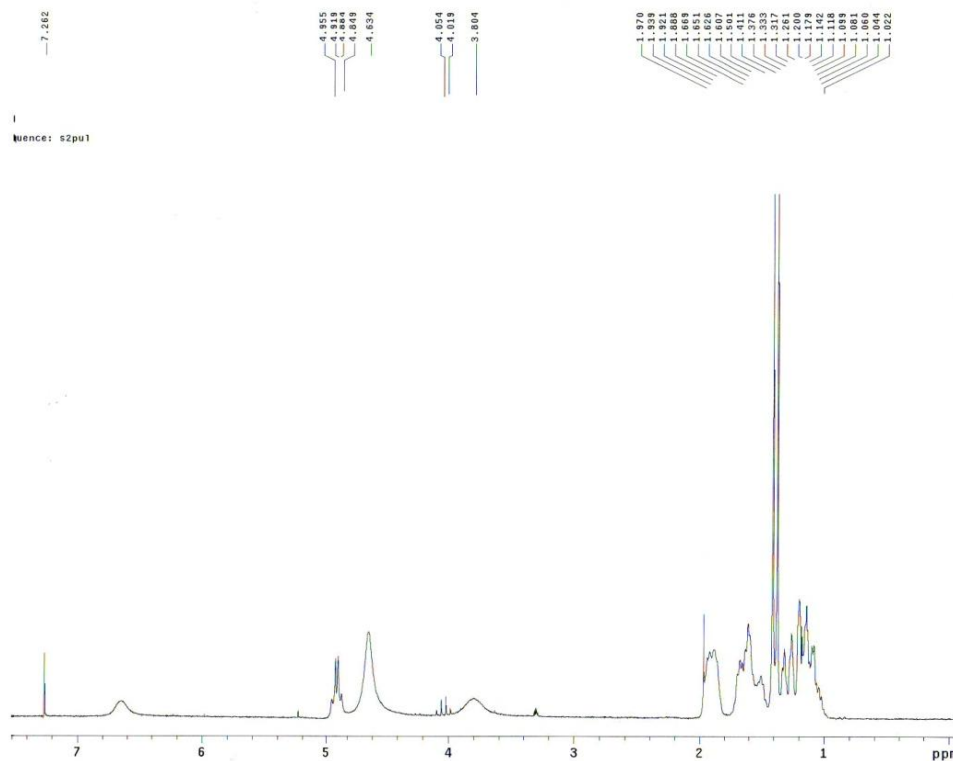
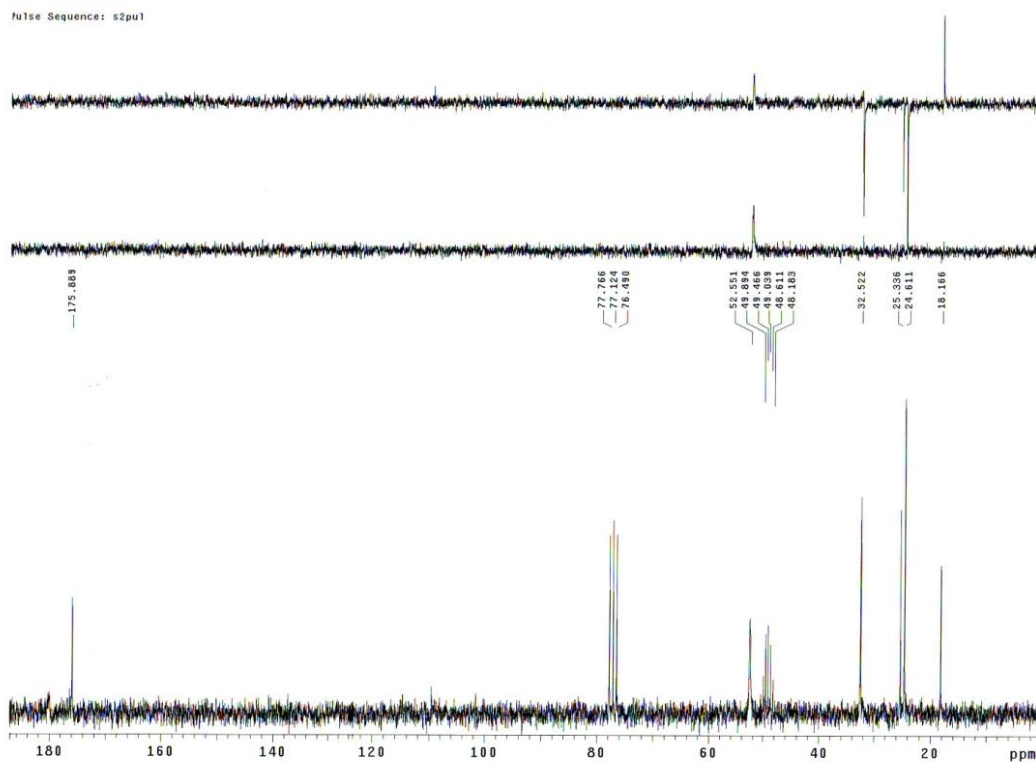


HRMS

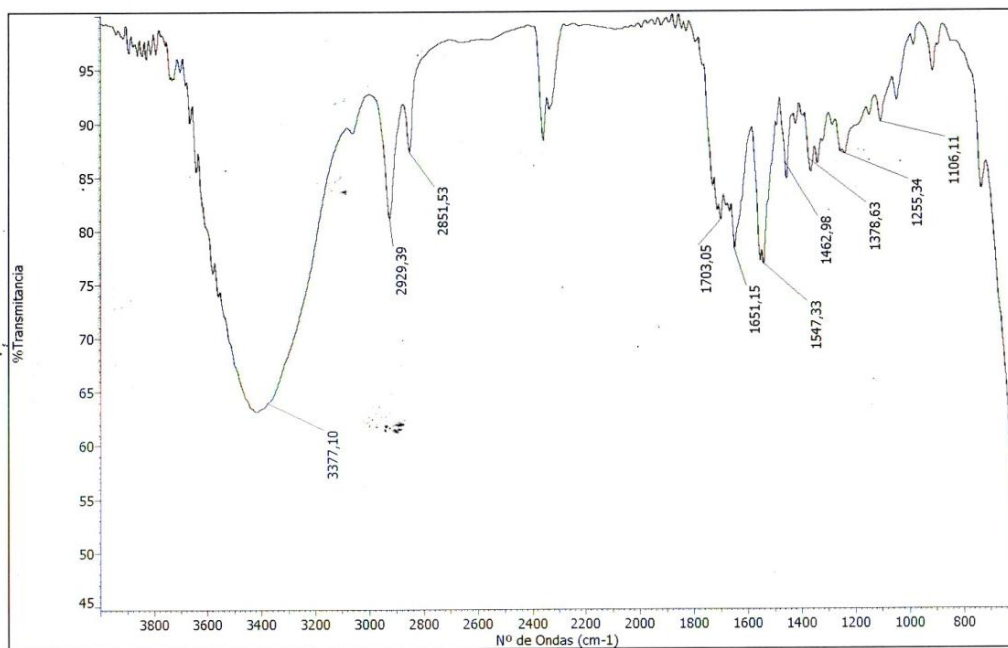


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₃ F ₆	345.066838	-0.138296	-0.40078	5.5
C ₁₅ H ₁₂ O F ₆ Na	345.068456	-1.75574	-5.08811	6.5
C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ F ₆ Na	345.064433	2.266964	6.56963	2.5

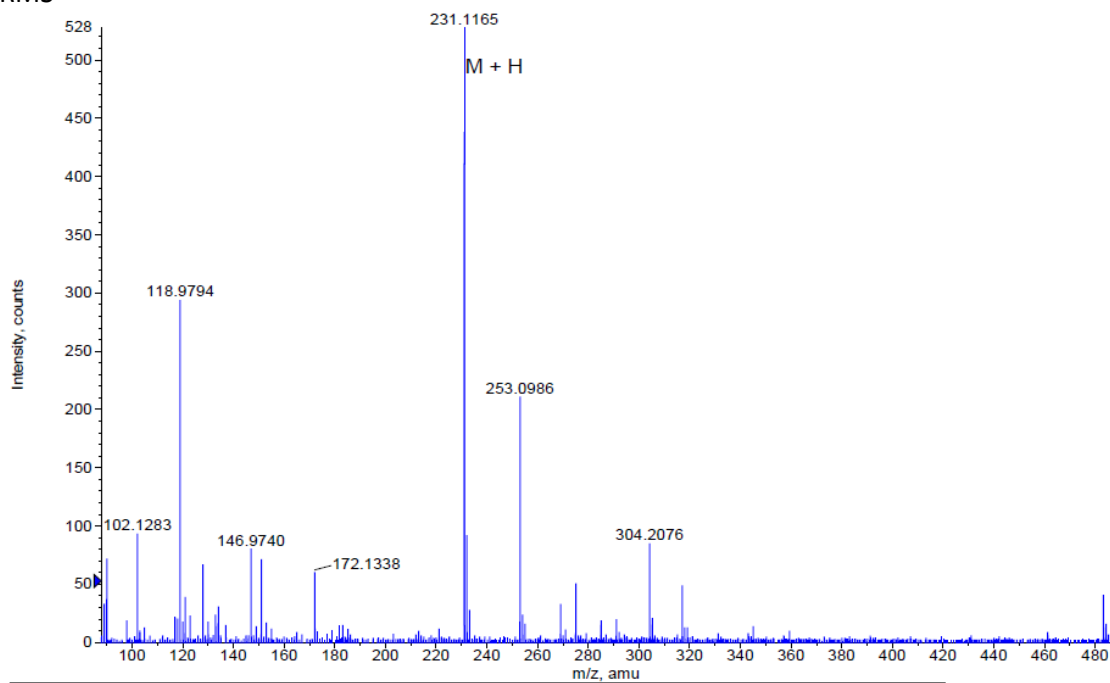
- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)propanoico (114)

RMN ^1H (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 - CD_3OD , 50 MHz)

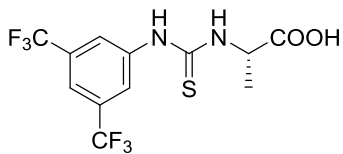
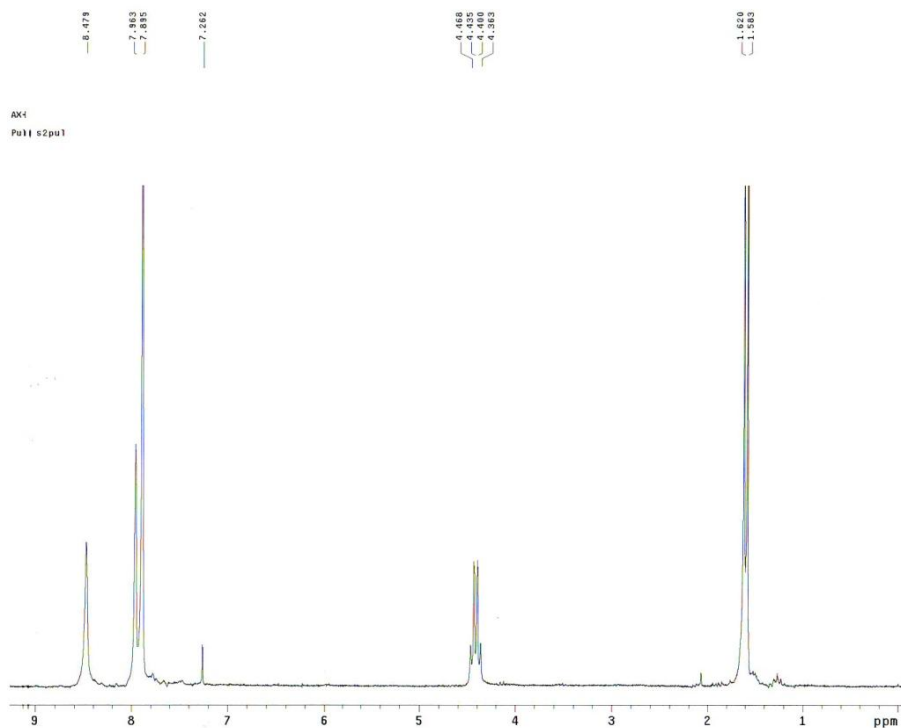
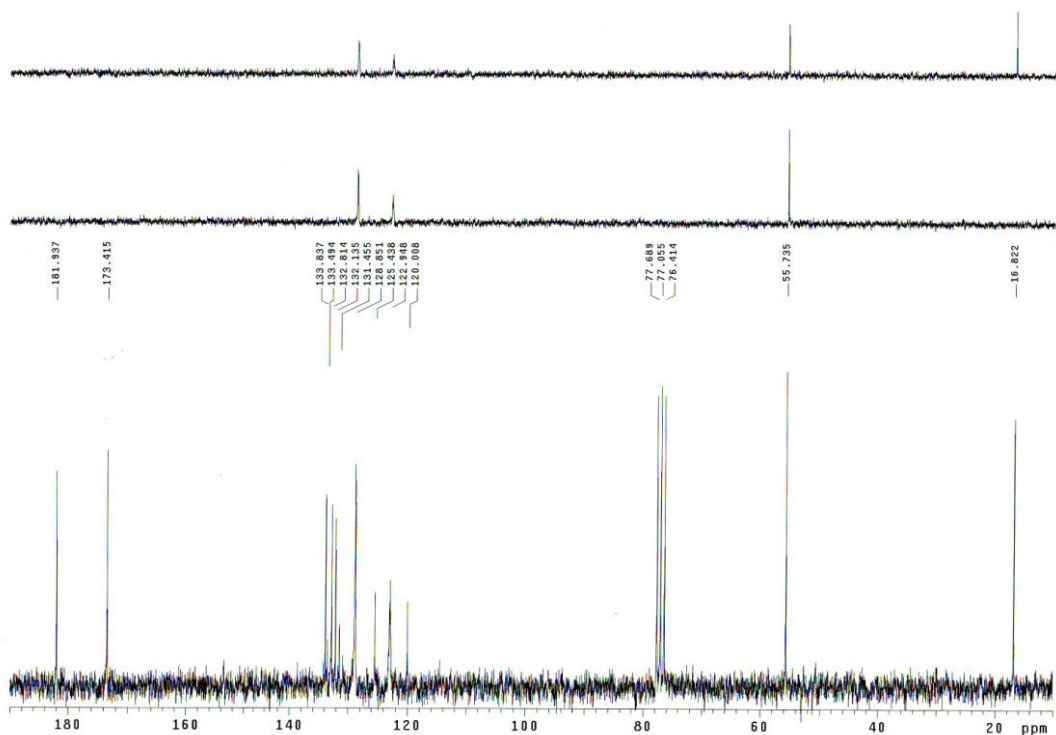
IR



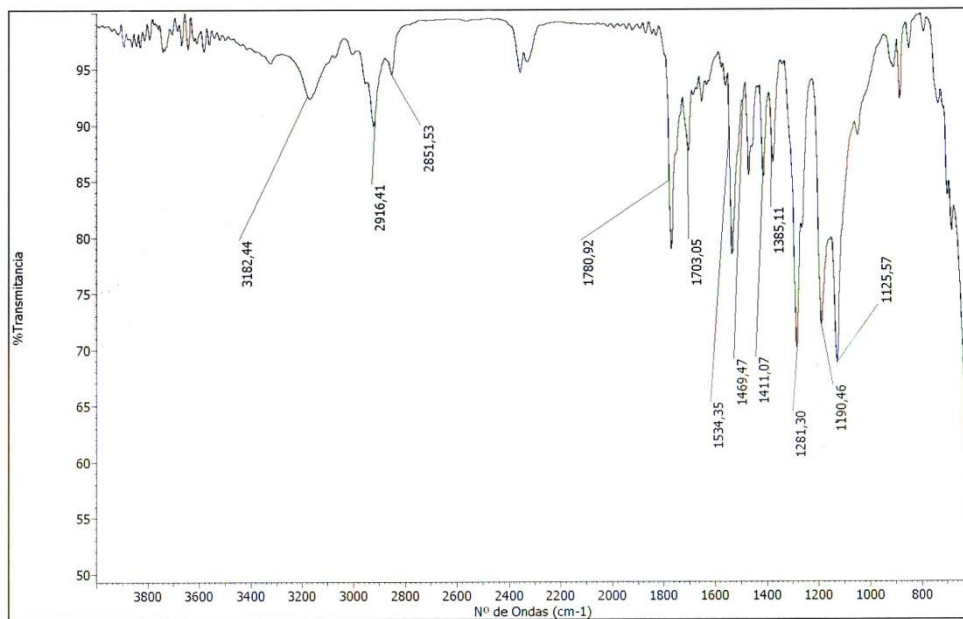
HRMS



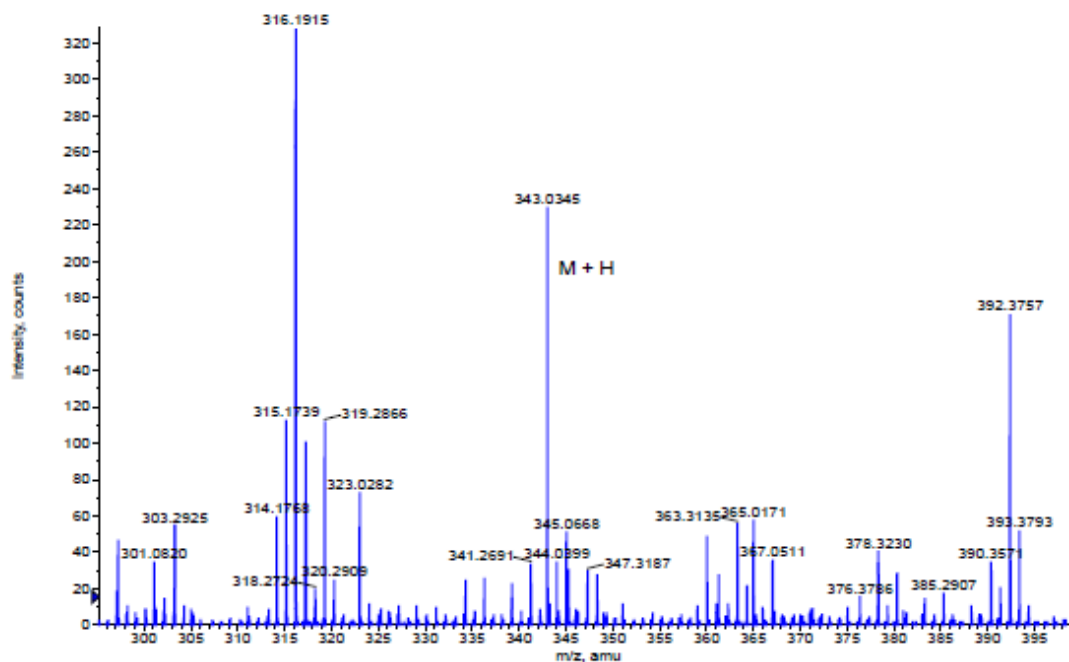
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C10 H19 N2 O2 S	231.116176	0.323724	1.400693	2.5
C13 H20 Na S	231.117794	-1.29372	-5.597683	3.5

- Ácido (S)-2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)propanoico acid (115)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

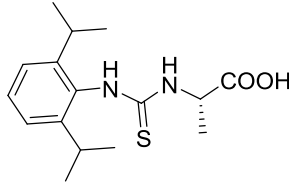
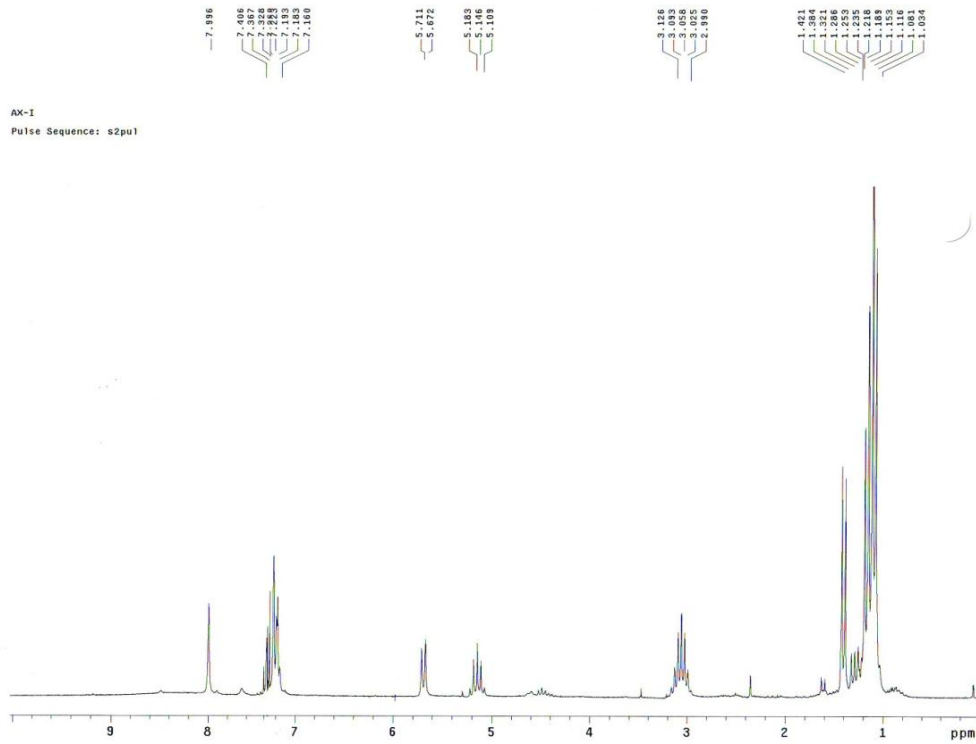
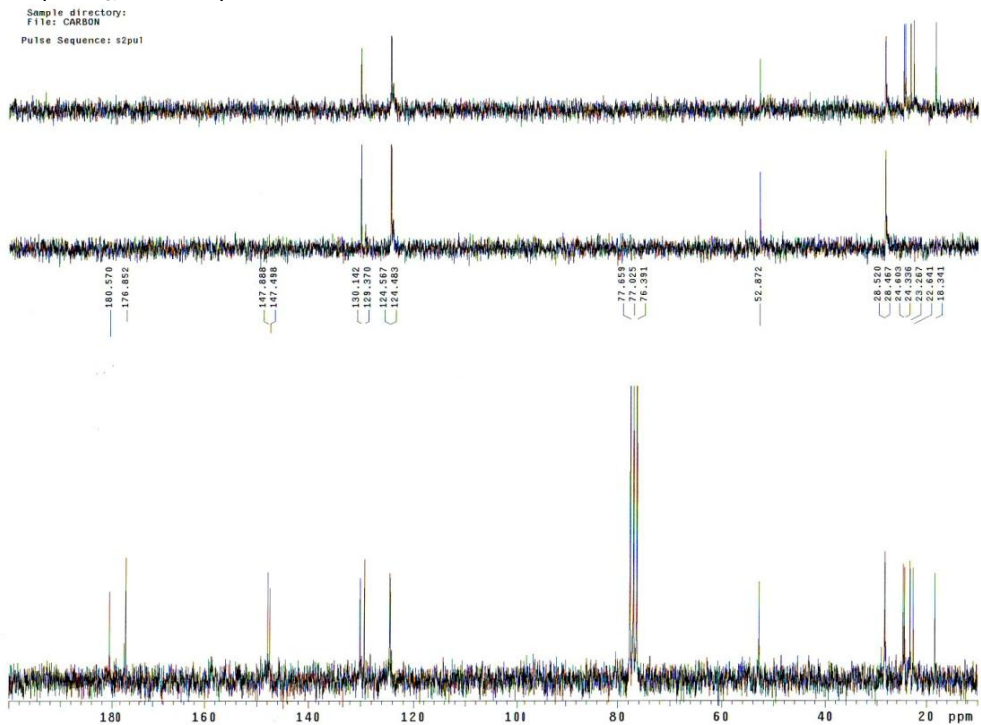
IR



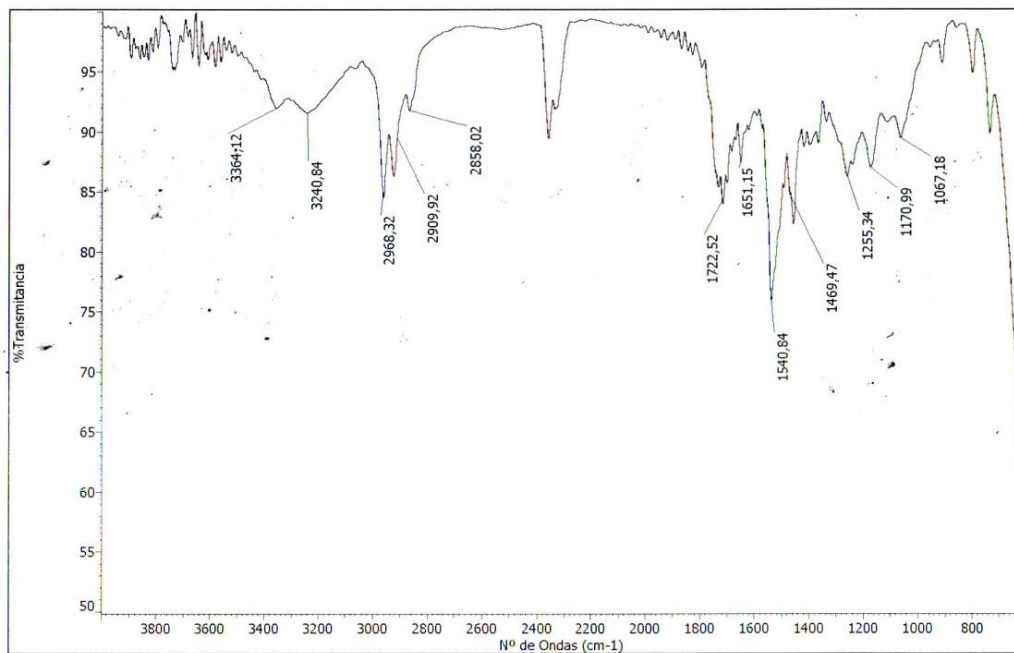
HRMS



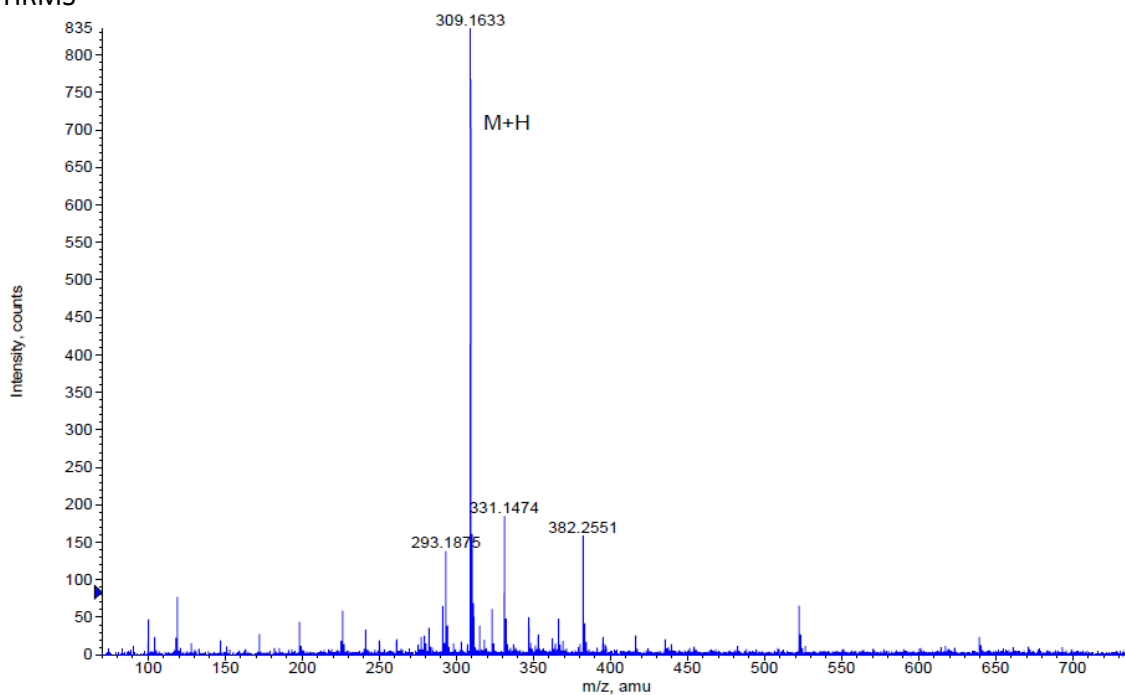
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C9 H12 N2 O4 F4 Na S	343.034613	-0.112976	-0.329342	2.5
C12 H11 N2 O3 F3 Na S	343.03347	1.029954	3.002475	6.5
C12 H9 N2 O F6 S	343.033431	1.069264	3.117069	6.5
C14 H10 N2 O3 F3 S	343.035875	-1.375306	-4.009229	9.5
C6 H11 N4 O6 F4 S	343.032996	1.504468	4.385756	1.5
C15 H8 N2 F5 S	343.032288	2.212194	6.448886	10.5
C11 H11 N2 O4 F4 S	343.037018	-2.518236	-7.341046	5.5
C9 H10 N4 O5 F3 S	343.031853	2.647398	7.717573	5.5
C17 H11 O F3 Na S	343.037493	-2.99275	-8.724327	10.5

- Ácido (S)-2-(3-(2,6-diisopropilfenyl)tioureido)propanoico (116)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

IR

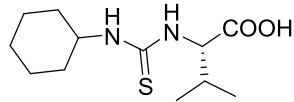
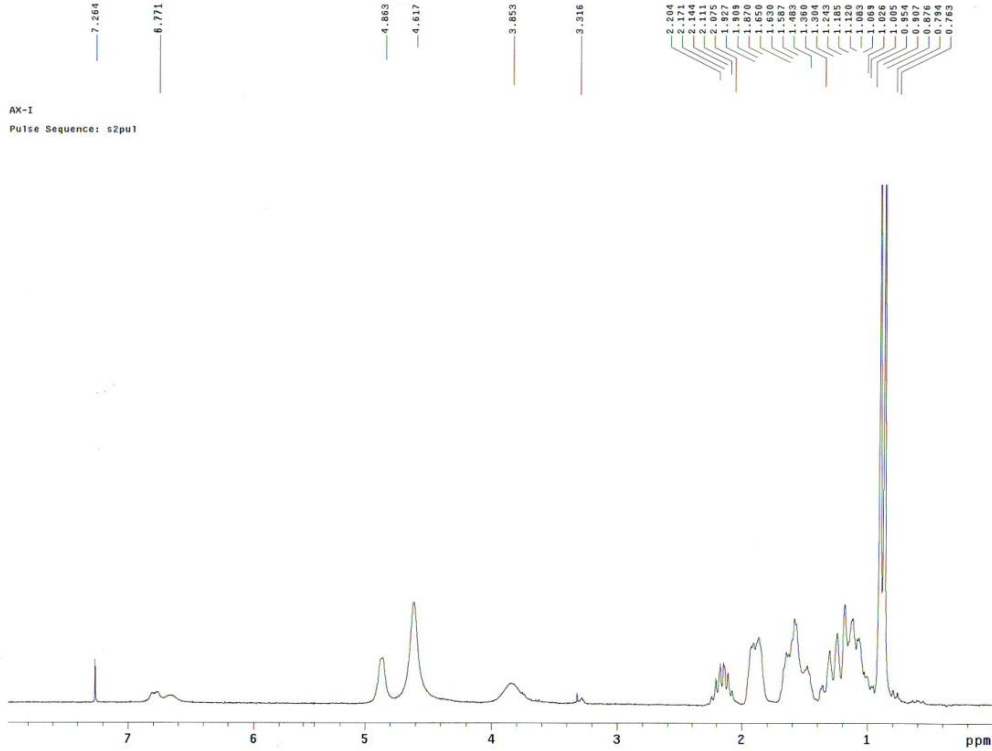
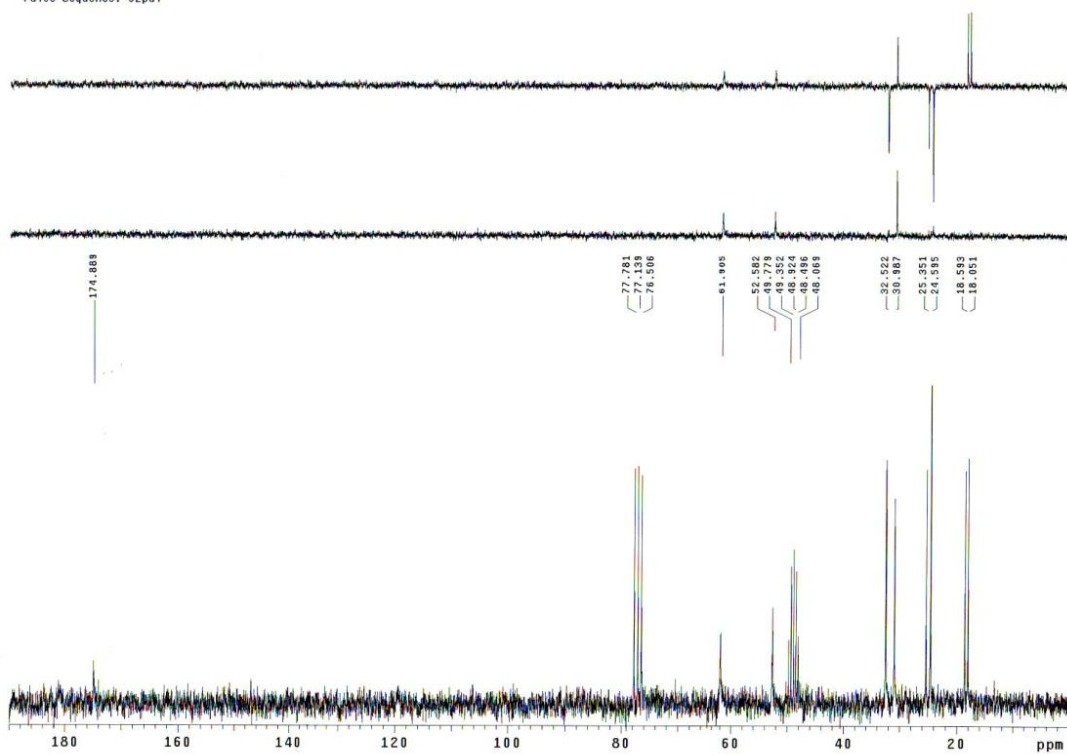


HRMS

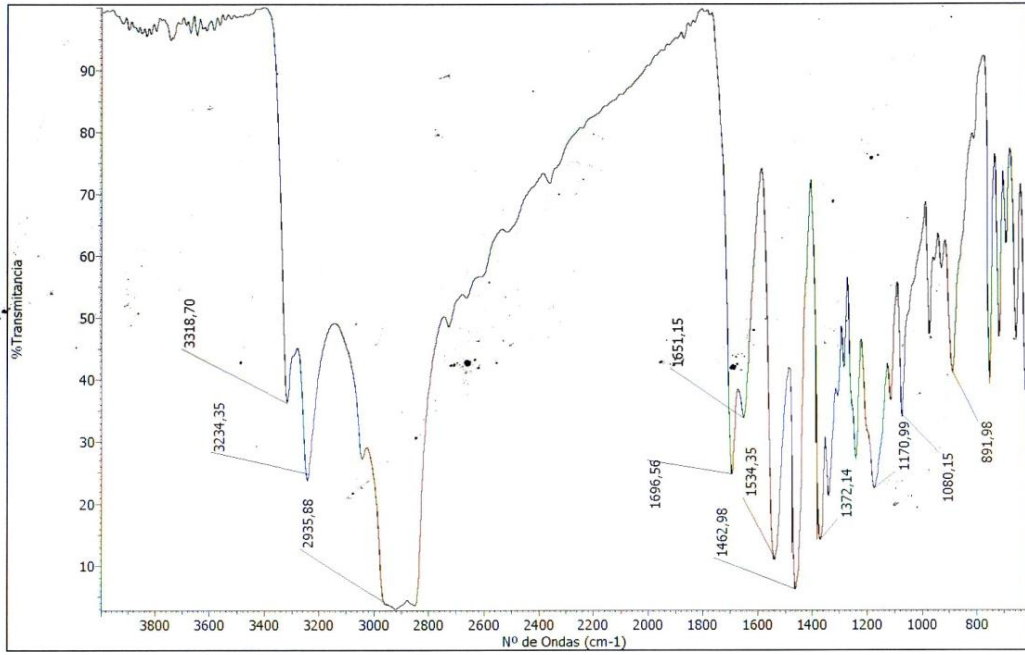


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C16 H25 N2 O2 S	309.163127	0.173484	0.561139	5.5
C19 H26 Na S	309.164744	-1.44396	-4.670533	6.5
C14 H26 N2 O2 Na S	309.160721	2.578744	8.341027	2.5

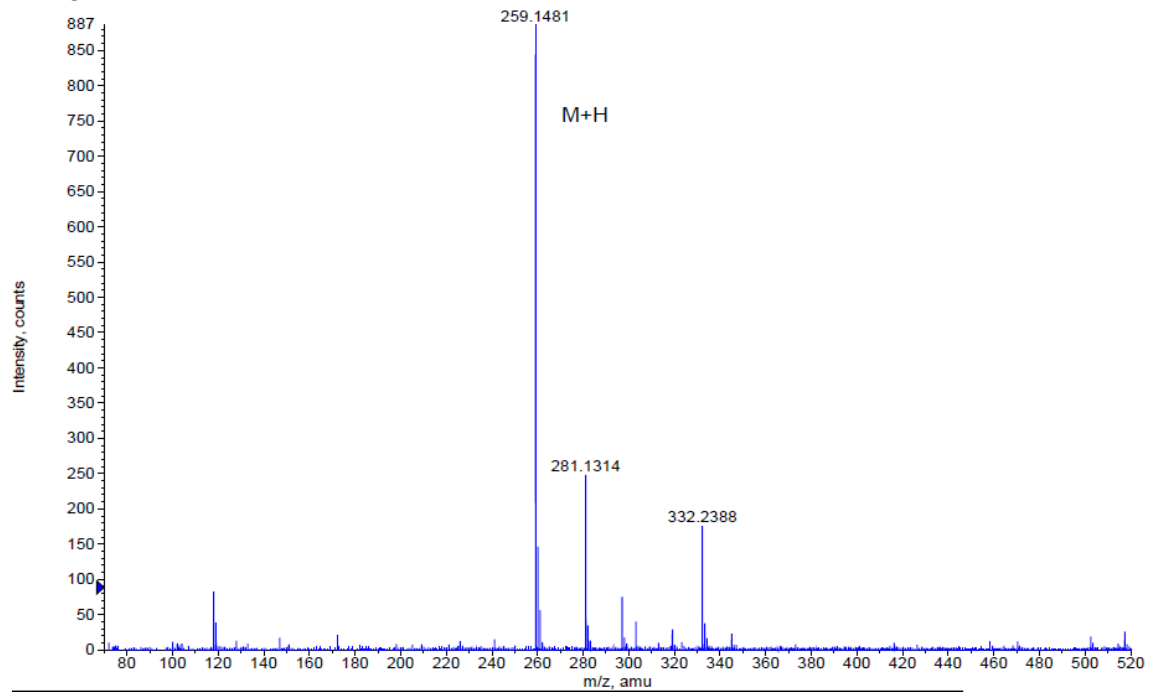
- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)-3-metilbutanoico (117)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

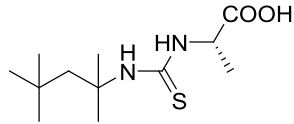
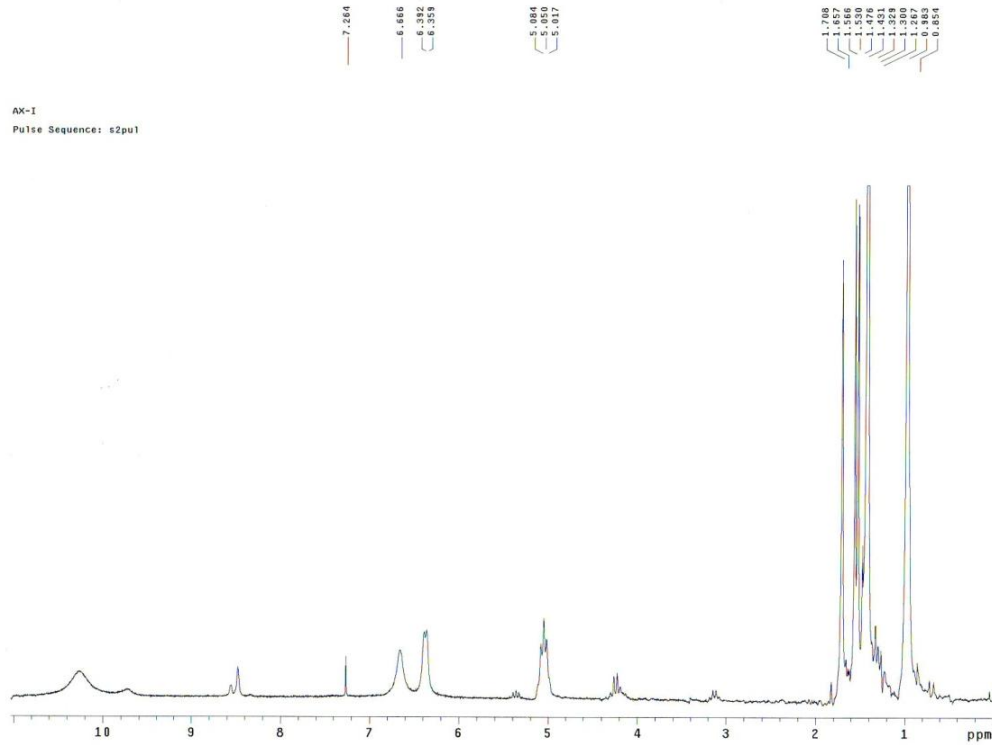
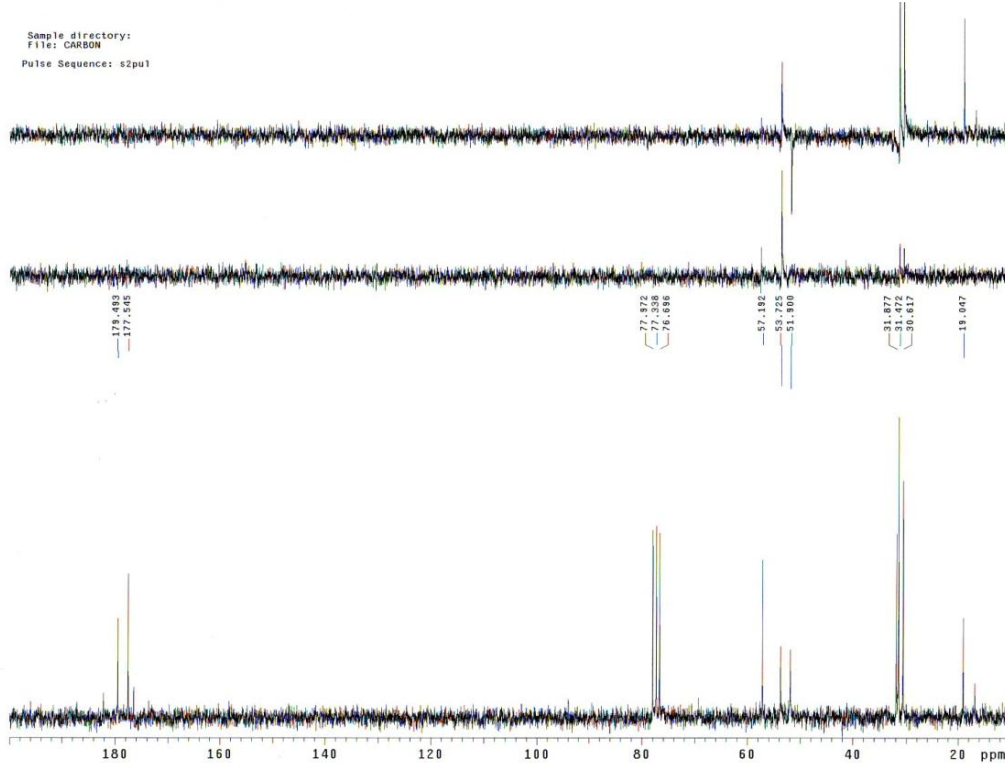
IR



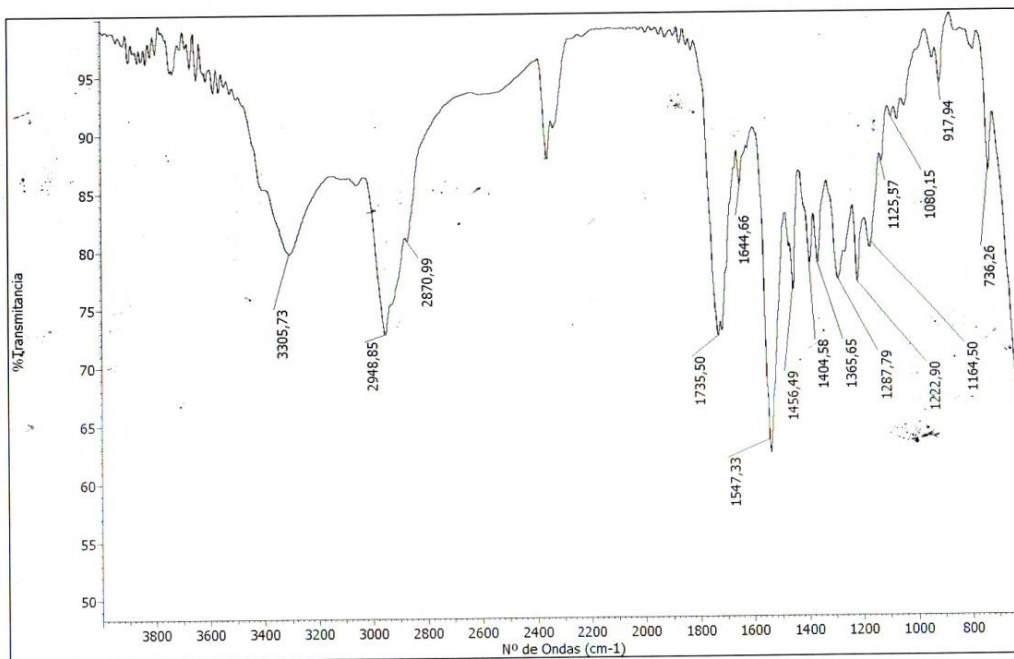
HRMS



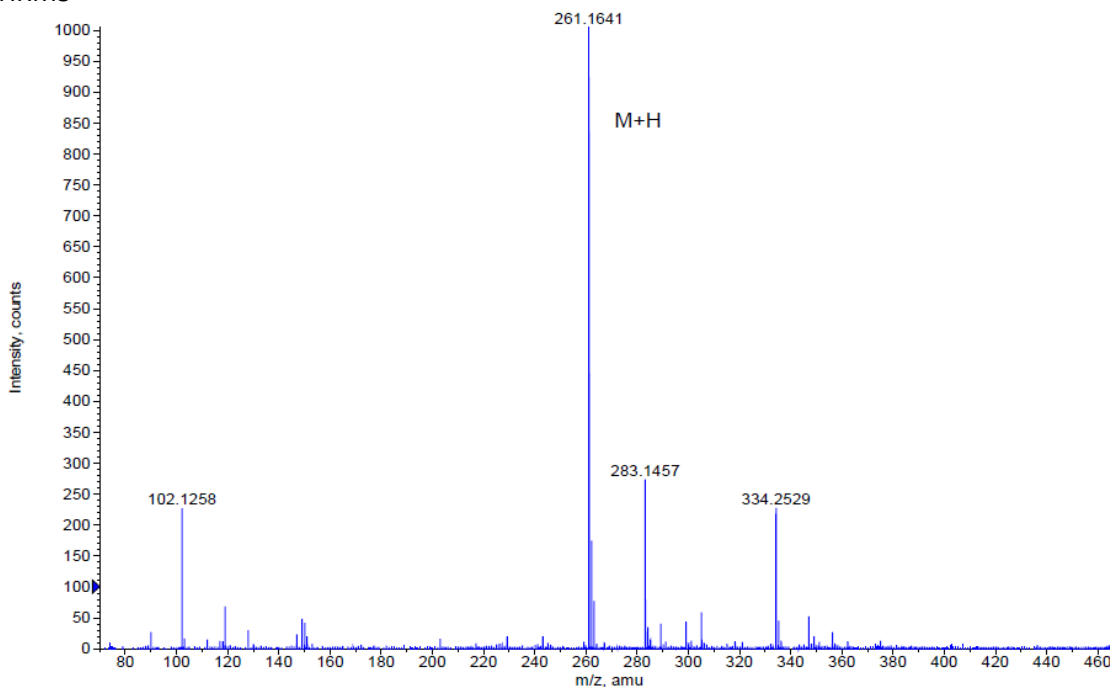
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C12 H23 N2 O2 S	259.147476	0.623564	2.406202	2.5
C15 H24 Na S	259.149094	-0.99388	-3.835173	3.5

- Ácido (S)-2-(3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)tioureido)propanoico (118)RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

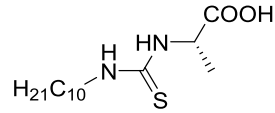
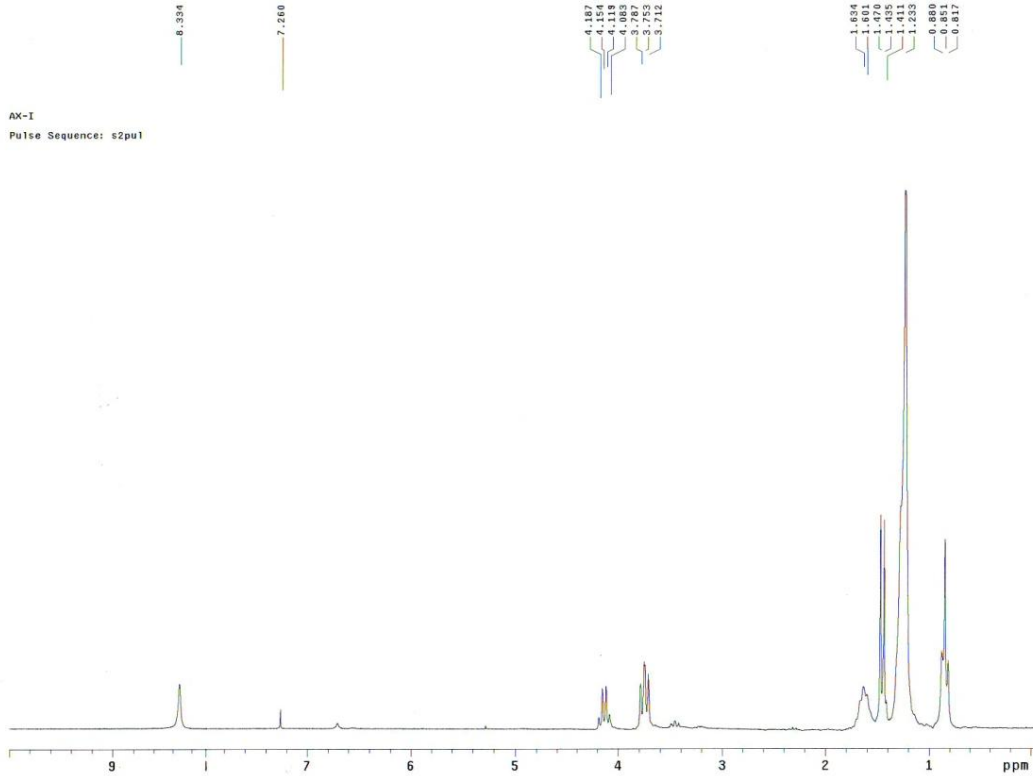
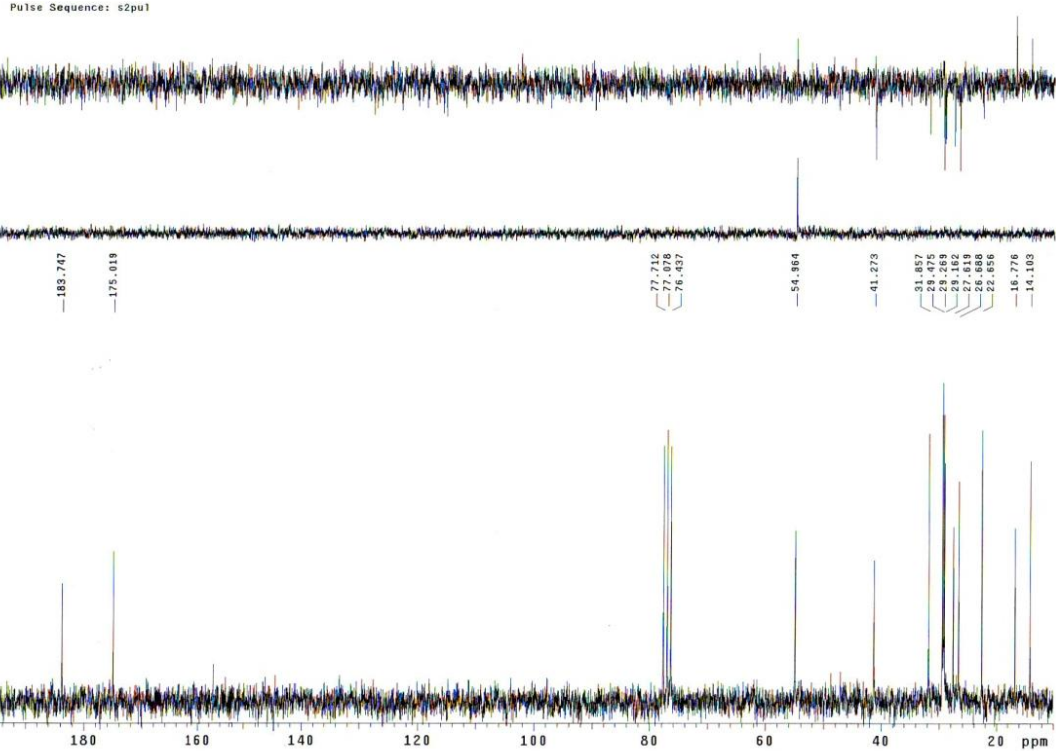


HRMS

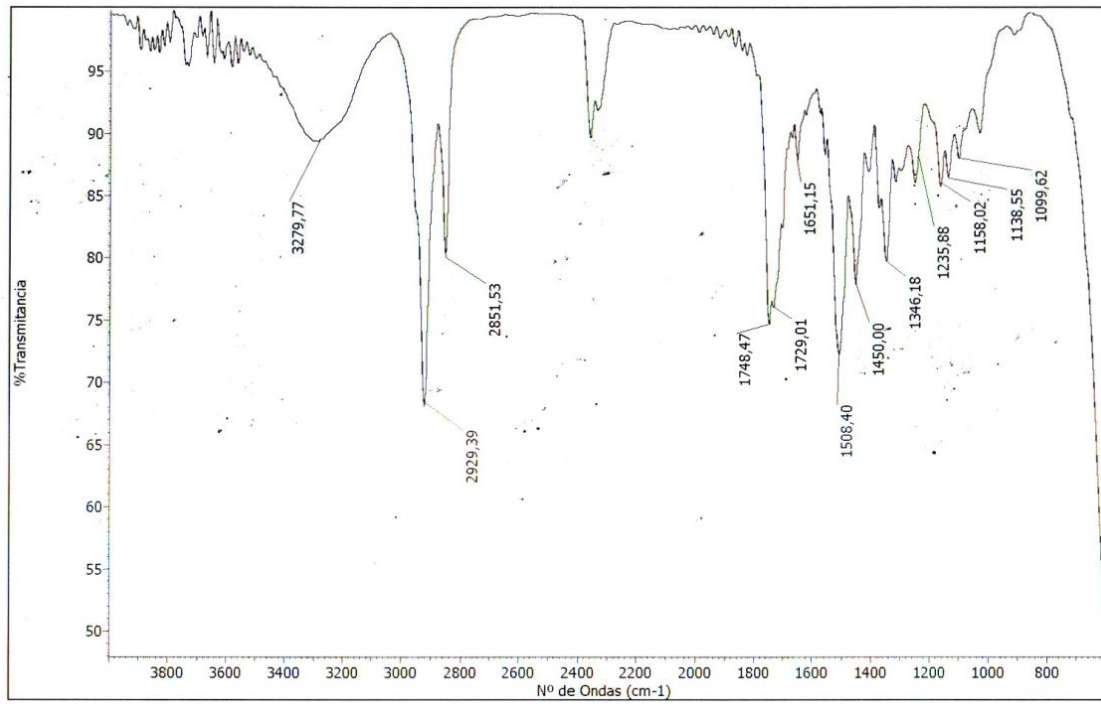


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H26 Na S	261.164744	-0.64396	-2.465724	2.5
C12 H25 N2 O2 S	261.163127	0.973484	3.727472	1.5

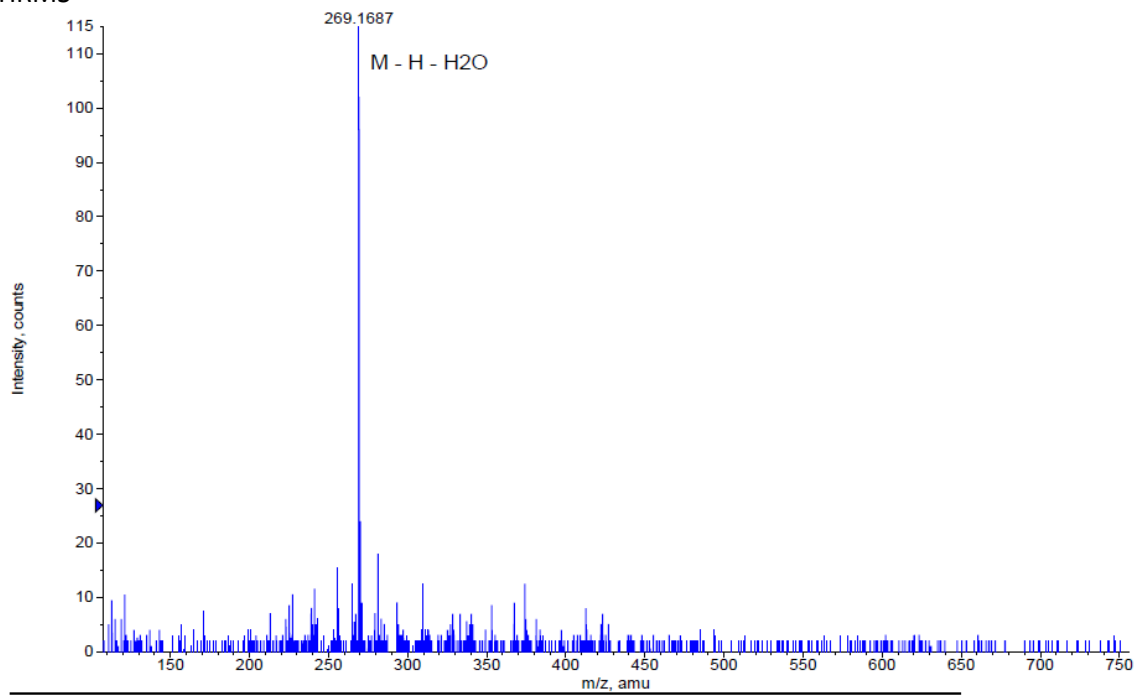
- Ácido (S)-2-(3-deciltioureido)propanoico (119)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

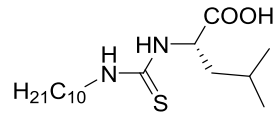
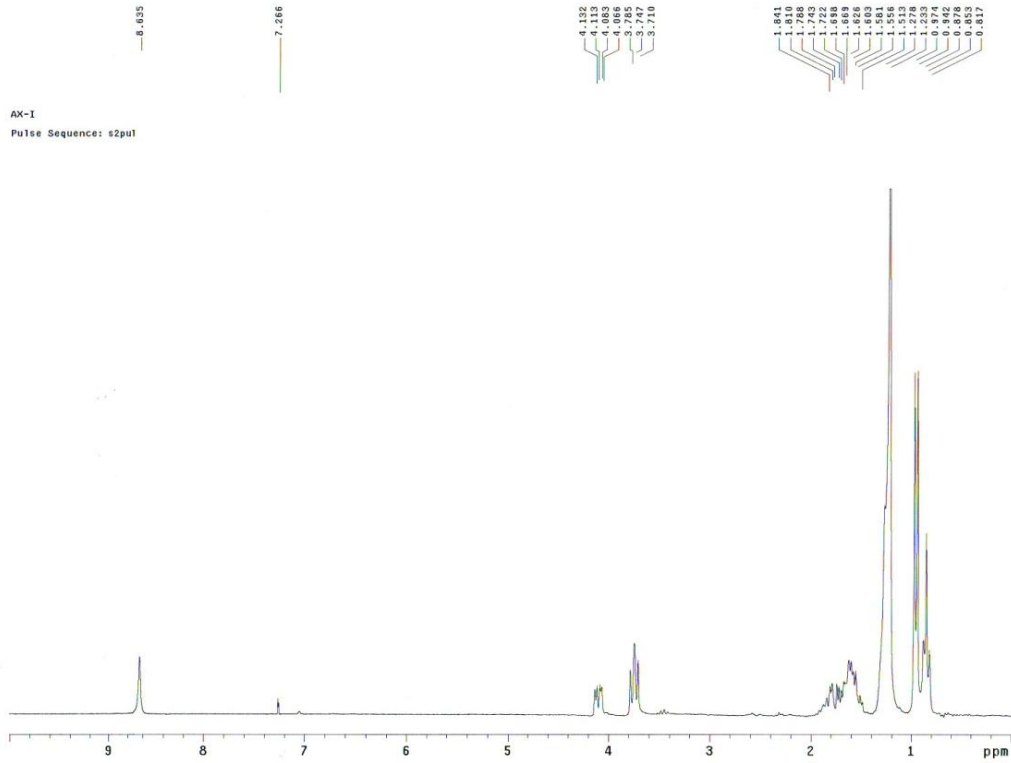
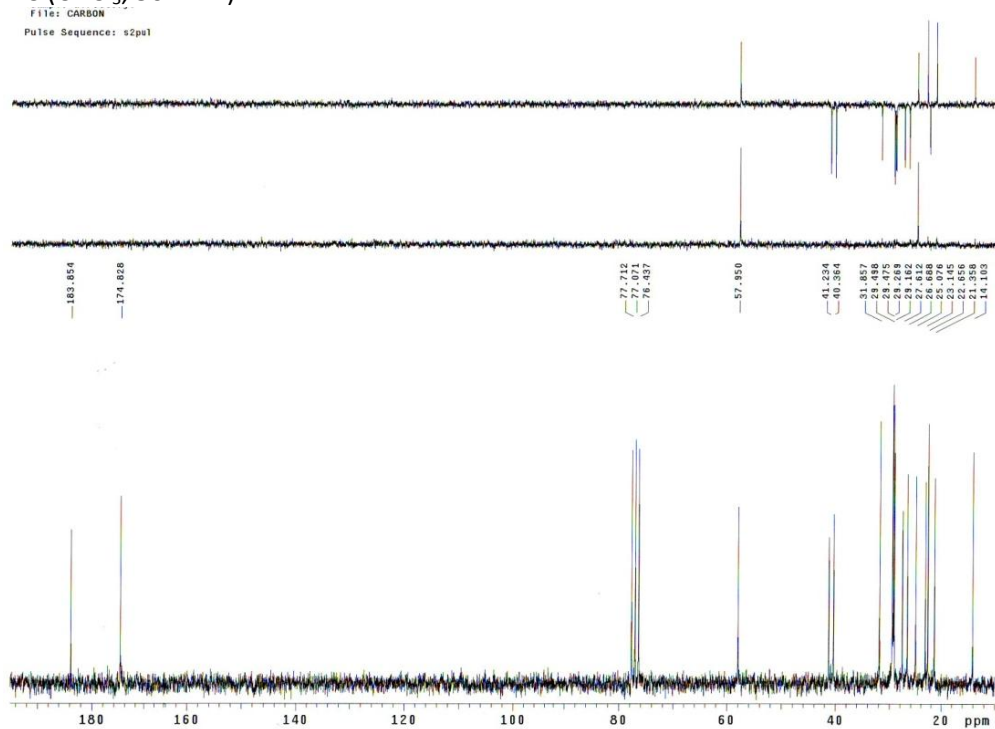


HRMS

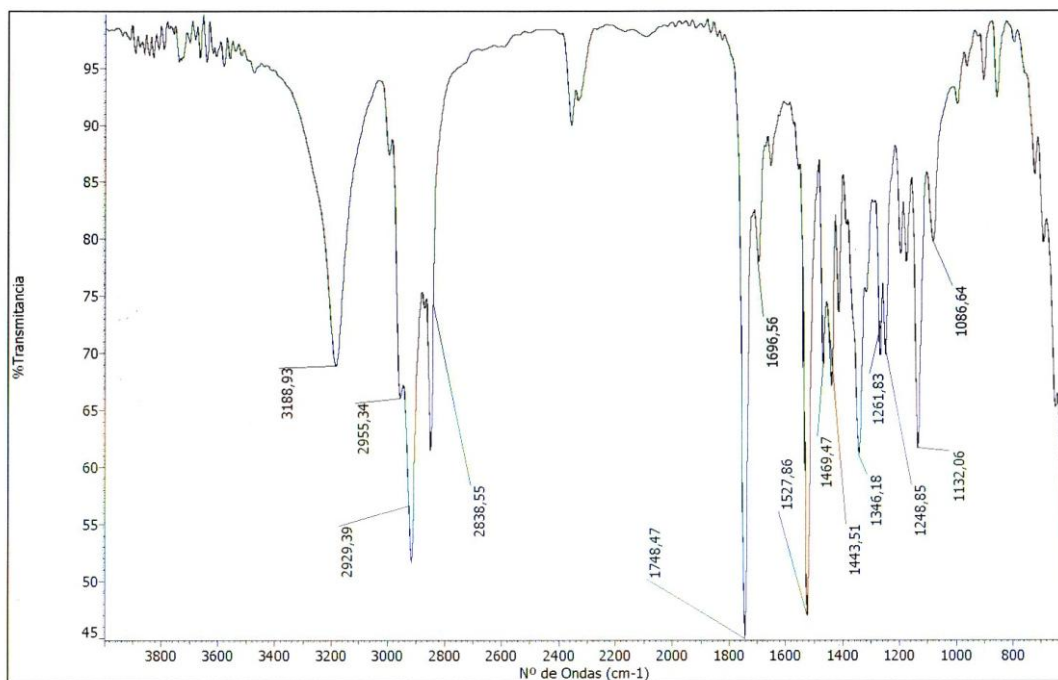


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C14 H25 N2 O S	269.169309	-0.609036	-2.26266	3.5
C12 H26 N2 O Na S	269.166904	1.796224	6.673241	0.5

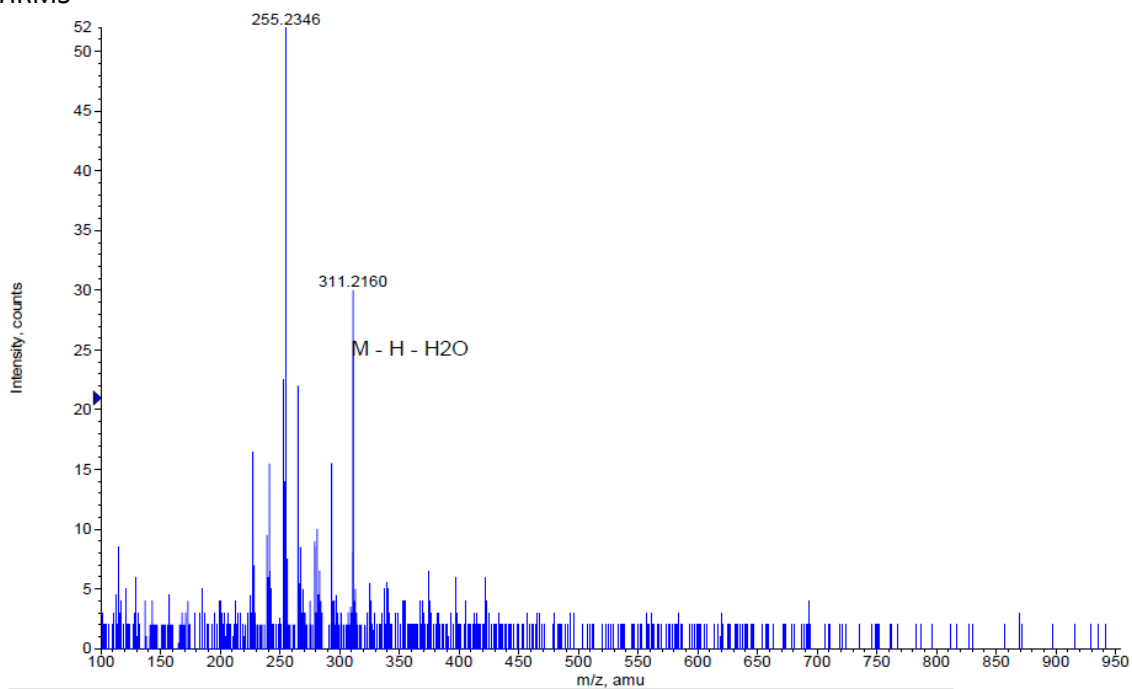
- Ácido (S)-2-(3-deciltioureido)-4-metilpentanoico (120)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

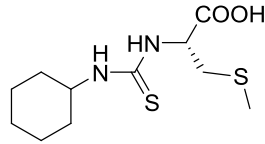
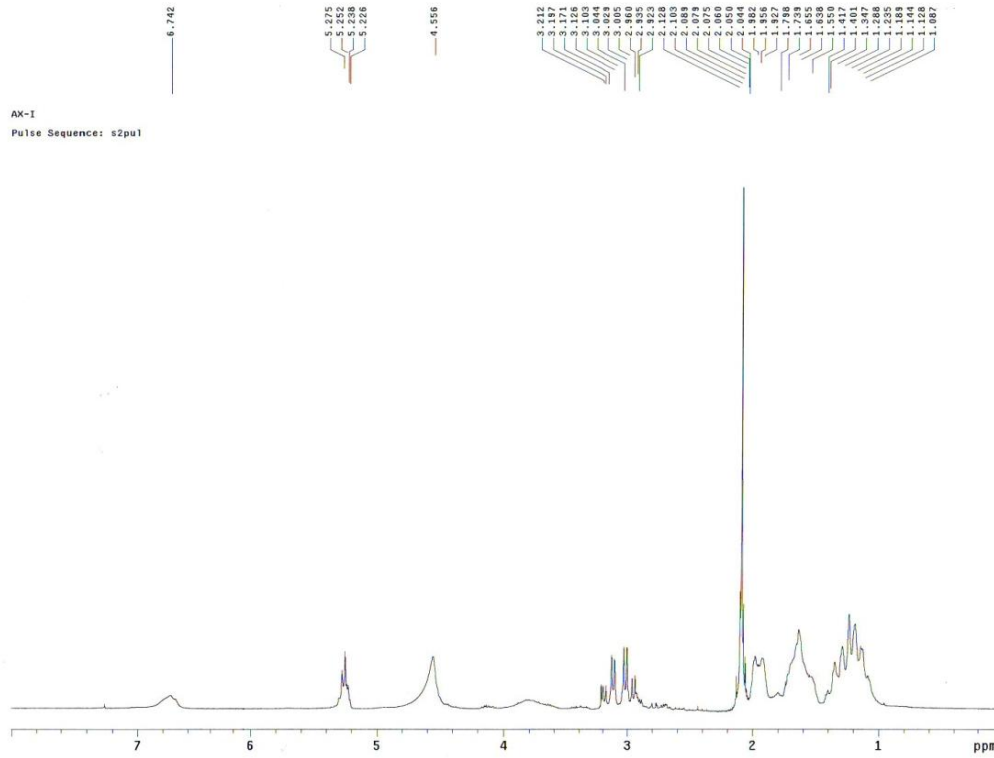
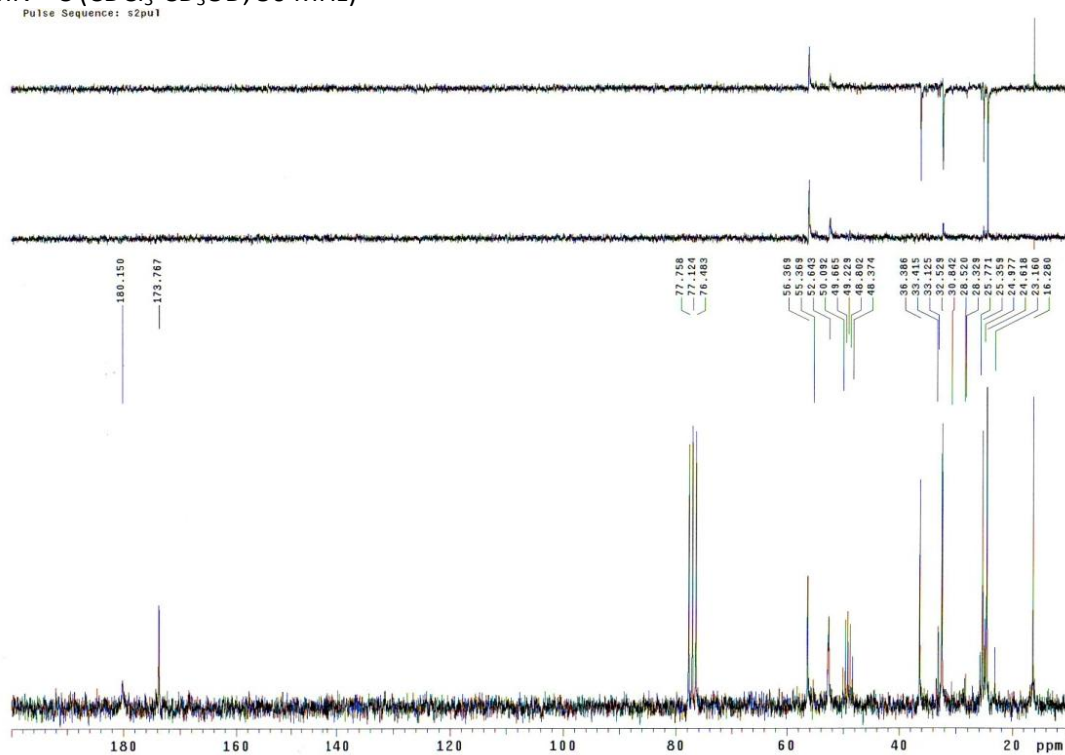


HRMS

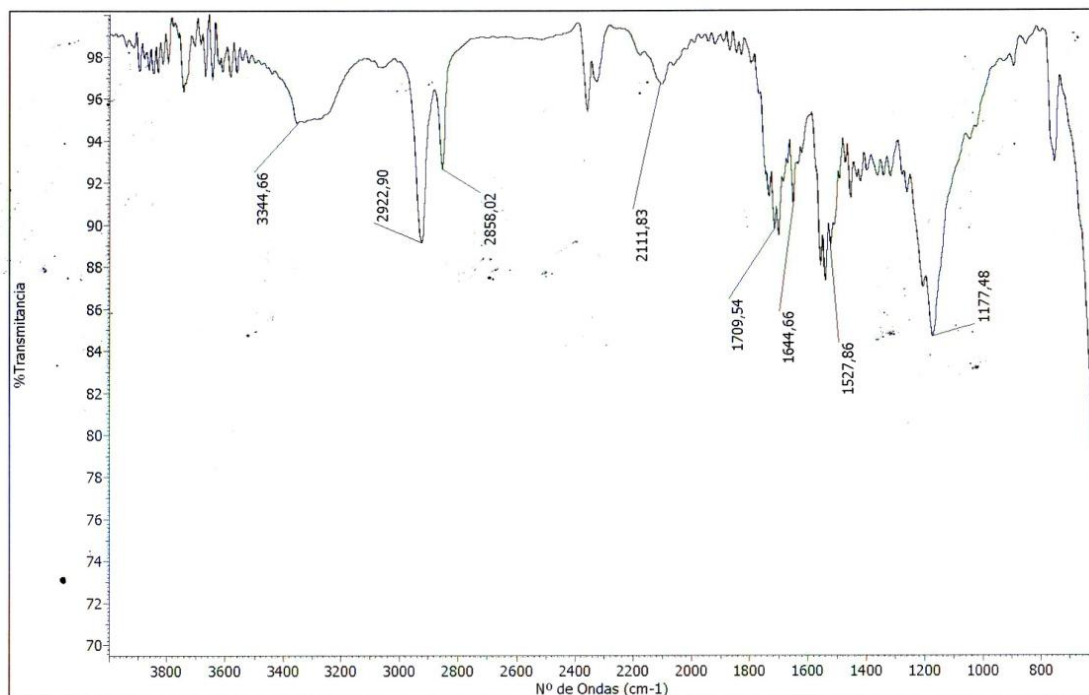


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C17 H31 N2 O S	311.216259	-0.259276	-0.833108	3.5
C15 H32 N2 O Na S	311.213854	2.145984	6.895493	0.5

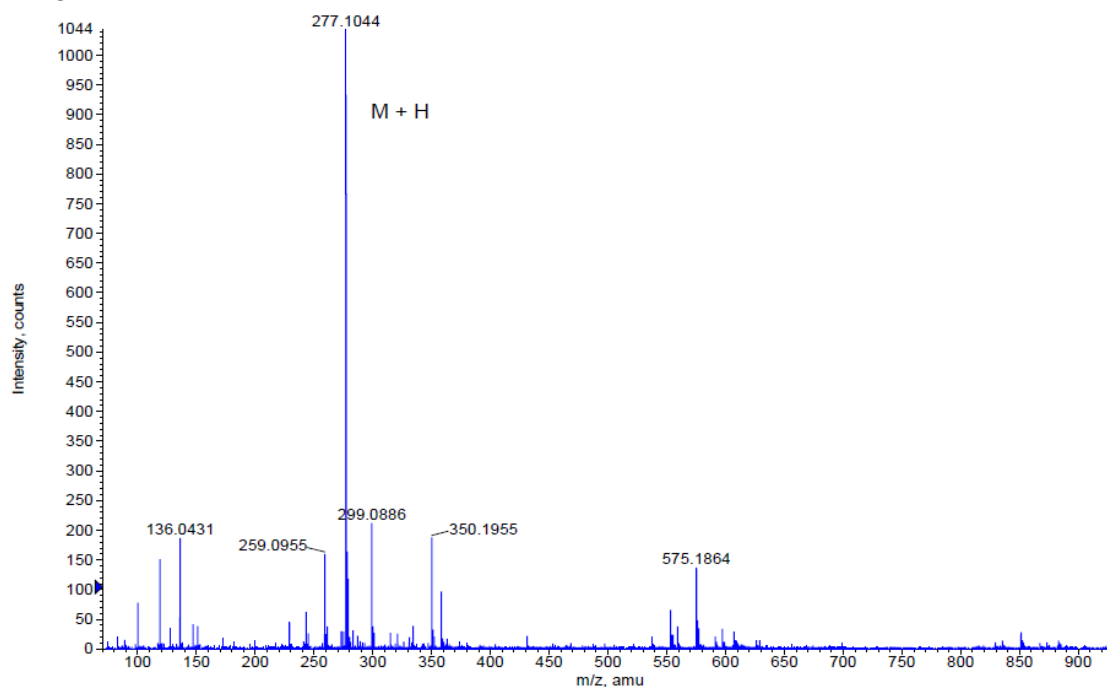
- Ácido (S)-2-(3-ciclohexiltioureido)-3-(metiltio)propanoico (121)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

IR

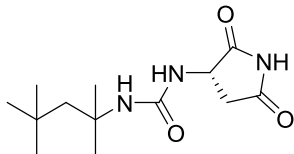


HRMS

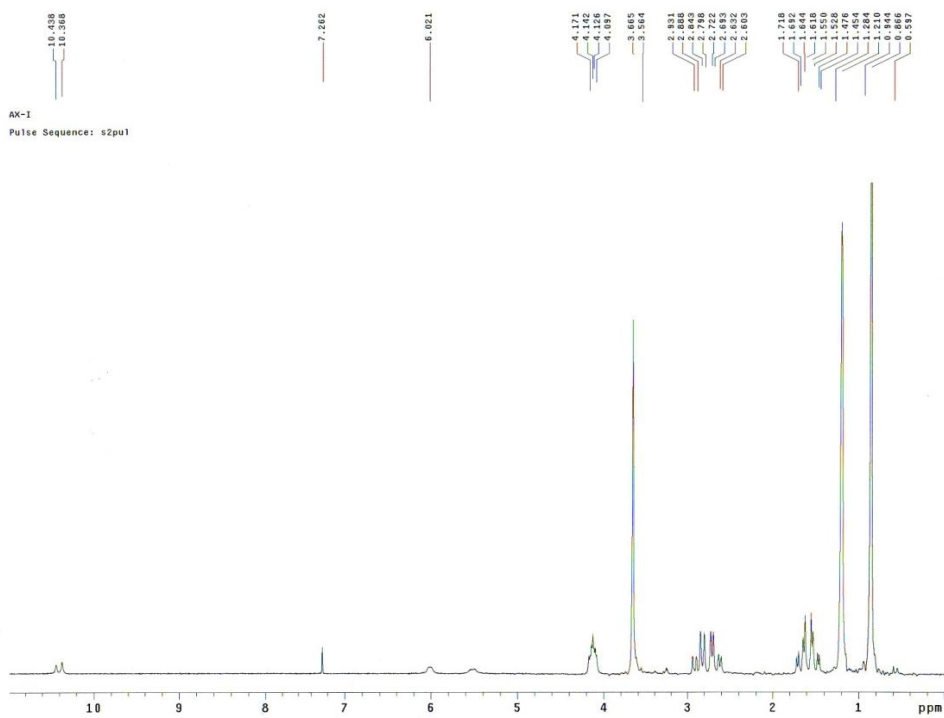


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C11 H21 N2 O2 S2	277.103898	0.501844	1.811025	2.5
C14 H22 Na S2	277.105516	-1.1156	-4.025912	3.5

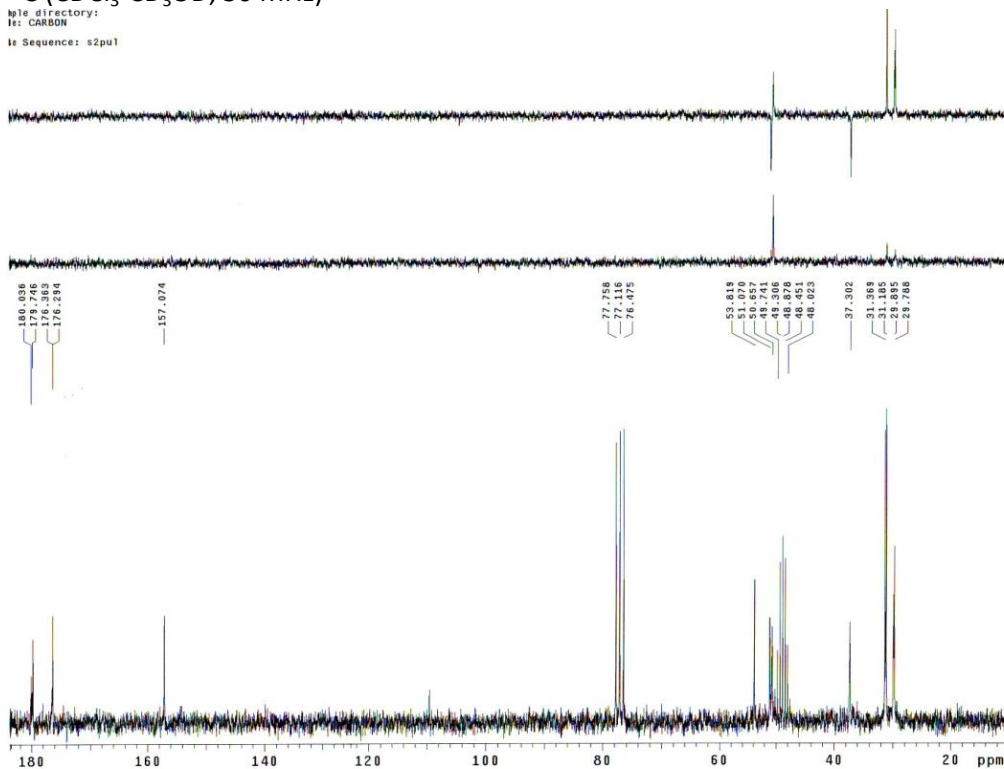
- (S)-1-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-3-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)urea (129)



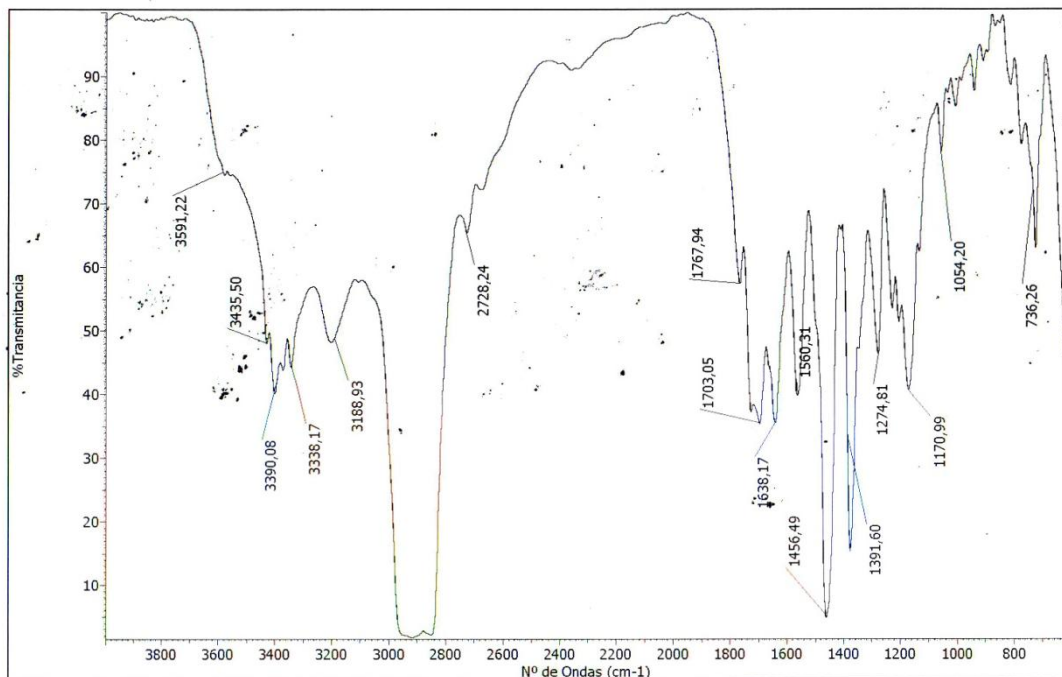
RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD, 200 MHz)



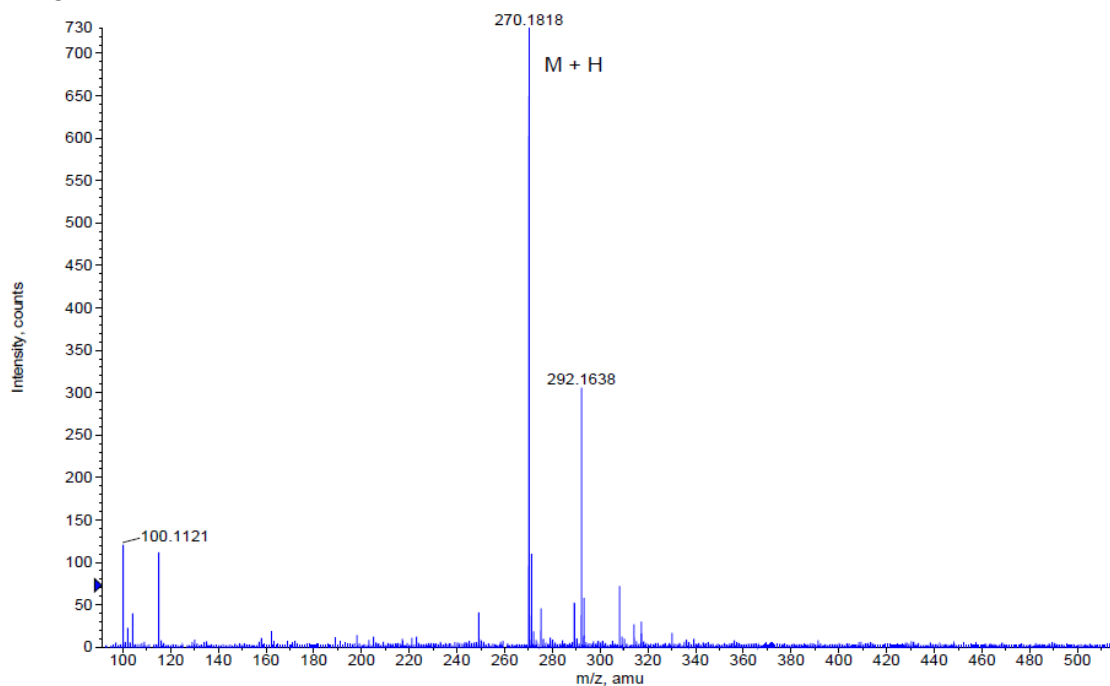
RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD, 50 MHz)



IR

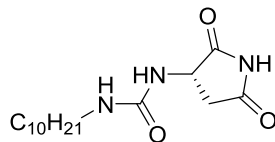
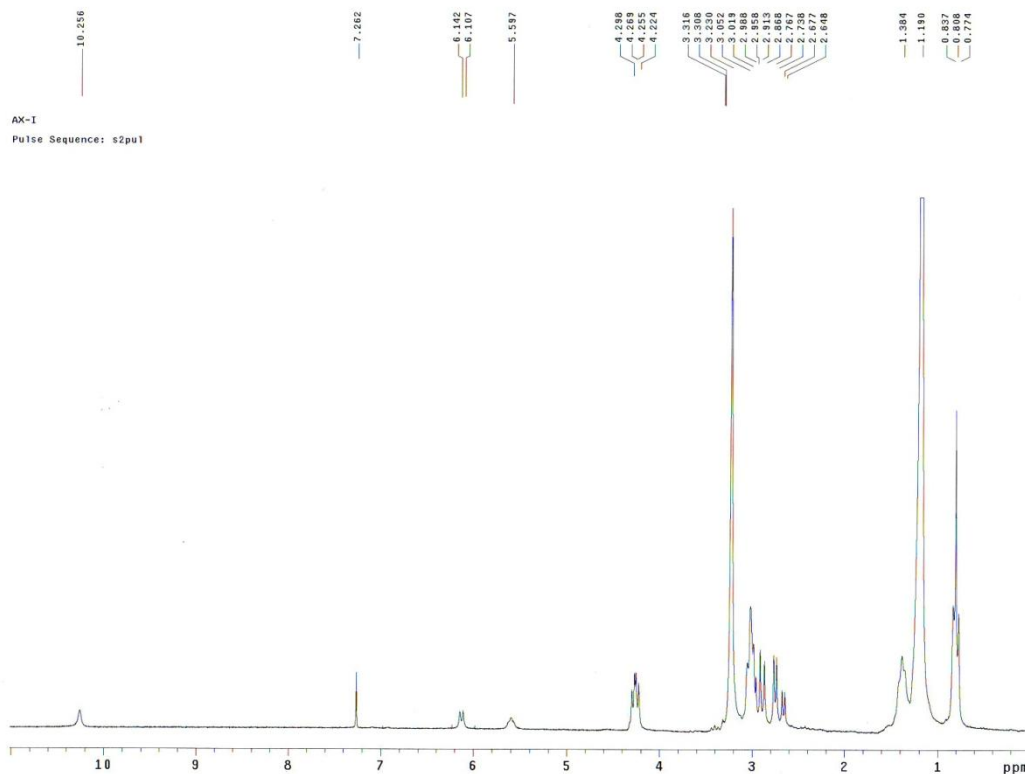
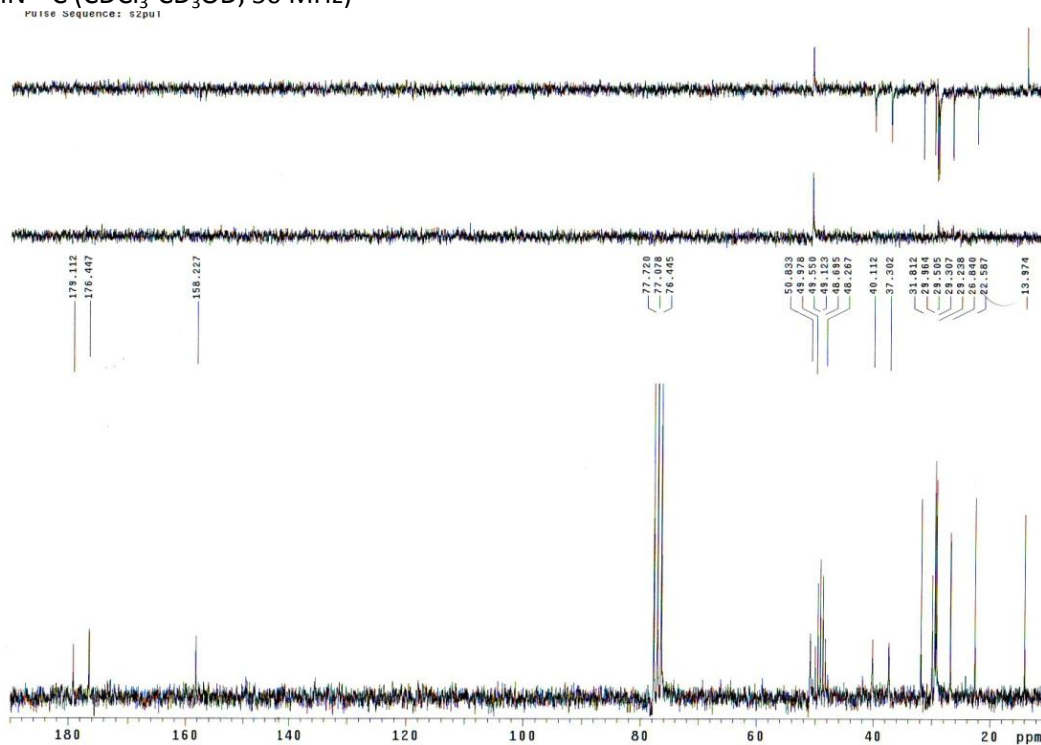


HRMS

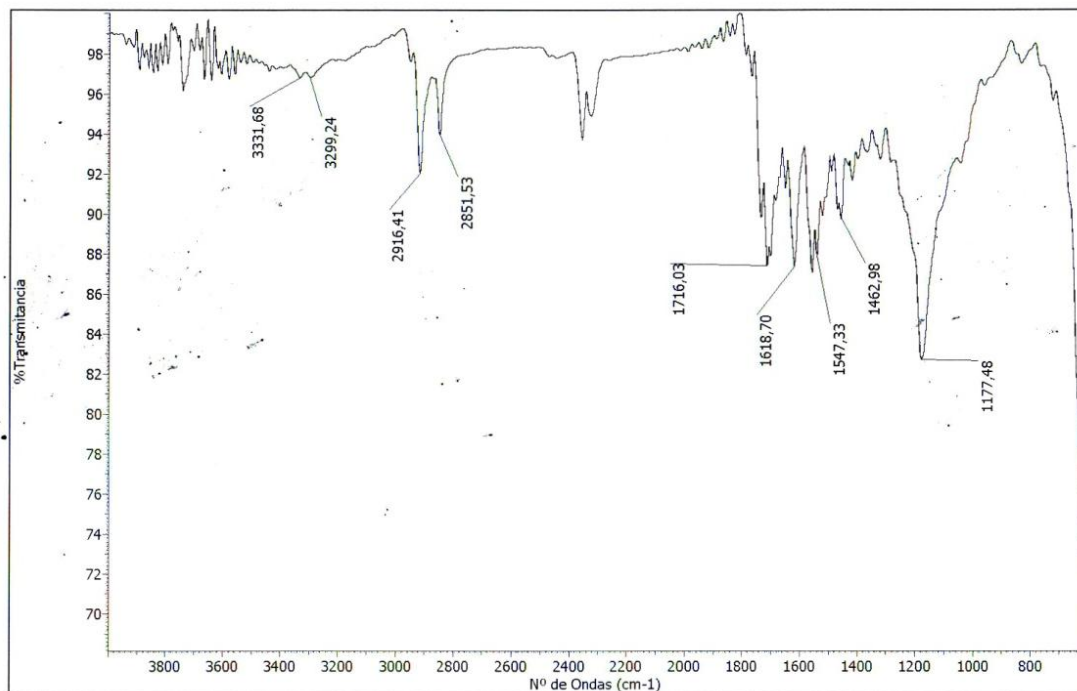


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C13 H24 N3 O3	270.181218	0.581676	2.152902	3.5
C16 H25 N O Na	270.182836	-1.035768	-3.833589	4.5

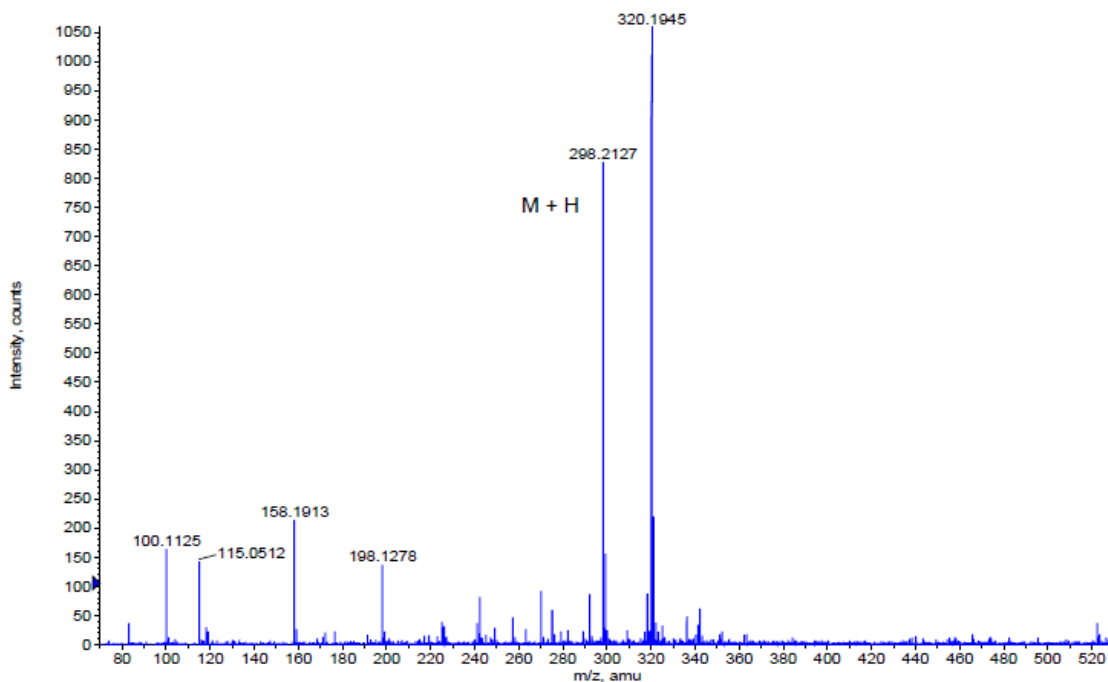
- (S)-1-decil-3-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)urea (130)

RMN ^1H (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 - CD_3OD , 50 MHz)

IR

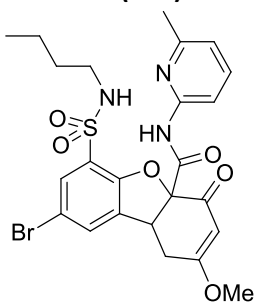


HRMS

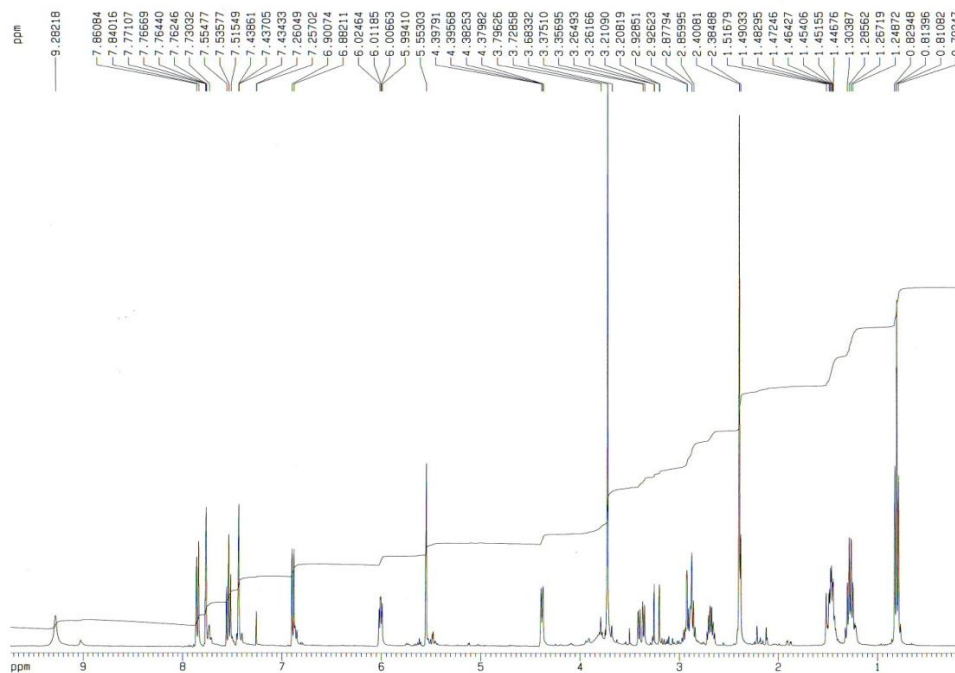


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H28 N3 O3	298.212518	0.181516	0.608679	3.5
C18 H29 N O Na	298.214136	-1.435928	-4.815105	4.5
C13 H29 N3 O3 Na	298.210113	2.586776	8.674249	0.5

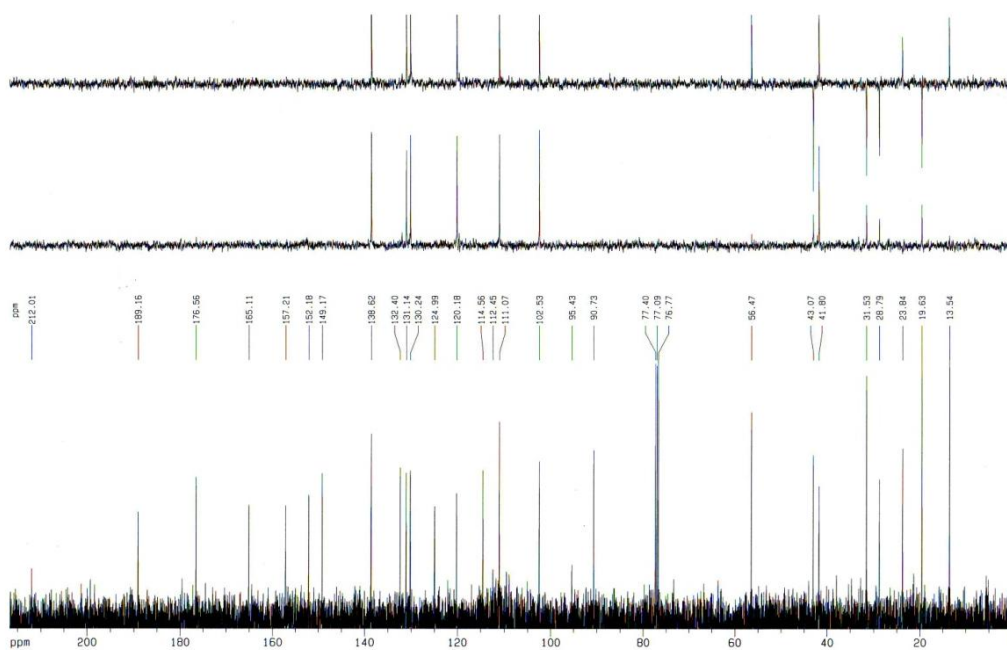
- 8-Bromo-6-(*N*-butilsulfamoil)-2-metoxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (131)



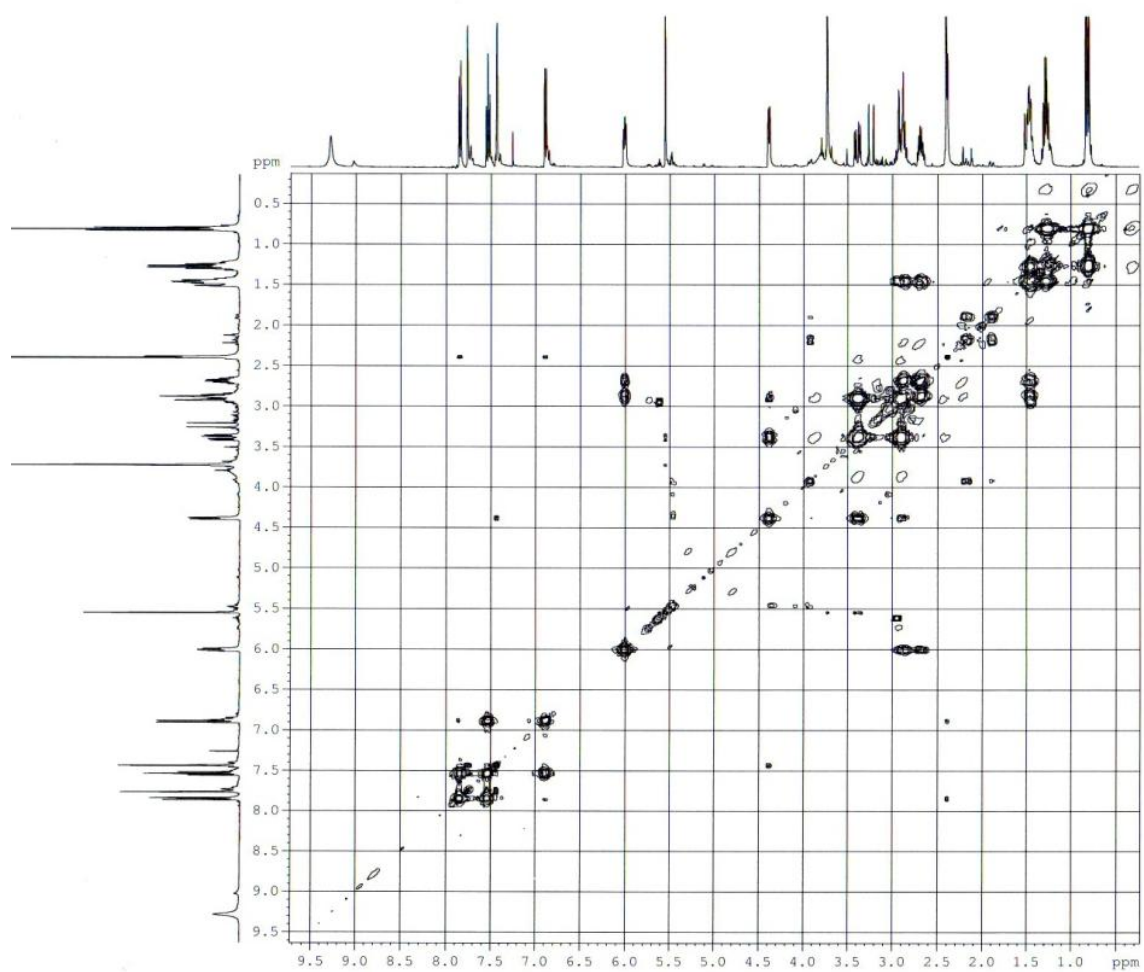
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



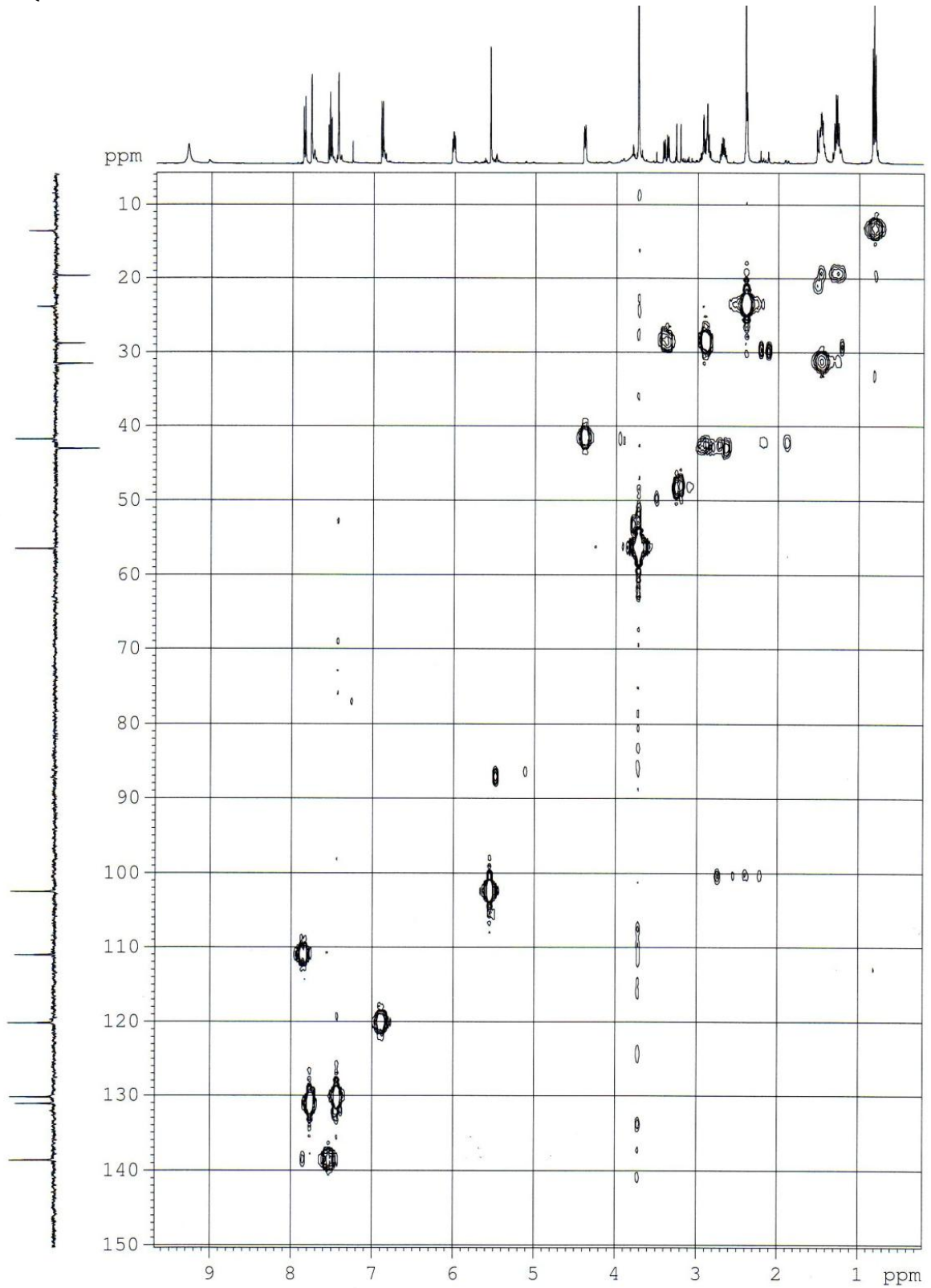
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



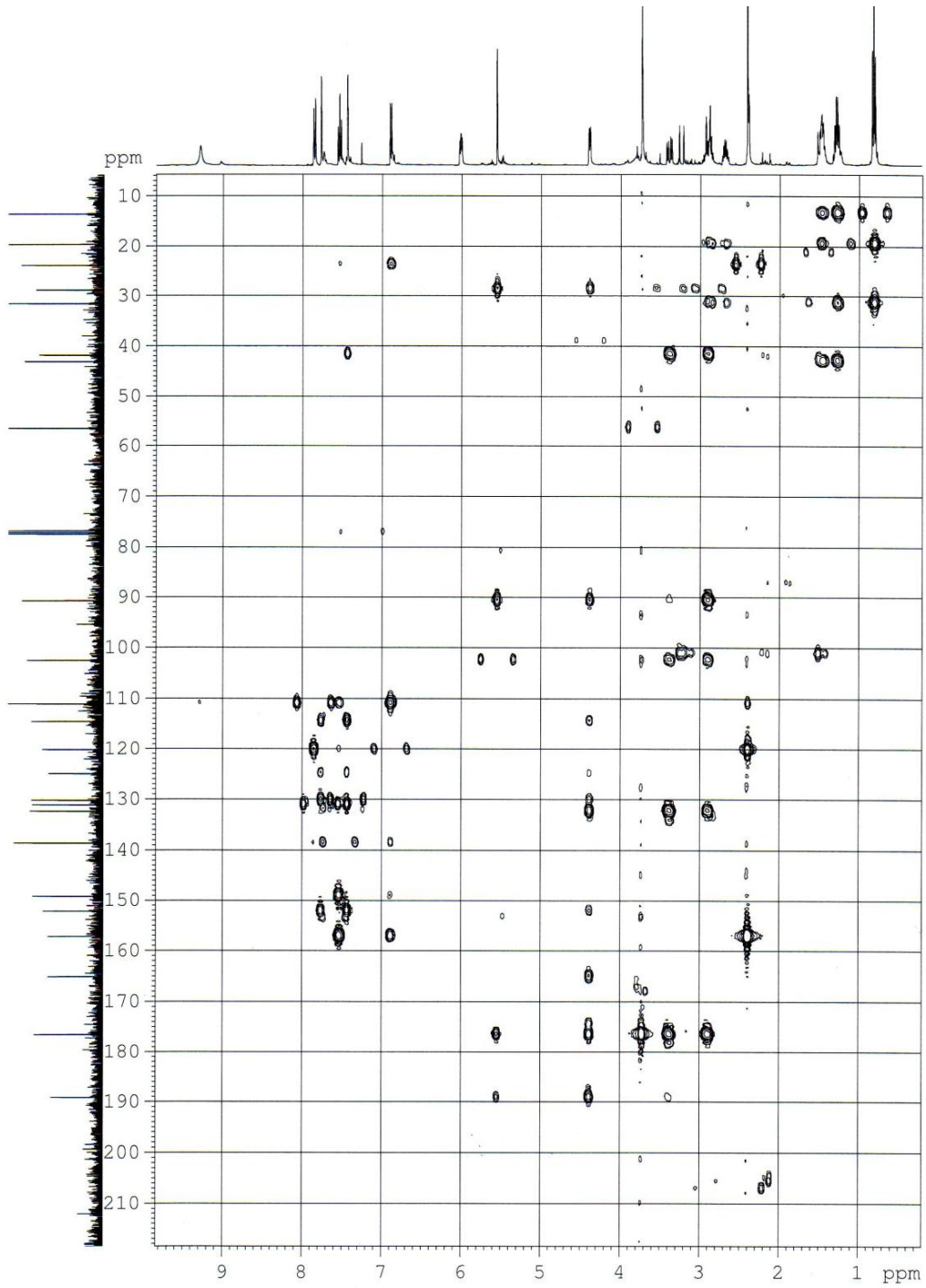
COSY



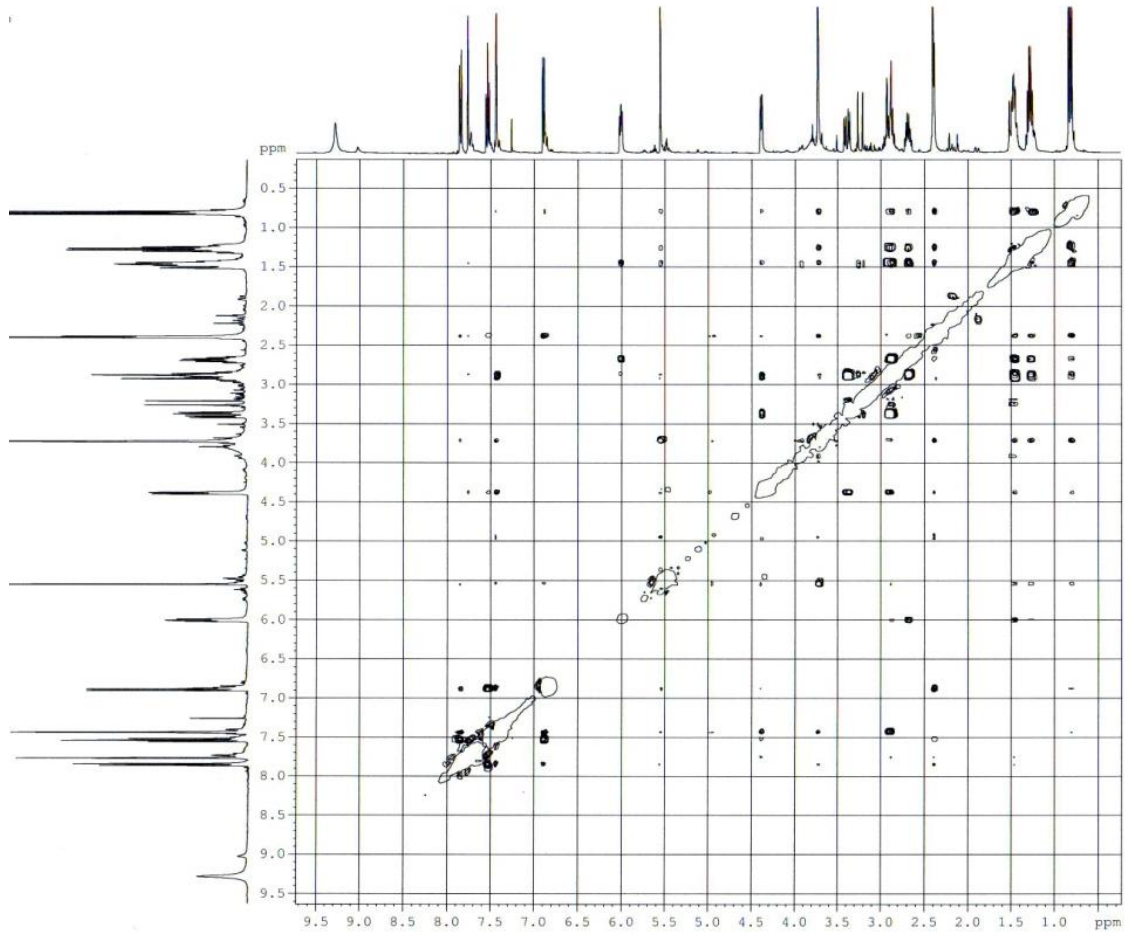
HMQC



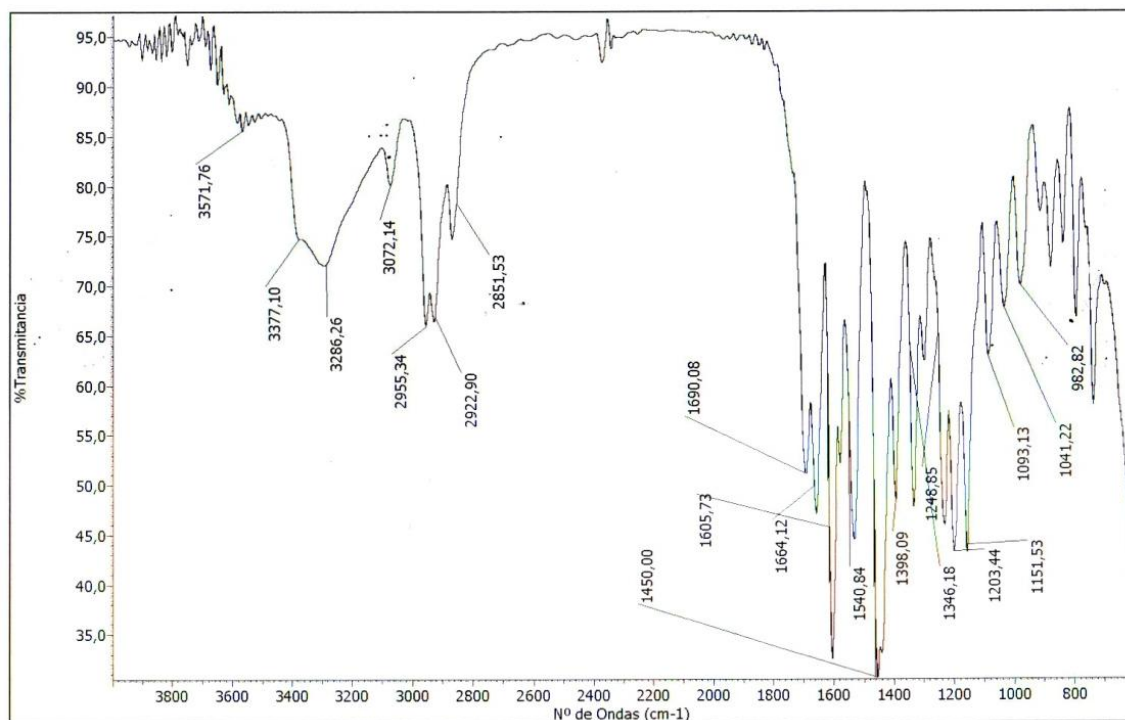
HMBC



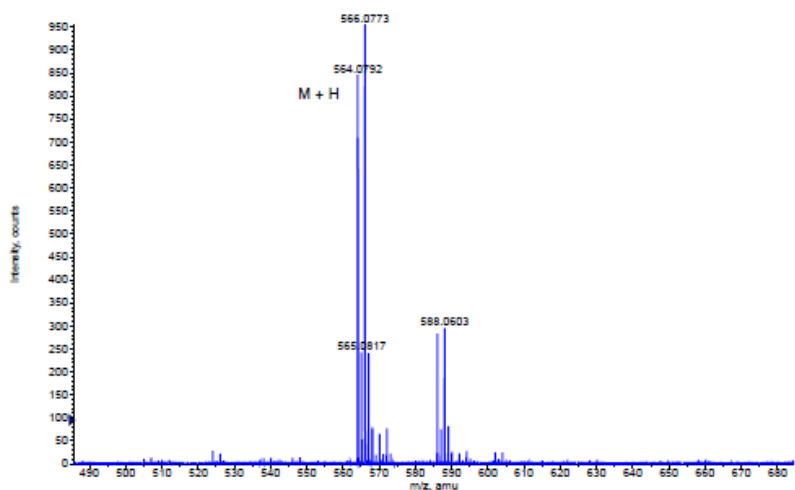
ROESY



IR

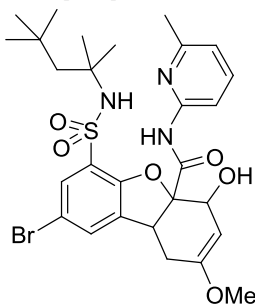


HRMS

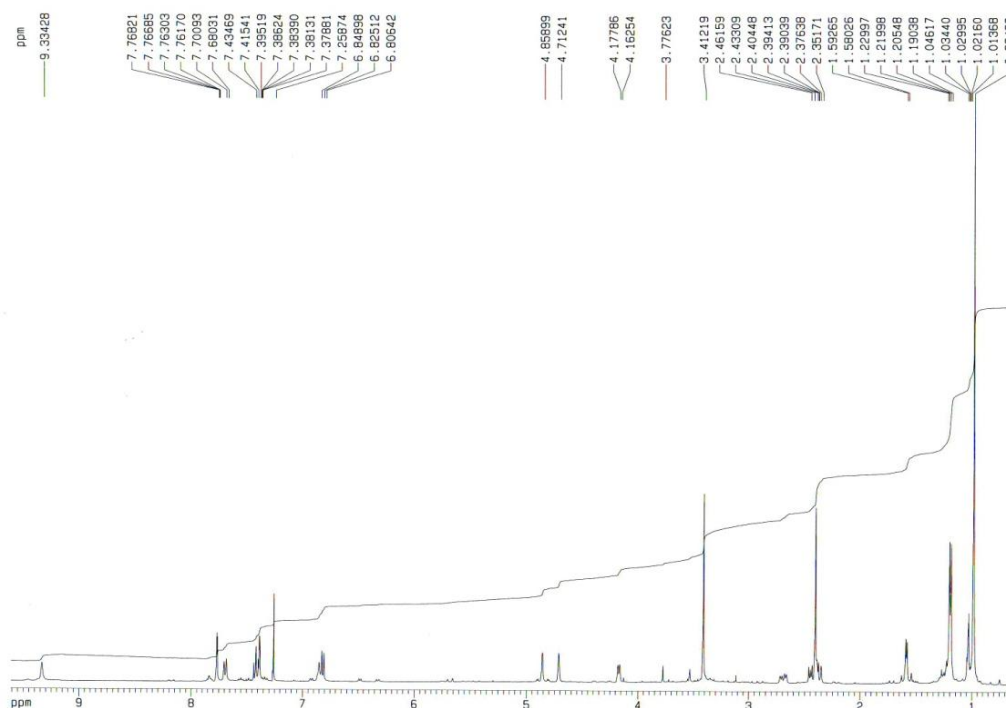


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C24 H27 N3 O6 S Br	564.079845	-0.845264	-1.143923	12.5
C43 H11 N Na	564.078371	0.829432	1.470416	38.5
C37 H14 N3 O2 S	564.080125	-0.925084	-1.639988	32.5
C31 H15 N3 O7 Na	564.080221	-1.021224	-1.810425	25.5
C30 H24 N O4 Na Br	564.078091	1.109252	1.966481	18.5
C32 H23 N O4 Br	564.080496	-1.296008	-2.297562	21.5
C35 H15 N3 O2 Na S	564.07772	1.480176	2.624054	29.5
C45 H10 N	564.080776	-1.575828	-2.793628	41.5
C22 H28 N3 O6 Na S Br	564.07744	1.759996	3.120119	9.5
C27 H28 N O4 Na S Br	564.081463	-2.262708	-4.011326	13.5
C40 H10 N3 O2	564.076753	2.446876	4.337819	37.5
C40 H15 N Na S	564.081743	-2.542528	-4.507391	33.5
C27 H23 N3 O6 Br	564.076473	2.726696	4.833884	17.5
C33 H14 N3 O7	564.082626	-3.426484	-6.074467	28.5
C28 H19 N3 O7 Na S	564.083593	-4.393184	-7.788232	20.5
C31 H18 N O8 S	564.074765	4.434932	7.862243	23.5
C29 H27 N O4 S Br	564.083868	-4.667968	-8.275369	16.5
C23 H28 N O9 Na Br	564.083964	-4.764108	-8.445806	9.5
C38 H11 N3 O2 Na	564.074348	4.852136	8.601862	34.5
C42 H14 N S	564.084148	-4.947788	-8.771433	36.5
C36 H15 N O5 Na	564.084244	-5.043928	-8.94187	29.5
C25 H24 N3 O6 Na Br	564.074068	5.131956	9.097928	14.5
C31 H23 N3 O S Br	564.073972	5.228096	9.268363	21.5

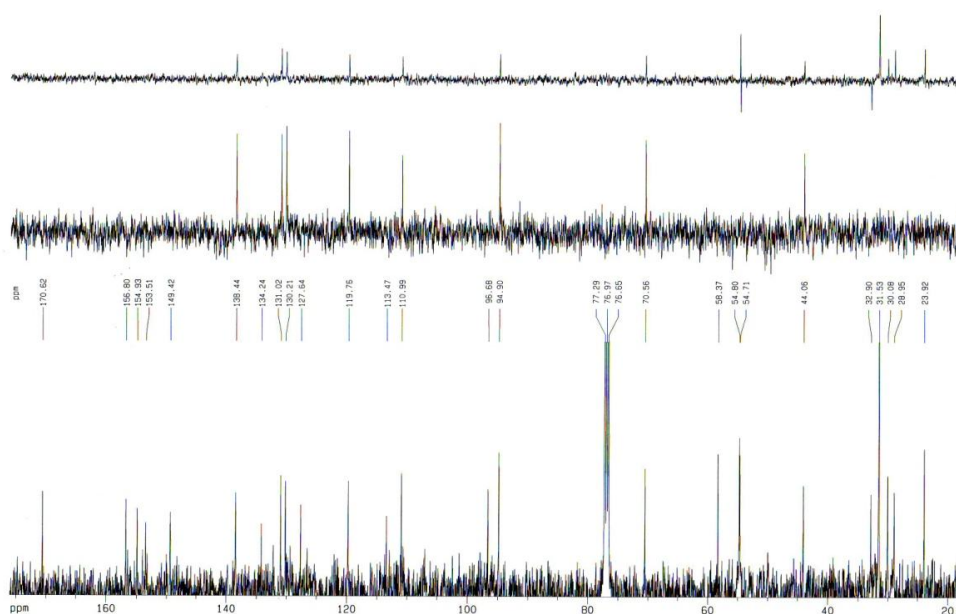
- 8-Bromo-4-hidroxi-2-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-6-(N-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamiloil)-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamido (136)



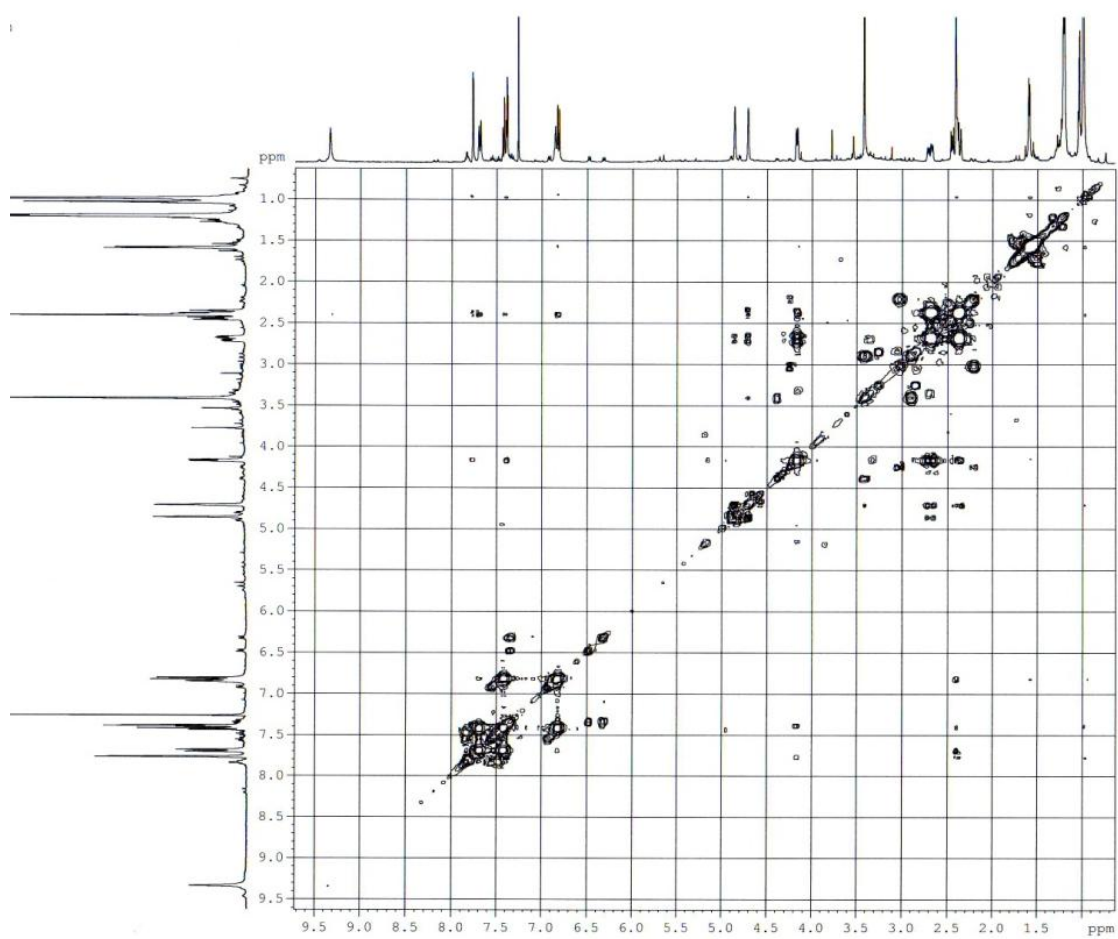
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



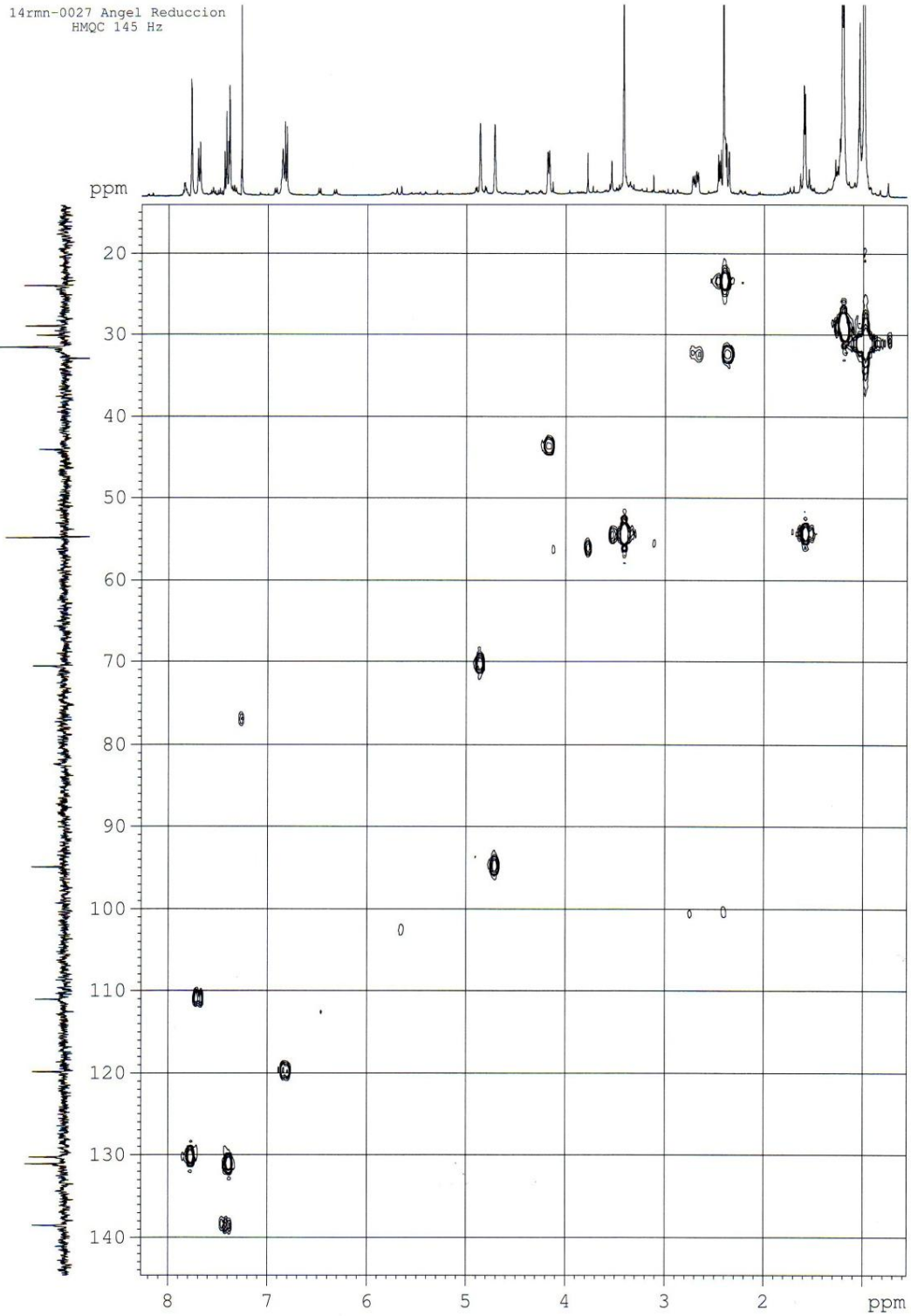
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



COSY

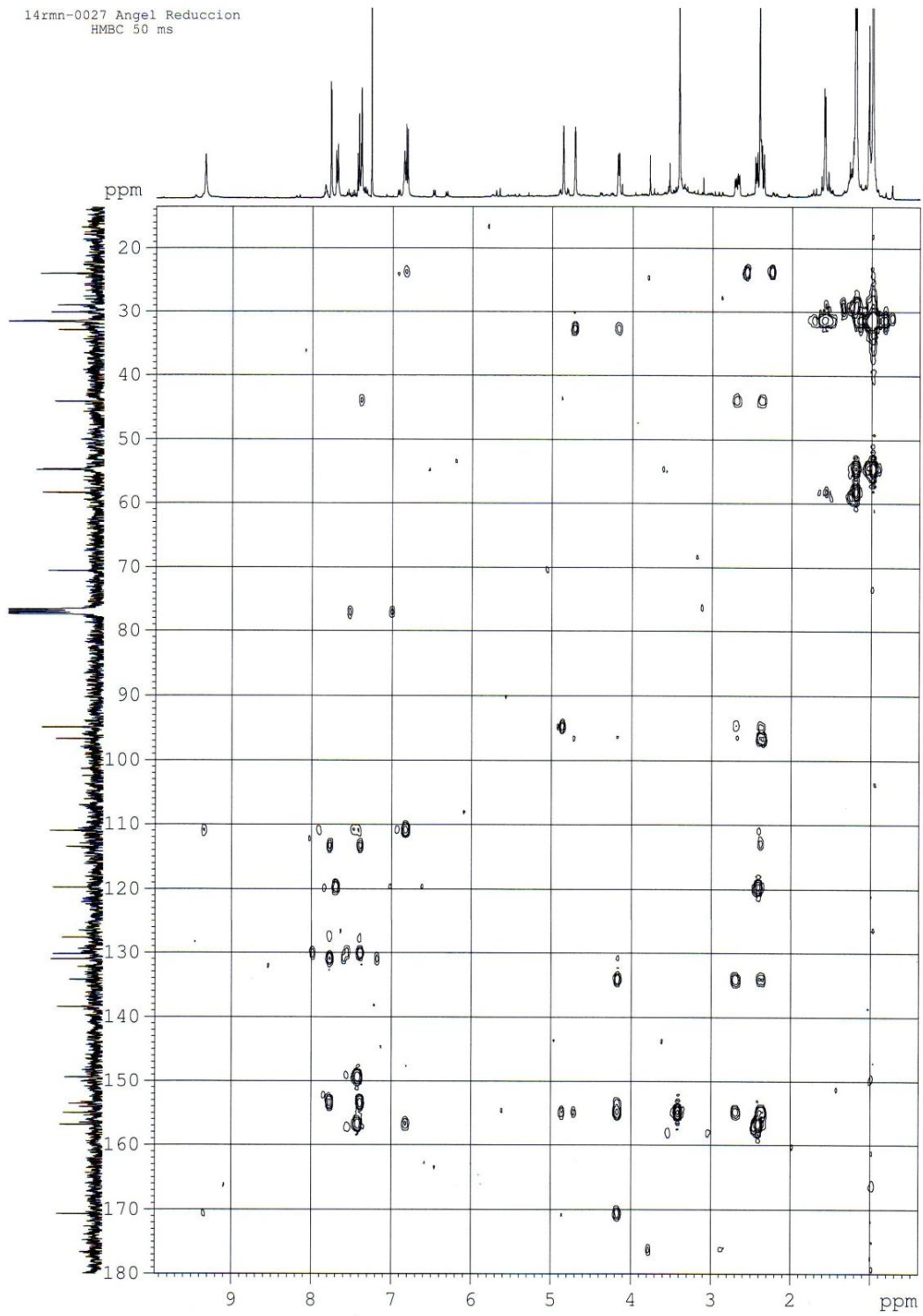


HMQC

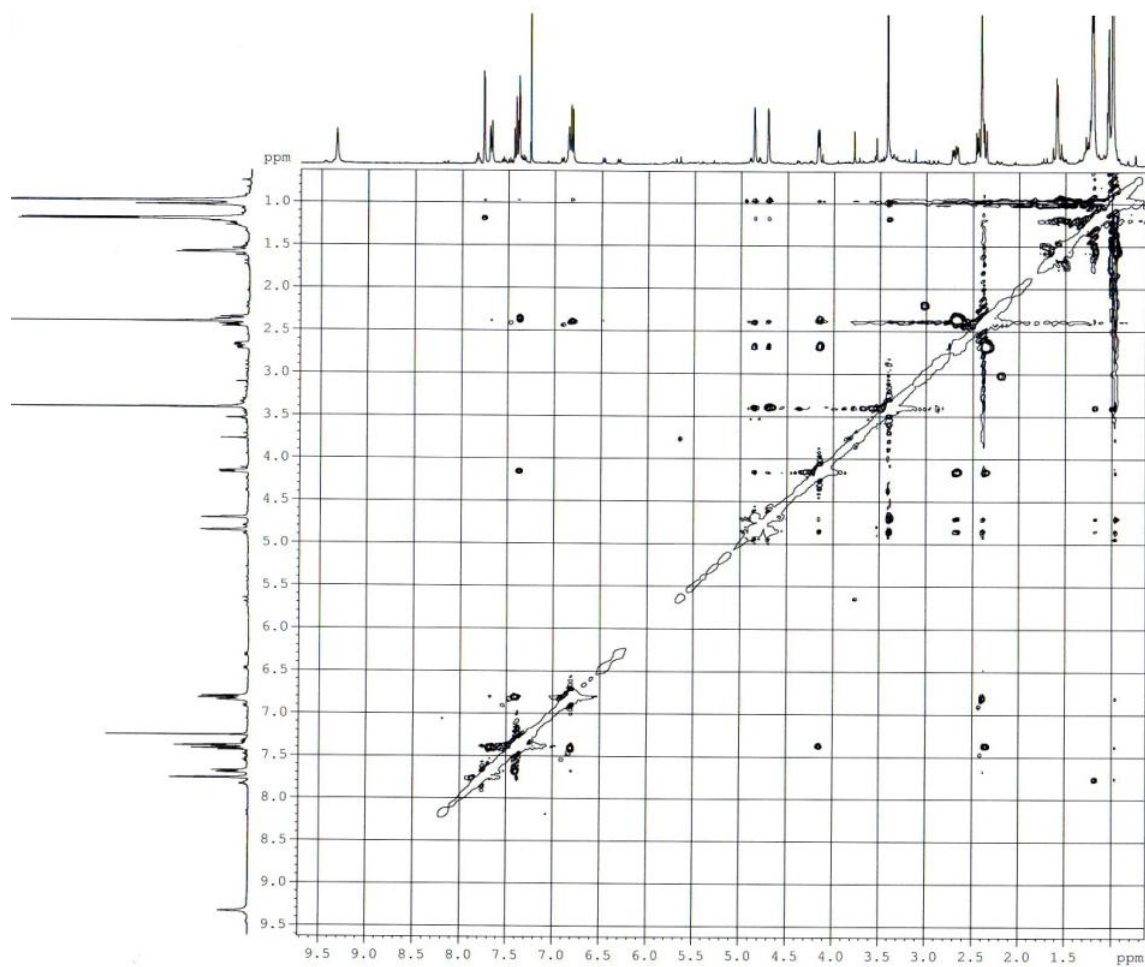


HMBC

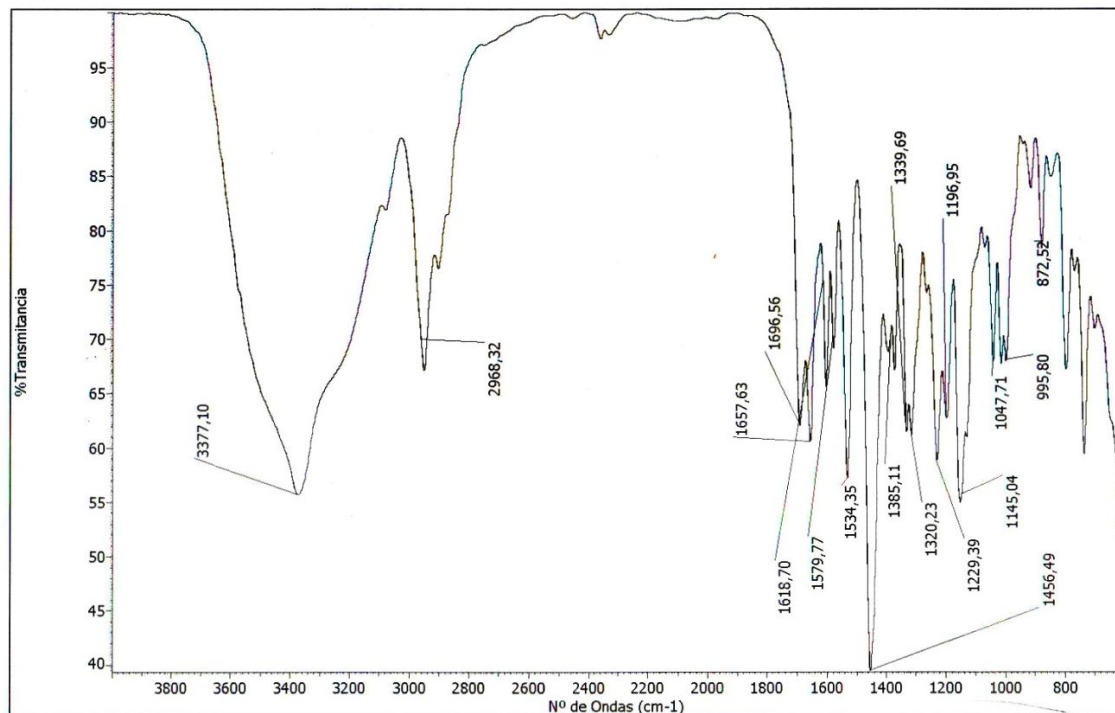
14rnm-0027 Angel Reduccion
HMBC 50 ms



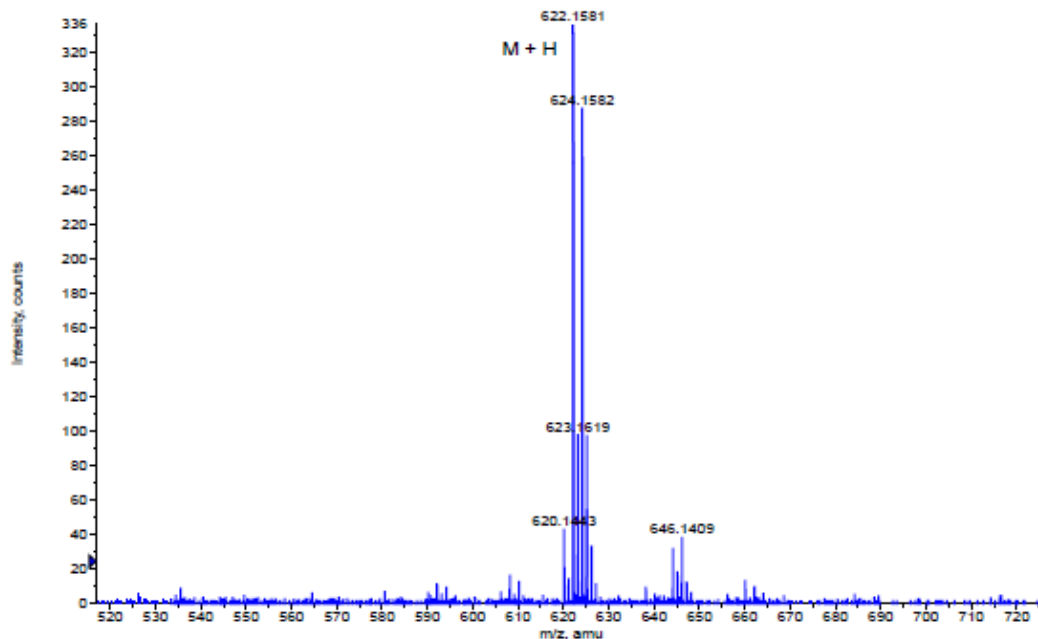
ROESY



IR

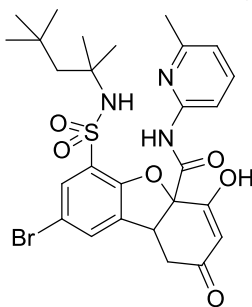


HRMS

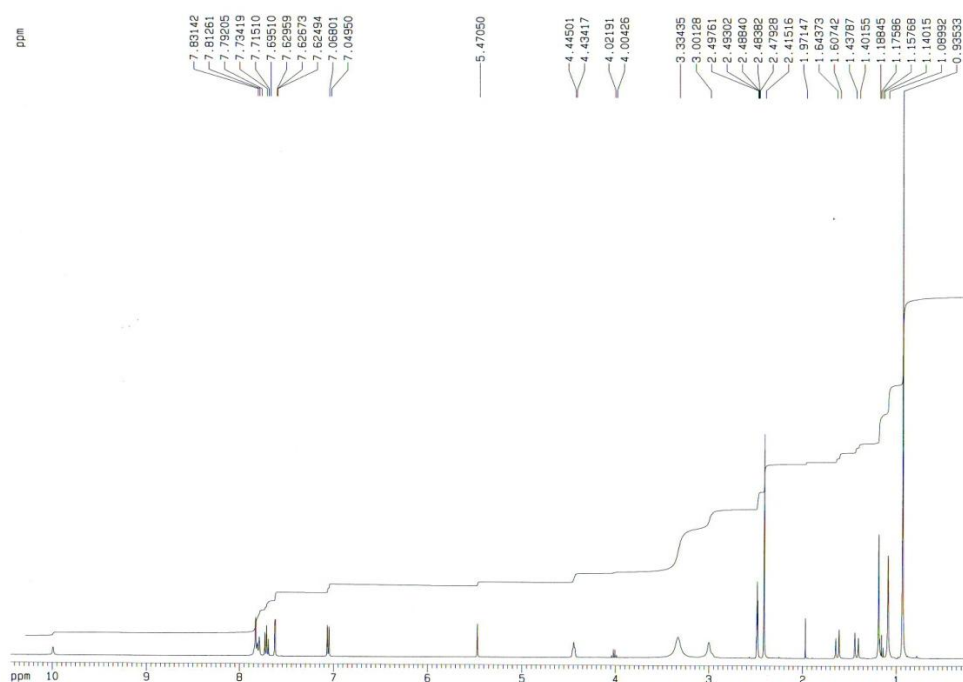


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C28 H37 N3 O6 S Br	622.158096	0.004336	0.006969	11.5
C31 H38 N O4 Na S Br	622.159713	-1.613108	-2.59276	12.5
C26 H38 N3 O6 Na S Br	622.15569	2.409596	3.872961	8.5
C32 H34 N5 Na S Br	622.16105	-2.95042	-4.742231	17.5
C19 H42 N3 O11 Na S Br	622.161564	-3.463764	-5.567332	-0.5
C33 H37 N O4 S Br	622.162118	-4.018368	-6.458751	15.5
C23 H37 N5 O8 S Br	622.154073	4.02704	6.47269	7.5
C34 H33 N5 S Br	622.163456	-5.35568	-8.608222	20.5
C22 H41 N O12 S Br	622.152736	5.364352	8.622161	2.5
C21 H41 N3 O11 S Br	622.163969	-5.869024	-9.433324	2.5
C35 H33 N3 O S Br	622.152222	5.877696	9.447262	20.5

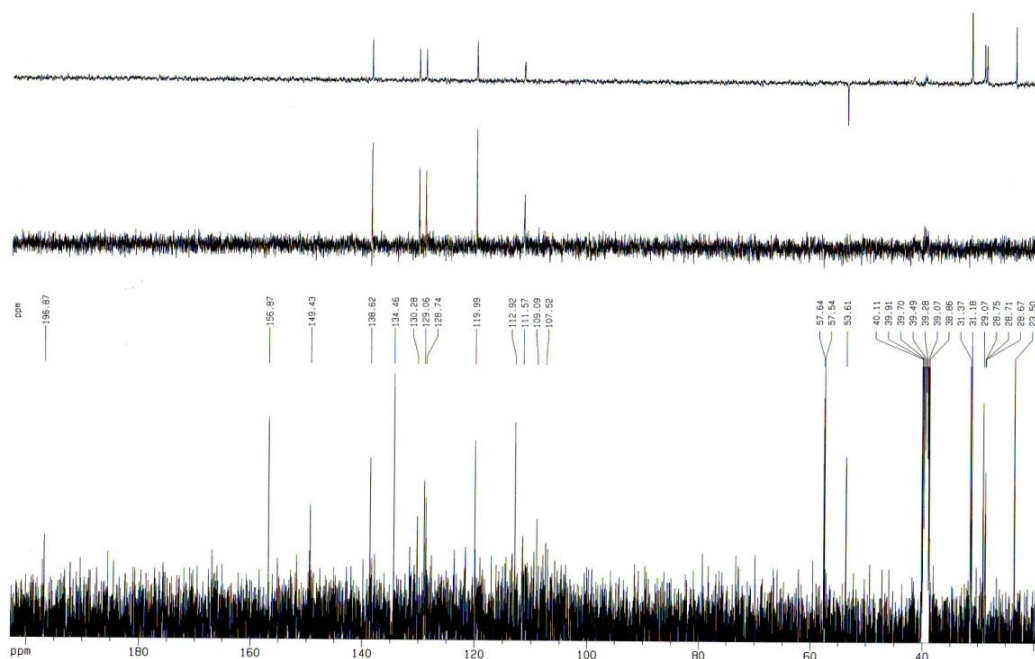
- 8-Bromo-4-hidroxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-6-(*N*-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)sulfamoyl)-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (147)



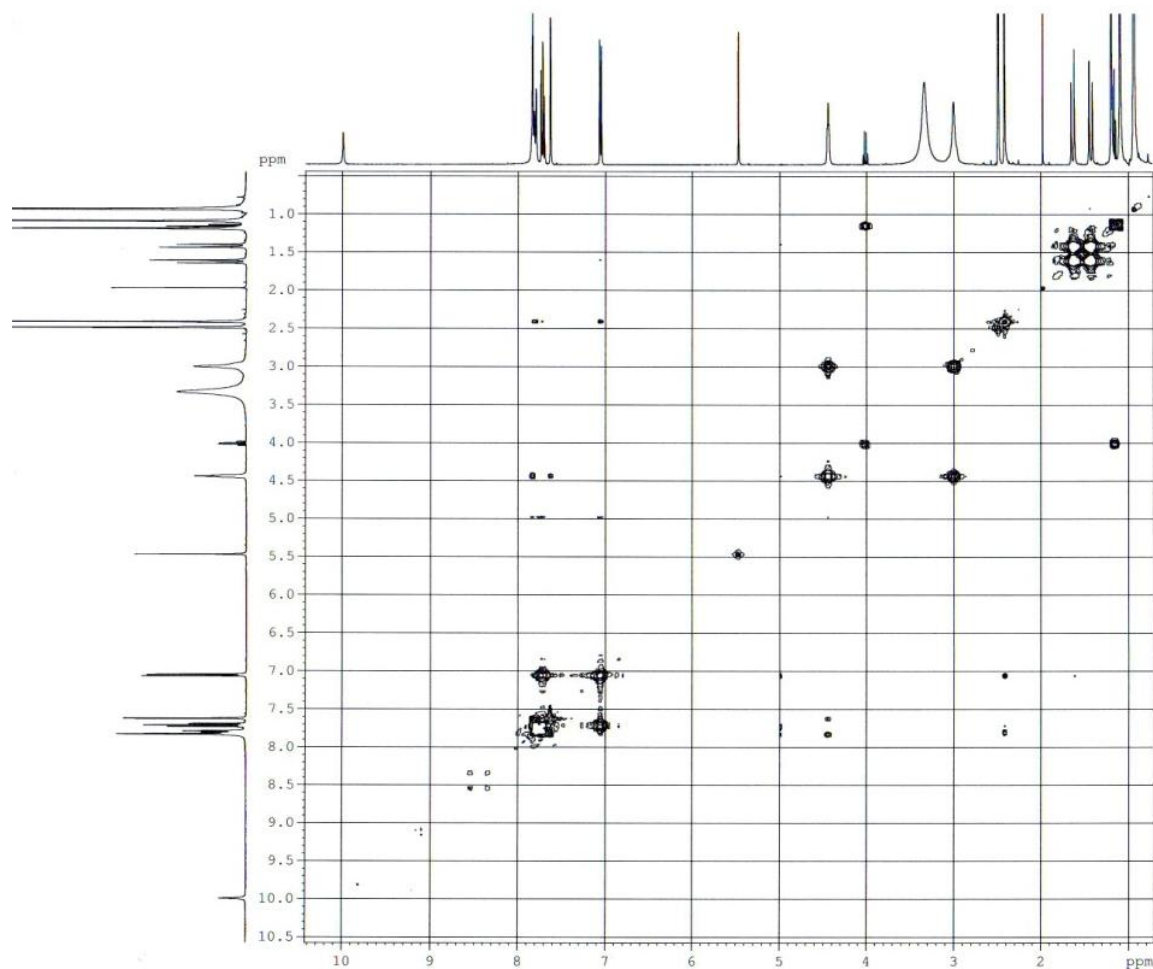
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)



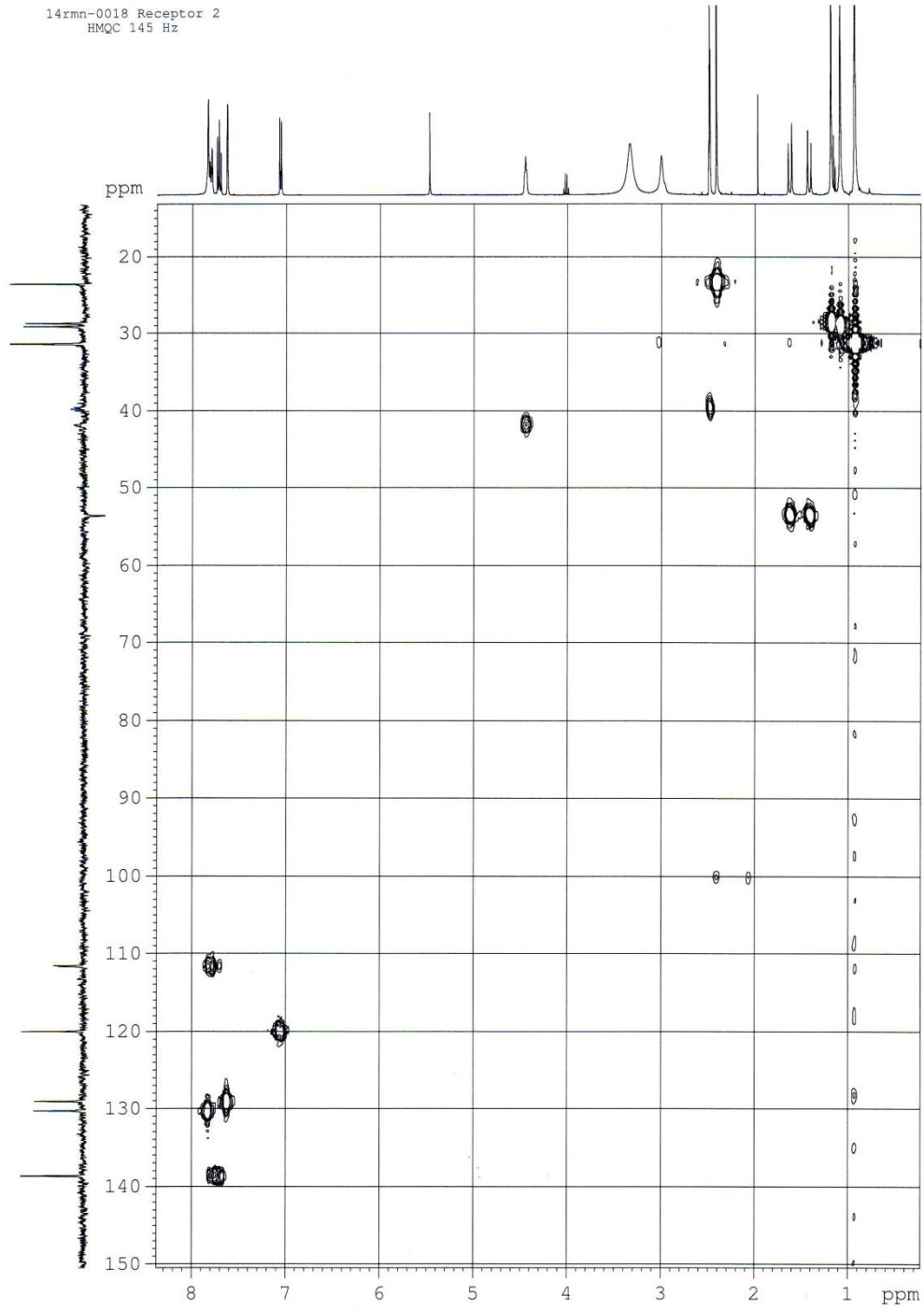
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz)



COSY

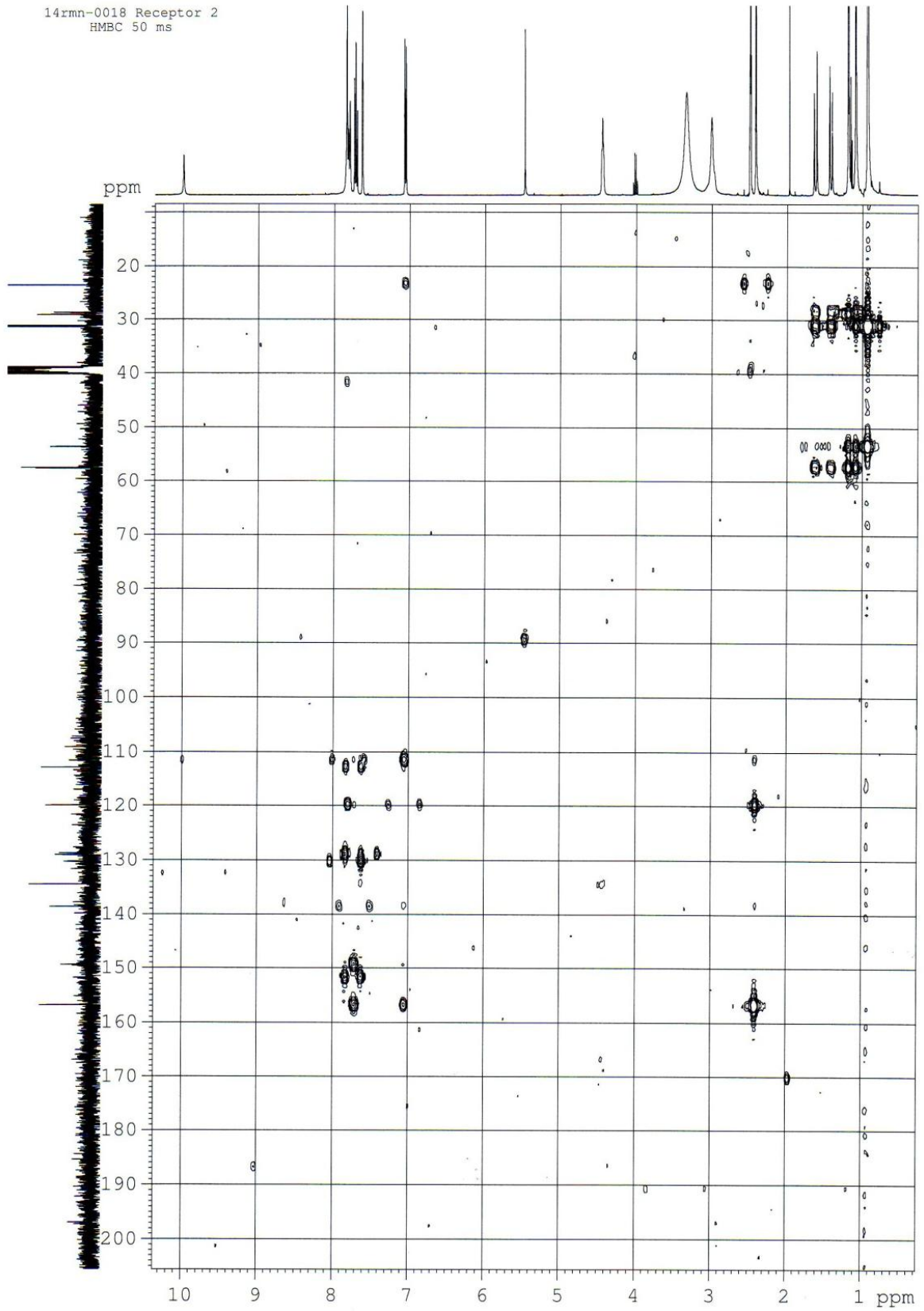


HMQC

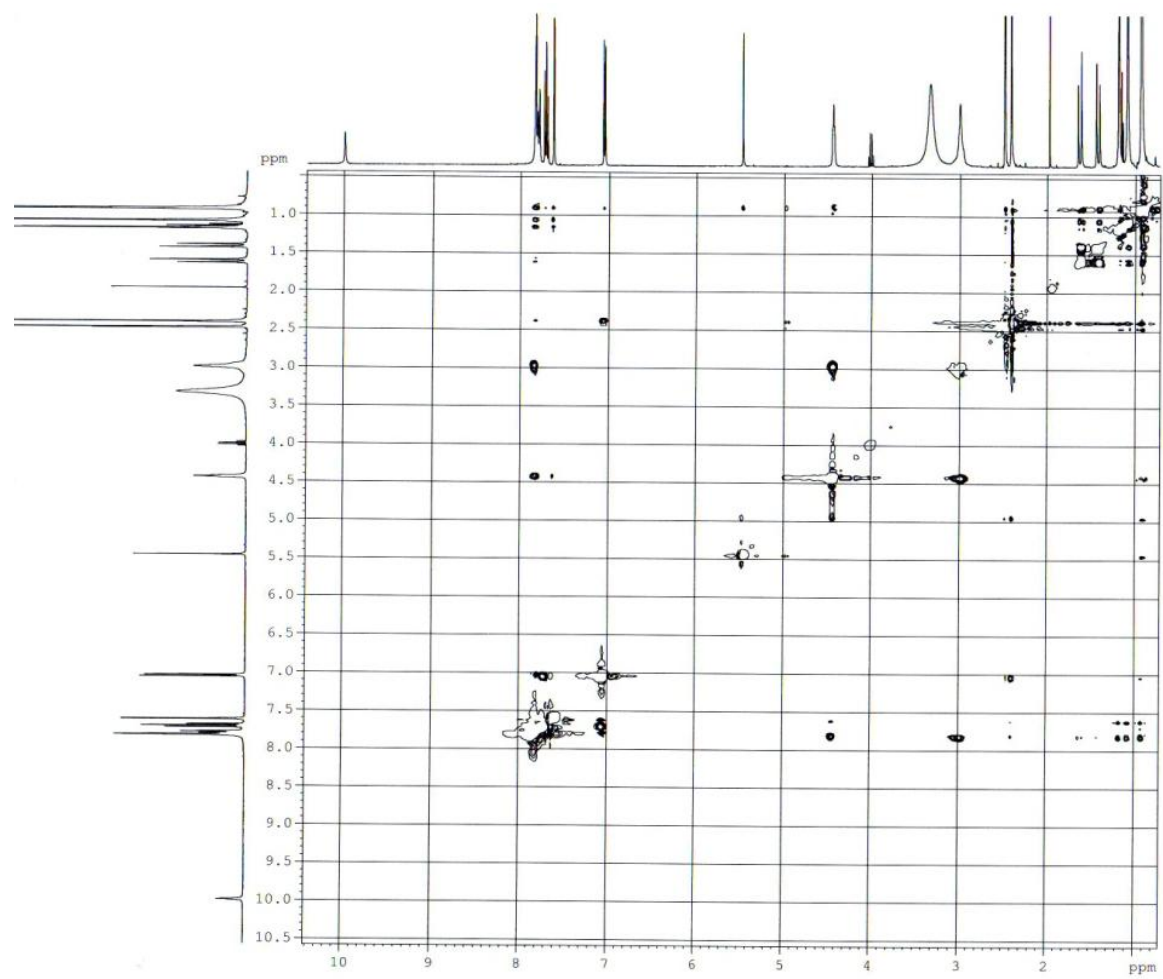


HMBC

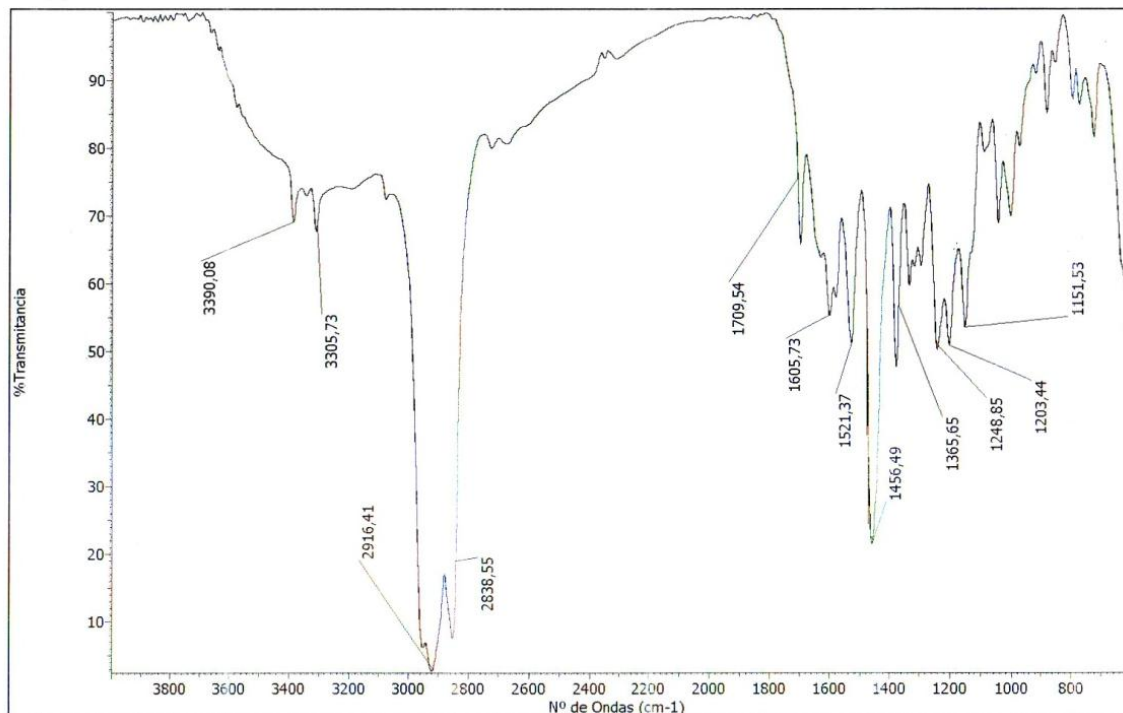
14rnm-0018 Receptor 2
HMBC 50 ms



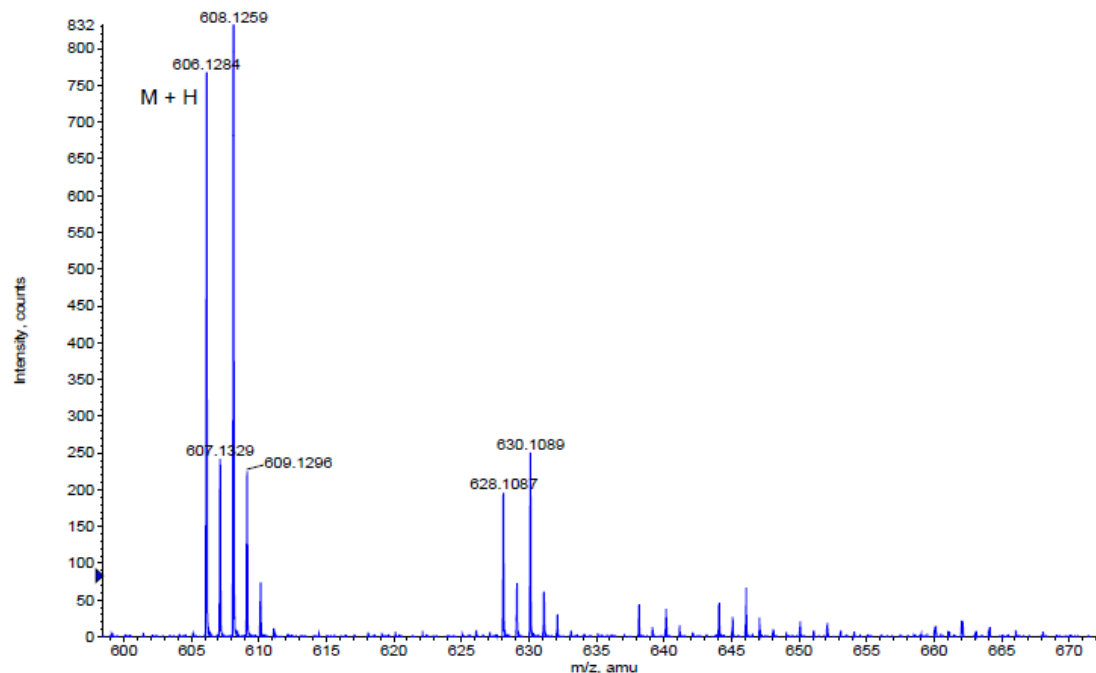
ROESY



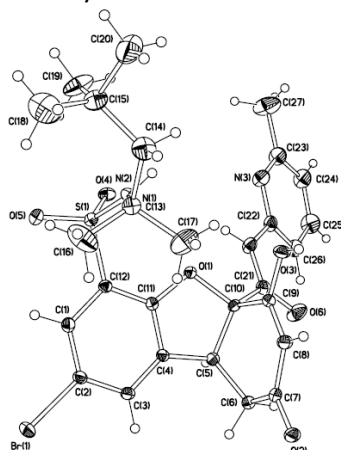
IR



HRMS

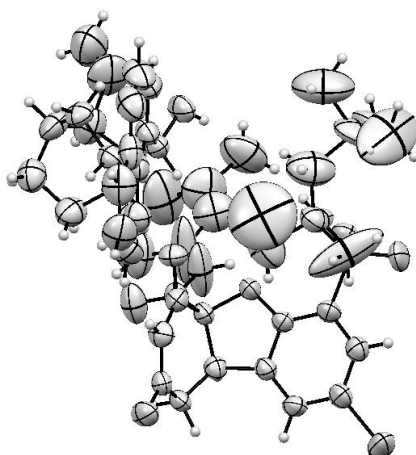


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C30 H34 N O4 Na S Br	606.128413	-0.012948	-0.021362	13.5
C31 H30 N5 Na S Br	606.12975	-1.35026	-2.227678	18.5
C27 H33 N3 O6 S Br	606.126796	1.604496	2.64712	12.5
C32 H33 N O4 S Br	606.130818	-2.418208	-3.989593	16.5
C33 H29 N5 S Br	606.132156	-3.75552	-6.195909	21.5
C25 H34 N3 O6 Na S Br	606.12439	4.009756	6.615351	9.5
C22 H33 N5 O8 S Br	606.122773	5.6272	9.283833	8.5
C23 H38 N O9 Na S Br	606.134286	-5.886308	-9.711313	4.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **147**

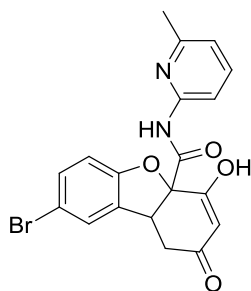
Fórmula molecular	$C_{27}H_{32}BrN_4O_5S$
Peso molecular	606,53
Temperatura	298 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$
Dimensiones de la celda	$a = 13,4851 (5) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $b = 8,5343 (4) \text{ \AA}$ $\beta = 103,401(3)^\circ$ $c = 25,6709 (12) \text{ \AA}$ $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$2873,9(2) \text{ \AA}^3$
Z; Densidad calculada	4, 1,402 mg/m ³
Coefficiente de absorción	$3,001 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1256
Tamaño del cristal	0,18 x 0,16 x 0,10 mm
Rango de θ	$3,42 - 67,03^\circ$
Índices h, k, l	$-15 \leq h \leq 15, -7 \leq k \leq 10, -29 \leq l \leq 29$
Reflexiones recogidas/observadas	20440/4819 $R_{\text{int}} = 0,0491$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	4819/0/350
Bondad de ajuste en F^2	1,034
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0572, \omega R_2 = 0,1517$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0718, \omega R_2 = 0,1635$
Mayor diferencia pico y agujero	1,063 y -0,837

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento de la sal del receptor (+)-**147** y cinconina

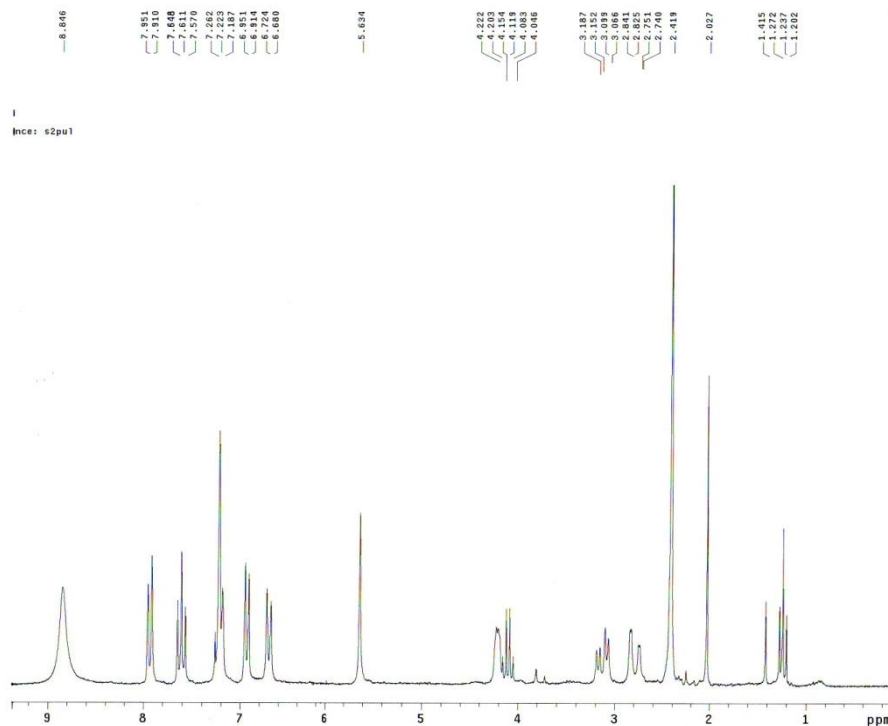


Fórmula molecular	$C_{46}H_{54}BrN_5O_7S$
Peso molecular	908,81
Temperatura	298 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1$
Dimensiones de la celda	$a = 8,3467 (2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $b = 25,1787 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 92,223 (3)^\circ$ $c = 22,2970 (8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$4682,4 (3) \text{ \AA}^3$
Z; Densidad calculada	4, 1,289 mg/m ³
Coefficiente de absorción	$2,058 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1904
Tamaño del cristal	-
Rango de θ	$1,98 - 67,48^\circ$
Índices h, k, l	$-9 \leq h \leq 7, -27 \leq k \leq 29, -25 \leq l \leq 25$
Reflexiones recogidas/observadas	38707/14076 $R_{\text{int}} = 0,0819$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	14076/1/1105
Bondad de ajuste en F^2	1,029
Factores finales de acuerdo [$ I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0696, \omega R_2 = 0,1723$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,1013, \omega R_2 = 0,1966$
Mayor diferencia pico y agujero	0,936 y -0,493

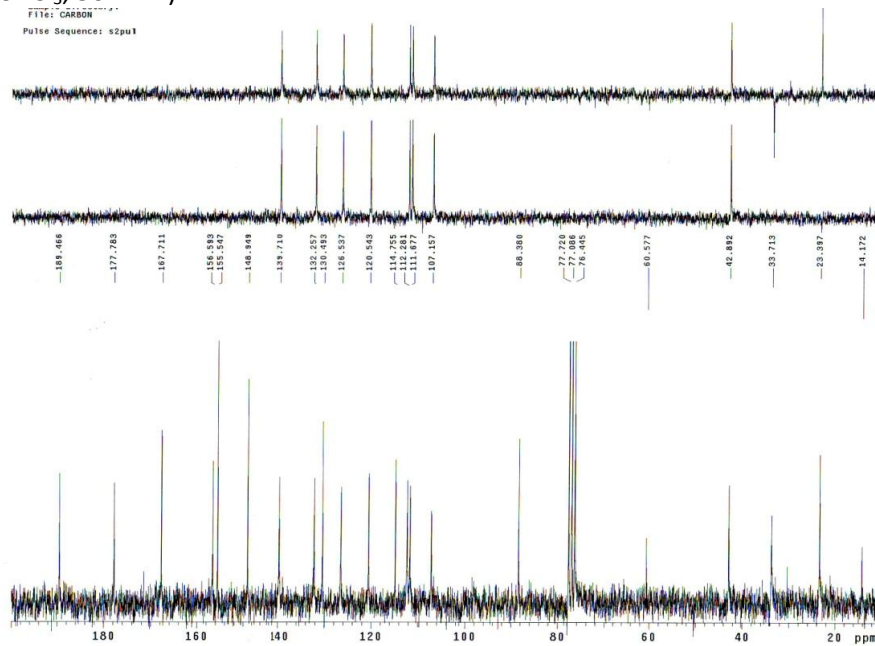
- 8-Bromo-4-hidroxi-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (149)



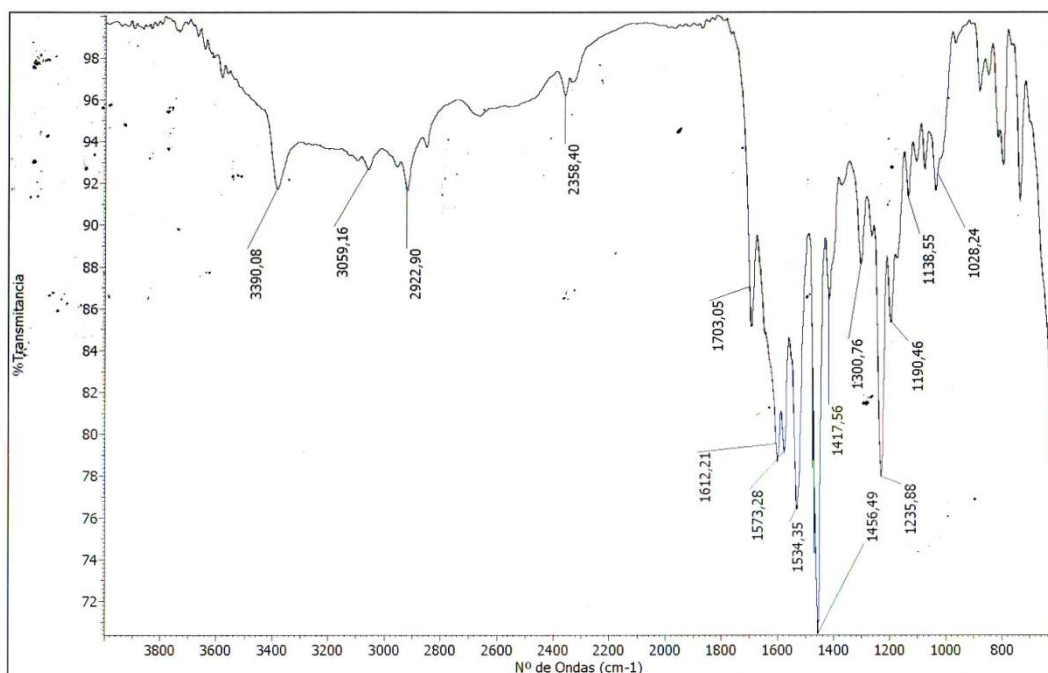
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



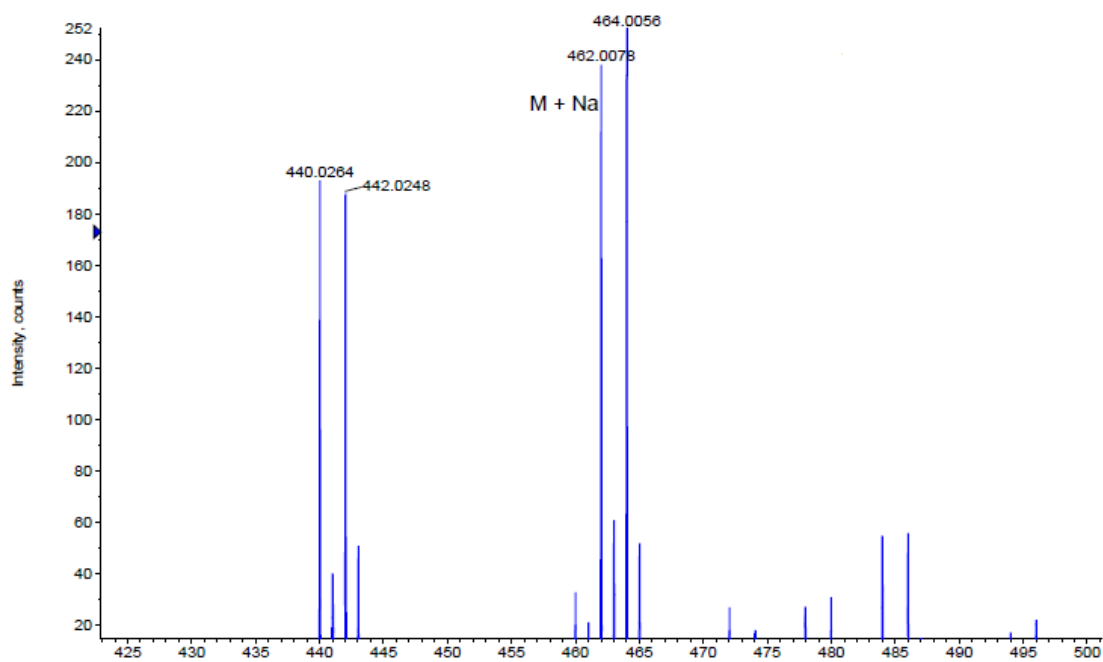
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

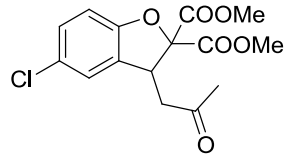
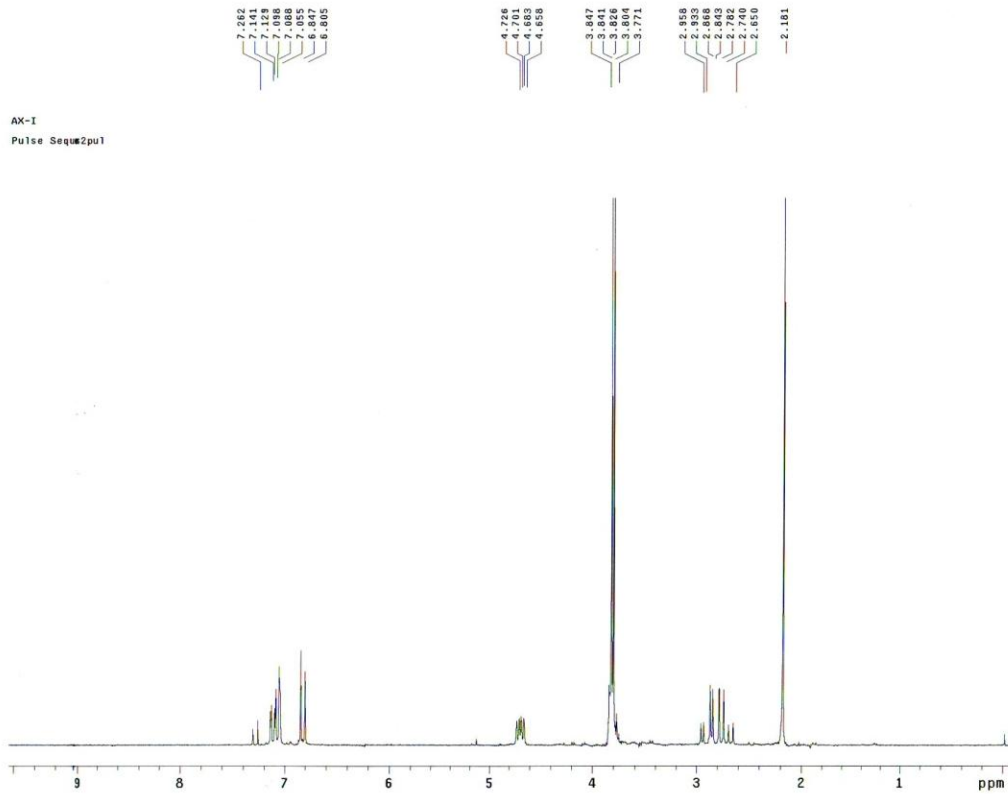
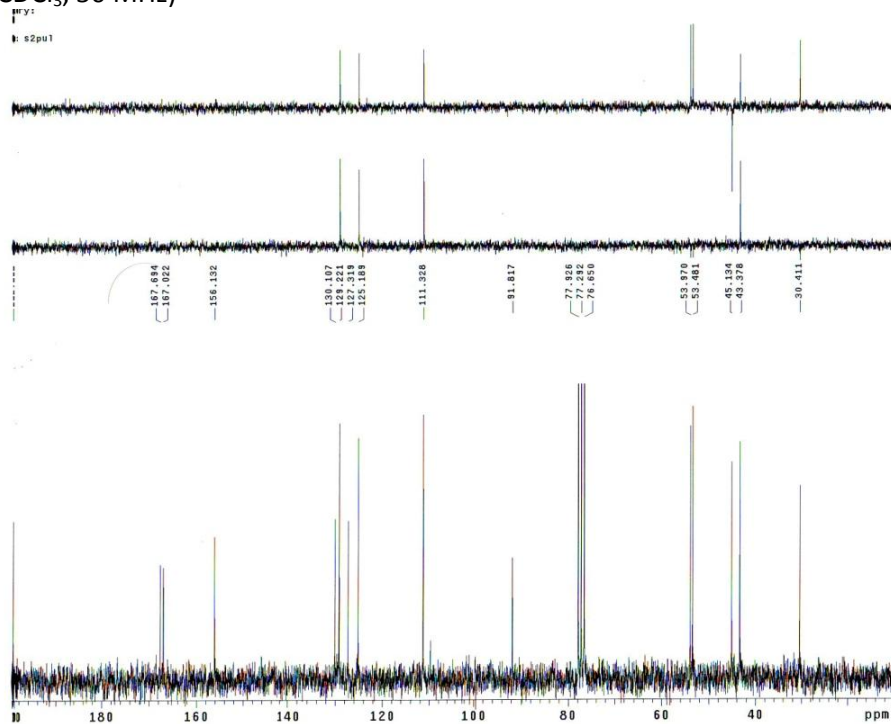


HRMS

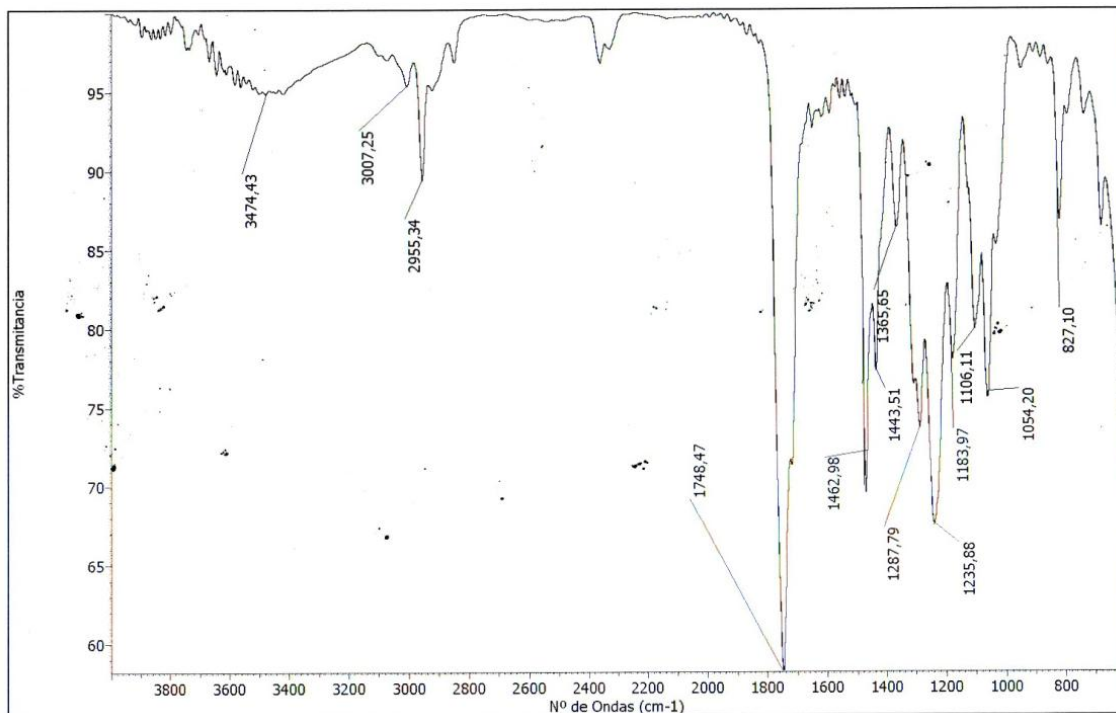


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C22 H13 N3 O4 Br	462.008394	-0.593624	-1.284877	17.5
C20 H14 N3 O4 Na Br	462.005988	1.811636	3.921219	14.5
C25 H14 N O2 Na Br	462.010011	-2.211068	-4.785775	18.5
C17 H13 N5 O6 Br	462.004371	3.42908	7.422117	13.5
C13 H18 N3 O9 Na Br	462.011862	-4.061724	-8.791452	5.5
C27 H13 N O2 Br	462.012416	-4.616328	-9.991871	21.5

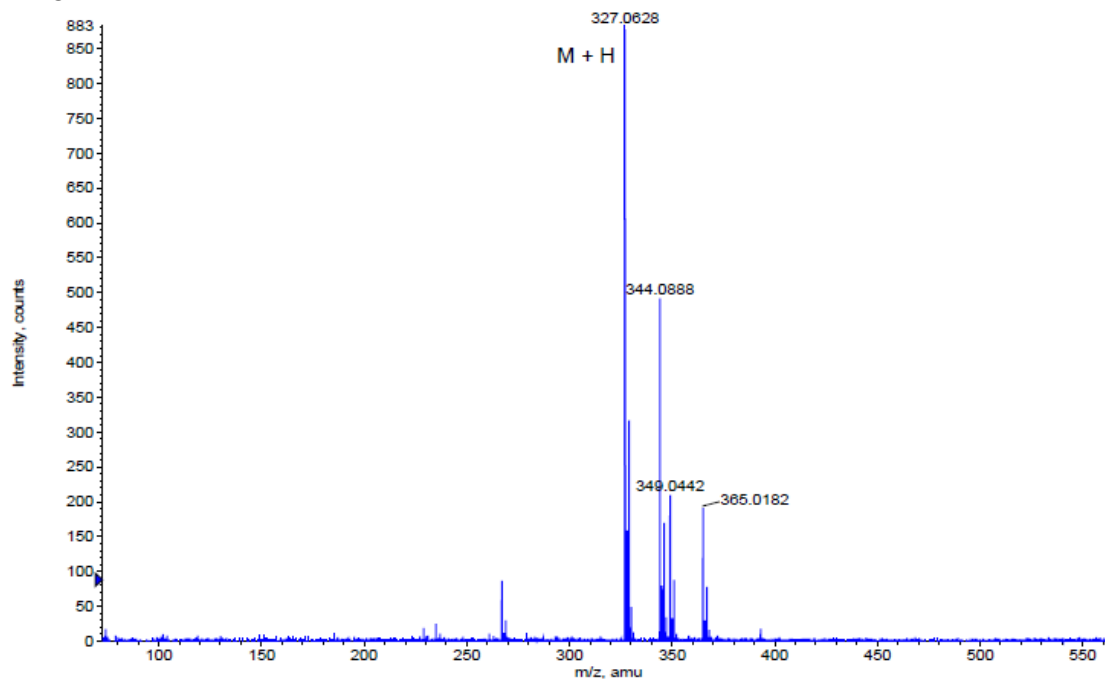
- 5-Cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (159)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

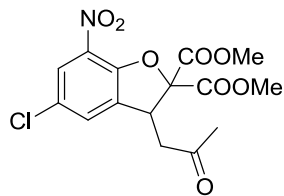
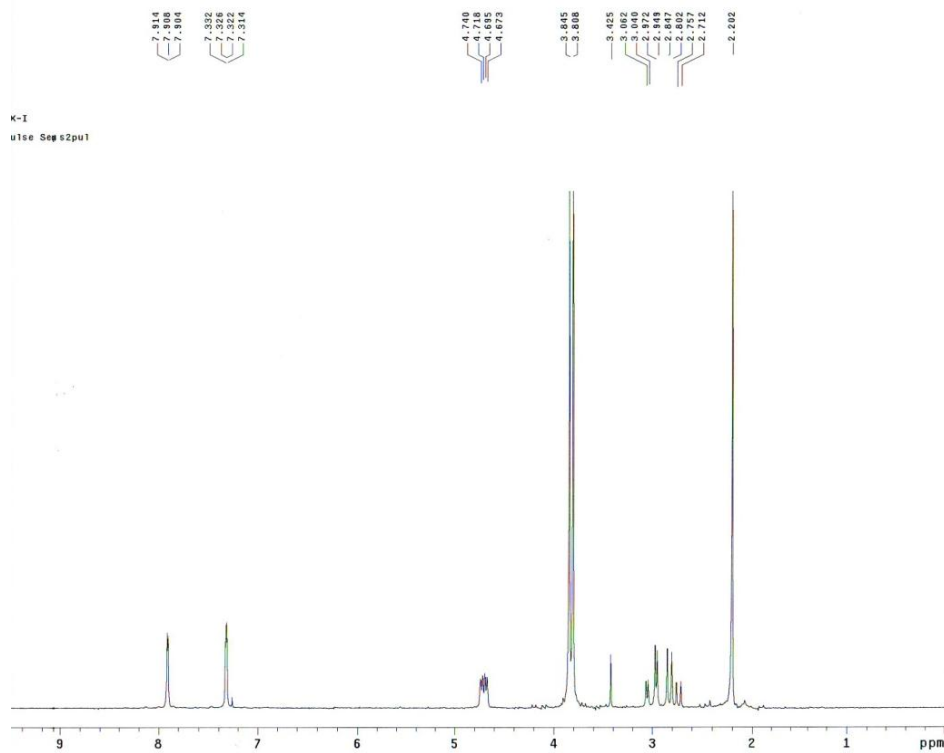
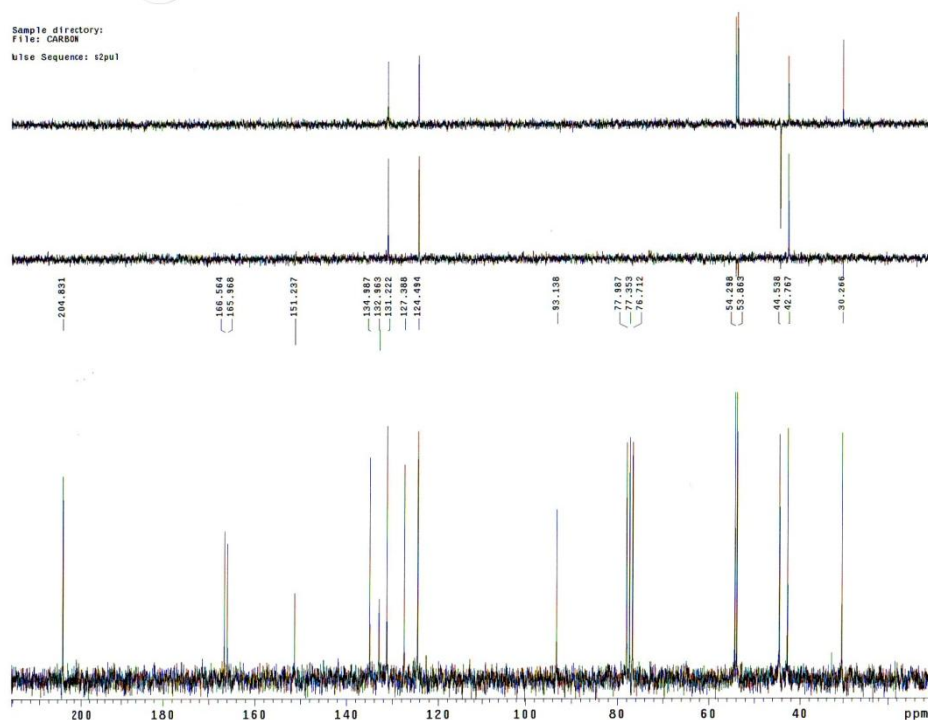


HRMS

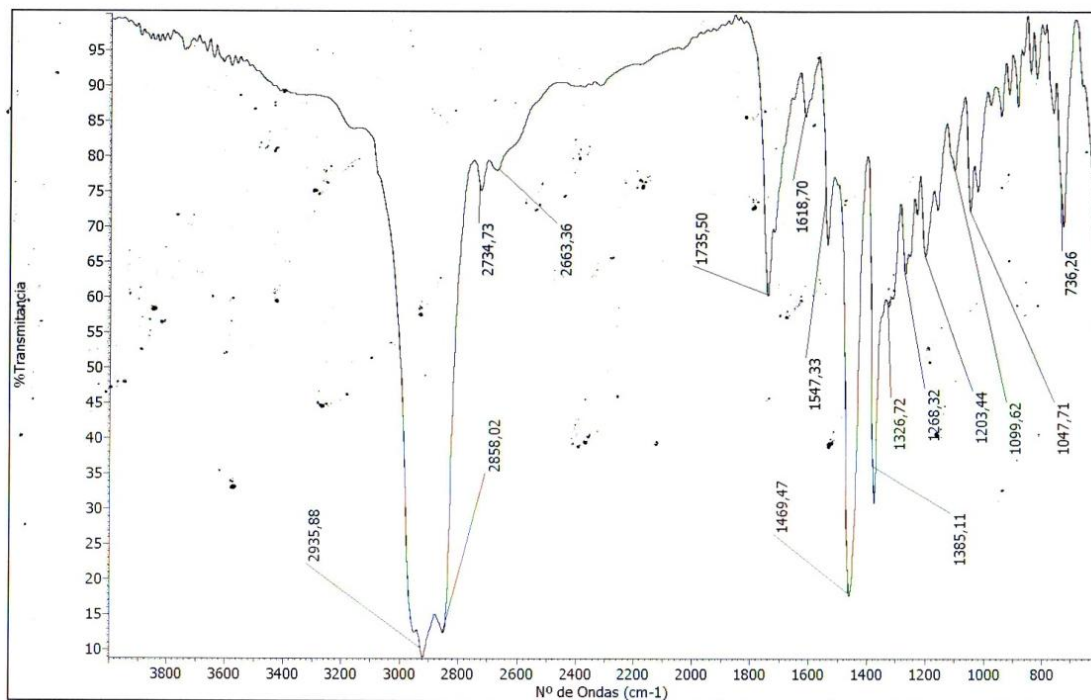


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H16 O6 Cl	327.062993	-0.192629	-0.588965	7.5
C14 H13 N4 O2 Na Cl	327.061925	0.875319	2.676298	9.5
C16 H12 N4 O2 Cl	327.06433	-1.529941	-4.677812	12.5
C13 H17 O6 Na Cl	327.060587	2.212631	6.765145	4.5
C19 H13 N2 Na Cl	327.065947	-3.147385	-9.623166	13.5

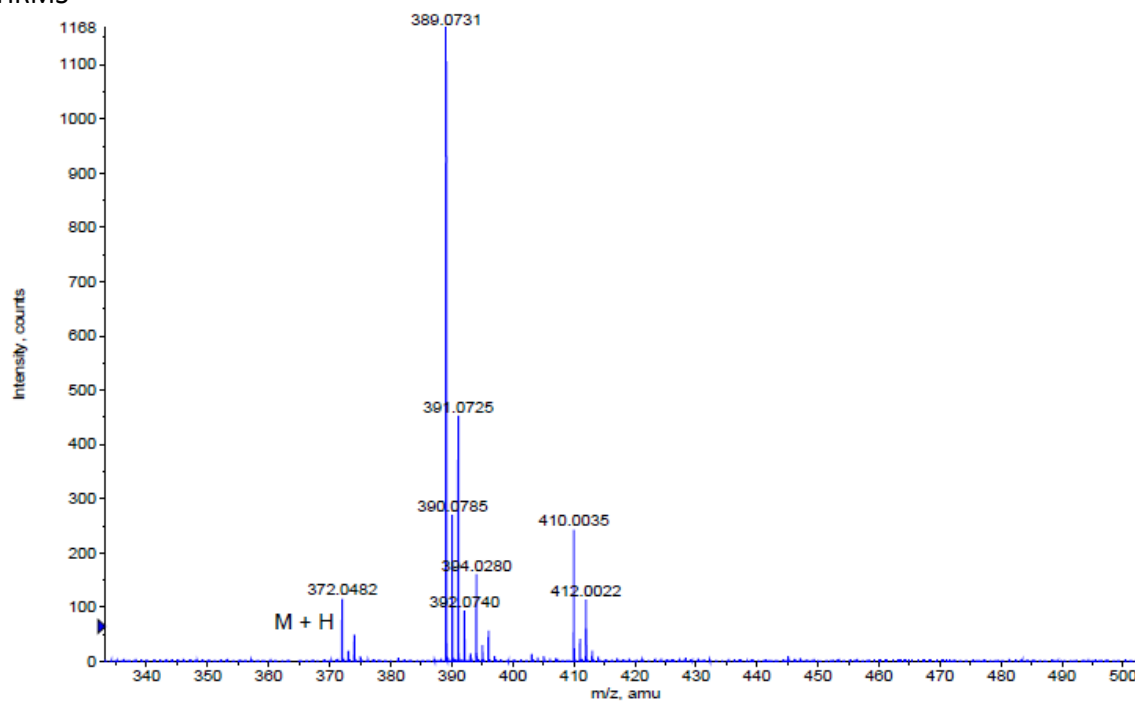
- 5-Cloro-7-nitro-3-(2-oxopropyl)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (160)

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)

IR

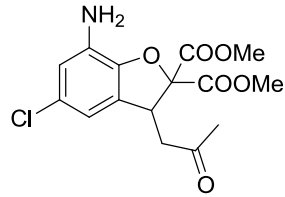


HRMS

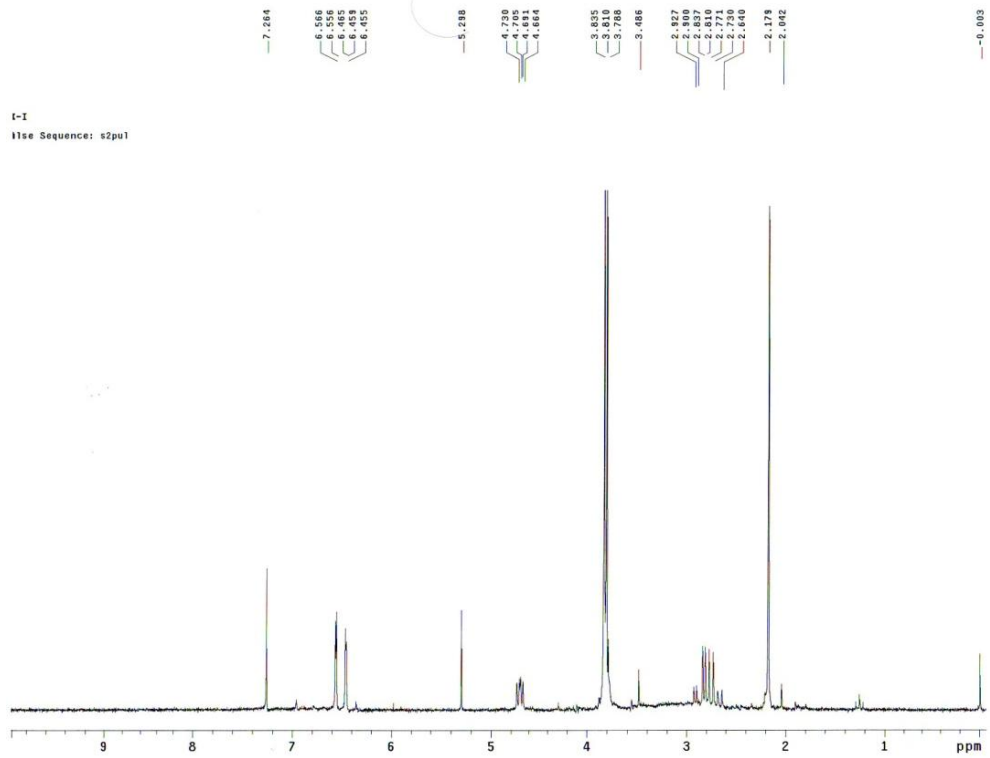


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₅ H ₁₅ N O ₈ Cl	372.048071	0.129123	0.347059	8.5
C ₁₄ H ₁₂ N ₅ O ₄ Na Cl	372.047003	1.197071	3.217511	10.5
C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₄ Cl	372.049408	-1.208189	-3.247394	13.5
C ₁₃ H ₁₆ N O ₈ Na Cl	372.045666	2.534383	6.811965	5.5
C ₁₉ H ₁₂ N ₃ O ₂ Na Cl	372.051026	-2.825633	-7.594792	14.5

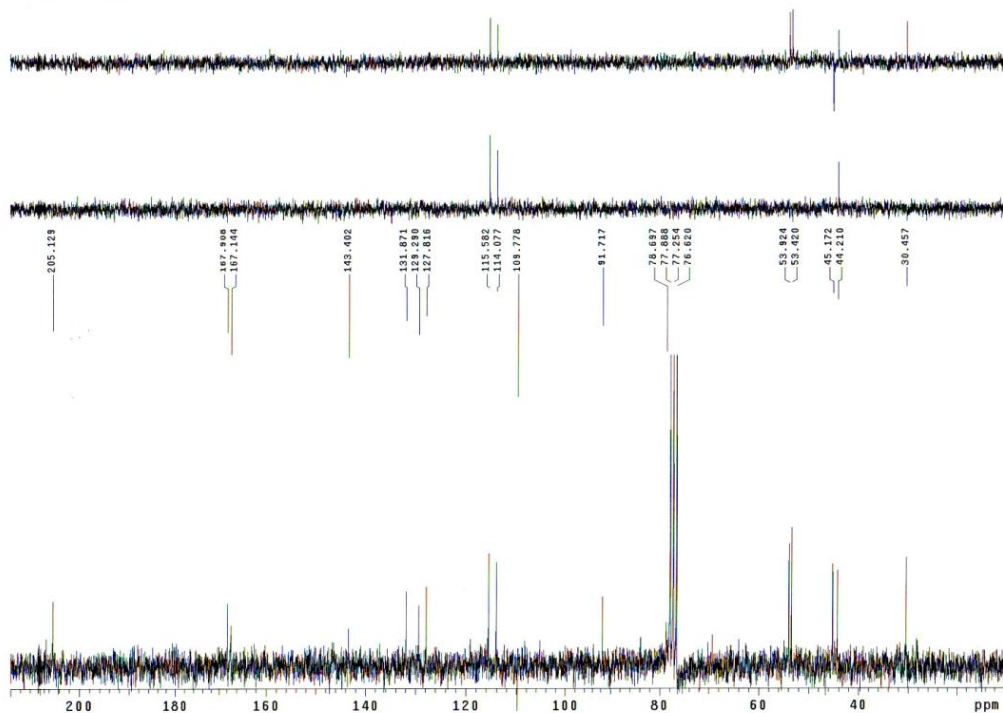
- 7-Amino-5-cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (161)



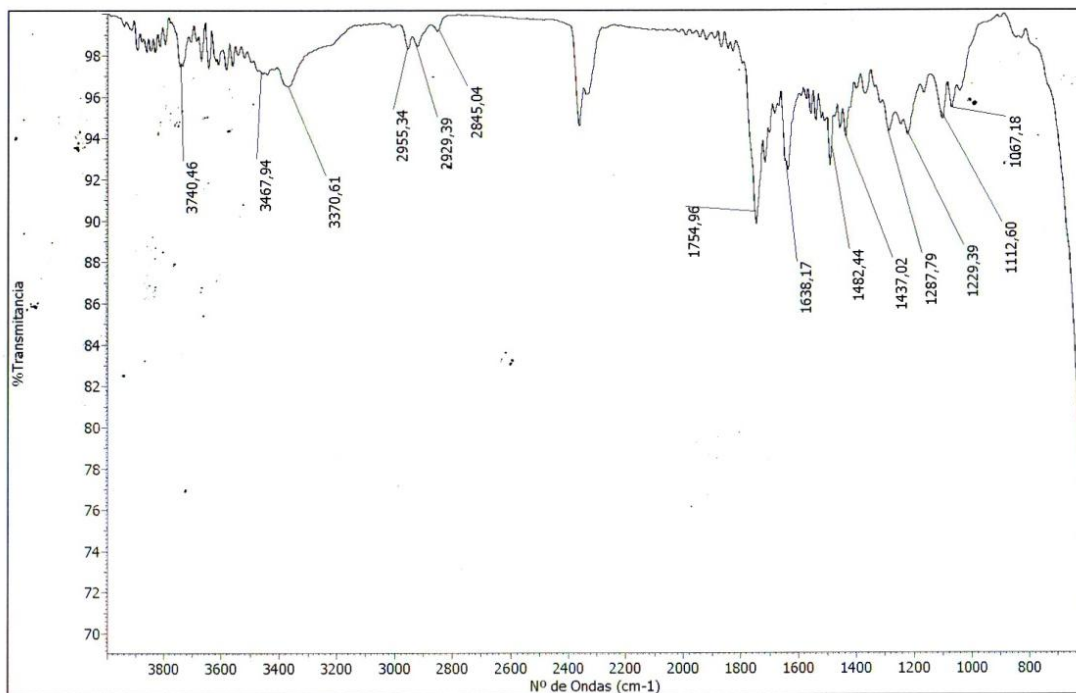
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)



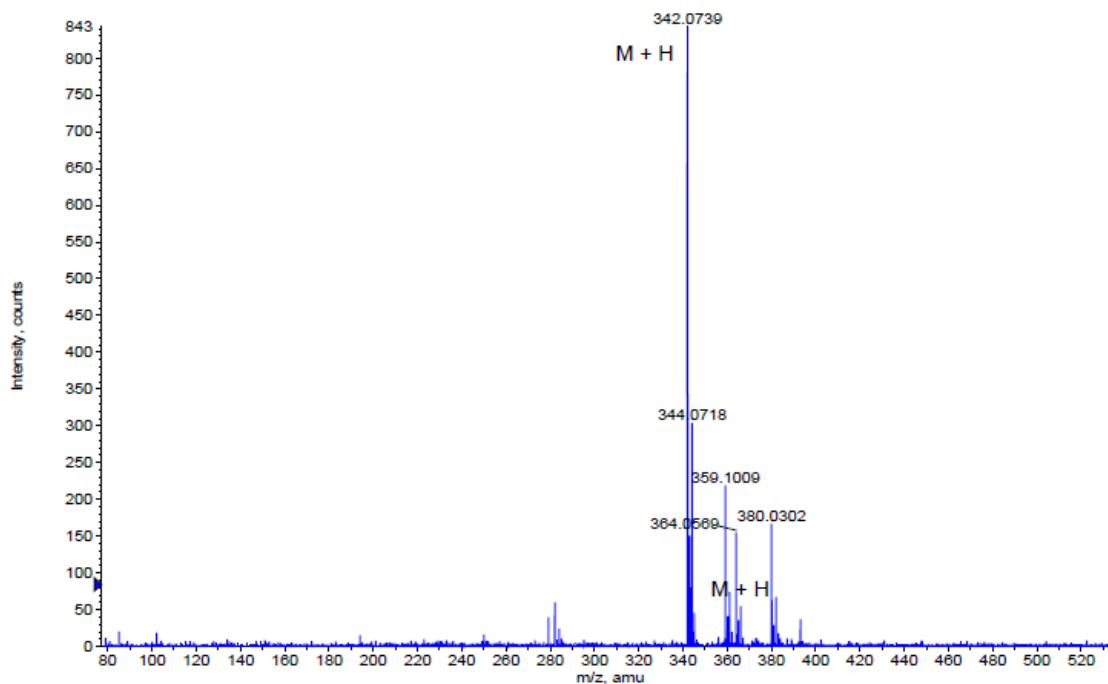
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)



IR

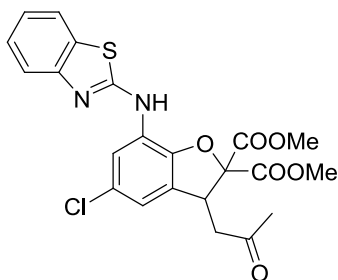


HRMS

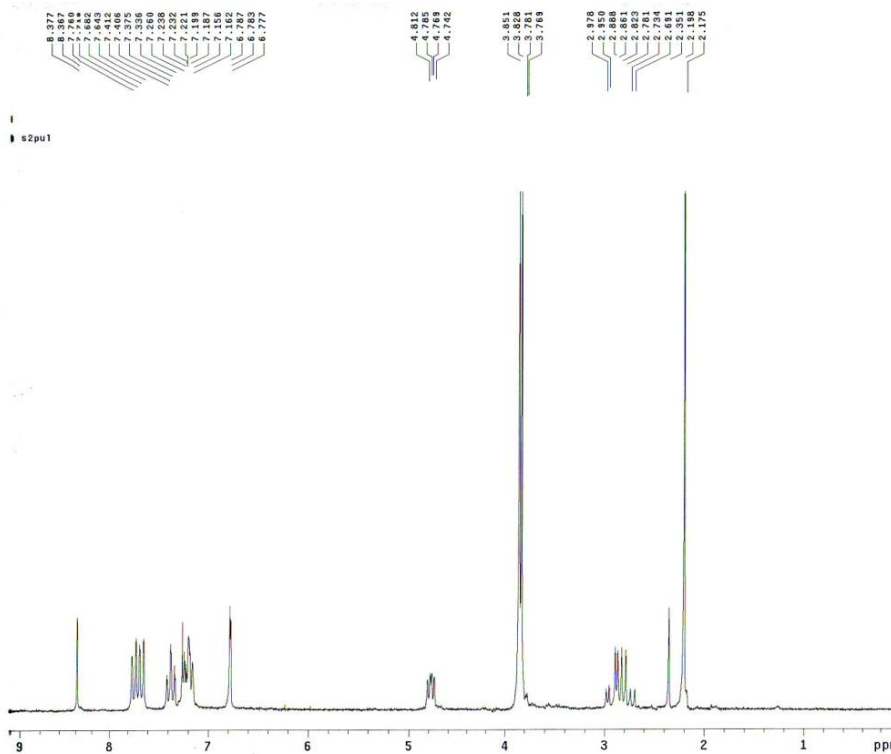


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₁₅ H ₁₇ N O ₆ Cl	342.073892	0.008323	0.024331	7.5
C ₁₄ H ₁₄ N ₅ O ₂ Na Cl	342.072824	1.076271	3.146306	9.5
C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ Cl	342.075229	-1.328989	-3.885087	12.5
C ₁₃ H ₁₈ N O ₆ Na Cl	342.071486	2.413583	7.055724	4.5
C ₁₉ H ₁₄ N ₃ Na Cl	342.076846	-2.946433	-8.613426	13.5

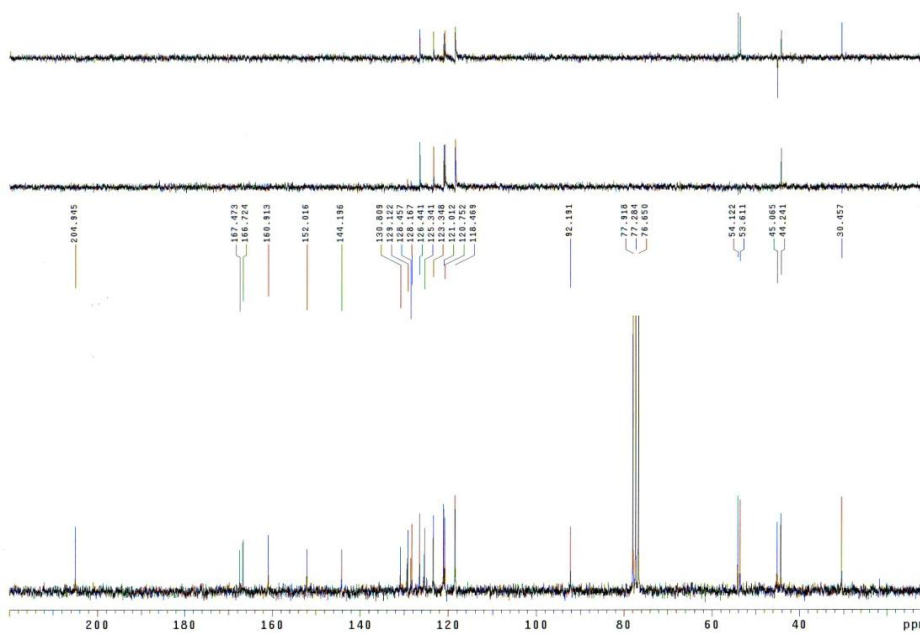
- 7-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-5-cloro-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3H)-dicarboxilato de dimetilo (163)



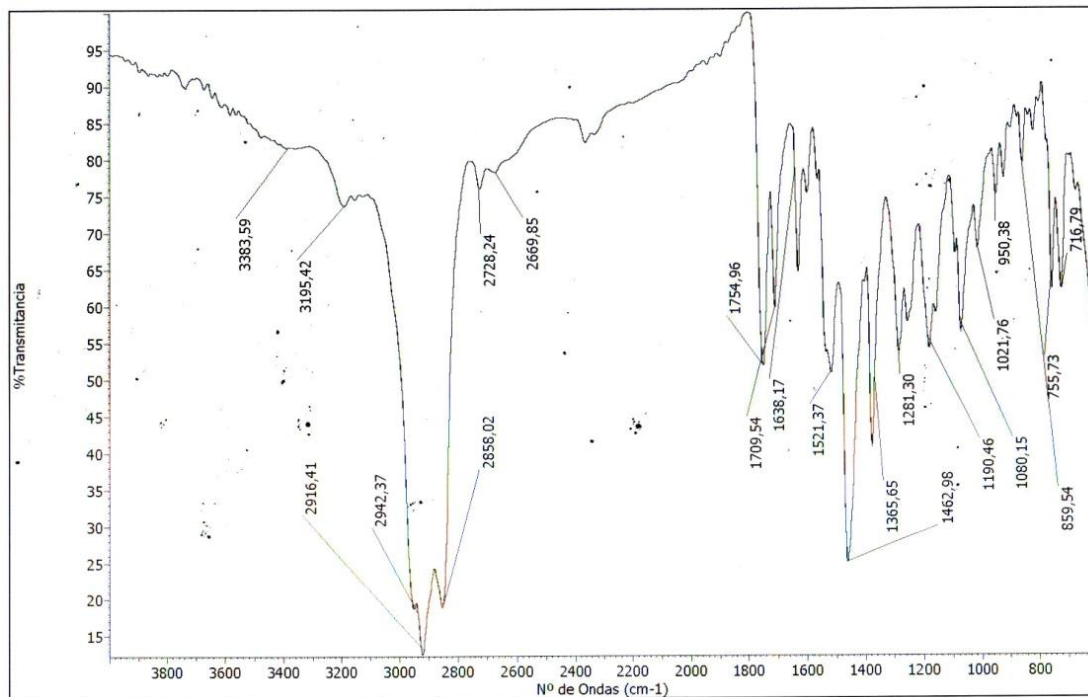
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



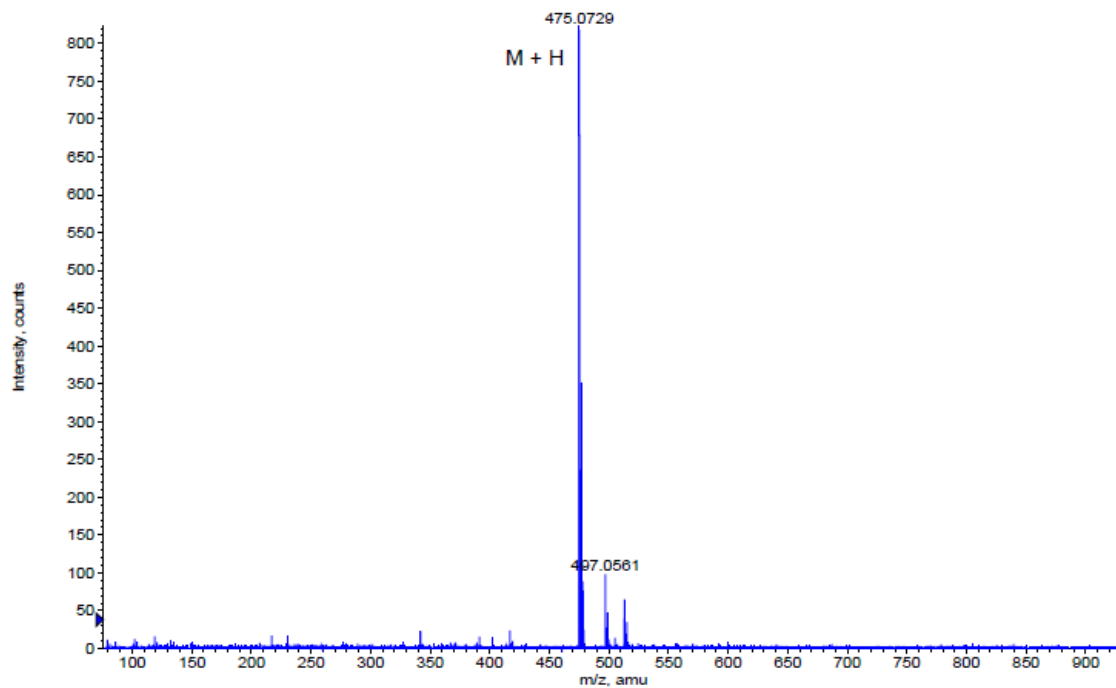
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

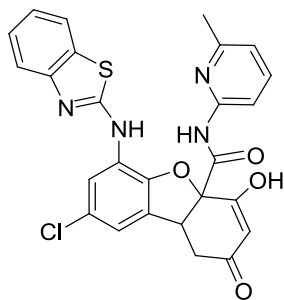


HRMS

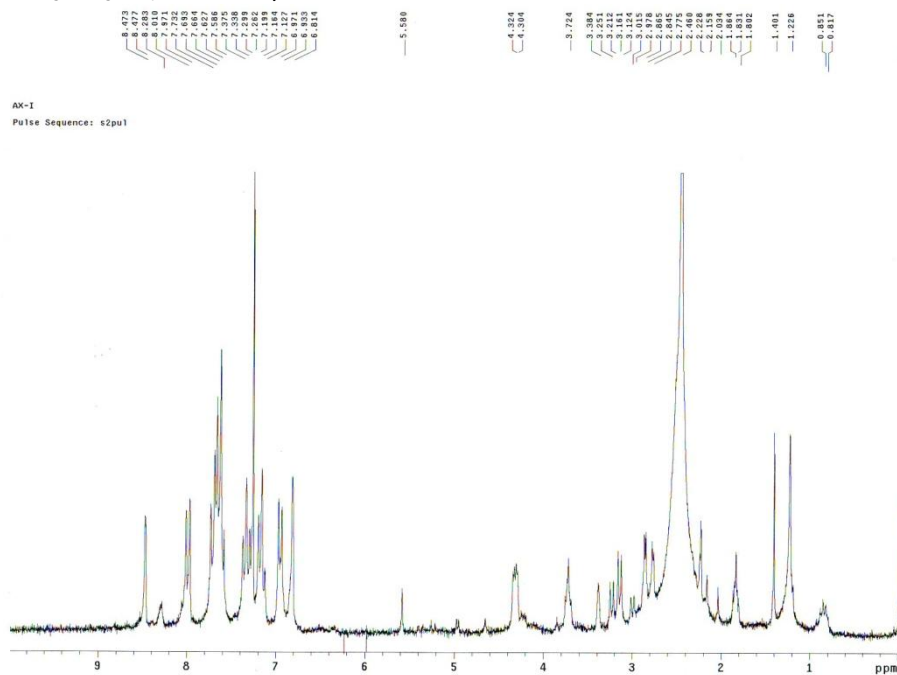


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C22 H20 N2 O6 S Cl	475.072513	0.387395	0.815442	13.5
C25 H21 O4 Na S Cl	475.07413	-1.230049	-2.589176	14.5
C10 H24 N4 O13 S Cl	475.074363	-1.463261	-3.080073	0.5
C26 H17 N4 Na S Cl	475.075467	-2.567361	-5.404135	19.5
C20 H21 N2 O6 Na S Cl	475.070107	2.792655	5.878365	10.5
C13 H25 N2 O11 Na S Cl	475.075981	-3.080705	-6.484692	1.5
C27 H20 O4 S Cl	475.076535	-3.635309	-7.652099	17.5
C17 H20 N4 O8 S Cl	475.06849	4.410099	9.282984	9.5

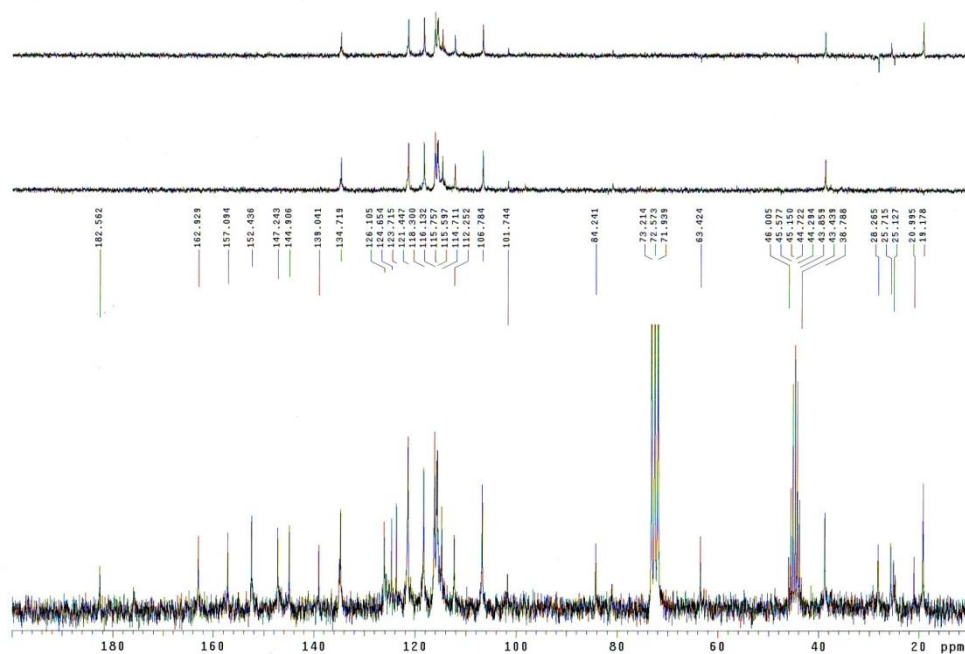
- **6-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-8-cloro-4-hidroxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[b,d]furan-4a-carboxamida (166)**



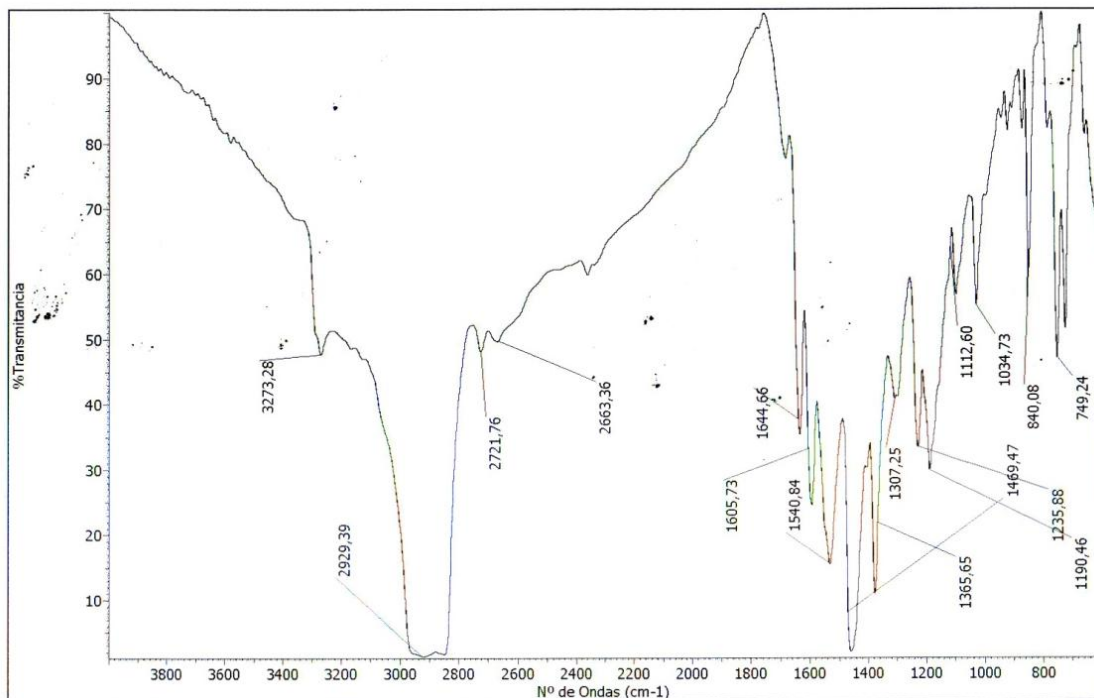
RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD, 200 MHz)



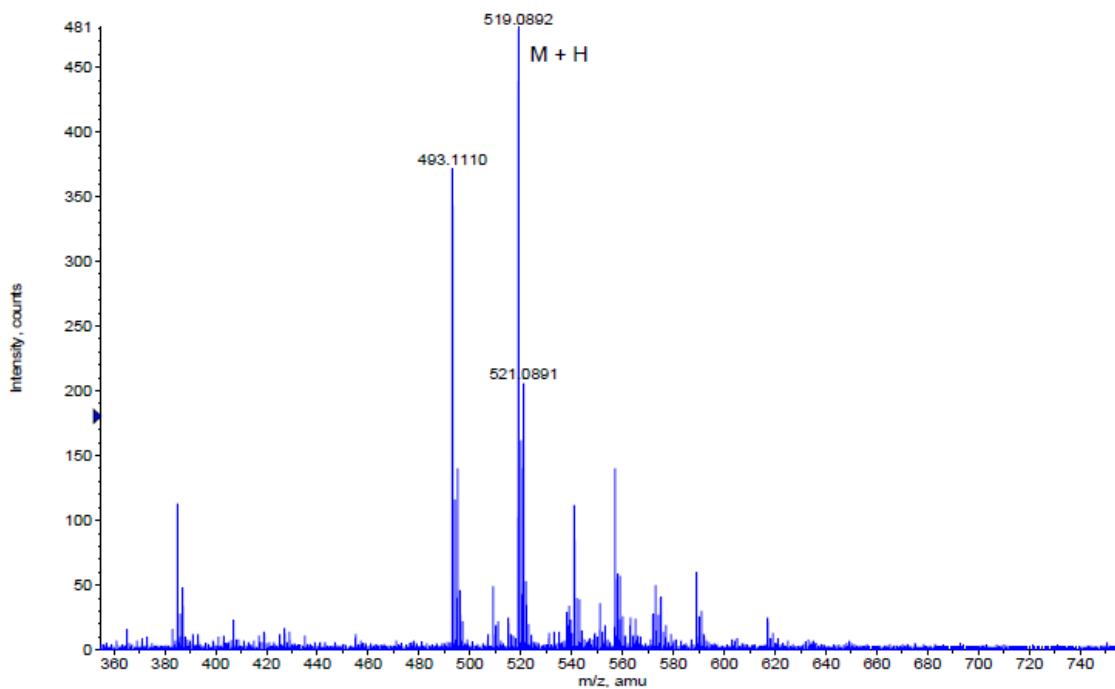
RMN ¹³C (CDCl₃-CD₃OD, 50 MHz)



IR

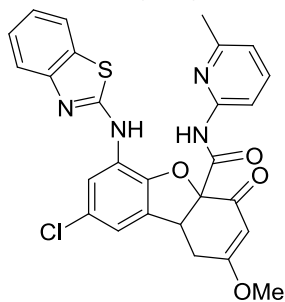


HRMS

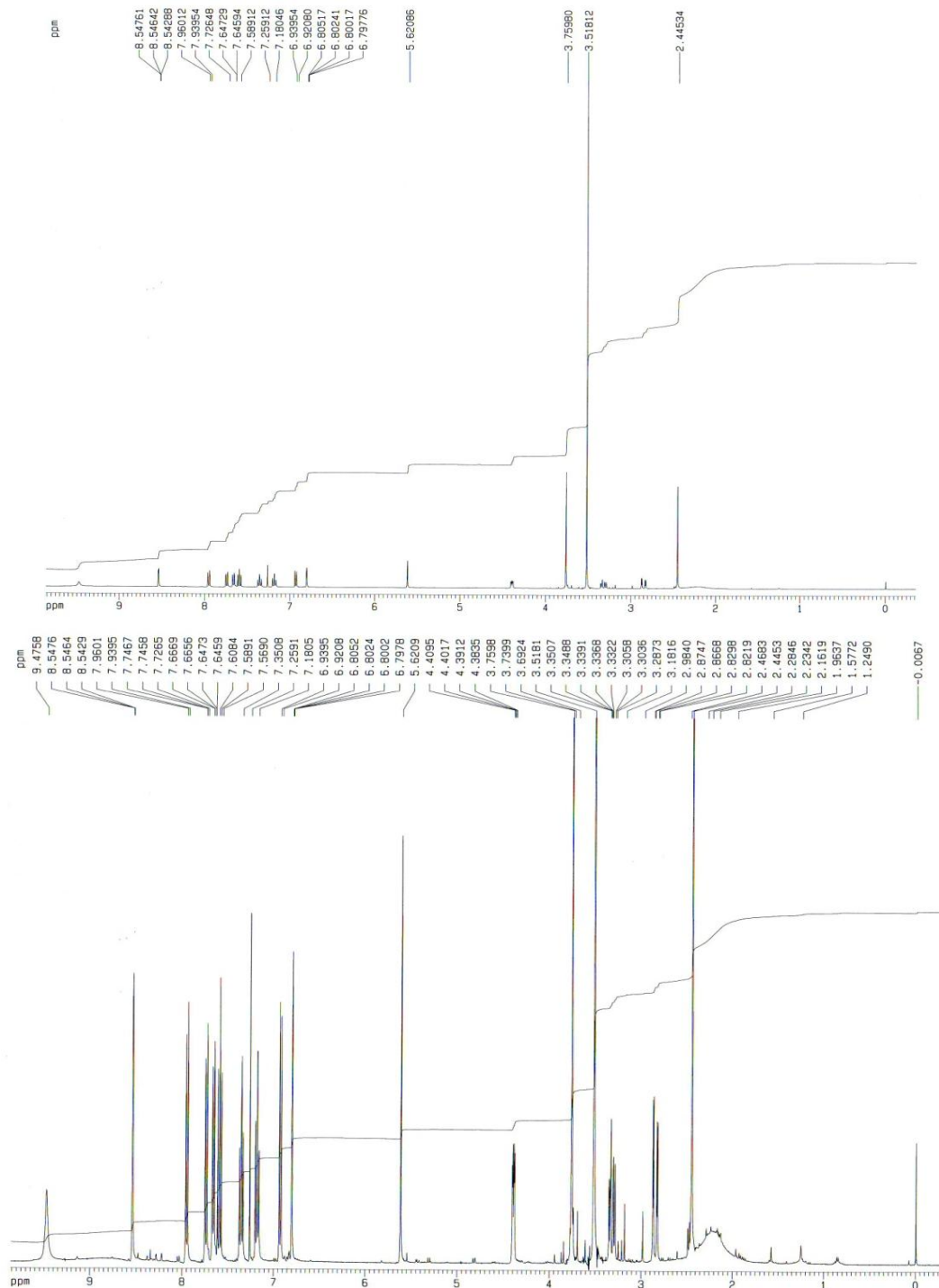


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S Cl	519.088831	0.368659	0.710203	18.5
C ₂₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ Na S Cl	519.090449	-1.248785	-2.405721	19.5
C ₂₅ H ₂₄ O ₈ S Cl	519.087494	1.705971	3.286466	13.5
C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O ₄ Na S Cl	519.086426	2.773919	5.343814	15.5
C ₁₇ H ₂₅ N ₄ O ₉ Na S Cl	519.092299	-3.099441	-5.970915	6.5
C ₃₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ S Cl	519.092854	-3.654045	-7.039332	22.5
C ₂₃ H ₂₅ O ₈ Na S Cl	519.085089	4.111231	7.920077	10.5

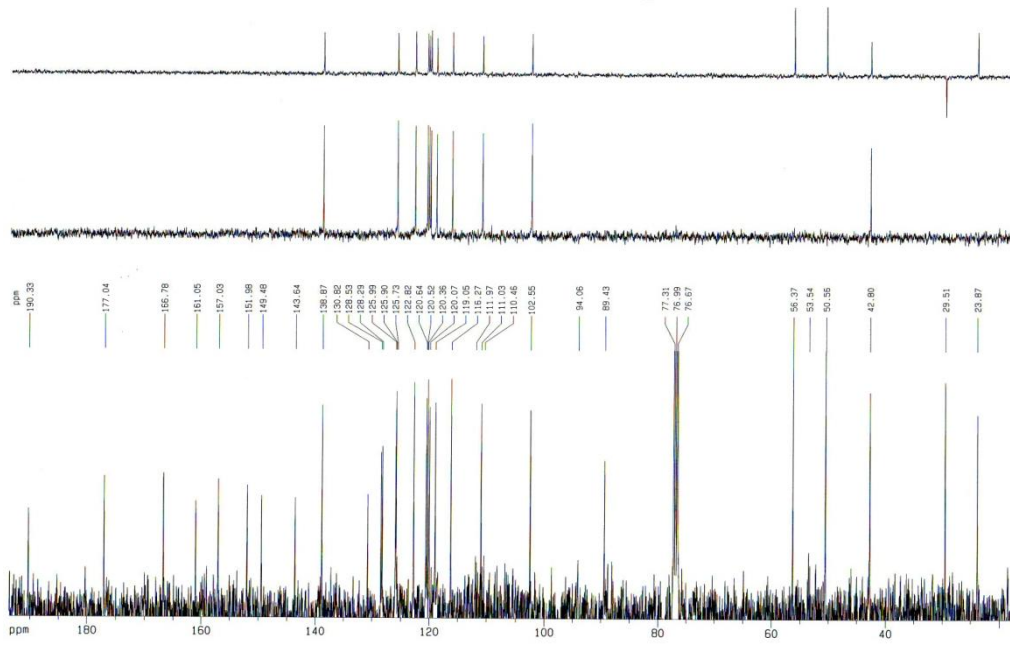
- **6-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-8-cloro-2-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrobencod[b,d]furan-4a-carboxamida (169)**



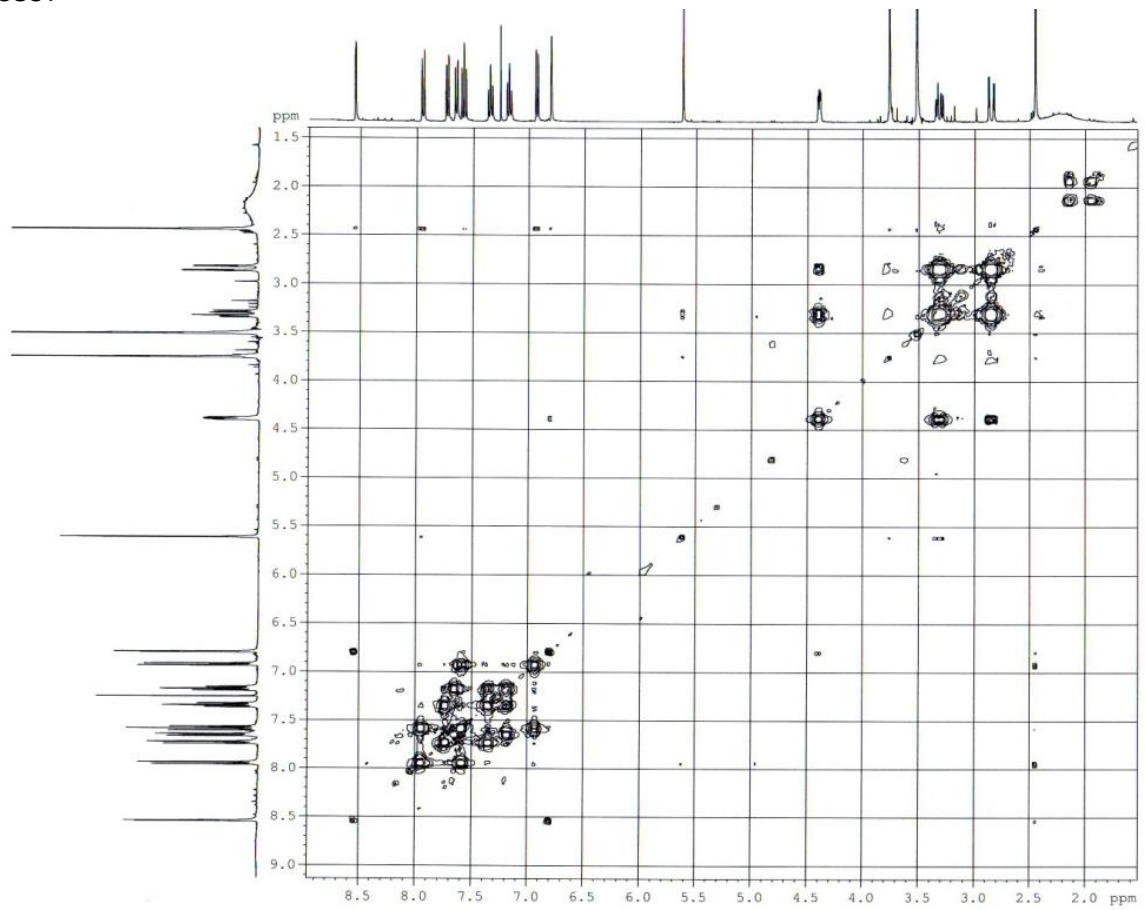
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



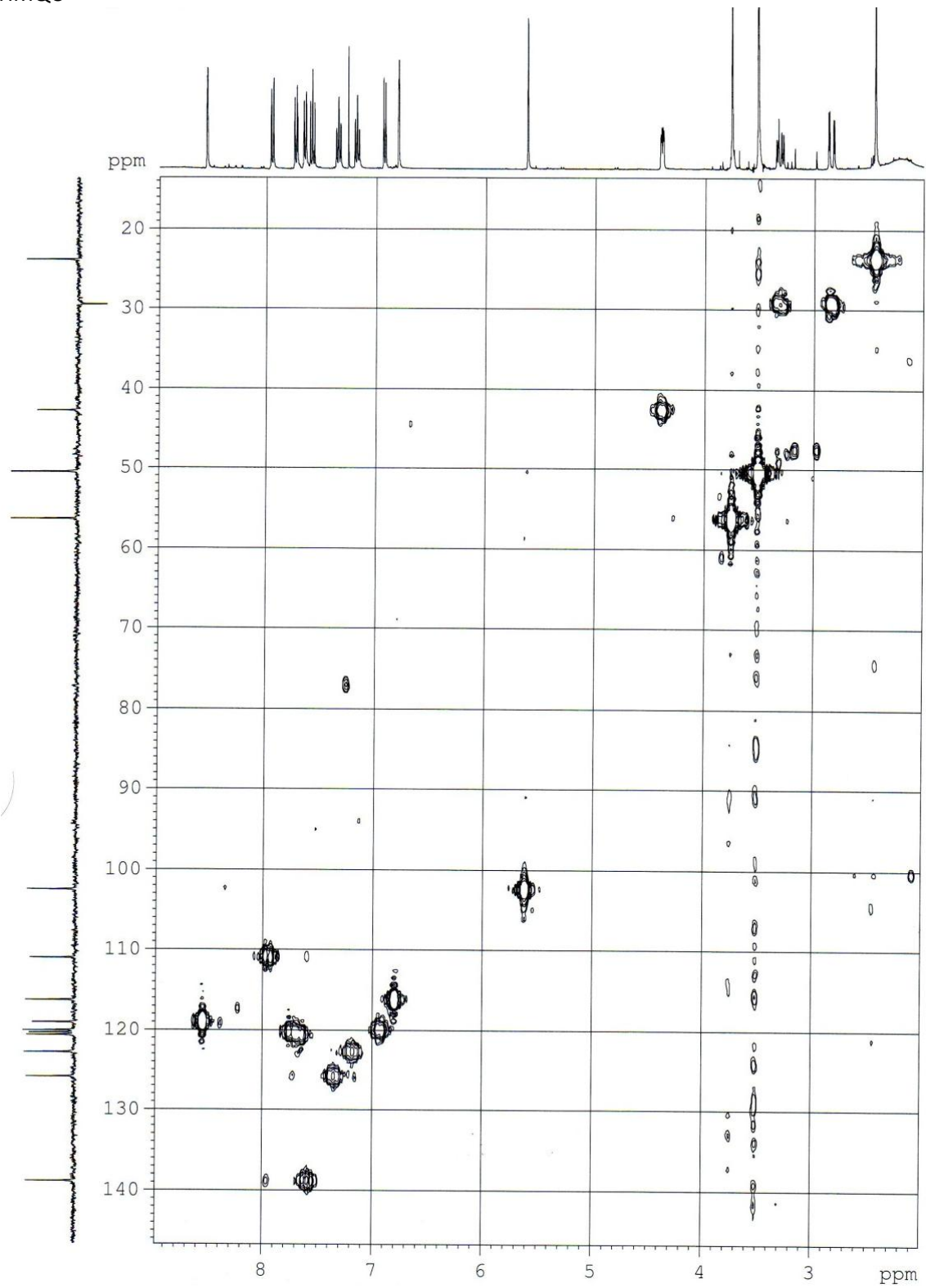
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)



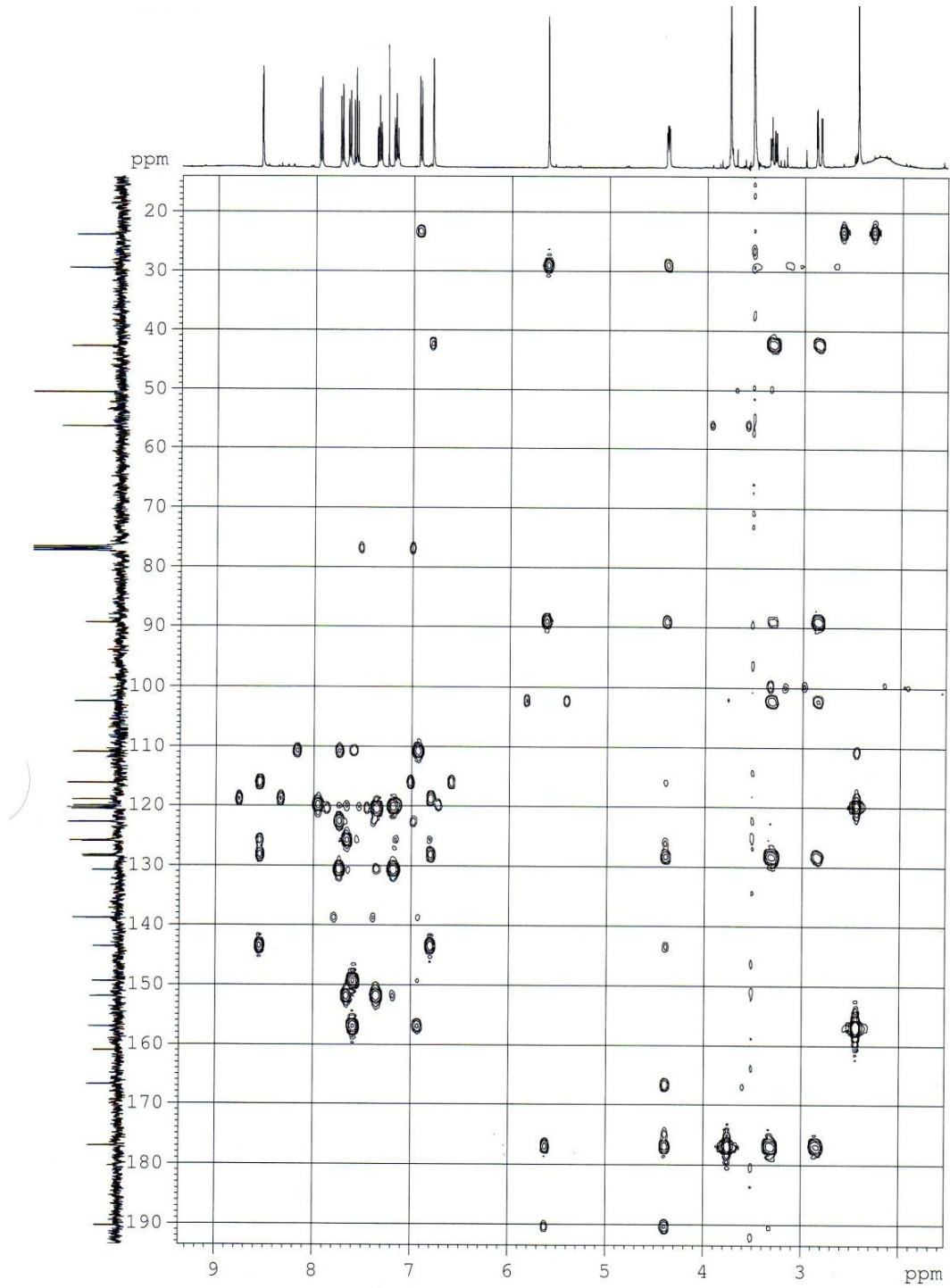
COSY



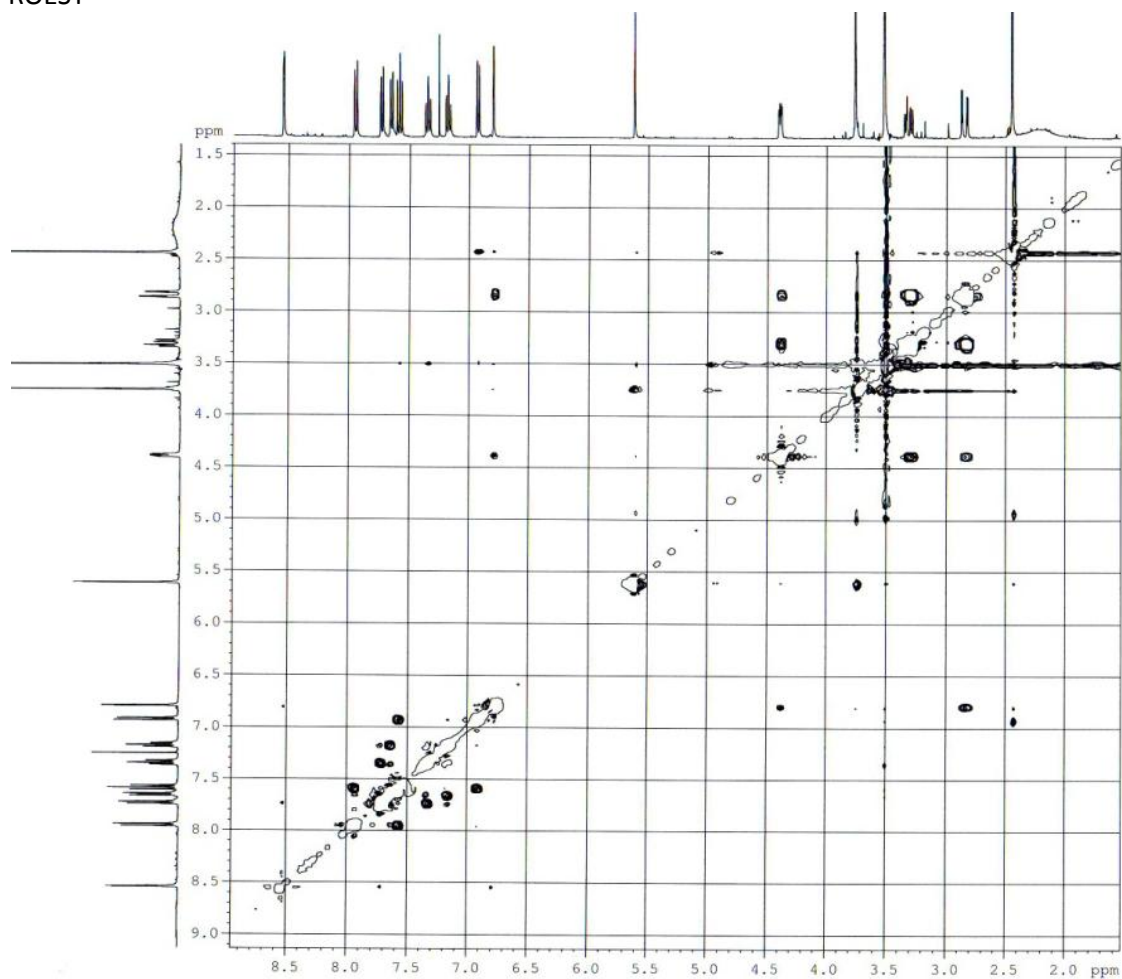
HMQC



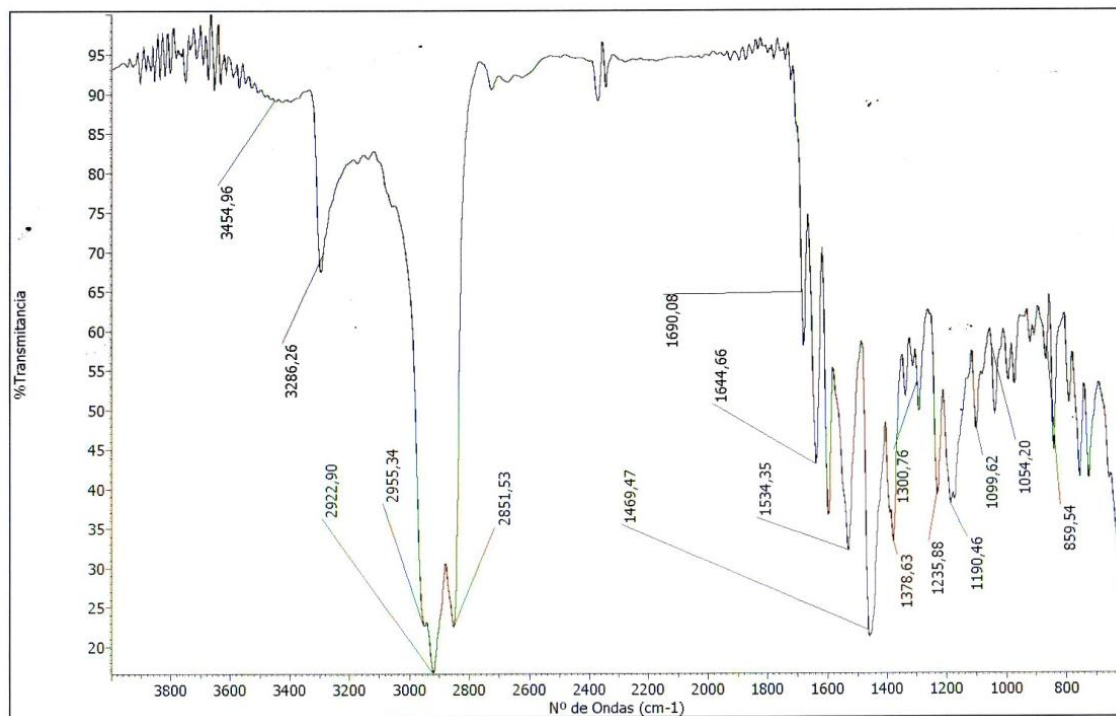
HMBC



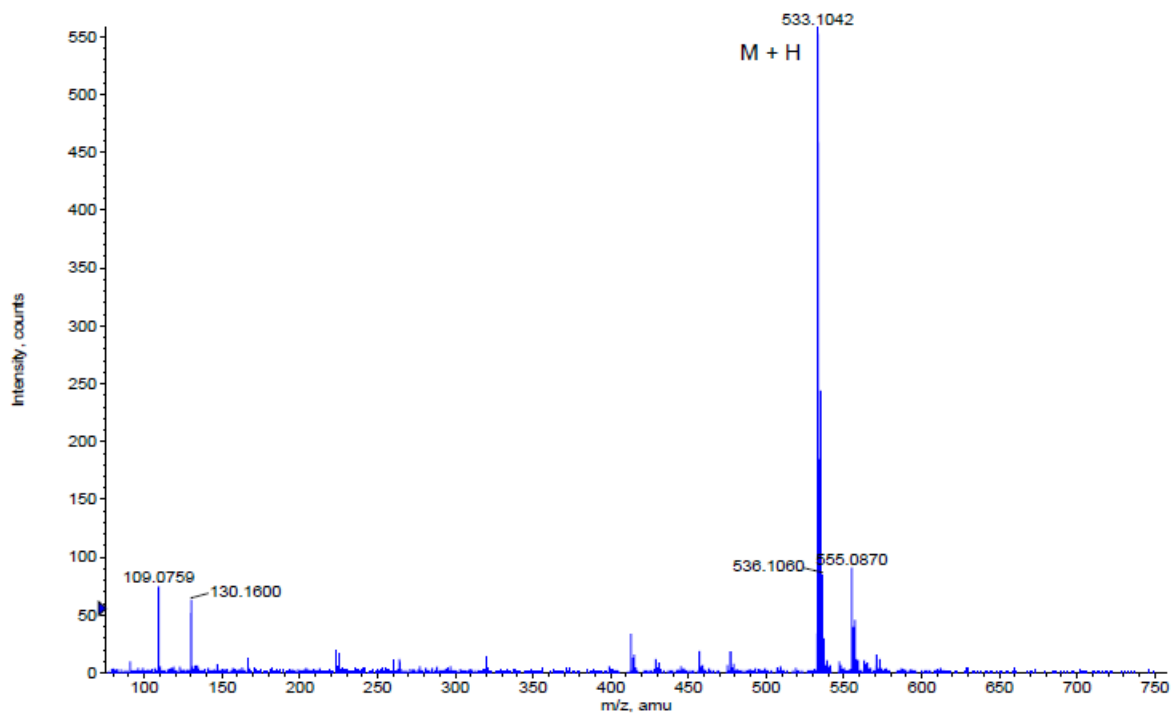
ROESY



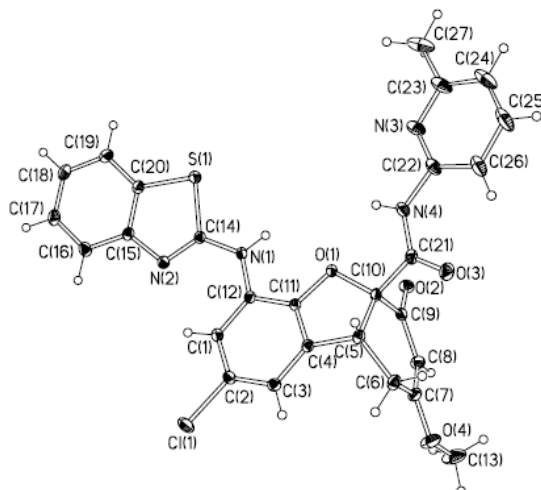
IR



HRMS

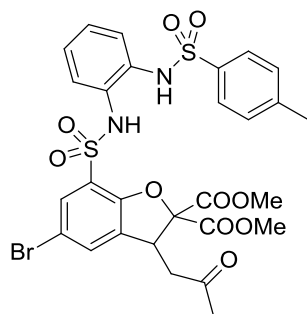


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C27 H22 N4 O4 S Cl	533.104481	-0.281421	-0.527891	18.5
C26 H26 O8 S Cl	533.103144	1.055891	1.980645	13.5
C30 H23 N2 O2 Na S Cl	533.106099	-1.898865	-3.561898	19.5
C25 H23 N4 O4 Na S Cl	533.102076	2.123839	3.983906	15.5
C24 H27 O8 Na S Cl	533.100739	3.461151	6.492441	10.5
C18 H27 N4 O9 Na S Cl	533.10795	-3.749521	-7.033366	6.5
C32 H22 N2 O2 S Cl	533.108504	-4.304125	-8.073695	22.5
C21 H26 N2 O10 S Cl	533.099121	5.078595	9.526449	9.5

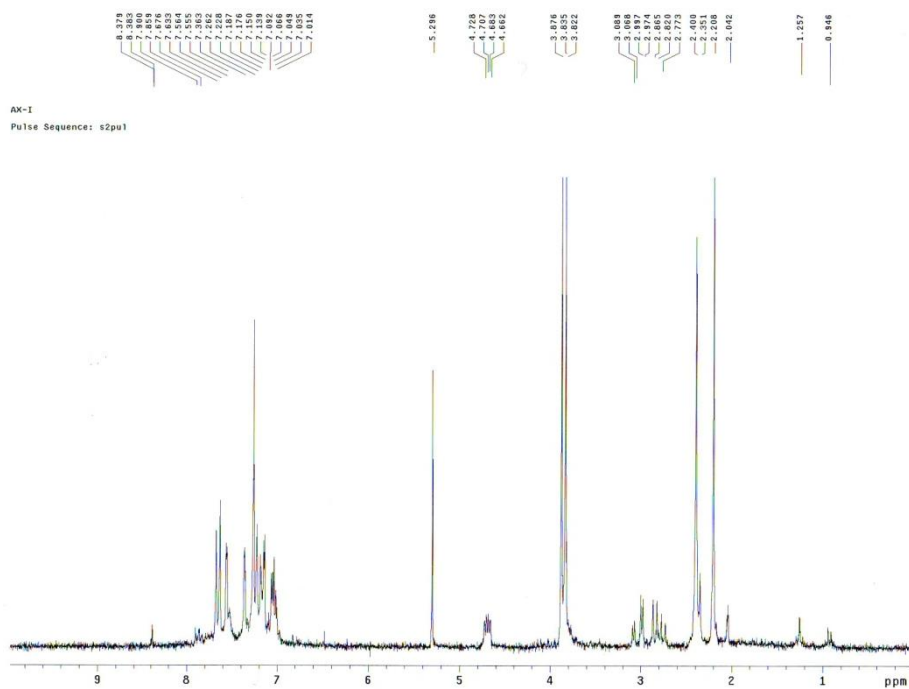
Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **169**

Fórmula molecular	$C_{27}H_{21}ClN_4O_4S$
Peso molecular	532,99
Temperatura	298 (2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones de la celda	$a = 10,3542 (2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,0^\circ$ $b = 10,8396 (2) \text{ \AA}$ $\beta = 98,3550 (10)^\circ$ $c = 22,7202 (4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90,0^\circ$
Volumen	2522,95 (8) Å ³
Z; Densidad calculada	4; 1,409 mg/m ³
Coefficiente de absorción	2,467 mm ⁻¹
F(000)	1104
Tamaño del cristal	0,18 x 0,15 x 0,10 mm
Rango de θ	3,93 – 66,83 °
Índices h, k, l	$-12 \leq h \leq 10, -12 \leq k \leq 12, -23 \leq l \leq 26$
Reflexiones recogidas/observadas	19366/4256 $R_{int} = 0,0322$
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	4256/0/336
Bondad de ajuste en F^2	1,033
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0397, \omega R_2 = 0,1018$
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0454, \omega R_2 = 0,1060$
Mayor diferencia pico y agujero	0,470 y -0,502

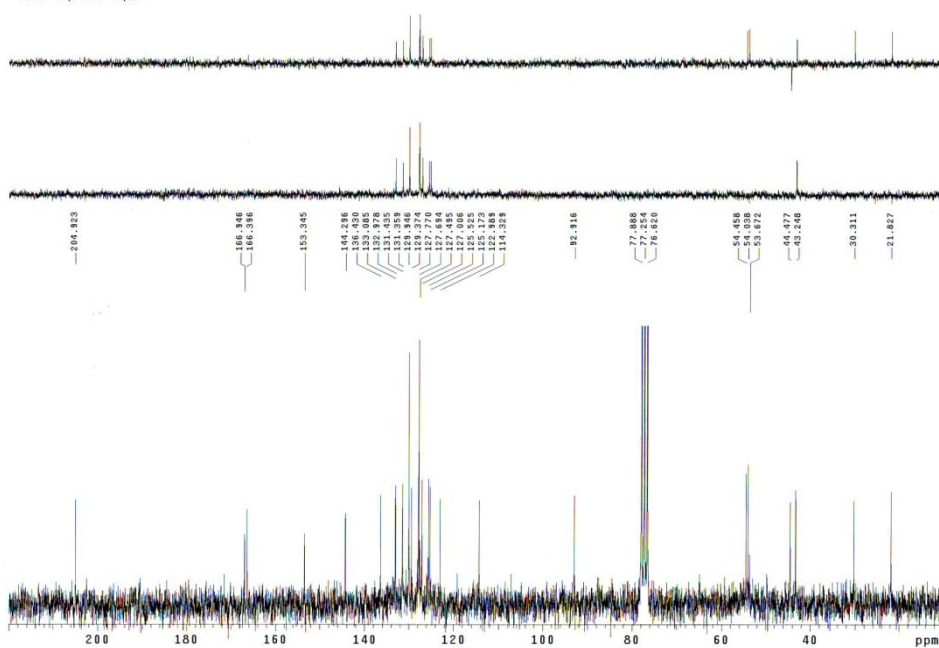
- 5-Bromo-7-(*N*-(2-(4-metifenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-3-(2-oxopropil)benzofuran-2,2(3*H*)-dicarboxilato de dimetilo (176)



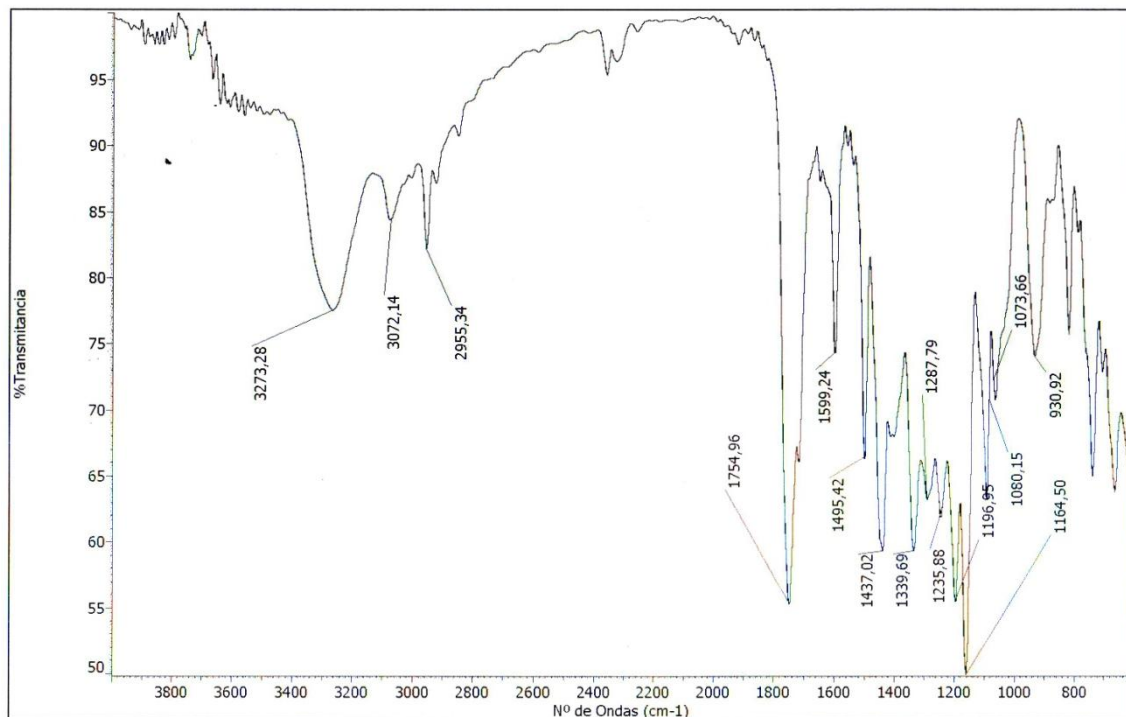
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



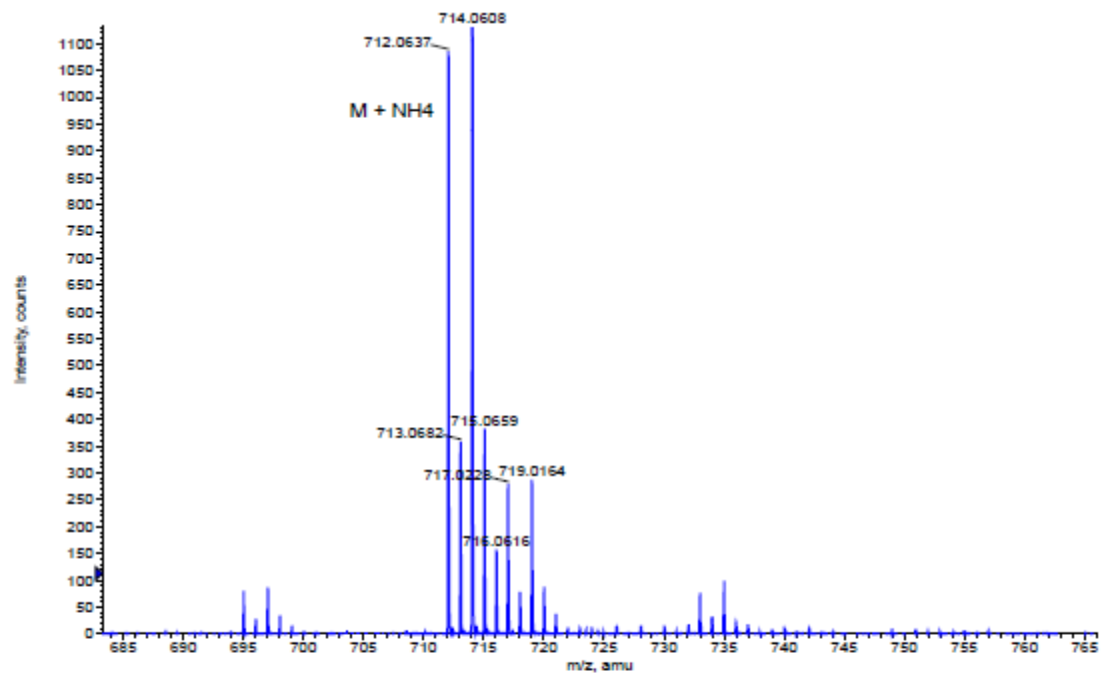
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

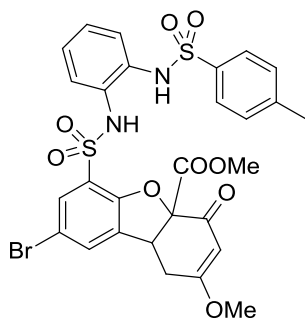


HRMS

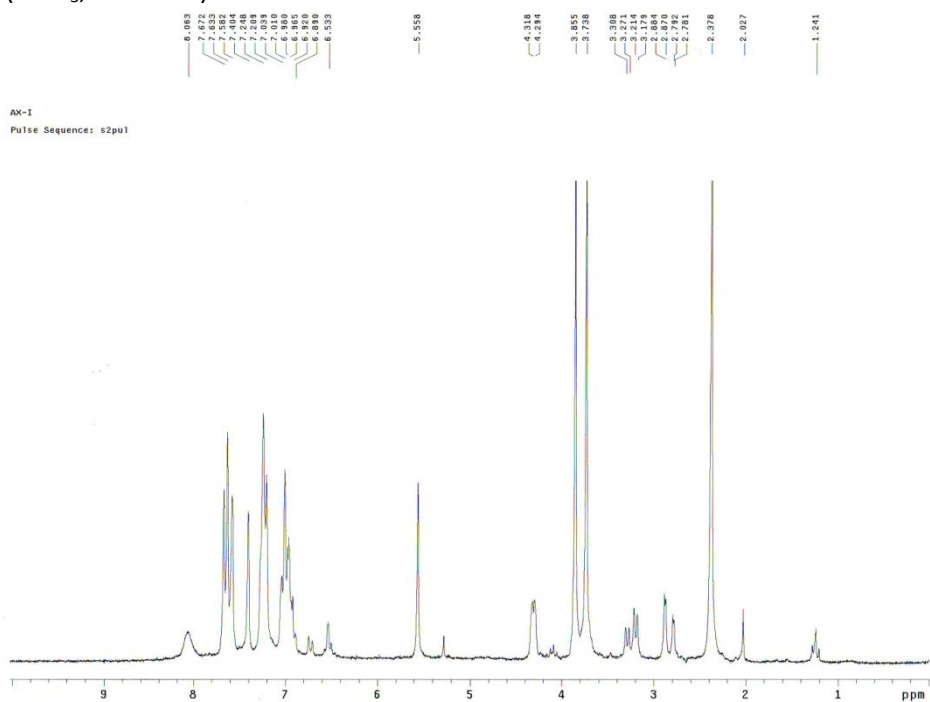


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C31 H32 N O8 Na S2 Br	712.064493	-0.793228	-1.113984	15.5
C28 H31 N3 O10 Na S2 Br	712.062876	0.824216	1.157502	14.5
C32 H28 N5 O4 Na S2 Br	712.065831	-2.13054	-2.992061	20.5
C40 H27 N O3 S2 Br	712.061025	2.674872	3.756504	27.5
C33 H31 N O8 S2 Br	712.066898	-3.198488	-4.491853	18.5
C26 H32 N3 O10 Na S2 Br	712.060471	3.229476	4.535372	11.5
C34 H27 N5 O4 S2 Br	712.068236	-4.5358	-6.369931	23.5
C38 H28 N O3 Na S2 Br	712.05862	5.080132	7.134373	24.5
C37 H28 N3 O2 Na S2 Br	712.069853	-6.153244	-8.641417	24.5
C35 H27 N3 O5 S2 Br	712.057002	6.697576	9.405859	23.5

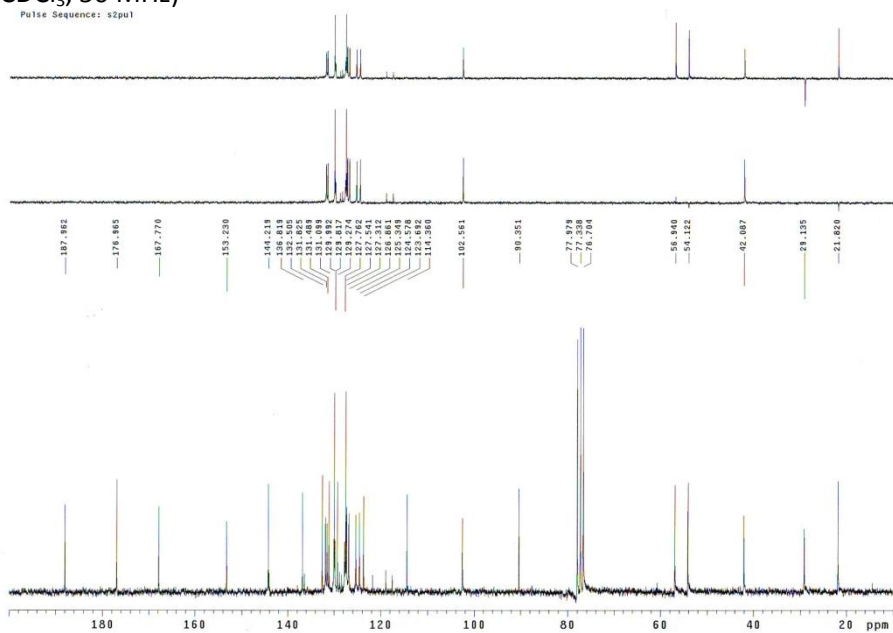
- **8-Bromo-2-metoxi-6-(N-(2-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahydrobenzo[b,d]furan-4a-carboxilato de metilo (177)**



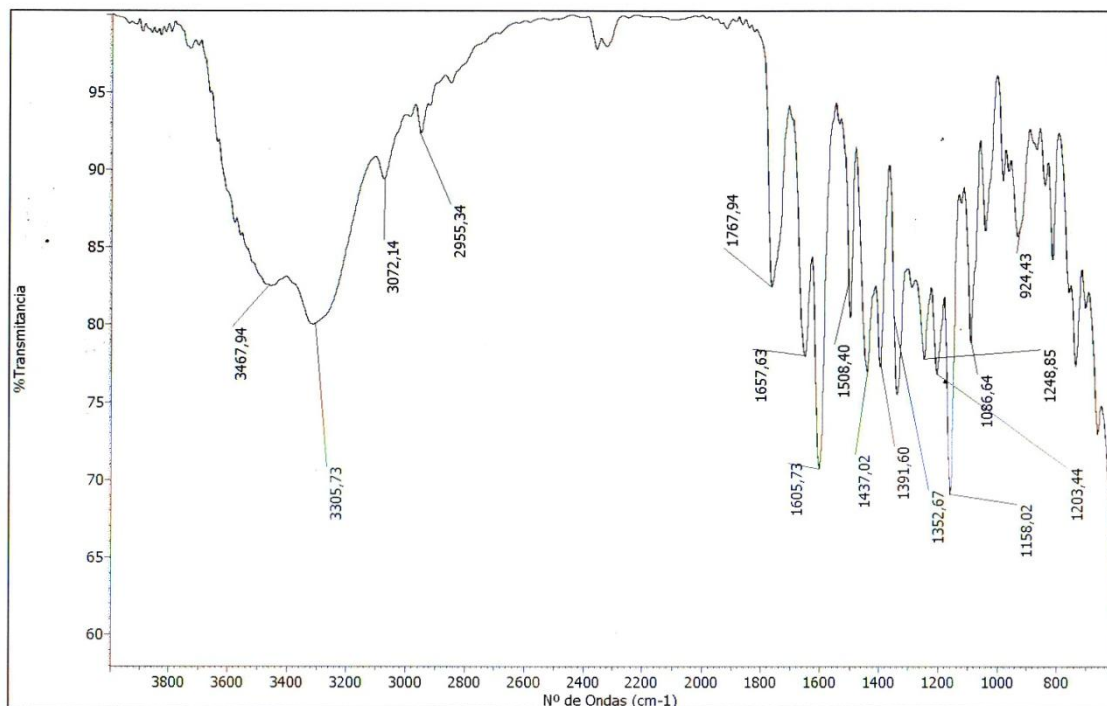
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)



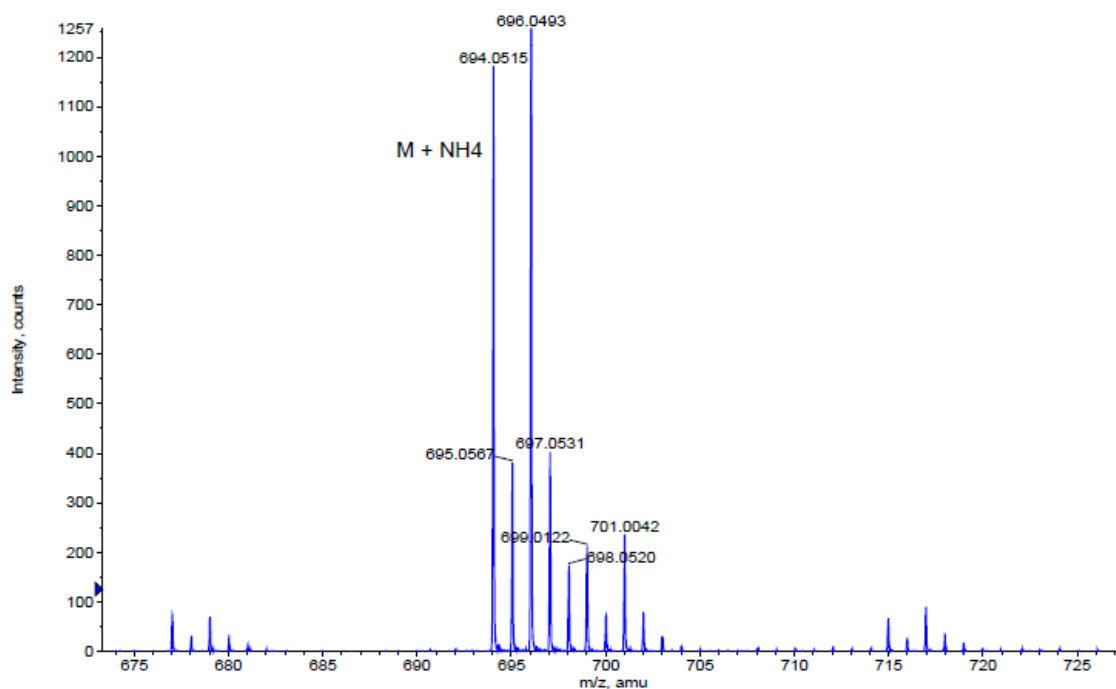
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)



IR

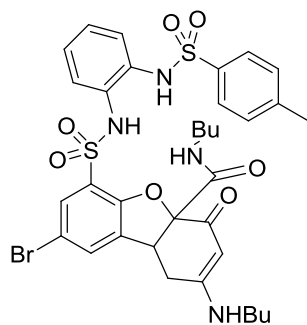


HRMS

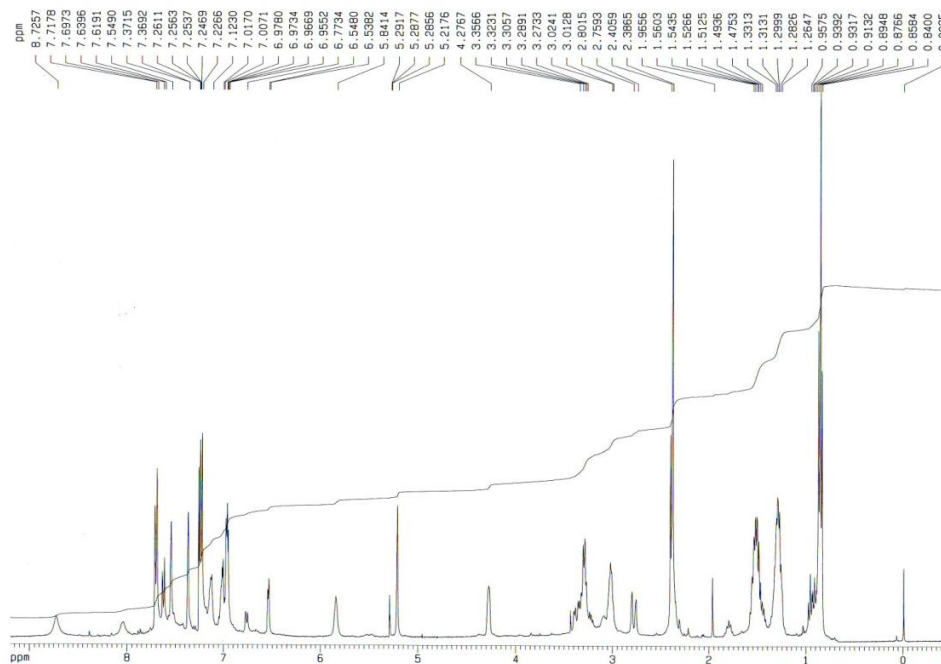


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C28 H29 N3 O9 S2 Br	694.052311	-0.811064	-1.168592	15.5
C40 H25 N O2 S2 Br	694.05046	1.039592	1.497859	28.5
C26 H30 N3 O9 Na S2 Br	694.049906	1.594196	2.29694	12.5
C31 H30 N O7 Na S2 Br	694.053929	-2.428508	-3.499029	16.5
C38 H26 N O2 Na S2 Br	694.048055	3.444852	4.963391	25.5
C33 H29 N O7 S2 Br	694.056334	-4.833768	-6.964561	19.5
C35 H25 N3 O4 S2 Br	694.046438	5.062296	7.293828	24.5

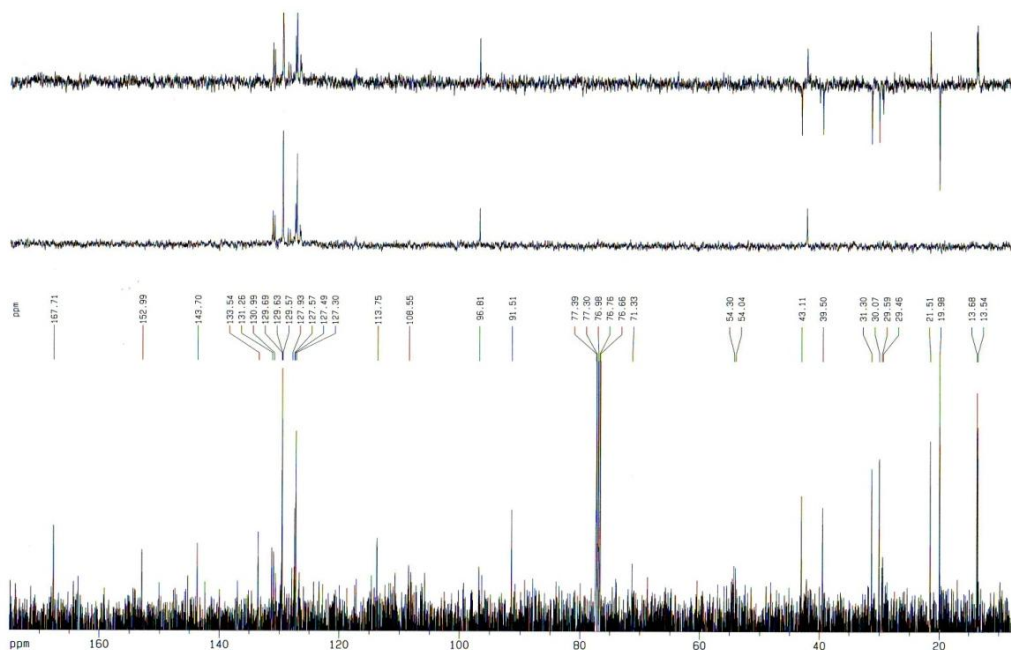
- **8-Bromo-*N*-butil-2-(butilamino)-6-(*N*-(2-(4-metilfenilsulfonamido)fenil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (178)**



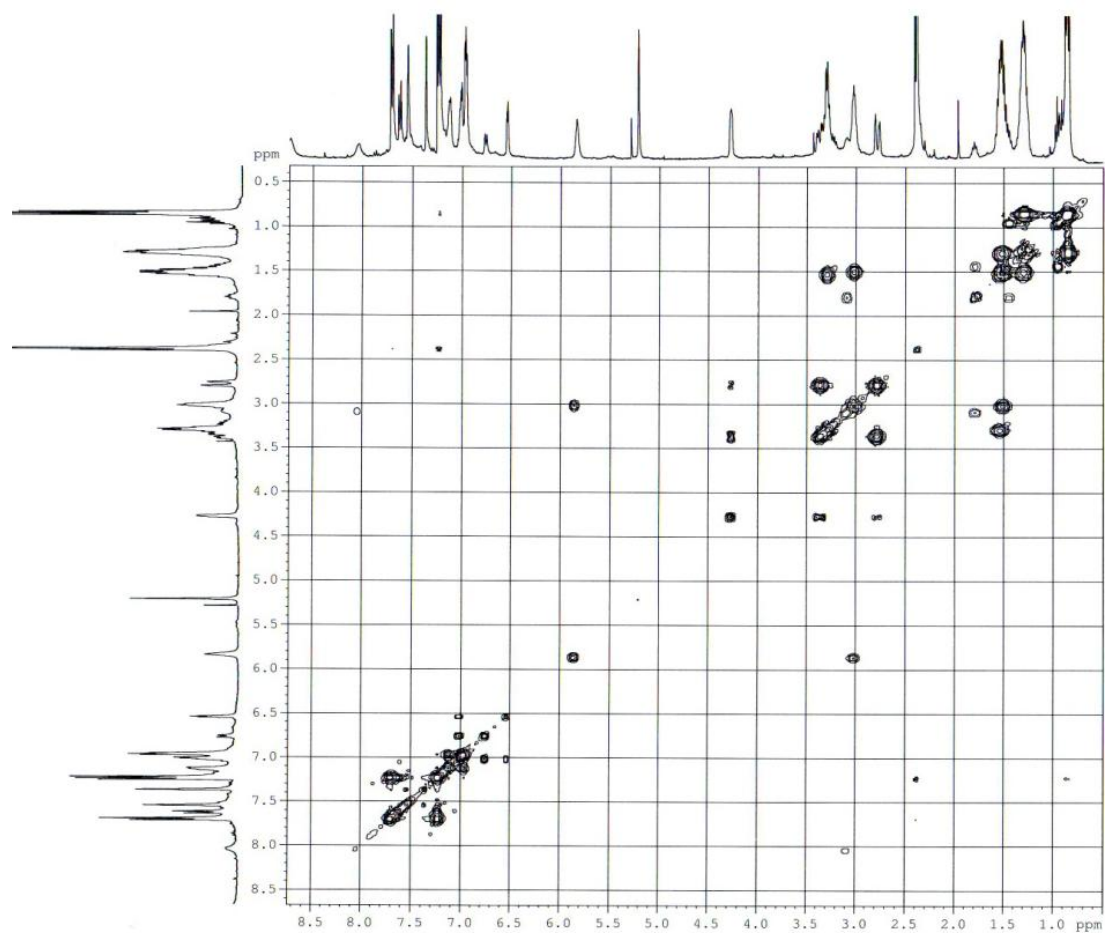
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)



RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)

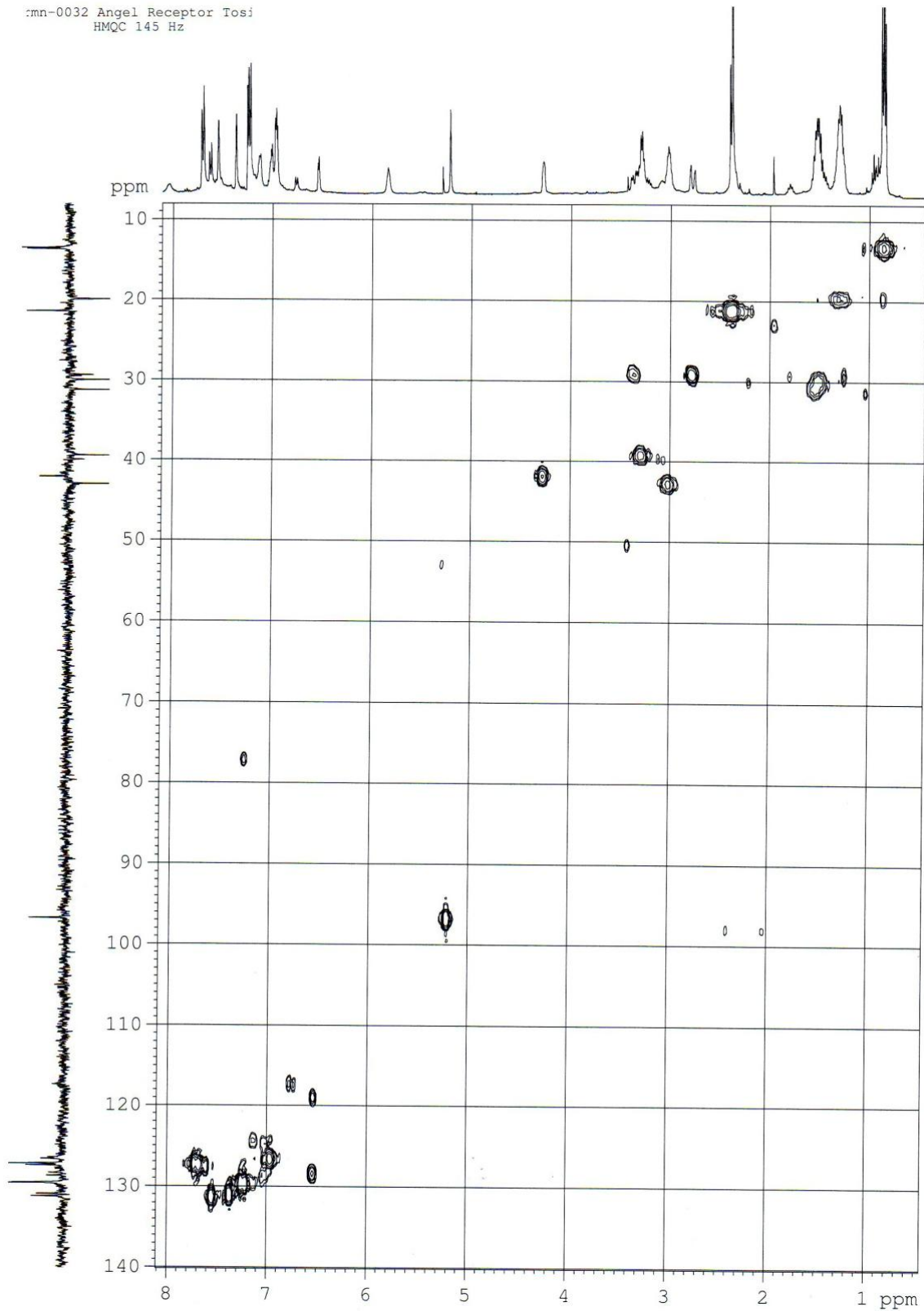


COSY



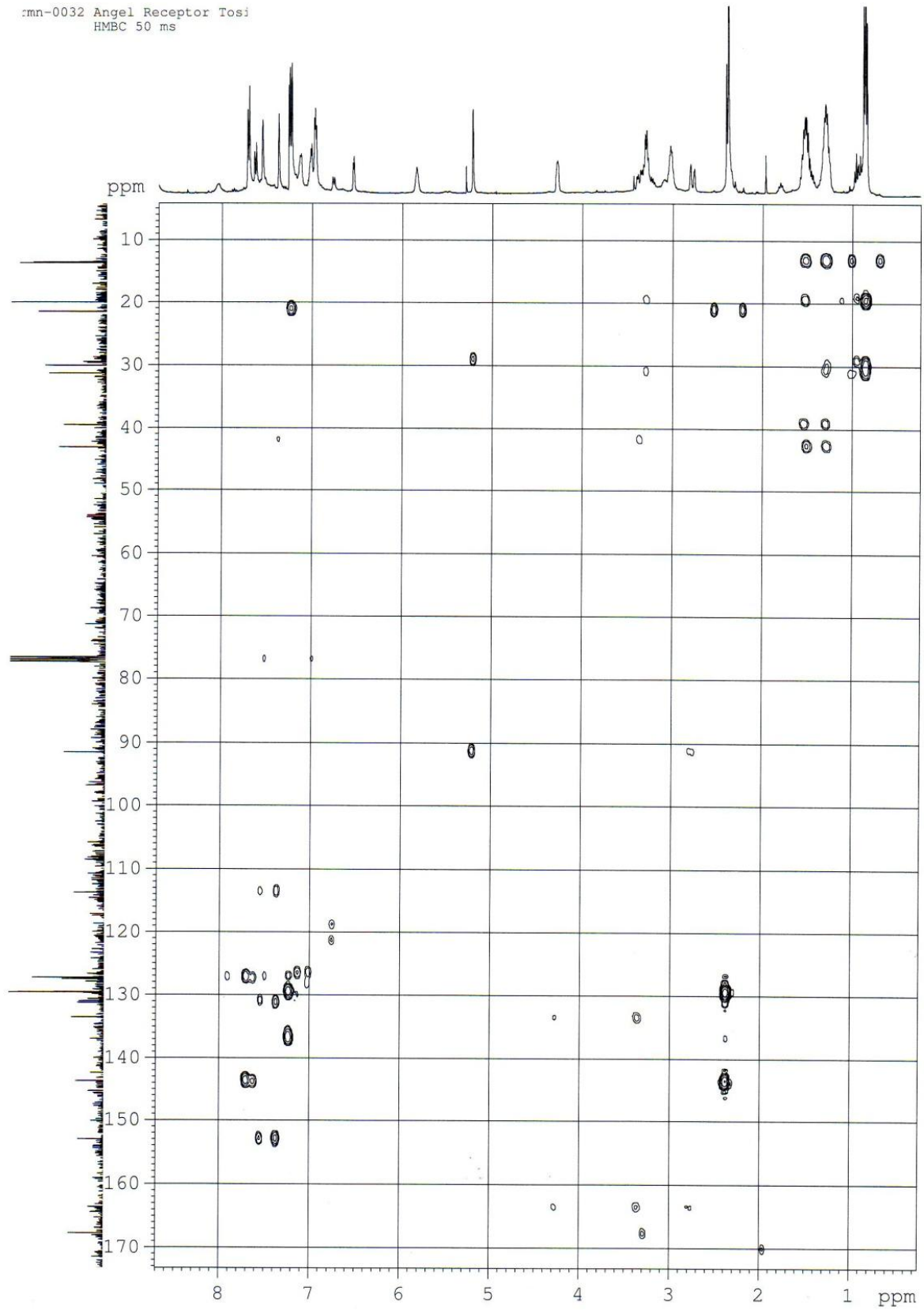
HMQC

:mn-0032 Angel Receptor Tosj
 HMQC 145 Hz

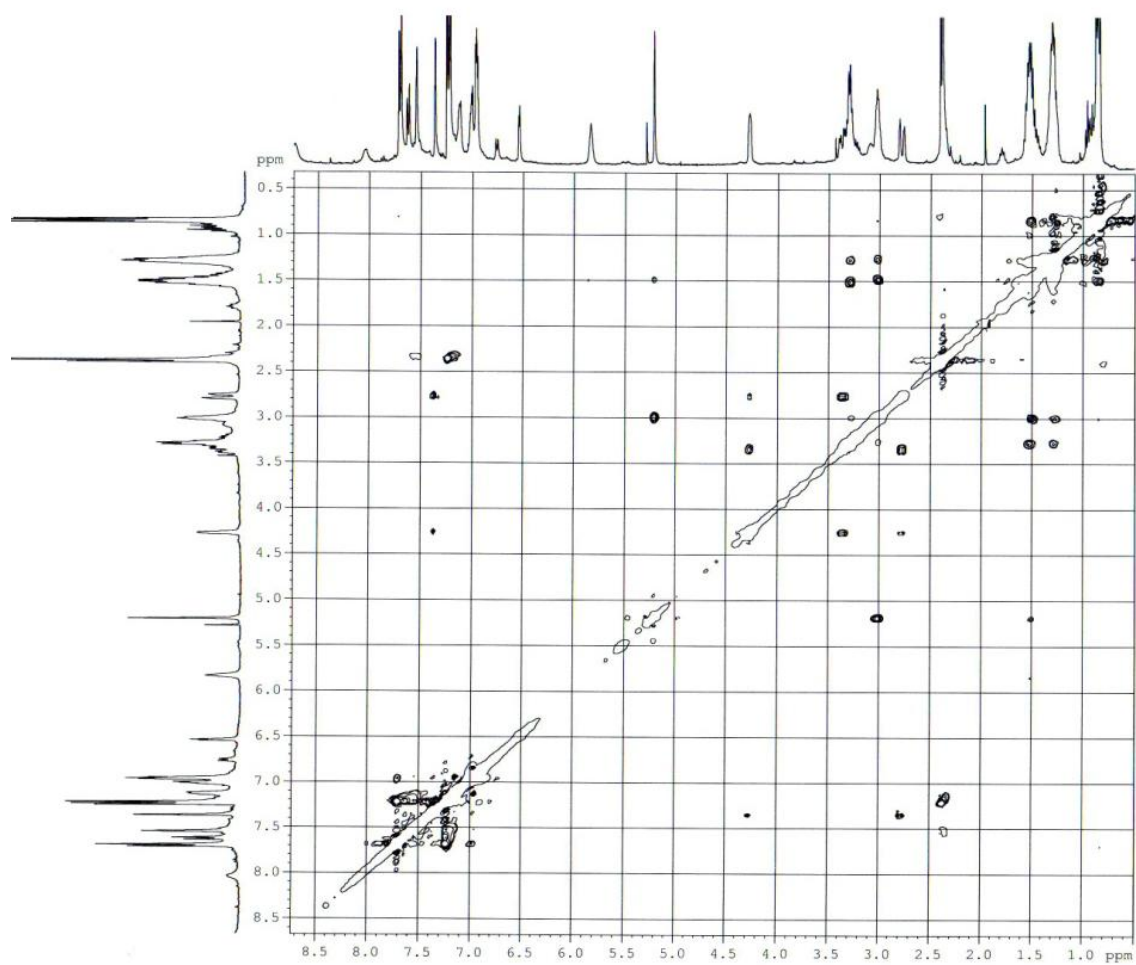


HMBC

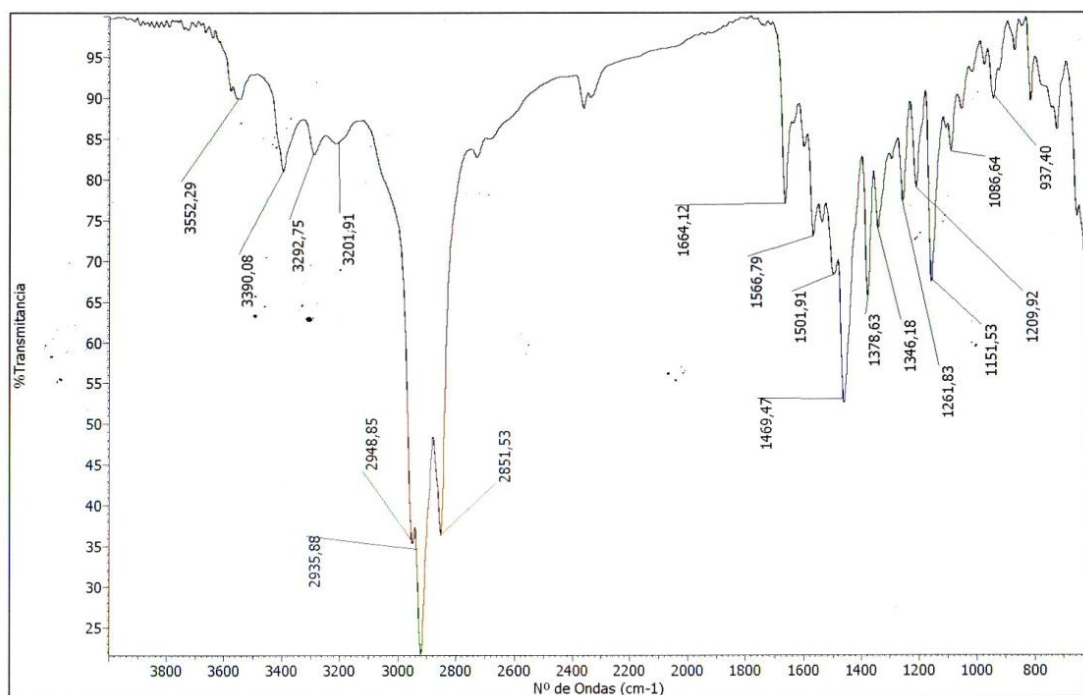
:mn-0032 Angel Receptor Tosi
HMBC 50 ms



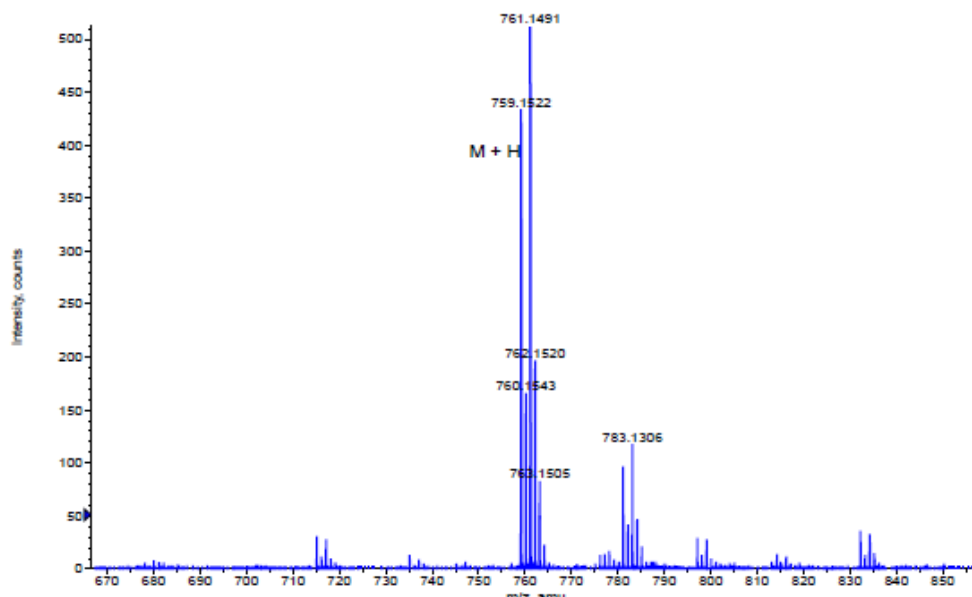
ROESY



IR

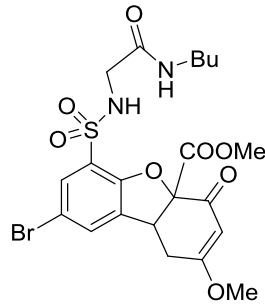


HRMS

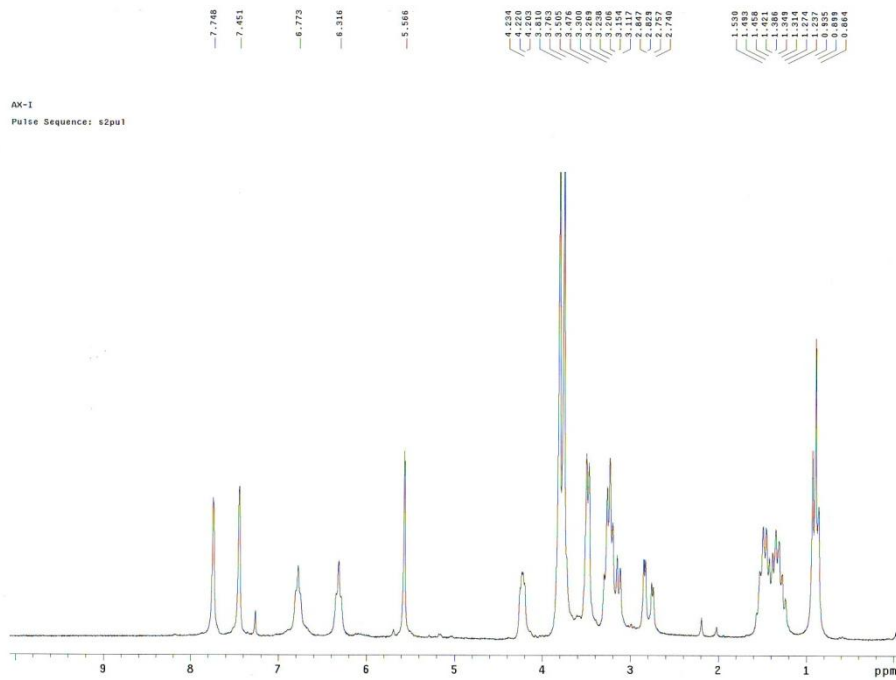


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C34 H40 N4 O7 S2 Br	759.151631	0.568768	0.749214	16.5
C37 H41 N2 O5 Na S2 Br	759.153249	-1.048676	-1.381377	17.5
C24 H49 O16 Na S2 Br	759.153762	-1.56202	-2.057583	-0.5
C33 H44 O11 S2 Br	759.150294	1.90608	2.510799	11.5
C46 H36 N2 S2 Br	759.149781	2.419424	3.187006	29.5
C25 H45 N4 O12 Na S2 Br	759.155099	-2.899332	-3.819168	4.5
C32 H41 N4 O7 Na S2 Br	759.149226	2.974028	3.917562	13.5
C39 H40 N2 O5 S2 Br	759.155654	-3.453936	-4.549725	20.5
C26 H48 O16 S2 Br	759.156167	-3.96728	-5.225931	2.5
C31 H45 O11 Na S2 Br	759.147889	4.31134	5.679147	8.5
C44 H37 N2 Na S2 Br	759.147375	4.824684	6.355353	26.5
C42 H41 O3 Na S2 Br	759.157271	-5.07138	-6.680316	21.5
C27 H44 N4 O12 S2 Br	759.157505	-5.304592	-6.987516	7.5
C28 H44 N2 O13 S2 Br	759.146271	5.928784	7.809738	7.5
C41 H36 N4 O2 S2 Br	759.145758	6.442128	8.485944	25.5
C30 H45 N2 O10 Na S2 Br	759.159122	-6.922036	-9.118107	8.5
C44 H40 O3 S2 Br	759.159677	-7.47664	-9.848664	24.5

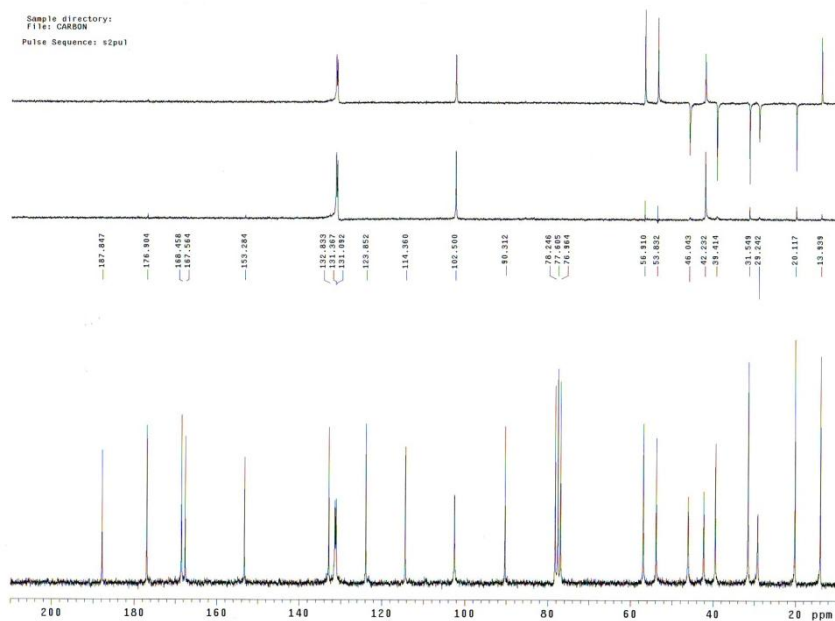
- 8-Bromo-6-(N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)sulfamiloil)-2-metoxi-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahydrobenzo[b,d]furan-4a-carboxilato de metilo (180)



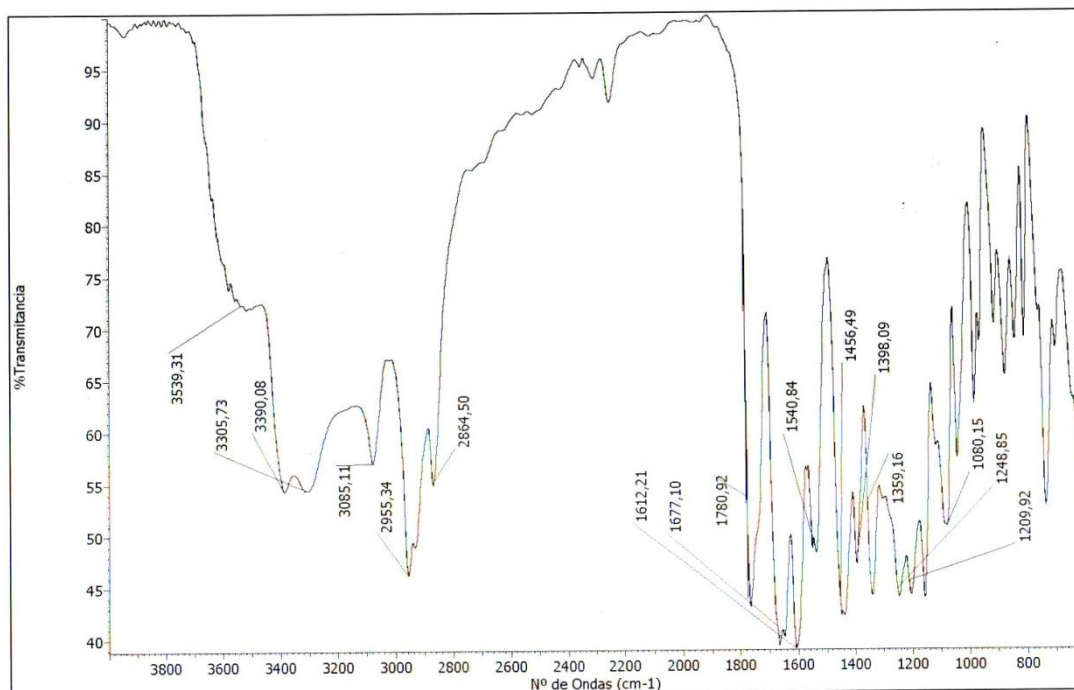
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)



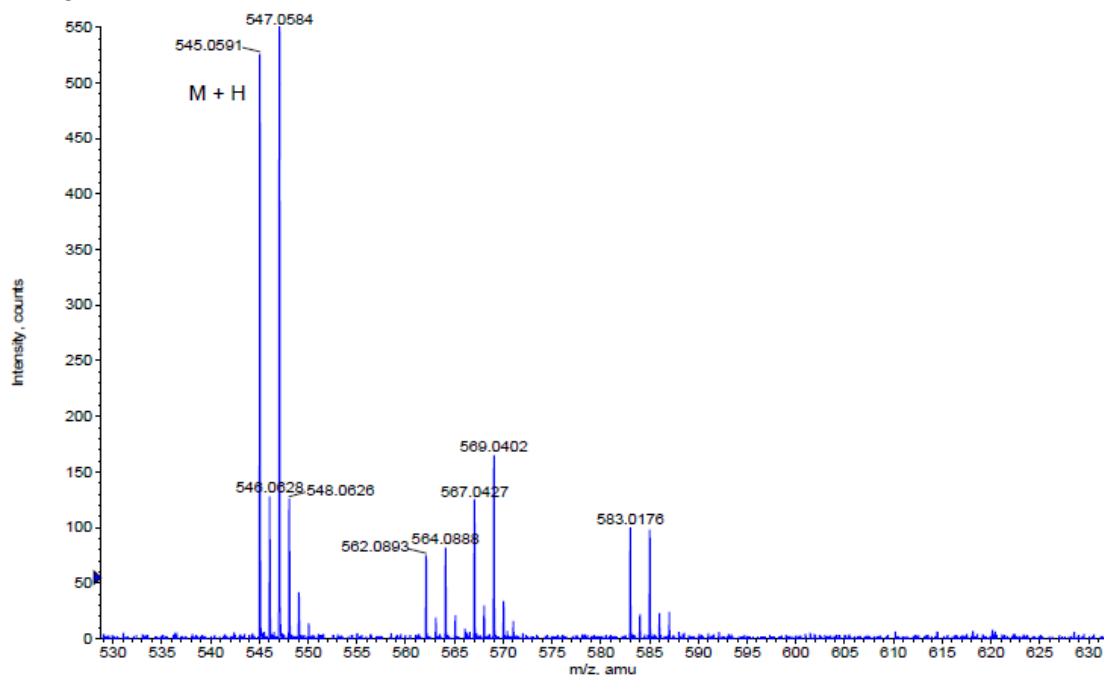
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz)



IR

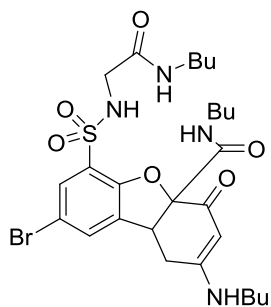


HRMS

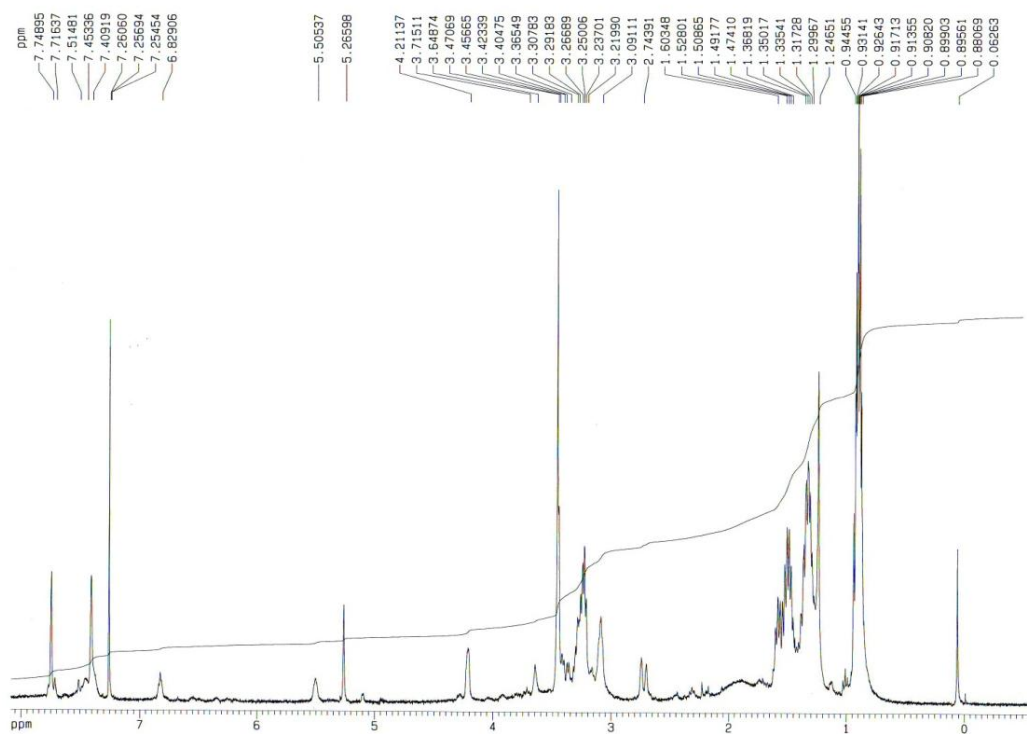


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C21 H26 N2 O8 S Br	545.058775	0.324504	0.595355	9.5
C24 H27 O6 Na S Br	545.060393	-1.29294	-2.372107	10.5
C33 H22 O S Br	545.056925	2.17516	3.990682	22.5
C25 H23 N4 O2 Na S Br	545.06173	-2.630252	-4.825622	15.5
C19 H27 N2 O8 Na S Br	545.05637	2.729764	5.008193	6.5
C26 H26 O6 S Br	545.062798	-3.6982	-6.784945	13.5
C16 H26 N4 O10 S Br	545.054753	4.347208	7.975656	5.5
C31 H23 O Na S Br	545.05452	4.58042	8.403521	19.5
C27 H22 N4 O2 S Br	545.064136	-5.035512	-9.23846	18.5

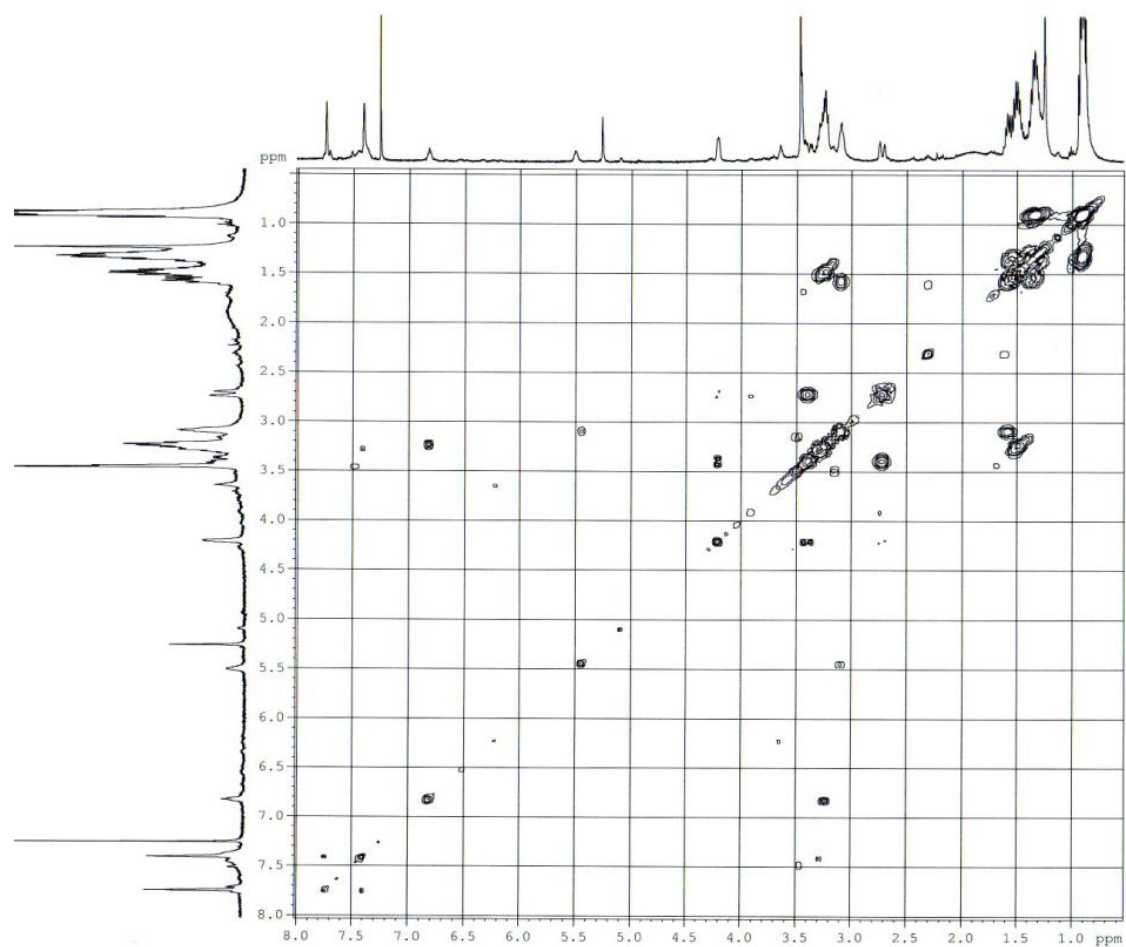
- **8-Bromo-N-butil-2-(butilamino)-6-(N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)sulfamoil)-4-oxo-1,4,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (181)**



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

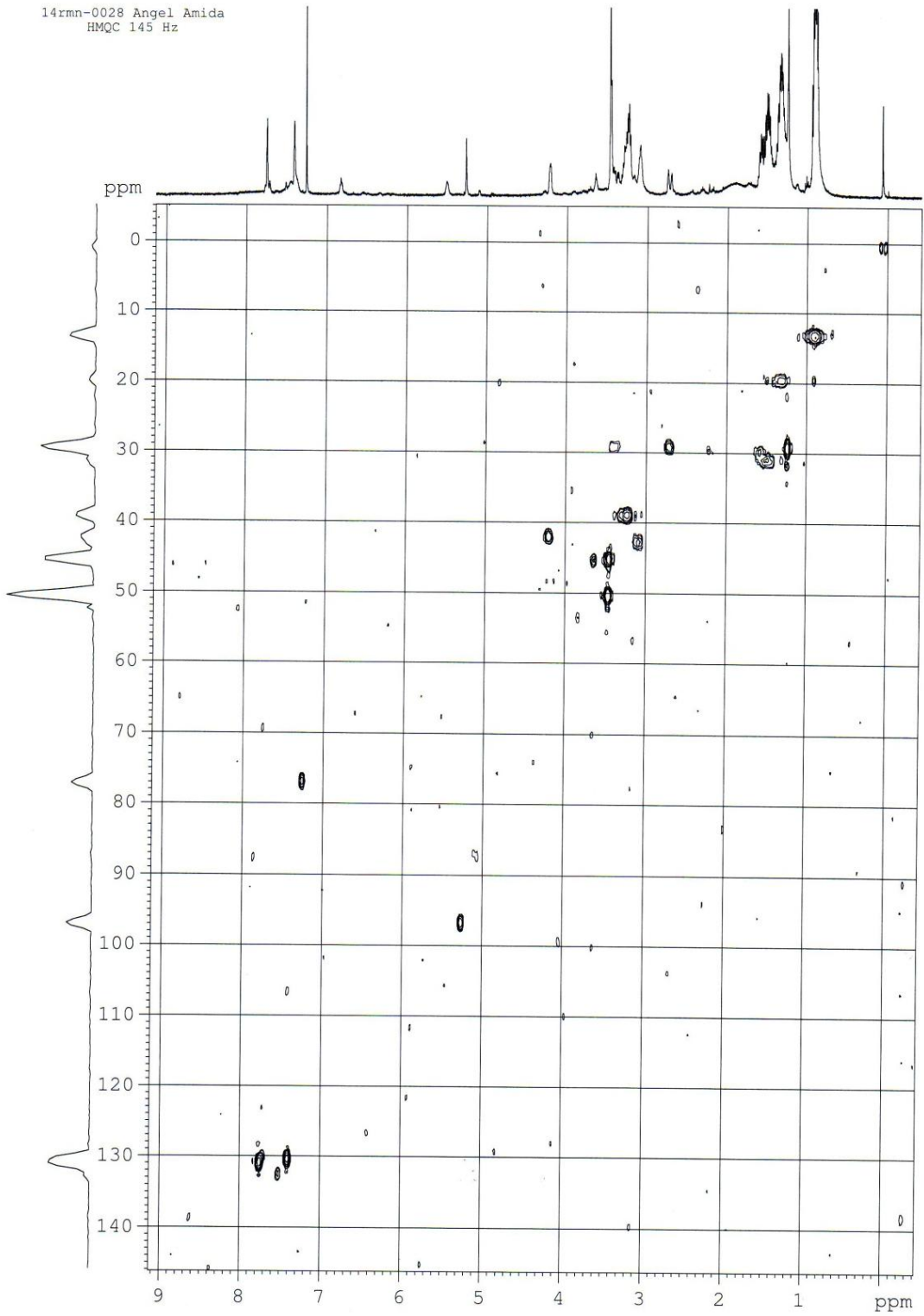


COSY



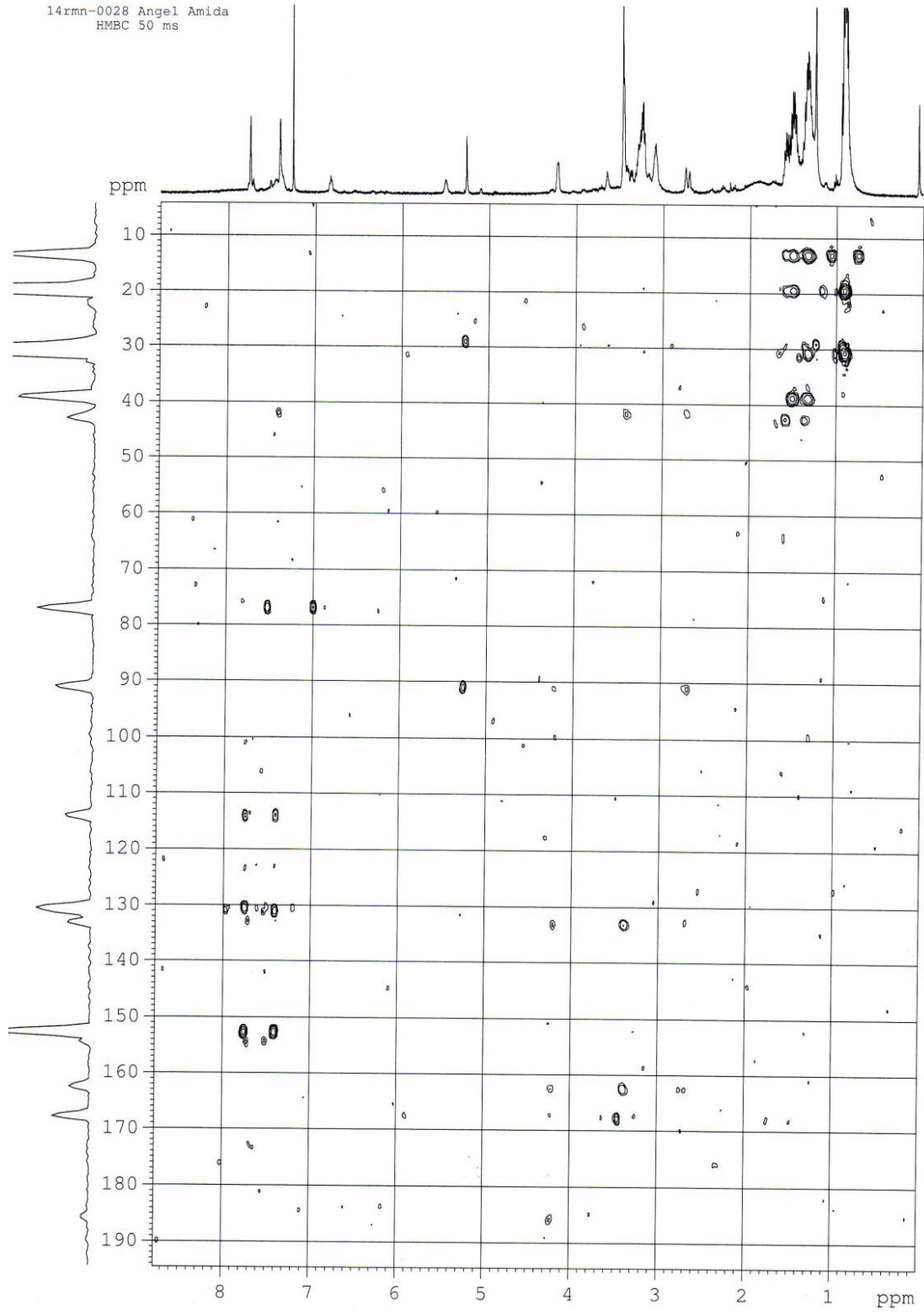
HMQC

14rnm-0028 Angel Amida
 HMQC 145 Hz

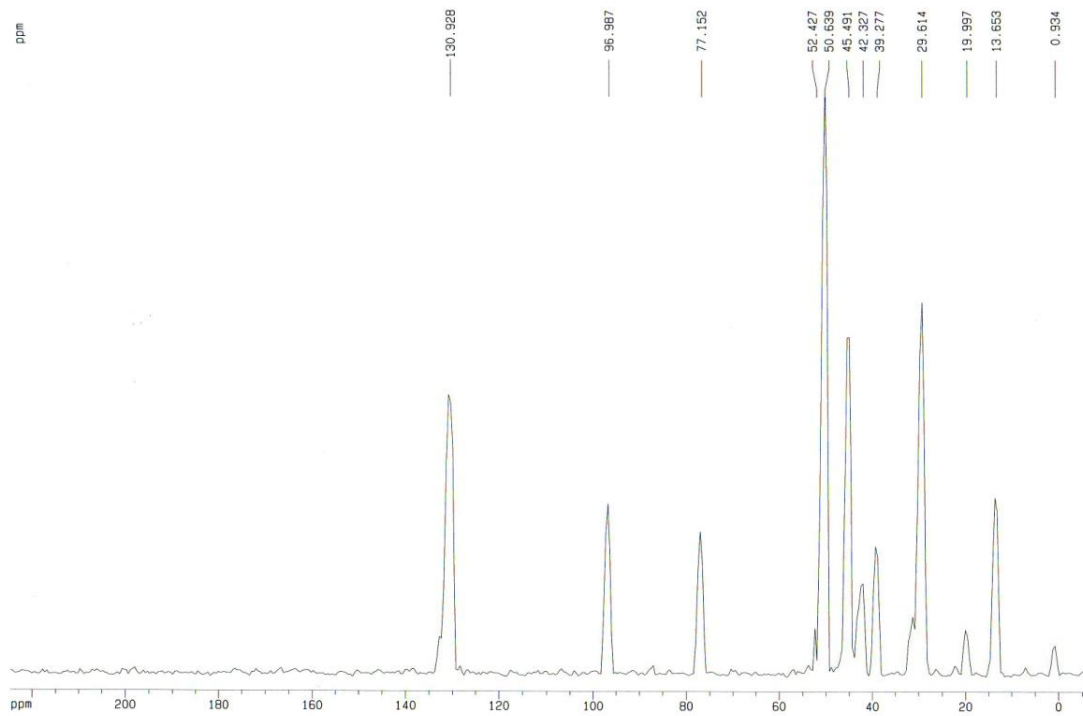


HMBC

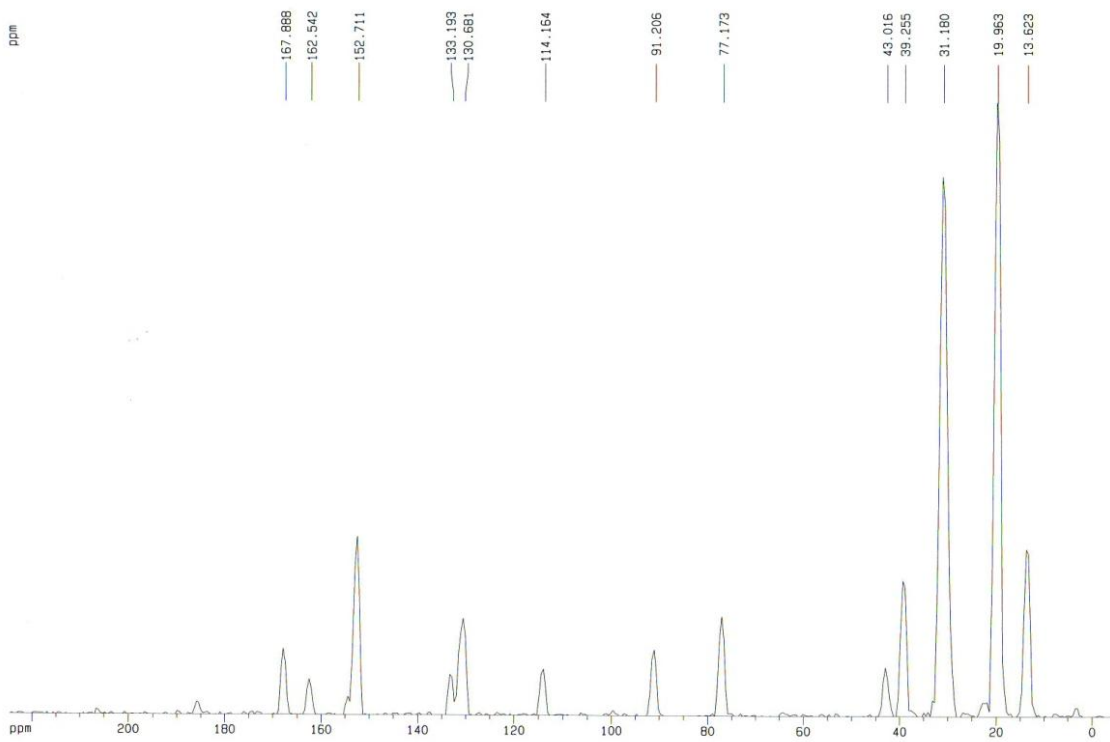
14rmn-0028 Angel Amida
HMBC 50 ms



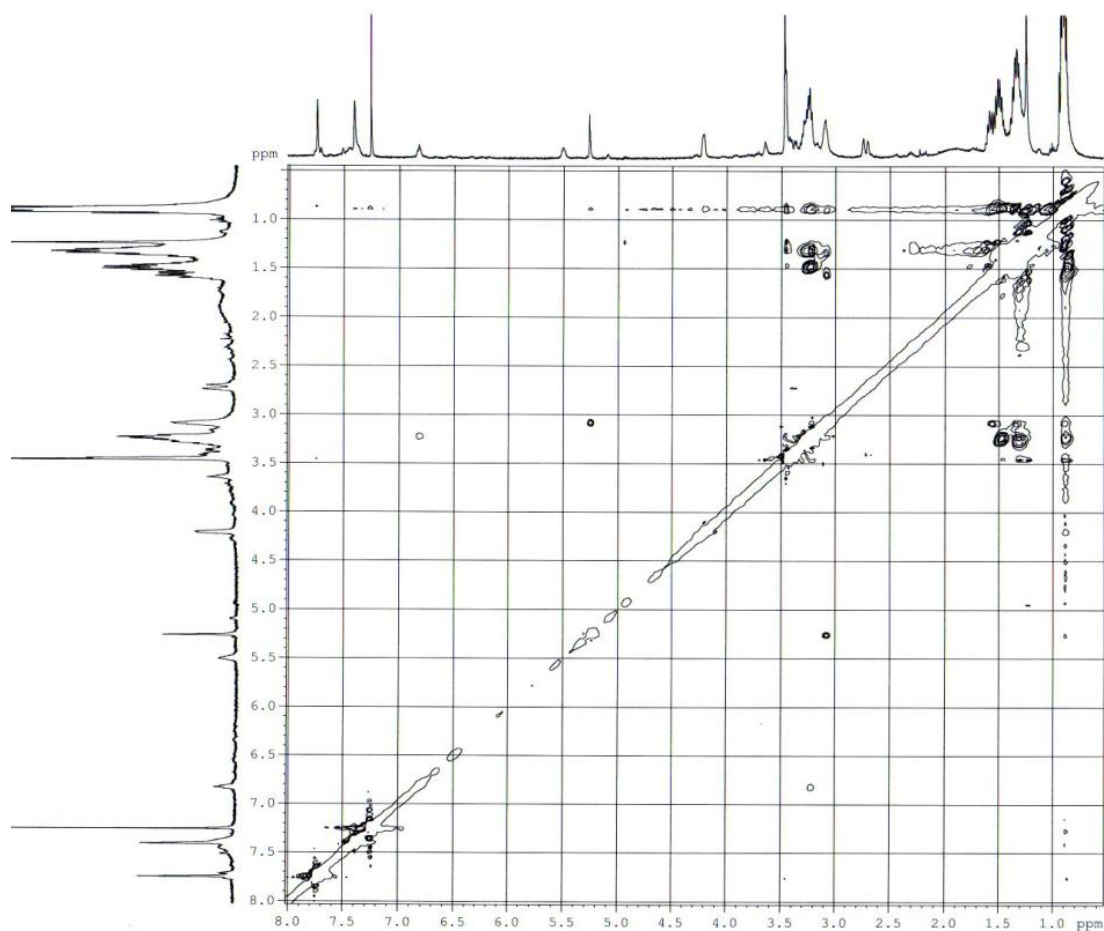
Proyección HMQC



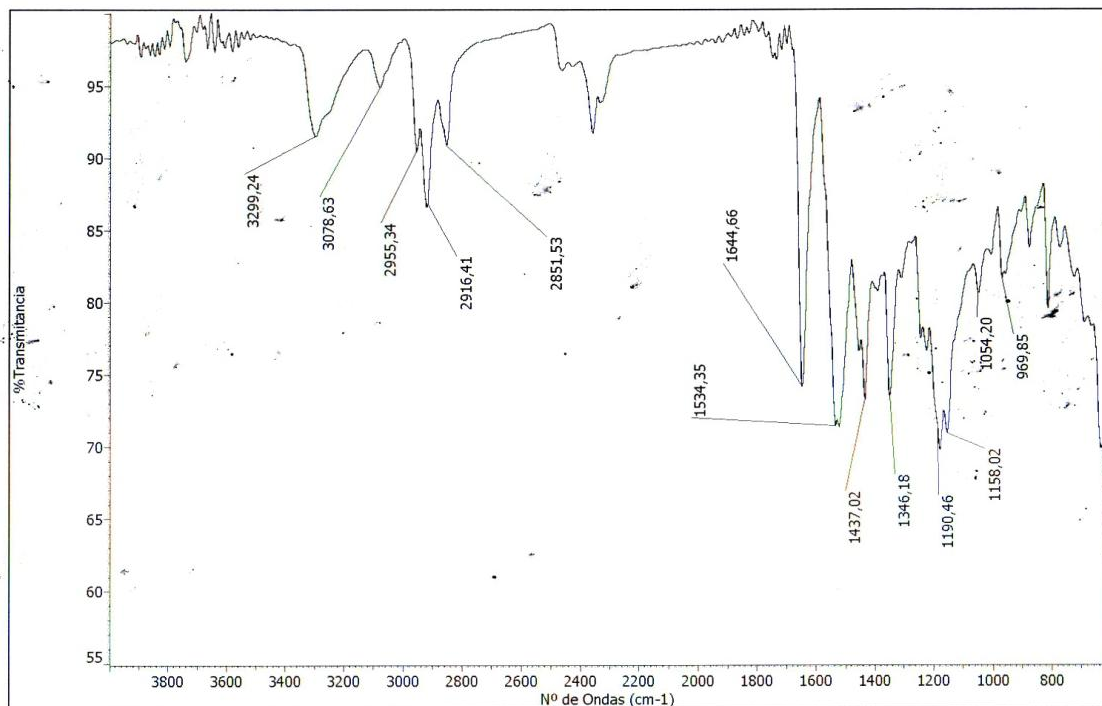
Proyección HMBC



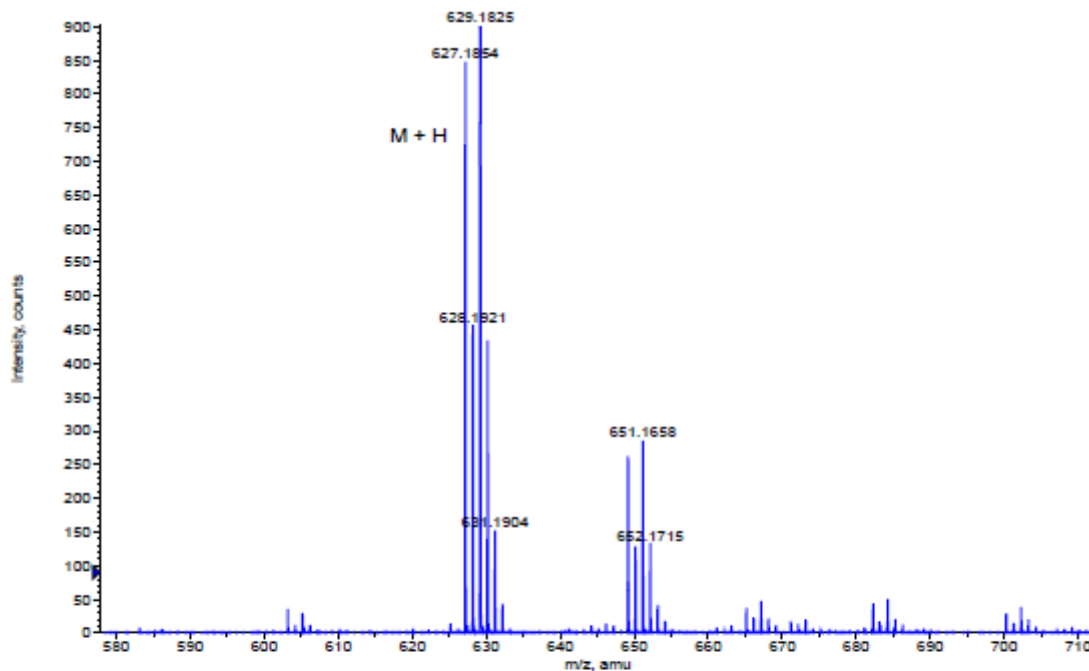
ROESY



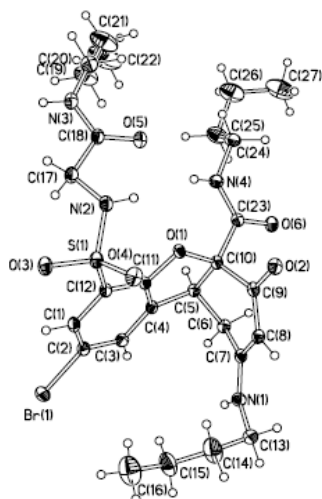
IR



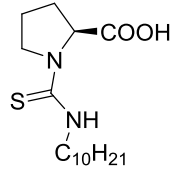
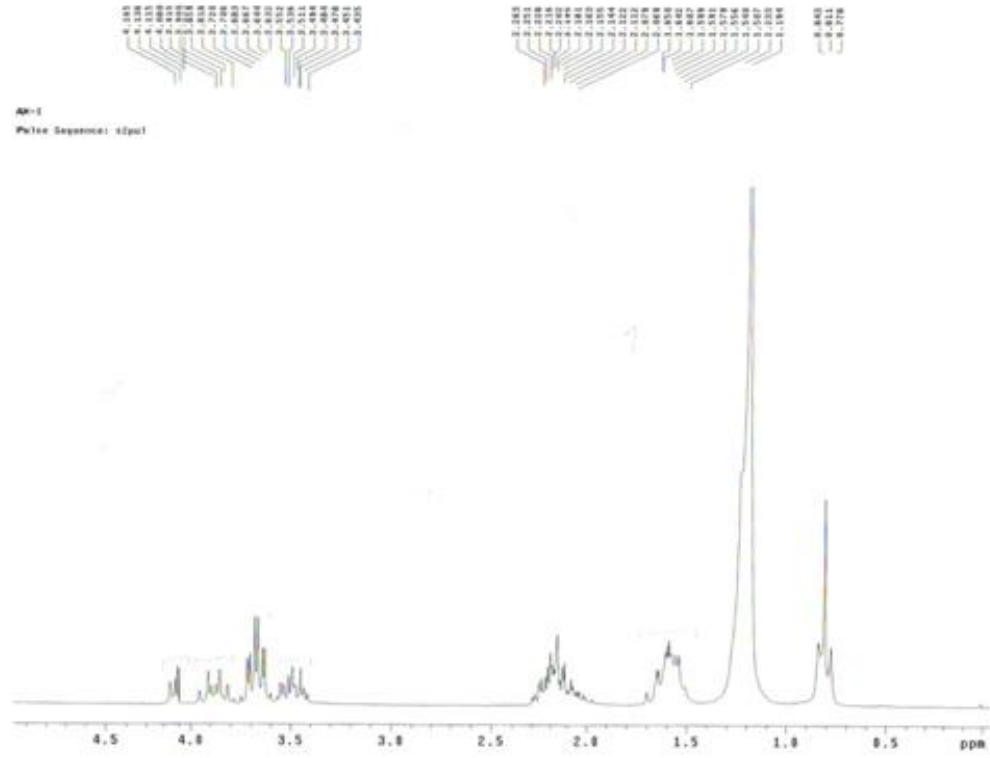
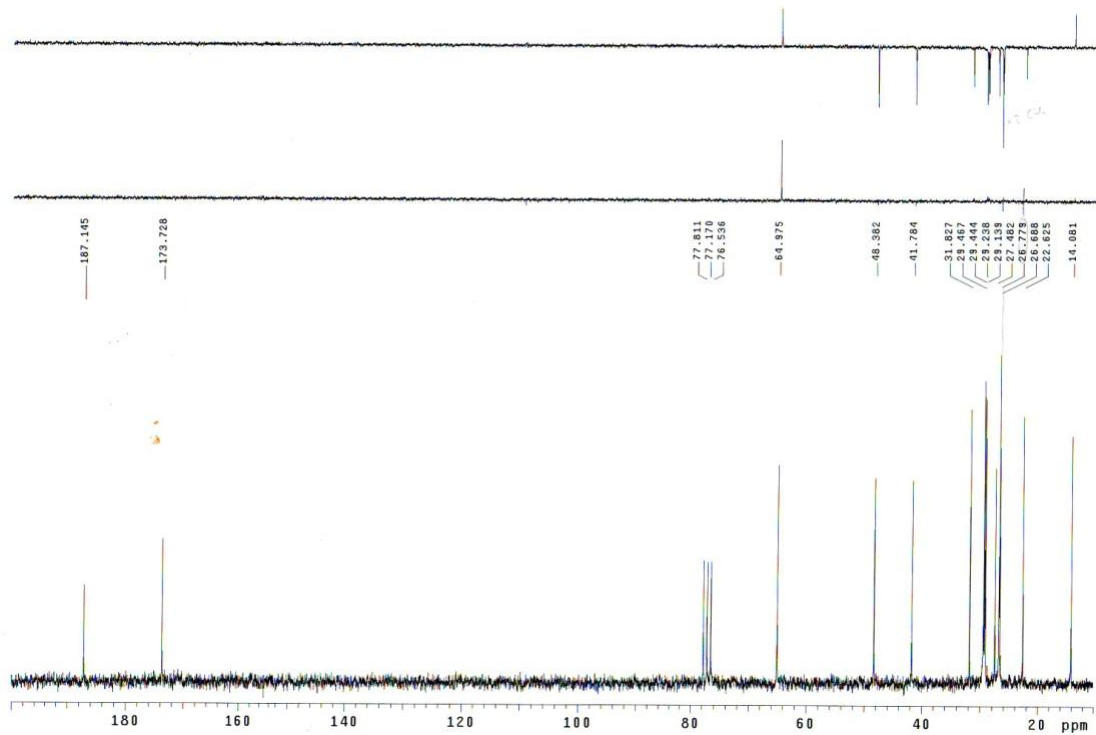
HRMS



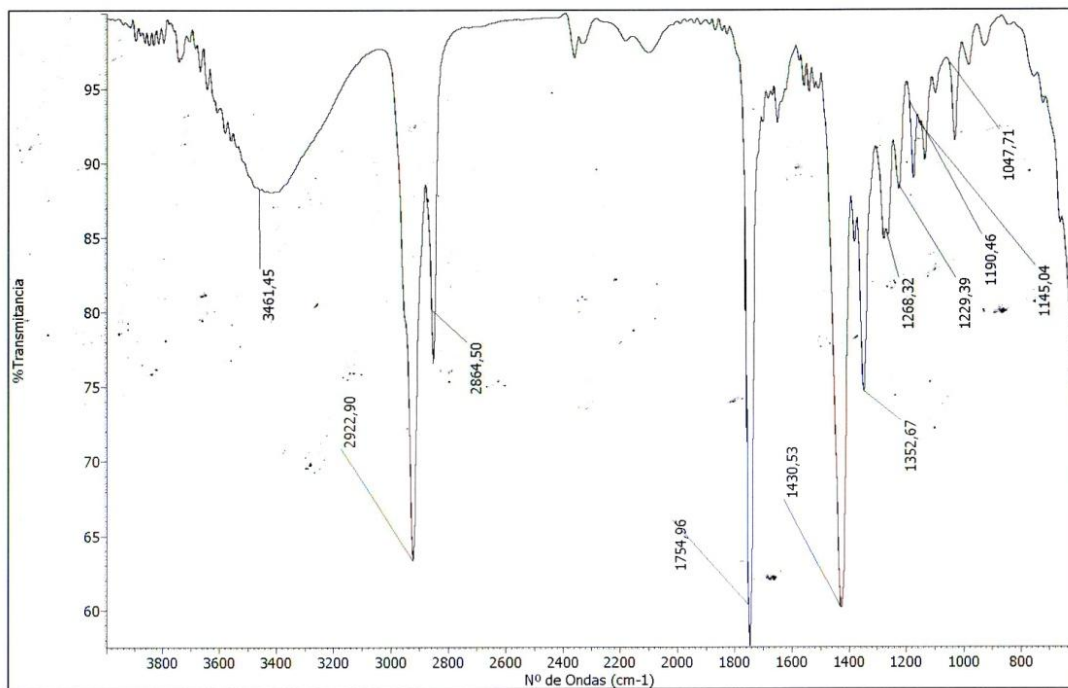
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C27 H40 N4 O6 S Br	627.184645	0.755208	1.204121	9.5
C30 H41 N2 O4 Na S Br	627.186262	-0.862236	-1.374769	10.5
C26 H44 O10 S Br	627.183307	2.09252	3.336363	4.5
C25 H41 N4 O6 Na S Br	627.18224	3.160468	5.039124	6.5
C32 H40 N2 O4 S Br	627.188667	-3.267496	-5.209772	13.5
C24 H45 O10 Na S Br	627.180902	4.49778	7.171366	1.5
C35 H41 O2 Na S Br	627.190285	-4.88494	-7.788663	14.5
C20 H44 N4 O11 S Br	627.190518	-5.118152	-8.160502	0.5
C21 H44 N2 O12 S Br	627.179285	6.115224	9.750257	0.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento del compuesto **181**

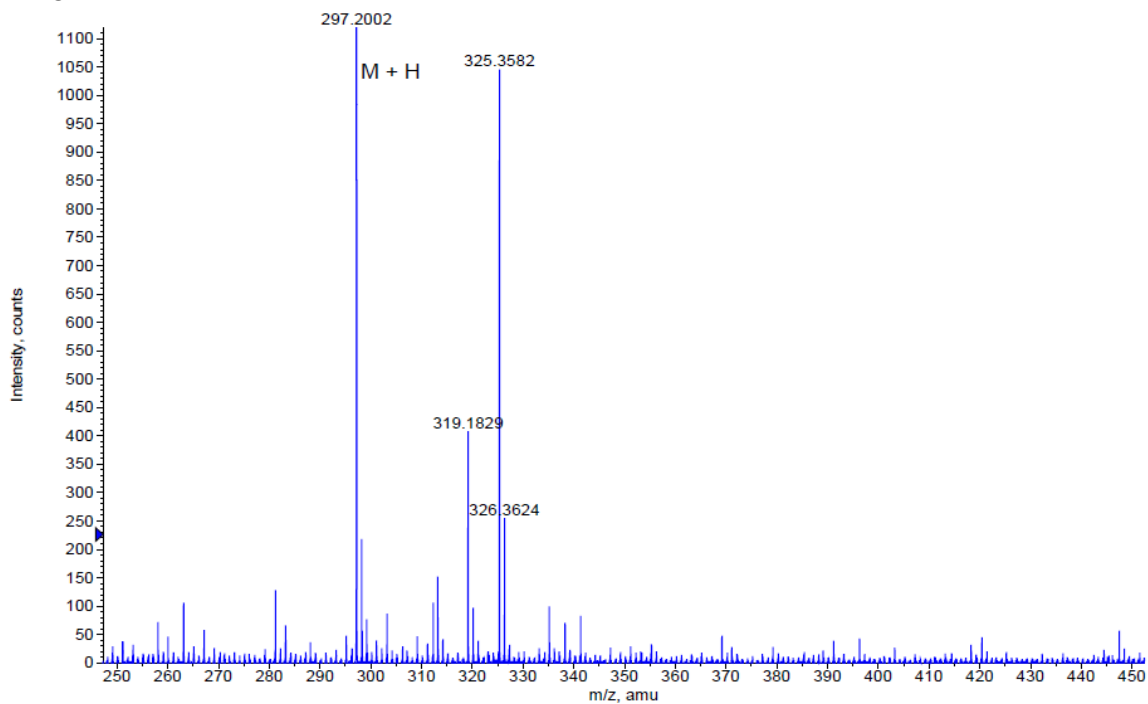
Fórmula molecular	$C_{27}H_{39}N_4O_6SBr$	
Peso molecular	627,59	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$	
Dimensiones de la celda	$a = 14,6050 (6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90,00^\circ$
	$b = 12,9781 (5) \text{ \AA}$	$\beta = 106,059 (3)^\circ$
	$c = 16,5293 (7) \text{ \AA}$	$\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$3010,8 (2) \text{ \AA}^3$	
Z; Densidad calculada	4, 1,385 mg/m^3	
Coefficiente de absorción	$2,888 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1312	
Tamaño del cristal	0,20 x 0,18 x 0,12 mm	
Rango de θ	3,58 – 67,02 °	
Índices h, k, l	$-15 \leq h \leq 17, -15 \leq k \leq 13, -17 \leq l \leq 19$	
Reflexiones recogidas/observadas	19475/4907 $R_{\text{int}} = 0,0512$	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2	
Datos/restricciones/parámetros	4907/0/371	
Bondad de ajuste en F^2	1,040	
Factores finales de acuerdo [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0491, \omega R_2 = 0,1307$	
Factores de acuerdo (todos los datos)	$R_1 = 0,0699, \omega R_2 = 0,1447$	
Mayor diferencia pico y agujero	0,861 y -0,561	

- Ácido (S)-1-(decilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (134)RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)

IR

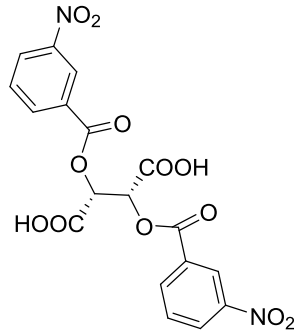
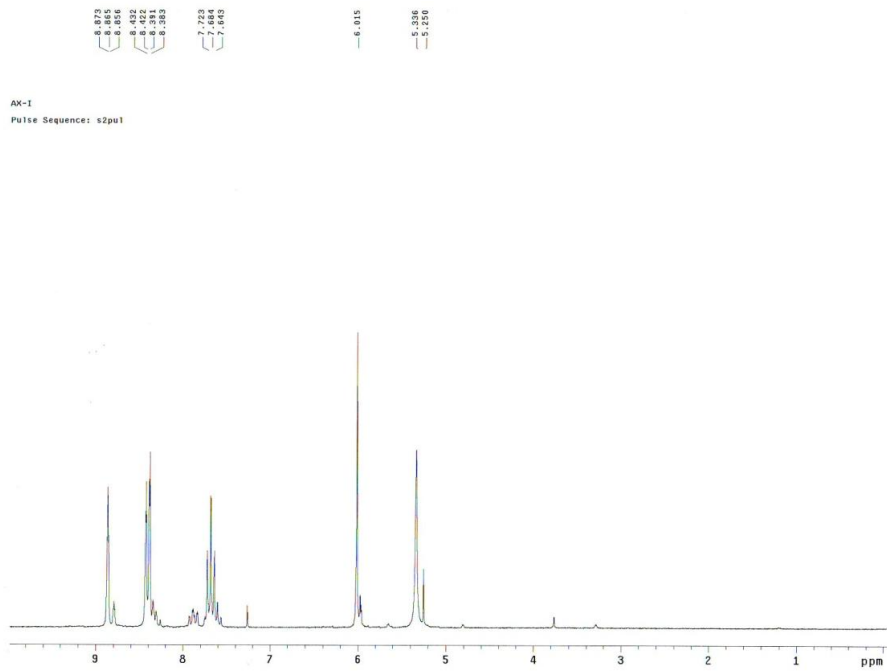
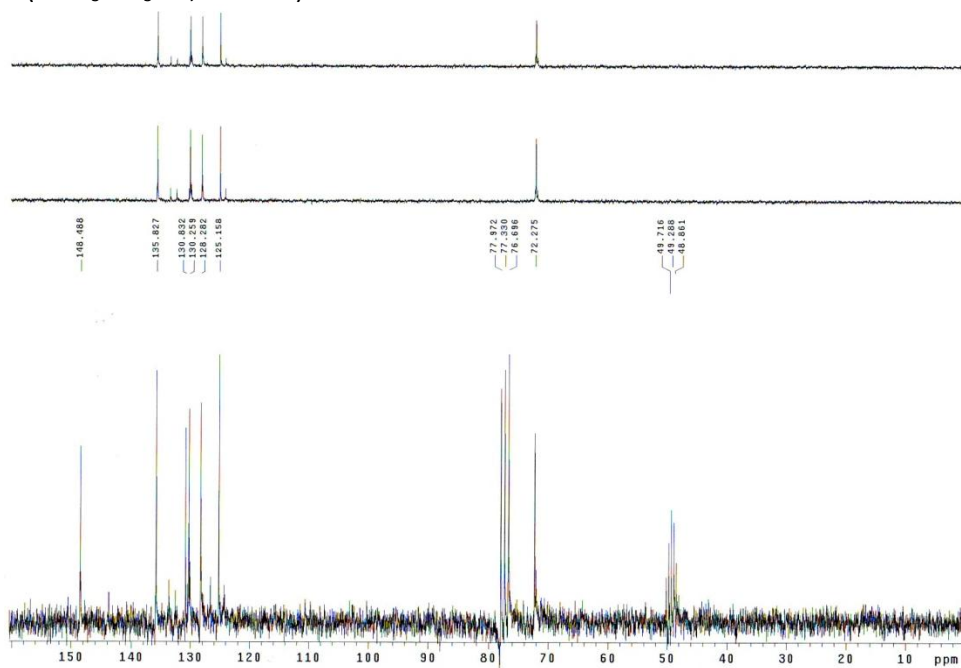


HRMS

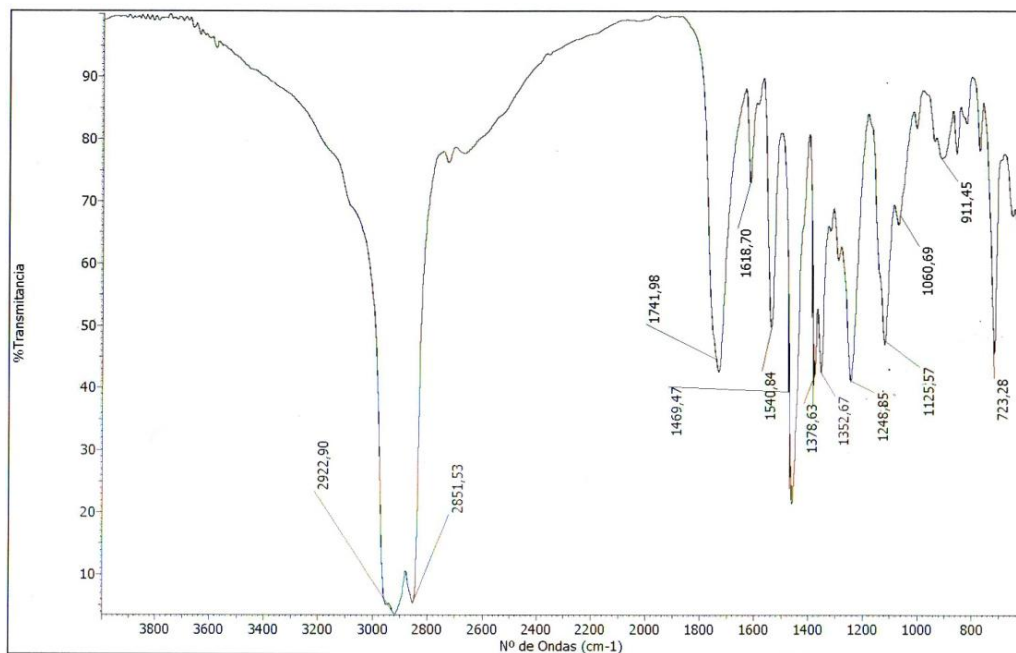


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C16 H29 N2 O S	297.199512	0.687964	2.314812	3.5
C12 H29 N2 O6	297.202013	-1.813436	-6.101721	-0.5

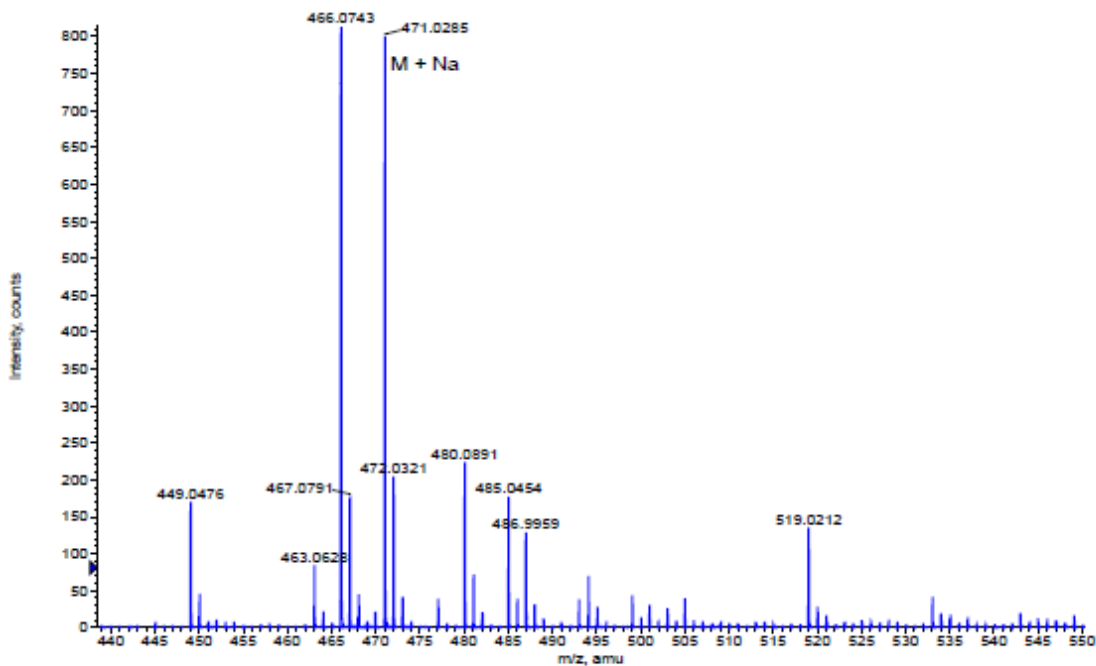
- Ácido di(3-nitrobenzoil)-L-tartárico (139)

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz)RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 50 MHz)

IR

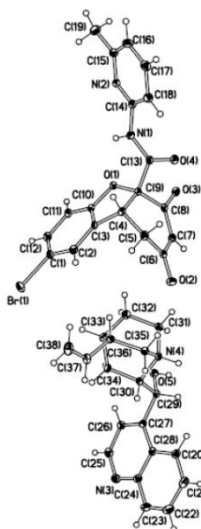


HRMS



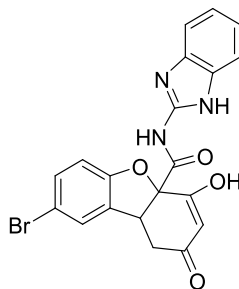
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C18 H12 N2 O12 Na	471.028245	0.254704	0.540739	13.5
C32 H7 O5	471.0288	-0.2999	-0.636691	29.5
C31 H4 N4 O Na	471.027732	0.768048	1.630575	31.5
C33 H3 N4 O	471.030137	-1.637212	-3.47582	34.5
C15 H11 N4 O14	471.026628	1.872148	3.974591	12.5
C30 H8 O5 Na	471.026395	2.10536	4.469703	26.5
C20 H11 N2 O12	471.030651	-2.150556	-4.565655	16.5
C27 H7 N2 O7	471.024777	3.722804	7.903555	25.5
C23 H12 O10 Na	471.032268	-3.768	-7.999507	17.5
C13 H12 N4 O14 Na	471.024223	4.277408	9.080986	9.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento de la sal del compuesto (+)- **149** y cinconidina

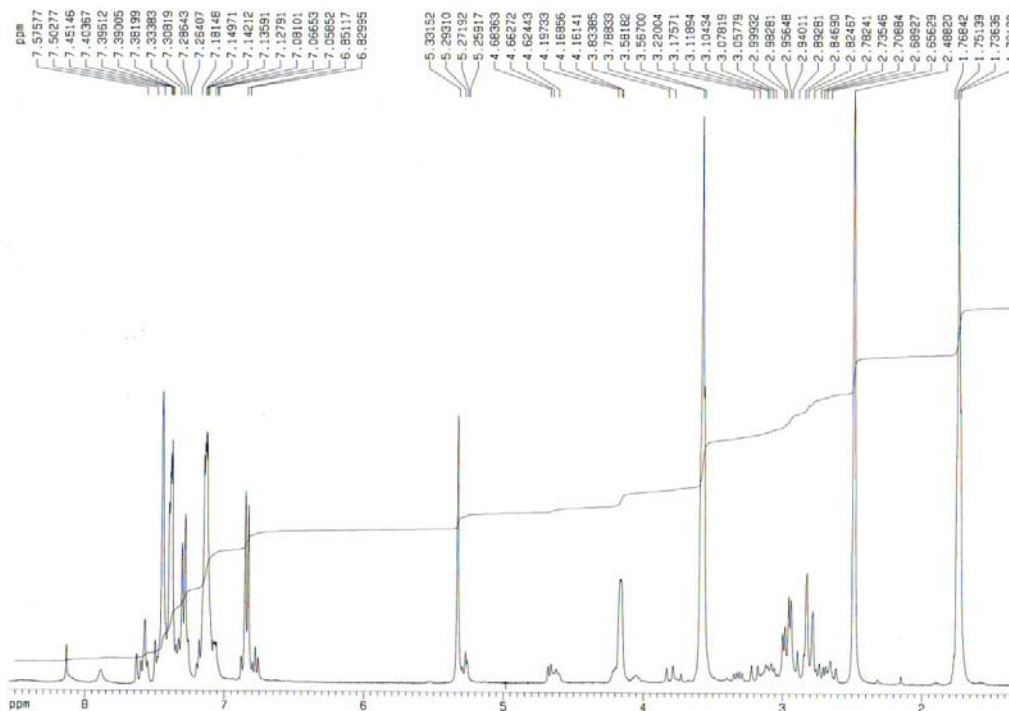


Fórmula molecular	C ₃₈ H ₃₇ N ₄ O ₅ Br	
Peso molecular	709,63	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁	
Dimensiones de la celda	a = 14,8051 (8) Å b = 6,2539 (3) Å c = 17,8406 (9) Å	α = 90,00 ° β = 90,868 (3) ° γ = 90,00 °
Volumen	1651,66 (15) Å ³	
Z; Densidad calculada	2; 1,427 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2,113 mm ⁻¹	
F(000)	736	
Tamaño del cristal	0,10 x 0,08 x 0,04 mm	
Rango de θ	2,99 – 67,02 °	
Índices h, k, l	-17 ≤ h ≤ 16, -6 ≤ k ≤ 7, -21 ≤ l ≤ 20	
Reflexiones recogidas/observadas	11582/4119 R _{int} = 0,0669	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4119/1/435	
Bondad de ajuste en F ²	1,093	
Factores finales de acuerdo [$ I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0,0442, ωR ₂ = 0,0993	
Factores de acuerdo (todos los datos)	R ₁ = 0,0563, ωR ₂ = 0,1059	
Mayor diferencia pico y agujero	0,292 y -0,443	

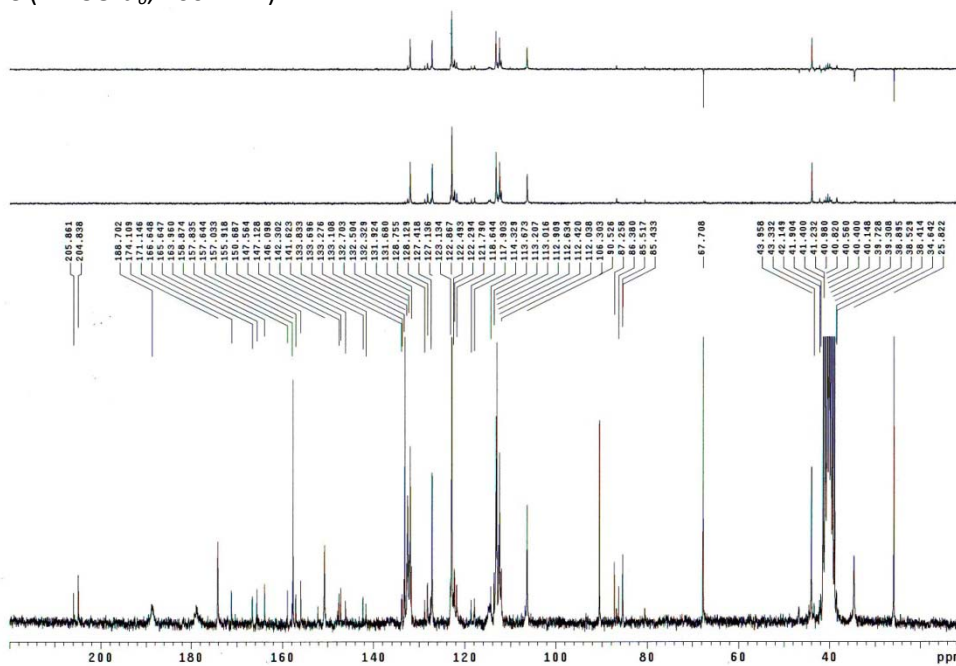
-N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrobencod[b,d]furan-4a-carboxamida



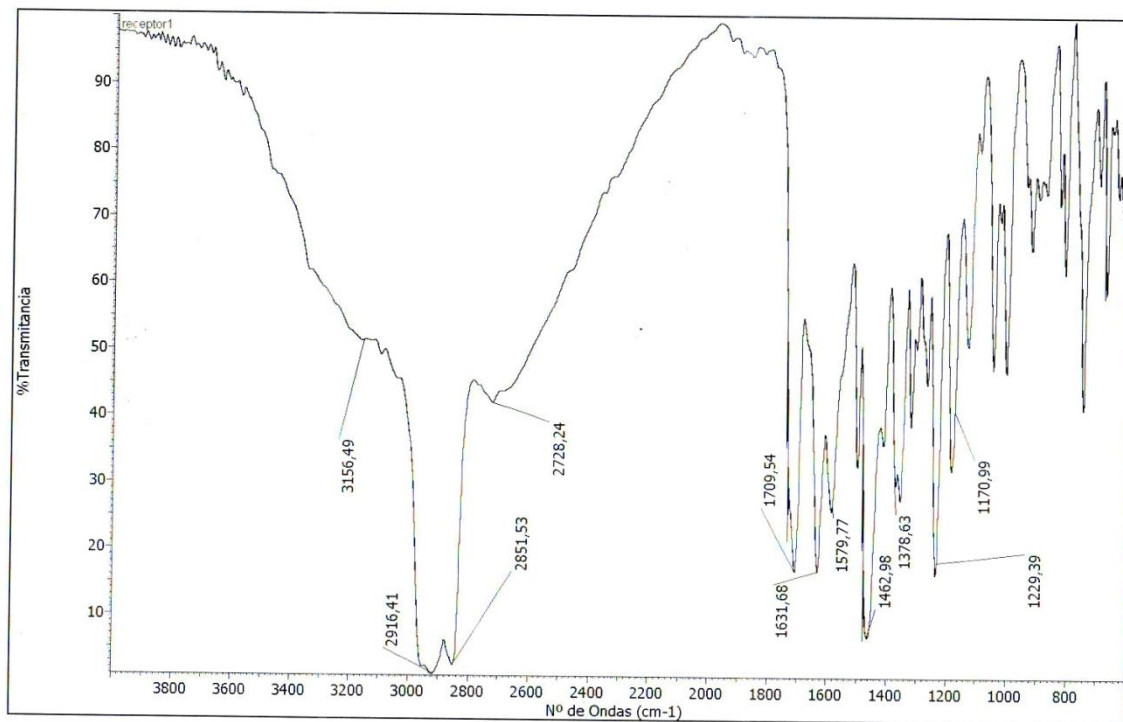
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)



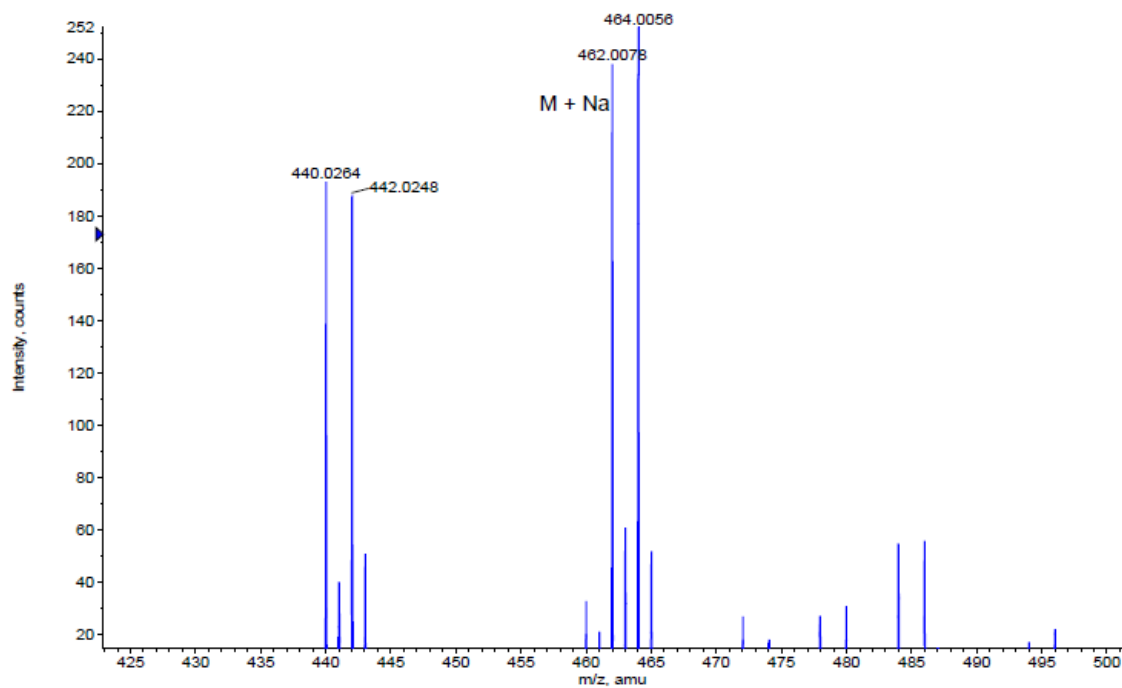
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz)



IR

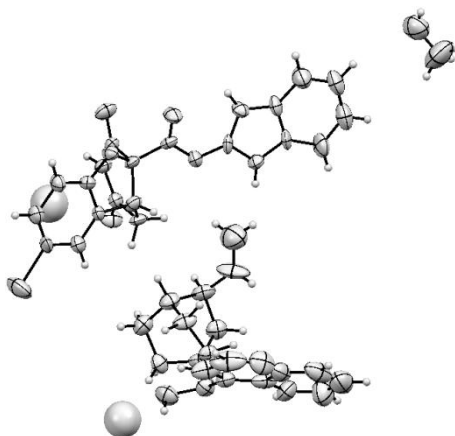


HRMS



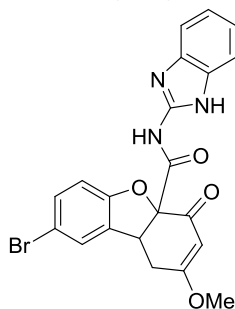
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C22 H13 N3 O4 Br	462.008394	-0.593624	-1.284877	17.5
C20 H14 N3 O4 Na Br	462.005988	1.811636	3.921219	14.5
C25 H14 N O2 Na Br	462.010011	-2.211068	-4.785775	18.5
C17 H13 N5 O6 Br	462.004371	3.42908	7.422117	13.5
C13 H18 N3 O9 Na Br	462.011862	-4.061724	-8.791452	5.5
C27 H13 N O2 Br	462.012416	-4.616328	-9.991871	21.5

Estructura de rayos X, datos cristalográficos y de refinamiento de la sal compuesto (+)-**182** y cinconidina

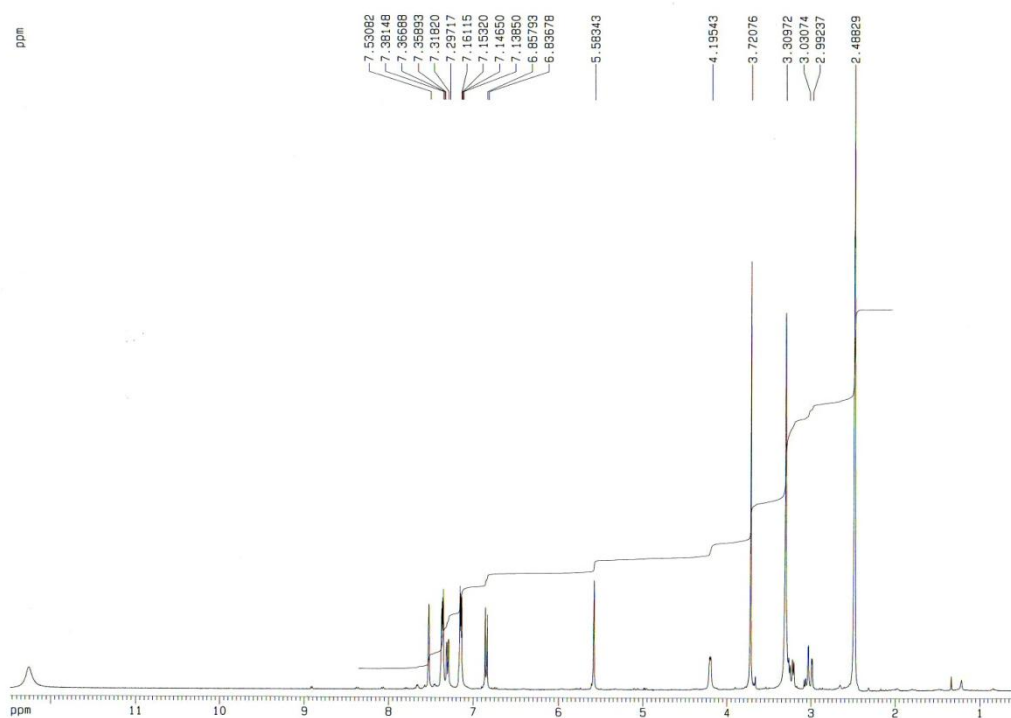


Fórmula molecular	C ₃₉ H ₃₆ N ₅ O ₅ Br, CH ₃ OH, 2 x H ₂ O.	
Peso molecular	797,67	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁ /n	
Dimensiones de la celda	a = 14,7725 (17) Å	α = 90,00 °
	b = 11,1943 (12) Å	β = 117,831 (8) °
	c = 15,222 (2) Å	γ = 90,00 °
Volumen	2226,0 (5) Å ³	
Z; Densidad calculada	2; 1,190 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,682 mm ⁻¹	
F(000)	826	
Tamaño del cristal	-	
Rango de θ	3,28 – 66,83 °	
Índices h, k, l	-15 ≤ h ≤ 17, -13 ≤ k ≤ 10, -16 ≤ l ≤ 18	
Reflexiones recogidas/observadas	8628/4542 R _{int} = 0,1011	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4542/2/481	
Bondad de ajuste en F ²	1,112	
Factores finales de acuerdo [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R ₁ = 0,1186, ωR ₂ = 0,3430	
Factores de acuerdo (todos los datos)	R ₁ = 0,1623, ωR ₂ = 0,3711	
Mayor diferencia pico y agujero	1,098 y -0,527	

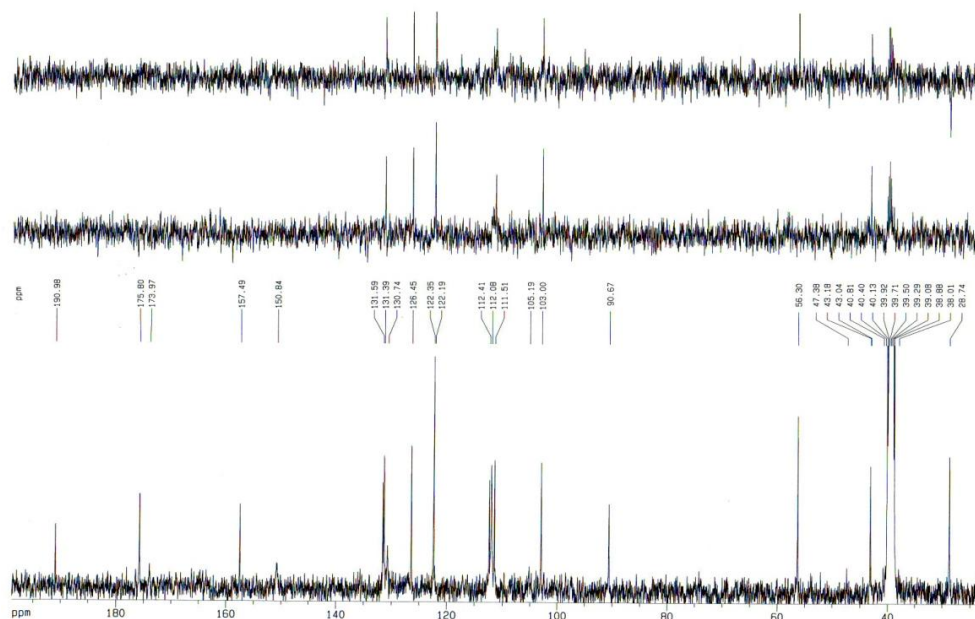
- *N*-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-bromo-2-metoxi-4-oxo-1,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (185)



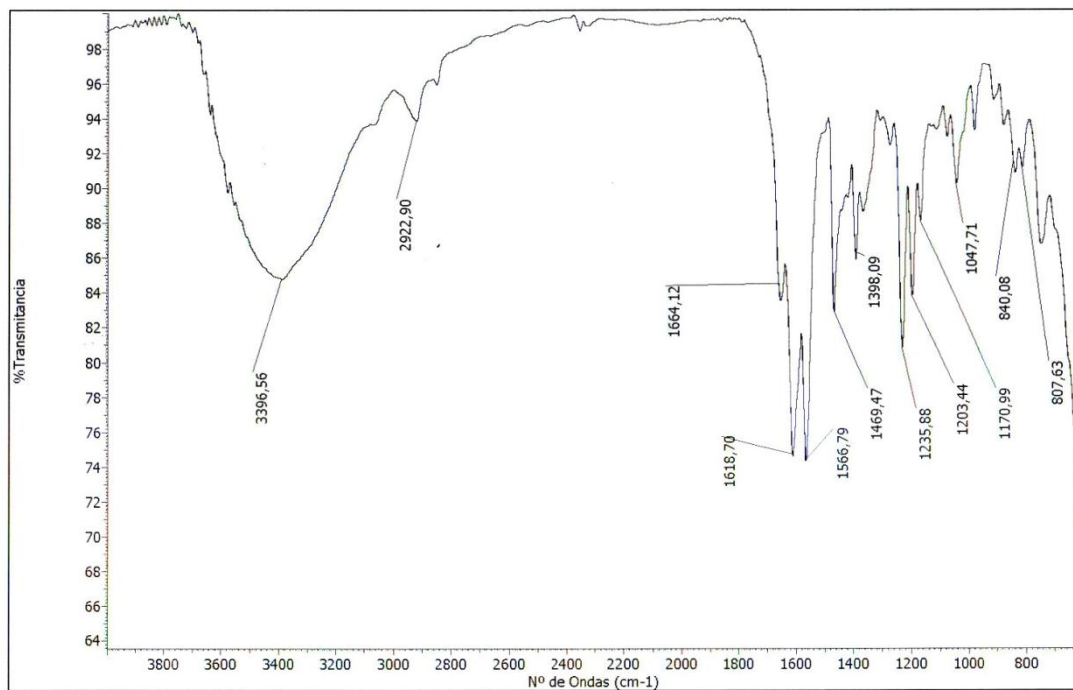
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz)



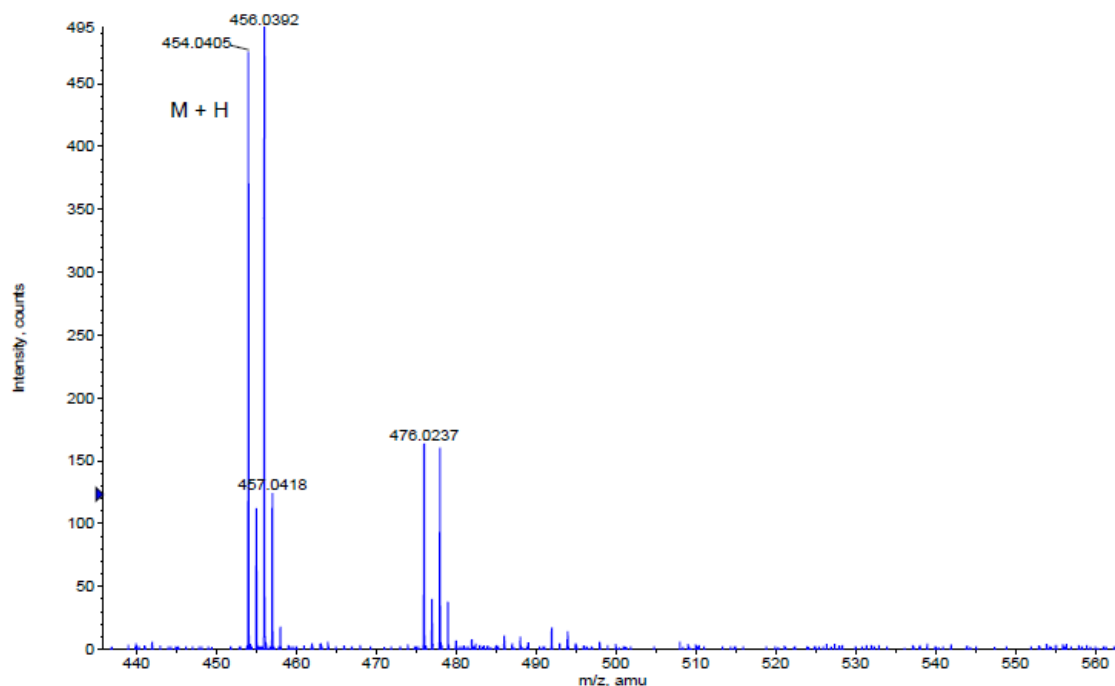
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz)



IR

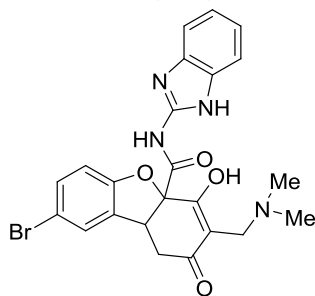


HRMS

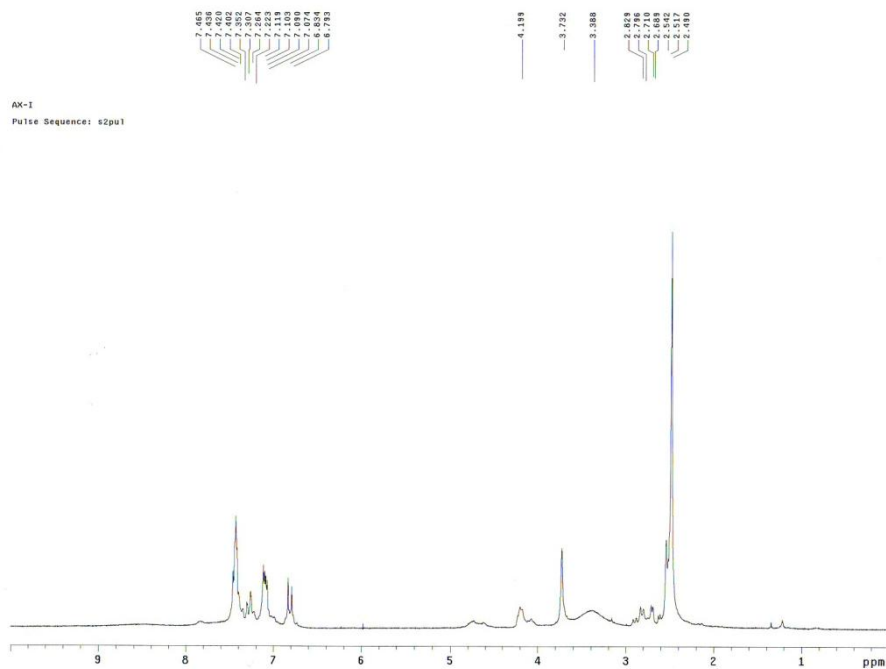


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C21 H17 N3 O4 Br	454.039694	0.806216	1.775646	14.5
C24 H18 N O2 Na Br	454.041311	-0.811228	-1.786684	15.5
C12 H22 N3 O9 Na Br	454.043162	-2.661884	-5.862651	2.5
C19 H18 N3 O4 Na Br	454.037289	3.211476	7.073096	11.5
C26 H17 N O2 Br	454.043716	-3.216488	-7.084135	18.5

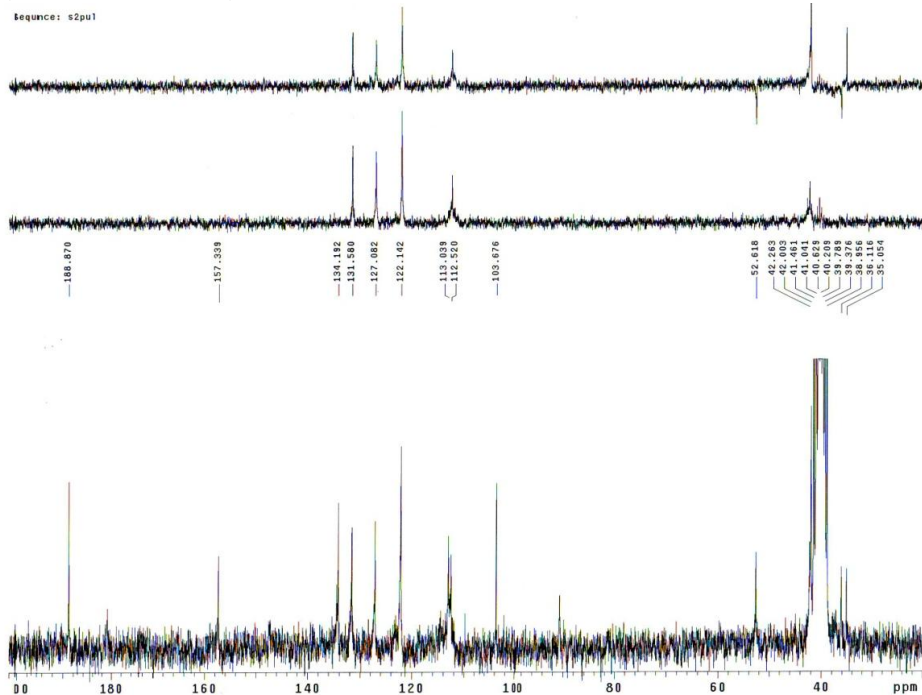
- ***N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (186)**



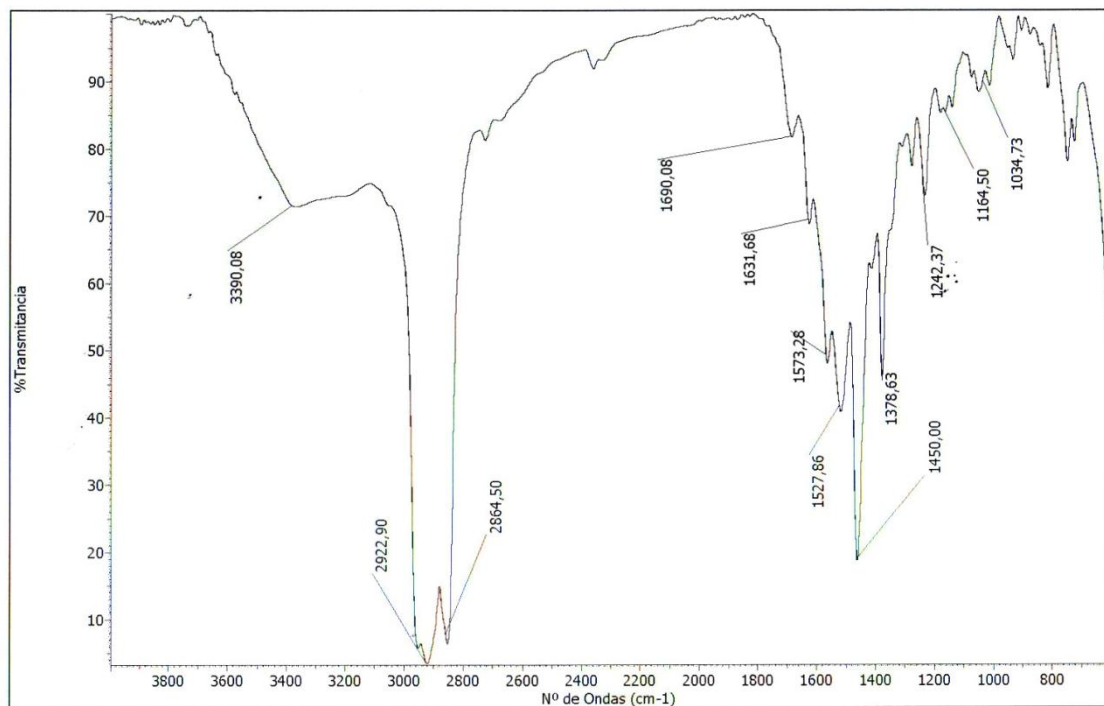
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz)



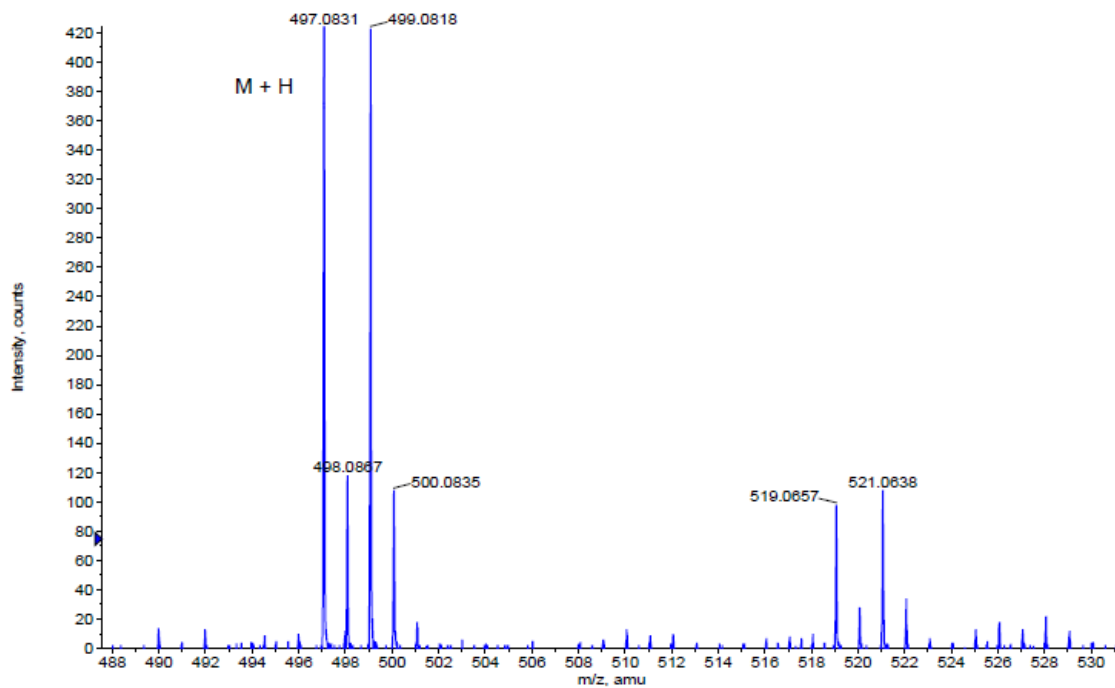
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz)



IR

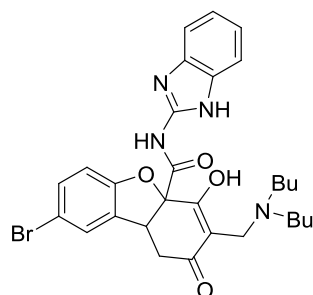


HRMS

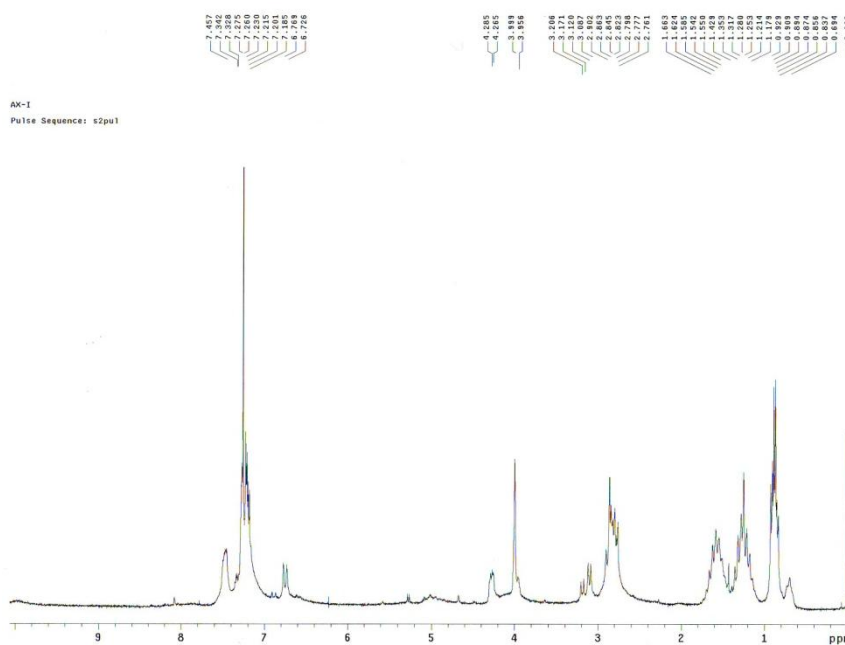


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C26 H23 N2 O2 Na Br	497.08351	-0.410436	-0.825688	15.5
C23 H22 N4 O4 Br	497.081893	1.207008	2.428179	14.5
C14 H27 N4 O9 Na Br	497.085361	-2.261092	-4.548715	2.5
C22 H26 O8 Br	497.080556	2.54432	5.118495	9.5
C28 H22 N2 O2 Br	497.085916	-2.815696	-5.664431	18.5
C21 H23 N4 O4 Na Br	497.079488	3.612268	7.266922	11.5
C31 H23 Na Br	497.087533	-4.43314	-8.918298	19.5
C16 H26 N4 O9 Br	497.087766	-4.666352	-9.387458	5.5
C20 H27 O8 Na Br	497.07815	4.94958	9.957238	6.5

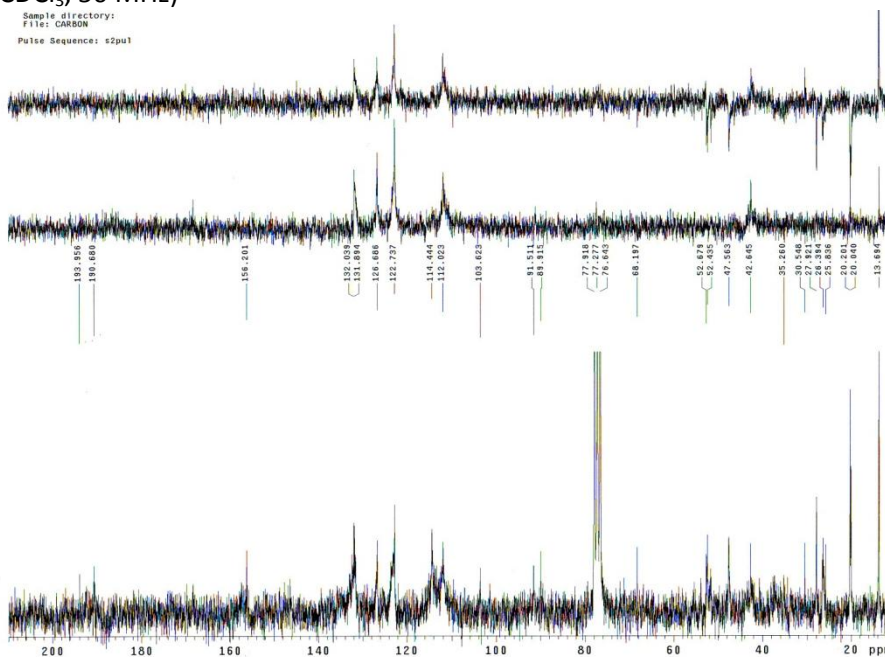
- ***N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-((dibutilamino)metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (187)**



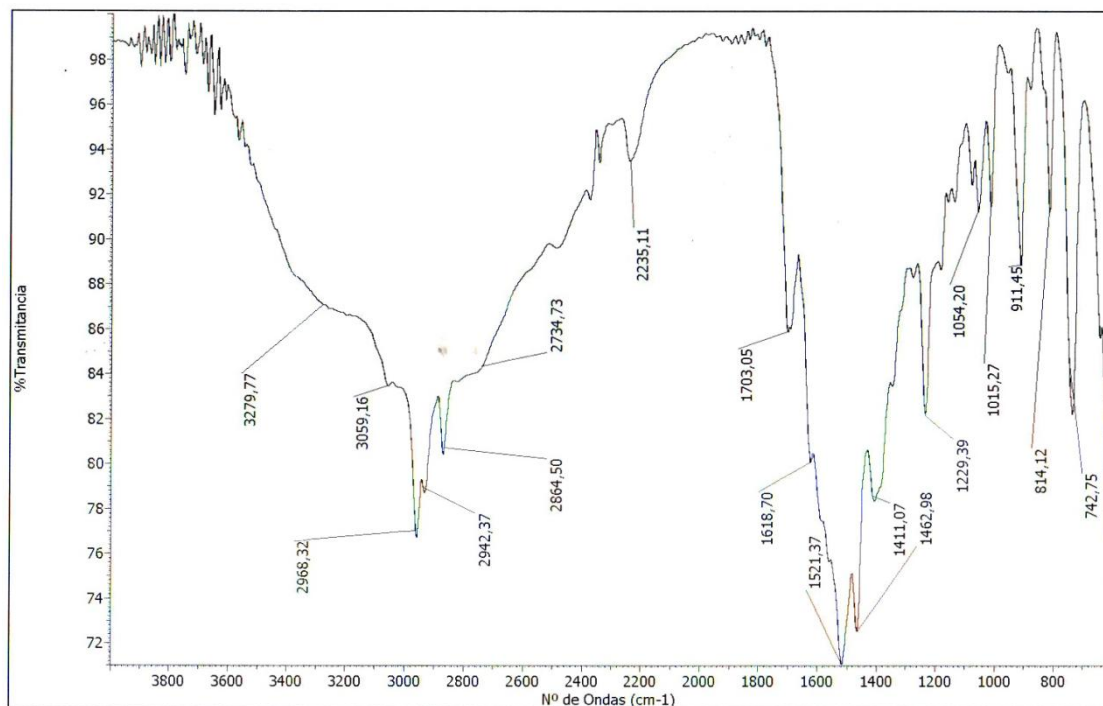
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz)



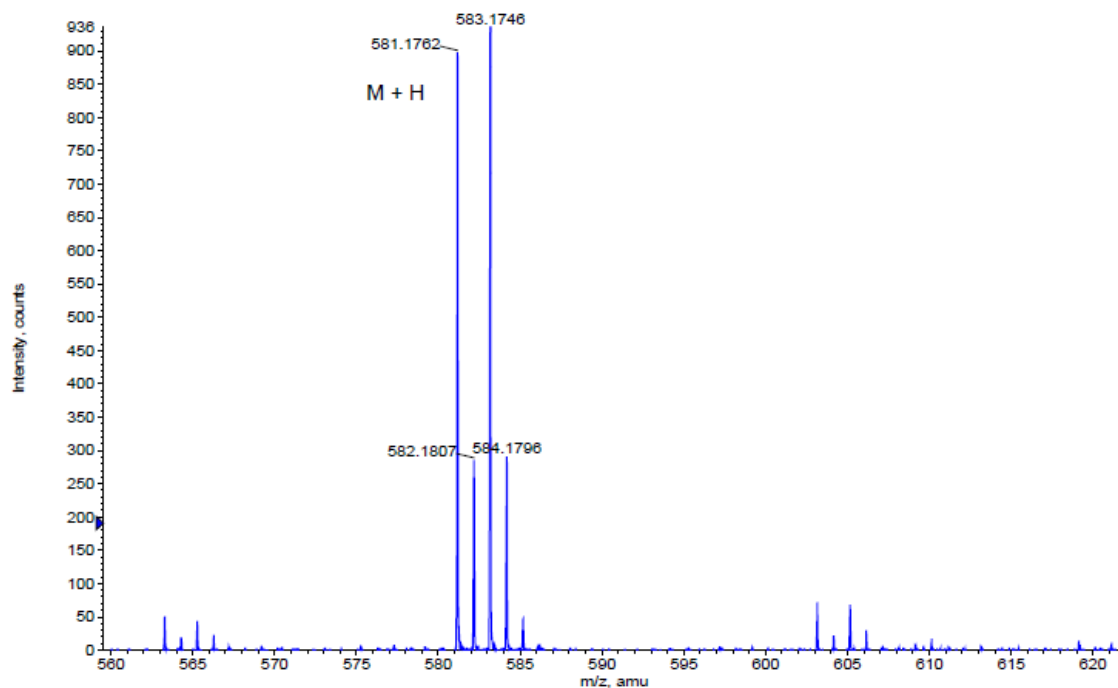
RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz)



IR

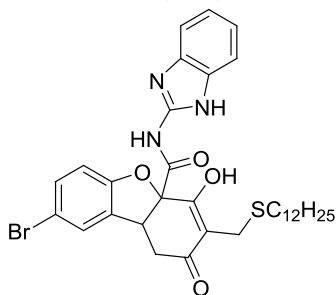


HRMS

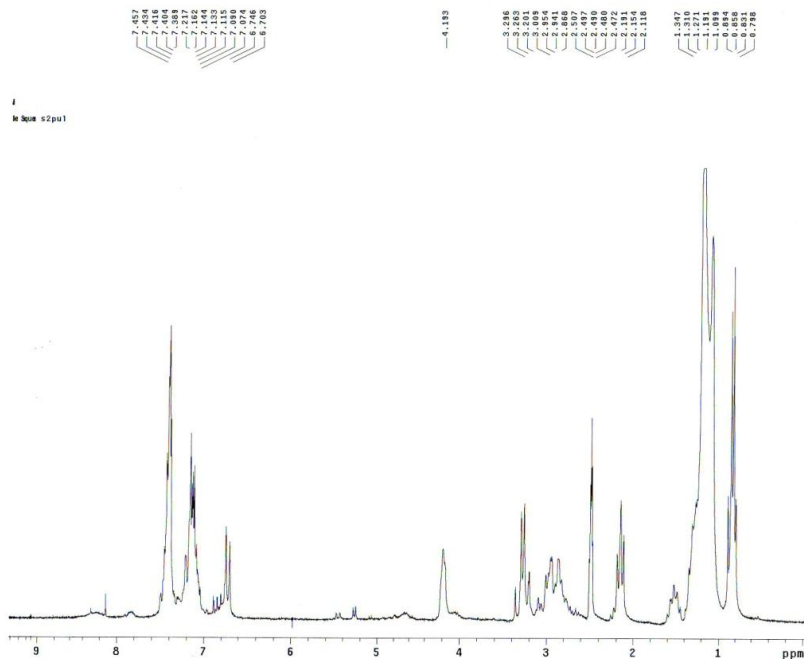


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₄ Br	581.175793	0.406528	0.699491	14.5
C ₃₂ H ₃₅ N ₂ O ₂ Na Br	581.177411	-1.210916	-2.083559	15.5
C ₂₈ H ₃₈ O ₈ Br	581.174456	1.74384	3.000533	9.5
C ₂₇ H ₃₅ N ₄ O ₄ Na Br	581.173388	2.811788	4.838094	11.5
C ₂₀ H ₃₉ N ₄ O ₉ Na Br	581.179262	-3.061572	-5.267885	2.5
C ₃₄ H ₃₄ N ₂ O ₂ Br	581.179816	-3.616176	-6.222162	18.5
C ₂₆ H ₃₉ O ₈ Na Br	581.172051	4.1491	7.139136	6.5
C ₃₇ H ₃₅ Na Br	581.181434	-5.23362	-9.005212	19.5
C ₂₂ H ₃₈ N ₄ O ₉ Br	581.181667	-5.466832	-9.406488	5.5
C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₁₀ Br	581.170433	5.766544	9.922186	5.5

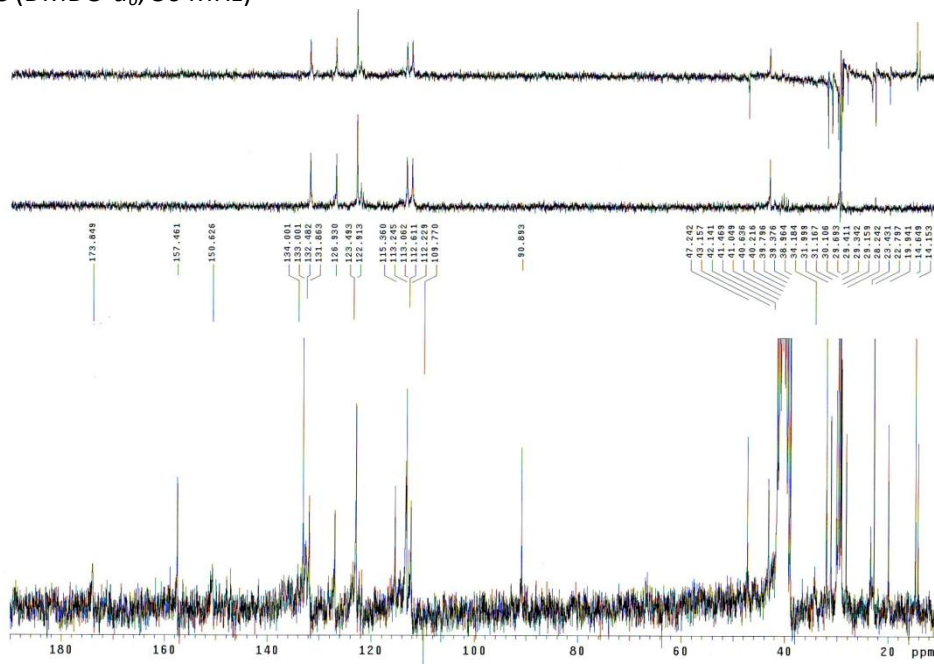
- ***N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-8-bromo-3-(dodeciltiometil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4a,9b-tetrahidrodibenzo[*b,d*]furan-4a-carboxamida (188)**



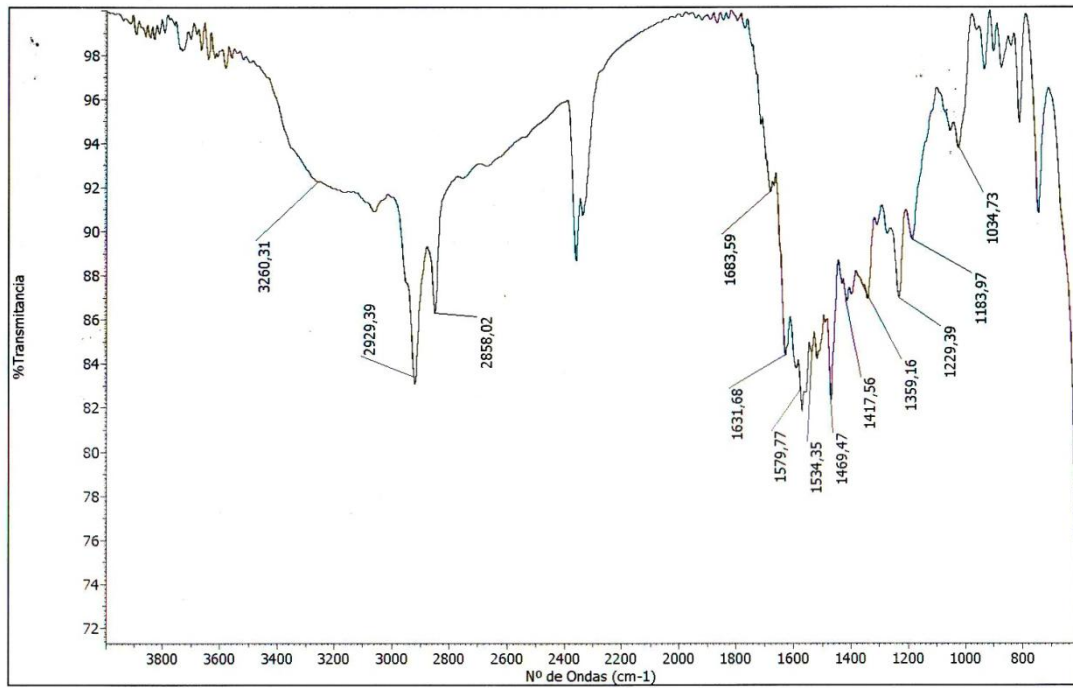
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz)



RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz)



IR



MS

